

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Endotheliale Dysfunktion der Koronargefäße

Britten MB, Schächinger V

Zeiber AM

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2003; 10

(7-8), 325-327

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 der Koronargefäße

M. B. Britten, V. Schächinger, A. M. Zeiher

Kurzfassung: Die Integrität des Endothels ist essenziell für den Erhalt seiner antiatherosklerotischen Eigenschaften. Hierbei spielt die Balance zwischen dem vasculoprotektiven NO und den ihm entgegenwirkenden Sauerstoffradikalen, wie Sauerstoffsuperoxid, eine zentrale Rolle (Redoxgleichgewicht). Ist diese Balance gestört, kommt es zur endothelialen Aktivierung mit weitreichender Beeinflussung des lokalen vaskulären Milieus. Proliferationsprozesse, Apoptose und die Aktivierung von Makrophagen und Metalloproteinasen führen zur Plaqueentstehung und schließlich zur Destabilisierung. Instabile Plaques erhöhen die Gefahr eines akuten Koronarsyndroms mit Ausbildung eines Myokardinfarkts und in der Folge dem Auftreten des plötzlichen Herztodes oder myokardialen Pumpversagens. Klinische Untersuchungen bestätigen die pro-

gnostische Tragweite der endothelialen Funktionsstörung. Dies wird auch durch die Tatsache unterstrichen, daß potente atheroprotektive Medikamente, wie ACE-Hemmer oder Statine, welche die Prognose von Patienten verbessern, auch mit einer Verbesserung der endothelialen Funktion assoziiert sind.

Abstract: Endothelial Dysfunction of Coronary Vessels. Endothelial integrity is essential for its anti-atherosclerotic properties. Especially the balance between NO and its antagonists like O_2^- plays a central role. When this balance is shifted towards increased oxidative stress, endothelial activation occurs which importantly alters the vascular milieu within the local

vessel wall. Apoptosis, proliferation processes as well as activation of macrophages and metalloproteinases convey plaque growth and, furthermore, plaque destabilization. The instable plaque again increases risk for acute coronary syndromes including myocardial infarction and consecutively sudden death or myocardial insufficiency. Clinical studies support the prognostic relevance of endothelial dysfunction. Nevertheless, until today no routine test of endothelial dysfunction can be proposed, because of either invasive nature or insufficient positive and negative predictive value concerning the individual patient. Still, we know that ACE inhibitor and statin therapy improve patients' outcome in primary and secondary prevention. Therefore, these drugs should be administered patients on risk for vascular events. **J Kardiol 2003; 10: 325-7.**

■ Einleitung

Das Endothel ist nicht nur eine mechanische Barriere zwischen Gefäßlumen und Gefäßwand, sondern reguliert auch den Vasotonus und damit den Blutfluß. Darüber hinaus moduliert das Endothel die lokale Hämostase (Blutgerinnung) und indirekt das lokale Milieu der Gefäßwand. Hierbei spielen Freisetzung und Bioverfügbarkeit von NO eine ganz zentrale Rolle [1].

Endotheliale Aktivierung

Physiologische Stimuli wie Blutfluß, Katecholamine oder Blutplättchenprodukte veranlassen das Endothel, vasoaktive Substanzen zu produzieren, von denen die wichtigste das Stickstoffmonoxid (NO) ist. Physiologisch bedeutsam sind insbesondere die Scherkräfte des vorbeifließenden Blutes – wie z. B. bei einem Blutflußanstieg unter körperlicher Belastung –, auf die das Endothel quasi als „Mechanotransducer“ mit der Bildung von NO reagiert, das nach abluminal sezerniert wird und dort eine Dilatation der glatten Muskelzellen und damit eine Vasodilatation bewirkt, um die Scherkräfte wieder zu normalisieren.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie z. B. die Hypercholesterinämie, beeinträchtigen die NO-Bioaktivität, indem sie zum einen die Synthese von NO reduzieren, zum anderen mit einer exzessiven Bildung von Sauerstoffradikalen assoziiert sind, was wiederum endothelial gebildetes NO rasch inaktiviert. Dieses Redoxungleichgewicht (weniger NO, mehr Radikale) limitiert jedoch nicht nur die endothelabhängige Dilatation von Gefäßen, sondern induziert weitere aktive Prozesse im Endothel. Im Rahmen dieser „endothelialen Aktivie-

rung“ werden Botenstoffe und Adhäsionsmoleküle im Endothel gebildet, die Monozyten anlocken und dazu veranlassen, in die Gefäßwand einzuwandern (Abb. 1) und sich in Makrophagen umzuwandeln. Diese initialen Prozesse sind Ausgangspunkt für die weitere Progression der Atherosklerose, die über Jahrzehnte bis zur stenosierenden oder rupturierenden Plaque fortschreiten kann.

