

**Chronische Inflammation im Alter als ein
Risikofaktor der Atherosklerose und der
präventive Effekt eines aktiven Lebensstils**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Größer, Vincent Walter aus Gießen

Gießen 2024

**Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-
Liebig-Universität Gießen**

Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik I
Kardiologie und Angiologie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Gießen

Gutachter: PD Dr. Pascal Bauer

Gutachter: Prof. Dr. Karsten Krüger

Tag der Disputation: 04.11.2024

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	6
1.1	Kardiovaskuläre und Immun-Alterung	7
1.1.1	Immunseneszenz und Inflammaging	13
1.2	Kardiovaskuläre Erkrankungen	19
1.2.1	Risikofaktoren für die Entwicklung einer Atherosklerose	21
1.2.2	Pathogenese der Atherosklerose und die Bedeutung des Immunsystems	29
1.2.3	Die Rolle des Endothels	31
1.2.4	Atherosklerose – Grundzüge der Diagnostik	33
1.2.5	Atherosklerose – Grundzüge der Therapie und Prävention	39
1.2.6	Inflammatorische Biomarker	41
1.3	Einfluss körperlicher Aktivität auf die Gesundheit	52
1.3.1	Einfluss körperlicher Aktivität auf die kardiovaskuläre Gesundheit	55
1.3.2	Kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und Gesundheit	60
1.3.3	Einfluss körperlicher Aktivität auf Immunalterung und Inflammaging	62
1.4	Zielsetzung der Arbeit und Fragestellung	66
2.	Methoden und Materialien	71
2.1	Studiendesign	71
2.1.1	Studiendurchführung und -ablauf	74
2.1.2	Studienaufklärung	77
2.2	Kardiovaskuläre Diagnostik	78
2.2.1	Carotis-Sonografie	78

2.2.2	Transthorakale Echokardiografie	80
2.2.3	Nicht-invasive Gefäßdiagnostik	84
2.3	Erhebung anthropometrischer Daten	86
2.4	Sportmedizinische Diagnostik	87
2.4.1	Kardiopulmonaler Leistungstest	88
2.4.2	Schrittzähler	91
2.5	Labordiagnostik	91
2.5.1	Luminex Assay	95
2.6	Statistische Auswertung	98
3.	Ergebnisse	100
3.1	Studienpopulation	100
3.2	Anthropometrische Daten	102
3.2.1	Anthropometrische Daten - Gruppenunterschiede	103
3.3	Vaskuläre Funktionsparameter	105
3.3.1	Vaskuläre Funktionsparameter - Gruppenunterschiede	109
3.4	Echokardiografische Daten	112
3.4.1	Echokardiografische Daten - Gruppenunterschiede	115
3.5	Klinische Chemie	117
3.5.1	Klinische Chemie - Gruppenunterschiede	118
3.6	Inflammatorische Marker	119
3.6.1	Inflammatorische Marker - Gruppenunterschiede	124
3.7	Leistungs- und Aktivitätsdaten	127
3.7.1	Leistungs- und Aktivitätsdaten - Gruppenunterschiede	128

3.7.2	Leistungs- / Aktivitätsdaten und inflammatorische Marker	129
3.7.3	Leistungs- / Aktivitätsdaten und vaskuläre Funktion / Risikofaktoren	133
4.	Diskussion	141
4.1	Diskussion der Ergebnisse	144
4.1.1	Die Bedeutung inflammatorischer Biomarker	151
4.1.2	Körperliche Aktivität und Leistungsfähigkeit in der kardiovaskulären Prävention	163
4.2	Limitationen	177
4.3	Schlussfolgerung	181
5.	Zusammenfassung	185
6.	Summary	187
7.	Abkürzungsverzeichnis	190
8.	Abbildungsverzeichnis	194
9.	Tabellenverzeichnis	199
10.	Literaturverzeichnis	202
11.	Publikationsverzeichnis	228
12.	Danksagung	229
13.	Ehrenwörtliche Erklärung	231

1. Einleitung

Die Folgeerkrankungen der Atherosklerose, allen voran Herzinfarkt und Schlaganfall, gehören zu den häufigsten Todesursachen in der industrialisierten Welt (Frostegård, 2013). Physiologische Alterungsprozesse des kardiovaskulären Systems, aber insbesondere die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie und Diabetes, begünstigen die Entstehung der Atherosklerose (Nowak et al., 2018).

Auch das Immunsystem zeigt tiefgreifende Veränderungen mit dem Alter, was unter anderem mit einer basal erhöhten inflammatorischen Aktivität einhergeht. Man vermutet, dass diese Prozesse, die als Inflammaging bezeichnet werden, kausal an der Entstehung der Atherosklerose beteiligt sind und als eigenständige Risikofaktoren betrachtet werden können (Stojanovic et al., 2020).

Die Modifikation von Risikofaktoren und Verlangsamung von Alterungsprozessen sind entscheidend in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen (Magnussen et al., 2023; Nowak et

al., 2018). Regelmäßige körperliche Aktivität kann diese Prozesse beeinflussen und führt zur Reduktion der kardiovaskulären Mortalität (Nystoriak & Bhatnagar, 2018). Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen einem aktiven Lebensstil und den beschriebenen Alterungsprozessen sowie anderer Risikofaktoren und dem Auftreten subklinischer Atherosklerose ist Gegenstand dieser Arbeit.

1.1 Kardiovaskuläre und Immun-Alterung

Bereits im 17. Jahrhundert stellte der englische Arzt Thomas Sydenham die These auf: „A man is as old as his arteries“ (Der Mensch ist so alt wie seine Gefäße) (Weber & Mayer, 2020).

Im Laufe des Lebens unterliegt das kardiovaskuläre System komplexen Alterungsprozessen. Es kommt zu einer Abnahme der Gefäßelastizität bzw. der arteriellen Compliance (Jakovljevic, 2018), welcher mehrere strukturelle Veränderungen innerhalb der Tunica Media der Arterien zugrunde liegen. Eine Abnahme von Elastin-Fasern der Media sowie deren Fragmentation begünstigt die Anhäufung von

Kollagen-Fasern, welche um ein Vielfaches steifer sind (Duca et al., 2016). Die verminderte Elastizität, vor allem der großen herznahen Arterien, führt zu einem erhöhten systolischen Blutdruck und erklärt zu einem großen Teil die steigende Prävalenz arterieller Hypertonie im Alter. Der erhöhte Blutdruck wiederum beschleunigt im Sinne eines Circulus vitiosus die vaskuläre Alterung und den zunehmenden Elastizitätsverlust der Gefäße (Nowak et al., 2018).

Abbildung 1 zeigt den Zusammenhang von Blutdruck und arterieller Steifigkeit sowie die Mechanismen, die diese Prozesse beeinflussen.

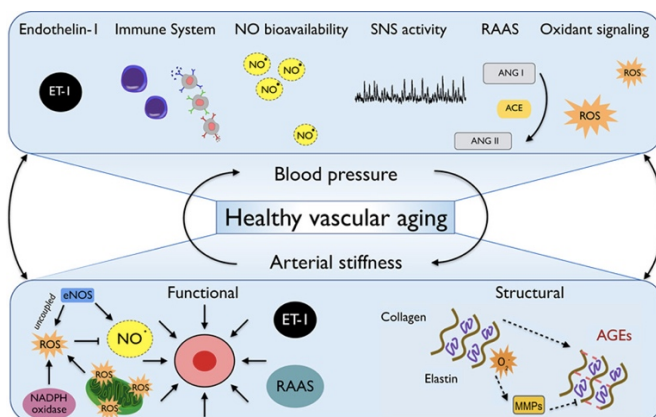


Abbildung 1: Vaskuläre Alterung und der Zusammenhang von Gefäßsteifigkeit und Blutdruck

Quelle: Nowak et al., 2018

NO = nitric oxide, ET-1 = endothelin-1, SNS = sympathetic nervous system, RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, MMPs = Matrix Metalloproteinasen, AGEs = advanced glycation end products, ANG = Angiotensin, ACE = angiotensin-converting enzyme, eNOS = endotheliale NO Synthase, ROS = reactive oxygen species

Die physiologischen Alterungsprozesse, die vor allem die Elastinfasern in der Tunica media betreffen, müssen von pathologischen Veränderungen wie der Atherosklerose, bei der zunächst das Gefäßendothel und die Intima betroffen sind, unterschieden werden. Dennoch steigt im Zuge des physiologischen vaskulären Alterungsprozesses auch das Risiko für die Entwicklung einer Atherosklerose, weswegen das Alter als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor anerkannt ist (Lakatta & Levy, 2003). Es besteht ein klarer Zusammenhang zwischen der Steifigkeit des arteriellen Systems und der Entwicklung atherosklerotischer Veränderungen (van Popele et al., 2001). Darüber hinaus nimmt nicht nur das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen selbst zu, sondern, durch die veränderte Mikrozirkulation, auch das Risiko für die

Manifestation von Nierenerkrankungen, Augenerkrankungen sowie des Morbus Alzheimer (Ungvari et al., 2018).

Neben den strukturellen Veränderungen der Gefäßwand, oxidativem Stress, mitochondrialer Dysfunktion, epigenetischen Faktoren und zellulärer Seneszenz wird die Gefäßalterung maßgeblich durch chronisch inflammatorische Prozesse beeinflusst (Ungvari et al., 2018). Ein weiterer Faktor ist die altersassoziierte Entwicklung endothelialer Dysfunktion, die die vaskuläre Alterung begünstigt, den Blutdruckanstieg verstärkt und somit das Risiko für die Entstehung einer Atherosklerose erhöht.

Auch das Herz zeigt Veränderungen und seine Kontraktilität nimmt mit steigendem Alter ab (Dong et al., 2020). Man kann eine Zunahme der linksventrikulären Wanddicke und eine verminderte früh-diastolische Füllung des linken Ventrikels im Alter beobachten, was zu einer kompensatorisch verstärkten atrialen Kontraktion führt (Dai et al., 2012). Die verstärkte Vorhofkontraktion mit

resultierender atrialer Hypertrophie erhöht unter anderem das Risiko für Vorhofflimmern (Dai et al., 2012). Linksventrikuläre Hypertrophie und diastolische Dysfunktion werden zudem durch eine nachlassende Windkesselfunktion der Aorta im Alter weiter begünstigt, was den Zusammenhang zwischen vaskulären und kardialen Alterungsprozessen verdeutlicht (Mottram et al., 2005).

Ähnlich wie das kardiovaskuläre System unterliegt auch das Immunsystem Alterungsprozessen, die man als Immunseneszenz bezeichnet. Die Immunseneszenz ist charakterisiert durch Veränderungen der Subpopulationen verschiedener Immunzellen und der Veränderung von Immunfunktionen (Vicente et al., 2016), welche schwerwiegende klinische Auswirkungen haben können (Yousefzadeh et al., 2021). Dies zeigt sich beispielsweise in der erhöhten Infektanfälligkeit älterer Menschen oder der abgeschwächten Wirksamkeit von Impfstoffen (Crooke et al., 2019). Es werden Assoziationen zwischen maladaptiven Veränderungen des Immunsystems und der

Entwicklung chronisch degenerativer Erkrankungen, insbesondere des kardiovaskulären Systems, diskutiert (Pantsulaia et al., 2016). Auch ein Zusammenhang zu neurodegenerativen Erkrankungen (Chee & Solito, 2021) und malignen Neubildungen wird vermutet (Lian et al., 2020).

Man geht heute davon aus, dass die Alterungsprozesse des Menschen nur zu einem Teil genetisch determiniert sind. Es sind beispielsweise genetische Polymorphismen bekannt, die mit Langlebigkeit assoziiert sind (Wheeler & Kim, 2011). Eine entscheidendere Rolle in der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und der Beschleunigung von Alterungsprozessen spielen jedoch Umwelteinflüsse. Außerdem ist bekannt, dass durch Lebensstilinterventionen wie körperlicher Aktivität oder Kalorienrestriktion der Alterungsprozess verlangsamt und somit die Lebenserwartung erhöht werden kann (Karol, 2009; Campisi et al., 2019).

In den westlichen Industrienationen steigt die Lebenserwartung der Menschen stetig an. Es ist

anzunehmen, dass sich bis in das Jahr 2050 die Zahl der über 80-Jährigen im Vergleich zu 2015 weltweit verdreifacht haben wird (United Nations, 2015). Vor diesem Hintergrund erscheint ein tiefgreifendes Verständnis für die Mechanismen des menschlichen Alterns und deren Beeinflussung von herausragender Bedeutung.

1.1.1 Immunseneszenz und Inflammaging

Der Begriff Immunsystem leitet sich vom lateinischen Wort *immunis* ab und bedeutet frei bzw. unberührt. Es dient der Abwehr vor fremden Substanzen oder Lebewesen und schützt so die Integrität des Organismus (Horn, 2015: 621).

Alle Bereiche des zellulären Immunsystems durchlaufen vielfältige Veränderungen im Laufe des Lebens. Die Gesamtzahl der T-Lymphozyten bleibt bis ins Alter nahezu konstant, es kommt jedoch zu einer beträchtlichen Verschiebung der unterschiedlichen Subpopulationen. Während die Anzahl der CD8⁺ T-Zellen (CD = Cluster of Differentiation) mit steigendem Alter zunimmt, kommt es zu einer Verringerung der CD4⁺ Zellen,

was zur Verringerung der CD4⁺/CD8⁺-Ratio führt (Despeghel et al., 2021). Über die Rezeptoren CD4 und CD8 wird der Kontakt zwischen antigenpräsentierenden Zellen und T-Zellen vermittelt. Außerdem werden die T-Zellen anhand dessen in CD4⁺ T-Zellen, bzw. T-Helferzellen sowie CD8⁺ T-Zellen, bzw. zytotoxische T-Zellen, unterteilt (Horn, 2015: 642). Die CD4⁺/CD8⁺-Ratio zeigt die Balance der beiden Subgruppen an und ist entscheidend für eine normale Immunfunktion (C. Zhu et al., 2023).

Mit steigendem Alter zeigt sich eine Abnahme naiver T-Zellen zu Gunsten einer Anhäufung differenzierter T-Zellen (Montecino-Rodriguez et al., 2013). Diese Veränderungen sind vor allem die Folge der Thymusinvolution (Thomas et al., 2020). Außerdem begünstigt eine chronische Antigen-Stimulation im Laufe des Lebens, und insbesondere eine Infektion mit dem humanen Zytomegalievirus, die Veränderungen der T-Zell Populationen (Crooke et al., 2019).

Auf zellulärer Ebene ist Alterung durch die Akkumulation senszenter Zellen charakterisiert, die sich im irreversiblen Zellzyklusarrest befinden (Stojanovic et al., 2020). Es gibt verschiedene Stimuli, die zelluläre Seneszenz begünstigen. Hierzu zählen eine kritische Telomerverkürzung, Onkogenaktivierung, epigenetische Veränderungen, mitochondriale Dysfunktion und die Exposition gegenüber damage associated molecular patterns (DAMP) (Ferrucci & Fabbri, 2018).

Außerdem produzieren seneszente Zellen vermehrt inflammatorische Zytokine – man spricht vom Senescent-Associated Secretory Phenotype (Li et al., 2020). Mit zunehmendem Alter kann häufig ein basal erhöhtes Entzündungslevel beobachtet werden. In der Literatur wird dieses Phänomen als „Inflammaging“ beschrieben (Franceschi et al., 2018). Es handelt sich um eine sterile Inflammation in Abwesenheit von Krankheitserregern (Thomas et al., 2020). Akute Entzündungen sind physiologische Reaktionen auf Gewebeerletzungen oder das Eindringen von Pathogenen. Kommt es jedoch zu

einer chronischen Entzündung, kann das den Organismus schädigen (Rea et al., 2018). Diese Konstellation ist zudem charakteristisch für altersassoziierte Erkrankungen (Rea et al., 2018).

Das Inflammaging ist durch eine Dysbalance von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen gekennzeichnet. Zytokine sind Polypeptide, die als Botenstoffe des Immunsystems fungieren und von einer Vielzahl von Zellen produziert werden. Man unterscheidet verschiedene Gruppen von Zytokinen, zu denen Interleukine (IL), Interferone (IFN), Chemokine, Wachstumsfaktoren und Tumornekrosefaktoren (TNF) zählen (Fatkhullina, et al., 2017). Das Inflammaging ist charakterisiert durch erhöhte systemische Level inflammatorischer Biomarker, wie IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, IL-18, IFN- α , IFN- β , TGF- β (transforming growth factor β) und TNF- α sowie CRP (C-reaktives Protein) (Ferrucci & Fabbri, 2018).

Bestimmte Lebensstilfaktoren, vor allem Übergewicht bzw. eine dauerhaft erhöhte Energieaufnahme, sind eng mit den genannten

Mechanismen verbunden. Adipozyten, vor allem des viszeralen Fettgewebes, triggern und akzelerieren ebenfalls Entzündungsprozesse (Ferrucci & Fabbri, 2018). Diese metabolisch induzierte Inflammation bezeichnet man als Metaflammation (Kuryłowicz & Kózniewski, 2020). In diesem Zusammenhang scheint auch eine Veränderung des Mikrobioms des Darms, also der Gesamtheit der Mikroorganismen, die den Darm besiedeln, das Immunsystem zu beeinflussen und systemische Inflammation zu begünstigen. Mit zunehmendem Alter kann eine Zunahme bestimmter Bakterienstämme beobachtet werden, die mit erhöhten Leveln proinflammatorischer Zytokine assoziiert sind (Ferrucci & Fabbri, 2018).

Weitere Mechanismen, die die Veränderungen im Rahmen des Inflammaging begünstigen, sind mitochondriale Dysfunktion, oxidativer Stress, chronische Infektionen, gestörte Autophagozytose und unter anderem daraus resultierende Aktivierung des NLR3 (NLR family pyrin domain containing 3) Inflammasoms (Ferrucci & Fabbri, 2018). Inflammasome sind Multiproteinkomplexe,

die aus einem Sensorprotein, einem Adapterprotein und einer Effektorcaspase bestehen (Rathinam & Fitzgerald, 2016). Beispielsweise wird durch das NLRP3 Inflammasom über eine Aktivierung der Caspase-1 die Sekretion von IL-1 und IL-18 vermittelt (Ferrucci & Fabbri, 2018).

Inflammaging ist mit dem Auftreten zahlreicher chronischer Erkrankungen assoziiert (Franceschi et al., 2018; Ferrucci & Fabbri, 2018; Thomas et al., 2020). Ein chronisch erhöhtes Entzündungslevel ist zudem kausal an der Entstehung und Progression einer Atherosklerose beteiligt (Libby, 2021a; Rea et al., 2018; Ferrucci & Fabbri, 2018). Abbildung 2 illustriert, welche Mechanismen ihren Beitrag zum Inflammaging leisten und wie dies die Entstehung einer Atherosklerose begünstigt.

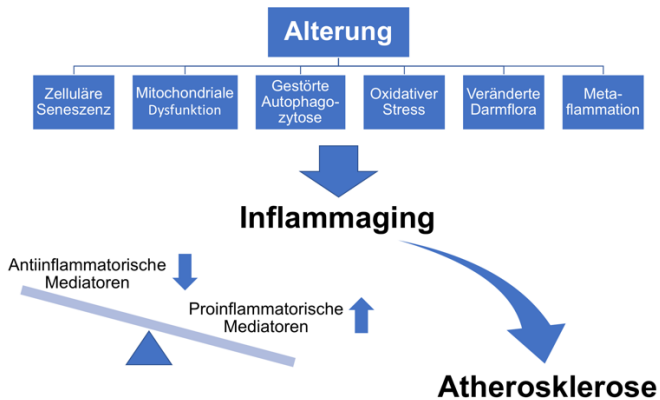


Abbildung 2: Der Zusammenhang von Alterung, Inflammaging und Atherosklerose-Entstehung Quelle: Eigene Abbildung

1.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Erkrankungen des kardiovaskulären Systems stellen die Hauptursache für Mortalität und Morbidität in der industrialisierten Welt dar (Lacy et al., 2021). Herz-Kreislaufkrankungen sind für 34 % aller Todesfälle in Deutschland verantwortlich (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2023). Zudem belasten sie die Wirtschaft durch Kosten für das Gesundheitswesen und die Pflege sowie Produktivitätsausfall, weshalb sie auch aus

volkswirtschaftlicher Perspektive von besonderer Bedeutung sind (Timmis et al., 2022).

Die Atherosklerose ist dabei für die meisten kardiovaskulären Todesfälle ursächlich (Frostegård, 2013). Sie ist primär durch strukturelle Veränderungen der Intima gekennzeichnet, die letztlich zur Bildung atherosklerotischer Plaques führen (Camaré et al., 2017). Diese Plaques können im Verlauf zu einer zunehmenden Stenosierung des Gefäßes führen und damit, durch den verminderten Blutfluss, die Hypoxie der nachgeschalteten Organe bedingen. Außerdem können atherosklerotische Plaques rupturieren und damit einen akuten thrombotischen Verschluss des Gefäßes bedingen. Klinisch wird dies dann beispielsweise als Myokardinfarkt oder Schlaganfall apparent, den häufigsten Todesursachen weltweit (Wolf & Ley, 2019).

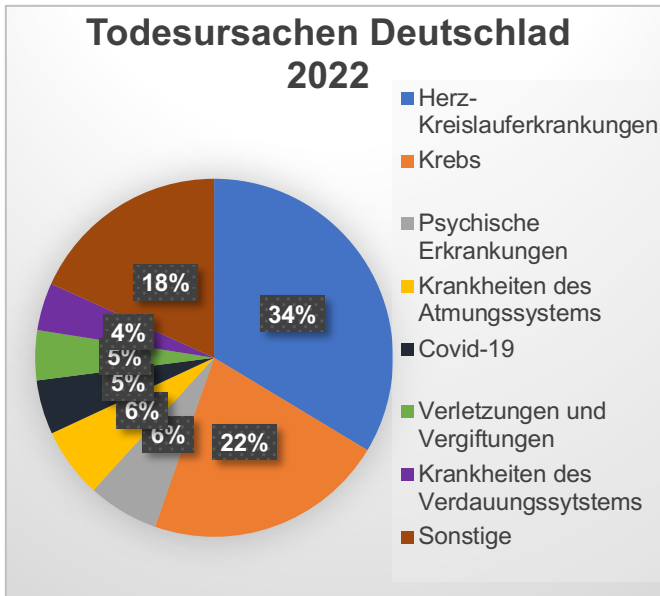


Abbildung 3: Todesursachenstatistik Deutschland 2022
 Quelle: Eigene Abbildung, Daten entnommen aus:
 (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2023)

1.2.1 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Atherosklerose

Es sind viele Faktoren bekannt, die mit einem gehäuften Auftreten von Atherosklerose assoziiert sind. Ein Großteil dieser Faktoren ist durch Veränderungen des Lebensstils beeinflussbar und daher von großem Interesse im Rahmen der

Prävention (Rafieian-Kopaei et al., 2014; Magnussen et al., 2023). Die Bedeutung der wichtigsten Risikofaktoren ist im Folgenden erläutert.

a. Alter

Das Alter gilt als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Atherosklerose. Die physiologischen Alterungsprozesse des Gefäßsystems sind, wie bereits beschrieben, zwar von den pathologischen Prozessen im Rahmen der Atherogenese abzugrenzen, dennoch begünstigen sie diese. Die zunehmende zelluläre Seneszenz im Alter ist eng mit der Entwicklung atherosklerotischer Veränderungen assoziiert (Wang & Bennett, 2012). Die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen zeigt einen starken Anstieg mit dem Alter. Die American Heart Association gibt sie in den USA mit ca. 40 % in der Altersgruppe von 40-59 Jahre an, wobei sie in der Gruppe der über 80-jährigen bei ca. 86 % liegt, was die Rolle des Alters als Risikofaktor unterstreicht (Rodgers et al., 2019).

b. Geschlecht

Männer entwickeln durchschnittlich früher Atherosklerose bedingte Erkrankungen als Frauen (Man et al., 2020). Nach der Menopause steigt jedoch auch bei Frauen die Inzidenz und gleicht sich zunehmend der der Männer an (Vakhtangadze et al., 2021). Ein postmenopausaler Anstieg des LDL (Low-Density Lipoprotein)-Cholesterins, des Blutdrucks sowie höhere Prävalenzen von Diabetes und Adipositas könnten das steigende Atherosklerose-Risiko teilweise erklären (Roeters van Lennep et al., 2023).

c. Arterielle Hypertonie

Arterielle Hypertonie ist definiert als erhöhter Blutdruck, der systolisch über 140 mmHg oder diastolisch über 90 mmHg liegt (Williams et al., 2018). Laut WHO leiden weltweit 1,28 Milliarden Menschen im Alter zwischen 30 und 79 Jahren an einer arteriellen Hypertonie und sie gilt als häufigster Grund für einen vorzeitigen Tod (World Health Organization, 2023). Die arterielle

Hypertonie ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Atherosklerose und beeinflusst diese direkt in allen Stadien, von der Entstehung früher Läsionen bis zur Plaqueruptur (Zaheer et al., 2016). Mit steigenden systolischen Blutdruckwerten erhöht sich das kardiovaskuläre Risiko, auch bereits unter der aktuell als Hypertonie definierten Blutdruckschwelle von 140 mmHg systolisch (Whelton et al., 2020). Im Gegenzug kann bei einer vorliegenden arteriellen Hypertonie bereits durch geringe Blutdrucksenkung das kardiovaskuläre Risiko deutlich gesenkt werden (Hardy et al., 2015).

d. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine Erkrankung, die durch gestörte Insulin-Produktion und / oder Wirkung zu chronischer Hyperglykämie führt (Kharroubi & Darwish, 2015). Laut WHO liegt ein Diabetes vor bei einer Nüchtern-Plasma-Glukose ≥ 126 mg/dl, einer Zufalls-Plasma-Glukose ≥ 200 mg/dl oder einem HbA1c (Hämoglobin A1c) $\geq 6,5$ %. Weltweit leiden aktuell 422 Millionen Menschen an Diabetes (World Health Organization, 2020). Das Risiko für eine

Vielzahl von Folgeerkrankungen erhöht sich, unter anderem gilt er als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Atherosklerose (Poznyak, Grechko, et al., 2020). Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache bei Menschen mit Diabetes dar und sie entwickeln diese knapp 15 Jahre früher als Menschen ohne Diabetes (Booth et al., 2006). Studien konnten bereits bei jungen Erwachsenen und Kindern mit Typ-1 Diabetes die frühe Entwicklung atherosklerotischer Gefäßveränderungen zeigen (Dahl-Jørgensen et al., 2005). Hyperglykämie, erhöhte LDL-Spiegel, oxidativer Stress und proinflammatorische Effekte sind Phänomene, die im Rahmen des Diabetes die Atherogenese begünstigen (Poznyak, Grechko, et al., 2020).

e. Rauchen

Rauchen ist einer der wichtigsten vermeidbaren Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Messner & Bernhard, 2014). Laut WHO ist das Rauchen für etwa 10 % aller Fälle kardiovaskulärer Erkrankungen weltweit verantwortlich (World Health

Organization, 2014). Es beeinflusst die Pathogenese der Atherosklerose vielfältig, indem es beispielsweise zu endothelialer Dysfunktion führt, systemisch inflammatorische Signale und prothrombotische Effekte auslöst (Messner & Bernhard, 2014).

f. Dyslipidämie

Als Dyslipidämie werden Fettstoffwechselstörungen bezeichnet, bei denen sich das Verhältnis unterschiedlicher Lipide im Blut verschiebt und es zur Abweichung der Normwerte für LDL-Cholesterin, HDL (High-Density-Lipoprotein)-Cholesterin und Triglyceride kommt (Pappan N & Rehman A, 2022). Lipoproteine, vor allem das LDL spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose (Rafieian-Kopaei et al., 2014), wobei die subendotheliale Akkumulation von LDL-Molekülen als zentraler Aspekt der Atherosklerose-Entstehung gilt. Ebenfalls erhöhte Triglycerid-Spiegel sind mit einem gesteigerten Atheroskleroserisiko assoziiert -

auch bei normwertigem LDL-Cholesterin (Talayero & Sacks, 2011).

g. Adipositas

Adipositas begünstigt die Entstehung von Atherosklerose durch die Induktion einer chronischen Inflammation (Henning, 2021). Pro Punktzunahme im Body-Mass-Index (BMI) oberhalb der Norm konnte eine Risikoerhöhung für die Entstehung einer Atherosklerose um 10 % gezeigt werden (Henning, 2021). Zudem ist eine Adipositas häufig mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren, wie zum Beispiel Bluthochdruck (Din-Dzietham et al., 2007) oder Dyslipidämie (Schröder et al., 2003) assoziiert.

h. Bewegungsmangel

Körperliche Inaktivität führt zur Zunahme von oxidativem Stress und darüber zur Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion, was die Atherosklerose-Entstehung begünstigt (Laufs et al., 2005). Im Gegensatz hierzu wird durch regelmäßige

körperliche Aktivität das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und kardiovaskuläre Ereignisse deutlich gesenkt, weshalb sie ein hochwirksames Instrument in der Prävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt (Nystoriak & Bhatnagar, 2018; Zheng et al., 2009).

i. Chronische Entzündung

Inflammatorische Prozesse spielen eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der Atherosklerose (Libby, 2021a). Chronisch-entzündliche Erkrankungen sind mit einem erhöhten Atheroskleroserisiko assoziiert (Stojanovic et al., 2020). Interessanterweise scheint dabei der Einfluss erhöhter inflammatorischer Marker nicht unabhängig von anderen klassischen Risikofaktoren zu sein. So geht man beispielsweise davon aus, dass die Induktion inflammatorischer Prozesse im atherosklerotischen Plaque maßgeblich durch eine Erhöhung des LDL-Cholesterins getriggert wird (Tedgui & Mallat, 2006).

1.2.2 Pathogenese der Atherosklerose und die Bedeutung des Immunsystems

Chronisch inflammatorische Prozesse sind von zentraler Bedeutung in sämtlichen Phasen der Atherosklerose-Entstehung (Libby, 2021a). Zu Beginn der Pathogenese kommt es zur Oxidation von LDL-Molekülen und Akkumulation von Lipiden in der Intima, vor allem großer und mittelgroßer Arterien. Diese frühen Gefäßveränderungen bezeichnet man auch als sogenannte „fatty streaks“ (Jebari-Benslaiman et al., 2022). Die oxidativ veränderten Lipoproteine, vor allem LDL Moleküle, führen zu zahlreichen biochemischen Interaktionen, unter anderem der vermehrten Expression von Adhäsionsmolekülen, der Rekrutierung von Immunzellen und so zur lokalen Inflammation im atherosklerotischen Plaque (Libby, 2021a).

Die Akkumulation von Leukozyten ist ein zentraler Aspekt der Entstehung früher Läsionen. Zytokine scheinen die Migration und Aktivierung der Leukozyten anzutreiben, indem sie beispielsweise die Expression von Leukozyten-

Adhäsionsmolekülen stimulieren (Mauersberger et al., 2022). In die Intima eingewanderte mononukleäre Phagozyten differenzieren sich in Makrophagen und wandeln sich durch die endozytotische Aufnahme von Lipoproteinen in sogenannte Schaumzellen um. Die Bildung dieser Schaumzellen wird heutzutage als einer der entscheidenden Mechanismen der Atherosklerose-Entstehung angesehen (Javadifar et al., 2021).

Verschiedene Zytokine und Wachstumsfaktoren stimulieren im weiteren Verlauf das Einwandern von glatten Muskelzellen in die Intima und deren Produktion extrazellulärer Matrix. Diese Prozesse führen zur zunehmenden Fibrosierung der atherosklerotischen Läsionen und scheinen maßgeblich durch inflammatorische Prozesse getriggert zu sein (Libby, 2021b). Frei zirkulierende inflammatorische Biomarker wie CRP oder IL-6 können deshalb als unabhängige Prädiktoren für die Entstehung einer Atherosklerose angesehen werden (Stojanovic et al., 2020).

Die fibröse Kappe des Atheroms ist empfindlich für enzymatische Erosionen durch Metalloproteasen

oder Myeloperoxidasen, was das Risiko einer Plaqueruptur und Hyperkoagulation erhöht. Wiederholen sich diese Prozesse, kann es außerdem mit der Zeit zu einem stetigen Wachstum des Plaques kommen (Chacon & Fiani, 2020).

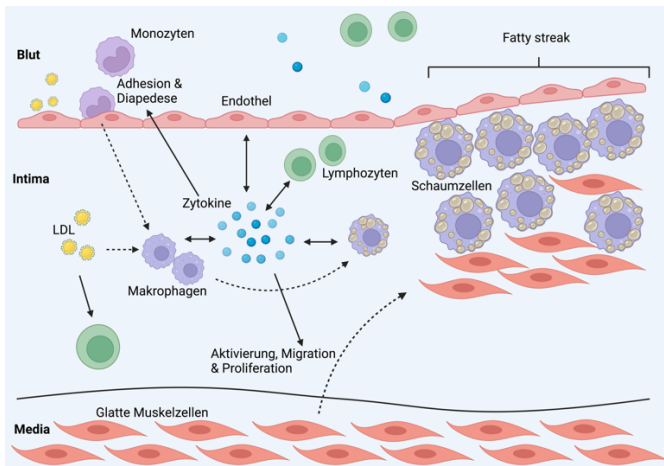


Abbildung 4: Entstehung früher atherosklerotischer Läsionen, so genannter „Fatty streaks“
Quelle: Eigene Abbildung, erstellt mit: BioRender.com

1.2.3 Die Rolle des Endothels

Die Endothelzellen bilden eine natürliche Barriere zwischen zirkulierendem Blut und dem Gewebe. Darüber hinaus haben sie vielfältige weitere

Funktionen, wie beispielsweise die Regulation des Blutdrucks, die Modulation von Gerinnungsprozessen oder die Produktion pro- und antiinflammatorischer Mediatoren. Auch bei der Immunabwehr spielen Endothelzellen eine entscheidene Rolle. Sie sind eine der Zelltypen, die als erstes Pathogene im Blutstrom detektieren (Mai et al., 2013).

Ähnlich wie bei den bereits beschriebenen Veränderungen des Immunsystems kommt es im Alter auch zur Akkumulation seneszenter Zellen im Endothel, was zu Veränderungen der endothelialen Funktion führt. Seneszente Endothelzellen sind unter anderem durch die verminderte Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) und die vermehrte Produktion von Prostazyklinen gekennzeichnet (Pantsulaia et al., 2016).

