



# Atherosklerotische Gefässerkrankungen und Stickstoffmonoxid (NO): Die wachsende Bedeutung von hoher Lebenserwartung und Übergewicht für die Klinik<sup>1</sup>

Marc Husmann<sup>a</sup>, Mario Keller<sup>b</sup>, Matthias Barton<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Departement Herz und Gefässe, Klinik und Poliklinik für Angiologie, Inselspital Bern, <sup>b</sup> Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz,

<sup>c</sup> Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Departement für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich

## Quintessenz

- Die Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) ist ein wesentlicher Faktor für die Aufrechterhaltung schützender kardiovaskulärer Funktionen wie Vasodilatation und Thrombosehemmung.
- Bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen (u.a. koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, zyanotische Vitien) ist bedingt durch erhöhten oxidativen Stress die NO-Bioverfügbarkeit reduziert. Hierbei wird das NO-Molekül unter Bildung von Peroxynitrit durch Sauerstoffradikale inaktiviert.
- Insbesondere Übergewicht und hohes Alter sind – wie alle kardiovaskulären Risikofaktoren – mit einer eingeschränkten NO-Bioverfügbarkeit assoziiert. In den kommenden Jahrzehnten ist eine deutlichen Zunahme an betagten und übergewichtigen Patienten zu erwarten, was eine Zunahme von Erkrankungen wie Diabetes und Herz-Kreislaufleiden sowie eine erhebliche medizinisch-ökonomische Mehrbelastung zur Folge haben wird.
- Die Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Patienten sowie regelmässige körperliche Aktivität sind äusserst effiziente und kostengünstige Massnahmen zur Erhöhung der NO-Bioverfügbarkeit und Senkung der kardiovaskulären Mortalität. Daneben kann auch eine Pharmakotherapie, u.a. mit Statinen, Hemmern des Renin-Angiotensin-Systems, Nitraten sowie bestimmten Betablockern, die NO-Bioverfügbarkeit günstig beeinflussen.


## Summary

### Atherosclerotic vascular disease and nitric oxide (NO): the growing clinical importance of prolonged life expectancy and obesity

- *The bioavailability of nitric oxide (NO) is an important factor in maintaining normal cardiovascular function, including vasodilatation and inhibition of thrombosis.*
- *Cardiovascular diseases (including coronary heart disease, heart failure, cyanotic heart defects) are associated with a reduction in NO bioactivity. This is mainly due to increased oxidative stress, resulting in inactivation of the NO molecule by superoxide anion and subsequent formation of peroxynitrite.*
- *All cardiovascular risk factors, in particular obesity and aging, are associated with reduced NO bioactivity. In the next decades, a marked increase in the number of elderly and overweight patients will contribute to a high prevalence of diabetes and cardiovascular disorders, greatly increasing the economic burden on the public health system.*

## Einleitung

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein instabiles Gas mit einer Vielzahl biologischer Funktionen, die sowohl für die Aufrechterhaltung physiologischer Prozesse, in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen als auch für die kardiovaskuläre Therapie eine zentrale Rolle spielen. Obwohl die molekularen Wirkmechanismen zu diesem Zeitpunkt noch unbekannt waren, wurde NO bereits Mitte des 19. Jahrhunderts in Form von Nitroglycerin in der Therapie der Angina pectoris eingesetzt [1]. Das NO-Molekül erlangte wissenschaftliche Berühmtheit, nachdem gezeigt wurde, dass es mit einem von vaskulären Endothelzellen gebildeten gefässrelaxierenden Faktor (EDRF) identisch ist. Die diesen Beobachtungen zugrundeliegenden Arbeiten erhielten 1998 den Nobelpreis für Medizin und Biologie [2]. Bereits in den 1970er Jahren, d.h. Jahre vor der Entdeckung von EDRF, wusste man, dass NO eine Schlüsselfunktion für verschiedene intrazelluläre Prozesse besitzt. So fungiert NO als wichtiger Regulator der Bildung intrazellulärer Botenmoleküle wie des zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP), bei dem erst später bekannt wurde, dass es auch in der NO-vermittelten Kontrolle der Vasomotorik eine Rolle spielt [2].

