

5 Zusammenfassung

Die diabetische Gefäßschädigung ist die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität des Diabetes mellitus. Für die Genese dieser Veränderungen werden verschiedene Ursachen wie Hyperglykämie,^[103,118] arterielle Hypertonie und die Insulinresistenz diskutiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Insulinresistenz und Glukosemetabolismus mit sympatholytischen Substanzen positiv beeinflusst werden können.^[22,54,62,96] Diese Wirkung wird überwiegend über zentrale Imidazolin- und α_2 -Rezeptoren vermittelt. Weiterhin haben wir die Wirkung des Proteinkinase C-Hemmers LY333531 untersucht, der in verschiedenen Methoden schon zeigen konnte, dass durch Hyperglykämie bedingte Gefäßeränderungen wiederhergestellt werden können.^[21,40] Deshalb haben wir in zwei verschiedenen etablierten in-vitro Relaxationsmodellen eine hyperglykämische Gefäßschädigung nachgestellt und Veränderung der Kontraktion und Relaxation isolierter Aortenringe unter dieser Umgebung untersucht. An isolierten Aortenringen des Kaninchens haben wir eine Wirkung einer Glukosebelastung auf die Kontraktion nicht gesehen. Wir haben daraufhin an Aortenringen der spontan hypertensiven Ratte die Inkubationszeiten variiert und konnten zeigen, dass nach einer Inkubation von 3 Stunden in einem hyperglykämischen Medium in Übereinstimmung mit der Literatur eine signifikante Zunahme der Kontraktion erfolgt. Nach 6 Stunden Inkubation ist an Aortenringen der SHSP-Ratte eine Zunahme der Kontraktionskraft nicht mehr nachweisbar. Die Schädigung durch die Inkubationszeit verändert nach langer Inkubation auch die Kontraktion. In Übereinstimmung mit der Literatur konnten wir sowohl an Aortenringen des Kaninchens als auch an Aortenringen der Ratte eine Einschränkung der acetylcholinbedingten endothelabhängigen Relaxation zeigen. Die Länge der Inkubation in einem hyperglykämischen Medium beeinflusst das Ausmaß der Relaxationseinschränkung. Eine Inkubation von Aortenringen der SHSP-Ratte nach 3 Stunden ist signifikant gegenüber einer Inkubationszeit von 1,5 Stunden eingeschränkt. Nach 6 Stunden Inkubation ist die Relaxation gegenüber einer dreistündigen Inkubation weiter vermindert.

In höheren Konzentrationen nimmt die α - (α_2 und α_1) Wirkung der Imidazoline Clonidin und Moxonidin zu, so dass sich hier eine verstärkte eine substanzvermittelte Kontraktion zeigt. Unter normoglykämischer Umgebung führen beide Substanzen in hohen Konzentrationen so zu einer Einschränkung der Relaxation durch Acetylcholin. Nach Gabe von Moxonidin in den Konzentrationen von 10^{-6} und 10^{-8} M und nach Gabe von Clonidin in den Konzentrationen 10^{-6} und 10^{-7} M fiel die acetylcholinbedingte Relaxation vermindert aus. Wir konnten zeigen, dass in hyperglykämischer Umgebung die Relaxation durch Acetylcholin nach Gabe von Imidazolinen gegenüber der hyperglykämischen Kontrolle nicht eingeschränkt ist. Sowohl Moxonidin als auch Clonidin waren jedoch nicht in der Lage die glukosebedingte Einschränkung der Relaxation wiederherzustellen. Eine besonderes Verhältnis von α_2 -Rezeptoren (post sowie ggf. präsynaptisch) sowie möglicher Imidazolinrezeptoren sind für diesen Effekt wohl verantwortlich. Die Einschränkung der acetylcholinbedingten Relaxation der Aortenringe durch die Substanzen Clonidin und Moxonidin sind nicht additiv zur glukosebedingten Einschränkung der Relaxation. Staurosporin, ein PKC-Hemmer, hat an Aortenringen des Kaninchens eine Wiederherstellung der glukosebedingten Relaxationseinschränkung zeigen können. Die Relaxationskurven unter normo- und hyperglykämischer Bedingung unterscheiden sich aber nicht. Die Substanz LY333531, ein β -selektiver Proteinkinase C-Antagonist, ist in der Lage die hyperglykämisch bedingten Relaxationsminderungen wiederherzustellen. Diese Verstärkung der Relaxation durch Glukosebelastung eingeschränkter Aortenringe, wird möglicherweise durch eine vermehrte NO-Abgabe vermittelt, indem die erhöhte PKC-Aktivität durch den Antagonismus, insbesondere des PKC- β -Isoenzym, vermindert wird, welche über Kernfaktoren wie AP-1 und NF- κ B die eNOS-RNA und Proteinmenge steigern soll.^[82] Diese Ergebnisse geben einen weiteren Anhalt dafür, dass Veränderungen der Proteinkinase C-Aktivität in der Entwicklung chronischer diabetischer Gefäßkomplikationen eine wichtige Rolle spielen und dass Möglichkeiten bestehen könnten, diese Substanzen in der Therapie einsetzen zu können um diabetische Gefäßveränderungen positiv zu beeinflussen.^[21,40]

Weiterhin sind die Imidazoline Moxonidin und Clonidin geeignet in der Therapie des Diabetes mellitus, da sie zentral sympatholytisch wirken und eine Insulinresistenz positiv beeinflussen können ohne dass periphere Wirkungen dieser Substanzen unter einer hyperglykämischen Umgebung bestehen, die der zentralen Wirkung gegenübersteht.