

## 4 Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass eine Erhöhung der Anzahl membranständiger  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren zu einer verstärkten Kontraktilität glatter Gefäßmuskelzellen gegenüber spezifischen Agonisten führt. Die Untersuchungen zeigen jedoch keine Unterschiede bezüglich der Beeinflussung des Kontraktionsprozesses glatter Gefäßmuskelzellen in Abhängigkeit vom überexprimierten  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Subtyp. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse, dass sowohl die sympathische Nervenaktivität als auch die Gefäßansprechbarkeit gegenüber Katecholaminen zur Amplitude, nicht jedoch zur Frequenz, der sympathisch vermittelten Blutdruckoszillationen beitragen. Eine weitere Erkenntnis dieser Arbeit ist, dass die sympathische Gefäßansprechbarkeit zum einen durch die  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Expression, zum anderen durch von dieser Rezeptorfamilie unabhängige Mechanismen beeinflusst wird. Diese unspezifischen Faktoren sollten bei der Interpretation von systemphysiologischen und gefäßphysiologischen Studien Berücksichtigung finden.

### 4.1 Bedeutung der $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Dichte und der Subtypen für die adrenerge Ansprechbarkeit von glatten Gefäßmuskelzellen

In einer kürzlich durchgeführten Studie an kultivierten aortalen Muskelzellen der Ratte wurde gezeigt, dass die Kontraktionsgeschwindigkeit nach Applikation des  $\alpha_1$ -adrenergen Agonisten Phenylephrin geringer ist als nach Applikation von KCl<sup>130</sup>. Diese Unterschiede waren gleichzeitig mit einer unterschiedlichen Frequenzansprechbarkeit der Muskelzellen gegenüber diesen Substanzen assoziiert, wie anhand periodischer Stimulationsexperimente dargelegt wurde. Dabei führte Phenylephrin im Vergleich zu KCl bereits bei weitaus geringeren Applikationsfrequenzen zu einer Dauerkontraktion der Zellen, was der langsameren  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-vermittelten Gefäßansprechbarkeit zugeschrieben wurde. Der Unterschied in der Kontraktionsgeschwindigkeit gegenüber diesen beiden Substanzen wurde dabei auf unterschiedliche Latenzzeiten in den durch sie aktivierten Signaltransduktionsprozessen zurückgeführt. Während KCl über eine Depolarisation der Zellmembran die direkte Aktivierung spannungsabhängiger Kalziumkanäle und somit einen Kalziumeinstrom in die Zelle hervorruft, bewirkt die Stimulation von  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren eine G-Protein-vermittelte Aktivierung verschiedener intrazellulärer Signalmoleküle, wie IP<sub>3</sub>, DAG, PKC etc.. Zwar führen diese Signalwege auch zu einer Aktivierung von membrangebundenen Kalziumkanälen<sup>131</sup>, jedoch ist nicht geklärt, ob für diese Aktivierung mehr Zeit beansprucht wird als bei direkter Membrandepolarisation durch KCl.

In der vorliegenden Arbeit wurde in Transfektionsexperimenten an isolierten glatten Gefäßmuskelzellen der Rattenaorta gezeigt, dass die Überexprimierung von  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren zu einer Erhöhung der Kontraktionsgeschwindigkeit gegenüber dem spezifischen Agonisten Phenylephrin führt. Im Vergleich zu Muskelzellen mit alleinigem endogenen  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Besatz kontrahierten die transfizierten Zellen etwa doppelt so schnell und erreichten somit den Bereich der KCl-induzierten Kontraktionsgeschwindigkeiten, was darauf hindeutet, dass ein träger Signalkaskadenweg per se nicht für den verhältnismäßig langsamen  $\alpha_1$ -adrenergen Kontraktionsverlauf in aortalen Muskelzellen verantwortlich ist.