Für die Bildung des NO-Moleküls sind NO-Synthasen verantwortlich, deren drei Isoformen eine gewebespezifische Expression und Aktivität zeigen und deren Aktivität zum Teil von Kalzium abhängig ist. (Abb. 1 ) Die Bildung von NO geschieht über die Oxidierung der Aminosäure L-Arginin. Deshalb spricht man auch vom L-Arginin-NO-Stoffwechselweg (L-arginine-NO pathway). Endogene NO-Synthase-Inhibitoren wie asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA), die bei Nieren- und Herz-Kreislauf-Erkrankten in erhöhten Konzentrationen im Blut zirkulieren, können die Enzymaktivität der NO-Synthasen negativ beeinflussen.

<sup>1</sup> Unterstützt durch den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Bern.

● *Prevention and/or treatment of obesity and regular physical activity are effective and inexpensive ways of reducing cardiovascular mortality and increasing NO bioavailability. In addition, several drugs, such as nitrates, statins, renin-angiotensin system inhibitors and certain beta-blockers, have beneficial effects on NO bioavailability.*

### Vaskuläre Sauerstoffradikale inaktivieren Stickstoffmonoxid

Neben NO bilden Zellen eine Reihe kurzlebiger, hochreaktiver Moleküle, u.a. freie Sauerstoffradikale wie Superoxidanion ( $O_2^-$ ), das Hydroxylradikal (OH) und Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) [3]. Die Bildung von Superoxidanion bestimmt die Bioverfügbarkeit von NO, da beide Moleküle mit nahezu diffusionslimitierter Geschwindigkeit ( $6,7 \times 10^9 \times \text{Sekunde}^{-1}$ ) reagieren (Abb. 1). Durch die Reaktion

