

## 1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Rolle von Aldosteron bei der Ausprägung des Angiotensin II-induzierten Endorganschadens *in vivo* und der Interaktion zwischen Angiotensin II, Aldosteron und seinen Rezeptoren *in vitro*. In einem Tiermodell, in dem die Organschädigung unabhängig vom Blutdruck durch erhöhte Spiegel von Angiotensin II ausgelöst wird, wurden die Auswirkungen von Aldosteron untersucht. In diesem Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die alleinige Blockade des Rezeptors von Aldosteron vor einem Angiotensin II-vermittelten Organschaden und dem Funktionsverlust der Endorgane schützt. Dabei ist die Infiltration von Entzündungszellen reduziert, es wird weniger Bindegewebe produziert und abgelagert und die Aktivität von Transkriptionsfaktoren, welche im Gewebeumbau entscheidend sind, ist vermindert. Weiterführende Untersuchungen zur Rolle des lokalen und des zirkulierenden Aldosterons beim Angiotensin II-induzierten Endorganschaden ließen erkennen, dass dem in den Nebennieren produzierten Aldosteron die vorrangige Bedeutung beim kardialen und renalen Endorganschaden zukommt. In Zellkulturversuchen konnte belegt werden, dass bereits in der von Transkriptionsprozessen unabhängigen und unmittelbar nach Ligand-Rezeptor-Interaktion induzierten Signaltransduktion eine enge Wechselwirkung von Angiotensin II und Aldosteron stattfindet. Das Peptid Angiotensin II und das Steroid Aldosteron stimulieren zum Teil dieselben Signalwege in der Zelle. Dabei potenzieren sich die Wirkung von Peptid und Steroid auf die Signaltransduktion, und nach Blockade des Aldosteronrezeptors ist die Angiotensin II-induzierte Signaltransduktion deutlich vermindert. Weiterhin konnte durch Zellkulturversuche demonstriert werden, dass die Rezeptortyrosinkinase Axl und ihr

Ligand Gas6 zu den möglichen Mittlerproteinen der Aldosteron-induzierten Effekte gehören.

Die Ergebnisse tragen zu einem detaillierten Verständnis der Interaktionen zwischen Aldosteron und Angiotensin II bei und werden der Entwicklung spezifischer Pharmaka, die eine Gewebeentzündung und –fibrose hemmen, dienen.