Weiterhin zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass eine erhöhte Expression membranständiger  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren in Gefäßmuskelzellen neben einem Anstieg der Kontraktionsgeschwindigkeit auch zu einer erhöhten Sensitivität gegenüber dem spezifischen Agonisten Phenylephrin führt. Entsprechend dieser Befunde könnte eine Modulation der vaskulären  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Dichte einen Mechanismus für die Regulation der sympathischen Gefäßansprechbarkeit darstellen. Somit könnte die verminderte vaskuläre Ansprechbarkeit gegenüber Katecholaminen, wie sie bei Herzinsuffizienz<sup>76</sup> oder bei erhöhter sympathischer Nervenaktivität<sup>74</sup> beobachtet wird, mit einer verminderten Dichte an  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptoren zu erklären sein. Ursächlich dafür könnte ein negativer Rückkopplungsmechanismus in Form einer Rezeptorverminderung als Antwort auf eine chronische Erhöhung der Katecholaminkonzentration sein, wie er bereits für die  $\beta$ -Adrenozeptoren beschrieben wurde<sup>132</sup>. Für diesen Mechanismus sprechen Untersuchungen, die zeigten, dass eine Erhöhung der Katecholaminspiegel im Blut zu einer verminderten vaskulären  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Expression und Ansprechbarkeit führt<sup>133</sup>.

In kürzlich durchgeführten Zellkulturstudien wurden beträchtliche Unterschiede in der Expressionsregulation zwischen den verschiedenen  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren beschrieben. Während im Rahmen dieser Untersuchungen die  $\alpha_{1A}$ - und  $\alpha_{1B}$ -Subtypen nach Exposition mit spezifischen Agonisten herunterreguliert wurden, konnte für den  $\alpha_{1D}$ -Subtyp eine Expressionszunahme nachgewiesen werden<sup>114;134</sup>. Diese Ergebnisse werden durch human- und tierexperimentelle Studien gestützt, in denen eine Modulation der Subtypexpression als Antwort auf eine erhöhte Nervenaktivität bzw. erhöhte humorale Katecholaminspiegel beschrieben wurde<sup>135-137</sup>.

Neben Katecholaminen können auch andere Einflussfaktoren eine Modulation der Subtypexpression hervorrufen. Beispielsweise bewirkt eine Hyperinsulinämie oder eine erhöhte Konzentration an IGF-1 die Hochregulation des  $\alpha_{1D}$ -Subtyps<sup>138</sup>. Der Hypoxie-induzierbare Faktor (HIF-1)

wird dagegen für die erhöhte Expression des  $\alpha_{1B}$ -Subtyps in hypoxischen Geweben<sup>139;140</sup> verantwortlich gemacht. Die durch diesen Faktor vermittelte Hochregulation des  $\alpha_{1B}$ -Adrenozeptors in pulmonalen Gefäßen wurde kürzlich mit der Genese der pulmonalen Hypertonie in Zusammenhang gebracht<sup>141</sup>.

Mehrfach wurde bereits gezeigt, dass die  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Subtypen mit einer unterschiedlichen Affinität an intrazelluläre Signalkaskaden koppeln. Entsprechend dieser Ergebnisse bindet der  $\alpha_{1A}$ -Adrenozeptor am effektivsten, der  $\alpha_{1D}$ -Subtyp hingegen am schwächsten an die IP<sub>3</sub>-Kaskade<sup>142;143</sup>. Aufgrund dieser unterschiedlichen Affinitäten der  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren gegenüber Signalmolekülen könnte eine reine Änderung des Subtypverhältnisses, auch bei konstanter  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Gesamtdichte, zu einer veränderten Gefäßansprechbarkeit gegenüber Katecholaminen führen.

