

Johannes Bauer

Dr. med.

## **Metabolismus und Signaltransduktionsmechanismen des Angiotensin II in der Nierenstrombahn**

Geboren am 28.11.1965 in Landau in der Pfalz

Reifeprüfung am 13.06.1985 in Landau in der Pfalz

Studiengang der Fachrichtung Medizin von WS 1988/89 bis SS 1999

Physikum am 26.03.1991 an der RWTH Aachen

Klinisches Studium in Aachen

Praktisches Jahr in Aachen und Belfast/Nordirland

Staatsexamen am 24.04.1995 an der RWTH Aachen

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Franz Schaefer

Das Peptidhormon Angiotensin II (Ang II) ist als einer der am stärksten wirkenden endogenen vasokonstriktorisches Stoffe bekannt und übt eine entscheidende Rolle bei der Regulation der Nierendurchblutung aus. Klassisch wurde das Renin-Angiotensin-System als zirkulierendes Hormonsystem angesehen; in jüngster Zeit gibt es vermehrt Hinweise, dass intrarenal gebildetes Ang II eine parakrine Wirkung entfaltet. Es ist von Interesse, sowohl den lokalen Metabolismus des Ang I und Ang II und als auch die der Vasokonstriktion zugrundeliegenden zellulären Signaltransduktionswege unter in vivo Bedingungen zu spezifizieren.

### **Degradation und Konversion des Angiotensin im Kreislauf der Ratte.**

Der Metabolismus der Angiotensinpeptide in der Niere, der Lunge und dem systemischen Kreislauf wurde bei anästhesierten Ratten untersucht. Dazu wurde Ang I oder Ang II in unterschiedlichen Dosen intravenös, in den linken Herzventrikel oder die linke Nierenarterie infundiert. Ein kürzlich entwickeltes Verfahren zur intrarenalen Infusion mittels einer Oszillationspumpe ermöglichte die homogene Verteilung der applizierten Substanzen in der Niere. Der renale Blutfluss wurde kontinuierlich durch eine über der Nierenarterie positionierte Flussmesssonde aufgezeichnet. Ein mathematisches Modell berechnete die Konversions- und Degradationsraten für die verschiedenen Organe an Hand der Abnahme des renalen Blutflusses. Die Ergebnisse zeigen eine Konversionsrate von Ang I zu Ang II von 75% in der Lunge und von 21% in der Niere auf. Die Degradation liegt bei beiden Peptiden bei 5% im Lungengefäßbett, 67% im systemischen Kreislauf und 93% bei der

Nierenpassage. Die Ergebnisse der Arbeit zeigen das große Degradationsvermögen der Niere auf. Die Fähigkeit der Niere zur Angiotensin-Konversion spielt für die endokrine Wirkung nur eine untergeordnete Rolle.

### **Signaltransduktionsmechanismen der vasoaktiven Hormone Ang II, Noradrenalin (NA) und Arginin-Vasopressin (AVP) in der Nierenzirkulation.**

Die an der Wirkung von Ang II beteiligten intrazellulären Signaltransduktionsmechanismen auf den RBF wurden an narkotisierten Ratten evaluiert und mit den von NA und AVP verglichen. Über den in der Nierenarterie liegenden Katheter wurden konsekutiv ansteigende Dosen der Rezeptoragonisten infundiert. Es wurden die Dosis-Wirkungskurven der Agonisten unter Kontrollbedingungen bei Hemmung der Signaltransduktionswege (intrazelluläre Kalziumfreisetzung, transmembranärer Kalziumstrom, Proteinkinase C und Rhokinase) durch Ko-Infusion spezifischer Inhibitoren erhoben. Die vasoaktive Potenz der Hormone konnte durch Hemmstoffe dieser Signaltransduktionswege unterschiedlich stark vermindert werden. Die Befunde der vorliegenden Arbeit klären erstmals die Unterschiede in den Signaltransduktionsmechanismen relevanter Vasokonstriktoren (Ang II, NA, AVP) unter in vivo Bedingungen auf. Ang II initiiert mehrere intrazelluläre Signaltransduktionswege (Kalziumfreisetzung, transmembranärer Kalziumstrom, Proteinkinase C), die gleich stark beteiligt sind und sich darin von AVP qualitativ und quantitativ unterscheidet. Erstmals konnte an einem in vivo Modell gezeigt werden, dass die rezeptormediierte Aktivierung der Rhokinase bei den Signaltransduktionsprozessen der Gefäßkontraktion eine zentrale Rolle spielt: die Hemmung der Rhokinase, die die Kalziumsensitivierung des kontraktilen Apparates vermittelt, hob die renale Wirkung von Ang II vollständig auf.

### **Visualisierung der vasoaktiven Effekte von Ang II, AVP und des Thromboxan A<sub>2</sub>-Mimetikums U-46619 und deren Interaktion mit der Rhokinase in der renalen Mikrozirkulation.**

Die vorausgegangenen Experimente verdeutlichen, dass die verschiedenen Vasokonstriktoren unterschiedliche Signalkaskaden aktivieren. Durch intravitalmikroskopische Beobachtung am Modell der hydronephrotischen Niere der Ratte wurden die Wirkorte von Ang II, AVP und Thromboxan A<sub>2</sub> entlang des Gefäßbaumes bestimmt. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Vasokonstriktoren nicht nur hinsichtlich der aktivierten Signaltransduktionsmechanismen unterscheiden, sondern auch an verschiedenen Gefäßsegmenten angreifen. Ang II konstringierte bevorzugt die kleinen Gefäße (V. afferens und V. efferens). Die AVP- und Thromboxan-Rezeptoren-Stimulation führte zu einer selektiven Verengung großer präglomerulärer Gefäße (A. arcuata), während die kleinen Gefäße (V. afferens und V. efferens) unbeeinflusst blieben. Ferner bewirkte die Hemmung der Rhokinase eine Dilatation aller beobachteten Nierengefäße; die größeren präglomerulären Arterien, A. arcuata und A. interlobularis, erweiterten sich stärker als die Arteriolen. Die

vasoaktive Potenz von Ang II war unter der Hemmung der Rhokinase wesentlich stärker abgeschwächt als diejenige von AVP und Thromboxan A<sub>2</sub>.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern eine Grundlage zu weiteren Untersuchung zur Bedeutung des intrarenalen Renin-Angiotensin-Systems unter pathophysiologischen Bedingungen. Die für das Ang II und andere Vasokonstriktoren wichtigen Signalwege konnten aufgeklärt werden. Dabei konnte erstmals die zentrale Stellung der Rhokinase *in vivo* gezeigt werden. Die Inhibition der Rhokinase bietet somit einen neuen pharmakologischen Ansatz zur Therapie der Bluthochdruckkrankheit.