

**Oxidativer Stress und
Endothelfunktion: Welche
Bedeutung hat das
Geschlecht?**

Espinola-Klein C

Münzel T

Blickpunkt der Mann 2008; 6 (4)

29-31

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

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

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Oxidativer Stress und Endothelfunktion: Welche Bedeutung hat das Geschlecht?

C. Espinola-Klein, T. Münzel

Kurzfassung: Kardiovaskuläre Risikofaktoren führen bei beiden Geschlechtern zu vermehrtem oxidativem Stress. Hierdurch kommt es zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) und damit zur endothelialen Dysfunktion. Männer haben im Vergleich zu gleichaltrigen Frauen vor Eintritt der Menopause eine deutlich schlechtere Endothelfunktion. Nach Eintritt der Menopause kommt es bei Frauen jedoch ebenfalls zu einer Verschlechterung der Endothelfunktion. Für diese Geschlechtsunterschiede sind zu einem großen Teil die Östrogene verantwortlich, die unter anderem auch antioxidative

Wirkungen haben. Außerdem scheint es geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen verschiedenen antioxidativen Enzymsystemen zu geben. Darüber hinaus gibt es bei Männern einen Zusammenhang zwischen endothelialer Dysfunktion und erektiler Dysfunktion. So kann eine erektiler Dysfunktion ein Hinweis auf eine beginnende Atherosklerose sein.

Abstract: Cardiovascular risk factors cause oxidative stress in both genders. This results in nitric oxide (NO) reduction and endothelial dys-

function. Men suffer more often from endothelial dysfunction compared to pre-menopausal women of the same age. After menopause, endothelial function decreases in women, too. These sex differences are mainly caused by estrogens, which have, among other impacts, anti-oxidative effects. In addition, sex-specific differences in anti-oxidative enzyme systems have been reported. Moreover, in men, endothelial dysfunction and erectile dysfunction are linked and endothelial dysfunction can indicate early atherosclerosis. **Blickpunkt DER MANN 2008; 6 (4): 29–31.**

■ Einleitung

Atherosklerotische Erkrankungen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall stellen die häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern dar. Es fällt auf, dass bis zu einem Lebensalter von 50 Jahren Männer deutlich häufiger betroffen sind als Frauen [1]. In den folgenden Lebensdekaden kommt es zu einem raschen Anstieg von kardiovaskulären Erkrankungen bei Frauen. Ab dem 75. Lebensjahr sind Frauen schließlich häufiger von einer Atherosklerose betroffen als Männer. Die endotheliale Dysfunktion stellt den ersten klinisch diagnostizierbaren Schritt des Atheroskleroseprozesses dar [2]. Das Endothel kleidet die menschlichen Blutgefäße als einzellige Schicht aus und spielt eine wichtige Rolle in der Kommunikation zwischen Blut und Gefäßwand. Es setzt einerseits Hormone und Botenstoffe frei und reagiert andererseits auf Umgebungsreize. Wenn die normale Endothelfunktion gestört ist, spricht man von einer endothelialen Dysfunktion. Viele traditionelle Risikofaktoren ebenso wie eine genetische Prädisposition können eine endotheliale Dysfunktion verursachen. Darüber hinaus sind auch weitere Faktoren wie beispielsweise eine Hyperhomozysteinämie oder ein erhöhtes Lipoprotein a mit einer endothelialen Dysfunktion assoziiert [3].

■ Funktionen des Endothels

Das gesunde Endothel spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation des Gefäßtonus. Der Gefäßtonus bestimmt unter anderem die Versorgung der Organe mit Sauerstoff und Nährstoffen. Ist die Gefäßmuskulatur relaxiert und damit das Gefäßlumen weit, führt das zu einer Erhöhung des Blutflusses und zur Versorgung des entsprechenden Organsystems mit Nährstoffen. Zu den wichtigsten, vom Endothel freigesetzten Vasodilatorien gehören das Stickstoffmonoxid (NO) und das

Prostazyklin (PGI₂). NO wird durch verschiedene NO-Synthasen freigesetzt, indem L-Arginin zu L-Citrullin umgewandelt wird (Abb. 1). Die wichtigsten Stimuli für eine endotheliale NO-Freisetzung sind vaskuläre Scherkräfte und die pulsatile Dehnung des Endothels. Das Radikal NO führt zu einer Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase und sekundär zu einer Aktivierung cGMP-abhängiger Kinasen und damit letztendlich aufgrund einer Reduktion der intrazellulären Kalziumkonzentration zu einer Vasodilatation [4–5].

