

**Aus dem pharmakologischen Institut der Universität  
Tübingen  
Abteilung Pharmakologie und experimentelle Therapie  
Direktor Professor Dr. H. Oßwald**

**Modulation der vaskulären Antwort der Niere auf Adenosin  
bei Ratten durch Hemmung der Cyclooxygenase und der  
NO-Synthase**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Florian Max Bernhard Urlichs  
aus  
Stuttgart Bad-Cannstatt  
2003**

Dekan: Prof. Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Oßwald

2. Berichterstatter: Prof. Dr. T. Risler

**Meinen Eltern**

# Inhaltsangabe

## I. Einleitung

1. Renale Hämodynamik	1
2. Adenosin	4
3. Adenosinwirkung an der Niere	7
4. Modulation der Adenosinwirkung an der Niere	
4 a) Renin-Angiotensin-System/Angiotensin II	12
4 b) Prostaglandine	15
4 c) Stickstoffmonoxid/EDRF	17
4 d) verminderter renaler Perfusionsdruck/Hypotonie und Adenosinwirkung	21
4 e) akutes Nierenversagen und Röntgenkontrastmittel	21
5. Studienziel	24

## II. Material und Methoden

1. Versuchstiere	
1 a) Tierhaltung	25
1 b) Tiermodell	25
1 c) Narkose	25
1 d) Präparation	26
2. Experimentablauf	
2 a) Gruppeneinteilung	30
2 b) Versuchsprotokoll	32
2 c) Pharmaka/Lösungsmittel/Infusionen	33

3. Meßgrößen	
3 a) Arterieller Blutdruck	34
3 b) Renaler Blutfluß	35
3 c) Herzfrequenz	36
4. Abgeleitete Meßgrößen	
4 a) Mittlerer arterieller Blutdruck	36
4 b) Renaler Blutfluß pro 1g Nierengewicht	36
4 c) Renaler Plasmafluß	37
5. Statistische Analyse	37
<b>III. Ergebnisse</b>	
1. Erläuterung und Darstellung	38
2. Reaktionen auf Adenosin-Injektionen und Injektionsartefakte	38
<b>IV. Diskussion</b>	55
<b>V. Zusammenfassung und Schlussfolgerung</b>	68
<b>VI. Literaturangaben</b>	69
<b>VII. Anhang:</b>	
1. Kurven und Tabellen	84
2. Abkürzungsverzeichnis	90
3. Danksagung	92
4. Lebenslauf	93

# I. Einleitung

## 1. Renale Hämodynamik, Autoregulation und Adenosin

Um ihre Organfunktion unter physiologischen Bedingungen zu steuern, besitzt die Niere, wie viele andere Organe, Autoregulationsmechanismen. So wird über die große Spannbreite des arteriellen Blutdrucks von 80–160 mmHg die renale Durchblutung und die glomeruläre Filtrationsrate und damit die Organfunktion durch intrinsische renale Mechanismen konstant gehalten. Im wesentlichen werden drei Komponenten dieser Autoregulationsleistung als zugrundeliegend diskutiert: eine myogene, eine neuronale und eine metabolische Komponente.

Nach der bisherigen Auffassung spielt die myogene Komponente der Autoregulation bei der Niere nur eine untergeordnete Rolle. Byaliss beschrieb 1902 nach Beobachtungen, daß ein glatter Gefäßmuskel auf eine initiale Dehnung mit einer Kontraktion reagiert. Das bedeutet für die Niere, daß bei einer Zunahme des arteriellen Blutdruckes, einhergehend mit einer Zunahme des transmuralen Druckes im Vas afferens, daraus eine Dehnung des Gefäßes resultiert und dieses Gefäß dann kontrahiert. Das führt somit zu einer weiteren Erhöhung der Wandspannung im Vas afferens, was in einen *Circulus vitiosus* münden würde, der zu einer weiteren Abnahme der renalen Durchblutung führt. Weitergehende Untersuchungen konnten in Bezug auf die Niere keine eindeutige Klärung bringen. Studien über die myogene Autoregulation zeigten, daß die glatte Muskulatur der Arterien und Arteriolen über eine spontane, rhythmisch-oszillierende kontraktile Aktivität verfügen (Siegel et al., 1984; Holstein-Rathlou et al., 1994). Dieser intrinsisch vaskuläre Mechanismus, auch Vasomotion bezeichnet, wird durch verschiedene Mechanismen getriggert und entsteht durch einen pulsatischen Anstieg der intrazellulären Calcium-Konzentration. Bei Hypertonie konnte man sowohl einen Anstieg der Amplitude als auch der Frequenz der kontraktilen Aktivität beobachten (Yipp et al., 1993; Holstein-Rathlou et al., 1994). Daraus ließe sich eine vermehrte Sensitivität der Gefäßmuskulatur für Calcium bei Hypertonie und damit auch für vasokonstriktorische Mediatoren herleiten. Dieser

Effekt lässt sich durch Blockade der Calcium-Kanäle unterbinden (Holstein-Rathlou et al., 1991 und 1994).

Ebenso scheinen neuronale Einflüsse bei der Niere nur eine Nebenrolle zu spielen, da Renkin und Gilmore (1973) an denervierten Nieren zeigten, daß diese auch bei verändertem Perfusionsdruck ihre Durchblutung konstant halten können. Deshalb scheinen aus den vorher schon beschriebenen Gründen den metabolischen Einflüssen größere Bedeutung zuzukommen. So wird der Theorie der metabolischen Komponenten als Hauptfaktor für die Autoregulation heute das meiste Gewicht in der Nierendurchblutung zugeschrieben.

Den weitaus größten Anteil am renalen Sauerstoffverbrauch hat die Elektrolytreabsorption. Diese wird in erster Linie durch die primär-aktive, ATP-verbrauchende Natrium-Rückresorption über die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase bestimmt, wodurch auch sekundär-aktive Transportmechanismen und  $\text{Na}^+$ -Cotransportmechanismen ihren „Antriebsgradienten“ erhalten, d. h. der Energieverbrauch wird in erster Linie für die Rückresorption von Natrium aufgewendet. Die Kontrolle des Energieverbrauches einer filtrierenden Niere kann so auf die Regulation des renalen Blutflusses zurückgeführt werden. Durch den renalen Blutfluß wird die glomeruläre Filtrationsrate, dadurch die tubuläre Elektrolyt- und Flüssigkeitsbelastung und so die Reabsorption von Natrium und schließlich auch von anderen Elektrolyten bestimmt. Senkt die Niere ihre Organperfusion, so sinkt folglich auch der Sauerstoffverbrauch. Es liegt nahe, aus dem vor allem für die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase zugrunde liegenden Sauerstoffverbrauch auf eine Metabolismus-abhängige Autoregulation über einen vasokonstriktiven Metaboliten zu schließen.

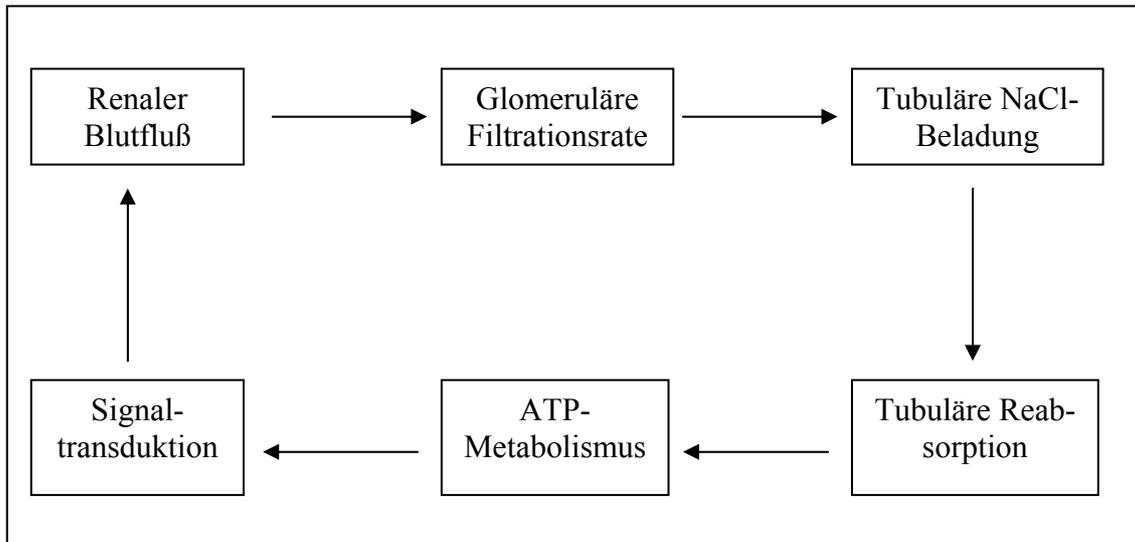
Unter physiologischen und Belastungsbedingungen sind verschiedene Metabolite des Zellstoffwechsels an der Aufrechterhaltung der Organdurchblutung beteiligt, wie  $\text{H}^+$ - und  $\text{K}^+$ -Konzentration, Lactat, Pyruvat, Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck, Stickstoffmonoxid, Adenosin und verschiedene Mediatoren, (wie Bradykinin und Prostaglandine). Die meisten Organe (ZNS, Skelettmuskulatur, Herzmuskel, Mesenterium, Haut) reagieren auf eine Belastungssituation bei gesteigertem Sauerstoff- und auf ATP-Verbrauch mit einer präkapillären Vasodilatation. So kommt es bei einem vermindertem ATP/ADP-Quotient

(„Phosphorylierungspotential“) oder bei Sauerstoffmangel zu einer reaktiven Hyperämie, und damit stehen dem entsprechenden Organsystem wieder neue Substrate und Sauerstoff zur Energiegewinnung zur Verfügung. Diese Hypothese wurde von Berne (1963) erstmals beschrieben und von Gerlach (Schradler, Haddy, Gerlach, 1977) weiter verfolgt.

Die Niere macht in diesem Punkt jedoch eine Ausnahme und reagiert auf eine Ischämie mit einer Vasokonstriktion (Osswald et al., 1977). Angesichts eines Energiemangels erscheint eine Vasokonstriktion zur Reduktion der Filtrationsrate und damit des Energieverbrauchs auch sinnvoll, denn eine Dilatation der Gefäße und eine daraus resultierende Erhöhung der GFR und des Energieverbrauchs zur Elektrolytreabsorption würde den ATP/ADP-Quotienten weiter vermindern. Für die filtrierende Niere gilt inzwischen die Hypothese, daß sie mit Vasokonstriktion statt Dilatation auf Adenosin reagiert.

Die Bildung von Adenosin korreliert positiv mit einem Sauerstoffdefizit und in der Niere, wie schon oben beschrieben, auch mit einer gesteigerten Arbeitslast für die Rückresorption. Adenosin zeigt in der Niere eine vasokonstriktive Wirkung und wird damit dem Wirkungsprinzip eines endogenen Mediators für eine negative Rückkopplung gerecht. Auch die Beobachtung einer Akkumulation von Adenosin unter ischämischen Bedingungen in der Niere beim Tierversuch von Ratten und Hunden paßt zu dieser Annahme (Miller et al., 1978; Osswald et al., 1977).

Das bedeutet, eine verstärkte tubuläre Arbeit durch die Transportleistung für Natrium kann unter physiologischen Bedingungen durch Rückkopplung die glomeruläre Filtrationsrate beeinflussen, von der sie abhängig ist.



*Abbildung 1 Schematische Darstellung der Beziehung zwischen Durchblutung und tubulärem Natriumtransport in der Niere (Osswald und Gleiter, 1993)*

Erklärung: Wie schon im Text beschrieben, wird die glomeruläre Filtrationsrate durch den renalen Blutfluß bestimmt. Dadurch wird die tubuläre Beladung an NaCl und dessen tubuläre Reabsorption beeinflusst. Die tubuläre NaCl-Beladung korreliert unter physiologischen Bedingungen mit dem hierfür aufgewendeten Sauerstoff- und ATP-Verbrauch. Änderungen des ATP-Metabolismus und als Mediator wirksame Metabolite können durch eine Rückkopplung direkt den renalen Blutfluß beeinflussen, so daß ein Regelkreislauf entsteht. Dieser Regelkreis erhält ein Gleichgewicht aus renalem Blutfluß, glomerulärer Filtration, tubulärer Reabsorption und Energieverbrauch.

## **2. Adenosin**

Adenosin entsteht hauptsächlich intrazellulär durch Hydrolyse von Adenosin-5-Monophosphat (AMP) gesteuert von dem Enzym 5-Nukleotidase. Es kann durch Nukleosid-Transporter leicht durch die Zellmembran permeieren. So kann Adenosin leicht in das Interstitium gelangen und dort aufgrund seiner sehr kurzen Halbwertszeit von 3–5 Sekunden als Gewebshormon fungieren (Berne et al., 1983). Außerdem wird Adenosin auch extrazellulär durch die 5-Ectonuclease aus AMP oder durch die Ecto-Phosphodiesterase aus cAMP gebildet. Eine dritte Möglichkeit der Adenosinbildung ist die Hydrolyse von

S-Adenylnhomocystein (SAH) in Adenosin und Homocystein. Unter normoxischen Bedingungen werden so über 30% des intrazellulären Adenosins durch die SAH-Hydrolase in der NADH-Form gebunden. Unter ischämischen Bedingungen hat das Enzym in der reduzierten NAD-Form eine 3–4fach niedrigere Bindungskapazität für Adenosin, so daß Adenosin freigesetzt wird (Kloor et al., 1996).

Extrazelluläres Adenosin bindet sich an spezifische Adenosin-Membranrezeptoren des Purin-Types (Fredholm et al., 1994; Ralevic und Burnstock, 1998).

Die Adenosinrezeptoren unterteilen sich in drei verschiedene Rezeptortypen (Fredholm et al., 1998), die sich in der Signaltransduktion unterscheiden. A1-Rezeptoren sind an die Adenylatcyclase inhibierende  $G_i$ -Proteine und  $G_o$ -Proteine gekoppelt (Freissmuth et al., 1991; Munshi et al., 1991), die eine vaso-konstriktorische Wirkung von Adenosin vermitteln können. Die  $G_o$ -gekoppelten Rezeptoren führen zu einer Aktivierung der Phospholipase C, die Phosphatidylinosit-4,5-Diphosphat ( $PIP_2$ ) in Inositol-1,4,5-Triphosphat ( $IP_3$ ) und Diacylglycerin (DAG) spaltet.  $IP_3$  führt zu einer Freisetzung von  $Ca^{2+}$  aus den intrazellulären Speichern und zur Öffnung von  $Ca^{2+}$ -Kanälen. Während DAG die Proteinkinase C stimuliert, die ihrerseits weitere intrazelluläre Enzyme und spezifische Zielproteine phosphoryliert und damit deren Aktivitätsmuster verändert. Unter anderem wird dadurch auch die Adenylatcyclase inhibiert und die Phosphodiesterase stimuliert, was zu einem Absinken der cAMP-Konzentration führt. Im weiteren Verlauf der Signaltransduktion kommt es durch die verminderte cAMP-Konzentration zu einer verringerten Stimulation der  $Ca^{2+}$ -ATPase, die durch cAMP aktiviert werden kann. Dies zieht eine verzögerte Elimination der intrazellulären  $Ca^{2+}$ -Konzentration durch Sequestration von  $Ca^{2+}$  in das sarkoplasmatische Retikulum nach sich. So kommt es letztendlich durch den gestiegenen intrazellulären Spiegel an  $Ca^{2+}$  zu einer vermehrten Kontraktilität.  $Ca^{2+}$  komplexiert unter anderem mit Calmodulin und aktiviert so unterschiedliche Zielproteine, wie zum Beispiel durch die Bindung an Caldesmon, die eine Aktivierung des Myofilaments Aktin ermöglicht.

Die Adenosin-A1-Rezeptoren mit der Kopplung an  $G_i$ -Proteine können die Öffnungswahrscheinlichkeit eines  $K^+$ -Kanals zu einem  $K^+$ -Einstrom erhöhen, was zu einer Hyperpolarisation und Aktivitätsabnahme der Zelle führt. Weitere  $G_i$ -Proteine können auch die Öffnung eines spannungsabhängigen  $Ca^{2+}$ -Kanals hemmen. Beide G-Proteintypen der Adenosin A1-Rezeptoren,  $G_i$ -Proteine, wie  $G_o$ -Proteine sind durch das Pertussis-Toxin irreversibel hemmbar (Munshi et al., 1991; Forth, Henschler, Rummel, Starke, 1996).

A2-Rezeptoren sind dagegen an die Adenylatcyclase stimulierende G-Proteine gekoppelt (Maenhaut et al., 1990; Feoktistov et al., 1994). Sie wirken unter anderem durch eine Calcium-Sequestrierung vasodilatatorisch. Durch den gestiegenen Spiegel an cAMP kommt es unter anderem zu einer Aktivierung der Proteinkinase A und auch zu einer Phosphorylierung der Myosin-Leichtkettenkinase. Dies hat eine Abnahme der Empfindlichkeit der kontraktile Myofilamente gegenüber dem  $Ca^{2+}$ /Calmodulin-Komplex und somit eine verminderte Kontraktilität zur Folge.

A2-Rezeptoren werden noch unterteilt in A2a-Rezeptoren, für die Adenosin eine hohe Affinität hat und daher schon bei niedrigeren Konzentrationen wirkt, und in A2b-Rezeptoren, auf die Adenosin aufgrund der niedrigeren Affinität der Rezeptoren für Adenosin erst in höheren Konzentrationen wirkt.

A3-Rezeptoren sind ähnlich wie A1-Rezeptoren an inhibitorische G-Proteine gekoppelt und senken ebenfalls die Aktivität der Adenylatcyclase und damit die intrazelluläre Konzentration von cAMP (Zhou et al., 1992; Salvatore et al., 1993).

A3-Rezeptoren sind vermutlich beteiligt an der Protektion vor Infarzierung des Herzmuskels durch ischämische Präkonditionierung (Olsson et al., 1990) und an der ischämischen Konditionierung an der Niere, die eine ähnlich protektive Wirkung gegenüber Hypoperfusion und ischämischen Schäden wie am Herzen zu besitzen scheint (Lee und Emala, 2000). Weitere Funktionen für A3-Rezeptoren konnten bisher noch nicht eindeutig identifiziert werden, obwohl sie schon in den verschiedensten Organen, unter anderem in der gesamten Niere, nachgewiesen wurden.

So wirkt Adenosin bei vielen physiologischen Vorgängen als Mediator und Regulator. Z. B. kann die Transmitterausschüttung in Neuronen über präsynaptische A1-Rezeptoren durch einen verminderten Calcium-Influx oder eine Hyperpolarisation der Membran blockiert werden (Dunwiddie, Fredholm, 1997). Am Herzen wird z. B. die Überleitung am AV-Knoten über A1-Rezeptoren gebremst und die Kontraktilität beeinflusst. Ferner werden der Tonus der glatten Muskulatur (in den meisten Geweben eine Vasodilatation über A2-Rezeptoren), die Thrombocytenfunktion (über A2-Rezeptoren) und Neurotransmitterfreisetzung und Lipolyse unter anderem von Adenosin mit gesteuert.

Adenosin ist mit seiner sehr kurzen Halbwertszeit, wie oben schon angesprochen, prädestiniert für eine Rolle als Gewebshormon. Sein Abbau erfolgt durch Deaminierung in Inosin. Bei dem so genannten „salvage pathway“ wird Adenosin wieder in die Zelle aufgenommen und dort zu AMP phosphoryliert oder durch die SAH-Hydrolase mit Homocystein in SAH eingebaut.

### **3. Adenosinwirkung an der Niere**

Drury und Szent-György beschrieben 1929 bei Untersuchungen an einem isolierten Herz-Lungen-Nierenpräparat erstmals eine Verminderung der Nierendurchblutung durch Anstieg des renalen Gefäßwiderstandes, die durch Adenosin bedingt wurde. Später konnte die Beobachtung in vivo bei Ratten (Osswald et al., 1975 und 1978a; Sakai et al., 1981), bei Hunden (Thurau, 1964; Spielman und Osswald, 1978; Hashimoto et al. 1964; Tagawa und Vander, 1970; Curchill und Bidani, 1990), bei Katzen (Spielman und Osswald, 1978) und bei Schweinen (Sakai et al., 1981) bestätigt werden.

Adenosin hat intravasal und interstitiell nur eine Halbwertszeit von 3–5 Sekunden (Sollevi et al., 1984). Diese ist zum einen durch die Plasma-Adenosin-Deaminase oder die Ecto-Adenosin-Deaminase, die Adenosin zu Inosin abbaut, und zum anderen durch die Wiederaufnahme von Adenosin in Erythrocyten, Endothelien und andere Zellen bedingt. Dort wird es durch die intrazelluläre S-Adenosylhomocystein-Hydrolase gebunden. Der „re-uptake“ kann durch Dipyridamol inhibiert werden und so die Halbwertszeit von Adenosin deutlich verlängern (Sakai et al., 1981).

Man beobachtet bei intraarteriellen bzw. intraaortalen Bolusinjektionen eine kurz nach der Gabe einsetzende, schnelle und nur Sekunden dauernde Verminderung in der Nierendurchblutung. Diese Wirkung kann durch den unspezifischen Adenosinantagonisten Theophyllin in Konzentrationen von 20–50  $\mu\text{M}$  antagonisiert werden (Osswald, 1975). In diesen Versuchen wurde Theophyllin deutlich unter der Konzentration von 0,1–0,2 mM verwendet, die als Schwellenkonzentration für eine Phosphodiesterase-Hemmung durch Theophyllin gilt (Rall, 1982 und 1993).

Weitere Untersuchungen mit Adenosin-Einzelinjektionen zeigten, daß die verminderte Nierendurchblutung vor allem durch eine A<sub>1</sub>-Rezeptor bedingte kurz anhaltende Vasokonstriktion des Vas afferens ausgelöst wird, die durch Gabe von selektiven A<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten simuliert werden kann (Agmon et al., 1993; Pflüger et al., 1995).

Bei einer Adenosin-Dauerinfusion sinkt anfänglich die Nierendurchblutung dosisabhängig ähnlich wie bei den Einzelinjektionen, steigt dann aber nach ein bis zwei Minuten sogar auf höhere Werte als den Ausgangswert vor der Infusion an (Osswald et al., 1978a). Die glomeruläre Filtrationsrate sinkt unterdessen ebenso wie der renale Gefäßwiderstand während der weiteren Infusionszeit deutlich ab (Tagawa und Vander, 1970; Osswald, 1975; Osswald et al., 1975; 1978a und 1978b; Arend et al., 1984; Spielman, 1984; Hall et al., 1985; Hall und Granger, 1986). Messungen mit Mikropunktionsuntersuchungen an einem einzelnen Nephron ergaben einen Abfall der glomerulären Filtrationsrate durch verminderte glomeruläre Perfusion, einen Abfall des glomerulären Kapillardrucks und eine präglomeruläre Vasokonstriktion und somit einen verminderten hydrostatischen Filtrationsdruck (Osswald et al., 1978a und 1978b; Haas und Osswald, 1981).

Mikrosphären-Untersuchungen an der Niere konnten Hinweise auf den Wiederanstieg der Nierendurchblutung bei Adenosindauerinfusionen erbringen. So konnte eine Umverteilung der cortikalen Durchblutung von den äußeren Schichten in die inneren, marknahen Bereiche des Cortex beobachtet werden (Spielman et al., 1980; Macias et al., 1983). Dies scheint zu der Vermutung passen, daß eine Adenosin-Infusion in den cortikalen Zonen unterschiedliche Auswir-

kungen hat. Während die oberflächlichen Nephrone, die der Mikropunktionsuntersuchungen zugänglich sind, vor allem über A1-Rezeptor eine Vasokonstriktion auf Adenosin zeigen, scheint in den marknahen und inneren corticalen Bereichen eine A2-Rezeptor-Vasodilatation vorzuherrschen, die mit zunehmender Konzentration und Einwirkungsdauer von Adenosin ansteigt.

Bei interstitieller Applikation von Adenosin wurden ähnliche Beobachtungen gemacht. So zeigten Versuche von Pawlowska et al. (1987) mittels interstitieller Adenosin-Infusionen eine auch mit zwei Adenosinanaloga reproduzierbare Reduktion der GFR um 50–80%, während die Durchblutung der gesamten Niere unverändert blieb. Hier konnte eine Verminderung der Durchblutung der äußeren Nierencortex und nach einer kurz anhaltenden Vasokonstriktion des Nierenmarks, eine vermehrte Perfusion des Marks nach einer Minute beobachtet werden. Mit dem Adenosin A1-Agonisten N-Cyclopentyladenosin CPA konnte sowohl eine verminderte Durchblutung in der Rinde als auch im Mark gemessen werden, während mit einem spezifischen A2-Rezeptor-Agonisten die medulläre Durchblutung der Niere um das 1,8-fache anstieg (Agmon et al., 1993). Durch eine Adenosin-Infusion in das medulläre Interstitium wurde auf diese Weise eine verminderte Durchblutung der äußeren und inneren Markzonen gemessen, die mit einer verminderten Urinproduktion und Natriumausscheidung einhergeht. Hier konnte man in Experimenten zeigen, daß diese Adenosinwirkung sensitiv für einen A2-Rezeptorantagonisten DMPX (3,7-Dimethyl-1-Propargylxanthine) war (Zou et al., 1999). Der Adenosin A1-Antagonist DPCPX hatte keinen Einfluß auf die medulläre Durchblutung, konnte aber im Gegensatz zu dem A2-Antagonisten die Natriumausscheidung steigern. Woraus geschlossen wurde, das endogene Adenosin auch an der Regulation in der Mikrozirkulation des Nierenmarks und daneben auch an der Regulation der Elektrolytreabsorption und des tubulären Sauerstoffverbrauches beteiligt ist.

Weitere Beobachtungen in Studien mit isolierten prä- und postglomerulären Arteriolen von Hunden zeigten eine Bestätigung der vorher genannten Wirkungen von Adenosin. So zeigte sich bei isolierten, perfundierten juxtamedullären afferenten Arteriolen mit Adenosin oder dem Adenosin-Analogen 2-Chloroadenosin eine Vasokonstriktion am Vas afferens (Inscho et al., 1991; Inscho, 1996).

Bei in vivo Versuchen bei gesunden freiwilligen Probanden mit intravenösen Adenosin-Infusionen von 60–80 µg/kg/min konnte eine um durchschnittlich 28% verminderte GFR, bei unverändertem Blutdruck und Nierendurchblutung gemessen werden (Edlund und Sollevi, 1993). Die Natriumausscheidung war vermindert, während die Kaliumausscheidung unverändert blieb. Auch Untersuchungen mit direkt in die Nierenarterie injiziertem Adenosin als Dauerinfusion (Edlund et al., 1994) oder als Einzelinfusionen (Marraccini et al., 1996) wurden die vorher in Tierversuchen beschriebenen Ergebnisse bestätigt.

Die bisher genannten Beobachtungen bezogen sich auf exogen zugeführtes Adenosin als Einzelinjektion oder Dauerinfusion. Auch endogenes Adenosin kann in ausreichend vasokonstriktorisch wirksamer Konzentration vorliegen. In unterschiedlichen Untersuchungen bei Ratten konnte ein Adenosin Gehalt der Niere, entsprechend einer Konzentration von 5–10 µmol bestimmt werden (Osswald et al., 1977 und 1980; Miller et al., 1978; Ramos-Salazar, Baines, 1986). Der größte Teil davon befindet sich intrazellulär gebunden und steht somit nicht im Interstitium für die Wirksamkeit an den Rezeptoren zur Verfügung. Freies intravenöses oder intraarterielles Adenosin liegt im Bereich deutlich unter 5–10 µmol (Thompson et al., 1985; Ramos-Salazar und Baines, 1986). Bei zunehmender Ischämiedauer durch längere Okklusionszeit der Nierenarterie (10–60 Sekunden) kann man bis zu sechsfach erhöhtem Adenosin Gehalt des Nierengewebes nachweisen (Osswald et al., 1977; Miller et al., 1978). Damit steigt auch die interstitielle und intravenöse Konzentration an Adenosin (Ramos-Salazar, Baines, 1986) und dessen Ausscheidung.

Bei den Versuchsreihen entdeckten Osswald und Mitarbeiter (1977) zum ersten Mal, daß nach initialer Rezirkulation beim Öffnen der Nierenarterie nach 30 Sekunden Ischämiezeit der renale Blutfluß deutlich erniedrigt ist und erst nach weiteren 10–20 Sekunden wieder auf den Ausgangswert des RBF zurückkehrt. Diese Beobachtung wurde vom Erstautor 1977 als „Postokklusive Ischämie“ beschrieben und mit der ansteigenden Adenosin-Konzentration in ursächlichen Zusammenhang gesetzt. Später wurde dies Phänomen als „Postokklusive Reduktion des renalen Blutflusses“ (Postokklusive Reduction of Renal Blood Flow – POR) benannt (Pflüger et al., 1995). Der Zusammenhang zwischen Akkumu-

lation von Adenosin und POR konnte durch weitere Arbeiten bestätigt werden, in denen Re-uptake-Inhibitoren von Adenosin, wie Dipyridamol gegeben wurden (Sakai et al., 1981; Osswald, 1984). Dipyridamol inhibiert die Wiederaufnahme von Adenosin in die Zelle und potenziert und verlängert damit die Wirkung von Adenosin auch in Bezug auf die POR.

