

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

VERLOHREN ST, DUBROVSKA G, GOLLASCH M, LUFT FC
Perivaskuläres Fett: ein Regulator des peripheren Widerstands?

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2003;
7 (3), 20-24*

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.

Perivaskuläres Fett: ein Regulator des peripheren Widerstands?

St. Verlohren, G. Dubrovskaja, F. C. Luft, M. Gollasch

Adipositas ist zu einem bedeutenden Gesundheitsproblem in den westlichen Industriestaaten geworden. Fast 60 % der erwachsenen amerikanischen Bevölkerung sind übergewichtig, mit steigender Prävalenz auch in der jugendlichen Bevölkerung. Adipositas ist assoziiert mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Übergewicht und assoziierte kardiovaskuläre Risikofaktoren – Hypertonie, Dyslipidämie und Typ II-Diabetes mellitus – bewirken eine endotheliale Dysfunktion, die in den letzten Jahren im Mittelpunkt der vaskulären Forschung stand. Im Gegensatz zu der großen Anzahl an Untersuchungen über die Regulation des Gefäßtonus durch das Endothel fanden die Adventitia und das periadventitielle Fettgewebe nur eine geringe wissenschaftliche Beachtung. In einer tierexperimentellen Studie an Gefäßringpräparaten der Rattenaorta konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, daß das periadventitielle Fettgewebe einen Faktor sezerniert, der antikontraktil auf die Blutgefäßmuskulatur wirkt. Dieser Faktor wurde von unserer Arbeitsgruppe als „Adipocyte Derived Relaxing Factor“ (ADRF) bezeichnet. Neuere Untersuchungen an geringlumigen Mesenterialarterien der Ratte zeigen, daß auch der Gefäßtonus von kleinen Arterien, die den peripheren arteriellen Widerstand regulieren, durch das viszerale, perivaskuläre Fettgewebe antikontraktil beeinflusst werden. Es ist denkbar, daß pathologische Zustände des Fettgewebes bei Übergewichtigkeit zur Veränderung in der Freisetzung oder Bildung von ADRF führen. Eine adipozytäre Dysfunktion kann ein wichtiger Erklärungsansatz zum Verständnis von Adipositas-assoziiierter kardiovaskulärer Co-Morbidität sein.

*Obesity has grown to become an eminent health problem for the western industrialized countries. Almost 60 % of the adult American population is overweight or obese, with growing prevalence among the young. Obesity is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. Obesity and associated cardiovascular risk factors – hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus – are strongly linked with endothelial dysfunction. There is a growing recognition of the causal relationships between endothelial dysfunction and obesity in the recent research whereas little attention is paid to the adventitia and the perivascular adipose tissue. Recently, our studies on isolated rat aortic ring preparations have shown that periadventitial adipose tissue produces a vasorelaxing factor. This factor was named “adipocyte derived relaxing factor” (ADRF). Our recent studies on rat mesenteric arteries indicate that visceral, perivascular adipose tissue exerts an anticontractile effect on small arteries that are involved in the regulation of total peripheral arterial resistance. Perturbations of the perivascular adipose tissue in obesity could result in a decreased secretion of ADRF. “Adipocyte dysfunction” could be an important explanation for increased cardiovascular morbidity in obesity. **J Hypertonie 2003; 7 (3): 20–4.***

I. Adipositas als kardiovaskulärer Risikofaktor

Übergewicht und Fettleibigkeit sind zu einem bedeutenden Gesundheitsproblem in den westlichen Industriestaaten geworden [1]. Fast 60 % der erwachsenen amerikanischen Bevölkerung sind übergewichtig, mit steigender Prävalenz auch in der jugendlichen Bevölkerung und mit negativen Folgen für Morbidität und Mortalität [2]. Adipositas ist häufig assoziiert mit Hypertonie, Dyslipidämie und Typ II-Diabetes, die wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren für das Auftreten von Atherosklerose und kardiovaskulären Erkrankungen darstellen [3]. Übergewicht als kardiovaskulärer Risikofaktor ist daher in den Brennpunkt der aktuellen Forschung geraten, mit dem Ziel, den genauen Zusammenhang zwischen Adipositas und kardiovaskulären Erkrankungen zu erforschen.