Die Entwicklung endothelialer Dysfunktion wird zudem durch die Bildung radikaler Sauerstoffspezies vorangetrieben, was einen entscheidenden Einfluss auf die endotheliale NO-Ausschüttung hat. Da NO ein potenter Vasodilatator

ist und zudem sowohl antiinflammatorisch als auch antithrombotisch wirkt, führt eine NO-Reduktion zu maladapten Veränderungen der Gefäßwand (Ungvari et al., 2018).

Seneszente Endothelzellen führen außerdem zur vermehrten Expression proinflammatorischer Zytokine (IL-6, IL-8, Makrophagen-Chemoattraktorproteïn-1), Wachstumsfaktoren (Vascular-endothelial-growth-factor), TGF- β , Adhäsionsmolekülen und Matrixproteinen (Korybalska et al., 2013).

1.2.4 Atherosklerose – Grundzüge der Diagnostik

Bei den meisten Menschen bleibt die Atherosklerose lange Zeit unerkannt, da sie in frühen Stadien in der Regel keine Symptome hervorruft, also subklinisch verläuft. Teilweise dauert es Jahrzehnte, bis die Erkrankung klinisch manifest wird (Raitakari et al., 2022) und nicht selten stellt der Herzinfarkt das Erstereignis dar (Ibanez et al., 2021). Untersuchungen zeigen, dass

bei einem Großteil der Menschen, die an einem Myokardinfarkt versterben, die Atherosklerose zuvor nicht symptomatisch geworden war, also subklinisch verlaufen ist (Toth, 2008). Gleichzeitig zeigen Studien, dass bei fast jedem zweiten Erwachsenen im Alter zwischen 50 und 64 Jahren eine subklinische Atherosklerose der Koronararterien vorliegt (Bergström et al., 2021). Die Diagnostik, Therapie und Prävention subklinischer Atherosklerose ist daher von großer Bedeutung.

Es existieren verschiedene Scoresysteme zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos. In der aktuellen Leitlinie zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) bzw. der European Society of Cardiology wird mit dem SCORE2- bzw. SCORE2-OP-Algorithmus das 10-Jahres-Risiko für tödliche und nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse kalkuliert. Faktoren, die zur Ermittlung des Risikos berücksichtigt werden, sind - neben einer Unterscheidung verschiedener Ländergruppen innerhalb Europas mit

unterschiedlichem Risiko - das Alter, das Geschlecht, der systolische Blutdruck, das Nicht-HDL-Cholesterin sowie die Unterteilung in Raucher und Nicht-Raucher (DGK, 2021).

Die Diagnostik der verschiedenen Manifestationsformen der Atherosklerose unterscheidet sich und ist teils komplex. Der Goldstandard in Diagnostik und Therapie der koronaren Herzkrankheit beispielsweise, die Koronarangiografie, ist ein kompliziertes invasives Verfahren und daher für Screeninguntersuchungen nicht geeignet.

In den letzten Jahren haben sich zudem mit der CT (Computertomografie)-Koronarangiografie und der Bestimmung des koronaren Calciums Scores nicht-invasive Diagnostikverfahren etabliert (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2022). Studien belegen einen herausragenden Nutzen des koronaren Calcium Scores als Screeningverfahren für atherosklerosebedingte Herz-Kreislauf-Erkrankungen (ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease) (Greenland et al., 2018).

Generell stehen bildgebende Verfahren, wie die Sonografie, Angiografie, CT oder Magnetresonanztomografie, im Mittelpunkt der Diagnostik der ASCVD. Am einfachsten gestaltet sich der Nachweis atherosklerotischer Veränderungen peripherer Gefäße, die direkt einer Ultraschalluntersuchung zugänglich sind. Mittels Sonografie der Arteria carotis können atherosklerotische Plaques visualisiert und quantifiziert werden. Mittels Doppler-Funktion können die Strömungsverhältnisse im Gefäß beurteilt werden und so die hämodynamischen Auswirkungen etwaiger Veränderungen objektiviert werden. Außerdem kann die Intima-Media Dicke (IMT = Intima-Media Thickness) bestimmt werden, welche als früher Marker der Atherosklerose gilt (Willeit et al., 2020). Sie korreliert mit dem Risiko für kardiovaskulärer Ereignisse, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall (Lorenz et al., 2007). Studien zeigten, dass atherosklerotische Läsionen der Arteria carotis mit denen in anderen Körperarealen korrelieren und daher ein repräsentativer Marker für die gesamte Atheroskleroselast sein können (Hillen et al., 2000). Im Rahmen der Berliner

Alterungsstudie wurden funktionell gesunde Personen im Alter von 70 bis 100 Jahren auf das Vorliegen von Atherosklerose der Arteria carotis untersucht. Hier konnte bei 64 % der Untersuchten mindestens ein Plaque und bei 15 % eine mindestens 50 %ige Stenose gefunden werden, was verdeutlicht, wie hoch die Prävalenz solcher Veränderungen in dieser Alterskohorte ist (Hillen et al., 2000).

Mit steigendem Alter kommt es zu einer zunehmenden Versteifung der Arterien, was wiederum die Entstehung einer Atherosklerose begünstigt. Die Gefäßelastizität kann durch Parameter wie die Pulswellengeschwindigkeit (PWV = pulse wave velocity) oder den Augmentations-Index (Aix) quantifiziert werden (Jani & Rajkumar, 2006). Besonders die periphere PWV (baPWV = brachial-ankle PWV) gilt als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und als Marker für die Alterung des Gefäßsystems (Kim & Kim, 2019).

Eine zentrale Rolle in der Beurteilung des individuellen kardiovaskulären Risikos spielt außerdem die Bestimmung des Blutdrucks. Insbesondere bei der Messung des brachialen Blutdrucks handelt sich um eine einfache, nicht-invasive Methode, die bis heute den klinischen Standard in der Diagnostik der arteriellen Hypertonie darstellt. Allerdings variiert der Druck in den verschiedenen Abschnitten des Gefäßsystems deutlich. Einige Studien zeigen, dass der zentrale bzw. aortale Blutdruck stärker mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert ist als der brachiale (McEniery et al., 2014). Neben der invasiven Messung des aortalen Blutdrucks mittels Katheter existieren inzwischen auch nicht-invasive, validierte Verfahren zur Messung der zentralen Hämodynamik (Trinkmann, et a., 2021). Diese Verfahren könnten in Zukunft die Diagnostik der arteriellen Hypertonie und die Beurteilung des individuellen kardiovaskulären Risikos verbessern (Sharman et al., 2017).

1.2.5 Atherosklerose – Grundzüge der Therapie und Prävention

Bislang existiert keine kausale Therapie der Atherosklerose. Im Vordergrund steht die Modifikation von Risikofaktoren. Darüber hinaus kommen interventionelle und chirurgische Therapieverfahren bei fortgeschrittener Atherosklerose zum Einsatz.

Die DGK empfiehlt Patienten mit etablierter ASCVD die Optimierung des Lebensstils mit Empfehlungen zu regelmäßiger Bewegung, gesunder Ernährung, reduziertem Alkoholkonsum und Rauchentwöhnung (DGK, 2021). Darüber hinaus beinhalten die Empfehlungen der DGK eine Senkung des Blutdrucks sowie eine lipidsenkende Therapie mit Ziel LDL < 55 mg/dl bzw. einer 50 %igen Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert. Je nach Erkrankungsstadium wird zudem eine antithrombozytäre Therapie empfohlen (DGK, 2021). Hemmstoffe der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase, sogenannte Statine, spielen eine entscheidende Rolle in der

medikamentösen Therapie von ASVD (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2022). Durch die kompetitive Hemmung des Schlüsselenzyms der Cholesterin-Biosynthese führen Statine zu einer Senkung des Gesamt- und vor allem des LDL-Cholesterins. Zahlreiche Studien zeigten eine kardiovaskuläre Risikoreduktion durch die medikamentöse LDL-Senkung (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, 2010). Darüber hinaus werden die positiven Effekte dieser Medikamentengruppe nicht nur durch die LDL-Senkung, sondern auch durch sogenannte „pleiotrope Effekte“ vermittelt. So führen Statine zu einer Vergrößerung der fibrösen Kappe des atherosklerotischen Plaques und damit zu dessen Stabilisierung, was das Risiko einer Plaqueruptur reduziert. Außerdem verbessern sie die NO-Bioverfügbarkeit, reduzieren oxidativen Stress und vermindern die Thrombozytenaggregation (Almeida & Budoff, 2019).

Aufgrund des wachsenden Verständnisses für die Bedeutung inflammatorischer Prozesse in der Pathogenese von ASCVD rücken

immunmodulatorische Therapieansätze zunehmend in den Fokus. Man vermutet, dass auch Statine ihre positive Wirkung, neben den bereits erläuterten Mechanismen, außerdem über immunmodulatorische Effekte vermitteln (Frostegård, 2013). Beispielsweise zeigten Studien eine Reduktion von TNF- α , IL-1 β , IL-6 und IL-8 unter einer Statintherapie (Shovman et al., 2002). Darüber hinaus gibt es Ansätze zur gezielten medikamentösen Beeinflussung einzelner Zytokine, beispielsweise von IL-6, was der Entstehung von Atherosklerose entgegenwirken und so das kardiovaskuläre Risiko senken könnte (P. Ridker et al., 2021).

1.2.6 Inflammatorische Biomarker

Die Erhöhung inflammatorischer Biomarker wie CRP oder IL-6 ist eng mit verschiedenen Alterungsprozessen assoziiert (Franceschi & Campisi, 2014). Die Atherosklerose wird heutzutage als chronisch-inflammatorische Erkrankung betrachtet und Marker, die mit Entzündungen assoziiert sind, können dabei helfen,

das Risiko für die Entwicklung bzw. Progression einer Atherosklerose und kardiovaskulärer Erkrankungen im Allgemeinen abzuschätzen (Y. Zhu et al., 2018).

In den vergangenen Jahren haben sich Studien mit der Validierung von Indices zur einfachen Objektivierung inflammatorischer Prozesse beschäftigt, die im Rahmen routinemäßiger Labortests bestimmt werden können. Hierzu zählt der Systemic Immune-Inflammation Index (SII), der anhand der Zahl neutrophiler Granulozyten, Thrombozyten und Lymphozyten im Plasma bestimmt wird. Ein erhöhter Index ist mit einem höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert (Ye et al., 2022).

Von besonderem Interesse ist die Messung systemischer Zytokin-Level. Historisch erfolgte eine Einteilung anhand ihrer Wirkung in pro- und antiinflammatorische Zytokine. Diese starre Einteilung wird jedoch zunehmend verlassen, da die meisten Zytokine in verschiedenen Situationen und Umgebungen sowohl pro- als auch

antiinflammatorische Effekte zeigen können (Zhang & An, 2007). Dies erschwert mitunter die Interpretation von Studien und könnte ein Grund für teils uneindeutige Forschungsergebnisse sein. Dennoch verdichtet sich die Evidenz, dass bestimmte inflammatorische Biomarker mit dem gehäuftem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert sind und andere einen protektiven Effekt haben könnten. Nachfolgend wird die Wirkweise einiger Marker genauer erläutert und ihre Bedeutung bei der Entstehung der Atherosklerose beleuchtet.

a. Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-18 (IL-18)

Zur IL-1 Familie zählen IL-1 α , IL-1 β , der IL-1 Rezeptor-Antagonist (IL-1ra) und IL-18 (Smith, 2011). Sie sind Initiatoren der so genannten Stress-induzierten inflammatorischen Kaskade (Sims & Smith, 2010). Der IL-1ra blockiert die Wirkung von IL-1 (Rea et al., 2018). IL-18 bildet einen Komplex mit den IL-18-Rezeptoren α und β und führt zur Aktivierung von INF- γ , was eine entscheidende Rolle bei der Abwehr von Infektionen spielt (Smith,

2011). IL-1 β und IL-18 werden außerdem Caspase-1 abhängig nach Aktivierung des NLPR3-Inflammasoms als Reaktion auf exogene oder endogene Reize produziert (Kelley et al., 2019). Eine Aktivierung des Inflammasoms in Makrophagen kann beispielsweise durch oxidierte Cholesterin-Moleküle und andere DAMPs im atherosklerotischen Plaque getriggert werden (Ferrucci & Fabbri, 2018).

IL-1 und -18 sind entscheidend an der Entstehung von Entzündungen beteiligt (J. Wang et al., 2015) und man geht davon aus, dass sie die Pathogenese der Atherosklerose vielfältig beeinflussen (Dinarello, 2006). Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die exogene Gabe von IL-18 zu einer Zunahme atherosklerotischer Läsionen der Aorta von Mäusen führt (Whitman et al., 2002). Gleichzeitig bewirkt die Blockade der IL-18 Wirkung bei Mäusen eine Reduktion atherosklerotischer Plaques (J. Wang et al., 2015).

b. Interleukin-6 (IL-6)

IL-6 spielt eine wichtige Rolle bei der Akuten-Phase-Reaktion, der B- und T-Zell-Differenzierung und beeinflusst die Gerinnungskaskade. Es hat sowohl pro- als auch antiinflammatorische Effekte und reguliert Entzündungsprozesse, indem es zur Suppression von IL-1 und TNF- α führen kann (Villar-Fincheira et al., 2021). IL-6 zeigt außerdem - als Myokin von der Skelettmuskulatur produziert - immunregulatorische Effekte (Petersen & Pedersen, 2005). Des Weiteren kann IL-6 die Insulinsensitivität verbessern und die Fettoxidation im Skelettmuskel steigern (Catoire & Kersten, 2015).

Die genaue Rolle von IL-6 bei der Pathogenese der Atherosklerose ist noch unklar (Villar-Fincheira et al., 2021). Dennoch zeigen jüngste Studien deutliche Assoziationen zwischen erhöhten IL-6 Spiegeln und dem Auftreten von Atherosklerose (Ferreira et al., 2024). Untersuchungen dokumentierten zudem ein reduziertes Atherosklerose-Risiko durch eine medikamentöse IL-6-Blockade (P. Ridker et al., 2021).

c. Tumor Nekrosefaktor α (TNF- α)

TNF- α ist ein proinflammatorisches Zytokin, wird vor allen Dingen von Makrophagen bzw. Monozyten produziert und ist in der Lage, Nekrose und Apoptose zu induzieren. Es hat vielfältige Funktionen und spielt eine wichtige Rolle bei der Infektabwehr und der Bekämpfung von Krebszellen (Idriss & Naismith, 2000).

Auch für TNF- α ist ein Anstieg der systemischen Level im Alter dokumentiert. Studien zeigen Assoziation zwischen erhöhten TNF- α Leveln und dem Auftreten kardialer Ereignisse (Rea et al., 2018). TNF- α spielt eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der Atherosklerose, in dem es beispielsweise die Aktivierung vaskulärer Adhäsionsmoleküle und die Rekrutierung von Immunzellen stimuliert (Steyers & Miller, 2014).

d. Weitere proinflammatorische Zytokine

Es gibt eine Reihe weiterer proinflammatorische Zytokine, für die ein Anstieg mit dem Alter beschrieben ist und eine Assoziation zur

Entwicklung vieler Erkrankungen vermutet wird. Hierzu zählen beispielsweise IL-2, IL-7, IL-8, IL-12, und IL-17 (Rea et al., 2018).

e. Chemokine

Chemokine sind eine Gruppe von Zytokinen, die in der Lage sind Zellmigration zu initiieren, was man als Chemotaxis bezeichnet (Hughes & Nibbs, 2018). Anhand ihres Cysteinrestes werden sie in vier Gruppen eingeteilt: CC, CXC, CX3C und XC (Zlotnik & Yoshie, 2012). Ebenfalls zu den Chemokinen wird IL-8 bzw. CXCL-8 gezählt (Rea et al., 2018). Chemokine begünstigen die Rekrutierung und das Einwandern von Immunzellen in die Gefäßwand und scheinen so entscheidend an der Pathogenese der Atherosklerose beteiligt zu sein (Gencer et al., 2021).

f. Interferon- γ (IFN- γ)

IFN- γ ist der einzige Vertreter der sogenannten Typ 2 Interferone und wird von T-Zellen und Makrophagen produziert. IFN- γ trägt in vielfältiger Weise zur Entstehung und Progression der

Atherosklerose bei, indem es oxidativen Stress induziert, die Formierung von Schaumzellen begünstigt, das Einwandern glatter Muskelzellen in die Intima stimuliert und zur Plaque-Destabilisation führt. Aufgrund dessen ist IFN- γ ein möglicher prognostischer Marker und könnte darüber hinaus Ansatzpunkt für therapeutische Interventionen sein (Elyasi et al., 2020).

g. Growth Differentiation factor-15 (GDF-15)

GDF-15, auch bekannt als Makrophagen inhibierendes Zytokin 1, gehört zur Superfamilie der Transformierenden Wachstumsfaktoren β . Unter physiologischen Bedingungen wird GDF-15 vor allem in Plazenta und Prostata produziert. Man kann jedoch auch eine Stress-induzierte Expression durch andere Zellen, beispielsweise Kardiomyozyten oder Endothelzellen, beobachten. GDF-15 kann durch zahlreiche proinflammatorische Zytokine hochreguliert werden, wie IL-1 β , TNF- α , oder IL-2 (Adela & Banerjee, 2015). GDF-15 ist überexprimiert in Krebszellen und erhöhte systemische Level gelten als prognostisch

ungünstig (Wischhusen et al., 2020). Darüber hinaus konnten Assoziationen zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Risikofaktoren beobachtet werden, was GDF-15 als prognostischen Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen und die Atherosklerose interessant macht (Adela & Banerjee, 2015).

h. Adhäsionsmoleküle

Adhäsionsmoleküle sind Transmembranproteine, die Kontakte zwischen Zellen und von Zellen zur extrazellulären Matrix vermitteln (Horn, 2015: 502). Zu den Adhäsionsmolekülen zählen Cadherine, Integrine, Selektine und Proteine aus der Gruppe der Immunglobuline, wie das intrazelluläre Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1) und das vaskuläre Adhäsionsmolekül-1 (VCAM-1). Ähnlich wie Zytokine spielen auch Adhäsionsmoleküle eine zentrale Rolle bei inflammatorischen Prozessen (Y. Zhu et al., 2018). Sie vermitteln gemeinsam mit anderen inflammatorischen Faktoren die Rekrutierung und das Einwandern von Immunzellen in die Gefäßwand und sind so an der Entstehung

atherosklerotischer Läsionen beteiligt. Darüber hinaus begünstigt eine verstärkte Expression von ICAM-1 und VCAM-1 die Proliferation von Makrophagen im atherosklerotischen Plaque, was zu einer erhöhten Plaqueinstabilität führt (Y. Zhu et al., 2018).

i. Antiinflammatorische Zytokine

Zytokine mit antiinflammatorischer Wirkung sind der IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-11 und IL-13. Aber auch andere Zytokine können antiinflammatorische Wirkung haben, wie zum Beispiel IFN- α , TGF- β , oder IL-6. Daher erscheint eine starre Aufteilung in pro- und antiinflammatorisch nur bedingt möglich (Zhang & An, 2007).

IL-10 wird von verschiedenen Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems produziert, darunter dendritische Zellen, Makrophagen, Mastzellen, natürliche Killerzellen, Eosinophile und Neutrophile sowie T- und B-Zellen. Darüber hinaus sind auch einige Zellen des Epithelgewebes zur Produktion in der Lage (Rutz et

al., 2011). IL-10 kann die Aktivität zahlreicher proinflammatorischer Zytokine runter regulieren, wie IL-6, TNF- α und IL-8 (Commins et al., 2008). Studien konnten eine Assoziation zwischen höheren IL-10 Spiegeln und Langlebigkeit dokumentieren (Lio et al., 2003). Seine genaue Rolle in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen ist dennoch nicht abschließend geklärt.

Ähnlich ist die Datenlage für IL-4. IL-4 wird ebenfalls eine antiinflammatorische Wirkung zugeschrieben. Studien beschreiben jedoch, dass es auch zu einer lokalen Zunahme von Entzündungen führen kann und endotheliale Dysfunktion sowie die Entstehung anderer Pathologien begünstigen könnte (Fatkhullina et al., 2016; Lee et al., 2010).

j. Osteopontin, Osteoprotegrin und receptor activator of nuclear factor κ B ligand

Osteopontin (OPN), Osteoprotegrin (OPG) und receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) sind Matrixproteine, die ursprünglich

wegen ihrer Bedeutung bei der Knochenmineralisation beschrieben wurden. Es ist inzwischen jedoch bekannt, dass sie ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung der Atherosklerose, insbesondere bei der Gefäßkalzifikation spielen. Beispielsweise können steigende OPN-Spiegel im Alter beobachtet werden und es wird ein Beitrag zur Entstehung vieler Erkrankungen, darunter der Atherosklerose vermutet (Du et al., 2022). OPN ist ein wichtiger Mediator von Entzündungen und führt zur Aktivierung von Immunzellen, Suppression von IL-10 und IL-4 und stimuliert die Produktion proinflammatorischer Zytokine, wie TNF- α und IFN- γ (Icer & Gezmen-Karadag, 2018; Kaleta, 2021). Man vermutet außerdem, dass OPN, OPG und RANKL zur Destabilisation atherosklerotischer Plaques beitragen und so kardiovaskuläre Ereignisse begünstigen (Golledge et al., 2004).

1.3 Einfluss körperlicher Aktivität auf die Gesundheit

Körperliche Aktivität hat einen positiven Einfluss auf nahezu alle biologischen Funktionen und ist von zentraler Bedeutung für einen gesunden

Alterungsprozess (Gopinath et al., 2018). Mehrere Studien zeigten eine Reduktion der Gesamtmortalität durch regelmäßige Bewegung (M. H. Kim et al., 2022; Stamatakis et al., 2022).

Körperliche Aktivität senkt das Risiko für die Entwicklung altersbedingter Erkrankungen, verbessert die Lebensqualität und führt sogar zur Verlängerung der Lebensdauer (Campisi et al., 2019). Moore et al. zeigten bei einer Aktivität äquivalent zu 75 Minuten Gehen pro Woche eine durchschnittlich um 1,8 Jahre erhöhte Lebenserwartung im Vergleich zu inaktiven Menschen. Ein Bewegungsumfang von 450 Minuten pro Woche war bereits mit einer Lebenszeitverlängerung von 4,5 Jahren assoziiert (Moore et al., 2012). Eine Risikoreduktion durch regelmäßige Bewegung konnte zudem für verschiedene Krebsarten nachgewiesen werden (Brown et al., 2012). Man vermutet eine verstärkte Mobilisation und Aktivierung natürlicher Killerzellen durch körperliche Aktivität, was der Tumorentstehung und Progression entgegenwirken kann (Idorn & Hojman, 2016). Außerdem ist

regelmäßige Bewegung unter anderem mit einem niedrigeren Risiko für Depression, Demenz und Osteoporose assoziiert (Sharma et al., 2015).

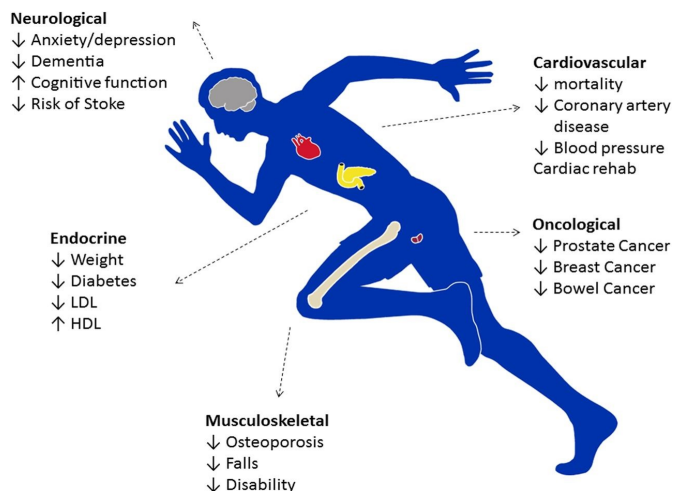


Abbildung 5: Gesundheitliche Vorteile körperlicher Aktivität

Quelle: (Sharma et al., 2015)

Laut WHO erfüllen in einigen Industrienationen jedoch bis zu 80 % der Erwachsenen nicht die Empfehlung von 150-300 Minuten Bewegung pro Woche. Die globalen Kosten für die Gesundheitssysteme durch körperliche Inaktivität und deren Folgeerkrankungen beziffert die WHO

mit 54 Milliarden Dollar pro Jahr (World Health Organization, 2018).

1.3.1 Einfluss körperlicher Aktivität auf die kardiovaskuläre Gesundheit

Besonders der positive Einfluss körperlicher Aktivität auf die Herz-Kreislauf-Gesundheit ist gut untersucht. Regelmäßige Bewegung senkt sowohl das Risiko Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu entwickeln als auch die kardiovaskuläre Mortalität bei manifest Erkrankten (Nystoriak & Bhatnagar, 2018). Zheng et al. zeigten im Rahmen einer Meta-Analyse, dass 30 min Gehen pro Tag an fünf Tagen der Woche mit einer 19 %igen Reduktion des Risikos für koronare Herzkrankheit einherging (Zheng et al., 2009). Eine schwedische Studie an 22227 Menschen nach Myokardinfarkt konnte ein mehr als halbiertes Mortalitätsrisiko innerhalb von vier Jahren nach Infarkt durch regelmäßige Bewegung dokumentieren (Ekblom et al., 2018). Körperliche Aktivität hat somit einen herausragenden Nutzen sowohl bei der Prävention als auch Therapie von Herz-Kreislauf-

Erkrankungen. Studien legen außerdem nahe, dass die positiven Effekte auf die Gesundheit gleichermaßen für Männer wie Frauen und über alle Altersgruppen hinweg gelten (Murtagh et al., 2010).

Es gibt verschiedene Mechanismen, durch die körperliche Aktivität kardiovaskuläre Erkrankungen, wie beispielsweise die koronare Herzkrankheit, positiv beeinflusst. Gegenstand aktueller Forschung ist es, diese besser zu verstehen. Chacon und Fiani nennen hier drei Mechanismen. Die kardiale Präkonditionierung, welche wahrscheinlich durch die verbesserte Fähigkeit in der Neutralisation von radikalen Sauerstoffspezies bedingt ist, die verstärkte Bildung von Kollateralgefäßen durch Anregung der Angiogenese und das Verhindern der Progression atherosklerotischer Plaques in den Koronararterien (Chacon & Fiani, 2020). Außerdem werden die positiven Effekte auf die Gesundheit durch eine verbesserte Funktion des Endothels vermittelt. Der gesteigerte Blutfluss während Belastung führt zu Scherkräften, welche eine erhöhte NO-Ausschüttung und Bioverfügbarkeit zur Folge

haben. Außerdem wurden antiinflammatorische Effekte auf das Endothel dokumentiert sowie positive Effekte auf Enzyme, die in die Neutralisation von radikalen Sauerstoffspezies involviert sind, wie die Superoxid-Dismutase und Gluthadion-Peroxidase (Francescomarino et al., 2009). Erhöhte Scherkräfte im Rahmen einer arteriellen Hypertonie hingegen zeigen gegenteilige Effekte, indem sie beispielsweise zu vermehrtem oxidativen Stress führen (Paravicini & Touyz, 2006).

Als Reaktion auf die stärkere hämodynamische Belastung während körperlicher Aktivität zeigt auch das Herz sowohl strukturelle als auch funktionelle Anpassungen. Die Adaptationen führen zu einer verbesserten systolischen und diastolischen Funktion (Nystoriak & Bhatnagar, 2018), was unter anderem das Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz senkt. Körperliche Aktivität spielt daher eine wichtige Rolle bei der Primär- sowie Sekundärprävention der Herzinsuffizienz und die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit gilt als prognostischer Marker (Cattadori et al., 2018).

Darüber hinaus ist das verminderte kardiovaskuläre Risiko durch regelmäßige körperliche Aktivität zu einem beträchtlichen Anteil durch die Modulation zahlreicher kardiovaskulärer Risikofaktoren bedingt (Mora et al., 2007).

Unter Belastung kommt es zu einem transienten Anstieg des mittleren arteriellen Drucks. Langfristig führt körperliches Training jedoch zu einer Reduktion des Blutdrucks in Ruhe. Die Effekte sind vor allem durch eine Senkung des peripheren Widerstandes und eine verbesserte endotheliale Funktion mit erhöhter NO-Ausschüttung bedingt (Nystoriak & Bhatnagar, 2018). Regelmäßige Bewegung führt zur Senkung des Blutdrucks sowohl bei Menschen mit arterieller Hypertonie als auch bei solchen mit normalem Blutdruck. Darüber hinaus zeigt sich eine Reduktion des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos bei Hypertonikern (Pescatello et al., 2019). Liu et al. konnten im Rahmen einer Metaanalyse eine dosisabhängige Reduktion des Risikos für die Entwicklung arterieller Hypertonie durch Bewegung nachweisen. Je mehr körperliche Aktivität, desto

geringer ist das Risiko einen Bluthochdruck zu entwickeln (Liu et al., 2017). Metaanalysen konnten außerdem zeigen, dass die blutdrucksenkende Wirkung von Bewegung teilweise fast mit der einer medikamentösen antihypertensiven Monotherapie vergleichbar ist (Noone et al., 2020).

Studien zeigen einen positiven Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Insulinsensitivität. Newsom et al. dokumentierten bereits nach einer einzigen Trainingseinheit von moderater Intensität und Umfang bei adipösen Erwachsenen eine verbesserte Insulinsensitivität am folgenden Tag (Newsom et al., 2013). Körperliche Aktivität spielt daher eine zentrale Rolle bei der Prävention und Therapie des Diabetes und dessen Folgeerkrankungen (Kirwan et al., 2017).

Körperliche Aktivität hat außerdem einen Einfluss auf das Lipid-Profil. Studien zeigten eine Senkung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins sowie der Triglyceride bei gleichzeitiger Erhöhung des HDL-Cholesterins sowohl durch aerobes

Training als auch durch Krafttraining (Mann et al., 2014).

Ein aktiver Lebensstil kann zudem bei der Regulierung des Körpergewichts helfen. Vor allem ein langfristiger Gewichtsverlust wird durch Sport und Bewegung unterstützt, was sich positiv auf die kardiovaskuläre Gesundheit und andere Risikofaktoren auswirkt (Jakicic, 2009).

1.3.2 Kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und Gesundheit

Die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit gilt als Indikator für die Lebenserwartung sowohl gesunder als auch Herz-Kreislauf-Kranker Menschen (Harber et al., 2017) und als stärkster Prädiktor für Mortalität (Meyers et al., 2002; Kokkinos et al., 2023).

Die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2\max$) ist das Maß zur Objektivierung der Leistungsfähigkeit des kardiopulmonalen Systems. Gemessen wird sie in der Regel im Rahmen von stufen- oder rampenförmigen Belastungstests bis zur Ausbelastung bei gleichzeitiger Analyse der

Atemgase über Spirometrie. Sie wird angegeben als absolute $VO_2\text{max}$ in Liter pro Minute oder relativ in Bezug zum Körpergewicht in Milliliter pro Kilogramm pro Minute (ml/kg/min) (Kour Buttar et al., 2019). Die $VO_2\text{max}$ variiert zwischen Werten über 90 ml/kg/min bei Elite Ausdauersportlern bis zu Werten deutlich unter 20 ml/kg/min bei sehr alten und kranken Menschen (Burtscher, 2013). Außerdem ist sie bei Frauen ca. 10 % niedriger als bei Männern (Santisteban et al., 2022). Mit dem Alter kommt es zu einer Abnahme der $VO_2\text{max}$ um ca. 10 % pro Dekade (Pimentel et al., 2003). Trotz dieser altersbedingten Abnahme und der Tatsache, dass die $VO_2\text{max}$ zum Teil genetisch determiniert ist, lässt sie sich bis ins hohe Alter durch Training positiv beeinflussen (Bouchard et al., 2011).

Eine höhere kardiopulmonale Leistungsfähigkeit ist mit einem niedrigeren kardiovaskulären Risikoprofil (Chu et al., 2020; Kokkinos et al., 2023) sowie einer niedrigeren Sterblichkeit an Krebs assoziiert (Schmid & Leitzmann, 2015). Darüber hinaus ist eine höhere körperliche Leistungsfähigkeit („Physical Fitness“) mit dem Erreichen von mehr

gesunden Lebensjahren („Healthy Life Years“) verbunden, was Abbildung 6 verdeutlicht. Menschen mit höherer VO_{2max} unterschreiten erst im höheren Alter kritische Level der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, die die Entstehung von Erkrankungen begünstigen (Strasser & Burtscher, 2018).

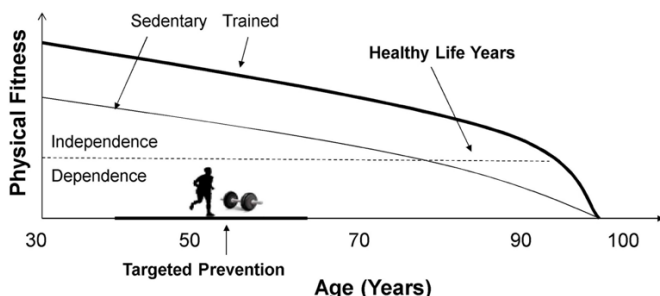


Abbildung 6: Zusammenhang von körperlicher Leistungsfähigkeit und gesunden Lebensjahren
Quelle: Strasser & Burtscher, 2018)

1.3.3 Einfluss körperlicher Aktivität auf Immunalterung und Inflammaging

Körperliche Aktivität beeinflusst auch das Immunsystem und moduliert dessen Funktionsverlauf im Alter. Es existiert ein Zusammenhang zwischen aerober

Leistungsfähigkeit und der Zahl naiver T-Zellen (Spielmann et al., 2011), wobei eine höhere Leistungsfähigkeit mit einer Zunahme naiver T-Zellen bei gleichzeitiger Abnahme der CD4⁺ und CD8⁺ TEMRA Zellen (Terminal effector memory T cells) (Philippe et al., 2019) einhergeht. Despeghel et al. konnten nach einer sechswöchigen Intervention, bestehend aus Ausdauer- und Krafttraining, eine Zunahme der CD4⁺/CD8⁺ Ratio und Abnahme systemischer Interleukin-Level (IL-6, IL-8, IL-10) dokumentieren (Despeghel et al., 2021). Auch konnte gezeigt werden, dass es nach körperlichem Training zu verstärkter Apoptose seneszenten T-Zellen kommt (Krüger et al., 2016).

