

5. Zusammenfassung

Die Bedeutung der Sauerstoffradikale für die Entwicklung der Atherosklerose ist heute allgemein akzeptiert. Daher sind Enzymsysteme, die die Bildung von Sauerstoffradikalen hemmen von großer Bedeutung hinsichtlich der Therapie der Atherosklerose. Die mit Atherosklerose assoziierten Erkrankungen sind für mehr als 50 % der in Deutschland auftretenden Todesfälle verantwortlich.

Ziel der vorgelegten Arbeit war es die Bedeutung des HDL assoziierten Lysophospholipides SPC bei der Aktivierung der eNOS zu untersuchen und die daraus resultierende Vasorelaxation zu beurteilen.

Dazu führten wir in vitro Versuche an Gefäßsegmenten thoakaler Aorten von männlichen WKY Ratten, männlichen eNOS defizienten Mäusen, männlichen C57BL/6-Mäusen und S1P₃-Rezeptor defizienten Mäusen durch. Als Grundlage der Versuche diente die Aorta des entsprechenden Tieres, die wir atraumatisch entnahmen und in einen Kleingefäßmyographen installierten. Nach dem Einspannen des Aortenringes erfolgte eine Applikation der in dieser Arbeit verwendeten Substanzen, nach Applikation wurden die ermittelten Werte registriert und ausgewertet.

In dieser Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass nach Vorkontraktion durch PE eine konzentrationsabhängige Vasodilatation durch SPC, an intakten, nicht durch den spezifischen eNOS Hemmer L-NAME oder durch chemische Deendothelialisierung veränderten Aortenringen induziert wurde. Dabei ist die vasodilatierende Wirkung des Lysophospholipides SPC unter Vorkontraktionsbedingungen stärker ausgeprägt als die vasokonstringierende Wirkung unter Basalbedingungen. Das konnte an den Aortenringen der WKY Ratten sowie der C57BL/6 Mäuse demonstriert werden.

Eine Vasodilatation konnte an eNOS defizienten Mäusen und S1P₃-Rezeptor defizienten Mäusen nicht erreicht werden. Die vasodilatativen Eigenschaften des SPC sind also eNOS vermittelt. Gleichfalls wurde deutlich das SPC über die Kopplung an den S1P₃-Rezeptor wirkt, da an S1P₃-Rezeptor defizienten Aortenringen ebenfalls keine Vasodilatation induziert werden konnte.

In dieser Arbeit konnte erfolgreich das HDL-assozierte Lysophospholipid Sphingosylphosphorylcholin als eNOS aktivierender Faktor herausgearbeitet werden. Diese

eNOS Aktivierung verläuft über die Stimulation des S1P₃-Rezeptors, der ein funktioneller HDL-Rezeptor zu sein scheint. Lysophospholipide und insbesondere der S1P₃-Rezeptor könnten somit einen neuartigen Ansatz in der antiatherogenen Therapie darstellen.