

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

STANEK B

Das "kranke" Endothel

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2003;
7 (2), 11-16*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Das „kranke“ Endothel*

B. Stanek

Endotheldysfunktion wird sowohl mit Hypertonie als auch mit den anderen klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert und gilt heute als unabhängiger Marker für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Angiotensin II ist sowohl an der Entstehung der oxydativen Streßbelastung als auch am Umbau der Gefäßwände wesentlich beteiligt, also an Mechanismen, die zu einer Schädigung und Dysfunktion des Endothels führen. Diese Erkenntnis hebt die besondere Wichtigkeit des vaskulären Reninsystems im Rahmen von Herz-Kreislaferkrankungen hervor und erklärt nicht nur die Erfolge mit der Hemmung des Reninsystems in der Behandlung der Hypertonie, sondern auch in der Eindämmung der Atherosklerose bei Patienten mit besonderem Risiko.

Endothelial dysfunction is associated with hypertension and other traditional cardiovascular risk factors and is now recognized as an independent predictor for cardiovascular morbidity and mortality. Angiotensin II plays a leading role in the generation of oxydative stress and in the process of vascular remodelling resulting in endothelial injury and dysfunction. This cognition confirms the importance of the vascular renin system in cardiovascular disease and explains the success of renin system inhibition not only in the treatment of hypertension but also in high risk patients to interfere with the progression of atherosclerosis. J Hypertonie 2003; 7 (2): 11–16.

Wissenschaftliche Daten legen nahe, daß die Endotheldysfunktion eine Hauptrolle bei der Pathogenese der Atherosklerose spielt. Endotheldysfunktion wird durch die Hypertonie und die anderen assoziierten kardiovaskulären Risikofaktoren verursacht und kann diese aggravieren. Auf diese Weise trägt die Endotheldysfunktion zu einer weiteren Beschleunigung der Atherosklerose bei. Studien haben auch gezeigt, daß die erhöhte Aktivität von Angiotensin II über den oxidativen Streß bedeutend zur Progression der Endotheldysfunktion und der Atherosklerose beiträgt. Die therapeutische Blockade von Angiotensin II könnte die Endotheldysfunktion korrigieren und die Progression der Atherosklerose verzögern. Untersuchungen über die Rolle der Endotheldysfunktion (Abb. 1) bei der Atherogenese bestätigen und erklären die Bedeutung des Reninsystems bei den Herz-Kreislaferkrankungen und den „Benefit“ der Angiotensin-Hemmung bei der Behandlung der Hypertonie.

Das Endothel ist ein komplexes und dynamisches Organ, das auf Reize aus der Umwelt reagiert und vasoaktive Substanzen, sowohl vasokonstriktorisches (Angiotensin II) als auch vasodilatatives (NO) aktiviert. Diese vasoaktiven Substanzen medieren den Gefäßtonus, die Gefäßstruktur und die Gefäßfunktionen, indem sie das Wachstum der glatten Gefäßmuskulzellen, die Apoptose, die Plättchenaggregation, die Monozyten- und Leukozytenadhäsion und die Thrombose modifizieren. Um die normale Gefäßstruktur und die normalen Gefäßfunktionen aufrechtzuerhalten, müssen die Vasokonstriktoren, die generell das Zellwachstum induzieren, mit den Vasodilatoren, die umgekehrt das Zellwachstum hemmen, im Gleichgewicht sein. Die Dysfunktion des Endothels unterbricht die physiologische Homöostase der vasoaktiven Substanzen und führt dadurch zu pathologischen Veränderungen der Gefäßstruktur und -funktionen. Die Hypertonie und andere Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen sind eng mit einer endothelialen Dysfunktion und dem aus ihr resultierenden vaskulären Wandumbau („Remodelling“) assoziiert.

