

2 Herleitung der Aufgabenstellung

Grundlegendes Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu einem besseren Verständnis der Interaktionsvorgänge der verschiedenen vasoaktiven Enzymsysteme am JGA zu gelangen. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Tiermodelle mittels Immunhistochemie und mRNA ISH untersucht.

Zur Dokumentation des Effektes von NOS1 auf die Regulation von COX-2 und Renin wurden im ersten Teil der Studie NOS1-defiziente Mäuse verwendet. Die Tiere wurden mit einer Diät mit normalem, niedrigem oder hohem Salzgehalt gefüttert und die Expression von COX-2 und Renin untersucht. Voraussetzung für die Durchführung dieser Studie war die Etablierung eines Immunoassays für COX-2 an murinem Gewebe.

Der Einfluss von COX-2-Produkten auf die NOS1- und Renin-Produktion im JGA sollte an COX-2-defizienten Mäusen untersucht werden. Diese Tiere weisen erhebliche strukturelle Veränderungen des renalen Kortex auf [98], die vermutlich mit der Regulation der Enzymsysteme im JGA interferieren. In einer ersten Teilstudie erfolgte daher zunächst eine genaue Beschreibung und Quantifizierung der morphologischen Veränderungen. Bei der Untersuchung der JGA Parameter wurde dann besonders auf das Verteilungsmuster von NOS1 und Renin geachtet.

Glomeruläre Hyperfiltration und Hypertrophie gelten als Prädiktoren für die Entwicklung glomerulosklerotischer Veränderungen. In einem weiteren Teil der Studie sollten daher die Langzeiteffekte der morphologischen und funktionellen Veränderungen untersucht werden.

Durch frühere Studien aus der Arbeitsgruppe von S. Bachmann und anderen Gruppen ist eine parallele Regulation der Expression von NOS1, COX-2 und Renin im JGA verschiedener Tiermodelle gut belegt. Eine interessante Ausnahme bilden dabei die SHR bei denen eine Diskrepanz zwischen einer stimulierten Expression von NOS1 und einer supprimierten Expression von Renin besteht. Eine Hypothese zur Erklärung dieser diskrepanten Expressionsmuster basiert auf der Beobachtung einer gesteigerten Sauerstoffradikalbildung und einer verminderten Bioverfügbarkeit von NO im JGA. Als wahrscheinlichste Quelle für die vermehrt gebildeten Sauerstoffradikale gilt der NADPH Oxidase-Enzymkomplex [125, 134]. In einem weiteren Teil der Arbeit sollte daher der

Einfluss des NADPH Oxidase-Inhibitors Apocynin auf die Expression der verschiedenen JGA Parameter in SHR untersucht werden.