

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Endotheliale Dysfunktion: ein

Synonym für funktionelle

Atherosklerose

Rösen P

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2002; 9

(12), 556-562

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA
A Registered Branch of the ESC

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

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

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

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)

Endotheliale Dysfunktion: ein Synonym für funktionelle Atherosklerose

P. Rösen

Kurzfassung: Das Endothel bildet als die dem Blutstrom zugewandte Gefäßseite eine multifunktionelle Grenzschicht, die nicht nur die Funktion als Blutcontainer und semipermeable Barriere hat, sondern darüber hinaus als Sensor, Integrator und Signalgeber aktiv zur Aufrechterhaltung des Blutflusses, der Regulation der Fibrinolyse und der koagulativen und adhäsiven Eigenschaften der Gefäßwand beiträgt. Die endotheliale Dysfunktion spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung atherosklerotischer Läsionen und stellt einen diagnostischen und prognostischen Parameter zur Erfassung des kardiovaskulären Risikos dar.

Ursache der endothelialen Dysfunktion ist häufig eine verminderte Synthese von Stickstoffmonoxid (NO) bzw. eine reduzierte Bioaktivität von NO. NO wirkt aufgrund seiner vasodilatativen, antithrombotischen und antiproliferativen Eigenschaften gefäßschützend. Experimentelle und klinische Studien belegen, daß der Diabetes mellitus mit einer endothelialen Dysfunktion eng assoziiert ist. Als zentrale Mechanismen werden die Inaktivierung von NO durch Sauerstoffradikale, die Reduktion der für die NO-Synthese benötigten Co-Fakto-

ren (Tetrahydrobiopterin, NADPH) sowie die Hemmung der endothelialen NO-Synthase selbst durch Phosphorylierung (Proteinkinase C) und O-Glykosylierung diskutiert (Hexosaminstoffwechsel). Ein weitergehendes Verständnis der Mechanismen der endothelialen Dysfunktion kann dazu beitragen, innovative diagnostische Methoden zur Früherkennung einer Gefäßschädigung und des kardiovaskulären Risikos sowie wirksamer gefäßschützender Maßnahmen zu entwickeln.

Abstract: Endothelial Dysfunction: A Synonym for Functional Atherosclerosis. The endothelium which is facing the lumen of the vessel wall and the blood stream, forms a multifunctional border layer, which does not only function as a container for the blood and as a semipermeable membrane, but contributes actively as sensor, integrator and signal generator to maintain blood flow, regulation of fibrinolysis and the coagulative and adhesive properties of the vessel wall. Endothelial dysfunction plays a central role in the development of atherosclerotic lesions and represents an

important diagnostic and prognostic parameter to estimate the cardiovascular risk in a very early state.

Such an endothelial dysfunction is frequently caused by a reduced bioactivity of nitric oxide (NO). NO is able to protect the vessel wall because of its vasodilating, anti-adhesive and anti-proliferative activities. Experimental and clinical studies demonstrate that diabetes mellitus is closely associated with endothelial dysfunction which may be the consequence of a reduced bioactivity of NO. Central mechanisms which may be of importance to explain this defect in diabetes are the inactivation of NO by reactive oxygen species, the reduction in the amounts of cofactors necessary for NO-synthesis such as biopterin and NADPH as well as the inhibition of endothelial NO-synthase by phosphorylation (protein kinase C) and O-glycosylation (hexosamine pathway). A better understanding of the molecular basis of endothelial dysfunction will help to develop innovative methods for an early diagnosis of endothelial dysfunction and to take measure for prevention and therapy. **J Kardiol 9: 556–62.**

■ Einleitung

Die häufigste Ursache der bei Diabetes mellitus erhöhten Mortalität und Morbidität ist die atherothrombotische Erkrankung des Gefäßsystems. Zusätzlich zum Diabetes tragen weitere Risikofaktoren wie Hypertension, Adipositas, Dyslipidämie und Rauchen zum vaskulären und insbesondere zum kardiovaskulären Risiko dieser Patienten bei [1–3]. Der Typ-2-Diabetes tritt hierbei in der Regel nicht als singuläre Erkrankung auf, sondern im Rahmen eines Netzwerkes von Risikofaktoren, die jeder für sich das vaskuläre Risiko erhöhen. Eine die Atherothrombose begünstigende Konstellation ist bereits bei „prädiabetischen“ Patienten nachweisbar; eine verschlechterte Glukosetoleranz bzw. Insulinresistenz ist eng mit dem atherothrombotischen Risiko assoziiert [4]. Auch wenn die pathophysiologischen und -biochemischen Mechanismen nur begrenzt bekannt sind, kann es als gesichert gelten, daß Störungen der zellulären Homeostase, der Wechselwirkung zwischen dem Endothel, das das gesamte Gefäßsystem auf der dem Blutfluß zugewandten Seite auskleidet, und den Blutzellen (Blutplättchen, Leukozyten), einen wichtigen Beitrag zur Entstehung einer atherothrombotischen Erkrankung leisten. Nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand haben alle aufgeführten Risikofaktoren ein gemeinsames Zielorgan, sie beeinträchtigen die Funktion des Endothels und provozieren eine „endotheliale Dysfunktion“, die als initialer,

kausaler Faktor die Entstehung von atherosklerotischen Läsionen initiiert und begünstigt (Abb. 1) [5, 6].

