Aus dem Johannes-Müller-Institut für Physiologie der Medizinischen Fakultät der Charité -Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Der Einfluss von Hyperoxie und Hypoxie auf die renale Autoregulation wacher Ratten

Zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -Universitätsmedizin Berlin

Von Susanna Katharina Steer-Beck

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. Ho. Scholz

2. Prof. Dr. R. Schubert

3. Prof. em. Dr. H. Oßwald

Datum der Promotion: 07.09.2012

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	.5
2	METHODIK1	17
	2.1 Auswahl der Tiere	17
	2.2 Operatives Vorgehen	17
	2.3 Technischer Versuchsaufbau	19
	2.4 Experimentelles Protokoll	21
	2.5 Auswertung	24
	2.6 Statistik	26
3	ERGEBNISSE	27
	3.1 Ausgangswerte für den renalen, kortikalen und medullären Blutfluss	27
	3.2 Die Absolutwerte des LFC, des LFM, des RBF, sowie des RPP als Ausgangswerte der	•
	Messung bei Luft (a) und nach dem Umschalten auf das laut Protokoll folgende Gasgemisch.	 1 0
	3.3 Die relativen Leitwerte des LFC, LFM und des RBF nach erfolgter Umstellung von	28
	Luft auf die nachfolgenden Gasgemische	30
	3.4 Die Absolutwerte des LFC, LFM, RBF und RPP nach Division der Werte der Phase b	
	(die laut Protokoll folgenden Werte für Luft (FiO ₂ 0.2), Sauerstoff (FiO ₂ 1.0) und Stickstoff	
	(FiO ₂ 0.1)) durch den Ausgangswert der Messung (Phase a) unter Luft	32
	3.5 Das Verhalten von RBF, LFC und LFM bei rampenförmiger Senkung und Erhöhung	
	des RPP mit zwei differenten Druckänderungsgeschwindigkeiten bei Atmung verschiedener	
	Gasgemische	34
	3.5.1 Atmung von Luft	34
	3.5.2 Atmung von Sauerstoff	36
	3.5.3 Atmung von Stickstoff	38
	3.6 Das Verhalten der relativen Leitwerte von RBF, LFC und LFM bei rampenförmiger	
	Senkung und Erhöhung des RPP mit zwei differenten Druckänderungsgeschwindigkeiten bei	
	Atmung verschiedener Gasgemische	40
	3.6.1 Atmung von Luft	40
	3.6.2 Atmung von Sauerstoff	12
	3.6.3 Atmung von Stickstoff	14
	3.7 Das Verhalten der relativen Leitwerte von LFC, LFM und RBF bei Atmung von Luft,	
	Sauerstoff, und des hypoxischen Gasgemisches bei rampenförmiger Senkung und Erhöhung	
	des RPP bei unterschiedlichen Änderungsgeschwindigkeiten	16
	3.7.1 Änderungsgeschwindigkeit 0.118 mmHg/s (I)	16
	3.7.2 Änderungsgeschwindigkeit 0.528 mmHg / s (III)	18
	3.8 Die Mittelwerte der maximalen relativen Leitwerte errechnet aus dem RBF, den LFC	
	und LFM bei Atmung von Luft. Sauerstoff, und des hypoxischen Gasgemisches bei	
	rampenförmiger Senkung und Erhöhung des RPP bei einer Änderungsgeschwindigkeit von	
	0.118 mmHg/s (I_II) und 0.528 mmHg/s (III_IV)	50
	39 Die Mittelwerte der RPP am Punkt der ieweiligen maximalen relativen I eitwerte	/0
	errechnet aus dem RBE den IEC und IEM bei Atmung von Luft Sauerstoff und des	
	hypoxischen Gasgemisches hei rampenförmiger Senkung und Frhöhung des renalen	
	nypomotion dasgennoenes oer rampemorninger benkung und Ernonung des reliaten	

	Perfus	sionsdruckes bei einer Änderungsgeschwindigkeit von 0,118 mmHg/s (I) und 0,528	
	mmHg	g/s (III)	52
4	ME	THODENKRITIK	54
	4.1	Tiere	54
	4.1.	1 Wahl der Tierart	54
	4.1.	2 Untersuchungen am wachen Tier	55
	4.1.	3 Geschlecht der Tiere	56
	4.2	Operatives Vorgehen	57
	4.2.	1 Narkose	57
	4.2.	2 Beeinflussung der Messergebnisse durch die Operation und Implantation (z.B.	
	Abł	kapselung und Beeinflussung der Arteria renalis)	57
	4.2.	3 Kleber, Kochsalzfüllung, Gel	58
	4.2.	4 Wundversorgung und Medikamente	58
	4.3	Messmethoden	59
	4.3.	1 Druck	59
	4.3.	2 Renaler Blutfluss	60
	4.4	Flussmessung im Nierenparenchym durch fiberoptische Kunststofffasern	61
	4.4.	1 Messmethode	61
	4.4.	2 Fahraeus- Effekt und Plasmaskimming	62
	4.5	Anderung der Gaszusammensetzung in der Atemluft	63
	4.6	Protokoll	64
	4.6.	1 Wechsel der Sauerstoffkonzentration in der Atemluft	64
	4./	Reduktion des renalen Perfusionsdruckes	66
	4./.	1 Dynamisches Verhalten	66
5	4.8	Vergleich der Ausgangswerte mit der Literatur	6/
3	5 1	Densle Hämedynemik hei Änderung des Severeteffnertieldruckes	09
	J.I 5 1	kenale Hamodynamik bei Anderung des Sauerstoffpartialdruckes	
	J.1. 5 1	1. Hypoxie	
	5.1.	Autoraculation das renalan Plutflusses	/1
	5.2. 5.2	Autoregulation des Tenaien Blutinusses	12
	5.5. 5.4	Rampenförmige Erhöhung des Blutdruckes	
	5.4.	Resinflussung der Autoregulation	
	5.5.	1 Autonomes Nervensystem	. 75
	5.5	 Autonomics Netvensystem Endothelin und Vasopressin 	.75
	5.5.	$A = \Delta denosin$. 70
	5.5.	 5 Stickstoffmonoxid (NO) 	.75
	5.5.	6 20-Hydroxyeicosanatetraenoic-Säure (20-HETE)	81
	5.6	Veränderung der Autoregulation bei Hypoxie und Hyperoxie	.01
6	ZUS	SAMMENFASSING	.05
7		'ERATUR	.00
8	AN	HANG	115
0	8.1	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	115
	8.2	Eidesstattliche Erklärung	117
	8.3	Danksagung	118
	8.4	Lebenslauf	119
	8.5	Veröffentlichungen von Teilergebnissen dieser Arbeit	120
		6 6	- '

1 EINLEITUNG

Für die Funktionsfähigkeit eines Organs sind die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen sowie der Abtransport von Metaboliten die wichtigste Voraussetzung. Dies impliziert eine Regulation dieser Versorgung, d.h. der Durchblutung des jeweiligen Organs, die diesen Anforderungen entspricht.

Die Durchblutung eines Organs wird durch die anliegende Druckdifferenz zwischen der versorgenden Arterie und Vene einerseits und durch den Widerstand der dazwischen liegenden Gefäße andererseits bestimmt. Dieser wird vor allem durch die Arteriolen perziptiert und verändert. Innerhalb des Organs spielen jedoch noch weitere Faktoren wie Umverteilung der Durchblutung und der Transport von Sauerstoff und Nährstoffen vom Blutgefäßsystem ins Gewebe und von Metaboliten aus dem Gewebe ins Blut eine Rolle.

Die Arteriolen sind zum Einem viskoelastisch, d.h. ihre Weite wird passiv durch den transmuralen Druck bestimmt, zum anderen enthalten sie glatte Gefäßmuskulatur, die deren Weite aktiv und damit deren Widerstand verändern können.

Das Verhalten der prä-kapillaren Arteriolen wird von den metabolischen Notwendigkeiten des umgebenden Gewebes, dem vorwiegend durch das ZNS gesteuerten Nervensystem und den zirkulierenden Hormonen, den mechanischen Faktoren wie Blutdruck und -fluss und auch von dadurch mitbeeinflussten parakrinen und autokrinen Mediatoren und Modulatoren bestimmt. Die Summe bzw. die Wechselwirkung aller Mechanismen bestimmt den myogenen Tonus. Jedes Organ und Gewebe zeigt bei im Wesentlichen vergleichbaren Grundmechanismen ein differentes Muster dieser Wechselwirkungen. Für die Muskeldurchblutung gilt, dass der Blutdruck zu einer Konstriktion und der Metabolismus zu einer Dilatation führt und der Blutfluss diese Wechselwirkung moduliert (317).

Diese genannten Wechselwirkungen sind auch die Grundlage vieler klinischer und grundlagenwissenschaftlicher Untersuchungen. Jedoch ist auch gegenwärtig noch nicht abschließend bekannt, welche Einflüsse und Kombination für pathologische Situationen z.B. bei Hypertonie und Diabetes verantwortlich sind (140). Diese Problematik steht auch deshalb im Mittelpunkt der Forschung, da gerade die Therapien vieler akuter, aber vor allem chronischer Erkrankungen nur dann gezielt und erfolgreich sein können, wenn diese Mechanismen und vor allem deren spezifische Wechselwirkungen und damit deren therapeutischer Nutzen geklärt sind.

Eine Regulation zur effektiven Versorgung von Organen und Gefäßen setzt eine entsprechende Rückkopplung (Feedback) voraus. Folgerichtig sollte die Durchblutung durch die Quantität des Antransportes von Nährstoffen und Sauerstoff einerseits und von der Quantität des Abtransportes der Metabolite anderseits geregelt werden. Während beim Antransport die jeweiligen Konzentrationen von Sauerstoff und Nährstoffen bestimmend sind, hängen die Konzentrationen der Metaboliten vom Antransport und Verbrauch ab. Diese Regulationsmöglichkeit wird summarisch als metabolische Autoregulation bezeichnet. Als auslösende Faktoren werden neben Sauerstoff und Kohlendioxyd, sowohl die Metabolite der verschiedenen Stoffwechselwege als auch die Reaktionsprodukte der Zellen des jeweiligen Gewebes auf eine Veränderung der Versorgung wirksam. Man kann davon ausgehen, dass auch hier die Erkenntnisse noch nicht abschließend sind. So sind neben ATP, ADP, AMP und Adenosin auch Kaliumionen und verschiedene parakrine und autokrine Gewebshormone relevant. In die Vermittlung zwischen diesen Stoffen und der glatten Muskulatur der entsprechenden Arteriolen sind ebenfalls vielfältige Mediatoren wie NO, Prostaglandine, HETE etc. und Membranstrukturen wie z. B. ATP- abhängige Kaliumkanäle einbezogen (10; 68; 72; 91; 220; 271; 278; 279; 289; 290; 330; 338).

Diese nach dem Verbrauch geregelte Durchblutung sollte jedoch effektiv erfolgen und den Möglichkeiten des Herz- Kreislaufsystems entsprechen. Deshalb bedarf es der ergänzenden lokalen Regulation von Druck und Fluss.

Die vaskuläre myogene Antwort, die Grundlage der myogenen Autoregulation, entspricht der akuten Reaktion des Blutgefäßes auf Änderung des transmuralen Druckes. Diese Antwort ist sehr wichtig für die Entwicklung des vaskulären Tonus in der Addition zu anderen Mechanismen, die die Konstriktion bzw. die Dilatation der Gefäße bewirken (70; 140; 310).

Diese vaskuläre myogene Antwort im Sinne einer Vasokonstriktion wird auch als barynogene Vasokonstriktion bzw. nach seinem Erstbeschreiber als Bayliss- Effekt bezeichnet (19).

Trotz dieser über 100-jährigen Erkenntnis sind bis heute nicht alle Einzelheiten dieses Mechanismus geklärt. So ist z.B. umstritten wie und durch welchen Rezeptor letztendlich der Druck in den Gefäßen perzipiert wird und über welche Wirkungskaskade die glatte Muskulatur beeinflusst wird (70; 161; 245; 310).

Erst Ende der 70iger, Anfang der 80iger Jahre des vergangenen Jahrhunderts wurde bemerkt, dass das Endothel vasoaktive Stoffe in wirksamer Menge ausscheidet. Der zunächst als **EDRF** (endothelial derived relaxing factor) bezeichnete Stoff wurde dann als **NO** (nitric oxide) indentifiziert (44; 93; 112-115; 284). Er wurde später ergänzt durch andere Stoffe wie z.B. Endothelin und Prostazykline. Vermittelt wird die flussabhängige Reaktion durch den shear stress und die Pulsation an den Strukturen des Endothels (15; 16; 43; 46; 94).

Erst mit diesen Erkenntnissen ist es möglich, eine effektive Regulation der Durchblutung durch parallele Gefäßgebiete plausibel zu erklären.

Wie oben erwähnt sind letztendlich die Wechselwirkungen von vasokonstriktorischen und dilatatorischen Einflüssen und deren Modulatoren verantwortlich für die Sicherung der Gewebeversorgung. Aus dieser Erkenntnis heraus resultieren viele Untersuchungen gerade dieser Wechselwirkungen, erlauben doch die relativ gesicherten Erkenntnisse der Einzelmechanismen keinerlei über das Endergebnis Aussagen ihrer möglichen Wechselwirkungen. Deshalb nimmt seit einigen Jahren auch die Zahl der Untersuchungen zu diesen Wechselwirkungen merkbar zu. So zeigen z.B. die umfangreichen Arbeiten von Frisbee die Interaktionen der verschiedenen Anteile der Autoregulation repräsentativ (101; 104; 108). Dabei stehen Untersuchungen über die Beeinflussung bzw. über die Wechselwirkung von Druck und Fluss einerseits, mit Änderungen des Sauerstoffangebotes und der Wirkung von Adenosin

und des Sympathikus andererseits, im Vordergrund (89; 101; 199). Im Rahmen dieser Untersuchungen ist zu berücksichtigen, dass diese Wechselwirkungen nicht nur innerhalb eines Organs sondern auch im Verlauf eines Gefäßes qualitativ differieren (56).

Während man daraus den Schluss ziehen kann, die Durchblutung folgte im Wesentlichen den Stoffwechselanforderungen des jeweiligen Organs, gibt es ein Organ, für das diese Prämisse zumindest im Arbeitsbereich nicht zutrifft - die NIERE -. Eine isolierte Steigerung von Druck oder Fluss beeinflusst normalerweise nicht den Stoffwechsel des jeweiligen Organs. In der Niere jedoch ist die Filtration ein Prozess, der von den hämodynamischen Bedingungen wie dem anliegenden Druck und dem Blutfluss abhängig ist. Eine Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) muss aber, um Verluste an Elektrolyten und Nährstoffen zu vermeiden, mit gleichgerichteten Veränderungen der Rückresorption im Tubulusepithel verbunden sein. Dies erfordert erhebliche Stoffwechselleistungen der Niere. Hier wird die oben genannte Prämisse also umgedreht. – Der Kreislauf der Niere bestimmt den Stoffwechsel. Daraus ergeben sich zwei Fragen.

Erstens: Unterscheiden sich die Mechanismen der Regulation der Durchblutung der Niere von den Durchblutungsmechanismen anderer Organe?

Zweitens: Wie sind die Wechselwirkungen dieser Mechanismen untereinander?

Einleitung

Eine besondere Struktur der Niere, die zwischen dem dicken aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife und der afferenten Arteriole eines Nephrons liegt, der juxtaglomeruläre Apparat, führte zu der Vermutung, dass neben der strukurellen Verbindung auch eine funktionelle, also zwischen der Tubulusfunktion (der möglichen Rückresorption) und der renalen Hämodynamik, bestehen könnte. Der juxtaglomeruläre Apparat setzt sich vor allem aus speziellen Tubuluszellen, den macula densa Zellen und der angrenzenden nephroneigenen afferenten und efferenten Arteriole zusammen. Der funktionelle Zusammenhang ist als Tubulo-Glomerulärer Feedback Mechanismus (**TGF**) bekannt (348). Abbildung 1 gibt darüber einen Überblick.





©1998 by American Physiological Society

Abbildung 1:

Vermutete Transduktionsmechanismen an der macula densa. Einfluss des Sauerstoffpartialdruckes (O_2) auf diese Mechanismen als Modifikationen der Abbildung durch die Autorin

Die Zahlen in den Kreisen beziehen sich auf die Abfolge der Mechanismen. (1) Strömungsabhängige Änderung der Flüssigkeit im Tubulus (Osmolarität, Na⁺, Cl⁻, etc.). (2) Aktivierung der Membran durch Membrandepolarisation und verstärkten NaCl Einstrom. (3) Intrazelluläe Ca²⁺ Mobilisation. (4) Intrazelluläre Veränderungen: Bildung und Freisetzung von Arachidonsäuremetaboliten (AA), Purinsäurestoffwechsel, Bildung von NO. (5) Effekte

freigesetzter Substanzen auf das Membranpotential und Aktivierung der Ca²⁺ Kanäle in glatten Muskelzellen. (6) kontraktile Gefäßantwort

COX, Cyclooxygenase; TX, Thromboxan; Ado, Adenosin; PLA2, Phospholipase A2; R, Rezeptor. Navar L G, Am J Physiol Renal Physiol 1998;274:F433-F444

Der TGF wird unter physiologischen Bedingungen sehr wahrscheinlich durch eine Änderung der Natriumchlorid (**NaCl**) Konzentration oder und durch die Menge an NaCl im Tubuluslumen an den macula densa Zellen ausgelöst (23; 24; 178; 179; 237; 50; 212; 346-349).

Die Vermittlung zwischen der Perzeption in der macula densa und der Reaktion der glatten Muskelzelle in der Arteriole erfolgt durch Calcium (Ca^{2+}) und wahrscheinlich durch ein Wechselspiel zwischen Adenosintriphosphat (**ATP**) und Adenosin (25; 31; 48; 50; 132; 258; 295; 308; 309). Dieser Mechanismus ist geeignet, die Balance zwischen Filtration und Reabsorption zu sichern (358).

Deshalb konzentrierten sich die Untersuchungen zur Regulation der Nierendurchblutung vorwiegend auf den myogenen Mechanismus und den TGF und deren Interaktionen (53; 65; 131; 151; 170; 204; 227; 320; 357; 365).

Die für andere Kreislaufgebiete gut untersuchten Mechanismen wie die shear stress abhängigen Reaktionen und die primär metabolische Autoregulation und deren Interaktionen gewinnen erst in letzter Zeit zunehmende Aufmerksamkeit. So werden neben der myogenen Autoregulation und dem TGF weitere Mechanismen diskutiert (62; 168; 374).

Dabei werden möglicherweise Zusammenhänge unter pathophysiolgischen Bedingungen erkennbar, die sich sowohl für die Diagnostik als auch die Therapie anbieten. Dies kommt auch im folgenden Zitat zum Ausdruck:

"Kidney blood flow is highly regulated by a combination of myogenic autoregulation, multiple neurohormonal systems and the tubuloglomerular feedback system, the later of which specifically relates tubular reabsorption to the filtered load. Oxygen and substrate requirements of the kidney are dictated by both supply of oxygen and substrates and metabolic demands of the kidney. The tubuloglomerular feedback system utilizes mediators which are intimately linked to cellular metabolism, ATP and adenosine. This system based upon communication transfer between the macula densa and the afferent arteriole stabilizes kidney function and is not static but temporally adapts or resets to new external physiologic conditions." (31).

Myogener Antwort (links) und tubulo-glomerulärer Feedback (rechts) als Mechanismen der renalen Autoregulation –Einfluss von Sauerstoffpartialdruck(O₂) und shear stress(SS)



Abbildung 2:

Abbildung nach Navar L G, Am J Physiol Renal Physiol 1998;274:F433-F444

Schematische Darstellung der Mechanismen des TGF und des myogenen Mechanismus. Modifikationen der Abbildung bezüglich der Einflüsse des Sauerstoffpartialdruckes (O_2) und des shear stress (SS) auf den myogenen Mechanismus und den TGF durch die Autorin.

Während Untersuchungen zur Rolle des unmittelbaren shear stress in den Nierengefäße relativ selten sind (18; 87; 200; 95), wurden metabolische Veränderungen auf differente Weise simuliert und untersucht. Sowohl der Einfluss des Antransportes von Sauerstoff und Nährstoffen als auch die Veränderungen des Verbrauchs auf die Nierenhämodynamik, in erster Linie durch die Beeinflussung der Reabsorption im Tubulusepithel wurden analysiert. Durch Beeinflussung der Durchblutung im Sinne einer Ischämie sind sowohl Antransport, Verbrauch und Abtransport der Metabolite betroffen.

In eigenen Vorarbeiten wählten wir den Einfluss von Hypoxie und Hyperoxie auf die Nierenhämodynamik als gut reproduzierbaren und quantifizierbaren Eingriff. Dies vor allem, weil hier viele Vergleichsuntersuchungen im renalen und extrarenalen Gefäßgebiet und isolierten Gefäßen vorliegen und die Antwort der Zellen auf Sauerstoff eine der wichtigsten Voraussetzungen für die physiologische Homöostase darstellt (97).

Gefäße reagieren extrem sensibel auf Änderungen des Sauerstoffpartialdruckes (pO2) im Blut und im Gewebe. Der pO2 ist ein wichtiger Regulator des lokalen Blutflusses und des aktiven Tonus in den Widerstandsgefäßen. Die Vermittlung erfolgt unmittelbar und durch Metabolite z.B. Adenosin oder durch Gefäßfaktoren des Endothels wie Metabolite der Cyclooxygenase, Stickstoffmonoxyd (**NO**) oder Endothelin. In die Wirkungskette bis zur Dilatation bzw. Konstriktion der glatten Gefäßmuskulatur sind, differenziert nach Reiz, Organ und Gefäßbereich, verschiedene Ionenkanäle wie z.B. der ATP abhängige Kalium Kanal (K^+ATP) und verschiedene Ca²⁺ Kanäle involviert (201; 345).

Der unmittelbare Einfluss des pO2 auf den Gefäßtonus ist durch verschiedene Besonderheiten gekennzeichnet. So führt die Hypoxie erwartungsgemäß zu einer Vasodilatation der peripheren Widerstandsgefäße. Dies ist auch bei den meisten Vertebraten der Fall. Bei einigen wenigen Spezies jedoch, z.B. dem Seeneunauge und den arteriellen Gefäßen des Kaninchens kann man eine Vasokonstriktion unter Hypoxie beobachten. Dies ist möglicherweise durch Vermittlung der Hypoxie durch Schwefelwasserstoff (H₂S) bedingt, ein Mechanismus der auch im Zusammenhang mit der Hypoxie im Nierenmark stehen soll (26; 255; 256). Inwieweit dies auch auf die Nierengefäße des Kaninchens zutrifft, kann nicht gesagt werden. Jedoch zeigt eine große Zahl von Untersuchungen die paradoxe Hypoxiereaktion bei dieser Spezies im Gegensatz zur Reaktion bei Mensch, Hund, Ratte, Maus, usw. (153; 209; 247; 288). Auch innerhalb eines Organismus ist die Reaktion auf Hypoxie nicht nur quantitativ different sondern auch qualitativ. So reagieren die Pulmonalgefäße mit einer Vasokonstriktion und die renalen Gefäße mit einer Vasodilatation auf Hypoxie. Ursächlich werden dafür die Mitochondrien verantwortlich gemacht, die auf Sauerstoffmangel mit einem unterschiedlichen Redoxzustand reagieren und vermutlich eine andere mitochondriale ROS (reactive oxygen species) Entstehung generieren und damit verbunden eine differente ROS Sensitivität von Kaliumkanälen in der glatten Muskulatur bewirken. Auch der differente Besatz von Ionenkanälen wird für diese unterschiedlichen Reaktionen verantwortlich gemacht (219; 370; 373).

11

Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass die verschiedenen vasoaktiven Stimuli wie myogene, flussabhängige und metabolische Signale nicht nur innerhalb eines Organs sondern auch im Verlauf eines Gefäßes unterschiedliche Wichtungen erfahren (56). Dies ist für ein Organ wie die Nieren mit der speziellen Gefäßstruktur besonders zu beachten.

Die Wirkung von Sauerstoff auf die Gefäße wird offensichtlich durch sehr viele und unterschiedliche Mediatoren übertragen. Zum einen erfolgt die Vermittlung bei Hypoxie durch lokale Mechanismen wie durch das Endothel und die von ihm gebildeten Stoffe wie Prostazyklin oder das als EDRF wirksame NO (44; 283). Zum anderen sind lokale Metabolite wie Adenosin und ATP und deren Rezeptoren bzw. von diesen angesteuerte Kanäle wie z.B. der ATP abhängige Kaliumkanal (K⁺ATP) für die Reaktion der glatten Gefäßmuskelzellen auf Hypoxie verantwortlich (210; 205).

Neben diesen lokalen Mechanismen sind jedoch sowohl die durch zentrale Chemorezeptoren perzipierten, als auch durch das vegetative Nervensystem vermittelte und die zentral gesteuerten humoralen Antworten zu berücksichtigen (98; 125; 337). Auch die lokale Entsättigung des Hämoglobins bei Hypoxie und die damit verbundene mögliche Änderung der Bindung von NO oder Entstehung von NO aus Nitrit scheint eine wichtige Rolle in der Reaktion der Gefäße auf Hypoxie zu spielen (57; 60; 121; 321).

Einen Überblick über Einflüsse auf die Gefäßmuskulatur gibt nachfolgende Abbildung 3.



Abbildung 3:

Einflussmöglichkeiten des Sauerstoffpartialdruckes (O₂) auf die Reaktion der Gefäßmuskulatur auf verschiedene Reize.

Quelle: Klinke/Silbernagel Lehrbuch der Physiologie, 1997 Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Modifikation durch die Autorin zum Einfluss des Sauerstoffpartialdruckes und des shear stress.

Dass die Hypoxie auch an der Niere zu einer Vasodilatation führt, wurde bereits oben erwähnt. Auch hier werden ähnliche Mediatoren wie in anderen Kreislaufgebieten wie z.B. NO vermutet (261).

Bei Mensch, Hund und Ratte führt eine moderate Hypoxie, die mit einer Veränderung des Sauerstoffgehaltes in der Atemluft auf 10-12% verbunden ist, zu einer deutlichen Abnahme der renalen Gefäßwiderstandes (243; 299; 344).

Eine stärkere Ausprägung der Hypoxie entsprechend eines Sauerstoffgehaltes in der Atemluft unter 8% dagegen verhindert die Abnahme des renalen Widerstandes, oder führt sogar zu einer

Einleitung

Vasokonstriktion. Diese Reaktionen werden durch die arteriellen Chemorezeptoren vermittelt (96; 152; 364).

Die durch Hyperoxie bedingte Vasokonstriktion wird erstaunlicherweise sowohl durch NO vermittelt – wie auch die Vasodilatation bei Hypoxie -, jedoch auch durch Metabolite der Arachidonsäure, die bei Hypoxie keine Rolle spielen (45; 208; 268; 302; 352; 377).

Auch freie Radikale sollen an der Vermittlung beteiligt sein (208). Die Wirkungen der Hyperoxie auf die glatte Gefäßmuskulatur wurden bei vielen Spezies, unter anderem beim Menschen und Hund, nachgewiesen (208; 344; 363). Allerdings konnte Walker beobachten, dass diese Reaktion unter Narkose beim Hund ausgeprägter ist (363).

Reaktionen des Gesamtorganismus sind immer die Resultante aus allen voasoaktiven Mechanismen. Insofern ist die Erkenntnis eines einzelnen Mechanismus nur bedingt zur Erklärung geeignet. Viel aufschlussreicher sind Kenntnisse über die Interaktionen der verschiedenen Mechanismen. So kann man beobachten, dass unter Hypoxie (12%) bei wachen Ratten die Ansprechbarkeit auf Pressoren wie Phenylephrin, Arginin, Vasopressin, oder Angiotensin II vermindert ist (85). Die dabei geäußerte Annahme, dass die myogene Reaktion der arteriellen Gefäßmuskeln nicht durch Hypoxie verändert wird, konnte durch andere Untersuchungen widerlegt werden (104; 199). Sowohl die durch den pO2 bedingte Freisetzung des EDRF (NO) als auch die shear stress abhängige Freisetzung des EDRF interagieren mit dem myogenen Mechanismus (282; 285).

Hyperoxie vermindert dagegen erheblich die flussabhängige Vasodilatation (104). Wie bereits oben erwähnt, sind die repräsentativen Untersuchungen von Frisbee für diese Interaktionen eine gute Zusammenfassung (101).

Bei vielen Herz-Kreislauferkrankungen wie Hypertonie, Diabetes oder chronischer Herzinsuffizienz des Menschen und bei entsprechenden Tiermodellen wird eine veränderte Ansprechbarkeit der Gefäße auf Reize beobachtet (66; 171; 208; 268).

So zeigen hypertensive Ratten unterschiedlicher Genese eine verminderte Vasodilatation bei Hypoxie (109; 339). Auch die vasokonstriktorische Wirkung der Hyperoxie differiert bei verschiedenen Hypertonie- und Diabetes-Modellen am Tier. (82; 108; 277) Es ist sowohl eine Verminderung als auch eine Verstärkung des Hyperoxie-Effektes zu beobachten, auch das Zusammenspiel zwischen vasoaktiven Stoffen, Sauerstoff und der myogenen Gefäßreaktion ist bei den Tiermodellen verändert (81; 102; 105; 202; 211; 291). Inwieweit sich diese Veränderungen der Interaktionen im peripheren Gefäßgebiet jedoch in der Reaktion der Nierendurchblutung finden lassen ist ungeklärt.

Trotz der hohen Durchblutung und der geringen Sauerstoffextraktion der Niere wird die Hypoxie als wesentliche Ursache von akuten und chronischen Nierenerkrankungen verantwortlich gemacht (235).

Aufgrund der Gefäßarchitektur der Niere mit den verschiedenen Shunts, Gegenstromdurchblutungen und einem ausgeprägten Plasmaskimming sind verschiedene Einzelreaktionen der Nierendurchblutungsregulation bekannt. Es fehlen jedoch Untersuchungen über das Zusammenspiel unter normalen und pathologischen Bedingungen, das letztendlich zu einer Veränderung der renalen Oxygenierung führen könnte (32; 193; 251).

Selbst ein Zusammenhang zwischen intrarenaler Oxygenierung und der Hypertonie scheint wahrscheinlich, wobei die Frage nach Ursache oder Wirkung noch offen ist (371).

Die Veränderungen der Filtrationsfraktion bei Hypoxie (242) und bei Hyperoxie (249) stützen die Annahme, dass nicht nur die afferente Arteriole sondern auch die efferente Arteriole mehr als bisher erwartet in diese Interaktionen der Regulation der Nierendurchblutung einbezogen werden muss (52).

Ziel der hier vorliegenden Experimente ist es, am wachen Tier die Interaktionen von differenten Mechanismen der Gefäßmotilität des Nierenkreislaufs zu untersuchen.

- Hierbei soll der Einfluss eines artifiziell vorgegebenen renalen Blutdrucks und dessen Änderungsgeschwindigkeit Erkenntnisse über den myogene Mechanismus und eine eventuellen geschwindigkeitsabhängige Reaktion ermöglichen.

