

## **3.1 Zelluläre Hämostase: Endothelzellen**

**Jan Steffel und Thomas F. Lüscher**

Klinik für Kardiologie, UniversitätsSpital Zürich und Kardiovaskuläre Forschung, Institut für  
Physiologie, Universität Zürich

Key Words: Endothelzellen, Hämostase, Gerinnung, Tissue Factor

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Thomas F. Lüscher  
Klinikdirektor, Klinik für Kardiologie  
HerzKreislaufZentrum  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100; 8091 Zürich  
Tel: +41-44-255 2121;  
Fax: +41-44-255 4251  
E-mail: [karlue@usz.unizh.ch](mailto:karlue@usz.unizh.ch)

## **Zusammenfassung**

Endothelzellen sind entscheidend an der Regulation der Gerinnung sowie an der Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes zwischen pro- und anti-thrombotischen Faktoren beteiligt. Im physiologischen Zustand stellt das Endothel eine nicht-thrombogene Oberfläche dar, welche die Aktivierung von Plättchen und der Gerinnungskaskade verhindert und den Gefäßtonus reguliert. In diesen Prozessen spielen für die Hemmung bzw. Aktivierung der Thrombozyten sowohl die Balance zwischen Prostazyklin und seinem endogenen Gegenspieler Thromboxan A<sub>2</sub>, als auch die zwischen NO und den biologisch hochaktiven Sauerstoffradikalen eine wichtige Rolle. In der Entwicklung der Atherosklerose gerät diese Balance bereits auf der ersten Stufe der endothelialen Dysfunktion aus dem Gleichgewicht, und atherogene und prokoagulatorische Faktoren gewinnen die Überhand. Bei letzteren scheint insbesondere Tissue Factor, dem Initiator der plasmatischen Gerinnungskaskade und letztlich zur Bildung von Fibrin führt, eine wichtige Rolle zuzukommen, dessen Expression im Rahmen der inflammatorischen Umgebung der sich entwickelnden atherosklerotischen Plaque in zahlreichen Zelltypen (so auch in Endothelzellen) induziert wird. Darüber hinaus produzieren Endothelzellen tissue plasminogen activator (tPA), welches Fibrin abbaut, sowie seinen Gegenspieler plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). Die Regulation und Aufrechterhaltung der Balance zwischen pro- und anti-thrombogenen und -atherogenen Faktoren und somit der vaskulären Homöostase ist daher eine Hauptaufgabe der Endothelzellen.

## **Einleitung**

Ungeachtet der Fortschritte in Diagnostik und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen über die letzten Jahrzehnte nehmen diese in der westlichen Hemisphäre weiterhin eine führende Stellung bezüglich Morbidität und Mortalität ein. Auf dem Boden von atherosklerotischen Veränderungen gehen speziell thrombotische Komplikationen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall mit einer hohen Mortalität einher. Dem Endothel kommt bei der Regulation der normalen Gefäßfunktion wie auch bei der Pathogenese der Atherosklerose und der Aktivierung der Gerinnungskaskade sowie der Thrombozyten eine entscheidende Rolle zu.

Bestehend aus einem kontinuierlichen Monolayer von dicht aneinander grenzenden flachen Zellen stellt das Endothel im physiologischen Zustand eine geschlossene, nicht-thrombogene Oberfläche dar, die zum einen die unkontrollierte Aktivierung von Plättchen und der Gerinnungskaskade verhindert und zum anderen den Gefäßtonus reguliert. Die Entwicklung der Atherosklerose, welche dem Grossteil der kardiovaskulären Erkrankungen zugrunde liegt, beginnt mit dem Stadium der endothelialen Dysfunktion. Im Gegensatz zum gesunden Zustand begünstigt das dysfunktionale Endothel die Vasokonstriktion sowie die lokale Aktivierung der Gerinnung. Mit fortschreitender Ansammlung Lipid-beladener Makrophagen und Progression der atherosklerotischen Plaque können endotheliale Erosionen und schliesslich Plaqueruptur auftreten, wobei dessen hochgradig prokoagulatorischer Inhalt freigesetzt wird und zu oben genannten Komplikationen führt.

Dieses Kapitel beleuchtet die zugrunde liegenden Mechanismen des physiologischen sowie des pathologisch veränderten Endothels in diesem Regelkreis; hierbei werden speziell die Rolle des Endothels in der Regulation der vaskulären Homöostase, die Interaktion von Endothel und Thrombozyten, sowie die Rolle des Endothels in der Initiierung der plasmatischen Gerinnung durch Tissue Factor besprochen. Das Kapitel nimmt dabei Bezug auf früher erschienene Artikel der Autoren, welche um neue Ergebnisse ergänzt wurden.

## Das Endothel als Regelement der vaskulären Homöostase

Das unverletzte, normale Endothel synthetisiert und sezerniert eine Vielzahl vasoaktiver Substanzen, die unter anderem an der Regulierung von Gerinnung und Inflammation, sowie an der Interaktion von Endothel, zirkulierenden Zellen und glatten Gefäßmuskelzellen beteiligt sind (**Abbildung 1**). {Lüscher #1384} Während des Prozesses der Atherogenese zeigen sich funktionelle Schäden der Gefäßwand bereits lange bevor sichtbare strukturelle Gefäßschäden (Plaquebildung u.a.m.) nachweisbar sind. In der Aufrechterhaltung der vaskulären Homöostase spielt Stickstoffoxid („Nitric oxide“, NO) eine entscheidende Rolle. NO ist ein freies Radikal mit einer in-vivo Halbwertszeit von wenigen Sekunden, welches in Endothelzellen aus L-Arginin synthetisiert wird. {Furchgott #1210; Stamler #1211} Diese Reaktion wird durch das Enzyme der endothelialen NO Synthase (eNOS) in Anwesenheit des Kofaktors Tetrahydrobiopterin katalysiert. {Palmer #1212} Auf die Gefäßwand treffende Scherkräfte sowie Substanzen wie Acetylcholin, Bradykinin, ADP, Serotonin, Thrombin fördern die Freisetzung von NO aus den Endothelzellen. Aufgrund seiner Struktur kann NO biologische Barrieren und Membranen leicht passieren und gelangt somit nicht nur in das Gefäßlumen, sondern auch in tiefer gelegene Gefäßschichten und somit zu den glatten Gefäßmuskelzellen.

