

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

PILZ H

Endothel - Endotheldysfunktion - Hypertonie

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2004;
8 (Sonderheft 1), 12-15*

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.

ENDOTHEL – ENDOTHELDYSFUNKTION – HYPERTONIE

Die Physiologie der Blutdruckregulation ist seit Jahrzehnten weitgehend bekannt: Blutdruck wird definiert durch das Herzzeitvolumen und den peripheren Widerstand der Gefäße; Barorezeptoren im Aortenbogen und im Glomus caroticum geben ihre Meßwerte an Hypophyse und Medulla oblongata weiter und durch efferente Fasern aus dieser Region werden sowohl Herzzeitvolumen als auch Gefäßwiderstand reguliert. Zusätzlich wird im Vas afferens der Nierenglomerula die u.a. Körperlage-abhängige Perfusion erfaßt und über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System können durch Na⁺- und Flüssigkeitsretention und Erhöhung des peripheren Widerstandes die Blutdruckwerte dem Bedarf angepaßt werden (Abb. 1). Die Funktion der glatten Gefäßmuskulzellen stand bis ca. 1980 im Mittelpunkt der Regulation des peripheren Gefäßdurchmessers und damit des Blutdruckes, wenig Beachtung fand das Endothel als hauptsächlich lokales System zur Blutdruckregulation [1]. Erst seit den Experimenten von Furchgott und Zawadzki wurde die Bedeutung des Endothels für den Gefäßtonus klar und führte zu weitreichenden Erkenntnissen über die Funktion des Endothels als auto-, para- und endokrines Organ [2], neben dessen Position als Barriere der Gefäßwand gegen die mechanischen Kräfte des strömenden Mediums Blut.

Immer mehr zeichnete sich in den letzten Jahren auch ab, daß die führenden kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Hypertonie, Diabetes und Rauchen primär über eine funktionelle Schädigung des Endothels atherosklerotische Gefäßwandverengungen triggern und daß die Schlüsselposition sowohl für Gefäßtonus als auch Gefäßintegrität in der endothelialen Produktion von Stickstoffmonoxyd (NO) liegt.

ENDOTHELZELLFUNKTION

Endothelzellen kleiden als Monolayer alle Gefäße des Körpers aus, wobei sie in ihrer Morphologie den lokalen mechanischen Aufgaben angepaßt sind. Im Gehirn bilden Endothelzellen eine fast impermeable Grenzschicht – die sog. Blut-Hirn-Schranke, in der Niere ist über die sog. fenestrierten Kapillaren z. B. eine Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen durchaus möglich, während im Gefäßgebiet der Leber durch sog. diskontinuierliche Kapillaren ein reger transmembranärer Stoffaustausch gewährleistet wird.

Neben diesen mechanischen Aufgaben erfüllt das Endothel durch Pro-

duktion auto-, para-, und endokriner wirksamer Substanzen zahlreiche weitere Aufgaben. Insbesondere ist diese Zellschicht, die mit ca. 1 Billion Zellen das größte Organ des menschlichen Körpers darstellt, für den lokalen Gefäßtonus, situationsangepaßte Gerinnungsvorgänge und deren fibrino- und thrombolytische Gegenregulation sowie die Steuerung von lokalen Entzündungsabläufen wie auch das vaskuläre Remodelling verantwortlich (Abb. 2).

NO ist als die Substanz erkannt worden, die letztendlich die Schlüsselposition in den oben erwähnten physiologischen Abläufen einnimmt (Tab. 1). NO ist der physiologische Gegenspieler zahlreicher Substanzen, wie Angiotensin II, Endothelin, Noradrenalin, TNF, Thromboxan und MCP (monocyte chemoattractant protein). Auch freie Radikale üben eine komplexe Wirkung auf das Verhalten der Gefäßwand aus.

