

Tina Bleeke  
Dr. med.

## **Tetrahydrobiopterin verbessert die endotheliale Dysfunktion in arteriosklerotischen Koronararteriolen**

Geboren am 31.08.1973 in Bremerhaven  
Reifeprüfung am 04.06.1993 in Bremerhaven  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1994 bis WS 2000/2001  
Physikum am 19.03.1996 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 07.11.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktormutter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. C.P. Tiefenbacher

In der vorliegenden Studie sollte anhand eines isoliert-perfundierten Mikrogefäßmodells untersucht werden, ob die endothelabhängige Vasodilatation arteriosklerotisch veränderter Koronararteriolen im Gegensatz zu gesunden Arteriolen verändert ist. Außerdem sollte getestet werden, ob die endotheliale Dysfunktion dieser Gefäße durch die Gabe von Tetrahydrobiopterin, einem essentiellen Kofaktor der NO-Synthase, verbessert werden kann. Die Untersuchungen wurden an menschlichen Koronararteriolen und an Koronararteriolen von Schweinen durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen, daß es durch Arteriosklerose in koronaren Widerstandsgefäßen von Menschen und von Schweinen zu einer Schädigung der Endothelfunktion kommt. Dies wurde anhand einer abgeschwächten Reaktion der Gefäße auf die endothelabhängigen Agonisten Histamin, Serotonin, Acetylcholin und Substanz P demonstriert. Im Gegensatz dazu kommt es durch Arteriosklerose nicht zu einer Änderung der Funktion glatter Gefäßmuskelzellen, dargestellt durch einen unveränderten Effekt des endothelunabhängigen Agonisten Nitroprussid-Natrium. Eine direkte Darstellung der endothelialen Dysfunktion in humanen arteriosklerotischen Koronararteriolen konnte in der vorliegenden Untersuchung somit zum ersten Mal gezeigt werden.

Erstmals konnte in der vorliegenden Arbeit auch nachgewiesen werden, daß die durch Arteriosklerose induzierte endotheliale Dysfunktion durch Gabe von Sepiapterin, einem Substrat der Tetrahydrobiopterinsynthese, signifikant verbessert werden kann. Inkubation von arteriosklerotischen Koronararteriolen von *Schweinen* mit Sepiapterin erhöhte signifikant die

Vasodilatation nach Gabe der endothelialen Agonisten Histamin und Substanz P. Zusätzlich wurde die Vasokonstriktion nach Gabe von Serotonin vermindert. In den Gefäßen von *Patienten* mit Arteriosklerose führte die Inkubation mit Sepiapterin zu einer deutlich erhöhten Vasodilatation nach Gabe von Histamin und Serotonin und zu einer Abschwächung der Vasokonstriktion nach Gabe von Acetylcholin. Der Effekt von Nitroprussid-Natrium, einem endothelunabhängigen Vasodilatator, wurde durch die Gabe von Sepiapterin dagegen in Gefäßen von keiner der beiden untersuchten Spezies beeinflusst.

Wir folgern aus diesen Beobachtungen, daß eine Verminderung der Bioverfügbarkeit von Tetrahydrobiopterin und dadurch eine abgeschwächte Aktivität von NO ursächlich an der Pathophysiologie der endothelialen Dysfunktion bei Arteriosklerose beteiligt ist.

Eine Substitution dieses Kofaktors könnte in der Zukunft einen neuen Ansatzpunkt in der Behandlung von Patienten mit endothelialer Dysfunktion darstellen.