■ Vaskuläres Endothelium: eine multifunktionelle Grenzschicht (Tab. 1) [5, 7]

Trotz seiner nur mikroskopischen Dimensionen (mit einer Dicke, die häufig geringer als 1 µm ist) stellt das Endothel eine lebende „Membran“ und ein multifunktionelles Organ dar, ohne das ein Blutfluß und ein funktionierender Kreislauf nicht möglich wären, dessen Dysfunktion aber einen kritischen Faktor für die Entstehung vaskulärer Erkrankungen darstellt:

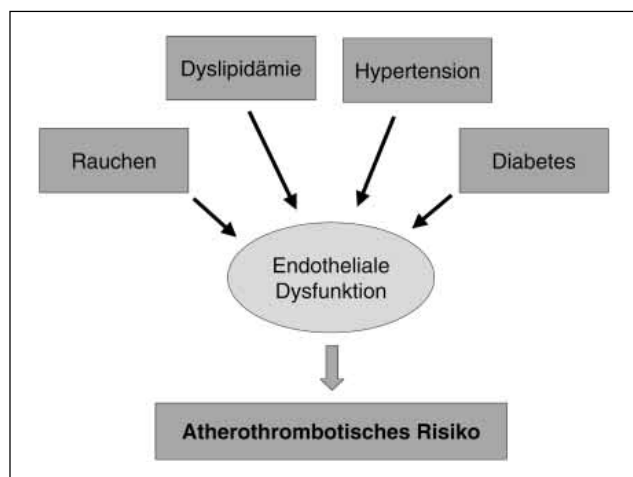


Abbildung 1: Endotheliale Dysfunktion als Schnittstelle zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und atherothrombotischem Risiko

Aus dem Deutschen Diabetesforschungsinstitut an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland.

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Rösen, Deutsches Diabetesforschungsinstitut an der Heinrich-Heine-Universität, D-40225 Düsseldorf, Auf'm Hennekamp 65; E-Mail: roesen@uni-duesseldorf.de

- Das Endothel ist zunächst vor allem ein „Container“ für das Blut, es stellt eine physikalische Barriere dar, die das intraluminale Blutkompartiment von allen Geweben und Organen des Körpers trennt. Im gesunden Zustand bildet es eine nichtthrombogene Oberfläche für die zirkulierenden Blutzellen; es verhindert die Adhäsion und Aggregation von Blutzellen an der Gefäßoberfläche und trägt damit wesentlich zur Aufrechterhaltung des Blutflusses bei. Eine Verletzung oder physikalische Unterbrechung der Endotheloberfläche selbst mikroskopischen Ausmaßes hat eine hämostatische Antwort zur Folge. Der sich bildende Thrombus aus Blutplättchen und Leukozyten verhindert bzw. begrenzt einerseits den Verlust von Blut am Ort der Verletzung. Andererseits stellt eine akute oder chronische Beeinträchtigung der nichtthrombogenen Endotheloberfläche aber einen wichtigen zur Thrombose disponierenden Faktor dar.

- Das Endothel ist eine selektive, permeable Barriere. Der Transport von Makromolekülen vom bzw. zum intravaskulären Raum kann durch spezialisierte Strukturen des Endothels, wie die Oberflächenglycocalyx, Zell-Zell-Verbindungen, Mikrovesikel, transzelluläre Kanäle sowie die subendotheliale Matrix in Abhängigkeit von ihren Eigenschaften, von ihrer Größe und Ladung, sowohl verlangsamt als auch beschleunigt werden. Aktive Transportprozesse ermöglichen eine hohe Selektivität und Spezifität für die zu transportierenden Moleküle. Eine erhöhte Permeabilität für plasmatische Proteine wie Albumin ist charakteristisch für inflammatorische Prozesse; der beschleunigte Transport von Lipoproteinen über die Endothelzellschicht trägt zur Entstehung atherosklerotischer Läsionen bei.

- Eine weitere wichtige Funktion des Endothels stellt die Fähigkeit dar, Signale aus der Blutbahn zu erkennen, zu integrieren und in spezifische Signale zu übersetzen. Dies wird möglich durch die Expression von Rezeptoren für Zytokine (IL-1 α , IL-1 β , IFN γ , TGF β), Wachstumsfaktoren und weitere Hormone, wie FGF (Fibroblast Growth Factor), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), Insulin, Insulinabhängiger Wachstumsfaktor (IGF), oder auch im Rahmen von Entzündungen und Infektionen durch bakterielle Toxine.

- Das Endothel fungiert nicht nur als Sensor und Empfänger, sondern auch als Signalgeber durch die Bildung einer Reihe von biologisch aktiven Stoffen, wie Lipidmediatoren, Zytokinen, Wachstumsfaktoren, den Vasotonus modulierende Substanzen, wie Prostazyklin, Stickstoffmonoxid, Endothelin-1 und Angiotensin II, und eine Reihe weiterer hormonähnlicher Verbindungen, die als wirksame Effektoren wirken und eine Vielzahl von Zellen und Geweben auf auto- und parakrinem Wege beeinflussen, wobei die Wirkung sowohl zu einer streng lokal begrenzten als auch zu einer systemischen Aktivierung des Endothels führen kann. So werden hämatopoietisch wirkende Wachstumsfaktoren (Colony Stimulating Factors) vom Endothel in das Blut sezerniert und wirken analog zu klassischen Hormonen. Andererseits können aktivierte T-Lymphozyten durch die Freisetzung von Zytokinen die prokoagulatorisch wirkenden Gewebefaktoren und Adhäsionsmoleküle induzieren, die Blutplättchen und Leukozyten an der Endotheloberfläche binden können. Auch mechanische Reize, wie der pulsatile Blutfluß (Scherkräfte, Wandspannung), ge-

nerieren im Endothel Signale, die für die Adaptation des Blutflusses an die physiologischen Notwendigkeiten von Bedeutung sind.

