

Zeitschrift: Bulletin de la Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles = Bulletin der Naturforschenden Gesellschaft Freiburg

Herausgeber: Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles

Band: 91 (2002)

Artikel: Das Yin-Yang der Endothelfunktion bei gesunden und kranken Gefässen

Autor: Yang, Zhihong

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-308825>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 29.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Das Yin-Yang der Endothelfunktion bei gesunden und kranken Gefäßen*

Zhihong YANG

Vascular Biology, Department of Medicine, Division of Physiology,
University of Fribourg, Rue du Musée 5, CH-1700 Fribourg, Switzerland

Die chinesische Yin-Yang Philosophie versteht die Welt als zwei Polaritäten, die sich ergänzen, bekämpfen oder gar zerstören - je nach dem, was der Mensch daraus macht. Diese Theorie gilt ebenfalls für die Gesundheit des Menschen. Falls sich das Yin und das Yang die Waage nicht mehr halten, wie z. B. unter dem Einfluss verschiedener Risikofaktoren, entsteht die koronare Herzkrankheit (Verkalkung und Verengung der Herzkranzarterien), die schliesslich zum Herzinfarkt oder Herztod führt. Die **koronare Herzkrankheit (Abb. 1A)** stellt die häufigste Todesursache in westlichen Industrieländern dar. In der Schweiz trägt sie zu knapp der Hälfte (43.4%) der Todesfälle bei. Um Patienten auf Dauer von ihren Herzbeschwerden zu befreien, werden feine Metallgitter (Gefässtützen oder Stents) verwendet, die auf einem Ballon montiert, an die engste Stelle der Gefäße gebracht und in die Gefässwand gedrückt werden. Die Metallgitter halten nun die Gefäße offen (**Abb. 1B-D**). Die Erfolge des Stentings sind wegen der Wiederverengung der Gefäße (**Restenose**) beschränkt. Ungefähr 25% der behandelten Patienten entwickeln Restenose innerhalb von 6 Monaten nach der Behandlung. Eine andere erfolgreiche Therapie besteht in der koronaren Bypassoperation. Bei dieser werden routinemässig körpereigene arterielle (Arteria mammaria interna, AMI) oder venöse Gefäße (Vena saphena magna, VS) als Ersatzgefäße (Bypassgefäße) verwendet, um die verengten Abschnitte der Herzkranzarterien zu überbrücken (**Abb. 1E**). Auch diese Therapie stösst an Grenzen. Klinische Studien zeigten, dass etwa mehr als die Hälfte der venösen Bypassgefäße sich im Durchschnitt 10 Jahre nach der Herzoperation verschließen (**venöse Bypassgefässerkrankung**), während dagegen über 95% der arteriellen Bypassgefäße offen bleiben. Wegen des Mangels an arteriellem Material kann man auf die Venen leider nicht verzichten. Typischerweise werden sowohl Arterien als auch Venen beim gleichen Patienten als Bypassgefäße verwendet.

* Eigene Untersuchungen des Autors, welche in diesem Artikel erwähnt werden, wurden durch eine Unterstützung durch den Schweizerischen Nationalfonds (Gesuch Nr. 31-63811.00), Stanley Thomas Johnson Foundation und Roche Research Foundation (63-2000) möglich.