Regelmäßige Bewegung hat positive Auswirkungen auf die Veränderungen im Rahmen des Inflammaging und der Metaflammation (Krüger, 2017). Eine wichtige Rolle in diesem Zusammenhang spielt die Skelettmuskulatur, welche durch die Produktion zahlreicher Myokine verschiedene antiinflammatorische und immunprotektive Effekte vermittelt (Duggal et al., 2019). Gleichzeitig können körperliche Betätigung

und Sport einen wichtigen Beitrag zum Erhalt der Muskelmasse im Alter leisten (Nishiguchi et al., 2014). Ein entscheidender Mechanismus ist die verstärkte IL-6-Ausschüttung als akute Reaktion auf körperliche Belastung. IL-6 setzt verschiedene Mechanismen in Gang, welche antiinflammatorische Effekte zeigen. Es hat eine inhibitorische Wirkung auf die TNF- α und IL-1 Produktion und führt gleichzeitig zur Erhöhung von IL-10 und IL-1ra. Außerdem stimuliert IL-6 die Glykolyse, Lipolyse und Fett-Oxidation (Petersen & Pedersen, 2005).

Abbildung 7 verdeutlicht wie Inflammaging und T-Zell Seneszenz entstehen und wie sie miteinander interagieren. Darüber hinaus zeigt die Abbildung, inwieweit Sport und Bewegung diese komplexen Mechanismen positiv modulieren können.

oder DAMPs und induzieren die Sekretion proinflammatorischer Zytokine (Gleeson et al., 2011).

Die zentrale Bedeutung inflammatorischer Prozesse in der Pathogenese der Atherosklerose wurde erläutert. Die protektive Wirkung von körperlicher Aktivität auf die Entstehung der Atherosklerose scheint daher zumindest partiell über antiinflammatorische Effekte erklärbar zu sein.

1.4 Zielsetzung der Arbeit und Fragestellung

Diese Arbeit beschäftigt sich in erster Linie mit den Alterungsprozessen des kardiovaskulären Systems und des Immunsystems. Sie geht der Frage nach, wie Alterungsprozesse und andere Risikofaktoren die Atherosklerose-Entstehung begünstigen und wie sich diese Prozesse messen und beeinflussen lassen.

Vor allem durch eine Zunahme seneszenten Zellen kommt es im Alter zu einem latenten Entzündungsgeschehen im Körper, was man als Inflammaging bezeichnet. Man geht davon aus,

dass die Veränderungen im Rahmen des Inflammaging eine herausragende Bedeutung für die Entstehung vieler Erkrankungen, in besonderem Maße der Atherosklerose, haben. Gleichzeitig gibt es Hinweise darauf, dass man dem Inflammaging durch Veränderungen des Lebensstils, vor allem durch regelmäßige Bewegung, entgegenwirken kann und so das Risiko für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen senkt. Diese Arbeit soll auf Grundlage der Ergebnisse der Gießener Immunalterungsstudie genau hier ansetzen.

Ziel ist es unter anderem, diagnostische Marker zu finden, um krankhafte von gesunden Veränderungen des Immun- und kardiovaskulären Systems unterscheiden zu können. Neben der Untersuchung des sich im Alter verändernden Immunsystems widmet sich die Arbeit der Untersuchung kardiovaskulärer Funktionsparameter. Hierbei werden die Mechanismen der Alterung dieser beiden Systeme nicht als unabhängig voneinander betrachtet, sondern es wird der Frage nachgegangen, wie

Veränderungen des Immun- und Gefäßsystems in direktem Zusammenhang stehen.

Die Arbeit beschäftigt sich weiterhin damit, welche Bedeutung der Zustand einer chronischen Inflammation im Alter, neben klassischen Risikofaktoren, bei der Atherosklerose-Entstehung hat und ob die Messung systemischer Entzündungs-Marker einen Mehrwert für die kardiovaskuläre Risikoabschätzung mit sich bringt. Sie verfolgt das Ziel Marker des Inflammaging zu identifizieren, welche mit der Entwicklung atherosklerotischer Veränderungen im Alter assoziiert sind und so im Rahmen von Screeninguntersuchungen genutzt werden könnten.

Darüber hinaus ist ein zentraler Aspekt der Arbeit besser zu verstehen, welchen Einfluss körperliche Aktivität auf den Alterungsprozess des menschlichen Körpers hat und in welchem Zusammenhang körperliche Leistungsfähigkeit und die Veränderungen der genannten Systeme stehen. Es ist hinlänglich bekannt, dass ein aktiver

Lebensstil das kardiovaskuläre Risiko senkt und der Entwicklung von Atherosklerose entgegenwirkt, die genauen Mechanismen sind jedoch teilweise noch unklar. Ein wichtiger Aspekt könnte die Beeinflussung inflammatorischer Prozesse im Alter durch Bewegung sein. Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, wie durch körperliche Aktivität über eine Beeinflussung klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie einer Verlangsamung kardiovaskulärer Alterungsprozesse und einer Modulation des Inflammaging der Entwicklung von Atherosklerose im Alter entgegengewirkt werden kann.

Vor diesem Hintergrund wurde eine Kohorte gesunder und körperlich aktiver älterer Menschen im Alter über 55 Jahren untersucht, die keine Medikamente einnahmen, keine relevanten Vorerkrankungen aufwiesen und körperlich aktiv waren. Es sollten Risikofaktoren identifizieren werden, die in diesem Kollektiv mit subklinischer Atherosklerose assoziiert sind. Eine Kohorte älterer Personen mit hohem Fitnessniveau und geringem kardiovaskulären Risiko stellt eine einzigartige

Population zur Untersuchung dieser Zusammenhänge dar. Die vorliegende Arbeit prüft die Hypothese, dass Proband*innen mit subklinischer Atherosklerose im Vergleich zu Proband*innen ohne Atherosklerose eine schlechtere Gefäßfunktion, einen höheren Blutdruck, eine geringere kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und höhere Level von Markern systemischer Inflammation aufweisen. Darüber hinaus werden Assoziationen von Markern der Inflammation sowie anderer Risikofaktoren zu Parametern der körperlichen Aktivität und Leistungsfähigkeit untersucht.

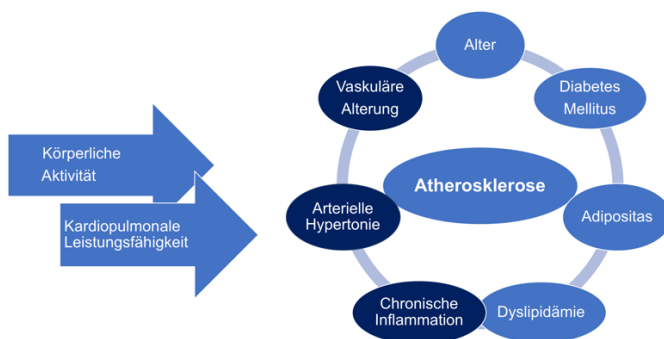


Abbildung 8: Beeinflussung von Risikofaktoren für die Entstehung der Atherosklerose durch körperliche Aktivität und verbesserte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit

Quelle: Eigene Abbildung

2. Methoden und Materialien

2.1 Studiendesign

Alle Proband*innen der Studie durchliefen ein Vorscreening zur Identifikation von Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien. Danach erfolgte die eigentliche Screeninguntersuchung, welche bei Studieneinschluss den ersten Untersuchungstag (t_0) festlegte. Bei Einschluss bestand die Möglichkeit an der Langzeit-Intervention in Form einer niederschweligen Langzeit-Bewegungsintervention über sechs Jahre teilzunehmen oder Teil der Kontrollgruppe zu werden. Die Zuteilung in die Gruppen erfolgte nach Freiwilligkeit, sodass ein quasiexperimentelles Design vorliegt. Im Rahmen erneuter Untersuchungen im Rhythmus von einem Jahr werden alle Parameter bei den Proband*innen erneut erhoben. Grundlage dieser Arbeit sind die Ergebnisse der Screeninguntersuchungen zum Zeitpunkt t_0 . Die Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität

Gießen hat das Projekt begutachtet und dem Vorhaben zugestimmt (Aktenzeichen: 100/20).

Einschlusskriterien

- Alter ≥ 55
- Der / die Proband*in ist aufklärungsfähig
- Bei Frauen: postmenopausaler Zustand
- Bereitschaft gegebenenfalls an einer Intervention teilzunehmen

Ausschlusskriterien

- Ablehnung der Studienteilnahme
- Jegliche akute Infektion
- Akute oder chronische Entzündung
- Myokardinfarkt oder andere kardiovaskuläre Erkrankung in den letzten zehn Jahren
- Thrombose oder Lungenembolie in den letzten zehn Jahren
- Apoplektischer Insult in den letzten zehn Jahren
- Zentrale oder periphere Nervenerkrankungen

- Obstruktive Lungenerkrankungen
- Metabolische Erkrankungen (Diabetes Mellitus, Schilddrüsen-Erkrankungen et cetera)
- Systemische Erkrankungen (Krebs, Arthritis, Autoimmunerkrankungen et cetera) in den letzten 20 Jahren
- Psychische Erkrankungen (Depression, Angststörung et cetera) in den letzten zehn Jahren
- Knochenfrakturen in den letzten zwei Jahren
- Knochenbrüche der Hüfte oder Wirbelkörper im Alter von über 40 Jahren
- Alle Gründe für einen Mobilitätsverlust (über eine Woche) in den letzten sechs Wochen oder länger als zwei Wochen im letzten Jahr
- Medikamenteneinnahme zur Behandlung einer definierten Erkrankung oder Medikamente, die das Immunsystem beeinflussen (z.B. Nicht-steroidale Antirheumatika)
- Untergewicht ($\text{BMI} < 18,5 \text{ kg/m}^2$)
- Therapiebedürftiger Bluthochdruck
- Exzessiver Alkoholgenuss (> 2 Getränke am Tag), Konsum illegaler Drogen, Rauchen

- Angewiesenheit auf Gehhilfen

2.1.1 Studiendurchführung und -ablauf

Die Proband*innen wurden durch Anzeigen in der lokalen Presse, Aushänge in Fitnessstudios und Sportvereinen sowie Rundschreiben unter den Mitarbeiter*innen und Studierenden der Justus-Liebig-Universität rekrutiert. Anschließend wurde anhand der Ein- und Ausschlusskriterien die Eignung als Proband*in geprüft und den potentiell geeigneten Interessent*innen eine ausführliche Teilnahmeinformation, eine Datenschutz- und Einwilligungserklärung sowie ein Screening-Fragebogen ausgehändigt. Personen, die nach Auswertung der Fragebögen alle Einschlusskriterien erfüllt haben und keine der genannten Ausschlusskriterien aufwiesen, wurden zur eigentlichen Screening-Untersuchung zugelassen. Andernfalls wurden die Personen nicht in die Studie eingeschlossen, sie darüber informiert und alle bis dahin erhobenen Daten und personenbezogenen Informationen vernichtet.

Die Screening Untersuchungen bestanden aus zwei Teilen. Der erste Teil fand am Sportwissenschaftlichen Institut der Justus-Liebig-Universität in Gießen statt. Die Proband*innen erschienen im nüchternen Zustand am Institut. Es erfolgte eine Blutentnahme (ca. 80ml) und eine kurze ärztliche Untersuchung inklusive Anamnese, Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG), bioelektrischer Impedanzmessung und Lungenfunktionstest. Nach einer zehnmütigen Aufwärmphase auf dem Fahrradergometer (Intensität: Borg-Skala 8 - 10) erfolgten Maximalkraftmessungen, Koordinationstest und ein Belastungstest mit Spiroergometrie (ebenfalls auf dem Fahrradergometer). Der Untersuchungstermin am Sportinstitut endete mit der Ausgabe von Schrittzählern, mithilfe derer in den darauffolgenden Tagen die Alltagsaktivität der Proband*innen aufgezeichnet und später analysiert wurde. Die Ergebnisse der EKG-Untersuchung und des Lungenfunktionstests sowie der Kraft- und Koordinationstest finden in dieser Arbeit keine Berücksichtigung.

Der zweite Teil des Screenings fand in der Medizinischen Klinik 1 des Universitätsklinikums Gießen Marburg (UKGM - Standort Gießen) statt. Die Untersuchung hier erfolgte meist am gleichen Tag, einige Stunden nach Beendigung des Termins am Sportinstitut. In einigen Fällen wurden separate Termine einige Tage bis maximal wenige Wochen nach der Untersuchung am Sportinstitut vereinbart oder in seltenen Fällen wenige Tage davor. Die Untersuchung am UKGM diente der Erhebung des kardiovaskulären Status und beinhaltete neben einer Ultraschall-Untersuchung der Arteria carotis communis zur Diagnostik subklinischer Atherosklerose und einer Echokardiografie des Herzens, eine nicht-invasive vaskuläre Diagnostik zur Bestimmung des peripheren und zentralen Blutdrucks, der peripheren und zentralen PWV, des Aix und des Ankle-Brachial-Index (ABI).

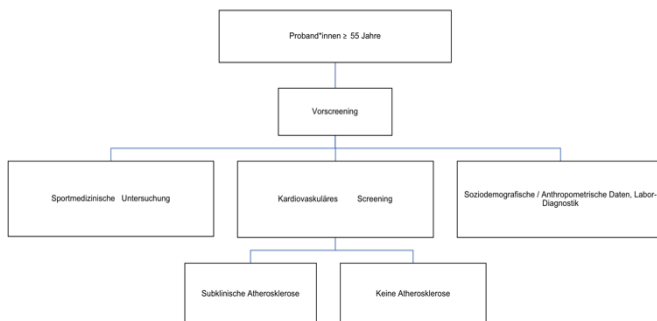


Abbildung 9: Studiendurchführung / -ablauf (vereinfacht dargestellt)

2.1.2 Studienaufklärung

Alle Proband*innen erhielten vor Untersuchungsbeginn eine Aufklärung zur Teilnahme an der Studie. Erst nachdem diese dem / der Studienleiter*in unterschrieben vorgelegt wurde und etwaige Fragen bzw. Unklarheiten besprochen wurden, begannen die Untersuchungen. In der Studienaufklärung wurde der Zweck und wissenschaftliche Hintergrund sowie der genaue Ablauf der Studie inklusive Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien erläutert. Die Proband*innen wurden über ihren

persönlichen Nutzen durch die Teilnahme an der Studie sowie mögliche Risiken bei den Untersuchungen aufgeklärt. Es wurde erklärt, wie mit den erhobenen Daten und den Blutproben umgegangen wird und es wurden Fragen des Versicherungsschutzes geklärt (im Rahmen der wissenschaftlichen Studie waren die Proband*innen gemäß der Betriebshaftpflichtversicherung der Universität und des Klinikums versichert).

2.2 Kardiovaskuläre Diagnostik

2.2.1 Carotis-Sonografie

Die Proband*innen wurden in Rückenlage auf einer für die Untersuchung vorgesehenen Liege gelagert und ein Kissen unter dem Kopf platziert. Sie wurden aufgefordert den Kopf jeweils nach links bzw. recht um ca. 45 Grad zu rotieren, damit das Untersuchungsgebiet am Hals leichter zugänglich wurde und bessere Untersuchungsbedingungen

sichergestellt werden konnten. Die Untersuchung wurde mit dem Gerät Philips cx50 (Philips, Eindhoven, Netherlands) mit einem Breitband-Linear-Schallkopf und einer Frequenz von 3 - 12 Megahertz durchgeführt. Die Arteria carotis communis wurde beidseits vom Abgang aus der Arteria Subclavia bis zur Bifurkation in Arteria carotis interna und externa im Querschnitt im B-Bild verfolgt um etwaige atherosklerotische Wandveränderungen in diesem Bereich zu detektieren und zu quantifizieren. Lagen Veränderungen vor, wurden diese in leicht-, mittel- und hochgradig eingeteilt. Anschließend wurde die Arteria carotis communis im Längsschnitt im Bereich unmittelbar vor der Bifurkation dargestellt und ca. ein Zentimeter proximal des Bulbus die IMT bestimmt. Es erfolgten beidseits jeweils drei Messungen der IMT und es wurde der Mittelwert berechnet um reproduzierbare Ergebnisse zu gewährleisten.

2.2.2 Transthorakale Echokardiografie

Die Proband*innen wurden in Linksseitenlage auf einer für die Untersuchung vorgesehenen Liege gelagert. Es wurden drei Elektroden zur simultanen EKG-Ableitung angelegt. Die echokardiografische Untersuchung wurde mit dem Gerät Philips cx50 (Philips, Eindhoven, Netherlands) mit einem Breitband-Sektor-Schallkopf und einer Frequenz von 1 - 5 Megahertz durchgeführt.

Es wurden Standardmessungen der Herz-Dimensionen (Aorta ascendens, linkes Atrium, rechter Ventrikel, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, Dicke der Hinterwand und des Septums), der globalen und regionalen Pumpfunktion des linken und rechten Ventrikels, der diastolischen Funktion sowie der Funktion der Herzklappen durchgeführt. Jeder Parameter wurde in drei bis fünf aufeinanderfolgenden Herzzyklen bewertet und Mittelwerte wurden für die Datenaufzeichnung und -analyse verwendet.

Die linksventrikulären (LV) Wanddicken und -durchmesser wurden in der parasternalen langen Achse auf Mitralklappenebene analysiert. Außerdem wurden Volumina und Ejektionsfraktion mit der Scheibchensummationsmethode nach Simpson bestimmt. Das LV-Schlagvolumen wurde als Produkt aus der Fläche des LV-Ausflusstrakts und dem Zeit-Geschwindigkeits-Integral des Ausflusstrakts berechnet. Das rechtsventrikuläre (RV) Schlagvolumen wurde dementsprechend als Produkt aus RV-Ausflusstraktfläche und Zeit-Geschwindigkeits-Integral des RV-Ausflusstrakts berechnet.

Mittels Farb-Doppler wurde im apikalen Vierkammerblick sowie der parasternal langen Achse die Funktion der Herzklappen (Aorten-, Mitral-, Trikuspidal-, und - wenn darstellbar - Pulmonal-Klappe) überprüft und etwaige Vitien in leicht-, mittel- und hochgradig eingeteilt.

Zur Beurteilung der systolischen Funktion des rechten Ventrikels wurden „tricuspid annular plane systolic excursion“ (TAPSE), die maximale

systolische Geschwindigkeit des Trikuspidalrings mittels Gewebedoppler (S') sowie „fractional area change“ (FAC) bestimmt. Die systolische Exkursion der Trikuspidalringebene (TAPSE) wurde im Vierkammerblick gemessen, in dem ein M-Mode-Cursor durch den lateralen Trikuspidalring platziert wurde, wobei die Exkursionsdistanz zwischen der Enddiastole und der Endsystole in Millimetern gemessen wurde. S' als weiterer Parameter für die Beurteilung der rechtsventrikulären-Funktion wurde in der gleichen Position wie TAPSE, allerdings mittels Gewebe-Doppler ermittelt. Hierbei wird die maximale systolische Geschwindigkeit des basalen Segments der Seitenwand des RV bestimmt. FAC wurde im RV-betonten apikalen Vierkammerblick ermittelt. Sie ist definiert als: $(\text{enddiastolische Fläche} - \text{endsystolische Fläche}) / \text{enddiastolische Fläche} \times 100$ (Huber & Glaser, 2018).

Zur Beurteilung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels wurde der LV-Füllungsdruck mittels Gewebe-Doppler anhand der Mitralanulusgeschwindigkeit E' sowie der Bestimmung des Verhältnisses von früher

Mitralfüllungsgeschwindigkeit E zu E' abgeschätzt. E' wurde sowohl am medialen als auch am lateralen Mitralanulus bestimmt. Mittels gepulstem Doppler wurden an der Spitze der Mitralsegel die Mitraleinstromgeschwindigkeiten gemessen. Anhand des Einstromprofils wurde das Verhältnis (E/A) aus früher Füllungsgeschwindigkeit (E) zur Vorhoffüllungsgeschwindigkeit (A) ermittelt (Buck et al., 2009).

Bei Vorliegen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz wurde der systolische pulmonalarterielle (PA)-Druck anhand des continous-wave (CW)-Doppler-Signals der Insuffizienz im apikalen Vierkammerblick bestimmt. Auf Grundlage der maximalen Flussgeschwindigkeit wurde über die vereinfachte Bernoulli-Gleichung $dP = 4v^2$ der Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Atrium (RA) geschätzt. Durch Addition des RA-Drucks bzw. des zentralen Venendrucks erfolgte eine Abschätzung des PA-Drucks. Bei nicht vergrößertem RA wurde ein RA-Druck von fünf mmHg angenommen (Buck et al., 2009).

2.2.3 Nicht-invasive Gefäßdiagnostik

Wir haben das Gerät *vascassist2* (isymed GmbH, Butzbach, Germany) verwendet, um nicht-invasiv Pulsdruckwellenformen mittels Oszillometrie zu erfassen. Das Gerät verwendet ein validiertes Modell (Schumacher et al., 2018; Trinkmann et al., 2021) des Arterienbaums, das die erfassten Pulsdruckwellen einer Person repliziert. Die Untersuchung wurde in einem Raum mit einer konstanten Temperatur von ca. 22° C und ohne äußere Stresseinflüsse durchgeführt. Nach einer 15-minütigen Ruhephase (in dieser Zeit wurde die Ultraschall-Untersuchung der Karotis und des Herzens durchgeführt) erfolgte die Messung in Rückenlage mit vier konventionellen an den Oberarm- und Unterarmumfang der Proband*innen angepassten Manschetten. Sowohl radiale als auch brachiale Pulsdruckwellen wurden gleichzeitig an beiden Armen mit schrittweiser Druckreduktion der Manschetten erfasst und analysiert. Die Proband*innen wurden angewiesen, sich während der Erfassung der Pulsdruckwellen nicht zu bewegen. Es wurden zwei brachiale und drei radiale

Messungen mit einer Pause von 30 Sekunden zwischen jeder Messphase durchgeführt, um stabile Ergebnisse zu gewährleisten. Die Gesamtdauer der Untersuchung betrug ca. 15 Minuten. Die erfassten Pulsdruckwellen wurden dann mit einem validierten elektronischen Modell des Arterienbaums analysiert, um vaskuläre Funktionsparameter zu bewerten. Brachialer Blutdruck, zentraler bzw. aortaler Blutdruck, zentrale bzw. aortale PWV, Aix und Aix bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute (Aix@75) wurden berechnet. Außerdem wurde durch den `vascassist2` ein so genanntes „vaskuläres Alter“ berechnet. Dieses vaskuläre Alter wird anhand des Widerstands-Indexes, der arteriellen Steifigkeit, gemessen als zentrale Pulswellengeschwindigkeit und des kalendarischen Alters berechnet. Im ersten Schritt wird aus dem Widerstandsindex (`dmult`) ein „Resistance-Alder“ errechnet. Im zweiten Schritt wird aus der PWV ein „PWV-Alder“ errechnet. Im dritten Schritt werden PWV Alder, Resistance Alder und kalendarisches Alder gemittelt, was dann das vaskuläre Alder darstellen soll. Die exakte Berechnung läuft wie folgt ab:

- Schritt 1: Resistance-Alter = $[\ln (-0,0714286 + (0,0178571 * \text{dmult})) - \ln 0,09298] / 0,02532$
- Schritt 2: PWV-Alter = $[\ln \text{aoPWV} - \ln 5,05734] / 0,00845$
- Schritt 3: Vasculäres Alter = $(\text{Resistance-Alter} + \text{PWV-Alter} + \text{kalendarisches Alter}) / 3$

Anschließend wurde die Manschette am Unterarm abgelegt und durch eine Manschette am Knöchel der Proband*innen ersetzt, die Manschette am Oberarm wurde belassen. In einem weiteren Messzyklus von ca. fünf Minuten Dauer wurden hier die periphere PWV (baPWV = brachial-ankle PWV) sowie der ABI berechnet. Zur Ermittlung des ABI wurde der Quotient aus systolischem Blutdruck am Knöchel und am Oberarm berechnet.

2.3 Erhebung anthropometrischer Daten

Es wurden die Körpergröße und das Körpergewicht der Proband*innen gemessen sowie der Body-Mass-Index (BMI) berechnet ($\text{BMI} = \text{Gewicht (kg)} / \text{Körpergröße (m)}^2$). Mittels Bioimpedanzmessung unter Verwendung des BIACORPUS RX 4004 und

der BodyComposition – Professional Version: 9.0.20413 Software (MEDI CAL HealthCare GmbH, Karlsruhe, Germany) wurde der Körperfettanteil gesamt und am Rumpf ermittelt. Außerdem wurde das Geburtsdatum erfragt und das Alter der Proband*innen errechnet sowie das Geschlecht dokumentiert.

2.4 Sportmedizinische Diagnostik

Ruhe-EKG

Vor dem Leistungstest wurde ein 12-Kanal Oberflächen-EKG in Ruhe durchgeführt. Bei diesem nicht-invasiven Verfahren werden Potentialdifferenzen, die während der Herzaktion entstehen, an der Körperoberfläche abgeleitet. Es wurden die Standardableitungen nach Einthoven (Ableitung: I, II, III), die Extremitätenableitungen nach Goldberger (Ableitung: aVR, aVL, aVF) und die unipolaren Brustwandableitungen nach Wilson (Ableitung: V1, V2, V3, V4, V5, V6) abgeleitet. Die Untersuchung wurde mit dem EKG-Gerät MAC 1200 ST (GE Medical Systems Information

Technologies GmbH, Freiburg, Germany) durchgeführt. Die Ableitung des Ruhe-EKG erfolgte vor der Spiroergometrie, um etwaige pathologische Veränderungen der kardialen Erregungsbildung und -leitung aufzuspüren und Kontraindikationen für den Leistungstest auszuschließen. Die EKG-Ergebnisse fanden jedoch keine Berücksichtigung in der statistischen Auswertung.

2.4.1 Kardiopulmonaler Leistungstest

Die Proband*innen wurden mit einem Rampentest auf einem elektromagnetisch gebremsten Fahrradergometer (Excalibur SportR, Lode, Germany) ausbelastet und mittels Spiroergometrie wurde die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2\text{max}$) bzw. die höchste während des Tests gemessene VO_2 ($VO_2\text{peak}$) ermittelt. Nach einer dreiminütigen Aufwärmphase bei einer Leistung von 25 Watt wurde bis zum Erreichen einer Leistung von 100 Watt alle drei Minuten die Leistung um 25 Watt gesteigert. Oberhalb von 100 Watt erfolgte eine Leistungssteigerung von 25 Watt alle zwei Minuten. Bei gut trainierten Proband*innen wurde ein

anderes Protokoll gewählt, wo nach einer dreiminütigen Aufwärmphase bei 50 Watt die Leistung dauerhaft um 50 Watt alle drei Minuten gesteigert wurde. Die Proband*innen wurden angewiesen ihre Trittfrequenz auf einem Niveau von mehr als 60 – 80 Umdrehungen pro Minute möglichst konstant zu halten. Der Test wurde bis zur Ausbelastung durchgeführt. Folgende Kriterien wurden zur Überprüfung der Ausbelastung herangezogen:

- a. Abbruch der Belastung durch die Probandin / den Probanden aufgrund von Erschöpfung oder starker Dyspnoe
- b. Erreichen einer Herzfrequenz ≥ 85 % der maximalen Herzfrequenz errechnet anhand der Formel $220 - \text{Lebensalter}$
- c. Maximaler respiratorischer Quotient $> 1,1$
- d. Erreichen eines Plateaus der VO_2 trotz zunehmender Arbeitslast

Während der gesamten Belastungszeit wurde kontinuierlich ein 12-Kanal Oberflächen-EKG abgeleitet um etwaige Veränderungen der kardialen

Erregungsbildung und -weiterleitung unter Belastung zu detektieren und um kontinuierlich die Herzfrequenz zu messen. Es wurden die Standardableitungen nach Einthoven (Ableitung: I, II, III), die Extremitätenableitungen nach Goldberger (Ableitung: aVR, aVL, aVF) und die unipolaren Brustwandableitungen nach Wilson (Ableitung: V1, V2, V3, V4, V5, V6) abgeleitet. Die Herzfrequenz wurde während des Tests außerdem kontinuierlich unter Verwendung eines radiotelemetrischen Herzfrequenz-Monitors (Polar Electro Oy, Kempele, Finland) aufgezeichnet. Die Atemgase wurden mittels Spiroergometrie unter Verwendung des Metalyzer 3-B (Cortex, Leipzig, Germany) gemessen. Zur Objektivierung der aeroben Leistungsfähigkeit wurde die durchschnittliche Sauerstoffaufnahme in den letzten 30sek des Tests (VO_2peak) gemessen. Die VO_2 wird errechnet aus dem Produkt des gemessenen Atemminutenvolumens bzw. der Ventilation (V_E) und der Differenz aus inspiratorischer und expiratorischer Sauerstoffkonzentration ($F_{\text{I}}\text{O}_2 - F_{\text{E}}\text{O}_2$).

2.4.2 Schrittzähler

Mittels Schrittzähler in Form eines Armbandes (Fitbit Charge 2, Fitbit International Limited, Dublin, Ireland), welches die Proband*innen für sieben Tage trugen, wurde dokumentiert, wie viele Schritte durchschnittlich pro Tag zu Fuß zurückgelegt wurden, um so einen Parameter zur Objektivierung der Alltagsaktivität zu erhalten. Die Proband*innen wurden aufgefordert den Schrittzähler während einer durchschnittlichen Woche, welche repräsentativ für ihre normale Alltagsaktivität ist, zu tragen. Der Mittelwert der zurückgelegten Schritte pro Tag wurde zur statistischen Analyse herangezogen.

2.5 Labordiagnostik

Am Institut für Sportwissenschaft erfolgte eine nüchterne Blutentnahme aus kubitalen Venen in den Uhrzeiten zwischen 8:00 und 10:00 Uhr (ca. 80 ml). Eine S-Monovette Serum-Gel (Sarstedt, Nümbrecht, Germany) und eine S-Monovette GlucoEXACT (Sarstedt, Nümbrecht, Germany)

wurde ohne weitere Verarbeitung an das Labor von Synlab in Bad Nauheim (Germany) geschickt zur Bestimmung der Parameter der klinischen Chemie und einiger Blutzellen. Eine S-Monovette Serum-Gel zur späteren Analyse der inflammatorischen Marker im Labor des sportwissenschaftlichen Instituts wurde nach der Probenentnahme zunächst 30 Minuten in aufrechter Position gelagert. Danach erfolgte eine 10-minütige Zentrifugation bei 2000-facher Schwerkraft und einer Temperatur von 4° C. Der Überstand wurde anschließend abpipettiert und bei -80° C eingefroren.

Nüchtern-Konzentrationen von Glukose, HbA1c, Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceriden wurden im Labor von Synlab in Bad Nauheim (Germany) bestimmt. HbA1c, Cholesterin (gesamt, LDL, HDL) und Triglyceride wurden aus einer S-Monovette Serum-Gel bestimmt. HbA1c wurde mittels High Performance Liquid Chromatographie unter Verwendung eines Variant II (Bio-Rad Laboratories GmbH, Feldkirchen, Germany) bestimmt. Cholesterin (gesamt, LDL, HDL) und Triglyceride

wurden enzymatisch unter Verwendung eines Advia 1800 (Siemens AG, München, Germany) bestimmt. Glukose wurde aus einer S-Monovette GlucoEXACT mittels Hexokinase Reaktion unter Verwendung eines Advia 1800 (Siemens AG, München, Germany) bestimmt.

Ebenfalls im Labor von Synlab wurde die Zahl neutrophiler Granulozyten (N), Thrombozyten (P) und Lymphozyten (L) im Plasma aus einer S-Monovette EDTA (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) bestimmt zur nachfolgenden Berechnung des Systemic Immune-Inflammation Index (SII).

$$SII = (P \times N) / L$$

Neutrophile Granulozyten und Lymphozyten wurden mittels Fluoreszenz-Durchflusszytometrie unter Verwendung eines XN-2000 (Sysmex, Kobe, Japan) bestimmt. Thrombozyten wurden mittels Mantelstrom (DC) Detektion unter Verwendung eines XN-2000 (Sysmex, Kobe, Japan) bestimmt.

Darüber hinaus wurden die in Tabelle 1 aufgelisteten Parameter (mit der entsprechenden Standardkurve) im Labor des Instituts für Sportwissenschaft der Justus-Liebig-Universität Gießen (Gießen, Germany) bestimmt:

Marker	Standardkurve (pg/ml)
IL-10	1,89 – 460,00
IL-15	6,30 – 1550,00
IL-17	13,20 – 3200,00
IL-18	13,90 – 3380,00
IL-1ra	28,80 – 7000,00
IL-4	17,30 – 4200,00
IL-6	3,25 – 790,00
IL-7	5,14 – 1250,00
IL-8	4,12 – 1000,00
TNF-α	8,23 – 2000,00
IFN-γ	2,67 – 650,00
CCL4	123,00 – 30000,00
CXCL13	18,50 – 4500,00
CXCL9	617,00 – 150000,00
GDF-15	18,50 – 4500,00
ICAM-1	7000,00 – 1700000,00

OPG	78,20 – 19000,00
OPN	1440,00 – 350000,00
RANKL	33,70 – 8200,00

Tabelle 1: Inflammatorische Marker mit der entsprechenden Standardkurve

Die Bestimmung der gelisteten Parameter erfolgte aus einer S-Monovette Serum-Gel mittels human magnetic Luminex-Assay – genauer mit dem „Human Luminex Discovery Assay“ - (Bio-Techne Ltd., Abingdon, Oxon, UK) unter Verwendung eines Luminex MAGPIX Systems (Luminex Corp, Austin, Texas, USA).

2.5.1 Luminex Assay

Bei einem Luminex-Assay handelt es sich um eine Form des Immunoassays, das magnetische Beads (Perlen) und Fluoreszenzerkennung zur Analyse mehrerer Analyten in einer Probe nutzt. Grundlage bildet die von der Firma Luminex Corporation (USA) entwickelte xMAP-Technologie. Die Methode hat in Teilen Ähnlichkeit mit dem ELISA (Enzyme-linked

Immunosorbent Assay), ermöglicht jedoch im Gegensatz zu diesem die gleichzeitige Messung von bis zu 100 Analyten (Bio-Techne Corporation, o.D.; Stöcker & Schlumberger, 2019). Es handelt sich um ein hoch effektives und sensitives Verfahren (Lombardelli et al., 2021).