Angesichts seiner anatomischen Lage als Grenzschicht, seiner integrativen Signalgeberfunktion, des umfangreichen Repertoires an biologisch aktiven Mediatoren, die durch das Endothel gebildet und freigesetzt werden können, ist es nicht verwunderlich, daß das Endothel eine entscheidende Rolle bei pathophysiologischen, die Gefäßwand betreffenden Prozessen wie der Bildung von Atheromen spielt. Es ist wichtig zu erkennen, daß das Endothel jeweils Agonist und Antagonist bilden kann und daß das dynamische Gleichgewicht zwischen beiden die Gefäßfunktion letztendlich bestimmt (Tab. 2) [5]: Hämostase und Thrombose, Vasorelaxation und Vasokonstriktion, vaskuläres Wachstum und Remodelling, inflammatorische und immunmodulatorische Vorgänge. Faktoren und

Tabelle 1: Vitale Funktionen des vaskulären Endothels

- Blutkompatibler Container
- Selektive Permeabilitätsbarriere
- Erkennung und Umsetzung von aus dem Blutkompartiment stammenden zellulären Signalen
- Quelle und Ziel von Mediatoren biologischer Reaktionen
- Sensor und Integrator des lokalen pathophysiologischen Milieus
- Dynamische Regulation von Hämostase und Thrombose
- Regulation des vaskulären Tonus
- Regulation des vaskulären Wachstums und von Remodelling-Prozessen
- Inflammatorische und immunologische Reaktionen

Tabelle 2: Pathophysiologische Gleichgewichte, die durch das Endothel reguliert werden

Antithrombotisch	Prothrombotisch
Prostazyklin	Plättchenaktivierender Faktor
Thrombomodulin	Gewebefaktor
Heparin-Proteoglykane	Von Willebrand-Faktor
Gewebeplasminogenaktivator	Plasminogenaktivator-Inhibitor-1
Urokinase	Anderere Koagulationsfaktoren
Vasorelaxantien	Vasokonstriktoren
Prostazyklin	Endothelin-1
Stickstoffmonoxid (EDRF)	Angiotensin II
EDHF	PDGF
Wachstumshemmer	Wachstumsfaktoren
TGF- β	bFGF
Heparansulfate GAGs	VEGF
Thrombospondin	IGFs
Stickstoffmonoxid	PDGF
Antiinflammatorisch	Proinflammatorisch
Stickstoffmonoxid	Zytokine (IL-1 β , IL-1 α , M-CSF, GM-CSF)
Prostazyklin	Chemokine (IL-8, MCP-1)
Antioxidative Enzyme (SOD)	ELAMs
Komplementregulierende Faktoren	E-, P-Selektine, ICAM-1, VCAM-1
Kininase II	L-Selektin-Liganden

Bedingungen, die die funktionale Integrität und den Aktivitätszustand des Endothels modulieren, beeinflussen auch immer das Gleichgewicht dieser Antagonistenprozesse. So sind nichtaktivierte Endothelzellen nichtthrombogen, an der Zelloberfläche gebundene heparinähnliche Glykosaminoglykane und Ecto-ADPasen hemmen prothrombogene Wirkungen, die auch vom Endothel freigesetzt werden können. Die kontrollierte Expression prothrombotischer Faktoren als Antwort auf ein lokales Trauma kann als eine adaptive Reaktion im Sinne einer Response-to-Injury-Reaktion verstanden werden. Andererseits trägt eine verminderte Synthese von antithrombogenen und antifibrinolytischen Faktoren (Prostazyklin, Stickstoffmonoxid, Thrombomodulin, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor) zur intravaskulären Thrombose und damit möglicherweise zum Organschaden bei. In ähnlicher Weise beeinflussen endothelabhängig gebildete, glatte Muskelzellen relaxierende Stoffe, wie Stickstoffmonoxid, Prostazyklin, bzw. kontrahierende, wie Endothelin-1 und Angiotensin II, den lokalen Blutfluß und darüber hinaus auch den systemischen Blutdruck. Das Endothel ist somit sowohl die Quelle für einige der potentesten vasodilatatorisch wirkenden Verbindungen wie Stickstoffmonoxid und Prostazyklin; andererseits stellen Endothelin-1 und das auf der Oberfläche des Endothels durch das angiotensinkonvertierende Enzym aus Vorstufen gebildete Angiotensin II sowie das PDGF potente Vasokonstriktoren dar. Unter normalen Bedingungen proliferieren die Zellen der Gefäßwand nicht; nach einer Denudation des Endothels kommt es jedoch zu einem Wachstums- und Proliferationsschub, von dem wesentlich die medialen Muskelzellen betroffen sind. Auch die zelluläre Antwort beim Wundheilungsprozeß spiegelt nicht nur die lokale Generation von Wachstumsfaktoren wider, sondern auch eine transiente Defizienz des Endothels zur Synthese von entsprechenden Inhibitoren. Die sich ergebende Hyperplasie ist ähnlich dem Erscheinungsbild, das uns in frühen Phasen einer atherosklerotischen Läsion entgegentritt.

■ Endotheliale Dysfunktion bei vaskulären Erkrankungen

In der ursprünglichen Fassung der „Response-to-Injury“-Hypothese schlugen Ross und Glomset 1976 [8, 9] vor, daß Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Hochdruck, Rauchen oder Diabetes eine chronische Endothelschädigung durch Denudation bzw. Ulzeration verursachen, als deren Folge es zur lokalen Aktivierung von Blutplättchen und zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren kommt. Die Läsion des Endothels wurde als Ursache der Intimahyperplasie, der Akkumulation von Lipiden und der Ausbildung einer atherosklerotischen Plaque angesehen. Diese Hypothese wurde allerdings durch morphologische Untersuchungen an menschlichem Biopsiematerial mit frühen atherosklerotischen Läsionen nicht bestätigt. Zusammen mit anderen Befunden wurde hingegen deutlich, daß nicht zwangsläufig eine morphologisch erkennbare Läsion des Endothels vorliegen muß, sondern daß neben der anatomischen Integrität der funktionelle Zustand der Endothelschicht für die Entwicklung von Gefäßerkrankungen von entscheidender Bedeutung sein kann. Entsprechend der veränderten pathophysiologischen Vorstellungen wurde der Begriff „endotheliale Dysfunktion“ vorgeschlagen [10, 11],

um die phänotypische bzw. funktionelle Modulation der Eigenschaften des Endothels durch die Einwirkung von Risikofaktoren zu beschreiben. Dieser Zustand ist durch den Verlust oder die schwerwiegende Beeinträchtigung der homeostatischen Mechanismen gekennzeichnet, die im gesunden, nichtaktivierten Endothel wirksam sind. Charakteristisch für eine endotheliale Dysfunktion sind somit

- eine veränderte Vasoreaktivität mit einer Einschränkung der endothelabhängigen Relaxation,
- eine erhöhte Permeabilität der Gefäßwand für Plasmaproteine und
- eine selektive Hyperadhäsivität für Leukozyten und thrombotische Komplikationen, denen ein Mißverhältnis zwischen Hämostase und Fibrinolyse zugrunde liegt.