Vaskuläres Milieu

Über die endotheliale Aktivierung wird eine inflammatorische Kaskade in Gang gesetzt, welche Proliferationsprozesse und Apoptose (den programmierten Zelltod) in der Gefäßwand beeinflusst [2, 3]. Demnach wird die Atherosklerose heute auch als chronisch inflammatorische Erkrankung gesehen. Im Lauf dieses Prozesses breitet sich der oxidative Streß vom Endothel auf die gesamte Gefäßwand aus; aktivierte Makrophagen produzieren Sauerstoffradikale an der Plaqueschulter, was wiederum Metalloproteinasen aktiviert, die das Kollagen der die Plaque schützenden Deckplatte degradieren. Hierdurch verändert sich die Qualität der Plaque, die von der stabilen in eine instabile und damit rupturgefährdete Plaque übergeht.

Regenerative Kapazität

Neben der Plaqueruptur kommt es beim akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris oder Myokardinfarkt) sehr häufig zu einer Verletzung und zum Absterben von Endothelzellen, woraus eine prothrombotische Gefäßoberfläche resultiert. Bisher ist man davon ausgegangen, daß noch intakte mature Endothelzellen vom Rand in den Defekt einwandern, um ihn zu decken. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, daß an dieser Regeneration wahrscheinlich zu einem beträchtlichen Teil sogenannte endotheliale Progenitorzellen (EPC) beteiligt sind. Es handelt sich hierbei um adulte Vorläuferzellen, die aus dem Knochenmark in das Blut abgegeben werden und aus der Zirkulation an die Stellen, an denen sie benö-

Aus der Abteilung für Kardiologie, Medizinische Klinik IV, J.-W.-Goethe-Universität, Frankfurt/M., Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Martina B. Britten, Medizinische Klinik IV, Abteilung für Kardiologie, J.-W.-Goethe-Universität, D-60590 Frankfurt/M., Theodor-Stern-Kai 7; E-Mail: martina_britten@yahoo.com

tigt werden, einwandern können. Derzeit wird untersucht, inwieweit eine Störung dieser endothelialen Progenitorzellen oder der Knochenmarkfunktion an der Pathogenese der Atherosklerose beteiligt sind (Abb. 2). Erste Daten weisen darauf hin, daß die EPC bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren reduziert sind [4] und die Anzahl der EPCs mit der Integrität der endothelabhängigen Vasodilatation positiv korreliert [5].

Messung der endothelialen Dysfunktion

Klassischerweise wird die „endotheliale Dysfunktion“ als Störung der Vasotonusregulation aufgefaßt, die allerdings nur einen Aspekt der „endothelialen Aktivierung“ repräsentiert. Die Messung der endothelialen Dysfunktion kann entweder durch Erfassung der flußabhängigen Dilatation mittels Ultraschalls (z. B. A. brachialis) oder durch die Unterarmplethysmographie nach intraarterieller Infusion endothelialer Testsubstanzen erfolgen. Wesentlich invasiver sind die direkten koronaren Testverfahren, wie die intrakoronare Dopplerflußmessung sowie die quantitative Angiographie der Koronargefäße im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung.

■ Klinische Relevanz der Endotheldysfunktion

Myokardischämie

Die eingeschränkte Möglichkeit zur Vasodilatation, wie sie bei einer Endotheldysfunktion vorliegt, kann auch bei geringer Atherosklerose an Wichtigkeit gewinnen, wenn man sich vor Augen führt, daß der Flußwiderstand von der 4. Potenz des Gefäßradius abhängt. Darüber hinaus führen viele physiologische Stimuli, welche normalerweise eine endothelvermittelte Vasodilatation bewirken (z. B. Katecholamine, Serotonin aus Thrombozyten), bei einer Dysfunktion/Ausfall der endothelialen Vasodilatation zu einer paradoxen Vasokonstriktion durch einen direkten konstringierenden Effekt auf die glatten Muskelzellen. Eine hämodynamisch noch nicht relevante Stenose kann somit bei zusätzlich auftretender paradoxer Vasokonstriktion den Blutfluß signifikant einschränken und so zur Myokardischämie führen. Diese paradoxen vasokonstriktiven Effekte treten insbesondere bei sympathischer Erregung auf (z. B. körperliche Anstrengung), bei psychi-

ischem Streß und bei Kälteexposition, die wiederum auch klassische klinische Auslöser von Angina-pectoris-Anfällen sind.

