
6 Zusammenfassung

In dieser Studie wurden die Induktion einer Nitratoleranz durch das organische Nitrat Isosorbid-5-nitrat (ISMN) und die Auswirkungen von ISMN auf die Entstehung einer Atherosklerose untersucht. Je 10 Weiße Neuseeländer Kaninchen erhielten bei zweimal täglicher Fütterung über 16 Wochen entweder eine Standarddiät (STAN), Standarddiät mit niedrig (S-I-2) bzw. hoch (S-I-200) dosiertem ISMN, eine Cholesteroldiät (CHOL) oder Cholesteroldiät mit niedrig (C-I-2) bzw. hoch (C-I-200) dosiertem ISMN. Nach der Fütterungsphase wurden die Aorten der Kaninchen auf atherosklerotische Läsionen, ihre vaskuläre Radikalproduktion sowie ihr Reaktionsvermögen gegenüber vasoaktiven Substanzen untersucht. Pro Tier wurden in Organbädern an jeweils vier Aortenringen die Vasokonstriktion durch KCl gemessen und Konzentrations-Wirkungs-Kurven für ISMN, Acetylcholin, den spontanen NO-Donator SNAP und Phenylephrin registriert.

Zwischen den mit Standarddiät gefütterten Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede in der vaskulären Radikalproduktion und den Reaktionen auf KCl, Acetylcholin, SNAP und Phenylephrin, dagegen war in S-I-200 die Konzentrations-Wirkungs-Kurve für ISMN nach rechts verschoben. In den cholesterolgefütterten Gruppen CHOL und C-I-2 waren die vaskulären Reaktionen auf Acetylcholin und SNAP signifikant, die auf ISMN, KCl und Phenylephrin tendenziell reduziert. Dagegen zeigten die Gefäße aus C-I-200 keine Unterschiede in der Vasokonstriktion durch KCl und Phenylephrin im Vergleich STAN, und ihre Reaktionen auf Acetylcholin und SNAP waren signifikant stärker als in CHOL und C-I-2. Der prozentuale Anteil atherosklerotischer Plaques an der Aortenoberfläche war in C-I-200 tendenziell, die Intima-Media-Dicke signifikant geringer als in CHOL und C-I-2. Nur in CHOL war die vaskuläre Radikalproduktion im Vergleich zu STAN signifikant gesteigert.

Folglich induziert eine hoch dosierte Applikation von ISMN, vermutlich durch die verminderte Bioaktivierung des organischen Nitrates, eine moderate Nitratoleranz, die aber weder die Endothelfunktion verschlechtert noch die vaskuläre Radikalproduktion steigert. Schon in geringer Dosierung senkt ISMN die Radikalproduktion in atherosklerotischen Gefäßen. Die Toleranzinduktion durch ISMN wirkt sich nicht negativ auf die Gefäße aus, vielmehr scheint ISMN bei Atherosklerose in hohen Dosierungen vasoprotektive Wirkungen zu entfalten, die in Zukunft auch für die Therapie der humanen Atherosklerose interessant werden könnten.

7 Summary

Previous studies in rabbits have shown that glyceryl trinitrate induced nitrate tolerance is associated with increased vascular superoxide production which impairs NO induced vasodilation and might promote atherosclerosis. In contrast, the organic nitrate pentaerythritol tetranitrate showed vasoprotective effects on the development of aortic lesions and endothelial dysfunction in cholesterol-fed rabbits.

This study investigates the nitrate tolerance induced by the organic nitrate isosorbide-5-nitrate (ISMN) and the effects of ISMN on the development of atherosclerosis. New Zealand White rabbits ($n=10$ each group) received standard chow (STAN), standard chow enriched with low- (S-I-2) or high- (S-I-200) dosed ISMN, cholesterol chow (CHOL) and cholesterol chow with low- (C-I-2) or high- (C-I-200) dosed ISMN twice daily. After 16 weeks the aortas were used to measure lesion formation and vascular superoxide production. In addition, four aortic rings per rabbit were tested in organ chambers, their vasoconstrictions to KCl and concentration-response-curves to ISMN, acetylcholine, the NO-donor SNAP and phenylephrine were registered.

Between the groups fed with standard diet, there were no significant differences in the vascular superoxide production and the vasoreactivity to KCl, acetylcholine, SNAP and phenylephrine, but the concentration-response-curves for ISMN were shifted to the right in S-I-200. In the cholesterol-fed groups CHOL and C-I-2, the vasoreactivity to acetylcholine and SNAP was significantly reduced, while the reduction of the effects of ISMN, KCl and phenylephrine was not significant. In C-I-200, the intimal lesion area was slightly but not significantly decreased while the intima-media-thickness was significantly smaller than in CHOL and C-I-2. Only in CHOL, the vascular superoxide production was augmented compared to STAN.

Thus, a high-dosed application of ISMN induces a moderate form of nitrate tolerance that is likely caused by a diminished bioactivation of the organic nitrate and that neither impairs endothelium function nor rises vascular superoxide production. Even low-dosed ISMN decreases vascular superoxide production in atherosclerotic vessels. The tolerance induced by ISMN has no negative effects on the vessels, but high-dosed ISMN exerts vasoprotection in atherosclerosis. This effect of ISMN may offer a new therapeutic option in the management of human vascular diseases induced by atherosclerosis