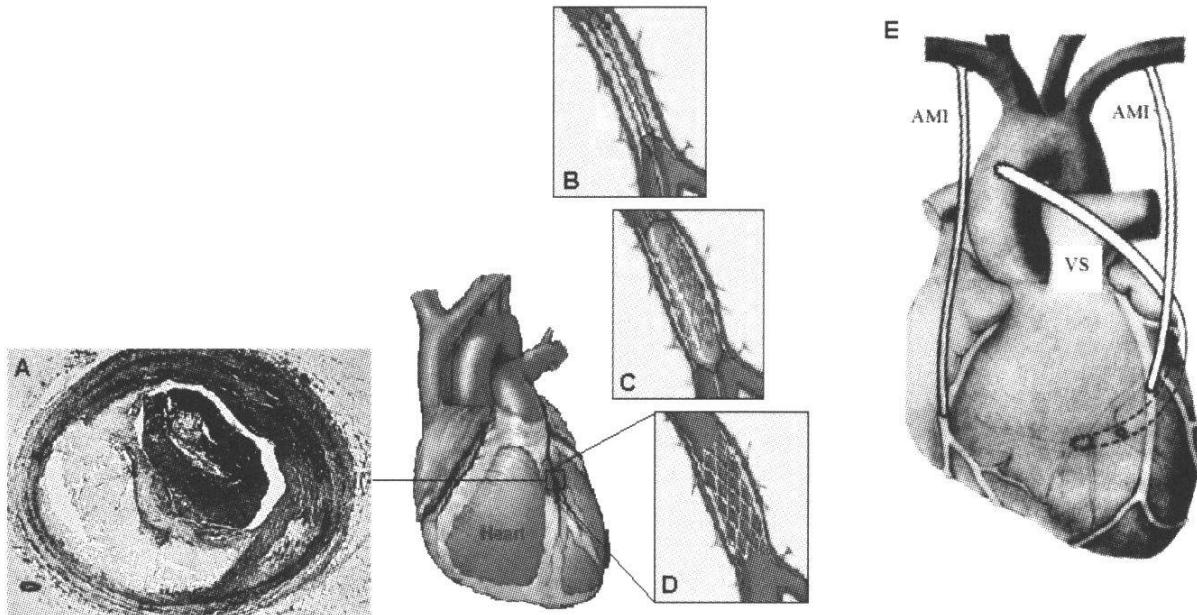


Abb. 1: (A) Ein Querschnitt einer verkalkten Herzkranzarterie mit Verdickung der Gefässwand und Bildung der Thrombose, welche zu einem Verschluss des Gefässes führen. (B) – (D) Das Gefäss wird mit einem Metallgitter (Gefässstütze oder Stent) geöffnet oder (E) durch Bypassoperationen mit körpereigenen Gefässen (AMI: Arteria mammaria interna, VS: Vena saphena magna) überbrückt.

Pathologisch ist eine gestörte Funktion der Endothelzellen (**Abb. 2**), welche die innere Gefässwand auskleiden, entscheidend für die Entstehung der oben erwähnten Gefässerkrankungen (koronare Herzkrankheit, Restenose und venöse Bypassgefässerkrankungen). Das **Endothel** als Grenzschicht zwischen dem fliessenden Blut und der Gefässwand kontrolliert die Durchgängigkeit der Gefässer über die Bildung verschiedener gefässkontrahierender und –dilatierender Faktoren oder Hormone (**Abb. 2**), deren Wirkungen unter physiologischen Bedingungen ausgeglichen sind. Diese endothelialen Yin-Yang-Faktoren beeinflussen nicht nur den Gefässtonus, sondern auch die Struktur des Gefässes durch Hemmung oder Stimulation des Wachstums glatter Muskelzellen in der Gefässwand sowie die Funktion der Plättchen, die bei der Gerinnungsbildung und somit dem Gefässverschluss eine zentrale Rolle spielen. Eines der in den letzten 20 Jahren intensiv erforschten endothelialen Yin-Yang-Paare ist das Stickstoffmonooxid (NO) und das Endothelin-1 (ET-1) (**Abb. 2**).

NO wird aus L-Arginin durch Aktivierung der endothelialen NO-Synthase (eNOS) gebildet. NO wirkt als starker Vasodilatator und Hemmer der Plättchenaggregation durch Stimulation der löslichen Guanylatzyklase in den glatten Muskelzellen und Plättchen. Dadurch wird die intrazelluläre Kalzium-Konzentration vermindert und eine Relaxation der glatten Muskelzellen bzw. eine Hemmung der Plättchenaggregation induziert. Außerdem hemmt NO auch das Wachstum der Gefässmuskelzellen und somit die Gefässwand-

verdickung. Der endothiale L-Arginin/NO-Stoffwechsel ist deshalb ein wichtiger lokaler Regulationsmechanismus, um Gefäße offen zu halten.