- Die Kombination dieser Eingriffe mit der Atmung von Gasgemischen verschiedener Sauerstoffkonzentrationen soll sowohl Hinweise geben auf die unmittelbare Wirkung des Sauerstoffpartialdruckes auf die renalen Gefäße, als auch auf eine mögliche Beteiligung über den renalen Metabolismus.

- Dies wird ergänzt durch Modifikation der Druck- Flussbeziehungen nach einer Senkung des renalen Perfusionsdruckes unterschiedlicher Dauer und deren Einfluss auf den Metabolismus als auch die parakrinen und autokrinen Reaktionen in der Niere.

- Die Gefäßarchitektur der Niere lässt unterschiedliche lokale Reaktionen erwarten. Deshalb sollen neben dem totalen renalen Blutfluss auch Hinweise auf die Veränderung der kortikalen bzw. medullären Durchblutung der Niere erfasst werden.

15

- Die Gefäßreaktionen sollen durch den Leitwert (den reziproken Wert des renalen Gefäßwiderstandes) charakterisiert werden.

- Aus den errechneten Druck-Leitwertbeziehungen (Autoregulationskurven) sollen als Maß für die Effektivität der Autoregulation der maximale Anstieg des Leitwertes bei Druckänderung und als Maß der Lage der Autoregulationskurve der Druck beim Maximum des Leitwertes ermittelt werden.

2 METHODIK

2.1 Auswahl der Tiere

Die Versuche wurden an 21 männlichen Wistar Ratten durchgeführt. Die mindestens 8 Wochen alten Tiere wogen zwischen 300 und 400 g. Sie stammten aus der Zucht des Bundesinstitutes für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin. Die Genehmigung der Tierversuche liegt unter Aktenzeichen 5.2/315G 0025/907 vor.

Die Unterbringung der Tiere erfolgte präoperativ zu zweit, postoperativ allein in 15x20x30cm großen Plastikkäfigen für mindestens zwei Tage vor Versuchsbeginn im Laborbereich. Diese Tage dienten der Gewöhnung an das Umfeld, den Lautstärkepegel, den Versuchsaufbau und das Handling. Die Ratten erhielten ein Standard-Rattenfutter (Altromin Spezialfutter GmbH, Lage) und Trinkwasser zur freien Verfügung. Ein Tag vor Operationsbeginn wurde den Tieren das Futter, bei weiterhin freiem Wasserzugang, entzogen. Unmittelbar postoperativ wurden die Tiere von Hand mit Trinkwasser versorgt. Das Futter wurde den vollerwachten Tieren aus Gründen der besseren Zugänglichkeit direkt in den Käfig gelegt.

2.2 Operatives Vorgehen

Die Operation wurde unter semisterilen Bedingungen durchgeführt. Die chirurgischen Instrumente wurden präoperativ in einer chemischen Lösung desinfiziert (Sekusept forte S, Henkel Hygiene GmbH, Düsseldorf), ebenso wie die zu implantierenden, wieder verwendbaren Geräte (Druckwandler und Ultraschallmesskopf). Gaze, Kanülen (Sterican, B.Braun Melsungen AG), Spritzen (Omnifix-F, B.Braun Melsungen AG) und Nahtmaterial (Ethibond Exel 3-0, Vicryl, Prolene blau, Ethicon Norderstedt) wurden den handelsüblichen sterilen Verpackungen entnommen. Die zur Präparation verwendeten Wattestäbchen (Kleenex) waren unsteril. Es wurde mit unsterilen Einmalhandschuhen gearbeitet. Die im operativen Verlauf verwendete isotonische 0,9% ige Kochsalzlösung wurde laborintern hergestellt (NaCl z.A. Merck, Darmstadt und Aqua bidest). Vor dem operativen Eingriff wurde den Tieren eine 4% ige Chloralhydratlösung in 0,9% iger Kochsalzlösung (Chloralhydrate Civ, Sigma, St.Louis, Mo, USA) mit 1ml Lösung/100g Körpergewicht durch die Bauchdecke intraperitoneal appliziert. Mit dieser Narkoseform wurde eine Narkosezeit von 60-70 Minuten ohne die Gefahr einer Ateminsuffizienz gewährleistet. In diesem Zeitraum konnte die komplette Operation durchgeführt werden. Nachdem die Tiere betäubt waren, wurden sie mit einem elektrischen Rasierer sowohl am Bauch, als auch am Nacken rasiert. Zur Operation wurden die Tiere an den Extremitäten fixiert. Das Operationsfeld wurde mit einer Desinfektionslösung (FrekarDerm, Fresenius Intensivmedizin, Bad Homburg, Deutschland) behandelt.

Die Eröffnung der Bauchhöhle erfolgte durch einen an der Linea alba orientierten Schnitt. Dabei wurde zunächst die Haut mittels einer Schere entlang dieser Linie oberhalb des Os pubis bis zur Unterkante des Processus xiphoideus durchtrennt. Danach wurde die Muskeldecke mit einer Pinzette angehoben und die Bauchmuskulatur vorsichtig, um den Darm nicht zu beschädigen, entlang der Rectus-Scheide ebenfalls mit der Schere durchtrennt. Im nächsten Schritt wurde die nun entstandene Öffnung mit vier Haken aufgespannt. Danach wurde der Darm mit großen Wattetupfern mobilisiert, in mit 0,9% ige Kochsalzlösung angefeuchtete Gaze geschlagen und aus der Bauchhöhle heraus verlagert. Im weiteren Verlauf der Operation wurde die Gaze regelmäßig mit warmer Kochsalzlösung befeuchtet, um ein Austrocknen des Darmes zu verhindern. Zunächst wurde die abdominale Aorta dargestellt. Dafür wurden mit zwei kleinen Wattetupfern das Peritoneum und das retroperitoneale Bindegewebe stumpf durchtrennt. Dabei wurde besonders darauf geachtet, das die Gefäße umgebende Nervengewebe nicht zu verletzen. Weiterhin wurde zwischen dem Abgang der A. mesenterica superior und der A. renalis die Aorta dorsal, zur Wirbelsäule hin, stumpf mit einer Pinzette von dem umgebenden Bindegewebe abgelöst. Daraufhin wurde ein Faden unter der Aorta durch gezogen. Mittels dieses Fadens wurde die Aorta angehoben und eine drei Millimeter breite, mit einem aufblasbaren Ballon verbundene Manschette aus Silikon umhüllter Gaze (Mesh Fabric, Meadox Medicals Inc., Oakland, USA) wurde um die Aorta gelegt und verknotet (s. Abb.). Im weiteren Verlauf wurden die linke Arteria und Vena renalis ähnlich wie die Aorta stumpf freipräpariert. Mit einer Pinzette wurden die Arterie und Vene stumpf auf drei Millimeter Breite voneinander gelöst. Mit einem mit Hilfe der Pinzette durchgezogenem Faden wurde die Arterie angehoben und um diese ein Messkopf gelegt (Typ 1RB, Transonic Systems, Ithaca, NY). Dieser wurde mit einem Gewebepatch (silikonumhüllte Gaze s.o.) und Gewebekleber (Histoacryl, B/Braun Surgical GmbH, Melsungen) an der hinteren Wand der Bauchhöhle, sowie mit einem Faden am Musculus iliopsoas fixiert. An den Messkopf wurde wasserlösliches Ultraschallgel appliziert. Weiterhin wurden zwei 500 µm starke Lichtleiter (PF500, Fiberware, Deutschland) am oberen Nierenpol in das Nierengewebe eingebracht. Der eine wurde in 2mm Tiefe – corticale Region, der andere in 4mm Tiefe – äußere Markregion implantiert. Die beiden Lichtleiter wurden am oberen Nierenpol mit einem konvexen Plastik-Hütchen und einem Gewebepatch mit Histoacrylkleber fixiert. Abschließend wurde ein mit einem Telemetrie-Sender (11 PA C40 DSI St. Paul MN) versehener Katheter in die infrarenale Aorta implantiert und mit Histoacrylkleber fixiert. Der Manschettenkatheter und die Lichtleiter, sowie das Ultraschallsondenkabel wurden durch einen subcutanen Tunnel bis zum Nacken geführt, wo sie für das Tier unerreichbar waren. Um den Blutverlust auszugleichen, wurde das Abdomen vor Verschluss mittels Naht mit 5ml 0,9% iger Kochsalzlösung aufgefüllt.

Nach der Operation, die nicht länger als 45 Minuten dauern durfte, erhielten die Tiere eine einmalige Dosis eines Antibiotikums (1ml/kg Körpergewicht Tardomycel, Bayer; Deutschland) und Analgetikums (1mg/kg Körpergewicht Tramal, Grünenthal, Deutschland). Die Tiere wurden in Einzelkäfigen bei konstanter Raumtemperatur untergebracht.

2.3 Technischer Versuchsaufbau

Diese Versuchskammer wurde auf der Telemetrieplatte des Senders platziert, welcher mittels eines Magneten ein- und ausgestellt werden konnte.

Der Blutdruck (RPP) wurde über einen Druckwandler gemessen und zunächst in ein elektrisches und dann in ein Funk-Signal umgewandelt. Die Darstellung des Signals erfolgte mit Hilfe des UA10 (Universal Adapter, Data Sciences Inc.(DSI), St. Paul, MN, USA), welcher die digitalen Messwerte der Telemetrieeinheit in die Bezugsgröße mmHg umrechnete. Das Messgerät tastete die mit Hilfe der Sonde gemessenen Blutdruckwerte mit einer Abtastrate von 70 Hz ab. Durch Spline-Interpolation (Polynome 3.Ordnung) wurde aus diesen Abtastwerten eine kontinuierliche Druckkurve errechnet, welche als analoges Signal an einen Rechner (486 Dx Prozessor, 33 MHz) weitergeleitet wurde. Der absolute renale Blutfluss (RBF) wurde kontinuierlich über den Ultraschall-Laufzeitmesskopf aufgenommen. Für die Registrierung der regionalen Blutflüsse wurden die beiden Lichtleiter über eine speziell entwickelte Sonde und eine modifizierte Klemme mit einem Zweikanal Laserdoppler-Fluss-Monitor (MBF3D, Moore Instruments, England) verbunden. Der Lichtverlust entlang dieser Verbindung wurde durch eine entsprechende Abschirmung minimiert. Dieses System misst anhand der Zahl der sich bewegenden Zellen und ihrer mittleren Geschwindigkeit innerhalb eines Areals von < 1mm³ um die jeweilige Spitze des Lichtleiters ein Signal, dass auch vom regionalen Blutfluss abhängig ist. Dabei ist das Laserdoppler-Signal unabhängig von der Bewegungsrichtung der Zellen. Die gemessenen Werte werden in willkürliche Perfusions-Einheiten (aU) umgesetzt. Jede Sonde wurde mit einem Motilitätsstandard geeicht. Der biologische Flussstillstand, notwendig für die Widerstandsberechnung, wurde durch ein vollständiges Abklemmen der Aorta erreicht. Nach Beendigung der Experimente wurde die korrekte Lage der Lichtleiter durch das Aufsuchen der Sondenspitzen am anatomischen Präparat überprüft.

Der RPP, der RBF und die Laserdoppler-Signale von Nierenmark (LFM) und Nierenrinde (LFC) wurden während der Experimente kontinuierlich aufgezeichnet. Nach analog-digitaler Umwandlung wurden alle Daten online mit einer Frequenz von 100 Hz aufgenommen (Labtech Notebook 7.3, USA). Mit Hilfe dieses Programms wurden die an den Rechner geleiteten analogen Daten der Sendereinheit, der Laserdoppler sowie des Ultraschall-Messkopfes analog-digital umgewandelt und on-line gespeichert. Das Programm ermöglichte ebenfalls eine graphische Darstellung der erfassten Daten mit Mittelwertberechnung (Abb. 2).

Ein Druck-Kontroll-System erlaubte eine Blutdruckregelung (Senkung bzw. Erhöhung) bis auf 2mmHg genau. Das System bestand aus einer Spritze, deren Kolben computerkontrolliert mit einem Motor bedient wurde. Mittels dieser Spritze wurde isotone Kochsalzlösung über einen Katheter in den Okkluder eingefüllt, um den mittleren Blutdruck entsprechend der Vorgabe durch das Protokoll einzustellen. Zusätzlich wurde eine schnellere Kontrollkomponente (ca. 10 Hz), bestehend aus einem Ballonreservoir mit Zugang zum Katheter angewendet, dessen Volumen schnell durch Kompression bzw. Dekompression angepasst werden konnte. Der Blutdruck wurde in allen Experimenten entlang vorgegebener Rampen reguliert.



Abbildung 4:

Schematische Darstellung der Regelung des renalen Perfusionsdruckes und der Lage der Implantate.

Die Regelung erfolgt zwischen gemessenem Blutdruck (blaue Kurve) und dem vorgegebenen Sollwert (orange Kurve). Ein Computerprogramm gibt die Änderung des Perfusionsdruckes vor. Die Umsetzung erfolgt mittels einer computergesteuerten langsame Perfusorspritze und einer schnelle Magnetsteuerung, die den Ballon in der Manschette mit NaCl-Lösung füllt beziehungsweise entleert.

2.4 Experimentelles Protokoll

Alle Experimente begannen zwischen 8 und 9 Uhr, mindestens 48h nach der Operation. Die Tiere wurden schon präoperativ an die Messeinrichtungen gewöhnt und trainiert, eine durchsichtige Acrylröhre zu betreten. Diese Röhre hinderte die Ratte daran, sich um die Achse zu drehen und sich mehr als geringfügig zu bewegen, ohne sie jedoch wesentlichem Stress auszusetzen. Außerdem wurde eine kontinuierliche Beobachtung des jeweiligen Tieres ermöglicht. Die Röhre wurde in einer ebenfalls durchsichtigen, gasdichten Box (20x40x20cm) platziert. In diese Box konnten verschiedene Gasmischungen eingeleitet werden (2601/h Luft mit 21% Sauerstoffgehalt, 2601/h 100% Sauerstoff (O_2), und 5201/h 10% Sauerstoff in Stickstoff (N_2)). Dabei wurde der Sauerstoffgehalt der Gasmischung in der Box permanent überwacht (Oxytest, Hartmann-Braun, Deutschland).

Der Blutdruck wurde bei jedem Experiment in zwei Schritten reguliert: zunächst wurde der RPP vom entsprechenden Ausgangswert auf 90mmHg in 400 sec gesenkt, die weitere Senkung des RPP von 90 auf 30 mmHg erfolgte in weiteren 400 sec. Sofort nach Erreichen der 30 mmHg wurde der RPP nach dem gleichen Zeitprotokoll wieder erhöht (Abb. 2). Darauf hin wurde ein eine weiteres Protokoll in verkürzter Zeit durchgeführt. Die Drucksenkung von 120 auf 30 mmHg und die anschließende Druckerhöhung erfolgten mit einer Geschwindigkeit von 0,528 mmHg/sec. Das Vorgehen wurde stochastisch von Tier zu Tier getauscht.

Die Untersuchungen erfolgten entsprechend sechs Versuchsprotokollen jeweils in beiden Druckänderungsgeschwindigkeiten:

- 1. Drucksenkung (RPP) während normaler Luftatmung (21% Sauerstoff)
- 2. Druckerhöhung während normaler Luftatmung (21% Sauerstoff)
- 3. Drucksenkung während der Ventilation mit 100% Sauerstoff
- 4. Druckerhöhung während der Ventilation mit 100% Sauerstoff
- 5. Drucksenkung während der Ventilation mit einem 10% sauerstoffhaltigen Gasgemisch
- 6. Druckerhöhung während der Ventilation mit einem 10% sauerstoffhaltigen Gasgemisch



Abbildung 5:

Abbildung des originalen Protokolls einer Messung. Dargestellt sind die Reaktionen der Flüsse im Nierenmark (LFM, blaue Kurve, ca. 4mm Einstichtiefe von der Nierenkapsel), in der Nierenrinde (LFC, grüne Kurve, ca. 2mm Einstichtiefe von der Nierenkapsel) und in der gesamten Niere (RBF, rote Kurve) sowie des renalen Perfusionsdruckes (RPP, gelbe Kurve) auf die rampenförmigen Änderungen des Blutdruckes. Die Einheiten der mittels Laser-Doppler Spektroskopie gemessenen Flüsse LFM und LFC sind willkürliche Einheiten.

Die Ratten konnten sich zunächst für ca. 30 min an die neue Situation gewöhnen. Nach einer ersten Kontrollmessung, d.h. Registrierung der Basiswerte von Blutdruck, Blutfluss und Laserflüssen, wurde der RPP entsprechend der Protokolle 1 und 2 unter Luft (21% Sauerstoffgehalt) in beiden Geschwindigkeiten gesenkt bzw. erhöht. Nach einer 10minütigen Erholungspause erfolgte eine neuerliche Kontrollmessung. Danach wurde die Box mit reinem Sauerstoff geflutet bis 100% Sauerstoffgehalt O_2 erreicht wurde. Nach 4-5 Minuten wurde wieder eine Kontrollmessung durchgeführt. Daraufhin wurde entsprechend der Protokolle 3 und 4 verfahren. Nach Beendigung dieser Druckregulation wurde die Box mit Luft geflutet bis ein Sauerstoffgehalt von 21% erreicht war. Nach weiteren 10 Minuten erfolgte wieder eine Kontrollmessung. Zuletzt wurde die hypoxische Gasmischung N₂ (10% Sauerstoff) eingeleitet.

Nach einer erneuten Kontrollmessung nach 4-5 Minuten erfolgte die Blutdruckregulierung entsprechend Protokoll 5 und 6. Abschließend wurde die Box wieder mit Raumluft geflutet und eine letzte Kontrollmessung nach 10 Minuten durchgeführt. Eine mögliche Wiederholung des gesamten Versuchsprotokolls am selben Tier erfolgte frühestens nach 24 Stunden. Das Tier hatte in dieser Zeit freien Zugang zu Futter und Wasser.

2.5 Auswertung

Wie oben beschrieben wurden die von den Sonden gemessenen Daten mit Hilfe des Labtech Notebook 7.3 auf unserem Rechner on-line gespeichert und während des Versuchs als graphische Darstellung auf dem Monitor gezeigt (Abb. 5).

Für die spätere Darstellung von Autoregulationskurven mussten die Momentanwerte gemittelt werden. Verwendet wurde dazu ein digitaler Tiefpassfilter 11. Ordnung mit einer Grenzfrequenz von 0,02 Hz.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe eines selbstgeschriebenen Programms. Dieses ermöglichte eine Auswahl durch Markierung und gesonderte Abspeicherung der Daten, welche nach Abgleich mit dem Versuchsprotokoll nicht von äußerlichen Störgrößen (Unruhe des Versuchstieres, Erschütterung oder Berühren der Kabel) beeinflusst waren.

Um die Werte verschiedener Tiere mitteln zu können, wurden die individuellen Druckwerte eines Tieres durch lineare Interpolation in ein Druckraster von 120-30 mmHg eingepasst. Die Schrittweite betrug 2 mmHg.

Die Mittelwerte für jeden einzelnen Druck für alle vier Kanäle (RPP, RBF, LFM und LFC) wurden berechnet. Die Darstellung der Mittelwerte erfolgte mit Angabe des mittleren Fehlers des Mittelwertes (**SEM**) (Tab. 2).

Die bisher in der Literatur gebräuchlichen Darstellungen der Autoregulation sind sehr unterschiedlich. In einer einfachen Druck-Fluss-Beziehung lässt sich die Autoregulation als der nicht parallele Verlauf der Flusskurve zu der Druckkurve darstellen. Der Druckpunkt, an welchem die Flusskurve wieder parallel zur Druckkurve verläuft, gilt als unteres Limit der Autoregulation.

Das heißt, im einfachsten Fall werden zwei Geraden über die jeweiligen Messpunkte in einem Druck-Fluss-Diagramm gelegt. Der Kreuzungspunkt der beiden Geraden markiert den unteren Druckpunkt der Autoregulation (272; 329) (vergleiche Abb. 6A). *Daniels et al.* errechneten aus

den so gewonnenen Geraden einen Autoregulationsindex (67). Dieser ergibt sich aus den relativen Änderungen des RBF, dividiert durch die relativen Änderungen des RPP. Ein Wert von 0 entspricht der perfekten Autoregulation und der Wert 1 oder größer dem Fehlen jeglicher Autoregulation. Viele dieser Methoden neigen aber zu Fehlern, wie durch *Turkstra et al.* beschrieben (355). In dieser Arbeit wurde daher für die Darstellung der Autoregulationkurven der relative Leitwert gewählt.

Das autoregulatorische Verhalten eines Gefäßbettes ist am besten durch seinen Widerstand oder dessen Kehrwert, den Leitwert, charakterisiert. Druckänderungen lassen in starren Röhren deren Widerstand unverändert bei einem Wert von 1. Bei elastischen Gefäßen dagegen zeigt sich ein Abfall des Leitwertes, wenn der Perfusionsdruck nachlässt. Die elastische, also die passive Eigenschaft der renalen Gefäße, kann nicht zufriedenstellend unter in vivo Bedingungen erfasst werden. Daher ist die aktive Komponente oder auch das autoregulatorische Verhalten nur deutlich, wenn der relative Leitwert bei sinkendem renalem Perfusionsdruck größer als 1 wird (95).

Der relative Leitwert ist der Quotient aus den relativen Flüssen und dem relativen Druck. Der Wert der relativen Flüsse ist wiederum der Quotient aus den absoluten Flüssen und dem Ausgangsfluss, also dem Fluss unmittelbar vor Beginn des Reizes, in unserem Falle vor Beginn der Rampe. Der relative Druck entspricht demnach dem Quotienten aus absolutem Druck und dem Ausgangsdruck, womit auch hier der Druck unmittelbar vor Beginn der Rampe gemeint ist. Im Fall der Laserflüsse, welche vom Messgerät als willkürliche Einheiten ausgegeben werden, musste zunächst ein Abzug des Flusswertes bei maximaler Drucksenkung erfolgen (siehe oben), bevor die Werte in die Relativwertberechnung eingehen konnten.

Zur Charakterisierung der Effektivität der Autoregulation wurde der maximale Wert des relativen Leitwertes ausgewählt. Zusätzlich beschreibt der jeweilige RPP am Punkt dieses Maximums die Lage der Autoregulationskurve und damit den unteren Druck, bei dem sicher eine Autoregulation nachgewiesen werden kann (vergleiche Abb. 6B) (95).



Abbildung 6:

Beispielhafte Darstellung einer Druck-Fluss-Beziehung. Die Senkung des Blutdruckes erfolgt in diesem Beispiel in Schritten zu je 10 mmHg. Abbildung 6A zeigt die Werte des relativen Blutflusses, bezogen auf den bei einem Blutdruck von 120 mmHg gemessenen Blutfluss, über dem Blutdruck. Der Kreuzungspunkt der beiden Geraden liegt bei einem Druck von 90 mmHg und markiert das untere Limit der Autoregulation. Abbildung 6B zeigt die relativen Leitwerte des Blutflusses über dem Blutdruck für dieses Beispiel. Der maximale Leitwert liegt ebenfalls bei einem Druck von 90 mmHg.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe des Kruskall-Wallis-Tests, einem Mehrfach-Test für nichtgleichverteilte, unabhängige Stichproben, und des Friedmann-Tests für mehrfache abhängige Stichproben berechnet (Conover, W. J. Practical Nonparametric Statistics. NY, John Wiley & Sons. 1980, Seite 229.) (342). Der Grenzwert der Wahrscheinlichkeit wurde bei P < 0.05 festgelegt, um Signifikanz anzuzeigen. Alle Daten werden als Mittelwert und mit dem mittleren Fehler des Mittelwertes dargestellt.

(SEM = Standardabweichung/ \sqrt{n} , wobei n die Zahl der Beobachtungen ist).

3 ERGEBNISSE

3.1 Ausgangswerte für den renalen, kortikalen und medullären Blutfluss

Wie in Kapitel 2.4 bereits beschrieben, wurden die mittels der Laser-Doppler-Spektroskopie ermittelten Werte um den im jeweiligen Versuch gemessenen niedrigsten Flusswert bei maximaler Drucksenkung korrigiert.

In Tabelle 1 werden die Minima und Maxima der einzelnen Versuche sowie der jeweilige biologische Nullpunkt dargestellt. Nach Korrektur mit dem biologischen Nullpunkt ergibt sich für den Blutfluss in der Nierenrinde ein Mittelwert von 194,09 (\pm 25,73) und für das Nierenmark 59,36 (\pm 13,85), gemessen in dimensionslosen Einheiten (**aU**).

Tabelle 1:

Ausgangswerte vor und nach Korrektur mit dem biologischen Nullpunkt bei den durch Laser-Doppler-Spektroskopie gewonnenen Werten. **LFC** bezeichnet die in 2mm Tiefe gemessenen Werte, **LFM** jene in 4mm Tiefe von der Nierenoberfläche. Die Einheiten sind willkürlich. (*arbitrary perfusion units*, aU)

	Min	Max	Biologisch Min N	er Nullpunkt Iax	Mittelwert nach Korrektur
LFC (aU)	287 <u>+</u> 55	322 <u>+</u> 52	95 <u>+</u> 12	106 <u>+</u> 14	194,09 <u>+</u> 25,73
LFM (aU)	93 <u>+</u> 23	99 <u>+</u> 37	38 <u>+</u> 15	51 <u>+</u> 14	59,36 <u>+</u> 13,85

Tabelle 2:

Mittelwerte der Blutflüsse in Nierenrinde (LFC), Nierenmark (LFM) und der gesamten Niere (RBF) sowie der Mittelwert des renalen Perfusionsdruckes (RPP). Dargestellt \pm SEM.

	Mittelwert	n
LFC (aU)	194,09 <u>+</u> 25,73	19
LFM (aU)	59,36 <u>+</u> 13,85	19
RBF (ml/min)	5,95 <u>+</u> 0,44	25
RPP (mmHg)	101,33 <u>+</u> 2,14	27

3.2 Die Absolutwerte des LFC, des LFM, des RBF, sowie des RPP als Ausgangswerte der Messung bei Luft (a) und nach dem Umschalten auf das laut Protokoll folgende Gasgemisch

Bei Atmung des Stickstoffgasgemisches finden sich im Vergleich zu den Ausgangswerten (a) für alle Flusswerte (A, B, C) signifikante Anstiege der Absolutwerte. Der renale Perfusionsdruck fällt dabei signifikant ab. Nach Umschalten auf Sauerstoff finden sich keine signifikanten Änderungen der Flusswerte, jedoch lässt sich ein deutlicher Anstieg des renalen Perfusionsdruckes beobachten und auch statistisch sichern. Unter Beibehalt des Luftgemisches bleiben alle Werte im Zeitverlauf stabil, signifikante Veränderungen lassen sich nicht feststellen.



Abbildung 7:

Absolutwerte des cortikalen (A), des medullären (B) und des renalen Blutflusses (C), sowie des renalen Perfusionsdruckes (D) als Ausgangswert bei Luft (a) und nach Umschalten auf das folgenden Gasgemisch (b) Luft, Sauerstoff (O_2) und Stickstoff (N_2).

Signifikanzen p < 5% entsprechend der Abbildung (\clubsuit).

3.3 Die relativen Leitwerte des LFC, LFM und des RBF nach erfolgter Umstellung von Luft auf die nachfolgenden Gasgemische

Die relativen Leitwerte der jeweiligen Flüsse zeigen nach erfolgter Umstellung (Phase b) auf die laut Protokoll folgenden Gasgemische deutliche Unterschiede untereinander. In allen drei (corticaler, medullärer und renaler Blutfluss) Flüssen lassen sich signifikante Unterschiede zwischen Luft und dem hypoxischen Gasgemisch, sowie zwischen Sauerstoff und Stickstoff darstellen. Dabei ist der relative Leitwert unter Stickstoff immer deutlich größer als 1. Im corticalen Fluss lässt sich zusätzlich auch ein signifikanter Unterschied der relativen Leitwerte zwischen Luft und Sauerstoff darstellen, dabei ist der relative Leitwert unter Sauerstoff deutlich kleiner als der Leitwert unter Luft. Ein ähnliches Verhältnis lässt sich auch für die entsprechenden Leitwerte des renalen Blutflusses beobachten, jedoch nicht signifikant absichern.



Abbildung 8:

Relative Leitwerte des medullären (A), des corticalen (B) und des renalen Blutflusses (C) nach erfolgter Umstellung von Luft auf das nachfolgende Gas: Luft (FiO₂ 0,2), Sauerstoff (FiO₂ 1,0) oder Stickstoff (FiO₂ 0,1). Signifikanzen p< 5% entsprechend der Abbildung (*).

3.4 Die Absolutwerte des LFC, LFM, RBF und RPP nach Division der Werte der Phase b (die laut Protokoll folgenden Werte für Luft (FiO₂ 0,2), Sauerstoff (FiO₂ 1,0) und Stickstoff (FiO₂ 0,1)) durch den Ausgangswert der Messung (Phase a) unter Luft

Die Division der Werte der Phase b, d.h. nach Umstellung auf die protokollarisch folgenden Gase, durch die Werte der Phase a unter Luft vor Umstellung erlaubt eine Darstellung der Größenverhältnisse der Veränderung nach dem Übergang von Phase a in Phase b und zusätzlich einen direkten Vergleich zwischen den Größen für die einzelnen Gase. Die Abbildungen des corticalen und des medullären Flusses zeigen beide signifikant größere Werte für das hypoxische Gasgemisch, jeweils verglichen mit Luft und Sauerstoff. Zwischen Luft und Sauerstoff finden sich keine Unterschiede. Für den renalen Blutfluss lässt sich ein statistisch gesicherter Unterschied nur zwischen Stickstoff und Luft finden. Die Betrachtung des renalen Perfusionsdruckes zeigt einen deutlichen Anstieg des RPP unter Sauerstoff, der sich signifikant von den Drücken unter den beiden anderen Gasen unterscheidet. Unter Stickstoff fällt der renale Perfusiondruck dagegen deutlich ab und setzt sich auch signifikant vom Perfusiondruck unter Luft ab.



Abbildung 9:

Relativwerte des corticalen (A), des medullären (B), des renalen Blutflusses (C) und des renalen Perfusionsdruckes (D) nach Division der Werte unter den laut Protokoll folgenden Gasen Luft, Sauerstoff und Stickstoff durch den Ausgangswert der Messung unter Luft.

Signifikanzen p < 5 % entsprechend der Abbildung (*).

3.5 Das Verhalten von RBF, LFC und LFM bei rampenförmiger Senkung und Erhöhung des RPP mit zwei differenten Druckänderungsgeschwindigkeiten bei Atmung verschiedener Gasgemische.

3.5.1 Atmung von Luft

Alle gemessenen renalen Blutflussdaten zeigen beim Absenken des renalen Blutdruckes einen Abfall. Der cortikale Blutfluss und die gesamte renale Durchblutung zeigen unabhängig von der Änderungsgeschwindigkeit der Rampen im höheren Druckbereich ein Plateau. Diese durch Autoregulation hervorgerufene Druck–Fluss Beziehung ist bei dem Laserdopplersignal, das dem medullären Blutfluss entspricht, nicht klar erkennbar. Die signifikanten absoluten Werte des corticalen und globalen Blutflusses bei der geringeren Geschwindigkeit von 0,118 mmHg/s (I) im Vergleich zur höheren Geschwindigkeit von 0,528 mmHg/s (III) lassen aufgrund der jeweils höheren Ausgangswerte keinen Rückschluss auf eine veränderte autoregulative Fähigkeit der Niere bei differenten Geschwindigkeiten erkennen.

