



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

**Mechanismen der Desensitisierung des NO/sGC/cGMP-Systems im
Gefäßgewebe Typ II diabetischer Ratten**

Autor: Sandra Schneemann
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Björn Lemmer

Im Tiermodell der Typ II diabetischen GK-Ratte besteht neben einer endothelialen Dysfunktion auch eine Desensitisierung der vaskulären sGC, welche die Bildung des vasodilatierenden cGMP katalysiert und somit entscheidend an der Blutdruckregulation beteiligt ist. Die GK-Ratte zeigt eine verminderte hämabhängige, NO-stimulierte sGC-Aktivität, während basale und PP-IX stimulierte Aktivität, die beide hämunabhängig verlaufen, unbeeinträchtigt sind. Daher liegt die Vermutung nahe, dass der vorliegende Defekt auf einem sekundären Effekt, vermutlich in Form einer Oxidation des Häm-Fe(II) der sGC, beruht. Da Begleiterkrankungen, wie Obesitas und Hyperlipidämie, die selbst zu Gefäßveränderungen führen können, nicht bestehen, lässt sich der Einfluß des Diabetes mellitus Typ II per se auf die vaskuläre Dysfunktion in der GK-Ratte besonders gut untersuchen. Anhand der vorliegenden Arbeit sollten die Ursachen für die Desensitisierung der vaskulären sGC bei der GK-Ratte untersucht werden. Im Anschluss erfolgte der Vergleich mit einem weiteren Tiermodell des Diabetes mellitus Typ II.

Bei den diabetischen GK-Ratten lag im Vergleich zu Wistar-Kontrollen eine signifikant höhere vaskuläre NADPH-Oxidase-Aktivität vor, die zu einer gesteigerten Bildung von Superoxidanionen führte. Die antioxidative Langzeitbehandlung mit dem Superoxidanionen-Fänger Tempol bewirkte einen deutlichen Anstieg der NO-abhängigen sGC-Aktivität, wobei basale und PP-IX stimulierte Enzymaktivität nicht beeinflusst wurden. Zudem wurde eine signifikante Reduktion der krankheitsbedingt gesteigerten vaskulären Lipidperoxidation, einem Marker für oxidativen Stress, erzielt. Die vorliegenden Resultate deuten darauf hin, dass über die NADPH-Oxidase aufgrund der entgleisten Stoffwechsellage vermehrt Superoxidanionen gebildet werden, wodurch es zur Oxidation des Häm-Fe(II) der sGC und infolgedessen zu einer verminderten NO-Sensitivität kommt. Die reduzierte sGC-Aktivität führt schließlich zu einer verminderten Vasodilatation und ist dadurch vermutlich an der Entstehung kardiovaskulärer Komplikationen bei Typ II Diabetes beteiligt. Die antioxidative Behandlung stellt daher, neben der glykämischen Kontrolle, einen wichtigen Aspekt bei der Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Typ II Diabetes dar.

Die Untersuchung von vaskulärer NAD(P)H-Oxidase- und sGC-Aktivität eines weiteren Tiermodells, der Typ II diabetischen übergewichtigen Zucker-Ratte im Vergleich zur schlanken Zucker-Ratte, ergab keine signifikanten Unterschiede. Anhand dieser Ergebnisse wird deutlich, dass die an der GK-Ratte erzielten Befunde nicht generell auf andere Diabetes-Modelle übertragbar sind, sondern vielmehr eine differenzierte Betrachtung einzelner Modelle erforderlich ist, da die an der GK-Ratte erzielten Ergebnisse auch ein für diese Ratte spezifisches Phänomen darstellen könnten. Zumindest scheinen die Unterschiede bezüglich der Pathogenese beider Modelle einen wichtigen Faktor im Zusammenhang mit der vaskulären Dysfunktion darzustellen.