



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

Renale Ausscheidung von NO-Metaboliten in verschiedenen Rattenmodellen der Hypertonie und des Diabetes mellitus

Autor: Aarón Borgonio Aguilar
Einrichtung: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. B. Lemmer

In der vorliegenden Arbeit wurden drei unterschiedliche Tiermodelle kardiovaskulärer Erkrankungen untersucht, um über die Messung der stabilen Endprodukte des NO-Stoffwechsels Informationen über alters-, stammes- und tageszeitabhängige Unterschiede in der NO-Produktion zu erhalten. Damit sollte die Bedeutung der endogenen NO-Synthese bei diesen Tiermodellen geprüft werden.

In jedem Tiermodell wurde die Urinausscheidung von NO-Metaboliten in verschiedenen Altersstufen bestimmt. Alle Tiere wurden einen Tag lang in Stoffwechself Käfige gesetzt, um über 24 Stunden den Urin zu sammeln. Die Probennahme erfolgte in 6-Stunden-Intervallen. Die NO-Metaboliten (Nitrit/Nitrat) wurden kolorimetrisch gemessen, gleichzeitig wurden Diurese und Kreatininausscheidung bestimmt.

Als Tiermodell der primären Hypertonie wurden spontan-hypertensive Ratten und ihr Kontrollstamm verwendet. Zwei Altersgruppen wurden untersucht: 11 und 58 Wochen alte Ratten (n=5-6). Zusätzlich wurde die Messung der NO-Metaboliten im Urin nach Hemmung der NO-Synthese durch L-NAME durchgeführt. Mit Hilfe eines Telemetrie-Systems wurde bei 14 Wochen alten Ratten die Wirkung von L-NAME auf Blutdruck und Herzfrequenz ermittelt. Als Tiermodell der sekundäre Hypertonie wurden transgen-hypertensive TGR(mREN2)27-Ratten und Sprague-Dawley Kontrollen verwendet. Die Urinausscheidung wurde bei diesem Tiermodell mit 4 (n=8) und 11 Wochen alten Tieren (n=5) untersucht. Bei dem Tiermodell des Diabetes mellitus Typ 2 wurden Goto-Kakizaki-Ratten (n=6) und nicht-diabetische Wistar verwendet. Der Urin wurde in 3 unterschiedlichen Altersstufen, 10, 14 und 22 Wochen gesammelt.

Eine Tageszeitabhängigkeit bei der Ausscheidung der NO-Metaboliten wurde bei gesunden Tieren festgestellt, mit höheren Werten in der Nachtperiode. Bei jungen normotensiven Wistar-Kyoto Ratten verlief die nächtliche Zunahme der Ausscheidung von NO-Metaboliten parallel zum physiologischen Blutdruckanstieg. NO könnte als ein physiologischer Regulationsmechanismus dienen, der einer zu starken nächtlichen Erhöhung des Blutdrucks entgegen wirkt.

Die Ausscheidung der NO-Metaboliten und ihre tageszeitliche Rhythmik nahm bei allen Rattenstämmen mit zunehmendem Alter ab. Außerdem war die gesamte NO_x-Ausscheidung innerhalb 24 Stunden bei normotensiven Ratten höher als bei altersentsprechenden hypertensiven Ratten. Beim Tiermodell des Diabetes mellitus Typ 2 war die Ausscheidung von NO-Metaboliten bei jungen Ratten mit der von Kontrolltieren vergleichbar. Allerdings nahm sie bei diabetischen Ratten mit zunehmendem Alter früher ab als bei den nicht diabetischen Kontrollen. Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß es im Alter zu einer Abnahme der endogenen NO-Synthese oder einer verstärkten Inaktivierung von NO durch O₂⁻ kommt. Dieser Prozeß ist bei kardiovaskulären Erkrankungen beschleunigt. Ob die Endothelschäden Ursache oder Folge des Bluthochdrucks sind, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.