Die biologischen Effekte von NO sind vielfältig. Auf die glatten Gefäßmuskelzellen wirkt NO vor allem vasodilatatorisch, antiproliferativ und antimigratorisch, und inhibiert somit entscheidende atherogene Prozesse. Am Endothel reduziert NO die Plättchenadhäsion und -aggregation, und verhindert die endotheliale Adhäsion und Migration von Leukozyten. Vasodilatation und Hemmung der Plättchenfunktion wird durch zyklischen Guanosin-Monophosphat (cGMP) vermittelt, während die Hemmung der Proliferation und Migration glatter Gefäßmuskelzellen auf die Interaktion mit Zellzyklus regulierenden Proteinen zurückzuführen ist. {Largiader #1386; Tanner #508; Lüscher #1260} Im gesunden Zustand ist der Effekt von NO somit in erster Linie „vasoprotektiv“, d.h. anti-atherogen und anti-thrombogen.

Im Endothel von Patienten mit atherosklerotischen Gefäßveränderungen ist die Expression der eNOS und als Folge dessen die Freisetzung von NO deutlich reduziert. {Oemar #1207; Ghiadoni #1206} Im Gegenzug wird die endotheliale Dysfunktion und letztlich die atherosklerotische Plaqueformation durch Bildung von reaktiven Sauerstoffmolekülen („reactive oxygen species“, ROS) weiter verstärkt. Das Superoxid Anion ( $O_2^-$ ) agiert zum einen als direkter Vasokonstriktor, zum anderen jedoch (und wahrscheinlich noch wichtiger)

reduziert es die Bioverfügbarkeit von NO, indem es mit diesem zu dem biologisch hochaktiven Peroxynitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) bildet. {Rubanyi #1209; Katusic #1213} Die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes Mellitus, Hypercholesterinämie, Hypertonus, Nikotinabusus) führen allesamt zu einer Zunahme des oxidativen Stresses. {Brunner #1204} Die Verschiebung der Balance zwischen dem vasoprotektiven NO und den ROS wirkt sich jedoch nicht nur zugunsten der Entstehung und Weiterentwicklung der Atherosklerose, sondern auch hinsichtlich der Aktivierung des Gerinnungssystems aus, insbesondere, da NO die Bildung des gefäßprotektiven (und antikoagulatorisch wirkenden) Prostazyklins ( $\text{PGI}_2$ ) fördert, während diese von  $\text{ONOO}^-$  durch Bildung von Nitrotyrosinresiduen effektiv gehemmt wird. Während also im gesunden Gefäß NO die Aktivierung der Gerinnung und als Folge dessen die Thrombusbildung effektiv hemmt, hat eine Abnahme der NO Bioverfügbarkeit (und parallele Zunahme der ROS) im atherosklerotisch erkrankten Gefäß just den entgegengesetzten Effekt. Das Endothel ist somit zu jedem Zeitpunkt, sowohl im gesunden als auch im pathologisch veränderten Zustand, entscheidend an der vaskulären Homöostase beteiligt.

## **Interaktion von Endothel und Thrombozyten**

Thrombozyten sind akaryote Strukturen, welche in der Peripherie des Blutstroms in enger Nachbarschaft zum Endothel wandern (*Editor: bitte Referenz auf Thrombozyten-Kapitel*). Sie können durch eine Vielzahl von Substanzen (z.B. ADP, Arachidonsäure, Thrombin) aktiviert werden, was zu einer Formveränderung (Pseudopodienbildung) und schliesslich zur Aggregation führt; Kontakt mit endothelialen Oberflächenmolekülen sowie mit subendothelialen Gefässwandschichten (wenn diese dem Blutstrom exponiert werden, z.B. nach Gefässverletzung) führen darüber hinaus zur Thrombozytenadhäsion an der Gefässwand. Wie oben beschrieben verhindern im physiologischen Zustand des gesunden Endothels zum einen die ununterbrochene Endothelzellschicht, zum anderen das im Endothel synthetisierte NO und Prostazyklin ( $\text{PGI}_2$ ) die Thrombozytenaktivierung; hierbei potenzieren sich die anti-thrombotischen und anti-aggregatorischen Effekte von NO (via cGMP) und  $\text{PGI}_2$  (via zyklischem Adenosinmonophosphat, cAMP) gegenseitig. Im gesunden Endothel besteht darüber hinaus eine wichtige Feedbackschleife zwischen Plättchen und Endothel darin, dass zahlreiche von Thrombozyten sezernierte Substanzen die endotheliale NO-Freisetzung fördern, und somit eine unkontrollierte Plättchenaktivierung verhindern (**Abbildung 1**); von besonderer Bedeutung sind hierbei Thrombin, welches durch Spaltung verschiedener Proteinaktivierter Rezeptoren (PAR) wirkt, und ADP, welches den  $\text{P}_2$ -purinergen Rezeptor aktiviert.

