# EINFLUSS EINER KOMBINIERTEN B-VITAMIN- UND ANTIOXIDANZIEN-SUPPLEMENTIERUNG AUF DIE ADMA-PLASMAKONZENTRATION BEI PERSONEN MIT ERHÖHTEM KARDIOVASKULÄREN RISIKO

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades
Doktorin der Naturwissenschaften
Dr. rer. nat.

genehmigte Dissertation
von

Dipl. oec. troph. Birgit Trunz
geboren am 12.08.1975 in Nürnberg

2009

# INHALTSVERZEICHNIS

**ABBILDUNGSVERZEICHNIS ..... IV**

**TABELLENVERZEICHNIS ..... VI**

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS ..... VIII**

**1 EINLEITUNG ..... 1**

**2 LITERATURÜBERSICHT ..... 3**

**2.1 ENDOTHELIALE (DYS-)FUNKTION - BEDEUTUNG FÜR DIE ATHEROGENESE ..... 3**

2.1.1 Physiologische Funktionen des Endothels unter besonderer Berücksichtigung des L-Arginin-NO-Systems ..... 4

2.1.1.1 Biochemie des endothelialen NO-Systems ..... 5

2.1.1.2 Vasoprotektive Wirkmechanismen von NO ..... 12

2.1.2 Endotheliale Dysfunktion ..... 15

2.1.2.1 Definition und pathophysiologische Relevanz ..... 15

2.1.2.2 Ätiologie und molekulare Aspekte einer verminderten NO-Verfügbarkeit ..... 18

**2.2 (PATHO-)PHYSIOLOGIE DES ADMA-NO-SYSTEMS ..... 23**

2.2.1 Methylierte L-Arginin-Analoga – Chemische Charakteristik und biologische Effekte ..... 23

2.2.2 Biochemie des ADMA-Stoffwechsels ..... 25

2.2.2.1 ADMA-Bildung ..... 25

2.2.2.2 Wege der ADMA-Elimination ..... 26

2.2.2.3 Intermediäre Verteilung ..... 28

2.2.3 ADMA und Atherosklerose ..... 29

2.2.3.1 ADMA und kardiovaskuläres Risiko – empirische Evidenz ..... 30

2.2.3.2 Diskutierte Mechanismen einer durch kardiovaskuläre Risikofaktoren induzierten ADMA-Akkumulation ..... 35

**3 ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG ..... 42**

**4 EIGENE UNTERSUCHUNGEN ..... 44**

**4.1 MATERIAL UND METHODEN ..... 44**

4.1.1 Studienziel ..... 44

4.1.2 Studiendesign ..... 45
4.1.3 Studienablauf ..... 46
4.1.4 Gewinnung, Screening und Auswahl der Probanden ..... 48
4.1.4.1 Rekrutierung und Vorauswahl ..... 48
4.1.4.2 Kriterien zur Studienteilnahme ..... 49
4.1.4.3 Kriterien zur Aufnahme in die statistische Datenanalyse ..... 51
4.1.5 Instrumente und Maßnahmen im Rahmen der Untersuchungs- und Interventionsphase ..... 53
4.1.5.1 Erhebung anthropometrischer Daten, Blutdruckmessung ..... 53
4.1.5.2 Probengewinnung, -aufbereitung und -analytik ..... 54
4.1.5.3 Erhebung des Ernährungsverhaltens ..... 57
4.1.5.4 Zusammensetzung und Dosierung der Studienpräparate ..... 59
4.1.6 Statistische Verfahren ..... 61
4.1.6.1 Fallzahlberechnung und biometrische Zielgrößen ..... 61
4.1.6.2 Deskriptive und analytische Statistik ..... 62
**4.2 ERGEBNISSE ..... 65**
4.2.1 Das Studienkollektiv ..... 65
4.2.1.1 Anzahl der Teilnehmer im Studienverlauf sowie der in die statistische Analyse aufgenommenen Probanden ..... 65
4.2.1.2 Geschlechterverteilung, Alter und anthropometrische Daten ..... 67
4.2.1.3 Charakteristik des kardiovaskulären Risikoprofils ..... 69
4.2.1.4 Lebensstilfaktoren ..... 74
4.2.1.5 Besonderheiten des Kollektivs ..... 77
4.2.2 Homocystein und assoziierte B-Vitaminstatusparameter ..... 79
4.2.2.1 Homocystein (tHcy) ..... 79
4.2.2.2 Folat (S-Folat/E-Folat) ..... 83
4.2.2.3 Cobalamin (Cbl) ..... 85
4.2.2.4 Pyridoxalphosphat (PLP) ..... 86
4.2.2.5 Korrelationen und Interaktionen ..... 87
4.2.2.6 Zusammenfassung ..... 88
4.2.3 Oxidiertes LDL und assoziierte Antioxidanzienparameter ..... 90
4.2.3.1 Oxidiertes LDL (oxLDL) ..... 90
4.2.3.2 Antioxidative Kapazität des Plasmas (TEAC) ..... 92
4.2.3.3 $\alpha$-Tocopherol (AT) ..... 93
4.2.3.4 Korrelationen und Interaktionen ..... 96
4.2.3.5 Zusammenfassung ..... 97

