

5 Zusammenfassung

Beim endothelialen relaxierenden Faktor EDRF handelt es sich um Stickstoffmonoxid (NO), welches aus der Aminosäure L-Arginin produziert wird. Die NO-Synthese ist hemmbar durch Substratanaloga wie L-NAME. Der Einsatz dieser Substanz ruft Steigerungen sowohl des systemischen als auch des glomerulären Blutdrucks hervor.

Zur Untersuchung der Auswirkungen einer langfristigen Modulation der EDRF-Synthese auf Blutdruck und Nierenfunktionen wurden zwei Rattenstämmen, dem Wistar Stamm MWF und dem Glomerulosklerosemodell MNS, jeweils gruppenweise die Substanzen L-Arginin, L-NAME und der NO-Donator Molsidomin über 5 Monate gegeben. Während der Studie wurde die Harnausscheidung von Nitrat als Abbauprodukt von NO gemessen, um zu prüfen ob es ein geeigneter Parameter für die EDRF-Aktivität ist.

Während L-Arginin und Molsidomin keine meßbaren Änderungen des Blutdrucks bewirkten, wurde dieser durch L-NAME signifikant gesteigert. Diese Steigerung war bei den MWF Ratten mit 34% doppelt so hoch wie bei den MNS Ratten. Bei der MWF-NAME-Gruppe war die *ex vivo* untersuchte Aortenrelaxation nach Gabe von EDRF-abhängigen Vasodilatoren eingeschränkt, nicht jedoch nach Gabe von EDRF-unabhängigen. Bei dieser Gruppe – nicht bei der MNS-NAME-Gruppe – war auch das Herzgewicht erhöht.

Hinsichtlich der Nierenfunktionen löste L-Arginin bei beiden Stämmen eine starke Diurese und eine gesteigerte Proteinausscheidung aus, während die Kreatinin-Clearance und die fraktionelle Natriumresorption leicht vermindert waren. Keiner dieser Effekte ließ sich mit Molsidomin erzielen. Bei den MNS Ratten hatte L-Arginin einen schützenden Effekt auf die Ausbildung einer Glomerulosklerose. Der Skleroseindex war hier signifikant niedriger als bei der Kontrollgruppe. Während L-NAME die Glomerulosklerose bei den MNS Ratten nicht verschlechterte, führte es bei der MWF-NAME-Gruppe zu einem ausgeprägten chronischen Nierenschaden, der sich in einem erhöhten Skleroseindex und in einer stark gesteigerten Ausscheidung von Harn und Protein im letzten Versuchsmonat äußerte.

Die Nitratausscheidung war bei den Arginin- und den Molsidomingruppen gesteigert und bei den NAME-Gruppen vermindert. Es bestand eine hohe Korrelation zur Harnausscheidung von cGMP, eines weiteren Parameters zur Messung der EDRF-Aktivität. Bei den MNS Ratten waren die Änderungen der Nitratausscheidung weniger deutlich als bei den MWF Ratten. Diese Tatsache und die Unterschiede in der Blutdruckänderung führten zu der Vermutung, daß die EDRF-Aktivität bei den MNS Ratten im Vergleich zu den MWF Ratten vermindert ist. Der Anteil von Stickstoffmonoxid an der hämodynamischen Regulation gegenüber anderen Mechanismen wäre dann bei den MNS Ratten geringer, und eine Hemmung der EDRF-Synthese fiel bei ihnen weniger ins Gewicht.

Summary

Uwe Gerecke: Pharmacological modulation of EDRF- (nitric oxide-) synthesis in the rat in vivo: effects on blood pressure and renal functions.

The endothelium-derived relaxing factor EDRF is nitric oxide (NO), which is synthesized from the amino acid L-arginine. Substrate analogues like L-NAME are able to inhibit the NO-synthesis and to increase systemic and glomerular blood pressure.

To investigate the effects of a longterm modulation of the EDRF-synthesis on blood pressure and renal functions, groups of two rat strains were given L-arginine, L-NAME, and the NO-donator molsidomine separately over 5 months. The first strain, MWF, is a Wistar inbred stock and the second, MNS, is a model for glomerulosclerosis. During the study, the urine excretion of nitrate as a decomposition product of nitric oxide was measured to examine whether it is a useful parameter for EDRF-activity.

While both L-arginine and molsidomine did not change the blood pressure in a measurable manner, it was increased significantly by L-NAME. In MWF rats, there was an increase of 34%, and in MNS rats of 16%. *Ex vivo* experiments on the aortic relaxation showed that it was diminished in the MWF-NAME-group after EDRF-dependent vasodilators, but not after EDRF-independent vasodilators. In this group, not in the MNS-NAME-group, the heart weights were significantly heightened.

L-Arginine had a strong diuretic effect in both rat strains. In addition, it clearly increased proteinuria and slightly decreased creatinine-clearance and sodium reabsorption. Molsidomine provoked none of these effects. L-arginine-supplementation had a protective effect on the development of glomerulosclerosis, as shown in a significantly decreased index of sclerosis. L-NAME did not worsen the index of sclerosis in MNS rats but it led to a chronic kidney disease in MWF rats, as expressed in increased index of sclerosis and proteinuria and diuresis in the last month of the study.

The urine excretion of nitrate was raised in the arginine- and molsidomine-groups and was diminished in the NAME-groups. It was highly correlated with the urine excretion of cGMP, another parameter for EDRF-activity. In MNS rats, changes in nitrate excretion were not as clear as in MWF rats. Because of this fact and of the differences in alteration of the blood pressure, it is suspected that EDRF-activity is diminished in MNS rats as compared to MWF rats. The participation of nitric oxide on the hemodynamic regulation might be lower in comparison with other mechanisms in MNS rats. In that case, an inhibition of EDRF-synthesis would have lower effects in this rat strain.