Die magnetic Luminex-Assays wurden mit spezifischen Antikörpern auf magnetischen Mikropartikeln vorbeschichtet, in die Fluorophore in spezifischen Verhältnissen für jede Mikropartikelregion eingebettet waren. 50 μL Mikropartikel, 50 μL Standard-Lösung und 50 μL Proben-Lösung wurden in die Vertiefungen pipettiert und von immobilisierenden Antikörpern gebunden. Nach zweistündiger Inkubation auf einem Schüttelgerät und dem Abwaschen ungebundener Substanzen wurden 50 μL eines biotinylierten Antikörper-Gemischs hinzugefügt. Nach einer weiteren einstündigen Inkubationszeit und dem erneuten Abwaschen ungebundener Antikörper wurden 50 μL eines Steptavidin-Phycoerythrin-Konjugats hinzugefügt, das die biotinylierten Antikörper bindet. Nach erneuter

halbstündiger Inkubationszeit und einem letzten Abwaschen ungebundener Substanzen wurden die Mikropartikel mit 100 µL Puffer-Lösung durchmischt und anschließend mit dem Magpix Luminex-Gerät analysiert (Bio-Techne Corporation, o.D., Luminex Assay Useres Guide).

Messparameter	Labor (Standort)	Probenmaterial	Messprinzip	Geräte (Hersteller)
HbA1c	Synlab (Bad Nauheim, Germany)	S-Monovette Serum-Gel (Sarstedt, Nümbrecht, Germany)	High Performance Liquid Chromatographie	Variant II (Bio-Rad Laboratories GmbH, Feldkirchen, Germany)
Cholesterin (gesamt, LDL, HDL), Triglyceride	Synlab (Bad Nauheim, Germany)	Siehe oben	Enzymatisch	Advia 1800 (Siemens AG, München, Germany)
Glukose	Synlab (Bad Nauheim, Germany)	S-Monovette GlucoEXACT (Sarstedt, Nümbrecht, Germany)	Hexokinase Reaktion	Advia 1800 (Siemens AG, München, Germany)
neutophile Granulozyten, Lymphozyten	Synlab (Bad Nauheim, Germany)	S-Monovette EDTA (Sarstedt, Nümbrecht, Germany)	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	XN-2000 (Sysmex, Kobe, Japan)
Thrombozyten	Synlab (Bad Nauheim, Germany)	Siehe oben	Mantelstrom (DC) Detektion	XN-2000 (Sysmex, Kobe, Japan)

TNF- α , IFN- γ , IL-1ra, IL-4, IL- 6, IL-7, IL-8, IL- 10, IL-15, IL- 17, IL-18, CCL4, CXCL9, CXCL13, OPG, OPN, RANKL	Institut für Sport- wissen- schaft der Justus- Liebig Universität (Gießen, Germany)	S-Monovette Serum-Gel (Sarstedt, Nümbrecht, Germany)	Luminex Assay	Human magnetic Luminex- Assay (Bio- Techne, Abingdon, Oxon, UK) Magpix Luminex- Gerät (Luminex Corp, Austin, Texas, USA)
--	---	--	------------------	--

Tabelle 2: Übersicht über die bestimmten Laborparameter mit Angaben über die Labore, Probematerialien bzw. Probengewinnung, Messprinzipien und verwendete Geräte

2.6 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe des Programms JASP für IOS, Version 0.9.1 (JASP, Netherlands) durchgeführt. Die ermittelten Werte in dieser Arbeit wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD = standard deviation) angegeben.

Beim Vergleich von zwei unabhängigen, normalverteilten Stichproben wurde der t-Test verwendet. Dabei wurde vorher zur Überprüfung

der Homogenität der Varianzen der Levene-Test durchgeführt. Bei nachgewiesener Homogenität der Varianzen wurde der Student t-Test durchgeführt, wohingegen bei fehlender Gleichheit der Varianzen der Welch-Test als Modifikation des t-Tests durchgeführt wurde. Zur Überprüfung der Normalverteilung der Stichproben wurde der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Bei nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrisches Verfahren angewendet.

Zur Beurteilung des Zusammenhangsmaßes zweier Parameter zueinander wurde die Pearson Produkt-Moment-Korrelation berechnet. Darüber hinaus wurde bei Parametern, bei denen sich eine statistisch signifikante Korrelation gezeigt hatte, die lineare Regressionsanalyse angewandt.

Für alle statistischen Tests wurde ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant* angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 79 Proband*innen in die Studie eingeschlossen und untersucht. Alle Proband*innen haben die Einschlusskriterien erfüllt und es lagen keine Ausschlusskriterien vor. 49 Personen waren männlichen und 30 weiblichen Geschlechts. Insgesamt wiesen 29 der untersuchten Proband*innen atherosklerotische Veränderungen der Arteria carotis communis auf, welche allesamt als leichtgradig klassifiziert wurden, und es lag dementsprechend eine subklinische Atherosklerose vor. Dies entspricht einem Anteil von 36,7 %. Bei einer Person konnte im Nachhinein der sonografische Untersuchungsbefund nicht mehr eindeutig bewertet werden. Die Proband*innen ohne Atherosklerose klassifizierten wir aus vaskulärer Sicht als gesund. Von den 49 männlichen Probanden wurden bei 20 Veränderungen detektiert, was einem prozentuellen Anteil von 40,8 entspricht, wohingegen die

Prävalenz bei den Frauen mit 30 % (neun von 30) niedriger lag. Die Odds Ratio beträgt 1,61.

Anhand der Ergebnisse der Ultraschall-Untersuchung wurden die Proband*innen in eine Gruppe mit subklinischer Atherosklerose und eine ohne eingeteilt.

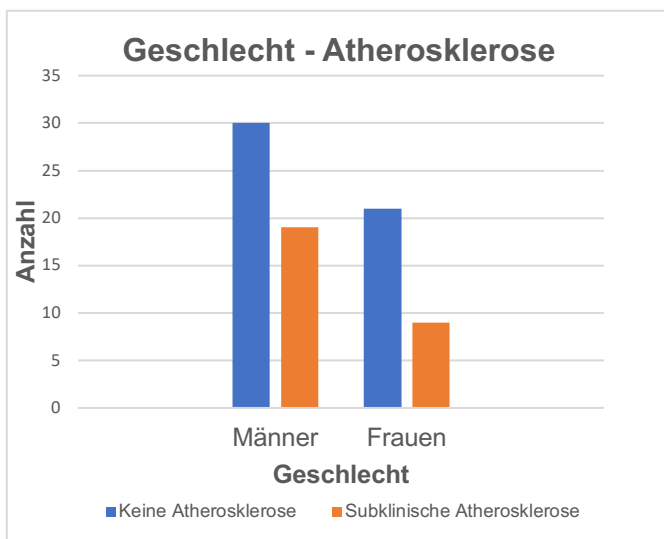


Abbildung 10: Subklinische Atherosklerose nach Geschlecht

Quelle: Eigene Abbildung

3.2 Anthropometrische Daten

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Alter (Jahre)	63,7	3,7	56,0	75,0
BMI (kg/m ²)	24,9	3,1	18,6	32,9
Körperfett (%)	27,2	6,5	13,9	45,6
Rumpf Fett (%)	30,3	6,0	14,7	47,9

Tabelle 3: Deskriptive Statistik - anthropometrische Daten

Das Alter der Proband*innen betrug 56 Jahre im Minimum und 75 Jahre im Maximum. Im Mittel lag das Alter bei 63,7 Jahren \pm 3,7 Jahren. Die männlichen Probanden hatten ein durchschnittliches Alter von 64,0 Jahren, wohingegen die weiblichen im Durchschnitt 63,1 Jahre alt waren. Der BMI der Proband*innen betrug 24,9 kg/m² \pm 3,1 kg/m². 26 Proband*innen hatten einen BMI zwischen 25,0 und 29,9 kg/m² und würden dementsprechend laut WHO als übergewichtig eingestuft. Vier Proband*innen hatten einen BMI zwischen 30,0 und 34,9 kg/m², was einer Adipositas ersten Grades entspricht. Der

Großteil (62 %) war laut BMI normalgewichtig (World Health Organization, 2000). Männer hatten einen um 1,6 kg/m² höheren BMI als Frauen (25,2 kg/m² vs. 23,6 kg/m², p = 0,025). Die anderen Werte sind Tabelle 3 zu entnehmen.

3.2.1 Anthropometrische Daten - Gruppenunterschiede

Es wurde untersucht, wie sich die Ausprägungen der anthropometrischen Daten zwischen der Gruppe der Proband*innen ohne und mit subklinischer Atherosklerose unterscheiden. Die Ergebnisse der statistischen Prüfung sind in Tabelle 4 aufgeführt.

	Keine Atherosklerose (n=49)		Atherosklerose (n=29)		p
	Mittel	SD	Mittel	SD	
Alter (Jahre)	62,9	3,5	64,8	3,6	0,007*
BMI (kg/m²)	25,1	3,0	24,8	3,2	0,653
Körperfett (%)	27,9	6,6	26,0	6,3	0,885
Rumpffett (%)	31,2	5,9	28,8	6,1	0,949

Tabelle 4: Vergleich anthropometrischer Daten entsprechend des Vorliegens subklinischer Atherosklerose

Proband*innen mit subklinischer Atherosklerose waren durchschnittlich 1,9 Jahre älter als Proband*innen ohne atherosklerotische Veränderungen (64,8 Jahre vs. 62,9 Jahre, $p = 0,007$). Bei BMI und Körperfett zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.



Abbildung 11: Alter entsprechend des Vorliegens subklinischer Atherosklerose

3.3 Vaskuläre Funktionsparameter

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
RR sys (mmHg)	129,0	13,0	106,0	170,0
RR dia (mmHg)	75,6	10,2	52,0	100,0
MAP (mmHg)	93,3	9,9	76,3	114,7
RR sys zentral (mmHg)	115,3	14,1	91,0	159,0
RR dia zentral (mmHg)	75,8	10,8	51,0	102,0
MAP zentral (mmHg)	95,6	11,1	77,5	120,5
PWV zentral (m/s)	7,9	1,0	6,3	11,1
baPWV links (m/s)	10,9	1,3	8,5	14,5
baPWV rechts (m/s)	11,3	1,4	8,8	16,8
baPWV gemittelt (m/s)	10,9	1,4	6,5	15,7
Aix@75 bpm (%)	9,9	13,1	-18,0	38,3
ABI gemittelt	1,23	0,07	1,07	1,39
IMT gemittelt (mm)	0,75	0,11	0,51	0,99
Vaskuläres Alter (Jahre)	55,9	7,7	36,0	74,0

Tabelle 5: Deskriptive Statistik – vaskuläre Funktionsparameter

Der arterielle Blutdruck (RR) der Proband*innen betrug im Durchschnitt $129 \text{ mmHg} \pm 13 \text{ mmHg}$ systolisch (sys) und $76 \text{ mmHg} \pm 10 \text{ mmHg}$ diastolisch (dia). Zentral war der Blutdruck systolisch niedriger und betrug durchschnittlich $115 \text{ mmHg} \pm 14 \text{ mmHg}$, diastolisch lag er im Schnitt bei $76 \text{ mmHg} \pm 11 \text{ mmHg}$. Der systolische Blutdruck männlicher Probanden war im Mittel $2,7 \text{ mmHg}$ höher als der weiblicher (130 mmHg vs. 127 mmHg , $p = 0,364$), wohingegen der zentrale Blutdruck systolisch bei Männern niedriger war (114 mmHg vs. 118 mmHg , $p = 0,182$).

Der mittlere arterielle Druck (MAP = Mean Arterial Pressure) der Arteria brachialis wurde nach der Formel: $RR_{\text{dia}} + 1/3 \times (RR_{\text{sys}} - RR_{\text{dia}})$ berechnet und betrug im Mittel $93 \text{ mmHg} \pm 10 \text{ mmHg}$. Der zentrale MAP wurde nach der Formel: $RR_{\text{dia}} + 1/2 \times (RR_{\text{sys}} - RR_{\text{dia}})$ berechnet und betrug im Mittel $96 \text{ mmHg} \pm 11 \text{ mmHg}$.

48 Proband*innen hatten laut Definition der DGK (Williams et al., 2018a) zum Untersuchungszeitpunkt einen normalen bzw.

optimalen Blutdruck < 130 mmHg systolisch und < 85 mmHg diastolisch. 15 Proband*innen wiesen einen hochnormalen Blutdruck auf (systolisch: 130 – 139 mmHg und/oder diastolisch: 85 - 89 mmHg), sechs zeigten Werte, die einer Hypertonie 1. Grades entsprechen (systolisch: 140 – 159 mmHg und/oder diastolisch: 90 – 99 mmHg), ein Proband entsprechend einer Hypertonie 2. Grades (systolisch: 160 – 179 mmHg und/oder diastolisch 100 – 109 mmHg) und neun Proband*innen wiesen Blutdruckwerte einer isolierten systolischen Hypertonie auf (systolisch: ≥ 140 mmHg, diastolisch < 90 mmHg) (Williams et al., 2018b).

Der ABI betrug durchschnittlich $1,23 \pm 0,07$. Keine/r der Proband*innen hatte einen ABI unter 1,00, womit bei keiner untersuchten Person eine periphere arterielle Verschlusskrankheit festgestellt werden konnte.

Die PWV betrug zentral im Mittel $7,9 \text{ m/s} \pm 1,0 \text{ m/s}$ und die baPWV (links und rechts gemittelt) $10,9 \text{ m/s} \pm 1,4 \text{ m/s}$. Die baPWV korrelierte positiv mit dem Alter der Proband*innen ($r = 0,288$, $p = 0,006$). Im

Rahmen der linearen Regressionsanalyse zeigte sich das Alter als statistisch signifikanter Prädiktor der baPWV ($R^2 = 0,083$, $p = 0,012$).

Die Intima-Media-Dicke (IMT) wurde bei allen Proband*innen gemessen, bei denen kein Plaque detektiert wurde. Die IMT dieser Proband*innen betrug im Mittel $0,75 \text{ mm} \pm 0,11 \text{ mm}$. Das Alter korrelierte mit der IMT ($r = 0,238$, $p = 0,050$). Allerdings konnte das Alter die IMT nicht zuverlässig vorhersagen ($R^2 = 0,057$, $p = 0,099$).

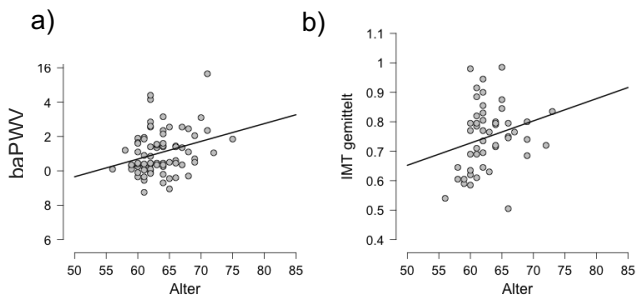


Abbildung 12:

- a) Korrelation zwischen dem Alter und der baPWV
- b) Korrelation zwischen dem Alter und der IMT

3.3.1 Vasculäre Funktionsparameter - Gruppenunterschiede

Es wurde untersucht, wie sich die Ergebnisse der vasculären Funktionsmessungen zwischen der Gruppe der Proband*innen ohne und der Gruppe mit subklinischer Atherosklerose unterscheiden. Die Ergebnisse der statistischen Prüfung sind in Tabelle 6 aufgeführt

	Keine Atherosklerose (n=49)		Atherosklerose (n=29)		p
	Mittel	SD	Mittel	SD	
RR sys (mmHg)	125,8	10,9	133,8	14,7	0,006*
RR dia (mmHg)	74,4	10,3	77,0	9,8	0,143
MAP (mmHg)	91,5	9,3	95,9	10,1	0,028*
RR sys zentral (mmHg)	112,4	12,0	119,4	15,6	0,014*
RR dia zentral (mmHg)	74,6	10,8	77,2	10,5	0,148
MAP zentral (mmHg)	93,5	10,0	98,3	11,5	0,028*
PWV zentral (m/s)	7,8	0,8	8,0	1,2	0,414
baPWV Mittel (m/s)	11,0	1,1	11,2	1,5	0,464
AIX @75 (%)	8,6	13,3	11,4	12,2	0,173
ABI gemittelt	1,24	0,06	1,20	0,15	0,092
Vask. Alter (Jahre)	54,2	6,8	58,5	8,3	0,008*

Tabelle 6: Vergleich vasculärer Funktionsparameter entsprechend des Vorliegens subklinischer Atherosklerose

Proband*innen mit atherosklerotischen Plaques hatten einen signifikant höheren systolischen Blutdruck als Proband*innen aus der Gruppe ohne Atherosklerose. Der systolische Druck war im Mittel 8,0 mmHg höher brachial (133,8 mmHg vs. 125,8 mmHg, $p = 0,004$) und 7,0 mmHg zentral (119,4 mmHg vs. 112,4 mmHg, $p = 0,014$).

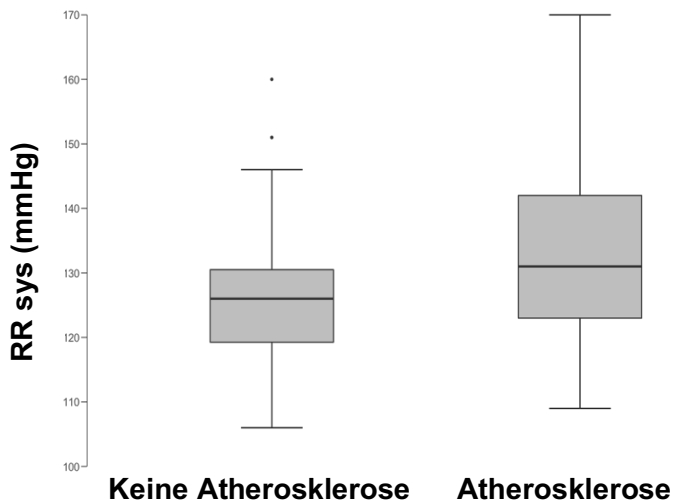


Abbildung 13: Systolischer brachialer Blutdruck entsprechend des Vorliegens subklinischer Atherosklerose

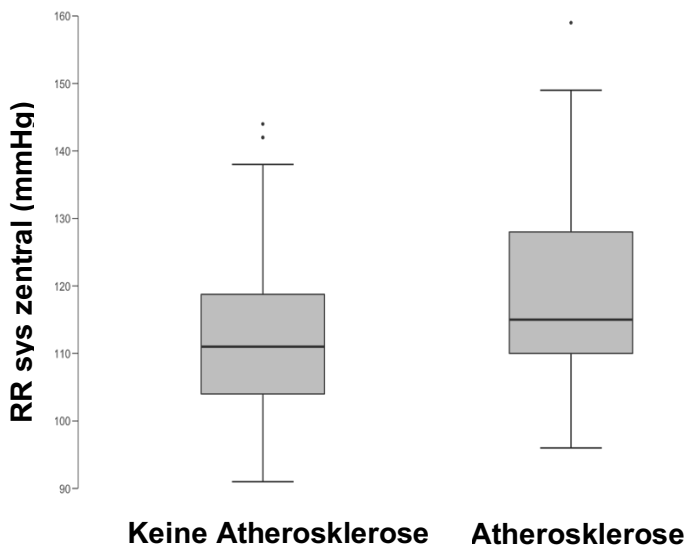


Abbildung 14: Systolischer zentraler Blutdruck entsprechend des Vorliegens subklinischer Atherosklerose

Der MAP war sowohl brachial (95,9 mmHg vs. 91,5 mmHg, $p = 0,028$) als auch zentral (98,3 mmHg vs. 93,5 mmHg, $p = 0,028$) in der Atherosklerose-Gruppe erhöht. Außerdem war das berechnete vaskuläre Alter in der Atherosklerose-Gruppe im Mittel 4,3 Jahre höher (58,5 Jahre vs. 54,2 Jahre, $p = 0,008$). Bei den anderen gemessenen vaskulären Funktionsparametern konnte kein signifikanter

Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.



Abbildung 15: Vaskuläres Alter entsprechend des Vorliegens subklinischer Atherosklerose

3.4 Echokardiografische Daten

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
AO (mm)	29,8	3,3	21,0	37,0
LA (mm)	33,5	3,2	27,0	45,0
RV (mm)	35,2	4,8	29,0	57,0
LVEDD (mm)	46,7	4,9	28,0	57,0

LVEF (%)	67,5	4,4	60,0	79,0
SV LV (ml)	77,0	12,4	46,0	120,0
Septum (mm)	9,6	1,2	7,0	13,0
HW (mm)	9,2	1,0	7,0	11,0
TAPSE (mm)	28,1	5,2	17,0	39,0
S' (cm/sek)	14,0	2,1	6,0	18,6
E/A	1,1	0,3	0,5	2,1
E/E' lat	8,1	2,2	4,1	16,2
E/E' med	9,3	2,7	4,9	18,7

Tabelle 7: Deskriptive Statistik - echokardiographische Daten

Im Rahmen der echokardiografischen Untersuchung konnte bei keiner Person Wandbewegungsstörungen festgestellt werden. Bei einem Probanden konnte eine leichtgradige Insuffizienz der Aortenklappe festgestellt werden. Neun Proband*innen hatten eine leichtgradige Insuffizienz der Mitralklappe und acht der Trikuspidalklappe. Bei keiner Person konnte eine gestörte Funktion der Pulmonalklappe dokumentiert werden. Insgesamt wurden keine klinisch relevanten Vitien diagnostiziert. Keine/r der

Proband*innen hatte eine eingeschränkte Pumpfunktion. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag bei allen Männern über 52 % und bei allen Frauen über 54 % und somit in der Norm (Hagendorff et al., 2020). Die Septumdicke betrug im Mittel $9,6 \text{ mm} \pm 1,2 \text{ mm}$. 12 Männer hatten eine Septumdicke oberhalb der Norm von 10 mm, wobei der Maximalwert hier 13 mm betrug. Bei den Frauen hatten elf Probandinnen ein minimal verdicktes Septum über 9 mm. Das Maximum betrug hier 11 mm (Hagendorff et al., 2020). Keine/r der Proband*innen hatte eine TAPSE kleiner als 17 mm. Im Mittel betrug sie $28,1 \text{ mm} \pm 5,2 \text{ mm}$, was für eine normale rechtsventrikuläre systolische Funktion spricht. Das Verhältnis E zu E' war lediglich bei einer Probandin erhöht, mit 16,2 lateral und 18,7 medial. Bei allen anderen Proband*innen ergab sich somit kein Hinweis auf eine diastolische Funktionsstörung des linken Ventrikels (Hagendorff et al., 2020).

Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen E/E' (lat.) und dem vaskulären Alter ($r = 0,227$, $p=0,023$) sowie der zentralen PWV ($r = 0,265$, $p = 0,010$). Im Rahmen der linearen

Regressionsanalyse erwies sich E/E' (lat.) als statistisch signifikanter Prädiktor für das vaskuläre Alter ($R^2 = 0,052$, $p = 0,045$) und die zentrale PWV ($R^2 = 0,070$, $p = 0,019$)

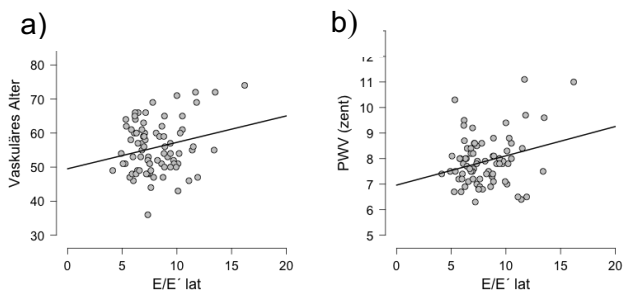


Abbildung 16:

- a) Korrelation zwischen dem vaskulären Alter und E/E' lateral
- b) Korrelation zwischen der zentralen PWV und E/E' lateral

3.4.1 Echokardiografische Daten - Gruppenunterschiede

Es wurde untersucht, wie sich die Ergebnisse ausgewählter Parameter der echokardiografischen Untersuchung zwischen der Gruppe der Proband*innen ohne und der Gruppe mit

subklinischer Atherosklerose unterscheiden. Die Ergebnisse der statistischen Prüfung sind in Tabelle 8 aufgeführt.

	Keine Atherosklerose (n=49)		Atherosklerose (n=29)		p
	Mittel	SD	Mittel	SD	
E/A	1,1	0,3	1,0	0,4	0,072
E/E' lat	7,7	1,9	8,8	2,7	0,090
E/E' med	9,0	2,4	9,7	3,1	0,230
TAPSE (mm)	28,2	5,3	27,9	5,2	0,384
S' (cm/sek)	14,2	2,1	13,8	2,0	0,169
Septum (mm)	9,6	1,2	9,7	1,2	0,314
HW (mm)	9,1	1,1	9,4	0,9	0,190

Tabelle 8: Vergleich echokardiografischer Daten entsprechend des Vorliegens subklinischer Atherosklerose

Bei den analysierten Parametern der echokardiografischen Untersuchung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

3.5 Klinische Chemie

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Glukose (mg/dl)	99,1	8,5	84,0	127,0
HbA1c (%)	5,5	0,3	4,9	6,4
Cholesterin (mg/dl)	217,1	33,2	144,0	311,0
Triglyceride (mg/dl)	106,0	75,1	36,0	610,0
HDL (mg/dl)	61,6	14,8	34,0	93,0
LDL (mg/dl)	146,7	34,0	71,0	250,0
LDL/HDL	2,5	0,9	0,9	4,6

Tabelle 9: Deskriptive Statistik - Parameter der klinischen Chemie

Die Nüchtern-Plasma-Glukose der Proband*innen betrug im Mittel 99,1 mg/dl \pm 8,5 mg/dl. Bei 30 Proband*innen lag der Wert \geq 100 mg/dl. Lediglich eine Person lag mit 127 mg/dl über der Grenze von 126 mg/dl zur Definition des Diabetes. Das HbA1c betrug im Mittel 5,5 % \pm 0,3 %. Keine der Proband*innen hatte ein HbA1c über 6,5 %, was dem WHO-Kriterium des Diabetes mellitus entspräche (World Health Organization, 2020).

Das Gesamtcholesterin der Proband*innen betrug durchschnittlich 217,1 mg/dl \pm 33,2 mg/dl, das LDL-Cholesterin 146,7 mg/dl \pm 34,0 mg/dl und das HDL-Cholesterin 61,6 mg/dl \pm 14,8 mg/dl. Lediglich 14 Proband*innen erreichten die Zielwerte der DGK für den LDL-Cholesterin Spiegel $<$ 116 mg/dl für Menschen mit niedrigem bis mittlerem kardiovaskulärem Risiko (Mach, et al., 2020). Bei 57 Proband*innen lag der LDL-Wert zwischen 116 und 200 mg/dl und bei vier über 200 mg/dl. Das Gesamtcholesterin war im Mittel bei Frauen höher als bei Männern (231,8 mg/dl vs. 207,9 mg/dl, $p = 0,002$).

3.5.1 Klinische Chemie - Gruppenunterschiede

Es wurde untersucht, wie sich die Ergebnisse der Laborparameter zwischen der Gruppe der Proband*innen ohne und der Gruppe mit subklinischer Atherosklerose unterscheiden. Die Ergebnisse der statistischen Prüfung sind in Tabelle 10 aufgeführt.

	Keine Atherosklerose (n=49)		Atherosklerose (n=29)		p
	Mittel	SD	Mittel	SD	
Glukose (mg/dl)	98,7	8,0	99,9	9,4	0,422
HbA1c (%)	5,5	0,3	5,5	0,4	0,269
Cholesterin (mg/dl)	220,7	34,3	210,9	31,0	0,855
Triglyceride (mg/dl)	113,3	88,0	88,8	36,1	0,869
LDL (mg/dl)	148,2	33,7	145,5	35,7	0,671
HDL (mg/dl)	61,9	15,5	61,7	13,8	0,481
LDL/HDL	2,6	0,9	2,5	1,0	0,768

Tabelle 10: Vergleich der Parameter der klinischen Chemie entsprechend des Vorliegens subklinischer Atherosklerose

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in den oben aufgelisteten Parametern zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

3.6 Inflammatorische Marker

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Detektions- rate
IL-10 (pg/ml)	0,92	0,52	0,20	2,85	100 %
IL-15 (pg/ml)	5,21	6,57	0,10	38,59	100 %

IL-17 (pg/ml)	2,34	4,34	0,18	33,97	100 %
IL-18 (pg/ml)	5221,02	2364,12	685,27	12490,76	100 %
IL-1ra (pg/ml)	741,31	1878,29	76,23	12402,76	98 %
IL-4 (pg/ml)	36,21	48,62	6,36	234,97	100 %
IL-6 (pg/ml)	1,38	2,07	0,05	12,19	98 %
IL-7 (pg/ml)	10,10	4,79	2,72	27,17	100 %
IL-8 (pg/ml)	6,11	4,17	1,29	29,20	100 %
TNF- α (pg/ml)	3,19	0,86	1,41	4,94	100 %
IFN- γ (pg/ml)	352,59	1511,02	0,39	11075	86 %
CCL4 (pg/ml)	125,24	37,38	83,64	293,01	100 %
CXCL13 (pg/ml)	37,51	23,15	3,75	130,54	100 %
CXCL9 (pg/ml)	532,07	417,47	300,32	2299,90	100 %
GDF-15 (pg/ml)	12823,21	3779,52	1592,42	24511,87	100 %
ICAM-1 (pg/ml)	96566,96	71396,1 7	8353,03	279676,03	100 %
SII	456,45	191,79	138,67	1050,65	96 %
OPG (pg/ml)	0,80	0,52	0,33	4,02	100 %
OPN (pg/ml)	16080,25	1019,01	50137,72	9896,62	100 %
RANKL (pg/ml)	53,61	24,05	3,08	110,01	100 %

Tabelle 11: Deskriptive Statistik - inflammatorische Marker

In Tabelle 11 sind die Werte der deskriptiven Statistik der gemessenen Zytokine und anderer inflammatorischer Marker aufgeführt. Die Konzentrationen weniger Marker lagen unterhalb der Nachweisgrenze und gingen somit nicht in die statistische Auswertung ein. Insgesamt war der Datensatz jedoch zu 98,47 % vollständig. Die meisten Daten fehlen für IFN- γ , hier lag die Konzentration bei 11 von 79 Proband*innen (13,92 %) unterhalb der Nachweisgrenze.

Im Folgenden wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Proband*innen und der Höhe inflammatorischer Marker im Serum besteht.

	r	p
IL-10	-0,099	0,192
IL-15	-0,111	0,834
IL-17	-0,147	0,902
IL-18	0,087	0,224
IL-1ra	0,088	0,443
IL-4	-0,133	0,121
IL-6	-0,057	0,689
IL-7	-0,028	0,598

IL-8	-0,097	0,804
TNF-α	0,202	0,043*
IFN-γ	-0,130	0,854
CCL4	-0,137	0,885
CXCL13	-0,022	0,576
CXCL9	-0,130	0,873
GDF-15	0,349	<0,001*
ICAM-1	-0,003	0,489
SII	-0,030	0,601
OPG	-0,040	0,726
OPN	0,037	0,373
RANKL	0,235	0,037*

Tabelle 12: Korrelation zwischen dem Alter und inflammatorischen Markern

Zwischen dem Serum-Level des GDF-15 und dem Alter ($r = 0,349$, $p < 0,001$), dem TNF- α Spiegel und dem Alter ($r = 0,202$, $p = 0,043$) sowie dem RANKL-Spiegel und dem Alter ($r = 0,235$, $p = 0,037$) konnte eine statistisch signifikante positive Korrelation beobachtet werden. Im Rahmen der linearen Regressionsanalyse erwies sich das Alter als statistisch signifikanter Prädiktor für die Höhe des GDF-15 Spiegels ($R^2 = 0,122$, $p = 0,002$).

Bei den anderen Markern konnte kein Zusammenhang zum Alter innerhalb der Kohorte festgestellt werden.

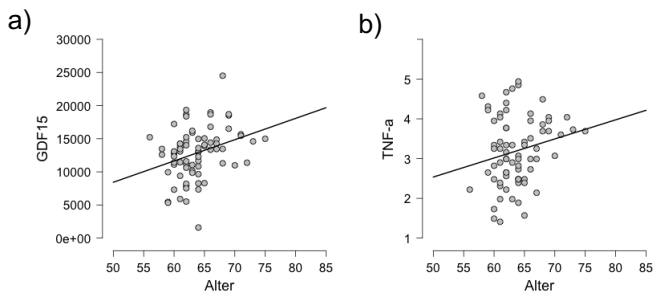


Abbildung 17:

- a) Korrelation zwischen dem Alter und dem GDF-15 Spiegel
- b) Korrelation zwischen dem Alter und dem TNF- α Spiegel

Einige inflammatorische Marker waren erhöht bei Proband*innen mit erhöhtem Körperfettanteil. So bestand eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Körperfettanteil und IL-15 ($r = 0,207$, $p = 0,034$) sowie IL-8 ($r = 0,240$, $P = 0,017$). Im Rahmen der linearen Regressionsanalyse erwies sich der Körperfettanteil zudem als Prädiktor für die Höhe des IL-8 Spiegels ($R^2 = 0,057$, $p = 0,033$).

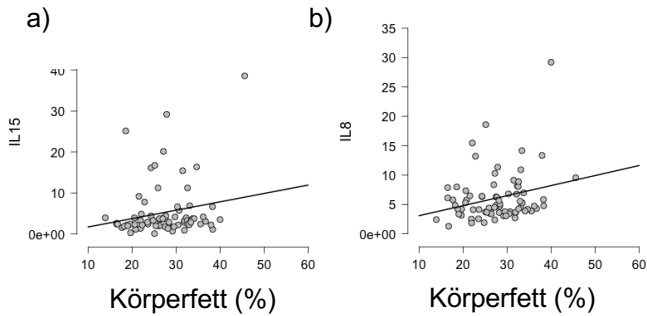


Abbildung 18:

- a) Korrelation zwischen dem Körperfettanteil und dem IL-15 Spiegel
- b) Korrelation zwischen dem Körperfettanteil und dem IL-8 Spiegel

3.6.1 Inflammatorische Marker - Gruppenunterschiede

Es wurde untersucht, wie sich die Höhe inflammatorischer Marker im Serum zwischen der Gruppe der Proband*innen ohne und der Gruppe mit subklinischer Atherosklerose unterscheiden. Die Ergebnisse der statistischen Prüfung sind in Tabelle 13 aufgeführt.