4.2.4 Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) ..... 99
4.2.4.1 Gesamtkollektiv-Analyse ..... 99
4.2.4.2 Subkollektiv-Analyse ..... 101
4.2.4.3 Korrelationen und Interaktionen ..... 110
4.2.4.4 Zusammenfassung ..... 112
4.2.5 Begleit- und Basisparameter ..... 114

**5 DISKUSSION ..... 117**

**5.1 HOMOCYSTEIN UND ASSOZIIERTE B-VITAMINSTATUSPARAMETER ..... 118**

5.1.1 Effekt der Supplementierung auf den tHcy-Plasmaspiegel ..... 120
5.1.2 Effekt der Supplementierung auf den B-Vitaminstatus ..... 123
5.1.3 Bewertung des B-Vitaminversorgungsstatus vor der Supplementierung ..... 124
5.1.4 Zusammenfassung und Zwischenfazit ..... 127

**5.2 OXIDIERTES LDL UND ASSOZIIERTE ANTIOXIDANZIENPARAMETER ..... 128**

5.2.1 Effekt der Supplementierung auf den oxLDL-Serumspiegel ..... 129
5.2.2 Effekt der Supplementierung auf den antioxidativen Status ..... 134
5.2.3 Bewertung des (anti-)oxidativen Status vor der Supplementierung ..... 136
5.2.4 Zusammenfassung und Zwischenfazit ..... 138

**5.3 ASYMMETRISCHES DIMETHYLARGININ ..... 139**

5.3.1 Bewertung des Effekts der B-Vitaminsupplementierung ..... 139
5.3.2 Bewertung des Effekts der Antioxidanziensupplementierung ..... 148
5.3.3 Bewertung des ADMA-Status vor der Supplementierung ..... 157
5.3.4 Zusammenfassung und Zwischenfazit ..... 160

