

4 Diskussion

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen in der Bundesrepublik Deutschland die häufigste Todesursache dar (Keil et al., 1998). Die SHIP-Studie mit ihrem großen, 4.310 Teilnehmer umfassenden Probandenkollektiv repräsentiert einen Querschnitt durch die Bevölkerung und erlaubt es dadurch, Angaben über die Prävalenz wichtiger Risikofaktoren dieser komplexen Erkrankung zu treffen. So wurden eingehende Daten zur Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus und auch zum Rauchverhalten erhoben. Neben diesen etablierten Faktoren sollte auch Fragen zur genetischen Disposition nachgegangen werden, wobei hier die polymorphe endotheliale NO-Synthase von besonderer Relevanz erschien.

NO fungiert neben der Vasodilatation unter anderem als Inhibitor der Thrombozytenaggregation und wirkt antiatherogen (Garg und Hassid, 1989; Kubes et al., 1991) – wichtige Eigenschaften, die möglicherweise in Zusammenhang mit herabgesetzter NO-Verfügbarkeit bei kardiovaskulären Erkrankungen in Erscheinung treten. In verschiedenen Studien konnte eine funktionelle Bedeutung des Glu298Asp-eNOS-Polymorphismus nachgewiesen werden. Daher wurde in dieser Arbeit untersucht, inwiefern eine Assoziation von G894T-Polymorphismus zur Hypertonie und zum Myokardinfarkt bestand. Hierbei basiert die vorliegende Arbeit auf einer der größten Querschnittstudien, in deren Rahmen Untersuchungen zur molekular-epidemiologischen Bedeutung der polymorphen endothelialen NO-Synthase durchgeführt wurden.

4.1 Funktionelle Bedeutung der Varianten der endothelialen NO-Synthase

Der direkte Nachweis von Stickstoffmonoxid (NO) ist wegen dessen extrem kurzer Halbwertszeit von wenigen Sekunden nur schwer möglich. Dagegen sind Nitrit (NO_2^-) und Nitrat (NO_3^-) im Plasma relativ stabile Oxidationsprodukte des freien Radikals NO. Mit Hilfe der Bestimmung des NO_x -Gehalts in Plasma und Urin wurden indirekte Informationen über die tatsächliche NO-Freisetzung in Abhängigkeit von eNOS-Polymorphismen gewonnen (Baylis und Vallance, 1998; Tsukada et al., 1998; Li et al., 2004). Einen anderen Weg beschritten Wang et al. (2000), indem sie unter Berücksichtigung des eNOS-Genotyps und des Faktors Rauchen als exogenem Donor

von NO-Verbindungen die eNOS-Expression und enzymatische Aktivität in postpartalen Plazenten bestimmten. Für den G894T-Polymorphismus beschrieben sie unabhängig vom Nikotinkonsum eine herabgesetzte Enzymaktivität. Tesauro et al. (2000) fanden bei einer in-vitro Studie heraus, dass eNOS mit Aspartat an Position 298 eher enzymatischen Spaltungsprozessen unterlag als glutamathaltige eNOS. Die Autoren postulierten daher eine durch den Polymorphismus bedingte beeinträchtigte Funktion des eNOS-Proteins.

Casas et al. (2004) führten eine Metaanalyse von 14 Fall-Kontroll-Studien durch, bei denen die Assoziation des Glu298Asp-Polymorphismus zur ischämischen Herzkrankheit untersucht wurde. Danach wiesen Träger der homozygoten Variante im Vergleich zum Wildtyp (T/T zu G/G) ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko auf (OR = 1,26; p = 0,003). In einer weiteren Metaanalyse von mehr als 40 Studien, die unterschiedliche Varianten des eNOS-Gens hinsichtlich ihrer Assoziationen zu kardiovaskulären Erkrankungen untersucht hatten, zeigte sich, dass ungefähr die Hälfte der Studien signifikante Häufigkeitsunterschiede zwischen Erkrankten und Kontrollen nachwies. Diese standen jedoch teilweise im Widerspruch zueinander (Wattanapitayakul et al., 2001).