	Keine Atherosklerose (n=49)		Atherosklerose (n=29)		p
	Mittel	SD	Mittel	SD	
IL-10 (pg/ml)	0,87	0,62	0,80	0,28	0,041*
IL-15 (pg/ml)	6,21	7,76	3,49	3,15	0,984
IL-17 (pg/ml)	2,78	5,26	1,58	1,75	0,792
IL-18 (pg/ml)	4781,00	2289,00	5980,00	2336,00	0,022*
IL-1ra (pg/ml)	980,5	2344,0	337,1	116,7	0,031*
IL-4 (pg/ml)	42,46	56,56	25,45	28,26	0,040*
IL-6 (pg/ml)	1,71	2,45	0,78	0,81	0,991
IL-7 (pg/ml)	10,54	5,10	9,33	4,19	0,833
IL-8 (pg/ml)	6,35	4,69	5,70	3,11	0,680
TNF-α (pg/ml)	3,15	0,86	3,27	0,87	0,289
IFN-γ (pg/ml)	498,40	1804,07	26,26	32,94	0,960
CCL4 (pg/ml)	128,30	41,51	120,00	28,86	0,722
CXCL13 (pg/ml)	35,61	18,59	40,79	29,51	0,359
CXCL9 (pg/ml)	592,20	495,90	428,40	194,00	0,979
GDF-15 (pg/ml)	12782,00	4049,00	12894,00	3332,00	0,649

ICAM-1 (pg/ml)	100845,0 0	73660,00	89191,00	67940,00	0,717
SII	449,00	179,10	468,50	216,20	0,363
OPG (pg/ml)	0,87	0,64	0,68	0,16	0,050*
OPN (pg/ml)	14103,00	8679,00	19489,00	11045	0,011*
RANKL (pg/ml)	33,86	3,60	33,20	3,05	0,489

Tabelle 13: Vergleich inflammatorischer Marker entsprechend des Vorliegens subklinischer Atherosklerose

In der Gruppe mit subklinischer Atherosklerose waren die Spiegel des IL-18 (5980,00 pg/ml vs. 4781,00 pg/ml, $p = 0,022$) und OPN (19489,00 pg/ml vs. 14103,00 pg/ml, $p = 0,011$) signifikant höher als in der Gruppe ohne Atherosklerose. Die Spiegel des IL-10 (0,87 pg/ml vs. 0,80 pg/ml, $p = 0,41$), IL-1ra (980,5 pg/ml vs. 337,1 pg/ml, $p = 0,31$), IL-4 (42,46 pg/ml vs. 25,45 pg/ml, $p = 0,40$) und OPG (0,87 pg/ml vs. 0,64 pg/ml, $p = 0,05$) hingegen waren in der Gruppe ohne Atherosklerose signifikant höher. Bei den übrigen inflammatorischen Markern zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Erhöhte Marker in der Gruppe ohne Atherosklerose	Erhöhte Marker in der Gruppe mit Atherosklerose
IL-10	IL-18
IL-4	OPN
IL-1ra	
OPG	

Tabelle 14: Erhöhte Marker in Abhängigkeit des Vorliegens subklinischer Atherosklerose

3.7 Leistungs- und Aktivitätsdaten

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
VO₂peak (ml/min/kg)	29,99	7,28	16,00	49,00
Max. Leistung (Watt/kg)	2,58	0,61	1,20	4,10
Schritte / Tag	11498	3975	4277	19594

Tabelle 15: Deskriptive Statistik - Leistungs- und Aktivitätsdaten

Die VO_2 peak der Proband*innen betrug durchschnittlich $29,99 \text{ ml/min/kg} \pm 7,28 \text{ ml/min/kg}$. Männer hatten eine signifikant höhere VO_2 peak als Frauen ($33,0 \text{ ml/min/kg}$ vs. $25,07 \text{ ml/min/kg}$, $p < 0,001$). Außerdem erreichten sie eine höhere maximale Leistung in Watt pro Kilogramm Körpergewicht im Stufentest ($2,81 \text{ Watt/kg}$ vs. $2,21 \text{ Watt/kg}$, $p < 0,001$). Es zeigt sich eine starke Korrelation zwischen der VO_2 peak und der maximal erreichten Leistung ($r = 0,933$, $p < 0,001$). Durchschnittlich legten die Proband*innen 11498 ± 3975 Schritte pro Tag zu Fuß zurück. Hier gab es keinen nennenswerten Unterschied zwischen den Geschlechtern.

3.7.1 Leistungs- und Aktivitätsdaten - Gruppenunterschiede

Es wurde untersucht, wie sich die Marker für Leistungsfähigkeit und Alltagsbewegung zwischen der Gruppe der Proband*innen ohne und mit subklinischer Atherosklerose unterscheiden. Die Ergebnisse der statistischen Prüfung sind in Tabelle 16 aufgeführt.

	Keine Atherosklerose (n=49)		Atherosklerose (n=29)		p
	Mittel	SD	Mittel	SD	
VO₂peak (ml/min/kg)	29,68	7,34	30,52	7,27	0,704
Max. Leistung (Watt/kg)	2,58	0,62	2,59	0,60	0,532
Schritte / Tag	11876	4111	10903	3745	0,157

Tabelle 16: Vergleich der Leistungs- und Aktivitätsdaten entsprechend des Vorliegens subklinischer Atherosklerose

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf Parameter der Leistungsfähigkeit und Alltagsbewegung zwischen den beiden Gruppen.

3.7.2 Leistungs- / Aktivitätsdaten und inflammatorische Marker

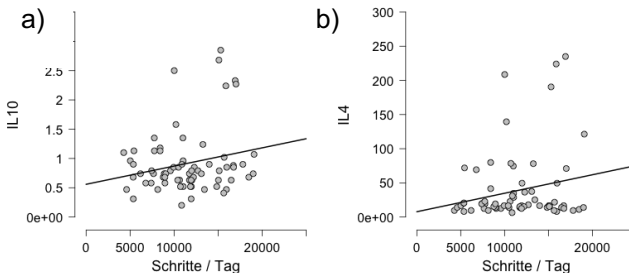
Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den Parametern der Leistungsfähigkeit bzw. Alltagsbewegung und den inflammatorischen Markern besteht. Die Ergebnisse der statistischen Prüfung sind in Tabelle 17 aufgeführt.

	VO ₂ peak		Watt/kg		Schritte/Tag	
	r	p	r	p	r	p
IL-10	0,036	0,375	0,109	0,170	0,221	0,031*
IL-15	-0,141	0,108	-0,153	0,089	0,081	0,752
IL-17	-0,023	0,578	0,031	0,607	0,179	0,934
IL-18	0,119	0,852	0,122	0,859	0,126	0,854
IL-1ra	-0,048	0,663	-0,046	0,656	0,100	0,203
IL-4	0,001	0,495	0,029	0,399	0,214	0,036*
IL-6	-0,080	0,247	-0,038	0,371	0,056	0,677
IL-7	-0,080	0,245	-0,119	0,149	0,007	0,524
IL-8	-0,162	0,077	-0,115	0,156	-0,081	0,250
TNF-α	-0,171	0,074	-0,235	0,023*	-0,037	0,383
IFN-γ	0,123	0,842	0,140	0,873	0,201	0,943
CCL4	-0,027	0,408	-0,056	0,311	0,187	0,942
CXCL13	0,079	0,755	0,107	0,825	0,150	0,896
CXCL9	0,000	0,502	0,030	0,602	0,256	0,985
GDF-15	-0,044	0,350	-0,061	0,298	-0,102	0,198
ICAM-1	-0,057	0,309	-0,062	0,293	-0,179	0,067
SII	0,076	0,743	0,063	0,706	0,118	0,833
OPG	0,070	0,542	0,104	0,362	0,264	0,025*
OPN	0,233	0,981	0,204	0,964	0,027	0,591
RANKL	0,089	0,433	0,112	0,324	0,155	0,195

Tabelle 17: Korrelation zwischen Leistungs- / Aktivitätsdaten und inflammatorischen Markern

Es konnte eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen der maximal erbrachten Leistung im Stufentest und dem TNF- α Level gezeigt werden ($r = -0,235$, $p = 0,023$).

Außerdem bestand eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den pro Tag gegangenen Schritten und dem IL-10 Spiegel ($r = 0,221$, $p = 0,031$). Gleiches gilt für den IL-4 Spiegel, wo sich ebenfalls ein positiver Zusammenhang zu den zurückgelegten Schritten zeigte ($r = 0,214$, $p = 0,036$). Außerdem korrelierten die gegangenen Schritte positiv mit dem Serum OPG Level ($r = 0,264$, $p = 0,025$).



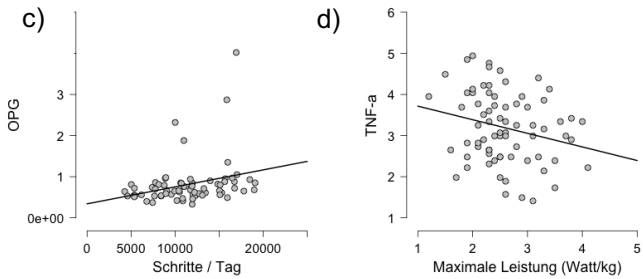


Abbildung 19:

- a) Korrelation zwischen den pro Tag gegangenen Schritten und dem IL-10 Spiegel
- b) Korrelation zwischen den pro Tag gegangenen Schritten und dem IL-4 Spiegel
- c) Korrelation zwischen den pro Tag gegangenen Schritten und dem OPG Spiegel
- d) Korrelation zwischen der maximalen relativen Leistung und dem TNF- α Spiegel

Lineare Regressionsanalyse

Unabhängige Variable	Abhängige Variable	R ²	p
Schritte	IL-10	0,049	0,062
Schritte	IL-4	0,046	0,071
Schritte	OPG	0,070	0,025*

Max. relative Leistung	TNF- α	0,055	0,045*
-------------------------------	---------------	-------	--------

Tabelle 18: Lineare Regressionsanalyse: Leistungs- / Aktivitätsdaten und inflammatorische Marker

Die lineare Regressionsanalyse ergab, dass die pro Tag gegangenen Schritte ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Höhe des OPG Spiegels waren ($R^2 = 0,070$, $p = 0,025$). Außerdem erwies sich die maximale relative Leistung im Stufentest als Prädiktor für die Höhe des TNF- α Spiegels ($R^2 = 0,055$, $p = 0,045$).

3.7.3 Leistungs- / Aktivitätsdaten und vaskuläre Funktion / Risikofaktoren

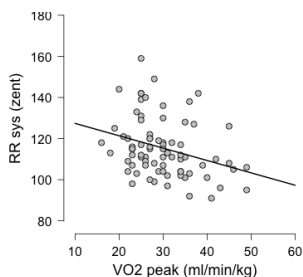
Außerdem wurde untersucht, ob Assoziationen zwischen Markern der Leistungsfähigkeit bzw. Alltagsbewegung und kardiovaskulären Risikofaktoren und Funktionsparametern besteht. Die Ergebnisse der statistischen Prüfung sind in Tabelle 19 aufgeführt.

	VO ₂ peak		Watt/kg		Schritte/Woche	
	r	p	r	p	r	p
RR sys	-0,169	0,069	-0,203	0,036*	-0,043	0,361
MAP	0,038	0,631	-0,068	0,275	0,000	0,501
RR sys zentral	-0,282	0,006*	-0,301	0,003*	-0,017	0,445
MAP zentral	-0,161	0,078	-0,181	0,055	-0,009	0,470
PWV zentral	-0,264	0,009*	-0,292	0,004*	-0,202	0,044*
baPWV Mittel	-0,161	0,084	-0,212	0,035*	-0,157	0,101
Aix@75	-0,433	<0,001*	-0,407	<0,001*	-0,061	0,305
IMT	0,014	0,537	0,017	0,453	0,053	0,632
Vaskuläres Alter	-0,200	0,038*	-0,276	0,007*	-0,236	0,023*
BMI	-0,304	0,004*	-0,394	<0,001*	-0,124	0,153
Körperfett	-0,713	<0,001*	-0,708	<0,001*	-0,181	0,064
Rumpffett	-0,629	<0,001*	-0,637	<0,001*	-0,206	0,043*
Cholesterin	-0,224	0,026*	-0,254	0,014*	-0,127	0,150
LDL	-0,296	0,005*	-0,294	0,005*	-0,046	0,355
HDL	0,118	0,157	0,119	0,155	-0,022	0,570
LDL/HDL	-0,225	0,026*	-0,231	0,023*	0,020	0,564
Tri-glyceride	-0,099	0,200	-0,140	0,117	-0,127	0,150

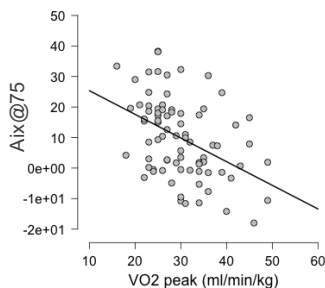
Tabelle 19: Korrelation zwischen Leistungs- / Aktivitätsdaten und vaskulärer Funktion / Risikofaktoren

Es zeigte sich bei steigender VO_{2peak} eine statistisch signifikante Abnahme des zentralen systolischen Blutdrucks ($r = -0,282$, $p = 0,006$), der zentralen PWV ($r = -2,64$, $p = 0,009$), des Aix@75 ($r = -0,433$, $p < 0,001$), des vaskulären Alters ($r = -0,200$, $p = 0,038$), des BMI ($r = -0,304$, $p = 0,004$), des Körperfettanteils gesamt ($r = -0,713$, $p < 0,001$) sowie am Rumpf ($r = -0,629$, $p < 0,001$), des Cholesterin Spiegels gesamt ($r = -0,224$, $p = 0,026$) sowie des LDL-Cholesterins ($r = 0,296$, $p = 0,005$) und der LDL/HDL Ratio ($r = -0,225$, $p = 0,026$).

a)



b)



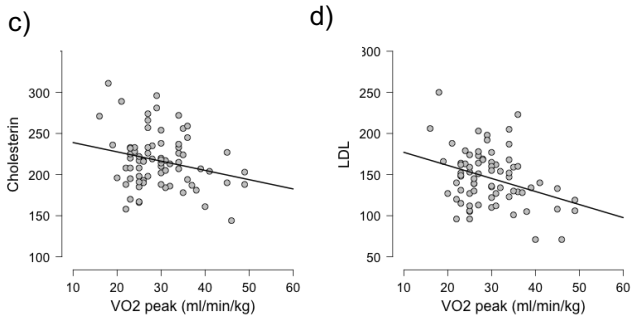


Abbildung 20:

- a) Korrelation zwischen der VO₂peak und dem systolischen zentralen Blutdruck
- b) Korrelation zwischen der VO₂peak und dem Aix@75
- c) Korrelation zwischen der VO₂peak und dem Cholesterin Spiegel
- d) Korrelation zwischen der VO₂peak und dem LDL-Cholesterin Spiegel

Ebenso korrelierte die maximale relative Leistung negativ mit dem systolischen Blutdruck brachial ($r = -0,203$, $p = 0,036$) und zentral ($r = -0,301$, $p = 0,003$). Es konnte ein inverser Zusammenhang beobachtet werden zwischen der maximalen Leistung und der zentralen PWV ($r = -0,292$, $p = 0,004$), der baPWV ($r = 0,212$, $p = 0,035$), dem Aix@75 ($r = -0,407$, $p < 0,001$), dem vaskulären Alter ($r = -0,276$, $p = 0,007$),

dem BMI ($r = 0,394$, $p < 0,001$), dem Körperfettanteil gesamt ($r = -0,708$, $p < 0,001$) und am Rumpf ($r = -0,637$, $p < 0,001$), dem Cholesterin gesamt ($r = -0,254$, $p = 0,014$) sowie dem LDL-Cholesterin ($r = -0,294$, $p = 0,005$) und der LDL/HDL-Ratio ($r = -0,231$, $p = 0,023$).

Eine höhere Anzahl gegangener Schritte war assoziiert mit einer niedrigeren zentralen PWV ($r = -0,202$, $p=0,044$), einem niedrigeren vaskulären Alter ($r = -0,236$, $p = 0,023$) und einem niedrigeren Körperfettanteil am Rumpf ($r = -0,206$, $p = 0,043$).

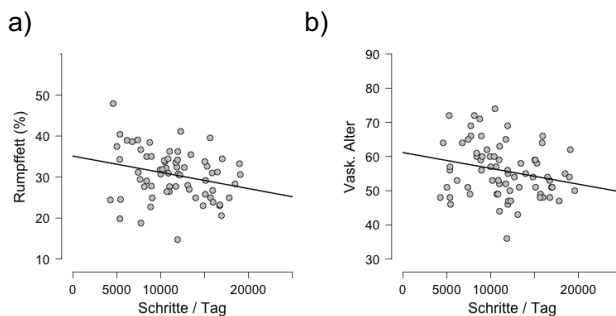


Abbildung 21:

- a) Korrelation zwischen den pro Tag gegangenen Schritten und dem relativen Rumpffett
- b) Korrelation zwischen den pro Tag gegangenen Schritten und dem vaskulären Alter

Lineare Regressionsanalyse: VO₂peak als unabhängige Variable

	R ²	p
RR sys zentral	0,079	0,012*
PWV zentral	0,070	0,019*
Aix@75	0,187	<0,001*
Vaskuläres Alter	0,040	0,077
BMI	0,089	0,008*
Körperfett	0,508	<0,001*
Rumpffett	0,396	<0,001*
Cholesterin	0,050	0,053
LDL	0,088	0,010*
LDL/HDL	0,051	0,052

Tabelle 20: Lineare Regressionsanalyse: VO₂peak und vaskuläre Funktion / Risikofaktoren

Im Rahmen der linearen Regressionsanalyse erwies sich die relative VO₂peak als statistisch signifikanter Prädiktor für den zentralen systolischen Blutdruck (R² = 0,079, p = 0,012), die zentrale PWV (R² = 0,070, p = 0,019), den Aix@75 (R² = 0,187, p < 0,001), den Körperfettanteil gesamt

($R^2 = 0,508$, $p < 0,001$) und am Rumpf ($R^2 = 0,396$, $p < 0,001$) sowie das LDL-Cholesterin ($R^2 = 0,088$, $p = 0,010$).

Lineare Regressionsanalyse: maximale Leistung als unabhängige Variable

	R^2	p
RR sys	0,041	0,073
RR sys zentral	0,091	0,007*
PWV zentral	0,086	0,009*
Aix@75	0,166	<0,001*
Vaskuläres Alter	0,076	0,014*
BMI	0,142	<0,001*
Körperfett	0,502	<0,001*
Rumpffett	0,405	<0,001*
Cholesterin	0,064	0,028*
LDL	0,087	0,010*
LDL/HDL	0,053	0,046*

Tabelle 21: Lineare Regressionsanalyse: max. Leistung und vaskuläre Funktion / Risikofaktoren

Die maximale relative Leistung erwies sich als Prädiktor für den zentralen systolischen Blutdruck

($R^2 = 0,091$, $p = 0,007$), die zentrale PWV ($R^2 = 0,086$, $p = 0,009$), den Aix@75 ($R^2 = 0,166$, $p < 0,001$), das vaskuläre Alter ($R^2 = 0,076$, $p = 0,015$), den BMI ($R^2 = 0,142$, $p < 0,001$), den Körperfettanteil gesamt ($R^2 = 0,502$, $p < 0,001$) und am Rumpf ($R^2 = 0,405$, $p < 0,001$), das Gesamt- ($R^2 = 0,064$, $p = 0,028$) sowie LDL-Cholesterin ($R^2 = 0,087$, $p = 0,010$) und die LDL/HDL-Ratio ($R^2 = 0,053$, $p = 0,046$).

Lineare Regressionsanalyse: Schritte pro Tag als unabhängige Variable

	R^2	p
PWV zentral	0,041	0,088
Vaskuläres Alter	0,056	0,046*
Rumpffett	0,042	0,087

Tabelle 22: Lineare Regressionsanalyse:
Alltagsaktivität und vaskuläre Funktion / Risikofaktoren

Innerhalb unserer Kohorte zeigte sich, dass das Gehen von mehr Schritten pro Tag ein statistisch signifikanter Prädiktor für ein niedrigeres vaskuläres Alter war ($R^2 = 0,056$, $p = 0,046$).

4. Diskussion

Die Prävention der Atherosklerose und die Modifikation kardiovaskulärer Risikofaktoren ist entscheidend für die Erhaltung der Gesundheit im Alter. Es sind bereits viele dieser Risikofaktoren bekannt und gut untersucht. In den letzten Jahren ist das Verständnis für die Bedeutung inflammatorischer Veränderungen im Alter bei der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere der Atherosklerose, gewachsen und der Zustand einer chronischen Inflammation wird zunehmend als eigenständiger Risikofaktor betrachtet. Viele kardiovaskuläre Risikofaktoren können durch körperliche Aktivität positiv beeinflusst werden. Es wird vermutet, dass dies auch für die beschriebenen inflammatorischen Prozesse gilt. Um diese Hypothese zu überprüfen, haben wir ein Kollektiv älterer, klinisch gesunder Personen untersucht. Durch eine Querschnittsanalyse sollte herausgefunden werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Alter, kardiovaskulären Funktionsparametern, klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren,

inflammatorischen Markern, Parametern der körperlichen Leistungsfähigkeit, der Alltagsbewegung und der Entwicklung einer subklinischen Atherosklerose besteht. Eine gleichzeitige Untersuchung des Zusammenhangs all dieser genannten Parameter ist nach unserem Kenntnisstand bislang nicht erfolgt und stellt die Besonderheit dieser Arbeit dar.

Es wurde ein Kollektiv ohne Vorerkrankungen und ohne bestehende medikamentöse Therapie ausgewählt, um die physiologischen und pathologischen Alterungsprozesse von Menschen untersuchen zu können, die bis ins höhere Alter klinisch gesund bleiben. Außerdem ermöglicht dies eine Untersuchung inflammatorischer Prozesse, ohne dass diese durch etwaige Medikamente oder chronische Erkrankungen beeinflusst sind. Eine Kohorte älterer Personen ohne Vorerkrankungen und mit einem homogen hohen Fitnessniveau stellt ein einzigartiges Kollektiv dar, um Risikofaktoren zu identifizieren, die auch bei scheinbar niedrigem kardiovaskulärem Risiko mit dem Auftreten subklinischer Atherosklerose assoziiert sind.

Das Kollektiv wurde anhand der Befunde der sonografischen Untersuchung der Arteria carotis communis in zwei Gruppen eingeteilt: mit Atherosklerosenachweis und ohne Atherosklerosenachweis. Es wurden Unterschiede der beiden Gruppen im Hinblick auf anthropometrische Daten, vaskuläre Funktionsparameter, echokardiografische Befunde, laborchemische Ergebnisse, inflammatorische Marker sowie Parameter der Leistungsfähigkeit und Alltagsbewegung untersucht. Anschließend wurden Zusammenhänge zwischen Parametern der Leistungsfähigkeit bzw. Alltagsbewegung und kardiovaskulären Funktionsparametern und Risikofaktoren sowie inflammatorischen Markern untersucht.

Die Ergebnisse bestätigten die Annahme, dass in der Gruppe der Proband*innen mit Atherosklerose bestimmte kardiovaskuläre Risikofaktoren stärker ausgeprägt waren. Zudem waren einzelne inflammatorische Marker zwischen den beiden Gruppen signifikant unterschiedlich. Außerdem konnte eine Assoziation zwischen Risikofaktoren

und der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit sowie dem Aktivitätszustand dokumentiert werden, was auf den präventiven Effekt eines aktiven Lebensstils hindeutet.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Bei 36,7 % der untersuchten Proband*innen diagnostizierten wir eine subklinische Atherosklerose. Damit ist die Prävalenz niedriger als sie in dieser Altersgruppe in anderen europäischen Populationen dokumentiert wurde (Bergström et al., 2021; X. Wang et al., 2018). Darüber hinaus bestätigte sich die Annahme, dass es sich um ein überdurchschnittlich gesundes Kollektiv handelt mit niedrigeren Raten von Übergewicht (WHO Regional Office for Europe, 2022) oder arterieller Hypertonie (NCD Risk Factor Collaboration, 2021). Außerdem lag, anders als man es in dieser Altersgruppe erwarten müsste, gemessen am HbA1c bei keiner Person ein Diabetes mellitus vor (Tamayo et al., 2014). Weitere Risikofaktoren, wie beispielsweise Rauchen,

bestanden bereits auf Grund der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien der Studie nicht.

In der Literatur wird häufig das Alter als stärkster Risikofaktor für die Entwicklung einer Atherosklerose beschrieben (Rodgers et al., 2019). Auch innerhalb unseres Kollektivs hatten Proband*innen mit Atherosklerose ein im Mittel um 1,9 Jahre höheres Alter als Proband*innen ohne Atherosklerosenachweis. Man weiß, dass das erhöhte kardiovaskuläre Risiko im Alter nur zu einem Teil durch die längere Expositionsdauer gegenüber anderen Risikofaktoren zu erklären ist und das Alter somit auch einen unabhängigen Risikofaktor darstellt (Kannel & Vasan, 2009).

Interessanterweise war das berechnete vaskuläre Alter mit 4,3 Jahren in der Atherosklerose-Gruppe noch stärker erhöht, was zeigt, dass dieser Wert aussagekräftiger sein könnte als das kalendarische Alter allein. Darüber hinaus korrelierte das Alter positiv mit anderen Parametern und Risikofaktoren. Es konnte eine Korrelation zwischen dem Alter und der baPWV dokumentiert werden, als Hinweis auf

eine Zunahme der Gefäßsteifigkeit bzw. eine Abnahme der arteriellen Compliance mit steigendem Alter. Im Rahmen der linearen Regressionsanalyse konnte das Alter sogar als statistisch signifikanter Prädiktor für die baPWV ermittelt werden. Die Abnahme der arteriellen Elastizität ist ein zentraler Aspekt der Gefäßalterung und begünstigt gleichzeitig die Entwicklung vaskulärer Pathologien (van Popele et al., 2001). Darüber hinaus führt eine verminderte arterielle Compliance zu einer erhöhten linksventrikulären Nachlast, was die Entstehung linksventrikulärer Hypertrophie und diastolischer Dysfunktion begünstigt (Mottram et al., 2005). Der Zusammenhang von arterieller Compliance und der diastolischen Funktion des Herzens konnte auch innerhalb unseres Kollektivs anhand der Korrelation zwischen E/E' und der zentralen PWV sowie des vaskulären Alters beobachtet werden. Bei den Proband*innen in der Gruppe ohne Atherosklerose war zudem, im Einklang mit bisherigen Studienergebnissen (Willeit et al., 2020), eine positive Korrelation zwischen dem Alter und der IMT zu verzeichnen.

Es ist bekannt, dass Männer häufiger und im Mittel früher Herz-Kreislauf-Erkrankungen entwickeln als Frauen (Man et al., 2020). Auch innerhalb unseres Kollektivs war die Atherosklerose Prävalenz bei männlichen Probanden höher im Vergleich zu Frauen. Die Odds Ratio für das männliche Geschlecht betrug 1,61.

Die arterielle Hypertonie ist ein entscheidender und gut untersuchter Risikofaktor für die Entwicklung einer Atherosklerose (Poznyak et al., 2022). Laut den Ergebnissen der Geda-Studie haben in Deutschland fast zwei Drittel der Menschen über 65 Jahren einen bekannten, diagnostizierten Bluthochdruck (Robert Koch-Institut, 2017). In unserem Kollektiv konnten wir zum Messzeitpunkt bei lediglich ca. 20 % der Proband*innen erhöhte Blutdruckwerte detektieren, die übrigen Personen hatten einen normalen oder hochnormalen Blutdruck. Außerdem wurden keine Proband*innen eingeschlossen, bei denen in der Vorgeschichte bereits eine arterielle Hypertonie diagnostiziert worden war. Dennoch zeigte sich innerhalb dieses Kollektivs eine signifikante Assoziation zwischen

den systolischen Blutdruckwerten und dem Vorhandensein einer Atherosklerose. Der systolische brachiale Blutdruck war bei Proband*innen mit subklinischer Atherosklerose im Mittel 8 mmHg höher als in der Gruppe ohne Atherosklerose. Diese Beobachtung deckt sich mit Ergebnissen früherer Studien, die ebenfalls bereits im noch als normal definierten systolischen Blutdruckbereich eine Risikoerhöhung aufzeigten (Whelton et al., 2020).

Auch der systolische zentrale Blutdruck und der mittlere arterielle Druck waren bei Proband*innen mit Atherosklerose erhöht. Interessanterweise konnte kein statistisch signifikanter Unterschied beim diastolischen Blutdruck festgestellt werden. Diese Beobachtung deckt sich mit aktuellen Studienergebnissen, die den systolischen Blutdruckwerten die entscheidende Rolle in der Abschätzung des kardiovaskulären Risikos beimessen (Flint et al., 2019; Magnussen et al., 2023).

Diese Ergebnisse deuten auf eine zentrale Bedeutung des systolischen Blutdrucks in Bezug auf die Atherosklerose-Entstehung hin - und zwar auch unterhalb des als „Hypertonie“ definierten aktuellen europäischen Grenzwertes von 140 mmHg systolisch. Die arterielle Hypertonie ist der wichtigste beeinflussbare kardiovaskuläre Risikofaktor weltweit und für ca. 13 % aller Todesfälle hauptursächlich (Magnussen et al., 2023). Trotz der einfachen Verfügbarkeit und Möglichkeit der nicht-invasiven Blutdruckmessungen im Rahmen von Screeninguntersuchungen steigt die weltweite Prävalenz der arteriellen Hypertonie in den letzten Jahrzehnten stetig an (Lu et al., 2024). Die arterielle Hypertonie ist zudem neben der Atherosklerose mit anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert und zählt beispielsweise zu den häufigsten Ursachen einer Herzinsuffizienz (Ziaeiian et al., 2016).

Entgegen unserer Annahme zeigten die Gruppen keine Unterschiede bei Parametern des Glukosestoffwechsels (nüchtern Glukose, HbA1c),

dem Cholesterin sowie Körperfett und BMI, obwohl diese Faktoren als entscheidende Risikofaktoren gelten.

Die echokardiografische Untersuchung diente in erster Linie dem Ausschluss kardialer Erkrankungen bzw. der Identifikation von Ausschlusskriterien für die Studie. Bei keiner der untersuchten Personen lagen relevante Pathologien des Herzens vor. Einige Proband*innen wiesen ein minimal verdicktes Herzseptum auf. Dennoch zeigte sich keine Assoziation zwischen der Septumdicke und dem Auftreten atherosklerotischer Plaques der Arteria carotis communis. Auch zwischen der diastolischen Funktion sowie Parametern der rechtsventrikulären Funktion und dem Vorhandensein einer subklinischen Atherosklerose konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Auch wenn die echokardiografischen Befunde bei vorliegendem Kollektiv, von den beschriebenen Assoziationen zwischen vaskulärer und diastolischer Funktion abgesehen, keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn in Bezug auf die

Fragestellung der Arbeit lieferten, so waren sie jedoch insofern hilfreich, als dass relevante kardiale Pathologien bei allen Proband*innen ausgeschlossen werden konnten. Gemeinsam mit der Gefäßdiagnostik lieferten sie ein umfassendes Bild von der Herzkreislaufgesundheit der Proband*innen.

4.1.1 Die Bedeutung inflammatorischer Biomarker

Um die Bedeutung eines chronisch erhöhten Entzündungsniveaus im Alter als Risikofaktor zu untersuchen, wurden Assoziationen zwischen Zytokin-Leveln sowie anderer Entzündungsmarker und dem Auftreten subklinischer Atherosklerose geprüft.

Die These einer altersabhängigen Zunahme des Entzündungsgeschehens ließ sich bei vorliegendem Studiendesign nicht genau überprüfen, da hierfür ein Vergleich der Zytokin-Level mit einem Kollektiv jüngerer Menschen oder eine Beobachtung im Längsschnitt hätte

vorgenommen werden müssen. Dennoch zeigten sich Assoziationen zwischen dem Alter innerhalb des Kollektivs und den systemischen Konzentrationen einzelner inflammatorischer Marker. Hierbei konnte eine Korrelation zum TNF- α und GDF-15 Spiegel gefunden und das Alter als statistisch signifikanter Prädiktor für den GDF-15 Spiegel identifiziert werden. Alle anderen gemessenen Zytokine zeigten keine altersabhängigen Veränderungen innerhalb der Kohorte. Man kann spekulieren, dass bei einem körperlich aktiven Kollektiv, wie dem untersuchten, in dem eine Reihe von Risikofaktoren nicht oder nur schwach ausgeprägt vorliegen, es zu keinem übermäßigen Anstieg der inflammatorischen Marker mit dem Alter kommt. Dies würde sich mit der Annahme decken, dass neben den physiologischen Alterungsprozessen vor allem Umwelteinflüsse und Lebensstilfaktoren zur Akzeleration inflammatorischer Vorgänge führen.

Beispielsweise ist in der Literatur beschrieben, dass es, neben dem Alter, auch durch einen Anstieg des Körperfetts zum Voranschreiten von

Entzündungsprozessen im Körper kommt (Kuryłowicz & Kózniewski, 2020). Auch innerhalb unseres Kollektivs konnten wir eine Zunahme des IL-15 sowie IL-8 Spiegels bei steigendem Körperfettanteil beobachten und das Körperfett als Prädiktor für den IL-8 Spiegel identifizieren.

Der Vergleich inflammatorischer Marker zwischen den beiden Gruppen ergab eine Erhöhung des IL-10 sowie IL-4 und IL-1ra in der Gruppe ohne Atherosklerose. Dabei handelt es sich interessanterweise um drei Zytokine, denen eine antiinflammatorische Wirkung zugeschrieben wird (Tedgui & Mallat, 2006). In der Literatur wird IL-10 vielfach als das Interleukin mit der stärksten antiinflammatorischen Wirkung beschrieben und erhöhte IL-10 Spiegel sind mit einer niedrigeren kardiovaskulären Mortalität assoziiert (Minciullo et al., 2016). Auch die innerhalb unseres Kollektivs beobachteten Assoziationen deuten auf einen Zusammenhang zwischen höheren IL-10 Spiegeln und einem geringeren Atheroskleroserisiko hin. Studien zeigten bereits, dass IL-10 der Atherosklerose-Entstehung entgegenwirken kann,

indem es inhibitorische Wirkungen auf proinflammatorische Zytokine hat und die Makrophagen-Aktivierung hemmt sowie deren Lipid-Metabolismus moduliert (Han & Boisvert, 2015).

Die genaue Rolle des IL-4 in der Pathogenese der Atherosklerose ist bislang größtenteils ungeklärt. Zwar wird IL-4 traditionell zu den antiinflammatorischen Zytokinen gezählt, jedoch mehren sich die Hinweise für eine proinflammatorische Wirkung auf das Endothel (Lee et al., 2010). Die bei unserer Untersuchung beobachteten erhöhten IL-4 Spiegel bei Proband*innen ohne Atherosklerose stützen jedoch eher die Annahme eines antiinflammatorischen Effekts.

