

Stefanie Friedrich
Dr. med.

Einfluss des ACE-Hemmers Lisinopril und des AT₁-Rezeptor-Antagonisten Candesartan auf die Funktion humaner Koronararteriolen von Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Geboren am 02.12.1976 in Schwetzingen
Reifeprüfung am 25.06.1996 in Wiesloch
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996 bis SS 2003
Physikum am 10.09.1998 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Sinsheim
Staatsexamen am 14.05.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktormutter: Frau PD Dr. med. Christiane P. Tiefenbacher

Ausgehend von der Beobachtung, dass der ACE-Hemmer Lisinopril und der AT₁-Rezeptor-antagonist Candesartan einen positiven Einfluss auf die endotheliale Dysfunktion koronarer Widerstandsgefäße von Patienten mit koronarer Gefäßerkrankung haben, sollte in der vorliegenden Studie die Wirkung der endothelabhängigen Agonisten Histamin, Serotonin und Acetylcholin sowie die Wirkung des endothelunabhängigen Agonisten Natrium Nitroprussid auf humane, isoliert perfundierte Koronararteriolen vor und nach Inkubation mit Lisinopril bzw. Candesartan getestet werden. Die Agonisten vermittelte Vasokonstriktion oder Vasodilatation resultierte in einer optisch messbaren Veränderung des Gefäßdurchmessers und wurde zur Erfassung der Endothelfunktion in Form von Dosiswirkungskurven (10^{-9} - 10^{-5} M) festgehalten.

Die Experimente wurden an Koronararteriolen von Patienten mit nachweislich fehlender Arteriosklerose (Kontrollgruppe) durchgeführt, die einen Herzklappenersatz oder eine Vitiumkorrektur bekamen sowie an Koronararteriolen von Patienten mit Arteriosklerose (Arteriosklerosegruppe), die einen aortokoronaren Venenbypass (ACVB) erhielten.

In der Arteriosklerosegruppe verbesserte Lisinopril die Dilatation nach Gabe von Histamin signifikant von 80 ± 2 % (ohne Vorinkubation mit Lisinopril) auf 98 ± 4 % und verringerte die vasokonstringierende Wirkung von Serotonin und Acetylcholin von -20 ± 10 % (für Serotonin ohne Lisinopril) und -27 ± 25 % (für Acetylcholin ohne Lisinopril) auf 3 ± 11 % (für Serotonin mit Lisinopril) und -20 ± 18 % (für Acetylcholin mit Lisinopril). Mit Hilfe des NO-Synthasehemmers L-NAME (Nitro-L-Arginin-Methyl-Ester) konnte die positive Wirkung des Lisinopriels verhindert werden, so dass die Erhöhung der NO-Bioverfügbarkeit wahrscheinlich den ausschlaggebenden Effekt des ACE-Hemmers darstellt.

Candesartan zeigte in arteriosklerotischen Koronararteriolen keine signifikante Verbesserung der endothelialen Dysfunktion.

Um die Intaktheit der glattmuskulären Gefäßfunktion zu Versuchsbeginn sicherzustellen, wurde der endothelunabhängige Vasodilatator Natrium Nitroprussid als interne Kontrolle verwendet. Natrium Nitroprussid bewirkte in allen arteriosklerotischen, wie auch nicht arteriosklerotischen Gefäßen sowohl mit als auch ohne Applikation von Lisinopril oder

Candesartan immer eine maximale Vasodilatation. Dies spricht dafür, dass die Funktion des glatten Gefäßmuskels durch Arteriosklerose nicht wesentlich beeinflusst wird.

Mit der in dieser Arbeit verwendeten Methode der isoliert perfundierten Koronararteriolen konnte gezielt das lokale Renin-Angiotensin-System untersucht werden. Nicht berücksichtigt werden konnte der Aspekt der ACE unabhängigen Angiotensin II-Bildung durch die kardiale Chymase, da spezifische Herzchymaseinhibitoren bisher nicht verfügbar sind.

Die Beobachtungen, dass es in der Arteriosklerosegruppe durch Lisinoprilapplikation zu einer signifikanten Verbesserung der zuvor eingeschränkten NO vermittelten Dilatation bzw. zu einer deutlichen Verminderung der ausgeprägten Vasokonstriktion auf die endothelabhängigen Agonisten im Vergleich zur Kontrollgruppe kam, verweisen auf die zentrale Rolle des NO für die endotheliale Dilatation und stellt die verminderte Bioverfügbarkeit von NO in unmittelbarem Zusammenhang mit der Endotheldysfunktion im Rahmen der arteriosklerotischen Pathogenese.

Ergebnisse anderer Studien belegen, dass die endotheliale Dysfunktion einen prädiktiven Stellenwert bezüglich der Entwicklung und Progression der Arteriosklerose sowie der kardiovaskulären Ereignisse hat.

Diese Erkenntnisse machen deutlich, dass die Einschätzung der Endothelfunktion im Rahmen der koronaren Herzerkrankung ein wichtiges Kriterium für Diagnose und Prognose darstellt, und es daher weiterer klinischer und experimenteller Untersuchungen bedarf, um die Indikation für den Einsatz von ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptorantagonisten besser abgrenzen und die Wirkmechanismen noch besser verstehen zu können.

Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen erstmals, dass der ACE-Hemmer Lisinopril in humanen, isoliert perfundierten Koronararteriolen von Patienten mit Arteriosklerose akut zur Verbesserung der Endotheldysfunktion führt.