

# Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

## Mechanismen und Bedeutung der Endothelfunktion bei koronarer Herzkrankheit

Weidinger F, Frick M

*Journal für Kardiologie - Austrian*

*Journal of Cardiology* 2000; 7 (1)

2-8

Homepage:

**[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche



Offizielles  
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



**ACVC**  
Association for  
Acute CardioVascular Care

In Kooperation  
mit der ACVC

Indexed in ESCI  
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

# Veranstungskalender

## Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine  
auf einem Blick unter

[www.kup.at/images/ads/kongress.pdf](http://www.kup.at/images/ads/kongress.pdf)

# Mechanismen und Bedeutung der Endothelfunktion bei koronarer Herzkrankheit

F. Weidinger, M. Frick

Seit der Erstbeschreibung des „endothelium derived relaxing factor“ (EDRF) durch R. Furchgott 1980 hat sich die Funktion des Endothels zu einem eigenen Forschungsgebiet entwickelt. Störungen der Endothelfunktion spielen eine bedeutende Rolle in der Atherogenese und gehen den morphologischen Gefäßveränderungen voraus. In den letzten Jahren wurden Methoden zur Messung der Endothelfunktion entwickelt mit dem Ziel, das Atheroskleroserisiko bereits im frühen Stadium zu erfassen. Mit Hilfe dieser Methoden wurden mehrere therapeutische Strategien getestet, die zu einer Verbesserung der Endothelfunktion führen. Die Wertigkeit der Endothelfunktion als neuer therapeutischer Zielparameter wird derzeit in klinischen Studien untersucht, die zeigen werden, ob deren Verbesserung mit dem klinischen Verlauf der Patienten assoziiert ist.

Since the first description of endothelium derived relaxing factor (EDRF) by R. Furchgott in 1980 endothelial function has become a research field of its own. Disturbances of endothelial function play an important role in atherogenesis and precede morphological changes of the vessel wall. In the last years methods for the measurement of endothelial function were developed to assess atherosclerotic risk in an early stage. Utilizing these methods, several therapeutic strategies were tested and have shown to improve endothelial function. The utility of endothelial function as a new therapeutic target is now examined in clinical trials, which will show whether their improvement is associated with the clinical course of patients. *J Kardiolog 2000; 7: 2–8.*

Die Atherosklerose entsteht nach heutigem Wissensstand bereits im jugendlichen Alter und durchläuft ein mehrere Jahrzehnte dauerndes, asymptomatisches Stadium, bevor es durch stenosierende Veränderungen oder akute thrombotische Prozesse zu klinischen Manifestationen kommt [1, 2]. Die frühesten Merkmale der Atherogenese sind funktionelle Veränderungen des Endothels, die sich in Form einer erhöhten Permeabilität, Thrombogenität und einer verstärkten Neigung des Gefäßes zur Vasokonstriktion äußern. Adhäsion von Monozyten und Blutplättchen sowie diskrete morphologische Veränderungen der Endothelzelle sind die frühesten, morphologisch faßbaren Ereignisse [3]. Die Endothelfunktion kann heute auf mehreren Wegen klinisch untersucht werden und ist somit ein potentiell wichtiger Parameter zur Früherkennung des Atherosklerose-Risikos geworden.

## Normale Endothelfunktion

Seit der Erstbeschreibung eines *endothelialen vasodilatierenden Faktors* (EDRF) durch R. Furchgott 1980 [4] ist klar gezeigt worden, daß das Endothel durch sekretorische Leistungen aktiv an der Aufrechterhaltung der funktionellen und strukturellen Integrität der Arterienwand beteiligt ist. Es reguliert durch die Freisetzung vasoaktiver Substanzen den lokalen Gefäßtonus, die Adhäsivität für Leukozyten und Thrombozyten und die Proliferation glatter Muskelzellen [5, 6]. Der wichtigste endotheliale Faktor ist das Stickstoffmonoxid (NO), das durch die NO-Synthase (NOS) aus der Vorstufe L-Arginin gebildet wird (Abb. 1) [7]. Weitere vom Endothel gebildete, vasodilatorische Substanzen sind das Prostazyklin sowie ein nicht näher identifizierter hyperpolarisierender Faktor (EDHF) [8].

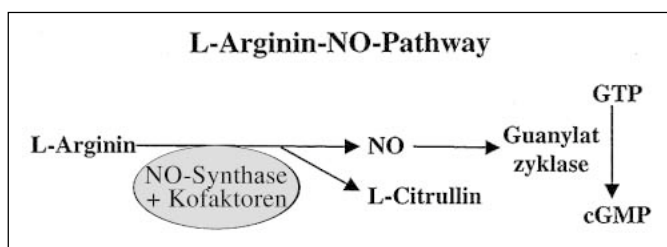


Abbildung 1: Synthese von Stickstoffmonoxid (NO)

Die *endothelabhängige Vasodilatation* erfolgt sowohl durch *basale* als auch durch *stimulierte Freisetzung* von NO. Bei letzterer spielen Scherkräfte und pulsatile Dehnung eine bedeutsame Rolle, die bei Blutflußsteigerungen am Endothel wirksam werden. Diese Form der endothelialen Reaktion wird als „*flußvermittelte Vasodilatation*“ (FMD) bezeichnet [9, 10]. Durch zirkulierende oder lokale Agonisten, wie Acetylcholin, Bradykinin, Substanz P, Adenosin-Diphosphat oder Serotonin, kann es zur *Rezeptorvermittelten Freisetzung* von NO kommen [11].

Vasokonstriktorische Substanzen werden ebenfalls vom Endothel gebildet. Diese sind vor allem das sehr potente *Endothelin-1* [12] sowie cyclooxygenaseabhängige Prostaglandine [13] und Superoxid-Anionen [14].

## Endotheldysfunktion

Der Begriff der Endotheldysfunktion bezeichnet im engeren Sinne jene Störungen, die auf eine *verringerte Aktivität von NO* zurückgehen und zu einer verminderten endothelabhängigen Vasodilatation führen. Diese Endotheldysfunktion ist charakteristisch für frühe Atherosklerose und damit auch eng assoziiert mit den meisten kardiovaskulären Risikofaktoren [15, 16]. Auch die „neuen“ Risikofaktoren wie Hyperhomocysteinämie, erhöhtes Lipoprotein(a) und Östrogenmangel sind mit einer gestörten Endothelfunktion verbunden [17, 18].

