

## 28.5 Nerval vermittelte Durchblutungsregulation

### Gefäßtonus

! Für den Ruhetonus der Gefäße sind der basale und der neurogene Tonus maßgebend.

**Definition.** Die aktiv gehaltene Spannung, die in einem Gefäßsegment isometrisch von der glatten Muskulatur entwickelt wird, bezeichnet man als **Gefäßtonus**. Diese Spannung steht im Gleichgewicht mit der aufdehnenden Kraft, die durch den Blutdruck geliefert wird [s. Gl. (8)]. Neben dieser Haltefunktion besitzt die glatte Gefäßmuskulatur durch ihre kontraktile Aktivität die Funktion eines Stellglieds für die Durchblutungsregulation.

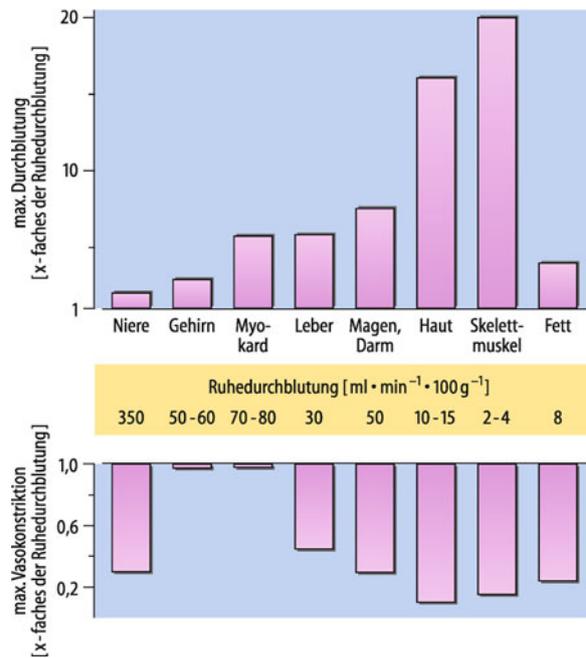
Normalerweise stehen Blutgefäße ständig unter einem bestimmten Tonus, d. h. es ist immer eine gewisse Vasokonstriktion vorhanden, die man als **Ruhetonus** bezeichnet. Dieser Ruhetonus setzt sich aus zwei Komponenten zusammen.

- Die Grundkomponente ist der **basale Tonus (Basistonus)**, der durch lokale Einflüsse zustande kommt, die ihren Ursprung in der Gefäßwand selbst oder in der unmittelbaren Umgebung haben.
- Dieser Basistonus wird in nahezu allen Organstromgebieten (Ausnahme: Plazenta und Umbilikalgefäße) durch vasokonstriktorisch wirksame Impulse **sympathisch-adrenerger Nervenfasern** (► Kap. 20.2), welche die Blutgefäße umgeben, verstärkt. So findet sich in den verschiedenen Organen immer ein unterschiedlich stark ausgeprägter **nerval vermittelter Tonus**.

Organe mit ständig hohen, aber sich nur relativ gering ändernden Durchblutungsanforderungen (z. B. Gehirn und Niere) zeigen nur einen sehr schwachen sympathisch-adrenerg vermittelten Gefäßtonus, Gefäßgebiete mit stark wechselnden Durchblutungsanforderungen (Skelettmuskulatur, Gastrointestinaltrakt, Leber und Haut) hingegen weisen einen deutlichen sympathischen Ruhetonus auf. Auch der Basistonus ist in den einzelnen Organstromgebieten verschieden stark ausgeprägt. Er ist niedrig in den Hautgefäßen und im Splanchnikusgebiet, höher in der Skelettmuskulatur und besonders hoch im Gehirn.

**Größe der Durchblutung.** Die jeweilige **Ruhedurchblutung** eines einzelnen Organs ergibt sich grundsätzlich aus dem Strömungswiderstand des Organs, der zum einen von der speziellen Gefäßarchitektur, zum anderen von der Höhe des Ruhetonus bestimmt wird. Die Höhe des Ruhetonus ist dabei entscheidend für das Ausmaß der maximal möglichen Durchblutungssteigerung: je höher der Gefäßtonus, d. h. die »Vorkontraktion«, desto größer das vasodilatatorische Potenzial.

In den einzelnen Organkreisläufen sind die maximal möglichen Durchblutungssteigerungen verschieden stark ausgeprägt (► Abb. 28.19). Hierbei treten in den Gefäßgebieten mit stark wechselnden funktionellen Anforderungen die relativ größten Durchblutungsänderungen auf. Demgegenüber wird die Durchblutung von lebenswichtigen Organen wie Gehirn und Nieren mit ständig hohen, aber weniger stark wechselnden Anforder-



► **Abb. 28.19.** Durchblutungswerte in den verschiedenen Organen unter Ruhebedingungen, sowie bei maximaler Vasodilatation bzw. Vasokonstriktion. Die Werte beziehen sich auf einen erwachsenen Menschen mit 70 kg Körpergewicht. Eine gleichzeitige maximale Durchblutung aller Organstromgebiete würde ein Herzzeitvolumen von 40 l/min erfordern. Dies überschreitet bei weitem die Auswurfleistung des Herzens

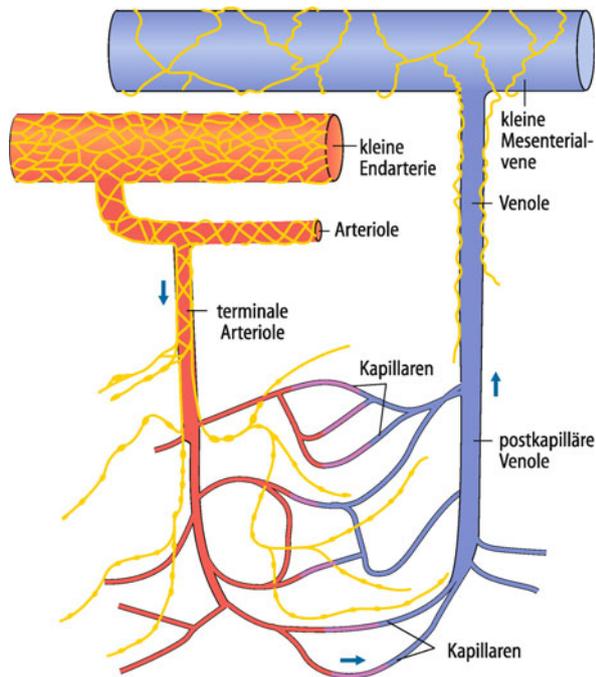
rungen durch spezielle Regulationsmechanismen weitgehend konstant gehalten.

### Sympathisch-adrenerge vasokonstriktorische Fasern

! Die vasomotorische Steuerung erfolgt überwiegend durch sympathisch-adrenerge vasokonstriktorische Neurone.

Die sympathischen Fasern, welche die Blutgefäße innervieren, verlaufen in den arteriellen Gefäßen an der Grenze zwischen Adventitia und Media. In den Venen durchsetzen die Fasern auch die tieferen Schichten der Media. Die **Innervationsdichte** nimmt in der Regel zu den Kapillaren hin ab und ist auf der venösen Seite deutlich schwächer als in den arteriellen Gefäßen (► Abb. 28.20). Die terminalen Nervenfasern weisen zahlreiche **Varikositäten** (Erweiterungen) auf, die mit der Plasmamembran der glatten Gefäßmuskulatur **variable synapsenähnliche Strukturen** ausbilden (► Kap. 20.1).

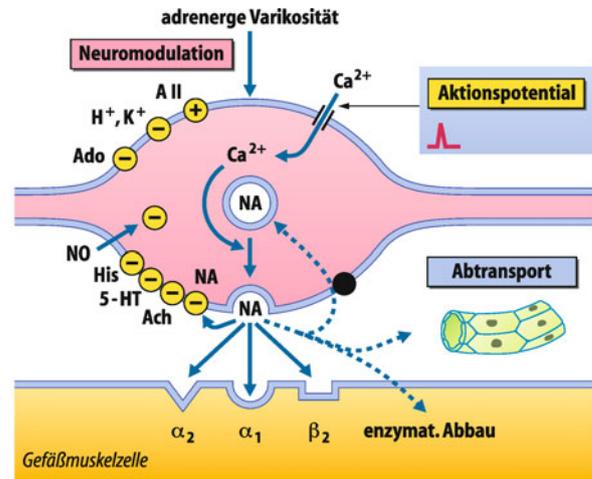
Annähernd 80% des während der Erregung eines Vasokonstriktorneurons freigesetzten **Noradrenalins** wird wieder aktiv in die Varikositäten aufgenommen. Der Rest wird in den glatten Muskelzellen durch die Katechol-O-methyltransferase und die Monoaminoxidase abgebaut oder über das Kapillarblut abtransportiert. Bei verstärkter sympathischer Aktivität steigt daher der ins Kapillarblut diffundierte Anteil an, sodass die **Plasmakonzentration von Noradrenalin** als ein indirektes Maß der efferenten sympathischen Impulsaktivität genommen werden kann. So finden sich bei starker körperlicher Arbeit als Aus-



**Abb. 28.20. Verteilung und Innervationsdichte der sympathisch-adrenergen Nervengeflechte in der Mesenterialstrombahn der Ratte.** Bis hinein in die terminalen Arteriolen ist der arterielle Schenkel des Gefäßsystems von einem dichten sympathischen Nervengeflecht umgeben. Dieses findet sich, wenn auch mit geringerer Dichte, auch auf der venösen Seite. Über die Freisetzung von Noradrenalin aus Varikositäten dieses Plexus werden die Blutgefäße neural tonisiert

druck einer verstärkten sympathischen Aktivierung Anstiege der Noradrenalin-Konzentration im Plasma um das 10- bis 20-fache des Ruhewertes.

Die Entladungsfrequenz der sympathisch-konstriktorischen Fasern beträgt in Ruhe 1–2 Impulse/s und führt bereits bei



**Abb. 28.21. Präsynaptische Modulation der Noradrenalinfreisetzung sowie Mechanismen der Noradrenalinaktivierung in der Gefäßwand.** NA Noradrenalin; Ach Azetylcholin; 5-HT Serotonin; His Histamin; Ado Adenosin; AII Angiotensin II; NO Stickstoffmonoxid;  $\alpha_1$   $\alpha_1$ -Adrenozeptor;  $\alpha_2$   $\alpha_2$ -Adrenozeptor;  $\beta_2$   $\beta_2$ -Adrenozeptor; – Hemmung; + Förderung der Noradrenalinfreisetzung

8–10 Impulsen/s zu maximaler Vasokonstriktion. Die Menge an Noradrenalin, die aus den Vesikeln freigesetzt wird, hängt dabei nicht nur von der Frequenz der Aktionspotenziale ab, sondern wird auch durch eine Reihe von Substanzen sowie lokalchemischen Einflüssen erheblich moduliert (Abb. 28.21). So hemmt Noradrenalin selbst über präsynaptische  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren seine weitere Freisetzung. Inhibitorisch wirksam sind des Weiteren  $H^+$ -Ionen,  $K^+$ -Ionen, Adenosin, Azetylcholin, Histamin, Serotonin und Prostaglandin  $E_1$ . Angiotensin II hingegen fördert die Noradrenalinfreisetzung aus den Vesikeln und erhöht die Syntheserate dieses Vasokonstriktors (Kap. 20.3 und 28.7).

## 28.7. Raynaud-Syndrom

**Symptome.** Das Raynaud-Syndrom stellt eine relativ häufige funktionelle Durchblutungsstörung dar (3% der Bevölkerung), die häufiger junge Frauen betrifft (60–80% der Fälle). Hierbei kommt es zu anfallsartigen Spasmen der Finger- oder Zehenarterien mit schmerzhafter Unterbrechung der Durchblutung. Das Syndrom ist klinisch mit Migräneattacken, Prinzmetal-Angina (Koronarspasmen) und pulmonaler Hypertonie assoziiert. Ein klassischer Raynaud-Anfall, der wenige Minuten bis mehrere Stunden andauern kann, zeigt einen phasenartigen Verlauf, bei dem es zu charakteristischen Hautverfärbungen kommt (Trikolore):

- Initiale **Blässe** als Folge der gedrosselten Durchblutung, gefolgt von
- **Zyanose** (bläuliche Verfärbung) durch desoxygeniertes Blut in den dilatierten, hypoxischen Gefäßen der Haut,
- **Rötung** als Folge der reaktiven Hyperämie.

**Primäres und sekundäres Raynaud-Syndrom.** Man unterscheidet zwei Formen des Raynaud-Syndroms:

- Beim **primären Raynaud-Syndrom** treten diese arteriellen Spasmen nach Kälteexposition oder emotionaler Belastung auf.
- Das etwas seltenere **sekundäre Raynaud-Phänomen** tritt als Begleiterscheinung teilweise sehr unterschiedlicher Grunderkrankungen, wie Kollagenosen (insbesondere Sklerodermie), Vaskulitiden oder lokalen degenerativen Prozessen (Vibrationsschäden, Karpaltunnelsyndrom, Sudeck-Dystrophie) auf. Ein sekundäres Raynaud-Phänomen kann darüber hinaus durch vasoaktive Pharmaka ausgelöst werden, wie Mutterkornalkaloide (Ergotamin), abschwellende Nasentropfen, Nikotin und  $\beta$ -adrenerge Blocker. Da sie die Symptomatik verschlechtern können, sind diese Pharmaka auch beim primären Raynaud-Syndrom kontraindiziert.