**6 ZUSAMMENFASSUNG UND FAZIT ..... 162**

**7 SUMMARY AND CONCLUSION ..... 167**

**8 LITERATURVERZEICHNIS ..... 172**

**9 ANHANG ..... 198**

# KURZZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund und Fragestellung:** Seit der Anfang der 1990er Jahre gemachten Entdeckung, dass asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) als endogener Inhibitor der NO-Synthase fungiert, war dessen proatherogenes Wirkpotenzial Gegenstand zahlreicher experimenteller und klinischer Arbeiten. Darauf aufbauend wird ADMA heute sowohl die Bedeutung eines integrativen Promotors als auch Markers zugeschrieben, über welchen kardiovaskuläre Risikofaktoren – darunter Hyperhomocysteinämie und Hypercholesterolämie – zu einer Dysfunktion des Endothels beitragen. Ausgehend von *In-vitro*-Studien, die auf einen redoxsensitiven Mechanismus einer Homocystein- und oxLDL-induzierten ADMA-Akkumulation hinweisen, sollte in der vorliegenden Arbeit erstmalig untersucht werden, inwieweit eine kombinierte, physiologisch-dosierte B-Vitamin- und Antioxidanziensupplementierung a) zu einer Homocystein- und oxLDL-Reduktion bzw. Steigerung der antioxidativen Plasmakapazität *in vivo* führt und dies b) mit einem synergistischen Effekt hinsichtlich einer Senkung der ADMA-Plasmakonzentration bei Personen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko verbunden ist.

**Methodik:** Insgesamt wurden 123 klinisch gesunde Frauen und Männer ab 40 Jahre, bei denen mindestens zwei kardiovaskuläre Risikofaktoren vorlagen, in einer randomisierten, placebo-kontrollierten, monozentrischen Doppelblind-Studie über einen Interventionszeitraum von sechs Monaten untersucht.

**Ergebnisse und Diskussion:** Durch die Nährstoffgabe ließ sich eine höchst signifikante und unter Berücksichtigung der bereits als präventiv wünschenswert zu erachtenden Basalwerte maximale Senkung der mittleren tHcy-Plasmakonzentration erzielen. Während in der Verumgruppe ein signifikanter, wenn auch aus klinischer Sicht sowie gegenüber Placebo nicht relevanter bzw. signifikanter Anstieg der antioxidativen Plasmakapazität im Verlauf der Intervention verzeichnet wurde, fielen die mittleren oxLDL-Serumwerte unabhängig von der Verum- bzw. Placebogabe auf höchst signifikantem Niveau ab. Demgegenüber waren für den Hauptzielparameter ADMA mit nahezu konstanten mittleren Plasmaspiegeln in den Subgruppen Verum und Placebo keine Veränderungen während der Intervention festzustellen. Auch ergaben sich bei Betrachtung ausgewählter Subkollektive sowie möglicher Korrelationen zwischen den unter Verumgabe ermittelten ADMA-Differenzen und den diesbezüglichen Veränderungen im Homocystein-/B-Vitamin- bzw. oxLDL-/Antioxidanzienstatus keine Anhaltspunkte für einen ADMA-modulierenden Effekt. Unsere Ergebnisse stehen damit in Einklang mit den bislang publizierten Humanstudien, die a) ebenfalls keine Auswirkungen einer isolierten B-Vitamingabe auf ADMA trotz z. T. deutlich höherer Homocystein-Senkung bei b) zugleich inkonsistenter Datenlage auf Assoziationsebene aufzeigen konnten bzw. c) im Fall eines potenziell ADMA-senkenden Effekts von Antioxidanzien, wie er

sich in niereninsuffizienten nicht jedoch nierengesunden Kollektiven andeutet, der Untermauerung durch methodisch hochwertige Studien bedürfen.

**Fazit:** Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit aufgestellte Hypothese eines synergistischen Effekts einer kombinierten B-Vitamin- und Antioxidanziensupplementierung hinsichtlich einer Senkung der ADMA-Plasmakonzentration bei Personen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko konnte nicht bestätigt werden. Gegenüber den *in vitro* erhobenen Befunden ist auf Basis der hier gezeigten Ergebnisse sowie unter Einbeziehung der bis dato vorliegenden Humanstudien kein eindeutiger Kausalzusammenhang zwischen dem ADMA-Status und a) Homocystein sowie b) oxLDL *in vivo* festzustellen.