NO-BILDUNG

NO wird bei der Umwandlung von L-Arginin zu Citrullin freigesetzt [3], ein Vorgang, der von der endothelialen NO-Synthase (eNOS) kataly-

Abbildung 1: Blutdruckregulation (aus: AstraZeneca Diakompendium, Nachdruck mit Genehmigung)

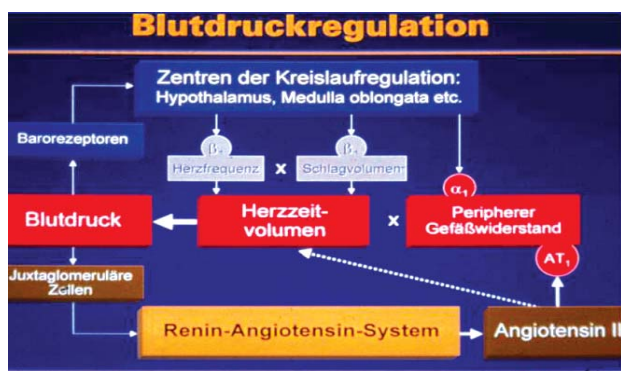


Abbildung 2: Endothel – verantwortlich für Gleichgewicht auf Gefäßebene (aus: „Herz-Kreislauf transparent“, Aventis Pharma, Nachdruck mit Genehmigung)

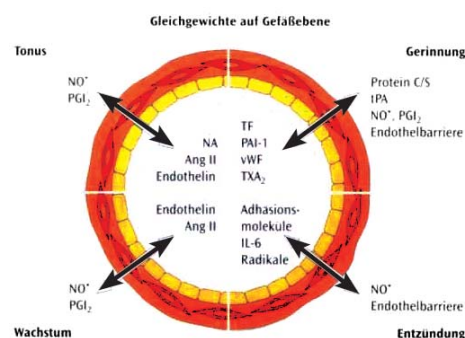
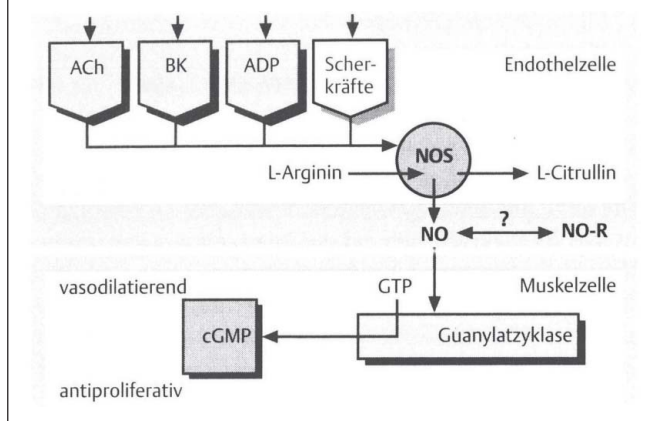


Abbildung 3: NO-Synthase und -Wirkung (aus: Knöppel S. Blickpunkt Nebivolol. 3. Aufl. Aesopus, Ettlingen, 2000; 20; Nachdruck mit Genehmigung)

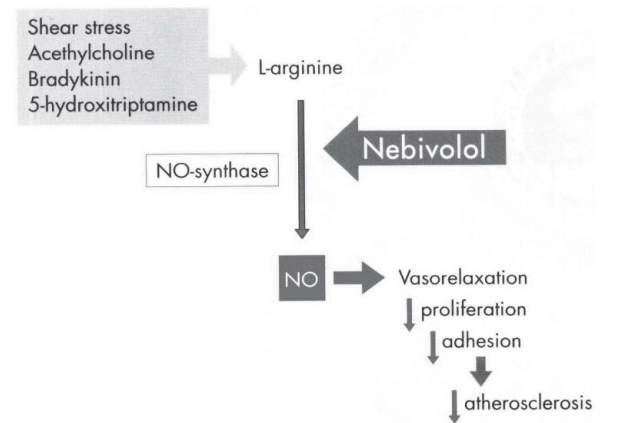


siert wird (Abb. 3). Dieses Enzym findet sich in den Caveolae von Endothel- und Muskelzellen sowie in Kardiomyozyten, es kann aber nur in Anwesenheit von Ca, welches sich mit Calmodulin verbindet, aktiviert werden. NO, ein flüchtiges Gas mit einer Halbwertszeit von Sekunden, diffundiert sowohl in Richtung Gefäßlumen, wo es vor allem eine anti-adhäsive Wirkung auf Monozyten [4] ausübt und antithrombotische Eigenschaften der Thrombozyten forciert, als auch in Richtung glatter Gefäßmuskeln. Hier aktiviert NO die lösliche Guanylat-Zyklase, so daß zyklisches Guanosin-Monophosphat in seiner Konzentration ansteigt und letztendlich die intrazelluläre freie Ca-Konzentration sinkt, wodurch die Kontraktion der glatten Gefäßmuskeln

zellen gehemmt wird, also die Gefäßdilatation überwiegt.

