



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

**Untersuchungen zur Regulation der Melatoninsynthese in
TGR(mREN2)27-Ratten**

Autor: Helene Enzminge
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. B. Lemmer

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des überexprimierten Renin-Angiotensin-Systems (RAS) in TGR(mREN2)27-Ratten (TGR) auf die Regulation der Melatoninsynthese untersucht. Aus früheren Studien ist bekannt, dass das zusätzliche Mäuserenin-Gen in TGR nicht nur zu einer ausgeprägten Hypertonie, sondern auch zu einem inversen circadianen Blutdruckprofil führt. Die Veränderungen in Funktionen der „Inneren Uhr“ in TGR äußern sich auch in einem verminderten Ansprechen auf Licht und in einer gesteigerten nächtlichen Melatoninsynthese. Damit gelten TGR nicht nur als ein Tiermodell der sekundären Hypertonie des Menschen, sondern auch als ein Tiermodell einer gestörten circadianen Regulation.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte zunächst die Regulation der Melatoninsynthese auf der Ebene der isolierten Pinealocyten von TGR im Vergleich zu Sprague-Dawley-Ratten (SPRD) untersucht werden. Dazu wurde eine Methode zur Isolierung und Kultivierung primärer Rattenpinealocyten etabliert. In isolierten TGR-Pinealocyten war die β -adrenerge Stimulation der Melatoninsynthese signifikant wirksamer als in SPRD-Pinealocyten. Dies könnte zu einer erhöhten Melatoninsekretion in TGR *in vivo* beitragen. Hingegen fehlte in TGR-Pinealocyten die α_1 -adrenerge Komponente in der Regulation der Melatoninsynthese. Die Untersuchungen der dem α_1 -Adrenozeptor nachgeschalteten Signaltransduktion zeigten, dass in TGR-Pinealocyten die adrenerg vermittelte cGMP-Bildung stark reduziert war und dass dies auf eine Verminderung der NO-Stimulierbarkeit der cytosolischen Guanylylcyclase zurückzuführen war. Angiotensin II hatte keinen direkten Effekt auf die basale und adrenerg stimulierte Melatoninsynthese weder in TGR- noch in SPRD-Pinealocyten. Allerdings können langfristige Effekte des überaktiven RAS auf die Melatoninsynthese in TGR über die Modulation der Genexpression nicht ausgeschlossen werden.

Die Untersuchungen zur sympathischen Regulation der Melatoninsynthese *in vivo* ergaben, dass in Pinealorgan der 9-10 Wochen alten TGR- und SPRD-Ratten der Noradrenalin-Turnover in der Nacht höher war als am Tag. Dieser tageszeitliche Unterschied war in 4 Wochen alten Ratten beider Stämme noch nicht vorhanden, was darauf hinweist, dass in jungen Ratten anderen Faktoren eine größere Rolle bei der Regulation der Melatoninsynthese zukommt als dem Noradrenalin-Umsatz. Im Pinealorgan der 9-10 Wochen alten TGR waren die Noradrenalin-Konzentrationen und der Noradrenalin-Umsatz im Vergleich zu altersgleichen SPRD vermindert. Diese Verminderung war bereits im Pinealorgan der jungen, noch prähypertensiven, TGR zu beobachten, was dafür spricht, dass sie nicht durch sympathische Gegenregulation infolge des Hypertonus zustande kommt, sondern eine direkte Konsequenz des überexprimierten RAS ist. Die höhere Melatoninsynthese in TGR und die höhere β -adrenerge Stimulierbarkeit der TGR-Pinealocyten legen den Schluss nahe, dass es im Pinealorgan der TGR im Sinne einer Gegenregulation infolge eines chronisch erniedrigten Noradrenalin-Umsatzes zu einer gesteigerten Empfindlichkeit gegenüber sympathischer Stimulation kommt.