Die Framingham-Studie konnte bereits früh zeigen, daß es eine enge Korrelation zwischen Bluthochdruck und Übergewichtigkeit gibt [4]. Die Prävalenz von Bluthochdruck in extrem übergewichtigen Individuen (Body Mass Index BMI > 30,0) ist um ein Dreifaches erhöht im Vergleich zu nicht Übergewichtigen. In der gleichen Population konnte im folgenden ebenfalls ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten bei Übergewichtigen nachgewiesen werden [5], wie auch in anderen Untersuchungen [6]. Die Abbildung 1 zeigt das steigende Risiko für Mortalität aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses [7].

In neuen Ergebnissen der Framingham-Studie konnte gezeigt werden, daß ein erhöhter BMI einen weitgehend unabhängigen Risikofaktor für Herzversagen darstellt [8]. Die Autoren konnten zeigen, daß bereits der Anstieg des BMI vom Normalwert (18,5–24,9) zum übergewichtigen Wert (BMI 25,0–29,9) mit einer Erhöhung des Risikos für

ein kardiovaskuläres Ereignis um 5 % bei Männern und 7 % bei Frauen einhergeht. Übergewicht allein ist in 11 % der Fälle bei Männern und 14 % der Fälle bei Frauen für Herzversagen verantwortlich. Das kardiovaskuläre Risiko ist auch erhöht, wenn der Bauchumfang als Kriterium für abdominale Übergewichtigkeit verwendet wird [9]. Diese epidemiologischen Zahlen belegen den engen Zusammenhang von Übergewicht und kardiovaskulären Erkrankungen. Über die zugrunde liegenden Mechanismen herrscht jedoch weitgehende Unklarheit.

II. Totaler peripherer Widerstand und endotheliale Funktion

Der Blutdruck des Menschen ist abhängig vom Herzzeitvolumen (HZV) und vom totalen peripheren arteriellen Gefäßwiderstand (TPR). Kleine Arterien, insbesondere Widerstandsarterien, regulieren den TPR, indem sie durch Kontraktion und Relaxation die Größe des Gefäßlumens verändern und somit den arteriellen Blutdruck regulieren.

Ein Erklärungsansatz über den Zusammenhang von Adipositas und kardiovaskulären Erkrankungen ist die endotheliale Dysfunktion. Übergewicht und assoziierte Risikofaktoren für das Entstehen kardiovaskulärer Erkrankungen (Hypertonie, Dyslipidämie und Typ II-Diabetes mellitus) führen zu einer Schädigung des Endothels und zur endothelialen Dysfunktion [10]. 1980 entdeckten Furchgott und Zawadzki, daß das Endothel vasoaktive Substanzen produziert [11]. In Experimenten an isolierten Gefäßringen konnten sie zeigen, daß für die acetylcholinabhängige Vasodilatation ein intaktes Endothelium notwendig ist. Sie folgerten, daß die Endothelzellschicht der Blutgefäße einen Faktor produzieren muß, der relaxierend auf die Gefäßmuskulatur wirkt und nannten ihn,

Korrespondenzadresse: PD Dr. Maik Gollasch, HELIOS Franz-Volhard-Klinik und Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Medizinische Fakultät Charité, Humboldt Universität Berlin, Wiltbergstr. 50, D-13125 Berlin, E-mail: gollasch@fvk-berlin.de, verlohren@fvk.charite-buch.de

ohne Kenntnis seiner molekularen Struktur, „Endothelium Derived Relaxing Factor“ (EDRF). Dieser Faktor konnte in der Folgezeit als Stickstoffmonoxid (NO) identifiziert werden [12]. Nach der Bestätigung der Ergebnisse in vivo an Tiermodellen konnte schon 1986 das Prinzip der Regulation des Gefäßtonus durch das Endothel klinisch am Menschen getestet und betätigt werden [13]. Es konnte nachgewiesen werden, daß arteriosklerotische Gefäße nicht in der Lage sind, NO nach Stimulation durch Acetylcholin freizusetzen.