Die gesteigerte Angiotensin II-Aktivität, die wiederum mit der Hypertonie korreliert, ist ein Haupttrigger der endothelialen

Dysfunktion bei Hypertonikern. Angiotensin II stimuliert die NADPH/NADH-Oxidase (NADPH = Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat; NADH = Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid) im Endothel, in den glatten Muskelzellen und in der Adventitia der Blutgefäße, um Sauerstoffradikale zu generieren, die zu endothelialer Dysfunktion, Zellwachstum und Entzündung führen. Diese Veränderungen erhöhen Endothelin, Adhäsionsmoleküle, Nuklear-Faktor-κB und andere Entzündungsmediatoren, aber auch einen gesteigerten Abbau von NO und eine Entkoppelung der NO-Synthase. Dadurch wird das Gleichgewicht von Vasokonstriktion und Vasodilatation unterbrochen und es kommt zum „Remodelling“ und zu einer Schädigung der Gefäße.

Durch diese Prozesse aggraviert die endotheliale Dysfunktion die bestehende Hypertonie und beschleunigt das Fortschreiten der Atherosklerose, der koronaren Herzkrankheit, der Niereninsuffizienz und der zerebrovaskulären Erkrankungen. Die endotheliale Dysfunktion kann eine akute kardiale Ischämie oder einen Insult induzieren. Man weiß heute bereits, daß die endotheliale Dysfunktion eine Schlüsselposition unter den frühen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität einnimmt.

Endotheliale Funktion und Herz-Kreislaferkrankungen

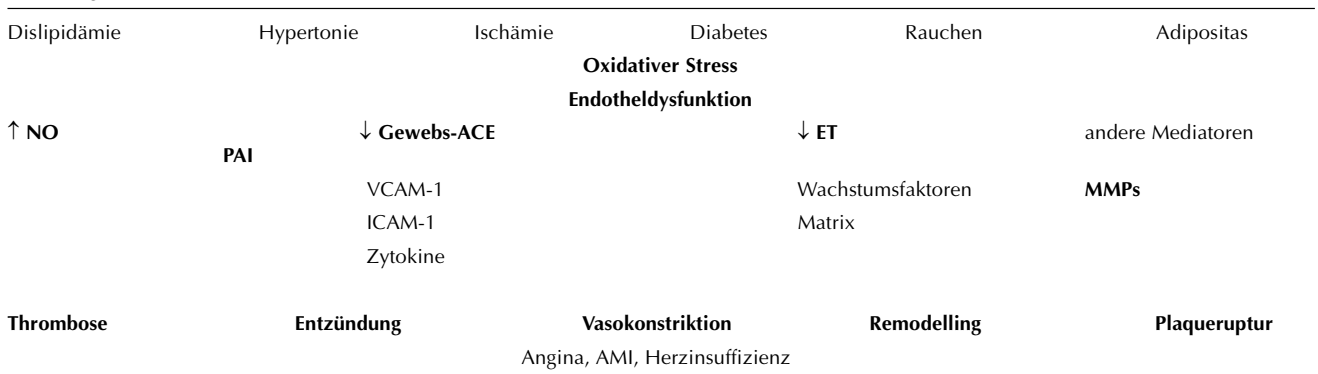
Studie 1

Das Verhältnis zwischen der endothelialen Dysfunktion und der Progression der Koronarsklerose wurde in einer Follow-up-Studie von 157 Patienten mit leichter koronarer Herzkrankheit aufgezeigt [1]. Die Endothelfunktion wurde mittels der Reaktion auf stufenweise intrakoronare Applikation von Acetylcholin, einem endothelabhängigen Vasodilatator, gemessen. Weiters wurde ein Bolus von Adenosin und Nitroglyzerin intrakoronar verabreicht. Veränderungen im arteriellen Durchmesser, frühe Atherosklerose und die Koronardurchblutung wurden mittels Koronarangiographie und intrakoronarem Ultraschall untersucht. Aufgrund dieser Messungen wurden die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt: Gruppe I: normale Endothelfunktion (n = 83); Gruppe II: proximale koronare Endothel-

*Dieser Artikel (inkl. Zitate) basiert auf dem Review: Schiffrin EL. Beyond blood pressure: the endothelium and atherosclerosis progression. Am J Hypertens 2002; 15: 115S–122S.