Die Umkehrung der Größe der Flussdaten, d.h. höhere Werte bei der erhöhten Änderungsgeschwindigkeit (III) als bei der geringeren (I), lässt sich allerdings nicht mit dem Unterschied der Ausgangswerte in Übereinstimmung bringen.

Ergebnisse



Abbildung 10:

Absolutwerte des cortikalen (A), des medullären (B) und des renalen Blutflusses (C) bei Luft. Darstellung der Drucksenkung und der Druckerhöhung bei zwei verschiedenen Geschwindigkeiten: 0,118 mmHg/s (●) und 0,528 mmHg/s (▲).

Signifikanzen bei p <5% entsprechend der Abbildung (----).

Ergebnisse

3.5.2 Atmung von Sauerstoff

Der globale und die lokalen renalen Blutflüsse bei Atmung von Sauerstoff zeigen sowohl bei der corticalen wie bei der globalen Durchblutung signifikant höhere Werte bei den Untersuchungen mit einer langsamen Veränderung des renalen Blutdruckes. Allerdings ist bei beiden Geschwindigkeiten eine Druck-Fluss-Beziehung im Sinne einer Autoregulation zu erkennen. Der medulläre renale Blutfluss scheint keine Differenzen zu zeigen und lässt aus dem Verhältnis zwischen Druck und Fluss keinen sicheren Schluss auf eine Autoregulation zu. Bei Wiederanstieg des renalen Blutdruckes kommt es wie bei Luft zu einer Umkehr der Flussdaten. Hier ist in allen drei Messorten eine Zunahme des Flusses im mittleren Druckbereich zu beobachten, wenn die Änderungsgeschwindigkeit erhöht wird.


Abbildung 11:

Absolutwerte des cortikalen (A), des medullären (B) und des renalen Blutflusses (C) bei Sauerstoff. Darstellung der Drucksenkung und der Druckerhöhung bei zwei verschiedenen Geschwindigkeiten: 0,118 mmHg/s (\bullet) und 0,528 mmHg/s (\blacktriangle).

Signifikanzen bei p < 5% entsprechend der Abbildung (----).

3.5.3 Atmung von Stickstoff

Unter Atmung des hypoxischen Gasgemisches ($10\% O_2$) kann man die Unterschiede der absoluten Flussdaten bei unterschiedlichen Druckabfallgeschwindigkeiten nicht mehr beobachten, auch scheint die Fähigkeit zur Autoregulation anhand der renalen Druck–Fluss Beziehungen eingeschränkt. Hingegen ist auch bei Atmung eines hypoxischen Gasgemisches die Umkehr des Verhaltens der renalen Blutflusswerte bei den differenten Geschwindigkeiten weiterhin zu beobachten.



Abbildung 12:

Absolutwerte des cortikalen (A), des medullären (B) und des renalen Blutflusses (C) bei Stickstoff (10% O₂).
Darstellung der Drucksenkung und der Druckerhöhung bei zwei verschiedenen Geschwindigkeiten: 0,118 mmHg/s (
) und 0,528 mmHg/s (▲).

Signifikanzen bei p < 5% entsprechend der Abbildung (----).

3.6 Das Verhalten der relativen Leitwerte von RBF, LFC und LFM bei rampenförmiger Senkung und Erhöhung des RPP mit zwei differenten Druckänderungsgeschwindigkeiten bei Atmung verschiedener Gasgemische

3.6.1 Atmung von Luft

Die relativen Leitwerte, errechnet aus der jeweiligen Änderungen des Druckes und des Flusses und auf den Wert bezogen, der vor der artifiziellen Beeinflussung des renalen Perfusionsdruckes gewonnen werden konnte, lässt einen Rückschluss auf den renalen Gefäßwiderstand zu. Einer Zunahme dieses Leitwertes bei Abnahme des renalen Perfusionsdruckes kann nur eine aktive Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes zu Grunde liegen. Bei beiden gewählten Änderungen des renalen Blutdruckes reagieren die relativen Leitwerte bei Druckabfall mit einem Anstieg der Werte und lassen damit erkennen, dass sowohl bei der Änderungsgeschwindigkeit I als auch bei Änderungsgeschwindigkeit III eine aktive Autoregulation stattfindet. Diese aktive Komponente ist bei der höheren Geschwindigkeit, unabhängig vom Messort, bei Luftatmung (21% O₂) signifikant erhöht.

Die renalen Leitwerte bei Wiederanstieg des renalen Blutdruckes verhalten sich nicht spiegelbildlich zum Abfall. Die errechneten Werte zeigen bei der langsamen Änderungsgeschwindigkeit geringere Werte als beim Blutdruckabfall und liegen unter 1; damit kann aus diesen Werten nicht unmittelbar auf eine aktive Autoregulation geschlossen werden. Dagegen liegen alle Werte bei der schnelleren Druckanstiegsgeschwindigkeit deutlich und signifikant höher als beim Druckabfall.



Abbildung 13:

Relative Leitwerte des cortikalen (A), des medullären (B) und des renalen Blutflusses (C) bei Luft (21% O₂).
Darstellung der Drucksenkung und der Druckerhöhung bei zwei verschiedenen Geschwindigkeiten: 0,118 mmHg/s (
) und 0,528 mmHg/s (▲).

Signifikanzen bei p < 5% entsprechend der Abbildung (----).

3.6.2 Atmung von Sauerstoff

Unter Atmung von Sauerstoff (100% O₂) stiegen bei Abfall des renalen Blutdruckes die relativen Leitwerte aus dem lokalen und dem globalen renalen Blutfluss deutlicher und stärker an als unter Luftatmung. Allerdings werden die Unterschiede zwischen den beiden Änderungsgeschwindigkeiten kleiner, so dass sich diese nur punktuell bei dem Leitwerte aus dem corticalen und globalen Blutfluss statistisch sichern lassen. Während des Wiederanstieges des renalen Blutflusses sind im Vergleich zur Luftatmung auffälligerweise keine Differenzen erkennbar.



Abbildung 14:

Relative Leitwerte des cortikalen (A), des medullären (B) und des renalen Blutflusses (C) bei Sauerstoff (100% O₂).
Darstellung der Drucksenkung und der Druckerhöhung bei zwei verschiedenen Geschwindigkeiten: 0,118 mmHg/s (
) und 0,528 mmHg/s (▲).

Signifikanzen bei p < 5% entsprechend der Abbildung (----).

3.6.3 Atmung von Stickstoff

Während der Atmung eines hypoxischen Gasgemisches (10% O2) erreichen die relativen Leitwerte bei Druckabfall nur punktuell Werte, die über 1 liegen und damit einen sicheren Rückschluss auf eine aktive Komponente der Autoregulation zulassen. Die Differenzen zwischen beiden unterschiedlichen rampenförmigen Änderungen des renalen Perfusionsdruckes lassen sich nur bei der renalen Gesamtdurchblutung statistisch sichern. Beim Anstieg dieser Rampe ist beobachten, dass die lokalen renalen Leitwerte auch bei zu der langsamen Druckanstiegsgeschwindigkeit Werte über 1 zeigen. Die fehlenden Anstiege bei Druckabfall lassen sich nicht auf ein Unvermögen zur Steigerung der Leitwerte bei Hypoxie per se zurückführen, da sie beim Anstieg des RPP durchaus höhere Werte erreichen können.



Abbildung 15:

Relative Leitwerte des cortikalen (A), des medullären (B) und des renalen Blutflusses (C) bei Stickstoff (10% O₂).
Darstellung der Drucksenkung und der Druckerhöhung bei zwei verschiedenen Geschwindigkeiten: 0,118 mmHg/s (
) und 0,528 mmHg/s (▲).

Signifikanzen bei p < 5% entsprechend der Abbildung (----).

3.7 Das Verhalten der relativen Leitwerte von LFC, LFM und RBF bei Atmung von Luft, Sauerstoff, und des hypoxischen Gasgemisches bei rampenförmiger Senkung und Erhöhung des RPP bei unterschiedlichen Änderungsgeschwindigkeiten

3.7.1 Änderungsgeschwindigkeit 0,118 mmHg/s (I)

Im Vergleich zu den renalen Blutfluss - Druck Beziehungen bei Atmung von Luft bzw. eines hypoxischen Gasgemisches zeigen alle diese, bei Atmung des wachen Tieres von reinem Sauerstoff bei rampenförmigen Abfall des renalen Perfusionsdruckes, signifikant höhere relative Leitwerte. Das bedeutet einen größere Abnahme des renalen Gefäßwiderstandes. Zwischen der Atmung von Luft und dem hypoxischen Gasgemisch lassen sich nur punktuell bei den aus dem corticalen Blutfluss errechneten Leitwerten signifikante Unterschiede sichern.

Beim Wiederanstieg des renalen Blutflusses lassen sich zwischen den drei unterschiedlichen FiO_2 zwar keine signifikanten Differenzen feststellen, jedoch zeigen die unter dem hypoxischen Gasgemisch gewonnen Werte keine oder nur eine geringere Hysterese.



Abbildung 16:

Relative Leitwerte des corticalen (A), medullären (B) und des renalen Blutflusses (C) bei Luft (●), Sauerstoff (▲) und Stickstoff (■). Darstellung der Drucksenkung und der Druckerhöhung bei einer Geschwindigkeit von 0,118 mmHg/s.

Signifikanzen p < 5% entsprechend der Abbildung (----).

3.7.2 Änderungsgeschwindigkeit 0,528 mmHg / s (III)

Der aus den corticalen Blutflüssen errechnete relative Leitwert der Nierengefäße zeigt deutliche und signifikante Unterscheide zwischen den gewählten FiO₂ bei Senkung des renalen Perfusionsdruckes. Bei der medullären Durchblutung lässt sich unter Atmung eines hypoxischen Gasgemisches im Bereich zwischen 70 und 80 mmHg des renalen Perfusionsdruckes ebenfalls ein Unterschied gegenüber den anderen beiden Gasen statistisch sichern. Auch beim relativen Leitwert des renalen Blutflusses lässt sich das gleiche Verhalten bei der Atmung des hypoxischen Gasgemisches beobachten. Das heißt, bei hoher Änderungsgeschwindigkeit des renalen Druckabfalls liegen die relativen Leitwerte bei Hypoxie immer unter den relativen Leitwerten bei Atmung von Gasen mit normalem bzw. erhöhtem Sauerstoffgehalt.

Bei Wiederanstieg des renalen Perfusionsdruckes steigt der Leitwert der corticalen Gefäßdurchblutung bei Atmung eines hypoxischen Gasgemisches signifikant weniger an als bei der Atmung von Luft bzw. reinem Sauerstoff.



Abbildung 17:

Relative Leitwerte des corticalen (A), medullären (B) und des renalen Blutflusses (C) bei Luft (●), Sauerstoff (▲) und Stickstoff (■). Darstellung der Drucksenkung und der Druckerhöhung bei einer Geschwindigkeit von 0,528 mmHg/s.

Signifikanzen p < 5% entsprechend der Abbildung (----).

3.8 Die Mittelwerte der maximalen relativen Leitwerte errechnet aus dem RBF, den LFC und LFM bei Atmung von Luft, Sauerstoff, und des hypoxischen Gasgemisches bei rampenförmiger Senkung und Erhöhung des RPP bei einer Änderungsgeschwindigkeit von 0,118 mmHg/s (I, II) und 0,528 mmHg/s (III, IV)

Die maximalen relativen Leitwerte als Ausdruck der Effektivität der renalen Autoregulation erreichen in allen drei Messpunkten bei allen drei Gasen und bei beiden Druckabfallsgeschwindigkeiten immer Werte über 1, d.h., es ist immer eine Autoregulation vorhanden. Die Wahl einer höheren Druckabfallgeschwindigkeit führt bei der Atmung von Luft bei den maximalen Leitwerten der lokalen Blutflüsse sowie des totalen renalen Blutflusses zu einem signifikanten Anstieg. Dies ist bei der Wahl erhöhten Sauerstoffgehaltes nur für den LFC und der RBF bzw. bei erniedrigtem Sauerstoffgehalt in der Atemluft nur für den RBF statistisch zu sichern.

Die Atmung reinen Sauerstoffs führt im Vergleich zur Atmung von Luft bzw. unter Hypoxie zu einer Steigerung des maximalen Leitwertes aller Nierengefäße. Dieser Unterschied lässt sich bei dem Leitwert der kortikalen Durchblutung nur zwischen den beiden extremen Gasgemischen nachweisen. Bei Erhöhung der Druckabfallgeschwindigkeit kann man bei den Leitwerten der lokalen renalen Blutflüsse einen signifikanten Abfall bei Hypoxie gegenüber den beiden anderen Teilen des Versuchsprotokolls erkennen. Bei Wiederanstieg des renalen Perfusionsdruckes ist auffällig, der maximale Leitwert aller Nierengefäße bei dass der geringen Anstiegsgeschwindigkeit bei den verschiedenen FiO2 unter 1 liegt. Eine Erhöhung der Anstiegsgeschwindigkeit führt unabhängig vom Messort und vom gewählten Atemgas- Gemisch zu einer deutlichen und signifikanten Erhöhung der maximalen Leitwerte. Eine Differenz zwischen den Atemgasen lässt sich nur beim Leitwert der corticalen Gefäße zwischen den beiden extremen (Sauerstoff und Stickstoff) Gasgemischen sichern.

Ergebnisse





Abbildung 18:

Mittelwerte der maximalen relativen Leitwerte des corticalen (LFC), des medullären (LFM) und des renalen Blutflusses bei Atmung von Luft (•), Sauerstoff (•) und Stickstoff (•) bei rampenförmiger Senkung (I/III) und Erhöhung (II/IV) des renalen Perfusionsdruckes bei einer Änderungsgeschwindigkeit von 0,118 mmHg/s (I,II) und 0,528 mmHg/s (III, IV).

Signifikanzen p < 5% (-)zwischen den Gasen der gleichen Phase, (+) zwischen I und II bzw. III und IV, (*) zwischen I und III bzw. II und IV.

3.9 Die Mittelwerte der RPP am Punkt der jeweiligen maximalen relativen Leitwerte, errechnet aus dem RBF, den LFC und LFM bei Atmung von Luft, Sauerstoff, und des hypoxischen Gasgemisches bei rampenförmiger Senkung und Erhöhung des renalen Perfusionsdruckes bei einer Änderungsgeschwindigkeit von 0,118 mmHg/s (I) und 0,528 mmHg/s (III)

Eine Erhöhung der Druckabfallgeschwindigkeit zeigt, dass die maximalen Leitwerte der corticalen und der Summe aller Nierengefäße im Gegensatz zu den medullären Leitwerten bei niedrigeren renalen Perfusionsdrücken zu beobachten sind. Diese Veränderungen sind statistisch signifikant. Dagegen kann kein Einfluss der Atemgase auf diese Werte statistisch gesichert werden. Bei Wiederanstieg des renalen Perfusionsdruckes treten die maximalen Leitwerte bei geringeren renalen Perfusionsdrücken auf als beim Abfall des renalen Perfusionsdruckes. Die Unterschiede zwischen den Geschwindigkeiten und den verschiedenen Gasen sind gering.





LFM III/IV





Abbildung 19:

Mittelwerte der Perfusionsdrücke des corticalen, medullären und renalen Blutflusses am maximalen Leitwert bei Atmung von Luft, Sauerstoff und Stickstoff. Darstellung der Drucksenkung (I/III) und der Druckerhöhung (II/IV) in zwei Geschwindigkeiten: 0,118 mmHg/s (I/II) und 0,528 mmHg/s (III/IV).

Signifikanzen p < 5% (-) zwischen den Gasen der gleichen Phase, (+) zwischen I und II bzw. III und IV, (*) zwischen I und III bzw. II und IV.

Methodenkritik

4 METHODENKRITIK

Ziel der Experimente war es, den Einfluss des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes auf die Druck-Blutfluss- Relation der Nieren bei wachen Tieren zu untersuchen.

4.1 Tiere

4.1.1 Wahl der Tierart

Hypoxie und Hyperoxie, erzeugt durch Änderungen der Gaszusammensetzung in der Atemluft, sind in der Literatur als oft genutzter experimenteller Zugang beschrieben worden. Hier liegen Angaben zu fast allen Spezies einschließlich des Menschen vor. Dies ergibt sich aus der einfachen und gut reproduzierbaren Applikation des entsprechenden Testreizes, der Sauerstoffkonzentration in der Atemluft.

Untersuchungen zur Autoregulation wurden an größeren Säugern wie z.B. am Hund (1; 12; 22; 27; 169; 175; 207; 238; 274), seltener an Kaninchen (84; 88; 158) und anderen Kleinnagern beschrieben (136; 292; 359). Die Untersuchungen an der Ratte stellen bei weitem das Gros der Untersuchungen dar. Die Daten wurden meist bei narkotisierten Ratten gewonnen (8; 172; 213; 354; 368). Die Ergebnisse werden ergänzt durch Untersuchungen an isoliert perfundierten Rattennieren und durch Untersuchungen an isolierten Einzelnephronen. Die Erfassung von Messergebnissen an wachen Tieren bei Untersuchungen zur Autoregulation ist immer noch nicht die Regel. Zunächst wurden an wachen Hunden diese Untersuchungen vorgenommen (27; 128; 169; 170; 306; 334). Es folgten vereinzelt Untersuchungen an Ratten und an Kaninchen (95; 97; 126; 134; 148; 160; 280; 281; 324; 343; 360). Dabei wurden jedoch meist nur Untersuchungen des totalen renalen Blutflusses bei Änderungen des renalen Perfusionsdruckes durchgeführt. Eine Einschätzung über die autoregulativen Fähigkeiten der Nierenrinde bzw. des Nierenmarkes erfolgt zum Teil nur isoliert.

Aus folgenden Gründen wurde die Ratte als Versuchstier ausgewählt:

- gute Vergleichbarkeit der gewonnenen Daten mit einer großen Anzahl von experimentellen
 Daten anderer Autoren
- Ergänzung der Daten der Autoregulation am Gesamttier durch Ergebnisse der isolierten Perfusion der Nieren und der Einzelnephrone.

Methodenkritik

- Wahlmöglichkeiten einer gut definierten Tierspezies durch Wahl von Inzuchtstämmen und damit Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Untersuchern, hier Wistar-Kyoto-Ratten.
- Kostengründe

4.1.2 Untersuchungen am wachen Tier

Die Reaktionen des Körpers auf Hypoxie und Hyperoxie, die Atmung, das Kreislaufsystem und damit auch das renale Gefäßsystem, sind von zahlreichen Faktoren abhängig. Dazu gehören lokale Einflüsse, wie metabolische, autokrine und parakrine Stoffe, die physikochemischen Eigenschaften des Blutes wie pO2, pCO2 und pH aber auch zirkulierende Hormone sowie der Status des vegetativen Nervensystems. Unter allen Formen der Narkose werden alle diese Faktoren mehr oder weniger beeinflusst. Die Reaktionen des Organismus auf Hypoxie und Hyperoxie variieren qualitativ und quantitativ in Abhängigkeit von der Spezies, der Dauer und Veränderung der arteriellen Blutgase. Ebenso spielt es eine Rolle, ob die Tiere wach oder narkotisiert sind (363). Auch die unter normaler Sauerstoffversorgung gewonnenen Ergebnisse einer Autoregulationsuntersuchung der Nieren sind unter Narkose und bei wachen Tieren unterschiedlich. Das Ziel der hier vorgestellten Untersuchungen war es, durch im Sauerstoffgehalt differente Atemgase den möglichen Einfluss von Narkotika ausgeschlossen werden, um eine möglich Übertragbarkeit zwischen den einzelnen Spezies auch auf den Menschen zu ermöglichen.

Der Begriff der Wachheit wird natürlich auch durch den Versuchsablauf per se, durch die Vorgeschichte und die physikalischen Versuchsbedingungen determiniert.

Ratten haben einen Tag-Nacht-Rhythmus, der sich von dem des Menschen dadurch unterscheidet, dass die Aktivzeit in der Nacht und die Schlafzeit am Tage liegt. Dies zeigt sich auch in den vegetativen Parametern wie z.B. dem Blutdruck oder der Herzfrequenz. Die hier vorgestellten Untersuchen fanden immer am Tag in der Zeit zwischen 8.00 und 20.00 Uhr statt. Die Tiere wurden in ihrem angeborenen Rhythmus gehalten und waren weder durch eine Lichteinwirkung oder durch ein ergänzendes Aktivitätsprogramm invertiert. Dies schränkt die Aussagen insofern ein, als die Antworten auf Änderungen der Gaszusammensetzung in der Atemluft als auch die Autoregulation der Nieren durch die Aktivitäten des vegetativen Nervensystems beeinflusst werden konnten. Da jedoch alle unsere Versuche zur selben Tageszeit stattfanden, können die gefundenen Unterschiede bei den differenten Atemgasen nicht auf diesen Umstand zurückgeführt werden. Allerdings könnten die Absolutwerte der Effektivität und der

55

Grenzen der Autoregulation im Vergleich zu Messungen während der aktiven Phase verschoben worden sein.

Wie bereits erwähnt, wurden die hier dargestellten Parameter wahrscheinlich durch die Aktivität des vegetativen Nervensystems beeinflusst. Diese hängt jedoch nicht nur vom Tag-Nacht-Wechsel ab, sondern auch von den Umständen und der Vorgeschichte der Experimente.

Der gewählte Rattenstamm zeigte beim Kontakt mit den Untersuchern zunächst ein ängstliches und scheues, jedoch kein aggressives Verhalten. Durch Handling über mehrere Tage war es möglich, die Scheu der Ratte vor Berührung und Manipulation offensichtlich zu vermindern. Da die Messungen der Ratten in einer Röhre stattfinden mussten, erfolgte im Vorfeld der Messungen ein Training dieser Tiere. Es wurden nur Messungen an Ratten vorgenommen, die von sich aus in die Röhre krochen. Die Tiere verblieben auch im Vortraining für längere Zeit in diesem Gefäß. Nach Öffnung der Röhre war zu beobachten, dass sie diese unmittelbar danach oder auch am nächsten Tag freiwillig wieder aufsuchten.

Da sowohl Änderungen der Temperatur und der Luftfeuchtigkeit als auch Luftbewegung Änderungen des Vegetativums hervorrufen können, fanden die Haltung der Tiere und die Experimente in klimatisierten Räumen statt.

Die Begasung des Experimentalgefäßes mit den verschiedenen Gasgemischen erfolgte immer mit der gleichen Durchflussmenge pro Zeit. Das Gas wurde an der Eintrittsöffnung verwirbelt und die Ratte befand sich immer in der gleichen geometrischen Position zu den Gasein- und austrittsöffnungen, so dass eine differente Gasströmung bei den verschiedenen Protokollen ausgeschlossen werden kann. Die Gewöhnung der Ratten an die Laborumgebung beinhaltete auch, dass sie vor und während der Experimente die tägliche Laborarbeit, die künstliche Beleuchtung und ein artifizielle Geräuschkulisse (Radio) erfahren haben. Die Untersucher gehen davon aus, dass durch dieses Vorgehen nicht unmittelbar vom Versuchsablauf abhängige Beeinflussungen der Tiere konstant gehalten werden konnten.

4.1.3 Geschlecht der Tiere.

Die Funktionen des Herz- Kreislaufsystems sind geschlechtsspezifisch determiniert. Bei weiblichen Tieren kommt durch den Östrus eine zeitlich veränderte hormonelle Komponente hinzu. Um diese zu vermeiden, fanden die Untersuchungen grundsätzlich an männlichen Ratten statt.

56

Methodenkritik

4.2 Operatives Vorgehen

4.2.1 Narkose

Als Narkosemittel wurde Chloralhydrat gewählt. Dieses Narkosemittel zeigt bei der gewählten Applikationsform einen schnellen Eintritt der Narkose und hielt im Mittel bei den Operationen 60 bis 70 Minuten vor. Diese Zeit war auch die angestrebte Maximalzeit für die Dauer des Eingriffes, so dass keine nachträgliche Applikation des Narkosemittels notwendig wurde. Es ist davon auszugehen, dass die möglichen Wirkungen von Chloralhydrat auf die Parameter, gemessenen zum Zeitpunkt der Experimente, d.h. mindestens zwei Tage nach der Implantation und Narkose, nicht mehr zu beobachten sind und in keiner Weise die differenten Ergebnisse in den Experimenten bei Wechsel der Gaszusammensetzung der Atemluft erklären können.

4.2.2 Beeinflussung der Messergebnisse durch die Operation und Implantation (z.B. Abkapselung und Beeinflussung der Arteria renalis)

Die Implantationsoperation stellt ohne Zweifel einen großen Eingriff dar. Viele Untersucher teilen einen solchen Eingriff auf zwei Sitzungen auf. Da jedoch der abdominale Zugang zur linken Niere gewählt wurde, hätte ein zweiter retroperitonealen Eingriff von der Flanke im bereits einige Tage vorher alterierten Gebiet erhöhte Risiken, wie verlagerte anatomische Beziehungen, Verklebungen usw., mitgebracht. Deshalb wurde die OP in einer Sitzung vorgenommen, und darauf geachtet, die Operation so schonend und schnell wie möglich durchzuführen. Die OP-Zeiten stabilisierten sich im Verlauf der Versuchsserie auf etwa 45 Minuten. Es ist selbstverständlich, dass der Blutverlust so gering wie möglich gehalten wurde. Die hierbei entstehenden Stressfaktoren, Entzündungsmediatoren und nicht zuletzt der Blutverlust könnten einen Einfluss auf die Messgrößen haben.

Die Größe der einzelnen Implantate wurde so klein wie möglich gewählt bzw. es wurden für die Tierspezies geeigneten Größen verwendet. Nach Beendigung der Versuche konnte bei einem Teil der Tiere bei Explantation beobachtet werden, dass die einzelnen Implantate von einer bindegewebigen Kapsel umgeben waren, die teils mit seröser Flüssigkeit gefüllt war. Die Häufigkeit dieser Kapselbildung korrelierte mit der Verweildauer der Implantate im Tier.

Gelegentlich wurde eine gemeinsame bindewebeige Abkapselung von Flusskopf und Drossel beobachtet. In diesen Fällen führte eine Erweiterung des Ballons ohne entsprechende Änderung des renalen Perfusionsdruckes zur Dislokation des Ultraschallflowkopfes verbunden mit einer Abknickung der Arterie bzw. Vena renalis und damit zu einem plötzlichen Abfall der Nierendurchblutung. Die Ergebnisse dieser Versuche wurden nicht berücksichtigt.

Methodenkritik

4.2.3 Kleber, Kochsalzfüllung, Gel.

Für die Fixierung des Katheters in der Aorta, des Flügels des Ultraschallflowkopfes auf der Rückenmuskulatur und die Befestigung der Lichtleitkabel nebst der entsprechenden Kapsel und Gaze wurde ein Gewebekleber (Histoacryl, B/Braun Surgical GmbH, Melsungen) gewählt. Dieser ist laut Packungsbeilage zu Fixierung von äußeren Wunden vorgesehen und ist ausdrücklich nicht für eine innere Anwendung zugelassen. Die Versuche zeigten aber, dass bei ausreichender Trocknung der Klebefläche vor der Applikation des Klebers, die Verklebungen über viele Tage, in einigen Fällen auch Wochen, stabil blieben. Inwieweit jedoch durch diesen Kleber neben den mechanischen angestrebten Effekten, weitere Effekte auf die Körperfunktionen ausgehen könnten, kann nicht gesagt werden. Post mortem konnten keine Folgen einer Entzündungsreaktion in diesem Bereich beobachtet werden.

Während der OP wurde das Darmpaket nach außen verlagert. Um einen Flüssigkeitsverlust durch die große Oberfläche zu vermindern, wurde dieses mit in warmer isotoner Kochsalzlösung angefeuchteten Kompressen abgedeckt. Um im Weiteren die unvermeidbaren Flüssigkeitsverluste und eventuelle geringe Blutverluste auszugleichen, wurde vor Verschluss des Peritoneums der Bauchraum der Tiere mit angewärmter isotoner Kochsalzlösung gefüllt.

Unmittelbar nach der Operation erfolgte, noch unter der Narkose die Prüfung der Funktionsfähigkeit der Implantate. Dazu wurde der Raum zwischen Messkopf des Transonic Gerätes und der anliegende A. oder V. renalis mit Ultraschallgel aufgefüllt.

Dieses Gel ist für die externe Anwendung bei Ultraschalluntersuchungen vorgesehen. Es soll keine toxischen oder allergenen Komponenten erhalten. Inwieweit es allerdings weitere Einflüsse auf die im Experiment erfassten Parameter haben könnte, kann nicht gesagt werden. Allerdings war bereits nach einem Tag zu beobachten (bei Tieren, die am ersten postoperativen Tag starben), dass das Gel entweder durch die Flüssigkeiten im Peritonealraum weitestgehend aufgelöst und/oder reabsorbiert wurde.

Eine lokalisierte Entzündungsreaktion bzw. deren Folgen konnten post mortem nicht gefunden werden.

4.2.4 Wundversorgung und Medikamente

Nach der Operation wurde die Wunde ohne weitere antiseptische Maßnahmen wieder verschlossen. Dabei wurde selbstverständlich darauf geachtet, dass alles Fremdmaterial, welches nicht implantiert war, wie Haare, Tupfer, Nahtmaterial und überschüssiger Kleber, sorgfältig entfernt wurde.

Das direkt nach der Operation gespritzte Antibiotikum sollte die Tiere in der postoperativen Phase abschirmen. Keines der 21 Tiere zeigte die Zeichen einer generellen Entzündung. Tardomycin ist ein Breitspektrumantibiotikum aus der Veterinärmedizin. Um den nachoperativen Schmerz zu verhindern, erhielten die Tiere Tramal. Das Mittel hat eine Halbwertzeit von ca. sechs Stunden. Aus diesem Grunde ist davon auszugehen, dass zum frühestmöglichen Zeitpunkt der Messungen, zwei Tage nach der Operation, die Applikation von Tramal die zu erfassenden Messwerte nicht beeinflusste.

Da die Tiere schon am ersten postoperativen Tag ein normales Fressverhalten zeigten, kann angenommen werden, dass die Tiere nicht durch stärkere Schmerzen beeinträchtigt waren.

4.3 Messmethoden

4.3.1 Druck

Um den arteriellen bzw. renalen Perfusionsdruck zu erfassen, wurde eine telemetrische Methode gewählt. Hierbei wurden Sender und Druckmesswandler in Verbindung mit einem Katheter implantiert.

Bei der Implantation des Katheters kam es darauf an, dass ein weitgehend normaler Blutfluss distal von der Applikationsstelle des Katheters erhalten blieb. War dies nicht der Fall, führte es, wie auch in der Literatur beschrieben, zu Ausfällen der Durchblutung der unteren Körperhälfte. Dies machte sich in der teilweisen oder totalen Lähmung der unteren Extremitäten bemerkbar. Tiere, bei denen dies nach der OP und einer Wartezeit von 2-3 Stunden zu beobachten war, wurden durch eine Überdosis des Narkosemittels getötet.