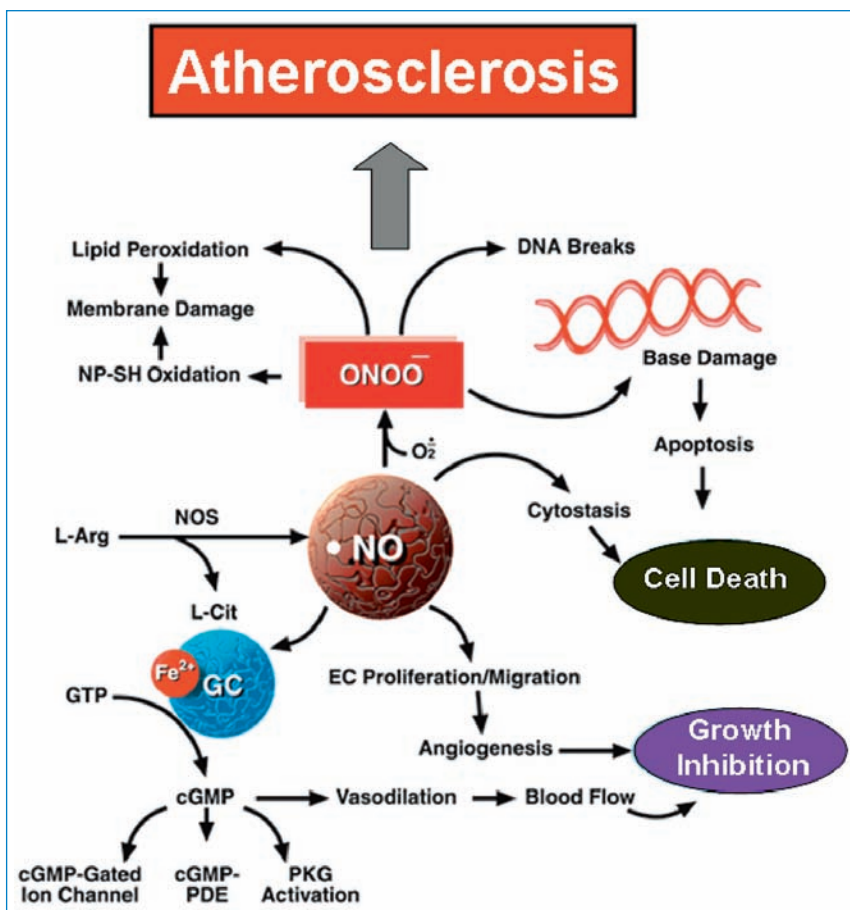


Abbildung 1

Chemische und biochemische Vorgänge der durch Stickstoffmonoxid (NO) vermittelten Wirkungen im arteriellen Gefässsystem. Auf der unteren Bildhälfte sind schützende, auf der oberen Bildhälfte schädigende Mechanismen dargestellt. Im gesunden Zustand wirkt das über Oxidierung der Aminosäure L-Arginin (L-Arg) von NO-Synthasen (NOS) gebildete NO hemmend auf das Wachstum von Gefässmuskulzellen (Growth Inhibition); über eine durch Guanylatzyklase (GC) vermittelte Bildung von zyklischem GMP (cGMP) dagegen vasodilatierend. Andererseits wird bei erhöhtem oxidativem Stress (bei Übergewicht und im Alter) NO über eine Reaktion mit Superoxidanion ( $O_2^-$ ) unter Bildung von Peroxynitrit ( $ONOO^-$ ) inaktiviert. Dabei kommt es zur Nitrosilierung und funktionellen Schädigung von Proteinen. Peroxynitrit verursacht ausserdem Schäden an Zellmembranen, führt zur Lipidperoxidierung und zu DNA-Brüchen, beschleunigt Apoptose und Zelltod. Die Inaktivierung von NO und somit eine Verminderung der NO-Bioverfügbarkeit beschleunigt die Atheroskleroseentstehung und -progression.

EC: Endothelzelle; GTP: Guanosin-Triphosphat; L-Cit: L-Citrullin; PKG: Protein-Kinase G.

entsteht das zytotoxische und relativ stabile Peroxynitrit ( $ONOO^-$ ), welches eine Nitrosilierung von Proteinen und damit eine funktionelle Zellschädigung bewirkt [3]. Wir wissen heute, dass die Bioaktivität, d.h. die biologische Verfügbarkeit von aktivem NO, recht gut den Gesundheitszustand des arteriellen Gefässsystems reflektiert. So eignet sich die pharmakologisch oder physiologisch stimulierte Freisetzung von NO als Prädiktor der Mortalität von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder manifester koronarer Herzkrankheit [4]. Bereits Anfang der 1990er Jahre fand man heraus, dass NO-Synthasen Multifunktions-Enzymkomplexe sind, die auch eine NADPH-Oxidasedomäne besitzen. Das bedeutet, dass NO-Synthasen unter bestimmten Bedingungen auch Sauerstoffradikale wie das Superoxidanion bilden können, d.h., es werden gleichzeitig NO und Superoxidanionen gebildet. Letztere inaktivieren das soeben gebildete NO (Abb. 1). Diese Eigenschaft wurde in den letzten Jahren verstärkt untersucht und es wird heute angenommen, dass diese sogenannte «Entkoppelung» (decoupling) der NO-Synthase an der Gefässschädigung bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen mitbeteiligt ist.

### Stickstoffmonoxid und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Eine eingeschränkte NO-Bioverfügbarkeit ist für alle bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren nachgewiesen worden (Tab. 1 [4]), so u.a. arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Übergewicht, Postmenopause, Nikotinabusus, Alterung, chronische Niereninsuffizienz, aber auch bei Bewegungsmangel und Depressionen. Während die ätiopathogenetische Bedeutung der eingeschränkten NO-Bioverfügbarkeit derzeit noch unklar ist, kann sie – wie bereits oben erwähnt – gut als Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse eingesetzt werden [4]. So überrascht nicht, dass auch manifeste Herz-Kreislauf-Erkrankungen, vor allem atherosklerotisch bedingte wie die koronare Herzkrankung oder die periphere

Tabelle 1. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen, die sich negativ auf die NO-Bioverfügbarkeit auswirken.