Eine Wirkungsverstärkung von endogenem Adenosin konnte in diesem Zusammenhang durch die Gabe von Cyclooxygenase-Hemmstoffen wie Indomethacin (Spielman und Osswald, 1978 und 1979; Pflüger und Osswald, 1994) oder Meclofomat (Spielman und Osswald, 1978 und 1979) beobachtet werden. Der unselektive Adenosin-Antagonist Theophyllin ist ebenso in der Lage die POR zu hemmen (Osswald et al., 1977; Osswald, 1984), wie auch der selektive A1-Rezeptorantagonist DPCPX (Pflüger et al., 1995 und Pflüger 1997). Diese Arbeiten zeigen, daß es sich bei der POR um einen Adenosin A1-Rezeptor vermittelten Vorgang handelt.

Auch an der Modulation des Renin-Angiotensin-Systems ist Adenosin mit beteiligt und eine Interaktion zwischen Adenosin und dem Renin-Angiotensin-System konnte nachgewiesen werden. So wurde bei Infusion mit Adenosin oder Agonisten eine Inhibition der Reninsekretion in vitro und in vivo beobachtet (Tagawa und Vander, 1970; Osswald et al., 1978b; Arend et al., 1984; Churchill und Churchill, 1985; Edlund et al., 1994; Albinus et al., 1998). Diese Inhibition wird über den Adenosin A1-Rezeptor vermittelt, und so kann diese Adenosinwirkung reproduziert oder durch spezifische A1-Agonisten oder Antagonisten aufgehoben werden (Kuan et al., 1990; Jackson, 1991 und 1997).

Die oben aufgeführten unterschiedlichen Wirkungen an Vas afferens und Vas efferens in den inneren und äußeren Schichten des Cortex sowie des Marks und die Beobachtung einer antidiuretischen und antinatriuretischen Wirkung von Adenosin gaben Hinweise auf eine Beteiligung von Adenosin an der tubuloglomerulären Rückkopplung in der Kontrolle des Flüssigkeits- und vor allem Elektrolytreabsorption (tubuloglomerular feedback, TGF) unter physiologischen Bedingungen. Dieser Regelkreislauf geht vor allem über die Regulation der GFR. Es muß ein ungefähres Gleichgewicht zwischen GFR durch die die Elektrolytbeladung und damit die Reabsorptionsrate am frühdistalen Tubulus und

dem dicken, aufsteigenden Teil der Henle-Schleife bestehen. Eine wesentliche Rolle von Adenosin am tubuloglomerulären Feedback durch Kontrolle der GFR konnte sowohl durch Versuche mit selektiver Inhibition der Adenosin A1-Rezeptoren, als auch durch eine Wirkungsverstärkung an den Adenosinrezeptoren durch Hemmung des Adenosinabbaus oder durch die Verlängerung der extrazellulären Wirkung von Adenosin durch Dipyridamol am juxtaglomerulären Apparat nachgewiesen werden. Bei den erstgenannten Studien konnte eine vermehrter Abfall der GFR durch eine lokale Inhibition an den Adenosinrezeptoren durch selektive Adenosin A1-Antagonisten verhindert werden (Franco et al., 1989). Im Gegensatz dazu zeigte sich eine Potenzierung des TGF bei Steigerung der Adenosin-Konzentration an den Rezeptoren durch Inhibition des Adenosinabbaus mit Erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)Adenin oder den re-uptake-Inhibitor Dipyridamol (Osswald et al., 1980 und 1982) wodurch es zu einer gesteigerten GFR und Natrium- und Flüssigkeitsausscheidung kommt.

In neueren Studien konnte durch „knocked-out“ Mäuse, bei denen die Gensequenz für den Adenosin A1-Rezeptor vollkommen fehlt, die Theorie der negativen Rückkopplung durch Adenosin im tubuloglomerulären Feedbackmechanismus bestätigt werden. Mäuse, die nicht mehr in der Lage waren den Adenosin A1-Rezeptor zu exprimieren, zeigten keine vasokonstriktive Reaktion am Vas afferens auf eine gesteigerte NaCl-Konzentration an der Macula densa, wie sie zu erwarten wäre (Sun et al., 2001). So kann man in Adenosin, den endogenen Mediator sehen, der als hauptverantwortlicher Vasokonstriktor in einem dynamischen Gleichgewicht mit Vasodilatoren in der autoregulatorischen Kontrolle steht.

#### *1. 4. Modulation der Adenosinwirkung an der Niere, Interaktion mit anderen vasoaktiven Substanzen*

##### **4. a) Renin-Angiotensin-System (RAS), Angiotensin II**

Die Beobachtung, daß eine salzarme Diät die vasokonstriktive Potenz von Adenosin verstärken kann, gab erste Hinweise auf eine mögliche Interaktion des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) und Adenosin. Eine salzarme Diät und eine damit verminderte Konzentration von NaCl am distalen Tubulus und den Zellen

der Macula densa, führt zu einer Aktivierung des RAS durch eine gesteigerte Renin-Freisetzung aus den juxtaglomerulären Zellen der afferenten Arteriolen. Ebenso konnte durch eine salzreichen Diät bei Versuchstieren eine Abnahme der RAS-Aktivität und der durch Adenosin ausgelösten Vasokonstriktion beobachtet werden (Thurau, 1964; Osswald, 1975; Osswald et al., 1975 und 1980; Spielman und Osswald, 1978 und 1979; Spielman et al., 1980; Arend et al., 1984; Hall et al., 1985). Diese abgeschwächte Reaktion des Adenosins bei salzreicher Ernährung konnte durch exogen zugeführtes Angiotensin II wieder erhöht werden, so daß die Adenosin-bedingte Vasokonstriktion wieder Vergleichswerten mit normaler Salzbeladung entsprachen (Osswald et al., 1975). Weitere Hinweise für eine synergistische Wirkung zwischen Adenosin und Angiotensin II, bzw. des RAS konnten durch Versuche mit Angiotensin II-Rezeptorantagonisten (Spielman und Osswald, 1979; Dietrich et al., 1991) und mit ACE-Inhibitoren (Hall et al., 1985) gesammelt werden, bei denen es jeweils zu einer Abschwächung der vasokonstriktiven Potenz durch Adenosin in vivo kam. Genauere, neuere Untersuchungen konnten diese Ergebnisse in Versuchsreihen bei Kaninchen bestätigen (Weihprecht et al., 1994). So wurde eine durch Angiotensin II ausgelöste Vasokonstriktion des Vas afferens durch den Adenosin-A1-Rezeptorantagonisten DPCPX deutlich abgeschwächt, während der ACE-Hemmer Quinapril die Dosis-Wirkungskurve eines Adenosin-Agonisten nach rechts verschob, d.h. verstärkte. Der Angiotensin II-Antagonist Saralasin konnte die Adenosin-bedingte Vasokonstriktion am Vas afferens in dieser Studie nicht beeinflussen. Zusammen bewirken Adenosin und Angiotensin II eine Wirkungssteigerung der Vasokonstriktion, die mehr als additiv am Vas afferens gegenüber alleiniger Gabe eines dieser Mediatoren ist. Nach präparativer Entfernung des Glomerulus konnte nur bei Gabe von Adenosin und Angiotensin II eine Wirkung erzielt werden, während sie alleine bei dieser Präparation keine Vasokonstriktion bewirken konnten. Wie oben schon angedeutet, kann aber Adenosin über seine Wirkung am A1-Rezeptor aber auch die Renin-Sekretion inhibieren. Umgekehrt findet man bei der Gabe von selektiven A1-Antagonisten einen Anstieg der Renin-Sekretion (Kuan et al., 1990; Pfeiffer et al., 1995). Im Gegensatz zu der A1-Rezeptor vermittelten Inhibition der Renin-

Ausschüttung zeigen Studien mit selektiven A<sub>2</sub>-Agonisten einen Anstieg der Renin-Sekretion (Churchill und Churchill, 1985; Churchill und Bidani, 1987). Bisher noch nicht vollständig geklärt ist, warum es bei einem Abklemmen der abdominalen Aorta, einem der stärksten Aktivatoren des Renin-Angiotensin-Systems, nicht zu einem Synergismus zwischen Adenosin und dem RAS bzw. Angiotensin II und einer Verstärkung der Adenosin-bedingten Vasokonstriktion kommt, sondern zu einer Abschwächung der vasokonstriktiven Potenz von Adenosin (Haas und Osswald, 1981; Matcau, 1987). Auch andere Beobachtungen widersprechen dem reinen Synergismus von RAS und Adenosin. So kann Adenosin über A<sub>1</sub>-Rezeptoren einerseits eine Vasokonstriktion an isolierten Vasa afferentia bewirken (Murray und Churchill, 1984 und 1985), hemmt andererseits aber auch die Renin-Sekretion. Versuche mit Adenosin-Agonisten und Angiotensin II zeigten wie schon vorher erwähnt einen Synergismus zwischen beiden Mediatorsubstanzen an isolierten Rattennieren. Wurde aber ein Angiotensin-II-Antagonist in gleich wirksamer Konzentration wie Angiotensin II beigelegt, so wurde nur die Angiotensin-II-Wirkung, nicht aber die Wirkung des Adenosin-Agonisten blockiert. Anhand dieser Ergebnisse kommt man zu dem Schluß, daß sowohl Adenosin, als auch Angiotensin II an der Niere als Vasokonstriktoren wirken können. Der Signaltransduktions-Mechanismus muß aber ein anderer sein, der zwar einen Synergismus zuläßt, aber auch eine Transduktion, die unabhängig voneinander ist.

Passend zu dieser Beobachtung ist auch, daß bei einer akuten i.v.-Infusion von hypertoner NaCl-Lösung der Adenosingehalt der Niere signifikant ansteigt (Osswald et al., 1980), während das Renin-Angiotensin-System, wie oben schon beschrieben, durch eine hohe NaCl-Beladung am distalen Tubulus und an der Macula densa unterdrückt wird.

Weitere Faktoren, die zu einer Modulation des Renin-Angiotensin-Systems beitragen, sind neben der NaCl-Beladung des Ultrafiltrats am distalen Tubulus und der Macula densa, der renale Perfusionsdruck und das sympathische Nervensystem. Das Vas afferens des Glomerulus wirkt auch als Barorezeptor, durch den bei vermindertem Perfusionsdruck die Freisetzung von Renin bewirkt und bei erhöhtem Perfusionsdruck dieselbe vermindert wird. Der Einfluß des sympa-

thischen Nervensystems erfolgt über eine Beta1-Rezeptor-vermittelte Stimulation an den Renin-produzierenden juxtaglomerulären Zellen der Vasa afferentes. Auch hier kann durch Adenosin die Renin-Sekretion beeinflusst werden. Zum einen durch präsynaptische inhibitorische A1-Rezeptoren an den sympathischen Nervenendigungen (Pfeiffer et al., 1995) und zum anderen konnte an denervierten Nieren direkt eine Hemmung der Renin-Freisetzung durch Adenosin nachgewiesen werden (Cook und Churchill, 1983). Daraus kann man folgern, daß A1-Rezeptoren auch direkt an den Renin-produzierenden Zellen lokalisiert sind.

#### **4. b) Prostaglandine**

Prostaglandine sind vasoaktive Derivate der Arachidonsäure. Sie sind Eicosanoid-Produkte der Cyclooxygenase. An der Niere konnte ihre gefäßtonusregulierende Wirkung erstmals durch Smits und Bell (1978) mittels Immunfluoreszenz nachgewiesen werden. In der Niere werden von den Prostaglandinen, die vasodilatatorisch wirken, vor allem die Prostaglandine PGI<sub>2</sub> und PGE<sub>2</sub> gebildet. Hauptbildungsort sind die Arterien und Widerstandsgefäße (Terragno et al., 1978). Die verschiedenen Prostaglandin-Subtypen wirken unterschiedlich und verschieden stark vasodilatierend auf die einzelnen Abschnitte des renalen Gefäßsystems. Bei organspezifischer Basisdurchblutung im Ruhezustand kommt den Prostaglandinen wohl kaum eine bedeutende vasodilatatorische Aufgabe an der Regulation der cortikalen Nierendurchblutung und der Mikrozirkulation zu (Dunn und Hood, 1977). Prostaglandine sind wohl vielmehr die vasodilatatorischen Gegenspieler von vasokonstriktiven Substanzen (Dunn und Zembranski, 1980; Navar et al., 1986). Die stärkste vasodilatatorische Potenz besitzt dabei PGI<sub>2</sub>. Bei Versuchen mit Infusionen von PGI<sub>2</sub> und PGE<sub>2</sub> bei Hunden (Vander, 1968; Fülgraff et al., 1974; Hill und Moncada, 1979) kam es zu einem deutlichen Anstieg der renalen Durchblutung. Bei Ratten konnte diese Wirkung ebenfalls nachgewiesen werden (Gerber und Nies, 1979; Jackson et al., 1982). Obwohl es hier auch gegenteilige Untersuchungen gibt, die PGI<sub>2</sub> eine vaso-konstriktive Wirkung an der Niere zuschreiben (Schor et al., 1981), überwiegen die Hinweise für eine vasodilatative Wirkung. So führt auch die intrarenale Infusion von Arachidonsäure zu einem deutlichen Anstieg der renalen Perfusion

(Tannenbaum et al., 1975). Dieser Anstieg kann durch die Gabe von Cyclooxygenase-Hemmstoffen wie Meclofomat oder Indomethacin verhindert werden (Larson, Anggard, 1974; Tannenbaum et al., 1975). Die Prostaglandinwirkung scheint aber noch weitaus komplexer zu sein, da die unterschiedlichsten Faktoren wie Salzbeladung, Herzfunktion, die Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems, hämorrhagische Hypotension und Dehydratation mitverantwortlich für die vasomodulierende Funktion und Aktivität der Prostaglandine zu sein scheinen.

So sind PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> und PGD<sub>2</sub> wahrscheinlich auch an der Renin-Freisetzung beteiligt und vermutlich ebenfalls die endogenen Mediatoren der durch Schleifendiuretika ausgelösten Renin-Freisetzung. Neben der vermehrten renalen Durchblutung, die auch eine vermehrte medulläre Durchblutung, die vor allem durch PGE<sub>2</sub> ausgelöst ist, konnte auch eine vermehrte Diurese und eine vermehrte Natrium- und Kalium-Ausscheidung festgestellt werden. Dies führt zu der Annahme, daß die Prostaglandine neben der vasodilatativen Reaktion auf überschießende Vasokonstriktion auch durch eine Senkung des Sauerstoffverbrauchs der Tubuluszellen durch die verminderte Rückresorptionsleistung eine protektive Funktion an der Niere besitzen.

Der Abbau der Prostaglandine geschieht auf unterschiedliche Weise. Die zirkulierenden PG der E- und F-Reihe werden in der Lunge enzymatisch durch die 15-Hydroxy-Prostaglandin-Dehydrogenase inaktiviert. Während einer Lungenpassage können so bis zu 95% der PG inaktiviert werden. Die entstehende 15-Keto-Verbindung hat nur noch eine geringe biologische Aktivität und wird durch die PG- $\Delta^{13}$ -Reduktase metabolisiert und inaktiviert. Die PG- $\Delta^{13}$ -Reduktase befindet sich außer in der Lunge noch in der Niere, Milz, dem Gastrointestinaltrakt und der Plazenta. So wird auch verhindert, daß lokal synthetisierte Prostaglandine durch die Inaktivierung in der Lungenstrombahn in den arteriellen Schenkel des Blutkreislaufs gelangen. Im Gegensatz zu den PG- der E- und F-Reihe wird PGI<sub>2</sub> nicht durch die Enzyme der Lunge metabolisiert. Aus diesem Grund wirkt es auch annähernd gleich bei intraarterieller und intravenöser Verabreichung. PGI<sub>2</sub> hat bei neutralem pH eine Halbwertszeit von ca. 3 Minuten und

hydrolysiert zum biologisch inaktiven 6-Keto PGF<sub>1α</sub>. (Forth, Henschler, Rummel, Starke, 1996).

Bei der Kontrolle der renalen Durchblutung kann auf eine Wechselwirkung zwischen Prostaglandinen und Adenosin geschlossen werden. Spielman und Osswald (1978) fanden heraus, daß mit Meclofomat vorbehandelte Katzen mit einer hundertfach gesteigerten Sensitivität für vasokonstriktive Einflüsse einer Einzelinjektion mit Adenosin reagieren. Daneben gibt es auch Hinweise, daß Adenosin die renale Prostaglandinsynthese stimuliert und damit gleichzeitig einer Adenosin-bedingten Vasokonstriktion entgegenwirken (Spielman und Osswald, 1978). Andere Cyclooxygenase-Hemmstoffe wie Indomethacin konnten eine verstärkte Sensibilität für Adenosin bei Ratten nachweisen, die sogar bei einer aufgehobenen Sensibilität der Niere für Adenosin bei akuter Steigerung des Uterdrucks oder vermindertem arteriellen Perfusionsdruck wieder eine vermehrte Sensibilität für Adenosin bewirkt (Haas und Osswald, 1981). Sowohl die Wirkung von exogenem Adenosin, als auch die Wirkung von endogenem Adenosin wird durch Indomethacin verstärkt (Pflüger et al., 1999a). Die A<sub>2</sub>-Rezeptor bedingte Vasodilatation in den tieferen Cortex-Schichten und des Nierenmarks scheint dagegen durch die Wirkung der Cyclooxygenase-Hemmstoffen unbeeinflusst (Spielman et al., 1980; Agmon et al., 1993).

Bisher konnte aber noch nicht geklärt werden auf welche Weise Adenosin genau mit den Prostaglandinen interagiert und auf die Prostaglandinsynthese einwirkt. Die vorliegenden Ergebnisse weisen aber darauf hin, daß Prostaglandine eine protektive Funktion gegenüber vasokonstriktiven Stimuli wie Adenosin haben.

#### **4. c) Stickstoffmonoxid-EDRF, Endothelial Derived Vasorelaxing Factor**

Der Einfluß des Gefäßendothels und eines von ihm gebildeten vasodilatierenden Faktors (EDRF) auf den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur wurde zum ersten Mal von Furchtgott und Zawadzki (1980) bekannt gemacht. Sie stellten fest, daß Gefäße ohne Endothel zu einer Acetylcholin-bedingten Vasorelaxation oder Reaktion auf andere vasodilatatorische Peptide oder Adeninnucleotide nicht fähig sind, und daß EDRF vasorelaxierend auf den Tonus der Gefäßmus-

kulatur wirkt. Ein intrazellulärer Mediator dieser Vasorelaxation ist das cyclische Guanosylmonophosphat (cGMP). Erste Studien von Katsuki (1975 und 1977) konnten Hinweise auf diese Wirkung an der glatten Muskulatur in Gefäßen, Gastrointestinaltrakt und im Bronchialsystem geben. Der Botenstoff cGMP wird aus Guanosyltriphosphat (GTP) von der intrazellulären löslichen Guanylyl-Cyclase gebildet, die erst von der inaktiven Form durch Bindung von NO in ihre aktive Form umgewandelt werden muß. Eine ansteigende intrazelluläre Konzentration an cGMP führt zu einer Aktivierung der cGMP-abhängigen Proteinkinase G, was zu einer Phosphorylierung verschiedener endogener Proteine der glatten Muskelzellen und einer Erniedrigung der Phospholipase C-Aktivität führt. Es zieht so eine Beeinflussung des intrazellulären Calcium-Transports und des Gehalts an freiem cytosolischem Calcium nach sich und führt schließlich zu einer Regulation von Proteinphosphatasen (Murad, 1994). Eine Vielzahl weiterer intrazellulärer Signaltransduktionsmechanismen konnte noch nicht im einzelnen geklärt werden. So kann NO unter anderem zu einer cGMP-abhängigen Relaxation der glatten Muskulatur der Gefäße und damit zu einer Vasodilatation führen (Rees et al., 1989).

Stickstoffmonoxid NO wurde unter anderem von Palmer (1987) und Furchtgott (1989) als EDRF (Endothelial Derived Vasorelaxing Factor) identifiziert. In weiteren Studien konnten diese ersten Untersuchungen bestätigt werden (Palmer et al., 1987; Furchtgott, Vanhoutte, 1989; Moncada et al., 1991).

NO ist das kleinste endogen gebildete bioaktive Molekül und wirkt auf die lösliche Isoform der Guanylatcyclase. Es wird aus L-Arginin von der NO-Synthase gebildet, von der man inzwischen vier verschiedene Isoformen (Ia, Ib, Ic, II, III und IV) mit unterschiedlichen Lokalisationen differenzieren konnte. So ist NO nicht nur an der Vasodilatation durch die Endothelien beteiligt (Romero et al., 1992; Murad, 1994), sondern auch an der reflektorischen Erweiterung des Magens, bei der Relaxation der Peristaltik, an der Hemmung der Thrombocytenaggregation, als Neurotransmitter und langfristiger Modulator der Transmission im zentralen Nervensystem (Garthwaite et al., 1988; Knowles et al., 1989) und in NO-Synthase-haltigen parasymphatischen Nervenfasern des Plexus pudendus enthalten. Diese Wirkungen werden durch die konstitutive Form der NO-

Synthese ausgelöst. Eine andere Form der NO-Synthase ist die induzierbare Form, die zuerst in Makrophagen nachgewiesen wurde (Hibbs et al., 1987). Durch sie werden größere Mengen an NO durch die Makrophagen produziert. NO besitzt als Radikal zytotoxische Wirkung.

Alle NO-Synthasen lassen sich durch N- $\omega$ -methyl-L-Arginin und N- $\omega$ -nitro-L-Arginin kompetitiv hemmen (Murad, 1994).

NO wird durch Oxidation zu Nitrit NO<sub>2</sub><sup>-</sup> und Nitrat NO<sub>3</sub><sup>-</sup> abgebaut. In biologischen Flüssigkeiten beträgt seine Halbwertszeit 20–40 Sekunden. Ein schnellerer Abbau geschieht durch Superoxid-Anionen O<sub>2</sub><sup>-</sup> innerhalb von Sekundenbruchteilen zu Peroxynitrit und dann über Umlagerung zu anorganischem NO<sub>2</sub><sup>-</sup> und NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, die eine tausendfach geringere biologische Aktivität als NO besitzen (Forth, Henschler, Rummel, Starke, 1996).

An der Niere wurden sowohl die konstitutive Form der NO-Synthase in den Tubuluszellen (Ishii et al., 1991), und der Macula densa (Wilcox et al., 1992; Mundel et al., 1992; Bachmann und Mundel, 1994), als auch die induzierbare Form in den Mesangiumzellen nachgewiesen (Shultz et al., 1991). Eine der höchsten Konzentrationen der neuronalen Isoform der NO-Synthase konnte immunhistochemisch an den tubulären Zellen der Macula densa nachgewiesen werden (Wilcox et al., 1992). Dort wirkt NO dilatierend auf das Vas afferens und kann so den Perfusionsdruck anheben. Daraus konnte durch Mikropunktionsuntersuchungen geschlossen werden, daß NO als vasodilatativer Gegenspieler zu Adenosin am TGF beteiligt ist und durch eine Erhöhung des glomerulären Kapillardrucks einem Adenosin-bedingten Abfall der GFR entgegen wirken kann (Wilcox et al., 1992). So konnte für NO eine der Adenosin-Wirkung entgegengesetzte Beteiligung an der Natriumausscheidung nachgewiesen werden. Luminale Infusion von NOS-Inhibitoren, wie L-NAME an der Macula densa reduzierten den glomerulären Kapillardruck. Natiuretisch wirkende Diuretika, wie Furosemid zeigten einen Anstieg des glomerulären Kapillardrucks. Daraus konnte man folgern, daß eine Reabsorption von Natrium an der Macula densa zu einem Überwiegen der vasokonstriktiven Mediatoren am Vas afferens führt und somit zu einem Abfall der GFR (Wilcox et al., 1992). Infusionen von Furosemid und L-NAME zeigten keine nennenswerte Änderung im glomerulären Kapillar-

druck gegenüber unbehandelten Referenzgruppen. Woraus man schließen kann, daß Furoseme durch die Blockade des  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symports die Aktivierung der vasokonstriktiven Mediatoren inhibiert, und daß das als physiologischer vasodilatierender Gegenspieler wirkende NO-System einen intakten Reabsorptionsprozess an der Macula densa benötigt (Wilcox et al., 1992). Diese Beteiligung von NO an der glomerulären Autoregulation (Romero et al., 1992) und an der Natriumausscheidung (Lahera et al., 1991; Sigmon et al., 1992) konnte auch in weiteren Untersuchungen bestätigt werden. Ferner wird die Freisetzung von NO in der Niere auch durch weitere Faktoren ausgelöst, wie eine erhöhte Wandschubspannung und Scherkräfte („shear stress“) (Olesen et al., 1988).

Eine weitere Quelle für NO ist die Freisetzung von Hämoglobin-gebundenem NO, das hier als S-nitroso-Hämoglobin vorliegt. Es wird bei der Abgabe von Sauerstoff in der Kreislaufperipherie bei fallendem pH freigesetzt. Mit sinkendem Oxygenierungsgrad des Hämoglobins steigt auch die NO-Freisetzung, die so einen von der Sauerstoff-Ausschöpfung abhängigen relaxierenden Einfluß auf die Gefäßmuskulatur ausüben kann.

Die Blockade der NO-Synthese durch N- $\omega$ -methyl-L-Arginin oder N- $\omega$ -nitro-L-Arginin führt zu einem systemischen Anstieg des Blutdrucks und an der Niere durch die verminderte Fähigkeit zur Vasodilatation zu einer verminderten renalen Perfusion (Pflüger, Osswald und Knox, 1999b).

Zu pathologischen Veränderungen dieses Regulationssystems kommt es bei endothelialen Dysfunktion, wie sie zum Beispiel Diabetes mellitus zugrunde liegen scheint. In mehreren Studien wurde bei diabetischen Tieren eine erhöhte Syntheserate und ein erhöhter Plasmaspiegel von NO nachgewiesen, sowie eine vermehrte Ausscheidung von Nitrit  $\text{NO}_2^-$  und Nitrat  $\text{NO}_3^-$  im Urin. Trotz dieser Beobachtung scheint doch eine verminderte Ansprechbarkeit auf NO vorhanden zu sein. Eine Möglichkeit wäre eine Entkopplung der NO-Syntheserate von der cGMP-Produktion und der intrazellulären Signaltransduktion mit vermehrtem Abbau, verminderter Ansprechbarkeit und mit vermehrter Produktion von antagonistisch wirkenden Mediatoren wie Endothelin-1. So spielt NO und die Verminderung der Sensitivität dafür möglicherweise bei der diabetischen Neph-

ropathie eine Rolle (Bank und Aynedjian, 1993; Pflüger, Osswald und Knox; 1999b).

#### **4. d) Verminderter renaler Perfusionsdruck/Hypotonie und Adenosinwirkung**

Wie vorher schon angesprochen, kann die Niere unter physiologischen Bedingungen ihre Autoregulation der Organdurchblutung bei Blutdruckwerten zwischen 80–160 mmHg konstant halten. So kann eine konstante Organfunktion auch bei größeren Blutdruckschwankungen gewährleistet werden. Ein Zusammenhang zwischen Autoregulation und Blutdruckabhängigkeit der renalen Gefäßreaktion auf Änderung des Drucks konnte nachgewiesen werden (McKay, Kishimoto, 1969). Auch die Wirkung von Adenosin auf die Niere bei vermindertem renalen Perfusionsdruck macht hier keine Ausnahme. Messungen des glomerulären Kapillardrucks bei durch eine Aortenklemme verminderten Perfusionsdruck ergaben eine verminderte Sensibilität bzw. nahezu aufgehobene Wirkung für Adenosin-Einzelinjektionen (Matcau, 1987) und Adenosin-Dauerinfusionen (Haas und Osswald, 1981), trotz eines höheren Gewebegehaltes an Adenosin. Obwohl es, wie vorher schon angesprochen, zu einem Anstieg der Renin-Sekretion und einer verstärkten Aktivierung des RAS kam. Diese Aktivierung wird durch funktionelle Barorezeptoren im Vas afferens des Glomerulus getriggert.

Die Gabe von Indomethacin als Cyclooxygenase-Inhibitor kann eine vaso-konstriktive Potenz von Adenosin unter diesen Bedingungen wiederherstellen (Haas und Osswald, 1981).