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Brigitte Stanek, Abt. f. Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, e-mail: brigitte.stanek@univie.ac.at

Abbildung 1: Ursachen und Auswirkungen der Endotheldysfunktion (NO = Stickstoffmonoxid; ACE = Angiotensin Converting Enzym; VCAM = Vascular Cell Adhesion Molecule; ICAM = Intracellular Adhesion Molecule; MMP = Matrix Metalloproteinase; AMI = akuter Myokardinfarkt; PAI = Plasminogen Activator Inhibitor; ET = Endothelin)



dysfunktion (n = 32); Gruppe III: mikrovaskuläre Endotheldysfunktion (n = 42).

Nach einem durchschnittlichen Follow-up von 28 Monaten erlitt keiner der Patienten aus Gruppe I und II irgendwelche kardialen Ereignisse, während von den Patienten in Gruppe III 6 Personen (= 14 %) insgesamt 10 kardiale Ereignisse (akuter Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, chirurgische oder perkutane koronare Vaskularisation oder Herztod) aufwiesen. Diese Studie zeigte zum ersten Mal, daß die endotheliale Dysfunktion bei Patienten mit leichter koronarer Herzkrankheit das Risiko für kardiale Ereignisse signifikant beeinflusst.

Studie 2

Eine ähnliche Studie überprüfte an 147 Patienten die Beziehung zwischen der endothelialen Dysfunktion und den kardiovaskulären Ereignisraten [2]. Es wurde die endotheliale Vasoreaktivität mittels koronarer Acetylcholininfusion, weiters die Sympathikusaktivierung mit dem Cold-pressure-Test und die Vasodilatatorreaktion auf vermehrte Durchblutung und auf Nitroglycerin untersucht. Die Infusion der maximalen Acetylcholinosis hatte eine Vasodilatation bei 34 % der Patienten und eine Vasokonstriktion bei 66 % der Patienten zur Folge. Der Cold-pressure-Test löste eine Vasodilatation der epikardialen Arterien bei 36 % der Patienten und eine Vasokonstriktion bei 64 % der Patienten aus. Nach einem mittleren Follow-up von 7,7 Jahren waren die 16 Patienten, die in einem Fragebogen kardiovaskuläre Ereignisse berichteten, jene, die ursprünglich eine signifikant gesteigerte Vasokonstriktion nach Acetylcholingabe und im Cold-pressure-Test sowie eine herabgesetzte Gefäßerweiterung nach gesteigerter Durchblutung und nach Nitroglycerin aufwiesen. Die Multivarianzanalyse deckte auf, daß die Endotheldysfunktion ein von den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren unabhängiger Marker der kardialen Ereignisse war.

Metabolisches Syndrom – oxidativer Streß – Endotheldysfunktion

Die Konstellation von Hypertonie, Dislipidämie, Hypoxie/Ischämie, Insulinresistenz oder Diabetes, Rauchen und Adipositas wurde als sogenanntes „metabolisches Syndrom“ bezeichnet. Alle diese kardiovaskulären Risikofaktoren tragen zum oxidativen Streß bei, der wiederum die endotheliale Vasomotor-Funktionen beeinträchtigt. Mit dieser endothelialen Dysfunktion wird, wie

schon erwähnt, die Balance der vasoaktiven Substanzen unterbrochen. Die Sekretion von NO, das normalerweise infolge einer hämodynamischen Streß-Situation eine Vasodilatation in Gang setzt, nimmt ab, während die Konzentration von Angiotensin-Converting-Enzym und die Konzentration des potenten Vasokonstriktorhormons Endothelin zunimmt. Der höhere Spiegel von Angiotensin II im Gefäßgewebe (der aus der Erhöhung des vaskulären ACE resultiert) bringt die Proliferation und den Einstrom von VCAM-1, ICAM-1 und von Zytokinen in Gang. Das steigert die Klebrigkeit des Endothels und die Bindung von Entzündungszellen an seine Oberfläche, was zu einer Entzündung des Gefäßes und zur Thrombose führt. Weiters bringt die Erhöhung von Endothelin die gesteigerte Aktivität anderer vasokonstriktorischer Hormone in Gang.