**Ursachen.** Der Pathomechanismus, der für diese überschießenden vasokonstriktorisches Reaktionen verantwortlich ist, ist noch weitgehend unklar. Zweifellos spielt aber eine veränderte endotheliale Autakoidproduktion im Zusammenwirken mit einer erhöhten glattmuskulären Reaktivität eine wesentliche Rolle.

**Therapie.** Die Therapie des primären Raynaud-Syndroms kann bei fehlender Ätiologie nur symptomatisch sein: Neben  $Ca^{2+}$ -Antagonisten (Nifedipin) kommen  $\alpha$ -adrenerge Blocker (Prazosin) zum Einsatz. Die Therapie des sekundären Raynaud-Phänomens konzentriert sich neben einer symptomatischen Therapie auf die Behandlung der Grunderkrankung.

## Sympathikogene Durchblutungsregulation

! Die tonische Aktivität der sympathisch-konstriktorisches Fasern bestimmt zu wesentlichen Teilen den peripheren Widerstand in den verschiedenen Organen.

**Bedeutung für den Gesamtkreislauf.** Die Applikation von ganglienblockierenden Pharmaka oder komplette Spinalanästhesie führt zu einer massiven Vasodilatation und einem Abfall des mittleren Blutdrucks auf 50–60 mmHg.

Auch nach operativer Durchtrennung von sympathischen Nerven (**Sympathektomie**) tritt in den denervierten Gebieten eine Vasodilatation auf, wobei die neue Gefäßweite vornehmlich vom Basistonus bestimmt wird. Einige Tage nach der Sympathektomie beginnt jedoch der Tonus wieder anzusteigen und kann nach einigen Wochen praktisch wieder die ursprünglichen Werte erreichen, obwohl eine Regeneration der Fasern noch nicht erfolgt ist. Dieser Effekt beruht auf einer Zunahme des basalen Tonus und entsteht wahrscheinlich durch eine nach der Denervierung entstehende Hypersensibilität der Gefäßmuskulatur gegenüber Katecholaminen und anderen lokal produzierten oder zirkulierenden vasoaktiven Stoffen mit entsprechenden Steigerungen der muskulären Spontanaktivität.

Eine **Vasodilatation**, ausgelöst durch Absenkung der tonischen Aktivität der sympathisch-konstriktorisches Fasern, stellt des Weiteren einen wesentlichen **Teil des Barorezeptorenreflexes** (► Abschn. 28.9) dar, mit dem der Organismus kurzfristig den arteriellen Blutdruck stabilisiert. Auch die Steigerung der Hautdurchblutung im Dienste der **Thermoregulation** (► Kap. 39.4) ist ein Beispiel für eine Vasodilatation, die durch eine Abnahme der sympathisch-adrenergen vasokonstriktorisches Aktivität ausgelöst wird.

**Bedeutung für die verschiedenen Organe.** Ein Anstieg der Aktivität der sympathisch-konstriktorisches Nerven löst in dem betroffenen Organstromgebiet eine Reihe kurz- bis mittelfristigen Wirkungen aus. Die nerval vermittelte Konstriktion der terminalen Arterien und Arteriolen führt zu einer Erhöhung des regionalen Strömungswiderstandes und damit zu einer **Abnahme der Durchblutung**. Dies lässt sich an der Haut und der Skelettmuskulatur am deutlichsten demonstrieren, weniger ausge-

prägt, aber doch effektiv an den Nieren und der Intestinalstrombahn, während im Koronarsystem, im Gehirn und in der Lunge bei Aktivierung sympathisch-adrenerger Neurone keine physiologisch relevanten Durchblutungsänderungen wahrnehmbar sind (► Abb. 28.19).

Eine starke Vasokonstriktion in präkapillären Widerstandsgefäßen kann des Weiteren über die Erniedrigung des Kapillardrucks zu beträchtlichen **Verschiebungen von Flüssigkeit** aus dem extravasalen in den intravasalen Raum führen, insbesondere in Geweben mit einem hohen interstitiellen Flüssigkeitsdepot (z. B. Skelettmuskel).

## Nerval vermittelte Vasodilatationen

! Eine Vasodilatation kann durch Aktivierung parasympathisch-cholinergischer Neurone sowie über den Axonreflex ausgelöst werden.

**Parasympathisch-cholinerge vasodilatatorische Fasern.** Im Gegensatz zu den sympathisch-adrenergen Nerven zeigen die cholinergischen Fasern keine tonische Grundaktivität. Eine funktionell bedeutsame parasympathisch-cholinerge Innervation von Gefäßen ist bisher nur an den **Genitalorganen**, an den kleinen **Piaarterien** des Gehirns und den **Koronararterien** nachgewiesen.

■■■ Die in Speicheldrüsen sowie den Drüsen des Gastrointestinaltraktes durch Reizung parasympathisch-cholinergischer Fasern ausgelöste Dilatation ist durch Stickstoffmonoxid (NO) vermittelt (wahrscheinlich identisch mit dem sog. **nichtadrenergen, nichtcholinergen (NANC-)Transmitter**). So führt Stimulation der postganglionären parasympathischen Fasern zur Bildung und Freisetzung von NO aus den terminalen Nervenendigungen. Die für die **Erektion** des Penis entscheidende arteriöle Dilatation u. a. der Aa. helicinae am Eingang der Corpora cavernosa wird vollständig über **NO kontrolliert**.

**Axonreflex.** Bei mechanischer oder chemischer Reizung der Haut, z. B. im Rahmen von Verletzungen, können lokale vasodilatatorische Reaktionen auftreten, die durch Reizung **afferenter nozizeptiver C-Fasern** ausgelöst werden (► Kap. 15.2). Dabei werden vor allem die beiden Neuropeptide, **Substanz P** und das **calcitonin-gene related peptide (CGRP)** ausgeschüttet. Der Axonreflex spielt eine wichtige Rolle für die Ausbildung einer initialen Hyperämie (Erythembildung) und Hyperpermeabilität (Ödembildung) nach Gewebereizung.

### In Kürze

#### Nerval vermittelte Durchblutungsregulation

Blutgefäße stehen ständig unter einem bestimmten Tonus, den man als **Ruhtonus** bezeichnet. Dieser setzt sich aus dem Basaltonus und dem nerval (**sympathisch-adrenerg**) vermittelten Tonus zusammen.

#### Sympathisch-adrenerg vermittelte Durchblutungsregulation

Die Ruhedurchblutung der einzelnen Organstromgebiete variiert. Das aus den Varikositäten der sympathischen Nervenendigungen freigesetzte Noradrenalin wird zu annä-



hernd 80% wieder aktiv aufgenommen, der Rest enzymatisch abgebaut oder mit dem Kapillarblut abtransportiert. Die sympathisch ausgelöste Konstriktion der kleinen terminalen Arterien und Arteriolen ist besonders stark in der Haut und Skelettmuskulatur, weniger stark in den Nieren und am Intestinaltrakt ausgeprägt, während im Myokard, im Gehirn und in der Lunge bei Sympathikusaktivierung keine wesentliche Durchblutungsänderung eintritt.

#### Vasodilatatorische Nerven

Parasympathische cholinerge Fasern senken den Tonus der Genitalgefäße, Piaarterien und Koronararterien. Die durch Aktivierung dieser Fasern ausgelöste Dilatation kommt überwiegend auf indirektem Wege, durch Bildung und Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) aus den terminalen Nervenendigungen, zustande. So wird die für die Erektion des Penis entscheidende Dilatation der Arteriolen der Corpora cavernosa vollständig über NO kontrolliert.

## 28.6 Komponenten des basalen Gefäßtonus

### Basaler Gefäßtonus

! Das Ruhemembranpotenzial glatter Muskelzellen liegt mit  $-40$  bis  $-60$  mV nahe an der Schwelle der spannungsabhängigen  $Ca^{2+}$ -Kanäle. Änderungen des Ruhemembranpotenzials beeinflussen daher maßgeblich die intrazelluläre  $Ca^{2+}$ -Kontraktion und somit den Kontraktionszustand.

**$Ca^{2+}$ -Konzentration und basaler Gefäßtonus.** Der basale Gefäßtonus setzt sich zusammen aus dem myogenen Tonus und der durch Gewebemetabolite ausgelösten Aktivität der glatten Gefäßmuskelzellen. Aufgrund der Abhängigkeit der Myosinleichtkettenkinase von  $Ca^{2+}$ -Calmodulin hat die intrazelluläre  $Ca^{2+}$ -Konzentration einen wichtigen Einfluss auf den Kontraktionszustand von Blutgefäßen. Das Membranpotenzial von glatten Muskelzellen liegt mit  $-40$  bis  $-60$  mV nahe am Schwellenpotenzial **spannungsabhängiger  $Ca^{2+}$ -Kanäle** (VOCC), weshalb es einen bedeutenden Einfluss auf den  $Ca^{2+}$ -Einstrom und somit auch auf die intrazelluläre  $Ca^{2+}$ -Konzentration hat. Änderungen des Membranpotenzials, wie sie u. a. durch Öffnung von  **$K^+$ -Kanälen** hervorgerufen werden, schlagen sich somit direkt in einer  $Ca^{2+}$ -vermittelten Änderung des Tonus der glatten Gefäßmuskulatur nieder. Neben dem Membranpotenzial wird die intrazelluläre  $Ca^{2+}$ -Konzentration durch  $Ca^{2+}$ -Einstrom über rezeptoraktivierte Kationenkanäle und die agonistenstimulierte  $Ca^{2+}$ -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum beeinflusst. Verschiedene Faktoren, die den basalen Gefäßtonus modulieren, beeinflussen darüber hinaus die  $Ca^{2+}$ -Sensitivität, ein Prozess der vornehmlich über die Änderung der Aktivität der Myosinleichtkettenphosphatase vermittelt wird (► Kap. 6).

### Myogener Tonus

! An der Ausbildung des basalen Gefäßtonus ist in vielen Gefäßgebieten der myogene Tonus wesentlich beteiligt; er beruht auf der Aktivierung von Kontraktionsmechanismen durch eine druckinduzierte Dehnung der Gefäßwand.

**Mechanismus der myogenen Antwort.** Die Erhöhung des transmuralen Drucks führt in den terminalen Arterien und Arteriolen der meisten Gefäßgebiete zu einer Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur (Bayliss-Effekt; »myogene Antwort«). Durch diese **dehnungsinduzierte Kontraktion**, die den Grundmechanismus für die **Autoregulation der Organdurchblutung** darstellt, kann in vielen Organen, vor allem in den Nieren und im Gehirn, die Durchblutung bei Blutdruckänderungen weitgehend konstant gehalten werden.

Die **myogene Antwort** sorgt bei Orthostase, die mit einer Erhöhung des arteriellen Drucks in den Beingefäßen um 80–90 mmHg einhergeht, für eine weitgehende Konstanthaltung des kapillären Filtrationsdrucks und beugt so der Entstehung von Ödemen vor.

■ ■ ■ **Myogene Antwort.** Die molekularen Mechanismen, die zur Ausbildung der myogenen Antwort beitragen, sind nicht vollständig verstanden. Nach mechanischer Stimulation der Zelle durch Dehnung kommt es zu einer schnellen Depolarisation mit anschließender Öffnung von spannungsabhängigen  $Ca^{2+}$ -Kanälen (VOCC). Bei der folgenden Kontraktion spielen neben dem direkten,  $Ca^{2+}$ -vermittelten Tonusanstieg auch unterschiedliche  $Ca^{2+}$ -sensibilisierende Mechanismen (► Kap.6.7) eine Rolle. Zu diesen gehören u. a. Sphingosin-1-Phosphat, reaktive Sauerstoffspezies und Arachidonsäuremetabolite, wie 20-Hydroxyeicosatetraensäure (20-HETE). Der Mechanosensor, der die initiale Depolarisation auslöst, ist nach wie vor nicht identifiziert. Neben verschiedenen nicht-selektiven Kationenkanälen der TRP-Familie, die teilweise direkt oder indirekt über G-Protein gekoppelte Mechanismen und intrazelluläre Signaltransduktionseignisse aktiviert werden, wurde auch eine Beteiligung anderer Strukturen wie  $K_{2P}$ -Kanälen (TREK-1 und TRAAK), ENaC-Kanälen und  $Cl_{Ca}$ -Kanälen beschrieben.

### Gewebemetabolite

! Eine Reihe von Stoffwechselprodukten, die im Gewebe bereits unter Ruhebedingungen und vermehrt während verstärkter Tätigkeit der Organe anfallen, wirken vasodilatierend.

**Metabolische Vasodilatation.** Das Ausmaß der durch Stoffwechselprodukte ausgelösten Dilatation ist von der Menge der gebildeten Metabolite und diese wiederum von der Stoffwechselrate des jeweiligen Gewebes abhängig. Daher ergibt sich für viele Organe, wie Herz, Skelettmuskel und Gehirn, eine enge, weitgehend **lineare Beziehung** zwischen **Energieumsatz** (gemessen als Sauerstoffverbrauch) und **Durchblutung**.

Grundsätzlich lokal vasodilatatorisch wirken:

- Erhöhung des  $CO_2$ -Partialdrucks bzw. der  $H^+$ -Konzentration,
- Erhöhung der extrazellulären  $K^+$ -Konzentration und der Gewebsosmolarität,
- Herabsetzung des arteriolen  $O_2$ -Partialdrucks (mit Ausnahme der Pulmonalgefäße).

