

Kurzzusammenfassung

Da reaktive Sauerstoffradikale (ROS) wesentlich zur Entstehung und Entwicklung von Atherosklerose beitragen, sind antioxidative Mechanismen und Eigenschaften insbesondere von blutdrucksenkenden Substanzen von Interesse, die die Risikofaktoren zur Entstehung der endothelialen Dysfunktion begrenzen können. Neben den bekannten Wirkmechanismen der Antihypertensiva wie Kalziumkanal-Blockade oder Hemmung des Angiotensin Konversionsenzym können in diesem Zusammenhang weitere pleiotrope Effekte wichtig sein. Vor allem bei lipophilen Stoffen, die sich in Membranen anreichern, könnten auch die physikochemischen Eigenschaften der Membranen und damit der in die Membran eingelagerten Enzyme verändert werden.

Antihypertensiv wirksame Pharmaka (Dihydropyridin- Kalziumkanalblocker (DHP): Nisoldipin, Nifedipin, Bay K 8644; Angiotensin Konversions- Enzym Hemmer (ACE-Inh.): Ramiprilat, Enalapril und Captopril) wurden systematisch hinsichtlich ihrer abfangenden Wirkung von Superoxidationen ($\bullet\text{O}_2^-$) getestet mit besonderer Berücksichtigung des Einflusses von multilamellaren Dimyristoylphosphocholin Vesikel (DMPC-MLV). Weiterhin wurden kalorimetrisch die Effekte dieser Substanzen auf Affinitäts- bzw. Übergangsenthalpien und die Phasenübergangstemperaturen von Lecithin- Bilayern bestimmt. Eine Beurteilung der Stabilität der Membranen erfolgte mittels Pipetten-Ansaug- Methode an unilamellaren Vesikeln (GUV) und intakten, abtrypsinisierten Endothelzellen nach Inkubation mit hohen D-Glukose Konzentrationen (HG, 30 mmol/l, $c_{\text{Pharmaka}} = 10^{-6}$ mol/l).

Die DHP zeigten sich als potente antioxidative Pharmaka, deren radikalabfangende Eigenschaft in Gegenwart der Lipid- Bilayer bereits bei niedrigen nanomolaren Konzentrationen einsetzte, während die ACE-Hemmer auch in Gegenwart von Vesikeln nahezu unwirksam waren.

Die kalorimetrischen Experimente ergaben, dass die hydrophilen ACE-Hemmer hauptsächlich im Bereich der Lipidkopfgruppen interagieren, während die lipophileren DHP Affinität zu den Kohlenwasserstoffketten der Bilayer besitzen, wodurch sie besonders die Hauptübergangstemperatur beeinflussen. Obwohl sich aufgrund dieser Ergebnisse ein Aufweichen der Membranen erwarten ließe, ergaben die Stabilitätsuntersuchungen über das Flächenkompressionsmodul K_a eine erhöhte Festigkeit der Vesikelmembranen in Gegenwart der DHP, ebenso konnte die membranäre Instabilität, die durch hyperglykämische Schädigung von Zellen auftritt ($K_{a, \text{Kontrolle}} = 700$ mN/m \Rightarrow $K_{a, \text{HG}} = 265$ mN/m), verhindert werden ($K_{a, \text{DHP}} = 650$ mN/m). Die ACE-Hemmer verminderten die Rigidität der GUV drastisch, eine Schutzfunktion auf die Zellmembran konnten diese Substanzen nur teilweise ausüben (Ramiprilat 60%).

Zusätzlich zu den antioxidativen Effekten der DHP können somit membranstabilisierende Eigenschaften zu den pleiotropen Mechanismen des Endothelschutzes beitragen.