Wichtigster Gegenspieler von NO bezüglich Gefäßtonus ist das Endothelin, ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, welches in Endothelzellen, glatten Muskelzellen und Entzündungszellen, aber auch in Lunge und Niere synthetisiert wird. Endothelin wird aus big-Endothelin durch das Endothel-Converting-Enzym abgespalten, wobei insbesondere „shear-stress“ und pulsatiler Streß, aber auch Angiotensin II und Substanzen wie Thrombin, Endotoxin und Adrenalin die Endothelinbildung fördern. Seine biologische Wirkung übt Endothelin über ET_A - und ET_B -Rezeptoren aus, wobei erstere an den glatten Gefäßmuskeln zu

Abbildung 4: Nebivolol und NO-Synthase (Quelle: Satelliten-symposium, Menarini International, June 25th, 2002, 19th Scientific Meeting of ISH, Prague 2002)



einer Kontraktion führen. Über endotheliale ET_B -Rezeptoren führt Endothelin allerdings auch über eine vermehrte NO-Freisetzung zu einer kurzfristigen Vasodilatation.

NO-FAKTOREN DER VERFÜGBARKEIT

Prinzipiell wird das vasodilatierend wirkende NO konstitutiv, d. h. permanent in basaler Konzentration in den Endothelzellen gebildet, so daß der Gefäßtonus im Gleichgewicht Dilatation-Kontraktion gehalten wird und kontrahierend wirkende Substanzen wie Endothelin, Angiotensin II und Noradrenalin ausbalanciert werden. Dieses empfindliche Gleichgewicht hinsichtlich Gefäßtonus kann nur aufrecht erhalten werden, wenn alle Voraussetzungen für die physiologische NO-Produktion optimal erfüllt werden, d. h. das Substrat L-Arginin ausreichend verfügbar ist, die Aktivität der eNOS nicht durch z. B. Ca-Mangel in der Endothelzelle oder ADMA gehemmt wird, die NADH⁺/NADPH-Oxidase, die zur Produktion freier Radikale wie Superoxidation

Tabelle 1: Wirkungen von NO – Klinisches Korrelat

	Effekt von NO	Klinisches Korrelat
Tonus	Relaxation glatter Muskelzellen	Vasodilatation, Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes
Gerinnung	Inhibierung der Plättchenaktivität	antithrombotisch
Entzündung	Inhibierung der Monozytenadhäsion und der Infiltration	antiatherosklerotisch
Wachstum	Inhibierung der Migration und der Proliferation glatter Muskelzellen	antiatherosklerotisch, Inhibierung des vaskulären Remodellings

ENDOTHEL – ENDOTHEL- DYSFUNKTION – HYPERTONIE

O_2^- führt, nicht durch Angiotensin II überstimuliert wird, wodurch NO in das toxische Nitritperoxid NO_3^- umgewandelt wird oder letztendlich durch einen Mangel an Superoxid-dismutase diese Umwandlung von NO in NO_3^- nicht blockiert wird. Sind diese Prämissen für die normale Endothelfunktion nicht gegeben, führt eine verminderte Verfügbarkeit von biologisch aktivem NO zu endothelialer Dysfunktion [5]. Diese ist in noch nicht vollständig geklärter Weise auch in die Entstehung einer Hypertonie involviert.

Die genetische Hypertonie ist möglicherweise auf eine erhöhte eNOS-Aktivität bei verminderter Wirkung des NO auf die Bildung von vasodilatierend wirksamen, zyklischem Guanosin-Monophosphat zurückzuführen. Im Rahmen der salzabhängigen Hypertonie ist wahrscheinlich eine unzureichende NO-Bildung in den pathophysiologischen Mechanismus involviert. Der Blutdruckanstieg im Rahmen eines Diabetes mellitus ist mit komplexen Funktionsstörungen des Endothels assoziiert; diese reichen von einer verminderten basalen NO-Freisetzung über eine gesteigerte NO-Inaktivierung durch oxidativen Streß bis zur überhöhten Endothelinsynthese und beinhalten auch Störungen der Fibrinolyse [6] und eine vermehrte Adhäsion von Monozyten [7].