Progression der Atherosklerose

Hinweise auf die physiologische Relevanz einer intakten endothelialen NO-Bioaktivität für die Entstehung der Atherosklerose kommen aus experimentellen Untersuchungen an Knock-out-Mäusen, die nicht mehr über die NO-Synthase-III, das Enzym, das für die NO-Bildung verantwortlich ist, verfügen. Diese zeigen im Vergleich mit Wildtyp-Mäusen eine verstärkte intimale Proliferationsreaktion als Antwort auf externe mechanische Reizung der Gefäßwand. Zudem wird der vaskuläre Remodellingprozeß gestört [6]. Dieser Remodellingprozeß entsteht bei gesundem Endothel durch scherkraftvermittelte NO-Freisetzung an der ins Lumen ragenden, neu entstehenden Plaque, wodurch nicht nur eine funktionelle Vasodilatation erfolgt, sondern auch lokale strukturelle Prozesse mit „Wachstum“ der Gefäßwand nach außen verbunden sind. Dies führt letztlich zum Lumenerhalt und wirkt dem lumen-einengenden Plaquewachstum entgegen.

Akute koronare Syndrome

Das akute Koronarsyndrom hat großen Einfluß auf die Prognose des Patienten, denn es kann zu plötzlichem Herztod oder Myokardinfarkt mit der Folge einer Herzinsuffizienz führen. Das akute Koronarsyndrom ist durch die triggerabhängige Ruptur einer vulnerablen Plaque charakterisiert. Das thrombogene Material des Plaquekerns führt nach Kontakt mit dem Blutfluß zur Thrombozytenaktivierung und somit zur Bildung eines Plättchenthrombus. Dessen Größe und damit das Ausmaß der akuten Blutflußkompromittierung beeinflussen den Verlauf des weiteren klinischen Geschehens [7, 8]. Bei diesen Vorgängen spielt die Aktivierung des Endothels eine wichtige Rolle:

1. Wie bereits beschrieben, mediiert der oxidative Streß einen inflammatorischen Prozeß in der Plaque, welcher z. B. durch Aktivierung von Makrophagen und Metalloproteinasen, die fibröse Kappe der Plaques degradiert [9]. Daß die Entzündung in der Gefäßwand eng mit der Endothelfunktion verbunden ist, konnte in klinischen Untersuchungen gezeigt

