



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Einfluß von Bradykinin und Icatibant (HOE 140) auf die renale
Hämodynamik bei spontan hypertensiven Ratten und
normotensiven Ratten**

Autor: Manuela Ade
Einrichtung: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. Rohmeiss

Das Kallikrein-Kinin-System leistet als endogenes vasodilatatorisches System seinen Beitrag zur Steuerung und Kontrolle des arteriellen Blutdrucks und des renalen Blutflusses. Es werden sowohl vasodilatatorische als auch vasokonstriktorische Wirkungen der Kinine beschrieben.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß endogener Kinine auf den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP), die Herzfrequenz (HR), den renalen Blutfluß (RBF) und den renalen Gefäßwiderstand (RVR) mit Hilfe des lang wirksamen selektiven B₂-Rezeptor-Antagonisten Icatibant (HOE 140) an chronisch instrumentierten normotensiven Wistar-Kyoto Ratten (WKY) und spontan hypertensiven Ratten (SHR) als Modell der essentiellen Hypertonie untersucht. Desweiteren wurden die Effekte von Bradykinin (BK) bei wachen und narkotisierten EKY (WKYN) verglichen.

Es sollten in der vorliegenden Arbeit folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welchen Einfluß übt BK auf den MAP und RBF von wachen SHR und WKY aus?
2. Werden die Effekte von BK auf die renale Hämodynamik von SHR und WKY über den B₂-Rezeptor vermittelt?
3. Beeinflusst die Narkose die hämodynamischen und renalen Wirkungen von BK?
4. Werden die vasokonstriktorischen Effekte von BK bei SHR und WKY über eine Stimulation von V1A- oder α 1-Adrenorezeptoren vermittelt?

Im MAP und RBF führten i.a. Bolusinjektionen von BK zu dosisabhängigen Abfällen, welche bei SHR signifikant größer waren als bei WKY. Im RVR wurden Anstiege beobachtet. SHR zeigte ein biphasisches Antwortmuster im RBF und RVR, welches bei WKY erst nach hohen BK-Dosen beobachtet werden konnte. I.r. Injektionen von BK verursachten bei wachen WKY und SHR vergleichbare hämodynamische Effekte, wobei der RVR-Anstieg signifikant höher war als bei i.a. Injektionen. Weder die Vasopressin1A-Blockade noch die Blockade mit dem α 1-Adrenorezeptorantagonisten hatte einen Effekt auf die vasokonstriktorischen Wirkungen von BK bei WKY und SHR. Die i.a. Gabe von aufsteigenden Dosen HOE 140 führte bei beiden Tierstämmen zu einer fast vollständigen Blockade der hämodynamischen Wirkungen von BK. Icatibant hatte bei WKY keinen Einfluß auf den MAP und HR, während es bei derselben kam. Bei beiden Tiergruppen zeigten sich signifikante biphasische Änderungen von RBF und RVR. Bei WKYN zeigte sich nach i.r. Gabe im Gegensatz zu WKY eine signifikant geringere Vasokonstriktion und geringerer RBF-Abfall und eine ausgeprägteren Vasodilatation im Vergleich zur i.a. Injektion. Die gleichgerichteten Effekte im MAP, HR, RBF und RVR waren zwischen den beiden Tiergruppen nicht signifikant unterschiedlich.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß BK in vivo sowohl vasodilatatorische als auch vasokonstriktorische Eigenschaften entfaltet. Die Effekte werden über B₂-Rezeptoren vermittelt, wie durch die fast komplette Blockade aller Effekte durch den neuen B₂-Rezeptorantagonisten Icatibant gezeigt werden konnte.

Aus der Arbeit geht hervor, daß die hämodynamischen Effekte durch Narkose wesentlich beeinflusst werden, da es hierunter zu einer deutlichen Abschwächung der vasokonstriktorischen Effekte kam. Weder die α 1-Blockade mit Prazosin, noch die Blockade mit dem Vasopressin1A-Antagonisten konnte die vasokonstriktorische Bradykininwirkung beeinflussen. Somit scheint es sehr unwahrscheinlich, daß diese Hormonsysteme eine wesentliche Rolle in der Vermittlung der BK-Wirkungen spielen.

Weiterhin fanden sich deutliche Unterschiede in der Gefäßreagibilität auf BK-Injektion zwischen SHR und WKY. SHR zeigten verglichen mit WKY auf die BK-Injektion eine deutlich höhere Empfindlichkeit in bezug auf die renale Durchblutung sowie auf den arteriellen Blutdruck. Dies kann auf eine vermehrte Expression von B2-Rezeptoren bei diesem Modell hinweisen. Zusätzlich konnte gezeigt werden, daß die B2-Rezeptorblockade bei SHR im Gegensatz zu WKY zu einer Erhöhung des MAP führt, was einen tonischen Einfluß von BK auf den arteriellen Blutdruck bei diesem experimentellen Modell der essentiellen Hypertonie vermuten läßt.