Für diese Zwischenfälle kann es mehrere Ursachen geben. Zunächst ist anzunehmen, dass das Einbringen eines Fremdkörpers in den Blutkreislauf und die Verletzung der Gefäßwand zu einer lokalen Reaktion und zu einer Beschleunigung der Gerinnung führen könnte, wenn auch der Blutfluss in der Aorta sehr stark ist. Wahrscheinlicher scheint, dass die in die Aorta geschnittene Öffnung im Verhältnis zum Katheterdurchmesser zu groß war, so dass der sehr dünnflüssige Kleber auch in das Lumen der Aorta gelangte und dort zu einer Verklebung und oder Gerinnung beitrug. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass der Kleber die durch das Abklemmen kollabierten Gefäße Aorta und Vena cava umgab und fixierte. Damit wurde ein ausreichender Fluss in diesen Gefäßen bei Aufhebung der Abklemmung nicht mehr möglich.

Es kann weitgehend ausgeschlossen werden, dass die Einbringung des Katheters aufgrund einer zu langen Zeitdauer eine irreversible ischämische Schädigung der unteren Körperhälfte verursachte. Die Abklemmzeit wurde protokolliert und lag immer unter 10 Minuten. Es konnten jedoch nicht alle Ursachen für eine Lähmung der unteren Extremitäten nach der Operation endgültig durch Observation der Kathetereintrittstelle geklärt werden. Diese Zwischenfälle nahmen jedoch im Laufe der Versuchsserie ab.

Die Instrumente zur Druckmessung wurden vor jeder Implantation geeicht. Nach Explantation zeigten diese Werte in einzelnen Fällen jedoch Abweichungen von maximal 10 mmHg. Hierbei war ein Einfluss der Verweildauer der Implantate nicht auszuschließen. Die Spitze der Katheter war mit einem speziellen Gel gefüllt, das verhindern sollte, dass Blut in den Katheter bis zum Druckwandler gelangt. Dies konnte auch gewährleistet werden. Jedoch waren in der Katheterspitze nach längerer Verweildauer immer Reste von Blut zu sehen. Dies könnte zu einer Veränderung der dynamischen Eigenschaften des Katheter- Wandler - Systems geführt haben. Somit ist erklärlich, dass in Abhängigkeit von der Verweildauer der Implantate immer eine geringe Abnahme der Amplitude des Druckes zu beobachten war. Da das Ziel der hier vorgestellten Untersuchungen darin lag, den Mitteldruck zu erfassen und zu verändern, kann dieser Umstand nicht zu einer Einschränkung der Aussagefähigkeit der Untersuchungen führen.

4.3.2 Renaler Blutfluss

Der renale Blutfluss wurde an der Arteria bzw. Vena renalis mit einem Messkopf erfasst, der mit dem entsprechenden Verstärker der Firma Transonic verbunden war. Jeder dieser Messköpfe hat seinen speziellen Chip, der die geometrischen und elektrischen Eigenschaften des jeweiligen Kopfes berücksichtigte. Im Verhältnis zu anderen Messmethoden (elektromagnetisch, Doppler) stellt das Laufzeitdifferenzverfahren ein von Lage und Positionierung von Messkopf zu Gefäß relativ, unabhängiges, robustes Messsystem dar. Um jedoch eine mechanische Alteration des zu messenden Gefäßes auszuschließen, erfolgte die Fixierung des Messkopfes durch Histoacrylkleber und eine Nahtverbindung an der Rückenmuskulatur. In einigen wenigen Fällen löste sich die Klebeverbindung. Dabei wurde durch Drillung des relativ starren Kabels der Messkopf disloziert, so dass entweder kein Messsignal mehr zu empfangen war oder es, wie bei drei Versuchstieren, zu einer Abklemmung des Gefäßes kam. Alle diese Versuche wurden nicht in die Auswertung aufgenommen. Die Messmethode erfordert nur eine Eichung auf Fluss 0. Diese wurde präoperativ in einem Glas mit Flüssigkeit, die mehr als 60 min mit dem Messkopf ohne äußere Bewegungen in Kontakt war, durchgeführt. Dies wurde in situ überprüft, indem bei einer Probeabklemmung unmittelbar nach der Operation der renale Blutdruck durch ein totales Abklemmen der Aorta gesenkt wurde. Dabei war immer ein Abfall des renalen Blutflusses auf den Wert um Null zu beobachten. Die Abweichungen nach beiden Seiten um diesen Wert betrugen nie mehr als 0,2 ml/min.

4.4 Flussmessung im Nierenparenchym durch fiberoptische Kunststofffasern

4.4.1 Messmethode

Um die kontinuierlichen Flüsse im Nierenparenchym, separat in Nierenrinde und -mark zu messen, wurden zwei optisch leitende Kunststofffasern implantiert. Diese Laser wurden durch die Nierenkapsel blind in das Nierengewebe 2mm (Rinde) und 4mm (Mark) tief eingeführt. Durch das "blinde" Einstechen der Kunststofffasern lässt sich über die exakte Lage im Nierengewebe nur eine ungenaue Aussage machen und Einflüsse auf die Messung durch angrenzende mikroskopische Strukturen können nicht ausgeschlossen werden. Um in allen Fällen eine ähnliche Lokalisation der Messpunkte in der Niere zu ermöglichen, wurden die Kunststofffasern am Nierenpol eingeführt, da dort das Rinden-/Markgewebe am breitesten ist. Nach den Experimenten wurde bei der Explantation die Lage der Fasern am Nierenquerschnitt überprüft. Tiere, die eine abweichende Lokalisation der Fasern aufzeigten, wurden aus der Auswertung der Messergebnisse herausgenommen.

Der Leitstrahl eines Helium-Neon-Lasers fällt durch optische Kabel einer Sonde auf ein Gewebe. Dabei wird ein Gewebestück von ca. einem mm Durchmesser durchleuchtet (79; 332). Das Laserlicht des optischen Kabels wird zum Teil vom Gewebe absorbiert, zum Teil reflektiert. Das optische Kabel fängt das reflektierte Licht wieder auf und leitet es zu einem Photosensor.

Ein Teil des Lichtes wird von Gewebe zurückgeworfen, das sich nicht bewegt (Stroma, fixierte Zellen), der andere Teil wird von sich bewegenden Teilchen, hauptsächlich Erythrozyten, reflektiert. Die durch die Bewegung entstandene Frequenzverschiebung zwischen dem ausgesandten und dem reflektierten Licht wird als Doppler-Effekt bezeichnet. Dieser ist der Geschwindigkeit des bewegten Objektes, in dem Fall der Geschwindigkeit der Erythrozyten, proportional.

Da die relative Bewegung zwischen Erythrozyten und umgebendem Stroma die Frequenzverschiebung bestimmt, hat die Gesamtbewegung des Organismus (z.B. durch Atmung, kleinere Bewegung des Tieres) nur einen sehr geringen Einfluss auf das berechnete Frequenzspektrum. Aktive, willkürliche Bewegungen wurden durch Beobachtungen während des gesamten Versuches erfasst und aufgezeichnet. Bewegungen des Versuchskäfigs wurden vermieden bzw. gegebenenfalls aufgezeichnet. Bei der Versuchsauswertung zeigte sich, dass die artifiziell erzeugten Werte wesentlich größer waren als die Werte im übrigen Verlauf. Dieses Phänomen war in Rinde und Mark parallel zu finden. Diese nur Sekunden andauernden Phasen wurden aus der Auswertung herausgenommen. Bei Versuchen der Geschwindigkeitsmessung mit Blut in Glaskapillaren konnte die mathematische Berechnung demonstriert werden, nach der die Bandbreite des Dopplerspektrums bei viskösem Fluss der Geschwindigkeit bei konstanter Flussgeometrie entspricht (253; 331; 332). Die Größe des Lasersignals steigt mit der Zahl der Erythrozyten im Flussfeld/ Volumeneinheit. Der Fluss wird also definiert als Produkt aus der Zahl der Erythrozyten in der Volumeneinheit und der mittleren Geschwindigkeit der Zellen (356). In der Realität gehen Veränderungen in der Perfusion des Gewebes und des Hämatokrites meist mit Veränderungen in der Gefäßgeometrie einher. Außerdem ist der Blutfluss im Gefäß nicht laminar und die roten Blutkörperchen drehen sich im Fluss. Trotzdem konnte empirisch nachgewiesen werden, dass der Blutfluss in gewissem Maße proportional der Größe des Laserdopplersignals ist. Dieser Nachweis gelang für verschiedene Gewebearten (Haut, Niere, Gehirn) mit verschiedenen Vergleichsmethoden (Hydrogen clearence, Mikrosphären, elekromagnetische Flussmessung, Videomikroskopie, Xenon-Auswaschung) (326; 331; 332; 356).

4.4.2 Fahraeus- Effekt und Plasmaskimming

Für die Bestimmung des Blutflusses misst der Laser die Menge und die Geschwindigkeit der roten Blutkörperchen in einer bestimmten Volumeneinheit. Bei der Beurteilung der Messergebnisse muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Konsistenz des Blutes nicht der einer Newtonschen Flüssigkeit entspricht. Blut ist eine Suspension von Korpuskeln in einer Flüssigkeit und damit heterogen (eine Nicht-Newton-Flüssigkeit). Der Laser misst für diese Experimente in sehr kleinen Gefäßen. Zwischen der Gefäßgröße, der relativen Geschwindigkeit der Erythrozyten und dem lokalen Hämatokrit gibt es einen Zusammenhang, den Fahraeus-Effekt. Dieser Effekt besagt, dass der dynamische Hämatokrit, d. h. der Hämatokrit, der im fließenden Blut gemessen wird, niedriger ist als der Gesamthämatokrit, abhängig von der Geschwindigkeit und dem Gefäßdurchmesser. Je kleiner das Gefäß ist, desto schneller fließen die Erythrozyten und umso niedriger ist der Hämatokrit, er fällt bis auf 25% ab. Dieser Effekt ist ab einem Gefäßdurchmesser von 1 µm bis zu 12-15 µm zu beobachten, betrifft also die von uns untersuchten Gefäße.

Für dieses Phänomen gibt es zwei Ursachen. Zum einen passieren die Erythrozyten die kleinen Gefäße schneller als das Plasma, weil sie sich achsennah bewegen, während das meiste Plasma näher an der Gefäßwand liegt und dort größeren Widerständen unterworfen ist. Ein zweiter Grund für diesen Effekt ist das Plasmaskimming. Plasmaskimming ist die Abtrennung von Blutzellen und Plasma an Gefäßkreuzungen. Die Niere mit ihrem Gefäßbaum ist dafür prädestiniert. Bei hoher Blutflussgeschwindigkeit werden die Seitenäste mit einem geringeren Hämatokrit durchblutet, also Plasma abgescheert. Bei einem Abfall der Geschwindigkeit kann dieser Wert steigen, obwohl der Blutfluss insgesamt sinkt (265-267). Für die Auswertung der Lasermessergebnisse müssen diese Effekte berücksichtigt werden.

Trifft der Lichtstrahl des Lasers eine Region mit vorwiegend kleinen Gefäßen, ist in dieser der Hämatokrit, d.h. die Zahl der Blutkörperchen, die den Lichtstrahl reflektieren, kleiner als in einer Region mit größeren Gefäßen. Bei niedrigen Drücken tritt zusätzlich das Plasma skimming vermindert auf, also nimmt die Zahl der roten Blutkörperchen im Messbereich weiter zu. Andererseits nimmt die Geschwindigkeit der Erythrozyten bei abfallendem Diameter ab. In die Berechnung der Durchblutung fließen diese beiden Faktoren ein. Inwieweit diese Effekte Abbildung der wirklichen Durchblutungsverhältnisse verzerren, kann nicht gesagt werden.

4.5 Änderung der Gaszusammensetzung in der Atemluft

Mit den Änderungen der Gaszusammensetzung werden nicht nur die Sauerstoffpartialdrücke verändert. Dadurch kommt es wahrscheinlich auch zu Beeinflussungen des Stoffwechsels und der Durchblutung, aber auch zu einer Veränderung der über die peripheren Chemorezeptoren vermittelten Atemreaktion.

Während die Hypoxie in einer starken Hyperventilation mit deutlichen Veränderungen des pCO₂ und des pHs resultiert, führt die Hyperoxie über den resting drive der Chemorezeptoren nur zu einer geringen Abnahme des Atemminutenvolumens. (127) So kann man bei wachen und teils narkotisierten Ratten unter Normoxie über mehrere Literaturangaben gemittelt einen pO₂ von 85 mmHg einen pCO₂ von 39,5 und einen pH von 7.43 messen (s. Tab. 3). Diese Werte verändern sich bei Atmung eines Gasgemisches mit 10% Sauerstoff auf einen pO2 von 34 mmHg, einen pCO₂ von 25 mmHg und einen pH von 7,57. Unter Hyperoxie zwischen 70 und 100% Sauerstoff liegen diese Werte beim pO₂ bei 330 mmHg, beim pCO₂ von 41 mmHg und beim pH von 7,39. (55; 260; 305; 362) Diese Werte entsprechen denen, die an mit Urethan narkotisierten Ratten in unserem Labor unter vergleichbaren Hypoxie- und Hyperoxiebedingungen erhoben wurden.

Von den Veränderungen des Blutgas- und Säure-Basen-Haushaltes bei Hyperoxie sind nur geringe Beeinflussungen der hier vorgestellten Messergebnisse zu erwarten. Hingegen ist sicher, dass die Werte der renalen Hämodynamik und der Autoregulation durch die bei Hypoxie auch veränderten Werte des pCO₂ und des pH wesentlich beeinflusst werden. Da jedoch dies bei wachen Säugern immer auftritt, sind die hier vorgestellten Ergebnisse durchaus mit denen anderer Gruppen vergleichbar. Allerdings sind Speziesdifferenzen zu berücksichtigen (362).

Tabelle 3: Übersicht von pO ₂ , pCO ₂ und pH-Werten bei Normoxie	, Hypoxie und Hyperoxie aus der o	ben genannten
Literatur.		

	pO ₂ /mmHg	pCO ₂ /mmHg	рН	Autor		% O ₂
Normoxie	91	44	7,4	Saiki		21
	80	40	7,43	Ou		21
	92	36	7,49	Walker		21
	78	38	7,41	Colantuono		21
ø	85,25	39,50	7,43			
Hypoxie	35	26	7,53	Saiki		10
	35	27	7,55	Ou		10
	31	22	7,64	Walker		10
Ø	33,67	25,00	7,57			
Hyperoxie	414,00	37,00	7,39	Colantuono	(beatmet)	100
	296,00	42,00	7,40	Hinojosa		70
	258,00	42,00	7,40	Hinojosa		70
ø	322,67	40,33	7,40			

4.6 Protokoll

4.6.1 Wechsel der Sauerstoffkonzentration in der Atemluft

Die Tiere wurde in einer durchsichtigen Kammer mit den Maßen 20x40x20 cm in einer durchsichtigen Röhre fixiert. Diese Kammer hatte drei verschieden geformte Ein- und Auslassstutzen und wurde durch einen Deckel verschlossen.

Die Mischung der Gase erfolgte mit Hilfe von flusskonstanten Drosseln. Die fortlaufende Kontrolle der Gaszusammensetzung mit dem Oxytest ergab immer eine hohe Konstanz des Sauerstoffgehaltes bei einmal gewählten Einstellungen. So kann ausgeschlossen werden, dass

Methodenkritik

sich während der einzelnen Phasen des Protokolls die laufende Gaszusammensetzung von der vorher gewählten unterschied.

In Vorversuchen war geprüft worden, in welchem Zeitraum ein vollständiger Gaswechsel, d.h. eine Konstanz des Sauerstoffgehaltes in Abhängigkeit vom Gasdurchfluss, erreicht werden kann. Dies war bei Umschaltung von Luft auf Sauerstoff und zurück nach einer Zeit von sechs Minuten der Fall. Umschaltungen von Luft auf das hypoxische Gasgemisch erfolgten in einer Zeit von drei Minuten und zurück in der Zeit von sechs Minuten. Die Differenz erklärt sich durch den doppelten Gasflow durch die Mischung von N2 mit Luft bei dem hypoxischen Gasgemisch. Die Untersuchungen zu den Druck- Flussrelationen der Niere erfolgten immer nach dem Erreichen eines stabilen Sauerstoffgehaltes in der Experimentierkammer. Dabei wurde auch darauf geachtet, dass die erfassten Parameter (Blutdruck, renaler Blutfluss, sowie corticaler und medullärer Blutfluss) nach diesen Gaswechseln ein stabiles Niveau erreichten. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass sich während der Aufnahme der Autoregulationskurven der Nieren andere Parameter, z.B. Hormone, durch den Gaswechsel verändert, sich aber während der Erfassung der renalen Druck und Flussdaten noch nicht auf ein steady state eingestellt haben. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass in Abhängigkeit von der Zeit weitere Faktoren auf die zu messenden Parameter einwirkten.

Der Wechsel der Gaszusammensetzung in der Messkammer erfolgte in den hier vorgestellten Untersuchungen immer von Luft auf Sauerstoff, dann auf Luft und schließlich auf das hypoxische Gasgemisch. Deshalb kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Wechsel von Luft auf Hypoxie durch die Vorgeschichte, die Hyperoxie, beeinflusst wurde. Aus der Literatur sind jedoch bei umgekehrtem zeitlichen Vorgehen, erst Hypoxie dann Hyperoxie, mit mehr langfristigen Umstellungen und Beeinflussungen zu rechnen. Trotzdem kann aus den Untersuchungen nicht unmittelbar eine unabhängige Aussage über die Beeinflussung der gemessenen Funktionen bei Hypoxie gemacht werden. Bei einem Teil der Tiere wurde das Experiment jedoch unabhängig von den hier vorgestellten Versuchen ohne eine vorhergehende Hyperoxie nur mit einem hypoxischen Gasgemische durchgeführt. Dabei wurden der renale Perfusionsdruck und die renalen Blutflüsse in gleicher Weise beeinflusst wie in den kompletten Versuchsabläufen, so dass zumindest nach diesen Daten ausgeschlossen werden kann, dass die beobachtete Reaktion der renalen Gefäße und des arteriellen Blutdruckes in Qualität und Quantität durch die vorhergehenden Atmung von Sauerstoff wesentlich beeinflusst wurden.

65

Methodenkritik

4.7 Reduktion des renalen Perfusionsdruckes

4.7.1 Dynamisches Verhalten

Um das dynamische Verhalten des renalen Perfusionsdruckes so zu verändern, dass Aussagen zu den zeitlich und druckabhängigen differenten Mechanismen möglich sind, musste gesichert sein, dass die Druckänderung und deren Geschwindigkeit mit geringer Streuung reproduziert werden können. Dies wurde in Vorversuchen durch Optimierung des Regelsystems und seiner Komponenten gesichert. Die Abweichungen des Druckes betragen im Zeitverlauf weniger als 0,3 mmHg. Somit kann davon ausgegangen werden, dass der Frequenzinhalt der Testreize wie angestrebt verändert werden konnte und reproduzierbar war.

Die Applikation eines Cuffes um die Aorta bewirkt nicht nur deren Einengung und damit einen Anstieg des Widerstandes, sondern beeinflusst auch die Gefäßwand per se. Die in der Gefäßwand liegenden Strukturen wie Endothel, Nerven und Rezeptoren können durch den Cuff alteriert werden. So wird durch Lioy (196) beschrieben, dass bei Abklemmung der thorakalen Aorta ohne Beeinflussung des Blutflusses Rezeptoren und/oder freie Nervenendigungen gereizt werden, die zu einer Reaktion des vegetativen Nervensystems führen. Auch die Kompression der glatten Muskulatur und/oder des Endothels kann dort gebildete parakrine und autokrine Stoffe verändern (189; 229-231; 301). Im Gegensatz zur chronischen mechanischen Alteration des Gewebes durch alle Implantate, die sich nicht mit der angestrebten renalen Perfusionsdruckänderung verändern, korreliert diese Reizung unmittelbar mit den Testreizen. Dadurch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Reaktion der renalen Parameter nicht nur durch die angestrebte Perfusionsdruckänderung hervorgerufen wurde, sondern auch durch die begleitende Reizung von nervösen Strukturen und/oder der Freisetzung von verschiedenen hämodynamisch wirksamen Substanzen an der Abklemmungsstelle direkt im Hindquarter und Intestinum.

Die Applikation einer Manschette um die Arteria renalis bei gleichzeitiger Messung des renalen Perfusionsdruckes und der renalen Durchblutung ist bei einem größeren Versuchstier wie beim Hund realisierbar (232; 314), jedoch aufgrund der Größe der Implantate bei der Ratte z.Z. nicht. Deshalb erfolgt nicht die Senkung des Perfusionsdruckes einer Niere, sondern der gesamten unteren Körperhälfte einschließlich der kontralateralen Niere. Hier ist davon auszugehen, dass von allen diesen Strukturen nervöse, regulatorische und humorale Einflüsse auf die zu erfassenden Parameter Einfluss nehmen. Dies wird durch den Grad der Perfusionsdrucksenkung und deren Dauer bestimmt. Über die Freisetzung von Stoffen, wie Metabolite, Hormone und die Auslösung von nervalen Reaktionen durch Ischämie wurde in der Literatur vielfach berichtet. Von Myers et al. sind Untersuchungen hinsichtlich der Wirkung auf die renale Hämodynamik durchgeführt worden (189; 229-231; 301).

Somit sind alle Aussagen, die durch die hier vorliegenden Untersuchungen getroffen werden können, durch den genannten methodisch bedingten Nebeneffekt beeinflusst. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich in dem gewählten Protokoll des Versuchsablaufs, bei den verschiedenen Testreizen nicht nur die Druckänderungsgeschwindigkeiten variieren, sondern auch der Zeitraum bei dem man von einer Minderdurchblutung der unteren Körperhälfte einschließlich der untersuchten Niere ausgehen kann. Damit ändert sich auch die Zeit der Ischämie.

4.8 Vergleich der Ausgangswerte mit der Literatur

Tabelle 4 zeigt die Ausgangswerte vergleichbarer Arbeiten über die renale Autoregulation. In dieser Übersicht zeigt sich, dass die in der geschilderten Versuchsreihe gemessenen Werte in der gleichen Größenordnung wie die in der Literatur angegebenen liegen. Hierbei müssen die unterschiedlichen Messmethoden und -systeme sowie die verschiedenen Stämme berücksichtigt werden. Weiterhin können sich Veränderungen in Abhängigkeit davon ergeben, ob die Experimente an wachen oder narkotisierten Ratten durchgeführt wurden.

Tabelle 4:

Ausgangswerte für den renalen Blutfluss (RBF) und den arteriellen Mitteldruck (MAP) in verschiedenen Veröffentlichungen. g/KW = Gramm/Nierengewicht, W = Wistar-Ratten, SD = Sprague-Dawley, OA(SHR) = Okamoto-Aoki spontan hypertensive Ratten, WKY = Wistar-Kyoto-Ratten

Autor	RBF (ml/min)	MAP(mmHg)	n	Spezies	Bemerkungen
Vorliegende Arbeit	5,95 ± 0,44	$101,33 \pm 2,14$	25	W	wach
Arendshorst et al. 1975 (9)	6,0 /g KW	114	13	SD	narkotisiert
Cupples 1993 (61)	8,7 <u>+</u> 0,9	112 <u>+</u> 3	7	SD	narkotisiert

Daniels et al. 1990 (67)	6,6 <u>+</u> 0,6	105,6 ± 0,7	7	OA(SH	narkotisiert
				R)	
Franchini et Cowley 1996		108 <u>+</u> 2,07	15	SD	wach
(100)					
Kramp et al. 1995 (181)	8,16 <u>+</u> 0,68	114 <u>+</u> 2	6	W	narkot.,
					euvolämisch
Mattson et al. 1993 (213)	5,5 <u>+</u> 0,4 /g	113 <u>+</u> 4	7	SD	narkotisiert
	KW				
Naguib et al. 1994 (233)	6,35 <u>+</u> 0,47	108 <u>+</u> 3	6	SD	narkotisiert
Pflüger et al. 1999 (276)	4,5 <u>+</u> 0,2	103 <u>+</u> 5,5	6	SD	narkotisiert
Roman et al. 1988 (298)	6,3 <u>+</u> 0,7 /g	113 <u>+</u> 2	14	WKY	narkotisiert
	KW				

•

5 DISKUSSION DER VERSUCHSERGEBNISSE

Die Hypothese, dass ein temporärer oder chronischer Mangel an Sauerstoff im Nierengewebe und die damit verbundenen Änderungen von Metaboliten an der Entstehung eines akuten und chronischen Nierenversagen beteiligt sind, wird von vielen Untersuchern geteilt (36; 83; 122; 130; 141; 146; 191; 226; 235; 236; 250; 273; 311).

Inwieweit diese Hypoxie und deren Verteilung in der Niere in die pathophysiologische Kette als Ursache oder Folge einzuordnen sind, ist Gegenstand vielfältiger Untersuchungen. Dabei werden immer wieder wechselseitige Verbindungen der Hypoxie mit der renalen Hämodynamik z.B. über die Mechanismen der Autoregulation der Niere, postuliert.

Neben der Hypoxie wird auch den Veränderungen der flussabhängigen Gefäßregulation entweder durch eine Veränderung der Fließeigenschaften des Blutes per se, der Perzeption des shear stresses durch das Endothel oder durch eine veränderte Aktivität der dadurch freigesetzten vasoaktiven Stoffe wie NO, Prostaglandine oder Endothelin eine wichtige Rolle bei der Entstehung der verschiedenen Formen des Nierenversagens zugewiesen (14; 30; 33; 37; 40; 54; 99; 123; 185; 188; 225; 234; 264; 273; 315; 361).

Die hier vorgestellte Studie sollte (unabhängig von den bekannten auslösenden Faktoren eines Nierenversagens wie z.B. Diabetes mellitus, Röntgenkontrastmittel und hämodynamischen Schock) prüfen, inwieweit eine globale Hypoxie und Hyperoxie die renale Hämodynamik und damit die Autoregulation der Durchblutung der Niere bei wachen, gesunden Tieren beeinflussen. Durch Modifikation der Geschwindigkeit der artifiziellen Druckänderungen bei Einatmung verschiedener Gase sollten mögliche flussabhängige Einflüsse auf die Autoregulation verifiziert werden. Die Einatmung verschiedener Gase soll dabei Situation im Nierengewebe simulieren, die zu einem Nierenversagen führen können (Hypoxie bedingt durch verschiedene Ursachen, wie z.B. Schock), bzw. therapeutisch diesem entgegenwirken könnten (Hyperoxie z.B. in der Beatmungssituation).

5.1 Renale Hämodynamik bei Änderung des Sauerstoffpartialdruckes

5.1.1. Hypoxie

In den hier vorgestellten Untersuchungen führt eine Abnahme des Angebotes an Sauerstoff, eine hypoxische Hypoxie, zu einem Abfall des renalen Perfusionsdruckes und zu einer deutlichen Steigerung der Nierendurchblutung (s. Abb. 7). Dies bedeutet einen Anstieg des Leitwertes und entsprechend einen Abfall des Widerstandes der Nierengefäße (s. Abb. 8).

Dieser Widerstand wird im Wesentlichen durch die Eigenschaften der afferenten und efferenten Arteriolen bestimmt. Die anderen in Reihe geschalteten Gefäßabschnitte werden in der Regel nicht als primär steuerbar angesehen.

Die Veränderung des Widerstandes kann durch eine Vasokonstriktion oder eine Vasodilatation hervorgerufen werden. Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass Hypoxie durch Auslösung einer Nierengefäßdilatation den Leitwert verändert.

Die hypoxische Hypoxie betrifft alle Gewebe und Organe, so dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass die hier beobachtete Reaktion des renalen Gefäßbettes nur in der Niere generiert wurde. Neben lokalen Komponenten wie endotheliale Wirkstoffe (NO, Prostazyklin) oder der myogenen Antwort auf die Dehnung des Gefäßes, müssen außerhalb der Niere das sympathische Nervensystem und im Blut zirkulierende Wirkstoffe wie ADH, Angiotensin, Aldosteron usw. berücksichtigt werden.

Die Reaktion des Herz-Kreislaufsystems auf eine Senkung des Sauerstoffpartialdruckes in der Alveole ist von der Dauer, der Intensität und der Form der Hypoxie abhängig. Hypoxie durch Atmung von Sauerstoffmangelgemischen führt zu einer vermehrten alveolaren Ventilation. Dies ist verbunden mit einer Abnahme des arteriellen pCO2. In der hier vorliegenden Arbeit konnten die arteriellen Blutgase nicht erfasst werden. Jedoch war immer einer verstärkte und beschleunigte Atmung der Tiere bei Abnahme des Sauerstoffgehaltes in der Kammer zu beobachten. Deshalb kann in den hier vorgestellten Versuchen von einer arteriellen Hypocapnie als Folge einer Hyperventilation ausgegangen werden (223; 254).

Bei akuter hypoxischer Hypoxie wird sowohl ein Abfall als auch ein Gleichbleiben des arteriellen Mitteldruckes in der Literatur beschrieben. Diese Differenzen können, wie oben beschrieben, sowohl durch die Art der Hypoxie, als auch durch die Spezies und die Versuchsbedingungen (Narkose, mechanische Ventilation, organische Veränderungen) hervorgerufen sein (21; 133; 335; 344; 364; 378). Allerdings kam es in allen hier vorgestellten

und nachfolgenden Untersuchungen der experimentierenden Arbeitsgruppe bei vergleichbaren Bedingungen fast immer zu einem Abfall des Blutdruckes. Nur gelegentlich war ein Gleichbleiben zu beobachten. Eine Verminderung des arteriellen Blutdruckes unter Bedingungen, wie sie in den hier vorgestellten Untersuchungen gewählt wurden, wurde unter anderem von Walker und Hirakawa beobachtet (147; 364).

Auch unter isocapnischen Bedingungen wurde ein Abfall bei akuter Hypoxie (6-12 % Sauerstoff in der Atemluft für 5 min) beobachtet (218; 243; 327; 333; 351; 375; 378). Für diese Arbeiten wurden die Tiere in narkotisiertem Zustand untersucht. Dadurch ist die Vergleichbarkeit mit den hier vorliegenden Daten eingeschränkt.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen fand Habermann (133) bei hypocapnischer Hypoxie keine Veränderungen des Blutdruckes, allerdings waren die Versuchstiere unilateral nephrektomiert, so dass diese Ergebnisse nur bedingt auf die hier vorliegende Arbeit bezogen werden können.

In den hier vorgestellten Untersuchungen führt eine akute Hypoxie an spontan atmenden wachen Tieren zu einer Zunahme der renalen Leitwerte (s. Abb. 8, 9), das heißt zu einer Abnahme des Widerstandes. Ähnliche Beobachtungen konnte Ashack 1985 am Menschen machen (11).

Die Ursache-Wirkungskette zwischen der Hypoxie einerseits und der renalen Gefäßreaktion andererseits ist ein Miteinander ergänzender Mechanismen. Diese können sowohl zu einer Vasodilatation als auch zu einer Vasokonstriktion führen, und sollen im Folgenden (s. Kapitel 5.7) differenziert betrachtet werden.

5.1.2. Hyperoxie

Zu den Auswirkungen einer Hyperoxie auf die Nierendurchblutung gibt es in der Literatur nur wenige Angaben. Das mag daran liegen, dass nur sehr selten pathologische Zustände durch Hyperoxie, abgesehen von notwendiger Hyperoxie z.B. bei beatmeten Patienten, verursacht werden. Untersuchungen bei Hyperoxie erlauben jedoch eine deutlichere Abgrenzung der Messergebnisse zu Versuchen unter Hypoxie. Ergebnisse vergleichender Untersuchungen bei Hypoxie und Normoxie zeigen häufig nur einen Trend, Signifikanzen werden im Vergleich zwischen Hypoxie und Hyperoxie erreicht.