Die Endotheldysfunktion erstreckt sich auch auf andere Eigenschaften der Gefäßwand, die vom Endothel gesteuert werden. Ein frühes Kennzeichen endothelialer Aktivierung ist die Expression von *Adhäsionsmolekülen* (E-Selectin, ICAM-1, VCAM-1), die u.a. durch Zytokine wie Interleukin-1 und Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ , freie Sauerstoffradikale oder mechanische Intimaskädigung induziert wird [19, 20]. Auf diese Weise werden Endothel-Leukozyten-Interaktionen gefördert, die für entzündliche Reaktionen im allgemeinen und auch für die Atherosklerose kennzeichnend sind. Die Expression von Adhäsionsmolekülen und chemotaktischen Proteinen wie Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) werden über einen redoxsensitiven Transkriptionsfaktor, NF $\kappa$ B, induziert, der vor allem durch freie Sauer-

Von der Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Franz Weidinger, Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck

stoffradikale in der Zelle aktiviert wird (Abb. 2) [21]. Oxidiertes LDL ist ein wichtiger Mediator dieser Prozesse und wirkt selbst chemotaktisch auf Monozyten in der Blutbahn [22]. Eine weitere Dysfunktion des Endothels ist der Wandel von einer athrombogenen in eine *prokoagulatorische Oberfläche* durch Bildung von Tissue factor oder Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1) [23]. Im aktivierten Zustand wird das Endothel selbst die Bildungsstätte von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und freien Sauerstoffradikalen, die den atherogenen Prozeß aktiv fördern.

Nach neueren Untersuchungen könnte auch eine *vermehrte Aktivität von Endothelin* eine Rolle bei KHK spielen. Dafür spricht die Beobachtung von Wenzel et al., daß der kombinierte ET<sub>A</sub>/ET<sub>B</sub> Endothelin-Rezeptor Antagonist *Bosentan* bei akuter Applikation in Patienten mit KHK zu einer koronaren Vasodilatation führt [24].

## Mechanismen der Endotheldysfunktion

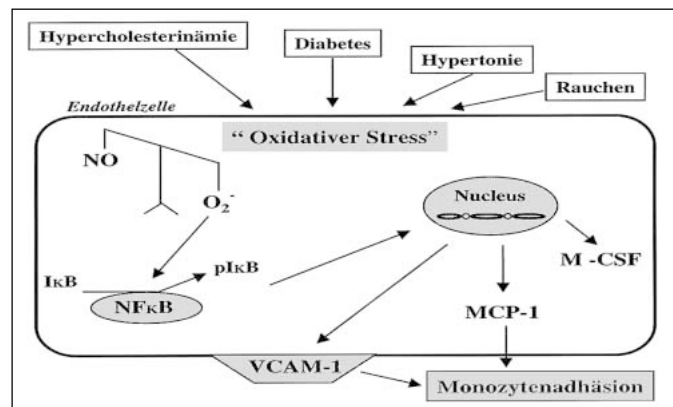
Störungen, die zur verminderten Aktivität von NO führen, können entweder die Synthese von NO, die Signalübertragung vom Rezeptor ins Zellinnere, oder den Abbau bzw. die Antagonisierung von NO betreffen (Abb. 3).

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, daß der funktionelle Mangel an NO weniger aus einer verminderten Produktion, sondern eher aus einem verstärkten Abbau des Moleküls resultiert. Dieser Mechanismus wird vor allem bei Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und manchen Formen der Hypertonie beobachtet [25–28].

Die *verstärkte Inaktivierung von NO* geht überwiegend auf *freie Sauerstoffradikale*, vor allem Superoxid-Anion (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) zurück, das mit NO sehr rasch reagiert [29]. Auch die vermehrte Bildung endothelialer *Vasokonstriktoren* wie PGH<sub>2</sub> [13] und Endothelin-1 können zu einer Verminderung der endothelabhängigen Vasodilatation beitragen. Stimuli für die Freisetzung von Endothelin sind u.a. oxidiertes LDL, Thrombin und Angiotensin II [30, 31].

Auch eine *verminderte Verfügbarkeit von Substraten und Kofaktoren der NO-Synthase* kann zum funktionellen Mangel an NO beitragen. Dafür sprechen die positiven Wirkungen der Verabreichung von L-Arginin [32] und von Tetrahydrobiopterin [33] bei Patienten mit Hypercholesterinämie, was in beiden Fällen zur Verbesserung der endothelialen Vasodilatation führte.

Weitere Mechanismen der Endotheldysfunktion sind die *selektive Störung der Gi-Proteine*, die an bestimmte



**Abbildung 2:** Auswirkung von Risikofaktoren auf die zelluläre Produktion atherogener Moleküle: Rolle des Transkriptionsfaktors NFkB

Rezeptoren gekoppelt sind (z. B. für Serotonin, Thrombin, aggregierende Plättchen) sowie die vermehrte Bildung *endogener Inhibitoren der NO-Synthase* wie das *asymmetrische Dimethyl-Arginin (ADMA)* [34, 35]. Diese Mechanismen wurden vor allem bei Hypercholesterinämie beobachtet und dem frühen Stadium der Endothelfunktionsstörung zugeschrieben [36, 37].