■ Endotheliale Dysfunktion und veränderte Gefäßreaktivität

Eine charakteristische Eigenschaft von intaktem Endothel ist es, auf Acetylcholin mit einer Relaxation des Gefäßes zu antworten. Furchgott und Zawadzki [12] konnten zeigen, daß eine derartige Relaxation durch die Freisetzung einer labilen, vom Endothel gebildeten Substanz verursacht wird (der sog. EDRF = Endothelial Dependent Relaxation Factor). In späteren Untersuchungen konnte EDRF als Stickstoffmonoxid identifiziert werden [5, 13]. In nachfolgenden experimentellen *In-vivo*-Untersuchungen wurde die Wichtigkeit von NO für die Aufrechterhaltung des vaskulären Tonus gezeigt sowie nachgewiesen, daß die endotheliale Antwort auf pathophysiologische Reize verändert bzw. gestört ist. Ludmer et al. [14] beschrieben 1986 die segmentale Vasokonstriktion nach Acetylcholin-Infusion in menschliche Koronararterien und wiesen damit zum ersten Mal eine „endotheliale Dysfunktion“ in einer klinischen Situation nach. Diese und eine Vielzahl von weiteren Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß die endothelabhängige Relaxation nicht nur bei fortgeschrittener Atherosklerose verschlechtert ist, sondern bereits in angiographisch nichtauffälligen Arterien von Risikopatienten mit Hypertension, Hypercholesterinämie und Diabetes beeinträchtigt ist [15–18].

Durch die Anwendung der Messung der endothelabhängigen Relaxation auf leichter zugängliche Gefäße, wie den Widerstandsgefäßen des Unterarms, wurde es möglich, die endotheliale Vasomotorfunktion als diagnostischen Bioassay bei einer größeren Anzahl von Patienten zu untersuchen [19, 20]. Aus Untersuchungen von Schächinger et al. [21] folgt, daß die „endotheliale Dysfunktion“ die Prognose der Progression der Atherosklerose und kardiovaskulärer Ereignisse ermöglicht. Patienten mit gestörter Vasoreaktivität der Koronarien hatten diesen Untersuchungen zufolge eine wesentlich schlechtere Prognose und wiesen eine verminderte Überlebenschancen in den nächsten 10 Jahren auf. Die Vasoreaktivität war ein signifikanter Prädiktor der koronaren Herzkrankheit, auch wenn die Daten für die traditionellen Risikofaktoren adjustiert wurden. Die Untersuchung der endothelabhängigen Vasoreaktivität stellt somit sowohl ein diagnostisches als auch ein prognostisches Werkzeug zur Erfassung des kardiovaskulären Risikos dar.

Eine Störung der endothelabhängigen Vasomotion liegt nach neueren Untersuchungen aber nicht nur bei Patienten mit

den klassischen Risikofaktoren vor, sondern auch bereits bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz, bei denen ein Diabetes noch nicht manifest wurde, und bei Patienten mit einem „metabolischen Syndrom“, d. h. Patienten, die bezüglich des Kohlenhydratstoffwechsels insulinresistent sind [22, 23]. Diese Beobachtungen sind insofern von Bedeutung, als kürzlich nachgewiesen wurde, daß Insulin nicht nur auf die klassischen Effektorsysteme wie Leber, Skelettmuskel und Fettgewebe einwirkt, sondern auch das Endothel ein Wirkungsort von Insulin ist. Es besteht eine inverse Korrelation zwischen der endothelabhängigen Relaxation auf Acetylcholin und dem Gehalt an Körperfett. Adipositas und Insulinresistenz sind assoziiert mit einer gestörten NO-abhängigen Vasomotion; Insulin ist weiterhin bei diesen Patienten nicht in der Lage, über die Aktivierung der eNOS den Gefäßdurchmesser zu erhöhen, d. h., derartige Patienten sind durch eine „endotheliale Dysfunktion“ und eine Resistenz des Endothels für Insulin bzw. die insulinvermittelte endothelabhängige Relaxation charakterisiert [22, 23].

Am Herzen wurde diese Insulinresistenz kürzlich besonders eindrucksvoll nachgewiesen [24]. Dabei zeigte sich, daß bei Typ-2-diabetischen Patienten Insulin in der Lage war, den Umsatz und die Aufnahme von Glukose in einem ähnlichen Ausmaß zu steigern wie bei gesunden Personen, daß aber die bei gesunden Personen beobachtete Steigerung des koronaren Flusses im Diabetes ausblieb. Die Typ-2-diabetischen Patienten wiesen somit eine spezifische Insulinresistenz der koronaren Strombahn, nicht aber des Herzmuskels auf. Es wird derzeit intensiv diskutiert, ob die endotheliale Dysfunktion in der arteriolen und kapillären Strombahn eine primäre Rolle für die Entwicklung der Insulinresistenz selbst spielt [6], ihre Bedeutung für die Entwicklung der Mikro- und Makroangiopathie ist aber unstrittig, da diese der Mikroalbuminurie, einem anerkannten Indikator der Gefäßveränderungen im Diabetes, vorausgeht [24].