**Schlagwörter:** Asymmetrisches Dimethylarginin, Homocystein, oxidiertes LDL, B-Vitamine, Antioxidanzien

# ABSTRACT

**Background and Aims:** Since it has been shown that asymmetric dimethylarginine (ADMA) is an endogenous inhibitor of NO synthase in the beginning of the 1990s several experimental and clinical studies investigated its proatherogenic effects. Today, due to this research ADMA is seen as a significant integrative promoter as well as marker of the endothelial dysfunction along with other cardiovascular risk factors such as hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia. Based on *in vitro* studies indicating a redox sensitive mechanism of homocysteine and oxLDL induced ADMA accumulation the present thesis aims at investigating for the first time to what extent a combined B vitamin and antioxidant supplementation in physiological doses a) reduces homocysteine and oxLDL and increases the antioxidant capacity of plasma *in vivo* and b) if this is associated with a synergistic effect with regard to a reduction of ADMA plasma concentration in subjects with increased cardiovascular risk.

**Methods:** A total of 123 healthy women and men aged 40 years and with at least two prevalent cardiovascular risk factors were randomized in a placebo-controlled, monocentre double-blind study over a six month intervention period to receive either a combination of B vitamins and antioxidants or an identical placebo.

**Results and Discussion:** The intervention with the nutrient supplement led to a highly significant and - considering the already desirably low baseline concentrations – maximally achievable decrease of the mean tHcy plasma concentration. The antioxidant capacity of plasma increased significantly in the verum group although this increase cannot be estimated as clinically relevant or as statistically significant compared to the placebo group. The mean oxLDL serum concentrations decreased highly significantly in both the verum and the placebo group. In contrast, ADMA plasma concentrations as the primary endpoint remained nearly constant during the intervention in both groups. Moreover, the analysis of selected subgroups or of potential correlations between the observed ADMA differences in the verum group and the referring changes in homocysteine/B vitamin and oxLDL/antioxidant status, respectively, did not reveal evidence for any effect on ADMA. Hence, our data a) are consistent with the published findings from clinical studies, which also failed to show an effect of isolated B vitamin supplementation on ADMA despite in part a significantly higher homocysteine reduction and b) did not confirm an association of ADMA and homocysteine *in vivo* like some but not all studies. Our results further indicate that c) high methodical quality studies are required to clarify the possibly reducing effect of antioxidants on ADMA shown in patients with renal insufficiency but not in healthy subjects.

**Conclusion:** The hypothesis of the present study assuming a synergistic lowering effect of a combined supplementation of B vitamins and antioxidants on the ADMA plasma concentration in subjects with increased cardiovascular risk could not be confirmed. In contrast to the results from *in vitro* studies a causal relationship between the ADMA status and a) homocysteine or b) oxLDL *in vivo* cannot be proved on the basis of clinical studies in humans including the results of this study.

**Key words:** asymmetric dimethylarginine, homocysteine, oxidized LDL, B vitamins, antioxidants

# 1 EINLEITUNG

Erkrankungen des atherosklerotischen Formenkreises, die neben der koronaren Herzkrankheit (KHK) auch zerebro- sowie peripher vaskuläre Ereignisse umfassen, zählen in den Industrienationen zu den häufigsten Todesursachen im Erwachsenenalter. So ist in Deutschland etwa jeder fünfte Todesfall auf eine KHK zurückzuführen [LÖWEL 2006]. Bedingt durch die altersabhängige Inzidenz und die zunehmend älter werdende Bevölkerung ist in naher Zukunft mit einer Zunahme atherosklerotischer Erkrankungen, insbesondere der KHK, zu rechnen. Der für die kommenden Jahre prognostizierte Anstieg der Typ-2-Diabetes-Prävalenz könnte diesen Trend noch weiter forcieren [WILD et al. 2004; RIEDER 2004]. Vor dem Hintergrund der dieser Entwicklung innewohnenden sozioökonomischen Dimension sowie der Tatsache, dass bislang keine Konzepte zur kurativen Behandlung der KHK zur Verfügung stehen, gewinnen die Aufklärung der Ätiologie und eine darauf basierende Primärprävention an Gewicht. In diesem Zusammenhang wird der Ernährung ein zentraler Stellenwert eingeräumt [HU U. WILLETT 2002; SRINATH REDDY U. KATAN 2004; IGNARRO et al. 2007; MENTE et al. 2009].