## Endotheldysfunktion bei koronarer Herzkrankheit

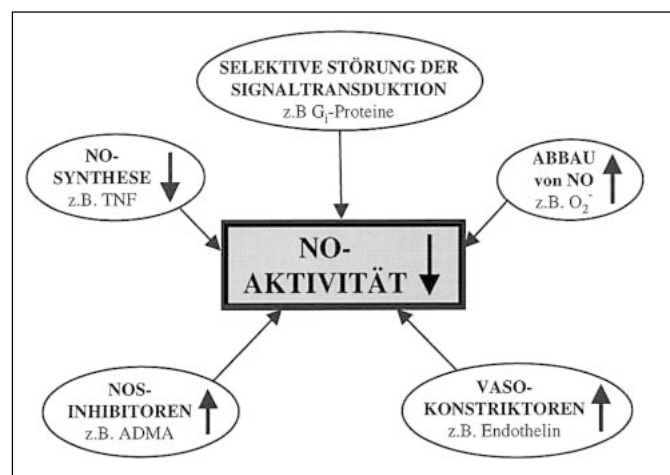
Die am besten dokumentierte und daher am häufigsten gemessene Komponente der endothelialen Dysfunktion ist die *paradoxe Vasokonstriktion auf Acetylcholin*. Diese wurde erstmals 1986 von Ludmer et al. in Patienten mit koronarer Herzkrankheit gezeigt [38]. Acetylcholin hat eine duale Wirkung auf die Gefäßwand, die aus einer endothelabhängigen vasodilatorischen Komponente durch Freisetzung von EDRF/NO und aus einer direkten vasokonstriktorischen Komponente auf die glatte Gefäßmuskulatur besteht. Weitere Untersuchungen zeigten, daß die Störung der endothelialen Vasodilatation nicht nur atherosklerotische Gefäße betrifft, sondern auch in völlig glattwandigen Koronarsegmenten von Patienten mit Atherosklerose in anderen Gefäßgebieten und in Patienten mit atypischer Angina und normalem Koronarangiogramm auftreten kann [39, 40]. Die Endothelfunktionsstörung ist bei genauer Analyse mit quantitativer Angiographie kein diffuser Prozeß, sondern kann segmental verteilt sein, so daß Vasokonstriktion und -dilatation in eng benachbarten Segmenten ein und derselben Arterie auftreten können [41].

Der Verlust der normalen Endothelfunktion kann sich auch auf die *Widerstandsgefäße* erstrecken, die den Großteil des Gesamtgefäßwiderstandes regulieren [42]. Dies äußert sich in einer verminderten *Zunahme des Blutflusses auf endothelabhängige Agonisten* wie Acetylcholin [43] oder Substanz P [44], während die Reaktion auf endothelunabhängige Vasodilatoren wie Adenosin oder Papaverin erhalten bleibt.

## Rolle der Endotheldysfunktion in kardiovaskulären Syndromen

### 1. Stabile Angina pectoris

Bei stabiler Angina pectoris kann die Endotheldysfunktion ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Vasodilatation und -konstriktion zugunsten letzterer hervorrufen, was das Auftreten einer Myokardischämie begünstigt. Der



**Abbildung 3:** Mögliche Mechanismen bei der Entstehung der Endotheldysfunktion



*metabolischen Vasodilatation*, hervorgerufen durch erhöhten Sauerstoffverbrauch, steht die *alpha-adrenerge Vasokonstriktion* gegenüber [45]. Das normale Endothel beeinflusst diese Balance zugunsten einer Vasodilatation, vor allem durch die flußvermittelte Freisetzung von NO. Bei funktionell gestörtem Endothel ist die Sensitivität einer Arterie auf die vasokonstriktorische Wirkung von Katecholaminen erhöht [46]. Auch physiologische sympathikotone Reize, wie körperliche Belastung, Kälte, mentaler Stress, führen bei Patienten mit Koronarsklerose und Endotheldysfunktion zur abnormen Vasokonstriktion, bei Personen mit normalem Endothel hingegen zur Vasodilatation [47–51]. Diese gestörte Blutflußregulation, die vor allem bei Hypercholesterinämie gut dokumentiert ist, könnte zur Entwicklung der Myokardischämie beitragen, auch wenn eine stenosierende Koronarsklerose fehlt [52].

## 2. Akute Koronarsyndrome

Bei instabiler Angina ist die *Plaqueruptur* im Bereich einer lipidreichen Koronarläsion der führende Mechanismus [53]. Plättchenprodukte wie Serotonin oder Thromboxan A<sub>2</sub>, die an der Stelle der rupturierten Plaque freigesetzt werden [54, 55], führen in normalen Arterien über Freisetzung von NO zur Vasodilatation [56, 57], während sie bei Dysfunktion oder echtem Fehlen von Endothelzellen vasokonstriktorisch wirken [54]. Zusätzlich entfällt bei Endotheldysfunktion die *plättchenhemmende Wirkung von NO*, wodurch Plättchenaggregation und Thrombusbildung begünstigt werden. Eine vorbestehende Endotheldysfunktion fördert somit die für das akute Koronarsyndrom wichtigen Faktoren der Plättchenaktivierung, der Thrombusbildung und des Vasospasmus, die eine akute Myokardischämie im Versorgungsgebiet der rupturierten Plaque auslösen können [53, 55].

In den großen Lipidsenkerstudien konnte eine drastische *Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Cholesterinsenkung* dokumentiert werden, die durch die geringe Regression bzw. verzögerte Progression der Koronarstenosen nicht erklärt werden kann. Die *Stabilisierung vulnerabler Plaques* durch Veränderung ihrer Zusammensetzung (Verminderung oxidierten Lipoproteine in der Kernregion, Erhöhung des Kollagengehalts) und die Verbesserung der Endothelfunktion werden als wahrscheinlichere Mechanismen dieses klinischen Benefits angeführt [58]. Unterstützung für diese Hypothese lieferte eine rezente Studie vom Montreal Heart Institute, in der Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Hypercholesterinämie zwischen einer Therapie mit Pravastatin 40 mg täglich und Placebo für 6 Wochen randomisiert wurden [59]. Die periphere Endothelfunktion wurde mit der Brachialis-

methode zu Beginn und nach 6 Wochen gemessen und zeigte in der Pravastatin-Gruppe eine signifikante Verbesserung, während sie in der Placebogruppe unverändert blieb. Somit profitieren Patienten mit akutem Koronarsystem von einer frühen Cholesterinsenkung in Form einer raschen Verbesserung der Endothelfunktion. Ob diese Verbesserung auch mit einer Reduktion klinischer Ereignisse einhergeht, bleibt abzuwarten. Das Konzept der frühen aggressiven Lipidsenkung nach akutem Koronarsyndrom wird in der großen MIRACL-Studie (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) gegenwärtig untersucht [60].