■ Synthese von Stickstoffmonoxid durch das vaskuläre Endothel

Die Identifikation von EDRF als Stickstoffmonoxid (NO) oder als verwandte Nitroso-Verbindung führte zu einer raschen Aufklärung der Synthesewege und der Erkenntnis, daß NO nicht nur für die Regulation des Vasotonus von Bedeutung ist, sondern eine vielfältige Rolle in Gefäßprozessen spielt. NO wird durch eine Familie von drei Isoenzymen (NO-Synthasen = NOS) gebildet, die strukturelle Homologien aufweisen, aber in unterschiedlichen Geweben lokalisiert sind (Typ 1 = neuronale NOS [nNOS]; Typ 2 = induzierbare NOS [iNOS], vorwiegend in Monozyten und Makrophagen; Typ 3 = die endotheliale, konstitutiv exprimierte NOS [eNOS]), und deren Regulationen sich voneinander unterscheiden [26, 27]. Während die Typ-2-NOS durch proinflammatorische Zytokine wie IFN γ hochreguliert wird und dann toxische Konzentrationen an NO produziert, synthetisiert die eNOS Stickstoffmonoxid im physiologisch regulierenden Konzentrationsbereich (nmolar) [14, 26–28].

Entsprechend seiner Bedeutung geschieht die Regulation der eNOS auf komplexe Weise [29, 30] durch hämodynamische Scherkräfte und eine Reihe von kalziummobi-

lisierenden Agonisten, wie Bradykinin und Acetylcholin (Abb. 2). Für die Synthese von NO benötigt die eNOS dabei als Kofaktoren molekularen Sauerstoff und NADPH sowie eine Reihe von redoxsensitiven Kofaktoren wie Häm und Tetrahydrobiopterin, um die Aminosäure L-Arginin in Stickstoffmonoxid und L-Citrullin umzuwandeln. Jede Veränderung im Redoxstatus der Zelle wird somit auch die Synthese und damit die Bioverfügbarkeit von NO beeinflussen. Aber auch das Enzym selbst unterliegt posttranslationalen Modifikationen, wie der Acylierung durch die Fettsäuren Palmitat und Myristat. Zusätzlich wird die Aktivität der eNOS durch Phosphorylierung moduliert. Bradykinin, Sphingosin-1-Phosphat, VEGF und Insulin führen zur Phosphorylierung von eNOS durch Aktivierung spezifischer Proteinkinasen. Auch die subzelluläre Verteilung des Enzyms spielt für seine Regulierung und Aktivität eine nicht unerhebliche Rolle. eNOS ist überwiegend in spezifischen Mikrodomänen der Plasmamembran lokalisiert, die als Caveolae bezeichnet werden [31]. Caveolin, ein Netzwerkprotein der Caveolae, inhibiert die eNOS tonisch; die Bindung von Kalzium und die Änderung der Acylierung des Enzyms gehen mit einer Änderung der subzellulären Lokalisation der eNOS und ihrer Aktivierung einher. Interessanterweise ist auch der Insulinrezeptor in den Caveolae, d. h. in Nachbarschaft zur eNOS lokalisiert. Die Komplexität der eNOS-Regulation und die Kurzlebigkeit des Produkts NO implizieren, daß sich pathophysiologische Zustände unmittelbar auf die Synthese von NO und das NO-Signalling auswirken. Dabei wird die NO-Synthese beeinflusst durch: Veränderungen in der Verfügbarkeit des Substrates L-Arginin, durch Veränderung in der Genexpression bzw. die mRNA-Stabilität, durch Defekte in der Signalkaskade, die die Rezeptoren auf der Zelloberfläche mit der NO-Synthese-Maschinerie verknüpft, durch Veränderung im Gehalt an Tetrahydrobiopterin oder NADPH, durch Inaktivierung von NO durch Glukose, Lipoproteine oder Sauerstoffradikale. Eine defekte NO-Synthese und

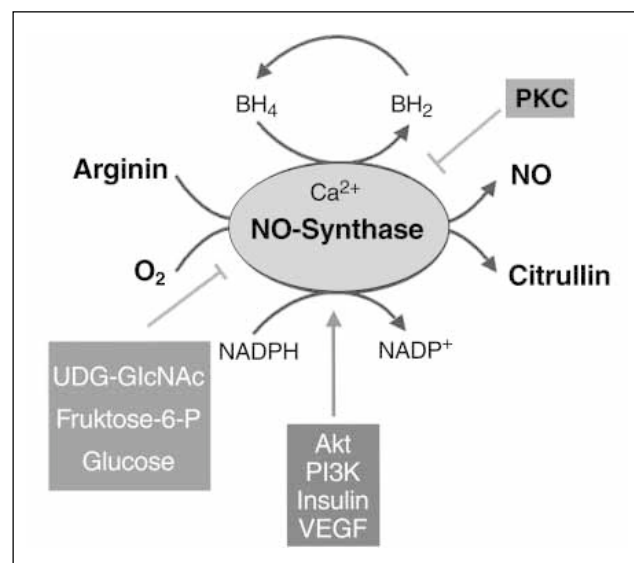


Abbildung 2: Regulation der endothelialen Stickstoffmonoxid (NO)-Synthese und ihre Beeinflussung durch Proteinkinase C, durch Insulin und O-Glykosylierung; BH₄ = Tetrahydrobiopterin, BH₂ = Dihydrobiopterin, NADPH = Nikotinamidnucleotidphosphat, Akt = Akt-Kinase, PI3K = Phosphoinositol-3-Kinase, VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor, PKC = Proteinkinase C, UDP-GlcNAc = Uridindiphosphat-N-Acetylglucosamin

