



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

**Behandlungseffekte einer ein- oder zweimal täglichen
Amlodipingabe auf die myokardiale Hypertrophie und die β -
adrenerge Transduktionskette bei transgen-hypertensiven
TGR(mREN2)27 Ratten**

Autor: Christian Voll
Einrichtung: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. B. Lemmer

Arterielle Hypertonie ist ein häufiges Krankheitsbild. Das Ausmaß der begleitenden linksventrikulären Hypertrophie ist dabei von prognostischer Bedeutung. Über die mechanische Ventrikelbelastung hinaus könnten sowohl das Renin-Angiotensin-System als auch eine gestörte circadiane Blutdruck-Rhythmik an der Entstehung der linksventrikulären Hypertrophie beteiligt sein.

Transgen-hypertensive Ratten TGR(mREN2)27, die durch Einbringen eines Maus-Renin-Gens aus Sprague-Dawley-Ratten (SPRD) entwickelt wurden, bieten sich aufgrund ihres hyperaktiven Renin-Angiotensin-Systems und ihres gestörten, invertierten Blutdruck-Tagesprofils zur Untersuchung des Einflusses dieser Faktoren auf die linksventrikuläre Hypertrophie an. Desweiteren entwickeln TGR eine Störung des kardialen β -Adrenozeptor-Adenylylcyclase-Systems im Sinne einer Desensitisierung der β_1 -Adrenozeptoren. Hinweise auf entsprechende Störungen in menschlichen, hypertrophierten Ventrikeln legen nahe, auch die Pathogenese der gestörten β_1 -adrenergen Signaltransduktion an TGR zu untersuchen.

In der vorliegenden Arbeit wurden transgen-hypertensive Ratten mit dem Calciumkanal-Blocker Amlodipin behandelt. Da der Blutdruck durch Amlodipin effektiv gesenkt wird, das Renin-Angiotensin-System jedoch unbeeinflusst bleibt, sollten die Therapie-Effekte nach längerer kontinuierlicher Behandlung Rückschlüsse auf die Genese der linksventrikulären Hypertrophie und der β_1 -adrenergen Desensitisierung ermöglichen. Zudem wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, das gestörte Blutdruck-Tagesprofil der TGR pharmakologisch an das physiologische Profil der normotensiven SPRD anzupassen, um so die Relevanz der gestörten Blutdruck-Tagesrhythmik für Pathogenese und Therapierbarkeit der Ventrikelhypertrophie und der β_1 -Desensitisierung zu untersuchen.

Ein Teil der TGR und der SPRD wurde operativ mit Sendern ausgestattet, die eine kontinuierliche Blutdruckmessung und -registrierung erlaubten. Nach einer 6-wöchigen Behandlungsphase wurden die Tiere getötet und die Herzen entnommen. Neben dem Ventrikelgewicht wurde im Gewebekomogenat die Aktivität der kardialen Adenylylcyclase unter basalen Bedingungen und in Anwesenheit verschiedener Stimulatoren gemessen. U.a. wurde die β -adrenerge Stimulation der Adenylylcyclase durch Inkubation mit (-)-Isoprenalin untersucht und die β_1 - und β_2 -adrenergen Komponenten durch Konkurrenz mit dem β_1 -selektiven Antagonisten CGP-20712A bestimmt.

Die unbehandelten TGR wiesen eine ausgeprägte linksventrikuläre Hypertrophie sowie eine Desensitisierung der kardialen β_1 -Adrenozeptoren auf. Die Amlodipin-Behandlung führte in Verbindung mit einer effektiven Blutdrucksenkung zu einer deutlichen, wenn auch nicht vollständigen Regression der linksventrikulären Hypertrophie. Die β_1 -adrenerge Signaltransduktions-Störung zeigte sich dagegen unbeeinflusst von der Amlodipin-Behandlung.

Das Blutdruck-Tagesprofil ließ sich nicht in der gewünschten Weise verändern, so daß eine Bewertung der pharmakologischen Normalisierung des gestörten Blutdruckprofils nicht möglich war.

Zusammen mit Ergebnissen anderer Arbeiten führt die vorliegende Arbeit zur Hypothese, daß bei TGR ein Teil der linksventrikulären Hypertrophie sowie die Desensitisierung kardialer β_1 -Adrenozeptoren durch direkte, blutdruckunabhängige Wirkungen des hyperaktiven Renin-Angiotensin-Systems verursacht werden.