In einigen Organen (Herz, Skelettmuskel, Gehirn) ist das beim zellulären Abbau von ATP gebildete **Adenosin** ein wichtiger metabolischer Vasodilatator. Zum einen hat es über einen  $A_{2A}$ -Adenosinrezeptor an der glatten Gefäßmuskulatur eine direkte relaxierende Wirkung, zum anderen hemmt es die Freisetzung von Noradrenalin aus den präsynaptischen Varikositäten (■ Abb. 28.21).

Die relative Bedeutung dieser Faktoren variiert von Organ zu Organ, wobei prinzipiell mehrere Faktoren gemeinsam mit den nervalen und endothelialen Faktoren (s. unten) den effektiven Gefäßtonus bestimmen.

**Ionale Wirkungen.** Mäßige Erhöhung der extrazellulären  $K^+$ -Konzentrationen bis 12 mmol/l führen über eine **Aktivierung einwärts gleichrichtender  $K^+$ -Kanäle** zu einer Zunahme der  $K^+$ -Leitfähigkeit der glatten Gefäßmuskulatur und damit zu einer Hyperpolarisation. Des Weiteren steigert die Erhöhung der extrazellulären  $K^+$ -Konzentration die Umsatzrate der elektrogenen  $Na^+$ - $K^+$ -Pumpe in der glatten Muskulatur, ein Mechanismus, der ebenfalls eine Membranhyperpolarisation und damit eine Vasodilatation zur Folge hat. **Höhere extrazelluläre  $K^+$ -Konzentrationen** (20 mmol/l) führen jedoch durch die Reduktion des transmembranären  $K^+$ -Gradienten zu einer Membrandepolarisation und damit zu einer Kontraktion.

Die vasodilatierende Wirkung einer  **$H^+$ -Erhöhung**, die sich vor allem deutlich an zerebralen Gefäßen nachweisen lässt, ist ebenfalls durch eine Hyperpolarisation der glatten Muskelzellen und somit den Schluss spannungsabhängiger  $Ca^{2+}$ -Kanäle bedingt.

**Hypoxie.** Die vasodilatierende Wirkung eines erniedrigten arteriellen  $O_2$ -Partialdrucks (Hypoxie) beruht u. a. auf der Freisetzung der Vasodilatoren **Stickstoffmonoxid** (NO) und **Prostazyklin** ( $PGI_2$ ) aus dem Endothel, die bei Absenkung des  $P_{O_2}$  auf  $\leq 50$  mmHg verstärkt gebildet werden. Darüber hinaus wird NO unter hypoxischen Bedingungen hämoglobinkatalysiert aus Nitrit oder aus S-nitrosierten Proteinen freigesetzt. Aufgrund der hohen Diffusionsfähigkeit von  $O_2$  kann bereits eine beträchtliche Menge von  $O_2$  durch die Wand der Arteriolen diffundieren. In Organen mit hoher  $O_2$ -Ausschöpfung (Herz, arbeitende Skelettmuskulatur) werden daher in den Arteriolen  $O_2$ -Partialdruckwerte erreicht ( $P_{O_2}$  30–40 mmHg), die zu einer verstärkten Bildung von NO und  $PGI_2$  führen.

## Autakoide

! An der lokalen Regulation des Gefäßtonus bzw. der Durchblutung sind auch sog. Autakoide beteiligt; dies sind körpereigene vasoaktive Substanzen mit parakrinen Wirkungen.

Die Bezeichnung »Autakoid« stellt ein aus dem Griechischen hergeleitetes Kunstwort (griech. »autos« = selbst, »akos« = Heilmittel) dar, unter der man eine Reihe körpereigener, chemisch heterogener, vasoaktiver Substanzen zusammenfasst, die parabzw. autokrine Effekte haben (**Gewebehormone**). Hierzu gehören Histamin, Serotonin, Angiotensin II, Bradykinin, Kallidin, die Gruppe der Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene,

der plättchenaktivierende Faktor (*platelet-activating factor*) und schließlich auch die im Endothel gebildeten vasoaktiven Substanzen. Einige dieser Autakoide spielen jedoch für die Durchblutungsregulation unter physiologischen Bedingungen nur eine untergeordnete Rolle und sind verantwortlich für spezielle lokale Reaktionen während entzündlicher Prozesse und bei der Blutstillung.

**Histamin.** Histamin wird aus den Granula der Mastzellen und basophilen Granulozyten bei Gewebeschädigung, Entzündungen und allergischen Reaktionen freigesetzt. Über den  $H_1$ -Rezeptor wirkt Histamin grundsätzlich als Konstriktor von glatten Muskelzellen. In Blutgefäßen kommt es aber über die Stimulation **endothelialer  $H_1$ -Rezeptoren** zur NO-Freisetzung aus dem Endothel und aufgrund der großen Potenz von NO zur **Vasodilatation**. Histamin steigert darüber hinaus die **Kapillarpermeabilität** durch Retraktion der Kapillarendothelzellen. Die **Ödementsteigerung** unter Histamin ist Folge der gesteigerten Kapillarpermeabilität und der erhöhten Durchblutung.

**Serotonin.** Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT) wird aus den Granula von Thrombozyten bei deren Aktivierung sezerniert. Serotonin ist darüber hinaus auch in größeren Mengen in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes (mehr als 90% der gesamten Serotoninmenge des Organismus) sowie im Pinealorgan nachzuweisen. Schließlich ist Serotonin ein Neurotransmitter im ZNS. Die vasomotorischen Effekte von Serotonin sind – ähnlich denen von Azetylcholin, Histamin und ATP – heterogen und abhängig von der Anzahl und Verteilung von 5-HT-Rezeptoren am Endothel und der glatten Gefäßmuskulatur. So lassen sich mit Serotonin an einer Reihe von **Arterien mit intaktem Endothel** bei luminaler Applikation **Dilatationen** auslösen, während Serotonin an **Arterien mit geschädigtem Endothel** bzw. bei Applikation von der adventitiellen Seite über glattmuskuläre Rezeptoren **Kontraktionen** auslöst.

**Eikosanoide.** Eikosanoide sind Derivate der Arachidonsäure (► Kap. 2.6). Hierzu gehören die Prostaglandine, Thromboxane, Leukotriene und die Epoxide der Arachidonsäure. Die meisten Verbindungen dieser Substanzgruppen, die z. T. im Endothel, z. T. auch in der glatten Muskulatur synthetisiert werden, sind vasoaktiv. Das hauptsächlich im Endothel gebildete **Prostaglandin  $I_2$  (Prostazyklin)** führt an nahezu allen Gefäßen zu einer **Dilatation**. Dilatatorisch wirken auch die **Prostaglandine  $E_1$ ,  $E_2$  und  $D_2$** , während **Prostaglandin  $F_{2a}$**  sowie das hauptsächlich in Thrombozyten gebildete **Thromboxan  $A_2$**  **vasokonstriktorisch** wirksam sind.

**Leukotriene ( $A_4$ ,  $B_4$ ,  $C_4$ ,  $D_4$ )** sind wichtige Mediatoren der entzündlichen Reaktion mit großer chemotaktischer Aktivität. Sie sind beteiligt an der Adhäsion von Leukozyten an das Endothel sowie an der Ausbildung endothelialer Lücken in den Venolen (1.000-fach potenter als Histamin). Darüber hinaus sind die Leukotriene  $LTC_4$  und  $LTD_4$  starke Konstriktoren der Gefäß- und Bronchialmuskulatur.

## 28.8. Karzinoidsyndrom

Karzinoide sind die häufigsten Tumoren des neuroendokrinen Systems und kommen meistens im Gastrointestinaltrakt vor. Mehr als die Hälfte aller Karzinoide finden sich im Appendix vermiformis und sind dort fast immer gutartig. Karzinoide des restlichen Verdauungstraktes hingegen metastasieren früh.

Unter dem Begriff **Karzinoidsyndrom** werden klinische Symptome zusammengefasst, die aus der Sekretion humoral aktiver Peptide und biogener Amine aus dem Tumor resultieren und deren wichtigster Vertreter **Serotonin** ist. Zum Karzinoidsyndrom kommt es besonders bei duodenalen und jejunalen Karzinoiden und bei Lebermetastasen.

**Symptome.** Das Syndrom beinhaltet die **Trias** aus **Hautrötung** (*flush*, plötzlich livide Verfärbung von Gesicht, Hals und des thorakalen Bereichs), Steigerung der intestinalen Motilität (**Durchfall**) und **Endokardfibrose**, seltener auch Hypotonie, Bronchospasmus und Teleangiektasien (Erweiterung oberflächlicher Hautgefäße). Hypotonie und *flush* sind Folge der Serotonin-bedingten, endothelabhängigen Vasodilatation, während die Stimulation von Fibroblasten durch Serotonin zur Bindegewebsproduktion (Fibrosierung von Herzklappen und Retroperitoneum) führt.

### In Kürze

#### Komponenten des Basaltonus

Lokal gebildete Faktoren und Mechanismen in der Gefäßwand sind für die Ausbildung eines basalen Gefäßtonus verantwortlich.

Die Erhöhung des transmuralen Drucks führt in terminalen Arterien und Arteriolen zu einer Kontraktion der Gefäßmuskulatur (**Bayliss-Effekt**). Diese myogene Antwort stellt als Grundmechanismus der Autoregulation in vielen Organen eine weitgehende Unabhängigkeit der Durchblutung vom arteriellen Druck sicher. Bei **Stoffwechselsteigerungen** (Zunahme von

$P_{CO_2}$ ,  $[H^+]$ ,  $[K^+]$  und Abnahme von  $P_{O_2}$  sowie verstärktem Anfall von Adenosin) kommt es zu einer Vasodilatation.

Der Gefäßtonus wird dabei über das **Membranpotenzial** der glatten Muskelzellen, welches die intrazelluläre  $Ca^{2+}$ -Konzentration beeinflusst, reguliert.  **$Ca^{2+}$ -sensitisierte Mechanismen** und die rezeptorvermittelte  $Ca^{2+}$ -Freisetzung sowie der Einstrom von  $Ca^{2+}$  über nicht-selektive Kationenkanäle regulieren ebenfalls den basalen Gefäßtonus.

## 28.7 Modulation des Gefäßtonus durch zirkulierende Hormone und vasoaktive Peptide

### Katecholamine

! Die im Blut zirkulierenden Hormone des Nebennierenmarks beeinflussen den Tonus der peripheren Gefäße.

**Plasmaspiegel der Katecholamine.** Die Katecholamine **Adrenalin** und **Noradrenalin** werden im Verhältnis 4:1 aus dem Nebennierenmark sezerniert, während die Konzentration im Plasma hierzu invers sind (Adrenalin : Noradrenalin = ca. 1:5). Der höhere Plasmaspiegel von Noradrenalin ist die Folge des bereits beschriebenen Abtransports von Noradrenalin (*spillage*) von den tonisch aktiven sympathischen Nervenendigungen der Gefäßwand in das Blut (▣ Abb. 28.21).

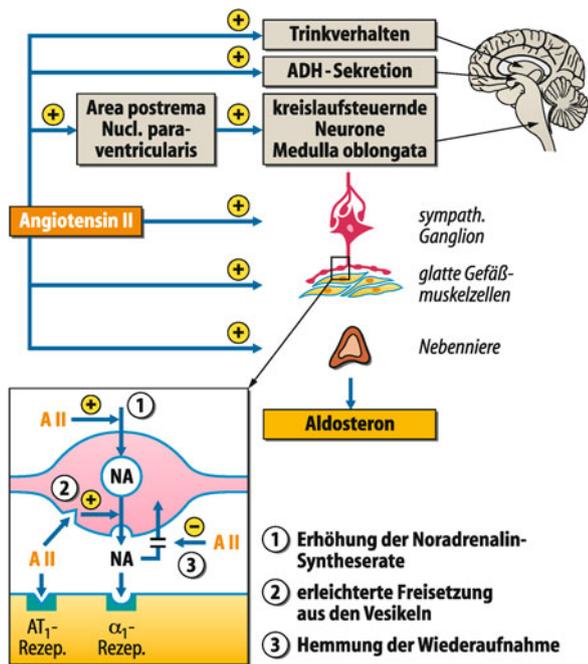
**Adrenalin und Noradrenalin** (► Kap. 20.2) führen bei **hohen Konzentrationen** zu einer **Vasokonstriktion** aller Gefäße. Dies ist bedingt durch die Erregung von  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren an der glatten Muskulatur. Als Ausnahme von der Regel, dass Katecholamine eine Vasokonstriktion induzieren, löst **Adrenalin in niedrigen Konzentrationen** in drei Geweben, nämlich in der Skelettmuskulatur, im Myokard und in der Leber, **Dilatationen** aus. Dies ist durch die reiche Ausstattung dieser Gefäßgebiete mit  $\beta$ -Adrenozeptoren sowie durch die hohe **Affinität von Adrenalin für  $\beta$ -Adrenozeptoren** bedingt. Nach Blockade der  $\beta$ -Adrenozeptoren löst Adrenalin auch in der Skelettmuskulatur über die

$\alpha$ -Adrenozeptoren eine Vasokonstriktion aus. **Noradrenalin** hingegen führt **immer** zu einer **Vasokonstriktion** aufgrund seiner höheren Affinität zu  $\alpha$ -Adrenozeptoren. Da die Skelettmuskulatur mit ca. 20% einen beträchtlichen Anteil des Herzzeitvolumens beansprucht, werden die unterschiedlichen Effekte von Adrenalin und Noradrenalin bei intravenöser Infusion auch an der Gesamtreaktion des Kreislaufs deutlich. So führt intravenöse **Infusion von Noradrenalin** zu einer generalisierten Vasokonstriktion und damit zu einem **Blutdruckanstieg**. Die **Infusion von Adrenalin** hingegen erniedrigt den **peripheren Widerstand** geringfügig, da die Vasodilatation in der Skelettmuskulatur die Vasokonstriktion in den anderen Gefäßgebieten vollständig kompensiert.