Das Endothel produziert außer NO noch eine Vielzahl anderer Substanzen, die relaxierend auf die VSMC (vaskuläre glatte Muskelzellen) wirken und damit den TPR modulieren: Über die Cyclooxygenase (COX) wird PGI₂ (Prostazyklin) gebildet, das über Aktivierung des glattmuskulären ATP-abhängigen Kaliumkanals (K_{ATP}-Kanal) Gefäße dilatiert [14]. Über das Cytochrom-P450-System (CYP450) findet im Endothel die Umwandlung von Arachidonsäure oder Eicosapentaensäure in kurzlebige Epoxide statt: Epoxyeikosatriensäure (EET) [15] und Epoxyeikosatetraensäure (EET-ET_r) [16]. Diese Epoxide wirken durch Öffnung von Ca²⁺-aktivierten Kaliumkanälen (BK (big conductance)-Kanal) vasorelaxierend. Beide Epoxide sind Kandidaten für den sogenannten „Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor“ (EDHF) [17–19].

Der Wirkort aller vom Endothel freigesetzten, den Gefäßtonus modulierenden Substanzen (EDRFs) ist die Mediaschicht der Arterien. Zielstruktur für EDRF sind glattmuskuläre K_{ATP}- und BK-Kanäle. Andere glattmuskuläre K⁺-Kanäle, wie einwärtsgerichtete K_{ir}-Kanäle und spannungsabhängige K_v-Kanäle, scheinen nicht durch EDRF reguliert zu werden [20].

III. Endotheliale Dysfunktion und Adipositas

Die endotheliale Dysfunktion (ED) äußert sich in einer verminderten Aktivität oder Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid NO. Diese Definition versteht sich in erster Linie als klinischer Begriff, da die Endothel-abhängige Vasodilatation eine gut meßbare Funktion ist. Klinische Untersuchungen haben gezeigt, daß mit einer gestörten Endothel-abhängigen Vasodilatation auch andere wichtige Funktionen des Endothels beeinträchtigt sind, wie z. B. die Regulation der Leukozytenadhäsion und -infiltration, sowie die Regulation der Thrombozytenadhäsion und -aggregation [21]. Man nimmt an, daß die ED an der Entwicklung und Progression der Atherosklerose kausal beteiligt ist [22].

In epidemiologischen Studien ist der Zusammenhang von Übergewichtigkeit und endothelialer Dysfunktion belegt worden. Übergewicht und Bluthochdruck sind unabhängig voneinander in eine abgeschwächte endothelabhängige Vasodilatation bei abgeschwächter NO-Produktion involviert [23]. Tierexperimentelle Studien zeigen eine Korrelation zwischen Übergewichtigkeit und erhöhter Freisetzung von sogenannten Endothelium-Derived Contracting Factors (EDCF). So fanden Traupe et al. eine gesteigerte endothelabhängige Vasokonstriktion zu Acetylcholin in Carotiden übergewichtiger Mäuse [24]. Außerdem fanden sie eine verstärkte Expression von Thromboxan-A₂-Rezeptoren in nach Fett-Diät übergewichtigen Mäusen. Hier liegt nach Meinung der Autoren ein Mechanismus, in dem Übergewicht durch Hochregulation von EDCFs und TX-A₂-Rezeptoren Gefäße schädigt.

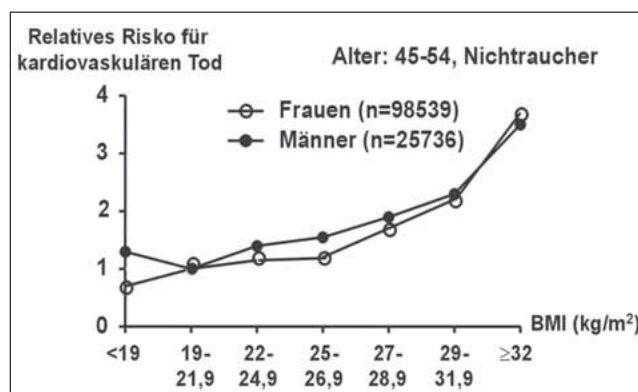


Abbildung 1: Verhältnis von Body Mass Index (BMI) und relativem Risiko für den Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses

IV. Entdeckung von ADRF

Bislang wurde kaum untersucht, welche Rolle die dritte Schicht der Blutgefäße, die Adventitia, in der das perivaskuläre Fettgewebe lokalisiert ist, für die Gefäßtonus einnimmt. 1991 hat Lisa Cassis' Arbeitsgruppe zeigen können, daß perivaskuläres Fettgewebe die Gefäßspannung der Aorta in einem in vitro-Experiment beeinflusst [25]. Gefäß-ringpräparationen wurden dabei in einen Gefäßmuskel-Myographen (Vessel-Myograph, VM) eingespannt und die isometrische Kontraktion gemessen. Die Gruppe um Cassis konnte zeigen, daß das periadventitielle Fettgewebe der Aorta eine antikontraktile Wirkung auf durch Norepinephrin kontrahierte Aorta-Segmente der Ratte hatte. Auch wurden durch elektrische Feldreizung induzierte Kontraktionen des Gefäßmuskels durch das die Blutgefäße umgebende perivaskuläre Fettgewebe gehemmt. Im folgenden wurden jedoch keine weiteren Arbeiten dieser oder anderer Arbeitsgruppen zu diesem Thema veröffentlicht. Im Jahre 2001/2002 hat unsere Arbeitsgruppe die Idee von Cassis et al. aufgegriffen und die Wirkung des perivaskulären Fettgewebes auf die Gefäßkontraktion am Modell der thorakalen Rattenaorta untersucht. In den Untersuchungen wurde gefolgert, daß die Adventitia einen Adipocyte-Derived Relaxing Faktor (ADRF) sezerniert, der antikontraktil auf die Muskulatur der Rattenaorta wirkt [26].

Versuche an der Aorta

Die initialen Experimente wurden an der Aorta thoracica der Ratte durchgeführt. Die Gefäße wurden so präpariert, daß in einer Gruppe von Gefäßen das periadventitielle Fettgewebe nicht entfernt wurde (+fat), während in der Kontrollgruppe von Gefäßen das umgebende Fettgewebe entfernt wurde (-fat). An den Gefäßsegmenten wurden isometrische Kontraktionsmessungen durchgeführt. Zuerst wurde die kontraktile Antwort auf eine depolarisierende KCl-Lösung (60 mM) getestet. Diese Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration hat einen depolarisierenden Effekt auf die Gefäßmuskelzellen (auf ca. -20 mV) und führt so zu einer maximalen Kontraktion der Gefäßmuskulatur. Es zeigte sich, daß sowohl die Gefäßpräparationen (+fat) als auch (-fat) mit einer gleich starken kontraktilen Antwort auf 60 mM KCl-Lösung reagierten. Diese initiale Beobachtung zeigte, daß das umgebende Fettgewebe keine mechanische Barriere darstellt und lenkte unsere Aufmerksamkeit auf glattmuskuläre K⁺-Kanäle als Zielstruktur eines gefäßrelaxierenden Faktors, der möglicherweise aus der Adventitia freigesetzt wird.

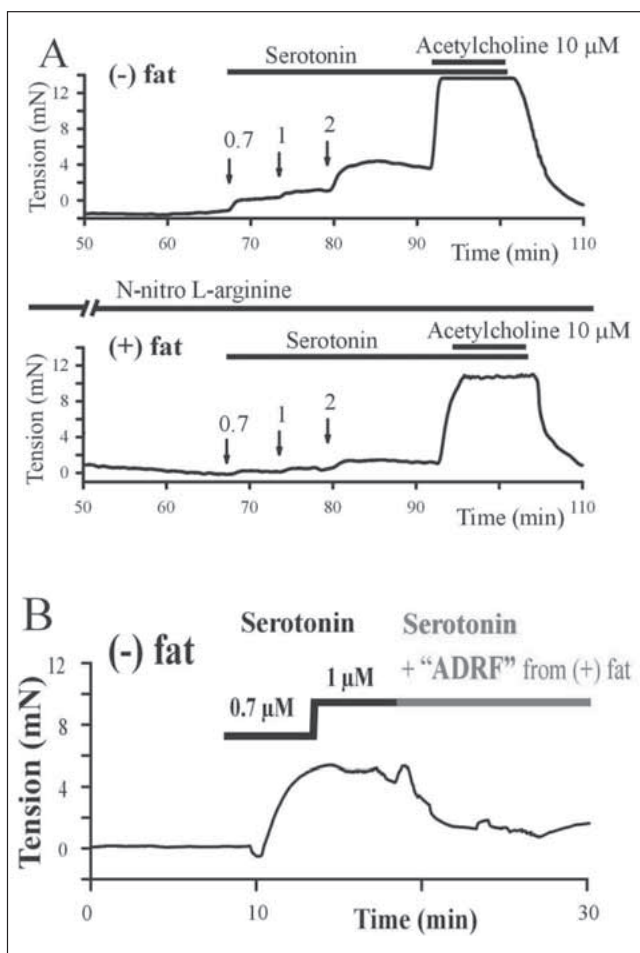


Abbildung 2A: Die antikontraktile Wirkung von perivaskulärem Fettgewebe auf den Aortenring der Ratte ist unabhängig von NO. Serotonin bewirkt eine stärkere Kontraktion von Aortenringen ohne Fettgewebe als von Aortenringen mit Fettgewebe. Die Inkubation der Gefäße mit dem Inhibitor der NO-Synthase N-Nitro L-Arginin (300 μM) bewirkt keine Antagonisierung der antikontraktilen Wirkung des perivaskulären Fettgewebes.

