

Aus dem Institut für Physiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einfluss von Änderungen der Blutdruckvariabilität auf das Renin-
Angiotensin-System an der chronisch instrumentierten, wachen Ratte**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Henryk Adrian Welp

aus Heidelberg

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. B. Nafz
2. Prof. Dr. med. J. Peters
3. Prof. Dr. med. H. Peters

Datum der Promotion: 22.02.2008

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Die Entdeckung des Blutdrucks	1
1.2 Geschichte der Blutdruckmessung	5
1.3 Niere und Blutdruckregulation	8
1.3.1 Renin	8
1.3.1.1 Renin-produzierende Zellen	8
1.3.1.2 Renin-Sekretion	10
1.3.1.3 Kontrolle der Renin-Synthese	11
1.3.2 Stickstoffmonoxyd	13
1.3.2.1 Biosynthese	13
1.3.2.2 Signaltransduktion	14
1.3.2.3 Interaktion zwischen Stickstoffmonoxyd und Renin	15
1.4 Klinik der Hypertonie	18
1.4.1 Sozialmedizinische Bedeutung	18
1.4.2 Definition	18
1.4.3 Prävalenz der Hypertonie	20
1.5 Essentielle Hypertonie	22
1.5.1 Genetik	22
1.5.2 Umgebung	24
1.5.3 Salzsensitivität	24
1.5.4 Bedeutung des Renins	25
1.5.4.1 Essentielle Hypertonie mit niedrigen Plasma-Renin-Spiegeln	25
1.5.4.2 Essentielle Hypertonie mit normalen/erhöhten Plasma-Renin-Spiegeln	26
1.5.4.3 Essentielle Hypertonie mit hohen Plasma-Renin-Spiegeln	26
1.5.5 Bedeutung von Natrium, Kalzium und Chlorid	27
1.5.6 Bedeutung von Zellmembrandefekten	27
1.5.7 Insulin Resistenz	28
1.5.8 Weitere Faktoren, die den Verlauf der Erkrankung beeinflussen	29
1.6 Sekundäre Hypertonie	32
1.6.1 Renale Hypertonie	32
1.6.2 Endokrine Hypertonie	34
1.7 Niere und Hypertonie	35

2 Zielsetzung	38
2.1 Blutdruckoszillationen	38
2.2 Stufenweise Reduktion des renalen Perfusionsdrucks	40
3 Materialien und Methoden	42
3.1 Hämodynamik	42
3.1.1 Versuchstiere	42
3.1.2 Präparation der Versuchstiere	42
3.1.2.1 Implantation von Telemetriesender und Drosselungsvorrichtung	42
3.1.2.1.1 Drossel	42
3.1.2.1.2 Telemetriesender	43
3.1.2.2 Implantation von Vena-femoralis- und Arteria-carotis-Katheter	44
3.1.2.2.1 Implantation des Vena-femoralis-Katheters	44
3.1.2.2.2 Arteria-carotis-Katheter	44
3.1.3 Messplatz	45
3.1.3.1 Versuchsstand	45
3.1.3.2 Telemetrieanlage	47
3.1.3.3 Druckregelung	50
3.1.3.4 Versuchsdurchführung	52
3.1.3.4.1 Versuchsbeginn	52
3.1.3.4.2 Versuchsbeendigung und Probengewinnung	52
3.1.3.5 Versuchsprotokolle	53
3.2 Molekularbiologie	55
3.2.1 Zellkultur und DNA-Darstellung	55
3.2.2 RNA-Isolierung	55
3.2.3 Northern Blot	57
3.2.3.1 Sondenpräparation	57
3.2.3.2 Northern Blot	57
3.3 Histochemie	59
3.3.1 NADPH-Diaphorase	59
3.3.2 Immunhistochemie	60
3.3.2.1 Primärantikörper	60
3.3.2.2 Antikörperinkubation und Antikörperdetektion	60
3.3.3 In-situ-Hybridisierung	60
3.3.3.1 Präparation der cDNA-Matrizen	60
3.3.3.2 In-vitro-Transkription zur Herstellung mit Digoxigenin markierter Riboproben	61