Die spezifische Rolle der einzelnen  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren bei der Blutdruckregulation konnte bisher nicht aufgeklärt werden. Aufgrund des Mangels an hochselektiven Agonisten und Antagonisten für die jeweiligen Subtypen und aufgrund deren unterschiedlicher Gefäßverteilung sind Studien zu den integrativen regulatorischen Aktivitäten dieser Rezeptoren nur schwer zu interpretieren. Unsere Arbeit ermöglichte es, den Einfluss einzelner  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Subtypen auf den Kontraktionsprozess glatter Gefäßmuskelzellen eines Gefäßgebietes zu untersuchen. Interessanterweise zeigten die transfizierten Zellen bezüglich ihrer kontraktiven Eigenschaften keine subtypspezifischen Unterschiede. Dieses Ergebnis steht auf den ersten Blick im Widerspruch zu den Befunden verschiedener molekularbiologischer Studien, in denen Unterschiede in der Koppelungseffizienz der verschiedenen Subtypen an intrazelluläre Signalmoleküle beschrieben wurden<sup>99</sup>. Jedoch ist bei der Interpretation der molekularbiologischen Daten eine einfache Extrapolation der Ergebnisse nicht angebracht, um den Einfluss einzelner Subtypen auf den Kontraktionsprozess glatter Gefäßmuskelzellen zu erklären, da dies eine Linearität zwischen der Formation intrazellulärer Signalmoleküle und den kontraktiven Eigenschaften der Muskelzellen voraussetzen würde. Diese Annahme birgt jedoch in Anbetracht der großen Anzahl an möglichen Interaktionsmechanismen der zum Teil erst kürzlich beschriebenen Signalwege die Gefahr falscher Schlussfolgerungen in sich.

Der Zusammenhang zwischen der  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Subtypexpression, der Bildung von intrazellulären Signalmolekülen und der Gefäßkontraktilität wurde kürzlich in einer Studie an isolierten Blutgefäßen von Ratten untersucht, in der Gefäßringe der Aorta und der Schwanzarterie funktio-

nell miteinander verglichen wurden<sup>144</sup>. Die beiden Gefäßgebiete sind durch einen unterschiedlichen  $\alpha_1$ -adrenergen Subtypbesatz gekennzeichnet. Während in der Aorta der  $\alpha_{1D}$ -Subtyp überwiegt, wird in der Schwanzarterie hauptsächlich der  $\alpha_{1A}$ -Subtyp exprimiert<sup>145</sup>. Nach Stimulation mit Noradrenalin konnten in beiden Gefäßen ähnliche Kontraktionsintensitäten festgestellt werden, wobei in der Aorta deutlich weniger Inositolphosphat gebildet wurde<sup>144</sup>. Weitere Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Diskrepanz zwischen der Bildung an Signalmolekülen und der Gefäßansprechbarkeit der Aorta mit einer verstärkten Sensitivierung ihres kontraktilen Apparates gegenüber  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen zusammenhängt. So wurde gezeigt, dass in der Rattenaorta nach  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Stimulation sowohl die Rho-Kinase als auch die Proteinkinase C unabhängig voneinander zur Sensitivierung des kontraktilen Apparates gegenüber  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen beitragen, während in der Schwanzarterie zwar die Rho-Kinase, nicht jedoch die PKC an diesem Sensitivierungsprozess beteiligt ist<sup>146;147</sup>. Solche Mechanismen können dazu beitragen, dass die durch einen bestimmten  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Subtyp vermittelte kontraktile Antwort, nicht allein mit seiner Kopplung an die  $\text{IP}_3$ -Kaskade zu erklären ist.