Im Unterschied dazu führen am erkrankten oder beschädigten Gefäss aus den Thrombozyten sezernierte Mediatoren wie Thromboxan ( $\text{TXA}_2$ ) und Serotonin zur Aktivierung der Gerinnung sowie zur Vasokonstriktion (durch Aktivierung von glatten Gefässmuskulzellen). Die evolutionsbiologische Wichtigkeit dieses Mechanismus' liegt in erster Linie darin, nach einer Gefässverletzung durch rasche Hämostase und Vasokonstriktion einen Gefässverschluss und Verhinderung von Blutverlust zu erwirken. Jedoch wird eine gesteigerte Thrombozytenaktivierung nicht nur im verletzten, sondern auch im atherosklerotisch veränderten Gefäss beobachtet. Für den biologischen „Nettoeffekt“ ist hierbei das Gleichgewicht von  $\text{PGI}_2$  und seinem direkten „Gegenspieler“  $\text{TXA}_2$  entscheidend (**Abbildung 2**). Im Unterschied zu  $\text{TXA}_2$  wirkt das vom Endothel gebildete und kontinuierlich in den Blutstrom sezernierte  $\text{PGI}_2$  vasodilatatorisch und anti-aggregatorisch. {Whittaker #747; Cheng #752; Steffel #915} Eine Reduktion der  $\text{PGI}_2$  Synthese oder Sekretion (wie sie z.B. im Rahmen der endothelialen Dysfunktion vorkommt) resultiert daher in einer Verschiebung der Balance zugunsten von  $\text{TXA}_2$  und somit in einer erhöhten Thrombogenität.

TXA<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub> gehören zu den Prostaglandinen, deren Bildung vornehmlich durch zwei Isoenzyme katalysiert wird, Cyclooxygenase-1 (COX-1) und COX-2. Im Gegensatz zu COX-2 wird COX-1 in den meisten Zelltypen konstitutiv exprimiert; erstere kann jedoch in den meisten Zelltypen durch verschiedene Stimuli induziert werden. {Jones #740; Steffel #915} So sind auch Endothelzellen in der Lage, die Expression von COX-2 (welche zur Bildung von PGI<sub>2</sub> beiträgt) zu steigern, während in Thrombozyten COX-2 (höchstwahrscheinlich) nicht in relevantem Masse vorhanden und in diesen akaryoten Strukturen auch nicht induzierbar ist, und somit lediglich die TXA<sub>2</sub> Bildung über COX-1 erfolgt. Dies hat unter anderem wichtige therapeutische Konsequenzen. Acetylsalicylsäure (Aspirin) inhibiert als irreversibler, nicht-selektiver COX-Hemmer sowohl die endotheliale Synthese von PGI<sub>2</sub> als auch die Bildung von TXA<sub>2</sub> in den Thrombozyten. Seine anti-aggregatorische Wirkung beruht in erster Linie darauf, dass Endothelzellen COX (und vor allem COX-2) re-synthetisieren können, während Thrombozyten zur de-novo Proteinsynthese nicht fähig sind und ihre COX-1 somit durch Acetylsalicylsäure „auf Lebenszeit“ blockiert ist. Als Nettoeffekt resultiert daher eine Verschiebung der Balance zugunsten des anti-aggregatorischen PGI<sub>2</sub>. Anders scheint hingegen die Situation bei selektiven COX-2-Hemmern (z.B. Celecoxib, Rofecoxib) zu sein; aufgrund der präferenziellen Hemmung der endothelialen PGI<sub>2</sub>-Bildung wird bei diesen Substanzen vermutet, dass netto eine Verschiebung der Balance zugunsten des pro-thrombotischen TXA<sub>2</sub> resultiert. In der Tat wurde in Studien zur Malignomprävention als Nebenbefund unter Rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>) ein vermehrtes Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse registriert, was 2004 zum Rückzug des Präparates führte. In der Zwischenzeit mehren sich hingegen Hinweise, dass der Effekt von COX-2-Hemmern nicht ausschliesslich auf die Verschiebung der Dysbalance zwischen TXA<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub> reduziert werden kann. {Steffel #555; Steffel #915; Grosser #1385} Ob selektive COX-2-Hemmer tatsächlich mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet sind, wird gegenwärtig in randomisierten und auf diesen Endpunkt ausgelegten Studien untersucht.

## **Endothelialer Tissue Factor: Induktion und Funktion**

Tissue Factor (TF, Gewebefaktor III, Thromboplastin) ist ein Schlüsselenzym in der Initiierung der plasmatischen Gerinnungskaskade. Durch Kontakt von TF mit im Blut zirkulierendem Faktor VIIa entsteht der TF-FVIIa-Komplex, welcher Faktor IX zu IXa konvertiert; letzterer aktiviert Faktor X zu Xa (alternativ kann die Konversion von FX zu FXa auch direkt durch den TF-FVIIa Komplex erfolgen). FXa katalysiert im Komplex mit Faktor Va, Phospholipiden und Calcium die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin, welches schliesslich Fibrinogen zu Fibrin aktiviert und ultimativ die Bildung eines Thrombus bewirkt (**Abbildung 2**). {Steffel #885}

In subendothelialen Gefässschichten wie den glatten Gefässmuskelzellen der Gefässmedia oder den Fibroblasten der Adventitia wird TF konstitutiv exprimiert, {Steffel #885} wodurch im Fall einer Gefässverletzung die Blutgerinnung rasch initiiert und das verletzte Gefäss verschlossen werden kann. Im Gegensatz dazu exprimieren mit dem zirkulierenden Blut in Kontakt kommende Zellen (wie Endothelzellen und Monozyten) praktisch keinen TF, so dass unter normalen, physiologischen Bedingungen praktisch kein Kontakt von TF mit fliessendem Blut besteht. Unter bestimmten Bedingungen, und speziell im Rahmen der inflammatorischen Mikroumgebung der atherosklerotischen Plaque, kann TF jedoch auch in Endothelzellen induziert werden (ebenso in Monozyten, siehe.... (*Editor: Bitte Referenz zu "Leukozyten und TF", Kapitel 3.1 einfügen*)), welches eine Zunahme der lokalen Thrombogenität zur Folge hat (**Abbildung 3**).

