

5. Zusammenfassung

Asymmetrisches Dimethyl-L-Arginin (ADMA) ist als ein endogener NO-Synthase-Inhibitor anzusehen. Erhöhte ADMA-Konzentrationen wurden u.a. bei Patienten mit Hypercholesterinämie, Hypertonie, Arteriosklerose, chronischer Niereninsuffizienz und chronischer Herzinsuffizienz nachgewiesen und mit einer eingeschränkten endothelabhängigen Vasodilatation in Zusammenhang gebracht. Neuere prospektive und Fall-Kontroll-Studien lassen ADMA als neuen kardiovaskulären Risikomarker bzw. -faktor zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Der Frage des Mechanismus der NOS-Hemmung durch ADMA wurde anhand von in vitro-Experimenten mit einer rekombinanten NOS nachgegangen. Der erkannte kompetitive Mechanismus liefert einen Erklärungsansatz für das L-Arginin-Paradoxon und kann die Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatation nach Applikation von L-Arginin in Patienten mit erhöhten ADMA-Konzentrationen begründen.

Zur sensitiven und spezifischen Quantifizierung von ADMA wurde eine auf der Gaschromatographie-Massenspektrometrie basierende analytische Methode entwickelt. Die Methode setzte die Synthese eines geeigneten internen Standards voraus und wurde für Zellkulturüberstände, für geringe Volumina von Plasma und für Zelllysate validiert. In vitro-Experimente an Endothelzellen, die der Aufklärung der Beeinflussung von ADMA und der Regulation der Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase (DDAH), dem ADMA abbauenden Enzym, dienten, wurden mit Hilfe dieser Methode durchgeführt. Der Einsatz von HMG-CoA-Reduktasehemmern, von LDL und oxLDL, von PPAR-Agonisten und Angiotensin führte zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Beeinflussung der ADMA-Konzentration. Eine Beteiligung der DDAH konnte ausschließlich für die unter der Anwendung von PPAR α -Agonisten beobachteten Effekte belegt werden. Eine therapeutische Interventionsmöglichkeit zur Senkung der ADMA-Konzentrationen, ohne Angaben zum Wirkmechanismus machen zu können, ist in dem Einsatz von Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten zu sehen.

HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) besitzen neben ihrer Cholesterin-senkenden Eigenschaften zahlreiche pleiotrope Effekte, die deren Bezeichnung als antiarteriosklerotisch wirksame Substanzen begründen. Statine führen nachweislich in vitro zu einer Erhöhung der Expression der NOS. Weitergehende Untersuchungen an Endothelzellen unter dem Einsatz von Atorvastatin und Simvastatin und der Simulation unterschiedlicher Halbwertszeiten lassen den Schluss zu, dass die pharmakokinetischen Unterschiede der Statine bei der Beurteilung ihrer Effekte zu berücksichtigen sind. Für Atorvastatin ist im Hinblick auf die NOS eine im Vergleich zu Statinen kürzerer Halbwertszeit deutlichere Expressionserhöhung in vivo zu erwarten.