Wachstumsfaktoren, die mit diesen Hormonen in Beziehung stehen, generieren den Prozeß der Matrix-Modifikation und des pathologischen vaskulären „Remodellings“. Die MMP-Enzyme sind die physiologischen Hauptregulatoren der extrazellulären Matrix der Gefäßwand. Diese MMP-Enzyme werden durch den Gewebsabbau während des vaskulären „Remodellings“ aktiviert. MMPs sind mit der atherosklerotischen Plaquestabilität und Plaqueruptur eng assoziiert. Diese Kaskade – von den kardiovaskulären Risikofaktoren über oxidativen Streß bis zur Endotheldysfunktion, Ungleichgewicht der vasoaktiven Substanzen, Gefäßentzündung und Remodelling – kann in kardiale Ereignisse (Angina, AMI, Herzinsuffizienz) münden (Abb. 1).

Studie 3

Die Rolle des oxidativen Stresses bei Endotheldysfunktion und den kardiovaskulären Erkrankungen wurde von Heitzer et al. [3] folgendermaßen untersucht: Bei 281 Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit wurde der Effekt einer antioxidativen Therapie geprüft. Durch Messung der Unterarmdurchblutung wurde sowohl die endothelabhängige als auch die endothelunabhängige Vasodilatation bestimmt. Bei 179 Patienten wurde die intraarterielle Acetylcholininfusion mit zusätzlichem Vitamin C, einem Antioxidans, wiederholt. Nach einem durchschnittlichen Follow-up von 4,5 Jahren traten bei 91 Patienten kardiovaskuläre Ereignisse auf. Diese Patienten hatten ursprünglich eine geringere Vasodilatation nach Acetylcholin und Nitroprussid als Patienten ohne Ereignisse. Die Infusion von Vitamin C verbesserte die Unterarmdurchblutung nach Acetylcholin signifikant bei den 49 Patienten, die anschließend ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten, verglichen mit den anderen Patienten ohne Ereignis.

Den Effekt von Nitroprussid beeinflusste Vitamin C nicht. Die Wirkung von Vitamin C auf die Acetylcholin-induzierte Vasodilatation war ein unabhängiger Prädiktor von Ereignissen. Diese Studie untermauert das Konzept, daß der oxidative Streß ein Schlüsselfaktor für die Endotheldysfunktion und für kardiovaskuläre Ereignisse ist.

Die Rolle von Angiotensin II bei der Endotheldysfunktion

Angiotensin II spielt also eine führende Rolle bei der Entstehung der oxidativen Streßbelastung, die wiederum zur Endotheldysfunktion führt. Die Produktion von Angiotensin II beginnt mit der Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I durch Renin, einem selektiven Enzym. Aus Angiotensin I wird, hauptsächlich durch die katalysierende Wirkung des Angiotensin Converting Enzyms (ACE), aber auch durch enzymatische Reaktionen der Carboxypeptidase, Chymase und Cathepsin C, das Angiotensin II, ein Peptidhormon. Die Aktivität des Angiotensin II wird durch spezifische Rezeptoren vermittelt, nämlich den Angiotensin II Typ 1 (AT1)-Rezeptor und den Angiotensin II Typ 2 (AT2)-Rezeptor. Der AT1-Rezeptor ist verantwortlich für alle bekannten pathologischen Effekte von Angiotensin II (Vasokonstriktion, Ablagerung von extrazellulären Matrixmolekülen, Entzündung, Zellwanderung). Der AT2-Rezeptor ist weniger gut charakterisiert, aber er scheint einige Prozesse, die von AT1-Rezeptoren gesteuert werden, durch das Hervorrufen einer Vasodilatation und Hemmung des Zellwachstums zu antagonisieren. Bei erhöhten Angiotensin II-Spiegeln wird eine enzymatische Kaskade durch den AT1-Rezeptor freigesetzt, die eine Proteinsynthese (Wachstumsfaktoren, Monocyte-chemoattractant Protein) und eine Superoxid-Anion-Bildung zur Folge hat. Das daraus resultierende Zellwachstum und die Kollagenablagerung führen zum vaskulären „Remodelling“, also zur Intimaverdickung und zur Lumeneinengung.