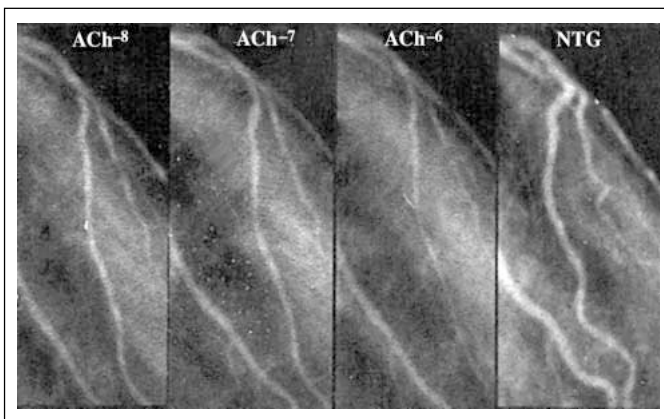
## Restenose

Die PTCA ist mit einer Abtragung des Endothels und meist mit einem intimalen Einriß (Dissektion) verbunden. Die Folge ist eine Plättchenaktivierung und die lokale Freisetzung vasokonstriktorischer und proliferationsfördernder Substanzen. Das Endothel kann sich im dilatierten Arteriensegment neu bilden und dieses wieder vollständig überdecken. Die *Funktion des regenerierten Endothels* kann jedoch lange gestört bleiben, was sich in einer Verminderung endothelabhängiger Reaktionen äußert [61, 62]. Diese Endotheldysfunktion kann bestimmte Gi-Protein-gekoppelte Rezeptoren betreffen [61] oder generalisiert sein [62, 63] und ist von dem Grad des Gefäßwandtraumas abhängig [62]. Die enge Korrelation zwischen der Funktionsstörung des Endothels und der Intimadicke nach Ballondilatation [63, 64] deutet auf eine Beteiligung des Endothels am proliferativen Prozeß nach vaskulärem Trauma hin. Diese Hypothese wird durch Versuche mit L-Arginin, der Vorstufe von NO, gestützt, welches im Tierversuch nach oraler oder lokaler Applikation zu einer Verminderung der Intimaproliferation führt [65, 66].

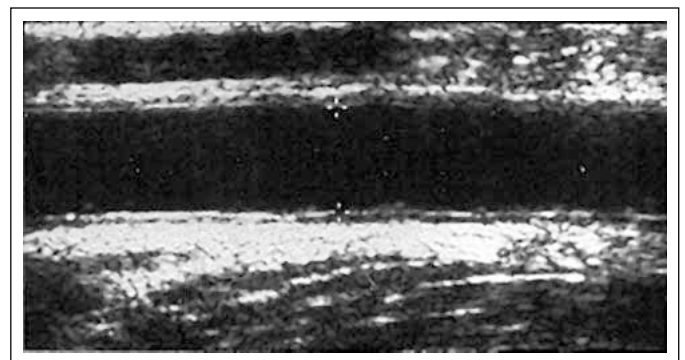
## Messung der Endothelfunktion *in vivo*

Die Messung der endothelabhängigen Vasodilatation kann auf invasivem oder nicht-invasivem Wege erfolgen. Im *Koronarsystem* wird sie meist mit dem *Acetylcholintest* durchgeführt. Acetylcholin wird dabei in steigender Dosierung selektiv intrakoronar infundiert und Änderungen des Lumendiameters mit quantitativer Angiographie gemessen [38]. Die Reaktionen reichen von milder Dilatation oder keiner Kaliberänderung bis zur ausgeprägten Vasokonstriktion, die als Vasospasmus sichtbar wird (Abb. 4). Die Acetylcholin-Methode ist invasiv, relativ aufwendig und nur bei solchen Patienten möglich, bei denen eine Indikation zur Koronarangiographie besteht.

Die *periphere Endothelfunktion* der *Brachialarterie* kann nichtinvasiv mit hochauflösendem Ultraschall untersucht werden (Abb. 5) [67]. Details dieser Methode werden im



**Abbildung 4:** Beispiel eines intrakoronaren Acetylcholin-Tests mit pathologischer Reaktion (Vasokonstriktion bei ACh 10<sup>-6</sup>)



**Abbildung 5:** Darstellung einer A. brachialis mit hochauflösendem Ultraschall (13 MHz)

Beitrag von T. Neunteufl in dieser Ausgabe des Journals beschrieben. Der Vorteil dieser Methode liegt in ihrer Nicht-Invasivität, der Nachteil, daß eine systemische Arterie als „Stellvertreter“ für das Koronarsystem fungiert. Untersuchungen zeigten jedoch, daß die FMD der Brachialarterie relativ gut mit funktionellen [68] und morphologischen [69] Veränderungen der Koronararterien korreliert.

Die Endothelfunktion der peripheren Widerstandsgefäße kann mittels *Venenverschuß-Plethysmographie* untersucht werden. Dabei werden Blutflußsteigerungen auf endothelabhängige Agonisten gemessen [70]. Diese Methode ist jedoch semiinvasiv, da sie die Kanülierung der Brachialarterie erfordert.

## Maßnahmen zur Verbesserung der Endothelfunktion

Strategien zur Verbesserung der Endotheldysfunktion können verschiedene Angriffspunkte haben:

1. Behandlung der zugrundeliegenden Ursache der Endotheldysfunktion;
2. Erhöhung der Substratverfügbarkeit für NO;
3. Verhinderung des Abbaus von NO.

Mehrere therapeutische Interventionen wurden in Patienten mit KHK untersucht (Tabelle 1).

