



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

**Untersuchungen zur Bedeutung eines vaskulären Renin-Angiotensin-Systems für die Reagibilität arterieller Gefäßsegmente von transgen-hypertensiven TGR(mREN2)27-Ratten**

Autor: Thomas Saltzer  
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. K. Witte

Die Existenz eines lokalen kardiovaskulären Renin-Angiotensin-Systems (RAS) wird oft dazu herangezogen, die günstigen Langzeiteffekte von Antagonisten des RAS in der Therapie der Herzinsuffizienz und der Hypertonie zu erklären. In der vorliegenden Studie verwendeten wir als Modell für die Hypertonie einen transgenen Rattenstamm, TGR(mRen2)27, der ein zusätzliches Renin-Gen der Maus besitzt. Diese transgenen Tiere weisen eine schwere Hypertonie auf, die sie zu einem interessanten Modell für die Untersuchung des RAS in der Pathophysiologie der Hypertonie machen. Die Effekte von Komponenten des RAS auf die Vasoreagibilität von Gefäßen transgen-hypertensiver Tiere und normotensiver Kontrolltiere wurden *in vitro* mittels isometrischer Kraftmessung untersucht. Dabei wurden Segmente der Aorta abdominalis, der A. mesenterica superior und der A. renalis verwendet. In einem weiteren Untersuchungsabschnitt wurde die Expression von Renin-mRNA in aortalen Gefäßen geprüft.

In beiden Tierstämmen und allen untersuchten Gefäßen führte neben dem Agonisten Angiotensin II auch das Tetradekapeptid Reninsubstrat in beiden Tierstämmen zu einer konzentrationsabhängigen Vasokonstriktion. Der Einsatz eines spezifischen Renininhibitors führte zu einer Verschiebung des pD<sub>2</sub>-Wertes zu größeren Konzentrationen. Diese Befunde sprechen dafür, daß aus Reninsubstrat *in vitro* der wirksame Agonist Angiotensin II entsteht und daß diese Reaktion durch Renin katalysiert wird. Eine Expression von Renin-mRNA war jedoch weder in Kontrollorten nachweisbar, noch in den transgenen Ratten. Die nachgewiesene Reninaktivität in der Gefäßpräparation muß daher auf einer Aufnahme von Renin aus dem Plasma beruhen. Da die durch Reninsubstrat vermittelte Vasokonstriktion auch nach Entfernung des Endothels nachweisbar war, müssen neben den Endothelzellen auch vaskuläre Myozyten zur Aufnahme von Renin befähigt sein.

Die Potenz von Angiotensin II war in der Aorta von TGR(mRen2)27-Ratten vermindert, was für eine funktionelle Desensitisierung spricht, die jedoch in den anderen untersuchten Gefäßen nicht nachweisbar war. Die kontraktile Wirkung von Reninsubstrat zeigte keinerlei stammesspezifische Unterschiede. Das lokale, vaskuläre RAS scheint daher für die Pathogenese der Hypertonie der TGR(mRen2)27-Ratten keine entscheidende Rolle zu spielen.