In der Diagnostik der Endothelfunktion macht man sich die Tatsache zunutze, dass es bei einer endothelialen Dysfunktion auf entsprechende Stimuli nicht oder nur eingeschränkt zu einer Vasodilatation kommt [3]. Man kann beispielsweise die Endothelfunktion invasiv nach Infusion des Endothel-abhängigen Vasodilators Acetylcholin in die Arteria (A) brachialis oder auch in die Koronararterie messen oder nicht-invasiv die Endothelfunktion der A. brachialis auf eine Erhöhung des Blutflusses durch Messung der „flussabhängigen Dilatation“ (FMD) bestimmen. Verschiedene Untersuchungen belegen, dass eine koronar oder peripher gemessene gestörte Endothelfunktion mit einer schlechteren kardiovaskulären Prognose assoziiert ist [3–5].

■ Oxidativer Stress

Reaktive Sauerstoffspezies sind eine Familie von Molekülen, die in allen aeroben Zellen entstehen. Zu den reaktiven Sauerstoffspezies gehören beispielsweise Superoxidanion (O₂⁻), Hydroxyl-Radikal (HO), Stickstoffmonoxid (NO), Peroxynitrit (ONOO⁻) oder auch Lipidradikale. Wichtige Enzymsysteme, die den oxidativen Stress z. B. in Gefäßen reduzieren können, sind die Superoxiddismutasen und auch die Glutathionperoxidase. Die exzessive Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies, die durch endogene antioxidative Mechanismen nicht mehr inaktiviert werden kann, führt zu „oxidativem Stress“. Oxidativer Stress führt über verschiedene Mechanismen, in erster Linie über eine vermehrte Inaktivierung des Radikals NO, zu einer Initiierung bzw. Beschleunigung des Atheroskleroseprozesses [6].

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik, Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Christine Espinola-Klein, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, D-55101 Mainz, Langenbeckstraße 1; E-Mail: espinola@mail.uni-mainz.de

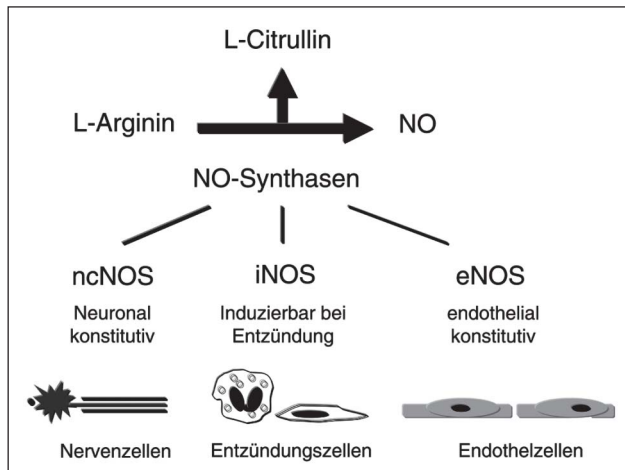


Abbildung 1: Funktion und Formen der NO-Synthetasen

Ein Ungleichgewicht zwischen NO und reaktiven Sauerstoffspezies führt zu einer verminderten Vasodilatation auf verschiedene Stimuli hin als Zeichen einer endothelialen Dysfunktion. Die Abnahme der NO-Bioverfügbarkeit kann durch eine verminderte Expression der endothelialen NO-Synthase (eNOS), durch ein Fehlen von Substrat oder Ko-Faktoren der eNOS, durch eine Störung der eNOS-Stimulation oder durch eine Degradierung von NO zu ONOO⁻ mittels reaktiven Sauerstoffspezies verursacht werden.

Nach aktuellem Kenntnisstand sind verschiedene Enzyme an der Entstehung von reaktiven Sauerstoffspezies beteiligt, hierzu gehören in erster Linie die nicht-phagozytäre NADPH-Oxidase, die Xanthinoxidase sowie die Enzyme der mitochondrialen Atmungskette. Auch die eNOS kann in Abwesenheit von L-Arginin oder Tetrabiopterin (BH₄) und in Anwesenheit von reaktiven Sauerstoffspezies wie Peroxynitrit andere reaktive Sauerstoffspezies bilden (= „Entkopplung“ der eNOS) [4–6]. Risikofaktoren wie Rauchen, eine arterielle Hypertonie oder ein Diabetes mellitus führen beispielsweise zu einer Aktivierung der NADPH-Oxidase und damit zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, zur endothelialen Dysfunktion und schließlich zur Atherosklerose [4–7] (Abb. 2).