### 1. Cholesterinsenkung

In 2 randomisierten Studien konnte gezeigt werden, daß aggressive Cholesterinsenkung zu einer Verbesserung der koronaren Acetylcholinreaktion im Zeitraum von 6 bis 12 Monaten führt [71, 72]. In einer Studie war diese Verbesserung erst durch zusätzliche Gabe der antioxidativen Substanz Probucol signifikant [72], was die Bedeutung des oxidativen Milieus für die gestörte Endothelfunktion bei Hypercholesterinämie unterstreicht. Die Behandlung mit Statinen führt auch zu einer Verbesserung der *mikrovaskulären* Endothelfunktion [73]. Dies könnte zur Reduktion der Myokardischämie beitragen, wie sie unter Statintherapie mehrfach beobachtet wurde [74, 75]. Auch die periphere Endothelfunktion läßt sich durch Cholesterinsenkung bessern, und zwar binnen 4 Wochen durch Statingabe [76] oder sogar akut durch LDL-Apherese [77].

### 2. Antioxidantien

Die Endothelfunktion koronarer und peripherer Arterien konnte durch Gabe von antioxidativen Substanzen wie Probucol oder Vitamin C und E verbessert werden [78–80], was für die Rolle freier Sauerstoffradikale beim verstärkten Abbau von NO spricht. Doch auch andere, noch ungeklärte Mechanismen könnten der vasoprotektiven Wirkung von Vitamin E und C zugrundeliegen, da sich auch die endothelunabhängige Reaktion nach Gabe von Vitamin E besserte [79], andererseits die Endothelfunktion der *Widerstandsgefäße* im Unterarm keine Änderung nach mehrwöchiger Gabe dieser Vitamine zeigte [81].

### 3. ACE-Hemmer

ACE-Hemmer führten in verschiedenen Tiermodellen zur Korrektur oder zur Verhinderung der Endotheldysfunktion [82–84].

Mögliche Mechanismen dafür sind eine Stabilisierung von Bradykinin, das die Freisetzung von NO und Prostazyklin fördert, sowie die reduzierte Bildung freier Sauerstoffradikale durch gefäßwandständige Oxidasen, die durch Angiotensin II stimuliert werden [85].

Studien mit ACE-Hemmern in Patienten zeigten unterschiedliche Ergebnisse. Bei Hypertonikern führte die Gabe von Enalapril, Captopril oder Cilazapril über 6 Monate zu keiner Verbesserung der Acetylcholin-Reaktion im Unterarm [86, 87]. Bei normotonen Patienten mit KHK hingegen führte die Behandlung mit Quinapril zu einer Verbesserung der koronaren Endothelfunktion nach 6-monatiger Dauer (TREND-Studie) [88]. Diese divergenten Ergebnisse könnten durch unterschiedliche Mechanismen und Ausprägungen der Endotheldysfunktion in Hypertonie und KHK oder durch unterschiedliche Gewebsaffinitäten der verwendeten ACE-Hemmer erklärt werden. Tatsächlich zeigten vorläufige Ergebnisse der BANFF-Studie, in der die Wirkungen von Quinapril, Enalapril, Losartan und Amlodipin in einem randomisierten Crossover-Design bei normotonen KHK-Patienten verglichen wurden, daß lediglich Quinapril zu einer Verbesserung der Brachialis-Endothelfunktion führt [89]. Offen bleibt zur Zeit, ob durch die vasoprotektive Wirkung der ACE-Hemmer die Reduktion ischämischer Ereignisse erklärt werden kann, die in einigen randomisierten Studien (SOLVD, SAVE) beobachtet wurde [90]. Diese Frage wird in mehreren laufenden Studien untersucht.

### 4. L-Arginin

L-Arginin stellt das Substrat für die NO-Synthase dar und ist normalerweise in ausreichender Konzentration im Organismus vorhanden. Dennoch scheint die intrazelluläre Verfügbarkeit dieser Substanz bei Hypercholesterinämie vermindert zu sein, da die Gabe von L-Arginin bei Patienten mit Hypercholesterinämie die Endothelfunktion verbesserte [32, 91, 92]. Im Tierversuch verhindert L-Arginin die Intimaproliferation unter Cholesterindiät, was die potentielle Bedeutung von NO als *antiatherogenes Molekül* unterstützt [66]. In Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit führte die Gabe von L-Arginin zur Verbesserung der Gehstrecke [John Cooke, persönliche Kommunikation].

### 5. Östrogene

Die Gabe von Östrogenen führt sowohl in Koronararterien als auch in peripheren Gefäßen zur Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatation [93, 94]. Diese Wirkung ist unabhängig von einer positiven Beeinflussung des Lipidprofils durch Östrogen [93, 94]. Auch durch die intrakoronare Gabe von Östradiol kommt es zur akuten Verbesserung der Endothelreaktion bei postmenopausalen Frauen [95]. Es werden sowohl direkte Effekte auf das Endothel als auch antioxidative Eigenschaften für diese Wirkungen postuliert [94, 96].

### 6. Kalziumantagonisten

Rezente Daten deuten darauf hin, daß auch Kalziumantagonisten die Endothelfunktion verbessern können [97]. Taddei et al. beobachteten bei hypertensiven Patienten eine Verbesserung der peripheren Endothelfunktion nach 8wöchiger Therapie mit Lacidipin. Diese Verbesserung schrieben die Autoren einer möglichen antioxidativen Wirkung der Kalziumantagonisten zu [97]. Im Gegensatz dazu konnte in der BANFF-Studie kein positiver Effekt von Amlodipin auf die Endothelfunktion festgestellt werden [89]. Weitere Studien mit Nifedipin (ENCORE-Stu-

**Tabelle 1:** Interventionen zur Verbesserung der Endothelfunktion

|                      |                           |
|----------------------|---------------------------|
| ● Cholesterinsenkung | ● Östrogene               |
| ● Antioxidantien     | ● L-Arginin               |
| ● ACE-Hemmer         | ● Kalziumantagonisten (?) |

die) und mit Kalziumantagonisten der 3. Generation werden zeigen, ob sich ein günstiger Effekt auf die Endothelfunktion bestätigen läßt.