Tatsächlich reicht die Erkenntnis, dass der atherosklerotische Prozess maßgeblich durch die Ernährung beeinflusst wird, bis an den Beginn des 20. Jahrhunderts und damit bereits auf eine längere Historie zurück: Ausgehend von der 1858 beschriebenen Entdeckung Virchows, wonach das menschliche Atherom Cholesterol enthält [VIRCHOW 1989], konnte durch Fütterungsversuche an Kaninchen gezeigt werden, dass eine cholesterolreiche Diät endotheliale Läsionen induziert, die makroskopisch den atherosklerotischen Läsionen des Menschen ähnlich sind [IGNATOWSKI 1909; ANITSCHKOW U. CHALATOV 1913]. Anknüpfend an diese Beobachtung ließ sich Jahrzehnte später durch groß angelegte Kohortenstudien – darunter der in diesem Zusammenhang populär gewordenen *Sieben-Länder*-Studie [KEYS 1980; KROMHOUT et al. 1995] – belegen, dass zwischen der Aufnahme an gesättigten Fettsäuren, der (LDL-)Cholesterol-Serumkonzentration und der KHK-Mortalität eine enge positive Assoziation besteht. Demgemäß rückte die auf die Arbeiten von BROWN U. GOLDSTEIN [1983] zurückgehende „Lipid-Hypothese“ Nahrungsfette und erhöhte LDL-Serumspiegel in den Mittelpunkt; eine Position, die sich heute zu *der* tragenden, wenn auch nicht unumstrittenden Säule der Ernährungsmedizin etabliert hat [RAVNSKOV 2002; WEINBERG 2004; LECERF 2009].

Durch den Fortgang der wissenschaftlichen Forschung wurde schließlich mehr und mehr deutlich, dass es sich bei der Atherosklerose um eine multifaktoriell bedingte Erkrankung handelt. Entsprechend komplexer gestaltete sich die Vorstellung vom pathobiochemischen Prozess der Atherogenese, die heute in der Verknüpfung zweier sich ergänzender Modelle –

der „LDL-Oxidationshypothese“ [STEINBERG et al. 1989] und der „Response-to-injury-Hypothese“ [ROSS U. GLOMSET 1973; ROSS 1993] – ihren Niederschlag gefunden hat [BRIGELIUS-FLOHE´ 2002, S. 437]. Aus der Suche nach *dem* pathogenetisch relevanten Faktor resultierte hieraus nunmehr die Identifikation einer Vielzahl an Risikofaktoren; ein Umstand, der im Rahmen des KHK-Risikofaktorenkonzepts seine Berücksichtigung fand [ASSMANN et al. 1999; PEARSON 2002; HOHNLOSER 2008]. Die zunehmende Ausdifferenzierung der Risikofaktoren führte letztlich auch dazu, dass die Liste der „klassischen“, etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hyper-/Dyslipidämien, Hypertonie, Diabetes mellitus und Rauchen um eine Reihe „neuer“, potenzieller Risikofaktoren wie z. B. Hyperhomocysteinämie und erhöhtes C-reaktives Protein erweitert wurde [PEARSON 2002; LIAPIS et al. 2009].

