

Simon M. Kalender

Dr. med.

Oxidativer Stress und antioxidative Kapazität bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie

Geboren am 07.12.1977 in Herten i.W.

Staatsexamen am 11.05.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. C. Weiss

Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist eine seltene, schwere hämodynamische Erkrankung, die durch eine Erkrankung des Gefäßbettes der Lunge hervorgerufen wird.

Pathogenetisch von Bedeutung scheint eine Störung des Gleichgewichts zwischen vasokonstriktorisches und vasodilatativen Mediatoren. Die Klinik der PAH reflektiert die Auswirkungen der chronisch systemischen Hypoxie als Folge eines Ventilations-Perfusions-Mißverhältnisses.

Freie Radikale sind Moleküle mit einem ungepaarten Elektron, die selbständig existieren, aber auch mit einer Vielzahl von Zellbestandteilen reagieren können (Proteine, DNA, etc.), was zu schweren Schädigungen bis hin zum Zelltod führen kann. Hauptsächlich entstehen freie Radikale in den Mitochondrien. Der Körper begegnet diesen potentiell schädlichen Molekülen mit antioxidativen Schutzsystemen, die mit freien Radikalen reagieren und sie so eliminieren können. Zu den wichtigsten Schutzsystemen gehören das extra- und intrazellulär vorhandene Glutathion-System und die Mangan-Superoxid-Dismutase (MnSOD) in den Mitochondrien. Wenn die Generierung von freien Radikalen die Kapazität der körpereigenen antioxidativen Schutzsysteme überschreitet, spricht man von oxidativem Stress.

Es gibt Hinweise darauf, dass Hypoxie oxidativen Stress hervorruft und dass oxidativer Stress eine – möglicherweise sogar pathogenetische bedeutsame – Rolle bei der PAH spielen könnte. In der vorliegenden Studie haben wir bei Patienten mit idiopathischer und sekundärer PAH und bei gematchten gesunden Kontrollpersonen die antioxidativen Systeme im Plasma und in peripheren mononukleären Zellen untersucht. Da bei intensiver körperlicher Belastung (im Zuge des gesteigerten Metabolismus) physiologischerweise Sauerstoffradikale generiert

werden, haben wir im Sinne eines Provokationstests Patienten und Kontrollpersonen einer standardisierten Belastung (Fahrradspiroergometrie) unterzogen.

Insbesondere sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

Finden sich bei Patienten mit PAH im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen basale Veränderungen der antioxidativen Systeme als Hinweis auf einen möglicherweise chronisch gesteigerten oxidativen Stress?

Wie reagieren die antioxidativen Schutzsysteme bei Patienten mit PAH auf Belastung? Führt körperliche Belastung bei PAH (im Vergleich zu Gesunden) zu vermehrtem oxidativen Stress?

In die Untersuchung wurden zehn Patienten mit PAH (NYHA-Klasse II-III) sowie zehn gesunde Probanden, die den Patienten im matched-pair Design zugeordnet waren, eingeschlossen. Bei allen Studienteilnehmern wurden die Zielgrößen in Ruhe sowie direkt nach einer spiroergometrischen Maximalbelastung bestimmt. Die Probanden absolvierten einen zweiten submaximalen Belastungstest, bei dem durch ein individuelles Belastungsprotokoll die (Peak-) Sauerstoffaufnahme an die der zugehörigen Patienten angeglichen wurde.

Die Patienten mit PAH zeigten bei der Spiroergometrie eine erheblich eingeschränkte (pulmonale und kardiovaskuläre) Belastungsfähigkeit. Das BNP war bei den Patienten mit PAH bereits in Ruhe um den Faktor 10 im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen erhöht. Unter Belastung kam es bei den Patienten zu einem beträchtlichen Anstieg des BNP in der Größenordnung von ca. 100 pg/nl.

Der Sauerstoffpartialdruck (pO_2) und die Sauerstoffsättigung (SO_2) waren bei den Patienten mit PAH im Vergleich zu den Kontrollpersonen bereits in Ruhe signifikant erniedrigt und fielen unter der Maximalbelastung z. T. unter den Normbereich ab.

Die Plasmathiole der Patienten unterschieden sich in Ruhe nicht von denen der gesunden Kontrollpersonen. Auch die Maximalbelastung hatte in beiden Gruppen keinen signifikanten Effekt auf die Plasmathiole.

Bei den intrazellulären Thiolen zeigte sich beim Gesamt-Glutathion (tGSH), beim reduzierten (GSH) und beim oxidierten Glutathion (GSSG) kein Unterschied zwischen den Gruppen. Der

intrazelluläre Glutathion-Redox-Status (GSH^2/GSSG) war in Ruhe bei Patienten und Kontrollen annähernd gleich und stieg auch nach der Maximalbelastung in beiden Gruppen signifikant und in vergleichbarem Ausmaß an.

Die basale Expression der MnSOD-mRNA bei den Patienten entsprach der der Kontrollen und wurde durch die körperliche Belastung nicht beeinflusst.

Zusammenfassend können wir feststellen: Die antioxidativen Schutzsysteme (sowohl plasmatisch als auch intrazellulär in peripheren mononukleären Zellen) sind an die chronischen Hypoxiebedingungen bei Patienten mit PAH offenbar gut adaptiert. Auch unter maximaler körperlicher Belastung finden sich bei Patienten mit PAH keine Hinweise auf einen vermehrten oxidativen Stress; die antioxidativen Schutzsysteme reagieren offenbar adäquat auf diesen physiologischen Stimulus.