Abbildung 2B: ADRF ist ein transferabler Faktor. Der Transfer von ADRF-haltiger Badlösung aus dem Organbad eines Rattenaortenringes mit Fettgewebe bewirkt eine Relaxation von einem Rattenaortenring ohne perivaskuläres Fettgewebe (mod. nach [26]).

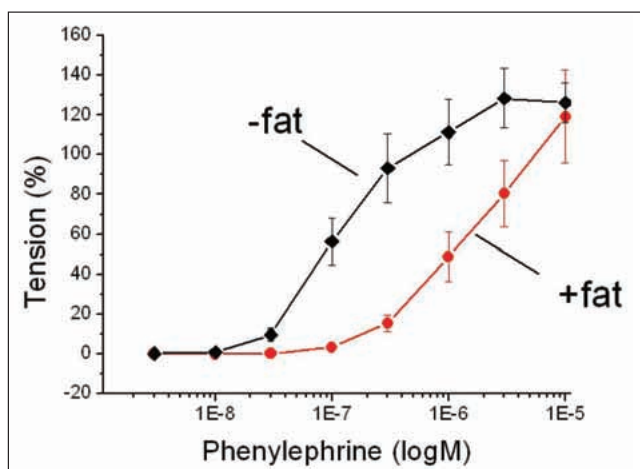


Abbildung 3: Dosis-Wirkungskurve für Phenylephrin (30 nM–10 μM) an der Mesenterialarterie der Ratte (dargestellt bezogen auf 100 % Kontraktion auf 60 mM KCl). Es zeigt sich, daß die Gabe von höheren Dosen von Phenylephrin in Gefäßringen mit Fett notwendig ist, um gleichstarke Kontraktionskräfte in Gefäßen mit und ohne Fett zu induzieren.

In einer weiteren Versuchsreihe wurden Dosis-Wirkungskurven von vasokonstriktorisch wirkenden Substanzen angefertigt. Bei der Zugabe von Angiotensin II, Serotonin und Phenylephrin konnte man sehen, daß alle drei Substanzen die Gefäße (-fat) dosisabhängig kontrahierten, während die kontraktile Effekte bei den Gefäßen (+fat) stark abgeschwächt waren. Es galt auszuschließen, daß die beobachteten Effekte nicht durch NO vermittelt wurden. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden Gefäßringe mit N-Nitro-L-Arginin (LNNA, 300 μM), einem potenten Antagonisten der NO-Synthase, vorinkubiert (Abb. 2). Die Abbildung 2A zeigt, daß LNNA nicht die abgeschwächte kontraktile Wirkung von Serotonin auf Gefäßringe (+fat) beeinflusste. Gleichartige Ergebnisse wurden erzielt, wenn das Endothel mechanisch entfernt wurde. Wir folgerten, daß weder das Endothel noch die Freisetzung von NO für den antikontraktile Effekt von perivaskulärem Fettgewebe verantwortlich sind.

Es stellte sich die Frage, ob das perivaskuläre Fettgewebe einen humoralen Faktor freisetzt, der den antikontraktile Effekt vermittelt. Um diese Hypothese zu testen, wurde ein Austausch der Badlösungen im Sinne eines Bioassay-Experiments an Rattenaortenringen durchgeführt (Abb. 2B). In diesem Versuch wurden Gefäße (+fat) und (-fat) mit Serotonin (0,7 – 1 – 2 μM) inkubiert/kontrahiert. Die Flüssigkeit im Organbad der Gefäße (+fat), das nun entsprechend der Theorie den löslichen antikontraktile Faktor (ADRF) enthalten mußte, wurde entnommen und in die Organbadkammer der Gefäßringe (-fat) gegeben. Die Abbildung 2B zeigt, daß die Gefäße (-fat) relaxierten, nachdem die ADRF-haltige Lösung zugegeben wurde. Die Badlösung der Gefäße mit Fett muß also einen humoralen, transferablen, antikontraktile wirksamen Faktor (ADRF) enthalten. In Analogie zu EDRF haben wir dem Faktor den Namen ADRF gegeben: Adventitia-Derived Relaxing Factor oder möglicherweise Adipocyte-Derived Relaxing Factor.