#### **4. e) Akutes Nierenversagen**

Das akute Nierenversagen ist ein Syndrom, bei welchem die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) drastisch sinkt und die physiologischen Funktionen der Niere fast vollständig zum Erliegen kommen. Bei dem akuten Nierenversagen (ANV) unterscheidet man grob zwei Formen, die polyurische und eine oligourisch-anurische Form, die beide potentiell reversibel sind, obwohl letztere Form eine deutlich schlechtere Prognose hat. Als Ursachen liegen dem ANV, die unter-

schiedlichsten prä-, postrenalen und renalen pathophysiologischen Vorgänge zugrunde. Durch die eingangs geschilderte physiologische Funktion von Adenosin als vasokonstriktiver Mediator an der Niere wurde auch auf eine Beteiligung von Adenosin in der Pathophysiologie des akuten Nierenversagens geschlossen (Churchill und Bidani, 1982; Bohle et al., 1990), da sowohl eine renale Ischämie, als auch nephrotoxische Substanzen durch einen die ATP-Synthese übersteigenden ATP-Verbrauch zu einem gesunkenem Phosphorylationspotential führen. Dauert dieser Zustand über einen längeren Zeitraum an, so kann es neben der Schädigung der Nierenzellen auch zu einem akuten Nierenversagen kommen. Wie eingangs schon ausführlich erwähnt, führt ein die ATP-Produktion übersteigender Verbrauch zu einer vermehrten Dephosphorylierung von AMP zu Adenosin und auch zu einer vermehrten Freisetzung von Adenosin. Letztere nimmt besonders auch unter ischämischen Bedingungen bei sinkender Sauerstoffspannung im Nierenmark und am distalen Tubulus zu (Beach et al., 1991). Eine Folge der gestiegenen Konzentration an freiem Adenosin im Gewebe ist die Vasokonstriktion am Vas afferens, mit einer Abnahme der GFR. Hinzu kommt, daß durch ein verminderten ATP-Angebot die Elektrolytreabsorption stagniert und durch die erhöhte Natrium-Konzentration an der Macula densa das TGF aktiviert wird, d. h. die Vasokonstriktion wird dadurch weiter unterhalten. Daraus resultiert ein weiterer Abfall der GFR. In Abhängigkeit der Sensitivität der glatten Muskulatur in der Niere für Adenosin kann dieser Mechanismus mehr oder weniger verstärkt werden und in einen *Circulus vitiosus* enden, bei dem eine persistierende Vasokonstriktion in ein akutes Nierenversagen münden kann. Neben einer Ischämie konnten auch für weitere Ursachen eines ANV die Adenosin-bedingte Vasokonstriktion verantwortlich gemacht werden, so z.B. Röntgen-Kontrastmittel (Arend et al., 1987), Myoglobinnurie (Bidani et al., 1987), Glycerol (Bidani et al., 1983), Cisplatin (Heidemann et al., 1989) und weitere.

Hält eine Funktionsstörung dieser Art länger als 30–60 Minuten an, so kann es zu einer schweren Schädigung der Tubuluszellen mit deren Desintegration kommen, die in einer tubulären Obstruktion mündet. Eine chronische, länger als 24 Stunden andauernde tubuläre Obstruktion bewirkt eine anhaltende präglo-

meruläre Vasokonstriktion (Arendshorst et al., 1975). Wobei man auch eine Sensibilisierung um den Faktor 100 des Vas afferens für Adenosin beobachten konnte (Recker et al., 1985). Die tubuläre Obstruktion kann so auch zu einem Erliegen der glomerulären Filtration führen, wie sie beim oligourischen-anurischen Nierenversagen zu beobachten ist.

In weiteren Studien konnte die Beobachtung gemacht werden, daß verschiedene weitere Faktoren nicht nur mit einer höheren Inzidenz für ein akutes Nierenversagen einhergehen, sondern auch für ein schwereres Ausmaß eines solchen verantwortlich sind. Die Ursache dafür ist zum Teil auch in einer Sensibilisierung gegenüber Adenosin zu sehen. Wie vorher beschrieben, konnten bei einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, nicht nur eine Zunahme der vaso-konstriktiven Potenz von Adenosin beobachtet werden, sondern sie ist auch als ein Risikofaktor für zunehmende Komplikationen bei einem ANV beschrieben (Brezis et al., 1990). Weitere Risikofaktoren für eine Zunahme der Schwere eines akuten Nierenversagens sind Inhibition der NO-Synthase (Agmon et al., 1994; Chintala et al., 1993) und Vorbehandlung mit Cyclooxygenase-Hemmstoffen (Agmon et al., 1994; Palmer et al., 1995), deren Einfluß auf die vasokonstriktive Potenz von Adenosin in dieser Arbeit zu untersuchen war.

Umgekehrt konnte auch durch andere Studien auf eine maßgebliche Beteiligung von Adenosin in der Pathophysiologie des akuten Nierenversagens geschlossen werden. So konnte durch unselektive und selektive Adenosin A1-Rezeptorantagonisten ein durch die oben angesprochenen Noxen ausgelöstes ANV verhindert oder abgemildert werden. Dieses konnte für Röntgen-Kontrastmittel (Bakris und Burnett, 1985; Erley et al., 1994), Myoglobinurie (Bidani et al., 1987), Glycerol (Bidani et al., 1983, Yates et al., 1987), Cisplatin (Heidemann et al., 1989) und ischämische Bedingungen (Osswald et al., 1979, Gouyon et al., 1988) nachgewiesen werden.

## I. 5. Studienziel

Gegenstand dieser Untersuchung ist den Einfluß lokaler Mediatoren auf die vaskuläre Antwort der Niere von Adenosin-Einzelinjektionen zu untersuchen. Ziel dieser Studie sind Einflüsse durch Perfusionsdruck und Inhibition der Prostaglandin-Synthese bzw. der NO-Synthese auf die Adenosinwirkung an der Rattenniere eingehender zu erforschen und Wechselwirkungen dieser Systeme zu erkennen.

So wird in dieser Studie die folgende Frage untersucht:

Kann L-Nitroarginin als NO-Synthasehemmer die verminderte vasokonstriktive Wirkung von Adenosin bei vermindertem Perfusionsdruck wiederherstellen?

Unter dieser Fragestellung sollen Dosis-Wirkungsbeziehungen von Adenosin-Einzelinjektionen in verschiedenen Gruppen mit normalem und vermindertem Perfusionsdruck und mit oder ohne Gabe von L-Nitroarginin und Indomethacin als COX-Hemmstoff aufgestellt werden und miteinander verglichen werden.

Die klinische Relevanz dieser Frage ist der vielfach belegte Zusammenhang zwischen endothelialer Fehlfunktion, für den unter anderem auch der Diabetes mellitus verantwortlich gemacht wird, chronischer Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika und dem akuten Nierenversagen. Das Risiko eines akuten Nierenversagens ist bei diesem Personenkreis deutlich erhöht. In dieser Studie sollen auch physiologischen und pathophysiologischen Grundlagen untersucht werden.

## **II. Materialien und Methoden**

### **II. 1. Versuchstiere**

#### **1. a) Tierhaltung**

Die Experimente wurden mit männlichen Münchner Wistar-Ratten durchgeführt. Die Tierhaltung war im Tierstall des Pharmakologischen Instituts unter folgenden Umweltbedingungen: Künstlicher Tag-/Nachtrhythmus im 12-Stundenwechsel, Raumtemperatur von 22,5° C und einer Luftfeuchtigkeit von ca. 60 g%/m<sup>3</sup>. Die Ratten lebten in kleinen Gruppen von 4–5 Tieren pro Käfig (Standardkäfig, Streu Weichholzfaser 3–4, Typ 99190200, Altromin, Lage/Lippe) und bekamen pelletierte Standardnahrung (Kleintiermischfutter, Altromin, Art.1320, Lage/Lippe) sowie freien Zugang zu Leitungswasser.

#### **1.b) Tiermodell**

Die Ratten wurden mit einem Gewicht von 250–280 g bestellt und zur Akklimatisierung mindestens eine Woche in den Tierställen des pharmakologischen Instituts gehalten. Eine medikamentöse oder sonstige Vorbehandlung erfolgte in dieser Zeit nicht.

Der Versuch wurde in sechs Gruppen zu je 5–6 Tieren durchgeführt. Die Gruppeneinteilung ergab sich zum einen durch die Medikamentengabe zur Modulation der Adenosinwirkung an der Niere. Es wurde entweder Indomethacin, L-Nitroarginin oder keines dieser beiden gegeben. Als weiterer Faktor der Modulation der Adenosinwirkung wurde die renale Perfusion durch eine Blalockklemme an der Aorta auf Blutdruckwerte um 65–70 mmHg gesenkt. Eine Kombination von vermindertem renalen Perfusionsdruck und den beiden Medikamenten bzw. ohne Medikamentengabe ergab die weiteren drei Versuchsgruppen.

#### **1.c) Narkose**

Die Narkose erfolgte mit Thiobutabarbital (Inactin®, Byk-Gulden, Konstanz), mit einer Dosis von 100–120 mg/kg Körpergewicht, die intraperitoneal injiziert wur-

de. Die Dosis wurde genau auf das Körpergewicht des Tieres abgestimmt. Dazu wurde das Körpergewicht am Versuchstag, des betreffenden Tieres auf einer Analogwaage (Mettler, Zürich Schweiz) bestimmt.

Nach intraperitonealer Injektion des Narkotikums setzte in der Regel nach 5–10 Minuten eine ausreichende Narkosetiefe ein, die durch erloschene Willkürmotorik auf Schmerzreize und erloschenen Cornealreflex überprüft wurde. War die Narkose nicht ausreichend tief, so wurde 10–20 mg/kg Körpergewicht des Narkotikums nachgegeben.

#### **1.d) Präparation**

Die narkotisierten Versuchstiere wurden in Rückenlage auf einen beheizbaren Präparationstisch (Effenberger, medizinisch-technischer Gerätebau, Pfaffing, Attel) gelegt.

Die Körpertemperatur wurde auf 37° C, mittels rektaler Sondenmessung gleichbleibend gehalten.

Die eigentliche Präparation begann mit einer Tracheotomie, zu deren Zweck nach einem ca. 2,5–3 cm langen medianen Halsschnitt, das Unterhautfettgewebe und die infrahyaline Muskulatur stumpf median durchtrennt und die Trachea freipräpariert wurde. Dann wurde die Trachea zwischen zwei Knorpelspangen vorsichtig eröffnet und ein ca. 4–5 cm langer Polyethylenkatheter (Innendurchmesser: 1,57 mm, Außendurchmesser: 2,08 mm, Labokron, Sinsheim) ca. 1 cm weit eingeführt und mit einem Faden mittels chirurgischem Knoten fixiert. Dieser Katheter diente als Tubus, durch den eine ausreichende und ungehinderte Respiration bei erhaltener Spontanatmung des Tieres in Narkose erhalten blieb.

Als nächster Schritt wurde die rechte Vena jugularis externa aus dem umliegenden Fett- und Bindegewebe freipräpariert und ca. 2 cm kranial des Einflusses in die Vena cava superior abgebunden. Die Vena jugularis wurde mit einer Gefäßschere inzidiert und ein dünner Polyethylenkatheter (0,28 mm Innendurchmesser und 0,61 mm Außendurchmesser, Labokron, Sinsheim) eingelegt und wieder mit einem Faden fixiert. Der eine Katheter war mit einer Perfusorspritze (50 ml, Firma B. Braun, Melsungen) und dem dazugehörigen Perfu-

sor (Secura, Firma B. Braun, Melsungen) verbunden. Diese Perfusorspritze war mit 0,85% NaCl-Lösung gefüllt und es wurde dem Tier je nach Gewicht 1 ml/100 g Körpergewicht/Stunde plus 1 ml NaCl-Lösung gegeben.

Danach wurde die linke Arteria carotis communis unter dem Musculus sternocleidomastoideus vorsichtig aufgesucht und stumpf freigelegt, unter Darstellung und Schonung des in unmittelbarer Nähe verlaufenden Nervus vagus. Die Arterie wurde nach kranial ligiert und nach kaudal mit einer Gefäßklemme vorübergehend abgeklemmt. Dann wurde ein Poyethylenkatheter (0,28 mm Innendurchmesser und 0,61 mm Außendurchmesser, Labokron, Sinsheim), nach Entfernung der Gefäßklemme über die Arterie in die Aorta abdominalis ca. 4–5 cm weit eingeführt, bis ca. 5–7 mm vor dem Abgang der Nierenarterie. Als Abmessungspunkt diente vorher die Länge der Inzisionsstelle an der Carotis bis kurz unter dem Processus xiphoideus des Sternums. Später wurde die Lage bei der Präparation der abdominalen Aorta und der Nierenarterie mit einer stumpfen Pinzette vorsichtig kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert. Dieser Katheter war an einen speziellen Dreivegehahn (Spezialanfertigung K. Stiehler, Pharmakologisches Institut, Tübingen) mit minimalem Totraumvolumen angeschlossen, über den später die Adenosin-Einzelinjektionen gegeben wurden. Nach der Fixation des Katheters mit einem Faden, wurde das Präparationsgebiet am Hals mit der Haut und ein bis zwei kutanen Nähten abgedeckt. Zusätzlich schützten mit physiologischer Kochsalzlösung getränkte Tupfer die Präparationsstelle vor dem Austrocknen.

Zweiter Präparationsort war die rechte Leistenregion, die durch einen ungefähr 2–3 cm langen horizontalen Schnitt eröffnet wurde. Das Unterhautfettgewebe wurde ebenfalls stumpf durchtrennt, um die unterliegende laterale Bauch- und mediale Beinmuskulatur darzustellen. Diese beiden Muskelgruppen wurden stumpf auseinander gedrängt, um Einblick auf die Gefäßbahn der Leistenregion, mit von innen nach außen gesehen Vena, Arteria und Nervus femoralis zu bekommen. Die Arterie wurde vorsichtig von den beiden anderen Strukturen stumpf getrennt und nach distal mit einem Faden abgebunden und nach proximal mit einer Gefäßklemme zeitweise unterbunden. Dann wurde ein Katheter zur Blutdruckmessung in die Arterie eingelegt und eingebunden. Der Katheter

wurde aus einem Polyethylenschlauch (Innendurchmesser 4,0 mm, Außendurchmesser 6,0 mm, Labokron, Sinsheim) durch Erhitzen über einem Bunsenbrenner gezogen und anschließend abgetrennt. Zur Blutdruckmessung war das distale Ende des Katheters über einen Dreiwegehahn mit ein Druckabnehmer (BLRR, World Precision Instruments, Sarasota USA) verbunden. Dieser war mittels eines Verstärkers (Transbridge TBM4, World Precision Instruments, Sarasota USA) an einen Mehrkanalschreiber (Thermoprinter, WK-280 R, FMI, Egelsbach) angeschlossen, der während des ganzen Versuches den Blutdruck kontinuierlich aufzeichnete. Der Katheter zur Blutdruckmessung wurde mit heparinierter Kochsalzlösung (1250 I.E. Heparin pro 100 ml) gefüllt und protokollgemäß gespült. Nach erfolgter Präparation der Leistengegend wurde das Operationsgebiet mit Polymerfolie (Parafilm, American Can Company, Greenwich USA) abgedeckt.

Als nächste Präparation wurde ein suprapubischer Blasen Katheter eingeführt. Dazu wurde ein 1–1,5 cm langer, medianer Schnitt oberhalb der Symphyse gemacht, das Binde- und Fettgewebe, sowie die Muskeln unterhalb der Linea alba stumpf auseinander gedrängt. Die Blase wurde am oberen Pol inzidiert und ein Polyethylenkatheter eingelegt und fixiert, der nach oben beschriebenen Verfahren aus einem Polyethylenschlauch über dem Bunsenbrenner gezogen wurde, diesmal mit einer zusätzlichen kleinen, glockenförmigen Auftreibung an einem Ende, zur besseren Fixierung. Der so abgeleitete Urin wurde in einem Eppendorfgefäß (Eppendorf Save Lock 1,5 ml Reaktionsgefäß, Hamburg) gesammelt und später mit der Ausscheidung der präparierten Niere verglichen.

Schließlich wurde noch die linke Niere präpariert. Hierzu wurde das Versuchstier auf die rechte Seite gedreht. An der linken Flanke wurde ca. 1 cm kaudal des Rippenbogens parallel zu diesem ein 4–5 cm langer Schnitt durch die Haut gemacht, um die Cutis im subkutanen Fett- und Bindegewebe von der Bauchmuskulatur abzupräparieren und separat zu durchtrennen. Die Bauchdecke wurde angehoben, um die Bauchorgane nicht bei der Eröffnung der Bauchhöhle zu verletzen. Schließlich wurde die Bauchmuskulatur mit einem kleinen Schnitt durchtrennt. Mit zwei Klemmen, die kranial und kaudal, parallel zu dem Hautschnitt in die Bauchhöhle eingeführt wurden, wurde die Blutversorgung der

Bauchdecke unterbrochen. Dann wurde der Bauchdeckenschnitt entlang der Klemmen parallel zu dem Hautschnitt erweitert. Die Niere wurde in ihrer Loge freigelegt und stumpf von ihrem Fett- und Bindegewebe abpräpariert. Nachfolgend wurde die Niere mit größter Vorsicht in eine, am Präparationstisch befestigte Nierenschale gelegt und der Nierenhilus mit den Gefäßen vorsichtig in der dafür vorgesehenen Aussparung ausgerichtet und von dem verbliebenen Fettgewebe zur besseren Darstellung befreit. Der Ureter wurde möglichst langstreckig dargestellt und distal doppelt ligiert, um später zwischen den Ligaturen durchtrennt zu werden. Schließlich wurde der Ureter inzidiert und ein Polyethylenkatheter (0,28 mm Innendurchmesser und 0,61 mm Außendurchmesser, Labokron, Sinsheim) eingeführt und mit einem Faden fixiert. Der hier abgeleitete Urin wurde wiederum in einem Eppendorfgefäß (Eppendorf Save Lock 1,5 ml Reaktionsgefäß, Hamburg) gesammelt.

Nach der Nierenpräparation wurde, wie vorher schon beschrieben, der Sitz des Katheters in der Aorta abdominalis kontrolliert und die abdominale Aorta vorsichtig und möglichst ohne Verletzung ihrer thorakolumbalen Abgänge aus dem umgebenden Gewebe auf einer Strecke von ca. 0,8–1 cm herauspräpariert. Dann wurde um die Aorta eine Blalockklemme (Spezialanfertigung Osswald) gelegt und in offenem Zustand an einer Metallhalterung fixiert. Die Klemme befand sich kurz unterhalb des Endes des in der Aorta einliegenden Katheters.

Die Arteria renalis wurde nun vorsichtig von der Vene getrennt und beiseite geschoben, um einen Flußmeßkopf (Carolina Medical Incorporated, King, North Carolina/USA) anzulegen, mit dem Innendurchmesser von 0,8 mm. Der Flußmeßkopf wurde dann in einer ebenfalls am Präparationstisch angebrachten Halterung befestigt und an der Arterie zur Messung des renalen Blutflusses ausgerichtet. Der Flußmeßkopf war an dem entsprechenden Meßgerät (Carolina Medical Incorporated, King, North Carolina/USA) angeschlossen und konnte neben der Blutdruckkurve auf dem Mehrkanalschreiber kontinuierlich aufgezeichnet werden.

Nach beendeter Präparation wurde die Niere mit in physiologischer Kochsalzlösung getränkten Tupfern bedeckt, um sie vor dem Austrocknen zu schützen. Aus dem gleichen Grund und zum Schutz vor zu großem Flüssigkeitsverlust

wurde der Bauchraum mit einer Polymerfolie (s. o.) unter Aussparung der Nierenschalenhalterung und des Flußmeßkopfes abgedeckt.

Die Präparationszeit betrug im Schnitt ca. eineinviertel Stunden.

## **II. 2. Experimentablauf**

### **2. A) Tiergruppen**

Die Aufteilung der Tiere erfolgte anhand der Versuchsbedingungen in sechs Gruppen. Die vorher bestimmten Bedingungen waren normaler und durch eine Blalockklemme verminderter Blutdruck, bzw. dementsprechende Änderung der Nierenperfusion und mit oder ohne vorherige Medikamentengabe. Unter diesen unterschiedlichen Voraussetzungen wurden die entsprechenden Gruppen zur Untersuchung der Reaktion der Niere auf Adenosin-Einzelinjektionen zusammengestellt.

*Gruppe 1: Kontrollgruppe mit alleinigen Adenosineinzelinjektionen (n = 6).*

Nach abgeschlossener Präparation und einer Äquilibrationsphase von 40–60 Minuten erfolgten die Adenosin-Einzelinjektionen in die Aorta abdominalis. Es wurden jeweils 30 µl Adenosinlösung in Konzentrationen von 0,01–100 mmol injiziert. Jede Injektion mit einer definierten Konzentration wurde einmal wiederholt und bei größeren Schwankungen ein weiteres Mal. Zwischen den einzelnen Adenosin-Konzentrationen wurde der Katheter mit physiologischer Kochsalzlösung gespült und eine 3–5 Minuten dauernde Pause gemacht. Während des gesamten Versuchsablaufs wurden Blutdruck, renaler Blutfluß und die Urinproduktion gemessen. Die Versuchsdauer betrug ca. 45 Minuten und wurde in drei jeweils 15-minütige Perioden eingeteilt, zwischen denen Blut zur Hämatokritbestimmung abgenommen wurde und die Eppendorfgefäße zur Bestimmung der Urinproduktion gewechselt wurden. Die errechnete basale Nierendurchblutung pro Nierengewicht bezieht sich jeweils auf eine dieser drei Zeitperioden.

*Gruppe 2: Adenosineinzelinjektionen mit vermindertem Blutdruck (n=5).*

Versuchsordnung und -Ablauf war wie bei Gruppe 1, nur wurde der mittlere arterielle Blutdruck durch eine um die Aorta abdominalis gelegte Blalock-

Klemme auf konstante Werte zwischen 65–70 mmHg eingestellt. Nach der Präparation und einer verkürzten 10–20-minütigen Ruhephase wurde der Blutdruck in der unteren Körperpartie vermindert und eine weitere 20–30 Minuten dauernde Äquilibrationsphase angeschlossen, in der durch Feinjustierung an der Block-Klemme des MAP auf die vorher genannten Zielwerte nachgestellt wurde. Für eine ausreichende Äquilibration galten hier auch wieder die schon vorher beschriebenen Kriterien, wie konstante, ausreichende Urinproduktion, konstanter Blutdruck, der nicht mehr nachreguliert werden mußte, und konstante Nierendurchblutung. Anschließend wurde mit den Adenosin-Einzelinjektionen begonnen.

*Gruppe 3: Adenosineinzelinjektionen mit vorhergehender L-Nitroarginininfusion (n=6).*

In dieser Versuchsgruppe wurde nach Präparation der Tiere und kürzerer 10–15-minütiger Ruhephase, in der sich das Tier von dem Streß der Präparation erholen konnte, L-Nitroarginin injiziert. Es wurden 30 µl/kg Körpergewicht L-Nitroarginin in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung in einem Zeitraum von 15 Minuten langsam intravenös infundiert. Durch die fehlende vasodilatorische Wirkung von NO konnte ein generalisierter Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks (siehe Kurve 3 im Anhang) beobachtet werden, der mit leichter Zeitverzögerung mit dem Infusionsbeginn (Zeitpunkt I in Kurve 3) einsetzte. Der Blutdruckanstieg setzt sich auch über das Ende (Zeitpunkt II in Kurve 3) der Infusion fort. Zeitgleich mit der Wirkung auf den systemischen Blutdruck setzte auch die L-Nitroarginin-Wirkung an der Niere ein, die mit einem Abfall des RBF symptomatisch wurde. Für das Äquilibrium gelten wieder die bekannten Kriterien, so daß abgewartet wurde, bis sich der MAP auf einen konstanten Wert eingependelt hatte, bevor man mit den Adenosin-Einzelinjektionen fortfahren konnte.

*Gruppe 4: Adenosineinzelinjektionen mit L-Nitroarginininfusion und vermindertem Blutdruck (n=5).*

In dieser Gruppe erfolgte die Vorbehandlung mit L-Nitroarginin wie in Gruppe 3. Vor der letzten Äquilibrationsphase wurde der mittlere arterielle Blutdruck aber

in der bei Gruppe 2 beschriebenen Art wieder auf Werte zwischen 65–70 mmHg gesenkt. Dann schloß sich die letzte Äquilibrationsphase und die Adenosin-Einzelinjektionen an.

*Gruppe 5: Adenosineinzelinjektionen mit Vorbehandlung mit Indomethacin (n=6).*

Nach der Standardpräparations- und Ruhephase wurden in dieser Versuchsgruppe die Tiere mit 10 mg/kg Körpergewicht Indomethacin vorbehandelt. Indomethacin wurde in 1 ml Phosphatpuffer gelöst und über 5 Minuten langsam intravenös infundiert. Nach der Äquilibrationsphase konnte mit den Einzelinjektionen mit Adenosin begonnen werden.

*Gruppe 6: Adenosineinzelinjektionen mit Indomethacin und vermindertem Blutdruck (n=5).*

Der Versuchsablauf entsprach in wesentlichen Teilen den Gruppen 2 und 4. Im Unterschied zu Gruppe 4 wurde hier, wie in Gruppe 5 beschrieben, mit Indomethacin vorbehandelt und anschließend nach einer kurzen Ruhepause wie in Gruppe 2 und 4 mit der Verminderung des mittleren arteriellen Blutdrucks fortgeföhren. Nach einer Äquilibrationsphase mit den vorher beschriebenen Äquilibrationskriterien konnte auch hier mit den Adenosin-Einzelinjektionen begonnen werden.

## **2.b) Versuchsprotokoll**

Der Versuch begann mit der Narkoseeinleitung, mittels intraperitonealer Injektion von Inactin in einer Konzentration von 100 mg/kg Körpergewicht.

Nach der Präparation begann eine Äquilibrationsphase von 40–60 Minuten Dauer. Schon nach dem Einlegen des Venenkatheters wurde dem Versuchstier physiologische Kochsalzlösung (0,85% NaCl-Lösung) infundiert. Die venös infundierte Menge entsprach anfänglich 1 ml/h pro 100 g Körpergewicht. Im weiteren Verlauf wurde von dieser Menge 1 ml/h abgezogen, da über den aortalen Katheter 1 ml/h heparinisierte Kochsalzlösung infundiert wurde, um den Katheter offen zu halten. So blieb die infundierte Gesamtmenge konstant.

Dafür, daß das Tier sich im Äquilibrium befand, galten folgende Kriterien, die gleichzeitig für den Beginn des Versuches standen: konstanter arterieller Mittel- druck, in Gruppen 1, 3 und 5 über 80 mmHg und in Gruppe 2, 4 und 6 keine größeren Schwankungen des arteriellen Mitteldrucks, sowie konstante Urinpro- duktion, die in 15minütigen Abständen gemessen wurde.

Anschließend wurde, je nach Versuchsgruppe, L-Nitroarginin, Indomethacin oder nur eine äquivalente Menge an 0,85%iger NaCl-Lösung infundiert. Nach weiteren 30–35 Minuten und konstanten Vitalparametern des Versuchstieres konnte mit den Adenosin-Einzelinjektionen in aufsteigender Konzentration von 0,01 mmol bis 100 mmol mit einer 30 µl Mikroinjektionsspritze begonnen wer- den. Vor den Adenosin-Gaben wurden noch zweimal 30 µl physiologische Kochsalzlösungsbolus gegeben um Injektionsartefakte und injektionsbedingte Blutdruckschwankungen auszuschließen.

Jede Adenosin-Konzentration wurde zwei Mal wiederholt. Zwischen den einzel- nen Konzentrationen wurde eine Regenerationspause von 2–4 Minuten ein- gehalten, nachdem der Katheter mit 0,85%iger Kochsalzlösung gespült worden war, um Verunreinigungen zu vermeiden.

## **2.c) Verwendete Pharmaka und Lösungen**

### *Physiologische Kochsalzlösung als Dauerinfusion*

Als Basisinfusion diente eine vor dem Versuch hergestellte physiologische Kochsalzlösung. Die Infusionslösung setzt sich aus bidestilliertem Wasser und NaCl (NaCl reinst, Merck, Darmstadt) in einer Gewichtskonzentration von 0,85% zusammen.

### *Indomethacin*

Indomethacin (Indomethacin, Lot. PTA-197, MSD Sharp & Dohme GmbH, Mün- chen) wurde bei den Versuchen in einer Konzentration von 10 mg/kg Körper- gewicht in 1 ml Phosphatpuffer (Anfertigung W. Behr, Pharmakologisches Insti- tut, Tübingen) gelöst und über 5 Minuten langsam intravenös injiziert. Der Phos- phatpuffer war 0,1 molar und bestand aus  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  und  $\text{H}_2\text{O}$  im molaren Ver- hältnis 10:1. Der pH-Wert dieser Lösung wurde auf 8,0 eingestellt.