Arterielle Hypertonie
Hypercholesterinämie
Diabetes mellitus
Übergewicht / Adipositas
Postmenopause
Nikotinabusus
Alterungsprozess
Chronische Niereninsuffizienz
Bewegungsmangel

arterielle Verschlusskrankheit, aber auch Erkrankungen wie die hypertensive Herzkrankheit, chronische Herzinsuffizienz, Klappenvitien oder zyanotische Herzfehler mit einer eingeschränkten NO-Bioverfügbarkeit einhergehen.

Nachfolgend wird die Bedeutung von NO im Rahmen des Alterungsprozesses und bei Übergewicht diskutiert. Beide Risikofaktoren stellen aufgrund der häufigen Begleiterkrankungen wie Diabetes oder Hypertonie und der prognostizierten demographischen Entwicklungen für die nächsten Jahrzehnte (Abb. 2 [6]) enorme medizinische und gesundheitsökonomische Herausforderungen dar [3, 5].

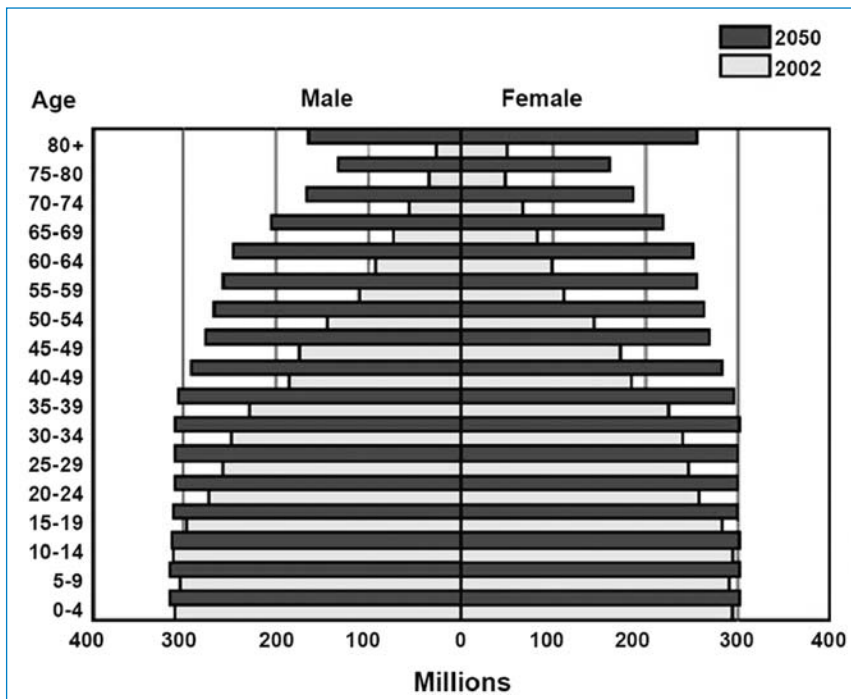
### Erhöhte Lebenserwartung: Ein unabhängiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Gemäss aktuellen Klassifikationen der American Heart Association gilt bei Männern ein Alter über 45 und bei Frauen über 55 Jahre als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor. Aufgrund der weltweit zu beobachtenden demographischen Entwicklung werden die im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses gehäuft auftretenden Erkrankungen zunehmend Einfluss auf die Patientenmorbidity haben. In den kommenden 40 Jahren wird die Weltbevölkerung von derzeit