NO-Freisetzung und damit eine „endotheliale Dysfunktion“ kann somit auf unterschiedlichsten molekularen Mechanismen beruhen [29, 30]. Für die Hypertension, die Hypercholesterinämie und den Diabetes mellitus ist gezeigt worden, daß die Inaktivierung von NO und möglicherweise auch der eNOS, die Oxidation von Tetrahydrobiopterin und die Veränderungen im Redoxstatus der Zelle wahrscheinlich auf die vermehrte Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen zurückzuführen sind. Im Diabetes mag zusätzlich die kürzlich beschriebene O-Glykosilierung von Bedeutung sein [32, 33]. Die Bildung von ROS stimuliert im Diabetes den Hexosamin-Stoffwechsel und damit die Bildung von N-Acetylglucosamin, das dann über die O-Glykosilierung zu einer weiteren posttranslationalen Modifikation der eNOS führt und die Aktivierbarkeit durch Phosphorylierung am Ser 1177 einschränkt. Es spricht vieles dafür, daß die unterschiedlichen initialen pathophysiologischen Signale letztlich in einer gemeinsamen Wegstrecke münden, der reduzierten Aktivierbarkeit der eNOS und der beschleunigten Inaktivierung von NO. Eine verminderte Bioverfügbarkeit von NO ist ein entscheidender Faktor für die beschleunigte Entwicklung atherothrombotischer Komplikationen, wie sie typischerweise bei kardiovaskulären Risikopatienten beobachtet wird. Die Aktivierung der iNOS und damit die Generation von toxischen Konzentrationen an NO wäre nach diesen pathophysiologischen Konzepten eine Folge der primären „endothelialen Dysfunktion“ und der verminderten tonischen Bildung von NO durch eNOS.

■ Endotheliale Dysfunktion und Permeabilität für Low Density-Lipoprotein

Eine weitere frühe Manifestation der arteriellen endothelialen Dysfunktion ist die generalisierte Zunahme der Permeabilität der Intima für Plasmaproteine und insbesondere Lipoproteine, die dazu führt, daß sich Low Density-Lipoproteine an spezifischen Stellen der Gefäßwand akkumulieren, an denen sich im folgenden bevorzugt Fettablagerungen (fatty streaks) bilden [5, 8, 9, 34]. Sowohl der transzelluläre (mikrovesikuläre) wie der perizelluläre (interzelluläre Spalten) Einstrom von LDL-Partikeln ist erhöht, weil apolipoprotein-B-enthaltende LDL-Partikel bevorzugt von der extrazellulären Matrix im subendothelialen Raum gebunden werden. Ein typisches Beispiel sind die sog. extrazellulären Liposomen, die im Stadium der beginnenden Atherosklerose vermehrt nachzuweisen sind. Die dadurch verlängerte Speicherung von LDL-Partikeln in der arteriellen Intima sowie die Nachbarschaft zu aktivierten Gefäßzellen und adhärierenden mononukleären Leukozyten erleichtern bzw. ermöglichen die oxidative Modifizierung dieser Partikel, wodurch es zu einer zusätzlichen Aktivierung von Endothel- und anderen Gefäßzellen kommt. Nach Speicherung und Oxidation werden die LDL-Partikel von Makrophagen resorbiert, die dadurch in Schaumzellen übergehen und ihre biosynthetischen Funktionen so verändern (Bildung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen), daß die betroffene Gefäßregion proinflammatorischen, die Bildung von atherosklerotischen Läsionen begünstigenden Wirkungen und Effektoren ausgesetzt ist [8, 9, 34, 35].

■ Endotheliale Dysfunktion und Adhäsion von Leukozyten und Thrombozyten

Ein weiterer früher Ausdruck der endothelialen Dysfunktion ist die akzelerierte Adhäsion von mononukleären Leukozyten (Monozyten und spezifische T-Lymphozyten) und Thrombozyten an die Endotheloberfläche, insbesondere an den Stellen, an denen nachfolgend Schaumzellen entstehen. Diese Hyperadhäsivität ist einerseits Folge der partiell aktivierten Blutzellen, andererseits ist aufgrund der endothelialen Dysfunktion ein wichtiger antithrombotischer und antiadhäsiver Mechanismus gestört: die Freisetzung von NO. Zusätzlich werden auf aktiviertem Endothel Adhäsionsmoleküle exprimiert, die eine Anheftung von Blutzellen an das Endothel ermöglichen; dazu gehören VCAM-1, das Vascular Adhesion Molecule-1, das über die Bindung von VLA-4, einem $\beta 1$ -Integrin-Rezeptor auf der Oberfläche von Monozyten und T-Lymphozyten, diese Blutzellen an die Endotheloberfläche adhärirt. Nach Verabreichung einer atherogenen Diät kommt es sehr rasch zu einer Expression dieser Adhäsionsmoleküle, die auf ruhendem Endothel nicht nachzuweisen sind, ein Ereignis, das dem Recruitment von mononukleären Leukozyten vorausgeht.

Zusätzlich zu VCAM-1 spielen weitere endothelabhängige Mechanismen für das Recruitment von Blutzellen eine Rolle, so P- und E-Selektine, die mit komplexen Kohlenhydrat-Liganden auf der Leukozytenoberfläche in Wechselwirkung treten und die Expression weiterer Adhäsionsmoleküle, wie des L-Selektins, induzieren. Weiters stellt ICAM-1, das Intercellular Adhesion Molecule-1, eine weit verbreitete Gruppe von Adhäsionsmolekülen der Immunoglobulin-Superfamilie dar, das bei endothelialer Dysfunktion hochreguliert wird und mit dem $\beta 2$ -Integrin-Rezeptor auf zirkulierenden Leukozyten interagiert. PECAM-1 (CD31) ist schließlich ein Adhäsionsmolekül, das in endothelialen Verbindungen lokalisiert ist und homotypisch mit mononukleären Leukozyten reagiert [36–39].

Die Aktivierung von Endothel bzw. die endotheliale Dysfunktion ist somit mit der Expression eines Spektrums von Proteinen verbunden, die die Bindung von mononukleären Monozyten, T-Lymphozyten und Thrombozyten an die Endotheloberfläche ermöglichen, diese Bindung stabilisieren und damit die Migration dieser Blutzellen über die Gefäßwand erst ermöglichen; ein Vorgang, der im Rahmen der Entwicklung atherosklerotischer Läsionen von eminenter Bedeutung ist.