### *N- $\omega$ -Nitro-L-Arginin*

Zur Blockade der NO-Synthase wurde N- $\omega$ -Nitro-L-Arginin (N- $\omega$ -Nitro-L-Arginin, Lot. 129F-0237, Sigma, St. Louis MO/USA) in einer Konzentration von 30  $\mu$ mol/kg Körpergewicht intravenös gegeben. Die Substanz wurde in 0,85% NaCl-Lösung aufgelöst und in einem Zeitraum von 15 Minuten langsam intravenös injiziert, um einen zu schnellen Blutdruckanstieg und ein mögliches Herzversagen zu vermeiden.

### *Inactin®*

Die Narkose wurde mit einer intraperitonealen Injektion von Thiobutabarbital (Inactin®, Byk-Gulden, Konstanz) in einer Konzentration von 80 mg/kg Körpergewicht, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung, eingeleitet. Wenn die Narkose nicht ausreichend tief war, wurde eine weitere Injektion von Inactin mit 20 mg/kg Körpergewicht gegeben.

### *Adenosin*

Adenosin (Adenosin, Serva, Feinbiochemica GmbH & Co., Heidelberg) wurde zur Herstellung einer Verdünnungsreihe in physiologischer Kochsalzlösung als Stammlösung mit einer Konzentration von 3,33 mmol hergestellt und die Reihe in aufsteigender Konzentration pipettiert, so daß man im weiteren Versuchsverlauf mit einer Injektion von 30  $\mu$ l der Lösung die Menge zwischen 0,01 und 100 nmol Adenosin applizieren konnte.

## **II. 3. Meßgrößen**

### **3.a) Arterieller Blutdruck**

Wie vorher schon beschrieben, wurde der arterielle Blutdruck über einen Polyethylenkatheter in der A. femoralis gemessen. Der Katheter war an einen Druckabnehmer angeschlossen, über den die Meßwerte von einem Schreiber kontinuierlich aufgezeichnet wurden.

### **3.b) Renaler Blutfluß**

Der an die A. renalis gelegte Flußmeßkopf wurde mit einer Messeinheit verbunden, über die der renale Blutfluß (RBF  $\alpha$ ) kontinuierlich von dem Schreiber aufgezeichnet wurde.

Das Prinzip dieser Meßmethode basiert auf der elektromagnetischen Eigenschaft von Teilchen mit einer elektrischen Ladung, die in einem Magnetfeld bewegt werden. Ein magnetisches Feld induziert hier bei durch dies Feld bewegten, elektrisch geladenen Teilchen eine Spannung. Die Spannung verhält sich dabei proportional zu der Geschwindigkeit der Teilchen. Wenn ein definierter Gefäßdurchmesser vorgegeben ist, so ist die induzierte Spannung proportional zu dem Flußvolumen und gibt die Flußrate wieder. Deren Einheit ist also Volumen pro Zeiteinheit.

Das magnetische Feld wird durch einen im Flußmesskopf enthaltenem Elektromagneten erzeugt. Dadurch wird im Bereich des Meßkopfes ein homogenes elektromagnetisches Feld an dem Gefäß aufgebaut. Die im Blut enthaltene Ionen und ionisierten Proteine, sowie die geladenen Oberflächen der korpuskulären Bestandteile erzeugen, bewegt durch das magnetische Feld, eine elektrische Spannung. Wichtig für die exakte Messung ist auch der Hämatokritwert als Maß der korpuskulären Blutbestandteile.

Diese Methode ist nur im geringen Maße durch Gefäßbewegung, Blutviskosität und Temperatur beeinflusst. Größeren Einfluß können, da die durch das fließende Blut induzierte Spannung sehr klein ist, zum Beispiel elektrische Geräte oder nicht ausreichend isolierte Stromkabel in der Nähe haben, die durch Interferenz die Messung beeinflussen. Durch internes Abgleichen des Gerätes, wird versucht diese Störeinflüsse zu minimieren. Deshalb wird die gemessene Spannung am abgeklemmten Gefäß initial auf 0 abgeglichen. Ein weiterer Einflußparameter ist, wie oben genannt der Hämatokritwert, der bei der Eichung des Gerätes und beim Abgleichen mit einbezogen werden muß. Zusätzlich ist eine korrekte Anlage des Flußmeßkopfes senkrecht zur Längs- und zu der Querachse des Gefäßlumens für die Genauigkeit und Richtigkeit der Ergebnisse unerlässlich. Andernfalls würden realer Gefäßdurchmesser und die Schnittfläche des

Magnetfeldes durch das Gefäß voneinander abweichen und die Ergebnisse verfälschen.

Vor Beginn der Versuchsreihe wurde zur Kontrolle und genauen Eichung des Gerätes eine explantierte Rattenarterie (in diesem Fall eine A. carotis) mit Spenderblut mit bekanntem Hämatokrit und bekannter, durch einen Perfusor variierten Flußgeschwindigkeit perfundiert und das Gerät darauf abgeglichen.

Der renale Blutfluß wurde nach dem oben beschriebenen Prinzip von dem Flußmesskopf (Carolina Medical Incorporated, King, North Carolina/USA) in ml/min gemessen und durch einen Mehrkanalschreiber kontinuierlich aufgezeichnet.

### **3.c) Herzfrequenz**

Die Herzfrequenz wurde durch die kontinuierliche Aufzeichnung der Blutdruckkurve ermittelt, wobei der Papiervorschub auf 50 mm/sec gestellt wurde. Der so gewonnene Ausdruck zeigte den Druckverlauf der einzelnen Herzaktionen. Die einzelnen Herzaktionen wurden in einem Zeitraum von 20 Sekunden gezählt und auf eine Minute hoch gerechnet. Anschließend wurden die Werte im Rahmen der Meßungenauigkeit auf 5 Schläge/sec gerundet.

## **II.4. Abgeleitete Größen**

### **4.a) Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)**

Für den systolischen (systol.) bzw. diastolischen (diastol.) Blutdrucks (BD) wurde für jede Sammelperiode der Mittelwert graphisch aus dem Schreiberprotokoll ermittelt und der MAP nach folgender Formel berechnet:

$$\text{MAP} = \text{diastol. BD} + (\text{systol. BD} - \text{diastol. BD}) / 3$$

### **4.b) Renaler Blutfluß pro 1 Gramm Nierengewicht**

Die durch das vorher beschriebene Verfahren gewonnenen Meßergebnisse werden pro Gramm Nierengewicht umgerechnet, dazu wurde die linke Niere nach dem Versuch entfernt, von umgebenden und hilären Binde- und Fettgewebe befreit, abgetrocknet und gewogen:

$RBF = RBF_{\alpha} \text{ (ml/min)} * 1/\text{Nierengewicht (g)}$  [RBF] = ml/min/Nierengewicht in g  
(Entsprechend ist  $RBF_{\alpha}$  der renale Blutfluß vor Umrechnung auf das Nierengewicht)

#### **4.c) Renaler Plasmafluß**

Wie vorher beschrieben, wurde aus dem Blutdruckmeßkatheter Blut in ein Hämatokritröhrchen (Mikrohämatokritröhrchen, Brand, Wertheim) abgenommen und der Katheter wieder mit heparinisierter Kochsalzlösung gespült. Nach dem Zentrifugieren konnte man den Hämatokritwert ablesen und zur Berechnung des renalen Plasmaflusses heranziehen.

Der renale Plasmafluß (RPF) berechnet sich folgendermaßen:

$$RPF = RBF * (1 - \text{Hämatokrit}) \quad [RPF] = \text{ml/min/1g}$$

#### **II.5. Statistische Analyse**

Die Daten wurden als Mittelwerte  $\pm$  SEM und Standardabweichung dargestellt und die verschiedenen Gruppen mit ungepaartem Student-t-Test miteinander verglichen. Die Mittelwerte des RBF-Abfalls ergaben sich als individuelle Mittelwerte jedes einzelnen Tieres, bei dem pro Dosis 3 Messungen gemacht wurden. Aus diesen Mittelwerten wurden dann die Mittelwerte der einzelnen Gruppen ermittelt. Dem Versuch wurde die Gruppe 1, ohne medikamentöse Vorbehandlung und ohne verminderten Blutdruck, als Nullhypothese zugrunde gelegt und mit den Gruppen 3, 5 und gleiches bei den Gruppen mit vermindertem renalen Perfusionsdruck gegenüber Gruppe 2 gemacht. Separat dazu wurden die Daten der Gruppe 1 mit der Gruppe 2 verglichen. Ferner wurde ein Vergleich innerhalb der Gruppen einer medikamentöser Behandlung mit jeweils normalem und vermindertem RPP gemacht.

## **III. Ergebnisse**

### **III. 1. Erläuterung und Darstellung**

In den vorhergehenden Kapiteln wurde die Versuchsanordnung und Durchführung beschrieben. Die Gruppen werden jeweils paarweise mit normalem oder reduzierten Blutdruck miteinander verglichen und zusätzlich die unterschiedlichen medikamentösen Einflüsse auf die Meßparameter und die Adenosinwirkung innerhalb der Gruppen mit nicht vermindertem oder vermindertem Blutdruck verglichen, wobei die nicht mit Medikamenten behandelten Gruppen 1 und 2 als Bezugs- und Vergleichsgruppe dienen. Die Wirkung von Blutdruckreduktion durch die abdominelle Aortenklamme und NO bzw. Indomethacin auf den Systemkreislauf und die renale Durchblutung wird gesondert betrachtet.

Alle Untersuchungsergebnisse beziehen sich, soweit sie direkt die Niere betreffen, immer auf die linke Niere. Im Anhang (siehe Abbildungen 8- 13) werden die Eichkurven für die RBF und MAP-Messung und Adenosin-Einzelinjektionen der Gruppen mit Konzentrationen von jeweils 1 und 10 nmol und die Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen der zwischen Adenosin-Dosis und dem Abfall der renalen Durchblutung bei Adenosin-Einzelinjektionen und tabellarisch die Meßergebnisse aufgeführt.

Bei der Zusammensetzung der Gruppen wurde auf Homogenität innerhalb und der Gruppen untereinander geachtet. So sind Alter, Körpergröße, Gewicht, Nierengewicht und der Hämatokrit der Gruppen miteinander gut vergleichbar.

### **III. 2. Reaktionen auf Adenosin-Injektionen und Injektionsartefakte**

Um Injektionsartefakte ausschließen zu können, wurde bei jedem Versuchstier vor den Adenosin-Einzelinjektionen eine äquivalente Menge an physiologischer Kochsalzlösung injiziert. Als Reaktion auf die Injektion zeigte sich in der Aufzeichnung des Blutdrucks ein geringer Druckanstieg, der nur während der Injektionszeit anhielt und sich als scharfgipfelige Zacke in der Schreiberaufzeichnung darstellte. Gleichzeitig stieg auch die Nierendurchblutung kurzfristig an und kehrte nach der Injektion ebenso wie der Blutdruck auf seinen Ausgangs-

wert zurück. Darüber hinaus konnte man keine über die Injektionszeit hinaus andauernde Veränderungen an den gemessenen Parametern beobachten.

Bei den Adenosin-Einzelinjektionen konnte man zwei verschiedene konzentrationsabhängige Reaktionen beobachten. Je nach Gruppe wurde bei kleineren bis mittleren Konzentrationen ein signifikanter, im Kurvenverlauf parabolischer Blutdruckanstieg beobachtet, der spiegelbildlich zu dem Abfall des renalen Blutflusses verhielt. Da die renale Durchblutung zwischen 18 und 25% des Herzminutenvolumens in Ruhe beträgt, macht sich bei einer kurzzeitigen Minderperfusion der Nieren die Volumenzunahme im Restkreislauf des Körpers als Anstieg des Blutdrucks bemerkbar. Diese Beobachtung ist also eine indirekte Folge der Adenosinwirkung an der Niere.

Bei höheren bis sehr hohen Konzentrationen kam es zu einer direkten Wirkung des Adenosins an der Gefäßmuskulatur des großen Kreislaufs mit einem systemischen Blutdruckabfall, der je nach Konzentration bis zu mehreren Sekunden anhalten konnte (siehe Abbildung 10 Kurve B im Anhang). Dieser Blutdruckabfall (Markierung 2 in Kurve B) setzte mit geringer Zeitverzögerung später ein, als der Abfall des renalen Blutflusses (Markierung 1 in Kurve B). Das Maximum der Adenosinwirkung an der Niere lag vor dem Blutdruck-Minimum, so daß sie nicht miteinander interferierten. In den folgenden Sekunden verlief der Anstieg der Nierendurchblutung langsam parallel zu dem Blutdruckanstieg. Dieser langsame Anstieg ist wohl zum einen durch die hohe wirksame Adenosinkonzentration in der Niere, als auch zum anderen durch den temporär verminderten Blutdruck zu erklären, der Einfluß auf die Nierendurchblutung hat.

### **Gruppe 1**

Wirkung von Adenosin auf die renale Hämodynamik, ohne die Wirkung modulierende Einflüsse (n = 6).

Diese Gruppe dient auch als Referenzgruppe für die weiteren Versuche und zur Erstellung einer Dosis-Wirkungsbeziehung für Adenosin-Einzelinjektionen.

### *Körpergewicht, Nierengewicht, Nierengewicht pro Körpergewicht und Hämatokrit*

Die erste Gruppe ist mit Tieren, deren durchschnittliches Körpergewicht 279,67 g mit einer Standardabweichung von  $\pm 17,01$  betrug, homogen zusammengesetzt. Die linke Niere wog im Schnitt  $1,07 \pm 0,12$  g, was ein Verhältnis Nierengewicht pro 100 g Körpergewicht  $0,0038 \pm 0,0002$  ergibt. Als Hämatokritwert konnte  $0,45 (\pm 0,01)$  im Durchschnitt bestimmt werden. Der Hämatokritwert konnte während der Versuchsreihe konstant gehalten werden.

### *Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) und Herzfrequenz (HF):*

Der mittlere arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz unterlagen während des Experimentes keinen größeren Schwankungen und sind als physiologische Normalwerte für Ratten dieser Größe und dieses Alters anzusehen. Bei Adenosin-Injektionen von 3–5 nmol konnte man eine indirekte Wirkung von Adenosin durch kurzfristigen Blutdruckanstieg beobachten. Systemische Wirkungen der Adenosin-Einzelinjektionen traten ab einer Konzentration von durchschnittlich 30 nmol mit einem Blutdruckabfall und mit einem reaktiven Anstieg der Herzfrequenz von mehreren Sekunden Dauer auf. Danach kehrten beide wieder auf ihre vorherigen Ausgangswerte zurück. Der gemessene mittlere arterielle Druck betrug über den Beobachtungszeitraum 91,72 mmHg mit einer Standardabweichung von  $\pm 2,95$  mmHg. Die Herzfrequenz hatte bei einem Mittelwert von 370 Schlägen pro Minute eine Standardabweichung von  $\pm 7,42$ , was im Rahmen der Meßgenauigkeit mit den gegebenen Meßmethoden liegt und durch physiologische Schwankungen bei konstantem Blutdruck gut erklärbar ist.

Tabelle 1 MAP und Herzfrequenz, jeweils mit Standardabweichung (SD).

	Periode 1	Periode 2	Periode 3	Mittelwerte	Einheit
MAP	91,67	91,33	92,17	91,72	mmHg
SD	2,73	3,33	2,79	2,95	mmHg
HF	370,83	371,67	369,17	370,56	1/min
SD	7,37	7,53	7,36	7,42	1/min

*Renaler Blutfluß (RBF), renaler Plasmafluß RPF) und RBF pro Nierengewicht, RPF pro Nierengewicht*

Die basale Nierendurchblutung wurde mit der vorher schon beschriebenen Methode gemessen. Aus dem basalen renalen Blutfluß konnte man durch Umrechnung auf ein Gramm Nierengewicht den RBF/NG, und den RPF bzw. den RPF/NG errechnen. Die Nierendurchblutung wurde möglichst konstant gehalten, um für die Adenosin-Injektionen immer gleiche Bedingungen zu haben. Erreicht wurde dieses durch einen konstanten Blutdruck und eine konstante Infusionsmenge, die ungefähr dem Verlust entsprach. Schwankungen des RBF, bzw. des RBF pro Nierengewicht ergaben sich also nur gewollt durch die Adenosin-Einzelinjektionen oder durch die Verminderung des Blutdrucks, durch die Blalock-Klemme an der abdominellen Aorta oder die medikamentöse Vorbehandlung.

Die verhältnismäßig große Standardabweichung wird durch die individuelle Nierendurchblutung erklärt, die von Faktoren wie Blutdruck und Nierengröße abhängig ist. Bezogen auf das individuelle Nierengewicht der Tiere zeigt sich die Gruppe 1, wie man dem Schaubild entnehmen kann, konstant über die Meßperioden in der Nierendurchblutung pro Nierengewicht, ohne signifikante Schwankungen zwischen den einzelnen Versuchstieren.

Tabelle 2 Renaler Blutfluß und Plasmafluß mit Standardabweichung.

	RBF	RBF/NG	RPF	RPF/NG	Einheit
MW	4,13	3,86	2,26	2,11	ml/min
SD	0,47	0,02	0,29	0,04	ml/min

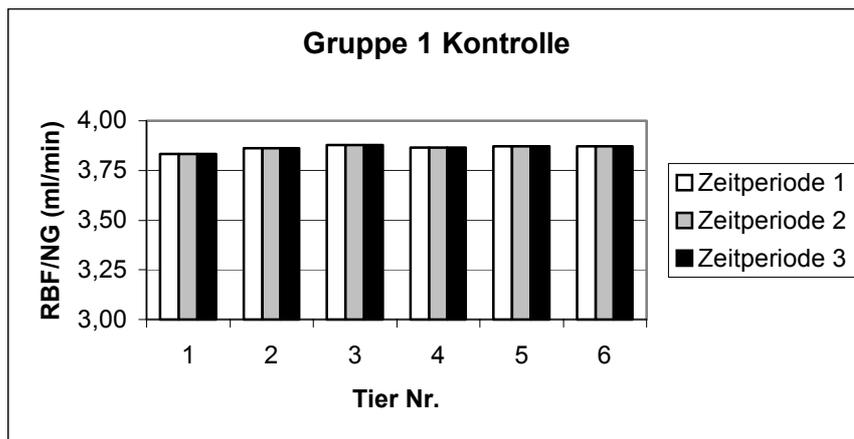


Schaubild 2 Renaler Blutfluß pro Nierengewicht im Verlauf des Versuchs. Der Mittelwert des RBF/NG ist 3,86; die Standardabweichung beträgt  $\pm 0,02$ .

*Dosis-Wirkungsbeziehung der Adenosin-Einzelinjektionen (siehe Anhang, Schaubild 8):*

Die  $ED_{50}$  beträgt in dieser Gruppe 1,6 nmol.

Tabelle 3 Prozentuale Abnahme des RBF/NG bei Adenosin-Einzelinjektionen (nmol) bei Ratten der Gruppe 1 (n = 5–6).

Dosis	0,01	0,1	0,3	0,5	1
MW	0,00	11,50	14,40	19,41	24,84
SD	0,00	0,48	0,74	0,73	0,87
SEM	0	0,20	0,37	0,36	0,35

Dosis	3	5	10	50	10
MW	33,40	37,69	44,37	53,10	55,21
SD	0,93	0,60	0,51	0,73	1,11
SEM	0,47	0,24	0,29	0,37	0,64

## Gruppe 2

Wirkung von Adenosin auf die renale Hämodynamik, ohne die Wirkung modulierende Einflüsse mit verminderter renaler Perfusion (n = 5).

Diese Gruppe wurde als Vergleichsgruppe mit verminderter renaler Perfusion benutzt. Der Blutdruck wird mit einer Blalockklemme ca. 5mm oberhalb der Arteria renalis auf einen Zielbereich von ca. 65–70 mmHg vermindert und so die Nierenperfusion eingeschränkt.

*Körpergewicht, Nierengewicht, Nierengewicht pro Körpergewicht und Hämatokrit:*

In der zweiten Gruppe konnte eine ähnlich homogene Zusammensetzung in Bezug auf die genannten Parameter beobachtet werden, mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 278,20 g und mit einer Standardabweichung von  $\pm 12,83$  g. Auch das Nierengewicht der linken Niere unterscheidet sich nicht signifikant von dem der Vorgruppe und beträgt im Schnitt  $1,06 \pm 0,08$  g, was hier einem Verhältnis von Nierengewicht pro 100g Körpergewicht  $0,0038 \pm 0,0001$  ergibt. Der Hämatokritwert lag bei einem Mittelwert von 0,46 bei einer Standardabweichung von  $\pm 0,01$ . Er wurde wie vorher durch den Flüssigkeitsverlust ausgleichende Infusionen konstant gehalten.

*Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) und Herzfrequenz (HF).*

Durch die Abklemmung der Aorta abdominalis wird der Blutdruck auf ca. 72 % des Ausgangsdrucks der Gruppe 1 vermindert. Gleichzeitig steigt die Herzfrequenz von durchschnittlich 370 Schlägen pro Minute auf knapp 385 pro Minute, was einer Steigerung um 5 % entspricht. Auch hier ist die Standardabweichung mit  $\pm 5,12$  im Rahmen der Meßgenauigkeit.

Ein reaktiver Blutdruckanstieg auf die verminderte Nierendurchblutung konnten hier bei 0,5–1 nmol gemessen werden. Systemische Nebenwirkungen der Adenosin-Injektionen ergaben sich in dieser Gruppe bei fast zehnfach niedrigeren Konzentration von 3–5 nmol im Vergleich zur Vorgruppe.

Tabelle 4 MAP und Herzfrequenz mit Standardabweichung.

	Periode 1	Periode 2	Periode 3	Mittelwerte	Einheit
MAP	66,4	65,8	66,4	66,20	mmHg
SD	1,73	1,41	1,14	1,43	mmHg
HF	384	384	383	383,67	1/min
SD	5,48	4,18	5,7	5,12	1/min

*Renaler Blutfluß (RBF), renaler Plasmafluß RPF) und RBF pro Nierengewicht, RPF pro Nierengewicht*

Durch die Verminderung des Blutdrucks ergab sich dadurch folgerichtig auch eine verminderte renale Durchblutung. Wie in der ersten Gruppe erkennt man auch in dieser Gruppe eine relativ große Schwankungsbreite zwischen den Tie-

ren bei renalem Blut- und Plasmafluß. Zur besseren Vergleichbarkeit werden deshalb nur die auf das Nierengewicht bezogenen Durchblutungswerte der Niere herangezogen. So erkennt man hier wie vorher konstante Bedingungen der basalen Nierendurchblutung pro Gramm Nierengewicht. Der RBF/NG sank dabei im Vergleich mit der Vorgruppe auf durchschnittlich 68 % des Vergleichswertes aus Gruppe 1, von  $3,86 \pm 0,02$  ml/min auf  $2,64 \pm 0,02$  ab.

Tabelle 5 Renaler Blutfluß und renaler Plasmafluß mit Standardabweichung.

	RBF (ml/min)	RBF/NG (ml/min/g)	RPF (ml/min)	RPF/NG (ml/min/g)
MW	2,80	2,64	1,52	1,43
SD	0,18	0,03	0,10	0,02

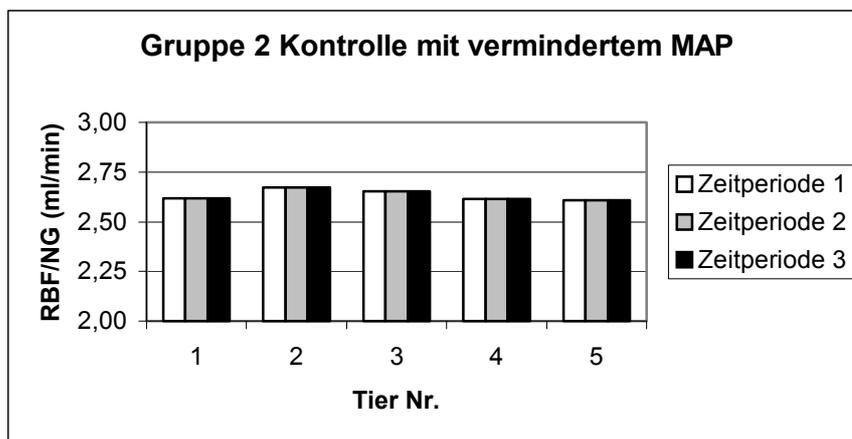


Schaubild 3 RBF/NG im Versuchsverlauf. Der Mittelwert beträgt 2,64 und die Standardabweichung  $\pm 0,03$ .

*Dosis-Wirkungsbeziehung der Adenosin-Einzelinjektionen (siehe Anhang, Schaubild 9):*

Die Konzentration mit der halbmaximalen Wirkung beträgt 5,1 nmol, wenn man die Dosis-Wirkungs-Kurve auf ein ähnliches Maximum extrapoliert wie in Gruppe 1. Verglichen mit der Kontrollgruppe ohne Aortenkonstriktion ist die  $ED_{50}$  um das 3,1fache gesteigert.

Tabelle 6 Prozentuale Abnahme des RBF/NG bei Adenosin-Einzelinjektionen (nmol) bei Tieren der Gruppe 2 (n = 4–5).

Dosis	0,01	0,1	0,3	0,5	1
MW	0,00	6,41	8,79	12,53	16,79
SD	0,00	0,70	0,40	0,71	0,50
SEM	0,00	0,31	0,18	0,32	0,23

Dosis	3	5	10	50	100
MW	25,45	29,66	35,99	44,31	48,22
SD	0,52	0,81	0,86	1,39	1,31
SEM	0,23	0,36	0,38	0,62	0,76

### Gruppe 3

Wirkung von Adenosin-Einzelinjektionen mit L-Nitroarginin-Vorbehandlung (NO-Synthase-Inhibition) (n = 6).

*Körpergewicht, Nierengewicht, Nierengewicht pro Körpergewicht und Hämatokrit*

In dieser Gruppe ist das mittlere Körpergewicht 282,00g  $\pm$ 23,72, das durchschnittliche Gewicht der linken Niere 1,12g  $\pm$ 0,11. Daraus ergibt sich ein Nierengewicht/100g Körpergewicht von 0,0040  $\pm$ 0,0002. Der mittlere Hämatokritwert wurde während der Versuchszeit mit 0,45 bei einer Standardabweichung von  $\pm$ 0,01 bestimmt.

*Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) und Herzfrequenz (HF):*

Durch die Kurzinfusion von L-Nitroarginin wird eine Steigerung des MAP und eine gleichzeitige Senkung des RBF ausgelöst (Beschreibung siehe auch Einleitung und Kurve 3 im Anhang). Bei dieser Versuchsreihe mußte sehr darauf geachtet werden, daß die Versuchszeiten den vorgegebenen Rahmen nicht überschritten, da ansonsten ein Wirkungsverlust des L-Nitroarginins eine Stunde nach Injektion mit langsamen Absinken des systemischen Blutdrucks, allerdings ohne Anstieg der renalen Durchblutung, beobachtet wurde.

Durch die Suppression der NO-Synthase mit L-Nitroarginin, steigt der mittlere arterielle Blutdruck auf 124,8–126,2 mmHg an, mit einer Standardabweichung von  $\pm$ 2,48–3,37 mmHg. Entsprechend ist die prozentuale Abweichung 1,9–2,6 %. Im Verlauf des Versuchs sinkt zwar der MAP von 126,17 mmHg auf

durchschnittlich 124,80 mmHg ab, was einem Absinken um ca. 1,2 % entspricht, das aber innerhalb der Standardabweichung liegt. Mit Gruppe 1 verglichen steigt also der mittlere arterielle Blutdruck um 36–37,5 % an. Die Herzfrequenz sinkt reaktiv nach Injektion des L-Nitroarginins auf durchschnittlich 350 Schläge pro Minute ab. Die Standardabweichung liegt hier zwischen  $\pm 4,47$  und  $\pm 6,06$ . Verglichen zu der Gruppe 1 ist das eine Minderung um 5,4 %.

In dieser Gruppe konnte man ab einer Konzentration von ca. 0,5 nmol einen Blutdruckanstieg während der Adenosinwirkung an der Niere und systemische Nebenwirkungen des Adenosins bei einer Konzentration von 3 nmol im Schnitt beobachten. Verglichen mit Gruppe 1 sind dies gut zehnfach niedrigere Konzentrationen.

Tabelle 7 MAP und HF mit Standardabweichung.

