

**Dirk Loßnitzer**  
**Dr. med.**

## **Erhöhte kardiale Noradrenalinfreisetzung in Spontan Hypertensiven Ratten (SHR): Rolle des präsynaptischen $\alpha_2$ - Adrenorezeptors**

Geboren am 27.04.1972 in Ludwigshafen am Rhein

Reifeprüfung am 29.05.1991 in Ludwigshafen am Rhein

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992 bis SS 2000

Physikum am 30.08.1994 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg, Boston, MA (USA) und Cleveland, OH (USA)

Staatsexamen am 15. November 2000

Promotionsfach: Humanmedizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. M. Haass

In der Hypertonie findet sich eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems, dem eine bedeutende Rolle in der Blutdruckregulation zukommt. Die erhöhte Aktivität des Sympathikus führt zu einer gesteigerten Freisetzung von Noradrenalin. Die am Effektororgan wirksame Noradrenalin-Konzentration wird durch die sympathische Nervenaktivität, die Elimination von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt und den modulierende Einfluß präsynaptischer Rezeptoren beeinflusst. Gegenstand dieser Arbeit war es, eine potentielle Veränderung der kardialen präsynaptischen Regulation der sympathoadrenergen Noradrenalinfreisetzung in der Hypertonie am Modell spontan hypertensiver Ratten (SHR) im Vergleich zu ihren normotensiven genetischen Kontrollen den Wistar-Kyoto-Ratten (WKY) genauer zu untersuchen und deren möglichen pathophysiologische Bedeutung für die Entwicklung und Erhaltung der Hypertonie zu evaluieren. Ein Schwerpunkt lag dabei in der Quantifizierung der mRNA-Expression des präsynaptischen  $\alpha_2$ -Rezeptors mittels einer eigens zu diesem Zwecke etablierten subtypspezifischen quantitativen RT-PCR.

Zur Bestimmung der „basalen“ Noradrenalinfreisetzung aus Herzen von SHR und WKY wurde zunächst eine elektrische Feldstimulation (1 min, 4 Hz) isoliert

perfundierter Herzen durchgeführt, welche zu einer stärkeren Noradrenalin-Freisetzung bei SHR als bei WKY-Ratten (172+78 pmol/g vs. 101+8 pmol/g,  $p < 0,05$ ) führte. Eine stärkere sympathische Innervation der SHR-Herzen als Ursache für die erhöhte Freisetzung von Noradrenalin konnte durch quantitative Morphometrie der sympathischen Nervenendigungen mittels Histofluoreszenz ausgeschlossen werden. Auch die Quantifizierung der im Myokard gespeicherten Noradrenalinmengen zeigte keine Unterschiede zwischen den Herzen der beiden Tiergruppen. Im nächsten Schritt wurde die Funktion des Uptake1-Transporters, der am Herzen 90% des in den synaptischen Spalt ausgeschütteten Noradrenalins durch Wiederaufnahme in die präsynaptische Endigung eliminiert, untersucht. Nach pharmakologischer Inhibition des Uptake1-Transporters durch Desipramin (300 nmol/l) war eine vergleichbare Zunahme der Noradrenalin-Freisetzung in SHR um 50 pmol/g (+20%) und WKY um 60 pmol/g (+20%) zu beobachten. Die unspezifische Inhibition aller alpha2-Rezeptorsubtypen durch Yohimbin (1  $\mu$ mol/l) führte jedoch zu einer signifikant stärkeren Noradrenalin-Freisetzung aus WKY-Herzen +140% als SHR-Herzen +60% ( $p < 0,05$ ). Innerhalb der alpha2-Rezeptorenfamilie wird dem alpha2<sub>A</sub>-Rezeptorsubtyp eine prädominante Rolle in der Regulation der präsynaptischen Noradrenalinfreisetzung zugeschrieben, weshalb die Expression dieses Subtyps mittels einer subtypspezifischen, quantitativen und kompetitiven RT-PCR auf Ebene der mRNA bestimmt wurde. Die gemessene alpha2<sub>A</sub>-mRNA-Konzentration waren in SHR im Vergleich zu WKY (738 + 251 vs 1468 + 518 mRNA-Moleküle/10 ng,  $p < 0,01$ ) signifikant vermindert.

Die verminderte Expression des alpha2<sub>A</sub>-Rezeptorsubtyps lässt auf eine reduzierte Aktivität des negativen Rückkopplungs-Mechanismus durch eine verminderte Anzahl oder Funktion der präsynaptischen alpha2<sub>A</sub>-Rezeptoren schließen. Dies könnte zu einem weiteren Anstieg der „effektiven“ Noradrenalin-Konzentration im synaptischen Spalt beitragen, und konsekutiv eine Potenzierung der im Rahmen der Hypertonieentwicklung in SHR ohnehin erhöhten sympathischen Aktivität zur Folge haben und damit zur Ausbildung und Unterhaltung einer Hypertonie in SHR beitragen.