Wie oben schon erwähnt, ist ET-1 ein wichtiger Gegenspieler für NO. ET-1, ein 21-Aminosäuren-Peptid, wird von Endothelzellen gebildet. ET-1 hat eine ähnliche Struktur wie das Schlangengift Sarafatoxin S6c. Es wirkt auf Gefäsmuskel vasokonstriktorisch durch Bindung an spezifische Rezeptoren, vor allem ET_A-Rezeptoren. ET-1 ist der stärkste bis jetzt bekannte Vasokonstriktor. Unter physiologischen Bedingungen ist die Bildung der körpereigenen, dem Schlangengift ähnlichen Substanz, durch NO gehemmt. Experimentelle Resultate zeigten, dass ET-1 aber auch ET_B-Rezeptoren der Endothelzellen stimuliert und dabei NO freisetzt. Dieses NO kann die Produktion von ET-1 wieder hemmen. Dabei bleibt das endothiale Yin-Yang-System in guter Balance. Falls es ins Ungleichgewicht gerät, sei es wegen zu wenig NO oder zu viel ET-1 oder beides zugleich, entstehen Herz- und Gefässerkrankungen.

Die experimentelle und klinische Forschung weist auf eine verminderte eNOS-Genexpression und eine erhöhte ET-1-Bildung bei der koronaren Herzkrankheit hin. Bei den arteriosklerotischen (verkalkten) menschlichen Arterien ist die eNOS-Genexpression massiv reduziert, obwohl das Endothel noch intakt bleibt. In Gegensatz dazu erhöht sich die Bildung von ET-1 in der Gefässwand sowohl bei der Arteriosklerose als auch bei Restenose nach Stenting. Zudem erhöhen bereits die geringsten Konzentrationen von ET-1 die Wirkung der meisten Vasokonstriktoren wie z.B. Noradrenalin und Serotonin in menschlichen Koronararterien. Unsere weiteren Forschungsresultate zeigen, dass die Endothelzellen von venösen Bypassgefäßen viel weniger eNOS-Gen exprimieren und deshalb weniger NO bilden als solche von arteriellen Bypassgefäßen. Dadurch lässt sich bei den Venen sowohl eine ausgeprägtere Vasokonstriktion, Gerinnungsbildung als auch ein stärkeres Wachstum glatter Muskelzellen nachweisen.

Die Strategie zur Bekämpfung der gestörten Balance der Endothelfunktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, Restenose oder venöser Bypassgefässerkrankung müssen auf die Verstärkung der eNOS-Genexpression und Hemmung der ET-1-Bildung abzielen. Unsere laufende Forschung konzentriert sich auf einer Seite darauf, die molekularen Mechanismen abzuklären, welche zur gestörten Endothelfunktion bei den Gefässerkrankungen führen, und auf der anderen Seite auf diese Mechanismen pharmakologisch oder gentherapeutisch einzutreten. Unsere neueste Studie zeigte, dass eine Proteinkinase (Rho-Kinase) bei der gestörten Balance der Endothelfunktion eine wichtige Rolle spielt (**Abb. 2**). Stimulation der Rho-Kinase durch Thrombin, ein wichtiges Enzym bei der Gerinnungsbildung, hemmt sowohl die eNOS-Genexpression als auch die Enzymaktivität. Durch Ausschalten der Rho-Kinase-Aktivität, entweder durch einen spezifischen Hemmer oder durch ein inaktives mutiertes Gen des Enzyms, kann die eNOS-Genexpression erhöht