Zahlreiche Zytokine (z.B. Interleukin-1 $\beta$ , CD40-Ligand, Tumor Nekrose Faktor- $\alpha$ ), biogene Amine (z.B. Histamin, Serotonin) sowie weitere Mediatoren (z.B. oxidiertes low-density Lipoprotein (LDL), vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF) oder Thrombin) induzieren die TF Synthese in Endothelzellen (**Abbildung 4**). {Steffel #885} Trotz der unterschiedlichen Struktur und Wirkweise dieser Substanzen sind die in der TF Induktion involvierten Signaltransduktionswege ähnlich; so sind die Mitogen-aktivierten Proteasen (MAP) Kinasen p38, p44/42 (ERK) und c-jun N-terminale Kinase (JNK), sowie die Phosphatidylinositol 3 (PI-3) Kinase und Proteinkinase C an der TF Induktion durch zahlreiche der genannten Substanzen entscheidend beteiligt. Die gemeinsame Endstrecke der meisten dieser Signaltransduktionmechanismen ist die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren (wie AP-1, NF-kB und EGR-1), welches ultimativ zur Hochregulation der TF mRNA führt. {Mackman #168} Unter den genannten Signaltransduktionsmolekülen nimmt die PI-3 Kinase eine Sonderstellung ein, da sie im Unterschied zu den anderen



genannten Molekülen die endotheliale TF Induktion negativ reguliert, d.h. eine Aktivierung der PI-3 Kinase führt zur Reduktion der TF Expression. Der Mechanismus der durch PI-3 Kinasehemmung gesteigerten TF Expression in Endothelzellen ist bisher nicht endgültig geklärt, es scheint jedoch zumindestens teilweise (und abhängig von dem jeweiligen induzierenden Stimulus) eine Regulation auf post-transkriptionaler Ebene stattzufinden. {Steffel #880; Steffel #885}

Biologisch aktiver TF ist an der Zelloberfläche lokalisiert. Interessanterweise korreliert das Ausmass der TF *Protein* Induktion in Endothelzellen nicht immer mit der Induktion der letztlich biologisch entscheidenden TF *Oberflächenaktivität*. Mehrere Mechanismen werden hierfür verantwortlich gemacht. Zum einen ist TF in mehreren subzellulären Kompartimenten verteilt; so besteht neben dem oberflächen-aktiven TF ein grosser intrazellulärer TF-Pool, welcher nach Verletzung des Endothels rasch in die Umgebung freigesetzt werden kann und die Gerinnungskaskade aktiviert. Darüber hinaus synthetisieren und sezernieren Endothelzellen mit Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) den endogenen Gegenspieler von TF, welcher die Oberflächenaktivität von TF reduziert. Schliesslich ist eine funktionell inaktive Form von TF, der sogenannte „verschlüsselte“ (encrypted) oder „latente“ TF an der endothelialen Zelloberfläche beschrieben worden, durch welche eine rasche Steigerung der TF Oberflächenaktivität in Reaktion auf einen bestimmten Stimulus erreicht werden kann, ohne, dass hierfür eine de-novo Proteinsynthese von Nöten ist. Der „Netto“ pro-thrombotische Effekt einer bestimmten Substanz im Hinblick auf TF ist somit abhängig vom Ausmass der TF Induktion, der subzellulären Verteilung, der konkomittanten Induktion und Sekretion von TFPI sowie struktureller Modifikationen. {Steffel #885}

Darüber hinaus synthetisieren Endothelzellen eine alternativ-gesplicte Variante von TF, in welcher die transmembranösen Komponente fehlt und die daher in das Blut sezerniert wird. Ebenso findet sich im Plasma zirkulierender TF an Mikropartikel gebunden, welche unter anderem von aktivierten Endothelzellen freigesetzt werden. Beide Varianten werden an anderer Stelle ausführlich besprochen (*Editor: Bitte Referenz zu Kapitel von Ilka Ott, 4.2.1*).

In dem inflammatorischen Kontext der atherosklerotischen Plaque wird TF von mehreren Zelltypen exprimiert; während in der Initialphase der Atherogenese die TF Expression hauptsächlich in Monozyten beobachtet wird, nehmen in späteren Stadien auch Endothelzellen und glatte Gefässmuskelzellen hieran teil (**Abbildung 3**). Darüber hinaus kann TF, in erster Linie gebunden an Mikropartikel, im nekrotischen Kern der Plaque nachgewiesen werden. Die Ruptur einer solchen Plaque führt zur unmittelbaren Freisetzung

ihres hochgradig prokoagulatorischen Inhaltes, was eine massive Aktivierung der Gerinnung mit Thrombusbildung und in der Regel ein entsprechendes klinisches Korrelat (z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) zur Folge hat. Umgekehrt ist für die Thrombusbildung eine Plaqueruptur keine „conditio sine qua non“, da beispielsweise bei einer nicht kleinen Anzahl von Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine Thrombusbildung lediglich auf dem Boden einer oberflächlichen Plaquerosion beobachtet wurde, {Virmani #639} welches gleichwohl zur Exposition von TF und nachfolgender Aktivierung der Gerinnung führen kann.

