

Thomas Waldmann  
Dr. med.

**Beteiligung periventriculärer und hypothalamischer angiotensinerner und cholinerner Rezeptoren an der durch hyperosmolare Kochsalzlösung ausgelösten Vasopressinfreisetzung bei wachen Wistar Ratten.**

Geboren am 06.12.1964 in Jena  
Reifeprüfung am 16.06.1986 in Michelbach/Bilz  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1988 bis SS 1995  
Physikum am 16.03.1990 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 10.05.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pharmakologie  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. T. Unger

In der vorliegenden Arbeit werden in vivo an der wachen Ratte Prozesse auf neuronaler Ebene untersucht, die von einer Erhöhung der intracerebroventrikulären Osmolarität bis zu einer Freisetzung von Arginin-Vasopressin (AVP) aus der Neurohypophyse ins Blut führen. Dabei erwies es sich als zweckmäßig, zwischen Kochsalz-Konzentrationen zu unterscheiden, die zu einem Anstieg der AVP-Konzentration im Plasma ohne Einfluß auf den Blutdruck führen (blutdruck**unabhängige** AVP-Freisetzung) und solchen, die neben der Erhöhung der AVP-Freisetzung auch einen Anstieg des Blutdruckes auslösen (blutdruck**abhängige** AVP-Freisetzung).

Im ersten Teil der Arbeit wurden die beteiligten Rezeptoren auf der Ebene des cerebralen Ventrikelsystems untersucht. Dabei zeigte sich für die blutdruck**unabhängige** AVP-Freisetzung eine Beteiligung angiotensinerner, muskarinerner und nikotinerner Rezeptoren. Bei der blutdruck**abhängigen** AVP-Freisetzung, ausgelöst durch icv-Applikation von 0,6M Kochsalzlösung, konnte die Beteiligung muskarinerner cholinerner Rezeptoren gezeigt werden. Die Blockade nikotinerner cholinerner bzw. angiotensinerner Rezeptoren hatte keinen Einfluß auf die AVP-Freisetzung.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Beteiligung angiotensinerner, muskarinerner und nikotinerner Rezeptoren auf der Ebene der Nuclei paraventriculares (PVN) untersucht. Dabei zeigte sich, daß sich die blutdruck**unabhängige** AVP-Freisetzung auf Ebene der PVN sowohl durch angiotensinerge als auch durch muskarinerge und nikotinerge Rezeptorantagonisten hemmen läßt, d.h. im PVN sind angiotensinerge, muskarinerge und nikotinerge Rezeptoren an der Reizweiterleitung beteiligt.

Für die blutdruck**abhängige** AVP-Freisetzung ergab sich auf der Ebene der PVN ein völlig anderes Bild. Hier führte die Blockade angiotensinerner Rezeptoren nicht zu einer Hemmung, sondern zu einer Erhöhung der AVP-Freisetzung. Die Blockade muskarinerner und nikotinerner Rezeptoren führte dagegen zu einer Hemmung der AVP-Freisetzung. Somit kann für die Ebene der PVN eine Beteiligung muskarinerner und nikotinerner Rezeptoren an der Reizweiterleitung gezeigt werden. Angiotensinerge Rezeptoren scheinen einen hemmenden Effekt auszuüben, womit sich die Erhöhung der AVP-Spiegel nach ihrer Blockade erklären läßt.

Der dritte Teil dieser Arbeit untersucht die Beteiligung angiotensinerg, muskarinerg und nikotinerg Rezeptoren in den Nuclei supraoptici (SON). Dabei ergab sich für die blutdruck**unabhängige** AVP-Freisetzung eine Beteiligung muskarinerg Rezeptoren. Angiotensinerg und nikotinerg Rezeptoren haben einen inhibitorischen Effekt, da ihre Blockade zu einer Erhöhung der AVP-Freisetzung führte. Die blutdruck**abhängige** AVP-Freisetzung ließ sich durch eine Blockade der muskarinerg Rezeptoren hemmen. Die Blockade der nikotinerg Rezeptoren führte, wie schon bei der blutdruck**unabhängigen** AVP-Freisetzung, zu einer Erhöhung der AVP-Ausschüttung ins Plasma. Somit ist der Beweis dafür erbracht, daß die blutdruck**abhängige** AVP-Freisetzung auf der Ebene der SON über muskarinerg Rezeptoren vermittelt wird. Die Tatsache, daß eine Blockade nikotinerg Rezeptoren die AVP-Freisetzung erhöht, deutet auf einen hemmenden Einfluß nikotinerg Rezeptoren hin. Die Blockade angiotensinerg Rezeptoren in den SON führte zu keiner signifikanten Veränderung der blutdruck**abhängigen** AVP-Freisetzung. Die vorliegenden Ergebnisse beschreiben somit erstmalig eine lokal differenzierte Beteiligung angiotensinerg, muskarinerg und nikotinerg Bahnen im Hypothalamus an der durch unterschiedlich starke osmotische Reize vermittelten Freisetzung von AVP aus der Hypophyse ins Blut.