

Konstantinos Cafaltzis  
Dr. med.

## **Zusammenhang zwischen Cholesterin-Konzentration und Veränderungen der Plasma-Thiol-Konzentration und des Plasma-Thiol-Redox-Status bei Patienten mit KHK**

**Promotionsfach:** Anatomie und Zellbiologie

**Doktorvater:** Prof. Dr. sc. hum. Ralf Kinscherf

Die koronare Herzerkrankung (KHK) als kardiale Artherosklerose-Manifestation stellt mit ihren Komplikationen, wie dem akuten Koronarsyndrom, der chronisch ischämischen Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen eine der Hauptursachen für die Mortalität in Deutschland dar. Hyperlipidämie scheint ein wichtiger Risikofaktor zu sein. Man vermutet, dass oxidativer Stress als pro- und antioxidatives Ungleichgewicht an der Pathophysiologie der KHK, insbesondere über den Weg der Hyperlipidämie, beteiligt ist. Die vorliegende Studie untersucht, ob Patienten mit KHK in Abhängigkeit vom Lipidstatus Veränderungen des Plasma-Redox-Status, vor allem des Thiol-Disulfid-Status und des intrazellulären Glutathion-Redox-Status, im Sinne einer oxidativen Verschiebung aufweisen und ob sich Veränderungen von Spiegeln antioxidativ beteiligter Aminosäuren darstellen, die Einfluss auf die Artherosklerose und somit die KHK haben können.

Untersucht wurden 12 normolipidämische und 21 hyperlipidämische männliche Patienten mit angiographisch nachgewiesener KHK. 17 männliche normolipidämische Probanden ohne Risikofaktoren oder KHK dienten als gesunde Kontrollen. Die Probanden wurden je nach Risikofaktoren in 7 Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 (n=17) beinhaltete die Gesunden, Gruppe 2 (n=12) alle normolipidämischen Patienten mit KHK (NL+KHK), Gruppe 3 (n=8) die NL+KHKler mit Risikofaktoren, die Gruppe 4 (n=4) die NL+KHKler ohne Risikofaktoren. Gruppe 5 (n=21) waren alle hyperlipidämischen KHK-Patienten (HL+KHK), welche sich aus den in Gruppe 6 (n=10) eingeteilten HL+KHK-Patienten mit Risikofaktoren und den in Gruppe 7 (n=11) eingeteilten HL+KHK-Patienten ohne Risikofaktoren summierten. Cholesterin-, Triglycerid-, LDL- und HDL-Konzentrationen wurden nüchtern bei der klinischen Routine bestimmt. Der Plasma-Thiol-Redox-Status wurde anhand der Formel  $[\text{Thiol}]^2/[\text{Cystin}]$  berechnet, der intrazelluläre Glutathion-Redox-Status mithilfe der Formel  $[\text{rGSH}]^2/[\text{GSSG}]$ . Die Bestimmung der Plasma-Thiol-Konzentration und der GSH- und GSSG-Konzentrationen erfolgte photometrisch, die der Aminosäuren-Konzentrationen mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC).

Das Alter unterschied sich bei den Gruppen signifikant. HL+KHK-Patienten hatten einteilungsgemäß erhöhte Triglycerid-, Cholesterin- und LDL-Spiegel und verminderte HDL-Spiegel. Die Plasma-Konzentration von Thiol (= Cystein) war ebenso wie der Plasma-Thiol-Redox-Status bei NL+KHK und HL+KHKlern im Vergleich zu den Gesunden erniedrigt. Die GSSG-Konzentration der HL+KHKler war unabhängig von Risikofaktoren erhöht, der intrazelluläre Glutathion-Redox-Status bei den NL+KHK und HL+KHKlern erniedrigt. Die Plasma-Konzentrationen von Serin waren bei NL+KHK und HL+KHKlern gegenüber den Gesunden und bei den NL+KHKlern mit Risikofaktoren im Vergleich zu den risikofreien

NL+KHKlern erhöht. Cystathionin war bei NL+KHKlern und HL+KHKlern gegenüber den Gesunden erniedrigt, Taurin erhöht, dies jedoch bei den HL+KHKlern um 15% geringer als bei den NL+KHKlern. Aspartat und Phosphoethanolamin waren bei NL+KHK und HL+KHK erhöht, GABA hingegen erniedrigt. Die Plasma-Konzentrationen von Phenylalanin, Glutamat und Ornithin waren bei den NL+KHK und HL+KHKlern erhöht, Arginin erniedrigt. Histidin und Isoleucin waren nur in der Gruppe der HL+KHKler signifikant erniedrigt bzw. erhöht. Leucin war bei NL+KHK und HL+KHK erhöht, Glycin nur bei den NL+KHKlern. Lysin war bei NL+KHK und HL+KHKlern erhöht. Die Plasma-Thiol-Konzentrationen korrelierten positiv mit den HDL-Konzentrationen bei NL+KHK und positiv mit dem intrazellulären Glutathion-Redox-Status bei HL+KHK. Es bestand eine inverse Korrelation zwischen dem Plasma-Thiol-Redox-Status und der Plasma-Taurin-Konzentration bei Gesunden. Weiterhin korrelierten der Plasma-Thiol-Redox-Status und der intrazelluläre Glutathion-Redox-Status positiv bei HL+KHK. Es zeigte sich außerdem eine inverse Korrelation zwischen der Plasma-Glutamat-Konzentration und der Plasma-Thiol-Konzentration bei NL+KHK. Weiterhin fanden wir positive Korrelationen zwischen der Plasma-Glutamat-Konzentration und der Plasma-Triglycerid-Konzentration der HL+KHK-Patienten.

