

Chrysoula Christopoulou

Dr.med.

## **Zirkadiane Rhythmik der Calcium- und Phosphathomöostase und ihre molekularen Grundlagen in der Niere.**

Geboren am 31.01.1978 in Fares/Achaia/Griechenland

Staatsexamen am 16.12.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. C.P. Schmitt

Eine Vielzahl physiologischer Stoffwechselprozesse weist eine zirkadiane Rhythmik auf. Für verschiedene Krankheiten wie z.B. der Osteoporose konnten Störungen zirkadianer Rhythmik nachgewiesen und durch zeitliche Anpassung medikamentöser Therapien das Verhältnis pharmakologischer Wirkungen zu Nebenwirkungen günstig beeinflusst werden. Die zu Grunde liegenden molekularen Mechanismen sind jedoch bisher lediglich teilweise geklärt.

In der vorliegenden Arbeit wurde tierexperimentell die zirkadiane Rhythmik des Elektrolythaushaltes, die zu Grunde liegende renale Exkretionsleistung sowie die renale Expression entsprechender funktionell relevanter Gene analysiert.

Hierzu wurden Sprague-Dawley-Ratten für 10 Tage in strengem 12 h Hell-, Dunkel Rhythmus gehalten und anschließend sequentiell zu 9 Zeitpunkten über 24 h hinsichtlich Serum- und Urinelektrolythomöostase sowie renaler Genexpression (real time RT PCR) analysiert. In einem weiteren Experiment wurden SD-Ratten 24 h vor Versuchsende in Dauerdunkelbedingungen transferiert und anschließend über 48 h unter Dauerdunkelbedingungen analysiert.

Die Serumkonzentrationen von Calcium, Phosphat, Chlorid und Kalium weisen bei Ratten eine ausgeprägte zirkadiane Rhythmik auf ( $p < 0.05$ , Peak vs. Nadir). Die Serumkonzentrationen von Magnesium, Kreatinin und PTH sind nicht signifikant zirkadian reguliert. Entsprechend diesen Serumbefunden fand sich eine signifikante Rhythmik der renalen Exkretion von Calcium, Phosphat und Natrium. Die renale Expression des Uhrgens rPer-2 weist eine hohe zirkadiane Oszillation mit 5 fach höheren Werten in der Ruhephase (CT14) auf. Auch liegt für das Calciumtransportprotein Calbindin 28K eine wenn auch im Vergleich zu rPer-2 geringere zirkadiane Rhythmik vor ( $p < 0.05$ ). Geringe zirkadiane

Schwankungen fanden sich auch für die renale Expression von Calbindin 9K ( $p=0.06$ ), den Calcium sensing receptor ( $p=0.08$ ) und den epithelialen Calcium Kanal EcaC1 ( $p=0.08$ ), nicht jedoch für den Natrium-Phosphat Cotransporter Typ IIa ( $p=0.058$ ).

Ähnliche Befunde fanden sich auch bei Tieren unter Dauerdunkelbedingungen. Interessanterweise nahm an Tag 3 der Dauerdunkelphase im Vergleich zu Tag 2 nicht nur die Genexpression insgesamt zu, für ECac1, Calbindin 28 und Megalin zeigte sich auch eine deutliche Zunahme der Rhythmik. Die rPer2- Rhythmik ist auch auf Proteinebene nachweisbar, für den ebenfalls untersuchten CasR gelang dies nicht.

Die Serumkonzentration von Elektrolyten als auch deren renalen Exkretionsraten unterliegen deutlichen tageszeitlichen Schwankungen, die sich z.T. auch in der Expressionsrate entsprechender renaler Sensoren bzw. Transportproteine widerspiegeln. Vermutlich spielen zahlreiche interagierende Faktoren eine Rolle, bei denen über die reine Expressionsrate hinaus auch durch Aktivierungs- und Translokationsprozesse auf Proteinebene die ausgeprägte zirkadiane Rhythmik der Elektrolythomöostase erzielt wird. Gezielte Interventionsversuche wie die Destruktion des Nucleus suprachiasmaticus und renale Denervierung werden weiteren Aufschluss über die zu Grunde liegenden Steuerungsmechanismen geben.