ENDOTHELFUNKTION – VERBESSERUNGSMÖGLICHKEITEN

Verschiedene Ansätze werden in Betracht gezogen, um die Endothelfunktion zu optimieren und damit einem pathologisch erhöhten Gefäßwiderstand, einer gesteigerten Thromboseneigung bei reduzierter Fibrinolyse, einem übersteigerten vaskulären Remodelling und der Ausbildung atherosklerotischer Plaques entgegenzuwirken (Tab. 2). Darunter fallen der Einsatz von Vitamin C und E, wobei allerdings Studien, wie z. B. HOPE, keine überzeugenden Vorteile unter Vitaminsubstitution erbrachten.

Die Östrogensubstitution, ursprünglich hinsichtlich kardiovaskulärer Prognose positiv eingestuft, wurde durch die Ergebnisse der „Women's Health Initiative“ (JAMA 2003) und der jüngst im LANCET publizierten „Million Women-Study“ äußerst in Frage gestellt, was einen positiven Einfluß auf das kardiovaskuläre Risiko betrifft. Somit bleiben Lebensstilmodifikation, wie z. B. Nikotinkarenz, Zufuhr „gesunder“, d. h. auch antioxidativ wirkender Nahrungsmittel und sportliche Betätigung, als erwiesene Mechanismen zur Verbesserung der Endothelfunktion neben dem Einsatz von Statinen und ACE-Hemmern, die diesbezüglich, wie durch viele Studien belegt, als positiv zu bewerten sind. Die Wirkung der Statine beruht einerseits auf der Reduktion der LDL-Konzentration im Blut, andererseits sind sicher die pleiotropen Effekte der Statine hinsichtlich anti-atherosklerotischer Potenz von übertragender Bedeutung. ACE-Hemmer reduzieren den oxidativen Streß

Tabelle 2: Verbesserung der endothelialen Dysfunktion

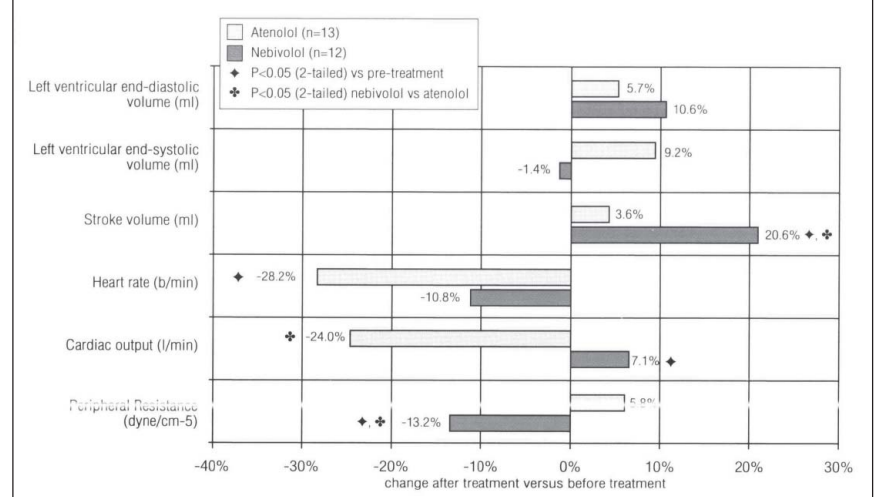
- Änderungen der Ernährungs- und Lebensgewohnheiten (L-Arginin, Nikotinkarenz; sportliche Betätigung)
- Antioxidantien
- Lipidsenker
- Östrogene (Frauen)
- ACE-Hemmer

Tabelle 3: Kardioselektivität adrenerger Antagonisten

Antagonist	β_1 -selektives Verhältnis
Nebivolol	288
Metoprolol	25
Atenolol	15
Practolol	> 3,5
Bucindolol	3,5
Pindolol	1,9
Propanolol	1,9
Bunolol	0,17

Nebivolol ist der selektivste β_1 -adrenerge Antagonist. β_1 -Selektivität = Verhältnis zwischen dem hemmenden Effekt der β -adrenergen Antagonisten auf β_1 - und β_2 -adrenergen Response (β_1 -Meerschweinchen rechter Vorhof; β_2 -Meerschweinchen Trachea).

Abbildung 5: Echokardiographische Parameter (Veränderungen gegenüber vor Behandlung). (Quelle: Zanchetti A. Focus on Nebivolol. Menarini International, 2003)



durch Aktivitätsverminderung der NADH/NADPH-Oxidase. Bisher fand sich jedoch keine relevante Möglichkeit, den basalen Schritt der NO-Produktion, nämlich die Aktivität der eNOS, zu stimulieren.