Glattmuskuläre K_{ATP} -Kanäle sind Zielstruktur für verschiedene lokale, gefäßrelaxierende Autakoide [20, 27, 28]. In unseren Versuchen konnte beobachtet werden, daß der spezifische K_{ATP} -Kanal-Antagonist Glibenclamid den antikontraktile Effekt des perivaskulären Fettgewebes abschwächt. Wir vermuteten, daß ADRF über Öffnung von K_{ATP} -Kanälen relaxierend bzw. antikontraktile auf die Gefäßmuskulatur der Rattenaorta wirkt.

Versuche an Mesenterialarterien

Die Aorta ist ein Leitungsgefäß, das nicht den TPR reguliert. Es stellte sich die Frage, ob in kleinen Arterien, die an der Regulation des TPR beteiligt sind, ein antikontraktile Effekt des perivaskulären Fettgewebes nachgewiesen werden kann. Um diese Hypothese zu überprüfen, haben wir kleine Mesenterialarterien der Ratten als Versuchmodell ausgewählt und isometrische Kontraktionen an isolierten Gefäßen mittels eines Mulvany-Small Vessel-Myographen gemessen [29, 30]. Dieses Gefäßmodell hat den weiteren Vorteil, daß es in viszeralem Fettgewebe eingebettet ist. Die Zunahme von diesem Fettgewebe ist bei Adipositas von direkter pathophysiologischer Bedeutung und könnte einen Beitrag zum TPR und zur Adipositas-assoziierten Hypertonie leisten [31]. Analog zu den Experimenten an der Aorta wurden zuerst Messungen mit 60 mM KCl-Lösung durchgeführt. Es zeigte sich, daß Mesenterialarterien (+fat) und (-fat) gleich kontraktile antworteten. Im folgenden wurden Dosis-Wirkungskurven mit verschiedenen Vasokonstriktoren angefertigt. Perivaskuläres Fettgewebe übte einen antikontraktile Effekt nach Gabe von Serotonin (6,5

