

1.1 Vasoprotektive Wirkungen von Stickstoffmonoxid

Vor etwa 20 Jahren entdeckte Furchgott, den EDRF (endothelium derived relaxing factor). Er konnte zeigen, dass die Acetylcholin-induzierte Relaxation eines Blutgefäßes endothelabhängig ist und durch den EDRF vermittelt wird (1). Etwa sieben Jahre nach der Entdeckung des EDRF konnte gezeigt werden, dass es sich dabei um das lipophile Radikal Stickstoffmonoxid (NO[•]) handelt (2).

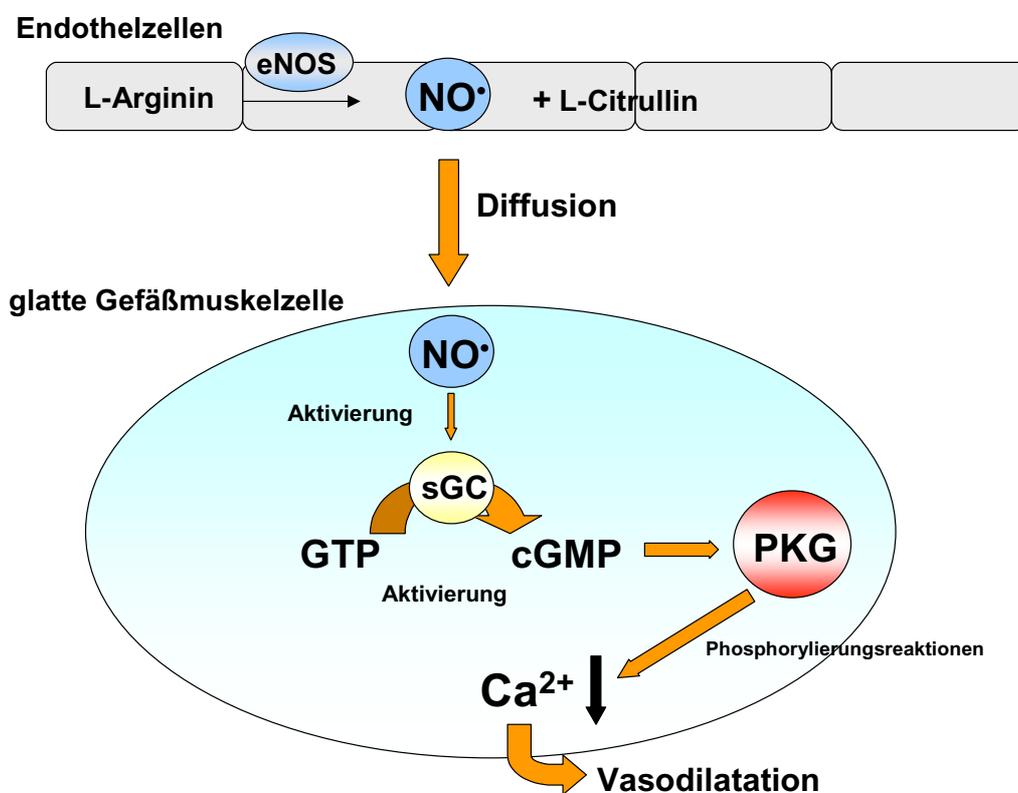


Abb. 1: Mechanismus der vasodilatatorischen Wirkung von NO[•]

Die endogene Synthese von NO[•] erfolgt in den Endothelzellen durch Umwandlung von L-Arginin zu Citrullin und NO[•] (3). Diese Umsetzung wird durch die endotheliale NO-Synthase (eNOS) katalysiert, welche erstmals 1990 isoliert wurde (4). NO[•] löst nach Diffusion in verschiedenen Zielzellen eine Vielzahl wichtiger vasoprotektiver Wirkungen aus. Hierzu zählen vor allem die vasodilatatorische Wirkung von NO[•] (5), die am besten bekannt ist. Zusätzlich wirkt NO[•] antiaggregatorisch (6), antiadhäsiv (7), antiproliferativ (8) und besitzt auch antioxidative Effekte (9;10).

Die Wirkung von NO^\bullet erfolgen über Aktivierung der löslichen Guanylatcyklase (sGC), welche die Umsetzung von GTP zu dem „second-messenger“ cGMP katalysiert. Durch erhöhte cGMP-Spiegel kommt es zu einer Aktivierung von cGMP-abhängigen Proteinkinasen (PKGs), welche dann durch Phosphorylierungsreaktionen die jeweiligen Effekte auslösen. Die vasodilatorische Wirkung von NO^\bullet beruht auf einer durch cGMP-vermittelten Aktivierung der PKG-I in glatten Gefäßmuskelzellen (s. Abb. 1). Die Aktivierung der PKG-I führt über verschiedene Signaltransduktionswege (11;12) letztendlich zu einer Senkung der cytosolischen Calciumkonzentration und dadurch zu einer Senkung des Vasotonus.