Unsere Studie ergab einen pro-oxidativen Shift bei KHK-Patienten mit erhöhter Glutathiondisulfid-Konzentration und Erniedrigung des Thiols Cystein, z. B. könnte der verminderte Glutathion-Redox-Status in MNZ über eine geringere Verfügbarkeit von Cystein, als limitierendem Baustein der GSH-Synthese, erklärt werden. Im Gegensatz zu früheren Studien bestand kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit vom Lipidstatus oder Risikofaktoren, so dass die pro-oxidativen Veränderungen nicht nur indirekt über bestehende Risikofaktoren, sondern auch direkt z. B. durch Erniedrigung des Thiols Cystein und Dysregulation redox-sensitiver Signalwege eine KHK mitzuinduzieren scheinen. Die erhöhte Serin-Konzentration insbesondere der normolipidämischen, risikobehafteten KHKler und die Erniedrigung von Cystathionin bei den NL+KHK und HL+KHKlern lässt mutmaßen, dass zur Minderung des oxidativen Stresses die hohe Serin-Konzentration eine vermehrte GSH-Synthese aus Cystein ermöglicht. Der erniedrigten Cystathionin-Konzentration mag eine übermäßige Cysteinsynthese aus Cystathionin zugrunde liegen. Frühere Erkenntnisse ergaben, dass Taurin zu Verminderung des Plasma-Cholesterins und der Triglyceride führt. Erhöhtes Plasma-Taurin kann demnach eine Verminderung der Hyperlipidämie bewirken, aber auch eine Reaktion auf oxidativen Stress sein, da Taurin am Metabolismus der oxidativ-beteiligten Aminosäuren Methionin, Cystein, Cystin und Homocystein teilnimmt. Cystein als limitierendes Substrat für die intrazelluläre GSH-Synthese kann aus Cystin synthetisiert werden, wobei Cystin entweder im Austausch gegen Glutamat oder über einen Symporter mit Glutamat und Aspartat in die Zelle transportiert und zu Cystein reduziert wird. Erhöhtes extrazelluläres Glutamat bzw. Aspartat führt durch kompetitive Hemmung des Transportes zu reduzierter GSH-Synthese mit resultierender oxidativer Verschiebung. Erhöht nachweisbares Phosphoethanolamin mag Ausdruck erhöhten oxidativen Stresses oder auch entzündlicher Aktivität bei KHK-Patienten sein. Die Erniedrigung der GABA-Konzentration und Erhöhung der Glutamat-Konzentration der KHKler kann durch verminderten GABA-Einfluss und überwiegendem Glutamat-System mutmaßlich über eine Richtung Sympathikus verschobene zentrale Regulation zur KHK führen. Phenylalaninarme Diäten führen über erhöhte Homocystein-Spiegel zu erhöhtem KHK-Risiko, zugleich aber auch zu verminderten Lipid-Spiegeln, so dass unsere erhöhten Phenylalaninspiegel nicht eindeutig bewertet werden können. Vermindert Histidin bei HL+KHK mag kongruent zu Vorstudien vermehrten oxidativen Stress und postischämischen Reperfusionsschaden anzeigen. Erhöhtes Ornithin der KHKler kann für vermehrte Konversion von Arginin zu Ornithin sprechen. Arginin verbessert die Endothelfunktion und Hypertension. Die durch Ornithin-Konversion zusätzliche Erniedrigung trägt so zur KHK bei. Leucin und Isoleucin können über einen veränderten

HDL-Metabolismus zur KHK beisteuern. Die Erhöhung von Glycin steht mutmaßlich im Gegensatz zur zurückliegenden Annahme einer antianginösen und hypotensiven Glycin-Wirkung. Über eine endotheliale Dysfunktion und oxidativen Stress kann die erhöhte Lysin-Konzentration ein erhöhtes Risiko für ein akutes Koronarsyndrom darstellen. Zusammenfassend scheint oxidativer Stress selbst als kausaler Faktor an der Pathogenese der KHK beteiligt zu sein und auch die untersuchten Aminosäuren stehen häufig über antioxidativen Systeme im Zusammenhang.