

7. Thesen

1. Die Arteriosklerose ist eine von vielfältigen Risikofaktoren beeinflusste vornehmlich inflammatorische Erkrankung des arteriellen Stromgebietes. Die klinische Diagnostik und Therapie erfasst erst die Spätphasen des Krankheitsbildes.
2. Die Hyperlipoproteinämie, ein aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und Endothelinsystem sind an die Frühentstehung der Arteriosklerose beteiligt. Diese eigenständigen proarteriosklerotischen Risikofaktoren können sich gegenseitig potenzieren.
3. Patienten mit arteriosklerotischen Läsionen weisen erhöhte systemische Endothelinspiegel, vermehrte lokale Endothelinrezeptor-Expression und gehäuft erhöhte systemische Konzentrationen von nativem Low-Density-Lipoprotein (LDL) auf.
4. Natives LDL wird kann durch vermehrte Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen lokal zu oxidiertem LDL (oxLDL) modifiziert werden. OxLDL erreicht dabei lokal Konzentrationen von pathophysiologischer Relevanz.
5. Endothelin-1 ist neben weiteren Isoformen das bedeutendste Isopeptid der Endothelinfamilie und gleichzeitig der stärkste bekannte Vasokonstriktor. Neben dieser Funktion ist es in eine Vielzahl von Pathomechanismen eingebunden.
6. Das Endothelin-converting enzyme-1 ist im humanen Organismus die dominierende Isoform der Endothelinkonvertasen und stellt die Hauptquelle für die Bildung von biologisch aktiven Endothelin-1 dar.
7. Die Wirkung der Endotheline wird über die Endothelinrezeptoren A und B vermittelt. Die in dieser Arbeit untersuchten Endothelzellen exprimieren ausschließlich den Endothelinrezeptor B.
8. Das Endothelinsystem wird durch natives und oxidativ modifiziertes LDL induziert. Die Induktion ist zeit- und dosisabhängig. Die Pre-Pro-Endothelin-1-mRNA und das Endothelin-1-Peptid werden vermehrt exprimiert. Die Signalvermittlung ist abhängig von Endothelinrezeptor B, Proteinkinase C, Angiotensin II und Calciumionen.
9. Die Endothelinrezeptor B-mRNA wird ebenfalls zeit- und dosisabhängig durch Lipoproteine induziert. Diese Induktion ist abhängig von Proteinkinase C, Angiotensin II und Calcium. Besonders interessant ist die Regulation durch Endothelin über den Endothelinrezeptor B selbst.
10. Erstmals wird ein pathophysiologisch relevanter Mechanismus beschrieben, der zu einer vermehrten Expression von Endothelin-converting enzyme-1-mRNA und -protein führt. Die Signalvermittlung ist dabei abhängig von Proteinkinase C, Angiotensin II, Calciumionen und Endothelin (via Endothelinrezeptor B). Die Hemmung der endothelialen NO-Synthase führt zu einer Reduktion dieser Induktion.

11. Native und oxidierte Lipoproteine können in Endothelzellen Apoptose induzieren.
12. Sowohl Angiotensin II, als auch Endothelin-1 induzieren die Aufnahme von oxidiertem und nativem LDL in humane Endothelzellen.
13. Durch die Ergebnisse dieser Arbeit schließt sich ein proarteriosklerotischer Circulus vitiosus, in dem Angiotensin II und Endothelin-1 einen Kreislauf aus NAD(P)H-Oxidaseaktivität, oxidativem Stress, oxidativer LDL-Modifikation und oxLDL-Aufnahme in humanen Endothelzellen potenzieren.
14. Die Prävention der Arteriosklerose sollte in Anbetracht der zur Zeit klinisch vornehmlich nicht kurativ, sondern funktionell vielmehr palliativ zu bewertenden Behandlungsstrategien stärkere Beachtung finden.
15. Durch das Verständnis der Grundlagen und der Mechanismen der frühen Entstehung der Arteriosklerose könnten Strategien entwickelt werden, die den postulierten Circulus vitiosus der Arteriosklerose unterbrechen. Dazu könnten die therapeutische Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, die Senkung der systemischen LDL-Konzentration, die Hemmung der oxidativen Modifikation von Lipoproteinen, die Reduzierung der zellulären LDL-Aufnahme, sowie eine pharmakologische Intervention im Endothelinsystem beitragen.
16. Die Hemmung des Endothelinsystems durch Rezeptorblockade gewinnt in der Therapie der primären pulmonalen Hypertonie klinische Bedeutung. Als ein weiterer Ansatz zur therapeutischen Hemmung des Endothelinsystems ist die Entwicklung von Endothelin-converting enzyme-1-Inhibitoren Gegenstand der pharmazeutischen Forschung. Die therapeutische Beeinflussung der Arteriosklerose auf der Basis des Endothelinsystems sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.