Die Identifizierung des "L-Arginin-NO-Stoffwechselwegs" [MONCADA U. HIGGS 1993] und die damit in Zusammenhang stehende Isolierung, Klonierung und Charakterisierung der für die endotheliale NO-Synthese erforderlichen NO-Synthase (NOS) [BREDT U. SNYDER 1990; POLLOCK et al. 1991] stellte zu Beginn der 1990er Jahre schließlich einen neuen Meilenstein der Atheroskleroseforschung dar. So werden NO und seinem Präkursor L-Arginin inzwischen eine zentrale Stellung im atherosklerotischen Geschehen beigemessen. In den vergangenen Jahren hat sich das Forschungsinteresse daher zunehmend auf die Identifikation von Faktoren konzentriert, die einen Einfluss auf die Bildung und Verfügbarkeit von endothelialem NO ausüben [FÖRSTERMANN U. MÜNZEL 2006; YANG U. MING 2006]. Hierbei hat sich die Aufmerksamkeit insbesondere auf einen endogenen Inhibitor der NOS, das asymmetrische Dimethylarginin (ADMA), gerichtet. Obwohl bereits 1970 im menschlichen Urin nachgewiesen [KAKIMOTO U. AKAZAWA 1970], war die Bedeutung von ADMA im Rahmen der Atherogenese lange Zeit unbekannt. Zwischenzeitlich gilt ADMA jedoch als "globales kardiovaskuläres Risikomolekül" [FLISER 2005] bzw. als potenzieller kardiovaskulärer Risikofaktor [BÖGER 2003; COOKE 2005; KIELSTEIN U. ZOCCALI 2005]. Aus primärpräventiver Sicht erscheint dieser Umstand umso interessanter, da *In-vitro*-Befunden zufolge sowohl die Synthese als auch der Abbau von ADMA einen engen Bezug zu bekannten, einer diätetischen Therapie zugänglichen, proatherogenen Noxen wie Homocystein und oxidiertem LDL aufweist [ITO et al. 1999; BÖGER et al. 2000b; STÜHLINGER et al. 2001; JIANG et al. 2003; JIANG et al. 2006; TANG et al. 2006].

Handelt es sich bei ADMA also um das kleinste, aber zugleich zentrale Teilchen im großen „Atherosklerose-Puzzle“ und damit auch dem kleinsten gemeinsamen Nenner für eine ernährungsmedizinische Intervention? Zur Klärung dieser Frage soll die hier vorliegende Arbeit einen Beitrag leisten.

# 2 LITERATURÜBERSICHT

## 2.1 ENDOTHELIALE (DYS-)FUNKTION - BEDEUTUNG FÜR DIE ATHEROGENESE

Obwohl zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahrzehnte zur Klärung der molekularen Pathomechanismen beigetragen haben, ist die Entstehung und Progression atherosklerotischer Erkrankungen bis heute noch nicht in allen Details erforscht. Als ein wesentlicher Schwerpunkt rückte hierbei zunehmend das Gefäßendothel in den Fokus, was sich u. a. an der erstmals 1973 von Ross und Glomset beschriebenen und später modifizierten „Response-to-injury-Hypothese“ zeigt [ROSS U. GLOMSET 1973; ROSS 1993]. Dieses zur Erklärung der Atherosklerose-Entstehung allgemein etablierte Modell beschreibt die Atherogenese als einen reaktiven, inflammatorischen Prozess („chronic low grade inflammation“), an dessen Anfang die Verletzung des Endothels durch verschiedene proatherogene und als kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannte Noxen (z. B. Hyperlipidämie, Hypertonie, Nikotin und/oder Hyperhomocysteinämie) steht [BRIGELIUS-FLOHE´ 2002, S. 437; STOCKER U. KEANEY 2004]. Kennzeichen dieser initialen Phase, die der Entstehung atherosklerotischer Läsionen vorausgeht, ist eine Störung der physiologischen Endothelfunktion („endotheliale Dysfunktion“), die nach heutigem Kenntnisstand ein zentrales pathogenetisches Schlüsselereignis der Atherosklerose darstellt [HADI et al. 2005; YANG U. MING 2006; HAYOZ U. MAZZOLAI 2007]. Hiermit assoziierte Vorgänge wie die Expression von endothelialen Adhäsionsmolekülen und das Rekrutieren von im Blut zirkulierenden Immunzellen (v. a. Monozyten) spiegeln dabei charakteristische Reparaturmechanismen im Sinne einer „Antwort auf Schaden“ wider, die durch überschießende Reaktion zu irreparablen Schäden und zu den für die Atherosklerose typischen Lipidablagerungen in der Gefäßwand führen [BRIGELIUS-FLOHE´ 2002, S. 437; STOCKER U. KEANEY 2004].