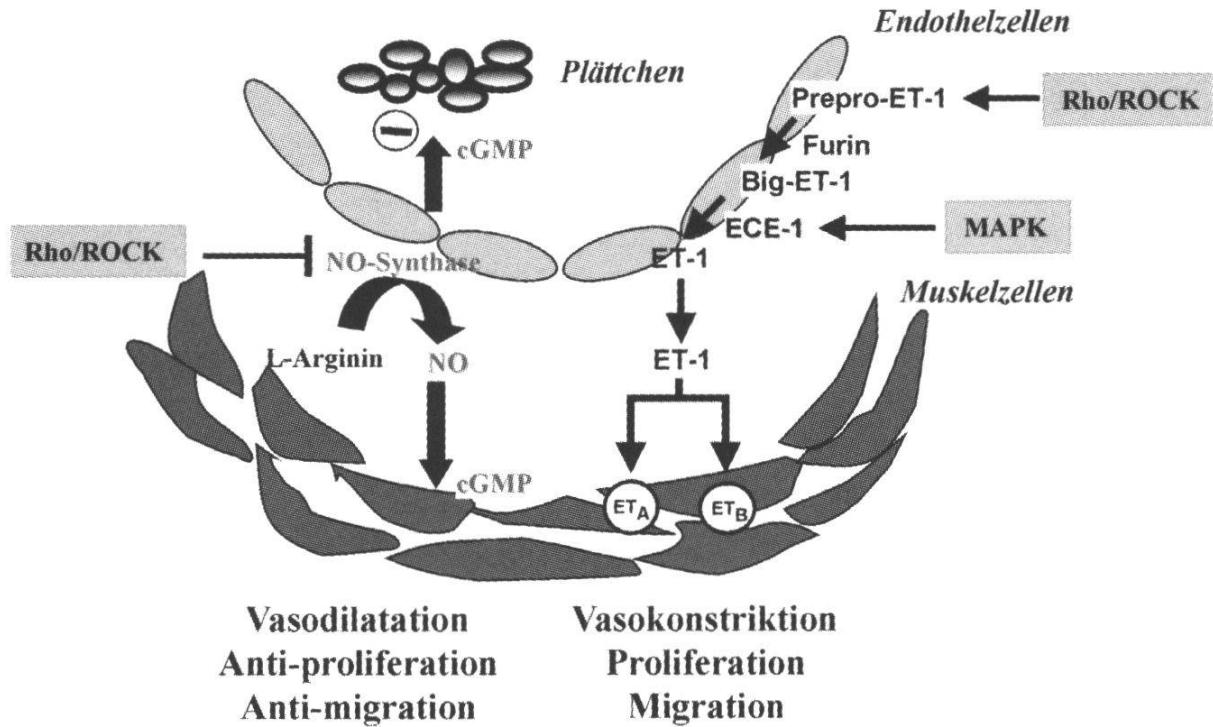


Abb. 2: Schematische Darstellung der wichtigen Rolle von Rho/ROCK (Rho-Kinase) bei der Störung der Endothelfunktion. Während Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) das Enzym ECE-1 (Endothelin-Converting Enzyme-1) stimuliert, welches den inaktiven Vorläufer Big-Endothelin-1 (Big-ET-1) ins aktive Endothelin-1 (ET-1) umwandelt, erhöht Rho/ROCK die Genexpression von Prepro-ET-1 und hemmt die Genexpression der eNOS in den Endothelzellen (→ = Stimulation, ⊖ oder + = Hemmung).

und somit die Balance der Endothelfunktion wieder errichtet werden. Die weitere Abklärung, auf welche Weise Rho-Kinase die Gefässfunktion stört, ist deshalb nicht nur für das Verstehen der Pathogenese der Gefässerkrankungen, sondern auch für die Entwicklung neuer Medikamente gegen Herzkrankheit von grosser Bedeutung.

Zusammenfassung

Die koronare Herzkrankheit ist die häufigste Todesursache in westlichen Industrieländern. In der Schweiz ist knapp die Hälfte (43.4%) der Todesfälle auf Herz- und Kreislaufversagen zurückzuführen. Die Endothelzellen, welche die innere Gefässwand auskleiden, spielen eine aktive Rolle bei der Kommunikation zwischen Blutzellen (z.B. Plättchen) und Gefässwandzellen (z.B. glatten Muskelzellen) durch Freisetzung verschiedener Faktoren oder Hormone. Die endothelialen Hormone beeinflussen die Funktion der Plättchen, den Gefässtonus wie auch das Wachstum der glatten Muskelzellen negativ oder positiv. Diese Yin-Yang-Funktion der Endothelzellen ist unter den normalen Bedingungen präzis balanciert. Falls sich die Yin- und Yang-Funktionen der Endothelzellen unter dem Einfluss verschiedener Risikofaktoren die Waage nicht mehr halten, entstehen Herz- und Gefässerkrankungen. Ein therapeutischer Ansatzpunkt wäre, diese Balance bei den kranken Gefässen wieder herzustellen.