



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

**Einfluss des überaktivierten Renin-Angiotensin-Systems auf
circadiane Regulationsmechanismen und kardiovaskuläre
Rhythmen in den transgen-hypertensiven TGR(mRen2)27 Ratten.**

Autor: Stefan Hauptfleisch
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. B. Lemmer

Viele Verhaltensmuster, physiologische und biochemische Parameter zeigen ein stabiles Tag-Nacht-Muster. Häufig kommt es krankheitsbedingt zu einer Störung dieser Tag-Nacht-Rhythmik. So weisen spezielle Formen der sekundären Hypertonie meist eine aufgehobene bzw. inverse Blutdruckrhythmik mit Spitzenwerten in der Ruhephase auf. Ein Tiermodell mit inverser Blutdruckrhythmik ist die transgen-hypertensive TGR(mRen2)27 Ratte. Mittels quantitativer RT-PCR wurde die zeitliche Expression der mRNA verschiedener an der Blutdruckregulation beteiligter Gene, sowie von Genen, die im Regulationsmechanismus der „inneren Uhr“ eine Rolle spielen, untersucht. Das bei den TGR zusätzlich ins Genom eingebrachte Maus-Renin2-Gen zeigt in der Nebenniere eine stabile rhythmische Expression, die mit der telemetrisch erfassten Blutdruckrhythmik korreliert. In den normotensiven Sprague-Dawley (SDR) Kontrollen nachgewiesene rhythmische mRNA-Muster der adrenalen Angiotensin II Rezeptoren, AT_{1a}, AT_{1b} und AT₂ sind in den TGR aufgehoben. Beim AT_{1b} Subtyp konnte in den TGR zudem eine signifikante nächtliche Reduktion nachgewiesen werden. Dies spricht für eine spezielle Beteiligung dieses Rezeptors an der Regulation von Aldosteron und Corticosteron, die bei TGR massiv erhöht sind. Als Marker für die neuronale Aktivität des circadianen Regulationszentrums wurde im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) die zeitliche und lichtinduzierbare c-fos mRNA Expression untersucht. Die rhythmische c-fos Expression ist im SCN der TGR aufgehoben. Lichtimpulse zur subjektiven Nacht (CT 14) oder während des subjektiven Tages (CT 2), die im SCN der normotensiven Kontrollen eine signifikante Induktion der c-fos mRNA bewirkten, zeigten in den TGR keinen Effekt. Die gleichzeitig telemetrisch erfassten Blutdruck-, Herzfrequenz- und Aktivitätsdaten wiesen ebenfalls eine verminderte Reaktivität gegenüber den Lichtreizen auf. So führte der Lichtimpuls bei TGR zum Zeitpunkt CT14, im Vergleich zu SDR, zu keiner Phasenverschiebung der Blutdruck- und Herzfrequenzrhythmik. Die phasenverschiebende Wirkung auf die Aktivitätsrhythmik bei TGR war um den Faktor 4 vermindert. Eine mögliche Ursache ist die zusätzliche Stimulation der Melatoninsynthese in den TGR durch das überaktivierte Renin-Angiotensin-System.

In den TGR kommt es in der Epiphyse, gemessen an Hand der tageszeitabhängigen mRNA-Expression, zu einer früheren Aktivierung des Serotonin-N-Acetyltransferase Gens (AA-NAT), dem Gen für das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Melatoninsynthese. Bestätigt wird dies durch signifikant erhöhte Konzentrationen an Hydroxymelatonin-sulfat, dem Hauptmetaboliten des Melatonins, im Urin der TGR. Durch einen direkten Feedback von Melatonin auf den SCN kommt zudem zu einer zeitlich veränderten Expression der Melatonin-(Mel₁-) Rezeptor mRNA. Zusammen mit der zeitlich verschobenen Melatoninrhythmik führt dies in den TGR zu einer veränderten Reaktion der SCN-Neurone mit der Folge einer verminderten Ansprechbarkeit der „inneren Uhr“ auf synchronisierende Signale.

Das zusätzlich ins Genom eingebrachte Maus-Renin2-Gen wird in der Nebenniere vermutlich unabhängig von allen physiologischen Stellgrößen in einer autoregulatorischen Schleife aktiviert und führt letztendlich zur messbaren inversen Blutdruckrhythmik.