Anhand der Untersuchungsergebnisse an transfizierten Gefäßmuskelzellen lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Dichte der exprimierten  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren sowohl die Sensitivität als auch die Kontraktionsgeschwindigkeit glatter Gefäßmuskelzellen gegenüber spezifischen Agonisten beeinflusst. Somit stellt die Rezeptorexpression einen möglichen Mechanismus für die Regulation der sympathischen Gefäßansprechbarkeit dar, was wiederum einen potentiellen Einfluss auf die Parameter der sympathisch vermittelten Blutdruckoszillationen haben könnte. Im Gegensatz dazu wurden in der vorliegenden Arbeit keine subtypabhängigen Unterschiede bei der Vermittlung des Kontraktionsprozesses glatter Gefäßmuskelzellen gefunden. Dies deutet darauf hin, dass nicht die Expression eines bestimmten  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Subtyps, sondern vielmehr die Ausstattung an intrazellulären Signalmolekülen, die kontraktilen Eigenschaften eines Gefäßes bestimmt. Zur Klärung der Fragestellung nach den Regulations- und Interaktionsmechanismen der einzelnen  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptoren sowie nach deren Einfluss auf die systemische Blutdruckregulation sind weitere Untersuchungen auf vaskulärer und systemischer Ebene erforderlich. Hiefür würden sich neben der notwendigen Entwicklung hochselektiver Agonisten und Antagonisten für die jeweiligen Subtypen Experimente an kürzlich entwickelten  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-knock-out-Mäusen anbieten<sup>96;148-150</sup>.

## 4.2 Blutdruckrhythmen und adrenerge Blutdruckansprechbarkeit

In systemphysiologischen Untersuchungen wurde der Frage nachgegangen, ob es einen Zusammenhang zwischen der systemischen Blutdruckansprechbarkeit gegenüber  $\alpha_1$ -adrenergen Agonisten und den sympathisch vermittelten Blutdruckoszillationen gibt. Die Verfügbarkeit von Ratten, für die Unterschiede in der vaskulären  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Dichte<sup>123;117</sup> und in der katecholaminvermittelten Gefäßansprechbarkeit<sup>151;152</sup> beschrieben wurden, bot eine Möglichkeit, diese Fragestellungen im intakten Organismus zu untersuchen. Die in dieser Arbeit verwendeten SHR, die durch eine sympathoadrenale Hyperaktivität<sup>121;122</sup> gekennzeichnet sind, stellen ein Modell für eine erbliche Form der Hypertonie dar. Im Gegensatz dazu entwickeln die hier ebenfalls untersuchten 2K-1C eine sekundäre Form der Hypertonie, die durch eine Nierenarterienstenose und eine dadurch bedingte Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie des Endothelin-Systems hervorgerufen wird<sup>124</sup>. Als Folge der erhöhten humoralen Angiotensin II-Konzentration kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von Katecholaminen aus peripheren sympathischen Neuronen<sup>126</sup>, die möglicherweise in Form eines negativen Rückkopplungsmechanismus zu einer Reduktion vaskulärer  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren führen.

Die Leistungsspektren für den mittleren arteriellen Blutdruck ergaben bei SHR eine gegenüber den anderen beiden Gruppen erhöhte Leistung im mittelfrequenten Spektralbereich, der den Einfluss des sympathischen Nervensystems auf den Blutdruck widerspiegelt. Die bei dieser Versuchstiergruppe gleichzeitig erhöhte Amplitude der sympathischen Nervenaktivität im selben Frequenzbereich deutet auf einen kausalen Zusammenhang zwischen diesen beiden Komponenten hin.

Eine verstärkte Modulation und ein erhöhter Tonus der sympathischen Nervenaktivität wurden für SHR bereits beschrieben<sup>153;154</sup>. Diese Beobachtungen werden auf eine erhöhte sympathoexzitatorische Wirkung der rostroventrolateralen Medulla oblongata (RVLM) bei diesen Ratten zurückgeführt<sup>153</sup>. Die Aktivität dieser für die sympathische Blutdruckregulation bedeutenden Hirnstammregion stellt das Ergebnis exzitatorischer und inhibitorischer Einflüsse anderer auf sie einwirkender Hirnareale dar. Bisher konnten nur Teilaspekte dieses komplexen neuronalen Zusammenspiels aufgeklärt werden. Unter anderem wurde in der RVLM von SHR eine erhöhte Ansprechbarkeit exzitatorischer N-methyl-D-aspartat-Rezeptoren<sup>155</sup> (NMDA) und eine vermehrte Bildung an exzitatorisch wirkenden Transmittern nachgewiesen<sup>156;157</sup>. Des Weiteren ist die Wirkung inhibitorischer Neurone auf die RVLM von SHR verringert, was unter anderem einer abgeschwächten Aktivität GABAerger Neurone<sup>158</sup> bzw. einer verminderten Aktivität der in-