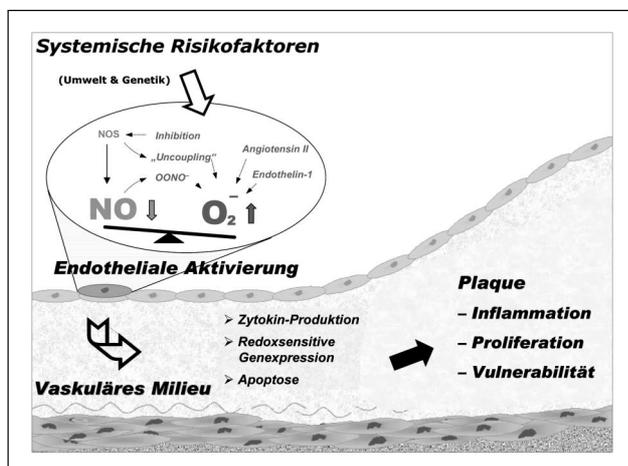


Abbildung 1: Die endotheliale Aktivierung moduliert das vaskuläre Milieu

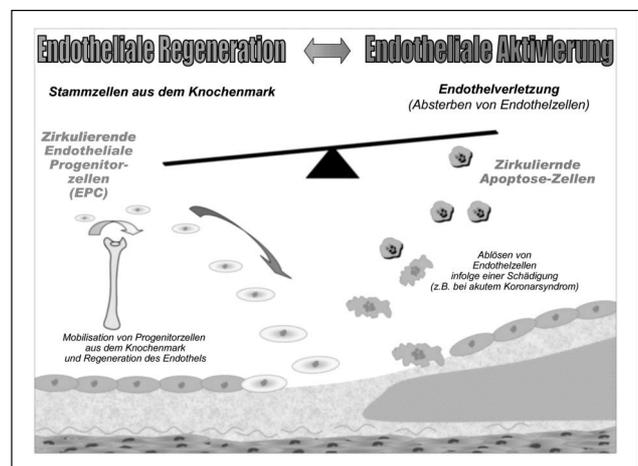


Abbildung 2: Endotheliale Vorläuferzellen regenerieren vaskuläre Endothelschäden

- werden. Erhöhte CRP-Werte, ein Maß für die systemische Inflammation und die Aktivität der koronaren Herzerkrankung, gehen mit einer gestörten endothelabhängigen Vasodilatation einher [10], was darauf hinweist, daß die endothelial medierte Vasodilatation ein Surrogatparameter für die inflammatorische Aktivität der vulnerablen Plaques ist.
2. Eine lokale paradoxe Vasokonstriktion infolge einer Endotheldysfunktion kann als Trigger zur Plaqueruptur führen [11].
 3. Nach Ruptur der Plaque mit Exposition ihres Inhalts in die Blutstrombahn vermittelt gesundes Endothel antithrombotische Wirkungen. Das intakte Endothel kann über Prostacyclin und NO, die beide antiaggregatorisch wirken [12], der Ausbildung des Plättchenthrombus, hervorgerufen durch Serotonin, freiliegendes Kollagen und von-Willebrand-Faktor, entgegenwirken. Endotheliales NO hemmt zusätzlich die Plättchenadhäsion an die Gefäßwand [13]. Weiterhin wird über die Freisetzung von t-PA das aktivierte plasmatische Gerinnungssystem gehemmt. Verliert das Endothel diese antithrombotischen Eigenschaften, aggraviert dies den klinischen Verlauf der Ereignisse und kann somit das klinische Ausmaß des Geschehens entscheidend beeinflussen. Im Rahmen der endothelialen Aktivierung ist jedoch nicht nur die gerinnungshemmende Wirkung reduziert, vielmehr besitzt ein aktiviertes Endothel eine prothrombotische Oberfläche (z. B. Adhäsionsmoleküle oder C-reaktives Protein im Endothel, welches Tissue factor induziert). Im Rahmen der Aggravation dieser inflammatorischen Prozesse besteht auch systemisch eine Gerinnungsaktivierung.

Klinische Evidenz

Verschiedene Arbeitsgruppen haben zwischenzeitlich den Zusammenhang zwischen einer endothelialen Dysfunktion und kardiovaskulären Ereignissen belegt [14–17]. Unsere Arbeitsgruppe hat bei 147 Patienten ein bis zu 10jähriges Follow-up nach endothelialer Funktionstestung der epikardialen Gefäße durchgeführt. Hierbei zeigte sich, daß der klinische Verlauf, das heißt das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, wie instabile Angina, Myokardinfarkt oder Revaskularisation, Schlaganfall oder plötzlicher Herztod, bei Patienten mit eingeschränkter Endothelfunktion signifikant erhöht war. Patienten mit eingeschränkter Vasodilatation auf Acetylcholin, dem Nachweis einer eingeschränkten endothelialen Integrität, hatten eine schlechtere Prognose als Patienten mit erhaltener Vasodilatation der epikardialen Gefäße. Dabei war die endotheliale Dysfunktion ein unabhängiger Index für die kardiovaskuläre Langzeitprognose, der die schädigenden Einflüsse der bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren integrierte [17].

Statine und ACE-Hemmer sind Substanzen, die die endotheliale Dysfunktion verbessern. Zudem konnte in großen klinischen Studien gezeigt werden, daß gerade diese Substanzen, in der klinischen Sekundärprävention angewandt, den Patienten einen Überlebensvorteil bringen [18, 19]. Dies kann ein Hinweis darauf sein, daß die Endothelfunktionsverbesserung der Schlüssel zur Prognoseverbesserung bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist. Allerdings genügt eine alleinige Verbesserung der Endothelfunktion nicht, wie die Studien mit einer postmenopausalen Estrogentherapie zeigen [20]. Bei Estrogenen wird die günstige Wirkung auf die Endothelfunktion möglicherweise durch zusätzliche proinflammatorische Wirkungen von Estrogenen antagonisiert [21].

Literatur

1. Schachinger V, Zeiher AM. Prognostic implications of endothelial dysfunction: does it mean anything? *Coron Artery Dis* 2001; 12: 435–43.
2. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066–71.
3. Zeiher AM. Endothelial vasodilator dysfunction: pathogenetic link to myocardial ischaemia or epiphenomenon? *Lancet* 1996; 348 (Suppl 1): S10–S12.
4. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* 2001; 89: E1–E7.
5. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348: 593–600.
6. Moroi M, Zhang L, Yasuda T, Virmani R, Gold HK, Fishman MC, Huang PL. Interaction of genetic deficiency of endothelial nitric oxide, gender, and pregnancy in vascular response to injury in mice. *J Clin Invest* 1998; 101: 1225–32.
7. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–71.
8. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992; 326: 310–8.
9. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488–96.
10. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1000–6.
11. Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1994; 90: 5–11.
12. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1987; 92: 639–46.
13. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 1987; 2: 1057–8.
14. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948–54.
15. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673–8.
16. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 653–8.
17. Schachinger 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.
18. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
19. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207–13.
20. Hullely S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 605–13.
21. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 713–6.