IL-1 ist ein wichtiger Mediator chronisch inflammatorischer Prozesse (Grebe et al., 2018) und scheint entscheidend in die Pathogenese der Atherosklerose involviert zu sein, von der Formation früher Läsionen bis zur Plaque-Ruptur (Abbate et al., 2020). Der IL-1ra blockiert die Wirkung von IL-1 (Rea et al., 2018). Es gibt bereits rekombinant

hergestellte IL-1ra, wie das Medikament Anakinra, welches zur Therapie chronisch-entzündlicher Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis eingesetzt wird (Ku et al., 2022) und ebenfalls der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen entgegenwirken könnte (Abbate et al., 2020). In der CANTOS-Studie konnte eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse sowie der Mortalität durch den gegen IL-1 β gerichteten monoklonalen Antikörper Canakinumab nachgewiesen werden (P. M. Ridker et al., 2017). Dies verdeutlicht die Wirkung einer IL-1 Blockade und den potenziell protektiven Effekt auf die Atherosklerose-Entstehung, wie es die Beobachtung in unserem Kollektiv ebenfalls suggeriert.

Allerdings zeigen Studien, dass erhöhte IL-1ra Spiegel dennoch mit kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität assoziiert sein können (Herder et al., 2017). Es ist jedoch davon auszugehen, dass dies nicht kausal zu erklären ist, sondern erhöhte IL-1ra Spiegel viel mehr eine Reaktion auf einen chronisch-inflammatorischen Zustand darstellen, wie er im Rahmen der Alterung oder infolge

chronischer Erkrankungen entsteht (Jylha et al., 2007; Almeida-Santiago et al., 2022). Der IL-1ra ist daher vermutlich nicht direkt in die Pathogenese involviert, sondern nur ein indirekter Marker erhöhter IL-1-Aktivität.

Man kann spekulieren, dass innerhalb unseres Kollektivs, aufgrund des Fehlens zahlreicher Risikofaktoren und chronischer Erkrankungen, die IL-1ra Spiegel der Proband*innen nicht Ausdruck eines überschießenden Entzündungsgeschehens waren. Folglich könnten die Abweichungen der IL-1ra Spiegel zwischen den beiden Gruppen auf die physiologischen, antiinflammatorischen Effekte des IL-1ra zurückzuführen sein, die der Entstehung der Atherosklerose entgegenwirken könnten.

All diese Resultate verdeutlichen, dass einzelne inflammatorische Marker nicht isoliert, sondern im Kontext mit anderen Risikofaktoren betrachtet werden müssen. Außerdem vermitteln Zytokine ihre Wirkung innerhalb eines komplexen Netzwerks zahlreicher anderer inflammatorischer Mediatoren, was die Interpretation von Forschungsergebnissen

weiter erschwert. Daher sollte auch kritisch angemerkt werden, dass in dieser Arbeit der IL-1ra Spiegel, jedoch nicht IL-1 α und IL-1 β analysiert wurden.

Ebenfalls zur IL-1 Familie zählt IL-18. IL-18 ist von zentraler Bedeutung bei der Induktion inflammatorischer Prozesse und man vermutet einen Einfluss auf die Pathogenese zahlreicher chronisch-inflammatorischer Erkrankungen, insbesondere der Atherosklerose (J. Wang et al., 2015). Auch IL-18 vermittelt seine Wirkung gemeinsam mit zahlreichen anderen Zytokinen, vor allem solcher der IL-1 Familie (Abbate et al., 2020). Die IL-18 Ausschüttung und Wirkung steht genauso wie die des IL-1 β in engem Zusammenhang mit der Aktivierung des NLPR3-Inflammasoms, dem eine entscheidende Rolle in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen zugeschrieben wird und Ansatzpunkt neuer Therapiekonzepte ist (Abbate et al., 2020; Poznyak, Melnichenko, et al., 2020; P. M. Ridker et al., 2017).

Innerhalb unseres Kollektivs waren die Spiegel des IL-18 in der Atherosklerose-Gruppe signifikant erhöht. Frühere Studien zeigten bereits eine Assoziation zwischen erhöhten systemischen IL-18 Spiegeln und kardiovaskulären Ereignissen (Elhage et al., 2003). Untersuchungen wiesen einen direkten Einfluss von IL-18 auf die Destabilisierung atherosklerotischer Plaques nach (Mallat et al., 2001). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das Ausschalten von IL-18 bei Mäusen zu niedrigeren Raten von Atherosklerose führte, was für die pro-atherogene Wirkung des IL-18 spricht. In Anlehnung daran stützen unsere Ergebnisse die These, dass erhöhte IL-18-Spiegel mit Atherosklerose assoziiert sind.

In der Gruppe ohne Atherosklerose waren die systemischen Spiegel des OPG erhöht. OPG ist ein entscheidender Regulator im Knochenstoffwechsel und es gibt Hinweise darauf, dass es eine Rolle bei der Kalzifikation von Gefäßen und der Entstehung von Atherosklerose spielt. In vitro und im Tiermodell konnte eine inhibitorische Wirkung von OPG auf die vaskuläre Kalzifikation nachgewiesen werden. Im

Gegensatz dazu zeigte sich jedoch in einigen klinischen Studien ein positiver Zusammenhang zwischen dem Serum-OPG-Level und der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen (van Campenhout & Golledge, 2009; Hosbond et al., 2012). Die wissenschaftlichen Daten lassen bislang also keine eindeutige Aussage über die genaue Wirkung von OPG in der Pathogenese der Atherosklerose zu.

OPN hingegen war in der Gruppe der Proband*innen mit subklinischer Atherosklerose signifikant erhöht. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen früherer Studien, welche steigende OPN-Level mit dem Alter und einen Zusammenhang zu zahlreichen altersassoziierten Erkrankungen dokumentieren konnten (Du et al., 2022). Man vermutet einen Einfluss bei der Atherosklerose-Entstehung und geht davon aus, dass OPN die Aktivierung und Differenzierung von Makrophagen, Infiltration von Monozyten, Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen sowie die Bildung des Lipidkerns im atherosklerotischen Plaque beeinflusst (Kadoglou et al., 2023).

Golledge et al. konnten eine verstärkte Expression sowohl von OPN als auch OPG bei Patient*innen mit symptomatischer Atherosklerose der Arteria carotis zeigen (Golledge et al., 2004). In unserem Kollektiv zeigte sich ein Zusammenhang lediglich zwischen erhöhten OPN-Spiegeln und dem Auftreten subklinischer Atherosklerose. Unklar bleibt, warum sich beim OPG in unserer Kohorte gegenteilige Ergebnisse zeigten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern Hinweise dafür, dass Veränderungen im Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren die Entstehung der Atherosklerose begünstigen könnten. Vor allen Dingen konnten Hinweise für einen möglichen protektiven Effekt antiinflammatorischer Zytokine bei der Atherogenese gefunden werden. Dennoch zeigten sich zwischen zahlreichen anderen inflammatorischen Markern und dem Auftreten einer Atherosklerose keine Zusammenhänge. Ein Grund hierfür könnte sein, dass Zytokin-Spiegel einer großen Variabilität unterliegen, und die Spiegel auch intra-individuell zum Teil stark schwanken (Selmaoui, et al., 2015).

Dies ist vor allem problematisch bei einer einmaligen Messung, wie bei dem vorliegenden Studiendesign. Zudem können naturgemäß bei einer Querschnittsanalyse keine Aussagen über die Entstehungsmechanismen oder die Atherosklerose-Progression getroffen werden. Jedoch wurden wertvolle Erkenntnisse über die unterschiedlichen Atherosklerose-Prävalenzen bei augenscheinlich als „gesund“ klassifizierten Personen gewonnen und deren Assoziation mit verschiedenen Risikofaktoren aufgezeigt.

Außerdem zeigten sich innerhalb unseres sehr homogenen und überdurchschnittlich gesunden Kollektivs zwischen zahlreichen inflammatorischen Markern und dem Alter der Proband*innen keine signifikanten Korrelationen. Es lässt sich vermuten, dass dies durch den durchschnittlich sehr aktiven Lebensstil und das niedrige Risikoprofil der Proband*innen bedingt sein könnte. Daher ist es denkbar, dass in diesem Kollektiv der prädiktive Wert systemischer Zytokin-Spiegel eingeschränkt ist. Anders könnten jedoch die Ergebnisse in anderen Stichproben ausfallen, wo es zu stärker

ausgeprägten immunologischen Veränderungen im Alter kommt und die Prävalenz einer Atherosklerose höher ist.

Die beschriebenen Assoziationen zwischen dem IL-10-, IL-4-, IL-1ra, IL-18, OPG-, OPN-Spiegel und dem Vorhandensein einer subklinischen Atherosklerose zeigen dennoch die mögliche Bedeutung des Inflammaging bei der Krankheitsentstehung. Weitere Untersuchungen in größeren Stichproben und im Längsschnitt sind jedoch nötig, um diese Marker für die Atherosklerose-Diagnostik bzw. als Screeningmethode zu validieren. Abbildung 22 zeigt die potentielle Bedeutung einer Verschiebung des Gleichgewichts zwischen pro- und antiinflammatorischen Faktoren bei der Entstehung der Atherosklerose.

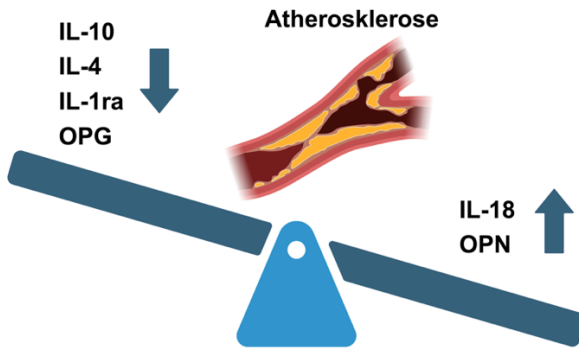


Abbildung 22: Mögliche Bedeutung systemisch inflammatorischer Marker bei der Atherosklerose-Entstehung auf Grundlage vorliegender Ergebnisse
 Quelle: Eigene Abbildung, erstellt mit: BioRender.com

4.1.2 Körperliche Aktivität und Leistungsfähigkeit in der kardiovaskulären Prävention

Die maximale Sauerstoffaufnahme ist der wichtigste Parameter zur Objektivierung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit. Rapp et al. haben im Rahmen einer groß angelegten Studie an 10090 Erwachsenen altersadaptierte Referenzwerte für die maximale Sauerstoffaufnahme in Deutschland

erarbeitet (Rapp et al., 2018). Anhand dieser Referenzwerte liegen die männlichen Probanden unserer Studie bei einem durchschnittlichen Alter von 64 Jahren und einer VO_2 peak von 33,0 ml/min/kg auf der 80. Perzentile. Die weiblichen Probandinnen liegen bei einem durchschnittlichen Alter von 63,1 Jahren und einer VO_2 peak von 25,1 ml/min/kg ebenfalls fast auf der 80. Perzentile. Dies unterstreicht, dass es sich um ein Kollektiv überdurchschnittlich gut trainierter Menschen handelt. Außerdem ist die relative Leistungsfähigkeit von Frauen und Männern innerhalb unseres Kollektivs annähernd gleich.

Neben der VO_2 peak und der maximal erreichten Leistung im Stufentest (in Watt pro Kilogramm Körpergewicht) als Indikatoren der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, haben wir außerdem durch die Auswertung von Schrittzählern, die über eine Woche am Handgelenk getragen wurden, Informationen zum Umfang der Alltagsbewegung der Proband*innen erhalten.

Entgegen unserer Vermutung konnten keine signifikanten Unterschiede bei kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit oder Alltagsaktivität zwischen der Gruppe mit und ohne subklinischer Atherosklerose festgestellt werden. Dies lässt sich möglicherweise mit dem überdurchschnittlich guten Trainingszustand der Proband*innen und der hohen Homogenität der Leistungsdaten erklären. Man kann spekulieren, dass ein Zusammenhang zwischen kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit und der Entwicklung von Atherosklerose in der Allgemeinbevölkerung beobachtet werden könnte, wo die Prävalenz körperlicher Inaktivität und damit verringerter kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit deutlich höher ist. Dies unterstreicht jedoch die bereits zuvor erläuterte Bedeutung des systolischen Blutdrucks bei der kardiovaskulären Risikobewertung, selbst bei Personen mit hohem kardiorespiratorischem Fitnessniveau.

Um die Hypothese zu überprüfen, dass Leistungsfähigkeit und körperliche Aktivität die Prozesse im Rahmen des Inflammaging positiv beeinflussen und Entzündungsprozesse abmildern,

wurde untersucht, ob innerhalb unseres Kollektivs Zusammenhänge zwischen den Leistungsdaten bzw. der Alltagsaktivität und den inflammatorischen Markern bestehen.

Die Anzahl gegangener Schritte korrelierte positiv mit dem Plasma-Level von IL-10 und IL-4. Damit konnte in Abhängigkeit zur Alltagsaktivität eine Erhöhung der Marker aufgezeigt werden, die typischerweise zu den antiinflammatorischen Zytokinen gezählt werden und welche gleichzeitig in diesem Kollektiv mit einem selteneren Auftreten von Atherosklerose assoziiert waren. Dies stützt die Hypothese, dass man durch mehr Alltagsbewegung die Kapazität antiinflammatorischer Systeme steigern und so der Entstehung einer Atherosklerose entgegenwirken könnte.

Ebenso zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen den gegangenen Schritten und dem Serum OPG-Level. Wie bereits beschrieben, ist die genaue Rolle des OPG bei der Pathogenese der Atherosklerose noch unklar. Folglich ist nicht abschließend zu beurteilen, welchen Effekt eine

Erhöhung des OPG durch Bewegung auf die Atherosklerose-Entstehung und Gefäßkalzifikation hat. Innerhalb unseres Kollektivs jedoch zeigt sich eine Erhöhung des OPG bei Zunahme der gegangenen Schritte und höhere OPG-Level waren gleichzeitig mit einem selteneren Auftreten von Atherosklerose assoziiert, was für einen möglichen protektiven Effekt spricht.

Die maximale relative Leistung der Proband*innen zeigte einen inversen Zusammenhang zur Höhe des TNF- α Spiegels. Frühere Studien geben bereits Einblicke in die vermutlich zugrunde liegenden Mechanismen und beschreiben eine Inhibition der TNF- α Produktion durch das akut im Rahmen körperlicher Aktivität ausgeschüttete IL-6 (Petersen & Pedersen, 2005). Bei TNF- α handelt es sich im Gegensatz zu IL-10 um ein proinflammatorisches Zytokin, dessen systemische Spiegel positiv mit dem Auftreten von Atherosklerose assoziiert sind (Rea et al., 2018). Es könnte sein, dass bei Menschen mit verringerter kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit systemische Level proinflammatorischer Zytokine, wie dem TNF- α ,

erhöht sind, was als kardiovaskulärer Risikofaktor angesehen werden kann. Studien zeigen außerdem den möglichen protektiven Effekt auf die Atherosklerose-Entstehung durch eine pharmakologische Blockade der TNF- α Wirkung (C. W. Kim et al., 2021; Steyers & Miller, 2014). Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Arbeit ist daher davon auszugehen, dass körperliche Aktivität der Entstehung einer Atherosklerose durch eine Herunterregulation von TNF- α entgegenwirken kann.

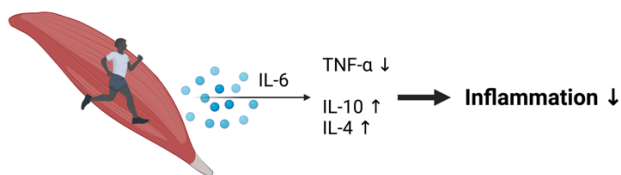


Abbildung 23: Möglicher antiinflammatorischer Effekt körperlicher Aktivität durch die belastungsabhängige IL-6 Ausschüttung des Skelettmuskels

Quelle: Eigene Abbildung, erstellt mit: BioRender.com

Bei den anderen Zytokinen und Markern der Inflammation oder Gefäßkalzifikation zeigten sich nur schwache Zusammenhänge zur Leistungsfähigkeit oder Alltagsbewegung. Aufgrund

der bekannten großen Variabilität der Zytokinspiegel (Selmaoui, et al., 2015) wäre sicherlich eine intraindividuelle Betrachtung im Längsschnitt interessant. Eine gezielte Interventionsstudie, wie sie im Rahmen der Gießener Immunalterungsstudie geplant ist, welche auf die Ergebnisse dieser Querschnittsanalyse aufbaut, ist notwendig, um eine mögliche Beeinflussung inflammatorischer Marker durch körperliche Aktivität noch besser beurteilen zu können.

Die identifizierten Assoziationen zu TNF- α , IL-10 und IL-4 stützen dennoch die Vermutung, dass regelmäßige körperliche Aktivität immunprotektive Effekte hat und zur Erhöhung antiinflammatorischer Faktoren bei gleichzeitiger Suppression proinflammatorischer Mediatoren führt. Akute Belastung stellt gewissermaßen einen eigenen Entzündungsreiz dar, was die in der Literatur beschriebene IL-6 Ausschüttung verdeutlicht, welcher nachfolgend im Körper jedoch zur Reduktion inflammatorischer Prozesse führen kann. Interessanterweise deuten die in unserer

Kohorte beobachteten Assoziationen darauf hin, dass bereits moderate körperliche Betätigung - die in diesem Kollektiv durch eine erhöhte Alltagsaktivität im Sinne mehr gegangener Schritte gekennzeichnet war – die beschriebenen immunmodulatorischen Effekte auslöst. Weitere Untersuchungen müssten die Auswirkungen verschiedener Formen von Bewegungsinterventionen auf die genannten Parameter untersuchen. Es ist von einer Dosis-Wirkungs-Beziehung auszugehen. Dies zeigt sich auch am so genannten „Open-Window Effekt“, welcher besagt, dass intensive körperliche Belastung zu einer abgeschwächten Immunfunktion und erhöhten Infektanfälligkeit führen kann. Zwar ist regelmäßige körperliche Aktivität von moderater Intensität und moderatem Umfang mit einer verbesserten Infektabwehr assoziiert, exzessive körperliche Belastung, wie sie beispielsweise im Leistungssport zu beobachten ist, kann jedoch auch zu einer verminderten Immunfunktion führen (Simpson et al., 2020). Generell wird vermutet, dass extreme körperliche Betätigung auch negative Auswirkungen auf die Gesundheit haben könnte

(Mons et al., 2014). Dies verdeutlichen beispielsweise Untersuchungen an Elite-Ausdauerathlet*innen, die ein erhöhtes Risiko für Atherosklerose der Koronararterien aufwiesen (De Bosscher et al., 2023). Die zugrunde liegenden Mechanismen sind noch größtenteils ungeklärt. Es ist zu vermuten, dass auch hier die akuten inflammatorischen Effekte körperlicher Aktivität eine Rolle spielen könnten. Eventuell ist der Körper bei Belastungen von besonders hoher Intensität oder Umfang nicht mehr in der Lage Entzündungsreize adäquat zu kompensieren, was ab einem bestimmten Ausmaß körperlicher Betätigung die teilweise Umkehr der gesundheitsförderlichen Effekte mit bedingen könnte. Dieser These müsste in zukünftigen Untersuchungen nachgegangen werden, um besser zu verstehen, welche Mechanismen dem möglicherweise erhöhten kardiovaskulären Risiko von Hochleistungssportler*innen zugrunde liegen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Proband*innen unserer Studie körperliche Aktivität in Umfang und Intensität betrieben, wovon keine

negativen gesundheitlichen Effekte zu erwarten sind.

Des Weiteren wurde untersucht, welcher Zusammenhang zwischen den Parametern der Leistungsfähigkeit und Alltagsbewegung und den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren sowie der vaskulären Funktion besteht. Hierbei konnte eine starke Abhängigkeit einer Reihe etablierter kardiovaskulärer Risikofaktoren und Parameter der Gefäßfunktion zu den erhobenen Daten der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und Alltagsbewegung festgestellt werden.

Eine höhere kardiopulmonale Leistungsfähigkeit war ein statistisch signifikanter Prädiktor für einen niedrigeren systolischen zentralen Blutdruck, eine niedrigere zentrale PWV und einen niedrigeren Aix@75. Dies deutet darauf hin, dass regelmäßige körperliche Aktivität zu einer verbesserten zentralen Hämodynamik und arteriellen Compliance führt. Zentraler Blutdruck, PWV und Aix sind bewährte Gefäßparameter, die eine frühzeitige Erkennung von Gefäßdysfunktionen ermöglichen, wie sie im

Alterungsprozess beobachtet werden (Battistoni et al., 2020). Insbesondere der systolische Blutdruck der großen zentralen Arterien steigt mit zunehmendem Alter aufgrund der verminderten arteriellen Compliance. Wir sahen in unserer Studie eine positive Assoziation zwischen subklinischer Atherosklerose und dem systolischen Blutdruck brachial und zentral. Frühere Studien deuten darauf hin, dass der zentrale Blutdruck insbesondere in jüngeren Altersgruppen ein entscheidender Parameter bei der kardiovaskulären Risikobewertung ist (McEniery et al., 2014).

Der Anstieg des Blutdrucks im Alter ist zu einem großen Anteil durch endotheliale Dysfunktion und eine Zunahme des Gefäßwiderstands bedingt (Nowak et al., 2018). Gleichzeitig bewirkt regelmäßige körperliche Aktivität eine Verbesserung der endothelialen Funktion durch eine vermehrte NO Freisetzung (Nystoriak & Bhatnagar, 2018).

Der beobachtete Zusammenhang von kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit und

vaskulären Funktionsparametern lässt darauf schließen, dass regelmäßige Bewegung und ein Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit im Alter wirksame Instrumente zur Verlangsamung des Gefäßalterungsprozesses, Senkung des Blutdrucks und damit zur Verringerung des kardiovaskulären Risikos sein könnten. Das Ausmaß der Alltagsaktivität war außerdem ein statistisch signifikanter Prädiktor für das berechnete Gefäßalter, was diese Vermutung weiter stützt.

Eine Reduzierung des systolischen Blutdrucks aufgrund einer verbesserten vaskulären Funktion durch körperliche Aktivität kann so zu einer deutlichen Reduktion des kardiovaskulären Risikos führen. Darüber hinaus konnten jüngste Studien sogar bei persistiert erhöhtem systolischem Blutdruck eine Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse bei Menschen mit höherer kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit nachweisen (Laukkanen et al., 2023). Körperliche Aktivität scheint also sowohl der Entwicklung arterieller Hypertonie entgegenzuwirken als auch ihre

negative Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System abzumildern.

Darüber hinaus war eine höhere kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und ein höheres Maß an täglicher Aktivität in unserem Kollektiv mit einem geringeren Körperfettanteil verbunden. Übergewicht stellt einen weiteren wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor dar (Henning, 2021). Fettleibigkeit führt außerdem zu einem Anstieg anderer Risikofaktoren wie Blutdruck (Din-Dzietham et al., 2007) und Cholesterinspiegel (Schröder et al., 2003), was die vielfältigen Vorteile für die kardiovaskuläre Gesundheit durch eine Reduzierung des Körperfetts durch körperliche Aktivität verdeutlicht.

Eine höhere Leistungsfähigkeit war zudem ein Prädiktor für einen niedrigeren LDL-Cholesterin Spiegel. Auch wenn innerhalb unseres Kollektivs kein Zusammenhang zwischen subklinischer Atherosklerose und LDL-Spiegel beobachtet werden konnte, ist die Bedeutung einer Erhöhung

des LDL-Cholesterins bei der Atherogenese gut untersucht.

Die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit ist ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität (Laukkanen et al., 2004; Sui et al., 2007). Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen eine Reduzierung zahlreicher Risikofaktoren und liefern Hinweise für eine verlangsamte vaskuläre Alterung in Abhängigkeit zur kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und körperlichen Aktivität auch in einem Kollektiv älterer Menschen mit tendenziell niedrigem kardiovaskulärem Risiko. Es unterstreicht den präventiven Effekt eines aktiven Lebensstils und daraus resultierendem Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit im Alter. Die Integration der Ergebnisse kardiopulmonaler Leistungstests in etablierte Risikoscores, wie Framingham, Prospective Cardiovascular Score (PROCAM) oder die in Europa verwendete European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE2 bzw. SCORE2-OP), könnte die Vorhersage des individuellen kardiovaskulären Risikos verbessern.

Zudem erscheint es von großer Wichtigkeit, das Bewusstsein für die positiven gesundheitlichen Effekte körperlicher Aktivität in der Bevölkerung – und insbesondere auch in den Institutionen des Gesundheitswesens – weiter zu stärken.

4.2 Limitationen

Limitationen ergeben sich vor allem dadurch, dass es sich bei vorliegender Arbeit um eine Querschnittsanalyse handelt und die Proband*innen jeweils nur zu einem Zeitpunkt untersucht wurden. Es sind weitere Untersuchungen im Längsschnitt mit Intervention nötig, um Rückschlüsse auf kausale Zusammenhänge ziehen zu können und potenzielle intraindividuelle Veränderungen zu dokumentieren, was vor allem bei der Interpretation der Zytokin-Level von großem Interesse sein könnte.

Ein etablierter Entzündungsmarker, das CRP, wurde in dieser Studie nicht bestimmt, da dieser bereits gut untersucht ist und wir uns hier keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn zum aktuellen

Forschungsstand erhofften. Retrospektiv hätte eine Bestimmung des CRP jedoch dabei helfen können, die Ergebnisse der Zytokin-Diagnostik besser zu interpretieren und ihn gewissermaßen als Referenzwert nutzen zu können. Auch eine Analyse weiterer inflammatorischer Marker, wie den bereits erwähnten Interleukinen 1 α und 1 β , hätte einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn bringen können. Außerdem lagen in wenigen Fällen die Konzentrationen der Biomarker unterhalb der Nachweisgrenze und gingen somit nicht in die statistische Auswertung ein. Dies könnte potentiell zu Verzerrungen der Ergebnisse geführt haben.

Die Quantifizierung der Alltagsaktivität erfolgte anhand der Auswertung von Schrittzählern, die die Proband*innen für ca. eine Woche trugen. Es ist nicht mit Sicherheit zu sagen, ob die Proband*innen in dieser Woche einen Aktivitätsumfang zeigten, der repräsentativ für ihren durchschnittlichen Aktivitätszustand war, auch wenn sie explizit darauf hingewiesen wurden.

Darüber hinaus muss kritisch angemerkt werden, dass die Atherosklerose-Diagnostik und damit Einteilung in zwei Gruppen lediglich anhand der sonografischen Befunde der Arteria carotis communis erfolgte. Dies ist zwar ein etabliertes Verfahren, und dient gleichzeitig als Prädiktor für atherosklerotische Veränderungen anderer Gefäße, beispielsweise der Koronararterien (Nambi et al., 2010), dennoch ist festzuhalten, dass nur ein Gefäß untersucht wurde und keine eindeutige Aussage über das mögliche Vorliegen einer Atherosklerose anderer Lokalisation getroffen werden kann. Hierzu hätte das Screening beispielsweise um eine kardiale CT-Untersuchung mit Bestimmung des koronaren Kalzium Scores erweitert werden müssen, was wir im Rahmen dieser Studie aufgrund der Strahlenbelastung jedoch als nicht vertretbar ansahen.

Die Ergebnisse der Screeninguntersuchungen zeigen, dass es sich, gemessen am mittleren Alter der Proband*innen, um ein überdurchschnittlich gesundes Kollektiv handelt und Risikofaktoren deutlich weniger stark ausgeprägt waren, als man

es in der Allgemeinbevölkerung erwarten würde. Einige Risikofaktoren bestanden bereits auf Grund der Ein- und Ausschlusskriterien nicht. Dies geht mit vielen Vorteilen einher, weil es die Untersuchung der physiologischen Alterungsprozesse in Abgrenzung zu pathologischen Veränderungen gut ermöglicht. Außerdem ist nur so eine Untersuchung inflammatorischer Vorgänge möglich, ohne dass diese durch etwaige chronische Erkrankungen oder medikamentöse Therapien verändert sind. Auf der anderen Seite ergeben sich jedoch auch Limitationen, da das Kollektiv nur bedingt repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung in dieser Altersgruppe ist. Es ist keine Aussage darüber möglich, wie die Zusammenhänge von Bewegung, Inflammation und Atherosklerose sind, wenn weitere Risikofaktoren wie Diabetes oder Rauchen die komplexe und multifaktorielle Genese kardiovaskulärer Erkrankungen beeinflussen.

Dennoch stellt insbesondere die Homogenität der betrachteten Kohorte eine entscheidende Stärke der Studie dar, weil so potentielle Störfaktoren bei der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen

der Leistungsfähigkeit bzw. dem Aktivitätszustand der Proband*innen und den untersuchten Risikofaktoren für das Auftreten einer Atherosklerose minimiert wurden.

4.3 Schlussfolgerung

Der Alterungsprozess führt zu zahlreichen Veränderungen im menschlichen Körper, die gemeinsam mit weiteren Risikofaktoren die Entstehung der Atherosklerose begünstigen. Ziel dieser Arbeit war es, besser zu verstehen, in welchem Zusammenhang ein aktiver Lebensstil und die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit zu diesen komplexen Prozessen stehen. Der besondere Fokus lag dabei auf der Bedeutung der vaskulären Funktion sowie chronisch inflammatorischer Prozesse.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen die herausragende Bedeutung eines erhöhten Blutdrucks als Risikofaktor. Eine strenge Kontrolle des systolischen Blutdrucks ist daher ein zentrales Element der kardiovaskulären Risikoreduktion.

Selbst in einem Kollektiv mit hohem Aktivitätsniveau und Leistungsfähigkeit konnte ein signifikanter Unterschied im systolischen Blutdruck zwischen den Proband*innen mit und ohne Atherosklerose festgestellt werden. Dies deutet darauf hin, dass der systolische Blutdruck auch bei Personen mit per se niedrigem kardiovaskulärem Risiko entscheidend die Entwicklung einer Atherosklerose begünstigt - selbst unterhalb der als Hypertonie definierten Grenzwerte. Ferner zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer hohen kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und einer verbesserten vaskulären Funktion als Hinweis auf eine verlangsamte vaskuläre Alterung.

Außerdem liefern die Ergebnisse Hinweise dafür, dass körperliche Aktivität zur Verringerung proinflammatorischer Zytokine sowie zur Erhöhung antiinflammatorischer Kapazitäten führen kann. Gleichzeitig konnte man bei Proband*innen, die keine Atherosklerose entwickelt hatten, höhere Level der Zytokine mit antiinflammatorischer Wirkung, wie IL-10, IL-4 und IL-1ra, beobachten. Dies deutet darauf hin, dass körperliche Aktivität

durch eine Modulation von Entzündungsprozessen der Entstehung von Atherosklerose entgegenwirken kann. Eine Balance zwischen pro- und antiinflammatorischen Faktoren ist notwendig für einen erfolgreichen Alterungsprozess und begünstigt Langlebigkeit (Minciullo et al., 2016). Es ist davon auszugehen, dass ein aktiver Lebensstil dieses komplexe Gleichgewicht positiv beeinflussen kann. Ob die Messung inflammatorischer Marker einen Mehrwert für Screeninguntersuchungen im Rahmen der kardiovaskulären Prävention liefert, muss dennoch durch weitere Studien näher untersucht werden. Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit können hier noch keine eindeutigen Handlungsempfehlungen gegeben werden.

Die Pathogenese der Atherosklerose ist hochkomplex und wird durch eine Vielzahl von Risikofaktoren begünstigt. Die Beobachtungen dieser Arbeit verdeutlichen die diversen potentiellen gesundheitlichen Vorteile von regelmäßiger Bewegung und verbesserter Leistungsfähigkeit durch eine Beeinflussung zahlreicher

kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie dem Blutdruck und dem Cholesterin-Spiegel. Darüber hinaus muss man den Zustand einer chronischen Inflammation im Alter als weiteren eigenständigen Risikofaktor betrachten, der wahrscheinlich ebenfalls durch regelmäßige körperliche Aktivität positiv moduliert werden kann. Das besondere Potential eines aktiven Lebensstils liegt in der gleichzeitigen Beeinflussung all dieser Risikofaktoren begründet. Regelmäßige körperliche Aktivität und der Erhalt der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit scheinen daher entscheidende Instrumente zur Aufrechterhaltung der Gesundheit im Alter zu sein.

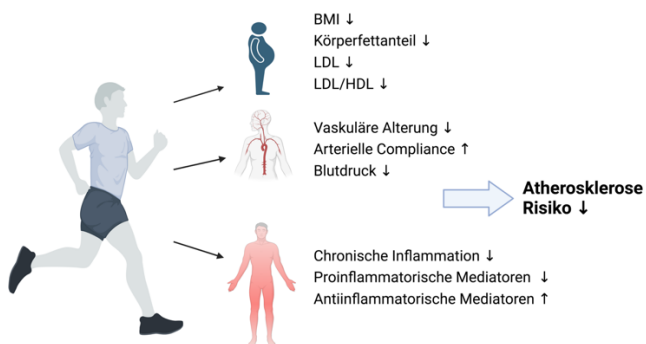


Abbildung 24: Potentielle Effekte körperlicher Aktivität auf Risikofaktoren der Atherosklerose in Anlehnung an die innerhalb dieses Kollektivs beobachteten Assoziationen

Quelle: Eigene Abbildung, erstellt mit: BioRender.com

5. Zusammenfassung

Die Atherosklerose und ihre Folgeerkrankungen stellen die häufigsten Todesursachen in der industrialisierten Welt dar. Neben klassischen Risikofaktoren, wie erhöhtem Blutdruck und LDL-Cholesterin, spielen inflammatorische Prozesse eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese und erhöhte Entzündungsmarker gelten als Risikofaktoren. Mit steigendem Alter tritt eine Atherosklerose häufiger auf. Gleichzeitig unterliegt auch das Immunsystem Veränderungen im Alterungsprozess, welche unter anderem zu einer basal erhöhten inflammatorischen Aktivität führen können. Dieses als Inflammaging beschriebene Phänomen begünstigt die Entwicklung einer Atherosklerose. Man vermutet, dass Inflammaging und andere Risikofaktoren durch regelmäßige körperliche Aktivität beeinflusst werden können, was der Atherosklerose-Entstehung entgegenwirkt. Um diese Hypothese zu prüfen, haben wir 79 klinisch gesunde Proband*innen ohne Vormedikation im Alter ≥ 55 Jahren untersucht. Es erfolgte eine Analyse systemischer

Entzündungsmarker zur Quantifizierung inflammatorischer Vorgänge. Ein kardiovaskuläres Screening beinhaltete eine Sonografie der Arteria carotis communis zur Identifikation atherosklerotischer Veränderungen, eine Echokardiografie sowie eine nicht-invasive Messung vaskulärer Funktionsparameter. Durch einen Stufentest mit Spiroergometrie wurde die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit bestimmt und durch die Analyse von Schrittzahlen der Umfang der Alltagsaktivität quantifiziert. 29 Proband*innen zeigten eine subklinische Atherosklerose der Arteria carotis communis. Im Vergleich zu Proband*innen ohne Atherosklerose waren sie im Mittel älter und hatten einen um 8 mmHg höheren systolischen brachialen Blutdruck. Die Level des IL-18 und OPN waren erhöht, wohingegen IL-10, IL-1ra, IL-4 und OPG erniedrigt waren. Eine höhere Leistungsfähigkeit war mit einer Verbesserung vaskulärer Funktionsparameter, einer Erniedrigung des Blutdrucks, des Körperfettanteils und des LDL-Cholesterins assoziiert. Die Alltagsaktivität korrelierte mit dem Level des OPG, IL-10 und IL-4 und es zeigte sich ein inverser Zusammenhang

zwischen Leistungsfähigkeit und TNF- α Spiegel. Die Ergebnisse zeigen die zentrale Bedeutung des systolischen Blutdrucks bei der Atherosklerose-Entstehung. Außerdem verdeutlichen sie den potentiellen Effekt körperlicher Aktivität in der Prävention der Atherosklerose durch die Beeinflussung zahlreicher kardiovaskulärer Risikofaktoren, insbesondere der vaskulären Funktion und des Blutdrucks. Darüber hinaus muss man den Zustand einer chronischen Inflammation im Alter als weiteren eigenständigen Risikofaktor betrachten, der wahrscheinlich ebenfalls durch körperliche Aktivität positiv moduliert werden kann. Ein aktiver Lebensstil und der Erhalt der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit scheinen daher entscheidende Instrumente zur Aufrechterhaltung der Gesundheit im Alter zu sein.