■ Endothelfunktion und Geschlecht

Männer haben im Vergleich zu gleichaltrigen Frauen eine deutlich schlechtere Endothelfunktion. Bei Frauen kommt es allerdings nach Eintritt in die Menopause ebenfalls rasch zur Ausbildung einer endothelialen Dysfunktion. In einer frühen Untersuchung konnte Celermajer zeigen, dass die Endothelfunktion bei Männern bereits ab dem 40. Lebensjahr um 0,21 % jährlich abnimmt, während sich die Endothelfunktion bei Frauen erst ab dem 50. Lebensjahr verschlechtert, dann aber jährlich um 0,49 % abnimmt [8]. Es gibt verschiedene Ursachen für diese Geschlechtsunterschiede: Ein Grund liegt in einer günstigen Beeinflussung der Endothelfunktion durch die Östrogene, die unter anderem auch antioxidative Wirkungen haben. Dies erklärt auch die rasche Verschlechterung der Endothelfunktion bei postmenopausalen Frauen mit einer plötzlichen Reduktion des Östrogenspiegels. Darüber hinaus sind bei Frauen Änderungen der Endothelfunktion parallel zu

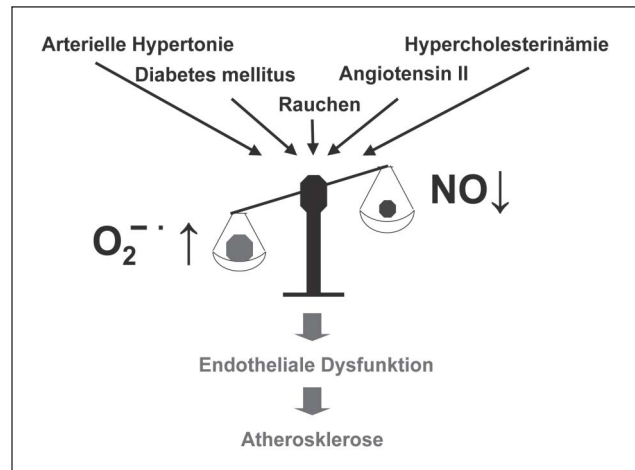


Abbildung 2: Mechanismus für die Induktion der endothelialen Dysfunktion durch oxidativen Stress. Mod. nach [6].

den Veränderungen des Östrogenspiegels im Menstruationszyklus festzustellen [9]. Die Geschlechtsunterschiede der Endothelfunktion sind jedoch nicht ausschließlich durch eine direkte Wirkung der Sexualhormone zu erklären.

■ Geschlechtsunterschiede bei antioxidativen Enzymen

Zu den antioxidativ wirksamen Enzymen zählen die Glutathionperoxidase (GPX), die Myeloperoxidase, die Katalase und die Superoxiddismutase (SOD). Daten aktueller Untersuchungen implizieren, dass es geschlechtsbezogene Unterschiede in Funktion und Konzentration antioxidativer Enzyme gibt. So konnte in einer Arbeit von Mariani et al. gezeigt werden, dass postmenopausale Frauen im Vergleich zu gleichaltrigen Männern (mittleres Alter 74 Jahre) eine signifikant höhere Serumkonzentration für SOD und Katalase aufwiesen [10]. Bolzan et al. fanden ebenfalls höhere SOD- und Katalase-Aktivitäten, aber niedrigere GPX-Aktivitäten bei Frauen im Vergleich zu gleichaltrigen Männern [11]. In einer weiteren Arbeit von Saraymen et al. konnte gezeigt werden, dass auch für jüngere gesunde Frauen (mittleres Alter 40 Jahre) die Konzentration an SOD (gemessen in Leukozyten) höher war als bei gleichaltrigen Männern [12]. Darüber hinaus zeigt sich in dieser Arbeit für beide Geschlechter eine altersabhängige lineare Zunahme der Enzymaktivität für SOD, während dieser Effekt für die Aktivität der GPX nur für Männer zu beobachten war. Vermutlich spielen verschiedene Faktoren für diese Geschlechtsunterschiede eine Rolle. Es werden neben den Sexualhormonen auch unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten und Stoffwechselfunktionen, die verschiedenen Körperproportionen und die Einnahme von Medikamenten diskutiert.