duzierbaren NO-Synthase (iNOS) <sup>159</sup> in diesem Hirnstammgebiet zugeschrieben wird. Kürzlich wurde eine erhöhte Kynureninase-Expression <sup>160</sup> in der RVLM von SHR mit deren erhöhter sympathischer Aktivität in Zusammenhang gebracht. Kynureninase katalysiert den Abbau von Kynureninsäure, einem endogen gebildeten Tryptophanmetaboliten, der exzitatorische Aminosäurerezeptoren inhibiert und somit zu einer Verminderung der sympathischen Nervenaktivität beiträgt. Neben den eben genannten Beispielen werden viele weitere Substanzen, wie Angiotensin II <sup>161</sup> und Superoxidanionen <sup>162</sup> für die erhöhte sympathische Aktivität von SHR verantwortlich gemacht. Die Beispiele zeigen, wie komplex die zentralen Regulationsmechanismen der sympathischen Blutdruckkontrolle sind. Gleichzeitig deuten sie auf eine multifaktorielle Ursache für die erhöhte sympathische Nervenaktivität in SHR hin.

Bezüglich der Blutdruckansprechbarkeit gegenüber Phenylephrin waren in den systemphysiologischen Untersuchungen dieser Arbeit keine Unterschiede zwischen SHR und WKY zu verzeichnen. Obwohl in diversen isolierten Gefäßgebieten von SHR sowohl eine erhöhte  $\alpha_1$ -adrenerge Gefäßansprechbarkeit <sup>119;163;164</sup> als auch eine erhöhte Expression vaskulärer  $\alpha_1$ -adrenerger Rezeptoren <sup>117;118</sup> beschrieben wurde, muss bei systemphysiologischen Studien am wachen Tier berücksichtigt werden, dass eine induzierte Blutdruckveränderung durch eine Vielzahl an Faktoren, die sich gegenseitig verstärken oder aufheben, beeinflusst wird. So kommt es nach systemischer Applikation von Phenylephrin zu einem Blutdruckanstieg, der von einem baroreflexvermittelten Abfall der Herzfrequenz und der sympathischen Nervenaktivität begleitet wird. Beide Mechanismen wirken dem initialen Blutdruckanstieg entgegen. Da das Blutdruckniveau sich zwischen den Versuchstiergruppen unterschied, waren auch erwartungsgemäß Unterschiede in dem reaktiven Herzfrequenzabfall nach Applikation von Phenylephrin zwischen den hypertensiven und den normotensiven Ratten zu verzeichnen. Dieser Herzfrequenzabfall, der oft als Marker für die Baroreflexsensitivität verwendet wird, war bei WKY am stärksten ausgeprägt. Im Gegensatz zur Herzfrequenz waren jedoch keine Unterschiede in dem Ausmaß des Nervenaktivitätsabfalls zwischen den drei Versuchstiergruppen zu verzeichnen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass eine ähnliche Abnahme der sympathischen Nervenaktivität möglicherweise zu einem unterschiedlich starken Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes führt, zumal für die verwendeten Versuchstiergruppen Unterschiede im Katecholamingehalt sympathischer Nervenendigungen <sup>165</sup> beschrieben wurden. Außerdem wurde für SHR eine erhöhte Dichten an neuronalen Varikositäten in Widerstandsgefäßen <sup>166</sup> und eine erhöhte Katecholaminausschüttung aus sympathischen Nervenendigungen nachgewiesen <sup>167;168</sup>.