Studie 4

Das Verhältnis von Angiotensin II und der Entstehung der Sauerstoffradikale ROS (reactive oxygen species) wurde an kultivierten glatten Muskelzellen von Widerstandsarterien (herausgeschnitten aus dem Fettgewebe am Gesäß) untersucht [4]. Die Angiotensin II-induzierte Bildung von ROS in den Zellen war bei Hypertonikern signifikant ausgeprägter als bei Normotonikern. Weiters hatte die pharmakologische Hemmung des Flavoproteins bei Hypertonikern mehr Einfluß auf die Angiotensin II-induzierten Wirkungen als bei Normotonikern. Eine Schlüsselstelle bei der Angiotensin II-induzierten ROS-Produktion ist die Aktivierung der NADPH-Oxydase, die die Hauptquelle der Superoxidationen in den kultivierten glatten Muskelzellen ist. Angiotensin II erhöht auch die Expression der pp91phox und p22phox Transmembranproteine in humanen, kultivierten, glatten Muskelzellen, in denen alle Untereinheiten einer den Leukozyten ähnlichen NADPH-Oxidase gefunden wurden.

Atherosklerose und Gefäßschädigung

Bei Mäusen mit ApoE-Mangel, die eine atherogene Diät erhalten oder denen Angiotensin II infundiert wurde, war die Entwicklung von atherosklerotischen Läsionen in der Brust- und Bauchorta im Vergleich zu den Kontrollen erhöht. Die Aorta war bei diesen Mäusen mit Läsionen nahezu bedeckt. Das unterstreicht die Rolle, die Angiotensin II in der Entwicklung der Atherosklerose spielen könnte, sowohl über seine entzündungsfördernde Wirkung als auch

über Aktivierung von Sauerstoffradikalen (ROS), was zu einer erhöhten Inkorporation von oxidiertem low-density-Lipoprotein (LDL) in die Gefäßwand führt.

Wirkung der Angiotensin-Rezeptorblockade auf die Atherogenese

Die Rolle von Angiotensin II bei der Atherogenese wurde weiters durch Studien geklärt, die die Wirkung der AT1-Rezeptorblocker auf die Bildung der atherosklerotischen Plaques und anderer Marker der Gefäßschädigung zum Inhalt hatten. Bei Affen wurde untersucht, ob Angiotensin II zur Atherogenese beiträgt, indem es die inflammatorische und proliferative Antwort auf die Hypercholesterinämie vorantreibt. Den Affen, die eine cholesterinreiche Diät erhielten, wurde der AT1-Blocker Losartan durch eine osmotische Minipumpe infundiert. Tatsächlich war das Ausmaß der Entstehung von fettigen Streifen in der Aorta der mit Losartan behandelten Tiere wesentlich geringer als in der Aorta der Kontrollen. Die Wirkungen der AT1-Blockade in diesem Tiermodell wurden auch mit dem neuesten Angiotensin-Rezeptorblocker Olmesartan geprüft. Die Affen erhielten die cholesterinreiche Diät über 6 Monate, das Plasmacholesterin stieg bei allen Tieren um 300 %. Trotz ähnlicher Blutdruck- und Plasmacholesterinwerte wiesen jene Tiere, die mit der höheren Olmesartandosis behandelt worden waren, eine signifikante Reduktion des atherosklerotischen Areals in der thorakalen Aorta auf.

