

Cécile Ngoc Dung DAU  
Dr. med.

## **Unterschiedliche Signaltransduktionswege für Angiotensin II, Noradrenalin, Arginin-Vasopressin und Thromboxan A<sub>2</sub> im mesenterialen Gefäßbaum von Ratten *in vivo***

Geboren am 06. August 1974  
Reifeprüfung am 14. Juni 1994  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994/95 bis SS 2001  
Physikum am 18. September 1996 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg und Baltimore, USA  
Staatsexamen am 23. Mai 2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. F. Schaefer

In dieser Arbeit wurden die Signaltransduktionswege der Vasokonstriktoren Angiotensin II (Ang II), Noradrenalin (NE), Arginin-Vasopressin (AVP) und Thromboxan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) im mesenterialen Gefäßbett anästhesierter Wistar-Ratten *in vivo* untersucht. Es wurden konsekutiv ansteigende Dosen der Rezeptoragonisten über einen Katheter in die A. mesenterica superior infundiert. Die gleichmäßige Verteilung der applizierten Substanzen im Organsystem wurde mittels einer Oszillationspumpe gewährleistet. Der mesenteriale Blutfluß (MBF) wurde durch eine über der A. mesenterica superior positionierte Flußmeß-Sonde aufgezeichnet. Anhand der Abnahme des MBF nach Infusion der Rezeptoragonisten wurde auf deren vasokonstriktorische Wirkung geschlossen und eine Dosis-Wirkungs-Kurve ermittelt. Inhibitoren verschiedener Signaltransduktionswege wurden gleichzeitig mit den Vasokonstriktoren intramesenterial verabreicht. Durch die Verschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve nach Co-Infusion der Inhibitoren wurde auf die quantitative und qualitative Beteiligung des betreffenden Pfades an der durch den jeweiligen Vasokonstriktor induzierten Abnahme des MBF geschlossen. Zur Hemmung der Zweige wurden im einzelnen

- 1) Nifedipin für den Ca<sup>2+</sup>-Einstrom über spannungsabhängige Ca<sup>2+</sup>-Kanäle vom L-Typ,
- 2) 8-(Diethyl-Amino)Octyl 3,4,5-Trimethoxybenzoat Hydrochlorid (TMB-8) für die 1,4,5-Inositoltrisphosphat (IP<sub>3</sub>)-induzierte intrazelluläre Ca<sup>2+</sup>-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum,
- 3) Staurosporin für die Proteinkinase C (PKC),

4) sowie Y-27632 für die Rho-Kinase, welche eine zentrale Rolle bei der Kalziumsensitivierung des kontraktiven Apparates einnimmt, verwendet.

Ang II, NE und AVP wurden durch alle Inhibitoren in ihrer reduzierenden Wirkung auf den MBF gehemmt. Ferner wurde ein additives Verhalten der Antagonisten bezüglich ihrer inhibierenden Wirkung auf den Ang-II- bzw. den NE- und AVP-Effekt auf den MBF beobachtet. Die Dosis-Wirkungs-Kurve von Ang II wurde bei zusätzlicher Gabe von Nifedipin, Staurosporin oder TMB-8 um jeweils etwa Faktor drei nach rechts verschoben. Die gleichzeitige Infusion von Nifedipin, Staurosporin und TMB-8 hemmte die durch Ang II induzierte Vasokonstriktion ganz. NE wurde von den Inhibitoren in quantitativ vergleichbarer Weise wie Ang II in seiner verminderten Wirkung auf den MBF geschwächt. Die reduzierende Wirkung von AVP auf den MBF wurde ebenfalls durch die Inhibitoren vermindert, wenn auch in etwas geringerem Maße als Ang II und NE. Im Gegensatz dazu ließ sich die Dosis-Wirkungs-Kurve von U-46619, einem TxA<sub>2</sub>-Mimetikum, durch keinen dieser Antagonisten verändern. Auch die Kombination aller Inhibitoren war wirkungslos.

Y-27632 verschob die Dosis-Wirkungs-Kurven aller Rezeptoragonisten nach rechts. Also konnten die Effekte von Ang II, NE und AVP sowohl durch Hemmung der klassischen Transduktionswege (Ca<sup>2+</sup>-Kanäle, IP<sub>3</sub>, PKC) als auch über Inhibition des Rho-Kinase-Zweiges weitgehend aufgehoben werden. Die Wirkung von U-46619 hingegen wurde nur durch Y-27632 beeinflusst. Es soll drauf hingewiesen werden, daß die antagonistische Wirkung von Y-27632 auf Ang II im Vergleich zu NE, AVP und U-46619 am größten war.

Die Befunde dieser Arbeit weisen eine Beteiligung der Ca<sup>2+</sup>-Kanäle vom L-Typ, der IP<sub>3</sub>-vermittelten intrazellulären Ca<sup>2+</sup>-Freisetzung, der PKC und der Rho-Kinase am vasokonstriktorisches Signaltransduktionsweg von Ang II, NE und AVP in Mesenterialarterien von Ratten *in vivo* nach. Sie zeigen ferner ein kooperatives Zusammenspiel zwischen Ca<sup>2+</sup> und der PKC einerseits und der Rho-Kinase andererseits. Die Konstriktion setzt also die gleichzeitige Aktivierung aller Wege voraus. Im Gegensatz dazu unterscheiden sich die Signaltransduktionswege für TxA<sub>2</sub> von denen der anderen Vasokonstriktoren. Für die gefäßverengende Wirkung von TxA<sub>2</sub> *in vivo* hat nur die Rho-Kinase, und somit das Phänomen der Kalziumsensitivierung, eine zentrale Rolle inne.

Berücksichtigt man die Tatsache, daß TxA<sub>2</sub> an pathophysiologischen Prozessen, wie z.B. der Bluthochdruck-Krankheit, beteiligt ist, ist der Befund, daß sich TxA<sub>2</sub> in seinem Signaltransduktionsweg von den anderen Agonisten unterscheidet, interessant. Es bleibt in

Zukunft zu klären, inwiefern die Pathogenese des Hypertonus mit besonderen Signaltransduktionswegen einhergeht.