Die Expression und Verteilung von TF ist somit sowohl im physiologischen wie im pathologisch veränderten Gefäß von wichtiger Bedeutung: Während im Gesunden die subendotheliale TF Lokalisation einerseits eine unkontrollierte Gerinnungsaktivierung verhindert, andererseits aber eine rasche Gerinnung nach Gefäßverletzung garantiert, führt die pathologisch gesteigerte Expression im erkrankten Gefäß zu einer erhöhten Thrombogenität und oben beschriebenen thrombotischen Komplikationen.

### **Gewebe Plasminogen Aktivator und Plasmingen Aktivator Inhibitor-1**

Die Wirkung von TF und der darauf folgenden Bildung von Fibrin wird durch den ebenfalls im Endothel gebildeten Gewebe Plasmingen Aktivator (tissue plasminogen activator, tPA) und Plasmingen Aktivator Inhibitor-1 (PAI-1) reguliert. tPA inaktiviert enzymatisch Fibrin in Spaltprodukte und wirkt damit fibrinolytisch und im Endeffekt antithrombotisch. PAI-1 ist der endogene Gegenspieler von tPA and ein dokumentierter Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Fibrinolyse und ihre Regulation wird an anderer Stelle ausführlich besprochen (*Bitte Referenz auf Kapitel 5*).

### **Disclosures**

Keine Interessenskonflikte.

### **Acknowledgments**

Originalarbeiten der Autoren wurden unterstützt vom Schweizerischen Nationalfonds (Grant no. 3100-068118.02/1, TFL) und der Europäischen Union (European Vascular Genomics Network; grant no. G5RD-CT-2001-00532, TFL), der schweizerischen Herzstiftung, der Wolfermann-Nägeli Stiftung, der Mercator Foundation und dem Zentrum für Integrative Humanphysiologie der Universität Zürich.

## References

1. Luscher TF, Tanner FC, Tschudi MR, Noll G. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Annual review of medicine*. 1993;44:395-418.
2. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373-376.
3. Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science*. 1992;258:1898-1902.
4. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. 1988;333:664-666.
5. Largiader T, Eto M, Payeli SK, Greutert H, Viswambharan H, Lachat M, Zund G, Yang Z, Tanner FC, Luscher TF. Endothelial nitric oxide synthase gene transfer inhibits human smooth muscle cell migration via inhibition of Rho A. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;52:369-374.
6. Tanner FC, Meier P, Greutert H, Champion C, Nabel EG, Luscher TF. Nitric oxide modulates expression of cell cycle regulatory proteins: a cytostatic strategy for inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation*. 2000;101:1982-1989.
7. Luscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol*. 1997;20:II-3-10.
8. Oemar BS, Tschudi MR, Godoy N, Brovkovich V, Malinski T, Luscher TF. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis. *Circulation*. 1998;97:2494-2498.
9. Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A, Sudano I, Di Legge V, Meola M, Di Venanzio L, Salvetti A. Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1998;32:25-32.
10. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol*. 1986;250:H822-827.
11. Katusic ZS, Vanhoutte PM. Superoxide anion is an endothelium-derived contracting factor. *Am J Physiol*. 1989;257:H33-37.
12. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, Kiowski W, Luscher TF, Mancia G, Natali A, Oliver JJ, Pessina AC, Rizzoni D, Rossi GP, Salvetti A, Spieker LE, Taddei S, Webb DJ. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working

- Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005;23:233-246.
13. Whittaker N, Bunting S, Salmon J, Moncada S, Vane JR, Johnson RA, Morton DR, Kinner JH, Gorman RR, McGuire JC, Sun FF. The chemical structure of prostaglandin X (prostacyclin). *Prostaglandins*. 1976;12:915-928.
  14. Cheng Y, Austin SC, Rocca B, Koller BH, Coffman TM, Grosser T, Lawson JA, FitzGerald GA. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A<sub>2</sub>. *Science*. 2002;296:539-541.
  15. Steffel J, Luscher TF, Ruschitzka F, Tanner FC. Cyclooxygenase-2 inhibition and coagulation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47 Suppl 1:S15-20.
  16. Jones DA, Carlton DP, McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Molecular cloning of human prostaglandin endoperoxide synthase type II and demonstration of expression in response to cytokines. *J Biol Chem*. 1993;268:9049-9054.
  17. Steffel J, Hermann M, Greutert H, Gay S, Luscher TF, Ruschitzka F, Tanner FC. Celecoxib decreases endothelial tissue factor expression through inhibition of c-Jun terminal NH<sub>2</sub> kinase phosphorylation. *Circulation*. 2005;111:1685-1689.
  18. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*. 2006;116:4-15.
  19. Steffel J, Luscher TF, Tanner FC. Tissue factor in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2006;113:722-731.
  20. Mackman N. Regulation of the tissue factor gene. *Thromb Haemost*. 1997;78:747-754.
  21. Steffel J, Latini RA, Akhmedov A, Zimmermann D, Zimmerling P, Luscher TF, Tanner FC. Rapamycin, but not FK-506, increases endothelial tissue factor expression: implications for drug-eluting stent design. *Circulation*. 2005;112:2002-2011.
  22. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1262-1275.
  23. Steffel J, Lüscher TF. Endothelium and Hemostasis in Health and Disease. In: Scharf RE, ed. *Progress and Challenges in Transfusion Medicine, Hemostasis, and Hemotherapy*. Freiburg i.Br.: Karger; 2008:24-36.

