



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

**Die Steuerung der adrenalen Reninexpression transgen-
hypertensiver TGR(mRen2)27-Ratten über die hypothalamisch-
hypophysäre Achse und die Auswirkungen auf die circadiane
Blutdruckrhythmik**

Autor: Ulrike Wagner
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. B. Lemmer

In der Bundesrepublik Deutschland stellen die durch eine Hypertonie bedingten Endorganschäden immer noch die Haupttodesursache dar. Ein besonders hohes Risiko weisen dabei die sekundären Hypertoniker mit aufgehobenem oder inversem Blutdruckprofil auf.

Die TGR(mRen2)27-Ratten stellen ein Tiermodell der menschlichen sekundären Hypertonie dar. Sie weisen extrem hohe Blutdruckwerte verbunden mit einem inversem Blutdruckprofil auf. Dies ist auf das transgene mRen2-Gen zurückzuführen, das hauptsächlich in der Nebenniere exprimiert wird. Auf Grund dessen ist auch die Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems dieser Ratten erhöht. Zusätzlich zeigen die TGR(mRen2)27 auch eine Aktivierung der hypothalamisch-hypophysären Steuerung der Nebenniere. Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, in wie weit das mRen2-Gen in der Nebenniere über die hypothalamisch-hypophysäre Achse reguliert wird. Dafür wurde die endogene ACTH-Ausschüttung mittels chronischer Dexamethasongabe unterbunden. Ziel war es, herauszufinden ob durch diese Behandlung eine Blutdrucksenkung oder Normalisierung des Blutdruckprofils möglich ist.

Die Dexamethasonbehandlung war in der Lage, die Expression des mRen2-Gens in der Nebenniere zu senken. Auf das endogene Rattenrenin hatte sie nur geringen Einfluss. Eine vollständige Suppression des Transgens wurde jedoch nicht erreicht. Dies spiegelt sich auch in der Plasma-Renin-Aktivität wider. Dexamethason reduzierte nur die auf das Transgen, nicht aber auf das Rattenrenin zurückzuführende Plasma-Renin-Aktivität. Trotz dieser Wirkungen kam es jedoch zu keiner Blutdrucksenkung. Die Nachtwerte des Blutdrucks wurden erhöht, während die Tagwerte sich nicht veränderten. Dies führte dazu, dass der Tag-Nacht-Rhythmus des Blutdrucks aufgehoben wurde. Die vorliegende Arbeit zeigt somit, dass das mRen2-Gen in der Nebenniere, im Gegensatz zum endogenen Rattenrenin-Gen, über ACTH reguliert wird. Auf Grund des positiven Feedbacks von Angiotensin-II auf die Reninexpression in der Nebenniere und durch die hohe Transgenexpression nach Beginn der Hypertonie ist eine Beeinflussung des Blutdruckanstiegs über die hypothalamisch-hypophysäre Achse jedoch nur in der prähypertensiven Phase möglich.