



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Herz-Kreislauf-System und Nierenfunktion von eNOS knockout-Mäusen

Autor: Mahran Arraj
Institut / Klinik: Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. B. Lemmer

Die Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems (HKS) gehören zu den häufigsten Krankheiten der Welt. Innerhalb zahlreicher physiologischer Faktoren, welche die Funktion des HKS regulieren, kommt dem Stickstoffmonoxid Molekül (NO) eine wichtige Rolle zu. Um diese Rolle besser zu verstehen und unbekannte Funktionen von NO aufzuzeigen, haben wir die eNOS Knockout-Mäuse (eNOS^{-/-}) als Tiermodell für diese Arbeit ausgewählt.

Unsere langfristigen telemetrischen Messungen konnten zeigen, dass die eNOS^{-/-}-Mäuse zwar eine leichte Hypertonie aufweisen, jedoch eine normale Herzfrequenz besitzen. Unsere chronobiologischen Untersuchungen haben gezeigt, dass NO eine untergeordnete Rolle in Regulation der Tag/Nacht-Rhythmik besitzt und seine Abwesenheit keine signifikanten Änderungen im zirkadianen Rhythmus des HKS spielt. Wir können die eNOS^{-/-}-Mäuse als hypertensive, nachtaktive Tiere mit typischer 24h Rhythmik des Blutdruckes bezeichnen. Unter Dauerdunkel und Zeitgeberschiebung weisen die eNOS^{-/-}-Mäuse ein ähnliches Verhalten auf wie die Kontrolltiere.

Zusätzlich haben wir die pharmakologische NO-Blockade mit unspezifischem NO-Hemmern an eNOS^{-/-} und Wildtyp-Mäusen untersucht. Die unspezifische Hemmung der NOS zeigt, dass die anderen NOS Isoformen eine geringe Rolle in der Blutdruckregulation spielen.

Untersuchungen der Nierenfunktion zeigen, dass die NO nicht nur wichtig für die Funktion der Niere ist, sondern auch eine Bedeutung für die Maturation der Niere hat. Die Abwesenheit des eNOS Gens ist verknüpft mit Änderungen in den Nierenaufgaben, wie z.B. der Wasser-/Nahrungsaufnahme, der Elektrolyten-Ausscheidung, des Reningehalts in der Niere. Trotz dieser funktionellen Änderungen in der Niere der eNOS^{-/-} Mäuse, ist deren Plasma-Reninaktivität vergleichbar mit behandelten (NO-Blockade) und unbehandelten Wildtypen. Dies weist darauf hin, dass die lokalen Wirkungsmechanismen der NO nicht identisch mit den allgemeinen Wirkungsmechanismen sind.