Angesichts der Bedeutung des Endothels als Dreh- und Angelpunkt des atherosklerotischen Geschehens wird nachfolgend zunächst auf die für die Gefäßintegrität elementaren Endothelfunktionen sowie die damit verbundene Rolle des L-Arginin-NO-Systems detaillierter eingegangen. Daran anschließend sollen die pathophysiologischen Konsequenzen sowie die einer endothelialen Dysfunktion zugrunde liegenden Ursachen näher betrachtet werden, die die biochemische Grundlage für das proatherogene Potenzial einer erhöhten ADMA-Plasmakonzentration bilden.

### 2.1.1 PHYSIOLOGISCHE FUNKTIONEN DES ENDOTHELS UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES L-ARGININ-NO-SYSTEMS

Das Endothel, das den morphologischen Abschluss der Gefäßintima zur Lumenseite hin bildet, wurde lange Zeit als mehr oder weniger inerte Zellschicht angesehen, deren Funktion allein darin besteht, die ungehinderte Diffusion von Makromolekülen in tiefere Gefäßwandschichten sowie das umgebende Interstitium zu verhindern. Inzwischen ist jedoch erwiesen, dass das Endothel vielfältige regulatorische Aufgaben wahrnimmt, die über die rein mechanische Funktion als „bloße Zellbarriere“ hinausgehen [SIMON et al. 1999; ESPER et al. 2006; STÜHLINGER 2007]. So moduliert das intakte Endothel zahlreiche, für die Gefäßhomöostase essenzielle Vorgänge, indem es

- eine zentrale Rolle bei der Regulation der Gefäßweite und damit des lokalen Gefäßtonus (Blutdruck) einnimmt,
- die Monozytenadhäsion und Thrombozytenaggregation hemmt und hierdurch einen antiadhäsiven und antithrombotischen Zustand aufrecht erhält [QUASCHNING et al. 2000; LÜSCHER et al. 1997; KELM U. RATH 2001],
- an der Vermittlung inflammatorischer Prozesse sowie der Kontrolle des koagulatorisch-fibrinolytischen Gleichgewichts beteiligt ist [CELERMAJER 1997; ESPER et al. 2006],
- vaskuläre Wachstumsprozesse steuert sowie die Proliferation und Migration glatter Gefäßmuskelzellen (SMC) aus der Media hemmt, wodurch es maßgeblichen Einfluss auf die Gefäßarchitektur ausübt [QUASCHNING et al. 2000; LÜSCHER et al. 1997; KELM U. STRAUER 1999] und
- den oxidativen Stress in der Gefäßwand durch Neutralisation reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) vermindert [CAI U. HARRISON 2000; ESPER et al. 2006].

Angesichts dieser Vielfalt an Funktionen stellt das Endothel ein hochaktives Gewebe dar, das die jeweiligen Regulationsvorgänge in seiner Eigenschaft als endo-, para- sowie autokrinem Organ vermittelt [SIMON et al. 1999; HADI et al. 2005]. Bedingt durch seine anatomische Position zwischen Blutstrom und Gefäßwand, in der es den physiko-chemischen Stimuli beider Kompartimente ausgesetzt ist, reagiert das Endothel mit der Synthese und Sekretion einer Reihe vasoaktiver Verbindungen („endotheliale Autakoide“, vgl. Tab. A1, Anhang B), die sowohl agonistische als auch antagonistische Wirkungen entfalten. Dies wiederum ermöglicht eine an den aktuellen Bedarf ausgerichtete Anpassung der jeweiligen Gefäßfunktionen, deren Gesamtwirkung vom Gleichgewicht der vasoaktiven Substanzen und damit von der funktionellen Intaktheit des Endothels abhängig ist [SIMON et al. 1999; ESPER et al. 2006; HAYOZ U. MAZZOLAI 2007].