Die deutlich verminderte Leistung im mittleren Frequenzbereich des Blutdruckspektrums der 2K-1C-Ratten ist zwar gegenüber SHR mit einer verringerten sympathischen Nervenaktivität zu erklären, nicht jedoch gegenüber WKY. Eine Erklärung für diesen Befund bietet die deutlich herabgesetzte  $\alpha_1$ -adrenerge Blutdruckansprechbarkeit der 2K-1C. Die verminderte Ansprechbarkeit dieser Versuchstiergruppe gegenüber Phenylephrin stimmt gleichzeitig mit der zuvor in diesem Tiermodell beschriebenen, verringerten vaskulären  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Expression<sup>117</sup> überein. Interessanterweise scheint die abgeschwächte Blutdruckansprechbarkeit der 2K-1C spezifisch für die  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren zu sein, da gegenüber dem Vasokonstriktivum Arginin-Vasopressin als auch gegenüber dem vasodilatatorisch wirksamen Natrium-Nitroprussid keine Unterschiede zwischen den Versuchstiergruppen verzeichnet wurden.

Die erhöhte Leistung des niederfrequenten Spektralbereiches im Blutdruckspektrum von 2K-1C kann einerseits relativ durch eine Verminderung der Leistung des mittelfrequenten Spektralbereiches bedingt sein, andererseits könnte auch die verstärkte Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems in diesem Tiermodell dafür verantwortlich gemacht werden. In einer früheren Studie wurde nämlich gezeigt, dass sich die Amplitude des niederfrequenten Spektralbereiches nach AT1-Rezeptorblockade deutlich verringert<sup>31</sup>.

Insgesamt deuten die systemphysiologischen Untersuchungen darauf hin, dass sowohl die modulatorische Aktivität des sympathischen Nervensystems als auch die Gefäßansprechbarkeit gegenüber Katecholaminen zur Amplitude der sympathisch vermittelten Blutdruckoszillationen beiträgt. Die Ergebnisse der Versuche unter Einsatz von Phenylephrin stützen jedoch nur zum Teil die eingangs geäußerte Hypothese, entsprechend der die Gefäßansprechbarkeit gegenüber Katecholaminen sich mit der  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptordichte erklären ließe. Zwar weisen 2K-1C eine gegenüber den anderen beiden Versuchstiergruppen verminderte  $\alpha_1$ -adrenerge Blutdruckansprechbarkeit auf, was gut mit der zuvor in diesem Tiermodell beschriebenen verringerten Expression an  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren übereinstimmt, jedoch lässt sich der fehlende Unterschied in der  $\alpha_1$ -adrenergen Blutdruckansprechbarkeit zwischen SHR und WKY nicht mit der vaskulären Rezeptordichte erklären.

### 4.3 Studien an mesenterialen Widerstandsgefäßen

Untersuchungen an isolierten Widerstandsgefäßen gestatteten es, eine Vielzahl an Einflussfaktoren, wie reaktive Änderungen der sympathischen Nervenaktivität oder der Herzfrequenz aususchalten und spezifische Komponenten der Kontraktion, wie die Änderung des Gefäßdurchmessers und die Geschwindigkeit, zu untersuchen. In Übereinstimmung mit den systemphysiologischen Studien zeigten auch die mesenterialen Widerstandsgefäße der 2K-1C-Ratten eine im Vergleich zu den anderen beiden Versuchstiergruppen verringerte Ansprechbarkeit gegenüber dem spezifischen  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Agonisten Phenylephrin. Der sympathische Transmitter Noradrenalin verursachte ähnliche Reaktionen, was darauf hinweist, dass die  $\alpha_1$ -adrenerge Komponente einen wesentlichen Anteil an der sympathischen Gefäßansprechbarkeit hat. Neben dem Ausmaß war auch die Geschwindigkeit der Gefäßkontraktion in diesem Tiermodell deutlich reduziert.

