

Philipp Neugebauer

Dr. med.

Einfluss des selektiven Phosphodiesterase-5-Inhibitors Vardenafil auf die durch Peroxynitrit induzierte endotheliale Dysfunktion der Rattenaorta

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Gábor B. Szabó, Ph.D.

ROS und RNS sind die wichtigsten Substanzen im menschlichen Körper, die zu oxidativem oder stickstoffinduziertem Stress führen. Einer der wichtigsten Mediatoren ist dabei ONOO^- , das aus der Reaktion von NO und O^{2-} entsteht. Es wurde gezeigt, dass dieses starke Oxidans die Zellmembran passieren kann, mit Strukturproteinen reagiert und somit diese Proteine durch Oxidation oder Nitrierung schädigt. Ebenso entstehen auf zellulärer Ebene DNA-Strangbrüche. Dies führt im Bereich der Blutgefäße zu einer endothelialen Dysfunktion und damit zu einer Beeinträchtigung der Gefäßfunktion.

In dieser Studie wurde nun die Wirksamkeit einer pharmakologischen Hemmung der PDE-5 durch Vardenafil untersucht, was die beschriebenen Schäden durch ONOO^- vermindern und eine Verbesserung der endothelialen und letztlich der vaskulären Funktion erzielen soll. Verwendet wurden männliche Sprague-Dawley Ratten (250 - 350 g), welche je nach Gruppenzugehörigkeit kurz vor der Durchführung der weiteren Präparation mit verschiedenen Vardenafildosen behandelt wurden. Anschließend wurden nach Präparierung der Rattenaorta die isolierten Aortenringe in einer Lösung mit ONOO^- inkubiert und dann im Organbad aufgehängt, um die endothelabhängige (Acetylcholin-vermittelte) und -unabhängige (Natriumnitroprussid-vermittelte) Vasodilatation zu untersuchen.

Weiterhin schlossen sich immunhistochemische Untersuchungen der Aortenringe an, um die Wirkung von ONOO^- nachzuweisen bzw. um die Wirkung von Vardenafil und folgend die Verminderung der Zellschädigung zu zeigen.

Die Versuche im Gefäßbad zeigten, dass eine Behandlung der Aortenringe mit ONOO^- eine endotheliale Dysfunktion induzierte mit Verminderung der maximalen Relaxation nach ACh-Gabe. Eine Behandlung der Ratten mit Vardenafil verbesserte die durch ONOO^- -induzierte endotheliale Dysfunktion dosisabhängig.

Die maximale Relaxation der isolierten Aortenringe nach SNP-Gabe wurde durch die Einwirkung von ONOO^- nicht beeinträchtigt.

Somit führte ONOO^- zu einer Beeinträchtigung der endothelabhängigen Gefäßrelaxation, was durch die Behandlung mit Vardenafil vermindert werden konnte, während die endothelunabhängige Gefäßrelaxation unbeeinträchtigt blieb und somit eine Schädigung des Endothels durch ONOO^- anzunehmen ist.

Mögliche schädigende Pathomechanismen durch ONOO^- sind die Reduktion der NO-Bioverfügbarkeit, die Inaktivierung der PCS, die Aktivitätsverminderung der sGC und das Phänomen der eNOS-Entkopplung.

Mögliche protektive Wirkmechanismen von Vardenafil sind die Erhöhung des intrazellulären cGMP-Spiegels mit nachfolgend verstärkter Vasorelaxation sowie eine Zytoprotektion, welche über die PKG und mitochondriale ATP-sensitive Kaliumkanäle vermittelt wird.

Die immunhistochemischen Untersuchungen zeigten, dass eine Behandlung mit Vardenafil den durch ONOO^- induzierten DNA-Schaden sowie die Nitrierung von Tyrosin vermindern konnte. Ebenso wurde der Einfluss auf den NO/cGMP-Signalweg gezeigt.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass durch den PDE-5-Hemmer Vardenafil der schädigende Einfluss von ONOO^- vermindert und die Gefäßfunktionalität entscheidend verbessert werden kann. Durch die zentrale Rolle von ONOO^- in der Theorie des oxidativen Stresses scheint eine Behandlung mit Vardenafil einen Therapieansatz der mit oxidativem Stress assoziierten Krankheiten (z.B. Atherosklerose, Hypertonie, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus) darzustellen.