



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

Untersuchung der subtypenselektiven β_1 - und β_2 - Rezeptorendichte und Affinität am Ventrikel des hypertensiven TGR(m-REN2)27 Rattenstamms.

Autor: Anja Müller
Einrichtung: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. B. Lemmer

Der transgene Rattenstamm TGR(m-REN2)27, der nach Transfektion eines zusätzlichen Mäuse-
reningens eine inverse Blutdruckrhythmik zeigt, dient als Tiermodell zur Erforschung der sekundären
Hypertonie.

Die vorliegende Arbeit soll klären, ob es durch die Überaktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-
Systems und dem hierdurch gesteigerten Sympathikotonus zu Veränderungen der Dichte und Affinität
der β -Adrenozeptoren im Herzventrikel kommt.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Unterschiede in der subtypenselektiven β -
Adrenozeptorendichte zwischen den transgenen Ratten und dem als Kontrollgruppe dienenden
Sprague-Dawley-Stamm bestehen. Der zweite Teil überprüft, ob mögliche Veränderungen der
Rezeptorendichte einer circadianen Rhythmik unterliegen.

Jeweils 35 Tiere eines Stammes wurden auf eine 12h: 12h Tag-Nacht-Rhythmus synchronisiert und
im Alter von 10 Wochen getötet. Die entnommenen Ventrikel wurden aufgearbeitet und mit Hilfe von
radioaktiv-markierten β -Rezeptorantagonisten und β_1 -selektiven Antagonisten bezüglich ihrer β -
Rezeptorendichte und Affinität untersucht.

Die Tötung der Tiere erfolgte alle 4 Stunden, wodurch sich die β -Rezeptorendichte zu unterschied-
lichen Tageszeiten evaluieren ließ.

Die Datenanalyse erfolgte mit dem nichtlinearen Anpassungsprogramm PHARMFIT, mit dem sich
mathematische Funktionen an experimentelle Daten anpassen lassen.

Die Hypothese, die chronische Sympathikusaktivierung bei TGR(m-REN2)27 führe zu einer Down-
Regulation der β -adrenergen Rezeptoren, ließ sich mit diesem Tiermodell aber nicht belegen,
ebensowenig signifikante tageszeitabhängige Unterschiede für einen der Parameter.

Die in parallel durchgeführten Versuchen beobachtete Abnahme der kardialen β -adrenergen Stimulier-
barkeit kann daher nicht mit Veränderungen der Rezeptorendichte erklärt werden und muß auf
Störungen der G-Proteine und/oder der Adenylcyclase selbst beruhen.