Weiterhin weisen die Befunde darauf hin, dass die abgeschwächte Gefäßreaktivität der 2K-1C spezifisch für den  $\alpha_1$ -adrenergen Kontraktionsprozess ist, da es zum einen keine Kontraktilitätsunterschiede nach  $\alpha_2$ - und Vasopressin-Rezeptor-Stimulation zwischen 2K-1C und dem Kontrollstamm WKY gab und zum anderen auch nach Normierung der Phenylephrin- und Noradrenalin-induzierten Gefäßkontraktionen eine verringerte Kontraktionsintensität in den Gefäßen der 2K-1C zu verzeichnen war.

Im Gegensatz zu den Blutdruckantworten der systemphysiologischen Experimente zeigten die SHR sowohl im Vergleich mit 2K-1C als auch im Vergleich mit WKY eine erhöhte  $\alpha_1$ -adrenerge Gefäßansprechbarkeit. Dabei waren die mesenterialen Gefäße dieses hypertensiven Rattenstammes sowohl durch ein erhöhtes Kontraktionsausmaß als auch durch eine erhöhte Kontraktionsgeschwindigkeit nach Stimulation mit Phenylephrin und Noradrenalin gekennzeichnet, was mit den Befunden anderer funktioneller Studien an mesenterialen Gefäßen übereinstimmt<sup>169;170</sup>. Interessanterweise ist das verstärkte arterielle Kontraktionsausmaß der Widerstandsgefäße von SHR auf Mechanismen zurückzuführen, die nicht spezifisch für  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-vermittelte Kontraktionen sind. Zum einen zeigten die Gefäße dieses Rattenstammes auch bei  $\alpha_2$ -adrenerger Stimulation eine erhöhte Ansprechbarkeit, zum anderen verschwanden die Unterschiede nach Normierung der Phenylephrin-Dosis-Wirkungs-Kurven.

Zu den rezeptorspezifischen Faktoren, die bisher mit einer verstärkten Kontraktion von Blutgefäßen der SHR in Zusammenhang gebracht wurden, zählen intrazelluläre Eigenschaften der



Enzymkinetik. Beispielsweise wurde in mesenterialen Gefäßen von SHR eine erhöhte Aktivität der Aktin-Myosin-ATPase nachgewiesen<sup>170</sup>, die neben einem verstärkten Kontraktionsausmaß auch zu einer Erhöhung der Kontraktionsgeschwindigkeit von Blutgefäßen führt. In anderen Arbeiten wurde dagegen gezeigt, dass Arterien von SHR vermehrt Superoxid-Anionen bilden<sup>171</sup>, die während der Gefäßkontraktion zu einer vermehrten IP<sub>3</sub>-Bildung und somit zu einer Erhöhung der intrazellulären Ca<sup>2+</sup>-Konzentration beitragen<sup>172-175</sup>. Nicht zuletzt können auch strukturelle Gefäßeigenschaften, wie die oft beschriebene Gefäßwandhypertrophie im Rahmen einer arteriellen Hypertonie<sup>176;177</sup> für die verstärkte Reaktivität der mesenterialen Gefäße von SHR verantwortlich sein.

