

Julia Zotkina  
Dr. med.

## **Verbesserung der altersassoziierten kardiovaskulären Dysfunktion durch katalysierten Peroxynitritabbau**

Geboren am 11.08.1982 in Moskau, Russland  
Staatsexamen am 19.06.2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Gábor B. Szabó, PhD

Eine übermäßige Produktion von Oxidantien und freien Radikalen in alternden Geweben führt zu oxidativem und nitrosativem Stress. Reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies sowie freie Radikale schädigen Zellproteine und DNA und führen so zu zellulärer Dysfunktion und Gewebeschädigung. Eine bedeutende Reaktions-kaskade wird durch Peroxynitrit in Gang gesetzt. Dieses starke Oxidans kann die Zellmembran passieren, reagiert mit Strukturproteinen und führt zu Einzelstrangbrüchen der DNA. Als Folge ist eine Aktivierung der poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) feststellbar.

In dieser Studie haben wir die Wirksamkeit des neuen Peroxynitrit-Zerfallskatalysators FP15 untersucht, welcher als pharmakologisches Agens die altersassoziierte kardiale und vaskuläre Dysfunktion verbessern soll.

Junge (3 Monate alt, 230-250g Körpergewicht) und alte (24 Monate alt, 320-370g Körpergewicht), männliche DA-Ratten wurden über einen Zeitraum von drei Wochen intraperitoneal mit FP15 oder Placebo behandelt. Die systolische und diastolische Herzfunktion wurden anhand des linksventrikulären Blutdruckes beurteilt, der mit einem Millar-microtip Druckkatheter aufgenommen wurde. Isolierte Aortenringe wurden im Organbad aufgehängt, um die endothelabhängige (Acetylcholin-vermittelte) und endothel-unabhängige (Natriumnitroprussid-vermittelte) Vasodilatation zu untersuchen. Dem schlossen sich immunhistochemische Untersuchungen der Gefäßwand an, um Veränderungen festzuhalten, die durch Peroxynitrit und die Aktivierung der Peroxynitrit-PARP-Reaktionskaskade induziert wurden.

Bei unbehandelten alten Ratten konnte eine reduzierte systolische und diastolische Herzfunktion sowie eine verminderte endothelabhängige Relaxation der Aortenringe nach ACh-Gabe gezeigt werden. Eine Behandlung mit FP15 verbesserte dagegen die kardiale und endotheliale Funktionen signifikant. Immunhistochemische Untersuchungen zeigen, dass die Behandlung mit FP15 den nitrosativen Stress und die PARP-Aktivierung in der Aortenwand alter Ratten zu senken vermag.

Diese Ergebnisse zeigen die Bedeutung der Peroxynitrit-Überproduktion in der Pathogenese der altersassoziierten kardiovaskulären Dysfunktion. Die Gabe von FP15 stellt somit einen ernstzunehmenden kausalen Therapieansatz in der Behandlung der altersbedingten kardialen Dysfunktion dar.