

6 Zusammenfassung und abschließende Überlegungen

Der juxtaglomeruläre Apparat der Niere ist entscheidend an der Koordination der Nierenfunktion beteiligt. Über den TGF erfolgt die akute und chronische Anpassung der glomerulären Filtrationsrate an die Reabsorptionskapazität des Nephrons. Die Reabsorptionskapazität steht ebenfalls unter Kontrolle des JGA und wird durch Änderungen der Aktivität des renalen und systemischen RAAS gesteuert. Diese Effekte machen den JGA zu einer der wichtigsten Strukturen für die Regulation des Volumenstatus des extrazellulären Raumes. An der Regulation beider Mechanismen sind das L-Arginin-NO-System und das Arachidonsäure-Cyclooxygenase-2-Prostaglandinsystem beteiligt, und die Frage nach einer Interaktion zwischen beiden Systemen wurde in der Vergangenheit kontrovers diskutiert. Grundlegendes Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, Informationen über die Mechanismen der Interaktion zwischen beiden Enzymsystemen zu gewinnen. In einem weiteren Teil der Studie sollte untersucht werden, welchen Einfluss eine überschießende Produktion von Sauerstoffradikalen durch NADPH-Oxidase auf die Vorgänge am JGA von spontan hypertensiven Ratten hat.

Die Ergebnisse der Lokalisationsstudie für die Expression von COX-2 zeigten, dass auch im JGA der Maus signifikante Mengen an COX-2 vorhanden sind und die Expression invers mit der Salzaufnahme in die Macula densa-Zelle korreliert ist. Der Sensor für diesen Regulationsmechanismus ist der NKCC2. Unterschiede zur Ratte fanden sich hauptsächlich in der lokalen Verteilung des COX-2-Proteins, wobei die Frage der physiologischen Relevanz dieser Unterschiede durch die hier aufgeführten Experimente nicht endgültig beantwortet werden kann.

Bei der Untersuchung der Interaktionsmechanismen zwischen dem L-Arginin-NO-System und dem COX-2-Prostaglandinsystem wurden in NOS1-defizienten Mäusen keine Auswirkungen auf die Expression von COX-2 nachgewiesen. Ob dabei kompensatorische Leistungen anderer NO Synthasen hineinspielen, lässt sich durch die erhobenen Daten allerdings nicht belegen. In COX-2-defizienten Mäusen wiederum wurde ein inhibitorischer Einfluss von Prostaglandin E auf die Expression von NOS1 in der Macula densa gefunden. Ähnlich wie bei anderen Tiermodellen mit reduziertem Nierenparenchym kam es in den COX-2 defizienten Mäusen zu einer erheblichen Nephronhypertrophie. Diese strukturellen Veränderungen waren mit einem erhöhten Risiko für glomerulosklerotische

Veränderungen assoziiert. Die Überexpression von NOS1 im JGA der COX-2-defizienten Mäuse macht eine ursächliche Beteiligung des Enzyms bei der Aufrechterhaltung der initialen glomerulären Hyperfiltration wahrscheinlich.

Sowohl NOS1 als auch COX-2-defiziente Mäuse zeigten eine supprimierte Expression von Renin und eine verringerte PRA. Hiermit wird die Bedeutung von NOS1 und COX-2 für die Regulation der Aktivität des RAAS erneut deutlich gemacht. Weiterhin zeigte sich, dass eine vollständige Kompensation des Ausfalls eines der Enzyme nicht möglich ist. Dies spricht gegen eine vollständige Unabhängigkeit der beiden Systeme. Im Einklang mit der bestehenden Literatur stützen die vorgestellten Resultate daher das Konzept einer funktionellen Interaktion von NOS1 und COX-2. Dabei stimuliert NO die Aktivität von COX-2 im JGA und bewirkt damit eine Steigerung der Prostaglandinproduktion. Im Gegenzug inhibieren Prostaglandine die Expression von NOS1. Daraus resultiert ein negativer Rückkopplungsmechanismus, der zur Stabilisierung der JGA Funktion beitragen kann.

Bei der Untersuchung der Effekte von Apocynin in SHR konnte gezeigt werden, dass NADPH Oxidase für einen erheblichen Teil der gesteigerten ROS Produktion in den Tieren verantwortlich ist. Die in den SHR beobachtete Steigerung der basalen Expression von NOS1 ist ebenfalls auf die Funktion der NADPH-Oxidase zurückzuführen. Eine Hemmung des Enzyms durch Apocynin führt zu einer Normalisierung der Expression von NOS1. Ein Effekt von Apocynin auf die Expression von COX-2 und Renin oder auf den arteriellen Blutdruck konnte dagegen nicht nachgewiesen werden. Diese Resultate sprechen gegen eine bedeutende Funktion von NADPH-Oxidase-Produkten bei der Regulation der Expression von Renin und COX-2 in den SHR und bei der Pathogenese der arteriellen Hypertonie.

Bei der Interpretation der hier vorgestellten Ergebnisse verbleiben eine Reihe von Fragestellungen. So ist die exakte Natur des Effektes von NO auf die Expression von COX-2 am JGA weiter ungeklärt. Ein möglicher experimenteller Ansatz zur Beantwortung dieser Frage könnte sich aus Experimenten von Castrop und Kollegen ableiten lassen; NOS1- und NOS3-defiziente Mäuse wären mit einem unspezifischen NOS-Inhibitor zu behandeln, um den Effekt auf die Expression von COX-2 zu untersuchen [93].

Weitere offene Fragestellungen ergeben sich aus den Ergebnissen der Apocynin-Studie. Von besonderem Interesse erscheint dabei der unterschiedliche antihypertensive Effekt von Apocynin und TEMPOL. Hier wäre es interessant, den Effekt beider Substanzen auf die Expression der JGA Parameter in SHR zu vergleichen. Die Frage, ob Tempol einen vom zentralen sympathoinhibitorischen Mechanismus unabhängigen, direkten Effekt auf die Expression von JGA-Proteinen hat, lässt sich im Tiermodell vermutlich nicht mit letzter Sicherheit beantworten. Hier bieten sich Studien an einer Zellkultur von Macula densa-Zellen oder an Präparationen isoliert perfundierter JGA an. Zu diesem Themenkomplex gehört auch die Klärung der Frage, warum Apocynin den sympathoinhibitorischen Effekt von TEMPOL nicht aufweist.

Die Beantwortung dieser Fragen soll Ziel meiner weiteren wissenschaftlichen Arbeit sein.