Zunächst sollen allgemeine Kreislauf- und Nierenreaktionen auf Hyperoxie betrachtet werden. Da bei Hyperoxie der CO₂- Partialdruck nicht wesentlich verändert wird, fällt eine vergleichende Darstellung mit anderen Experimenten leichter als bei der Hypoxie.

In den Messungen der dargestellten Versuchsreihe zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Blutdruckes bei Hyperoxie. Zu einem gleichen Ergebnis kam auch Fukuda (111). Er führte diesen Anstieg auf eine periphere Vasokonstriktion unter Hyperoxie zurück. Zeitgleich konnte er dabei eine Aktivitätsabnahme des sympathischen Nervensystems beobachten. Fukuda führt daher die Reaktion des Herz-Kreislaufsystems auf lokale Mechanismen zurück. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen Autoren gefunden, die den Blutdruckanstieg ebenfalls auf eine periphere Vasokonstriktion zurückführen (186; 249).

Diese Vasokonstriktion führt an vielen Organsystemen wie Myokard, Gehirn und Retina zu einem Abfall des Blutflusses (80; 159; 214). In der hier dargestellten Experimentenreihe konnte jedoch kein derartiger Abfall beobachtet werden.

5.2. Autoregulation des renalen Blutflusses

Zunächst muss unterschieden werden zwischen der Autoregulation der Nierendurchblutung und der Autoregulation der GFR. In dieser Studie wurde die Autoregulation der Nierendurchblutung untersucht. Neben der so genannten Autoregulation wird die Nierendurchblutung durch mannigfaltige akute und chronische Einflüsse verändert. Außer dem vegetativen Nervensystem, verschiedenen Hormonen, parakrinen und autokrinen Stoffen, physikochemischen Eigenschaften des Blutes beeinflussen auch pathophysiologische Situationen, wie z.B. Stoffwechsel- und Herzkreislauf-Erkrankungen und deren tierexperimentellen Modelle die Nierendurchblutung und modifizieren in unterschiedlichem Maße die Autoregulation (2; 5; 71; 74; 75; 77; 137; 138; 174; 192; 243; 262; 304; 329; 369).

Davon zu unterscheiden ist die Autoregulation des RBF. Autoregulation ist die Antwort auf akute Änderungen im Perfusionsdruck und verhindert unmittelbare, direkte Auswirkungen auf den RBF im Rahmen der autoregulativen Kapazität.

Die Autoregulation setzt sich aus zwei verschiedenen Komponenten zusammen, der schnellen myogenen Antwort und dem tubuloglomerulären Feedback. Der tubuloglomäre Feedback (**TGF**) besteht aus einem distalen Sensor, der die frühe distale Flussrate am Tubulus, bzw. die Salzkonzentration misst und einem proximalen Effektorschenkel, der den Tonus der afferenten Arteriole reguliert. Dieses System ist durch eine Frequenz von 0,03 bis 0,05 Hz gekennzeichnet. Es ist außerdem durch Schleifendiuretika blockierbar. Daneben existiert der schnellere myogene Mechanismus mit einer Frequenz von 0,1 bis 0,2 Hz und wirkt über die myogene Vasokonstriktion (64). Diese beiden Systeme interagieren miteinander, wobei der myogene Mechanismus, er setzt ca. sechs Sekunden nach Druckänderung ein, mit ca. 30 % zur
Autoregulation beitragen soll. Allein kann er den Blutfluss nach Druckveränderungen nicht auf das Ausgangsniveau zurückführen. Nach ca. zwölf Sekunden greift der TGF ein (365).

Um die Autoregulation des renalen Blutflusses kontinuierlich zu erfassen, wurde für diese Arbeit der renale Perfusiondruck rampenförmig geändert. Um die Autoregulation des RBF zu kennzeichnen, wurden die Mittelwerte der maximalen relativen Leitwerte bestimmt. Diese lagen bei Drucksenkung in allen drei Gasen und an allen drei Messpunkten (RBF, LFC, LFM) immer über 1 und zeigten damit die aktive Vasodilatation im gesamtrenalen, corticalen und medullären Blutfluss. Außerdem wurden die Mittelwerte der renalen Perfusionsdrücke am Punkt der jeweiligen maximalen Leitwerte bestimmt.

Die gefundenen Autoregulationspunkte stimmen in bemerkenswerter Weise mit denen einer Arbeit von Daniels et al. überein (67). Die Autoren fanden den minimalen vaskulären Widerstand bei 87 mmHg, der Wert des maximalen Leitwertes in vorliegender Arbeit liegt bei 88 mmHg.

5.3. Rampenförmige Senkung des Blutdruckes

Bei Senkung des renalen Perfusionsdruckes reagieren die Gefäße sowohl aktiv – durch Autoregulation, als auch passiv. Diese passive Reaktion der Gefäße wird durch die viscoelastischen Eigenschaften des Gefäßes und durch die Gefäßumgebung bestimmt. Für die passive Veränderung der Gefäßgeometrie ist ein gewisses Maß an Zeit erforderlich, ebenso wie für die Anpassung des umgebenden Gewebes, das durch den Füllungszustand der Gefäße und das Gesamtnierenvolumen während der Rampen verändert wird. In einem Druckbereich, in dem das Gefäßbett nur noch passiv reagiert, z.B. unter 40 mmHg, sollte daher eine schnellere Druckänderung einen weniger betonten Abfall der Leitwerte auslösen als eine langsame Drucksenkung. Dies zeigt sich auch in Abbildung 13 für den renalen Leitwert. Es ist daher anzunehmen, dass auch die passiven viscoelastischen Eigenschaften der Gefäße bei schneller Drucksenkung und –erhöhung die Druck-Fluss-Beziehung beeinflussen.

Das medulläre Gefäßbett zeigte bei der schnellen abfallenden Rampe nicht den gleichen Anstieg des Leitwertes wie das Gefäßbett der Nierenrinde (s. Abb. 13). Möglicherweise weist dies auf unterschiedliche Mechanismen der Gefäßkontrolle für Mark und Rinde hin. Die Rinde könnte mehr dem myogenen Mechanismus unterliegen und das Mark hauptsächlicher Kontrolle des TGF.

5.4. Rampenförmige Erhöhung des Blutdruckes

Die Kurvenverläufe der hier vorliegenden Untersuchungen, die die Druck-Fluss-Beziehung widerspiegeln, unterscheiden sich deutlich zwischen den abfallenden und den ansteigenden Rampen sowohl bei Luft, als auch unter der Atmung eines hypoxischen bzw. eines hyperoxischen Gasgemisches. Die Ausgangswerte der gemessenen Größen werden nach Wiederanstieg des Druckes während der langsamen Geschwindigkeit nicht mehr erreicht. Das ist besonders gut in den Abbildungen 11 (A u. C), 12 und 13 zu sehen. Dieser verzögerte bzw. ausbleibende Wiederanstieg der Flüsse entspricht einer Hysterese. Hysterese ist zu verstehen als "das zeitliche Zurückbleiben eines physikalischen Effektes auf eine Größe hinter dem Auslöser desselben". (Webster's Third New International Dictionary 1961, S. 1117). Diese Beobachtung wurde auch von anderen Autoren gemacht (61). Das Zurückbleiben der Flüsse bei Aufhebung der Drucksenkung kann daran liegen, dass die unterschiedlichen Einfluss nehmenden Mechanismen verschiedenen Zeitkonstanten unterliegen. Außerdem könnten die Reaktionen dieser Mechanismen unterschiedliche Ein-Aus Konstanten haben. Durch die Änderung der humoralen, autokrinen und parakrinen Faktoren wird letztendlich ein unsymmetrischer Zeitablauf verursacht.

Der verstärkte Gefäßwiderstand, dargestellt durch den niedrigen Leitwert, nach Wiederanstieg des RPP bei der langsamen Druckanstiegsgeschwindigkeit (s. Abb. 13) könnte durch eine Freisetzung von Adenosin und Bildung von Angiotensin II verursacht werden. Die Konzentration dieser renalen Vasokonstriktoren ist eng mit der Dauer und Intensität des Stimulus verknüpft (92; 275; 322). So haben Pflüger et al. (10; 276) eine endogene Adenosinfreisetzung nach 30sekündiger Abklemmung der Nierenarterie beobachtet. Eine Absenkung des Blutdruckes in der Niere löst eine Freisetzung von Renin aus (28; 228), das über Angiotensin II zu einer Konstriktion der renalen Gefäßmuskulatur führt. Obwohl man bei der ansteigenden Rampe von erhöhten Reninmengen ausgehen kann, zeigt sich in Abbildung 13 die Autoregulation der Blutflüsse in allen drei Kompartimenten. Dies stimmt mit Beobachtungen an isolierten afferenten Arteriolen überein. In diesen Experimenten führte Angiotensin zu einer Konstriktion der Gefäße, ohne ihre autoregulativen Fähigkeiten zu verändern (7; 157). Bei der schnellen Rampe ist der Blutfluss deutlich größer als bei der langsamen Rampe, so dass ein Einfluss der oben schon erwähnten Zeitkonstanten, z.B. die Zeit von der Renin-Freisetzung und im Verlauf des Druckabfalls der Zunahme der Renin-Freisetzung bis zur Wirkung von Angiotensin II auf die Gefäßmuskulatur, angenommen werden kann. Bei der schnellen Rampe kann sogar eine überschießende Antwort des Blutflusses bzw. des Leitwertes im Vergleich zur langsamen Rampe festgestellt werden. Im Gegensatz dazu kann sich bei der langsamen Rampe der Leitwert nach dem Druckanstieg nicht völlig erholen. Auch von anderen Autoren wurde eine verminderte Nierendurchblutung nach Absenkung des Blutdruckes unter 60 mmHg, wie auch in der hier dargestellten Versuchsreihe vorgesehen, beobachtet (150). Holm et al. zeigten, dass sich durch die Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms der Blutfluss unmittelbar nach der hypotonen Phase wieder erholen konnte. Dies weist auf einen großen Einfluss des Renin-Angiotensin-Systems in diesem Zusammenhang hin (328; 329).

5.5. Beeinflussung der Autoregulation

In diesem Kapitel sollen einige Mediatoren und Faktoren einzeln betrachtet werden, die unter Änderung des Sauerstoffpartialdruckes zum einen Wirkung auf die Nierendurchblutung im Allgemeinen zeigen, als auch auf die Autoregulation der Niere Einfluss haben können. Trotz dieser singulären Betrachtungsweise muss davon ausgegangen werden, dass die Mikrozirkulation der Niere durch ein ausgewogenes Zusammenspiel dieser Mediatoren bestimmt wird, welches sich in den Daten der Untersuchung widerspiegelt.

5.5.1. Autonomes Nervensystem

Durch die Senkung des Sauerstoffgehaltes in der Atemluft kommt es zu einem Abfall des arteriellen pO₂. Über arterielle Chemorezeptoren in Karotissinus und im Aortenbogen werden sowohl die Atmung als auch der Sympathikus stimuliert (147). Von daher ist durch die Aktivitätssteigerung des renalen Sympathikus eine Vasokonstriktion in der Niere zu erwarten. (257). In der hier vorliegenden Arbeit konnte jedoch eine Vasodilatation (s. Abb. 8 und 9 Anstieg der Leitwerte) bei gleichzeitigem Abfall des Blutdruckes beobachtet werden. Dieser Verlauf wurde auch von Hirakawa beobachtet, auch wenn es in dem hier vorliegenden Experiment zu einer hypocapnischen Hypoxie kam (147). Bei reiner Hypocapnie konnte auch Lioy eine Vasodilatation an der Niere zeigen (195). Andere Untersucher fanden durch isolierte Reizung der Chemorezeptoren bei intaktem autonomen Nervensystem einen Anstieg des MAP (mittlerer arterieller Druck) (12%) und einen Abfall des RBF (3-5%) (5). Dort wurden die Untersuchungen jedoch unter isocapnischen Hypoxie durchgeführt und sind daher, wie auch Hirakawa beschreibt, von der hypocapnischen Hypoxie differenziert zu betrachten.

Der Abfall des arteriellen pO_2 bewirkt auch eine schlechtere Sauerstoffversorgung des ZNS. Dies kann ebenfalls zu einer dramatischen Steigerung des Sympathikus führen (341). Ob allerdings bei den hier gewählten Versuchsbedingungen dieser Mechanismus zu Tragen kommt, kann anhand der Messdaten bezweifelt werden.

Im Gegensatz dazu kommt es bei Hyperoxie zu einem deutlichen Abfall in der Aktivität des sympathischen Nervensystems der Niere (341). Mit diesem Abfall ist der in der hier dargestellteb Untersuchung beobachtete Anstieg des Blutdruckes unter Hyperoxie (s. Abb. 7) und der unveränderte Leitwert des RBF und sowie der abfallende Leitwert des LFC schwerlich in Zusammenhang zu bringen.

5.5.2. Renin-Angiotensin System

Neben der über das vegetative Nervensystem vermittelten Reaktion der renalen Gefäße auf Hypoxie ist zu erwarten, dass Hormone in Abhängigkeit von der Hypoxie freigesetzt bzw. gehemmt werden können.

Aus dem Abfall des renalen Perfusionsdruckes (28), der sowohl durch Sauerstoffmangel als auch für mechanisch induziert wurde, aber auch durch Hypoxie selbst resultiert eine starke Freisetzung von Renin (243; 296) aus den der Macula densa benachbarten juxtaglomerulären Zellen. Renin spaltet von Angiotensinogen, das aus der Leber freigesetzt wird, das Dekapeptid Angiotensin I ab. Angiotensin I wird anschließend durch das hauptsächlich im Endothel der Lunge lokalisierte Angiotensinkonversionsenzym (ACE) in Angiotensin II umgewandelt. Der letzte Schritt im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) führt zur Freisetzung von Aldosteron durch Wirkung von Angiotensin II an den Zellen der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde. Darüber hinaus hat Angiotensin II auch direkte Wirkungen auf das Gefäßsystem und das RAAS. Zirkulierendes Angiotensin II wirkt direkt hemmend auf die Renin-Freisetzung und verhindert dadurch eine überschießende Antwort des Systems. Außerdem vermittelt Angiotensin eine ausgeprägte Vasokonstriktion. An der Niere erfolgt eine durch Angiotensin ausgelöste Vasokonstriktion sowohl an der afferenten als auch der efferenten Arteriole, die jedoch über unterschiedliche Mechanismen vermittelt wird. An der efferenten Arteriole erfolgt die Vermittlung durch Calcium-Freisetzung aus intrazellulären Vorräten und Calcium-Einstrom aus spannungsunabhängigen Calcium-Kanälen, an der afferenten Arteriole durch Calcium-Einstrom über spannungsabhängige L-Type Kanäle (7).

Seit ca. 20 Jahren ist außerdem bekannt, dass es zusätzlich zu diesem im ganzen Körper wirksamen klassischen RAAS in den Organen lokale Angiotensin II generierende Systeme gibt, die von dem ersteren weitgehend unabhängig sind (162). In der Niere finden sich in den

alle proximalen Tubuluszellen Komponenten eines funktionierenden RAAS wie Angiotensinogen, Renin, ACE und verschiedene Arten von Angiotensin II Rezeptoren. Mehrere Autoren haben dargestellt, dass Angiotension II aus diesen Tubuluszellen in deutlich höheren Konzentration, verglichen mit der im Blut zirkulierenden, in den Primärharn und in das Blut abgegeben wird (239; 248; 318). Dieses intrarenale RAAS lässt sich im Gegensatz zum systemischen nur wenig durch ACE-Hemmer blockieren. Dies spielt insofern eine Rolle, als in einigen Versuchen, die Erkenntnisse über das RAAS und seine Wirkung auf die Niere brachten, ACE-Hemmer verwendet wurden. Hauptauslöser für dieses intrarenale RAAS sind Hyperglykämie und Proteinurie (372), zwei Faktoren, die in der hier vorliegenden Arbeit keine wesentliche Rolle spielen.

Angiotensin II wirkt auf zwei verschiedene Klassen von Rezeptoren, die als AT₁ und AT₂ bezeichnet werden. Der AT₂ Rezeptor wird vor allem in der fetalen Rattenniere exprimiert und ist dort für die Entwicklung der Niere relevant. In der adulten Niere ist er nur sehr schwach ausgeprägt, kann jedoch unter bestimmten Bedingungen eine Vasodilatation auslösen. Angiotensin II löst diese Vasodilatation über eine Kaskade von Bradykinin, NO und zyklischem GMP aus. Diese Kaskade wird nur tonisch aktiviert bei ansteigendem Angiotensin II, z.B. bei Salzmangel, als auch, wie in der hier vorliegenden Untersuchung, bei plötzlichem Abfall des Blutdruckes (47). Der AT₁ Rezeptor ist der vorherrschende Rezeptor der adulten Rattenniere. Über diesen wird nach Bindung von Angiotensin II beginnend mit einer G-Protein vermittelten Aktivierung der Proteinkinase C über mehrere Zwischenschritte eine Hemmung der Adenylatzyklase ausgelöst. Dadurch wird eine Vasokonstriktion an der efferenten und afferenten Arteriole bewirkt (s.o.) (7; 240). Eine Hemmung dieses Systems kann durch ACE-Hemmer, deren Problematik bezüglich des intrarenal erzeugten Angiotensins II bereits erwähnt wurde, als auch durch AT₁-Rezeptor- Antagonisten erreicht werden.

Das RAAS scheint auch modulierenden Einfluss auf einen dritten Mechanismus - **3M**, neben dem TGF und dem myogenen Mechanismus zu haben (316). Dieser Mechanismus arbeitet mit einer Frequenz <0.01 Hz als langsame Komponente der Autoregulation des RBF (61; 63; 165-168; 325; 374). Bei Hypoperfusion der Niere ist seine Funktion spiegelbildlich zur Wirkungsweise des TGF. (316) Der dritte Mechanismus tritt v.a. bei einem Ausfall des TGF, verursacht durch eine Blockade des RAAS, in den Vordergrund. Damit ist er direkter Modulator der durch den myogenen Mechanismus verursachten Reaktionen auf Änderungen des Perfusionsdruckes an der Niere. Dadurch scheint eine "Feinabstimmung" des myogenen

Mechanismus, des TGF und des dritten Mechanismus für die renale Autoregulation ermöglicht zu werden.

5.5.3. Endothelin und Vasopressin

Neben dem RAAS System werden Veränderungen der Nierendurchblutung sowohl bei Vasopressin (ADH) als auch durch Endothelin beschrieben. Beide Stoffe werden durch Hypoxie freigesetzt (86; 364). Vasopressin und Endothelin sind bekannte Vasokonstriktoren. Sie können daher nicht ursächlich verantwortlich für die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse sein, jedoch modulierend auf die Befunde gewirkt haben. Daher soll im Folgenden auf beide Stoffe detaillierter eingegangen werden.

Endothelin kommt in drei Subtypen vor, ET-1, ET-2 und ET-3 (194), die eine grundlegende Rolle im renalen und kardiovaskulären Gleichgewicht spielen. ET-1 ist das bislang am meisten erforschte Endothelin. Die ET-1- Freisetzung aus Endothelzellen wird sowohl durch Thrombin, Bradykinin, Angiotensin II und shear stress, als auch durch Hypoxie (86; 246) stimuliert. Im Gegensatz zu ET-3 zirkuliert es im Blut. Endothelin wirkt an glatten Gefäßmuskeln vor allem der Niere, der Lunge und am Mesenterium anhaltend vasokonstriktorisch und erhöht dadurch den Blutdruck. Es induziert eine koronare Vasokonstriktion und führt so zu einem Abfall der Herzleistung (39).

Endothelin ein bedeutender Modulator der Nierenfunktionen, bedingt durch zahlreiche Endothelin-Rezeptoren in der Niere und durch die Fähigkeit der endothelialen und epithelialen Zellen, Endothelin zu synthetisieren und freizusetzen. Es wirkt an der Niere als parakriner und autokriner Faktor in der Regulation des renalen Blutflusses, der glomerulären Hämodynamik und des Salz- und Wasserhaushaltes (54). Die vasokonstriktorische Wirkung erfolgt auch an der afferenten Arteriole, jedoch ist die Wirkung an der efferenten Arteriole deutlich ausgeprägter. Dadurch wird die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) auch bei abnehmender Nierendurchblutung gestützt. Endothelin wirkt außerdem auch auf die proximalen Tubuli und die Sammelrohre und beeinflusst dort die Salzausscheidung und den Wasserhaushalt. Diese vorherrschende Wirkung an der efferenten Arteriole könnte der Grund dafür sein, dass Nir et al. unter hypoxischen Bedingungen zwar einen Anstieg der Endothelin-Ausscheidung im Urin und einen erhöhten Endothelingehalt im Nierengewebe fanden, jedoch keine damit verbundenen Auswirkungen auf den RBF oder den renalen Gefäßwiderstand (246). Endothelin regt außerdem die Freisetzung von NO und Prostaglandinen aus dem Endothel an, die ihrerseits vasodilatatorisch wirken (s.u.). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Endothelin unter Hypoxie und Blutdruckabfall, vermittelt z.B. über Angiotensin II, vermehrt sowohl in der Niere als auch im gesamten Körper freigesetzt wird. Diese erhöhte Endothelinmenge scheint jedoch nicht im Zusammenhang mit den in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnissen zu stehen.

Ebenso wie Endothelin liegt Vasopressin bei Hypoxie in erhöhter Konzentration im Blut vor (173; 364). Ein Zusammenhang mit den hier diskutierten Ergebnissen ist jedoch nicht wahrscheinlich. Deshalb soll hier nur kurz auf diesen Faktor eingegangen werden. Vasopressin wirkt an der isoliert perfundierten Rattenniere als potenter Vasokonstriktor. Diese Vasokonstriktion erfolgt über eine Aktivierung des V1A- Rezeptors an der glatten Gefäßmuskulatur. An der isoliert perfundierten Rattenniere wird die Vasokonstriktion durch NO moduliert, nicht jedoch durch Prostazykline oder eine durch den V2 Rezeptor ausgelöste Vasodilatation (17). Den V1- Rezeptor gibt es sowohl in der Medulla als auch im Cortex. Die hauptsächliche Reaktion findet allerdings an der Medulla statt und führt dort zur Abnahme der medullären Perfusion ohne corticale Mitreaktion. Dies ergaben Studien an wachen Ratten mit einem spezifischen V1-Rezeptor-Agonisten (58; 59). Der V2-Rezeptor ist hingegen in den tubulären Segmenten lokalisiert und wirkt dort über NO-Freisetzung modulierend auf die Vasokonstriktion.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit zeigen jedoch sowohl an der Medulla einen deutlich höheren Fluss unter Hypoxie (s. Abb. 10) als auch eine Vasodilatation an der gesamten Niere, widergespiegelt durch eine Leitwertzunahme in allen drei Flüssen (s. Abb. 9). Auch Walker schließt nach Gabe eines V1-Antagonisten einen Zusammenhang zwischen den Reaktionen der Niere und des Kreislaufs und der erhöhten Vasopressinmenge unter Hypoxie aus (364).

Die oben genannten Stoffe wirken direkt vasokonstriktorisch, sind daher nicht primär mit unseren Ergebnissen in Zusammenhang zu bringen. Allerdings lösen sie im Rahmen einer Gegenregulation die Freisetzung bestimmter vasodilatativer Substanzen aus dem Endothel, wie z.B. NO und Prostazyklin, aus.

Die Wirkung von Hypoxie auf die glatte Muskulatur der Nierenwiderstandsgefäße kann aber auch direkt durch die lokale Freisetzung von vasoaktiven Stoffen aus dem Endothel wie NO, Endothelin und Prostazyklin wie auch durch Metabolite wie ATP und Adenosin hervorgerufen werden. Auf diese vasoreaktiven Mediatoren soll im Folgenden eingegangen werden.

5.5.4. Adenosin

Adenosin wird bei systemischer Hypoxie aus dem Endothel der Gefäße, sowie bei lokaler Hypoxie der Niere, aus den Zellen der Medulla und der TAL (thick ascending limb) freigesetzt (20). Es bewirkt in den meisten Organen über endotheliale A1-rezeptoren NO-abhängig eine Vasodilatation. Dabei öffnet der A1-Rezeptor einen ATP-sensitiven K+ Kanal. Dadurch wird die Synthese von NO gesteigert. NO wirkt dann am Gefäßmuskel und verursacht eine Vasodilatation (10;42;210). Dieser Mechanismus kann bei schwerer Hypoxie auch über den A2 Rezeptor ausgelöst werden (42).

In den Protokollen der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein Blutdruckabfall nach Umstellung von Luft auf das hypoxische Gasgemisch (s. Abb. 7 D). Dieser könnte durch die nachfolgend erläuterte Wirkungsweise von Adenosin erklärt werden. Aus Untersuchungen mit spezifischen A1- und A2-Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten geht hervor, dass Adenosin systemisch über den A1- und den A2-Rezeptor einen Abfall des Blutdruckes und einen Anstieg des **FVC** (femoraler vaskulärer Leitwert), also eine Widerstandsabnahme im femoralen Gefäßsystem bewirkt. Ein durch Hypoxie ausgelöster Anstieg des FVC lässt sich durch einen A1-Antagonisten im gleichen Ausmaß wie die Antwort auf Adenosin verhindern, durch einen A2 Rezeptor-Antagonisten jedoch nicht (41). Auch vermindert Adenosin über den A1-Rezeptor den vasokonstriktorischen Effekt des erregten Sympathikus (210). Daraus könnte sich die schon oben erläuterte abgeschwächte Wirkung des Sympathikus auf das Verhalten des Blutdrucks in den hier vorgestellten Untersuchungen erklären.

Über den A1-Rezeptor an der afferenten Arteriole bewirkt Adenosin an der Niere sowohl einen Abfall des corticalen als auch des medullären Flusses. Über den A2 Rezeptor an der efferenten Arteriole wird dagegen ein überproportionaler Anstieg des medullären Flusses ausgelöst, so dass dieser Effekt überwiegt. Adenosin senkt damit den corticalen und erhöht den medullären Blutfluss (4). Durch die Senkung des corticalen Flusses wird die GFR gesenkt und damit die Natriumausscheidung und in diesem Zusammenhang auch die Natriumrückresorption vermindert. Unter hypoxischen Bedingungen könnte so weniger Energie verbraucht werden. Dabei würde durch die verbesserte medullären Durchblutung, bedingt durch die Wirkung von Adenosin am A2-Rezeptor, das Sauerstoffangebot im Nierenmark erhöht werden. Die beiden zunächst gegensätzlich wirkenden Reaktionen der A1- und A2- Rezeptoren ergänzen sich so gegenseitig zum Schutz der Niere und besonders ihres Markes vor hypoxischen Schäden.

Die o.g. Zunahme des medullären Flusses, ebenfalls widergespiegelt in den Leitwerten, zeigt sich auch signifikant in den Messwerten der vorliegenden Arbeit (s. Abb. 7B, 9B, 10B). Ein Abfall des corticalen Flusses unter Hypoxie lässt sich jedoch nicht nachweisen, auch dieser ist unter Hypoxie signifikant erhöht (s. Abb. 7A, 9A, 10A). Daraus kann geschlossen werden, dass Adenosin nicht allein für die Vasodilatation verantwortlich ist.

5.5.5. Stickstoffmonoxid (NO)

NO ist einer der am meisten untersuchten vasoaktiven Stoffen, die aus dem Endothel freigesetzt werden. Es entspricht dem EDRF, dem endothelial derived relaxing factor. NO wird intrazellulär durch die NO-Synthase (NOS) aus L-Arginin gebildet. Die NOS existiert in den drei Isoformen NOS I-III. NOS II wird im Gegensatz zu NOS I und III, die konstitutiv wirksam sind, nur nach Induktion z.B. durch Stimulation mittels TNFa und Interleukinen exprimiert. Diese Induktion findet vor allem in Mesangium- und Tubulusepithelzellen statt. NOS I findet man in der Niere in Zellen des dicken aufsteigenden Teiles der Henleschen Schleife, der Macula Densa, intrarenalen Neuronen und Mesangiumzellen. NOS III wird im Endothel der corticalen und medullären Gefäße und in den tubulären Epithelzellen exprimiert. Aus den Endothelzellen der Glomeruli und der anderen Nierengefäße diffundiert NO zu angrenzenden Zellen. Die verstärkte Freisetzung von NO erfolgt auf Stimuli, die zu einem Anstieg des Kalziums in der Zelle führen. Als Auslöser dafür werden neben Hypoxie (120) auch shear stress und verschiedene Substanzen wie Vasopressin, Endothelin, ATP, Adenosin oder auch Bradykinin, selbst stimuliert durch Angiotensin II, diskutiert. Wie z.T. schon erläutert, sind einige dieser Substanzen selbst Vasokonstriktoren und führen über NO zu einer Abschwächung ihrer eigenen Wirkung. Der Mechanismus, der ein System über das andere dominieren lässt, ist noch weitestgehend ungeklärt (240).

Hypoxie führt zum Einen über die Aktivierung bestimmter Substanzen wie z.B. Endothelin oder Adenosin indirekt zur NO-Freisetzung. Andererseits haben Gess et al. (120) festgestellt, dass die Gen-Expression für NOS I und III unter akuter Hypoxie stark ansteigt.

Über Stimulation der Guanylat-Cyclase und ansteigende cGMP-Spiegel in der Niere führt NO zu einer Relaxation der glatten Muskulatur und damit zu einer Vasodilatation. Diese erfolgt sowohl an der afferenten als auch an der efferenten Arteriole. Wie schon erwähnt, zeigen sich auch in den Messungen der hier vorliegenden Arbeit unter Hypoxie sowohl eine Widerstandsabnahme im corticalen, als auch im medullären Fluss (s. Leitwerte Abb. 9) als auch eine signifikante Zunahme beider Flüsse (s. Abb. 7 und 10). Deshalb erscheint NO gut geeignet als Mediator für die in der vorliegenden Untersuchung gefundenen Reaktionen der Niere auf Hypoxie.

5.5.6. 20-Hydroxyeicosatetraenoic-Säure (20-HETE)

Zu der Vasodilatation als Reaktion auf Hypoxie scheint jedoch auch eine Hemmung der 20-HETE Produktion durch die Induktion eines CYP450- Hydroxylase Enzymes beizutragen (103; 106; 107). Dadurch nimmt unter Hypoxie der Blutfluss in der Nierenarterie zu. 20-HETE selbst entsteht durch eine Hydroxilierung aus Arachidonsäure mit Cytochrom P450 als Katalysator. Diese Umwandlung findet unter normoxischen Bedingungen statt und bedarf der Mitwirkung der Phospholipase A2. Es scheint in der Niere das herausragende Eicosanoide zu sein, noch vor PGE2 und PGI2, wirkt jedoch autoregulativ nicht nur in der Niere, sondern z.B. auch im Gehirn (118; 119). 20-HETE findet sich in größeren Mengen in den präglomerulären Gefäßen, wo es vasokonstriktiv wirkt und in den Tubuli, wo es die Resorption reduziert. An der Medulla vermindert 20-HETE die Durchblutung (182). Außerdem moduliert es den myogenen Mechanismus und den TGF (217; 297). Biosynthese, Lagerung und Freisetzung sind wiederum von vasoaktiven Faktoren abhängig, so stimuliert Angiotensin II die Synthese und NO hemmt sie (297). Umgekehrt entkoppelt 20-HETE die NO-Synthase und führt damit zu einer NO-Reduktion (51). Dies kann über die fehlende Synthesehemmung durch das nun reduzierte NO zu einem Circulus vitiosus führen.