■ Endotheliale Dysfunktion und erektile Dysfunktion

Darüber hinaus gibt es Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen einer endothelialen Dysfunktion und einer erektilen Dysfunktion zeigen. Schon lange ist bekannt, dass

Männer mit Atherosklerose sowohl zu einer endothelialen Dysfunktion als auch zu einer erektilen Dysfunktion neigen, die unter anderem durch eine Atherosklerose der iliakalen Arterien erklärt werden kann [13]. Es scheint aber auch ohne Vorliegen einer manifesten Atherosklerose Korrelationen zwischen endothelialer und erektiler Dysfunktion zu geben. In einer Arbeit von Kaiser et al. konnte bei jungen Männern (Durchschnittsalter 46 Jahre) mit erektiler Dysfunktion im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne erektile Dysfunktion eine signifikant schlechtere Endothelfunktion nachgewiesen werden [14]. In beiden Gruppen waren Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren ausgeschlossen. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass eine erektile Dysfunktion möglicherweise ein frühes Indiz einer beginnenden Atherosklerose ist. Ähnlich der endothelialen Dysfunktion ist die erektile Dysfunktion eine Folge einer vermehrten Bildung von freien Radikalen mit nachfolgend verminderter lokaler Bildung von NO, da das Radikal NO selbst bei der Erektion eine entscheidende Rolle spielt [15]. Insofern können Maßnahmen, die den oxidativen Stress reduzieren, sowohl die Endothelfunktion als auch eine erektile Dysfunktion günstig beeinflussen. So führt eine Modifikation des Lebensstils durch Gewichtsreduktion und vermehrte Bewegung zu einer Verbesserung von erektiler und endothelialer Dysfunktion [16]. Darüber hinaus kann z. B. durch die Gabe von Substanzen wie AT₁-Rezeptorblockern, ACE-Hemmern oder Statinen der oxidative Stress reduziert und damit die endotheliale aber auch die erektile Dysfunktion positiv beeinflusst werden [16].

■ Relevanz für die Praxis

- Risikofaktoren der Atherosklerose führen bei beiden Geschlechtern zu oxidativem Stress und zu einer endothelialen Dysfunktion, wobei Männer in der Regel eine schlechtere Endothelfunktion haben als Frauen gleichen Alters.
- Oxidativer Stress führt bei Männern zu endothelialer und erektiler Dysfunktion. Maßnahmen, die den oxidativen Stress reduzieren, können daher beides günstig beeinflussen.

Literatur:

1. Redberg RF, Cannon RO 3rd, Bairey Merz N, Lerman A, Reis SE, Sheps DS. Women's ischemic syndrome evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2–4, 2002: Section 2: stable ischemia: pathophysiology and gender differences. *Circulation* 2004; 109: e47–e49.
2. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
3. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007; 115: 1285–95.
4. Munzel T, Daiber A, Ullrich V, Mulsch A. Vascular consequences of endothelial nitric oxide synthase uncoupling for the activity and expression of the soluble guanylyl cyclase and the cGMP-dependent protein kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1551–7.
5. Forstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation* 2006; 113: 1708–14.
6. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidative stress. *Circ Res* 2000; 87: 840–4.
7. Valko M, Leibfriz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Tesler J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44–84.
8. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men before age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 471–6.
9. Brixius K. Der kleine Unterschied bei der Atherosklerose – Alles Schuld der Östrogene? *Gefäßmedizin.net* 2007; (Suppl 1): 16–21.
10. Mariami E, Cornacchiola V, Polidori MC, Mangialasche F, Malavolta M, Ceccetti R, Bastiani P, Baglioni M, Mocchegiani E, Mecocci P. Antioxidant enzyme activities in healthy old subjects: influence of age, gender and zinc status. *Biogerontology* 2006; 7: 391–8.
11. Bolzan AD, Bianchi MS, Bianchi NO. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in human blood: influence of sex, age and cigarette smoking. *Clin Biochem* 1997; 30: 449–59.
12. Saraymen R, Kilic E, Yazar S, Cetin M. Influence of sex and age on the activity of antioxidant enzymes of polymorphonuclear leucocytes in healthy subjects. *Yonsei Med J* 2003; 44: 9–14.
13. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54–61.
14. Kaiser DR, Billups K, Mason C, Wetterling R, Lunderberg JL, Bank AJ. Impaired brachial artery endothelial-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 179–84.
15. Cheitlin MD. Erectile dysfunction: the earliest sign of generalized vascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 185–6.
16. Watts GF, Chew KK, Stuckey BG. The erectile-endothelial dysfunction nexus: new opportunities for cardiovascular risk prevention. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 263–73.

PD Dr. med. Christine Espinola-Klein

1988–1994 Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes und Promotion; 1994–2003 Assistenzärztin und seit 2003 Oberärztin an der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik, Johannes Gutenberg-Universität Mainz; 2003 Habilitation.

Seit 2002 Fachärztin für Innere Medizin, seit 2003 Fachärztin für Angiologie und seit 2004 Fachärztin für Kardiologie.