### Angiotensin II und Adiuretin

! Zirkulierendes Angiotensin II und Adiuretin sind vor allem unter pathophysiologischen Bedingungen starke Modulatoren des Gefäßtonus.

**Angiotensin II.** Zirkulierendes Angiotensin II kann über eine Reihe von Mechanismen zu einer Erhöhung des Blutdrucks führen (▣ Abb. 28.22), wobei die Verstärkung der sympathisch-adrenergisch vermittelten Vasokonstriktion und somit die Effekte dieses Peptidhormons auf das ZNS von besonderer Bedeutung sind. Die direkte vasokonstriktorische Wirkung von Angiotensin II findet sich im physiologischen Konzentrationsbereich fast ausschließlich in Blutgefäßen der Niere. Somit ist der blut-



■ **Abb. 28.22.** Darstellung der zentralen und peripheren Mechanismen, durch die Angiotensin II das Kreislaufsystem beeinflusst. Neben einer direkten vasokonstriktorischen Komponente hat Angiotensin II (A II), u. a. über Interaktionen mit Noradrenalin (NA) und zentrale Mechanismen indirekte blutdrucksteigernde Eigenschaften

drucksteigernde Effekt von Angiotensin II weitgehend indirekter Natur.

Die Wirkung von Angiotensin II (► Kap. 29.9) erfolgt im Wesentlichen über zwei Rezeptorsubtypen, den **AT<sub>1</sub>-** und den **AT<sub>2</sub>-Rezeptor** (die Subskriptnummern sind nicht zu verwechseln mit den Peptiden, die mit römischen Ziffern bezeichnet werden). Beide Rezeptoren haben eine starke Affinität für Angiotensin II und praktisch keine für Angiotensin I. Antagonisten für den AT<sub>1</sub>-Rezeptor, über den die meisten der kardiovaskulär relevanten Effekte von Angiotensin II vermittelt werden, sind wichtige Therapeutika bei Herz-Kreislaufkrankungen.

■■■ Über den AT<sub>1</sub>-Rezeptor löst Angiotensin II in Konzentrationen, die unterhalb der Schwelle für vasomotorische Reaktionen liegen, trophische Wirkungen aus. So kommt es am Myokard wie auch an Gefäßen im Zusammenwirken mit anderen Wachstumsfaktoren zu einer **Hypertrophie der kontraktilen Zellen** sowie zu einer **verstärkten Synthese von Proteinen der extrazellulären Matrix** (Fibrose). Diese Wirkungen erklären die zentrale Rolle von Angiotensin II in der Pathogenese chronischer kardiovaskulärer Erkrankungen (Hypertonie, Atherosklerose, Herzinsuffizienz).

**Adiuretin (ADH, Vasopressin).** Unter physiologischen Bedingungen und somit bei niedrigen ADH-Plasmakonzentrationen sind die Wirkungen dieses Peptidhormons vornehmlich über den hochaffinen V<sub>2</sub>-Rezeptor des Sammelrohrethels der Niere vermittelt. **Vasokonstriktorische Effekte** von Adiuretin, das auch als Vasopressin (AVP = Arginin-Vasopressin) bezeichnet wird, zeigen sich nur bei **starkem Blutverlust** (hämorrhagischer Schock) und treten somit unter physiologischen Bedingungen nicht auf. Anders als die Blutgefäße des Hochdrucksys-

tems reagieren **Hirn- und Koronargefäße** auf Vasopressin mit einer endothelvermittelten **Vasodilatation**, da Vasopressin in diesen Gefäßen über einen endothelialen V<sub>1</sub>-Rezeptor die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) stimuliert. Dieser Mechanismus trägt bei Blutverlust und hämorrhagischem Schock zur Umverteilung des Herzzeitvolumens zugunsten des Gehirns und Herzens bei.

## Natriuretische Peptide

! Aus den Myozyten der Vorhöfe, dem Endothel und Zellen des ZNS werden Peptide mit vasodilatatorischen und natriuretischen Eigenschaften freigesetzt.

**Familie der natriuretischen Peptide.** Hierzu gehören das atriale natriuretische Peptid (**ANP**, Atriopeptin, A-Typ natriuretisches Peptid; 28 Aminosäuren), das natriuretische Peptid vom B-Typ (**BNP**, *brain natriuretic peptide*, 32 Aminosäuren) sowie das natriuretische Peptid vom C-Typ (**CNP**, 26 Aminosäuren). Das in den distalen Tubuluszellen der Niere gebildete und ins Tubuluslumen sezernierte **Urodilatin** wird den natriuretischen Peptiden vom A-Typ zugeordnet und dürfte als intrarenales, parakrin wirksames Peptid zur Kontrolle der Wasserhomöostase und Natriuresis beitragen.

**Stimulatoren und Rezeptoren.** ANP und BNP werden nach Dehnung der Vorhöfe (Volumenexpansion, Erhöhung des zentralvenösen Drucks) aus den Vorhofmyozyten freigesetzt. Natriuretische Peptide wirken über plasmamembranständige Rezeptoren mit intrazellulärer Guanylylzyklaseaktivität. Eine Steigerung der Plasmaspiegel dieser Hormone führt somit an Zellen mit entsprechendem Rezeptorbesatz zum Anstieg der intrazellulären cGMP-Konzentration. Die **ANP-Freisetzung** bei erhöhten zentralvenösen Drücken bedingt über diesen Mechanismus die Dilatation peripherer Venen und somit eine Blutverlagerung von zentral nach peripher. Eine ANP-vermittelte Vasodilatation der Nierengefäße führt zum Auswaschen des osmotischen Gradienten und trägt so zur Diurese bei. Die Halbwertszeit der natriuretischen Peptide beträgt nur wenige Minuten, da sie durch das Enzym **neutrale Endopeptidase** (NEP) gespalten bzw. über rezeptorvermittelte Aufnahme aus dem Blut geklärt werden.

■■■ Bei chronischer, hämodynamischer Überlastung des Herzens sezerniert auch das ventrikuläre Myokard ANP und BNP, bzw. deren Vorläufer proANP und proBNP. Der Plasmaspiegel von **NT-proBNP**, welches bei der Abspaltung von BNP aus proBNP entsteht und eine lange Plasmahalbwertszeit hat, wird derzeit klinisch als diagnostischer und prognostischer Marker bei **chronischer Herzinsuffizienz** eingesetzt.

CNP ist ein von Endothelzellen sezerniertes Peptid mit potenten vasodilatatorischen Eigenschaften. Im Gegensatz zu ANP und BNP ist CNP nur minimal natriuretisch wirksam und hemmt nicht das Renin-Angiotensin-System. Insgesamt wirkt CNP, das nur sehr niedrige Plasmaspiegel aufweist, mehr auto- und parakrin, während ANP und BNP als zirkulierende Hormone angesehen werden können.

## 28.9. Phäochromozytom

**Pathologie.** Phäochromozytome sind überwiegend gutartige Tumoren (nur etwa 10% der Tumoren sind maligne) des Nebennierenmarks und der sympathischen Ganglien, die vom chromaffinen Gewebe der Neuralleiste abstammen. Die Tumoren produzieren kontinuierlich oder schubweise Adrenalin und Noradrenalin, wobei die klinische Symptomatik der Erkrankung wesentlich von dem Verhältnis der beiden sezernierten Katecholamine bestimmt wird und damit sehr variabel sein kann.

**Symptome.** Bei überwiegender Sekretion von Noradrenalin sind Phäochromozytome eine seltene Ursache der Hypertonie (0,1–0,2% aller Patienten mit arterieller Hypertonie), die bei mehr als der Hälfte der Patienten in einer anfallsartigen Form (paroxysmale Hypertonie) auftritt. Leitsymptome sind Kopfschmerzen, Schwitzen, Herzklopfen und innere Unruhe.

Dominiert die Adrenalinsekretion, so steht die Tachykardie, Gewichtsabnahme und oft ein Diabetes mellitus im Vordergrund. Bei Patienten mit Neurofibromatose (Morbus Recklinghausen) findet sich eine signifikante Häufung (ca. 10%) mit einem Phäochromozytom, ebenso bei der von Hippel-Lindau-Erkrankung (Gendefekt auf Chromosom 3, Hämangioblastom der Netzhaut und des Kleinhirns).

**Diagnose.** Richtungsweisend ist eine autonome Katecholaminüberproduktion, die durch Bestimmung der Katecholamine und deren Abbauprodukte (Vanillinmandelsäure) im Urin nachgewiesen werden kann.

**Therapie.** Primär chirurgisch, nach Vorbereitung der Patienten mit einer Kombination von  $\alpha$ - und  $\beta$ -adrenergen Blockern.

■ ■ ■ **Adrenomedullin.** Humanes Adrenomedullin ist ein aus 52 Aminosäuren bestehendes Peptid, das ursprünglich aus dem Nebennierenmark (NNM) isoliert wurde. Adrenomedullin wird in verschiedenen Zelltypen bzw. Geweben (Herz, Niere, Gehirn) synthetisiert, wobei die wichtigsten Quellen Endothelzellen, glatte Muskelzellen und Mesangialzellen sind. Humorale und mechanische Faktoren stimulieren Synthese und Sekretion von Adrenomedullin, u. a. Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide, Angiotensin II, Zytokine sowie die Wandschubspannung. Aufgrund seiner Homologie zum **calcitonin gene-related peptide** (CGRP) wird ein Teil der zellulären Effekte von Adrenomedullin über den **CGRP-Rezeptor** vermittelt. Zusätzlich existieren jedoch spezifische Rezeptoren, die zu einer Aktivierung der **Adenyllyzyklase** sowie der **Phospholipase C** führen.

Adrenomedullin ist ein potenter Vasodilatator. Seine Wirkung wird dabei über eine verstärkte endotheliale **NO-Produktion** sowie eine direkte, glattmuskulär induzierte cAMP-Erhöhung ausgelöst. In der Niere induziert Adrenomedullin, trotz Abnahme des mittleren Blutdrucks, ausgeprägte **vasodilatatorische** sowie starke **natriuretische** Antworten. Da beim gesunden Menschen die zirkulierenden Plasmaspiegel von Adrenomedullin sehr niedrig sind, kann man in erster Näherung Adrenomedullin als lokales auto- bzw. **parakrin wirkendes vasoaktives Peptid** betrachten. Adrenomedullin ist aber unter pathophysiologischen Bedingungen auch ein zirkulierendes Hormon. So gehen verschiedene kardiorenale Erkrankungen, wie Hypertonie, chronische Herzinsuffizienz, chronisches Nierenversagen, aber auch akute Zustände, wie septischer Schock und Myokardinfarkt mit einer Erhöhung des Adrenomedullinspiegels einher.

### In Kürze

#### Tonusmodulation durch zirkulierende Hormone und vasoaktive Peptide

Zirkulierende Hormone verschiedener endokriner Systeme beeinflussen den Tonus der peripheren Gefäße, wobei Katecholaminen eine besonders große Bedeutung zukommt: Die Plasmaspiegel von **Adrenalin** und **Noradrenalin**, die unter Ruhebedingungen 0,1–0,5 bzw. 0,5–3 nmol/l betragen, steigen bei körperlicher Arbeit bis auf 5 bzw. 10 nmol/l an. Beide Hormone haben, vermittelt über  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren, vasokonstriktorische Effekte. Adrenalin, das auch eine starke Affinität zu  $\beta$ -Adrenozeptoren besitzt, bewirkt allerdings in physiologischen Konzentrationen eine Vasodilatation in der Skelettmuskulatur, im Myokard und in der Leber.

Neben blutdrucksteigernden Effekten, die großenteils über indirekte Mechanismen im ZNS und in der Niere vermittelt sind, hat **Angiotensin II** auch trophische Wirkungen (Proliferation, verstärkte Synthese von Matrixproteinen) in der Gefäßwand.

**Adiuretin** (Vasopressin) löst in den meisten peripheren Gefäßen (jedoch nicht in den Hirn- und Koronargefäßen) eine starke Konstriktion aus.

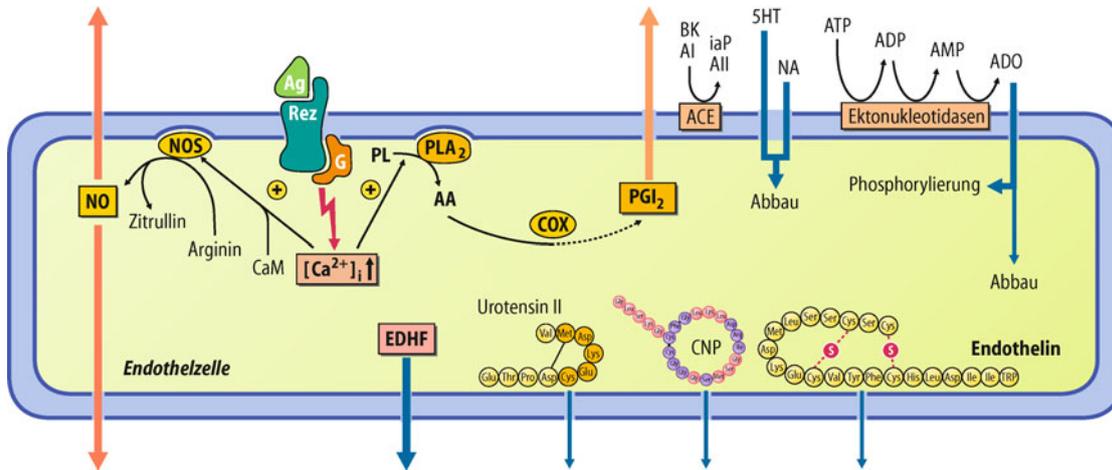
**Atriales natriuretisches Peptid** (ANP) und **BNP** werden bei Dehnung aus Vorhofmyozyten freigesetzt und bewirken u. a. eine Vasodilatation, eine Reduktion des Blutdrucks sowie des Blutvolumens.