## Legenden zu den Abbildungen

### Abbildung 1 :

Das gesunde Endothel synthetisiert und sezerniert eine Vielzahl vasoaktiver Substanzen. NO und Prostazyklin wirken vasodilatativ, anti-proliferativ und anti-migratorisch auf glatte Gefäßmuskelzellen und verhindern die Thrombozytenaggregation und Leukozytenadhäsion (grüner Pfeil). Im Gegensatz dazu wirkt Thromboxan vasokonstriktorisch und fördert die Plättchenadhäsion und -aggregation (roter Pfeil). Siehe Text für Details.

ACE = Angiotensin-Converting Enzyme; ACh = Acetylcholin; AI = Angiotensin I; AII = Angiotensin II; AT1 = Angiotensin 1 Rezeptor; B<sub>2</sub> = Bradykinin Rezeptor; Bk = Bradykinin; COX = Cyclooxygenase; ECE = Endothelin-Converting Enzyme; EDHF = Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor; ETA and ETB = Endothelin A and B Rezeptoren; ET-1 = Endothelin-1; L-Arg = L-Arginin; M = Muskarinerges ACh Rezeptor; NOS = NO Synthese; P = P<sub>2</sub>-Rezeptor; PGH<sub>2</sub> = Prostaglandin H<sub>2</sub>; PGI<sub>2</sub> = Prostazyklin; S = Serotoninrezeptor; T = Thromboxan Rezeptor; Thr = Thrombin; TGFβ<sub>1</sub> = Transforming Growth Factor-β<sub>1</sub>; TXA<sub>2</sub> = Thromboxan; 5-HT = 5-hydroxytryptamine (Serotonin).

*(Reproduziert mit Erlaubnis aus Steffel und Lüscher: "Endothelium and Hemostasis in Health and Disease" in Scharf RE, editor. Progress and Challenges in Transfusion Medicine, Hemostasis, and Hemotherapy. Freiburg i.Br.: Karger, 2008:24-36.). {Steffel #1389}*

### Abbildung 2:

Das Gleichgewicht zwischen dem anti-thrombotischen Prostazyklin (PGI<sub>2</sub>) und seinem endogenen pro-thrombotischen „Gegenspieler“ Thromboxan (TXA<sub>2</sub>) ist von wichtiger Bedeutung in der Regulation der Gerinnung. Mediatoren, welche während Plättchenaktivierung und -aggregation freigesetzt werden (z.B. Serotonin, Histamin, Thrombin) induzieren darüber hinaus die Expression von endothelialelem Tissue Factor (TF), und aktivieren somit zusätzlich die plasmatische Gerinnung. Andere Mediatoren sind Kofaktoren in der Konversion der Faktoren der Gerinnungskaskade. Es resultiert die Bildung eines Thrombus als Folge von Thrombozytenaktivierung und Initiierung der plasmatischen Gerinnungskaskade.

*(Reproduziert mit Erlaubnis aus Steffel und Lüscher: "Endothelium and Hemostasis in Health and Disease" in Scharf RE, editor. Progress and Challenges in Transfusion*

*Medicine, Hemostasis, and Hemotherapy. Freiburg i.Br.: Karger, 2008:24-36).*{Steffel #1389}

### **Abbildung 3: Tissue Factor und die Atherosklerotische Plaque**

In dem inflammatorischen Kontext der atherosklerotischen Plaque kann Tissue Factor (TF) in Endothelzellen, Makrophagen / Schaumzellen, glatten Gefäßmuskelzellen, und im nekrotischen Plaquekern nachgewiesen werden. Die Induktion von TF wird hier beispielhaft an Endothelzellen (EC), Makrophagen (MΦ) und glatten Gefäßmuskelzellen (VSMC) dargestellt. Die Plaqueruptur führt zur unmittelbaren Freisetzung ihres hochgradig prokoagulatorischen Inhaltes, was zu einer massive Aktivierung der Gerinnung mit Thrombusbildung führt.

5-HT = 5-Hydroxytryptamine (Serotonin); HA = Histamin; TNF- $\alpha$  = Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ; oxLDL = Oxidized Low-Density Lipoproteins; PDGF-BB = Platelet-Derived Growth Factor-BB; CRP = C-Reactive Protein; CD40-L = CD40-Ligand.

*(Reproduziert mit Erlaubnis aus Steffel et al., "Tissue Factor in Cardiovascular Disease", Circulation 2006;113:722-731).*{Steffel #885}