Zahlreiche Publikationen zeigen die komplexen vaskulären und tubulären Einflüsse von 20-HETE (149; 224; 244; 294; 319). Eine Überproduktion im Gefäß führt zu Vasokonstriktion und endothelialer Dysfunktion, eine tubuläre Überproduktion reduziert dagegen die Salz-Resorption und beeinflusst über tubulär-vaskuläre Signale (d.h. den TGF) die Perfusion. Bei einem Anstieg des pO2, der eine Zunahme der 20-HETE Synthese bewirkt, führt die reduzierte tubuläre Reabsorption zu einer zusätzlichen Vasokonstriktion (103; 135; 201; 367).

Durch Hemmung der CYP450 wurde sichtbar, dass die Autoregulation im glomerulären Gefäßbett deutlich abgeschwächt wird (155; 156).

Andere Studien wiesen direkter nach, dass 20-HETE die vasokonstriktive Antwort der Arteriolen auf Hyperoxie vermittelt. Diese Vermittlung erfolgt über die Hemmung von $K^+(Ca^{2+})$ -Kanälen der arteriolären Skelett-Muskelfasern (183; 211; 217). Insofern scheint 20-HETE eine direkte Rolle im myogenen Mechanismus zu spielen, wie auch Scotland et al. (312) dargestellt haben.

20-HETE und NO agieren jedoch nicht gänzlich unabhängig voneinander. Es lassen sich im Gegenteil mehrere Überlappungen der Kreisläufe finden. So konnte gezeigt werden, dass unter Normoxie eine Hemmung des CYP450abhängigen Arachidonsäurestoffwechsels zu einer NO-Produktion im Endothel führt und unter Hypoxie die NOabhängige Vasodilatation mit einer Hemmung des CYP450-4A Enzymes einhergeht. Ebenso wurde dargestellt, dass Hyperoxie die Basalrate der NO-Freisetzung (hier in Schweinekoronarien) reduziert (268) und eine durch Hyperoxie ausgelöste Vasokonstriktion mit einer Inaktivierung von NO durch Superoxid-Anionen einhergeht (376).

5.6. Veränderung der Autoregulation bei Hypoxie und Hyperoxie

Nachdem zunächst die Ergebnisse in Bezug auf die Nierendurchblutung bei Hypoxie und Hyperoxie ohne Manipulation des Blutdruckes erörtert wurden, soll im Folgenden die Veränderung der autoregulativen Fähigkeiten der Niere, unter Einbeziehung der oben genannten Mediatoren, bei Änderung des Sauerstoffgehaltes in der Atemluft betrachtet werden.

Wie aus den Abbildungen 18 und 19 ersichtlich, wird die Autoregulation des RBF durch Hypoxie abgeschwächt. Eine signifikante Beeinflussung zeigt Abbildung 17 A, die Darstellung des corticalen Leitwertes bei der schnelleren Druckänderungsgeschwindigkeit. Der relative Leitwert des corticalen Flusses bei Atmung eines hypoxischen Gasgemisches liegt auch an seinem Maximum nur knapp über 1. Davon setzen sich die corticalen Leitwerte unter Atmung der beiden anderen Gasgemische deutlich ab. Die Abbildung 17 A zeigt, dass der Punkt der deutlich verminderten Autoregulation (ab einem Leitwert <1) unter der Atmung des hyperoxischen bzw. des normoxischen Gasgemisches nach rechts, zu den niedrigeren Perfusionsdrücken verschoben ist. Der medulläre Fluss erscheint auch bei niedrigeren Blutdruckwerten stabilisiert. Trotzdem lässt sich auch hier unter Hypoxie ein signifikant reduzierter Fluss als Abfall des Leitwertes darstellen.

Auch für die langsamere Drucksenkungsgeschwindigkeit erwies sich das unterschiedliche autoregulative Verhalten unter den verschiedenen Gasgemischen als statistisch signifikant, hier auch für die gesamtrenale Durchblutung (s. Abb. 16 A und C).

Im Gegensatz dazu wird die autoregulative Fähigkeit der Niere unter Hyperoxie verbessert (signifikante Darstellung in Abb. 16 A und C).

Bei Hypoxie erfolgte in der vorliegenden Arbeit zunächst eine Zunahme der renalen Durchblutung. Diese könnte vor allem durch einen starken Einfluss vasodilatativ wirkender Substanzen wie z.B. NO verursacht worden sein. Auch bei Blutdruckabfall wird NO durch shear stress verstärkt freigesetzt. Nach Turkstra und Navar wirkt NO als Gegenspieler der Autoregulation. Jedoch lässt sich auch unter Hypoxie noch eine, wenn auch verminderte autoregulative Fähigkeit der Niere zeigen. Wie schon oben erläutert, werden auch zahlreiche andere Substanzen, die vasokonstriktorisch wirken, bei Hypoxie freigesetzt. Das könnte den nach links (zu den höheren Blutdrücken hin) verschobenen Punkt der verminderten Autoregulation begründen.

Einen Überblick über Wirkmechanismen bei Hypoxie und Hyperoxie gibt nachfolgende Tabelle:

	Hypoxie		Hyperoxie	
Myogen	Hypoxie inhibiert	(199; 362)		(108)
	nicht myogene		Ruhetonus ↑	
	Antwort (auf Druck-	(117)	HETE	
	erhöhung) und Vice			
	versa.			
	Hypoxie führt direkt			
	zur Hyperpolarisation	(199; 362)		
	der glatten Muskel-			
	zellen über K-Kanäle			
	Bei niedrigen			
	Drücken (60mmHg)			
	größte art. Dilatation.			
Flow / shear stress	Führt selbst zu		Reduziert Shear-	(104; 108)
	Dilatation		stress induzierte	
	PG↑, NO↑		Dilatation	
			\rightarrow HETE	
Tonus	\downarrow	(106; 110)	1	(103; 108)
	→AT1↑		$\uparrow \rightarrow \text{Ang. II}$	(13)
Durch	↑ NO, verstärkt	(106)	Ø NO-Wirkung	(103)
Hypoxie/Hyperoxie	Reaktion	(109)	↓ NO	(108; 103)
ausgeschüttete				
Mediatoren	↑ EET	(106; 110)		(103)
	\downarrow HETE \rightarrow K _{CA}	(106; 109)	\downarrow EET	(303)
	Ø Prostaglandin H		↑HETE	
	und Thromboxan A-	(124; 109)	↓ Prostanoide	(183)
	Wirkung			
	\downarrow Thromboxan A			
	$\uparrow PGF_1$ (schwere			

Tabelle 5: Einfluss von Hypoxie und Hyperoxie, sowie deren Mediatoren auf das renale Gefäßsystem

Hypoxie)		
AT1↑→		
\uparrow Prostazyklin \rightarrow K-		
ATP		
\uparrow CP450 \rightarrow EET	CYP450A-als	(184; 203)
(bei HT Ratten)	O ₂ Sensor	
$COX \rightarrow K-ATP$,	\rightarrow HETE \uparrow	(135)
schwächen Reaktion		
ab		
	Ang. II	
	Superoxide	

Zusammenfassung

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Niere ist mit verschiedenen autoregulativen Mechanismen ausgestattet, die es ihr ermöglichen, den renalen Blutfluss (RBF) und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) auch bei variierenden renalen Perfusionsdrücken relativ konstant zu halten. Zur renalen Autoregulation tragen drei Mechanismen bei: der myogene Mechanismus (Bayliss-Effekt), der tubulo-glomeruläre Feedback (TGF) und ein dritter, noch weitgehend unverstandener Mechanismus, der die myogene Antwort unabhängig vom TGF modulieren kann. (165; 316; 374). Darüber hinaus scheinen sowohl der TGF als auch der dritte Mechanismus darauf abzuzielen, den RBF und damit die GFR in Abhängigkeit von den metabolischen und sauerstoffabhängigen Anforderungen der tubulären Resorption zu steuern (32; 251; 259; 316; 374). Auf zellulärer Ebene wirken vasoaktive Faktoren wie z.B. NO, Adenosin, Angiotensin II und 20-HETE sowohl als Mediatoren, als auch als Modulatoren der renalen Autoregulation (206; 307; 308; 316).

In der Niere tragen die verschiedenen Mechanismen der Autoregulation zu einer Aufrechterhaltung der Bilanz zwischen Filtration und Rückresorption bei. Bei Störungen dieser Mechanismen kann es zum akuten Nierenversagen (ANV) kommen, ein komplexes Krankheitsbild mit mannigfaltigen Folgen. Zur Entstehung eines ANV können verschiedene Faktoren beitragen, u.a. oxidativer Stress, sowie zytotoxische, inflammatorische, apoptotische, rheologische, metabolische und vasoaktive Faktoren (6; 34; 35; 78; 163; 187; 190; 216; 241; 293; 313; 315; 323; 336; 353). Es mehren sich die Hinweise, dass die Entstehung des ANV trotz vielfältiger möglicher Ursachen in der Minderperfusion und Hypoxie des Nierenmarks eine gemeinsame Verbindung hat (38; 142-145; 191; 197; 198; 251; 294; 300; 315).

Es war das Ziel meiner Arbeit, diejenigen Mechanismen, die zur Autoregulation der Nierendurchblutung beitragen, näher zu charakterisieren. Insbesondere sollten die Auswirkungen unterschiedlicher Sauerstoffbedingungen auf die renale Autoregulation ermittelt werden.

Dazu wurde an wachen Ratten der Einfluss einer induzierten Blutdruckänderung mit unterschiedlichen Geschwindigkeitensprofilen untersucht. Um die Auswirkungen der Gewebeoxygenierung auf die renale Autoregulation zu bestimmen, wurde der Sauerstoffpartialdruck in der Atemluft der Versuchstiere systematisch variiert.

86

Als wichtigste Resultate haben die Untersuchungen ergeben, dass die Autoregulation in gegensätzlicher Weise durch systemische Hypoxie und Hyperoxie beeinflusst wird. Nachdem zunächst unter Hypoxie bei stabilem Blutdruck der Blutfluss in der Niere zunimmt, folgt die Nierenperfusion bei Drucksenkung in der Aorta nahezu passiv dem abnehmenden Blutfluss aus der Aorta. Hyperoxie hingegen scheint die Autoregulation der Nierendurchblutung so zu verändern, dass der Blutfluss bei abnehmendem Blutdruck in der Aorta in den Nierenarterien über das Maß der Autoregulation unter Normoxie hinaus stabil bleibt (s. Abb. 16A).

Aus meinen Untersuchungen ergeben sich folgende Schlussfolgerungen:

Die hier vorgestellten akuten Untersuchungen an wachen und gesunden Tieren unter Hypoxie und Hyperoxie und shear stress Veränderungen können einerseits zu Hypothesenbildung für die Entstehung des akuten Nierenversagens beitragen, andererseits als Testreize bei Untersuchungen zur Pathogenese, z.B. der diabetischen Nephropathie, der Kontrastmittelnephropathie oder hämodynamisch bedingten Nierenschädigungen wie bei Ischämie und Reperfusion genutzt werden. Dies gilt auch für pharmakologische und humorale experimentelle Beeinflussungen der Nierenhämodynamik.

Ein Ungleichgewicht von Sauerstoffangebot und -bedarf insbesondere im äußeren Nierenmark ist nach Meinung vieler Autoren ein zentrales Element des ANV (38; 142-145; 164; 197; 198; 251; 294; 300; 315). Diese Imbalance entsteht entweder durch einen erhöhten Sauerstoffbedarf oder ein vermindertes Angebot von Sauerstoff. Eine große Anzahl von Untersuchungen lässt vermuten, dass beim ANV oftmals beide Faktoren eine Rolle spielen. Diese intrarenale Imbalance könnte durch den Einfluss von extrarenalen Bedingungen wie systemischer Hypoxie oder Hyperoxie und shear stress abhängige endotheliale Faktoren modifiziert oder sogar ausgelöst werden. Publikationen aus den letzten Jahren deuten auf eine besondere Rolle von NO und 20-HETE als Gegenspieler bei der renalen Autoregulation hin (69; 154; 177; 180; 182; 215; 217; 224; 286; 287). Weitere *in vivo* Experimente sind notwendig, um die Rollen von NO und 20-HETE in der Entstehung des ANV besser zu verstehen.

7 LITERATUR

- 1. Abe Y, Kishimoto T and Yamamoto K. Relationship between renin secretion and renal autoregulation in the dogs. *Jpn Circ J* 40: 935-943, 1976.
- 2. Abu-Amarah I, Ajikobi DO, Bachelard H, Cupples WA and Salevsky FC. Responses of mesenteric and renal blood flow dynamics to acute denervation in anesthetized rats. *Am J Physiol* 275: R1543-52, 1998.
- 3. Adler S, Huang H, Loke KE, Xu X, Tada H, Laumas A and Hintze TH. Endothelial nitric oxide synthase plays an essential role in regulation of renal oxygen consumption by NO. *Am J Physiol Renal Physiol* 280: F838-F843, 2001.
- 4. Agmon Y, Dinour D and Brezis M. Disparate effects of adenosine A1- and A2-receptor agonists on intrarenal blood flow. *Am J Physiol* 265: F802-6, 1993.
- 5. al-Obaidi M and Karim F. Primary effects of carotid chemoreceptor stimulation on gracilis muscle and renal blood flow and renal function in dogs. *J Physiol (Lond)* 455: 73-88, 1992.
- 6. Araujo M and Welch WJ. Oxidative stress and nitric oxide in kidney function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15: 72-77, 2006.
- 7. Arendshorst WJ, Brannstrom K and Ruan X. Actions of angiotensin II on the renal microvasculature. *J Am Soc Nephrol* 10 Suppl 11: S149-61, 1999.
- 8. Arendshorst WJ, Finn WF and Gottschalk CW. Autoregulation of blood flow in the rat kidney. Am J Physiol 228: 127-133, 1975.
- 9. Arendshorst WJ, Finn WF and Gottschalk CW. Autoregulation of blood flow in the rat kidney Dynamics of renal blood flow autoregulation in rats. Am J Physiol 228: 127-133, 1975.
- 10. Armstead WM. Role of nitric oxide, cyclic nucleotides, and the activation of ATP- sensitive K+ channels in the contribution of adenosine to hypoxia- induced pial artery dilation. *J Cereb Blood Flow Metab* 17: 100-108, 1997.
- 11. Ashack R, Farber MO, Weinberger MH, Robertson GL, Fineberg NS and Manfredi F. Renal and hormonal responses to acute hypoxia in normal individuals. *J Lab Clin Med* 106: 12-16, 1985.
- 12. Aukland K and Oien AH. Renal autoregulation: models combining tubuloglomerular feedback and myogenic response. *Am J Physiol* 252: F768-83, 1987.
- 13. Bader DS, Maguire TE and Balady GJ. Comparison of ramp versus step protocols for exercise testing in patients > or = 60 years of age. *Am J Cardiol* 83: 11-14, 1999.

- 14. Bagshaw SM and Culleton BF. Contrast-induced nephropathy: epidemiology and prevention. *Minerva Cardioangiol* 54: 109-129, 2006.
- 15. Ballermann BJ, Dardik A, Eng E and Liu A. Shear stress and the endothelium. *Kidney Int Suppl* 67: S100-8, 1998.
- 16. Barakat AI. A model for shear stress-induced deformation of a flow sensor on the surface of vascular endothelial cells. *J Theor Biol* 210: 221-236, 2001.
- 17. Barthelmebs M, Krieger JP, Grima M, Nisato D and Imbs JL. Vascular effects of [Arg8]vasopressin in the isolated perfused rat kidney.X. *Eur J Pharmacol* 314: 325-32X, 1996.
- 18. Barthelmebs M, Loichot C, Nisato D, de Jong W, Grima M and Imbs JL. [Modulation by nitric oxide of vasopressin induced renal vasoconstriction varies with perfusate viscosity in the isolated rat kidney] La modulation par le monoxyde d'azote de la vasoconstriction renale induite par la vasopressine varie avec la viscosite du perfusat sur le rein isole perfuse de rat. *Arch Mal Coeur Vaiss* 91: 1083-1086, 1998.
- 19. Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol* 28: 220-231, 1902.
- 20. Beach RE, Watts BA, III, Good DW, Benedict CR and DuBose TD, Jr. Effects of graded oxygen tension on adenosine release by renal medullary and thick ascending limb suspensions. *Kidney Int* 39: 836-842, 1991.
- 21. Behm R, Mewes H, DeMuinck Keizer WH, Unger T and Rettig R. Cardiovascular and renal effects of hypoxia in conscious carotid body-denervated rats. *J Appl Physiol* 74: 2795-2800, 1993.
- 22. Bell DR and Overbeck HW. Intestinal hemodynamics in dogs with chronic one-kidney, one- wrapped hypertension. *Am J Physiol* 249: H300-8, 1985.
- 23. Bell PD and Lapointe JY. Characteristics of membrane transport processes of macula densa cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 24: 541-547, 1997.
- 24. Bell PD, Lapointe JY and Peti-Peterdi J. Macula densa cell signaling. Annu Rev Physiol 65: 481-500, 2003.
- 25. Bell PD and Navar LG. Cytoplasmic calcium in the mediation of macula densa tubulo-glomerular feedback responses. *Science* 215: 670-673, 1982.
- 26. Beltowski J. Hypoxia in the renal medulla: Implications for hydrogen sulfide signaling. *J Pharmacol Exp Ther* 334(2):358-63, 2010.
- 27. Berthold H, Munter K, Just A, Kirchheim HR and Ehmke H. Contribution of endothelin to renal vascular tone and autoregulation in the conscious dog. *Am J Physiol* 276: F417-24, 1999.

- 28. Bertolino S, Julien C, Medeiros IA, Vincent M and Barres C. Pressure-dependent renin release and arterial pressure maintenance in conscious rats. *Am J Physiol* 266: R1032-R1037, 1994.
- 29. Bidani AK, Hacioglu R, Abu-Amarah I, Williamson GA, Loutzenhiser R and Griffin KA. "Step" vs. "dynamic" autoregulation: implications for susceptibility to hypertensive injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 285: F113-F120, 2003.
- 30. Bird JE, Giancarli MR, Megill JR and Durham SK. Effects of endothelin in radiocontrast-induced nephropathy in rats are mediated through endothelin-A receptors. *J Am Soc Nephrol* 7: 1153-1157, 1996.
- 31. Blantz RC and Deng A. Coordination of kidney filtration and tubular reabsorption: considerations on the regulation of metabolic demand for tubular reabsorption. *Acta Physiol Hung* 94: 83-94, 2007.
- 32. Blantz RC and Weir MR. Are the oxygen costs of kidney function highly regulated? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13: 67-71, 2004.
- 33. Bock HA. Pathogenesis of acute renal failure: new aspects. *Nephron* 76: 130-142, 1997.
- 34. Bonventre JV. Pathophysiology of acute kidney injury: roles of potential inhibitors of inflammation. *Contrib Nephrol* 156: 39-46, 2007.
- 35. Bonventre JV and Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 14: 2199-2210, 2003.
- 36. Brezis M, Greenfeld Z, Shina A and Rosen S. Angiotensin II augments medullary hypoxia and predisposes to acute renal failure. *Eur J Clin Invest* 20: 199-207, 1990.
- 37. Brezis M, Heyman SN, Dinour D, Epstein FH and Rosen S. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation. Studies in isolated and intact rat kidneys. *J Clin Invest* 88: 390-395, 1991.
- Brezis M and Rosen S. Hypoxia of the renal medulla--its implications for disease. N Engl J Med 332: 647-655, 1995.
- 39. Brillet G, Deray G, Habib AM, Martinez F and Jacobs C. [Renal effects of endothelins] Effets renaux des endothelines. *Nephrologie* 14: 129-132, 1993.
- 40. Brodsky SV, Yamamoto T, Tada T, Kim B, Chen J, Kajiya F and Goligorsky MS. Endothelial dysfunktion in ischemic acute renal failure:rescue by transplanted endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 282: F1140-F1149, 2002.
- 41. Bryan PT and Marshall JM. Adenosine receptor subtypes and vasodilatation in rat skeletal muscle during systemic hypoxia: a role for A1 receptors. *J Physiol* 514: 151-162, 1999.
- 42. Bryan PT and Marshall JM. Cellular mechanisms by which adenosine induces vasodilatation in rat skeletal muscle: significance for systemic hypoxia. *J Physiol (Lond)* 514: 163-175, 1999.

- 43. Busse R, Edwards G, Feletou M, Fleming I, Vanhoutte PM and Weston AH. EDHF: bringing the concepts together. *Trends Pharmacol Sci* 23: 374-380, 2002.
- 44. Busse R, Pohl U, Kellner C and Klemm U. Endothelial cells are involved in the vasodilatory response to hypoxia. *Pflugers Arch* 397: 78-80, 1983.
- 45. Cabrales P, Tsai AG, Frangos JA and Intaglietta M. Role of endothelial nitric oxide in microvascular oxygen delivery and consumption. *Free Radic Biol Med* 39: 1229-1237, 2005.
- 46. Carattino MD, Sheng S and Kleyman TR. Epithelial Na+ channels are activated by laminar shear stress. *J Biol Chem* 279: 4120-4126, 2004.
- 47. Carey RM, Jin X, Wang Z and Siragy HM. Nitric oxide: a physiological mediator of the type 2 (AT2) angiotensin receptor. *Acta Physiol Scand* 168: 65-71, 2000.
- 48. Carmines PK, Mitchell KD and Navar LG. Effects of calcium antagonists on renal hemodynamics and glomerular function. *Kidney Int Suppl* 36: S43-8, 1992.
- 49. Casey DP, Madery BD, Curry TB, Eisenach JH, Wilkins BW and Joyner MJ. Nitric oxide contributes to the augmented vasodilatation during hypoxic exercise. *J Physiol* 588: 373-385, 2010.
- 50. Castrop H. Mediators of tubuloglomerular feedback regulation of glomerular filtration: ATP and adenosine. *Acta Physiol (Oxf)* 189: 3-14, 2007.
- 51. Cheng J, Ou JS, Singh H, Falck JR, Narsimhaswamy D, Pritchard KA, Jr. and Schwartzman ML. 20hydroxyeicosatetraenoic acid causes endothelial dysfunction via eNOS uncoupling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294: H1018-H1026, 2008.
- 52. Chilton L, Loutzenhiser K, Morales E, Breaks J, Kargacin GJ and Loutzenhiser R. Inward rectifier K+ currents and Kir2.1 expression in renal afferent and efferent arterioles. *J Am Soc Nephrol* 19: 69-76, 2008.
- 53. Chon KH, Chen YM, Marmarelis VZ, Marsh DJ and Holstein-Rathlou NH. Detection of interactions between myogenic and TGF mechanisms using nonlinear analysis. *Am J Physiol* 267: F160-73, 1994.
- 54. Clavell AL and Burnett JC, Jr. Physiologic and pathophysiologic roles of endothelin in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 3: 66-72, 1994.
- 55. Colantuono G, Tiravanti EA, Di Venosa N, Cazzato A, Rastaldo R, Cagiano R, D'Agostino D, Federici A and Fiore T. Hyperoxia confers myocardial protection in mechanically ventilated rats through the generation of free radicals and opening of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 35: 64-71, 2008.
- 56. Cornelissen AJ, Dankelman J, VanBavel E and Spaan JA. Balance between myogenic, flow-dependent, and metabolic flow control in coronary arterial tree: a model study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: H2224-H2237, 2002.

- 57. Cosby K, Partovi KS, Crawford JH, Patel RP, Reiter CD, Martyr S, Yang BK, Waclawiw MA, Zalos G, Xu X, Huang KT, Shields H, Kim-Shapiro DB, Schechter AN, Cannon RO, III and Gladwin MT. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nat Med* 9: 1498-1505, 2003.
- Cowley AW, Jr. Control of the renal medullary circulation by vasopressin V1 and V2 receptors in the rat. *Exp Physiol 2000 Mar;85 Spec No:223S-231SX* 85 Spec No:223S-231SX, 2000.
- 59. Cowley AW, Jr., Skelton MM and Kurth TM. Effects of long-term vasopressin receptor stimulation on medullary blood flow and arterial pressure. *Am J Physiol* 275: R1420-4, 1998.
- Crawford JH, Isbell TS, Huang Z, Shiva S, Chacko BK, Schechter AN, Darley-Usmar VM, Kerby JD, Lang JD, Jr., Kraus D, Ho C, Gladwin MT and Patel RP. Hypoxia, red blood cells, and nitrite regulate NOdependent hypoxic vasodilation. *Blood* 107: 566-574, 2006.
- 61. Cupples WA. Angiotensin II conditions the slow component of autoregulation of renal blood flow. *Am J Physiol* 264: F515-F522, 1993.
- 62. Cupples WA and Braam B. Assessment of renal autoregulation. *Am J Physiol Renal Physiol* 292: F1105-F1123, 2007.
- 63. Cupples WA and Braam B. Assessment of renal autoregulation. *Am J Physiol Renal Physiol* 292: F1105-F1123, 2007.
- 64. Cupples WA and Loutzenhiser RD. Dynamic autoregulation in the in vitro perfused hydronephrotic rat kidney. *Am J Physiol* 275: F126-30, 1998.
- 65. Cupples WA, Wexler AS and Marsh DJ. Model of TGF-proximal tubule interactions in renal autoregulation. *Am J Physiol* 259: F715-F726, 1990.
- 66. Dallinger S, Dorner GT, Wenzel R, Graselli U, Findl O, Eichler HG, Wolzt M and Schmetterer L. Endothelin-1 contributes to hyperoxia-induced vasoconstriction in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 864-869, 2000.
- 67. Daniels FH, Arendshorst WJ and Roberds RG. Tubuloglomerular feedback and autoregulation in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 258: F1479-89, 1990.
- 68. Daut J, Klieber HG, Cyrys S and Noack T. KATP channels and basal coronary vascular tone. *Cardiovasc Res* 28: 811-817, 1994.
- 69. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, Tumlin J, Adam A, Lameire N and Becker CR. Contrast medium use. *Am J Cardiol* 98: 42K-58K, 2006.
- 70. Davis MJ and Hill MA. Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. *Physiol Rev* 79: 387-423, 1999.

- 71. De Micheli AG, Forster H, Duncan RC and Epstein M. A quantitative assessment of renal blood flow autoregulation in experimental diabetes. *Nephron* 68: 245-251, 1994.
- 72. DeFily DV and Chilian WM. Coronary microcirculation: autoregulation and metabolic control. *Basic Res Cardiol* 90: 112-118, 1995.
- 73. Deng A, Miracle CM, Suarez JM, Lortie M, Satriano J, Thomson SC, Munger KA and Blantz RC. Oxygen consumption in the kidney: effects of nitric oxide synthase isoforms and angiotensin II. *Kidney Int* 68: 723-730, 2005.
- 74. Denton KM, Anderson WP and Korner PI. Renal blood flow and glomerular filtration rate in renal wrap hypertension in rabbits. *J Hypertens* 1: 351-355, 1983.
- 75. Denton KM, Shweta A and Anderson WP. Preglomerular and postglomerular resistance responses to different levels of sympathetic activation by hypoxia. *J Am Soc Nephrol* 13: 27-34, 2002.
- 76. DiBona GF. Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 289: R633-R641, 2005.
- 77. DiBona GF and Sawin LL. Renal hemodynamic effects of activation of specific renal sympathetic nerve fiber groups. *Am J Physiol* 276: R539-R549, 1999.
- 78. Dickenmann M, Oettl T and Mihatsch MJ. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. *Am J Kidney Dis* 51: 491-503, 2008.
- 79. DiResta GR, Kiel JW, Riedel GL, Kaplan P and Shepherd AP. Hybrid blood flow probe for simultaneous H2 clearance and laser- Doppler velocimetry. *Am J Physiol* 253: G573-81, 1987.
- 80. Dollery CT, Hill DW, Mailer CM and Ramalpho PS. High oxygen pressure and the retinal blood-vessels. *Lancet* 2: 291-292, 1964.
- 81. Drenjancevic-Peric I, Frisbee JC and Lombard JH. Skeletal muscle arteriolar reactivity in SS.BN13 consomic rats and Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 41: 1012-1015, 2003.
- 82. Drenjancevic-Peric I, Greene AS, Kunert MP and Lombard JH. Arteriolar responses to vasodilator stimuli and elevated P(O2) in renin congenic and Dahl salt-sensitive rats. *Microcirculation* 11: 669-677, 2004.
- 83. Eckardt KU, Rosenberger C, Jurgensen JS and Wiesener MS. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease. *Blood Purif* 21: 253-257, 2003.
- 84. Edwards RM. Segmental effects of norepinephrine and angiotensin II on isolated renal microvessels. *Am J Physiol* 244: F526-34, 1983.

- 85. Eichinger MR, Resta JM and Walker BR. Myogenic contribution to agonist-induced renal vasoconstriction during normoxia and hypoxia. *Am J Physiol* 272: H1945-51, 1997.
- 86. Elton TS, Oparil S, Taylor GR, Hicks PH, Yang RH, Jin H and Chen YF. Normobaric hypoxia stimulates endothelin-1 gene expression in the rat. *Am J Physiol* 263: R1260-4, 1992.
- 87. Endlich K, Muller C, Barthelmebs M and Helwig JJ. Role of shear stress in nitric oxide-dependent modulation of renal angiotensin II vasoconstriction. *Br J Pharmacol* 127: 1929-1935, 1999.
- 88. Eppel GA, Bergstrom G, Anderson WP and Evans RG. Autoregulation of renal medullary blood flow in rabbits. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284: R233-R244, 2003.
- 89. Faber JE and Meininger GA. Selective interaction of alpha-adrenoceptors with myogenic regulation of microvascular smooth muscle. *Am J Physiol* 259: H1126-H1133, 1990.
- Feelisch M, Fernandez BO, Bryan NS, Garcia-Saura MF, Bauer S, Whitlock DR, Ford PC, Janero DR, Rodriguez J and Ashrafian H. Tissue processing of nitrite in hypoxia: An intricate interplay of nitric oxidegenerating and -scavenging systems. *J Biol Chem* 283: 33927-33934, 2008.
- 91. Feigl EO. Coronary autoregulation. J Hypertens Suppl 7: S55-S58, 1989.
- 92. Finke R, Gross R, Hackenthal E, Huber J and Kirchheim HR. Threshold pressure for the pressuredependent renin release in the autoregulating kidney of conscious dogs. *Pflugers Arch* 399: 102-110, 1983.
- 93. Fleming I and Busse R. NO: the primary EDRF. J Mol Cell Cardiol 31: 5-14, 1999.
- 94. Fleming I and Busse R. Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284: R1-R12, 2003.
- 95. Flemming B, Arenz N, Seeliger E, Wronski T, Steer K and Persson PB. Time-dependent autoregulation of renal blood flow in conscious rats. *J Am Soc Nephrol* 12: 2253-2262, 2001.
- 96. Flemming B, Honig A, Potzschke B, Rauhut U, Roloff D, Roth W and Schulze C. [Influence of long term hypoxic perfusion of the carotid sinus of anesthesized cats on renal excretion of sodium and water]. *Acta Biol Med Ger* 27: 723-728, 1971.
- 97. Flemming B, Seeliger E, Wronski T, Steer K, Arenz N and Persson PB. Oxygen and renal hemodynamics in the conscious rat. *J Am Soc Nephrol* 11: 18-24, 2000.
- 98. Fletcher EC. Invited review: Physiological consequences of intermittent hypoxia: systemic blood pressure. *J Appl Physiol* 90: 1600-1605, 2001.
- 99. Forbes JM, Jandeleit-Dahm K, Allen TJ, Hewitson TD, Becker GJ and Jones CL. Endothelin and endothelin A/B receptors are increased after ischaemic acute renal failure. *Exp Nephrol* 9: 309-316, 2001.