Im Gegensatz zum Ausmaß der Kontraktion, zeigten SHR auch nach Normierung der Werte eine im Vergleich zu den anderen Versuchstiergruppen erhöhte Kontraktionsgeschwindigkeit gegenüber Noradrenalin und Phenylephrin. Diese Befunde deuten darauf hin, dass die dynamische Komponente der Kontraktion in SHR spezifisch durch die  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren beeinflusst wird. Die Diskrepanz zwischen den beiden Parametern der Gefäßkontraktion könnte mit dynamischen Interaktionsprozessen zwischen den Rezeptoren und intrazellulären Signalmolekülen zu erklären sein. Im Vergleich zu den Zellkulturstudien sind die Interpretationsmöglichkeiten von Experimenten an isolierten Widerstandsgefäßen unterschiedlicher Tiermodelle weitaus komplexer, da deren Blutgefäße neben veränderten Rezeptordichten auch über unterschiedliche intrazelluläre Signalmechanismen verfügen können. Der Einfluss endothelialer Faktoren sollte in diesem Zusammenhang ebenfalls bedacht werden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass das Ausmaß und die Geschwindigkeit der  $\alpha_1$ -Adrenoceptor-vermittelten Gefäßkontraktion sowohl durch rezeptorabhängige als auch durch unspezifische Faktoren beeinflusst wird. Da die unspezifischen Faktoren ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die sympathische Blutdruckregulation haben können, sollten sie für die Interpretation von vergleichenden gefäßexperimentellen und systemphysiologischen Studien herangezogen werden. Weiterhin zeigen die Befunde, dass sich Geschwindigkeit und Ausmaß der Gefäßkontraktion nicht immer gleichsinnig verhalten. Die Interpretation dieses Befundes ist nicht allein mit der Rezeptorexpression zu erklären. Wie die Zellkulturstudien und die systemphysiologischen Versuche, so führen auch die Untersuchungen an isolierten mesenterialen Widerstandsgefäßen zu der Schlussfolgerung, dass für die Interpretation von kontraktilen Gefäßeigenschaften, die Interaktion von Rezeptoren mit intrazellulären Signalmolekülen berücksichtigt werden muss. Die Klärung der einzelnen Funktionen dieses Zusammenspiels könnte Ansatzpunkte für die Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen bieten.

## 4.4 Ausblick

Weitere Untersuchungen auf molekularbiologischer, vaskulärer und systemphysiologischer Ebene sind erforderlich, um die Rolle der  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Expression, insbesondere die der einzelnen Subtypen, bei der Blutdruckregulation aufzudecken. Die Kenntnis der Funktionen einzelner  $\alpha_1$ -adrenerger Rezeptorsubtypen könnte weitreichende Folgen für das Verständnis der Entstehungsmechanismen kardiovaskulärer Erkrankungen und deren Therapie haben. Kürzlich wurde gezeigt, dass durch die Aktivierung von  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptoren nicht nur die Kontraktion von Gefäßmuskelzellen, sondern auch deren Wachstum, Proliferation und Migration vermittelt wird, wobei dem  $\alpha_{1B}$ -Subtyp in diesem Zusammenhang eine Schlüsselfunktion zugeschrieben wird<sup>178;179</sup>. Gefäßumbauprozesse spielen eine wichtige Rolle bei der Genese und Manifestation der arteriellen Hypertonie<sup>111;180</sup>. Einen entscheidenden Schritt zur Klärung der Fragestellung nach den spezifischen Funktionen von  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren stellt die Entwicklung hochselektiver Agonisten und Antagonisten für die jeweiligen Subtypen dar. Selektive Antagonisten könnten darüber hinaus weitreichende Konsequenzen für die Therapie der arteriellen Hypertonie haben, beispielsweise durch die Reduktion der Nebenwirkungen, die bei dem Einsatz nichtselektiver  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Antagonisten auftreten<sup>24</sup>.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen auf einen Zusammenhang zwischen der sympathischen Gefäßansprechbarkeit und der Amplitude sympathisch vermittelter Blutdruckoszillationen hin. Dabei spielt die Expression  $\alpha_1$ -adrenerger Rezeptoren im Gefäßsystem eine wichtige regulatorische Rolle. Bei dem Vergleich verschiedener Hypertoniemodelle konnten deutliche Unterschiede in der Amplitude der sympathisch vermittelten Blutdruckoszillationen festgestellt werden. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass diesen Unterschieden sowohl neuronale als auch vaskuläre Mechanismen zugrunde liegen, zu denen eine verstärkte Modulation der sympathischen Nervenaktivität und eine verstärkte Ansprechbarkeit von Blutgefäßen gegenüber sympathischen Transmittern zählen. Eine Differenzierung zwischen verschiedenen Hypertonieformen anhand von unterschiedlichen Mustern in der Blutdruckvariabilität könnte möglicherweise kostengünstige Rückschlüsse auf die Genese dieser Krankheitsbilder liefern und eine schnelle und adäquate Therapieanpassung ermöglichen.