rund 6,3 auf über 9 Milliarden ansteigen, den grössten Anteil an dieser Zunahme werden die Senioren haben (Abb. 2) [6]. Alterung ist als einziger physiologischer Prozess mit einer Abnahme der NO-Bioverfügbarkeit assoziiert, bedingt durch eine erhöhte NO-Inaktivierung durch altersbedingt vermehrt gebildete Sauerstoffradikale [3]. Dieser altersbedingte Abfall der NO-Bioverfügbarkeit dürfte zumindest teilweise zur altersbedingten Inzidenzzunahme von arterieller Hypertonie und atherosklerotischen Gefässerkrankungen beitragen [3]. Zu erwähnen ist ferner, dass die bei älteren Menschen häufig anzutreffenden Lebensgewohnheiten wie Bewegungsmangel, aber auch Übergewicht hier zu einem wesentlichen Teil beitragen dürften. Weiterhin können sich psychische Erkrankungen wie z.B. Depressionen auf die NO-Bioverfügbarkeit negativ auswirken.

### Übergewicht: Wichtigste vermeidbare Ursache von Insulinresistenz, Diabetes und Hypertonie

In den vergangenen zehn Jahren haben Übergewicht, Insulinresistenz und Diabetes weltweit unerwartet stark zugenommen. Weltweit geht man derzeit von 1,3 Milliarden übergewichtigen Menschen aus, und die Tendenz ist steigend. Allein in den USA und China gibt es heute nicht nur knapp 400 Millionen übergewichtige Erwachsene, sondern auch bereits bei Kindern und Jugendlichen zeigt Übergewicht eine beängstigende Zunahme [7]. Ähnliche Entwicklungen wurden auch für westeuropäische Länder beschrieben [5]. Ein Teil der jugendlichen Patienten präsentiert sich klinisch mit Zeichen des Typ-II- («Alters-») Diabetes und anderen Begleiterkrankungen wie Insulinresistenz und arterieller Hypertonie. Das erhöhte Herz-Kreislauf-Risiko scheint ätiopathogenetisch mit viszeraler Adipositas assoziiert zu sein. Dementsprechend ist der derzeit aussagekräftigste Risikoindikator nicht der Body-Mass Index (BMI), sondern die Waist-to-hip Ratio. Sowohl Übergewicht, Insulinresistenz und Diabetes sind unabhängig voneinander mit einer reduzierten NO-Bioverfügbarkeit, erhöhtem oxidativem Stress und einer Entzündungsaktivierung assoziiert. Diese Faktoren begünstigen unabhängig voneinander die Entwicklung von Gefässerkrankungen [7-9]. Auch führt Übergewicht schon bereits bei Kleinkindern zu einer beschleunigten Atheroskleroseentwicklung [8, 9]. Im Hinblick auf präventive Massnahmen ist darauf hinzuweisen, dass bei Übergewicht häufig gleichzeitig Dyslipidämien, arterielle Hypertonie oder Bewegungsmangel vorliegen, die ihrerseits eine weitere NO-Inaktivierung zur Folge haben und deshalb optimaler Therapie bedürfen. Die geschilderten Zusammenhänge zeigen einmal mehr, dass durch eine gezielte Behandlung oder Elimination der zumeist alimentär bedingten Grunderkrankung



**Abbildung 2**

Die prognostizierte Entwicklung der Weltbevölkerung von Männern und Frauen bis zum Jahr 2050: Nach heutigen Berechnungen wird die Weltbevölkerung in den nächsten vier Jahrzehnten von derzeit 6,2 auf über 9 Milliarden zunehmen. Ansteigen wird v.a. die Altersgruppe von über 65 Jahren um den Faktor 3 bis 5. Somit ist eine deutliche Zunahme an betagten Patienten zu erwarten, die besonders von Diabetes und Übergewicht betroffen sein werden.

U.S. Census Bureau, International Programs Center, International Data. Abbildung modifiziert nach [6, 12].

Übergewicht auf verschiedenen Ebenen eine weitgehende Normalisierung des Gesundheitszustandes erreicht werden könnte. Ein Erfolg in dieser Richtung würde mit einer deutlichen kardiovaskulären Risikoreduktion und enormen ökonomischen Einsparungen einhergehen. Das Erkennen und die Behandlung von Übergewicht durch den Arzt sind in Westeuropa nach wie vor ein wichtiges Problem und bedürfen nachhaltiger Verbesserung [5].

### Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Übergewicht, Bewegungsmangel und der physiologische Alterungsprozess führen unabhängig voneinander zu einer reduzierten NO-Bioverfügbarkeit. Im Sinne einer Primärprävention sollte daher eine Normalisierung des Körpergewichts angestrebt werden, verbunden mit regelmässiger körperlicher Aktivität. Zudem kann durch regelmässige körperliche Aktivität die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität gesenkt werden, wahrscheinlich auch bei übergewichtigen Patienten [10]. Im Hinblick auf Prävention bei betagten Patienten gilt, dass eine regelmässige körperliche Aktivität bei Fehlen invalidisierender Erkrankungen mit entsprechend angepasstem Aktivitätsniveau durchaus bis ins hohe Alter möglich ist.

Ausserdem zeigt körperliches Training positive Auswirkungen auf die Insulinsensitivität.

Die prognostizierte demographische Entwicklung (Abb. 2) und die steigende Prävalenz der Adipositas assoziierter Herz-Kreislauf-Erkrankungen erfordern heute wie auch in Zukunft erhebliche medizinische Bemühungen. So kann eine Pharmakotherapie, u.a. mit Nitraten, Statinen, Hemmern des Renin-Angiotensin-Systems sowie bestimmten Betablockern, die NO-Bioverfügbarkeit günstig beeinflussen. Die hierbei zugrundeliegenden Mechanismen beinhalten einerseits die Hemmung Sauerstoffradikale-produzierender Enzyme wie der NADPH-Oxidase, andererseits stimulieren bestimmte Medikamente die NO-Bildung über die NO-Synthese oder setzen selbst NO als Wirkstoff frei. Neben der optimalen medikamentösen Behandlung und der Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen trägt auch die durch den Arzt vermittelte Motivation zur körperlichen Aktivität und Gewichtsreduktion zur Senkung kardiovaskulärer Morbidität und zur Mortalität entscheidend bei. Ein Erfolg in dieser Richtung ist zu erwarten, wenn eine umfassende medizinische Grundversorgung sich mit therapeutischen und aufklärenden Strategien dieser Aufgabe stellt, die auch das Appellieren an die gesundheitliche Verantwortung eines jeden Patienten beinhaltet [11, 12].

### Literatur

- 1 Brunton TL. Use of nitrite of amyl in angina pectoris. *Lancet*. 1859;90:97–8.
- 2 Murad F. Shattuck Lecture. Nitric oxide and cyclic GMP in cell signaling and drug development. *N Engl J Med*. 2006; 355:2003–11.
- 3 Barton M. Ageing as a determinant of renal and vascular disease: role of endothelial factors. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:485–90.
- 4 Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005;111:363–8.
- 5 Bramlage P, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W, Krause P, Lehnert H, et al. Recognition and management of overweight and obesity in primary care in Germany. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:1299–308.
- 6 Global population at a glance: 2002 and beyond. The U.S. Census Bureau, U.S. Department of Commerce. Economic and Statistics Administration. <http://www.census.gov/prod/2004pubs/wp02-1.pdf> [accessed August 22, 2007].
- 7 Hoppin AG, Katz ES, Kaplan LM, Lauwers GY. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 31-2006. A 15-year-old girl with severe obesity. *N Engl J Med*. 2006;355: 1593–602.
- 8 Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114: 1752–61.
- 9 Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006;114:2710–38.
- 10 Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2002;347:716–25.
- 11 M. Barton, J. Furrer Cardiovascular consequences of the obesity pandemic: need for action. *Exp Opin Invest Drugs*. 2003;12:1757–9.
- 12 Barton M. Aging and biomedicine 2005: where should we go from here? *Cardiovasc Res*. 2005;66:187–9.

Weiterführende Literatur kann jederzeit bei den Verfassern angefordert werden.

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. Matthias Barton  
Klinik und Poliklinik  
für Innere Medizin  
Departement für Innere Medizin  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
[barton@usz.ch](mailto:barton@usz.ch)