Zu den vielfach untersuchten Polymorphismen zählen ein T(-786)C-Austausch in der Promoterregion, eine Wiederholung von Basenpaaren im Intron 4 (4a4b) und der im Exon 7 codierte G894T-SNP. Eine Fall-Kontroll-Studie mit kaukasischen Probanden befasste sich mit diesen drei Polymorphismen und ihrer Assoziation zu akutem Koronarsyndrom. Eine signifikante Assoziation aller drei seltener vorkommenden homozygoten Varianten konnte nachgewiesen werden (Fatini et al., 2004).

Im Intron 13 wurde eine variable Anzahl von CA-Tandems beobachtet. Die Ausprägung unterschied sich zwischen Kaukasiern und Japanern signifikant (Nakayama et al., 1995). In einer Fall-Kontroll-Studie mit Probanden kaukasischer Abstammung war ein hoher CA-Tandem-Gehalt (CA-Wiederholung ≥ 38) im Intron 13 des eNOS-Gens signifikant mit koronarer Herzkrankheit assoziiert. Die Ergebnisse wiesen den Polymorphismus mit (CA)_n als unabhängigen Risikofaktor aus, der in seiner Wertigkeit den etablierten Risikofaktoren einer KHK vergleichbar war (Stangl et al., 2000).

In einer japanischen Studie zeigten weder der Tandem-Repeat in Intron 4 (4a4b) noch zwei Polymorphismen durch Basenaustausch (Intron 18 A27C, Intron 13 G10T) eine

signifikante Assoziation zur Hypertonie, die jedoch der G894T-Polymorphismus im Exon 7 aufwies (Miyamoto et al., 1998). Da auch die G894T-Genotypverteilung unter Japanern und Kaukasiern stark variiert, ist eine unterschiedliche Assoziation von Genotyp zu Erkrankung je nach ethnischer Zugehörigkeit durchaus denkbar.

Eine Studie von Cambien et al. (1999) untersuchte 36 verschiedene Gene, die in das komplexe Geschehen um kardiovaskuläre Erkrankungen herum involviert sind. Das Screening ihrer DNA-Sequenzen ergab allein 164 Polymorphismen in den 5'- und 3'-flankierenden und den codierenden Regionen. Die meisten Polymorphismen bestanden im Austausch einer Base – so auch der G894T-SNP im Exon 7 des eNOS-Gens. Von den untersuchten eNOS-Polymorphismen befindet sich lediglich der G894T-Polymorphismus im Exon 7 auf einem translatierten Genabschnitt und bewirkt bei der Proteinbiosynthese eine veränderte Primärstruktur des Enzyms. Insofern liegt die Vermutung nahe, dass diesem Polymorphismus auch funktionell eine besondere Bedeutung zukommt.

In der vorliegenden Arbeit trugen 48,2% der untersuchten Probanden den eNOS Wildtyp G894G, 42% den heterozygoten Genotyp (G/T) und 8,8% den homozygoten Polymorphismus (T/T). Die Genotypverteilung der mittels TaqMan™-Verfahrens genotypisierten 4.219 Probanden befand sich im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht.

Eigenschaften der Probanden wie Geschlecht, Alter und BMI waren unter den Genotypen ohne signifikante Unterschiede verteilt. Auch Vorkommnisse aus der persönlichen Krankengeschichte wie Thrombose und diagnostizierter Apoplex wiesen keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Genotyp auf. Die in Relation zum gesamten Probandenkollektiv relativ geringen Fallzahlen (Thrombose: 39 und diagnostizierter Apoplex: 96) mögen eine Erklärung bieten. Lediglich für das Geschlechterverhältnis fiel ein signifikantes Überwiegen der Träger mindestens eines varianten Allels (G/T+T/T) unter männlichen Probanden gegenüber der gleichen Gruppe weiblicher Probanden auf (OR = 1,14; p = 0,03). Das Quotenverhältnis T/T zu G/G+G/T relativierte dies bei der Gegenüberstellung von Männern zu Frauen mit OR = 1,20 und nicht signifikantem p = 0,10. Da der G894T-Polymorphismus der eNOS durch seine Lokalisation auf dem Chromosom 7 nicht geschlechtsgebunden vererbt wird, sind signifikante Unterschiede der Genotypverteilung je nach Geschlecht am ehesten durch die Auswahl der untersuchten Probanden zu erklären.