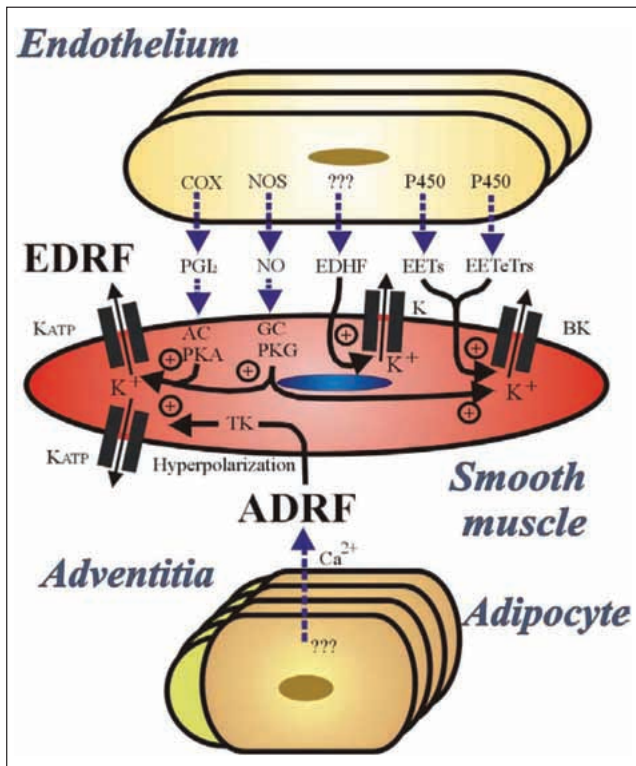


Abbildung 4: Duale Regulation des Gefäßtonus durch EDRF und ADRF. EDRF wird aus dem Endothel freigesetzt und beinhaltet Prostacyclin (PGI_2), NO, Epoxyeicostriensäuren (EET) und Epoxyeicostetraensäuren (EETeTs). Diese Substanzen wirken über die Öffnung von glattmuskulären Kaliumkanälen, d.h. ATP-abhängigen Kaliumkanälen (K_{ATP}), Ca^{2+} -aktivierten Kaliumkanälen (BK-Kanäle). Ein weiterer Endothelial-Derived Hyperpolarizing Factor (EDHF) wirkt über Öffnung eines nicht näher bekannten Kaliumkanals. K_{ATP} - und BK-Kanäle werden über eine Aktivierung von Proteinkinase A bzw. Proteinkinase G stimuliert. ADRF wird aus dem viszeralen, perivaskulären Fettgewebe freigesetzt. ADRF wirkt gefäßrelaxierend durch Öffnung von K_{ATP} - und anderen Kaliumkanälen. Zumindest partiell scheint eine Aktivierung von Tyrosinkinase (TK) für die Kanalstimulation erforderlich zu sein.

μM) oder Phenylephrin ($5 \mu M$) aus. Die Abbildung 3 zeigt, daß die Dosis-Wirkungskurve nach rechts verschoben ist. Wir folgern, daß viszerales, perivaskuläres Fettgewebe eine antikontraktile Wirkung auf die Muskelzellen der Media in geringlumigen Mesenterialarterien ausübt.

V. Perivaskuläres Fettgewebe und adipozytäre Dysfunktion

Soltis und Cassis [25] waren die ersten, die den Einfluß des periadventitiellen Fettgewebes auf den Gefäßtonus untersuchten. Sie fanden in Organbadexperimenten an der Rattenaorta eine abgeschwächte kontraktile Antwort von (+fat) Gefäßen auf Norepinephrin. Löhn et al. fanden eine abgeschwächte Antwort auf Angiotensin II, Serotonin und Phenylephrin [26]. Mittels Bioassay-Versuchen konnte gezeigt werden, daß der antikontraktile Effekt durch ADRF zustande kommt. Durch Einsatz von Kanalblockern konnten Kaliumkanäle als Zielstruktur von ADRF identifiziert werden.

Das steigende Interesse an der Rolle des viszeralen Fettgewebes bei der Adipositas ergibt sich aus der Erkenntnis, daß der BMI als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor isoliert werden konnte [8], während die Assoziation von arteriellem Hypertonus und Adipositas seit langem klinisch nachgewiesen ist [4]. Die frühe Gefäßschädigung

durch kardiovaskuläre Risikofaktoren und damit das Entstehen einer endothelialen Dysfunktion sind wichtige pathogenetische Schritte auf dem Weg zu chronischen Gefäßerkrankungen [23].

In dieser Arbeit wurde der Hypothese nachgegangen, ob das viszerale, periadventitielle Fettgewebe den Gefäßtonus von groß- und geringlumigen Arterien reguliert. Geringlumige Mesenterialarterien sind eine wesentliche Determinante des TPR und direkt eingebettet in viszerale Fettgewebe. Es ist denkbar, daß ADRF eine Rolle in der Regulation des TPR und damit des Blutdrucks spielt. Eine Fehlfunktion bzw. eine Zunahme des Fettgewebes, z. B. bei Adipositas, hätte Auswirkungen auf den Gefäßtonus von Mesenterialarterien und möglicherweise auf den TPR und arteriellen Blutdruck. Eine solche „adipozytäre Dysfunktion“ mit fehlgesteuerter Produktion von ADRF bei übergewichtigen und besonders fettleibigen Individuen ist ein interessanter, neuartiger Erklärungsansatz für eine pathologische arterielle Gefäßregulation bei Adipositas und möglicherweise bei anderen chronischen Gefäßkrankheiten.

Danksagung

Vielen Dank an die Kollegen im Labor, die immer mit Rat und Tat zur Seite stehen: Birgit Lauterbach, Kirill Essine, Felix Knauf und Diana Herold. Wir danken Prof. A. M. Sharma für wertvolle Anregungen.

