



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

Die Rolle des Renin-Angiotensin-Systems bei thyroxininduzierten Herz- und Nierenschäden

Autor: Wolfram Golze
Institut / Klinik: Zentrum für Medizinische Forschung
Doktorvater: Prof. Dr. N. Gretz

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, die Auswirkungen einer experimentellen Hyperthyreose auf das Herz und die Nieren zu untersuchen und die Beteiligung von lokalen AT1 Rezeptoren und systemischen AngII-Wirkungen zu evaluieren. Dazu wurde eine experimentelle Hyperthyreose in einem transgenen Rattenstamm TGR mit einer erhöhten AT1-Rezeptorexpression spezifisch im Herzen und in der Niere und in einem nichttransgenen Kontrollstamm (SD-Ratten) induziert. Für die Untersuchung systemischer AngII-Wirkungen wurde außerdem in hyperthyreoten Ratten die AT1-Rezeptorwirkungen durch Losartan global blockiert.

Die Ergebnisse zeigen, daß sowohl AngII, als auch Thyroxin die Herz- und Nierenfunktion beeinflussen und eine Überfunktion Organschäden induzieren kann. Eine experimentelle Hyperthyreose induziert blutdruckunabhängig Herzhypertrophien und eine Myokarditis am Herzmuskel. Eine erhöhte AT1-Rezeptordichte im Herzmuskel verstärkt die hypertrophe Wirkung des Thyroxins minimal und hat eher einen hemmenden Einfluß auf die Häufigkeit und Stärke von Myokardnekrosen. Ein verändertes Genexpressionsprofil, wie es infolge der AT1-Rezeptorüberexpression in den TGR beobachtet wurde, könnte diesem Effekt zugrunde liegen. Allerdings werden sowohl die Hypertrophie als auch die morphologischen Schäden am Herzen durch eine globale Blockade der AT1-Rezeptorwirkung reduziert. Systemische und lokale AT1-Rezeptorvermittelte AngII-Wirkungen scheinen daher gegensinnig wirken zu können. Die Beteiligung sowohl des systemischen als auch der lokalen AT1-Rezeptoren am Thyroxineffekt im Herzen ist insgesamt jedoch minimal einzuschätzen.

Thyroxin induziert eine Nierenhypertrophie, die von der lokalen AT1- Rezeptorwirkung nicht beeinflussbar ist. Auch eine Blockade der AT1- Rezeptoren durch Losartan hat einen geringen Einfluß auf die hypertrophen Wirkungen der Thyroxins. Demgegenüber scheinen lokale AT1-Rezeptoren bei thyroxininduzierten Veränderungen in der glomerulären Filtration eine starke Rolle zu spielen. In Gegenwart einer erhöhten glomerulären AT1-rezeptorexpression in den TGR bewirkt die Hyperthyreose eine starke Steigerung der Protein- und Albuminausscheidung, die durch Losartan vollständig blockiert wird. Diese Ergebnisse lassen eine enge Interaktion von AngII und Thyroxin bei der lokalen Regulation der glomerulären Filtration vermuten. Sie verdeutlichen auch, daß eine deregulierte lokale AT1-Rezeptorexpression unter hyperthyreoten Bedingungen zu pathologischen Veränderungen wie Albuminurie und Proteinurie führt.