	Periode 1	Periode 2	Periode 3	Mittelwerte	Einheit
MAP	126,17	125,50	124,80	125,15	mmHg
SD	2,48	3,27	3,37	3,04	mmHg
HF	350,00	349,17	351,67	350,28	1/min
SD	4,47	5,85	6,06	5,46	1/min

*Renaler Blutfluß (RBF), renaler Plasmafluß RPF) und RBF pro Nierengewicht, RPF pro Nierengewicht*

Trotz des Blutdruckanstiegs wurde in dieser Gruppe ein Abfall des RBF/NG auf rund 74 % der RBF ohne medikamentöse Vorbehandlung mit L-Nitroarginin beobachtet verglichen mit Gruppe 1. Die mittlere Nierendurchblutung pro Nierengewicht wurde wie Schaubild 4 zu entnehmen, hier mit 2,86 ml/min  $\pm 0,03$  gemessen.

Die Schwankungsbreite der RBF und RPF wird, wie oben schon angesprochen, erklärt. Umgerechnet auf das Nierengewicht zeigt sich auch hier eine Nierendurchblutung pro Nierengewicht mit sehr kleiner Standardabweichung.

Tabelle 8 Renaler Blutfluß und Plasmafluß mit Standardabweichung.

	RBF (ml/min)	RBF/NG (ml/min/g)	RPF (ml/min)	RPF/NG (ml/min/g)
MW	3,18	2,86	1,75	1,57
SD	0,29	0,03	0,17	0,02

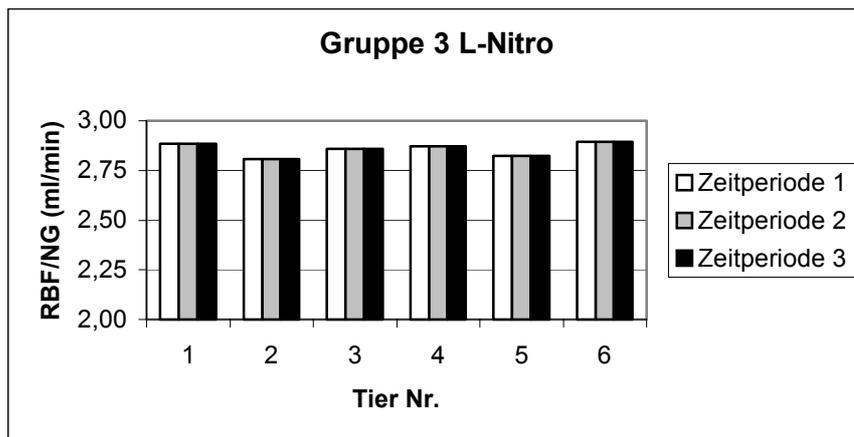


Schaubild 4 RBF/NG im Versuchsverlauf Der Mittelwert ist 2,86 und Standardabweichung  $\pm 0,03$ .

*Dosis-Wirkungsbeziehung der Adenosin-Einzelinjektionen (siehe Anhang, Schaubild 8):*

Die Konzentration der halbmaximalen Wirkung,  $ED_{50}$  beträgt in dieser Gruppe 0,14 nmol. Gegenüber Gruppe 1 bedeutet das eine Verringerung der  $ED_{50}$  auf ein Zehntel des Vergleichswertes.

Tabelle 9 Prozentuale Abnahme des RBF/NG bei Adenosin-Einzelinjektionen (nmol) bei Tieren der Gruppe 3 (n = 5–6).

Dosis	0,01	0,03	0,05	0,1	0,3	0,5
MW	12,81	17,25	21,71	27,75	34,05	39,32
SD	0,66	0,58	0,65	1,09	0,68	1,35
SEM	0,27	0,23	0,27	0,45	0,28	0,55

Dosis	1	3	5	10	30	50
MW	42,96	49,52	52,66	55,27	57,25	57,92
SD	0,77	1,29	0,91	0,95	0,71	0,76
SEM	0,32	0,53	0,37	0,39	0,29	0,31

## Gruppe 4

Wirkung von Adenosin-Einzelinjektionen mit L-Nitroarginin-Vorbehandlung (NO-Synthase-Inhibition) und verminderter renaler Perfusion (n = 6).

*Körpergewicht, Nierengewicht, Nierengewicht pro Körpergewicht und Hämatokrit*

Das durchschnittliche Körpergewicht ist in dieser Gruppe höher als in den vorherigen, mit 290,61 g und einer Standardabweichung von  $\pm 18,92$  g. Das Nie-

rengewicht ist ebenfalls mit 1,21 g ( $\pm 0,09$ ) etwas höher als in den Gruppen 1-3. Das Nierengewicht der linken Niere pro 100 g differiert mit 0,0041 ( $\pm 0,0001$ ) nicht wesentlich von dem der vorherigen Gruppen. Auch der Hämatokrit ist hier vergleichbar zu den anderen Gruppen, sein Wert beträgt 0,46 ( $\pm 0,01$ ).

*Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) und Herzfrequenz (HF):*

Wie in Gruppe 2 wurde hier auch der Blutdruck durch die Blalock-Klemme auf Werte zwischen 65 und 70 mmHg eingestellt. Der MAP war während des Versuchsablaufs auf Mittelwerte von 66,5–66,83 mmHg mit einer Standardabweichung von  $\pm 0,98$ –1,38 mmHg vermindert. Ausgehend von den Blutdruckwerten in Gruppe 3 wurde der Blutdruck in dieser Gruppe auf 52,5–53,5 % des Ausgangswertes abgesenkt. Die Herzfrequenz war mit im Schnitt 369,45 Schlägen pro Minute und einer Standardabweichung von  $\pm 7,89$ /min um 5,5 % höher als in Gruppe 3. Diese Beobachtung entspricht auch dem Anstieg der Herzfrequenz bei Gruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 1.

Der als indirekt durch Adenosin erklärte Blutdruckanstieg ergab sich in dieser Gruppe bei 0,05 nmol und so um einen Faktor zehn niedrigere Konzentrationen als bei Gruppe 2. Blutdruckabfall und ein reaktiver Anstieg der Herzfrequenz als systemische Nebenwirkungen der Adenosin-Einzelinjektionen traten hier bei einer Konzentration von 1 nmol auf, also bei einer gut fünffach niedrigeren Konzentration wie in der Vergleichsgruppe 2.

Tabelle 10 MAP und Herzfrequenz mit Standardabweichung.

	Periode 1	Periode 2	Periode 3	Mittelwerte	Einheit
MAP	66,50	66,83	66,50	66,61	MmHg
SD	1,38	0,98	1,05	1,14	MmHg
HF	369,17	369,17	370	369,45	1/min
SD	7,36	7,36	8,94	7,89	1/min

*Renaler Blutfluß (RBF), renaler Plasmafluß RPF) und RBF pro Nierengewicht, RPF pro Nierengewicht*

Im Vergleich zu Gruppe 3 fiel dabei der RBF/NG von 2,86 ml/min ( $\pm 0,03$ ) um 0,83 ml/min auf 2,03 ml/min ab, was einer Reduktion auf 71 % entspricht. Verglichen mit Gruppe 2 sinkt der renale Blutfluß um 23 % ab.

Tabelle 11 Renaler Blutfluß und Plasmafluß mit Standardabweichung.

	RBF (ml/min)	RBF/NG (ml/min/g)	RPF (ml/min)	RPF/NG (ml/min/g)
MW	2,45	2,03	1,33	1,10
SD	0,22	0,03	0,10	0,01

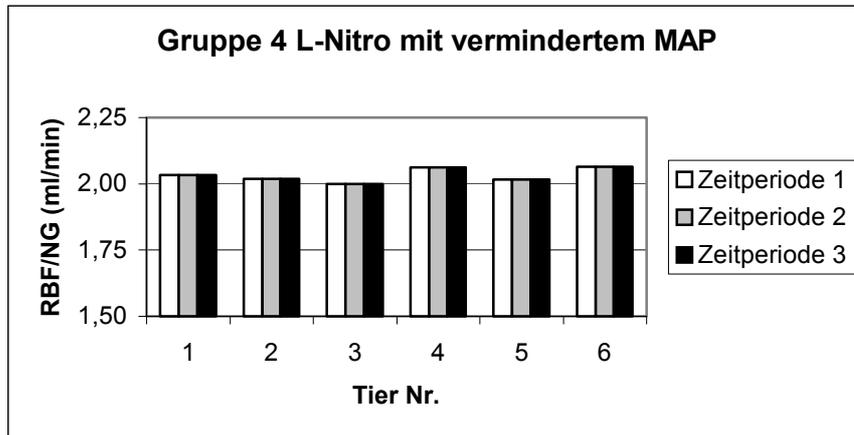


Schaubild 5 RBF/NG im Versuchsverlauf mit Mittelwert von 2,03 und die Standardabweichung ist hier  $\pm 0,03$ .

*Dosis-Wirkungsbeziehung der Adenosin-Einzelinjektionen (siehe Anhang, Schaubild 9):*

Die ED<sub>50</sub> dieser Gruppe ist mit 0,36 nmol um einen Faktor 2,6 gegenüber Gruppe 3 gesteigert und gegenüber Gruppe 2 um den Faktor 14 kleiner.

Tabelle 12 Prozentuale Abnahme des RBF/NG bei Adenosin-Einzelinjektionen (in nmol) bei Ratten der Gruppe 4 (n = 5–6).

Dosis	0,01	0,03	0,05	0,1	0,3	0,5
MW	10,60	13,29	16,28	21,82	28,15	31,62
SD	1,02	0,82	1,15	1,26	1,15	1,04
SEM	0,42	0,33	0,47	0,51	0,47	0,42

Dosis	1	3	5	10	30	50
MW	38,07	44,89	48,27	51,08	53,18	54,73
SD	0,64	1,09	0,87	1,19	1,10	0,86
SEM	0,26	0,44	0,35	0,49	0,49	0,39

## Gruppe 5

Wirkung von Adenosin-Einzelinjektionen mit Indomethacin-Vorbehandlung

(n = 6)

*Körpergewicht, Nierengewicht, Nierengewicht pro Körpergewicht und Hämatokrit*

Wie in der Vorgruppe ist das durchschnittliche Körpergewicht gegenüber den ersten drei Gruppen erhöht und beträgt 288,67 g bei einer Standardabweichung von  $\pm 18,54$  g. Das mittlere Nierengewicht der linken Niere ist 1,14 g ( $\pm 0,06$ ). Aus diesen Daten ergibt sich ein mit den Vorgruppen vergleichbares Nierengewicht pro 100 g Körpergewicht von 0,0039 ( $\pm 0,0001$ ). Während der Versuche wurde ein durchschnittlicher Hämatokritwert von 0,47 ( $\pm 0,01$ ) gemessen, der sich im Verlaufe des Experiments im Mittel konstant verhielt.

*Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) und Herzfrequenz (HF):*

Die Vorbehandlung mit Indomethacin ändert den mittleren Blutdruck im Vergleich zu Gruppe 1 nicht. Der MAP beträgt 92,83–93,50 mmHg mit der Standardabweichung  $\pm 2,14$ – $2,45$  mmHg, was einer durchschnittlichen Abweichung von 2,4 % entspricht. Im Vergleich zu Gruppe 1 ergibt sich eine Abweichung von 1,2 % was innerhalb der Standardabweichung liegt. Auch die Herzfrequenz ändert sich im Vergleich zu Gruppe 1 nicht signifikant. Die mittlere Herzfrequenz beträgt 374,17 Schläge pro Minute mit einer Standardabweichung von  $\pm 6,38$ /min.

Die direkten und indirekten Nebenwirkungen der Adenosin-Einzelinjektionen traten in dieser Versuchsreihe verglichen mit Gruppe 1 bei zehnfach niedrigeren Adenosin-Konzentrationen auf, was von den Reaktionen her mit Gruppe 3 vergleichbar ist. Die während der Adenosinwirkung andauernden Blutdrucksteigerung trat hier bei Konzentrationen von 0,5 nmol auf und die direkte, systemische Adenosinwirkung bei einer Adenosin-Konzentration von 3 nmol.

Tabelle 13 MAP und Herzfrequenz mit Standardabweichung.

	Periode 1	Periode 2	Periode 3	Mittelwerte	Einheit
MAP	93,17	93,50	92,83	93,17	MmHg
SD	2,23	2,45	2,14	2,27	MmHg
HF	374,17	374,17	374,17	374,17	1/min
SD	6,65	6,65	5,85	6,61	1/min

*Renaler Blutfluß (RBF), renaler Plasmafluß RPF) und RBF pro Nierengewicht, RPF pro Nierengewicht*

Im Vergleich zu Gruppe 1 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Blutdruck, der Nierendurchblutung oder der Herzfrequenz. Die mittlere Nierendurchblutung pro Nierengewicht liegt hier im Durchschnitt bei 3,76 ml/min pro 1 Gramm Nierengewicht. Verglichen mit Gruppe 1 entspricht das 98 % des RBF/NG dieser Gruppe und liegt damit innerhalb der Signifikanzgrenzen, und es ist kein signifikanter Unterschied des RBF zwischen diesen Gruppen zu erkennen.

Tabelle 14 Renaler Blutfluß und Plasmafluß mit Standardabweichung.

	RBF (ml/min)	RBF/NG (ml/min/g)	RPF (ml/min)	RPF/NG (ml/min/g)
MW	4,28	3,76	2,26	1,98
SD	0,23	0,02	0,15	0,02

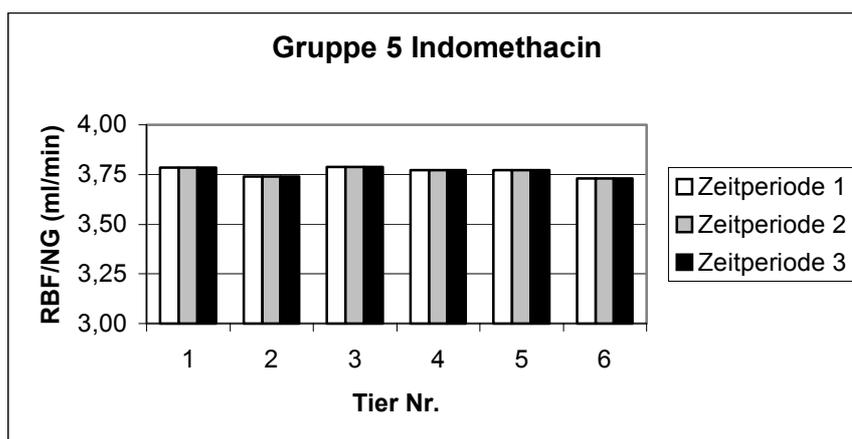


Schaubild 6 RBF/NG im Versuchsverlauf. Der Mittelwert beträgt hier 3,76 und die mit einer Standardabweichung von  $\pm 0,02$ .

*Dosis-Wirkungsbeziehung der Adenosin-Einzelinjektionen (siehe Anhang, Schaubild 8):*

Die Konzentration der halbmaximalen Wirkung ist in dieser Gruppe 0,35 nmol. Gegenüber der Kontrollgruppe 1 ergibt sich eine Linksverschiebung um den Faktor 4,5.

Tabelle 15 Prozentuale Abnahme des RBF/NG bei Adenosin-Einzelinjektionen in nmol bei Versuchstieren der Gruppe 5 (n = 5–6).

Dosis	0,01	0,03	0,05	0,1	0,3	0,5
MW	11,96	13,14	15,73	19,22	24,91	31,22
SD	0,50	0,47	0,51	0,77	0,75	0,82
SEM	0,22	0,21	0,23	0,34	0,33	0,37

Dosis	1	3	5	10	30
MW	37,57	46,97	51,72	54,60	56,07
SD	0,66	0,90	0,65	0,18	0,31
SEM	0,29	0,40	0,37	0,10	0,22

## **Gruppe 6**

Wirkung von Adenosin-Einzelinjektionen mit Indomethacin-Vorbehandlung und verminderter renaler Perfusion (n = 5)

*Körpergewicht, Nierengewicht, Nierengewicht pro Körpergewicht und Hämatokrit*

Die letzte Gruppe hat wie Gruppe 4 und 5 ein ähnlich hohes Durchschnittsgewicht von 292,20g ( $\pm 12,64$ ) und ein Nierengewicht im Mittel von 1,14g ( $\pm 0,05$ ). Wie auch schon in der Vorgruppe berechnet sich ein Nierengewicht pro 100g Körpergewicht von 0,0039 und eine Standardabweichung von  $\pm 0,0001$ . Der Hämatokrit wurde mit konstant 0,47 ( $\pm 0,01$ ) während der Versuche gemessen.

*Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) und Herzfrequenz (HF):*

Der mittlere arterielle Blutdruck wurde, wie vorher schon, abgesenkt und betrug hier im Durchschnitt 66,40 mmHg mit einer gemittelten Standardabweichung von  $\pm 1,29$  mmHg. Wie in Gruppe 2 und 4 zu beobachten war, kam es auch in dieser Gruppe zu einem reaktivem Anstieg der Herzfrequenz um 3,5 % auf durchschnittlich 385/min verglichen mit der Gruppe 5. Ähnlich wie bei den

Gruppen 1 und 5 kann man hier bei einem Vergleich dieser Werte mit denen der Gruppe 2, auch davon ausgehen, daß die Indomethacin-Gabe keinerlei, innerhalb der Standardabweichung signifikante Auswirkung auf den Blutdruck und die Herzfrequenz hat.

Ähnlich wie in Gruppe 4 beobachtete man hier auch Veränderungen des Blutdrucks bei niedrigeren Adenosin-Konzentrationen verglichen mit Gruppe 2. Die als indirekt beschriebene Wirkung mit Blutdruckanstieg trat bei 0,05–0,1 nmol auf und der durch Adenosin ausgelöste systemische Blutdruckabfall bei 1 nmol injiziertem Adenosin auf.

Tabelle 16 MAP und Herzfrequenz mit Standardabweichung

	Periode 1	Periode 2	Periode 3	Mittelwerte	Einheit
MAP	66,4	66,6	66,2	66,40	mmHg
SD	1,52	1,52	0,84	1,29	mmHg
HF	385	384	384	384,33	1/min
SD	6,12	6,52	5,48	6,04	1/min

*Renaler Blutfluß (RBF), renaler Plasmafluß RPF) und RBF pro Nierengewicht, RPF pro Nierengewicht*

Auch hier ergab sich wie vorher im Vergleich zwischen Gruppe 1 und 5 in Hinsicht auf Herzfrequenz, MAP und RBF/NG keine signifikanten Unterschiede im Vergleich mit Gruppe 1. Der RBF/NG ist verglichen mit Gruppe 2 um 2% höher, was aber innerhalb des Signifikanzniveaus von  $\pm$  der doppelten Standardabweichung liegt. Bei einem Vergleich mit Gruppe 5 kann man einen ähnlich hohen Abfall des RBF/NG erkennen wie zwischen Gruppe 1 und 2. Hier fällt der RBF/NG auf gut 71 % des Vergleichswertes der Gruppe 5 ab.

Tabelle 17 Renaler Blutfluß und Plasmafluß mit Standardabweichung.

	RBF (ml/min)	RBF/NG (ml/min/g)	RPF (ml/min)	RPF/NG (ml/min/g)
MW	3,06	2,69	1,62	1,42
SD	0,15	0,03	0,08	0,02

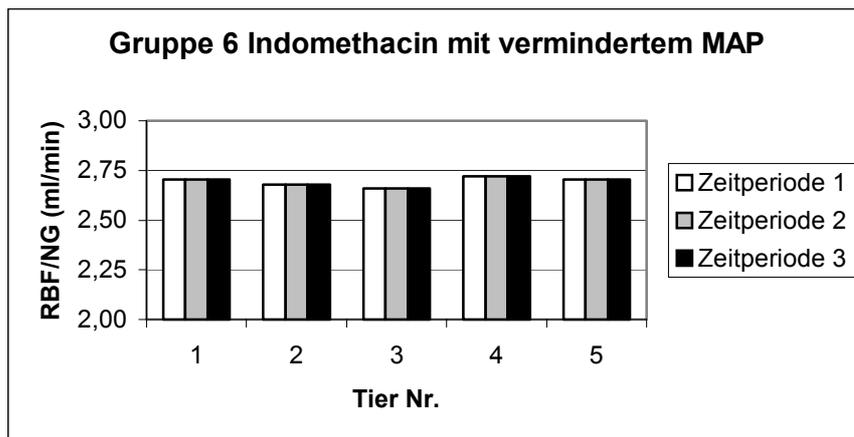


Schaubild 7 RBF/NG im Versuchsverlauf. Der Mittelwert ist hier 2,69 und die Standardabweichung beträgt  $\pm 0,03$ .

*Dosis-Wirkungsbeziehung der Adenosin-Einzelinjektionen (siehe Anhang, Schaubild 9):*

Die  $ED_{50}$  ist hier 1,1 nmol und so 3,1fach größer als in Gruppe 5. Verglichen mit Gruppe 2 beträgt die  $ED_{50}$  nur ein Fünftel.

Tabelle 18 Prozentuale Abnahme des RBF/NG bei Adenosin-Einzelinjektionen (nmol) bei Ratten der Gruppe 6 (n = 4–5).

Dosis	0,01	0,03	0,05	0,1	0,3	0,5
MW	6,85	8,82	11,11	13,06	17,63	22,21
SD	0,43	0,76	0,61	0,61	0,69	0,51
SEM	0,19	0,34	0,27	0,27	0,31	0,23

Dosis	1	3	5	10	30
MW	28,72	37,80	43,53	48,77	51,63
SD	1,02	0,84	0,99	0,82	0,09
SEM	0,46	0,38	0,57	0,37	0,04

## IV. Diskussion

Diese Studie soll zum Verständnis der Physiologie der Nierendurchblutung durch Modulation der Adenosin-bedingten Vasokonstriktion beitragen. Einzelne Aspekte dieser Untersuchungen wurden bereits untersucht, wie z. B. die Rolle von NO in der Adenosin-vermittelten Vasokonstriktion bei diabetischen und nichtdiabetischen Ratten (Pflüger, Osswald und Knox, 1999b) oder der Einfluß von uretraler Obstruktion und Konstriktion der Aorta auf die vasokonstriktive Potenz von Adenosin-Einzelinjektionen (Matcau, 1987) sowie auf den Adenosin-induzierten Abfall des glomerulären Kapillardrucks der Niere (Haas und Osswald, 1981). In der letztgenannten Studie konnte auch eine Wiederherstellung der vasokonstriktiven Potenz von Adenosin-Dauerinfusionen bei vermindertem Perfusionsdruck durch die Gabe Hemmstoffen der Prostaglandinsynthese beobachtet werden. Eine vergleichende Studie mit einer Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Adenosin-Dosis und Abfall der renalen Durchblutung bei Adenosin-Einzelinjektionen bei Ratten wurde jedoch bisher nicht erstellt.

Die bisher bekannten Fakten konnten in vorliegender Studie bestätigt werden. So konnte noch einmal gezeigt werden, daß verminderte renale Perfusion mit einem Mitteldruck von 65–70 mmHg die Niere auf Adenosin-Einzelinjektionen unempfindlicher macht, und daß die Inhibition der Prostaglandinsynthese durch den Cyclooxygenase-Hemmstoff Indomethacin auch eine Wiederherstellung der Sensibilität gegenüber einer Adenosin-Einzelinjektionen bewirken kann. Ferner konnte in Analogie zur Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Indomethacin gezeigt werden, daß auch eine Hemmung der NO-Synthese mit L-Nitroarginin zu einer gesteigerten Empfindlichkeit der Niere gegenüber Adenosin-Einzelinjektionen führt.

Die ursprüngliche Fragestellung ist: Kann die verminderte vasokonstriktive Potenz von Adenosin bei verminderter renaler Perfusion durch die Hemmung der NO-Synthese wieder hergestellt werden und wenn ja, in welchem Umfang?

Die Ergebnisse vorliegender Studie zeigen, daß es durch die Gabe von L-Nitroarginin wie auch bei Indomethacin zu einer Zunahme der Adenosinwirkung auch bei vermindertem renalen Perfusionsdruck kommt.

### *Zur Methode:*

Vergleicht man die in dieser Untersuchung gewonnenen Daten mit den bisher bekannten Ergebnissen, so erkennt man, daß der renale Blutfluß in den Kontrollgruppen und in den mit Indomethacin vorbehandelten Gruppen insgesamt niedrig und im untersten physiologischen Bereich ist. Als möglicher Grund dafür muß ein systematischer Fehler diskutiert werden, da keine Auswirkungen der Einzelergebnisse sich nicht auf eine größere Standardabweichung ausgewirkt haben. Als wahrscheinliche Ursachen hierfür könnten eine nicht ganz korrekte Anlage des Flußmeßkopfes, ein Gerätefehler oder ein zu kleiner Durchmesser des Flußmeßkopfes in Betracht kommen. Ersteres ist unwahrscheinlich, da die korrekte Lage auch von anderen Untersuchern geprüft wurde und mit genau demselben Flußmeßkopf und Meßsystem Ergebnisse gleicher Größenordnung erzielt werden konnten. Außerdem wurde die korrekte Anlage während des Versuchs immer wieder überprüft. Es ergaben sich auch keine größeren Schwankungen der Meßergebnisse während des Versuchsablaufs, die auf eine Lageänderung des Flußmeßkopfes zurückzuführen gewesen wären. Ebenso scheidet ein Gerätefehler aus, da andere Untersucher ihre Ergebnisse auch mit diesen Geräten gewinnen konnten, und da vor Versuchsbeginn eine Überprüfung durch Eichung stattgefunden hat (siehe Einleitung). Anders erscheint die Möglichkeit eines zu kleinen Durchmessers des Flußmeßkopfes, die hier am ehesten in Betracht kommen kann. Es traten zwar beim Anlegen des Meßkopfes keinerlei Probleme auf. Der Meßkopf ließ sich auch leicht auf dem Gefäß in Längsrichtung hin und her bewegen, so daß man davon ausgehen konnte, daß der Flußmeßkopf spannungsfrei an der Nierenarterie anlag. Wolmöglich könnten diese Kriterien auch durch die starke Dehnbarkeit der Nierenarterie über einen relativ kleinen Flußmeßkopf hinwegtäuschen. Im Nachhinein erscheint der Durchmesser mit 0,8 mm angesichts der Ergebnisse für die Größe der Tiere eher als zu klein gewählt.

Dem niedrigen renalen Blutfluß der hier zu Grunde liegenden Versuchsreihen steht eine Linksverschiebung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen der Kontrollgruppe den literatur-bekanntem Daten gegenüber (Pflüger et al., 1999a und 1999b; Pflüger, 1997 und Matcau, 1987), d.h. in den hier vorliegenden Ver-

suchsreihen wurden eine größere vasokonstriktive Potenz von Adenosin beobachtet.

Als mögliche Ursache dieser Beobachtungen kommt eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems in Betracht, ausgelöst durch eine hämodynamisch signifikante Stenosierung der Nierenarterie durch den relativ kleinen Flußmeßkopf, was auch mit der relativ niedrigen Nierendurchblutung vereinbar ist. Durch die 40–45 Minuten währende Äquilibrationszeit kann es zu einer ausreichenden Aktivierung des RAS und einer damit verbundenen Sensibilisierung der Niere für Adenosin gekommen sein, die durch einen eingangs schon beschriebenen Synergismus zwischen Adenosin und Angiotensin II (Spielman und Osswald, 1979; Weihprecht et al., 1994) in der vasokonstriktiven Wirkung am Vas afferens zustande kam. Bei einem Vergleich mit den Ergebnissen von Pflüger kann man auch eine Linksverschiebung der vorliegenden Dosis-Wirkungskurve der Kontrollgruppe und eine um ca. den Faktor zwei gesteigerte  $ED_{50}$  erkennen (Pflüger, 1997). Diese größere Sensibilität für Adenosin-Einzelinjektionen ist hier trotz der Katheterposition von 5–6 mm oberhalb des Nierenarterienabganges zu beobachten. Pflüger und Osswald konnten nach bisher unpublizierten Daten bei einer Position des aortalen Katheters mit 2–3 mm oberhalb des Abganges der Nierenarterie, ein Maximum der Adenosin-bedingten Vasokonstriktion an der Niere beobachten, woraus man schließen könnte, daß bei dieser Position die höchste an der Niere effektiv wirksame Adenosin-Konzentration und somit die größtmögliche Vasokonstriktion durch Adenosin erzielt werden kann. Die in dieser Versuchsreihe aufgrund der Blalock-Klemme höher gewählte Katheter-Position ließe eine geringere Adenosin-Empfindlichkeit erwarten. Im Gegensatz zu dieser theoretischen Überlegung konnte aber eine Steigerung der Adenosin-Empfindlichkeit beobachtet werden. Allerdings wurden die Messungen von Pflüger et al. ohne Blalock-Klemme durchgeführt. Einer weiteren Erklärungsmöglichkeit für die in der vorliegenden Versuchsreihe beobachtete Sensibilisierung der Adenosin-Empfindlichkeit lässt sich aus folgendem ableiten: Trotz der höheren Katheterlage, kann eine größere Verwirbelung des Adenosin-Injektats durch die Blalock-Klemme zu einer höheren wirksamen Adenosin-Konzentration an der Niere führen. Das führt zu der beschriebenen Linkver-

schiebung der hier gemessenen Dosis-Wirkungskurven mit größerer Sensibilität für Adenosin.