6. Summary

Atherosclerosis and its complications are the most common causes of death in the industrialized world. In addition to classic risk factors such as high blood pressure and increased LDL cholesterol, inflammatory processes play a decisive role in the

pathogenesis and increased inflammatory markers are considered risk factors. Atherosclerosis develops more frequently with age. At the same time, the immune system is also subject to changes in the aging process, which can lead to chronic low-grade inflammation. This phenomenon, described as Inflammaging, promotes the development of atherosclerosis. It is assumed that Inflammaging and other risk factors can be influenced by regular physical activity and thus counteract the development of atherosclerosis. In order to test this thesis, we examined 79 apparently healthy subjects aged ≥ 55 years free of medication. Systemic cytokine levels and other biomarkers were analyzed to quantify inflammatory processes. Cardiovascular screening included sonography of the common carotid artery to identify subclinical atherosclerosis, echocardiography, and non-invasive measurement of cardiovascular function parameters. Cardiorespiratory fitness was determined using cycle ergometry and the scope of everyday activity was quantified with an accelerometer. 29 subjects had subclinical atherosclerosis of the common carotid artery. Compared with subjects without

atherosclerosis, they were on average older and displayed 8 mmhg higher brachial systolic blood pressure. Systemic levels of IL-18 and OPN were increased, while IL-10, IL-1ra, IL-4 and OPG were decreased. Higher cardiorespiratory fitness level was associated with enhanced vascular function, lower blood pressure, less body fat and lower LDL cholesterol. Daily activity correlated with levels of OPG, IL-10 and IL-4 and there was an inverse relationship between cardiorespiratory fitness and TNF- α -Level. The results show the importance of elevated systolic blood pressure in the development of atherosclerosis. Furthermore, they highlight the potential effect of physical activity in the prevention of atherosclerosis by influencing numerous cardiovascular risk factors, particularly vascular function and blood pressure. In addition, the development of low-grade chronic inflammation with age must be considered as another independent risk factor, which apparently can also be positively influenced by physical activity. An active lifestyle and maintaining cardiorespiratory fitness appear to be crucial for healthy aging.

7. Abkürzungsverzeichnis

A	Vorhoffüllungsgeschwindigkeit
ABI	Ankle-Brachial-Index (Knöchel-Arm-Index)
Aix	Augmentationsindex
Aix@75	Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute
Ao	Aorta
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease (atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung)
BaPWV	brachial-ankle Pulse wave velocity (periphere Pulswellengeschwindigkeit)
BMI	Body-Mass-Index
Bzw.	Beziehungsweise
CD	Cluster of Differentiation
Cm	Centimeter
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CW	Continues-wave

DAMP	Damage associated molecular patterns
DI	Deziliter
Dmult	Widerstandsindex
DNA	Deoxyribonucleic acid
E	Frühe Mitralfüllungsgeschwindigkeit
E'	Mitralanulusgeschwindigkeit
EKG	Elektrokardiogramm
FAC	Fractional area change
GDF-15	Growth Differentiation factor-15
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High density lipoprotein
HW	Hinterwand
ICAM-1	Intrazelluläres Adhäsionsmolekül-1
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IL-1ra	IL-1 Rezeptor-Antagonist
IMT	Intima-Media Thickness (Intima-Media Dicke)
Kg	Kilogramm
L	Liter
LA	Linkes Atrium
Lat	Lateral
LDL	Low density lipoprotein

LV	Linker Ventrikel / linksventrikulär
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M	Meter
MAP	Mean Arterial Pressure (mittlerer arterieller Druck)
Med	Medial
Mg	Milligramm
Min	Minute
ml	Milliliter
mmHG	Millimeter-Quecksilbersäule
NLPR3	NLR family pyrin domain containing 3
NO	Stickstoffmonoxid
OPG	Osteoprotegerin
OPN	Osteopontin
PA	Pulmonalarteriell
Pg	Pikogramm
PWV	Pulse wave velocity (Pulswellengeschwindigkeit)
RA	Rechtes Atrium
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kB ligand
RR dia	Diastolischer Blutdruck

RR sys	Systolischer Blutdruck
RV	Rechter Ventrikel / rechtsventrikulär
S´	Maximale systolische Geschwindigkeit des Trikuspidalrings
SII	Systemic Immune-Inflammation Index
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TEMRA	Terminal effector memory T cells
TGF	Transforming growth factor
TNF	Tumornekrosefaktor
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VCAM-1	Vaskuläres Adhäsionsmolekül-1
VO ₂ max	Maximale Sauerstoffaufnahme
VO ₂ peak	Maximale während des Tests erreichte Sauerstoffaufnahme
Vs.	Versus (gegenübergestellt / im Vergleich zu)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
µg	Mikrogramm

8. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Vaskuläre Alterung und der Zusammenhang von Gefäßsteifigkeit und Blutdruck
(Mit freundlicher Genehmigung für die Nutzung: Nowak, KL., Rossman, MJ., Chonchol, M., & Seals, DR. (2018). Strategies for Achieving Healthy Vascular Aging. Hypertension, 71(3), 389-402. <https://doi.org/10.1116/HYPERTENSIONAHA.117.10439>)
- Abbildung 2:** Der Zusammenhang von Alterung, Inflammaging und Atherosklerose-Entstehung
- Abbildung 3:** Todesursachenstatistik Deutschland 2022
- Abbildung 4:** Entstehung früher atherosklerotischer Läsionen, so genannter „Fatty streaks“
- Abbildung 5:** Gesundheitliche Vorteile körperlicher Aktivität
(Mit freundlicher Genehmigung für die Nutzung: Sharma, S., Merghani, A., & Mont, L. (2015). Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. Eur Heart J., 36(23), 1445–1453.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv090>)

- Abbildung 6:** Zusammenhang von körperlicher Leistungsfähigkeit und gesunden Lebensjahren
(Mit freundlicher Genehmigung für die Nutzung: Strasser, B., & Burtscher, M. (2018). Survival of the fittest: VO 2 max, a key predictor of longevity? Frontiers in Bioscience-Landmark, 23(8), 1505-1516. <https://doi.org/10.2741/4657>)
- Abbildung 7:** „Zusammenhänge zwischen Alter, Inflammaging, Metaflammation und Immunseneszenz sowie den immunregulatorischen Effekten regelmäßiger körperlicher Aktivität.“
(Mit freundlicher Genehmigung für die Nutzung: Krüger, K. (2017). Die wachsende Bedeutung immunregulatorischer Effekte von körperlicher Aktivität. Deutsche Zeitschrift Für Sportmedizin, 68(12), 277–279. <https://doi.org/10.5960/dzsm.2017.308>)
- Abbildung 8:** Beeinflussung von Risikofaktoren für die Entstehung der Atherosklerose durch körperliche

Aktivität und verbesserte
kardiopulmonale
Leistungsfähigkeit

Abbildung 9: Studiendurchführung / -ablauf
(vereinfacht dargestellt)

Abbildung 10: Subklinische Atherosklerose nach
Geschlecht

Abbildung 11: Alter entsprechend des
Vorliegens subklinischer
Atherosklerose

Abbildung 12:

- a) Korrelation zwischen dem
Alter und der baPWV
- b) Korrelation zwischen dem
Alter und der IMT

Abbildung 13: Systolischer brachialer Blutdruck
entsprechend des Vorliegens
subklinischer Atherosklerose

Abbildung 14: Systolischer zentraler Blutdruck
entsprechend des Vorliegens
subklinischer Atherosklerose

Abbildung 15: Vaskuläres Alter entsprechend
des Vorliegens subklinischer
Atherosklerose

Abbildung 16:

- a) Korrelation zwischen dem vaskulären Alter und E/E' lateral
- b) Korrelation zwischen der zentralen PWV und E/E' lateral

Abbildung 17:

- a) Korrelation zwischen dem Alter und dem GDF-15 Spiegel
- b) Korrelation zwischen dem Alter und dem TNF- α Spiegel

Abbildung 18:

- a) Korrelation zwischen dem Körperfettanteil und dem IL-15 Spiegel
- b) Korrelation zwischen dem Körperfettanteil und dem IL-8 Spiegel

Abbildung 19:

- a) Korrelation zwischen den pro Tag gegangenen Schritten und dem IL-10 Spiegel
- b) Korrelation zwischen den pro Tag gegangenen Schritten und dem IL-4 Spiegel
- c) Korrelation zwischen den pro Tag gegangenen Schritten und dem OPG Spiegel

- d) Korrelation zwischen der maximalen relativen Leistung und dem TNF- α Spiegel

Abbildung 20:

- a) Korrelation zwischen der VO₂peak und dem systolischen zentralen Blutdruck
- b) Korrelation zwischen der VO₂peak und dem Aix@75
- c) Korrelation zwischen der VO₂peak und dem Cholesterin Spiegel
- d) Korrelation zwischen der VO₂peak und dem LDL-Cholesterin Spiegel

Abbildung 21:

- a) Korrelation zwischen den pro Tag gegangenen Schritten und dem relativen Rumpffett
- b) Korrelation zwischen den pro Tag gegangenen Schritten und dem vaskulären Alter

Abbildung 22: Mögliche Bedeutung systemisch inflammatorischer Marker bei der Atherosklerose-Entstehung auf Grundlage vorliegender Ergebnisse

Abbildung 23: Möglicher antiinflammatorischer Effekt von körperlicher Aktivität durch die belastungsabhängige

IL-6 Ausschüttung des
Skelettmuskels

Abbildung 24: Potentielle Effekte körperlicher Aktivität auf Risikofaktoren der Atherosklerose in Anlehnung an die innerhalb dieses Kollektivs beobachteten Assoziationen

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Inflammatorische Marker mit der entsprechenden Standardkurve

Tabelle 2: Übersicht über die bestimmten Laborparameter mit Angaben über die Labore, Probematerialien bzw. Probengewinnung, Messprinzipien und verwendete Geräte

Tabelle 3: Deskriptive Statistik - anthropometrische Daten

Tabelle 4: Vergleich anthropometrischer Daten entsprechend des Vorliegens subklinischer Atherosklerose

Tabelle 5: Deskriptive Statistik - vaskuläre Funktionsparameter

- Tabelle 6:** Vergleich vaskulärer Funktionsparameter entsprechend des Vorliegens subklinischer Atherosklerose
- Tabelle 7:** Deskriptive Statistik - echokardiographische Daten
- Tabelle 8:** Vergleich echokardiografischer Daten entsprechend des Vorliegens subklinischer Atherosklerose
- Tabelle 9:** Deskriptive Statistik - Parameter der klinischen Chemie
- Tabelle 10:** Vergleich der Parameter der klinischen Chemie entsprechend des Vorliegens subklinischer Atherosklerose
- Tabelle 11:** Deskriptive Statistik - inflammatorische Marker
- Tabelle 12:** Korrelation zwischen dem Alter und inflammatorischen Markern
- Tabelle 13:** Vergleich inflammatorischer Marker entsprechend des Vorliegens subklinischer Atherosklerose

- Tabelle 14:** Inflammatorische Marker in Abhängigkeit des Vorliegens subklinischer Atherosklerose
- Tabelle 15:** Deskriptive Statistik - Leistungs- und Aktivitätsdaten
- Tabelle 16:** Vergleich der Leistungs- und Aktivitätsdaten entsprechend des Vorliegens subklinischer Atherosklerose
- Tabelle 17:** Korrelation zwischen Leistungs- / Aktivitätsdaten und inflammatorischen Markern
- Tabelle 18:** Lineare Regressionsanalyse: Leistungs- / Aktivitätsdaten und inflammatorische Marker
- Tabelle 19:** Korrelation zwischen Leistungs- / Aktivitätsdaten und vaskulärer Funktion / Risikofaktoren
- Tabelle 20:** Lineare Regressionsanalyse: VO₂peak und vaskuläre Funktion / Risikofaktoren
- Tabelle 21:** Lineare Regressionsanalyse: maximale Leistung und vaskuläre Funktion / Risikofaktoren
- Tabelle 22:** Lineare Regressionsanalyse: Alltagsaktivität und vaskuläre Funktion / Risikofaktoren

10. Literaturverzeichnis

- Abbate, A., Toldo, S., Marchetti, C., Kron, J., Van Tassell, B. W., & Dinarello, C. A. (2020). Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, 126(9), 1260–1280.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315937>
- Adela, R., & Banerjee, S. K. (2015). GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: A translational prospective. *Journal of Diabetes Research*, 2015:490842. <https://doi.org/10.1155/2015/490842>
- Almeida-Santiago, C., Quevedo-Abeledo, J. C., Hernández-Hernández, V., de Vera-González, A., Gonzalez-Delgado, A., González-Gay, M. Á., & Ferraz-Amaro, I. (2022). Interleukin 1 receptor antagonist relation to cardiovascular disease risk in patients with rheumatoid arthritis. *Scientific Reports*, 12(1), 13698.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-18128-5>
- Almeida, S. O., & Budoff, M. (2019). Effect of statins on atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc Med.*, 29(8), 451-455. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.01.001>
- Battistoni, A., Michielon, A., Marino, G., & Savoia, C. (2020). Vascular Aging and Central Aortic Blood Pressure: From Pathophysiology to Treatment. *High Blood Press Cardiovasc Prev.*, 4, 299–308.
<https://doi.org/10.1007/s40292-020-00395-w>
- Bergström, G., Persson, M., Adiels, M., Björnson, E., Bonander, C., Ahlström, H., Alfredsson, J., Angerås, O., Berglund, G., Blomberg, A., Brandberg, J., Börjesson, M., Cederlund, K., De Faire, U., Duvernoy, O., Ekblom, Ö., Engström, G., Engvall, J. E., Fagman, E., ... Jernberg, T. (2021). Prevalence of Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis in the General Population. *Circulation*, 144(12), 916–929.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055340>
- Bio-Techne Corporation. (o.D.) Luminex Assay Users Guide. Online im Internet unter: <https://resources.bio-techn.com/bio-techne-assets/images/literature/br-luminex-assay-users-guide.pdf> (Stand: 10.02.2024, 11:10)

- Bio-Techne Corporation. (o.D.) What is a Luminex Assay?
 Online im Internet unter:
<https://www.rndsystems.com/what-luminex-assay>
 (Stand: 10.02.2024, 12:30)
- Booth, G. L., Moira, K. K., Kinwah, F., & Tu, J. V. (2006).
 Relation between age and cardiovascular disease in
 men and women with diabetes compared with non-
 diabetic people: a population-based retrospective cohort
 study. *Lancet*, 368(9529), 29-36.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68967-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68967-8)
- Bouchard, C., Sarzynski, M. A., Rice, T. K., Kraus, W. E.,
 Church, T. S., Sung, Y. J., Rao, D. C., & Rankinen, T.
 (2011). Genomic predictors of the maximal O₂ uptake
 response to standardized exercise training programs.
Journal of Applied Physiology, 110(5), 1160–1170.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00973.2010>
- Brown, J. C., Winters-Stone, K., Lee, A., & Schmitz, K. H.
 (2012). Cancer, Physical Activity, and Exercise.
Comprehensive Physiology, 2(4), 2775–2809.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c120005>
- Buck, T., Breithardt, O. A., Faber, L., Fehske, W.,
 Flachskampf, F. A., Franke, A., Hagendorff, A.,
 Hoffmann, R., Kruck, I., Kücherer, H., Menzel, T.,
 Pethig, K., Tiemann, K., Voigt, J. U., Weidemann, F., &
 Nixdorff, U. (2009). Manual zur Indikation und
 Durchführung der Echokardiographie. *Clinical Research
 in Cardiology Supplements*, 4(1), 3–51.
<https://doi.org/10.1007/s11789-009-0051-6>
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche
 Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der
 Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
 (AWMF). (2022). Nationale Versorgungsleitlinie
 chronische KHK, Version 6.0.
<https://doi.org/10.6101/AZQ/000491> (Stand: 23.02.2024)
- Burtscher, M. (2013). Exercise limitations by the oxygen
 delivery and utilization systems in aging and disease:
 Coordinated adaptation and deadaptation of the lung-
 heart muscle axis-a mini-review. *Gerontology*, 59(4),
 289–296. <https://doi.org/10.1159/000343990>
- Camaré, C., Pucelle, M., Nègre-Salvayre, A., & Salvayre, R.
 (2017). Angiogenesis in the atherosclerotic plaque.
Redox Biology 12, 18–34
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.01.007>

- Campisi, J., Kapahi, P., Lithgow, G. J., Melov, S., Newman, J. C., & Verdin, E. (2019). From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*, 571(7764), 183–192. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1365-2>
- Catoire, M., & Kersten, S. (2015). The search for exercise factors in humans. In *FASEB Journal*, 29(5), 1615–1628. <https://doi.org/10.1096/fj.14-263699>
- Cattadori, G., Segurini, C., Picozzi, A., Padeletti, L., & Anzà, C. (2018). Exercise and heart failure: an update. *ESC Heart Failure*, 5(2), 222–232. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12225>
- Chacon, D., & Fiani, B. (2020). A Review of Mechanisms on the Beneficial Effect of Exercise on Atherosclerosis. *Cureus*, 12(11), e11641 <https://doi.org/10.7759/cureus.11641>
- Chee, S. E. J., & Solito, E. (2021). The Impact of Ageing on the CNS Immune Response in Alzheimer’s Disease. *Front Immunol*, 12, 738511. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.738511>
- Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaboration. (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 376(9753), 1670–1681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
- Chu, D., Al Rifai, M., Virani, S., Brawner, C., Nasir, K., & Al-Mallah, M. (2020). The relationship between cardiopulmonary fitness, cardiovascular risk factors and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 304, 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.019>
- Commins, S., Steinke, J. W., & Borish, L. (2008). The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. *J Allergy Clin Immunol*, 121(5), 1108–1111. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.02.026>
- Crooke, S. N., Ovsyannikova, I. G., Poland, G. A., & Kennedy, R. B. (2019). Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immunity & Ageing*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12979-019-0164-9>
- Dahl-Jørgensen, K., Larsen, J. R., & Hanssen, K. F. (2005). Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: Early disease, early treatment? *Diabetologia*,

- 48(8), 1445–1453. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1832-1>
- Dai, D.-F., Chen, T., Johnson, S. C., Szeto, H., & Rabinovitch, P. S. (2012). Cardiac Aging: From Molecular Mechanisms to Significance in Human Health and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 16(12), 1492–1526. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4179>
- De Bosscher, R., Dausin, C., Claus, P., Bogaert, J., Dymarkowski, S., Goetschalckx, K., Ghekiere, O., Van De Heyning, C. M., Van Herck, P., Paelinck, B., Addouli, H. El, La Gerche, A., Herbots, L., Willems, R., Heidbuchel, H., & Claessen, G. (2023). Lifelong endurance exercise and its relation with coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*, 44(26), 2388–2399. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad152>
- Despeghel, M., Reichel, T., Zander, J., Krüger, K., & Weyh, C. (2021). Effects of a 6 week low-dose combined resistance and endurance training on t cells and systemic inflammation in the elderly. *Cells*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/cells10040843>
- DGK (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie) (2021). 2021 ESC Pocket Guidelines: Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Online im Internet unter: https://leitlinien.dgk.org/files/03_2021_pocket_leitlinien_praevention_aktualisiert.pdf (Stand: 05.02.2024, 14:00)
- Din-Dzietham, R., Liu, Y., Bielo, M., & Shamsa, F. (2007). High Blood Pressure Trends in Children and Adolescents in National Surveys, 1963 to 2002. *Circulation*, 116(13), 1488-96. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683243>
- Dinarello, C. A. (2006). Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. *American Journal of Clinical Nutrition*, 83(2). <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.447s>
- Dong, M., Yang, Z., Fang, H., Xiang, J., Xu, C., Zhou, Y., Wu, Q., & Liu, J. (2020). Aging attenuates cardiac contractility and affects therapeutic consequences for myocardial infarction. *Aging and Disease*, 11(2), 365–376. <https://doi.org/10.14336/AD.2019.0522>
- Du, Y., Mao, L., Wang, Z., Yan, K., Zhang, L., & Zou, J. (2022). Osteopontin - The stirring multifunctional regulatory factor in multisystem aging. *Frontiers in*

- Endocrinology, 13.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1014853>
- Duca, L., Blaise, S., Romier, B., Laffargue, M., Gayral, S., el Btaouri, H., Kawecki, C., Guillot, A., Martiny, L., Debelle, L., & Maurice, P. (2016). Matrix ageing and vascular impacts: Focus on elastin fragmentation. *Cardiovascular Research*, 110(3), 298–308.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvw061>
- Duggal, N. A., Niemi, G., Harridge, S. D. R., Simpson, R. J., & Lord, J. M. (2019). Can physical activity ameliorate immunosenescence and thereby reduce age-related multi-morbidity? In *Nature Reviews Immunology*, 19(9), 563–572. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0177-9>
- Ekblom, O., Ek, A., Cider, Å., Hambraeus, K., & Börjesson, M. (2018). Increased Physical Activity Post-Myocardial Infarction Is Related to Reduced Mortality: Results From the SWEDEHEART Registry. *Journal of the American Heart Association*, 7(24).
<https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010108>
- Elhage, R., Jawien, J., Rudling, M., Ljunggren, H., Takeda, K., Akira, S., Bayard, F., & Hansson, G. (2003). Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovascular Research*, 59(1), 234–240. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(03\)00343-2](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(03)00343-2)
- Elyasi, A., Voloshyna, I., Ahmed, S., Kasselmann, L., Behbodikhah, J., de Leon, J., & Reiss, A. (2020). The role of interferon- γ in cardiovascular disease: an update. *Inflammation Research*, 69, 975–988 (2020).
<https://doi.org/10.1007/s00011-020-01382-6>
- Fatkhullina, A. R., Peshkova, I. O., & Koltsova, E. K. (2016). The role of cytokines in the development of atherosclerosis. In *Biochemistry (Moscow)*, 81(11), 1358–1370).
<https://doi.org/10.1134/S0006297916110134>
- Feig, J. E., Hewing, B., Smith, J. D., Hazen, S. L., & Fisher, E. A. (2014). High-density lipoprotein and atherosclerosis regression: Evidence from preclinical and clinical studies. In *Circulation Research*, 114(1), 205–213.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.300760>
- Ferreira, J. P., Vasques-Nóvoa, F., Neves, J. S., Zannad, F., & Leite-Moreira, A. (2024). Comparison of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein for cardiovascular risk assessment: Findings from the MESA study.

- Atherosclerosis, 117461.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.117461>
- Ferrucci, L., & Fabbri, E. (2018). Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardio*, 15(9), 505-522.
<https://doi.org/10.1038/s41569-018-0064-2>
- Flint, A. C., Conell, C., Ren, X., Banki, N. M., Chan, S. L., Rao, V. A., Melles, R. B., & Bhatt, D. L. (2019). Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes. *New England Journal of Medicine*, 381(3), 243–251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803180>
- Franceschi, C., & Campisi, J. (2014). Chronic inflammation (Inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. In *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 69, 4–9.
<https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
- Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., & Santoro, A. (2018). Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol.*, 14(10). <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>
- Francescomarino, S. di, Sciartilli, A., Valerio, V. di, Baldassarre, A. di, & Gallina, S. (2009). The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Medicine*, 39(10), 797–812.
<https://doi.org/10.2165/11317750-000000000-00000>
- Frostegård, J. (2013). Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med*, 11(117).
<https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-117>
- Gencer, S., Evans, B. R., van der Vorst, E. P. C., Döring, Y., & Weber, C. (2021). Inflammatory chemokines in atherosclerosis. *Cells*, 10(2), 1–26.
<https://doi.org/10.3390/cells10020226>
- Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S., & Nimmo, M. A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(9), 607–615.
<https://doi.org/10.1038/nri3041>
- Golledge, J., McCann, M., Mangan, S., Lam, A., & Karan, M. (2004). Osteoprotegerin and Osteopontin Are Expressed at High Concentrations Within Symptomatic

- Carotid Atherosclerosis. *Stroke*, 35(7), 1636–1641.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000129790.00318.a3>
- Gopinath, B., Kifley, A., Flood, V. M., & Mitchell, P. (2018). Physical Activity as a Determinant of Successful Aging over Ten Years. *Scientific Reports*, 8(1).
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-28526-3>
- Grebe, A., Hoss, F., & Latz, E. (2018). NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis. *Circulation Research*, 122(12), 1722–1740.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311362>
- Greenland, P., Blaha, M. J., Budoff, M. J., Erbel, R., & Watson, K. E. (2018). Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. In *Journal of the American College of Cardiology*, 72(4), 434–447.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.027>
- Gude, N. A., Broughton, K. M., Firouzi, F., & Sussman, M. A. (2018). Cardiac ageing: extrinsic and intrinsic factors in cellular renewal and senescence. *Nature Reviews Cardiology*, 15(9), 523–542.
<https://doi.org/10.1038/s41569-018-0061-5>
- Hagendorff, A., Fehske, W., Flachskampf, F. A., Helfen, A., Kreidel, F., Kruck, S., la Rosée, K., Tiemann, K., Voigt, J. U., von Bardeleben, R. S., Zahn, R., & Knebel, F. (2020). Manual on indications and performance of echocardiography—Update 2020 of the German Cardiac Society. *Der Kardiologe*, 14(5), 396–431.
<https://doi.org/10.1007/s12181-020-00402-3>
- Han, X., & Boisvert, W. (2015). Interleukin-10 protects against atherosclerosis by modulating multiple atherogenic macrophage function. *Thrombosis and Haemostasis*, 113(03), 505–512. <https://doi.org/10.1160/TH14-06-0509>
- Harber, M. P., Kaminsky, L. A., Arena, R., Blair, S. N., Franklin, B. A., Myers, J., & Ross, R. (2017). Impact of Cardiorespiratory Fitness on All-Cause and Disease-Specific Mortality: Advances Since 2009. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 60(1), 11–20.
<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.03.001>
- Hardy, S. T., Loehr, L. R., Butler, K. R., Chakladar, S., Chang, P., Folsom, A. R., Heiss, G., MacLehose, R. F., Matsushita, K., & Avery, C. L. (2015). Reducing the Blood Pressure–Related Burden of Cardiovascular Disease- Impact of Achievable Improvements in Blood

- Pressure Prevention and Control. *J Am Heart Assoc.*, 27;4(10). <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002276>
- Henning, R. J. (2021). Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. *Am J Cardiovasc Dis.*, 11(4):504-529. PMID: 34548951; PMCID: PMC8449192.
- Herder, C., de las Heras Gala, T., Carstensen-Kirberg, M., Huth, C., Zierer, A., Wahl, S., Sudduth-Klinger, J., Kuulasmaa, K., Peretz, D., Ligthart, S., Bongaerts, B. W. C., Dehghan, A., Ikram, M. A., Jula, A., Kee, F., Pietilä, A., Saarela, O., Zeller, T., Blankenberg, S., ... Thorand, B. (2017). Circulating Levels of Interleukin 1-Receptor Antagonist and Risk of Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 37(6), 1222–1227. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309307>
- Hillen, T., Nieczaj, R., Münzberg, H., Schaub, R., Borchelt, M., & Steinhagen-Thiessen, E. (2000). Carotid atherosclerosis, vascular risk profile and mortality in a population-based sample of functionally healthy elderly subjects: the Berlin Ageing Study. *J Int Med*, 247, 679–688. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2000.00681.x>
- Horn, F. (2015). *Biochemie des Menschen* (6. Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag. S. 502
- Horn, F. (2015). *Biochemie des Menschen* (6. Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag. S. 621
- Horn, F. (2015). *Biochemie des Menschen* (6. Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag. S. 642
- Hosbond, S. E., Poulsen, T. S., Diederichsen, A. C. P., Nybo, M., Rasmussen, L. M., & Mickley, H. (2012). Osteoprotegerin as a marker of atherosclerosis: A systematic update. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 46(4), 203–211. <https://doi.org/10.3109/14017431.2012.685491>
- Huber, G., & Glaser, F. (2018). Echokardiographie des rechten Herzens // Right heart Echo Essentials. *Austrian Journal of Cardiology*, 25(11-12), 332-342
- Hughes, C. E., & Nibbs, R. J. B. (2018). A guide to chemokines and their receptors. *The Febs Journal*, 285(16), 2944–2971. <https://doi.org/10.1111/febs.14466>

- Ibanez, B., Fernandez-Ortiz, A., Fernandez-Friera, L., Garcia-Lunar, I., Andres, V., & Fuster, V. (2021). Progression of Early Subclinical Atherosclerosis (PESA) Study. *J Am Coll Cardiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.011>
- Icer, M. A., & Gezmen-Karadag, M. (2018). The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clinical Biochemistry*, 59, 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003>
- Idorn, M., & Hojman, P. (2016). Exercise-Dependent Regulation of NK Cells in Cancer Protection. *Trends in Molecular Medicine*, 22(7), 565–577. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.05.007>
- Idriss, H. T., & Naismith, J. H. (2000). TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc. Res. Tech.*, 50, 184–195. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20000801\)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20000801)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H)
- Jakicic, JM. (2009). The Effect of Physical Activity on Body Weight. *Obesity*, 17 Suppl 3, S34-8. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.386>
- Jakovljevic, D. G. (2018). Physical activity and cardiovascular aging: Physiological and molecular insights. *Experimental Gerontology*, 109, 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.05.016>
- Jani, B., & Rajkumar, C. (2006). Ageing and vascular ageing. *Postgraduate Medical Journal*, 82(968), 357–362. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.036053>
- Javadifar, A., Rastgoo, S., Banach, M., Jamialahmadi, T., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2021). Foam cells as therapeutic targets in atherosclerosis with a focus on the regulatory roles of non-coding rnas. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 1–27. <https://doi.org/10.3390/ijms22052529>
- Jebari-Benslaiman, S., Galicia-García, U., Larrea-Sebal, A., Olaetxea, J. R., Alloza, I., Vandenbroeck, K., Benito-Vicente, A., & Martín, C. (2022). Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), 3346. <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>
- Jylha, M., Paavilainen, P., Lehtimäki, T., Goebeler, S., Karhunen, P. J., Hervonen, A., & Hurme, M. (2007). Interleukin-1 Receptor Antagonist, Interleukin-6, and C-Reactive Protein as Predictors of Mortality in

- Nonagenarians: The Vitality 90+ Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 62(9), 1016–1021.
<https://doi.org/10.1093/gerona/62.9.1016>
- Kadoglou, N. P. E., Khattab, E., Velidakis, N., & Gkoukoudi, E. (2023). The Role of Osteopontin in Atherosclerosis and Its Clinical Manifestations (Atherosclerotic Cardiovascular Diseases)—A Narrative Review. *Biomedicines*, 11(12), 3178.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines11123178>
- Kaleta, B. (2021). Osteopontin and Transplantation: Where Are We Now? *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 69(1), 15.
<https://doi.org/10.1007/s00005-021-00617-6>
- Kannel, W. B., & Vasan, R. S. (2009). Is Age Really a Non-Modifiable Cardiovascular Risk Factor? *The American Journal of Cardiology*, 104(9), 1307–1310.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.06.051>
- Karol, M. H. (2009). How environmental agents influence the aging process. *Biomolecules and Therapeutics*, 17(2), 113–124.
<https://doi.org/10.4062/biomolther.2009.17.2.113>
- Kelley, N., Jeltema, D., Duan, Y., & He, Y. (2019). The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13):3328.
<https://doi.org/10.3390/ijms20133328>
- Kharroubi, A. T., & Darwish, H. M. (2015). Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World Journal of Diabetes*, 6(6), 850. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i6.850>
- Kim, C. W., Oh, E., & Park, H. J. (2021). A strategy to prevent atherosclerosis via TNF receptor regulation. *The FASEB Journal*, 35(3). <https://doi.org/10.1096/fj.202000764R>
- Kim, H. L., & Kim, S. H. (2019). Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 6, 41. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00041>
- Kim, M. H., Sung, J. H., Jin, M. N., Jang, E., Yu, H. T., Kim, T. H., Pak, H. N., Lee, M. H., Lip, G. Y. H., Yang, P. S., & Joung, B. (2022). Impact of Physical Activity on All-Cause Mortality According to Specific Cardiovascular Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 811058. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.811058>

