

E. Zusammenfassung

Am Modell der isolierten perfundierten Rattenniere sollte geklärt werden, ob die Hemmung des endothelialen vasorelaxierenden Faktors (NO/EDRF) die Vasokonstriktion durch Noradrenalin und Angiotensin II ändert.

Weiterhin sollte untersucht werden, ob Cyclosporin A (CsA) die EDRF-vermittelte Vasorelaxation beeinflusst.

Um Effekte renal produzierter Prostaglandine auszuschließen, wurden sämtliche Experimente in Anwesenheit eines Cyclooxygenasehemmers (Diclofenac 10 μ M) durchgeführt.

Die Wirkung von Angiotensin II und Noradrenalin wurde unter Anwendung eines spezifischen NO/EDRF-Inhibitors (NG-Nitro-L-Arginin (L-NNA); 0.1 mM) untersucht.

Es zeigte sich, daß die Anwendung des Inhibitors bereits eine Vasokonstriktion erzeugte. Deshalb war es notwendig, in den Kontrollversuchen eine ähnlich starke Vasokonstriktion mit einem anderen Vasokonstriktor (Arginin-Vasopressin; 65 - 140 μ M) auszulösen.

Der NO/EDRF-Inhibitor L-NNA verstärkte die Vasokonstriktion von Noradrenalin (10 - 100 nM) und Angiotensin II (10 - 30 pM) signifikant. Daher kam es zu einer deutlichen Linksverschiebung der Dosis-Wirkungsbeziehung [ED₅₀-Noradrenalin: 14 nM (L-NNA) vs 30 nM (Kontrolle), ED₅₀-Angiotensin II: 5 pM (L-NNA) vs 16 pM (Kontrolle)].

Cyclosporin A (CsA) ist ein Pharmakon, welches zur Immunsuppression nach Organtransplantationen eingesetzt wird. Eine der Hauptnebenwirkungen dieser Behandlungsform ist eine Erhöhung des renalen Gefäßwiderstandes und eine Erniedrigung der glomerulären Filtrationsrate. Cyclosporin A oder das Lösungsmittel Olivenöl wurde Lewisratten oral in einer Dosis von 20 mg/kg/d über 6 Tage verabfolgt. Nach dieser Zeit waren die relaxierenden Effekte der endothelabhängigen Substanzen Acetylcholin (10 - 1000 nM) sowie Adenosintriphosphat (1 - 10 μ M) auf das mit Noradrenalin

(0.2 - 0.3 mM) vorkontrahierte Nierengefäßbett dieser Ratten signifikant abgeschwächt [ED₅₀-Acetylcholin: 50 nM (CsA) vs 10 nM (Kontrolle), ED₅₀-ATP: 1.25 µM (CsA) vs 0.75 µM (Kontrolle)]. Der relaxierende Effekt des direkt nach Metabolisierung zu NO auf die glatte Muskulatur wirkenden Nitrovasodilatators Glyceroltrinitrat (0.1 - 50 µM) sowie des Calciumantagonisten Verapamil (0.1 - 10 µM) dagegen blieben durch die Vorbehandlung mit Cyclosporin A unbeeinflusst oder wurden verstärkt [ED₅₀-Verapamil: 0.15 µM (CsA) vs 0.6 µM (Kontrolle)]. Die histologische Untersuchung der Rattennieren erbrachte keine Hinweise für morphologische Schäden durch die Vorbehandlung mit Cyclosporin A.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, daß der renale vaso-konstriktive Effekt von Noradrenalin und Angiotensin II durch die gleichzeitige Synthese von NO/EDRF abgeschwächt wird. Cyclosporin A führte in unseren Experimenten zu einer Abschwächung der Wirkung endothelabhängiger Relaxantien, ohne daß die Wirkung eines Nitrovasodilatators abgeschwächt worden wäre. Die renalen hämodynamischen Effekte von Cyclosporin A könnten somit teilweise durch die Hemmung des NO/EDRF-Mechanismus erklärt werden.

F. Summary

Thibol, Ute: Interactions of vasoconstrictors and cyclosporine A with nitric oxide / endothelium-derived relaxing factor in the isolated perfused rat kidney.

We investigated the effect of inhibition of endothelium-derived relaxing factor (NO/EDRF) on vasoconstrictor effects of norepinephrine and angiotensin II in the isolated perfused rat kidney model.

Furthermore we investigated whether cyclosporine A (CsA) alters the effect of endothelium-derived relaxing factor.

A cyclooxygenase inhibitor (diclofenac 10 μ M) was added throughout to block prostaglandin synthesis.

The vasoconstrictor effects of angiotensin II and norepinephrine were tested in the presence of a specific NO/EDRF-inhibitor (N^G-Nitro-L-Arginin (NNA); 0.1 mM). The inhibitor itself caused a vasoconstriction. Thus, in control experiments, vasoconstriction of a similar magnitude was induced by another vasoconstrictor (arginine-vasopressin; 65 - 140 μ M). The EDRF/NO-inhibitor significantly enhanced vasoconstrictor effects of both norepinephrine (10 - 100 nM) and angiotensin II (10 - 30 pM). The dose response curve was shifted to the left in the presence of L-NNA [ED₅₀-norepinephrine: 14 nM (L-NNA) vs 30 nM (control), ED₅₀-angiotensin II: 5 pM (L-NNA) vs 16 pM (control)].

Cyclosporine A is used as an immunosuppressant drug after organ transplantation. The major side effect of treatment with cyclosporine A is the development of an increase in renal vascular resistance and a fall in glomerular filtration rate. Cyclosporine A or its solvent, olive oil, were fed to lewis rats by oral gavage in a dose of 20 mg/kg/d for 6 days. No renal histological changes were observed after this time. The effects of the endothelium-dependant vasorelaxants acetylcholine (10 - 1000 nM) and adenosinetriphosphate (1 - 10 μ M) were attenuated signifi-

cantly as compared to control kidneys [ED₅₀-acetylcholine: 50 nM (CsA) vs 10 nM (control), ED₅₀-ATP: 1.25 μM (CsA) vs 0.75 μM (control)]. The vasodilator effect of glyceryl trinitrate (0.1 - 50 μM), which is directly metabolised to nitric oxide in vitro, was not altered by pretreatment with cyclosporine A. The relaxant effect of the calcium antagonist verapamil (0.1 - 10 μM) was enhanced by pretreatment with cyclosporine A [ED₅₀-verapamil: 0.15 μM (CsA) vs 0.6 μM (control)].

It can be concluded that the renal vasoconstrictor effect of norepinephrine and angiotensin II is attenuated by the simultaneous synthesis of NO/EDRF.

Cyclosporine A, in our experiments, diminished the effect of endothelium-derived vasorelaxants without altering the vasorelaxing effects of a nitrovasodilator. The renal hemodynamic effects of cyclosporine A can be explained in part by inhibition of the NO/EDRF mechanism.