

7 Zusammenfassung

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und das NO-System sind zwei bedeutende Komponenten der Blutdruckregulation, die in enger Verbindung miteinander stehen. Ausgehend von der Hypothese einer Beteiligung von NO an der Beeinflussung des AT₁-Rezeptors durch den AT₂-Rezeptor wurden komplexe physiologische Untersuchungen der Herz- und Nierenfunktion, zwei wichtigen Stellgliedern in der Blutdruckregulation, an AT₂-Rezeptor-defizienten Mäusen durchgeführt. In diesem Tiermodell ist der AT₁-Rezeptor hochreguliert und bietet somit die Möglichkeit, die Funktion dieser Rezeptorisoform ohne begleitende Effekte des AT₂-Rezeptors zu untersuchen. Zusätzlich wurde das NO-System durch Gabe von L-NAME supprimiert und mit DOCA-Salz stimuliert. Für das bessere Verständnis systemischer Vorgänge wurden auch molekularbiologische und histologische Befunde herangezogen.

Sowohl unter L-NAME als auch DOCA-Salz kam es zu deutlichen Veränderungen der Nierenfunktion. Der Einfluß auf die Funktion des Herzens war deutlich geringer. Dieser Befund unterstreicht somit die besondere Bedeutung der Niere für die Langzeitregulation des Blutdruckes.

Die L-NAME-Hypertonie wird maßgeblich durch die Wirkung des AT₁-Rezeptors bestimmt. Sowohl die NO-Blockade als auch der Knockout des AT₂-Rezeptors erwiesen sich dabei als starke Stimuli für nierenphysiologische Veränderungen. Die stärkeren renalen Effekte sowie die ausgeprägtere linksventrikuläre Hypertrophie in KO-Mäusen bestätigen die antagonistische Wirkung des AT₂-Rezeptors auf den AT₁-Rezeptor. Dabei zeigt sich vor dem Hintergrund der AT₁-Rezeptor-Genexpressionsanalyse kein Anhaltspunkt für eine NO-vermittelte Beeinflussung des AT₁-Rezeptors durch den AT₂-Rezeptor.

Auch der DOCA-Salz-Hypertonus stellt einen Widerstandshochdruck dar, der allerdings nicht primär vom AT₁-Rezeptor bestimmt wird. Es konnte gezeigt werden, daß sowohl DOCA-Salz als auch der Knockout des AT₂-Rezeptors starke Stimuli für die renale iNO-Synthese sind. Die pharmakologische Blockade von iNOS zeigte allerdings, daß dieses Verhalten hämodynamisch nicht von Bedeutung ist.

Die Erfassung der Herz-Kreislauffunktion in L-NAME und DOCA-Salz behandelten AT₂-y zeigte im Zusammenhang mit Genexpressionsanalysen des AT₁-Rezeptors entgegen der Anfangshypothese keine NO-vermittelte Beeinflussung des AT₁-Rezeptors durch den AT₂-Rezeptor.