Literatur:

- McLellan F. Obesity rising to alarming levels around the world. *Lancet* 2002; 359: 1412.
- Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523–9.
- Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am J Med* 1999; 106: 605–12.
- Kannel WB, LeBauer EJ, Dawber TR, McNamara PM. Relation of body weight to development of coronary heart disease. The Framingham study. *Circulation* 1967; 35: 734–44.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968–77.
- Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333: 677–85.
- Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998; 338: 1–7.
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 305–13.
- Peiris AN, Sothmann MS, Hoffmann RG, Hennes MI, Wilson CR, Gustafson AB, Kissebah AH. Adiposity, fat distribution, and cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 1989; 110: 867–72.
- Al Suwaidi J, Higano ST, Hamasaki S, Holmes DR, Lerman A. Association between obesity and coronary atherosclerosis and vascular remodeling. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1300–3.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–6.
- Vanheel B, Van de Voorde J, Leusen I. Contribution of nitric oxide to the endothelium-dependent hyperpolarization in rat aorta. *J Physiol* 1994; 475: 277–84.
- Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046–51.
- Jackson WF, König A, Dambacher T, Busse R. Prostacyclin-induced vasodilation in rabbit heart is mediated by ATP-sensitive potassium channels. *Am J Physiol* 1993; 264: H238–43.

15. Quilley J, McGiff JC. Is EDHF an epoxyeicosatrienoic acid? Trends Pharmacol Sci 2000; 21: 121–4.
16. Lauterbach B, Barbosa-Sicard E, Wang MH, Honeck H, Kargel E, Theuer J, Schwartzman ML, Haller H, Luft FC, Gollasch M, Schunck WH. Cytochrome P450-dependent eicosapentaenoic acid metabolites are novel BK channel activators. Hypertension 2002; 39: 609–13.
17. Cowan CL, Cohen RA. Two mechanisms mediate relaxation by bradykinin of pig coronary artery: NO-dependent and -independent responses. Am J Physiol 1991; 261: H830–5.
18. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor(s): updating the unknown. Trends Pharmacol Sci 1997; 18: 252–6.
19. Adeagbo AS, Triggler CR. Varying extracellular $[K^+]$: a functional approach to separating EDHF- and EDNO-related mechanisms in perfused rat mesenteric arterial bed. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 21: 423–9.
20. Nelson MT, Quayle JM. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. Am J Physiol 1995; 268: C799–822.
21. Drexler H. Endothelfunktion bei kardiovaskulären Erkrankungen. Uni-Med, Bremen, 2000.
22. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. N Engl J Med 1990; 323: 22–7.
23. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Chayama K, Oshima T. Effect of obesity on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in normotensive individuals and patients with essential hypertension. Am J Hypertens 2001; 14: 1038–45.
24. Traupe T, Lang M, Goettsch W, Munter K, Morawietz H, Vetter W, Barton M. Obesity increases prostanoid-mediated vasoconstriction and vascular thromboxane receptor gene expression. J Hypertens 2002; 20: 2239–45.
25. Soltis EE, Cassis LA. Influence of perivascular adipose tissue on rat aortic smooth muscle responsiveness. Clin Exp Hypertens A 1991; 13: 277–96.
26. Lohn M, Dubrovskaya G, Lauterbach B, Luft FC, Gollasch M, Sharma AM. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. FASEB J 2002; 16: 1057–63.
27. Yokoshiki H, Sunagawa M, Seki T, Sperelakis N. ATP-sensitive K^+ channels in pancreatic, cardiac, and vascular smooth muscle cells. Am J Physiol 1998; 274: C25–37.
28. Gollasch M, Bychkov R, Ried C, Behrendt F, Scholze S, Luft FC, Haller H. Pinacidil relaxes porcine and human coronary arteries by activating ATP-dependent potassium channels in smooth muscle cells. J Pharmacol Exp Ther 1995; 275: 681–92.
29. Sampson LJ, Plane F, Garland CJ. Involvement of cyclic GMP and potassium channels in relaxation evoked by the nitric oxide donor, diethylamine NONOate, in the rat small isolated mesenteric artery. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2001; 364: 220–5.
30. Chlopicki S, Nilsson H, Mulvany MJ. Initial and sustained phases of myogenic response of rat mesenteric small arteries. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 281: H2176–83.
31. Christensen KL, Mulvany MJ. Location of resistance arteries. J Vasc Res 2001; 38: 1–12.



cand. med. Stefan Verloren

Geboren 1976 in Leipzig. Von 1998–2001 Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg. Seit 2001 Fortführung des Medizinstudiums an der Humboldt-Universität Berlin. Seit 2001 Promotion bei Prof. Dr. F. C. Luft und PD Dr. Maik Gollasch, Berlin, zum Thema: „Der Einfluß des periadventitiellen Fettgewebes auf die Kontraktilität kleiner Arterien der Ratte“.

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