

## **E. ZUSAMMENFASSUNG**

Für die Parathyreoidea ist mehrmals eine kausale Beteiligung an einigen Formen der essentiellen Hypertonie postuliert worden.

Da Parathormon - das bisher einzige identifizierte Sekretionsprodukt der Nebenschilddrüse - als intaktes Peptid jedoch eine Hypotension induziert, wurden in der vorliegenden Arbeit verschiedene zum Teil bereits identifizierte oder putativ zirkulierende Parathormon-Fragmente auf ihre hämodynamische Wirkung an spontan hypertonen stroke-prone Ratten und normotensiven Wistar-Kyoto-Ratten untersucht.

Alle PTH-Fragmente mit intaktem aminoterminalen Ende induzierten eine signifikante dosisabhängige Hypotension, und keines der insgesamt untersuchten PTH-Analoga zeigte eine hypertensiogene Wirkung. Daher scheint eine kausale Beteiligung von Parathormon-Fragmenten an der Genese der essentiellen Hypertonie unwahrscheinlich.

Weiterhin wurde untersucht, ob die PTH-Fragmente [Nle<sup>8,18</sup>, Tyr<sup>34</sup>]-bPTH<sub>3-34</sub> und [Tyr<sup>34</sup>]-bPTH<sub>7-34</sub> - in vitro als potente PTH-Antagonisten bekannt - die rPTH<sub>1-34</sub>-induzierte Hypotension in vivo hemmen. Keines der beiden bovinen Analoga erwies sich als In-vivo-Antagonist bezüglich der hämodynamischen PTH-Wirkung.

Die Untersuchungen zu den vaskulären Parathormoneffekten und zum Wirkungsmechanismus der PTH-induzierten Vasorelaxation erfolgten in vitro an isolierten Rattenschwanzarterien und in vivo an Arteriolen der Hamsterbackentasche, einem Mikrozirkulationsmodell.

Die PTH-Fragmente, die bei Ratten eine Blutdrucksenkung bewirkten, induzierten ebenfalls eine konzentrationsabhängige Relaxation von Rattenschwanzarterien. Drei dieser PTH-Analoga wurden auch an Backentaschenarteriolen getestet und erwiesen sich als potente konzentrationsabhängige Vasodilatoren im nanomolaren Bereich.

Diese Studie demonstriert erstmals die Wirkung von Parathormon-Fragmenten in der Mikrozirkulation der Hamsterbackentasche und bestätigt, daß die hypotensive Wirkung der PTH-Analoga mit der Relaxation von Widerstandsgefäßen korreliert.

Der Cyclooxygenaseinhibitor Indometacin hemmt nicht die vasodilatatorische  $rPTH_{1-34}$ -Wirkung an Arteriolen der Hamsterbackentasche. Dieses Faktum spricht gegen eine Beteiligung von Prostaglandinen an der PTH-induzierten Vasorelaxation.

Der gegen  $hPTH_{1-37}$  gerichtete monoklonale Antikörper hemmt die vaskulären Effekte des humanen (1-37)- und des von Ratten stammenden (1-34)-Fragmentes an Arteriolen der Hamsterbackentasche. Dieses Resultat zeigt, daß die PTH-induzierte Vasodilatation eine spezifische Hormonwirkung ist. Die Verfügbarkeit von monoklonalen Antikörpern gegen Parathormon bietet neue Möglichkeiten für die Untersuchung der Hormonstruktur und -funktion.

*Bettina Klein:*

Pharmacological effects of parathyroid hormone and parathyroid hormone fragments with special regard to vasorelaxation.

**F. Summary**

A causative role of the parathyroid gland for the development of some forms of essential hypertension has often been postulated.

However, parathyroid hormone - so far the only identified product of parathyroid secretion - as intact peptide induces hypotension. Therefore different partly identified or putatively circulating PTH-fragments have been investigated in this study. They were tested with respect to their hemodynamic effects in spontaneously hypertensive stroke-prone rats and normotensive Wistar-Kyoto rats.

All fragments with intact aminoterminal end induced a significant dose-dependent hypotension. None of the PTH-analogues tested in this study showed any hypertensinogenic effect. Therefore it seems unlikely that PTH-fragments causally take part in the genesis of essential hypertension.

Furthermore it was investigated whether the PTH-analogues [Nle<sup>8,18</sup>, Tyr<sup>34</sup>]-bPTH<sub>3-34</sub> and [Tyr<sup>34</sup>]-bPTH<sub>7-34</sub> - known as potent PTH-antagonists in vitro - are able to inhibit rPTH<sub>1-34</sub>-induced hypotension in vivo. None of the two bovine fragments has been proved to be an in-vivo-antagonist as far as hemodynamic PTH-effects are concerned.

Investigations directed to the vascular action of parathyroid hormone and the mechanisms of PTH-induced vasorelaxation were carried out in vitro with rat tail arteries and in vivo in arterioles of the hamster cheek pouch, a microcirculation model.

Those parathyroid hormone fragments which caused a drop of blood pressure in rats induced also a concentration-dependent relaxation of rat tail arteries. Three of these PTH-analogues were also tested in arterioles of the hamster cheek pouch and turned out to be potent vasodilators in the nanomolar range.

This study is the first demonstration of the effects of parathyroid hormone fragments in the microcirculation of the hamster cheek pouch and also confirms the hypotensive action of PTH-analogues to be correlated with the relaxation of resistance vessels.

The cyclooxygenase inhibitor indomethacin did not block the vasodilating effect of  $rPTH_{1-34}$  in arterioles of the hamster cheek pouch. This fact argues against the possible involvement of prostaglandins in the PTH-induced vasorelaxation.

A monoclonal antibody directed against  $hPTH_{1-37}$  inhibited the vascular effects of human (1-37)- and rat (1-34)-fragment in arterioles of the hamster cheek pouch. This result demonstrates that PTH-induced vasodilation is a specific hormonal action. The availability of a monoclonal antibody directed against parathyroid hormone offers new possibilities for the study of hormonal structure and function.