



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Untersuchung zur circadianen Rhythmik von ACE-Aktivität,  
Plasmareninaktivität, Corticosteron und Aldosteron in  
normotensiven Sprague-Dawley- und transgen-hypertensiven  
TGR(mRen-2)27 Ratten**

Autor: Anne Schänzer  
Einrichtung: Institut für Pharmakologie und Toxikologie  
Doktorvater: Prof. Dr. B. Lemmer

Tiermodelle werden gentechnologisch entwickelt, um die Hypertonie zu studieren. Die hypertensive transgene Ratte TGR(mRen-2)27 zeichnet sich durch ein Mäusereningen aus, welches zu einer extrarenalen Synthese von Renin führt. Dieses Tier entwickelt nach wenigen Wochen eine Hypertonie bei gestörter circadianer Blutdruckrhythmik. Im Gegensatz zu der normotensiven Kontrollgruppe Sprague-Dawley (SDR), zeigen die erkrankten transgenen Ratten eine inverse Blutdruckrhythmik mit in der Ruhephase erhöhten Blutdruckwerten bei dagegen in der Aktivitätsphase erhöhter Pulsfrequenz und motorischer Aktivität. Die dem zugrunde liegenden Mechanismen konnten bisher nicht eindeutig geklärt werden.

Es wurden Vermutungen geäußert, daß das Mäusereningen bei TGR möglicherweise zu einer Störung im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) führt.

Bisherige Veröffentlichungen ergaben kontroverse Ergebnisse in Bezug auf die Plasmareninaktivität (PRA) bei TGR. Wir haben in dieser Studie mögliche, zu den diskrepanten PRA-Werten führende methodische Fehlerquellen aufgezeigt und Ergebnisse erhalten, die zeigen, daß es sich bei TGR um ein „high-renin-hypertension-model“ mit erhöhten PRA-Werten handelt.

Andere, dem RAAS zugehörige Parameter wie ACE-Aktivität und Aldosteronspiegel wurden tageszeitabhängig untersucht. Zusätzlich von Interesse war die Bestimmung der Glucocorticoidspiegel, im Falle der Ratte Corticosteron, da nicht nur eine circadiane Rhythmik dieses Parameters gut bekannt ist, sondern der Einfluß der Glucocorticoide auf die Blutdruckregulation häufig diskutiert wurde.

Die Versuchsergebnisse dieser Studie zeigen zum einem deutlich erhöhte Werte von PRA, Aldosteron und Corticosteron bei TGR gegenüber SDR. Zum anderen ergab die Untersuchung der circadianen Rhythmik dieser Parameter signifikante Rhythmen von PRA und Corticosteron bei TGR mit jeweils deutlich höheren Werten während der Ruhephase, also in der Zeit, in der der Blutdruck ebenfalls höhere Werte aufweist. Vor allem der Corticosteronspiegel ist bei TGR in der Ruhephase gegenüber SDR erhöht, wogegen sich die Werte in der Aktivitätsphase einander fast angleichen. Bei SDR zeigt sich eine signifikante circadiane Rhythmik von ACE-Aktivität, Corticosteron und Aldosteron.

Die vorliegenden Ergebnisse erlaubten daher die Hypothese, daß die Hypertonie bei TGR auf einer gesteigerten Aktivierung des RAAS beruht und TGR als ein „high-renin-hypertension-model“ anzusehen ist. Die inverse Blutdruckrhythmik bei TGR ist möglicherweise auf eine Erhöhung der PRA und/oder des Corticosteronspiegels vor allem während der Ruhephase zurückzuführen.