### **Wirkung der Adenosin-Einzelinjektionen bei normalem und vermindertem renalen Perfusionsdruck. Vergleich Gruppe 1 und Gruppe 2.**

Die in diesen Gruppen 1 und 2 aufgestellten Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen der injizierten Adenosin-Einzelinjektion und der Abnahme des renalen Blutflusses werden in der weiteren Diskussion als Vergleichsgruppen der mit L-Nitroarginin oder Indomethacin behandelten Gruppen zugrunde gelegt. Die Versuche in diesen beiden Gruppen konnten die bisher gewonnenen Daten bestätigen. So zeigt sich, wie erwartet, eine Rechtsverschiebung der Dosis-Wirkungskurve, d. h. Abnahme der vasokonstriktiven Adenosinwirkung bei vermindertem renalen Perfusionsdruck in Gruppe 2 im Vergleich mit Gruppe 1. Auch die Konzentration der halbmaximalen Wirkung die  $ED_{50}$  steigt von 1,6 nmol in Gruppe 1 um den Faktor 3,1 auf 5 nmol in Gruppe 2 (siehe Schaubild 8 und 9 im Anhang).

Dies war anhand des bisherigen Kenntnisstandes durch Versuche mit vermindertem renalen Perfusionsdruck durch aortale Konstriktion zu erwarten (Haas und Osswald, 1981; Matcau, 1987). Vergleicht man das Ausmaß der Aufhebung der Adenosinwirkung durch die Verminderung des renalen Perfusionsdruckes, so ist dieser deutlich geringer ausgefallen, als man es aus den Literaturdaten von Matcau kennt. So fand Matcau (1987) bei Versuchen an Hunden eine nahezu aufgehobene Wirkung von Adenosin-Einzelinjektionen bei vermindertem renalen Perfusionsdruck. Wobei dieser Autor den renalen Perfusionsdruck auf Werte zwischen 50–60 mmHg in seinen Versuchen gesenkt hat, was auch zu einer größeren Abnahme der vasokonstriktiven Potenz von Adenosin führte. Auch Haas und Osswald (1981) konnten keinen signifikanten Abfall des glomerulären Kapillardrucks bei aortaler Konstriktion durch eine Adenosin-Dauerinfusion erkennen. Legt man aber die schon vorher durch den Versuchsaufbau geschilderte Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems als weiteren modulierenden Faktor zugrunde, lässt sich offensichtlich die geringere

Abnahme der vasokonstriktiven Wirkung der Adenosin-Einzelinjektionen erklären.

Gegenüber den von Pflüger (1997) als Kontrollgruppe mit normalem renalen Perfusionsdruck erhobenen Daten kann hier eine Linksverschiebung bei der Kontrollgruppe 1 beschrieben werden. Auch dies ist wieder passend zu der eingangs erwähnten Annahme einer Aktivierung des RAS. Die  $ED_{50}$  ist mit 1,6 nmol fast um den Faktor 2 kleiner als bei den vergleichbaren Daten von Pflüger (1997), aber sowohl in der Charakteristik des Verlaufs und in der Steigung ist eine gute Übereinstimmung der Dosis-Wirkungskurven zu erkennen. Demgegenüber weisen die Dosis-Wirkungskurven aus den Gruppen 3 und 5, in Hinsicht ihrer charakteristischen Merkmale Steigung, Kurvenverlauf und Linksverschiebung, gegenüber der Kontrollgruppe bei Pflüger größere Unterschiede auf. Eine weitere Beobachtung, die hier gemacht wurde, ist, daß initial nach Senkung des renalen Perfusionsdrucks bei den Tieren der Versuchsgruppe 2 eine deutliche Abnahme des RBF zu erkennen war. Der RBF verzeichnete aber nach wenigen Minuten wieder einen leichten Anstieg, der sich nach 4–6 Minuten stabilisierte hatte. Gegenüber dem Ausgangswert ohne Aortenkonstriktion war der RBF deutlich abgeschwächt, gegenüber seinem Minimum direkt nach der Konstriktion war er aber leicht erholt. Als Ursachen dieser Reaktion kommt eine Aktivierung von vasodilatativen Metaboliten und Mediatoren in Betracht, die auch zu der beobachteten Abnahme der Adenosin-Empfindlichkeit in der Gruppe 2 führt. Verantwortlich für diese Abnahme der vasokonstriktiven Potenz der Adenosin-Einzelinjektionen sind unter anderem das Überwiegen der vasodilatierenden Mediatoren NO, Prostaglandin und Bradykinin gegenüber den vasokonstriktiven Einflüssen, als sogenannter Defense-Mechanismus gegen übersteigerte Vasokonstriktion.

Eine Abnahme des Perfusionsdrucks auf 65–70 mmHg ist mit einer Abnahme des glomerulären Filtrationsdrucks verbunden. Das führt theoretisch zu einer Abnahme der NaCl-Konzentration an der Macula densa und so unter anderem zu einer Aktivierung des NO-Synthase und zu einer Zunahme des vasodilatativen Einflusses von NO am Vas afferens und zu einer Maskierung der vasokonstriktiven Wirkung von Adenosin.

Die Abnahme der vasokonstriktiven Potenz von Adenosin bei vermindertem renalen Perfusionsdruck, wie von Matcau (1987) an Hunden und bei Haas (1981) bei Ratten beschrieben, konnte hier bestätigt werden.

### **Wirkung der Adenosin-Einzelinjektionen bei normaler und verminderter Nieren-Perfusion mit Vorbehandlung mit L-Nitroarginin.**

#### **Vergleich Gruppe 3 und Gruppe 4.**

Aus den vorliegenden Ergebnissen kann man sowohl eine Steigerung der vasokonstriktiven Potenz von Adenosin durch die Inhibition der NO-Synthase bei normalem, als auch bei vermindertem renalen Perfusionsdruck gegenüber den unbehandelten Vergleichsgruppen feststellen. Die Kurve der Dosis-Wirkungsbeziehung in Gruppe 3 ist deutlich gegenüber der Gruppe 1 nach links verschoben. Die  $ED_{50}$  in Gruppe 3 ist mit 0,14 nmol im Vergleich mit der Kontrollgruppe 1 um den Faktor 11 gesunken. Auch bei Vergleich der Gruppen 2 und 4 mit vermindertem renalen Perfusionsdruck ist eine deutliche Zunahme der Empfindlichkeit für Adenosin-Einzelinjektionen der L-Nitroarginin behandelten Tiergruppe zu beobachten. Hier ist die  $ED_{50}$  um fast den Faktor 14 von 5 nmol in Gruppe 2 auf 0,36 nmol bei Gruppe 4 gefallen. Durch die Verminderung des renalen Perfusionsdruckes in Gruppe 4 gegenüber der Gruppe 3 beobachtet man aber, wie erwartet, eine Rechtsverschiebung der Dosis-Wirkungsbeziehung für die Adenosin-Injektionen mit einer Steigerung der  $ED_{50}$  von 0,14 nmol um den Faktor 2,5 auf 0,36 nmol in Gruppe 4 (siehe Schaubild 7 und 8 im Anhang).

Vergleicht man die Konzentrationen der halbmaximalen Wirkung für die Gruppe 3 mit vergleichbaren in der Literatur bekannten Daten, z. B. von Pflüger (1997), der eine  $ED_{50}$  von 0,6 nmol für eine Versuchsgruppe unter gleichen Versuchsbedingungen mit einer Steigerung der  $ED_{50}$  gegenüber der Kontrollgruppe um den Faktor 6 (Vorbehandlung mit 30  $\mu$ mol L-Nitroarginin und Steigerung des MAP auf 133 mmHg) fand, zeigt sich im vorliegenden Fall zwar eine deutliche Linksverschiebung der Dosis-Wirkungskurve gegenüber den Literaturdaten von Pflüger. So fügen sich die Daten mit einer Steigerung der Adenosin-Empfindlichkeit gegenüber der Kontrollgruppe 1 um den Faktor 11 der  $ED_{50}$  gut

in die von anderen Autoren genannte Steigerung der vasokonstriktiven Potenz von Adenosin unter Hemmung der NOS um den Faktor 6-10 gut ein. In einer weiteren Untersuchung zeigten Pflüger et al. (1999), daß bei NOS-Hemmung und Senkung des dadurch gesteigerten Perfusionsdrucks auf Normalwerte (mit einem MAP von ca. 100 mmHg), eine ebenfalls um mehr als das Zehnfache gesteigerte Sensibilität für Adenosin-Einzelinjektionen zu beobachten war. Der MAP ist mit durchschnittlich 125,15 mmHg ( $\pm 3,04$ ) im vorliegenden Fall signifikant niedriger als bei Pflüger (1997) mit 133 mmHg ( $\pm 2,1$ ). So kann man den Unterschied in der Adenosin-Empfindlichkeit auch zum Teil auf dieselben Mechanismen zurückführen, die auch für die deutliche Steigerung in der Adenosin-Empfindlichkeit bei auf normale Blutdruckwerte verminderten MAP verantwortlich sind.

Eine akute sowie chronische Blockade der NO-Synthase führt zu einer systemischen Hypertonie und zwar durch eine renale Vasokonstriktion zu einem Abfall des RBF und durch einen gestiegenen renalen Gefäßwiderstand letztlich zu einer glomerulären Hypoperfusion, sowie zu einer gesunkenen GFR. (Zatz und De Nucci, 1991; Beierwaltes et al., 1992). Eine Verarmung an NO führt zu einer Verminderung der renalen vasodilatativen Kapazität. So kommt es nach Bank und Aynedijan (1993) zu einem Anstieg des MAP um 49% bei gleichzeitigem Abfall der GFR um 59% bei Gabe von NNLA in einer Konzentration von 8  $\mu\text{M}$ . Wobei auch zu beachten ist, daß sowohl die kortikalen als auch die medullären Kapillaren der Niere eine verminderte vasodilatatorische Potenz durch die Hemmung NO-Synthese besitzen. Im Vergleich dazu besitzt Adenosin im kortikalen Bereich durch eine A1-Rezeptor vermittelte Stimulation der afferenten Arteriolen eine vasokonstriktive und im Nierenmark dagegen eine durch A2-Rezeptor vermittelte vasodilatierende Wirkung.

Eine naheliegende Annahme ist, daß NO sowohl unter physiologischen als auch pathophysiologischen Bedingungen als einer der wichtigen Modulatoren im Regulationssystem der Nierendurchblutung anzusehen ist. NO ist auch an der Regulation der basalen renalen Perfusion sowie an der glomerulären Mikrozirkulation beteiligt (Gardiner et al., 1990; Wilcox et al., 1992; Rajj und Baylis, 1995). Neben diesen regulatorischen Aufgaben konnte auch eine Beteiligung

von NO bei der vasodilatativen Reaktion auf vermehrten Perfusionsdruck (Romero und Strick, 1993) nachgewiesen werden. Aus diesen Gründen wurde auch immer wieder die Rolle von Stickstoffmonoxid als Gegenspieler zu vaso-konstriktiven Einflüssen und Stimuli in der Niere untersucht.

Zwischen Adenosin und NO konnten sowohl Agonismus bzw. Synergismus als auch antagonistische Einflüsse beobachtet werden. Als Beispiel für den Synergismus zwischen beiden ist die Rolle von NO als Mediator bei der durch Adenosin bedingten Blutflußerhöhung an Herz und Gastrointestinaltrakt bei Kaninchen (McKie et al., 1994). Eine Blockade der NO-Synthase konnte den hyperämischen Effekt von Adenosin in diesen Organen komplett aufheben. An Zellen des Atrioventrikularknotens bei Kaninchen konnte durch L-NAME vermittelte Inhibition der NO-Synthase die durch A1-Rezeptor-Stimulation ausgelöste Senkung des  $Ca^{2+}$ -Influx inhibiert werden. Umgekehrt hatten selektive Adenosin A1-Rezeptoragonisten die gleiche Wirkung wie die Blockade der NO-Synthase durch L-NAME (Martynyuk et al., 1996). Auch andere, speziell durch A2-Rezeptor vermittelte Wirkungen von Adenosin konnten durch eine Blockade der NO-Synthase durch L-NAME antagonisiert werden, so z. B. die Adenosinbedingte Vasodilatation am Herzen bei Ratten oder der A2-Rezeptor vermittelte hypotensive Wirkung von Adenosin (Hernandez et al., 1995; Stella et al., 1995). In Hinsicht auf die Niere wurden im Gegensatz zu den Beobachtungen am kardiovaskulären System und im Gastrointestinaltrakt in unterschiedlichen Studien, nicht wie eben angeführt, agonistische, sondern antagonistische Wirkungen beobachtet. Erste Hinweise auf eine gegensätzliche Wirkungsweise an der Niere wurden durch Barrett und Droppleman (1993) gesammelt, als sie die Interaktion von NO und Angiotensin II auf die Adenosinbedingte renale Vasokonstriktion untersuchten. In dieser Arbeit konnte eine Wirkungsverstärkung der Vasokonstriktion von selektiven Adenosin A1-Rezeptoragonisten bei akuter Blockade der NO-Synthase durch L-NAME gemessen werden. Diese ersten Beobachtungen einer antagonistischen Wirkung von NO und Adenosin an der Niere konnten in der Folge mit weiteren Daten bestätigt werden. Von Pflüger (1997) konnte sowohl eine Steigerung der vasokonstriktiven Potenz gegenüber exogenem als auch endogenem Adenosin durch die Inhibition der NO-Synthase gezeigt wer-

den. So konnte in jener Studie auch für die POR eine Steigerung um 94% gegenüber der unbehandelten Vergleichsgruppe gemessen werden. Auch im Zusammenhang mit der endothelialen Dysfunktion scheint NO maßgeblich beteiligt zu sein. Bei diabetischen Ratten konnte eine gesteigerte Sensibilität gegenüber Adenosin als Vasokonstriktor festgestellt werden, die im Umfang der Steigerung der Sensibilität gegenüber Adenosin mit L-NAME vorbehandelten, nichtdiabetischen Versuchstieren vergleichbar war. Durch zusätzliche Hemmung der NO-Synthase bei den diabetischen Versuchstieren ließ sich die Sensibilität für Adenosin nicht signifikant steigern (Pflüger, Osswald und Knox, 1999b).

Aus diesen Ergebnissen kann eine wichtige Rolle von NO als bedeutender Faktor in der Antwort auf vasokonstriktorische Einflüsse wie Adenosin an der Gefäßmuskulatur des Vas afferens der Niere abgeleitet werden. Unterbindet man im Autoregulationswerk der Niere die durch NO ausgelöste Vasodilatation, so wird die vasokonstriktive Potenz von Adenosin auch bei vermindertem Perfusionsdruck demaskiert.

Bei den eigenen Versuchen konnte nach Senkung des renalen Perfusionsdrucks in Gruppe 4 durch die Aortenklemme im Gegensatz zu Gruppe 2 weder ein signifikanter Anstieg noch eine Erholung der Nierendurchblutung nach dem initialen Minimum beobachtet werden. Der RBF stabilisierte sich nach der Klemmung auf dem niedrigeren Niveau. Dies kann man als eine direkte Folge der verminderten NO-Bildung betrachten. Das spricht wiederum für eine große Rolle von NO als vasodilatativer Mediator in der Regulation der Nierendurchblutung auch unter diesen Umständen.

#### **Wirkung der modulierten vasokonstriktiven Adenosin-Antwort durch Inhibition der Cyclooxygenase mit Indomethacin bei normalem und vermindertem RPP. Vergleich Gruppe 5 und Gruppe 6.**

Die effektive Steigerung der Vasokonstriktion durch Adenosin-Injektionen bei Vorbehandlung mit Cyclooxygenase-Hemmstoffen wurde in unterschiedlich starkem Ausmaße beschrieben, zwischen hundertfach bei Katzen (Spielman und Osswald, 1978) und um den Faktor 6,5 bei Ratten (Pflüger, 1997). In vorliegender Studie fiel die zu beobachtende Steigerung der Empfindlichkeit ge-

genüber den Adenosin-Einzelinjektionen geringer aus. In Gruppe 5 konnte eine  $ED_{50}$  von 0,35 nmol ermittelt werden. Sie weist damit nicht signifikant von den vergleichbaren Literaturdaten von Pflüger ab, der eine  $ED_{50}$  von 0,3 nmol ermitteln konnte. Gegenüber der Kontrolle in Gruppe 1 ist das eine Steigerung der  $ED_{50}$  um den Faktor 3,5 ( $ED_{50}$  in Gruppe 1: 1,4 nmol versus 0,35 nmol in Gruppe 5). Verglichen mit der Gruppe 6 mit vermindertem renalen Perfusionsdruck kann wieder eine Rechtsverschiebung bei aortaler Klemmung beobachtet werden. Die  $ED_{50}$  wird dadurch um den Faktor 3,1 von 0,25 nmol in Gruppe 5 auf 1,1 nmol in Gruppe 6 gesteigert und die Dosis-Wirkungskurve signifikant gegenüber der aus Gruppe 5 nach rechts verschoben. Die  $ED_{50}$  in Gruppe 6 ist verglichen mit Gruppe 2 die  $ED_{50}$  nahezu um den Faktor 5 kleiner, und die Dosis-Wirkungskurve ist nach links verschoben. (Siehe auch Kurven der Dosis-Wirkungsbeziehungen, Schaubild 8/9 im Anhang.)

Auch die anderen bekannten Fakten, daß Indomethacin als Cyclooxygenase-Hemmstoff keinen signifikanten Einfluß auf den basalen renalen Blutfluß hat, konnten in vorliegender Studie bestätigt werden. Ebenso wurde kein signifikanter Unterschied des RBF zwischen Gruppe 2 und 6 bei vermindertem renalen Perfusionsdruck durch Konstriktion der abdominalen Aorta gefunden.

Wie man daraus ersehen kann, kommt es zu einer deutlichen Zunahme der vasokonstriktiven Potenz von Adenosin auch unter der Gabe von COX-Inhibitoren bei normalem renalen Perfusionsdruck. Ebenso kann die abgeschwächte Adenosin-Empfindlichkeit bei vermindertem renalen Perfusionsdruck, wie durch die Gabe von NO-Synthase-Inhibitoren, aufgehoben bzw. vermindert werden. In diesem Fall unterscheiden sich die Dosis-Wirkungskurven der Gruppe 1 und 6 nur geringfügig. In Gruppe 1 konnte man bei einer Adenosin Konzentration unter 0,1 nmol keine signifikante Reaktion auf eine Einzelinjektion beobachten. Erklärung dieses einzig signifikanten Unterschiedes zu der Versuchsgruppe 6 könnte an einer größeren Verwirbelung der Injektionslösung durch die Blalock-Klemme liegen, die in Gruppe 6 eine Stenose der Aorta bewirkt und den Perfusionsdruck in der abhängigen Körperpartie drosselt. Dadurch ließen sich auch noch bei sehr niedrigen Adenosin-Konzentrationen signifikante Änderungen der Abnahme des RBF durch eine

höhere an der Niere wirksame Adenosin-Konzentration erklären. Extrapoliert man aber den Kurvenverlauf der Dosis-Wirkungsbeziehung der Gruppe 1, so nähern sich beide Kurven gerade im Bereich kleinerer Konzentrationen sehr stark an. Auch in der Konzentration der halbmaximalen Wirkung ist der Unterschied zwischen der Kontrollgruppe 1 und der Gruppe 6 nur gering ( $ED_{50}$  in Gruppe 1: 1,6 nmol gegen 1,1 nmol in Gruppe 6) und nicht signifikant. Bei einem Vergleich der Ergebnisse im Sinne der dieser Arbeit zugrunde liegenden Fragestellung kommt man zu der Schlußfolgerung: Die Hemmung der Cyclooxygenase stellt die verminderte Adenosin-Empfindlichkeit bei auf 65–70 mmHg verminderten renalen Perfusionsdruck wieder her (siehe Schaubilder 8/9 im Anhang).

Wie in Gruppe 2 konnte man in der Gruppe 6 initial nach Senkung des renalen Perfusionsdrucks eine deutliche Abnahme des RBF erkennen, der aber schon nach wenigen Minuten wieder einen sehr geringen Anstieg verzeichnen konnte und sich nach 6–8 Minuten stabilisiert hatte.

#### *Die Wirkung der COX-Inhibition und der Interaktion mit Adenosin:*

In mehreren vorangegangenen Studien konnte eine Steigerung der Prostaglandinsynthese bei vermindertem renalen Perfusionsdruck (McGiff et al., 1970) durch Klemmung an der abdominellen Aorta oder bei erhöhtem Ureterdruck (Blackshear et al., 1978; Cadnapaphornchau et al., 1978) gemessen werden. Diese reaktive Steigerung der Prostaglandinsynthese ist als hämodynamische Antwort auf eine Minderperfusion zu verstehen, da die in der Niere gebildeten Prostaglandine  $PGI_2$  und  $PGE_2$  vasodilatierend wirken. Diese Daten weisen auf eine vasodilatierende, gegenüber Ischämie und übersteigerter Vasokonstriktion protektive Funktion hin. Im Vergleich zu NO konnte kein wesentlicher Einfluß der Prostaglandine auf die basale renale Hämodynamik nachgewiesen werden (Dunn und Hood, 1977). Umgekehrt hat die Inhibition der Prostaglandinsynthese durch Hemmung der Cyclooxygenase mit Indomethacin auch keinen signifikanten Einfluß auf den systemischen Blutdruck, die Herzfrequenz, die Nierendurchblutung und den Perfusionsdruck der Niere (Haas und Osswald, 1981; Pflüger und Osswald, 1994; Pflüger, 1997; Pflüger et al., 1999a), was hier nochmals bestätigt werden konnte. Anders verhält es sich in der Durchblutung

des Nierenmarks, bei der die Prostaglandine in anderer Weise stärker an der basalen Durchblutung beteiligt sind. Es kommt bei einer dauerhaften Inhibition der Cyclooxygenase zu einer vor allem medullären Ischämie mit hypoxisch-interstitieller Nephritis mit Nekrosen an den Papillenspitzen. Diese medikamentoxische Wirkung ist als Krankheitsbild auch bekannt als Phenacetin-Niere nach einem früher gebräuchlichen unselektiven Inhibitors der Prostaglandin-Synthese benannt. Beobachtet wird dieses Krankheitsbild heute noch bei anderen Cyclooxygenase-Inhibitoren. Auch wird ein akutes Nierenversagen z. B. durch Röntgen-Kontrastmittel oder Hypoxie weitaus häufiger bei regelmäßiger Einnahme von COX-Inhibitoren beobachtet, da hier ein Defizit an vasodilatativen Gegenspielern zu Adenosin entsteht (Weiss, 2002). Andere Studien zeigten, daß eine Inhibition der Prostaglandinsynthese durch die auch in dieser Studie verwendete Konzentration von 10 mg/kg Körpergewicht Indomethacin nötig ist (Edwards et al., 1978; Schnerman et al., 1979).

So gelten Prostaglandine an der Niere wie NO auch als vasodilatative Gegenspieler zu vasokonstriktiven Mediatoren wie Adenosin. Bei Inhibition der Prostaglandin-Synthese konnte eine Steigerung der Adenosin A1-Rezeptor vermittelten Vasokonstriktion sowohl für endogenes, als auch für exogenes Adenosin gezeigt werden (Spielman und Osswald, 1978; Pflüger, 1997; Pflüger et al., 1999b). Bei Pflüger (1997) fiel die Steigerung gegenüber endogenem Adenosin mit nur 15% gesteigerter POR deutlich geringer als vergleichsweise mit Inhibition der NO-Synthase durch L-Nitroarginin aus.

Abzugrenzen von der antagonistischen Wirkung gegenüber Adenosin ist wahrscheinlich die A2-Rezeptor induzierte Vasodilatation in den tieferen Schichten des Cortex und des Nierenmarks, bei der es zu keinerlei Beeinflussung durch Cyclooxygenase-Inhibitoren zu kommen scheint (Spielman et al., 1980; Agmon et al., 1993).

### *Abschließende Bewertung:*

Man kann sowohl bei Indomethacin, als auch bei L-Nitroarginin eine vollständige Kompensation der Abschwächung der Dosis-Wirkungsbeziehung von Adenosin durch verminderten RPP beobachten. Vergleicht man aber die mit L-Nitroarginin vorbehandelten Gruppen mit den Gruppen mit Inhibition der Cyclooxygenase, so kann man in diesen Versuchsreihen eine Linksverschiebung der Dosis-Wirkungsbeziehung, d. h. Zunahme der vasokonstriktiven Adenosinwirkung der L-Nitroarginin-Gruppen finden, die im Vergleich der Gruppen mit vermindertem RPP über eine Aufhebung der maskierten vasokonstriktiven Wirkung von Adenosin hinausgeht.

Vergleicht man auch die Unterschiede zwischen Gruppe 4 und 6 so ist die Steigerung der Dosis mit der halbmaximalen Wirkung zwischen Gruppe 3 und 5 sehr ähnlich der Steigerung zwischen Gruppe 4 und 6. Der Faktor der gesteigerten  $ED_{50}$  zwischen den Gruppen 3 und 5 beträgt 2,5 gegenüber einer um den Faktor 3 gesteigerten  $ED_{50}$  von Gruppe 4 zu Gruppe 6.

Konsequenzen für die Klinik und eine klinische Relevanz dieser Daten ergeben sich aus dem Zusammenhang in der Häufigkeit eines akuten Nierenversagens bei endothelialer Dysfunktion mit verminderter NO-Wirkung, wie sie beim Diabetes mellitus postuliert wird und bei Dauereinnahme von Cyclooxygenase-Hemmstoffen. Beides ist mit einem signifikant erhöhtem Risiko für eine ANV verbunden. Die in dieser Studie erhobenen Daten lassen auf eine wichtige pathophysiologische Rolle von Adenosin unter diesen Umständen schließen, so daß eine Therapie mit Adenosin-Antagonisten in der Frühphase eines ANV bei diesen Risikokollektiven zu untersuchen wäre.

## V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde an narkotisierten Ratten die hämodynamische Antwort der Niere auf Einzelinjektionen von Adenosin in die Arteria abdominalis oberhalb des Abgangs der Nierenarterie mit einem elektromagnetischen Flußmessgerät untersucht. Der Einfluß der Verminderung des renalen Perfusionsdrucks auf die Adenosin-bedingte Vasokonstriktion wurde quantifiziert. Zusätzlich wurde die Wirkung eines Cyclooxygenase (COX) Hemmstoffes, Indomethacin und eines Hemmstoffes der NO-Synthase (NOS), L-Nitroarginin, auf die vaskuläre Antwort der Niere erfaßt.

Die folgenden Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Der renale Blutfluß fällt kurzfristig und dosisabhängig nach intraarterieller Einzelinjektion von Adenosin (0,01–100 nmol) ab.
2. Die Verminderung des renalen Perfusionsdrucks auf 65–70 mmHg schwächte die vasokonstriktive Potenz von Adenosin ab.
3. Der COX-Inhibitor Indomethacin verschob die Dosis-Wirkungs-Kurve zwischen Adenosin und renalem Blutfluß sowohl unter Kontrollbedingungen als auch bei reduziertem renalem Perfusionsdruck nach links.
4. Der kompetitive Hemmstoff der NOS, L-Nitroarginin steigerte ebenfalls die vasokonstriktive Wirkung von Adenosin. Das Ausmaß der Linksverschiebung war dem des Indomethacin ähnlich.
5. Die Potenzierung der Adenosin-bedingten renalen Vasokonstriktion durch Hemmungstoffe der Cyclooxygenase und der NO-Synthase hat auch eine klinische Bedeutung, denn COX-Inhibitoren und der Mangel an NO-Bildung („endotheliale Dysfunktion“) sind mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens verbunden. So führt dieser klinische Bezug der vorliegenden Ergebnisse zu der Empfehlung, Adenosin-Antagonisten, wie Theophyllin zur Verbesserung der geschädigten Nierenfunktion in klinischen Studien und zur Therapie des ANV einzusetzen.