## Endothelfunktion als klinischer Parameter

Die Endotheldysfunktion ist ein charakteristisches Merkmal früher Atherosklerose und ist eng mit kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert. Therapeutische Interventionen führen bereits nach wenigen Wochen bis Monaten zu einer Verbesserung der Endothelfunktion bei Patienten mit Risikofaktoren und/oder KHK, was den potentiellen Nutzen der Endothelfunktion als Verlaufparameter für Interventionsstudien nahelegt. Die nichtinvasive Methode der peripheren Endothelfunktionsprüfung läßt die Messung dieses Parameters auch in größeren Patientengruppen zu. Damit eröffnet sich die Möglichkeit, die Endothelfunktion als „Surrogat-Endpunkt“ für antiatherogene Strategien einzusetzen.

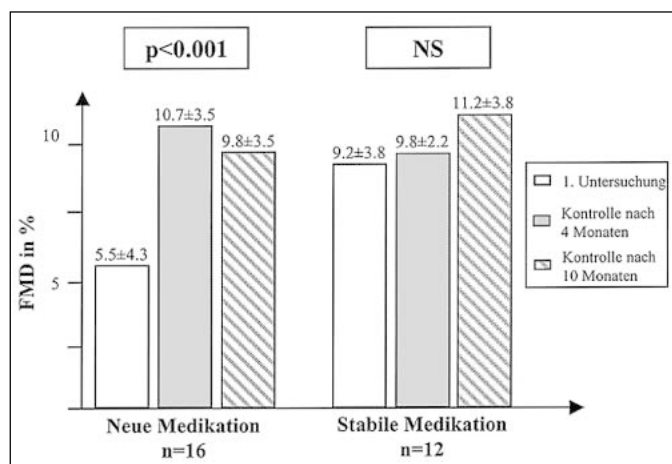
Offen ist die Frage, inwieweit die Messung der Endothelfunktion zur Abschätzung des Atherosklerose-Risikos beitragen kann und ob sie prognostische Aussagekraft besitzt. In eigenen Verlaufsuntersuchungen der Brachialisfunktion mit Ultraschall konnten wir feststellen, daß die FMD über einen Zeitraum von bis zu 10 Monaten relativ stabile Werte zeigt bzw. nach medikamentöser Behandlung (vor allem mit Statinen) eine deutliche und dauerhafte Besserung erfährt (Abb. 6) [98]. Dennoch muß betont werden, daß ein einzelner FMD-Wert keine präzise Aussagekraft besitzt, da er von vielen Faktoren beeinflusst wird. Solche Faktoren sind Änderungen in der Ausprägung der Risikofaktoren, interkurrente entzündliche oder infektiöse Prozesse oder akute Koronarsyndrome, die bei Folgeuntersuchungen jeweils berücksichtigt werden müssen. Bei genauer Durchführung unter standardisierten Bedingungen kann jedoch bei Verlaufsuntersuchungen verschiedener Patientengruppen von einer akzeptablen Spontanvariabilität ausgegangen werden.

Ob die Endotheldysfunktion und deren medikamentöse Beeinflussung mit dem klinischen Verlauf der Patienten und/oder mit einer Progression/Regression der Erkrankung assoziiert ist, wird derzeit in randomisierten Studien untersucht. In der laufenden ENCORE-Studie wird die Veränderung der koronaren Acetylcholinreaktion unter einer Therapie mit Cerivastatin, allein oder in Kombination mit Nifedipin, untersucht und in Beziehung gesetzt zur Verän-

derung der koronaren Morphologie gemessen mit intravaskulärem Ultraschall. Die Ergebnisse dieser Studie werden zeigen, ob die Endothelfunktion als Marker einer Progression der Atherosklerose oder als klinischer Parameter eines erhöhten Risikos herangezogen werden und als eigenständiger therapeutischer Angriffspunkt dienen kann. Dies hätte insbesondere eine Bedeutung bei jungen Patienten mit hohem Risikoprofil, bei denen eine frühe medikamentöse Intervention überlegt wird und die einer besonders genauen Kontrolle bedürfen. In solchen Fällen könnte die Endothelfunktion ein sensibler Parameter für den Therapieerfolg sein, wenn noch keine faßbare Ischämie-reaktion vorliegt und Belastungstests daher wenig aussagekräftig sind. Die nichtinvasiven Methoden wie FMD könnten Verlaufsuntersuchungen risikolos ermöglichen und dazu verhelfen, die vasoprotektive und möglicherweise antiatherosklerotische Wirkung einer Therapie zu dokumentieren.

## Literatur:

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801–9.
2. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
3. Faggiotto A, Ross R, Harker L. Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I. Changes that lead to fatty streak formation. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 323–40.
4. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–6.
5. Vane JR, Ånggård EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27–36.
6. Moncada S, Higgs A. The L-arginin-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 327: 2002–12.
7. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524–6.
8. Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization of canine smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1988; 93: 515–24.
9. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension* 1986; 8: 37–44.
10. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986; 250: H1145–H1149.
11. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109–42.
12. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411–5.
13. Pagano PJ, Lin L, Sessa WC, Nasjletti A. Arachidonic acid elicits endothelium-dependent release from the rabbit aorta of a constrictor prostanoid resembling prostaglandin endoperoxides. *Circ Res* 1991; 69: 396–405.
14. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993; 91: 2546–51.
15. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, Vekshtein VI, Selwyn AP, Ganz P. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990; 81: 491–7.
16. Zeiher AM, Drexler H, Saurbier B, Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia and hypertension. *J Clin Invest* 1993; 92: 652–62.
17. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119–21.
18. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, Walsh BW, Selwyn AP, Ganz P, Yeung AC, Creager MA. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1994; 121: 936–41.
19. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, Libby P. Inducible expression of vascular cell adhesion molecule-1 by vascular smooth muscle cells in vitro and within rabbit atheroma. *Am J Pathol* 1993; 143: 1551–9.