Die antiatherogenen Wirkungen von Olmesartan wurden auch bei dem homozygoten hyperlipidämischen Hasenmodell von Watanabe (WHHL) getestet. Bei WHHL-Hasen ist die Entfernung des LDL aus der Leber wegen den fehlenden hepatischen hochaffinen LDL-Rezeptoren eingeschränkt. Als Folge davon haben sie hohe LDL-Plasmaspiegel und schon die jungen Tiere entwickeln eine Atherosklerose bei normaler Ernährung. In der Studie wurden die Tiere mit 1 mg/kg Olmesartan, 50 mg/kg Pravastatin oder einer Kombination von beiden behandelt. Die Behandlung der WHHL-Hasen mit Pravastatin führte zu einer signifikanten Reduktion des Plasmacholesterins ohne Wirkung auf den Blutdruck. Olmesartan hatte keinen Effekt auf das Plasmacholesterin und senkte den Blutdruck erst nach den vollen 32 Behandlungswochen. Nichtsdestotrotz reduzierte die Behandlung mit Olmesartan signifikant die atherosklerotische Läsionsfläche in der inneren Gefäßoberfläche der Aorta um 40 % und tendierte zu einer Reduktion der Intimaverdickung in der thorakalen Aorta. Die Kombination von Pravastatin und Olmesartan beugte der Atherosklerose noch weiter vor, indem es eine Reduktion der atherosklerotischen Läsionsfläche um 50 % erbrachte und die Intimadicke signifikant reduzierte. Pravastatin alleine verzögerte die Entwicklung der atherosklerotischen Läsion nicht signifikant. Die Wirkungen von Olmesartan wurden auch auf die Überlebensraten in einem Ratten-Myokardinfarktmodell getestet. In dieser Studie wurde der absteigende Ast der linken Koronararterie ligiert und die Ratten erhielten 9 Monate lang Olmesartan über das Futter. Bei den Ratten, die mit der hohen Olmesartandosis behandelt wurden, war das Überleben signifikant verlängert.

Endotheldysfunktion und Plaqueruptur

Bei Fortschreiten der Atherosklerose ist die Plaqueruptur **das** akute Ereignis, das einen Myokardinfarkt hervorruft. Die menschliche atherosklerotische Ruptur-vulnerable Plaque hat typischerweise einen großen Lipidkern, der reich an Cholesterin und aktivierten Makrophagen ist und

auf dem eine dünne fibröse Kappe mit vielen Entzündungszellen und aktivierten MMPs aufsitzt. In einer vulnerablen Plaque fehlen typischerweise die glatten Muskelzellen und sie engt das Lumen nur geringfügig ein. Die aktivierten Makrophagen des Lipidkerns sezernieren jedoch Proteinase, die das Kollagen und Elastin des kollagenen Gerüsts der fibrösen Kappe abbauen können. Dadurch wird die Struktur der Kappe geschwächt und das Risiko der Plaqueruptur steigt. Im Gegensatz dazu können stabilere Plaques zwar eine größere Stenose verursachen, haben aber dickere fibröse Kappen, die den thrombogenen Fettkern der Läsion „schützen“. Das Endothel der stabilen Plaque ist dabei intakt, mit einem Mangel an Entzündungszellen und mit mehr glatten Gefäßmuskelzellen als in einer instabilen Plaque und mit Schaumzellen im Lipidkern. Daraus ergibt sich, daß die Stufen der Entzündung und aktivierten Makrophagen möglicherweise die wichtigeren Faktoren der Plaqueruptur sind als der bestehende Grad der Gefäßstenose.

Remodelling der kleinen Arterien

Bei der „milden“ essentiellen Hypertonie kann der Bildung der atherosklerotischen Läsionen und der anderen Formen der Zielorganschädigung ein Strukturumbau („Remodelling“) der kleinen Widerstandsarterien vorangehen. Veränderungen in der Gefäßstruktur der kleinen Arterien findet man bei den meisten Patienten mit milder Hypertonie. Der Gefäßwandstreß des hohen Blutdrucks kann zu einem hypertensiven „Remodelling“, bei dem sich die verdickte Media dem Lumen ungünstig annähert oder zu einem „eutrophen Remodelling“ führen, bei dem der reduzierte äußere Gefäßdurchmesser das Lumen ohne zusätzliches Wachstum einengt. Beim Gefäßremodelling ist das Verhältnis Mediadicke/Lumendurchmesser erhöht. Die vaskuläre Reaktion auf Vasokonstriktoren ist dadurch gesteigert, was zusammen mit dem reduzierten Lumendurchmesser zu einer reduzierten Gefäßreserve führt.