## VI. Literaturangaben

- Agmon, Y., Dinour, D. und Brezis, M. (1993)  
Disparate effects of adenosine A1- and A2- receptor agonists on intrarenal blood flow.  
Am J Physiol 265: F802–F806.
- Agmon, Y., Peleg, H., Greenfeld, Z., Rosen, S., Brezis, M. (1994)  
Nitric oxide and prostanooids protect outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat.  
J Clin Invest 94: 1069–1075.
- Albinus, M., Finkbeiner, E., Sosath, B. und Osswald, H. (1998)  
Isolated superfused juxtaglomerular cells from rat kidney; a model for study of renin secretion.  
Am J Physiol 275: F991–F997.
- Arend, L. J., Haramati, A., Thompson, C. I., Spielman, W. S. (1984)  
Adenosine-induced decrease in renin release: Dissociation from hemodynamic effects.  
Am J Physiol 247: F447–F452.
- Arend, L. J., Bakris, G. L., Burnett, J. C., Megarian, C. und Spielman, W. S. (1987)  
Role for intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media.  
J Lab Clin Med 110: 406–411.
- Arendshorst, W. J., Finn, W. F., Gottschalk, C. W. (1975)  
Pathogenesis of acute renal failure following temporary renal ischemia in the rat.  
Circ Res 37: 558-568.
- Bachmann, S. und Mundel, P. (1994)  
Nitric oxide in the kidney: synthesis, localisation and function.  
Am J Kidney Dis 24 (1): 112–129.
- Bakris, G. L. und Burnett, J. C. jr. (1985)  
Theophylline attenuates radiocontrast-induced intrarenal vasoconstriction.  
Kidney Int 27: 227.
- Bank, N. und Aynedijan, H. S. (1993)  
Role of EDRF (nitric oxide) in diabetic hyperfiltration.  
Kidney Int 43 (6): 1306–1312.

- Barrett, R. J., Droppleman, D. A. (1993)  
Interactions of adenosine A1 receptor-mediated renal vasoconstriction with endogenous nitric oxide and ANG II.  
*Am J Physiol* 265: 651–659.
- Bayliss, W. M. (1902)  
On the local reactions of the arterial wall to changes in internal pressure.  
*J. Physiol (London)* 28: 220–226.
- Beach, R. E., Watts, B. A., Good, D. W., Benedict, C. R., DuBose T. D. jr. (1991)  
Effects of graded oxygen tension on adenosine release by renal medullary and thick ascending limb suspension.  
*Kidney Int*, 39: 836–842.
- Beierwaltes, W. H., Sigmon, D. H., Carretero, O. A. (1992)  
Endothelium modulates renal blood flow but not autoregulation.  
*Am J Physiol* 262: 943–949.
- Berne, R. M. (1980)  
The role of adenosine in the regulatory of the coronary blood flow.  
*Circ Res* 47: 807–813.
- Berne, R. M., Winn, H. R., Knabb, R. M., Ely, S. W. und Rubio, R. (1983)  
Blood flow regulation by adenosine in heart, brain, and skeletal muscle. Regulatory function of adenosine, edited by R. M. Berne, T. W. Rall and R. Rubio. Boston: Marinus Nijhoff Publishers, 1983: 293–313.
- Bidani, A. K., Churchill, P. C. (1983)  
Aminophylline ameliorates glycerole-induced acute renal failure in rats.  
*Can J Physiol Pharmacol* 61: 567–571.
- Bidani, A. K., Churchill, P. C., Packer W. (1987)  
Theophylline-induced protection in myoglobinuric acute renal failure: further characterization.  
*Can J Physiol Pharmacol* 65: 42–45.
- Blackshear, J. L., Whathen, R. L. (1978)  
Effects of indomethacin on renal blood flow and renin secretory responses to uretral occlusion in the dog.  
*Min Elect Metab* 1: 271–278.
- Bohle, A., Christensen, J., Kokot, F., Osswald, H., Schubert, B., Kendziora, H., Pressler, H. und Marcovic Lipovski, J. (1990)  
Acute renal failure in man: new aspects concerning pathogenesis.  
*Am J Nephrol* 10: 374–388.

- Brezis, M., Greenfeld, Z., Shina, A., Rosen, S. (1990)  
 Angiotensin II augments medullary hypoxia and predisposes to acute renal failure.  
 Eur J Clin Invest 20: 199–207.
- Cadnapahornchau, P., Aisenberg, K. M., McDonald, T. J., McDonald, Burke, T. J., Schrier, R. W. (1978)  
 Prostaglandin-mediated hyperemia and renin mediated hypertension during acute uretral obstruction.  
 Prostaglandins 16: 971–976.
- Chintala, M. S., Chiu, P.J., Vemulapalli, S., Watkins, R. W., Sybertz, E. J. (1993)  
 Inhibition of endothelial derived relaxing factor (EDRF) aggravates ischemic acute renal failure in anesthized rats.  
 Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 348: 305–310.
- Churchill, P. C. und Bidani, A. K. (1982)  
 Hypothesis: adenosine mediates hemodynamic changes in renal failure.  
 Med. Hypotheses 8: 275–285.
- Churchill, P. C. und Churchill, M. C. (1985)  
 A1 and A2 adenosine receptor activation inhibits and stimulates renin secretion of rat cortical slices.  
 J Pharmacol Exp Ther 232: 589–594.
- Churchill, P. C. und Bidani, A. K. (1987)  
 Renal effects of selective adenosin receptor agonists in anesthetized rats.  
 Am J Physiol 252: F299–F303.
- Churchill, P. C. und Bidani, A. K. (1990)  
 Adenosine and Renal Function.  
 In: Adenosin and Adenosin Receptors, The Humana Press Inc (Editor: M. Williams): 335–380.
- Cook, C. B. und Churchill, P. C. (1983)  
 Effects of renal denervation on renal responses of anesthetized rats to cyclohexyladenosine.  
 Can J Physiol Pharmacol 62: 934–938.
- Dietrich, M. S., Endlich, K., Parekh, N. und Steinhausen, M. (1991)  
 Interaction between adenosine and angiotensine II in renal microcirculation.  
 Microvasc Res 41: 275–288.
- Drury, A. und Szent-György, A. (1929)  
 The physiological activity of adenosine compounds with special reference to their action upon the mammalian heart.  
 J Physiol (London) 68: 213–226.

Dunn, M. J. und Hood, V. L. (1977)  
Prostaglandines and the kidney.  
Am J Physiol 233: F169–F184.

Dunn, M. J. und Zembrabski, E. J. (1980)  
Renal effects of drugs that inhibit prostaglandin synthesis.  
Kidney Int 18: 609–622.

Dunwiddie, T. V., Fredholm, B. B. (1997)  
Adenosine neuromodulation.  
In: Purinergic Approaches in Experimental Therapeutics, edited by K. A. Jacobsen und M. F. Jarvis: New York; Wiley-Liss, 1997: 359–382.

Edlund, A. und Sollevi, A. (1993)  
Renal effects of i.v. adenosine infusion in humans.  
Clin Physiol 13: 361–371.

Edlund, A., Ohlsen, H. und Sollevi, A., (1994)  
Renal effects of local infusion of adenosine in man.  
Clin Sci Colch 87: 143–149.

Erley, C. M., Duda, S. H., Schlepcow, S., Koehler, J., Huppert, P. E., Stohmaier, W. L., Bohle, A., Rislér, T. und Osswald, H. (1994)  
Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application.  
Kidney Int. 45: 1425–1431.

Feoktistov, I., Murray, J. J. und Biaggioni, I. (1994)  
Positive modulation of intracellular  $Ca^{2+}$  levels by adenosine A2b receptors prostacyclin and prostaglandin E1 via cholera toxin-sensitive mechanism in human erythroleukemia cells.  
Mol Pharmacol 45: 1160–1167.

Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., Starke, K. (1996)  
Allgemeine und spezielle Pharmakologie,  
Kapitel 13.4, Bradykinin: 333–335,  
Kapitel 13.6, Derivate des Arachidonsäurestoffwechsels: 337–340.

Franco, M., Bell, P. D. und Navar, L. G. (1989)  
Effect of adenosine A1 analogue on tubuloglomerular feedback mechanism.  
Am J Physiol 257: F231–F236.

Fredholm, B. B., Abbracchio, M. P., Burnstock, G., Daly, J. W., Harden, T. K., Jacobsen, K. A., Leff, P. und Williams, M. (1994)  
Nomenclature and classification of purinoceptors.  
Pharmacol Rev 46: 143–156.

Fredholm, B. B., Ijzerman, A., Jacobsen, K. A., Linden, J., Stiles, G. L. (1998)  
Adenosine receptors.

In: The IUPHAR compendium of receptor characterisation and classification,  
edited by D. Girdlestone. London: IUPHAR Media, 1998: 48–57.

Freissmuth, M., Schütz, W., und Linder, M. E. (1991)

Interaction of bovine brain A1-adenosine receptor with recombinant G-protein  
alpha-subunits.

Selectivity for rGi alpha-3.

J Biol Chem 266: 17778–17783.

Fülgraff, G., Bradenbusch, G., Heintze, K. (1974)

Dose response relation of the renal effects of  $\text{PGA}_1$ ,  $\text{PGE}_2$  and  $\text{PGF}_2$  in dogs.

Prostaglandins 8: 21–30.

Furchtgott, R. F., Zawadzki, J. V. (1980)

The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth  
muscle by acetylcholine.

Nature 288: 373–376.

Furchtgott, R. F., Vanhoutte, P. M. (1989)

Endothelium derived relaxing and contraction factors.

FASEB J 3: 2007–2018.

Gardiner, S., Compton, A. M., Bennett, T., Palmer, R. M. J., Moncada, S. (1990)

Control of regional blood flow by endothelium derived nitric oxide.

Hypertension 15: 486–492.

Garthwaite, J., Charles, S. L., Chess-Williams, R. (1988)

Endothelium derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors  
suggests role as intercellular messenger in the brain.

Nature 336: 385–388.

Gerber, J. C. und Nies, A. S. (1979)

The hemodynamic effects of prostaglandins in the rat; evidence of important  
species variation in renovascular responses.

Circ Res 44: 406–410.

Goodman-Gillman (1993)

Principals of Pharmacological Therapeutics. Chapter 25: 618–628.

Gouyon, J. B., Guignard, J. P. (1988)

Theophylline prevents the hypoxemia-induced renal changes in the rabbit  
kidney.

Kidney Int 33: 1078–1083.

- Haas, J. A. und Osswald, H. (1981)  
Adenosine induced fall in glomerular capillary pressure. Effects of uretral obstruction and aortic constriction in the Munich-Wistar rat kidney.  
Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 317: 86–89.
- Hall, J. E., Granger, J. P., Hester, R. L. (1985)  
Interactions between adenosine and angiotensin II in controlling glomerular filtration  
Am J Physiol 250: F340–F346.
- Hall, J. E. und Granger, J. P. (1986)  
Renal hemodynamics and arterial pressure during chronic intrarenal adenosine infusion in conscious dogs.  
Am J Physiol 250: F32–F39.
- Hashimoto, K., Kumakura, S. und Tanemura, I. (1964)  
Mode of action of Adenine, Uridine and Cytidine Nucleotides and 2,6-bis(diethanolamino)-4,8-dipeperidino-pyrimidino(5,4-d)pyrimidine on the Coronary, Renal and Femoral Arteries.  
Drug Research 11: 1252–1254.
- Heidemann, H. T., Muller, S., Mertins, L., Stepan, G., Hoffmann, K., Ohnhaus, E. E. (1989)  
Effect of aminophylline on cisplatin nephrotoxicity in the rat.  
Br J Pharmacol 97: 313–318.
- Hernandez, I., Quesada, T., Carbonell, L. F. (1995)  
Effects of L-NAME on cardiac haemodynamic responses to adenosine infusion in conscious rats.  
Gen Pharmacol 26: 143–148.
- Hibbs jr., J. B., Tainter, R. R., Vavrin, Z. (1987)  
Macrophage cytotoxicity: role for L-arginine deaminase and imino nitrogen oxidation to nitrite.  
Science 235: 473–476.
- Hill, T. W. K. und Moncada, S. (1979)  
The renal hemodynamic and excretory actions of prostacycline and 6-oxo-PGF<sub>1</sub> in anesthetized dogs.  
Prostaglandins 17: 87–89.
- Holstein-Rathlou, N.-H., Wagner, A. J., und Marsh D. J. (1991)  
TGF dynamics and renal blood flow autoregulation in rats.  
Am J Physiol 260: F53–68.

- Holstein-Rathlou, N.-H. und Marsh D. J. (1994)  
Renal blood flow regulation and arterial pressure fluctuation: A case study in nonlinear dynamics.  
*Physiol Rev* 74: 637–681.
- Inscho, E. W., Carmines, P. K. und Navar, L. G. (1991)  
Juxtamedullary afferent arteriolar responses to P1 and P2 purinergic stimulation.  
*Hypertension* 17: 1033–1037.
- Inscho, E. W. (1996)  
Purnoceptor-mediated regulation of the renal microvasculature.  
*J Auton Pharmacol* 16: 385–388.
- Ishii, K., Chang, B., Kerwin jr., J. F., Wagenaar, F. L., Huang, Z. J., Murad, F. (1991)  
Formation of endothelium-derived relaxing factor in porcine kidney epithelial LLC-PK1 cells: an intra- and intercellular messenger for activation of soluble guanylate cyclase.  
*J Pharmacol Exp Ther* 256: 38–43.
- Jackson, E. K., Heidemann, H. T., Branch, R. A., Gerkens, J. P. (1982)  
Low dose intrarenal infusions of PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> and 6-keto-PGE vasodilate the in vivo rat kidney.  
*Circ Res* 51: 56–72.
- Jackson, E. K. (1991)  
Adenosine: a physiological brake on renin release.  
*Ann Rev Pharmacol Toxicol* 31: 1–35.
- Jackson, E. K. (1997)  
Renal actions of Purines.  
In: *Purinergic Approaches in Experimental therapeutics*, edited by K. A. Jacobson and M. F. Jarvis. Wiley-Liss, Inc 1997: 217–250.
- Kloor, D., Kurz, J., Fuchs, S., Faust, B. und Osswald, H. (1996)  
S-adenosylhomocysteine-hydrolase from bovine kidney: enzymatic and binding properties.  
*Kidney and Blood Press Res* 19: 100–108.
- Knowles, G. K., Palacios, M., Palmer, R. M., Moncada, S. (1989)  
Formation of nitric oxide from L-arginine in the central nervous system: a transduction mechanism for stimulation of soluble guanylate cyclase.  
*Proc Natl Acad Sci USA* 86: 5159–5162.
- Kuan, C. J., Wells, J. N. und Jackson, E. K. (1990)  
Endogenous adenosine restrains renin release in conscious rats.  
*Circ. Res.* 66: 637–646.

Lahera, V., Salom, M. G., Miranda-Guardiola, F., Moncada, S., Romero, J. C. (1991)  
Effects of N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine methylester on renal function and blood pressure.  
Am J Physiol 261: F1033–F1037.

Larson, C., Anggard, E. (1974)  
Increased juxtamedullary blood flow on stimulation of intrarenal prostaglandin biosynthesis.  
Eur J Pharmacol 24: 326–344.

Lee, H. T. und Emala, C. W. (2000)  
Protective effects of renal preconditioning and adenosine pretreatment: role of adenosine A1 and A3 receptors.  
Am J Physiol 278: F380–F387.

Löffler, G., Petrides, P. E., (1997)  
Kapitel 16, Stoffwechsel der Lipide: 441–445.  
Aus: Biochemie und Pathobiochemie, 5. Auflage.

Macias, J. F., Fiksen-Olsen, M. J., Romero, J. C. und Knox, F. G. (1983)  
Intrarenal blood flow distribution during adenosine mediated vasoconstriction.  
Am J Physiol, 244: H138–H141.

Maenhaut, C., Van-Sande, J., Libert, F., Abramovicz, M., Parmentier, M., Vanderhaegen, J. J., Dumont, J. E., Vassart, G. und Schiffmann, S. (1990)  
RDC8 codes for an adenosine A2 receptor with physiological constitutive activity.  
Biochem Biophys Res Commun 173: 1169–1178.

Marraccini, P., Fedele, S., Marzilli, M., Orsini, E., Dukic, G., Serasini, L., und L'Abbate, A. (1996)  
Adenosine-induced renal vasoconstriction in man.  
Cardiovasc Res 32: 949–953.

Martynuk, A. E., Kane, K. A., Cobbe, S. M., Rankin, A. C. (1996)  
Nitric oxide mediates anti-adrenergic effect of adenosine on calcium current in isolated rabbit atrioventricular nodal cells.  
Pflügers Arch 431: 452–457.

Matcau, T. (1987)  
Einfluß von Ureterokklusion und Aortenkonstriktion auf die hämodynamische Adenosinantwort der Hundeniere.  
Dissertation, Medizinische Fakultät, RWTH Aachen

McGiff, J. C., Crowshaw, K., Terragno, N. A., Lonigro, A. J., Strand, J. C., Williamson, N. A., Lee, J. B., Ng KKF (1970)  
Prostaglandin-like substances appearing in canine renal venous blood during renal ischemia.  
Circ Res 27: 765–782.

McKay, J. L., Kishimoto, T. (1969)  
Association between autoregulation and pressure dependency of renal vascular responsiveness in dogs.  
Circ Res 27: 765–782.

McKie, L. D., Bass, B. L., Dunkin, B. J., Harmon J. W. (1994)  
Nitric oxide mediates the blood flow response to intravenous adenosine in the rabbit.  
Circ. Shock. 43, 103–106.

Miller, W. L., Thomas, R. A., Berne, R. M. und Rubio, R. (1978)  
Adenosine production in the ischemic kidney.  
Circ. Res. 43: 390–397.

Moncada, S., Palmer R. M. J., Higgs, E. A. (1991)  
Nitric oxide physiology, pathophysiology and pharmacology.  
Pharmacol Rev 43: 109–142.

Mundel, P., Bachmann, S., Bader, M., Fischer, A., Kummer, W., Mayer, B., Kriz, W. (1992)  
Expression of nitric oxide synthase in kidney macula densa cells.  
Kidney Int 42: 1017–1019.

Munshi, R., Pang, I. H., Sternweis, P. C. und Linden, J. (1991)  
A1 adenosine receptors of bovine brain couple to guanine nucleotide-binding proteins Gi1, Gi2 and Go  
J Biol Chem 226: 22285–22289.

Murad, F. (1994)  
The role of nitric oxide in modulating guanylyl cyclase.  
Neurotransmission Vol. 10, No. 2: 1–4.

Murray, R. D. und Churchill, P. D. (1984)  
Effects of adenosine receptor agonists in the isolated perfused rat kidney.  
Am J Physiol 247: H343–H348.

Murray, R. D. und Churchill, P. D. (1985)  
Concentration dependency of the renal vascular and renin secretory responses to adenosine receptor agonists.  
J Pharmacol Exp Ther 232: 189–193.

Navar, L. G., Gilmore, J. P., Joyner, W. P., Steinhausen, M., Edwards, R. M., Carmines, P. K., Zimmerhachl, L. B., Yokota, S. D. (1986)  
Direct assessment of renal microcirculatory dynamics.  
Federation Proc 45: 2851–2861.

Olesen, S. P., Clapham, D. E., Davies, P. F. (1988)  
Hemodynamic shear stress activates a K current in vascular endothelial cells.  
Nature 331: 168–170.

Olsson, R. A., Pearson, J. D. (1990)  
Cardiovascular purinoceptors  
Physiol Rev 70: 761-845.

Osswald, H. (1973)  
Inhibition and restoration of autoregulation of renal blood flow by theophylline and adenosine.  
Pflüger's Arch 399: R43.

Osswald, H. (1975)  
Renal effects of adenosine and their inhibition by theophylline.  
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 288: 79–86.

Osswald, H., Schmitz, H. J., Heidenreich, O. (1975)  
Adenosine response of the rat kidney after saline loading, sodium restriction and hemorrhagia.  
Pflüger's Arch 357: 323–333.

Osswald, H., Schmitz, H. J., Kemper, R. (1977)  
Tissue content of adenosine, inosine and hypoxanthine in the rat kidney after ischemia and postischemic recirculation.  
Pflüger's Arch. 371: 45–49.

Osswald, H., Spielman, W. S. und Knox, F. G. (1978a)  
Mechanism of adenosine-mediated decreases in glomerular filtration rate in dogs.  
Circ Res 43: 465–469.

Osswald, H., Schmitz, H. J. und Kemper, R. (1978b)  
Renal action of adenosine: Effect on renin secretion in the rat.  
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 303: 95–99.

Osswald, H., Nabakowski, G., Hermes, H. (1980)  
Adenosine as a possible mediator of metabolic control of glomerular filtration rate.  
Int J Biochem 12: 263–267.

- Osswald, H., Hermes, H., Nabowski, G. (1982)  
Role of adenosine in signal transmission of tubuloglomerular feedback.  
Kidney Int 22: 136–142.
- Osswald, H. (1984)  
The role of adenosine in the glomerular filtration rate and renin secretion.  
TIPS 5: 94–97.
- Osswald, H. und Gleiter, C. (1993)  
Renale Wirkung des Adenosins: mögliche Konsequenzen für die  
Nierentransplantation.  
Zentralblatt Chir 118: 90–102.
- Osswald, H., Vallon, V. und Mühlbauer B. (1996)  
Role of adenosine in tubuloglomerular feedback and acute renal failure.  
J Aut Pharmacology 16: 377–380
- Osswald, H. und Vallon, V. (1998)  
Tubuloglomerular feedback and its role in acute renal failure.  
In: Critical Care Nephrology, S. 613–622; edited by Ronco, C. und Bellomo, R.
- Palmer, R. M. J., Ferrige, A. G., Moncada, S. (1987)  
Nitric oxide release accounts for biological activity of endothelium derived  
relaxing factor.  
Nature 327: 524–525.
- Palmer, B. F., Heinrich, W.L. (1995)  
Clinical acute renal failure with nonsteroidal anti-inflammatory drugs.  
Semin Nephrol 15: 214–227.
- Pawlowska, D., Granger, J. P. und Knox, F. G. (1987)  
Effects of adenosine infusion into renal interstitium on renal hemodynamics.  
Am J Physiol 252: F678–F682.
- Pfeiffer, C. A., Suzuki, F. und Jackson, E. K. (1995)  
Selective A1 adenosine receptor antagonism augments beta-adrenergic-  
induced renin release in vivo.  
Am J Physiol 277: F469–F479.
- Pflüger, A. C., Schenk, F. und Osswald, H., (1995)  
Increased sensitivity of the renal vasculature to adenosine in streptozotocin-  
induced diabetes mellitus rats.  
Am J Physiol 269: F529–F535.
- Pflüger, A. C. (1997)  
Renale Wirkung von Adenosin bei Sprague Dawley Ratten mit experimentellem  
Diabetes mellitus.  
Dissertation Medizinische Fakultät der EK-Universität Tübingen.

- Pflüger, A. C., Gross, J. M. und Knox, F. G. (1999a)  
Adenosine induced renal vasoconstriction in diabetes mellitus rats: role of prostaglandins.  
Am J Physiol 276: R1410–R1417.
- Pflüger, A. C., Osswald, H. und Knox, F. G. (1999b)  
Adenosin-induced renal vasoconstriction in diabetes mellitus rats: role of nitric oxide.  
Am J Physiol 276: F340–F346.
- Ralevic, V. und Burnstock, G. (1998)  
Receptors for purines and pyrimidines.  
Pharmacol Rev 50: 413–492.
- Rall, T. W. (1982)  
Evolution and mechanism of action of methylxanthines: from calcium mobilizers to antagonists of adenosine receptors.  
Pharmacologist 24: 277–287.
- Rall, T. W. (1993)  
Drugs used in treatment of asthma. The methylxanthines, cromolyn sodium, and other agents.  
Aus Goodman Gillman: Principal's of Pharmacological Therapeutics. Chapter 25: 618–628.
- Ramos-Salazar, A., Baines, A. D. (1986)  
Role of 5'-nucleotidase in adenosine-mediated renal vasoconstriction during hypoxemia.  
J Pharmacol Ther 236: 494–499.
- Recker, F., Osswald, H., Lutzeyer, W. (1985)  
Die Rolle von Adenosin bei der renalen Hämodynamik nach 24-stündiger Harnstauung der Rattenniere.  
In Harzmann RVE (ed): Experimentelle Urologie. Berlin: Springer Verlag 167–171.
- Rees, D. D., Palmer, R. M. J., Moncada, S. (1989)  
Role of endothelium derived nitric oxide in the regulation of blood pressure.  
Proc Natl Acad Sci USA, 85: 3375-3378.
- Renkin, E. M. und Gilmore, J. P. (1973)  
Glomerular filtration. Handbook of Physiology. Section 8: Renal Physiology. Editorrs: Orloff, J., Berliner, R. W. Washington D.C., American Physiological society,  
Oxford University Press 1993: 220.
- Romero, J. C., Lahera, V., Salom, M. G., Bondi, M. L. (1992)  
Role of endothelium-dependant relaxing factor nitric oxide on renal function.  
J Am Soc Nephrol 2: 1371–1387.

- Sacher, R., Osswald, H. (1980)  
Measurement of adenosine in picomole amounts in tissue samples by means of an adenosine binding protein from heart and kidney.  
Naunyn Schmiedbergs Arch Pharmacol 311: R49.
- Sakai, K., Aono, J., Haruta, K. (1981)  
Species differences in renal vascular effects of dipyridamole and the potentiation of adenosine action by dipyridamole.  
J Cardiovasc Pharmacol 3: 420–430.
- Salvatore, C. A., Jacobsen, M. A., Taylor, H. E., Linden, J. und Johnson, R. E. (1993)  
Molecular cloning and characterisation of the human A3 adenosine receptor.  
Proc Natl Acad Sci 90: 10365–10369.
- Schnerman, J., Schubert, G., Hermle, M., Herbst, R., Stowe, N. T., Yarimzu, S., Weber, P. C., (1979)  
The effect of inhibition of prostaglandine synthesis on tubulo-glomerular feedback in the rat kidney.  
Pflüger's Arch 379: 269–279.
- Schor, N., Ichikawa, I., Brenner, B. M. (1981)  
Mechanisms of action of various hormones and vasoactive substances on glomerular filtration in the rat.  
Kidney Int 20: 442–451.
- Schrader, J., Haddy, F. J., Gerlach, E. (1977)  
Release of adenosine, inosine and hypoxanthine from isolated guinea pig heart during hypoxia, flow-autoregulation and reactive hyperemia.  
Pflüger's Arch. 369: 1–6.
- Shultz, P. J., Tayeh, M. A., Marietta, M. A., Raij, L. (1991)  
Synthesis and action of nitric oxide in rat glomerular mesangial cells.  
Am J Physiol 261: F600–F606.
- Siegel, G., Ebeling, B. J., Hofer, H. W., Nolte, J., Roedel, H. und Klüßendorf, D. (1984)  
Vascular smooth muscle rhythmicity.  
In: Mechanisms of blood pressure waves, edited by Miyakawa K., Koepchen, H. P. und Polosa C. Berlin: Springer-Verlag. S. 319–340.
- Spielman W. S. und Osswald, H. (1978)  
Characterisation of the postocclusive response of the renal blood flow in the cat.  
Am J Physiol. 235: F286–F290.

Spielman W. S. und Osswald, H. (1979)  
Blockade of postocclusiv renal vasoconstriction by an angiotensin II antagonist:  
Evidence for angiotensine-adenosine interaction.  
Am J Physiol 237: F463–F467.

Spielman, W. S., Britton, S. L. und Fiksen-Olsen, M. J. (1980)  
Effect of adenosine on the distribution of renal blood flow in dogs.  
Circ res 46: 449–456.

Spielman, W. S. (1984)  
Antagonistic effect of theophylline on the adenosine induced decrease in renin  
release.  
Am J Physiol 242: F423–F435.

Stella, L., Berrino, L., Filippelli, A., deNovellis, V., Rossi, F. (1995)  
Nitric oxide participates in hypotensive effect induced by A2 subtype receptor  
stimulation.  
J Cardiovasc Pharmacol 25: 1001–1005.

Sun, D., Samuelson, L. C., Yang, T., Huang, Y., Paliege, A., Saunders, T.,  
Briggs, J. und Schnermann, J. (2001)  
Mediation of tubuloglomerular feedback by adenosine: Evidence from mice  
lacking adenosine 1 receptors.  
Proc Natl Acad Sci USA 98: 9983–9988.

Tagawa, H. und Vander, A. J. (1970)  
Effects of adenosine compounds on renal function and renin secretion in dogs.  
Circ Res 36: 197–203.

Tannenbaum, J., Splawinsky, J. A., Oates, J. A., Nies, A. S. (1975)  
Enhanced renal prostaglandin production in the dog: I. Effects on renal function.  
Circ Res 36: 197–203.

Terragno, N. A., Terragno, A., Early, J. A., Roberts, M. A., McGiff, J. C. (1978)  
Endogenous prostaglandin synthesis inhibitor in the renal cortex: effects on  
production of prostacyclin by renal blood vessels.  
Clin Sci Mol Med 55: 199s–202s.

Thompson, C. I., Sparks, H. V., Spielman, W. S. (1985)  
Renal handling and production of plasma or urinary adenosine.  
Am J Physiol 248: F545–F551.