**Abbildung 6:** Langzeitverlauf der peripheren Endothelfunktion: Vergleich von Patienten mit neuer Medikation vs. Patienten mit unveränderter Medikation

20. Krejcy K, Schwarzwacher S, Ferber W, Plesch C, Cybulsky MI, Weidinger FF. Expression of VCAM-1 in rabbit iliac arteries is associated with vasodilator dysfunction of regenerated endothelium following balloon injury. *Atherosclerosis* 1996; 122: 59–67.
21. Marui N, Offermann MK, Swerlick R, Kunsch C, Rosen CA, Ahmad M, Alexander RW, Medford RM. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1993; 92: 1866–74.
22. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JD, Witztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915–24.
23. Hekman CM, Loskutoff DJ. Fibrinolytic pathways and the endothelium. *Semin Thromb Hemost* 1987; 13: 514–27.
24. Wenzel RR, Fleisch M, Shaw S, Noll G, Kaufmann U, Schmitt R, Jones CR, Clozel M, Meier B, Lüscher TF. Hemodynamic and coronary effects of the endothelin antagonist bosentan in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1998; 98: 2235–40.
25. Nakazono K, Watanabe N, Matsuno J, Sasaki J, Sato T, Inoue M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10045–8.
26. Tschudi MR, Mesaros S, Lüscher TF, Malinski T. Direct in situ measurement of nitric oxide in mesenteric resistance arteries. Increased decomposition by superoxide in hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 32–5.
27. Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol* 1992; 263: H321–H326.
28. Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Lüscher TF. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation* 1997; 96: 25–8.
29. Gryglewski RJ, Palmer RMJ, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986; 320: 454–6.
30. Boulanger C, Lüscher TF. Release of endothelin from the porcine aorta: inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest* 1990; 85: 587–90.
31. Boulanger C, Tanner FC, Bea ML, Hahn AW, Werner A, Lüscher TF. Oxidized low-density lipoproteins induce mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium. *Circ Res* 1992; 70: 1191–201.
32. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991; 338: 1546–50.
33. Stroes E, Kastelein J, Cosentino F, Erkelens W, Wever R, Koomans H, Lüscher T, Rabelink T. Tetrahydrobiopterin restores endothelial function in hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1997; 99: 41–6.
34. Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frolich JC. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with arterial occlusive disease. *Circulation* 1997; 95: 2068–74.
35. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, Blaschke TF, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 1842–7.
36. Shimokawa H, Flavahan NA, Vanhoutte PM. Loss of endothelial pertussis toxin-sensitive G-protein function in atherosclerotic porcine coronary arteries. *Circulation* 1991; 83: 652–60.
37. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction: potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation* 1992; 85: 1927–38.
38. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Wayne AR, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046–51.
39. Werns SW, Walton JA, Hsia HH, Nabel EG, Sanz ML, Pitt B. Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation* 1989; 79: 287–91.
40. Vrints CJM, Bult H, Hitter E, Herman AG, Snoeck JP. Impaired endothelium-dependent cholinergic coronary vasodilation in patients with angina and normal coronary arteriograms. *JACC* 1992; 19: 21–31.
41. El-Tamimi H, Mansour M, Wargovich TJ, Hill JA, Kerensky RA, Conti CR, Pepine CJ. Constrictor and dilator responses to intracoronary acetylcholine in adjacent segments of the same coronary artery in patients with coronary artery disease. *Endothelial function revisited. Circulation* 1994; 89: 45–51.
42. Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84: 1984–92.
43. Hodgson JM, Marshall JJ. Direct vasoconstriction and endothelium-dependent vasodilation: mechanisms of acetylcholine effects on coronary flow and arterial diameter in patients with nonstenotic coronary arteries. *Circulation* 1989; 79: 1043–51.
44. Crossman DC, Larkin SW, Fuller RW, Davies GJ, Maseri A. Substance P dilates epicardial coronary arteries and increases coronary blood flow in humans. *Circulation* 1989; 80: 475–84.
45. Feigl EO. The paradoxon of adrenergic coronary vasoconstriction. *Circulation* 1987; 76: 737–45.
46. Vita JA, Treasure CB, Yeung AC, Vekshtein VI, Fantasia GM, Fish RD, Ganz P, Selwyn AP. Patients with evidence of coronary endothelial dysfunction as assessed by acetylcholine infusion demonstrate marked increase in sensitivity to constrictor effects of catecholamines. *Circulation* 1992; 85: 1390–7.
47. Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, Saurbier B, Just H. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1181–90.
48. Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. Paradoxical narrowing of atherosclerotic coronary arteries induced by increases in heart rate. *Circulation* 1990; 81: 850–9.
49. Meredith IT, Yeung AC, Weidinger FF, Anderson TJ, Uehata A, Ryan Jr. TJ, Selwyn AP, Ganz P. Role of impaired endothelium-dependent vasodilation in ischemic manifestations of coronary artery disease. *Circulation* 1993; 87 (suppl V):V56–V66.
50. Nabel EG, Ganz P, Gordon JB, Alexander RW, Selwyn AP. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation* 1988; 77: 43–52.
51. Gordon JB, Ganz P, Nabel EG, Zebede J, Mudge GH, Alexander RW, Selwyn AP. Atherosclerosis and endothelial function influence the coronary vasomotor response to exercise. *J Clin Invest* 1989; 83: 1946–52.
52. Zeiher AM, Krause T, Schachinger V, Minners J, Moser E. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995; 91: 2345–52.
53. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242–50.
54. Vanhoutte PM, Shimokawa H. Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. *Circulation* 1989; 80: 1–9.
55. Willerson JT, Golino P, Eidt J, Campbell WB, Buja LM. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potential implications. *Circulation* 1989; 80: 198–205.
56. McFadden EP, Clarke JG, Davies GJ, Kaski JC, Haider AW, Maseri A. Effect of intracoronary serotonin on coronary vessels in patients with stable angina and patients with variant angina. *N Engl J Med* 1991; 324: 648–54.
57. Golino P, Piscione F, Willerson JT, Cappelli-Bigazzi M, Focaccio A, Villari B, Indolfi C, Russolillo E, Condorelli M, Chiariello M. Divergent effects of serotonin on coronary artery dimensions and blood flow in patients with coronary atherosclerosis and control patients. *N Engl J Med* 1991; 324: 641–8.
58. Brown BG, Zhao X-Q, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression: New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781–91.
59. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE (Reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999; 99: 3227–33.
60. Schwartz GG, Oliver MF, Ezekowitz MD, Ganz P, Waters D, Kane JP, Texter M, Pressler ML, Black D, Chaitman BR, Olsson AG. Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81: 578–81.
61. Shimokawa H, Aarhus LL, Vanhoutte PM. Porcine coronary arteries with regenerated endothelium have reduced endothelium-dependent responsiveness to aggregating platelets and serotonin. *Circ Res* 1987; 61: 256–70.
62. Weidinger FF, McLenachan JM, Cybulsky MI, Gordon JB, Rennke HG, Fallon JT, Hollenberg NK, Ganz P, Cooke JP. Persistent dysfunction of regenerated endothelium following balloon angioplasty of rabbit iliac artery. *Circulation* 1990; 81: 1667–79.
63. Weidinger FF, McLenachan JM, Cybulsky MI, Fallon JT, Hollenberg NK, Cooke JP, Ganz P. Hypercholesterolemia enhances macrophage recruitment and dysfunction of regenerated endothelium after balloon injury of the rabbit iliac artery. *Circulation* 1991; 84: 755–67.
64. Zeiher AM, Schächinger V, Hohnloser SH, Saurbier B, Just H. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89: 2525–32.



