

Philipp Teubner
Dr. med.

Die zonenspezifische Regulation der adrenalen Aldosteronsynthese unter besonderer Berücksichtigung der Aldosteronsynthese, des AT₂-Rezeptors und des Steroidogenic Acute Regulatory Proteins - Eine vergleichende Studie an normotensiven und Spontan Hypertensiven Ratten

Geboren am 1.10.1973 in Göttingen
Reifeprüfung am 18.5.1993 in Stuttgart
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1995 bis WS 2001
Physikum am 21.3.1997 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Madrid, Heidelberg und Paris
Staatsexamen am 25.10.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Jörg Peters

Fokus der Untersuchung waren Störungen der Aldosteronbiosynthese von Spontan Hypertensiven Ratten (SHR), die in ihren Einzelschritten weiter charakterisiert werden sollten. Das Ziel war dabei nicht etwa, die Pathogenese der Hypertonie in SHR zu ergründen. Vielmehr erhofften wir uns durch den Vergleich zweier Modelle – SHR und Wistar Kyoto Ratten (WKY) – mehr Einblick in die funktionelle Bedeutung des Steroidogenic Acute Regulatory Proteins (StAR), des AT₂-Rezeptors und des lokalen adrenalen Renin-Angiotensin-Systems zu erhalten.

In der vorliegenden Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass SHR eine gegenüber WKY veränderte Regulation der Aldosteronsynthese unter Kaliumbelastung aufweisen, die sich in niedrigeren Plasmaaldosteronwerten und einer verminderten Aldosteronsyntheseaktivität der Nebennierenrinde niederschlägt.

Bei genauerer Untersuchung dieser Regulationsvorgänge konnten wir außerdem zeigen, dass die Expressionsrate für StAR in der Zona glomerulosa *in vivo* der Regulation durch Kalium unterliegt. Allerdings ergab sich aus dem Vergleich der Expressionsrate zwischen WKY und SHR noch kein Anhaltspunkt für den Hintergrund der unterschiedlichen Aldosteronregulation.

Im Gegensatz zu der gleichgerichteten Regulation der Expression von StAR durch Kalium ergaben sich jedoch Unterschiede hinsichtlich der Expression des AT₂-Rezeptors. Es gelang nachzuweisen, dass die Expression des AT₂-Rezeptors durch Kalium in SHR und WKY zonenspezifisch in der Zona glomerulosa stimuliert wird. Weiterhin konnten wir mittels RT-PCR belegen, dass SHR eine gegenüber WKY veränderte Expression des AT₂-Rezeptors aufweisen: Basal zeigen SHR eine stärkere Expression des AT₂-Rezeptors, wobei hier die AT₂-Rezeptor-Konzentration pro Zelle höher liegt. Unter Kaliumbelastung findet sich bei SHR eine deutlich verhaltenere Steigerung der AT₂-Genexpression als bei WKY.

Das Verhältnis der Plasmaaldosteronkonzentration zur Plasmareninkonzentration (PAC/ PRC) bot im Vergleich zwischen WKY und SHR einen weiteren interessanten Unterschied: SHR weisen im Verhältnis zur Plasmaaldosteronkonzentration deutlich niedrigere Plasmareninspiegel auf als WKY, basal genauso wie unter Kaliumbelastung. Dies lässt an Faktoren denken, die entweder die physiologische Wirkung des systemischen, zirkulierenden Renin-Angiotensin-Systems verstärken oder unabhängig von diesem die Aldosteronsynthese von SHR stimulieren. Der von uns erbrachte Nachweis außergewöhnlich hoher Werte für die Expression des Reningens im Nebennierenkortex legt einen Kompensationsmechanismus

zwischen dem systemischen und dem lokalen Renin-Angiotensin-System nahe und unterstreicht die Bedeutung des Letzteren. Hierbei ist bei SHR insbesondere eine Stimulation des AT₂-Rezeptors durch lokales Angiotensin II möglich.

Schließlich lässt die in der Literatur postulierte antiproliferative Funktion des AT₂-Rezeptors einerseits und die von uns gezeigte starke Expression des AT₂-Rezeptors bei SHR andererseits an eine interessante Hypothese denken: Es wäre möglich, dass der antiproliferative Effekt des AT₂-Rezeptors eine eingeschränkte Zellrekrutierung im Rahmen der Aldosteronbiosynthese bewirkt und somit zu einer gestörten Regulation der Aldosteronsynthese führt.

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten betonen die Bedeutung des lokalen adrenalen Renin-Angiotensin-Systems und dessen funktionellen Zusammenhang mit den Regulationsvorgängen der Aldosteronbiosynthese.