Unter Nebivolol, dem höchstselektiven β_1 -Blocker (Tab. 3), scheint sich nun eine diesbezügliche Option anzubieten: Die beiden Enantiomere des Nebivolols, d- und l-Nebivolol, üben über Stimulation der eNOS mit konsekutiver vermehrter NO-Bildung eine vasodilatative Wirkung aus (Abb. 4), d-Nebivolol ist durch höchste β_1 -Selektivität mit langanhaltender β_1 -Blockade charakterisiert, während l-Nebivolol keine β -blockierende Wirkung zeigt, jedoch die negativ inotrope Wirkung des d-Isomers reduziert [8].

Offenbar ist das Racemat aus d- und l-Nebivolol sowohl für die blutdrucksenkende Wirkung als auch die Verbesserung der Endothelfunktion notwendig. Die Ventrikelfunktion erfährt unter Nebivolol keinen negativen Einfluß, der „cardiac output“ nimmt im Vergleich zu Placebo über ein erhöhtes Schlagvolumen sogar zu (Abb. 5). Die vermehrte Expression der eNOS ist wie erwähnt gerade bei Patienten mit atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen von klinischer Relevanz, da offenbar durch die Induktion des NO-Anstieges die antithrombotischen, antiadhäsiven und antiproliferativen Effekte die Atheroskleroseprogredienz limitieren [9].



Dr. med. Heidemarie Pilz

Fachärztin für Innere Medizin, Ärztin für Allgemeinmedizin, Klinische Prüfärztin.

Arbeitsschwerpunkte: Intensivierte Diagnostik von Blutdruckregulationsstörungen, ambulantes Blutdruckmonitoring, Pathophysiologie der essentiellen Hypertonie, Endothelfunktion

Vorstandsmitglied der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie, Mitglied des Lipidforums Austriacum.

Korrespondenzadresse:

Dr. H. Pilz

Kaiserin Elisabeth-Spital, Hochdruckambulanz

A-1150 Wien, Huglgasse 1-3

E-mail: Heidemarie.Pilz@gmx.at

ZUSAMMENFASSUNG

Der Einsatz von Nebivolol, dem höchstselektiven β -Blocker der dritten Generation, dessen zusätzlicher positiver Einfluß auf die Endothelfunktion via Stimulation der NO-Synthese in seiner klinischen und prognostischen Wertigkeit hinsichtlich kardiovaskulärer Veränderungen noch gar nicht ausgelotet werden kann, ist eine weitere Option in der Therapie von Hypertonie und atherosklerotischen Gefäßveränderungen. Der Einfluß dieser Substanz, gerade auf die endotheliale NO-Synthese mit konsekutiver Zunahme der NO-Konzentration, unterscheidet Nebivolol von allen anderen β_1 -Blockern. NO nimmt eine Schlüsselposition im Rahmen der Endothelfunktion hinsichtlich Blutdrucksenkung, antithrombotischem Effekt und fibrinolytischer Wirkung sowie der antiproliferativen Progredienz der glatten Gefäßmuskelzellen ein. Nebivolol dürfte hinsichtlich einiger gefäßprotektiver Effekte in eine Reihe mit Statinen, ACE-Hemmern und AT_1 -Blockern zu stellen sein.

Literatur:

1. Haynes WG. Endothelin as regulator of vascular tone in men. Clin Sci 1995; 88: 509–17.
2. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1998; 288: 373–6.
3. Moncada S. The L-Arginine: nitric oxide pathway. Acta Physiol Scand 1992; 145: 201–27.
4. Butcher EC. Leukocyte-endothelial cell recognition: three (or more) steps to specificity. Cell 1991; 67: 1033–6.
5. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. Prog Cardiovasc Dis 1997; 39: 287–324.
6. Dedraaf JC, Banga JD, Moncada S, Palmer RM, De Groot PG, Sixma JJ. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion and flow conditions. Circulation 1992; 85: 2284–90.
7. Van de Water A, et al. Pharmacological and hemodynamic profile of Nebivolol: a chemically novel, potent and selective α_1 -adrenergic antagonist. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 11: 552–63.
8. Bowman AJ, Chen CP, Ford GA. Nitric oxide mediated venodilative effects of Nebivolol. Br J Clin Pharmacol 1994; 38: 199–204.
9. Ignarro LJ, et al. Nebivolol inhibits vascular smooth muscle cells proliferation by mechanisms involving nitric oxide but not cyclic GMP. Nitric oxide 2002; 7: 83–90.

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