65. Cooke JP, Singer AH, Tsao P, Zera P, Rowan RA, Billingham ME. Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbit. *J Clin Invest* 1992; 90: 1168–72.
66. Schwarzacher SP, Lim TT, Wang B, Kernhoff RS, Niebauer J, Cooke JP, Yeung AC. Local intramural delivery of L-arginine enhances nitric oxide generation and inhibits lesion formation after balloon angioplasty. *Circulation* 1997; 95: 1863–9.
67. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd KJ, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.
68. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrange D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC, Selwyn AP. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1235–41.
69. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klačar U, Schwarzacher S, Glogar D, Bauer P, Weidinger F. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129: 111–8.
70. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, Dzau VJ. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 228–34.
71. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Boccuzzi SJ, Cedarholm JC, Alexander RW. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481–7.
72. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488–93.
73. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, Takeshita A. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 89: 2519–24.
74. Van Boven AJ, Jukema JW, Zwinderman AH, Crijns HJGM, Lie KI, Bruschke AVG, on behalf of the REGRESS Study Group. Reduction of transient myocardial ischemia with pravastatin in addition to the conventional treatment in patients with angina pectoris. *Circulation* 1996; 94: 1503–5.
75. Andrews TC, Raby K, Barry J, Naimi CL, Allred E, Ganz P, Selwyn AP. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation* 1997; 95: 324–8.
76. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95: 1126–31.
77. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997; 95: 76–82.
78. Levine GN, Frei B, Koulouris SN, Gerhard MD, Keaney JF, Vita JA. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 96: 1107–13.
79. Neunteufl T, Kostner K, Katzenschlager R, Zehetgruber M, Maurer G, Weidinger F. Additional benefit of vitamin E supplementation to simvastatin therapy on vasoreactivity of the brachial artery of hypercholesterolemic men. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 711–6.
80. Simon BC, Haudenschild CC, Cohen RA. Preservation of endothelium-dependent relaxation in atherosclerotic rabbit aorta by probucol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 893–901.
81. Gilligan DM, Sack MN, Guetta V, Casino PR, Quyyumi AA, Rader DJ, Panza JA, Cannon III RO. Effect of antioxidant vitamins on low density lipoprotein oxidation and impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1611–7.
82. Becker RHA, Wiemer G, Linz W. Preservation of endothelial function by ramipril in rabbits on a long-term atherogenic diet. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (suppl 2): 110–5.
83. Clozel M, Kuhn H, Hefti F, Baumgartner HR. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension: Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor. *Hypertension* 1991; 18: 132–41.
84. Chobanian AV, Haudenschild CC, Nickerson C, Drago R. Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Hypertension* 1990; 15: 327–31.
85. Rajagopalan S, Harrison DG. Reversing endothelial dysfunction with ACE Inhibitors. *Circulation* 1996; 94: 240–3.
86. Creager MA, Roddy MA. Effect of captopril and enalapril on endothelial function in hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 24: 499–505.
87. Kiowski W, Linder L, Nuesch R, Martina B. Effects of cilazapril on vascular structure and function in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 371–6.
88. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, Wargovich TJ, Mudra H, Lüscher TF, Klibaner MI, Haber HE, Uprichard ACG, Pepine CJ, Pitt B. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation* 1996; 94: 258–65.
89. Anderson TJ, Overhiser RW, Haber H, Charbonneau F. A comparative study of four antihypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (suppl A): 327A.
90. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, Pitt B. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056–69.
91. Creager MA, Gallagher SJ, Gierd XJ, Coleman SM, Dzau VJ, Cooke JP. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1992; 90: 1248–53.
92. Clarkson P, Adams MR, Powe AJ, Donald AE, McCredie R, Robinson J, McCarthy SN, Keech A, Celermajer DS, Deanfield JE. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *J Clin Invest* 1996; 97: 1989–94.
93. Collins P, Shay J, Jiang C, Moss J. Nitric oxide accounts for dose-dependent estrogen-mediated coronary relaxation after acute estrogen withdrawal. *Circulation* 1994; 90: 1964–8.
94. Williams JK, Adams MR, Herrington DM, Clarkson TB. Short-term administration of estrogen and vascular response of atherosclerotic coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 452–7.
95. Gilligan DM, Badar DM, Panza JA, Quyyumi AA, Cannon III RO. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 90: 786–91.
96. Keaney JF, Shwaery GT, Xu A, Nicolosi RJ, Loscalzo J, Foxall TL, Vita JA. 17 $\beta$ -estradiol preserves endothelial vasodilator function and limits low-density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic swine. *Circulation* 1994; 89: 2251–9.
97. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Uleri S, Magagna A, Salvetti A. Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1997; 30: 1606–12.
98. Frick M, Hügel H, Schwarzacher S, Pachinger O, Weidinger F. Verlauf der peripheren Endothelfunktion unter medikamentöser Therapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Z Kardiol* 1999; 88: 78.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## ☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## ☒ Bestellung e-Journal-Abo

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

**Impressum**

**Disclaimers & Copyright**

**Datenschutzerklärung**