Insgesamt zeigte sich eine Tendenz dahingehend, dass Träger der homozygoten Variante im Vergleich zu Trägern von ein oder zwei Wildtypallelen (Quotenverhältnis T/T zu G/G+G/T) ein etwas höheres relatives Krankheitsrisiko aufwiesen, als dies bei der Gegenüberstellung von G/T+T/T zu G/G der Fall war. Hinsichtlich der Hypertonie und des Myokardinfarkts erlangte jedoch keines der Quotenverhältnisse statistische Signifikanz. Tabelle 4.1 zeigt eine Gegenüberstellung der Ergebnisse veröffentlichter Studien, die den G894T-eNOS-Polymorphismus im Exon 7 hinsichtlich seiner Assoziation zu Hypertonie bzw. Myokardinfarkt/KHK untersuchten, im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit.

Tabelle 4.1: Assoziation des eNOS-G894T-Polymorphismus zur Hypertonie bzw. zum Myokardinfarkt/KHK in unterschiedlichen Ethnien

Krankheit	Autor	Ethnische Zugehörigkeit	Studiendesign (n)	Signifikante Assoziation
Hypertonie	Miyamoto et al. (1998)	Japaner (Kyoto) (Kumamoto)	Fall/Kontroll (218/240) (187/223)	Ja (*OR=2,3; p=0,0015) (*OR=2,4; p=0,0007)
	Lacolley et al. (1998)	Kaukasier	Fall/Kontroll (309/123)	Ja (*OR=0,48; p=0,004)
	Kato et al. (1999)	Japaner	Fall/Kontroll (549/513)	Nein (¹ OR=1,03; p=0,87)
	Vorliegende Arbeit	Kaukasier	Querschnitt (4.219)	Nein (*OR=0,89; p=0,09)
Myokardinfarkt/KHK	Yoshimura et al. (1998)	Japaner	Fall/Kontroll (113/100)	Ja (*OR=2,73; p=0,014)
	Hibi et al. (1998)	Japaner	Fall/Kontroll (226/357)	Ja (² p=0,0085)
	Hingorani et al. (1999)	Kaukasier (KHK) (Infarkt)	Fall/Kontroll (298/138) (249/183)	Ja (³ OR=4,2; p<0,001) (³ OR=2,5; p<0,2)
	Poirier et al. (1999)	Kaukasier	Fall/Kontroll (531/610)	Nein (*OR=0,8; p>0,05)

Pulkkinen et al. (2000)	Kaukasier	Fall/Kontroll (559/110)	Nein (*OR=1,11; p>0,05)
Colombo et al. (2002)	Kaukasier	Fall/Kontroll (201/114)	Ja (³ OR=2,4; p=0,03)
Vorliegende Arbeit	Kaukasier	Querschnitt (4.219)	Nein (*OR=1,19; p=0,30)

*: OR und p-Wert für G/T+T/T versus G/G berechnet

¹: OR und p-Wert für Allelfrequenz berechnet

²: p-Wert für T/T versus G/G+G/T berechnet; OR nicht errechenbar, da kein Proband der Kontrollgruppe homozygoter T/T-Träger war.

³: OR und p-Wert für T/T versus G/G berechnet

4.2 Assoziation zur Hypertonie

L-NMMA (N^G-Monomethyl-L-Arginin) ist ein stereospezifischer Inhibitor der NO-Synthese und wirkt durch Unterbrechung der basalen NO-Freisetzung indirekt vasokonstriktorisch. Calver et al. (1992) zeigten, dass der Blutfluss bei Hypertonikern unter intraarterieller L-NMMA-Applikation signifikant weniger abnahm als bei normotensiven Probanden. Die Autoren schlossen daher auf eine bei Hypertonie gestörte Vasodilatation durch eingeschränkte basale NO-Synthese. Eine herabgesetzte endothelabhängige Vasodilatation bei Hypertonikern zeigte eine weitere Fall-Kontroll-Studie im Zusammenhang mit T(-786)C- und G894T-Polymorphismus des eNOS-Gens (Rossi et al., 2003). Auch Veldman et al. (2002) beobachteten, dass der G894T-Polymorphismus mit einer verminderten Reaktion auf L-NMMA-Infusion assoziiert war. Sie postulierten, dass die polymorphe eNOS mit herabgesetzter NO-Produktion zusammenhängt und sich daher funktionell in der Entstehung von Arteriosklerose oder Hypertonie auswirkt. In diesem Sinne wurde auch interpretiert, dass der G894T-Polymorphismus bei kardiochirurgischen Patienten mit gesteigerter Vasokonstriktion auf α -adrenerge Stimulation durch Phenylephrin assoziiert war (Philip et al., 1999).