■ Molekulare Risikofaktoren: Gibt es einen gemeinsamen biochemischen Mechanismus der endothelialen Dysfunktion?

Eine endotheliale Dysfunktion kann durch eine Reihe unterschiedlicher pathophysiologischer Faktoren ausgelöst werden; dazu gehören oxidierte LDL, Homocystein, Advanced Glycation Endproducts, aber auch die postprandiale Hyperglykämie, Zytokine, bakterielle Stoffwechselprodukte und hämodynamische Streßfaktoren. Damit stellt sich die Frage, ob diesen so unterschiedlichen pathophysiologischen Stimuli nicht ein gemeinsamer pathobiochemischer Mechanismus zugrunde liegt.

Aufgrund des gegenwärtigen Wissensstandes [40–42] gehen wir davon aus, daß die Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen (oxidativer Streß, ROS) und der intrazelluläre Redoxzustand eine zentrale Rolle bei der Entstehung einer endothelialen Dysfunktion im Rahmen von Gefäßerkrankungen, wie Atherosklerose und Hypertension, spielen. Das Endothel synthetisiert konstitutiv reaktive Sauerstoffmoleküle, wie Superoxidanionen, Hydroxylradikale, Peroxide u. a. Zusätzlich können diese hochreaktiven Moleküle durch Leukozyten beim sog. „oxidative burst“, im Rahmen der Phagozytose entstehen. Diese ROS schädigen, wenn sie in hinreichenden Konzentrationen gebildet werden, nicht nur zelluläre Membranen, sondern verändern auch die Struktur und Funktion von Makromolekülen (Proteine, DNA) und führen zur Aktivierung proinflammatorischer Mechanismen (Abb. 3), da die endotheliale Genexpression durch redoxensitive Mechanismen beeinflusst wird [43, 44]. So werden die beiden Transkriptionsfaktoren NFκB und AP-1 dynamisch durch ROS reguliert. Die Aktivierung dieser Faktoren verändert die Expression wichtiger Gene im Endothel (Adhäsionsproteine, proinflammatorische Zytokine), so daß die Adhäsivität des Endothels und die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine deutlich zunehmen. Letztlich sind ROS auch in der Lage,

direkt mit NO zu reagieren, wodurch einerseits die biologische Aktivität von NO vermindert wird, andererseits aber das zytotoxische Peroxynitrit entsteht.

Die Endothelzelle ist zwar mit einer Reihe von antioxidativen Mechanismen, wie der Superoxid-Dismutase, der Katalase, der Glutathion-Reduktase, Glutathion und Vitamin C ausgestattet, um das Redoxgleichgewicht aufrechtzuerhalten. Auf der anderen Seite sind oxidierte LDL, Homocystein, AGE und erhöhte postprandiale Glukosekonzentrationen effektive Stimuli der ROS-Bildung. Das Endothel kann somit als Sensor von oxidativem Streß betrachtet werden. Übersteigt der oxidative Streß aber die antioxidative Kapazität des Endothels, wird eine Kaskade von Reaktionen ausgelöst, die zu einer endothelialen Dysfunktion führen und eine vaskuläre Läsion initiieren bzw. deren Progression beschleunigen (Abb. 4).

■ Ausblick

Um geeignete therapeutische Maßnahmen frühzeitig ergreifen zu können, ist es wichtig, eine endotheliale Dysfunktion möglichst früh zu erkennen, wobei die diagnostischen Möglichkeiten derzeit begrenzt sind und ein Konsensus über die notwendigen diagnostischen Maßnahmen noch nicht erreicht wurde. Als Parameter werden derzeit diskutiert:

- die Bestimmung der endothelabhängigen Relaxation (Bioassay),
- die Analyse von Adhäsionsproteinen, wie VCAM-1, ICAM-1, E-Selektin, im Plasma und
- die Bestimmung von endothelgebundenen Effektormolekülen wie Thrombomodulin und dem von Willebrand-Faktor.

Ein weitergehendes Verständnis der Stimuli und der Konsequenzen der endothelialen Dysfunktion auf zellulärer und molekularer Ebene läßt neue grundsätzliche Erkenntnisse über die Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen erwarten, die eine innovative Diagnostik und neue therapeutische Ansätze ermöglichen werden.

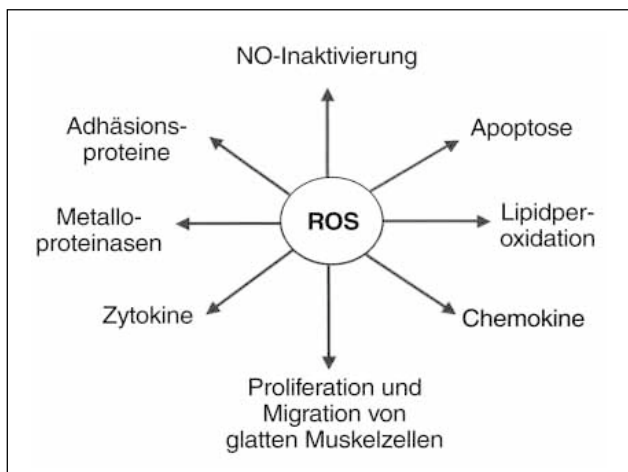


Abbildung 3: Wirkungen von reaktiven Sauerstoffradikalen (ROS) auf die Gefäßwand, die zur Entwicklung von atherosklerotischen Läsionen beitragen