## 28.8 Das Endothel: zentraler Modulator vaskulärer Funktionen

### Endothelvermittelte Tonusmodulation

! Über die Bildung und Freisetzung vasoaktiver Autakoide sowie über die Aktivierung/Inaktivierung von im Blut zirkulierender vasoaktiver Substanzen stellt das Endothel einen zentralen Modulator des lokalen Gefäßtonus dar.

**Metabolisierung und Aufnahme vasoaktiver Substanzen.** In diese Kategorie gehören der aktive Transport biogener Amine wie **Serotonin** und **Noradrenalin** ins Endothel und die nachfolgende oxidative Desaminierung. Je nach Organstromgebiet finden sich dabei Klärraten für eine einzelne Passage zwischen 20–60%. Auch der Metabolismus der im Blut zirkulierenden vasoaktiven **Adeninnukleotide** (ATP, ADP), die hauptsächlich aus Thrombozyten stammen, erfolgt über das Endothel. Über eine Kaskade von Ektonukleotidasen, die an der luminalen Endothelzelloberfläche lokalisiert sind, wird ATP über ADP und AMP zu **Adenosin** abgebaut, das dann über einen Carrier-abhängigen Mechanismus ins Endothel aufgenommen und zum überwiegenden Teil zu ATP rephosphoryliert wird. Das **angiotensin-converting enzyme** (ACE) stellt ein weiteres endotheliales Ektoenzym dar, das sich unter Ruhebedingungen vornehmlich im Endothel von Lunge, Fettgewebe und der Niere findet. ACE ist identisch mit der **Kininase II** und damit auch verant-



**Abb. 28.23. Übersicht über die wichtigsten vasomotorischen Funktionen des Endothels.** *AI* Angiotensin I; *Ang II* Angiotensin II; *BK* Bradykinin; *iaP* vasoinactive Peptide; *ACE* angiotensin converting enzyme; *Ado* Adenosin; *5-HT* Serotonin; *NA* Noradrenalin; *COX* Zyklooxygenase; *PL* Phospholipide; *PLA<sub>2</sub>* Phospholipase A<sub>2</sub>; *AA* Arachidonsäure; *CaM* Calmodulin; *NOS* NO-Syn-

thase; *Ag* Agonist; *Rez* Rezeptor; *G* G-Protein. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde die Signaltransduktionskaskade nicht dargestellt, die zur Erhöhung der freien intrazellulären Kalziumkonzentration ( $[Ca^{2+}]_i$ ) führt (Freisetzung aus intrazellulären Speichern und transmembranärer Einstrom)

wortlich für die proteolytische **Inaktivierung von Bradykinin**, einem der stärksten endothelabhängigen Vasodilatoren (Abb. 28.23).

**Bildung und Freisetzung vasoaktiver Autakoide.** Dies stellt das funktionell bedeutendere Prinzip der endothelialen Tonusmodulation dar. Die wichtigsten vom Endothel synthetisierten Autakoide sind der **endothelium-derived relaxing factor** (EDRF), der identisch ist mit **Stickstoffmonoxid (NO)**, **Prostazyklin (PGI<sub>2</sub>)**, der **Endothelium-derived hyperpolarizing Factor** (EDHF), das dilatatorisch wirkende Peptid **CNP** sowie die stark vasokonstriktorisch wirkenden Peptide **Endothelin-1** und **Urotensin II**. Die meisten dieser vasoaktiven Autakoide sind gleichzeitig Wachstumsmodulatoren und sind damit an der Aufrechterhaltung der vaskulären Homöostase beteiligt (Tab. 28.1).

### Regulation der endothelialen NO-Bildung

**!** Endothelzellen exprimieren konstitutiv eine NO-Synthase, deren Aktivität über Ca<sup>2+</sup>/Calmodulin sowie Phosphorylierung reguliert wird.

**Basale NO-Bildung.** Die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO), eines hochdiffusiblen Gases, erfolgt im Endothel über eine konstitutiv exprimierte **endotheliale NO-Synthase (eNOS)**. Dieses Enzym, das über die Bindung von Ca<sup>2+</sup>/Calmodulin aktiviert wird, bildet aus der Aminosäure **L-Arginin** unter Abspaltung von L-Citrullin NO. Die Ca<sup>2+</sup>/Calmodulin-Abhängigkeit der eNOS-Aktivierung beinhaltet, dass alle rezeptorabhängigen und -unabhängigen Agonisten, welche die intrazelluläre Ca<sup>2+</sup>-Konzentration in Endothelzellen erhöhen (z. B. Acetylcholin, Bradykinin, Histamin, Thrombin, Substanz P), eine Steigerung der NO-Bildung induzieren. Die Aktivität des Enzyms wird des Weiteren entscheidend über dessen Phosphorylierung geregelt. Mehrere Proteinkinasen sind hierfür verantwortlich, wobei physiologisch

**Tab. 28.1.** Endotheliale Faktoren, die an der Aufrechterhaltung der vaskulären Homöostase beteiligt sind

Vasoaktive Faktoren	NO Prostazyklin EDHF C-natriuretisches Peptid Endothelin-1 Endoperoxide (PGH <sub>2</sub> ) Angiotensin II Urotensin II
Hämostatische und fibrinolytische Faktoren	Tissue Plasminogen Aktivator (tPA) Thrombomodulin Plasminogenaktivator Inhibitor-1 (PAI-1) Tissue-Faktor Von-Willebrand-Faktor
Wachstumsmodulatoren	NO Prostazyklin EDHF C-natriuretisches Peptid Endothelin-1 Angiotensin II Urotensin II
Entzündungsmodulatoren	Chemokine (MCP-1) Adhäsionsmoleküle (VCAM-1, ICAM-1, Selektine) Zytokine (TNF-α, Interleukin 1, 16 und 18)

die Kinasen am wichtigsten sind, die durch mechanische Stimulation des Endothels kontinuierlich aktiviert werden.

Bereits unter Ruhebedingungen kommt es in nahezu allen Gefäßen zu einer **kontinuierlichen basalen NO-Freisetzung** aus dem Endothel und damit zur Abschwächung der sympathisch-adrenerg vermittelten Konstriktion. Verschiedene, ständig auf das Endothel einwirkende physikalische Einflüsse verstärken

diese basale NO-Freisetzung. Hierzu zählen die durch das strömende Blut an der Endothelzelloberfläche erzeugte **Wandschubspannung** (*viscous drag*), die durch die Herzaktion induzierten **pulsatorischen Dehnungs- und Entdehnungszyklen**, die **mechanische Deformation der Gefäße** in der kontrahierenden Skelettmuskulatur und im Herzen sowie die **Absenkung des arteriellen O<sub>2</sub>-Partialdrucks**.

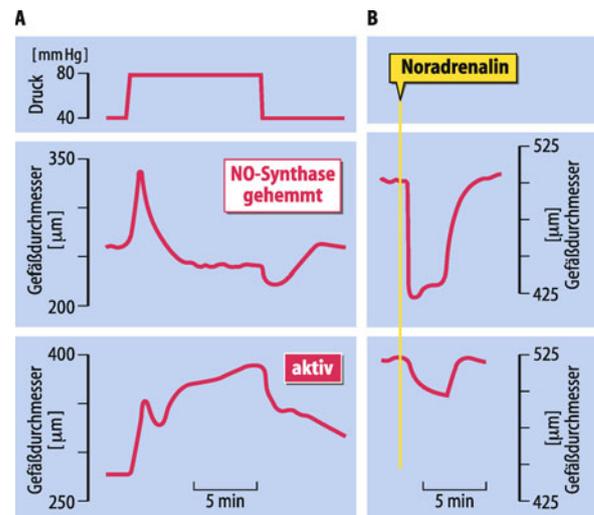
**Schubspannungsabhängige NO-Bildung.** Die strömungsinduzierte NO-Bildung tritt an großen, v. a. aber an kleinen widerstandsbestimmenden Arterien und Arteriolen auf. Ihre physiologische Bedeutung liegt bei erhöhtem Durchblutungsbedarf der Gewebe in der **Anpassung der Leitfähigkeit** dieser vorgeschalteten Gefäßabschnitte, die nicht von der metabolisch induzierten Vasodilatation in der Mikrozirkulation erfasst werden. Auf diese Weise lässt sich bei gegebenem Perfusionsdruck die volle Durchblutungsreserve eines Organs ausschöpfen (■ Abb. 28.9), was bei alleiniger metabolischer Dilatation der terminalen Widerstandsgefäße nicht möglich wäre. Da die Schubspannung an der Endothelzelloberfläche in einem durchströmten Gefäß umgekehrt proportional zur 3. Potenz des Radius ist, ergibt sich des Weiteren, dass eine **Vasokonstriktion** ebenfalls zu einer **verstärkten NO-Freisetzung** führen kann. Dies bedeutet, dass myogen oder neurogen induzierte Vasokonstriktionen in den zuführenden Arterien selbst bei geringfügig abnehmender Durchblutung durch die verstärkt einsetzende schubspannungsinduzierte NO-Freisetzung stark abgeschwächt werden (■ Abb. 28.24). Auf diese Weise werden die sympathisch-adrenerg vermittelten Konstriktionen, die bei Muskelarbeit in der Mikrozirkulation durch die metabolisch induzierte Dilatation völlig überspielt werden, auch in den vorgeschalteten Gefäßen weitgehend aufgehoben. Eine **Hemmung der Noradrenalinfreisetzung** aus den präjunktionalen Varikositäten durch die erhöhte NO-Bildung trägt noch zu der Abschwächung der neurogenen Konstriktion bei (■ Abb. 28.21).

Entsprechende Wechselwirkungen lassen sich auch bei der myogenen Antwort beobachten. So finden sich in verschiedenen Stromgebieten bei Hemmung der NO-Bildung verstärkte myogene Antworten.

## Wirkungsmechanismus und Effekte von NO

! Die relaxierende Wirkung von NO an der glatten Gefäßmuskulatur kommt über die Aktivierung der löslichen Guanylylzyklase zustande.

**Effekte am Gefäß.** Die Bindung von NO an das zweiwertige Eisen der hämhaltigen Untereinheit der Guanylylzyklase führt zu einer Konformationsänderung des benachbarten katalytischen Zentrums und damit zu einer Steigerung der Konversionsrate von GTP zu cGMP. Der Anstieg des intrazellulären cGMP führt zu einer Aktivierung von cGMP-abhängigen Proteinkinasen (PKG oder cGK), die wiederum die molekularen Mechanismen in Gang setzen, die über die Absenkung des intrazellulären Kalziums in der glatten Muskulatur zur Relaxation führen. cGMP kann darüber hinaus direkt Ionenkanäle aktivieren. Neben der Aktivierung der löslichen Guanylylzyklase, die der wichtigste Rezeptor für NO ist, kann dieses Radikal auch Effekte über Re-



■ **Abb. 28.24. Effekt der schubspannungsinduzierten NO-Bildung auf die myogene sowie auf die Noradrenalin-induzierte Vasokonstriktion in perfundierten terminalen Mesenterialarterien.** **A** Die sprunghafte Erhöhung des transmuralen Drucks führt in einem perfundierten Gefäß ohne NO-Produktion (NO-Synthase gehemmt) ausschließlich zu einer myogenen Antwort: Nach vorübergehender druckpassiver Durchmesserzunahme kommt es zu einer Vasokonstriktion mit einer Durchmesserabnahme bis unter den Ausgangswert. In dem Gefäß mit aktiver NO-Synthase ist durch die ständige schubspannungsabhängige NO-Produktion die myogene konstriktorische Reaktivität so reduziert, dass nur noch die druckpassive Durchmesserzunahme in Erscheinung tritt. **B** Nach Hemmung der NO-Synthase ist die Noradrenalin-induzierte Kontraktion wesentlich stärker als bei aktiver NO-Synthase. Dies erklärt sich durch den Wegfall der NO-vermittelten dilatatorischen Komponente

aktion mit anderen eisenhaltigen Enzymen oder über S-Nitrosierungsreaktionen vermitteln.

Einige der **NO freisetzenden Vasodilatoren**, z. B. Serotonin, Azetylcholin, Thrombin und ATP lösen bei direktem Kontakt mit der **glatten Muskulatur** über ihre jeweiligen glattmuskulär lokalisierten Rezeptoren **Kontraktionen** aus. Die vasomotorische Antwort eines Gefäßes auf diese Agonisten stellt also immer einen Nettoeffekt von endothelabhängiger Dilatation (schubspannungs- und agonisteninduziert) und direkt glattmuskulär vermittelter Konstriktion dar. Bei funktionellen Störungen des Endothels (z. B. bei Hypercholesterinämie, Diabetes, Arteriosklerose), die mit einer reduzierten NO-Verfügbarkeit einhergehen, kommt es zu einem Übergewicht der konstriktorischen Reaktionen.