Forte et al. (1997) gingen der Frage nach, wie Hypertonie und Nitratmetabolismus im menschlichen Körper miteinander zusammenhängen. Sie stellten fest, dass hypertone Patienten unabhängig von der exogen zugeführten Nitratmenge weniger Nitrat ausschieden als die normotone Kontrollgruppe. Sie postulierten eine herabgesetzte endogene NO-Synthese bei Hypertonie. In-vivo-Effekte des Glu298Asp-Polymorphismus der eNOS wurden an gesunden Probanden untersucht und dabei

festgestellt, dass Asp298 Homozygote signifikant weniger NO_x im Urin ausschieden als Glu298 Homozygote. Die NO-vermittelte endothelabhängige Vasodilatation blieb jedoch ungestört. Die Autoren folgerten, dass unter gesunden Individuen homozygote Träger der T-Variante weniger NO bildeten, ohne dabei NO-vermittelte Gefäßreaktionen zu beeinflussen. Klinische Bedeutung des Polymorphismus trete möglicherweise erst in Gegenwart von endothelialer Dysfunktion auf (Sofowara et al., 2001).

In der vorliegenden Arbeit lag der Anteil homozygoter Polymorphismusträger (T/T) unter den Hypertonikern mit 8,4% niedriger als unter den Nichthypertonikern (9,2%). Entsprechend war der homozygote Wildtyp (G/G) unter den Hypertonikern mit 50,8% stärker vertreten als unter den Nichthypertonikern (48,1%). Diese Unterschiede bei der Genotypverteilung waren statistisch allerdings nicht signifikant ($p = 0,220$).

Bisherige Studien über die Assoziation von eNOS-Polymorphismus zur Hypertonie erbrachten keine einheitlichen Ergebnisse (s. Tab. 4.1). Bonnardeaux et al. (1995) beobachteten in ihrer Fall-Kontroll-Studie mit hypertensiven Geschwisterpaaren keine derartige Assoziation nach Screening auf Polymorphismen. In einer Fall-Kontroll-Studie von Lacolley et al. (1998) kam der homozygote G894G-Wildtyp unter Hypertonikern signifikant häufiger vor als der Polymorphismus. In einer Querschnittstudie im Bundesstaat Louisiana trat der G894T-Polymorphismus unter Weißen häufiger als unter Afroamerikanern auf und war unter den 19- bis 38-jährigen Probanden im Vergleich zu Wildtypträgern sowohl mit niedrigerem Blutdruck als auch mit mehr Elastizität der Arterienwand assoziiert (Chen et al., 2004). Hingorani (2003) berichtete in einer Zusammenfassung über den Glu298Asp-Polymorphismus: Dessen Einfluss auf den Blutdruck sei vermutlich erst in Gegenwart anderer Einflussfaktoren manifest. Leeson et al. (2002) betonten die Notwendigkeit, modifizierende Umwelteinflüsse in genetische Studien einzubeziehen. Sie hatten in einer Studie festgestellt, dass Endothelfunktion und eNOS-Polymorphismus in Abhängigkeit von Nikotinkonsum und Ernährungsgewohnheiten miteinander zusammenhingen. In einer finnischen Fall-Kontroll-Studie trat eine direkte Assoziation von G894T-SNP und Intron 4a4b-Polymorphismus zu KHK nicht auf. Sie bestand aber für den Intron 4a-Polymorphismus zu erhöhtem Blutdruck in Abhängigkeit von Diabetes mellitus Typ 2

und KHK (Pulkkinen et al., 2000). Mourad et al. (2002) sahen einen möglichen beeinflussenden Faktor in zunehmendem Lebensalter.

Mit Endotheldysfunktion zu assoziierende Einflüsse waren zwar auch unter den Probanden der SHIP-Studie vorhanden, aber in einem der Durchschnittsbevölkerung entsprechenden Verhältnis. So wiesen von den 4.219 Probanden nur 11 Probanden gleichzeitig die kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus und Rauchen auf. Möglicherweise können die „relativ gesunden“ Probanden den eNOS-Polymorphismus durch andere körpereigene Regelkreise kompensieren, ohne eine Hypertonie zu entwickeln.