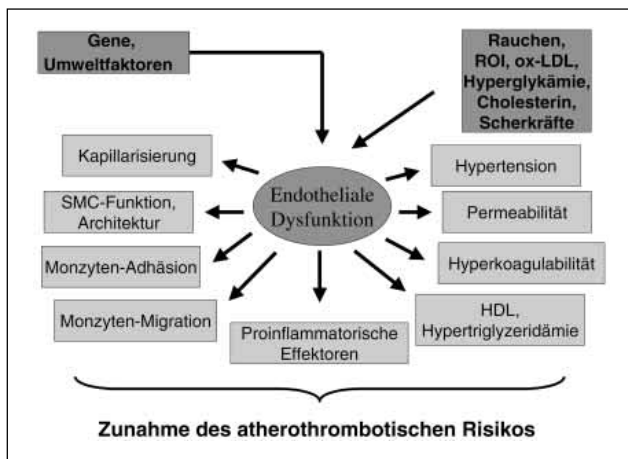


Abbildung 4: Endotheliale Dysfunktion als zentrale, initiale Ursache der Gefäßschädigung, ihre Folgen und Konsequenzen für die Erhöhung des atherothrombotischen Risikos; SMC = glatte Muskelzellen, ROI = reaktive Sauerstoffintermediate, oxLDL = oxidierte Low Density-Lipoproteine, HDL = High Density-Lipoproteine

Literatur

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782–7.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–44.
4. Cubeddu LX, Hoffmann IS. Insulin resistance and upper-normal glucose levels in hypertension: a review. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (Suppl 1): S52–S55.
5. Gimbrone A, Topper JN. Biology of the vessel wall: endothelium. In: Chien KR (ed). *Molecular Basis of Cardiovascular Disease*. W. B. Saunders, Philadelphia, 1999; 331–48.
6. Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl 2): S9–S13.
7. Baumgartner-Parzer SM, Waldhausl WK. The endothelium as a metabolic and endocrine organ: its relation with insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: S166–S179.
8. Ross R, Glomsset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med* 1976; 295: 420–5.
9. Ross R, Glomsset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976; 295: 369–77.
10. Gimbrone MA. Endothelial dysfunction and the pathogenesis of atherosclerosis. In: Fidge NH, Nestel PJ (eds). *Atherosclerosis VII, Proceedings of the 7th Int. Symp. on Atherosclerosis*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1986; 367–9.
11. Simionescu N, Simionescu M. *Endothelial cell dysfunction*. New York, Plenum Press, 1992.
12. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–6.

13. 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.
14. Ignarro LJ. Nitric oxide: a unique endogenous signaling molecule in vascular biology. *Biosci Rep* 1999; 19: 51–71.
15. Meredith IA, Yeung AC, Weidinger FF. Role of impaired endothelium dependent vasodilation in ischemic manifestations of coronary artery disease. *Circulation* 1993; 87 (Suppl V): V56–V66.
16. Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 349–56.
17. Taylor AA. Pathophysiology of hypertension and endothelial dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 983–97.
18. Bell DS. Inflammation, insulin resistance, infection, diabetes, and atherosclerosis. *Endocr Pract* 2000; 6: 272–6.
19. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, Dzau VJ. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 228–34.
20. Schächinger V, Zeiher AM. Quantitative assessment of coronary vasoreactivity in humans in vivo. Importance of baseline vasomotor tone in atherosclerosis. *Circulation* 1995; 92: 2087–94.
21. 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.
22. Baron AD. Hemodynamic actions of insulin. *Am J Physiol* 1994; 267: E187–E202.
23. Steinberg HO, Baron AD. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia* 2002; 45: 623–34.
24. Jagasia D, Whiting JM, Concato J, Pfau S, McNulty PH. Effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus on myocardial insulin responsiveness in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 2001; 103: 1734–9.
25. Stehouwer CD, Fischer HR, van Kuik AW, Polak BC, Donker AJ. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 1995; 44: 561–4.
26. Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J Biol Chem* 1993; 268: 12231–4.
27. Marletta MA. Another activation switch for endothelial nitric oxide synthase: why does it have to be so complicated? *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 519–21.
28. Moncada S. Nitric oxide. *Hypertension* 1994; 12 (10): S35–S39.
29. Igarashi J, Michel T. More sweetness than light? A search for the causes of diabetic vasculopathy. *J Clin Invest* 2001; 108: 1425–7.
30. Feron O, Kelly RA. The caveolar paradox: suppressing, inducing, and terminating eNOS signaling. *Circ Res* 2001; 88: 129–31.
31. Schmidt HH, Lohmann SM, Walter U. The nitric oxide and cGMP signal transduction system: regulation and mechanism of action. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1178: 153–75.
32. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813–20.
33. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, Ju Q, Sui C, Brownlee M. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *J Clin Invest* 2001; 108: 1341–8.
34. Steinberg D. Role of oxidized LDL and antioxidants in atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol* 1995; 369: 39–48.
35. Keaney JF Jr. Atherosclerosis: from lesion formation to plaque activation and endothelial dysfunction. *Mol Aspects Med* 2000; 21: 99–166.
36. Libby P. What have we learned about the biology of atherosclerosis? The role of inflammation. *Am J Cardiol* 2001; 88: 3J–6J.
37. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365–72.
38. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* 2001; 103: 1718–20.
39. Lusinskas FW, Gimbrone MA Jr. Endothelial-dependent mechanisms in chronic inflammatory leukocyte recruitment. *Annu Rev Med* 1996; 47: 413–21.
40. Sen CK, Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *FASEB J* 1996; 10: 709–20.
41. Rösen P, Du XL. Oxidative stress in diabetes: why does hyperglycaemia induce the formation of reactive oxygen species? In: Packer L, Rösen P, Tritschler HJ, King GL, Azzi A (eds). *Antioxidants in diabetes management*. New York, Marcel Dekker, 2000; 17–32.
42. Rösen P, Nawroth P, King GL, Tritschler HJ, Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications. *Diabetes/Metabolism Res Rev* 2001; 17: 189–212.
43. Du X, Stockklauser-Färber K, Rösen P. Generation of reactive oxygen intermediates, activation of NF-kappaB, and induction of apoptosis in human endothelial cells by glucose: role of nitric oxide synthase? *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 752–63.
44. Tak PP, Firestein GS. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest* 2001; 107: 7–11.

Mitteilungen aus der Redaktion

Die meistgelesenen Artikel



Journal für Kardiologie

Zeitschrift für Gefäßmedizin



Journal für Hypertonie