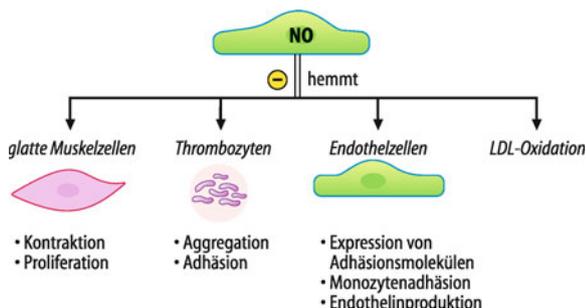
■ ■ ■ **Induzierbare NO-Synthase.** Verschiedene Zellen, z. B. Makrophagen, Mesangialzellen, Kardiomyozyten und glatte Muskelzellen, exprimieren nach Stimulation mit Bakteriengiften (Endotoxin) sowie Zytokinen (Interleukin-1, TNF- $\alpha$ , und  $\gamma$ -Interferon) eine **induzierbare NO-Synthase**. Dieses Isoenzym unterliegt keiner Ca<sup>2+</sup>-abhängigen Regulation, vielmehr wird die produzierte NO-Menge, die um das 1.000-fache höher liegen kann als beim konstitutiven Enzym, im Wesentlichen über die vorhandene Enzymmenge gesteuert. In so hohen Konzentrationen entfaltet NO zytotoxische Wirkungen u. a. durch Komplexbildung von Eisen-Schwefel-Verbindungen im aktiven Zentrum von Enzymen, die für den Energiehaushalt der Zellen essenziell sind. Die Expression der induzierbaren NO-Synthase in der Gefäßwand (glatte Muskulatur und Makrophagen) ist auch die Ursache für die exzessive Vasodilatation und den therapeutisch schwer beherrschbaren Blutdruckabfall bei **septischem Schock**.

**Konsequenzen reduzierter NO-Verfügbarkeit** Bei einer Reihe von kardiovaskulären Störungen (Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Diabetes) steht die Reduktion von biologisch verfügbarem NO im Vordergrund, die als ein frühes, klinisch fassbares Korrelat der **Atherosklerose** angesehen werden kann. Die Abnahme von biologisch verfügbarem NO geht einher mit einer Zunahme der **Thrombozytenaktivierung**. Die hierbei freigesetzten Thrombozyteninhaltsstoffe (PDGF, EGF, TGF $\beta$ , Serotonin und Thromboxan A<sub>2</sub>) lösen nicht nur direkt an der glatten Gefäßmuskulatur eine **Vasokonstriktion** aus, sondern stimulieren auch **Wachstumsprozesse** in der Gefäßwand, die zu den initialen Ereignissen bei der Entwicklung der Atherosklerose gehören (■ Abb. 28.25). Hinzu kommt, dass die Expression verschiedener vaskulärer Genprodukte, die an der Entwicklung der Atherosklerose beteiligt sind, durch NO gehemmt wird. So verhindert NO die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF $\kappa$ B, der die Expression der Adhäsionsmoleküle E-Selectin, P-Selectin und VCAM-1 kontrolliert, sowie des Chemokins CCL2 (früher monocyte chemoattractant protein-1), das in entscheidendem Ausmaß die **Einwanderung von Monozyten** in die Gefäßwand kontrolliert. Die Abnahme der intravaskulären NO-Konzentration geht somit mit einer Abnahme dieses protektiven, anti-atherosklerotischen Prinzips einher.

## Endotheline und Urotensin

! Endothelin-1 ist ein potenter Vasokonstriktor, der im Endothel gebildet wird; Urotensin wird ebenfalls im Endothel gebildet und hat ein ähnliches Wirkungsprofil (Konstriktion, Proliferation) wie Endothelin-1.

**Endotheline.** Die Endotheline (ET) sind eine ubiquitäre Familie von Peptiden (ET-1, ET-2, ET-3; jeweils 21 Aminosäuren), die in Endothelzellen, aber auch in neuronalen, epithelialen und intestinalen Zellen gebildet werden. Im Endothel wird im Wesentlichen ET-1 synthetisiert. ET-1 ist ein potenter Vasokonstriktor, induziert aber auch starke proliferative Effekte, die über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, lokalisiert auf der glatten Gefäßmuskulatur, (ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Rezeptor) vermittelt werden. Die ET-1-induzierte, glattmuskuläre Kontraktion resultiert aus einem lang anhaltenden, transmembranären Ca<sup>2+</sup>-Einstrom über nicht-selektive Kationenkanäle sowie eine Aktivierung des **Rho/Rho-Kinase-Signalwegs**. Auch wenn ET-1 keine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung des Blutdrucks spielt, so lässt sich doch mithilfe von ET-1-Rezeptorantagonisten zeigen, dass ET-1 einen Beitrag zur Höhe des basalen Gefäßtonus liefert. An gesunden Probanden induziert die kurzdauernde, systemische Infusion eines ET-1-Rezeptorantagonisten, der beide Rezeptoren blo-



■ **Abb. 28.25. Protektive Effekte von NO im Gefäßsystem.** Stickstoffmonoxid (NO) vermittelt eine Vielzahl an Effekten, die der Entstehung von vaskulären Erkrankungen, besonders der Arteriosklerose und dem plötzlichen Gefäßverschluss entgegenwirken. Unter anderem hemmt es die Oxidation von Low Density Lipoprotein (LDL)

ckiert, einen signifikanten Blutdruckabfall sowie eine Abnahme des peripheren Widerstandes. Trotz seiner vasokonstriktorischen Wirkung spielt Endothelin keine wesentliche Rolle für die Entwicklung der Hypertonie.

**Urotensin II.** Urotensin II ist ein zyklisches Undekapeptid, das ein weitgehend identisches Wirkungsprofil (Vasoaktivität, Proliferation der glatten Muskelzellen und kardiales *remodelling*) aufweist wie ET-1. Urotensin II wird im arteriellen Endothel, aber auch in Makrophagen, motorischen Neuronen des Rückenmarks und Zellen endokriner Organe gebildet.

■■■ Bei chronischer Herzinsuffizienz, Zustand nach Myokardinfarkt und pulmonaler Hypertonie kommt es zu einer starken Zunahme der Expression von Urotensin II und seiner Rezeptoren. Auch in **atherosklerotischen Plaques** findet sich verstärkt Urotensin II. Seine pathophysiologische Rolle ist dabei nicht nur in einer verstärkten Vasokonstriktion zu sehen, sondern, ähnlich wie ET-1, auch in vaskulären und myokardialen *remodelling*-Prozessen.

## Enzymatische Quellen vaskulärer Sauerstoffradikale

! Sauerstoffradikale limitieren die biologischen Effekte von NO und aktivieren das Endothel.

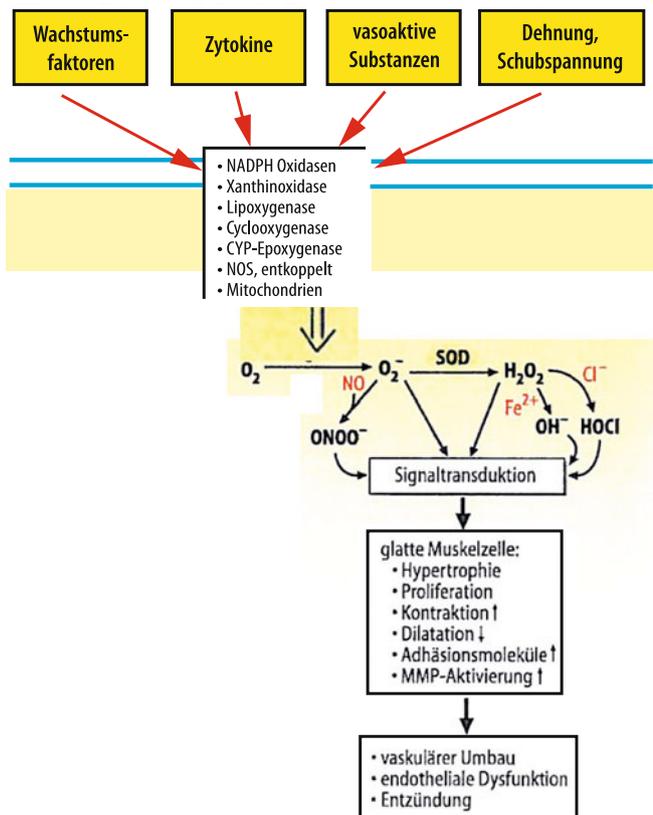
**Enzymatische Quellen der Sauerstoffradikalproduktion.** Die Menge an biologisch verfügbarem NO in der Gefäßwand wird bestimmt durch die Aktivität der NO-Synthase und deren Expressionsniveau sowie die lokale Produktion von Sauerstoffradikalen, vor allem **Superoxidationen** (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). NO reagiert mit sehr hoher Geschwindigkeit mit O<sub>2</sub><sup>-</sup> unter Bildung von Peroxynitrit, einem der stärksten Oxidationsmittel im Organismus. Sauerstoffradikale werden von einer Vielzahl an Systemen gebildet. Neben Mitochondrien gehören hierzu u. a. Xanthinoxidase, Zytochrom-P450-Monooxygenasen, Zykllooxygenasen, Lipoxygenasen und Monoaminoxxygenasen sowie unter bestimmten pathophysiologischen Bedingungen sogar auch die NO-Synthase. Die wichtigsten Enzyme für die Produktion von Sauerstoffradikalen sind jedoch **NADPH-Oxidasen der Nox-Familie**. Die Isoform **Nox2** vermittelt in Leukozyten die O<sub>2</sub><sup>-</sup>-Produktion, die über den Zwischenschritt H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nach Katalyse durch **Myeloperoxidase** hypochlorige Säure (HClO) entstehen lässt. Über derartige Mechanismen leisten Nox-Proteine einen Beitrag zur **Immunabwehr**. Nox1, Nox2 und Nox4, die im kardiovaskulären System exprimiert sind, tragen dabei nicht nur zur Zellaktivierung durch Risikofaktoren und Hormone bei. Die Nox-abhängige Radikalproduktion spielt auch eine wichtige Rolle in der **Signaltransduktion** von Zellen. Im Körper existieren vielfältige **antioxidative Systeme**. Obwohl sich O<sub>2</sub><sup>-</sup> in wässriger Lösung auch ohne enzymatische Einwirkung in O<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> umwandelt, wird diese Reaktion durch Superoxiddismutasen um mehr als das 20.000-fache beschleunigt (■ Abb. 28.26).

## 28.10. Endotheliale Dysfunktion

**Pathologie und Ursachen.** Das Endothel besitzt antiatherosklerotische Eigenschaften, u. a. hemmt es über die Produktion von NO und Prostazyklin die Thrombozytenaggregation und Leukozytenadhäsion sowie die Proliferation glatter Muskelzellen und reduziert den Gefäßtonus. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Rauchen und Diabetes mellitus, ebenso wie manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen (u. a. Herzinsuffizienz, Myokardischämie) und Entzündungsvorgänge aktivieren das Endothel, was substantielle **Veränderungen der endothelialen Eigenschaften** zur Folge hat. Dieser als endotheliale Dysfunktion bezeichnete Zustand geht mit einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von endothelalem NO einher, hauptsächlich als Folge einer Zunahme der vaskulären Sauerstoffradikalproduktion. Die endotheliale Dysfunktion ist charakterisiert durch eine Einschränkung bzw. den Verlust der **endothelvermittelten Vasodilatation**.

**Diagnose.** Klinisch wird die endotheliale Dysfunktion über die Abnahme der endothelvermittelten Vasodilatation diagnostiziert. Diese Größe kann über die Erfassung des endothelabhängigen Anteils der Unterarm- bzw. Koronardurchblutung mithilfe plethysmographischer Verfahren bzw. Ultraschalltechniken ermittelt werden, wobei die Freisetzung von NO am Endothel über zwei Wege gesteigert wird: Infusion von Agonisten wie Azetylcholin oder Steigerung der Wandschubspannung durch Erzeugung einer reaktiven Hyperämie.

**Folgen.** Ein dysfunktionales Endothel verliert seine vasoprotektiven Eigenschaften und leistet der Entstehung der Atherosklerose, u. a. durch die Expression und Freisetzung von Adhäsionsmolekülen und Chemokinen, Vorschub. Die endotheliale Dysfunktion ist daher ein **unabhängiger Prädiktor** für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, wie **Myokardinfarkt** und **Herztod**.



**Abb. 28.26. Bildung von Sauerstoffradikalen in vaskulären Zellen.** Verschiedene Systeme in der Zelle sind zur Produktion von Superoxid-Anionen ( $O_2^-$ ) befähigt.  $O_2^-$  inaktiviert NO oder wird durch Superoxiddismutasen (SOD) in  $H_2O_2$  umgewandelt. Die verschiedenen reaktiven Sauerstoffspezies aktivieren zahlreiche, die vaskuläre Funktion regulierende Signalwege. So führt eine verstärkte Bildung von Sauerstoffradikalen zu einem gesteigerten Wachstum glatter Gefäßmuskelzellen, zu einer Zunahme des Gefäßtonus und zu entzündlichen Reaktionen. Diese Prozesse wiederum tragen zum vaskulären Umbau und endothelialer Dysfunktion bei. ↓ vermindert; ↑ verstärkt; MMP Matrix-Metalloproteinase

## 28.11. Atherosklerose

**Symptome** Unter Atherosklerose versteht man eine langsam fortschreitende **entzündliche Erkrankung der Arterienwand**, in deren Verlauf es zu einer fokalen Verdickung der Intima mit einer Akkumulation von Lipiden und lipidspeichernden Makrophagen (Schaumzellen) sowie der ausgeprägten Bildung einer kollagenreichen Bindegewebematrix kommt (atherosklerotischer Plaque). Die Erkrankung manifestiert sich vor allem an Prädilektionsstellen mit hämodynamischen Besonderheiten (Abzweigungen, Totwasserzonen, Krümmungen). Hierzu gehören die Bauchaorta, die Koronararterien, die A. carotis interna und die A. femoralis.