4.3 Assoziation zu kardialen Ereignissen

In-vitro-Experimente zeigten, dass Serum von Patienten mit schwerem kongestiven Herzversagen (NYHA IV) die eNOS-Expression herunterregulierte und dass Apoptose zunahm (Agnoletti et al., 1999). Die eNOS wird sowohl von Kardiomyozyten, Mono- und Thrombozyten im Blut als auch im Endothel der Koronargefäße exprimiert, und der hohe Stellenwert von NO am Herzen äußert sich nicht zuletzt in der Bedeutung NO_x-haltiger Medikamente (Kelly et al., 1996). In verschiedenen Fall-Kontroll-Studien wurden signifikante Assoziationen von G894T-Polymorphismus im Exon 7 des eNOS-Gens zu Koronarspasmus, Myokardinfarkt und koronarer Herzkrankheit sowohl unter Japanern als auch unter Kaukasiern nachgewiesen (s. Tab. 4.1).

In der vorliegenden Arbeit wiesen mit einer Häufigkeit von 12,4% die Probanden mit diagnostiziertem Herzinfarkt den größten prozentualen Anteil des homozygoten T/T-Genotyps auf. Der Unterschied in der Genotypverteilung von Probanden mit diagnostiziertem Herzinfarkt zu denjenigen ohne diagnostizierten Herzinfarkt war jedoch nicht signifikant ($p = 0,25$). Die logistische Regressionsanalyse ergab, dass der homozygote Polymorphismus dem Wildtyp gegenüber mit einem 1,54-fachen Risiko behaftet war, beschrieb ihn jedoch nicht als unabhängige Einflussgröße ($p = 0,15$).

Dagegen erhöhten Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Diabetes mellitus als unabhängige Faktoren das Infarktrisiko um das Zwei- bis Dreifache. Die Odds Ratios bei polymorpher eNOS in Abhängigkeit von diagnostiziertem Herzinfarkt und Risikofaktoren nahmen in der Regel Werte > 1 an und sprachen somit für ein bei homozygoten Polymorphismusträgern größeres Krankheitsrisiko als bei Trägern von

mindestens einem Wildtypallel – jedoch ohne statistische Signifikanz. Mit 14,3% homozygoter T/T-Träger war eine Probandengruppe vertreten, die ohne die kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus und Rauchen dennoch einen Herzinfarkt erlitten hatten. Allerdings war diese Gruppe mit $n = 14$ in Relation zum gesamten Probandenkollektiv sehr klein, und insofern ist dieser relativ hohe T/T-Anteil mit Vorsicht zu interpretieren. Insgesamt unterstützen diese Ergebnisse keine Assoziation von polymorpher eNOS zum Auftreten eines Myokardinfarkts.

Der homozygote Polymorphismus im Intron 4 des eNOS-Gens war in einer Fall-Kontroll-Studie in Abhängigkeit von Nikotinkonsum nur bei Rauchern und ehemaligen Rauchern signifikant mit KHK assoziiert (Wang et al., 1996). Als unabhängiger Risikofaktor trat er hingegen unter Japanern auf (Ichihara et al., 1998). Auch weitere eNOS-Polymorphismen wie der CA-Repeat im Intron 13, im Intron 4 und der T-786C-SNP in der Promoterregion wiesen signifikante Assoziationen auf (s. oben).

Der Parameter Rauchen wurde in der vorliegenden Arbeit nur unvollständig berücksichtigt, da er nicht zwischen früherem Nikotinkonsum, Quantität und Dauer unterschied, sondern lediglich zwischen aktuellem Rauchen oder Nichtrauchen. In der logistischen Regressionsanalyse trat er gar als protektive unabhängige Einflussgröße auf Hypertonie und Myokardinfarkt auf (adj. OR = 0,76; $p = 0,011$ und adj. OR = 0,32; $p = 0,005$). Aus den Daten der SHIP-Studie lässt sich auch darstellen, dass ältere Menschen weniger rauchen als jüngere, Ältere leiden jedoch häufiger an kardiovaskulären Erkrankungen. Daher, und weil ehemalige Raucher wie Nichtraucher zählten, wurden die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse möglicherweise verzerrt. Gerade der Nikotinkonsum nimmt unter den Risikofaktoren eine herausragende Stellung ein, da er als einziger individueller Beeinflussung und nicht genetischer Prädisposition unterliegt. Er unterstreicht die Bedeutung umweltbedingter Einflüsse, die den Ausbruch bzw. Verlauf kardiovaskulärer Krankheiten modifizieren können (Celermajer et al., 1993; Higman et al., 1994).