Thurau, K. (1964)  
Renal hemodynamics.  
Am J Med 36: 698–719.

- Vander, A. J. (1968)  
Direct effects of prostaglandin on renal function and renin release in anesthetized dogs.  
Am J Physiol 251: F164–F170.
- Weihprecht, H., Lorenz, J. N., Briggs, J. P., Schnerman, J. (1994)  
Synergistic effects of angiotensin and adenosine in the renal microvasculature.  
Am J Physiol 266: F227–F239.
- Weiss, S. A. (2002)  
Kontrastmittel-induziertes akutes Nierenversagen im Rattenmodell: Einfluss einer Kochsalzdiät, Dipyridamol und Indomethacin.  
Dissertation Medizinische Fakultät der EK-Universität Tübingen.
- Wilcox, C. S., Welch, W. J., Murad, F., Gross, S. S., Taylor, G., Levi, R., Schmidt, H. H. W. (1992)  
Nitric oxide synthase in macula densa regulates glomerular capillary pressure.  
Proc Natl Acad Sci USA 89: 11993–11997.
- Yates, M. S., Bowmer, C. J., Kellett, R., Collis, M. G. (1987)  
Effect of 8-phenyltheophylline, enprafyllin and hydroxychlorothiazide on glycerol induced acute renal failure in the rat.  
J Pharm Pharmacol 39: 803–808.
- Yip, K.-P., Holstein-Rathlou, N.-H. und Marsh D. J. (1993)  
Mechanisms of temporal variation in single nephron blood flow in rats.  
Am J Physiol 262: F427–F434.
- Zatz, R., de Nucci, G. (1991)  
Effects of acute nitric oxide inhibition of rat glomerular microcirculation.  
Am J Physiol 30: 360–363.
- Zhou, Q. Y., Li, C., Olah, M. E., Johnson, R. A., Stiles, G. L. und Civelli, O. (1992)  
Molecular cloning and characterisation of an adenosine receptor: the A3 adenosine receptor.  
Proc Natl Acad Sci 89: 7432–7436.
- Zou, A. P., Nithipatikom, P. L. Li und Cowley, A. W. jr. (1999)  
Role of renal medullary adenosine in the control of blood flow and sodium excretion.  
Am J Physiol 45: R790–R798.

## VII. Anhang

### Tabellarische Darstellung der Ergebnisse

Tabelle 19: Messdaten mit Standardabweichung.

	Gewicht (g)	SD	Nierengewicht (g)	SD	NG/100g KG	SD
Gruppe 1	279,67	17,01	1,07	0,12	0,0038	0,0002
Gruppe 2	278,20	12,83	1,06	0,08	0,0038	0,0001
Gruppe 3	282,00	23,72	1,12	0,11	0,0040	0,0002
Gruppe 4	290,67	18,92	1,21	0,09	0,0041	0,0001
Gruppe 5	288,67	18,54	1,14	0,06	0,0039	0,0001
Gruppe 6	292,20	12,64	1,14	0,05	0,0039	0,0001

	MAP (mmHg)	SD	Hämatokrit	SD	RBF/NG (ml/g)	SD
Gruppe 1	91,61	2,95	0,45	0,01	3,86	0,02
Gruppe 2	66,07	1,48	0,46	0,01	2,64	0,03
Gruppe 3	125,22	2,68	0,45	0,01	2,86	0,03
Gruppe 4	66,47	1,08	0,46	0,01	2,03	0,03
Gruppe 5	93,17	2,06	0,47	0,01	3,76	0,02
Gruppe 6	65,80	1,21	0,47	0,01	2,69	0,03

	RPF/NG (ml/g)	SD	HF (1/min)	SD	ED <sub>50</sub> (nmol)
Gruppe 1	2,11	0,03	370,83	7,36	1,6
Gruppe 2	1,43	0,02	381,25	4,79	5
Gruppe 3	1,57	0,02	350	4,47	0,14
Gruppe 4	1,10	0,01	369,45	7,89	0,36
Gruppe 5	1,98	0,01	374,17	6,38	0,35
Gruppe 6	1,43	0,02	385	6,12	1,1

Tabelle 20: Signifikanzniveau gegenüber der verglichenen Gruppe.

p vers. Gr. 1	p vers. Gr.	p vers. Gr.	p vers. Gr.
-	-	-	-
0,01	0,01 (1)		
0,05	-		n.s. (5)
0,01	0,05 (3)	0,01 (2)	0,05 (6)
0,01	-		n.s. (3)
n.s.	0,05 (5)	0,05 (2)	0,05 (4)

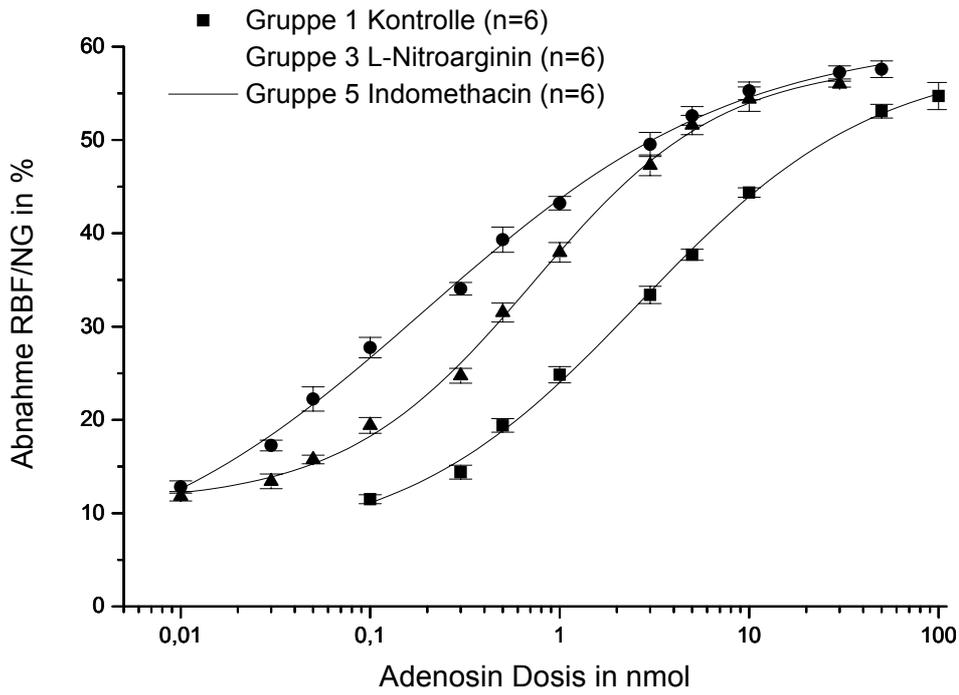


Abbildung 8 Dosis-Wirkungsbeziehung mit normaler renalem Perfusionsdruck

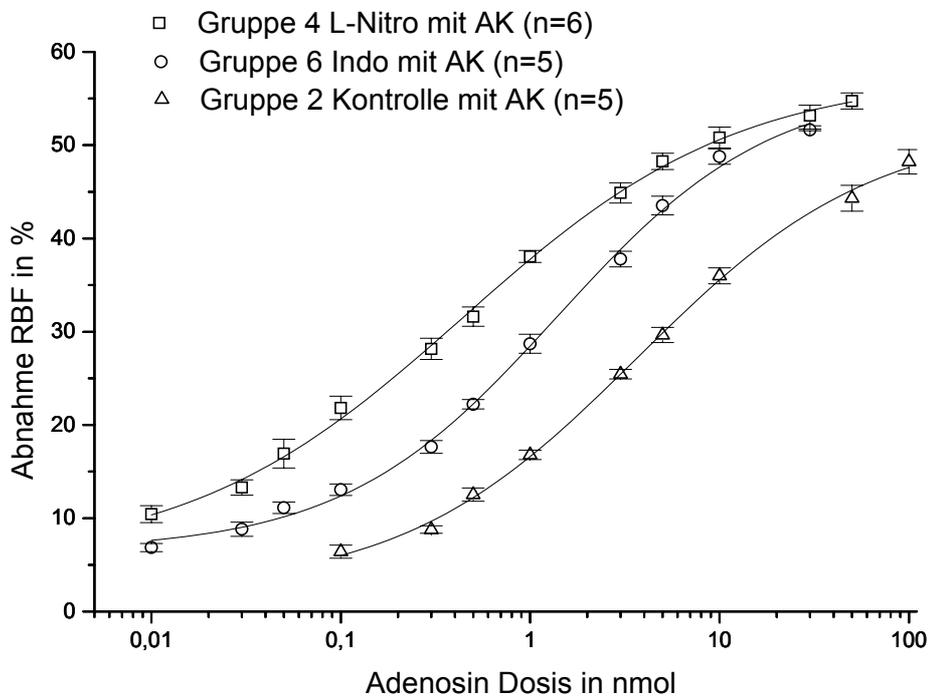


Abbildung 9 Dosis-Wirkungsbeziehung bei vermindertem renalen Perfusionsdruck

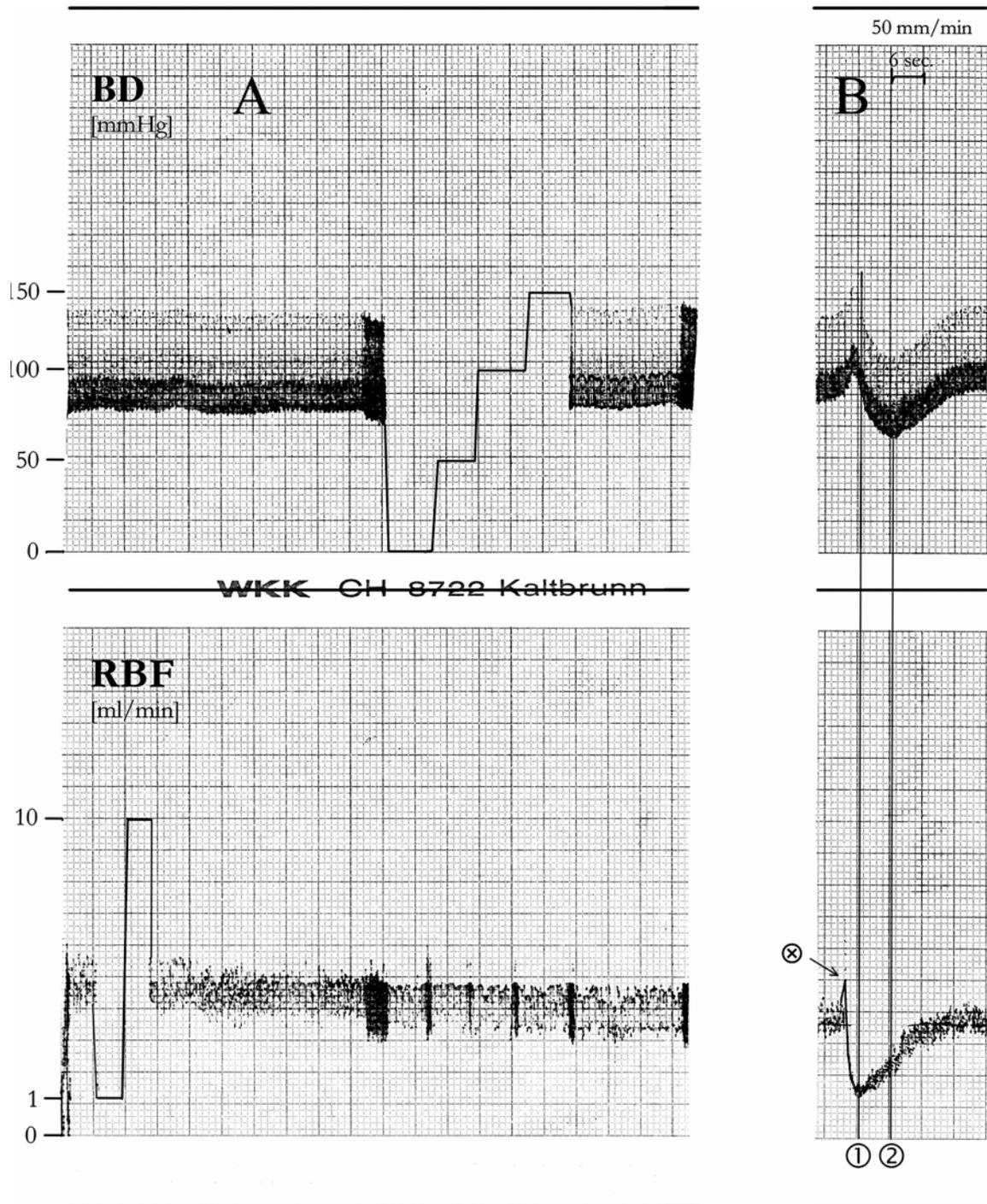


Abbildung 10

Originalregistrierung von Blutdruck (BD) und renalem Blutfluß (RBF) bei einer narkotisierten Ratte.

A = Eichkurve

B = Wirkung der Adenosin-Injektion (⊗ Artefakt durch Adenosin-Einzelinjektion) in die Aorta abdominalis auf BD und RBF: Der maximale Abfall des RBF (1) fällt nicht mit dem BD-Minimum (2) zusammen, sondern kommt zu einem Zeitpunkt, da der BD sich noch nicht geändert hat.

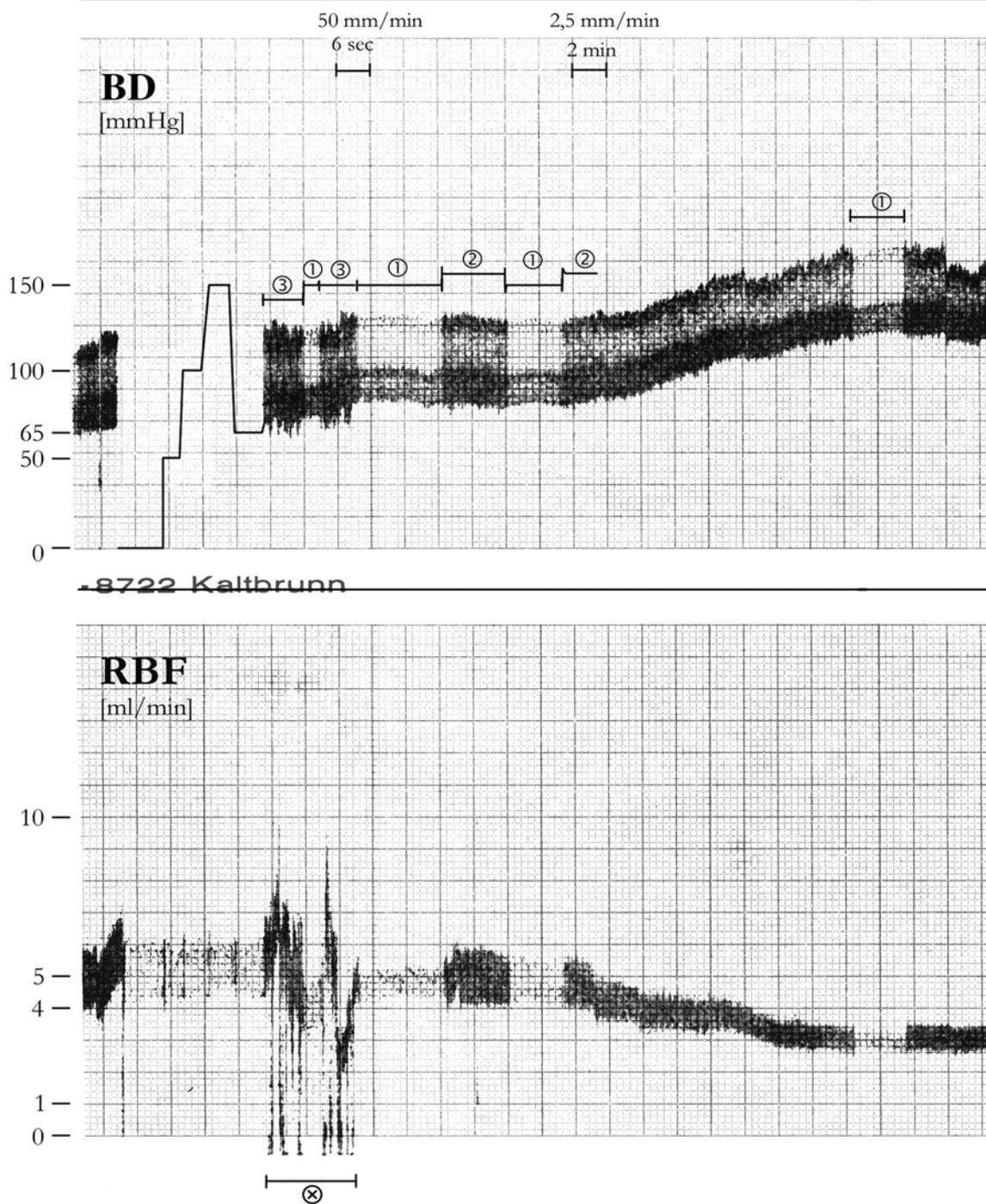


Abbildung 11

Wirkung der L-Nitroarginin-Infusion: Zunahme des BD, bei gleichzeitiger Abnahme des RBF.

⊗ Artefakt durch Kontrolle der Lage des Flußmeßkopfes  
 ↳ Papiervorschub mit unterschiedlicher Geschwindigkeit

- ① = 50 mm/sec
- ② = 2,5 mm/min
- ③ = 1 mm/min

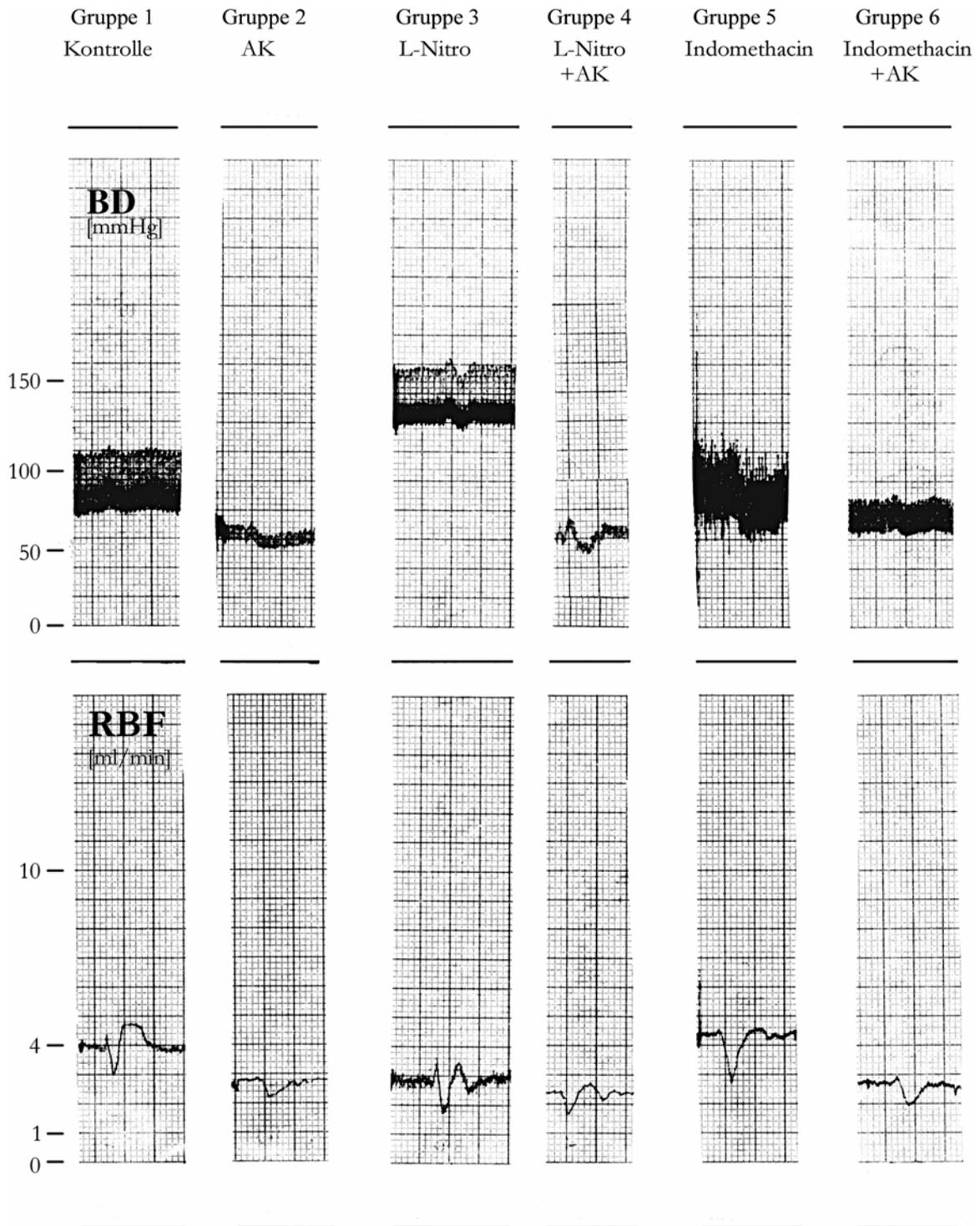


Abbildung 12

Reaktion des BD und des RBF auf Injektion von jeweils 1 nmol Adenosin

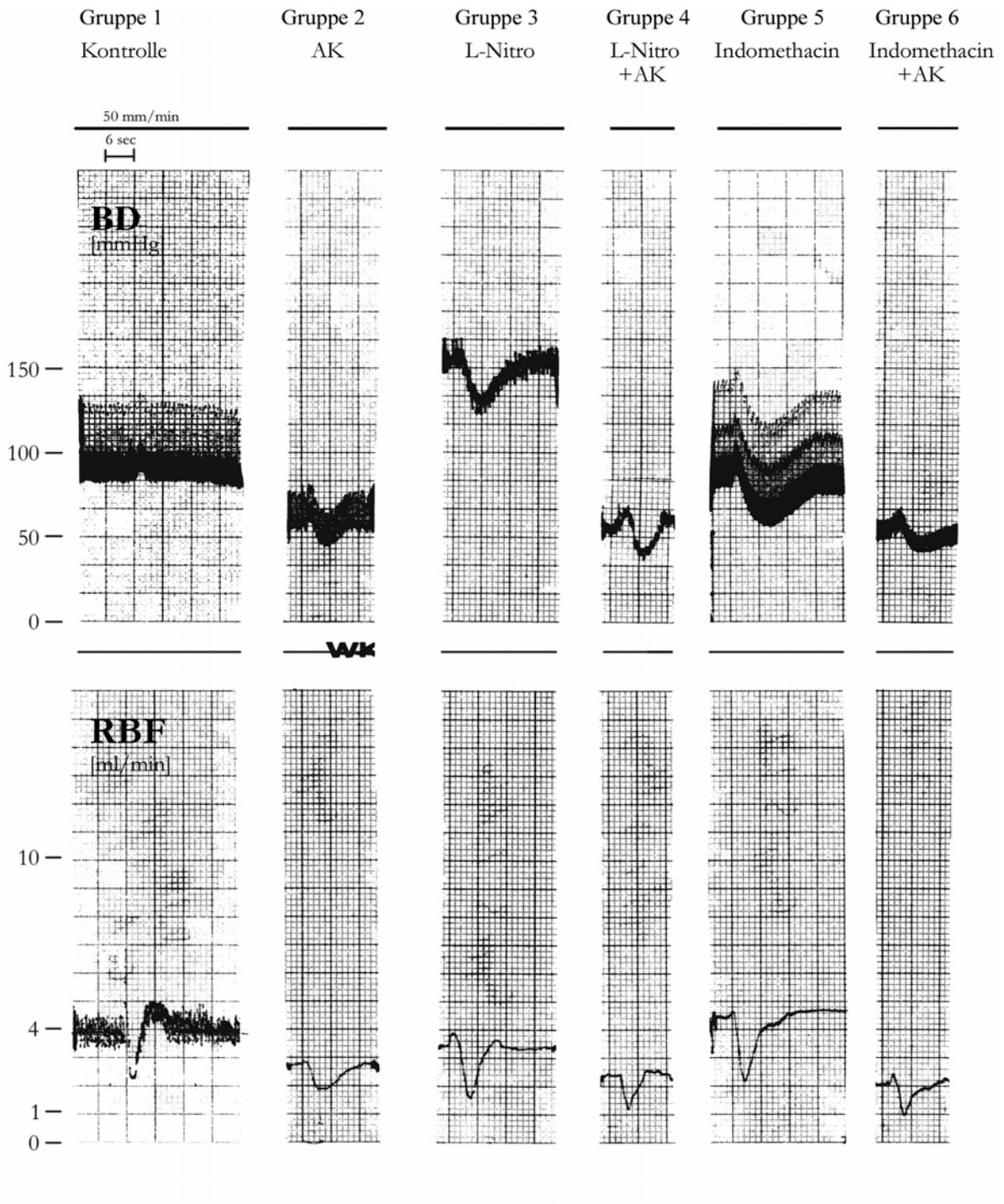


Abbildung 13

Reaktion des BD und des RBF auf Injektion von jeweils 10 nmol Adenosin

## Abkürzungen

ADP	Adenosindiphosphat
AK	Aortenkonstriktion
AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
BD	Blutdruck
bzw.	beziehungsweise
Ca	Calcium
ca.	circa
cAMP	zyklisches Adenosin-5' Monophosphat
cGMP	zyklisches Guanosin-5' Monophosphat
COX	Cyclooxygenase
d.h.	das heißt
et al.	et alii
g	Gramm
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
H	Wasserstoff
i.v.	intravenös
K	Kalium
kg	Kilogramm
L-NAME	N $\omega$ -Nitro-L-Argininmethylester
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
min.	Minute
ml	Milliliter
mM	Millimol
$\mu$ M	Mikromol
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
N	Anzahl der Experimente
Na	Natrium
NaCl	Natrium-Chlorid
NAD	Nicotinamid-adenin-dinucleotid

nmol	Nanomol
NNLA	N- $\omega$ -nitro-L-Arginin
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	NO-Synthase
PG	Prostaglandin
RAS	Renin-Angiotensin-System
RBF	renaler Blutfluß
RPP	renaler Perfusionsdruck
SAH	S-Adenylhomocystein
SD	Standardabweichung
SEM	standart of the mean
TGF	tubuloglomerulärer Feedbackmechanismus
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. H. Osswald für die Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Anregung, Diskussionen und Begleitung der Arbeit, die das Zustandekommen der Arbeit maßgeblich beeinflussten.

Ebenso danke ich Frau Dr. A. Grenz und Herrn Dr. F. Petroktistis für die Unterstützung während des experimentellen Teils der Studie und bei der Auswertung der Daten.

Ferner möchte ich mich bedanken bei:

Herrn Walter Beer für seine stetige Hilfe beim Erlernen der Präparation.

Den Tierpflegern für die Versorgung der Tiere.

Herrn Ulf Wolter für die Bildverarbeitung und Erstellung digitalisierten Originalregistrierungen.

## **Lebenslauf**

Geboren am 05.01.1975 in Stuttgart, als zweiter Sohn von Prof. Dr. Max Urlichs, Paläontologe am Staatlichen Museum für Naturkunde in Stuttgart und Helga Urlichs, Sozialpädagogin.

### **Schulbildung:**

1981-1985: Grundschule in Leonberg

1985-1994: Johannes-Kepler-Gymnasium Leonberg

### **Zivildienst:**

1994-1995 als Rettungssanitäter im Rettungsdienst des DRK in Leonberg

### **Hochschulbildung:**

1993-1995: Jungstudent im Fach Horn an der staatlichen Hochschule für Musik in Stuttgart

1995-2002: Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität, Tübingen

26.04. 2002 Abschluss des Studium mit dem 3. Staatsexamen

### **Praktische Erfahrungen:**

WS 1997/98 Studentischer Tutor im Rahmen des Kursus der Makroskopischen Anatomie für Mediziner.

03/1998 Famulatur in einer allgemeinärztlichen Praxis in Empfingen

07-08/1999 Famulatur in der Inneren Medizin im Diakonissenkrankenhaus Stuttgart

09/1998 Famulatur in Anesthesiologie der Mount Sinai School of Medicine New York, USA

03-04/2000 Famulatur in der Universitätskinderklinik Essen Abteilung für Nephrologie

06-07/2000 studentischer Tutor im Wochenpraktikum der Kinderheilkunde für Medizinstudenten an der Universitätskinderklinik Tübingen, Abteilung Neonatologie.

05-08/2001 Praktisches Jahr, Pädiatrie, Olgahospital Stuttgart

09-12/2001 Praktisches Jahr, Chirurgie, Katharinenhospital Stuttgart

12/2001-03/2002 Praktisches Jahr, Innere Medizin, Katharinenhospital  
Stuttgart

Seit 01.06.2002 Arzt im Praktikum in der Neonatologischen Abteilung des  
Olgahospitals Stuttgart bei Herrn Dr. Vochem