**Ursachen und Pathologie** Die Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion auf dem Boden z. B. einer arteriellen Hypertonie, einer Hypercholesterinämie und/oder eines Diabetes stellt in der Regel das primäre Ereignis bei der Entwicklung der Atherosklerose dar. Monozyten wandern über und durch das aktivierte Endothel in die Gefäßwand ein und transformieren unter dem Einfluss von Zytokinen und Wachstumsfaktoren zu Makrophagen. Über spezielle Rezeptoren (*scavenger*-Rezeptoren) nehmen diese Zellen nun große Mengen an Lipoproteinen (vor allem **oxidiertes LDL**) auf und werden hierdurch zu sog. »Schaumzellen«. Zusammen mit eingewanderten Lymphozyten und extrazellulär deponiertem Cholesterin (freigesetzt aus nekrotischen Zellen) bilden sie zunächst die bereits bei Jugendlichen nachweisbaren *fatty streaks*, gelbliche subintimale Lipidablagerungen, aus denen sich dann im Laufe von Jahren ein Lipidkern entwickelt (Atherom).

Unter dem Einfluss von Chemokinen und Wachstumsfaktoren (z. B. *platelet-derived growth factor*), freigesetzt aus

Makrophagen, Endothelzellen und Thrombozyten, kommt es des Weiteren zur Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der Media in den subintimalen Raum und nachfolgender Proliferation. Diese glatten Muskelzellen synthetisieren und sezernieren Proteoglykane, Elastin und Kollagen und sind verantwortlich für die **Ausbildung einer fibrösen Plaquekappe**. Als Folge der Plaquebildung kann es zu einer Lumeneinengung und damit zu einer Drosselung der Durchblutung kommen (► Box 27.2. Koronare Herzkrankheit). Prognostisch bedeutsamer als der durch den Plaque hervorgerufene Stenosegrad sind jedoch der Aufbau und die Zusammensetzung des Plaques, die entscheidend bestimmen, ob ein Plaque stabil bleibt oder rupturiert. Die Ruptur stellt ein dramatisches Ereignis dar, bei dem es durch Thrombusbildung zum Gefäßverschluss (Infarkt) kommen kann. Charakteristisch für instabile rupturgefährdete Plaques sind vor allem ein großer Lipidkern (mehr als 40% des Plaquevolumens), eine dünne, fibröse Plaquekappe sowie die lokale Entzündung.

## Angiogenese

! Unter dem Begriff **Angiogenese** versteht man den Prozess von Wachstum und Umstrukturierung eines primitiven kapillären in ein komplexes reifes Gefäßnetzwerk.

**Begriffe.** Die Angiogenese hat eine zentrale Funktion bei der Embryonalentwicklung. Im ausgereiften Organismus stellt sie einen Sonderfall dar, so z. B. im Rahmen der Proliferation des Endometriums während des Menstruationszyklus oder bei der Wundheilung. Angiogenese spielt auch eine wichtige Rolle beim Wachstum von Tumoren, von Fettgewebe, bei der Atherosklerose sowie bei der Entwicklung der diabetischen Retinopathie. Zur Angiogenese gehört der Vorgang der Aussprossung kapillarähnlicher Strukturen aus existierenden postkapillaren Venulen sowie die Bildung neuer Kapillaren durch Einwachsen periendothelialer Zellen (**Intussuszeption**) bzw. transendothelialer Zellbrücken in vorhandene Kapillaren.

Unter **Vaskulogenese** versteht man hingegen die Bildung von Blutgefäßen durch Differenzierung von Vorläuferzellen zu

Endothelzellen mit der nachfolgenden Ausbildung eines primitiven vaskulären Netzwerks, ein Vorgang, der vornehmlich während der Embryonalentwicklung stattfindet.

Der Begriff **Arteriogenese** umfasst die Reifung von Gefäßen, die einhergeht mit einer Rekrutierung und longitudinalen Migration von glatten Muskelzellen entlang der Gefäßwand. Einen pathophysiologischen Sonderfall der Arteriogenese im adulten Organismus stellt die exzessive Größenzunahme (bis um das 20-fache) von ursprünglich **rudimentären Kollateralen zu funktionsfähigen Arterien** in der Skelettmuskulatur bzw. im Herzen bei Verschluss der zuführenden Arterie dar.

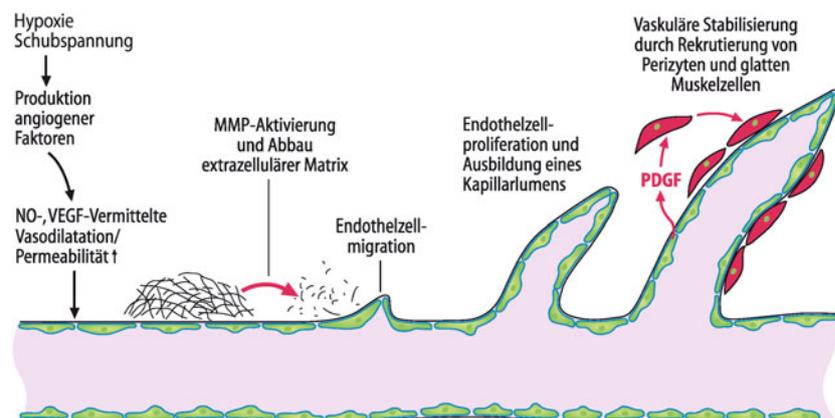
**Phasen der Angiogenese.** Angiogenese beinhaltet einen komplexen mehrstufigen Prozess, in dessen Ablauf engmaschig kontrollierte Interaktionen zwischen den vaskulären Zellen und der extrazellulären Matrix stattfinden. Obwohl Endothelzellen die entscheidenden Zellen für die initialen Schritte der Angiogenese darstellen, sind an dem weiteren Ablauf der Gefäßneubildung auch glatte Muskelzellen, Perizyten und Fibroblasten beteiligt.

Unter normalen Bedingungen weisen Endothelzellen nur sehr geringe Replikationsraten (weniger als 0,01%) auf. Angiogene Stimuli aktivieren die Endothelzellen und führen zu einer rasch einsetzenden Proliferation. Die Phase der **Aktivierung**, des **Aussprossens** in kapillarähnliche Strukturen und der **Differenzierung** lässt sich dabei grob schematisch gliedern:

- Zunahme der venulären Permeabilität einhergehend mit extravaskulären Fibrinablagerungen,
- Freisetzung von Proteasen aus dem Endothel,
- Abbau der Basalmembran und der das Gefäß umgebenden extrazellulären Matrix,
- Endothelzellmigration,
- Endothelzellproliferation sowie Ausbildung eines Kapillarlumens,
- Anastomosierung der neu gebildeten Kapillaren, Beginn der Durchblutung,
- Entwicklung der Wandstruktur, Rekrutierung und Differenzierung von glatten Muskelzellen und Perizyten.

Die initiale Erhöhung der Gefäßpermeabilität ist im Wesentlichen Folge einer Aktivierung der Endothelzellen durch VEGF. Diese Aktivierung ist des Weiteren assoziiert mit einer verstärkten NO-Produktion und Vasodilatation der Widerstandsgefäße (► Abb. 28.27).

■ **Abb. 28.27. Schematische Darstellung der Teilschritte der Angiogenese.** Im letzten Schritt der Gefäßneubildung führt die Freisetzung von PDGF aus Endothelzellen zur Rekrutierung von Perizyten und glatten Muskelzellen, die die Stabilisierung der neu gebildeten Gefäße bewirken. Weitere Einzelheiten s. Text. PDGF platelet-derived growth factor; VEGF vascular endothelial growth factor, MMP Matrix-Metalloproteinase



■ ■ ■ **Angiogenic switch.** Das Einwandern der Zellen in das Gewebe setzt den lokalen Abbau der Basalmembran und der umgebenden extrazellulären Matrix voraus. Die wesentlichen hieran beteiligten Proteasen sind **Serinproteasen** der Plasminogenaktivator-Familie (tPA, uPA) und **Matrixmetalloproteasen**. Im Rahmen der Proteolyse der extrazellulären Matrix kommt es auch zur Freisetzung bzw. Aktivierung einer Reihe von **Heparin-bindenden endothelialen Wachstumsfaktoren** (bFGF, VEGF, IGF-1) und Chemokinen. Letztlich erfolgt die Steuerung und Regulation der Angiogenese über eine Vielzahl von auto- und parakrin wirksamen Molekülen mit positiver oder negativer regulatorischer Aktivität sowie lokalen metabolischen Stimuli (**Hypoxie**, Hypoglykämie). Die Initiierung dieses Prozesses stellt dabei ein relativ diskretes, zeitlich begrenztes Ereignis dar, der sog. angiogenic switch, ausgelöst durch eine Verschiebung der Balance zwischen pro- und antiangiogenen Modulatoren zugunsten der angiogenen Stimuli.

## Gefäßspezifische Wachstumsfaktoren

! Die Familie des *vascular endothelial growth factor* (VEGF) bildet zusammen mit den dazugehörigen Rezeptoren das wesentliche Element für die Regulation der Angiogenese.

**VEGF.** Bislang wurden fünf Gene für die VEGF-Proteinfamilie identifiziert (VEGF-A bis -E), von denen VEGF-A der wichtigste Vertreter ist. Die Expression dieses Wachstumsfaktors wird durch eine Vielzahl von u. a. auch entzündlichen Faktoren stimuliert. Von zentraler Bedeutung ist jedoch die **Hypoxie-vermittelte Expression** über den hypoxieinduzierbaren Transkriptionsfaktor (**HIF**). HIF ist ein Dimer aus den beiden Proteinen HIF-1 $\alpha$  und HIF-1 $\beta$ /ARNT. Unter normalen Bedingungen wird HIF-1 $\alpha$  kontinuierlich in einer sauerstoffabhängigen Reaktion durch **Prolylhydroxylasen** markiert, anschließend **ubiquitiniert** und kontinuierlich über das **Proteasom** abgebaut. Fehlt Sauerstoff so entfällt dieser Abbau und HIF-1 $\alpha$  kann zusammen mit HIF-1 $\beta$ /ARNT im Zellkern die Expression hypoxieinduzierbarer Gene, wie VEGF-A oder in der Niere Erythropoietin steigern.

■ ■ ■ VEGF wirkt über drei unterschiedliche **Rezeptoren** (VEGFR-1, früher Flt-1; VEGFR-2, früher Flk-1/KDR, VEGFR-3, früher Flt-4) mit Tyrosinkinaseaktivität (► Kap. 2.5). Während VEGFR-1 und -2 überwiegend am vaskulären Endothel exprimiert sind und hier die Vielzahl der Effekte der VEGF-Familie, speziell der VEGF-A-Isoformen vermitteln, ist **VEGFR-3** hauptsächlich am **lymphatischen Endothel** nachzuweisen. So führt z. B. eine Mutation des VEGFR-3, dessen wesentlicher Ligand VEGF-C ist, zu massiven Störungen im lymphatischen System (**hereditäres Lymphödem**).

Die große biologische Bedeutung von VEGF in der Embryonalentwicklung wird unterstrichen durch den Befund, dass bereits die **Ausschaltung eines Allels** des VEGF-Gens **letal** ist.

**Angiopoietine.** Die zweite Familie von endothelspezifischen Wachstumsfaktoren stellen die Angiopoietine (**Ang-1, -2, -3, -4**) dar, die vornehmlich über den **Tie2-Rezeptor** stimulatorische bzw. inhibitorische Effekte auf die Vaskulogenese und Angiogenese ausüben. Ang-1 und -2 sind Glykoproteine, die mit ähnlicher Affinität an Tie2 binden, wobei Ang-2 als der natürliche Antagonist von Ang-1 wirkt (ein analoges agonistisch-antagonistisches Muster zeigt sich bei Ang-4 und Ang-3). Während Ang-1 hauptsächlich in peri-endothelialen Zellen, einschließlich glatten Muskelzellen exprimiert wird, wird **Ang-2** im Wesent-

lichen in **Endothelzellen** von Geweben mit **starker vaskulärer Remodellierung** exprimiert, wie Ovar, Uterus und Plazenta. Ähnlich wie die Gendelektion von VEGF führt auch die Ausschaltung von Tie2 in der Maus zu einem nicht lebensfähigen Phänotyp mit massiven Abnormalitäten der vaskulären Morphogenese und Hämatopoese.

■ ■ ■ Während der VEGF-Signalweg eine Reihe verschiedener Prozesse bei der Gefäßentwicklung kontrolliert, beginnend von der Vaskulogenese bis zur nachfolgenden Expansion des Gefäßnetzwerks, scheint die **Funktion des Ang/Tie2-Signalweges** mehr auf spätere Stadien der Gefäßentwicklung begrenzt zu sein, wie **Reifung und Remodellierung des Netzwerks**, wobei auch hier gegenläufige Effekte der beiden Liganden Ang-1 und Ang-2 zu beobachten sind.