4.4 Assoziation zur Dyslipoproteinämie und Diabetes mellitus

NO wird einerseits als antiatherogen eingestuft und mit herabgesetzter Oxidation von LDL in Verbindung gebracht (Calò et al., 1998). Andererseits zeigen in-vitro-Experimente eine bei erhöhten Blutfettwerten verminderte biologische Verfügbarkeit von NO durch Bildung von Superoxid-Anionen. So wird NO bei einem gestörten Gleichgewicht von Oxidations- und Reduktionsvorgängen in der Endothelzelle durch Sauerstoffradikalbildung in toxische Substanzen umgewandelt (Pritchard et al., 1995). Oxidativer Stress tritt auch bei Diabetes mellitus auf, so dass eine verminderte biologische NO-Verfügbarkeit eintritt und Inaktivierung von NO durch Erhöhung der freien Sauerstoffradikale stattfindet (Drexler et al., 2000).

Dyslipoproteinämie war in der vorliegenden Arbeit unter den Probanden mit Wildtyp (G/G) signifikant häufiger vertreten als unter Trägern der polymorphen eNOS (OR für G/T+T/T zu G/G = 0,74; $p < 0,001$; OR für T/T zu G/G+G/T = 1,01; $p = 0,92$). Diabetes mellitus war eher bei polymorphen eNOS-Trägern zu finden (OR für G/T+T/T zu G/G = 0,97; $p = 0,79$ und OR für T/T zu G/G+G/T = 1,51; signifikant bei $p = 0,02$). Diese Ergebnisse sprechen nicht für eine einheitliche Genotypverteilung bei Faktoren wie Dyslipoproteinämie und Diabetes mellitus, die oxidativen Stress auslösen. Einschränkend ist zu beachten, dass auf die Frage nach Bestehen bzw. Nichtbestehen von Risikofaktoren bei den Probanden nur die Beantwortung mit Ja oder Nein in die Auswertung einging. Die Berücksichtigung von Kriterien wie Medikamenteneinnahme gegen Dyslipoproteinämie und Diabetes mellitus, sowie entsprechende Meßmethoden (Lipid-, und Glucosespiegel) hätten die Risikofaktoren objektiviert und die Ergebnisse möglicherweise verändert. Inwiefern der eNOS-Genotyp mit Dyslipoproteinämie oder Diabetes mellitus zusammenhängt, und inwiefern diese Ergebnisse in ihrer Aussage durch die Probandenauswahl bzw. –angaben eingeschränkt sind, würde zur Klärung weitere Untersuchungen benötigen.

Auch die Frage nach einem von einem Arzt diagnostizierten Herzinfarkt beantworteten die Probanden selbst. Eine signifikante Assoziation zu polymorpher eNOS konnte jedoch nicht beobachtet werden. Die Art des Studiendesigns mit einem relativ homogenen Probandenkollektiv (keine Fall-Kontroll-Studie) und die hohe Letalität eines Myokardinfarkts (Genotyp wird nicht aufgenommen) mögen dazu beigetragen haben.

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Assoziation von einem einzelnen Polymorphismus zu kardiovaskulären Erkrankungen. Inwiefern er deren Marker oder gar funktioneller Verursacher ist, und inwieweit er im Zusammenhang mit anderen Polymorphismen zu sehen ist, erfordert zur Beantwortung weitere Studien.

Ausblick

Die SHIP-Studie ist zur Zeit in die Phase eines ersten „Follow-up“ im Sinne einer Längsschnittstudie getreten. Durch Vergleichswerte wird sich die einzigartige Möglichkeit bieten, in einem derart groß angelegten Probandenkollektiv die im Laufe eines Lebens möglicherweise verändert in Erscheinung tretenden Assoziationen von polymorpher eNOS zu kardiovaskulären Erkrankungen beleuchten zu können.