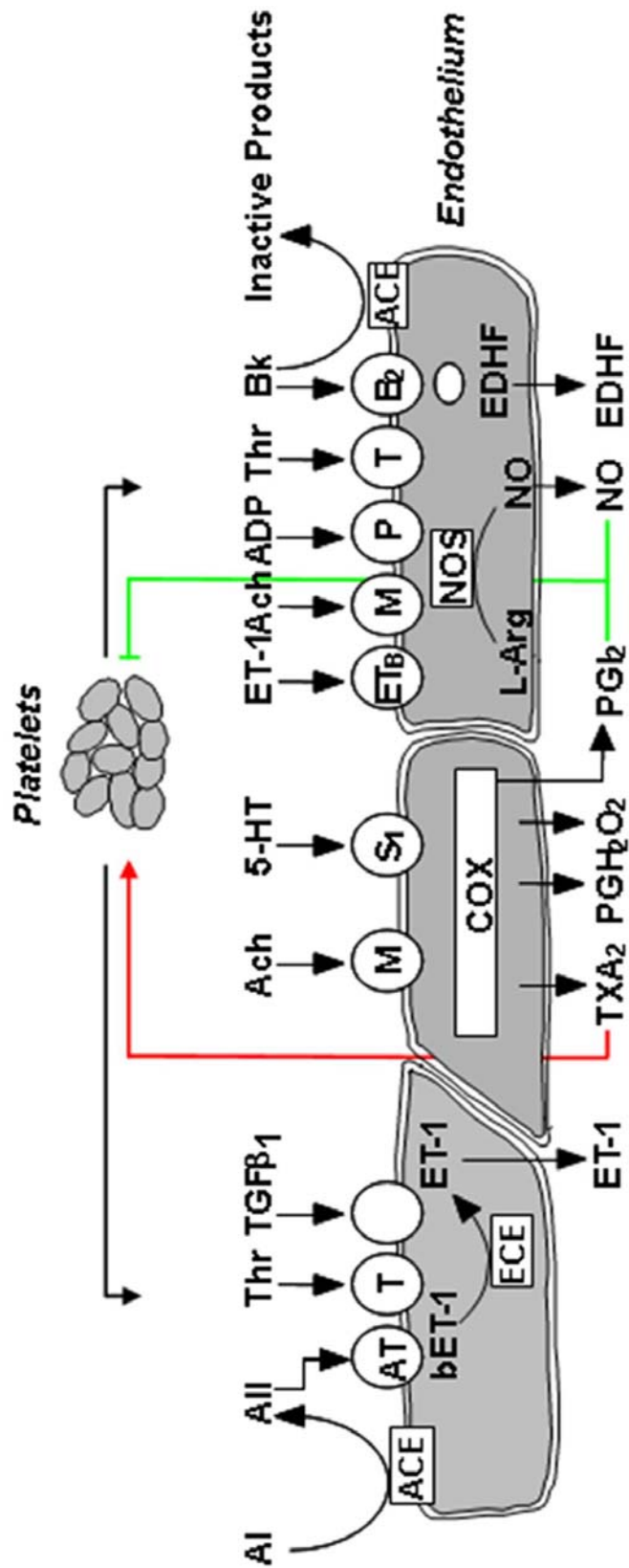
### **Abbildung 4: Induktion von endothelialelem Tissue Factor**

Eine Vielzahl Mediatoren induziert Tissue Faktor (TF) in Endothelzellen (Abbildung exemplarisch ohne Anspruch auf Vollständigkeit). Die Induktion erfolgt zumeist auf transkriptionaler Ebene. TF ist subzellulär in verschiedenen Kompartimenten verteilt (zytoplasmatisch, Oberfläche, verschlüsselt („encrypted“)). Darüber hinaus können TF-enthaltende Mikropartikel von Endothelzellen sezerniert werden. Alternatives Splicing führt zur Sekretion einer weiteren löslichen TF Form. Siehe Text für Details.

5-HT<sub>2a</sub> = 5-Hydroxytryptamine<sub>2a</sub> Rezeptor; asTF = alternativ gesplicter TF; CD40-L = CD40-Ligand; H<sub>1</sub> = Histamin H<sub>1</sub>-receptor; Il-1 $\beta$  = Interleukin 1 $\beta$ ; Il-1-R = Interleukin-1 Rezeptor; KDR = VEGF receptor-2. LPS = Lipopolysacharid; PAR: Protease-Activated Receptor; TLR-4 = Toll-like receptor 4; TNF- $\alpha$  = Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ; VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor.

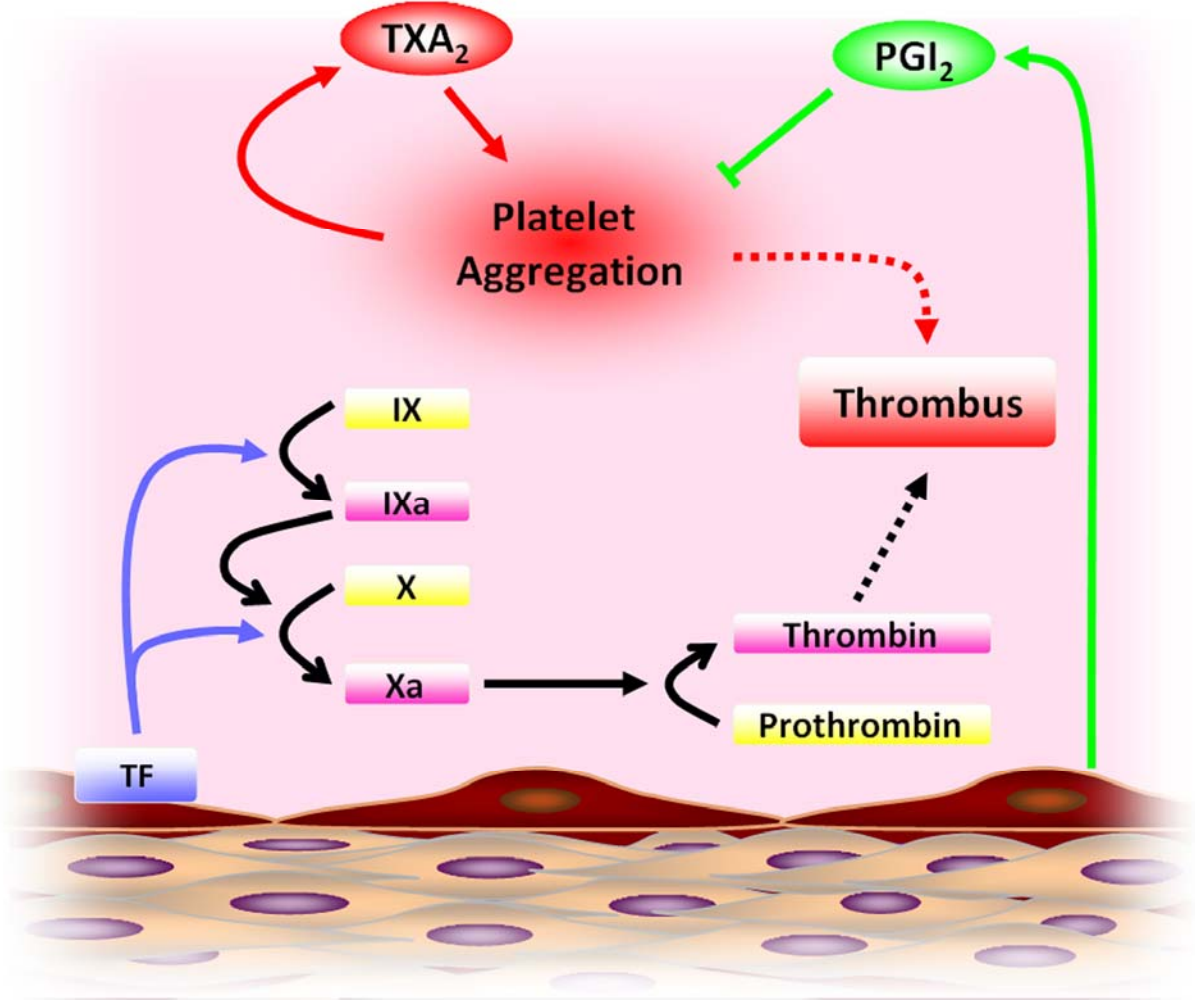
*(Reproduziert mit Erlaubnis aus Steffel et al., "Tissue Factor in Cardiovascular disease", Circulation 2006;113:722-731).*{Steffel #885}