1.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen und oxidativer Stress

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Hypertonie, Diabetes, Atherosklerose und Herzinsuffizienz gehen mit einer eingeschränkten endothelabhängigen Vasorelaxation einher. Diese im Allgemeinen als „endotheliale Dysfunktion“ bezeichnete Veränderung der Vasoreaktivität beruht auf einem Mangel an bioaktivem NO^\bullet in der Gefäßwand. Als eine Ursache für die Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion wird vermehrter vaskulärer „oxidativer Stress“ vermutet. Damit wird ein Zustand bezeichnet, bei dem die Gefäße vermehrten Mengen an reaktiven Sauerstoffverbindungen ausgesetzt sind. Dabei spielen vor allem Superoxidradikale und Wasserstoffperoxid eine Rolle, da sie wichtige Signalmoleküle in kardiovaskulären Zellen darstellen. Superoxidradikale werden nach Reduktion von molekularem Sauerstoff durch Oxidasen gebildet.

Es wurde gezeigt, dass der membrangebundenen NADPH-Oxidase die größte Bedeutung bei der enzymatischen Bildung von Superoxidradikalen in vaskulärem Gewebe zukommt (13;14). Weitere vaskuläre Quellen für die $\text{O}_2^{\bullet-}$ -Bildung sind unter bestimmten physiologischen Bedingungen, die Cyclooxygenase (15), die Xanthinoxidase (16), Cytochrom P 450 (17) sowie die endotheliale NO^\bullet -Synthase (18;19). Darüber hinaus wird die Elektronentransportkette in den Mitochondrien als wichtige Quelle einer nicht-enzymatischen Superoxidbildung angesehen (20;21). Bei der Dismutierung von Superoxidradikalen durch die Superoxiddismutase entsteht das stabilere Wasserstoffperoxid, welches durch die Catalase, bzw. der Glutathionperoxidase zu Wasser entgiftet wird (s. Abb. 2).

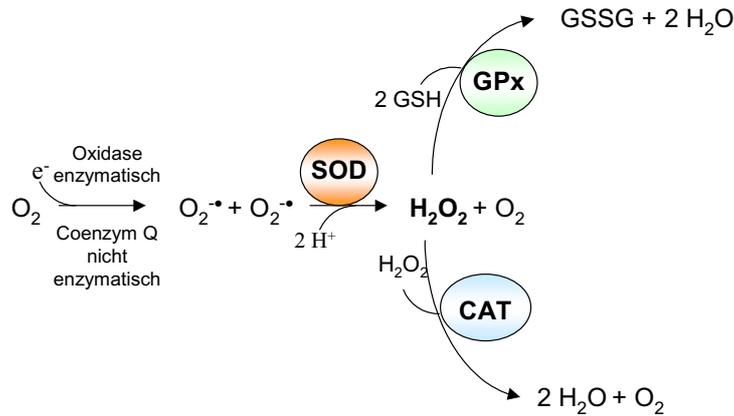


Abb. 2: Umwandlung von aus molekularem Sauerstoff entstehenden Superoxidradikalen zu Wasserstoffperoxid und dessen nachfolgende Entgiftung.

Kennzeichnend für den vaskulären oxidativen Stress ist ein Ungleichgewicht zwischen der Bildung reaktiver oxidativer Sauerstoffverbindungen und der antioxidativen Abwehr der Zellen in Form antioxidativer Enzyme (Redoxstatus), wie z.B. der Superoxiddismutase (SOD), der Catalase und der Glutathionperoxidase. Extrazelluläre Stimulantien, wie z.B. Angiotensin II, TNF α , oder eine Hypercholesterolämie vermitteln in Gefäßzellen eine oxidative Umgebung, wohingegen extrazelluläre Antioxidantien, wie z.B. Vitamin C, Vitamin E oder ProbucoI eine reduktive Umgebung schaffen (22) (s. Abb. 3).

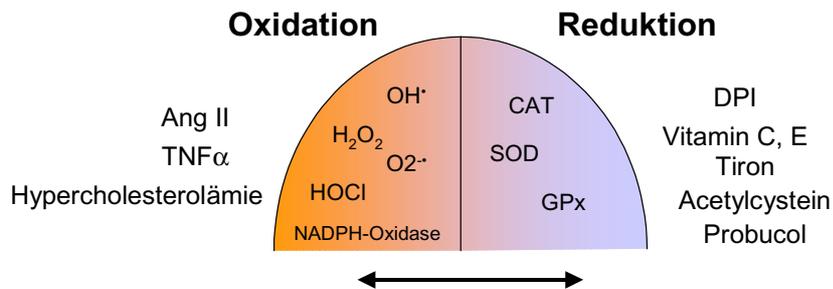


Abb. 3: Redoxstatus in Gefäßzellen

Es ist bekannt, dass die bei Erkrankungen wie Atherosklerose, Hypertonie oder Herzinsuffizienz auftretende endotheliale Dysfunktion mit einer signifikanten Steigerung der vaskulären Produktion von reaktiven Sauerstoffverbindungen, vor allem an ($O_2^{\bullet-}$), einhergeht (23-25). Durch die sehr schnelle Reaktion von NO^{\bullet} mit $O_2^{\bullet-}$ zu Peroxynitrit ($OONO^-$) (Geschwindigkeitskonstante: $6,7 \times 10^9 M^{-1}/s^{-1}$) (26), wird endogenes NO^{\bullet} abgefangen, wodurch dessen vasoprotektive Funktionen in der Gefäßwand gehemmt werden.