



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Charakterisierung der funktionellen „endothelin-converting enzyme“-Aktivität zerebraler Arterien. Vasomotorische Untersuchungen an der Basilararterie der Ratte in vitro

Autor: Hartmut Vatter
Einrichtung: Neurochirurgische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. L. Schilling

Endothelin-1 (ET-1) scheint unter pathologischen Bedingungen an einer Erhöhung des zerebrovaskulären Widerstandes beteiligt zu sein. Für die daraus resultierende zerebrale Minderperfusion könnte die Hemmung der Freisetzung von ET-1 durch Inhibition des „endothelin-converting enzyme“ (ECE) einen neuen therapeutischen Ansatz aufzeigen. Ziel der vorliegenden Untersuchung daher die Charakterisierung der funktionellen ECE-Aktivität in der Basilararterie (BA) der Ratte. Dazu wurde die isometrische Kontraktionskraft in Ringsegmenten gemessen und die ECE Aktivität durch Vergleich der Wirkung von ET-1 und seiner vasoinaktiven Vorläufersubstanz bigET-1 bestimmt.

An Segmenten unter Ruhetonus induzierten bigET-1 und ET-1 eine konzentrationsabhängige Kontraktion mit vergleichbarer maximaler Wirkung. Der Shift der Dosiswirkungskurven (DWK) im Bereich der halbmaximalen Kontraktion betrug 31 (Segmente mit funktionell intaktem Endothel, E+) und 29 (Segmente nach mechanischer Endothelentfernung, E-). Die funktionelle ECE-Aktivität innerhalb der Gefäßwand der BA ist demzufolge nicht an das Endothel gebunden. Die Kontraktion durch bigET-1 ist durch den ET(A)-Rezeptorantagonisten BQ-123 kompetitiv hemmbar und daher wohl durch Aktivierung des ET(A)-Rezeptors vermittelt. Das bei der Spaltung des bigET-1 neben dem ET-1 entstehende C-terminale Fragment zeigte keine vasomotorische Wirkung.

An vorkontrahierten Segmenten (E+) induzierte bigET-1 eine biphasische Antwort mit initialer Relaxation und verzögertem Wiederanstieg der Kraft. Daher wurden der Peak-Wert, der Plateau-Wert und ein Flächeninhalt analog der „area under the curve“ zur Beschreibung der Relaxation ermittelt. Durch bigET-1 alleine resultierte nur in der Auswertung der Peak-Werte eine signifikante Relaxation. In Anwesenheit von BQ-123 war die maximale Relaxation durch bigET-1 verstärkt und mit der von ET-1 vergleichbar (Peak- und Plateau-Werte) bzw. signifikant größer (Flächeninhalt). Der Shift der DWK lag für die drei Auswerteformen zwischen 7 und 13. Diese Befunde deuten auf eine funktionelle ECE-Aktivität im Bereich des Endothels der BA hin. Die zusätzliche Anwesenheit des ET(B)-Rezeptorantagonisten BQ-788 zeigte für ET-1 und bigET-1 nur eine geringe Hemmwirkung.

Der potentielle ECE-Inhibitor Phosphoramidon (PHOS) hemmte die Kontraktion durch bigET-1 nur geringfügig. Der Shift der DWK gegenüber der Vergleichskurven betrug 1,8 (E+) und 3,3 (E-). Durch den Inhibitor der neutralen Endopeptidase Thiorphan alleine erfolgte keine signifikante Hemmung und in Kombination mit PHOS keine Zunahme dessen Hemmwirkung. Auch der kombinierte Inhibitor des ECE und der neutralen Endopeptidase CGS 26303 hemmte die Kontraktion durch bigET-1 nicht signifikant. Dagegen steigerte das bigET-1 Strukturanalogon [²²Phe]-BET-1 die Wirkpotenz des bigET-1 (E+).

Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß sich die funktionelle ECE-Aktivität zerebraler Arterien aus mehreren Enzymen mit unterschiedlicher Lokalisation zusammensetzt.