Studie 5

In einer Studie wurde bei Stadium 1 oder Stadium 2 Hypertonikern und bei normotensiven Kontrollen die Beziehung zwischen vaskulärem Remodelling und funktionellen Veränderungen einerseits und Linksherzhypertrophie andererseits untersucht [5]. Strukturelle Veränderungen, Morphologie und Wandmechanik der kleinen Arterien wurden in Gefäßen aus subkutanen Glutealbiopsien evaluiert und die Linksherzhypertrophie echokardiographisch gemessen. Abnorme Strukturen in den Widerstandsgefäßen (gemessen als gesteigerte M/L-Ratio) und als Endothelfunktion nach maximaler Acetylcholinstimulierung waren bei jeweils 97 % und 58 % der Patienten vorhanden (falls „abnormal“ als größer als der Mittelwert + 1 SD der normotensiven Gruppe definiert wurde) und bei jeweils 63 % und 34 % der Patienten (falls „abnormal“ als größer als der Mittelwert + 2 SD der normotensiven Gruppe definiert wurde). Die Prävalenz der Linksherzhypertrophie bei den hypertonen Patienten war 34 %. Patienten, die den höchsten systolischen Blutdruck hatten, wiesen eine signifikant größere Inzidenz von schweren Veränderungen in den kleinen Arterien ($p < 0,01$) und eine größere Inzidenz der Linksherzhypertrophie ($p < 0,05$) auf. Weiters nahm die Endotheldysfunktion mit der Blutdruck-erhöhung zu ($p = 0,07$).

Diese Ergebnisse sind dazu geeignet, das Konzept zu unterstützen, daß in der Hypertonie das Gefäßremodelling

der kleinen Gefäße das erste Stadium der Progression von der Hypertonie zur Endotheldysfunktion und somit zur Zielorganschädigung darstellt. Die Endotheldysfunktion ist ganz klar ein zentraler Mechanismus bei diesem Syndrom, wie die folgenden Studien über die Wirkung langwirksamer ACE-Hemmung auf das Gefäßremodelling und auf die Endotheldysfunktion kleiner Arterien hypertensiver Patienten belegt haben. Die Patienten wurden 2 bis 3 Jahre lang mit einem auf Cilazapril oder Lisinopril basierenden Therapieregime behandelt und die Linksherzhypertrophie echokardiographisch während des ersten und dritten Jahres evaluiert. Kleine Gefäße wurden durch Dissektion von subkutanen Glutealfettbiopsien gewonnen und die Endothelfunktion wurde wie üblich anhand von Acetylcholin bestimmt. Die Reaktion auf Acetylcholin war bei den unbehandelten Hypertonikern, verglichen mit den normotensiven Kontrollen, signifikant reduziert. Die Behandlung mit ACE-Hemmern, nicht aber mit Beta-Blockern, verbesserte die vasodilatative Reaktion auf Acetylcholin signifikant gegenüber den unbehandelten hypertensiven Patienten.

Studie 6

Im Trial on Reversing Endothelial Dysfunction (TREND) wurde als Surrogatendpunkt ebenfalls die endothelabhängige Vasomotion verwendet [6]. Es wurde zu Beginn der Studie sowie nach 6 Monaten die Erweiterung des Koronardurchmessers nach Acetylcholin mittels der quantitativen Koronarangiographie gemessen. Eine ACE-Hemmer-Therapie mit Quinapril 40 mg pro Tag über 6 Monate verbesserte die Endothelfunktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die normotensiv waren und keine Hyperlipidämie oder Hinweise auf Herzinsuffizienz hatten. In dieser doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie war die konstriktive Wirkung von Acetylcholin zu Beginn in der Quinapril-Gruppe und in der Placebogruppe gleich. Nach 6 Monaten zeigte sich unter Quinapril eine signifikant größere Verbesserung der Endothelfunktion als unter Placebo.

Wirkungen der Angiotensin-Rezeptor-Blocker-Therapie auf das Remodelling kleiner Arterien