- 100. Franchini KG and Cowley AW, Jr. Renal cortical and medullary blood flow responses during water restriction: role of vasopressin. *Am J Physiol* 270: R1257-R1264, 1996.
- 101. Frisbee JC. Regulation of in situ skeletal muscle arteriolar tone: interactions between two parameters. *Microcirculation* 9: 443-462, 2002.
- 102. Frisbee JC, Falck JR and Lombard JH. Contribution of cytochrome P-450 omega-hydroxylase to altered arteriolar reactivity with high-salt diet and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278: H1517-H1526, 2000.
- 103. Frisbee JC, Krishna UM, Falck JR and Lombard JH. Role of prostanoids and 20-HETE in mediating oxygen-induced constriction of skeletal muscle resistance arteries. *Microvasc Res* 62: 271-283, 2001.
- 104. Frisbee JC and Lombard JH. Elevated oxygen tension inhibits flow-induced dilation of skeletal muscle arterioles. *Microvasc Res* 58: 99-107, 1999.
- 105. Frisbee JC and Lombard JH. Increased intravascular pressure does not enhance skeletal muscle arteriolar constriction to oxygen or angiotensin II. *Microvasc Res* 59: 176-180, 2000.
- 106. Frisbee JC, Maier KG, Falck JR, Roman RJ and Lombard JH. Integration of hypoxic dilation signaling pathways for skeletal muscle resistance arteries. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283: R309-R319, 2002.
- 107. Frisbee JC, Roman RJ, Falck JR, Krishna UM and Lombard JH. 20-HETE contributes to myogenic activation of skeletal muscle resistance arteries in Brown Norway and Sprague-Dawley rats. *Microcirculation* 8: 45-55, 2001.
- Frisbee JC, Roman RJ, Falck JR, Linderman JR and Lombard JH. Impairment of flow-induced dilation of skeletal muscle arterioles with elevated oxygen in normotensive and hypertensive rats. *Microvasc Res* 60: 37-48, 2000.
- 109. Frisbee JC, Roman RJ, Murali KU, Falck JR and Lombard JH. Altered mechanisms underlying hypoxic dilation of skeletal muscle resistance arteries of hypertensive versus normotensive Dahl rats. *Microcirculation* 8: 115-127, 2001.
- 110. Frisbee JC, Sylvester FA and Lombard JH. High-salt diet impairs hypoxia-induced cAMP production and hyperpolarization in rat skeletal muscle arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281: H1808-H1815, 2001.
- 111. Fukuda Y, Sato A, Suzuki A and Trzebski A. Autonomic nerve and cardiovascular responses to changing blood oxygen and carbon dioxide levels in the rat. *J Auton Nerv Syst* 28: 61-74, 1989.
- 112. Furchgott RF. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. Circ Res 53: 557-573, 1983.
- 113. Furchgott RF. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci Rep* 19: 235-251, 1999.

- 114. Furchgott RF and Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 3: 2007-2018, 1989.
- 115. Furchgott RF and Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288: 373-376, 1980.
- Gabbai FB. Effects of nitric oxide synthase blockers on renal function. *Nephrol Dial Transplant* 16 Suppl 1: 10-13, 2001.
- 117. Gauthier-Rein KM, Bizub DM, Lombard JH and Rusch NJ. Hypoxia-induced hyperpolarization is not associated with vasodilation of bovine coronary resistance arteries. *Am J Physiol* 272: H1462-9, 1997.
- 118. Gebremedhin D, Lange AR, Lowry TF, Taheri MR, Birks EK, Hudetz AG, Narayanan J, Falck JR, Okamoto H, Roman RJ, Nithipatikom K, Campbell WB and Harder DR. Production of 20-HETE and its role in autoregulation of cerebral blood flow. *Circ Res* 87: 60-65, 2000.
- 119. Gebremedhin D, Yamaura K and Harder DR. Role of 20-HETE in the hypoxia-induced activation of Ca2+activated K+ channel currents in rat cerebral arterial muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294: H107-H120, 2008.
- 120. Gess B, Schricker K, Pfeifer M and Kurtz A. Acute hypoxia upregulates NOS gene expression in rats. *Am J Physiol* 273: R905-10, 1997.
- 121. Gladwin MT. Hemoglobin as a nitrite reductase regulating red cell-dependent hypoxic vasodilation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 32: 363-366, 2005.
- 122. Goldfarb M, Rosenberger C, Abassi Z, Shina A, Zilbersat F, Eckardt KU, Rosen S and Heyman SN. Acuteon-chronic renal failure in the rat: functional compensation and hypoxia tolerance. *Am J Nephrol* 26: 22-33, 2006.
- 123. Goligorsky MS, Brodsky SV and Noiri E. Nitric oxide in acute renal failure: NOS versus NOS. *Kidney Int* 61: 855-861, 2002.
- 124. Grande PO, Borgstrom P and Mellander S. On the nature of basal vascular tone in cat skeletal muscle and its dependence on transmural pressure stimuli. *Acta Physiol Scand* 107: 365-376, 1979.
- 125. Green LR, Bennet L, Robson S and Hanson MA. The role of carotid chemoreceptors in the effects of hypoxia on renal blood flow in the late gestation sheep fetus. *Exp Physiol* 82: 183-192, 1997.
- 126. Griffin KA, Hacioglu R, Abu-Amarah I, Loutzenhiser R, Williamson GA and Bidani AK. Effects of calcium channel blockers on "dynamic" and "steady-state step" renal autoregulation. *Am J Physiol Renal Physiol* 286: F1136-F1143, 2004.
- 127. Grisk O, Exner J, Schmidt M and Honig A. Effects of acute hypoxia and hyperoxia on ventilation in spontaneously hypertensive and normotensive rat. *J Auton Nerv Syst* 57: 177-180, 1996.

- 128. Gross R, Kirchheim H and Brandstetter K. Basal vascular tone in the kidney. Evaluation from the static pressure-flow relationship under normal autoregulation and at maximal dilation in the dog. *Circ Res* 38: 525-531, 1976.
- 129. Gross V, Kurth TM, Skelton MM, Mattson DL and Cowley AW, Jr. Effects of daily sodium intake and ANG II on cortical and medullary renal blood flow in conscious rats. *Am J Physiol* 274: R1317-23, 1998.
- 130. Haase VH. The VHL/HIF oxygen-sensing pathway and its relevance to kidney disease. *Kidney Int* 69: 1302-1307, 2006.
- 131. Haberle DA. Hemodynamic interactions between intrinsic blood flow control mechanisms in the rat kidney. *Ren Physiol Biochem* 11: 289-315, 1988.
- 132. Haberle DA, Konigbauer B, Kawabata M and Ushiogi Y. Renal blood flow control by tubuloglomerular feedback (TGF) in normal and spontaneously hypertensive rats--a role for dopamine and adenosine. *Klin Wochenschr* 69: 587-596, 1991.
- 133. Habermann G and Huckstorf C. Cardiovascular and renal effects of systemic hypoxia in chronically instrumented conscious WKY and SHR rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 105 Suppl 2: 26-28, 1997.
- 134. Hacioglu R, Williamson GA, Abu-Amarah I, Griffin KA and Bidani AK. Characterization of dynamics in renal autoregulation using volterra models. *IEEE Trans Biomed Eng* 53: 2166-2176, 2006.
- 135. Harder DR, Narayanan J, Birks EK, Liard JF, Imig JD, Lombard JH, Lange AR and Roman RJ. Identification of a putative microvascular oxygen sensor. *Circ Res* 79: 54-61, 1996.
- 136. Hashimoto S, Huang Y, Briggs J and Schnermann J. Reduced autoregulatory effectiveness in adenosine 1 receptor-deficient mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 290: F888-F891, 2006.
- 137. Hashimoto Y, Ideura T, Yoshimura A and Koshikawa S. Autoregulation of renal blood flow in streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 38: 1109-1113, 1989.
- 138. Hayashi K, Epstein M and Saruta T. Altered myogenic responsiveness of the renal microvasculature in experimental hypertension. *J Hypertens* 14: 1387-1401, 1996.
- 139. Hennington BS, Zhang H, Miller MT, Granger JP and Reckelhoff JF. Angiotensin II stimulates synthesis of endothelial nitric oxide synthase. *Hypertension* 31: 283-288, 1998.
- 140. Henrion D. Pressure and flow-dependent tone in resistance arteries. Role of myogenic tone. Arch Mal Coeur Vaiss 98: 913-921, 2005.
- 141. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P and Rosen S. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 40: 632-642, 1991.

- 142. Heyman SN, Fuchs S, Jaffe R, Shina A, Ellezian L, Brezis M and Rosen S. Renal microcirculation and tissue damage during acute ureteral obstruction in the rat: effect of saline infusion, indomethacin and radiocontrast. *Kidney Int* 51: 653-663, 1997.
- Heyman SN, Rosen S, Darmon D, Goldfarb M, Bitz H, Shina A and Brezis M. Endotoxin-induced renal failure. II. A role for tubular hypoxic damage. *Exp Nephrol* 8: 275-282, 2000.
- 144. Heyman SN, Rosen S, Fuchs S, Epstein FH and Brezis M. Myoglobinuric acute renal failure in the rat: a role for medullary hypoperfusion, hypoxia, and tubular obstruction. *J Am Soc Nephrol* 7: 1066-1074, 1996.
- 145. Heyman SN, Rosen S and Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 288-296, 2008.
- 146. Hill P, Shukla D, Tran MG, Aragones J, Cook HT, Carmeliet P and Maxwell PH. Inhibition of hypoxia inducible factor hydroxylases protects against renal ischemia-reperfusion injury. J Am Soc Nephrol 19: 39-46, 2008.
- 147. Hirakawa H, Nakamura T and Hayashida Y. Effect of carbon dioxide on autonomic cardiovascular responses to systemic hypoxia in conscious rats. *Am J Physiol* 273: R747-54, 1997.
- 148. Hjelmqvist H, Keil R, Mathai M, Hubschle T and Gerstberger R. Vasodilation and glomerular binding of adrenomedullin in rabbit kidney are not CGRP receptor mediated. *Am J Physiol* 273: R716-24, 1997.
- 149. Hoff U, Lukitsch I, Chaykovska L, Schmidt C, Manthati VL, Fuller FT, Schneider W, Gollasch M, Müller DN, Luft FC, Falck JR, Dragun D and Schunck WH. Inhibition of 20-HETE synthesis and action protects from renal ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int* 79(1):57-65 2011.
- 150. Holm L, Morsing P, Casellas D and Persson AE. Resetting of the pressure range for blood flow autoregulation in the rat kidney. *Acta Physiol Scand* 138: 395-401, 1990.
- 151. Holstein-Rathlou NH, Wagner AJ and Marsh DJ. Tubuloglomerular feedback dynamics and renal blood flow autoregulation in rats. *Am J Physiol* 260: F53-68, 1991.
- 152. Honig A, Flemming B, Rauhut U, Roloff D, Boge R, Matthiess P and Walther J. [The function of innervated kidneys during stimulation of the carotid chemoreceptors under constant renal perfusion pressure]. *Acta Biol Med Ger* 34: 1025-1036, 1975.
- 153. Hoogerwerf N, van der Linden PJ and Sipkema P. Effects of oxygen and flow on the diameter of the femoral artery of the rabbit. *Blood Vessels* 26: 360-367, 1989.
- 154. Idee JM, Beaufils H and Bonnemain B. Iodinated contrast media-induced nephropathy: pathophysiology, clinical aspects and prevention. *Fundam Clin Pharmacol* 8: 193-206, 1994.
- 155. Imig JD, Falck JR and Inscho EW. Contribution of cytochrome P450 epoxygenase and hydroxylase pathways to afferent arteriolar autoregulatory responsiveness. *Br J Pharmacol* 127: 1399-1405, 1999.

- 156. Imig JD, Zou AP, Ortiz de Montellano PR, Sui Z and Roman RJ. Cytochrome P-450 inhibitors alter afferent arteriolar responses to elevations in pressure. *Am J Physiol* 266: H1879-85, 1994.
- 157. Inscho EW, Cook AK and Navar LG. Pressure-mediated vasoconstriction of juxtamedullary afferent arterioles involves P2-purinoceptor activation. *Am J Physiol* 271: F1077-85, 1996.
- 158. Ito S. Characteristics of isolated perfused juxtaglomerular apparatus. Kidney Int Suppl 67: S46-S48, 1998.
- 159. Jacobson I, Harper AM and Mcdowall DG. The effects of oxygen AT 1 and 2 Atmospheres on the blood flow and oxygen uptake of the cerebral cortex . *Surg Gynecol Obstet* 119: 737-742, 1964.
- 160. Janssen BJ, Lukoshkova EV and Head GA. Sympathetic modulation of renal blood flow by rilmenidine and captopril: central vs. peripheral effects. *Am J Physiol Renal Physiol* 282: F113-F123, 2002.
- 161. Jernigan NL and Drummond HA. Vascular ENaC proteins are required for renal myogenic constriction. *Am J Physiol Renal Physiol* 289: F891-F901, 2005.
- 162. Jin M, Wilhelm MJ, Lang RE, Unger T, Lindpaintner K and Ganten D. Endogenous tissue reninangiotensin systems. From molecular biology to therapy. *Am J Med* 84: 28-36, 1988.
- 163. Johannes T, Mik EG and Ince C. Nonresuscitated endotoxemia induces microcirculatory hypoxic areas in the renal cortex in the rat. *Shock* 31: 97-103, 2009.
- 164. Juillard L, Lerman LO, Kruger DG, Haas JA, Rucker BC, Polzin JA, Riederer SJ and Romero JC. Blood oxygen level-dependent measurement of acute intra-renal ischemia. *Kidney Int* 65: 944-950, 2004.
- 165. Just A. Mechanisms of renal blood flow autoregulation: dynamics and contributions. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292: R1-17, 2007.
- 166. Just A and Arendshorst WJ. Dynamics and contribution of mechanisms mediating renal blood flow autoregulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* .: 285(3):R619-31 2003.
- 167. Just A and Arendshorst WJ. Nitric oxide blunts myogenic autoregulation in rat renal but not skeletal muscle circulation via tubuloglomerular feedback. *J Physiol* 569: 959-974, 2005.
- 168. Just A and Arendshorst WJ. A novel mechanism of renal blood flow autoregulation and the autoregulatory role of A1 adenosine receptors in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 293: F1489-F1500, 2007.
- 169. Just A, Ehmke H, Toktomambetova L and Kirchheim HR. Dynamic characteristics and underlying mechanisms of renal blood flow autoregulation in the conscious dog. *Am J Physiol Renal Physiol* 280: F1062-F1071, 2001.
- 170. Just A, Wittmann U, Ehmke H and Kirchheim HR. Autoregulation of renal blood flow in the conscious dog and the contribution of the tubuloglomerular feedback. *J Physiol (Lond)* 506: 275-290, 1998.

- 171. Justesen BL, Mistry P, Chaturvedi N, Thom SA, Witt N, Kohler D, Hughes AD and Sjolie AK. Retinal arterioles have impaired reactivity to hyperoxia in type 1 diabetes. *Acta Ophthalmol* 2009.
- 172. Kaskel FJ, Deverajan P, Birzgalis A and Moore LC. Inhibition of myogenic autoregulation in cyclosporine nephrotoxicity in the rat. *Ren Physiol Biochem* 12: 250-259, 1989.
- 173. Kelestimur H, Leach RM, Ward JP and Forsling ML. Vasopressin and oxytocin release during prolonged environmental hypoxia in the rat. *Thorax* 52: 84-88, 1997.
- 174. Kirchheim H, Ehmke H and Persson P. Sympathetic modulation of renal hemodynamics, renin release and sodium excretion. *Klin Wochenschr* 67: 858-864, 1989.
- 175. Kirchheim HR, Finke R, Hackenthal E, Lowe W and Persson P. Baroreflex sympathetic activation increases threshold pressure for the pressure-dependent renin release in conscious dogs. *Pflugers Arch* 405: 127-135, 1985.
- 176. Koivisto A, Pittner J, Froelich M and Persson AE. Oxygen-dependent inhibition of respiration in isolated renal tubules by nitric oxide. *Kidney Int* 55: 2368-2375, 1999.
- 177. Komers R and Anderson S. Paradoxes of nitric oxide in the diabetic kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 284: F1121-F1137, 2003.
- 178. Komlosi P, Fintha A and Bell PD. Current mechanisms of macula densa cell signalling. *Acta Physiol Scand* 181: 463-469, 2004.
- 179. Komlosi P, Fintha A and Bell PD. Unraveling the relationship between macula densa cell volume and luminal solute concentration/osmolality. *Kidney Int* 70: 865-871, 2006.
- 180. Kompanowska-Jezierska E and Kuczeriszka M. Cytochrome P-450 metabolites in renal circulation and excretion--interaction with the nitric oxide (NO) system. *J Physiol Pharmacol* 59 Suppl 9: 137-149, 2008.
- 181. Kramp RA, Genard J, Fourmanoir P, Caron N, Laekeman G and Herman A. Renal hemodynamics and blood flow autoregulation during acute cyclooxygenase inhibition in male rats. *Am J Physiol* 268: F468-F479, 1995.
- Kuczeriszka M, Badzynska B and Kompanowska-Jezierska E. Cytochrome P-450 monooxygenases in control of renal haemodynamics and arterial pressure in anaesthetized rats. *J Physiol Pharmacol* 57 Suppl 11: 179-185, 2006.
- 183. Kunert MP, Friesma J, Falck JR and Lombard JH. CYP450 4A inhibition attenuates O2 induced arteriolar constriction in chronic but not acute Goldblatt hypertension. *Microvasc Res* 78: 442-446, 2009.
- 184. Kunert MP, Roman RJ, Alonso-Galicia M, Falck JR and Lombard JH. Cytochrome P-450 omegahydroxylase: a potential O(2) sensor in rat arterioles and skeletal muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: H1840-H1845, 2001.

- 185. Kwon O, Hong SM and Ramesh G. Diminished NO generation by injured endothelium and loss of macula densa nNOS may contribute to sustained acute kidney injury after ischemia/reperfusion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008.
- 186. Lagneaux D, Lecomte J and Remacle R. [Effects of ventilatory hyperoxia in the rat]. *C R Seances Soc Biol Fil* 176: 99-103, 1982.
- 187. Lameire N, Van Biesen W and Vanholder R. Acute renal failure. Lancet 365: 417-430, 2005.
- 188. Lameire NH and Vanholder R. Pathophysiology of ischaemic acute renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 18: 21-36, 2004.
- 189. LaNoue JL, Jr., Turnage RH, Kadesky KM, Guice KS, Oldham KT and Myers SI. The effect of intestinal reperfusion on renal function and perfusion. *J Surg Res* 64: 19-25, 1996.
- 190. Le Dorze M, Legrand M, Payen D and Ince C. The role of the microcirculation in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 15: 503-508, 2009.
- 191. Legrand M, Mik EG, Johannes T, Payen D and Ince C. Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. *Mol Med* 14: 502-516, 2008.
- 192. Leonard BL, Malpas SC, Denton KM, Madden AC and Evans RG. Differential control of intrarenal blood flow during reflex increases in sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280: R62-R68, 2001.
- 193. Leong CL, Anderson WP, O'connor PM and Evans RG. Evidence that renal arterial-venous oxygen shunting contributes to dynamic regulation of renal oxygenation. *Am J Physiol Renal Physiol* .: 2007.
- 194. Levin ER. Endothelins as cardiovascular peptides. Am J Nephrol 16: 246-251, 1996.
- 195. Lioy F, Blinkhorn MT and Garneau C. Regional hemodynamic effects of changes in PaCO2 in the vagotomized, sino-aortic de-afferented rat. *J Auton Nerv Syst* 12: 301-313, 1985.
- 196. Lioy F, Malliani A, Pagani M, Recordati G and Schwartz PJ. Reflex hemodynamic responses initiated from the thoracic aorta. *Circ Res* 40: 78-84, 1974.
- 197. Liss P, Hansell P, Carlsson PO, Fasching A and Palm F. Iodinated contrast media decrease renomedullary blood flow. A possible cause of contrast media-induced nephropathy. *Adv Exp Med Biol* 645: 213-218, 2009.
- 198. Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR and Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 49: 1268-1275, 1996.
- 199. Liu Y, Harder DR and Lombard JH. Interaction of myogenic mechanisms and hypoxic dilation in rat middle cerebral arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283: H2276-H2281, 2002.

- 200. Loichot C, Krieger JP, de Jong W, Helwig JJ, Nisato D, Imbs JL and Barthelmebs M. Shear stress modulates vasopressin-induced renal vasoconstriction in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 366: 555-561, 2002.
- 201. Lombard JH, Frisbee JC, Roman RJ and Falck JR. Evaluation of cytochrome P450-4A omega-hydroxylase and 20-hydroxyeicosatetraenoic acid as an O2 sensing mechanism in the microcirculation. *Methods Enzymol* 381: 140-165, 2004.
- 202. Lombard JH, Hess ME and Stekiel WJ. Enhanced response of arterioles to oxygen during development of hypertension in SHR. *Am J Physiol* 250: H761-4, 1986.
- 203. Lombard JH, Kunert MP, Roman RJ, Falck JR, Harder DR and Jackson WF. Cytochrome P-450 hydroxylase sense O2 in hamster muscle, but not cheek pouch epithelium, microcirculation. *Am J Physiol* 276: H503-H508, 1999.
- 204. Loutzenhiser R, Griffin K, Williamson G and Bidani A. Renal autoregulation: new perspectives regarding the protective and regulatory roles of the underlying mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290: R1153-R1167, 2006.
- 205. Loutzenhiser RD and Parker MJ. Hypoxia inhibits myogenic reactivity of renal afferent arterioles by activating ATP-sensitive K+ channels. *Circ Res* 1994 May; 74: 5): 861-9, 1994.
- 206. Maier KG and Roman RJ. Cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the control of renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10: 81-87, 2001.
- 207. Majid DS and Navar LG. Suppression of blood flow autoregulation plateau during nitric oxide blockade in canine kidney. *Am J Physiol* 262: F40-6, 1992.
- 208. Mak S, Egri Z, Tanna G, Colman R and Newton GE. Vitamin C prevents hyperoxia-mediated vasoconstriction and impairment of endothelium-dependent vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: H2414-H2421, 2002.
- 209. Marriott JF and Marshall JM. Differential effects of hypoxia upon contractions evoked by potassium and noradrenaline in rabbit arteries in vitro. *J Physiol* 422: 1-13, 1990.
- 210. Marshall JM. Adenosine and muscle vasodilatation in acute systemic hypoxia. *Acta Physiol Scand* 168: 561-573, 2000.
- 211. Marvar PJ, Falck JR and Boegehold MA. High dietary salt reduces the contribution of 20-HETE to arteriolar oxygen responsiveness in skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H1507-H1515, 2007.
- 212. Mason J, Takabatake T, Olbricht C and Thurau K. The early phase of experimental acute renal failure. III. Tubologlomerular feedback. *Pflugers Arch* 373: 69-76, 1978.

- 213. Mattson DL, Lu S, Roman RJ and Cowley AW, Jr. Relationship between renal perfusion pressure and blood flow in different regions of the kidney. *Am J Physiol* 264: R578-83, 1993.
- 214. McBride TI, Vance JP and Ledingham IM. Changes in myocardial blood flow and oxygen consumption during exposure to hyperbaric oxygen. *Br Heart J* 31: 392, 1969.
- 215. McCullough PA. Acute kidney injury with iodinated contrast. Crit Care Med 36: S204-S211, 2008.
- 216. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. J Am Coll Cardiol 51: 1419-1428, 2008.
- 217. McGiff JC and Quilley J. 20-HETE and the kidney: resolution of old problems and new beginnings. *Am J Physiol* 277: R607-23, 1999.
- 218. Mian R and Marshall JM. Responses observed in individual arterioles and venules of rat skeletal muscle during systemic hypoxia. *J Physiol (Lond)* 436: 485-497, 1991.
- 219. Michelakis ED, Hampl V, Nsair A, Wu X, Harry G, Haromy A, Gurtu R and Archer SL. Diversity in mitochondrial function explains differences in vascular oxygen sensing. *Circ Res* 90: 1307-1315, 2002.
- 220. Miki T and Seino S. Roles of KATP channels as metabolic sensors in acute metabolic changes. *J Mol Cell Cardiol* 38: 917-925, 2005.
- 221. Millatt LJ, Abdel-Rahman EM and Siragy HM. Angiotensin II and nitric oxide: a question of balance. *Regul Pept* 81: 1-10, 1999.
- 222. Milsom AB, Patel NS, Mazzon E, Tripatara P, Storey A, Mota-Filipe H, Sepodes B, Webb AJ, Cuzzocrea S, Hobbs AJ, Thiemermann C and Ahluwalia A. Role for endothelial nitric oxide synthase in nitrite-induced protection against renal ischemia-reperfusion injury in mice. *Nitric Oxide* 22(2):141-8 2010.
- 223. Mimura Y. [Phosphaturic effect of PTH during hypoxia and hypocapnia in rats]. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 71: 637-646, 1995.
- 224. Miyata N and Roman RJ. Role of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid (20-HETE) in vascular system. J Smooth Muscle Res 41: 175-193, 2005.
- 225. Modlinger PS, Wilcox CS and Aslam S. Nitric oxide, oxidative stress, and progression of chronic renal failure. *Semin Nephrol* 24: 354-365, 2004.
- 226. Mohaupt M and Kramer HJ. Acute ischemic renal failure: review of experimental studies on pathophysiology and potential protective interventions. *Ren Fail* 11: 177-185, 1989.
- 227. Moore LC, Rich A and Casellas D. Ascending myogenic autoregulation: interactions between tubuloglomerular feedback and myogenic mechanisms. *Bull Math Biol* 56: 391-410, 1994.

- 228. Moosavi SM and Johns EJ. Effect of renal perfusion pressure on renal function, renin release and renin and angiotensinogen gene expression in rats. *J Physiol (Lond)* 520 Pt 1: 261-269, 1999.
- 229. Myers SI, Turnage RH, Hernandez R, Castenada A and Valentine RJ. Autoregulaion of renal and splanchnic blood flow following infra- renal aortic claming is mediated by nitric oxide and vasodilator prostanoids. *J Cardivasc Surg* 37: 97-103, 1996.
- 230. Myers SI, Wang L, Liu F and Bartula LL. Suprarenal aortic clamping and reperfusion decreases medullary and cortical blood flow by decreased endogenous renal nitric oxide and PGE2 synthesis. *J Vasc Surg* 42: 524-531, 2005.
- 231. Myers SI, Wang L, Liu F and Bartula LL. Oxygen-radical regulation of renal blood flow following suprarenal aortic clamping. *J Vasc Surg* 43: 577-586, 2006.
- 232. Nafz B, Stegemann J, Bestle MH, Richter N, Seeliger E, Schimke I, Reinhardt HW and Persson PB. Antihypertensive effect of 0.1-Hz blood pressure oscillations to the kidney. *Circulation 2000 Feb* 8;101(5):553-7 101: 553-557, 2000.
- 233. Naguib RE, Contant C and Cupples WA. Atrial natriuretic factor, angiotensin II, and the slow component of renal autoregulation. *Can J Physiol Pharmacol* 72: 1132-1137, 1994.
- 234. Nakanishi T, Ishigami Y, Otaki Y, Izumi M, Hiraoka K, Inoue T and Takamitsu Y. Impairment of vascular responses to reactive hyperemia and nitric oxide in chronic renal failure. *Nephron* 92: 529-535, 2002.
- 235. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 17: 17-25, 2006.
- 236. Nangaku M and Eckardt KU. Hypoxia and the HIF system in kidney disease. J Mol Med 85: 1325-1330, 2007.
- 237. Navar LG, Bell PD and Burke TJ. Role of a macula densa feedback mechanism as a mediator of renal autoregulation. *Kidney Int Suppl* 12: S157-S164, 1982.
- 238. Navar LG, Guyton AC and Langston JB. Effect of alterations in plasma osmolality on renal blood flow autoregulation. *Am J Physiol* 211: 1387-1392, 1966.
- 239. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Imig JD, Cervenka L and Mitchell KD. Renal responses to AT1 receptor blockade. *Am J Hypertens* 13: 45S-54S, 2000.
- 240. Navar LG, Inscho EW, Majid SA, Imig JD, Harrison-Bernard LM and Mitchell KD. Paracrine regulation of the renal microcirculation. *Physiol Rev* 76: 425-536, 1996.
- 241. Nelson PJ and Cantley L. GSK3{beta} Plays Dirty in Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol* 21: 199-200, 2010.

- 242. Neylon M, Marshall JM and Johns EJ. The effects of systemic hypoxia on renal function in the anaesthetized rat. *J Physiol* 487: 497-511, 1995.
- 243. Neylon M, Marshall JM and Johns EJ. The role of the renin-angiotensin system in the renal response to moderate hypoxia in the rat. *J Physiol (Lond)* 491: 479-488, 1996.
- 244. Nilakantan V, Maenpaa C, Jia G, Roman RJ and Park F. 20-HETE-mediated cytotoxicity and apoptosis in ischemic kidney epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 294: F562-F570, 2008.
- 245. Nilius B. Transient receptor potential (TRP) cation channels: rewarding unique proteins. *Bull Mem Acad R Med Belg* 162: 244-253, 2007.
- 246. Nir A, Clavell AL, Heublein D, Aarhus LL and Burnett JC, Jr. Acute hypoxia and endogenous renal endothelin. *J Am Soc Nephrol* 4: 1920-1924, 1994.
- 247. Nishiyama A, Miyatake A, Aki Y, Fukui T, Rahman M, Kimura S and Abe Y. Adenosine A(1) receptor antagonist KW-3902 prevents hypoxia- induced renal vasoconstriction. *J Pharmacol Exp Ther* 291: 988-993, 1999.
- 248. Nishiyama A, Seth DM and Navar LG. Renal interstitial fluid angiotensin I and angiotensin II concentrations during local angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Am Soc Nephrol* 13: 2207-2212, 2002.
- 249. Norman JN, Shearer JR, Napper AJ, Robertson IM and Smith G. Action of oxygen on the renal circulation. *Am J Physiol* 227: 740-744, 1974.
- 250. Norman JT and Fine LG. Intrarenal oxygenation in chronic renal failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 33: 989-996, 2006.
- 251. O'Connor PM. Renal oxygen delivery: matching delivery to metabolic demand. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 33: 961-967, 2006.
- 252. O'Connor PM, Kett MM, Anderson WP and Evans RG. Renal Medullary Tissue Oxygenation is Dependant on both Cortical and Medullary Blood Flow. *Am J Physiol Renal Physiol* .: 290(3):F688-94 2006.
- 253. Oberg PA, Tenland T and Nilsson GE. Laser-Doppler flowmetry--a non-invasive and continuous method for blood flow evaluation in microvascular studies. *Acta Med Scand Suppl* 687: 17-24, 1984.
- 254. Olsen NV. Effect of hypoxaemia on water and sodium homeostatic hormones and renal function. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 107: 165-170, 1995.
- 255. Olson KR, Dombkowski RA, Russell MJ, Doellman MM, Head SK, Whitfield NL and Madden JA. Hydrogen sulfide as an oxygen sensor/transducer in vertebrate hypoxic vasoconstriction and hypoxic vasodilation. *J Exp Biol* 209: 4011-4023, 2006.