**Figure 1:**

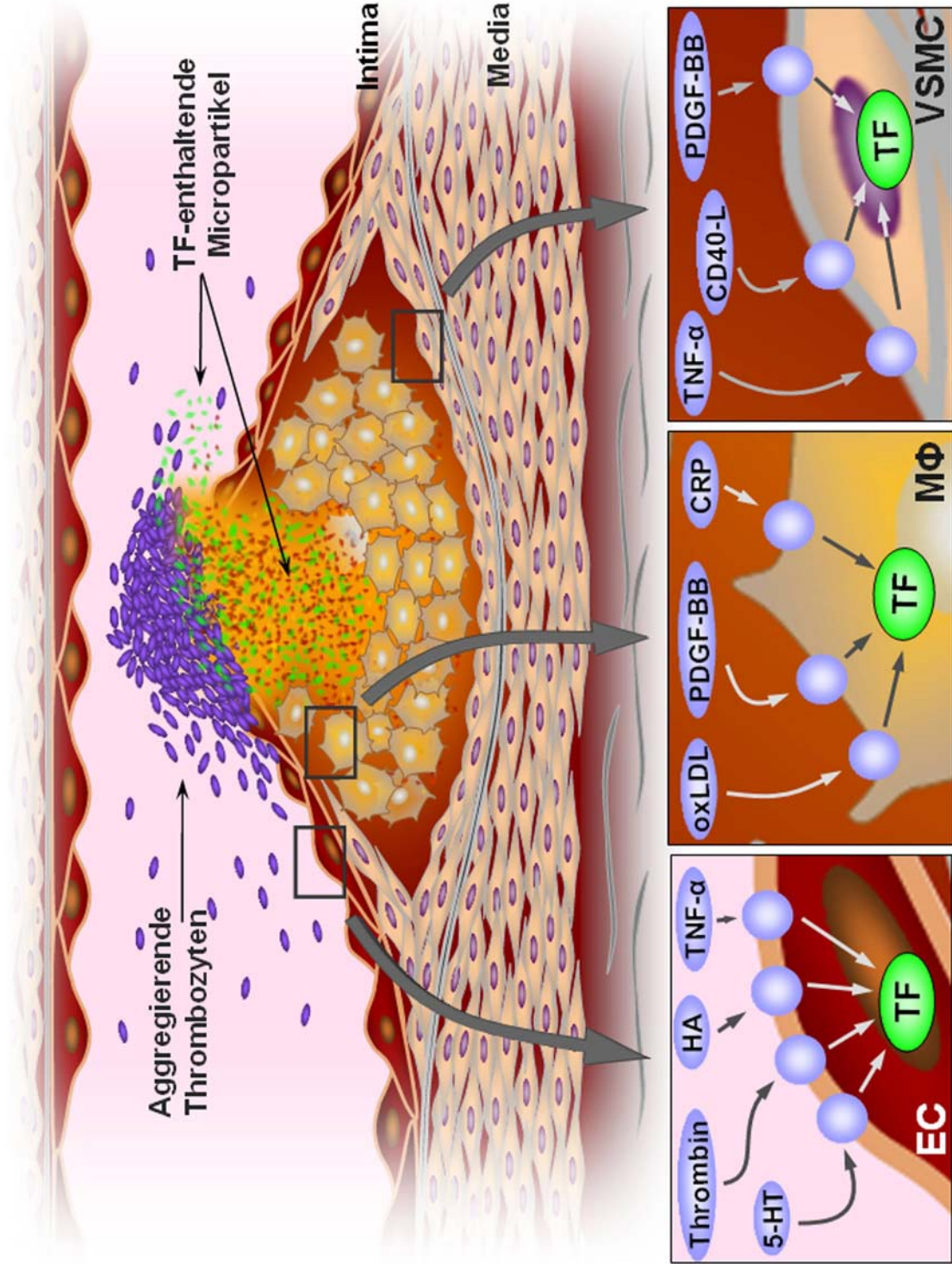




**Figure 2:**



**Figure 3:**



**Figure 4:**