- Kirwan, J. P., Sacks, J., & Nieuwoudt, S. (2017). The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 84(7 Suppl 1):S15–S21. <https://doi.org/10.3949/ccjm.84.s1.03>
- Kokkinos, P., Faselis, C., Samuel, I. B. H., Lavie, C. J., Zhang, J., Vargas, J. D., Pittaras, A., Doumas, M., Karasik, P., Moore, H., Heimal, M., & Myers, J. (2023). Changes in Cardiorespiratory Fitness and Survival in Patients With or Without Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 81(12), 1137–1147. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.01.027>
- Korybalska, K., Kawka, E., Kusch, A., Aregger, F., Dragun, D., Jörres, A., Bręborowicz, A., & Witowski, J. (2013). Recovery of senescent endothelial cells from injury. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 68(3), 250–257. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls169>
- Kour Buttar, K., Saboo, N., & Kacker, S. (2019). A review: Maximal oxygen uptake (VO₂ max) and its estimation methods. *International Journal of Physical Education, Sports and Health*, 6(6), 24-32
- Krüger, K. (2017). Die wachsende Bedeutung immunregulatorischer Effekte von körperlicher Aktivität. *Deutsche Zeitschrift Für Sportmedizin*, 68(12), 277–279. <https://doi.org/10.5960/dzsm.2017.308>
- Krüger, K., Alack, K., Ringseis, R., Mink, L., Pfeifer, E., Schinle, M., Gindler, K., Kimmelman, L., Walscheid, R., Muders, K., Frech, T., Eder, K., & Mooren, F. C. (2016). Apoptosis of T-Cell Subsets after Acute High-Intensity Interval Exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 48(10), 2021–2029. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000979>
- Ku, E. J., Kim, B.-R., Lee, J.-I., Lee, Y. K., Oh, T. J., Jang, H. C., & Choi, S. H. (2022). The Anti-Atherosclerosis Effect of Anakinra, a Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist, in Apolipoprotein E Knockout Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4906. <https://doi.org/10.3390/ijms23094906>
- Kuryłowicz, A., & Kózniewski, K. (2020). Anti-inflammatory strategies targeting metaflammation in type 2 diabetes. *Molecules*, 25(9), 2224. <https://doi.org/10.3390/molecules25092224>

- Lacy, M., Bürger, C., Shami, A., Ahmadsei, M., Winkels, H., Nitz, K., van Tiel, C. M., Seijkens, T. T. P., Kusters, P. J. H., Karshovka, E., Prange, K. H. M., Wu, Y., Brouns, S. L. N., Unterlugauer, S., Kuijpers, M. J. E., Reiche, M. E., Steffens, S., Edsfieldt, A., Megens, R. T. A., ... Lutgens, E. (2021). Cell-specific and divergent roles of the CD40L-CD40 axis in atherosclerotic vascular disease. *Nature Communications*, 12(1).
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-23909-z>
- Lakatta, E. G., & Levy, D. (2003). Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: Aging arteries: A “set up” for vascular disease. *Circulation*, 107(1), 139–146.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000048892.83521.58>
- Laufs, U., Wassmann, S., Czech, T., Münzel, T., Eisenhauer, M., Böhm, M., & Nickenig, G. (2005). Physical Inactivity Increases Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction, and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25(4), 809-14.
<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000158311.24443.af>
- Laukkanen, J. A., Jae, S. Y., Kurl, S., & Kunutsor, S. K. (2023). High fitness levels attenuate the increased risk of cardiovascular deaths in individuals with high systolic blood pressure. *Eur J Prev Cardiol*, 30(11), e59–e61.
<https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad034>
- Laukkanen, J. A., Kurl, S., Salonen, R., Rauramaa, R., & Salonen, J. T. (2004). The predictive value of cardiorespiratory fitness. *Eur Heart J*, 25(16), 1374–1375. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.021>
- Lee, Y.-W., Kim, P. H., Lee, W.-H., & Hirani, A. A. (2010). Interleukin-4, Oxidative Stress, Vascular Inflammation and Atherosclerosis. *Biomolecules and Therapeutics*, 18(2), 135–144.
<https://doi.org/10.4062/biomolther.2010.18.2.135>
- Li, T., Huang, Y., Cai, W., Chen, X., Men, X., Lu, T., Wu, A., & Lu, Z. (2020). Age-related cerebral small vessel disease and inflammaging. *Cell Death and Disease*, 11(10), 932. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03137-x>
- Lian, J., Yue, Y., Yu, W., & Zhang, Y. (2020). Immunosenescence: a key player in cancer development. In *Journal of Hematology and Oncology*, 13, 151. BioMed Central Ltd.
<https://doi.org/10.1186/s13045-020-00986-z>

- Libby, P. (2021b). Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque. *Cardiovascular Research*, 117(13), 2525-2536 <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab303>
- Libby, P. (2021a). Inflammation in Atherosclerosis-No Longer a Theory. In *Clinical chemistry*, 67(1), 131–142 <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa275>
- Lio, D., Scola, L., Crivello, A., Colonna-Romano, G., Candore, G., Bonafe, M., Cavallone, L., Marchegiani, F., Olivieri, F., Franceschi, C., & Caruso, C. (2003). Inflammation, genetics, and longevity: further studies on the protective effects in men of IL-10 -1082 promoter SNP and its interaction with TNF-alpha -308 promoter SNP. *J Med Genet.*, 40(4),296-9. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.4.296>
- Liu, X., Zhang, D., Liu, Y., Sun, X., Han, C., Wang, B., Ren, Y., Zhou, J., Zhao, Y., Shi, Y., Hu, D., & Zhang, M. (2017). Dose–Response Association Between Physical Activity and Incident Hypertension. *Hypertension*, 69(5), 813-820. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08994>
- Lombardelli, L., Logiodice, F., Kullolli, O., Piccinni, MP. (2021). Evaluation of secreted Cytokines by Multiplex Bead-Based Assay (X MAP Technology, Luminex). *Methods Mol Biol.*, 2285,121-130. https://doi.org.10.1007/978-1-0716-1311-5_10
- Lorenz, M., Markus, H., Bots, M., Rosvall, M., & Sitzer, M. (2007). Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 115(4), 459-67. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875>
- Lu, M., Li, D., Hu, Y., Zhang, L., Li, Y., Zhang, Z., & Li, C. (2024). Persistence of severe global inequalities in the burden of Hypertension Heart Disease from 1990 to 2019: findings from the global burden of disease study 2019. *BMC Public Health*, 24(1), 110. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-17573-9>
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, AL., Koskinas, KC., Casula, M., Badimon, L., Chapman, MJ., De Backer, GG., Delgado, V., Ference, BA., Graham, IM., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, TR., Riccardi, G., Richter, DR., Sabatine, MS., Taskinen, MR., Tokgozoglul, L., Wiklund, O., ESC Scientific

- Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 41(1), 111–188, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 41(44):4255
- Magnussen, C., Ojeda, F. M., Leong, D. P., Alegre-Diaz, J., Amouyel, P., Aviles-Santa, L., De Bacquer, D., Ballantyne, C. M., Bernabé-Ortiz, A., Bobak, M., Brenner, H., Carrillo-Larco, R. M., de Lemos, J., Dobson, A., Dörr, M., Donfrancesco, C., Drygas, W., Dullaart, R. P., Engström, G., ... Blankenberg, S. (2023). Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med*, 389(14), 1273–1285. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206916>
- Mai, J., Virtue, A., Shen, J. et al. An evolving new paradigm: endothelial cells – conditional innate immune cells. *J Hematol Oncol* 6, 61 (2013). <https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-61>
- Mallat, Z., Corbaz, A., Scoazec, A., Besnard, S., Leseche, G., Chvatchko, Y., & Tedgui, A. (2001). Expression of Interleukin-18 in Human Atherosclerotic Plaques and Relation to Plaque Instability. *Circulation*, 104(14), 1598-603. <https://doi.org/10.1161/hc3901.096721>
- Man, J. J., Beckman, J. A., & Jaffe, I. Z. (2020). Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis. *Circulation Research*, 24;126(9), 1297-1319. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315930>
- Mann, S., Beedie, C., & Jimenez, A. (2014). Differential Effects of Aerobic Exercise, Resistance Training and Combined Exercise Modalities on Cholesterol and the Lipid Profile: Review, Synthesis and Recommendations. *Sports Medicine*, 44(2), 211-21. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0110-5>
- Mauersberger, C., Hinterdobler, J., Schunkert, H., Kessler, T., & Sager, H. B. (2022). Where the Action Is—Leukocyte Recruitment in Atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 813984. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.813984>
- McEniery, C. M., Cockcroft, J. R., Roman, M. J., Franklin, S. S., & Wilkinson, I. B. (2014). Central blood pressure: Current evidence and clinical importance. *Eur Heart J*.

- 2014 Jul;35(26),1719-25.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf565>
- Messner, B., & Bernhard, D. (2014). Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 34(3), 509-15.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.300156>
- Meyers, J., Prakash, M., Froelicher, V., Do, D., Partington, S., & Atwood, E. (2002). Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *The New England Journal of Medicine*, 346, 793-801.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa011858>
- Minciullo, P. L., Catalano, A., Mandraffino, G., Casciaro, M., Crucitti, A., Maltese, G., Morabito, N., Lasco, A., Gangemi, S., & Basile, G. (2016). Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 64(2), 111–126.
<https://doi.org/10.1007/s00005-015-0377-3>
- Mons, U., Hahmann, H., & Brenner, H. (2014). A reverse J-shaped association of leisure time physical activity with prognosis in patients with stable coronary heart disease: evidence from a large cohort with repeated measurements. *Heart*, 100(13), 1043–1049.
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305242>
- Montecino-Rodriguez, E., Berent-Maoz, B., & Dorshkind, K. (2013). Causes, consequences, and reversal of immune system aging. *Journal of Clinical Investigation*, 123(3), 958–965. <https://doi.org/10.1172/JCI64096>
- Moore, S. C., Patel, A. v., Matthews, C. E., Berrington de Gonzalez, A., Park, Y., Katki, H. A., Linet, M. S., Weiderpass, E., Visvanathan, K., Helzlsouer, K. J., Thun, M., Gapstur, S. M., Hartge, P., & Lee, I. M. (2012). Leisure Time Physical Activity of Moderate to Vigorous Intensity and Mortality: A Large Pooled Cohort Analysis. *PLoS Medicine*, 9(11).
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001335>
- Mora, S., Cook, N., Buring JE., Ridker PM. & Lee, IM. (2007). Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation*, 116(19), 2110-8.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729939>

- Mottram, P. M., Haluska, B. A., Leano, R., Carlier, S., Case, C., & Marwick, T. H. (2005). Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease. *Heart*, 91(12), 1551–1556. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.046805>
- Murtagh, E. M., Murphy, M. H., & Boone-Heinonen, J. (2010). Walking: The first steps in cardiovascular disease prevention. *Current Opinion in Cardiology*, 25(5), 490–496. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e32833ce972>
- Nambi, V., Chambless, L., Folsom, AR., He, M., Hu, Y., Mosley, T., Volcik, K., Boerwinkle, E., & Ballantyne, CM. (2010). Carotid Intima-Media Thickness and Presence or Absence of Plaque Improves Prediction of Coronary Heart Disease Risk. *J Am Coll Cardiol*, 55(15), 1600–1607. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.075>
- NCD Risk Factor Collaboration. (2021). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*, 398(10304), 957-980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
- Newsom, S. A., Everett, A. C., Hinko, A., & Horowitz, J. F. (2013). A single session of low-intensity exercise is sufficient to enhance insulin sensitivity into the next day in obese adults. *Diab Care*, 36(9), 2516–2522. <https://doi.org/10.2337/dc12-2606>
- Nishiguchi, S., Yamada, M., Kajiwara, Y., Sonoda, T., Yoshimura, K., Kayama, H., Tanigawa, T., Yukutake, T., & Aoyama, T. (2014). Effect of physical activity at midlife on skeletal muscle mass in old age in community-dwelling older women: A cross-sectional study. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*, 5(1), 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.jcgg.2013.09.002>
- Noone, C., Leahy, J., Morrissey, E. C., Newell, J., Newell, M., Dwyer, C. P., Murphy, J., Doyle, F., Murphy, A. W., & Molloy, G. J. (2020). Comparative efficacy of exercise and anti-hypertensive pharmacological interventions in reducing blood pressure in people with hypertension: A network meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.*, 27(3), 247–255. <https://doi.org/10.1177/2047487319879786>
- Nowak, KL., Rossman, MJ., Chonchol, M., & Seals, DR. (2018). Strategies for Achieving Healthy Vascular Aging. *Hypertension*, 71(3), 389-402.

- <https://doi.org/10.1116/HYPERTENSIONAHA.117.10439>
- Nystoriak, M. A., & Bhatnagar, A. (2018). Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Frontiers Cardiovasc Med*, 28(5), 135.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00135>
- Pantsulaia, I., Ciszewski, W. M., & Niewiarowska, J. (2016). Senescent endothelial cells: Potential modulators of immunosenescence and ageing. *Ageing Research Reviews*, 29, 13–25.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.05.011>
- Pappan N, Rehman A. Dyslipidemia. 2023 Jul 10. In: StatPearls (online im Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing,
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/\(Stand05.02.2024,11:44\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/(Stand05.02.2024,11:44))
- Paravicini, T. M., & Touyz, R. M. (2006). Redox signaling in hypertension. *Cardiovasc Research*, 71(2), 247–258.
<https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.05.001>
- Pescatello, L. S., Buchner, D. M., Jakicic, J. M., Powell, K. E., Kraus, W. E., Bloodgood, B., Campbell, W. W., Dietz, S., Dipietro, L., George, S. M., Macko, R. F., McTiernan, A., Pate, R. R., & Piercy, K. L. (2019). Physical Activity to Prevent and Treat Hypertension: A Systematic Review. In *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(6), 1314–1323.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001943>
- Petersen, A. M. W., & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*, 98(4), 1154–1162.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00164.2004>
- Philippe, M., Gatterer, H., Burtscher, M., Weinberger, B., Keller, M., Grubeck-Loebenstien, B., Fleckenstein, J., Alack, K., & Krüger, K. (2019). Concentric and eccentric endurance exercise reverse hallmarks of T-Cell senescence in pre-diabetic subjects. *Front Physiol*, 10, 684. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00684>
- Pimentel, A. E., Gentile, C. L., Tanaka, H., Seals, D. R., Gates, P. E., & Tanaka, H.-R. (2003). Greater rate of decline in maximal aerobic capacity with age in endurance-trained than in sedentary men. *J Appl Physiol*, 94, 2406–2413.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00774.2002.-To>

- Poznyak, A., Grechko, A. v., Poggio, P., Myasoedova, V. A., Alfieri, V., & Orekhov, A. N. (2020). The diabetes mellitus–atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *International Journal of Molecular Sciences* 21(5), 1835. <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>
- Poznyak, A. V., Melnichenko, A. A., Wetzker, R., Gerasimova, E. V., & Orekhov, A. N. (2020). NLPR3 Inflammasomes and Their Significance for Atherosclerosis. *Biomedicines*, 8(7), 205. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8070205>
- Poznyak, A. V., Sadykhov, N. K., Kartuesov, A. G., Borisov, E. E., Melnichenko, A. A., Grechko, A. V., & Orekhov, A. N. (2022). Hypertension as a risk factor for atherosclerosis: Cardiovascular risk assessment. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.959285>
- Rafieian-Kopaei, M., Setorki, M., Douadi, M., Baradaran, A., & Nasri, H. (2014). Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes. *International Journal of Preventive Medicine*, 5(8):927-46. PMID: 25489440
- Raitakari, O., Pahkala, K., & Magnussen, C. G. (2022). Prevention of atherosclerosis from childhood. *Nat Rev Cardiol*, 19(8), 543–554. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00647-9>
- Rapp, D., Scharhag, J., Wagenpfeil, S., & Scholl, J. (2018). Reference values for peak oxygen uptake: Cross-sectional analysis of cycle ergometry-based cardiopulmonary exercise tests of 10 090 adult German volunteers from the Prevention First Registry. *BMJ Open*, 8(3), e018697. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018697>
- Rathinam, VA. & Fitzgerald KA. (2016) Inflammasome Complexes: Emerging Mechanisms and Effector Functions. *Cell.*, 165(4), 792-800. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.03.046>
- Rea, I. M., Gibson, D. S., McGilligan, V., McNerlan, S. E., Denis Alexander, H., & Ross, O. A. (2018). Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol.*, 9, 986. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00586>
- Ridker, P., Devalaraja, M., Baeres, F., Engelmann, M., Hovingh, G., Ivkovic, M., Lo, L., Kling, D., Pergola, P.,

- Raj, D., Libby, P., & Davidson, M. (2021). IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 397(10289), 2060-2069. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00520-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00520-1)
- Ridker, P. M., Everett, B. M., Thuren, T., MacFadyen, J. G., Chang, W. H., Ballantyne, C., Fonseca, F., Nicolau, J., Koenig, W., Anker, S. D., Kastelein, J. J. P., Cornel, J. H., Pais, P., Pella, D., Genest, J., Cifkova, R., Lorenzatti, A., Forster, T., Kobalava, Z., ... Glynn, R. J. (2017). Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*, 377(12), 1119–1131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
- Robert Koch-Institut. (2017). 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*, 2(1). <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2017-007>
- Rodgers, J. L., Jones, J., Bolleddu, S. I., Vanthenapalli, S., Rodgers, L. E., Shah, K., Karia, K., & Panguluri, S. K. (2019). Cardiovascular risks associated with gender and aging. *J Cardiovasc Dev Dis*, 6(2), 19. <https://doi.org/10.3390/jcdd6020019>
- Roeters van Lennep, J. E., Tokgözoğlu, L. S., Badimon, L., Dumanski, S. M., Gulati, M., Hess, C. N., Holven, K. B., Kavousi, M., Kayıkçioğlu, M., Lutgens, E., Michos, E. D., Prescott, E., Stock, J. K., Tybjaerg-Hansen, A., Wermer, M. J. H., & Benn, M. (2023). Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 44(39), 4157–4173. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad472>
- Rutz, S., Ouyang, W., Crellin, N., Valdez, P., & Hymowitz, S. (2011). Regulation and Functions of the IL-10 Family of Cytokines in Inflammation and Disease. *Annu Rev Immunol*, 29, 71-109. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101312>
- Santisteban, K. J., Lovering, A. T., Halliwill, J. R., & Minson, C. T. (2022). Sex Differences in VO₂max and the Impact on Endurance-Exercise Performance. *Int J Environ Res Public Health*, 19(9), 4946. <https://doi.org/10.3390/ijerph19094946>

- Schmid, D., & Leitzmann, M. F. (2015). Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*, 26(2), 272–278. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu250>
- Schröder, H., Marrugat, J., Elosua, R., & Covas, M. I. (2003). Relationship between body mass index, serum cholesterol, leisure-time physical activity, and diet in a Mediterranean Southern-Europe population. *British Journal of Nutrition*, 90(2), 431–439. <https://doi.org/10.1079/bjn2003899>
- Schumacher G, Kaden JJ, Trinkmann F. (2018) Multiple coupled resonances in the human vascular tree: refining the Westerhof model of the arterial system. *J Appl Physiol*, 124(1), 131-139. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00405.2017>
- Selmaoi, B., Sackett-Lundeen, L., Haus, E. & Touitio, Y., (2015) Large intra-individual variability of plasma cytokines in healthy young men: a two 24-h study over a month. *Biology Rhythm Research*, 47(2), 267-273. <https://doi.org/10.1080/09291016.2015.1108060>
- Sharma, S., Merghani, A., & Mont, L. (2015). Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. *Eur Heart J.*, 36(23), 1445–1453. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv090>
- Sharman, J. E., Avolio, A. P., Baulmann, J., Benetos, A., Blacher, J., Blizzard, C. L., Boutouyrie, P., Chen, C. H., Chowienczyk, P., Cockcroft, J. R., Cruickshank, J. K., Ferreira, I., Ghiadoni, L., Hughes, A., Jankowski, P., Laurent, S., McDonnell, B. J., McEniery, C., Millasseau, S. C., ... Vlachopoulos, C. (2017). Validation of non-invasive central blood pressure devices: ARTERY Society task force consensus statement on protocol standardization. *Eur Heart J.*, 38(37), 2805–2812. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw632>
- Showman, O., Levy, Y., Gilburd, B., & Shoenfeld, Y. (2002). Antiinflammatory and Immunomodulatory Properties of Statins. *Immunol Res.*, 25, 271–285. <https://doi.org/10.1385/IR:25:3:271>
- Simpson, R., Campbell JP, Gleeson M, Krüger, K., Nieman, D., Pyne, D., Turner, J., & Walsh NP. (2020). Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection? *Exerc Immunol Rev*, 26, 8–22. PMID: 32139352

- Sims, J., & Smith, D. (2010). The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol*, 10, 89–102. <https://doi.org/10.1038/nri2691>
- Smith, D. E. (2011). The biological paths of IL-1 family members IL-18 and IL-33. *J Leukoc Biol.*, 89(3), 383-92. <https://doi.org/10.1189/jlb.0810470>
- Spielmann, G., McFarlin, B. K., O'Connor, D. P., Smith, P. J. W., Pircher, H., & Simpson, R. J. (2011). Aerobic fitness is associated with lower proportions of senescent blood T-cells in man. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(8), 1521–1529. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.07.226>
- Stamatakis, E., Ahmadi, MN., Gill, JMR., Thogersen-Ntoumani C., Gibala, MJ., Doherty, A., Hamer, M. (2022). Association of wearable device-measured vigorous intermittent lifestyle physical activity with mortality. *Nat Med*, 12, 2521-2529. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02100-x>
- Statistisches Bundesamt (Destatis). (2023). Todesursachen. (online im Internet) https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html (Stand: 05.02.2024, 13:21)
- Steyers, C., & Miller, F. (2014). Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(7), 11324–11349. <https://doi.org/10.3390/ijms150711324>
- Stojanovic, S. D., Fiedler, J., Bauersachs, J., Thum, T., & Sedding, D. G. (2020). Senescence-induced inflammation: An important player and key therapeutic target in atherosclerosis. *Eur Heart J.*, 41(31), 2983–2996. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz919>
- Stöcker, W., Schlumberger, W. (2019). Luminex-Assay. In Gressner, A.M., Arndt, T. (eds) *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Springer Reference Medizin, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.10007/978-3-662-48986-4_1980
- Strasser, B., & Burtscher, M. (2018). Survival of the fittest: VO 2 max, a key predictor of longevity? *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 23(8), 1505-1516. <https://doi.org/10.2741/4657>
- Sui, X., LaMonte, M. J., & Blair, S. N. (2007). Cardiorespiratory fitness as a predictor of nonfatal

- cardiovascular events in asymptomatic women and men. *American Journal of Epidemiology*, 165(12), 1413–1423. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm031>
- Talayero, B. G., & Sacks, F. M. (2011). The role of triglycerides in atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep.*, 13(6), 544–552. <https://doi.org/10.1007/s11886-011-0220-3>
- Tamayo, T., Rosenbauer, J., Wild, S. H., Spijkerman, A. M. W., Baan, C., Foroughi, N. G., Herder, C., & Rathmann, W. (2014). Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract*, 103(2), 206-217. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.007>
- Tedgui, A., & Mallat, Z. (2006). Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways. *Physiological Reviews*, 86(2), 515–581. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2005>
- Thomas, R., Wang, W., & Su, D. M. (2020). Contributions of Age-Related Thymic Involution to Immunosenescence and Inflammaging. *Immun Ageing*, 17(2). <https://doi.org/10.1186/s12979-020-0173-8>
- Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, Gale CP, Maggioni AP, Petersen SE, Huculeci R, Kazakiewicz D, de Benito Rubio V, Ignatiuk B, Rassi-Estabragh Z, Pawlak A, Karagiannidis E, Treskes R, Gaita D, Beltrame JF, McConnachie A, Bardinet I, Graham I, Flather M, Elliott P, Mossialos EA, Weidinger F, Achenbach S; Atlas Writing Group, European Society of Cardiology. (2022) Cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J.*, 43(8), 716-799. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab892>
- Toth, P. P. (2008). Subclinical atherosclerosis: What it is, what it means and what we can do about it. *International Journal of Clinical Practice* 62(8), 1246–1254. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01804.x>
- Trinkmann, F., Benck, U., Halder, J., Semmelweis, A., Saur, J., Borggrefe, M., Akin, I., & Kaden, J. J. (2021). Automated Noninvasive Central Blood Pressure Measurements by Oscillometric Radial Pulse Wave Analysis: Results of the MEASURE-cBP Validation Studies. *American Journal of Hypertension*, 34(4), 383–393. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa174>
- Ungvari, Z., Tarantini, S., Donato, A. J., Galvan, V., & Csiszar, A. (2018). Mechanisms of vascular aging. *Circulation*

- Research, 123(7), 849–867.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311378>
- United Nations. (2015). World Population Ageing 2015.
<https://doi.org/10.18356/88fa44e7-en>
- Vakhtangadze, T., Tak, R. S., Singh, U., Baig, M. S., & Bezonov, E. (2021). Gender differences in atherosclerotic vascular disease: From lipids to clinical outcomes. *Front Cardiovasc Med.*, 8, 707889.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.707889>
- van Campenhout, A., & Golledge, J. (2009). Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 204(2), 321–329.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.033>
- van Popele, N. M., Grobbee, D. E., Bots, M. L., Asmar, R., Topouchian, J., Reneman, R. S., Hoeks, A. P. G., van der Kuip, D. A. M., Hofman, A., & Witteman, J. C. M. (2001). Association Between Arterial Stiffness and Atherosclerosis. *Stroke*, 32, 454-460.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.32.2.454>
- Vicente, R., Mausset-Bonnefont, A. L., Jorgensen, C., Louis-Plence, P., & Brondello, J. M. (2016). Cellular senescence impact on immune cell fate and function. *Aging Cell*, 15(3), 400–406.
<https://doi.org/10.1111/accel.12455>
- Villar-Fincheira, P., Sanhueza-Olivares, F., Norambuena-Soto, I., Cancino-Arenas, N., Hernandez-Vargas, F., Troncoso, R., Gabrielli, L., & Chiong, M. (2021). Role of Interleukin-6 in Vascular Health and Disease. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8, 641734.
<https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.641734>
- Wang, J. C., & Bennett, M. (2012). Aging and Atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circulation Research*, 11(2), 245-259,
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.261388>
- Wang, J., Sun, C., Gerdes, N., Liu, C., Liao, M., Liu, J., Shi, M. A., He, A., Zhou, Y., Sukhova, G. K., Chen, H., Cheng, X. W., Kuzuya, M., Murohara, T., Zhang, J., Cheng, X., Jiang, M., Shull, G. E., Rogers, S., ... Shi, G.-P. (2015). Interleukin 18 function in atherosclerosis is mediated by the interleukin 18 receptor and the Na-Cl co-transporter. *Nat Med.*, 21(7), 820–826.
<https://doi.org/10.1038/nm.3890>

- Wang, X., Li, W., Song, F., Wang, L., Fu, Q., Cao, S., Gan, Y., Zhang, W., Yue, W., Yan, F., Shi, W., Wang, X., Zhang, H., Zhang, H., Wang, Z., & Lu, Z. (2018). Carotid Atherosclerosis Detected by Ultrasonography: A National Cross-Sectional Study. *J Am Heart Assoc.*, 7(8). <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008701>
- Weber, T., & Mayer, C. C. (2020). "Man Is as Old as His Arteries" Taken Literally. *Hypertension*, 76(5), 1425-1427. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16128>
- Wheeler, H. E., & Kim, S. K. (2011). Genetics and genomics of human ageing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 366(1561), 43–50. <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0259>
- Whelton, S. P., McEvoy, J. W., Shaw, L., Psaty, B. M., Lima, J. A. C., Budoff, M., Nasir, K., Szklo, M., Blumenthal, R. S., & Blaha, M. J. (2020). Association of Normal Systolic Blood Pressure Level with Cardiovascular Disease in the Absence of Risk Factors. *JAMA Cardiology*, 5(9), 1011–1018. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1731>
- Whitman, S. C., Ravisankar, P., & Daugherty, A. (2002). Interleukin-18 Enhances Atherosclerosis in Apolipoprotein E^{-/-} Mice Through Release of Interferon- γ . *Circulation Research*, 90(2), e34-e38. <https://doi.org/10.1161/hh0202.105292>
- WHO Regional Office for Europe. (2022). WHO European Regional Obesity Report 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Willeit, P., Tschiderer, L., Allara, E., Reuber, K., Seekircher, L., Gao, L., Liao, X., Lonn, E., Gerstein, HC., Yusuf, S., Brouwers, FP., Asselbergs, FW., van Gilst, W., Anderssen, SA., Grobbee, DE., Kastelein JJP, Visseren, FLJ., Ntaios, G., Hatzitolios, AL. ... the Proof-ATHERO Study Groups (2020). Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 1000 667 Patients. *Circulation*, 142(7), 621-642. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046361>
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Rosei, E. A., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., De Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J.,

- Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreuz, R., Laurent, S., ... Zamorano, J. L. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 39(33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Wischhusen, J., Melero, I., & Fridman, W. H. (2020). Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00951>
- Wolf, D., & Ley, K. (2019). Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation Research*, 124(2), 315-327. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591>.
- World Health Organization (2020). Diagnosis and management of type 2 diabetes (HEARTS-D). Geneva: (WHO/UCN/NCD/20.1). Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO.
- World Health Organization (2018). Global action plan on physical activity 2018–2030: more active people for a healthier world. Geneva: Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO.
- World Health Organization. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultant. 894:i-xii, 1-253 PMID: 11234459
- World Health Organization. (2014). WHO global report: mortality attributable to tobacco. (online im Internet) https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44815/9789241564434_eng.pdf?sequence=1 (Stand: 05.02.2024, 14:34)
- World Health Organization. (2023). Hypertension Fact sheet. (online im Internet) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> (Stand: 05.02.2024, 14:37)
- Ye, Z., Hu, T., Wang, J., Xiao, R., Liao, X., Liu, M., & Sun, Z. (2022). Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 9, 933913. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.933913>
- Yousefzadeh, MJ., Flores, RR., Zhu, Y., Schmiechen, ZC., Brooks, RW., Trussoni, CE, Cui, Y., Angelini, L., Lee, KA., McGowan, SJ., Burrack, AL., Wang, D., Dong, Q., Lu, A., Sano, T., O’Kelly, RD., McGuckian, CA., Kato, JI., Bank, MP., Niedernhofer, LJ. (2021). An aged

- immune system drives senescence and ageing of solid organs. *Nat.*, 594(7861), 100–105.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03547-7>
- Zaheer, M., Chrysostomou, P., & Papademetriou, V. (2016). Hypertension and Atherosclerosis: Pathophysiology, Mechanisms and Benefits of BP Control. Andreadis, E. (eds) *Hypertension and Cardiovascular Disease*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-39599-9_14
- Zhang, J. M., & An, J. (2007). Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin*, 45(2), 27–37.
<https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e>
- Zheng, H., Orsini, N., Amin, J., Wolk, A., Nguyen, V. T. T., & Ehrlich, F. (2009). Quantifying the dose-response of walking in reducing coronary heart disease risk: meta-analysis CRD summary. *Eur J Epidemiol*, 24(4), 181-92
<https://doi.org/10.1007/s10654-009-9328-9>
- Zhu, C., Li, W., Zhang, Y., Qianqian Li, & Wang, H. (2023). Association of cerebrospinal fluid CD4+/CD8+Ratio with 60-day functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 37, 3946320231207350.
<https://doi.org/10.1177/03946320231207350>
- Zhu, Y., Xian, X., Wang, Z., Bi, Y., Chen, Q., Han, X., Tang, D., & Chen, R. (2018). Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation. In *Biomolecules*, 8(3). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/biom8030080>
- Ziaeeian B, Fonarow GC. (2016) Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 6, 368-378.
<https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.25>
- Zlotnik, A., & Yoshie, O. (2012). The Chemokine Superfamily Revisited. *Immunity*, 36(5), 705–716.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.05.0080>

11. Publikationsverzeichnis

Publikationen und wissenschaftliche Beiträge im Zusammenhang zur vorgelegten Dissertation:

Zeitschriftenartikel, Peer-Review:

Größer, V., Weyh, C., Böttrich, T., Frech, T., Nolte, S., Sommer, N., Huber, M., Eder, K., Dörr, O., Hoelscher, S., Weber, R., Akdogan, E., Nef, H., Most, A., Hamm, C. W., Krüger, K., & Bauer, P. (2023). Association of cardiorespiratory fitness level with vascular function and subclinical atherosclerosis in the elderly. *European Journal of Applied Physiology*.
<https://doi.org/10.1007/s00421-023-05375-1>

Böttrich, T., Bauer, P., **Grösser, V.**, Huber, M., Raifer, H., Frech, T., Nolte, S., Dombrowski, T., Cemic, F., Sommer, N., Ringseis, R., Eder, K., Krüger, K., & Weyh, C. (2023). Subpopulations of regulatory T cells are associated with subclinical atherosclerotic plaques, levels of LDL, and cardiorespiratory fitness in the elderly. *Journal of Sport and Health Science*.
<https://doi.org/10.1016/j.jshs.2023.11.004>.

Beiträge auf wissenschaftlichen Kongressen:

Größer, V., Bauer, P., Hamm, C., Frech, T., Krüger, K., Weyh, C. (2021). Influence of a low-dose exercise intervention on immunosenescence and vascular ageing in elderly persons. *Sports, Medicine and Health Summit, Hamburg*.

Weyh, C., **Größer, V.**, Bauer, P., Birmele, M., Hellmuth, A., Böttrich, T., Hamm, C., Krüger, K. (2021). Der Zusammenhang von Markern der Immunseneszenz, kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit und vaskulärer Alterung: Erste Ergebnisse der Gießener Immunalterungsstudie. Sports, Medicine and Health Summit, Hamburg.

12. Danksagung

Ich bedanke mich sehr herzlich bei Prof. Dr. Karsten Krüger, Dr. Christopher Weyh und PD Dr. Pascal Bauer für die Möglichkeit, Teil dieses spannenden Forschungsvorhabens gewesen zu sein. Das große Vertrauen und die fortwährende Unterstützung, die mir entgegengebracht wurden, waren von unschätzbarem Wert.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Bauer für die großartige Unterstützung in jeder Situation über die Dauer der Promotion. Er war und ist mir ein großes Vorbild und hat mir das Wissen und die Fertigkeiten vermittelt, die die Grundlage dieser Arbeit bilden. Die Möglichkeit zum eigenverantwortlichen Arbeiten, das hohe Maß an Wertschätzung, das mir entgegengebracht wurde und die konstruktiven

fachlichen Diskussionen waren mir eine große Motivation und haben meine Begeisterung für die Forschung gestärkt.

Vielen Dank!

Der größte Dank gilt meiner Familie, die mich mit ihrer bedingungslosen Liebe und Fürsorge in jeder Lebenslage unterstützt und es mir ermöglicht meine Ziele und Träume zu verfolgen.

13. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im

Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum

Unterschrift