- 256. Olson KR and Whitfield NL. Hydrogen sulfide and oxygen sensing in the cardiovascular system. *Antioxid Redox Signal* 12: 1219-1234, 2010.
- 257. Osborn JL, Francisco LL and DiBona GF. Effect of renal nerve stimulation on renal blood flow autoregulation and antinatriuresis during reductions in renal perfusion pressure. *Proc Soc Exp Biol Med* 168: 77-81, 1981.
- 258. Osswald H, Muhlbauer B and Vallon V. Adenosine and tubuloglomerular feedback. *Blood Purif* 15: 243-252, 1997.
- 259. Osswald H, Vallon V and Muhlbauer B. Role of adenosine in tubuloglomerular feedback and acute renal failure. *J Auton Pharmacol* 16: 377-380, 1996.
- 260. Ou LC, Chen J, Fiore E, Leiter JC, Brinck-Johnsen T, Birchard GF, Clemons G and Smith RP. Ventilatory and hematopoietic responses to chronic hypoxia in two rat strains. *J Appl Physiol* 72: 2354-2363, 1992.
- 261. Palacios-Callender M, Hollis V, Mitchison M, Frakich N, Unitt D and Moncada S. Cytochrome c oxidase regulates endogenous nitric oxide availability in respiring cells: a possible explanation for hypoxic vasodilation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 18508-18513, 2007.
- 262. Palm F, Ortsater H, Hansell P, Liss P and Carlsson PO. Differentiating between effects of streptozotocin per se and subsequent hyperglycemia on renal function and metabolism in the streptozotocin-diabetic rat model. *Diabetes Metab Res Rev* 20: 452-459, 2004.
- Palm F, Teerlink T and Hansell P. Nitric oxide and kidney oxygenation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 18: 68-73, 2009.
- 264. Pannu N, Wiebe N and Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. JAMA 295: 2765-2779, 2006.
- 265. Pappenheimer JR. Role of the red blood corpuscles in the regulation of renal blood flow and glomerular filtration rate. *The Physiologist* 8-24, 1956.
- 266. Pappenheimer JR and Kinter WB. Hematocrit ratio of blood within mammalian kidney and its significance for renal hemodynamics. *Am J Physiol* 185: 377-390, 1956.
- 267. Pappenheimer JR and Kinter WB. Unequal distribution of red cells and plasma in renal cortex; significance for renal hemodynamics. *Fed Proc* 14: 110-111, 2000.
- 268. Pasgaard T, Stankevicius E, Jorgensen MM, Ostergaard L, Simonsen U and Frobert O. Hyperoxia reduces basal release of nitric oxide and contracts porcine coronary arteries. *Acta Physiol (Oxf)* 191: 285-296, 2007.
- 269. Patzak A and Persson AE. Angiotensin II-nitric oxide interaction in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 16: 46-51, 2007.

- 270. Patzak A, Steege A, Lai EY, Brinkmann JO, Kupsch E, Spielmann N, Gericke A, Skalweit A, Stegbauer J, Persson PB and Seeliger E. Angiotensin II response in afferent arterioles of mice lacking either the endothelial or neuronal isoform of nitric oxide synthase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294: R429-R437, 2008.
- 271. Paulson OB, Waldemar G, Schmidt JF and Strandgaard S. Cerebral circulation under normal and pathologic conditions. *Am J Cardiol* 63: 2C-5C, 1989.
- 272. Persson P, Ehmke H and Kirchheim H. Influence of the renin-angiotensin system on the autoregulation of renal blood flow and glomerular filtration rate in conscious dogs. *Acta Physiol Scand* 134: 1-7, 1988.
- 273. Persson PB. Contrast-induced nephropathy. Eur Radiol 15 Suppl 4: D65-D69, 2005.
- 274. Persson PB, Ehmke H, Kirchheim HR, Janssen B, Baumann JE, Just A and Nafz B. Autoregulation and non-homeostatic behaviour of renal blood flow in conscious dogs. *J Physiol* 462: 261-273, 1993.
- 275. Pflueger AC, Gross JM and Knox FG. Adenosine-induced renal vasoconstriction in diabetes mellitus rats: role of prostaglandins. *Am J Physiol* 277: R1410-R1417, 1999.
- 276. Pflueger AC, Osswald H and Knox FG. Adenosine-induced renal vasoconstriction in diabetes mellitus rats: role of nitric oxide. *Am J Physiol* 276: F340-6, 1999.
- 277. Phillips SA, Sylvester FA and Frisbee JC. Oxidant stress and constrictor reactivity impair cerebral artery dilation in obese Zucker rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288: R522-R530, 2005.
- 278. Phillis JW. Adenosine and adenine nucleotides as regulators of cerebral blood flow: roles of acidosis, cell swelling, and KATP channels. *Crit Rev Neurobiol* 16: 237-270, 2004.
- 279. Pinard E. [Link between cerebral blood flow and brain metabolism: validity and limits] Notion de couplage debit sanguin-metabolisme du cerveau: validite et limites. *Agressologie* 32: 359-365, 1991.
- 280. Pires SL, Barres C, Sassard J and Julien C. Renal blood flow dynamics and arterial pressure lability in the conscious rat. *Hypertension* 38: 147-152, 2001.
- 281. Pires SL, Barres C, Sassard J and Julien C. [Autoregulation of renal blood flow and blood pressure variability in the conscious rat] Autoregulation du debit sanguin renal et variabilite tensionnelle chez le rat eveille. Arch Mal Coeur Vaiss 94: 818-821, 2001.
- 282. Pohl U. Endothelial cells as part of a vascular oxygen-sensing system: hypoxia-induced release of autacoids. *Experientia* 46: 1175-1179, 1990.
- Pohl U and Busse R. Hypoxia stimulates release of endothelium-derived relaxant factor. *Am J Physiol* 256: H1595-600, 1989.

- 284. Pohl U and De Wit C. A unique role of NO in the control of blood flow. News Physiol Sci 14: 74-80, 1999.
- 285. Pohl U, Herlan K, Huang A and Bassenge E. EDRF-mediated shear-induced dilation opposes myogenic vasoconstriction in small rabbit arteries. *Am J Physiol* 261: H2016-H2023, 1991.
- 286. Prabhakar S, Starnes J, Shi S, Lonis B and Tran R. Diabetic nephropathy is associated with oxidative stress and decreased renal nitric oxide production. *J Am Soc Nephrol* 18: 2945-2952, 2007.
- 287. Prabhakar SS. Role of nitric oxide in diabetic nephropathy. Semin Nephrol 24: 333-344, 2004.
- 288. Prevot A, Huet F, Semama DS, Gouyon JB and Guignard JP. Complementary effects of adenosine and angiotensin II in hypoxemia-induced renal dysfunction in the rabbit. *Life Sci* 71: 779-787, 2002.
- 289. Prosser CG, Davis SR, Farr VC and Lacasse P. Regulation of blood flow in the mammary microvasculature. *J Dairy Sci* 79: 1184-1197, 1996.
- 290. Quayle JM and Standen NB. KATP channels in vascular smooth muscle. Cardiovasc Res 28: 797-804, 1994.
- 291. Rafi JA and Boegehold MA. Microvascular responses to oxygen and muscle contraction in hypertensive Dahl rats. *Int J Microcirc Clin Exp* 13: 83-97, 1993.
- 292. Rahgozar M, Guan Z, Matthias A, Gobe GC and Endre ZH. Angiotensin II facilitates autoregulation in the perfused mouse kidney: An optimized in vitro model for assessment of renal vascular and tubular function. *Nephrology (Carlton)* 9: 288-296, 2004.
- 293. Redfors B, Bragadottir G, Sellgren J, Sward K and Ricksten SE. Acute renal failure is NOT an "acute renal success"-a clinical study on the renal oxygen supply/demand relationship in acute kidney injury. *Crit Care Med* 2010.
- 294. Regner KR, Zuk A, Van Why SK, Shames BD, Ryan RP, Falck JR, Manthati VL, McMullen ME, Ledbetter SR and Roman RJ. Protective effect of 20-HETE analogues in experimental renal ischemia reperfusion injury. *Kidney Int* 75: 511-517, 2009.
- 295. Ren Y, Arima S, Carretero OA and Ito S. Possible role of adenosine in macula densa control of glomerular hemodynamics. *Kidney Int* 61: 169-176, 2002.
- 296. Ritthaler T, Schricker K, Kees F, Kramer B and Kurtz A. Acute hypoxia stimulates renin secretion and renin gene expression in vivo but not in vitro. *Am J Physiol* 272: R1105-11, 1997.
- 297. Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rev* 82: 131-185, 2002.
- 298. Roman RJ and Kaldunski ML. Renal cortical and papillary blood flow in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 11: 657-663, 1988.
- 299. Rose CE, Jr., Ragsdale NV and Carey RM. Role of vasopressin in renal vascular changes with hypoxemia and hypercapnic acidosis in conscious dogs. *Am J Physiol* 259: R690-R702, 1990.
- 300. Rosenberger C, Rosen S and Heyman SN. Renal parenchymal oxygenation and hypoxia adaptation in acute kidney injury. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 33: 980-988, 2006.
- 301. Rothenbach P, Turnage RH, Iglesias J, Riva A, Bartula L and Myers SI. Downstream effects of splanchnic ischemia-reperfusion injury on renal function and eicosanoid release. *J Appl Physiol* 83: 530-536, 1997.
- 302. Rousseau A, Bak Z, Janerot-Sjoberg B and Sjoberg F. Acute hyperoxaemia-induced effects on regional blood flow, oxygen consumption and central circulation in man. *Acta Physiol Scand* 183: 231-240, 2005.
- 303. Rousseau A, Tesselaar E, Henricson J and Sjoberg F. Prostaglandins and Radical Oxygen Species Are Involved in Microvascular Effects of Hyperoxia. *J Vasc Res* 47: 441-450, 2010.
- 304. Rudenstam J, Bergstrom G, Taghipour K, Gothberg G and Karlstrom G. Efferent renal sympathetic nerve stimulation in vivo. Effects on regional renal haemodynamics in the Wistar rat, studied by laser- Doppler technique. Acta Physiol Scand 154: 387-394, 1995.
- 305. Saiki C, Matsuoka T and Mortola JP. Metabolic-ventilatory interaction in conscious rats: effect of hypoxia and ambient temperature. *J Appl Physiol* 76: 1594-1599, 1994.
- 306. Sandgaard NC, Andersen JL, Holstein-Rathlou NH and Bie P. Saline-induced natriuresis and renal blood flow in conscious dogs: effects of sodium infusion rate and concentration. *Acta Physiol Scand* 185: 237-250, 2005.
- 307. Schnermann J and Briggs JP. Tubuloglomerular feedback: Mechanistic insights from gene-manipulated mice. *Kidney Int* .: 74(4):418-26 2008.
- 308. Schnermann J and Levine DZ. Paracrine factors in tubuloglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide. *Annu Rev Physiol* 65: 501-529, 2003.
- 309. Schnermann J, Weihprecht H and Briggs JP. Inhibition of tubuloglomerular feedback during adenosine1 receptor blockade. *Am J Physiol* 258: F553-F561, 1990.
- 310. Schubert R and Mulvany MJ. The myogenic response: established facts and attractive hypotheses. *Clin Sci* (*Colch*) 96: 313-326, 1999.
- 311. Schurek HJ. [Kidney medullary hypoxia: a key to understanding acute renal failure?] Die Nierenmarkhypoxie: ein Schlussel zum Verstandnis des akuten Nierenversagens? *Klin Wochenschr* 66: 828-835, 1988.
- 312. Scotland RS, Chauhan S, Davis C, De Felipe C, Hunt S, Kabir J, Kotsonis P, Oh U and Ahluwalia A. Vanilloid receptor TRPV1, sensory C-fibers, and vascular autoregulation: a novel mechanism involved in myogenic constriction. *Circ Res* 95: 1027-1034, 2004.

- 313. Seeliger E, Becker K, Ladwig M, Wronski T, Persson PB and Flemming B. Up to 50-fold increase in urine viscosity by iso-osmolar contrast media. *Radiology* 256: 406-414, 2010.
- 314. Seeliger E, Boemke W, Corea M, Encke T and Reinhardt HW. Mechanisms compensating Na and water retention induced by long- term reduction of renal perfusion pressure. *Am J Physiol* 273: R646-654, 1997.
- 315. Seeliger E, Flemming B, Wronski T, Ladwig M, Arakelyan K, Godes M, Mockel M and Persson PB. Viscosity of contrast media perturbs renal hemodynamics. *J Am Soc Nephrol* 18: 2912-2920, 2007.
- 316. Seeliger E, Wronski T, Ladwig M, Dobrowolski L, Vogel T, Godes M, Persson PB and Flemming B. The renin-angiotensin system and the third mechanism of renal blood flow autoregulation. *Am J Physiol Renal Physiol* 296: F1334-F1345, 2009.
- 317. Segal SS. Regulation of blood flow in the microcirculation. *Microcirculation* 12: 33-45, 2005.
- 318. Seikaly MG, Arant BS, Jr. and Seney FD, Jr. Endogenous angiotensin concentrations in specific intrarenal fluid compartments of the rat. *J Clin Invest* 86: 1352-1357, 1990.
- 319. Seubert JM, Zeldin DC, Nithipatikom K and Gross GJ. Role of epoxyeicosatrienoic acids in protecting the myocardium following ischemia/reperfusion injury. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 82: 50-59, 2007.
- 320. Shi Y, Wang X, Chon KH and Cupples WA. Tubuloglomerular feedback-dependent modulation of renal myogenic autoregulation by nitric oxide. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* :: 2005.
- 321. Shiva S, Huang Z, Grubina R, Sun J, Ringwood LA, MacArthur PH, Xu X, Murphy E, Darley-Usmar VM and Gladwin MT. Deoxymyoglobin is a nitrite reductase that generates nitric oxide and regulates mitochondrial respiration. *Circ Res* 100: 654-661, 2007.
- 322. Silldorff EP, Kreisberg MS and Pallone TL. Adenosine modulates vasomotor tone in outer medullary descending vasa recta of the rat. *J Clin Invest* 98: 18-23, 1996.
- 323. Singh P, Deng A, Weir MR and Blantz RC. The balance of angiotensin II and nitric oxide in kidney diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 17: 51-56, 2008.
- 324. Siu KL, Moore LC, Birzgalis A and Chon KH. Very low frequency modulation in renal autoregulation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1: 771-774, 2006.
- 325. Siu KL, Sung B, Cupples WA, Moore LC and Chon KH. Detection of low-frequency oscillations in renal blood flow. *Am J Physiol Renal Physiol* 297: F155-F162, 2009.
- 326. Skarphedinsson JO, Harding H and Thoren P. Repeated measurements of cerebral blood flow in rats. Comparisons between the hydrogen clearance method and laser Doppler flowmetry. *Acta Physiol Scand* 134: 133-142, 1988.

- 327. Skinner MR and Marshall JM. Studies on the roles of ATP, adenosine and nitric oxide in mediating muscle vasodilatation induced in the rat by acute systemic hypoxia. *J Physiol* 495: 553-560, 1996.
- 328. Sorensen CM, Leyssac PP, Salomonsson M, Skott O and Holstein-Rathlou NH. ANG II-induced downregulation of RBF after a prolonged reduction of renal perfusion pressure is due to pre- and postglomerular constriction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286: R865-R873, 2004.
- 329. Sorensen CM, Leyssac PP, Skott O and Holstein-Rathlou NH. Role of the renin-angiotensin system in regulation and autoregulation of renal blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279: R1017-R1024, 2000.
- 330. Stainsby WN. Autoregulation of blood flow in skeletal muscle during increased metabolic activity. Am J Physiol 202: 273-276, 1962.
- 331. Stern MD, Bowen PD, Parma R, Osgood RW, Bowman RL and Stein JH. Measurement of renal cortical and medullary blood flow by laser- Doppler spectroscopy in the rat. *Am J Physiol* 236: F80-7, 1979.
- 332. Stern MD, Lappe DL, Bowen PD, Chimosky JE, Holloway GA, Jr., Keiser HR and Bowman RL. Continuous measurement of tissue blood flow by laser-Doppler spectroscopy. *Am J Physiol* 232: H441-8, 1977.
- 333. Stidwill RP, Rosser DM and Singer M. Cardiorespiratory, tissue oxygen and hepatic NADH responses to graded hypoxia. *Intensive Care Med* 24: 1209-1216, 1998.
- 334. Stoos BA, Metting PJ and Britton SL. Autoregulatory capacity in renal and mesenteric vasculatures of mineralocorticoid hypertensive dogs. *Am J Physiol* 261: H1205-H1213, 1991.
- 335. Strubelt O and Younes M. Influence of hypoxia and hyperoxia on the cardiovascular and lethal effects of ethanol. *Pharmacol Toxicol* 84: 101-106, 1999.
- 336. Sutton TA, Fisher CJ and Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 62: 1539-1549, 2002.
- 337. Swenson ER, Duncan TB, Goldberg SV, Ramirez G, Ahmad S and Schoene RB. Diuretic effect of acute hypoxia in humans: relationship to hypoxic ventilatory responsiveness and renal hormones. *J Appl Physiol* 78: 377-383, 1995.
- 338. Taggart MJ and Wray S. Hypoxia and smooth muscle function: key regulatory events during metabolic stress. *J Physiol* 509: 315-325, 1998.
- 339. Taguchi H, Faraci FM, Kitazono T and Heistad DD. Relaxation of the aorta during hypoxia is impaired in chronically hypertensive rats. *Hypertension* 25: 735-738, 1995.
- 340. Takenaka T, Inoue T, Kanno Y, Okada H, Hill CE and Suzuki H. Connexins 37 and 40 transduce purinergic signals mediating renal autoregulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294: R1-11, 2008.

- 341. Takeuchi T, Horiuchi J, Terada N, Nagao M and Terajima H. Effects of hypoxia, hyperoxia and hypercapnia on graded cerebral ischemic responses in rabbits. *Am J Physiol* 1992 Dec; 263: 6 Pt 2): H1839-46, 1992.
- 342. Theodorsson-Norheim E. Kruskal-Wallis test: BASIC computer program to perform nonparametric oneway analysis of variance and multiple comparisons on ranks of several independent samples. *Comput Methods Programs Biomed* 23: 57-62, 1986.
- 343. Thomsen K, Jonassen TE, Christensen S and Shirley DG. Amiloride inhibits proximal tubular reabsorption in conscious euvolemic rats. *Eur J Pharmacol* 437: 85-90, 2002.
- 344. Thomson AJ, Drummond GB, Waring WS, Webb DJ and Maxwell SR. Effects of short-term isocapnic hyperoxia and hypoxia on cardiovascular function. *J Appl Physiol* 101: 809-816, 2006.
- 345. Thorne GD, Ishida Y and Paul RJ. Hypoxic vasorelaxation: Ca2+-dependent and Ca2+-independent mechanisms. *Cell Calcium* 36: 201-208, 2004.
- 346. Thurau K, Gruner A and Mason J. [Activation of renin in the juxtaglomerular apparatus by tubular sodium in the macula densa segment] Aktivierung von Renin in Juxtaglomerularen Apparat durch tubulares Natrium im Macula Densa-Segment. *Pflugers Arch* 332: Suppl, 1972.
- 347. Thurau K, Gruner A, Mason J and Dahlheim H. Tubular signal for the renin activity in the juxtaglomerular apparatus. *Kidney Int Suppl* 12: S55-S62, 1982.
- 348. Thurau K and Schnermann J. [The sodium concentration in the macula densa cells as a regulating factor for glomerular filtration (micropuncture experiments).]
 Die Natriumkonzentrationan den Macula Densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (ME). *Klin Wochenschr* 43: 410-413, 1965.
- 349. Thurau K and Schnermann J. The Na concentration of the macula densa cells as a factor regulating glomerular filtration rate (micropuncture studies). 1965. *J Am Soc Nephrol* 9: 925-934, 1998.
- 350. Traynor T, Yang T, Huang YG, Krege JH, Briggs JP, Smithies O and Schnermann J. Tubuloglomerular feedback in ACE-deficient mice. *Am J Physiol* 276: F751-7, 1999.
- 351. Trzebski A, Sato Y, Suzuki A and Sato A. Inhibition of nitric oxide synthesis potentiates the responsiveness of carotid chemoreceptors to systemic hypoxia in the rat. *Neurosci Lett* 190: 29-32, 1995.
- 352. Tsai AG, Cabrales P, Winslow RM and Intaglietta M. Microvascular oxygen distribution in the awake hamster window chamber model during hyperoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 285(4):H1537-45 2003.
- 353. Tumlin JA. Impaired blood flow in acute kidney injury: pathophysiology and potential efficacy of intrarenal vasodilator therapy. *Curr Opin Crit Care* 15: 514-519, 2009.

- 354. Turkstra E, Braam B and Koomans HA. Losartan attenuates modest but not strong renal vasoconstriction induced by nitric oxide inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 32: 593-600, 1998.
- 355. Turkstra E, Braam B and Koomans HA. Impaired renal blood flow autoregulation in two-kidney, one-clip hypertensive rats is caused by enhanced activity of nitric oxide. *J Am Soc Nephrol* 11: 847-855, 2000.
- 356. Tyml K and Ellis CG. Simultaneous assessment of red cell perfusion in skeletal muscle by laser Doppler flowmetry and video microscopy. *Int J Microcirc Clin Exp* 4: 397-406, 1985.
- 357. Ulfendahl HR, Ericson AC, Goransson A, Kallskog O and Sjoquist M. The tubulo-glomerular feedback mechanism-a determinant for the autoregulation of the glomerular filtration rate in superficial and juxtamedullary nephrons. *Klin Wochenschr* 60: 1071-1076, 1982.
- 358. Vallon V, Muhlbauer B and Osswald H. Adenosine and kidney function. Physiol Rev 86: 901-940, 2006.
- 359. Vallon V, Traynor T, Barajas L, Huang YG, Briggs JP and Schnermann J. Feedback control of glomerular vascular tone in neuronal nitric oxide synthase knockout mice. *J Am Soc Nephrol* 12: 1599-1606, 2001.
- 360. Van Dokkum RP, Alonso-Galicia M, Provoost AP, Jacob HJ and Roman RJ. Impaired autoregulation of renal blood flow in the fawn-hooded rat. *Am J Physiol* 276: R189-R196, 1999.
- 361. Vaziri ND, Ni Z, Wang XQ, Oveisi F and Zhou XJ. Downregulation of nitric oxide synthase in chronic renal insufficiency: role of excess PTH. *Am J Physiol* 274: F642-9, 1998.
- 362. Walker BR, Adams EM and Voelkel NF. Ventilatory responses of hamsters and rats to hypoxia and hypercapnia. *J Appl Physiol* 59: 1955-1960, 1985.
- 363. Walker BR, Attallah AA, Lee JB, Hong SK, Mookerjee BK, Share L and Krasney JA. Antidiuresis and inhibition of PGE2 excretion by hyperoxia in the conscious dog. *Undersea Biomed Res* 7: 113-126, 1980.
- 364. Walker BR and Brizzee BL. Renal vascular response to combined hypoxia and hypercapnia in conscious rats. *Am J Physiol* 254: R552-8, 1988.
- 365. Walker M, III, Harrison-Bernard LM, Cook AK and Navar LG. Dynamic interaction between myogenic and TGF mechanisms in afferent arteriolar blood flow autoregulation. *Am J Physiol Renal Physiol* 279: F858-F865, 2000.
- 366. Wang H, Garvin JL, Falck JR, Ren Y, Sankey SS and Carretero OA. Glomerular cytochrome P-450 and cyclooxygenase metabolites regulate efferent arteriole resistance. *Hypertension* 46: 1175-1179, 2005.
- 367. Wang J, Schmidt JR, Roman RJ, Anjaiah S, Falck JR and Lombard JH. Modulation of vascular O2 responses by cytochrome 450-4A omega-hydroxylase metabolites in Dahl salt-sensitive rats. *Microcirculation* 16: 345-354, 2009.

- 368. Wang X, Ajikobi DO, Salevsky FC and Cupples WA. Impaired myogenic autoregulation in kidneys of Brown Norway rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 278: F962-F969, 2000.
- 369. Wang X and Cupples WA. Interaction between nitric oxide and renal myogenic autoregulation in normotensive and hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol* 79: 238-245, 2001.
- 370. Weir EK, Lopez-Barneo J, Buckler KJ and Archer SL. Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med* 353: 2042-2055, 2005.
- 371. Welch WJ. Intrarenal oxygen and hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol 33: 1002-1005, 2006.
- 372. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *Eur J Clin Invest* 34: 785-796, 2004.
- 373. Wolin MS, Ahmad M and Gupte SA. Oxidant and redox signaling in vascular oxygen sensing mechanisms: basic concepts, current controversies, and potential importance of cytosolic NADPH. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 289: L159-L173, 2005.
- 374. Wronski T, Seeliger E, Persson PB, Forner C, Fichtner C, Scheller J and Flemming B. The step response: a method to characterize mechanisms of renal blood flow autoregulation. *Am J Physiol Renal Physiol* 285: F758-F764, 2003.
- 375. Zanzinger J, Czachurski J and Seller H. Nitric oxide in the ventrolateral medulla regulates sympathetic responses to systemic hypoxia in pigs. *Am J Physiol* 275: R33-9, 1998.
- 376. Zhilyaev SY, Moskvin AN, Platonova TF, Gutsaeva DR, Churilina IV and Demchenko IT. Hyperoxic vasoconstriction in the brain is mediated by inactivation of nitric oxide by superoxide anions. *Neurosci Behav Physiol* 33: 783-787, 2003.
- 377. Zhu Y, Park TS and Gidday JM. Mechanisms of hyperoxia-induced reductions in retinal blood flow in newborn pig. *Exp Eye Res* 67: 357-369, 1998.
- 378. Zillig B, Schuler G and Truniger B. Renal function and intrarenal hemodynamics in acutely hypoxic and hypercapnic rats. *Kidney Int* 14: 58-67, 1978.

8 ANHANG

8.1 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
Ang II	Angiotensin II
ANV	akutes Nierenversagen
ATP	Adenosin-Tri-Phosphat
aU	arbitrary perfusion units, willkürliche Einheiten des Laser-Doppler-
	Spektroskopes
Ca ²⁺	Calcium
CYP 450	Cytochrom-P 450
COX-2	Cyclooxygenase-2
EDRF	Endothelial Derived Relaxing Factor
FVC	femoraler vaskulärer Leitwert
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
H_2S	Schwefelwasserstoff
20-HETE	20-Hydroxyeicosanatetraenoic-Säure
K ⁺ ATP	Kalium-abhängiger Adenosintriphosphat-Kanal
LFC	Laser Flow Cortex, cortikaler Blutfluss
LFM	Laser Flow Medulla, medullärer Blutfluss
Luft	Gasgemisch mit 21% Sauerstoffgehalt
MAP	Mean Arterial Pressure, mittlerer arterieller Druck
MM	Myogener Mechanismus
N_2	Gasgemisch mit 10% Sauerstoffgehalt
NaCl	Natriumchlorid
NO	Stickoxid
NOS	Stickoxid-Synthase
O ₂	Gasgemisch mit 100% Sauerstoffgehalt
PGE	Prostaglandin E
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RBF	renaler Blutfluss

Anhang

RPP	renaler Perfusionsdruck
SEM	mittlerer Fehler des Mittelwertes
TGF	Tubuloglomerulärer Feedback Mechanismus
TNFα	Tumor-Nekrose-Faktor α

8.2 Eidesstattliche Erklärung

"Ich, Susanna Katharina Steer-Beck, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Der Einfluss von Hyperoxie und Hypoxie auf die renale Autoregulation wacher Ratten"

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe."

Berlin, den 08.09.2011

Katharina Steer-Beck

8.3 Danksagung

Danken möchte ich dem Institutsleiter Herrn Prof. Dr. P. B. Persson für die logistischen und finanziellen Möglichkeiten, in seinem Verantwortungsbereich promovieren zu können.

Ein besonderer Dank gilt Hern Prof. Dr. Holger Scholz für die Betreuung der Promotion.

Ganz besonders herzlich möchte ich mich bei Dr. Bert Flemming bedanken, der nie den Glauben an ein gutes Ende dieser Arbeit verloren hat, und mir die ganze Zeit beharrlich und mit väterlicher Geduld zur Seite stand.

Mein herzlicher Dank gilt auch Dr. Thomas Wronski, ohne den Statistik und Informatik für mich ein Buch mit sieben Siegeln geblieben wäre.

Nie vergessen werde ich Frau Renate Vogel, die mich mit Herz und Erfahrung durch den experimentellen Teil der Arbeit begleitet hat.

Allen anderen Mitarbeitern im Team möchte ich für das gute Klima und die gute Zusammenarbeit danken.

Ohne Niki Arenz, meine Laborpartnerin und beste Freundin hätte diese Arbeit nur halb so viel Vergnügen bereitet. Dafür danke ich ihr sehr.

Meiner Großmutter Margarete Steer würde ich von ganzem Herzen für die Ausdauer danken, die sie mir mitgegeben hat, wäre sie noch bei uns.

Mein innigster Dank gilt meiner Mutter, die stundenlange Korrekturarbeiten zu Grammatik und Stil übernommen hat, mich aber vor allem immer ermutigt hat, diese Arbeit zu Ende zu führen.

Meinem Mann danke ich von ganzem Herzen, dass er mir immer den Rücken frei gehalten hat, für solche wichtigen Dinge im Leben.

Meinen Kindern Johanna, Caroline und Albert möchte ich mitgeben, dass manche Dinge im Leben länger brauchen, aber mit Hartnäckigkeit und der Unterstützung durch Andere zu einem guten Abschluß finden werden.

8.4 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8.5 Veröffentlichungen von Teilergebnissen dieser Arbeit

"The time and oxygen dependency of the pressure-flow relations in the conscious rat kidney"

Flemming, B.; Arenz, N.; Persson, P.B.; Steer, K.; Wronski, T.; *Pflügers Archiv* 437, Issue 5, R69, 1999

"Oxygen and renal hemodynamics in the consciuos rat"

Flemming, B.,E. Seeliger, T. Wronski, K. Steer, N. Arenz and P.B. Persson *J. Am. Soc. Nephrol.* 11:18-24, 2000

"Time-dependent autoregulation of renal blood flow in conscious rats" Flemming, B., N. Arenz, E. Seeliger, T. Wronski, K. Steer and P.B. Persson *J. Am. Soc. Nephrol.* 12: 2253-2262, 2001