## 28.12. Tumorangiogenese

**Pathologie.** Die Angiogenese gehört zu den essenziellen Vorgängen, die sowohl das Wachstum als auch die Metastasierung von Tumoren bestimmen. Um sich zu vermehren, müssen Tumorzellen, wie auch andere Zellen, über das Gefäßsystem mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt werden. Die Begrenzung des diffusiven Transports auf sehr kurze Distanzen bedeutet, dass Tumoren ab einer bestimmten Größe (ca. 2 mm<sup>3</sup> Volumen) zur weiteren Proliferation ein Netzwerk aus versorgenden Blutgefäßen benötigen. Diese **Gefäßbildung** kann über Sprossung bzw. intussuszeptives Wachstum bereits bestehender Gefäße geschehen. Ein entscheidender Mechanismus ist hierbei die verstärkte Bildung **angiogener Faktoren**, wie die der VEGF- und Angiopoietin-Familie, durch die Tumorzellen, welche vor allem über die auftretende Hypoxie vermittelt wird.

**Therapie.** Als ein neuartiger Therapieansatz in der Behandlung von Tumoren wird derzeit die Hemmung von angiogenen Faktoren und deren Rezeptoren bzw. die Stimulation endogener Angiogeneseinhibitoren erprobt.

### In Kürze

#### Das Endothel, ein zentraler Modulator vaskulärer Funktionen

Das Endothel moduliert die Konzentrationen der im Blut zirkulierenden vasoaktiven Substanzen und ist an der Regulation des Gefäßtonus durch Bildung und Freisetzung vasoaktiver Autakoide beteiligt: Die wichtigste Rolle spielt hierbei **Stickstoffmonoxid** (NO), das schubspannungsabhängig freigesetzt wird und eine Dilatation der kleinen Arterien und Arteriolen bewirkt. Dadurch wird die myogen oder neurogen ausgelöste Vasokonstriktion abgeschwächt.

Bei Schädigung des Endothels wird **Endothelin-1**, ein potentes vasokonstriktorisches Peptid aus dem Endothel freigesetzt. Endothelzellen und glatten Muskelzellen bilden **Sauerstoffradikale** die in niedrigen Konzentrationen als intrazelluläre Signalmoleküle wirken und über die Aktivierung

bzw. Hemmung von Enzymen und Transkriptionsfaktoren eine Vielzahl vaskulärer Signalkaskaden stimulieren.

Unter **Angiogenese** versteht man den streng regulierten Prozess der Aussprossung kapillarähnlicher Strukturen aus existierenden postkapillären Venolen sowie den Prozess der Umstrukturierung eines primitiven kapillären in ein reifes Gefäßnetzwerk. Die Familie des VEGF, eines endothel-spezifischen Wachstumsfaktors, bildet zusammen mit den dazugehörigen Rezeptoren ein regulatorisches Grundelement für die Angiogenese.

## 28.9 Synopsis der lokalen und systemischen Durchblutungsregulation

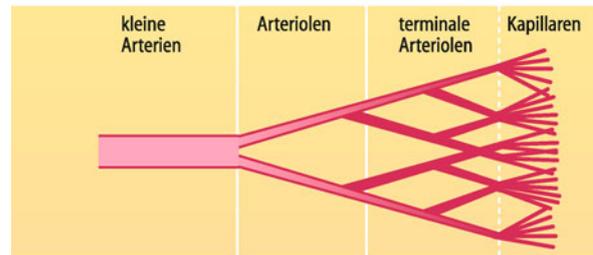
### Lokale Mechanismen

! Die Anpassung der regionalen Durchblutung an den Bedarf erfolgt über ein Zusammenspiel neurogener, myogener, humoraler, lokal-chemischer und endothelialer Mechanismen.

**NO als Koordinator.** Bei der Gesamtbetrachtung aller Faktoren, die bei der lokalen Durchblutungsregulation eine Rolle spielen, ist von Bedeutung, dass die einzelnen Gefäßabschnitte der Mikrozirkulation unterschiedliche Sensitivitäten gegenüber den verschiedenen Faktoren aufweisen (Abb. 28.28). Durch die **schubspannungsabhängige NO-Freisetzung** kann sich die in den terminalen Arteriolen metabolisch induzierte Dilatation stromaufwärts bis in die großen Arteriolen und terminalen Arterien ausbreiten (**aszendierende Dilatation**). Beispiele für das z. T. synergistische, z. T. antagonistische Zusammenwirken dieser lokalen Mechanismen auf den Gefäßtonus sind die **Autoregulation** von Organstromgebieten, die **funktionelle Hyperämie** und die **reaktive Hyperämie**.

**Autoregulation.** Den Grundmechanismus für die Autoregulation liefert die **myogene Antwort**. Hierbei kommt es mit steigendem transmuralen Druck zu einer myogen bedingten Kontraktion, die so stark ist, dass die Durchblutung in einem weiten Druckbereich konstant bleibt. Außerhalb dieses Druckbereichs findet man ein mehr oder weniger ausgeprägtes druckpassives Dehnungsverhalten der Gefäße. Das Phänomen der Autoregulation lässt sich, vor allem in der Niere, dem Gehirn, dem Herz, der Skelettmuskulatur und dem Intestinaltrakt beobachten (Abb. 28.29). Grundsätzlich ist die Autoregulation auch nach Ausschaltung der vasomotorischen Nerven erhalten, jedoch auf einem höheren Durchblutungsniveau. Umgekehrt zeigt sich bei starker Sympathikusaktivierung eine entsprechende (abszissenparallele) Verschiebung der Plateauphase der **Druck-Stromstärke-Beziehung** zu niedrigeren Werten. Die Grenzen des autoregulatorischen Bereichs wie auch das Ausmaß der Durchblutungskonstanz sind in den einzelnen Organen unterschiedlich (Abb. 28.29).

Das einzige Organ, in dem **keine Autoregulation** auftritt, ist die **Lunge**. Mit ansteigendem Perfusionsdruck kommt es in den stark dehnbaren Lungengefäßen zu einer Durchmesserzunahme



Relative Empfindlichkeit

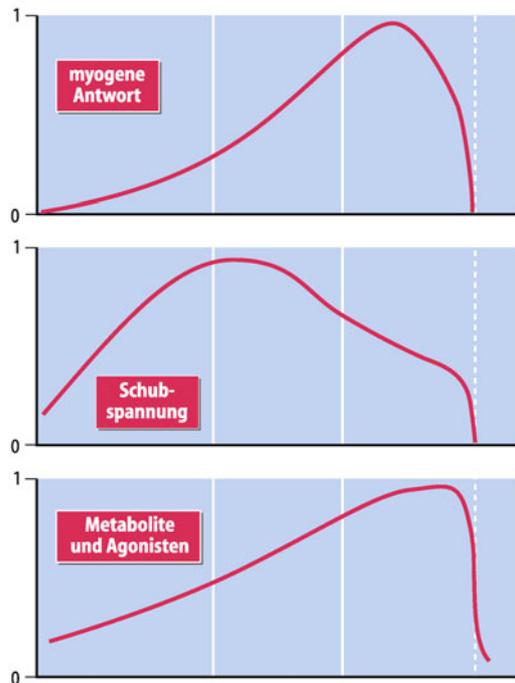
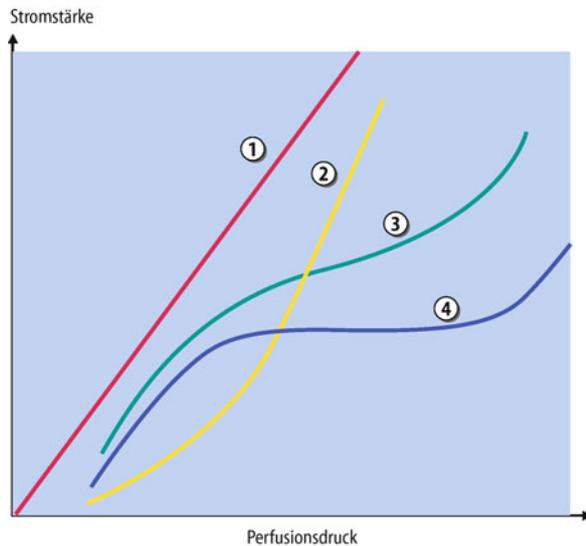


Abb. 28.28. Verteilung der Empfindlichkeit eines arteriellen Netzwerkes (Koronarsystem) gegenüber Einflüssen. Alle Antworten sind auf ihr Maximum normiert. Während schubspannungsinduzierte Effekte besonders in Leitungsfäßen und kleinen Arterien vorkommen, dominieren bei der Tonusregulation von Arteriolen und terminalen Arteriolen myogene Mechanismen, lokale Metabolite und Gewebshormone

und damit zu einem überproportionalen Anstieg der Stromstärke (Abb. 28.29).

»Kritischer Verschlussdruck«. Wie aus Abb. 28.29 ersichtlich, würden die extrapolierten Verlängerungen der Druck-Stromstärke-Kurven nicht durch den Nullpunkt des Koordinatensystems laufen, sondern würden die Druckabszisse bei einem positiven Druckwert schneiden. Der für diese Druckwerte in der Literatur geprägte Begriff des »kritischen Verschlussdrucks« (*critical closing pressure*) ist jedoch mehr als fraglich. Wahrscheinlich sind rheologische Faktoren wie z. B. **Erhöhung der scheinbaren Viskosität** des Blutes bei stark abnehmender Schubspannung für den **Strömungsstillstand** bei Druckwerten oberhalb null verantwortlich.

**Funktionelle (metabolische) Hyperämie.** Eine weitgehend **lineare Beziehung** zwischen der Größe der **Stoffwechselaktivität** und der **Durchblutung** findet sich vor allem in Organen mit stark wechselnder metabolischer Aktivität wie Herz, Skelettmuskel und exokrinen Drüsen. Diese funktionelle Hyperämie resultiert aus der Dominanz der lokal-chemischen dilatatorischen Einflüsse über die



■ **Abb. 28.29. Druck-Stromstärke-Beziehungen.** (1) Für ein starres Rohr, (2) ein druckpassiv dehnbares Gefäßsystem (z. B. Lunge,) sowie zwei autoregulierende Gefäßsysteme [z. B. Herz (3), Niere (4)]. Nur in dem starren Rohr ergibt sich eine Proportionalität zwischen Druck und Stromstärke

myogenen und neurogenen konstriktorischen Effekte. Zu der **Aufhebung des neurogenen vermittelten Tonus** tragen die **lokal-chemischen Mediatoren** nicht nur direkt durch ihre Effekte an der glatten Muskulatur bei, sondern auch indirekt über die **Hemmung der Noradrenalinfreisetzung** aus den sympathischen Varikositäten. An den terminalen Arterien und größeren Arteriolen, die nicht mehr metabolisch kontrolliert werden, **antagonisiert** zusätzlich die **schubspannungsabhängige NO-Freisetzung** die neurogen vermittelte Konstriktion.

**Reaktive Hyperämie.** Nach vorübergehender **Unterbrechung der Blutzufuhr** lässt sich in allen Geweben eine reaktive (**postischämische**) **Hyperämie** auslösen. Das Maximum dieser reaktiven Durchblutungssteigerung wie auch die Dauer ist dabei abhängig von der Dauer des Gefäßverschlusses sowie der Stoffwechselaktivität des betroffenen Gewebes. An der Ausbildung der reaktiven Hyperämie sind **myogene, metabolische und endotheliale Komponenten** beteiligt. Durch den Abfall des transmuralen Drucks während des Durchblutungsstopps kommt es zu einem Verlust des myogenen Tonus und damit nach Wiedereröffnung der Strombahn zu einer Dilatation. Dieser Mechanismus spielt vor allem bei kürzeren Ischämien (< 30 s) eine wichtige Rolle. Hinzu kommen bei längeren Ischämien die **Akkumulation von vasoaktiven Metaboliten** und ein **Abfall des  $P_{O_2}$** . Die myogen-metabolisch induzierte Dilatation wird nach Wiedereröffnung des zuführenden Gefäßes durch die schubspannungsabhängige NO-Freisetzung noch erheblich verstärkt.

Die **Aufrechterhaltung eines adäquaten Perfusionsdrucks** (arterieller Blutdruck) für alle Organe stellt die wichtigste Aufgabe der allgemeinen Kreislaufregulation dar. Da der mittlere Blutdruck in den großen Arterien gleich dem Produkt aus totalem peripherem Widerstand und Herzzeitvolumen ist, können **Abnahmen des totalen peripheren Widerstandes** durch **Steigerungen des Herzzeitvolumens** in weiten Grenzen ausgeglichen werden und umgekehrt. Abnahmen des totalen peripheren Widerstandes, die aufgrund eines Mehrbedarfs in einzelnen Organstromgebieten ausgelöst werden, können aber auch durch vaso-konstriktorische Reaktionen in anderen Stromgebieten mehr oder weniger vollständig kompensiert werden.

**Gefäßkapazität und Blutvolumen.** Weitere wichtige Anpassungen betreffen das Verhältnis zwischen Gefäßkapazität und Blutvolumen. Stärkere Änderungen der Gefäßkapazität werden durch vasomotorische Reaktionen der Kapazitätsgefäße ausgelöst, vor allem im Bereich der Splanchnikusvenen, während die Größe des Blutvolumens sowohl durch die kapilläre Filtration-Reabsorptions-Rate als auch durch die renale Flüssigkeitsausscheidung in Relation zur Flüssigkeitsaufnahme bestimmt wird.

Die verschiedenen Anpassungsvorgänge lassen sich je nach Wirkungseintritt und Dauer in **kurzfristige** bzw. **langfristige Regulationsmechanismen** einteilen.