



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

Reagibilität arterieller Gefäßsegmente aus unterschiedlichen Stromgebieten *in vitro*: Einfluß von circadianer Phasenlage, arterieller Hypertonie und einem aktivierten Renin-Angiotensin-System bei TGR(mRen2)27-Ratten

Autor: Till Hasenberg
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. B. Lemmer

Die Hypertonie zählt heutzutage zu den bedeutendsten Erkrankungen in den westlichen Industrienationen. Die besondere Bedeutung des Hypertonus liegt in dem damit verbundenen Risiko, schwerwiegende kardio- und cerebrovaskuläre Folgeschäden zu entwickeln.

Für die experimentelle Betrachtung der Hypertonie haben sich verschiedene Tiermodelle etabliert. Bei der in der vorliegenden Arbeit untersuchten transgen-hypertensiven TGR (mRen2) 27-Ratte kommt es durch das zusätzliche Mäuserenin-Gen zu einer deutlich höheren Renin-Expression und Angiotensin II-Bildung. Neben einem fulminanten Hypertonus zeichnet sich dieses Modell durch ein im Vergleich zu normotensiven Ratten inverses 24h-Blutdruckprofil aus. So ist bei den TGR-Ratten der Blutdruck in der Ruhephase am Tage erhöht, und in der nächtlichen Aktivitätsphase deutlich niedriger.

In der vorliegenden Arbeit wurden Arterien verschiedener Gefäßregionen normotensiver Sprague-Dawley- und hypertensiver TGR-Ratten mittels isometrischer Kraftmessung in Organbädern hinsichtlich ihrer *in vitro* Vasoreagibilität untersucht. Die Gefäße wurden jeweils in der Ruhe- und der Aktivitätsphase entnommen, um Aussagen über die tageszeitliche Unterschiede in der Gefäßantwort machen zu können. In einem zweiten Versuchsabschnitt wurden Gefäße von TGR-Ratten untersucht, die einer 8-wöchigen antihypertensiven Therapie unterzogen wurden.

In der hier vorgelegten Arbeit konnte gezeigt werden, dass die *in vitro* Gefäßreagibilität der normotensiven Sprague-Dawley-Ratten tageszeitliche Unterschiede mit verstärkten Antworten in der Ruhephase am Tage aufweist. Diese tageszeitlichen Unterschiede fanden sich sowohl bei der durch Angiotensin II vermittelten Vasokonstriktion als auch bei der durch Acetylcholin ausgelösten Vasorelaxation. Die transgen-hypertensive TGR-Ratte hingegen zeigte in der Aorta abdominalis und dem mesenterialen Stromgebiet eine Aufhebung dieser tageszeitlichen Unterschiede, wohingegen in der renalen Strombahn unveränderte Tag-Nacht-Unterschiede der Vasoreagibilität im Vergleich zu den SPRD-Kontrollen beobachtet wurde.

Somit ließ sich zeigen, dass der gestörte circadiane Blutdruckverlauf bei TGR mit deutlich veränderten konstriktorisches und dilatatorischen Gefäßreaktionen einhergeht. Die Veränderungen der Gefäßantworten bei TGR äußerten sich in den untersuchten Stromgebieten in einer für sie spezifischen Weise.

Bei der Untersuchung der Gefäßreagibilität der TGR nach einer chronisch-antihypertensiven Therapie mit dem Ca²⁺-Kanal-Blocker Amlodipin oder dem Hemmstoff des Angiotensin Konversionsenzym Enalapril zeigte sich, dass Ca²⁺-Blocker vom Dihydropyridin-Typ die endothel-vermittelte Vasorelaxation deutlich verstärken, während die Behandlung mit Enalapril keine Auswirkung auf die Vasoreagibilität *in vitro* hatte.