



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

**Die Bedeutung des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Systems im tierexperimentellen Modell der humanen sekundären Hypertonie: Regulationsmechanismen und circadiane Rhythmen**

Autor: Sabine Schiffer  
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie  
Doktorvater: Prof. Dr. B. Lemmer

In Folge einer Hypertonie sterben in den westlichen Industrieländern immer noch am meisten Menschen. Dabei stellt die Entstehung hypertensiver Endorganschäden das eigentliche Hauptrisiko dar. Hypertoniker mit einem gestörten circadianen Blutdruckprofil besitzen dabei eine sehr schlechte Prognose.

Zur Untersuchung der Mechanismen, die an der Regulation des circadianen Blutdruckprofils beteiligt sind, sollte bei transgen-hypertensiven TGR m(REN2)27-Ratten die Aktivität des Sympathikus untersucht werden. Die hypertensiven TGR sind besonders zur Untersuchung solcher Mechanismen geeignet, da sie als Tiermodell der sekundären Hypertonie des Menschen gelten und ein inverses Blutdruckprofil besitzen.

Von besonderem Interesse war die Untersuchung der Katecholaminkonzentrationen im Plasma von TGR, da diese einen Indikator der Sympathikusaktivität darstellen. Zur Durchführung solcher Messungen mußte ein System zur Langzeitkatheterisierung entwickelt und aufgebaut werden, ohne das eine ungestreßte Blutentnahme über einen längeren Zeitraum nicht möglich gewesen wäre.

Bei den Untersuchungen konnte im Vergleich zu normotensiven SPRD-Kontrollen gezeigt werden, daß in TGR eine Störung der circadianen Rhythmik der Katecholaminkonzentration im Plasma bei gleichzeitig reduzierten 24-Stunden-Mittelwerten vorlag. Durch Behandlung mit dem AT<sub>1</sub>-Antagonisten Candesartan konnte eine Zunahme der Adrenalin und NoradrenalinKonzentrationen erzielt werden. Immobilisationsstreß bewirkte bei TGR eine verminderte Zunahme der Katecholaminkonzentrationen im Plasma. Durch Behandlung mit Candesartan entsprach die Zunahme nach Streß den SPRD-Ratten. Bei TGR wurde eine Verminderung der NoradrenalinKonzentration im linken und rechten Ventrikel, den Vorhöfen und der Nebenniere festgestellt. Zudem traten bei TGR in den beschriebenen Geweben verminderte Turnoverraten auf. In den kardialen Geweben von hypertensiven TGR waren die höheren Turnoverraten auf die Ruhephase verschoben. In der Nebenniere war eine Reduktion der mRNA der Tyrosinhydroxylase und des Uptake<sub>1</sub>-Carriers bei TGR festzustellen, während in den kardialen Geweben keine mRNA nachweisbar war.

Die Konzentrationen von Angiotensin I und II im Plasma waren bei TGR signifikant erhöht, bei gleichzeitig aufgehobener circadianer Rhythmik.

Die vorliegenden Ergebnisse legen den Schluß nahe, daß es bei TGR in Folge des aktivierten RAS zu einer Störung der sympathischen Regulation kommt. Allerdings scheint die Störung der sympathischen Regulation nicht die Entstehung des inversen Blutdruckprofils bei TGR erklären zu können, sie ist vielmehr ebenfalls Ausdruck des pathologisch aktivierten Renin-Angiotensin-Systems in TGR-Ratten.