Da Angiotensin II eine Schlüsselrolle bei der Endotheldysfunktion und dem Gefäßremodelling spielt, wurde die Hypothese aufgestellt, daß Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB)-Therapie die Veränderungen der kleinen Arterien korrigieren kann. Zur Untersuchung des Wirkungsvergleichs des ARB Losartan mit dem Beta-Blocker Atenolol auf Struktur und Funktion kleiner Arterien wurde eine Studie an Patienten mit leichter essentieller Hypertonie, die randomisiert für ein Jahr der doppelblinden Therapie mit Losartan oder Atenolol zugeteilt waren, durchgeführt. Vor und nach der Therapie wurde die Struktur und die Endothelfunktion von Widerstandsarterien aus Glutealfettbiopsien untersucht. Die gesteigerte M/L-Ratio der Widerstandsarterien der hypertonen Patienten wurde durch die Therapie mit Losartan, nicht aber mit Beta-Blockern, teilweise korrigiert, obwohl beide Medikamente eine ähnliche Blutdrucksenkung bewirkten. Ähnlich war auch die endothelabhängige Gefäßerweiterung nach Acetylcholin in den kleinen Arterien der Losartangruppe signifikant verbessert, nicht aber in der Atenololgruppe. Somit korrigierte die ARB-Behandlung das Remodelling und die Endotheldysfunktion der kleinen Arterien unabhängig von der Blutdrucksenkung.

In einer Follow-up-Studie wurde untersucht, ob das Umstellen der Patienten von einer Therapie mit Atenolol auf eine Therapie mit dem ARB Irbesartan zu einer Verbesserung der Struktur und Endothelfunktion der kleinen Arterien führt. In dieser Studie wurden Patienten mit essentieller Hypertonie, die ein Jahr lang behandelt worden waren und eine gute Blutdruckeinstellung mit Atenolol erlangt hatten, für ein Jahr auf Irbesartan umgestellt. Die Blutdrucksenkung mit Irbesartan war gleich hoch wie die zuvor mit Atenolol erreichte. Die M/L-Ratio der Widerstandsarterien jedoch, die trotz der einjährigen Atenololtherapie unverändert geblieben war, wurde nach einem weiteren Jahr mit Irbesartan signifikant gesenkt. Außerdem stieg die maximale vasodilatatorische Reaktion auf Acetylcholin, die unter Atenolol-Langzeittherapie gestört geblieben war, signifikant an und normalisierte sich mit Irbesartan.

Wirkungen der Angiotensin II-Blockade auf Morbidität und Mortalität

Die Vorteile der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS)-Systems auf die Endotheldysfunktion und das Gefäßremodelling wurden wiederholt demonstriert. Neuere Studien unterstützen das Konzept, daß die RAAS-Hemmung die Zielorganschädigung signifikant reduziert und das Leben verlängert.

Studie 7

Die HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Studie bei 9297 Hochrisikopatienten mit etablierter Gefäßerkrankung oder Diabetes ergab eine beträchtliche Evidenz des Benefits der ACE-Hemmung bei der Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität [7]. Die HOPE-Studie fand heraus, daß die Behandlung mit dem ACE-Hemmer Ramipril, verglichen mit Placebo, das Risiko des kombinierten Endpunktes (Myokardinfarkt, Insult oder kardiovaskulärer Tod) um 22 % senkt ($p < 0,001$). Ramipril reduzierte auch die Gesamtmortalität ($p < 0,005$), die Revaskularisationen ($p < 0,002$) und die Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz ($p < 0,001$).

Studie 8

In der vor kurzem abgeschlossenen LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) Studie [8] an 9193 hypertensiven Patienten mit Linkshypertrophie redu-

zierte eine zumindest 4 Jahre lange Behandlung mit Losartan das Risiko des kombinierten kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkts (kardiovaskulärer Tod, Infarkt oder Insult) um 13 % mehr als Atenolol ($p < 0,02$) trotz ähnlicher Blutdrucksenkung in beiden Gruppen. Losartan bewirkte auch eine signifikante 25 %ige Senkung des Insultrisikos gegenüber Atenolol ($p < 0,001$).

Literatur:

1. Suwaïdi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948–54.
2. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899–906.
3. Heitzer T, Schlinzing T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673–8.
4. Touyz RM, Schiffrin EL. Increased generation of superoxide by angiotensin II in smooth muscle cells from resistance arteries of hypertensive patients: role of phospholipase D-dependent NAD(P)H oxidase-sensitive pathways. *J Hypertens* 2001; 19: 1245–54.
5. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 921–30.
6. 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. *Circulation* 1996; 94: 258–65.
7. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
8. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Perdersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Opail S, Wedel H, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

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