3.3.3.3 Hybridisierung Digoxigenin-markierter Riboproben	62
3.3.3.4 Entfernung nicht-hybridisierter Riboproben	63
3.3.3.5 Detektion der hybridisierten Riboproben	63
3.3.4 Objektträger-Behandlung	64
3.3.4.1 Chromgelatine-Objektträger	64
3.3.4.2 Silanisierung der Objektträger	64
3.3.4.3 Silanisierung der Deckgläschen	65
3.4 Plasma-Renin-Aktivität	65
3.5 Auswertungen	65
3.5.1 Quantitative Auswertung der Hämodynamik	65
3.5.1.1 Druck in der Aorta abdominalis	65
3.5.1.2 Druck in der Arteria carotis communis	66
3.5.2 Quantitative Auswertung der mRNA-Bestimmung	66
3.5.3 Statistik	66
3.5.4 Fast Fourier Transformation	66
3.5.5 Semiquantitative Auswertung der Histochemie	67
4 Ergebnisse	69
4.1 Blutdruckoszillationen	69
4.1.1 Versuchstiere	69
4.1.2 Hämodynamik	70
4.1.2.1 Ruheblutdruck	70
4.1.2.2 Blutdruck in der Aorta abdominalis	71
4.1.2.3. Blutdruck in der Arteria carotis communis	79
4.1.2.4 Druckanstieg	84
4.1.2.5 Herzfrequenzen	89
4.1.3 Molekularbiologie	91
4.1.3.1 Plasma-Renin-Aktivität	91
4.1.3.2 Renin mRNA	94
4.1.4 Histochemie	97
4.1.4.1 Renin-Immunhistochemie	97
4.1.4.2 Renin In-situ-Hybridisierung	101
4.1.4.3 NADPH-Diaphorase	105
4.2 Stufenweise Reduktion des Drucks in der Aorta abdominalis	107
4.2.1 Versuchstiere	107
4.2.2 Hämodynamik	109

4.2.2.1 Ruheblutdruck	109
4.2.2.2 Blutdruck in der Aorta abdominalis	109
4.2.2.3 Blutdruck in der Arteria carotis communis	114
4.2.2.4 Druckanstieg	121
4.2.2.5 Herzfrequenz	123
4.2.3 Molekularbiologie	127
4.2.3.1 Plasma-Renin-Aktivität	127
4.2.3.2 Renin mRNA	130
5 Diskussion	133
5.1 Blutdruckoszillationen	133
5.1.1 Reduzierter renaler Perfusionsdruck und verminderte Blutdruckoszillationen bei Standardernährung	133
5.1.1.1 Systemischer Blutdruck	133
5.1.1.2 Plasma-Renin-Aktivität	137
5.1.1.3 Renin-mRNA	139
5.1.1.4 Herzfrequenzen	141
5.1.2 Reduzierter renaler Perfusionsdruck und gesteigerte Blutdruckoszillationen bei Standardernährung	143
5.1.2.1 Systemischer Blutdruck	143
5.1.2.2 Plasma-Renin-Aktivität	146
5.1.2.3 Renin-mRNA	147
5.1.3 Reduzierter renaler Perfusionsdruck und verminderte Blutdruckoszillationen bei salzreicher Ernährung	153
5.1.3.1 Systemischer Blutdruck	153
5.1.3.2 Plasma-Renin-Aktivität	153
5.1.3.3 Renin-mRNA	154
5.1.4 Reduzierter renaler Perfusionsdruck und gesteigerte Blutdruckoszillationen bei salzreicher Ernährung	156
5.1.4.1 Systemischer Blutdruck	156
5.1.4.2 Plasma-Renin-Aktivität und Renin mRNA	157
5.2 Stufenweise Reduktion des Drucks in der Aorta abdominalis	161
5.2.1 Systemischer Blutdruck	161
5.2.2 Plasma-Renin-Aktivität	168
5.2.3 Renin mRNA	173

6 Zusammenfassung	176
Anhang I: Literaturverzeichnis	179
Anhang II: Lebenslauf	207
Anhang III: Publikationen/Poster/Vorträge	209
Anhang IV: Danksagungen	212
Anhang V: Erklärung	172

Anhang II: Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Anhang III: Publikationen/Poster/Vorträge

Publikationen:

- 1 Cardiovasc Res. 2002 Jan;53(1):124-30.
Reversible activation of nuclear factor-kappaB in human end-stage heart failure after left ventricular mechanical support.
Grabellus F, Levkau B, Sokoll A, Welp H, Schmid C, Deng MC, Takeda A, Breithardt G, Baba HA.
- 2 Thorac Cardiovasc Surg. 2002 Dec;50(6):342-6.
Left ventricular assist stand-by for high-risk cardiac surgery.
Schmid C, Welp H, Klotz S, Trosch F, Schmidt C, Wilhelm MJ, Scheld HH.
- 3 J Heart Lung Transplant. 2003 Sep;22(9):1054-8.
Outcome of patients surviving to heart transplantation after being mechanically bridged for more than 100 days.
Schmid C, Welp H, Klotz S, Baba HA, Wilhelm MJ, Scheld HH.
- 4 Eur J Cardiothorac Surg. 2004 Oct;26(4):730-5.
Clinical situations demanding weaning from long-term ventricular assist devices.
Schmid C, Etz C, Welp H, Rothenburger M, Reinecke H, Schafers M, Schmidt C, Scheld HH.
- 5 Thorac Cardiovasc Surg. 2004 Jun;52(3):163-8.
First experience with rapamycin-based immunosuppression to improve kidney function after heart transplantation.
Trosch F, Rothenburger M, Schneider M, Welp H, Etz C, Wilhelm MJ, Scheld HH, Schmid C.
- 6 Thorac Cardiovasc Surg. 2004 Aug;52(4):232-4.
Successful long-term bridge to transplant in a 5-year-old boy with the EXCOR left ventricular assist device.
Etz C, Welp H, Tjan TD, Krasemann T, Schmidt C, Scheld HH, Schmid C.

- 7 Eur J Cardiothorac Surg. 2005 Apr;27(4):722-3.
Near fatal infection of a patient with a left ventricular assist device due to unrecognized fetal death.
Etz C, Welp H, Scheld HH, Schmid C.
- 8 Heart Surg Forum. 2004;7(5):E423-7.
Analysis of platelet function during left ventricular support with the Incor and Excor system.
Etz C, Welp H, Rothenburger M, Tjan TD, Wenzelburger F, Schmidt C, Scheld HH, Schmid C.
- 9 J Heart Lung Transplant. 2006 May;25(5):596-602. Epub 2006 Apr 11.
Aminoterminal B-type pro-natriuretic peptide as a marker of recovery after high-risk coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease and severe impaired left ventricular function.
Rothenburger M, Stypmann J, Bruch C, Wichter T, Hoppe M, Drees G, Berendes E, Huelsken G, Loehner A, Welp H, Rottger C, Schmid C, Scheld HH, Tjan TD.
- 10 Thorac Cardiovasc Surg. 2006 Sep;54(6):393-9.
The excor device - revival of an old system with excellent results.
Schmid C, Tjan T, Etz C, Welp H, Rukosujew A, Klotz S, Drees G, Gogarten W, Scheld HH.
- 11 Ann Thorac Surg. 2006 Nov;82(5):1774-8.
Does continuous flow left ventricular assist device technology have a positive impact on outcome pretransplant and posttransplant?
Klotz S, Stypmann J, Welp H, Schmid C, Drees G, Rukosujew A, Scheld HH.
- 12 Ann Thorac Surg. 2006 Nov;82(5):1770-3.
Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates: to transplant or not to transplant.
Klotz S, Wenzelburger F, Stypmann J, Welp H, Drees G, Schmid C, Scheld HH.
- 13 Ann Thorac Surg. 2007 May;83(5):1697-705.
Medically refractory pulmonary hypertension: treatment with nonpulsatile left ventricular assist devices.
Etz CD, Welp HA, Tjan TD, Hoffmeier A, Weigang E, Scheld HH, Schmid C.

- 14 Artif Organs. 2007 May;31(5):390-4.
Primary extracorporeal membrane oxygenation versus primary ventricular assist device implantation in low cardiac output syndrome following cardiac operation.
Klotz S, Rukosujew A, Welp H, Schmid C, Tjan TD, Scheld HH.
- 15 Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2007 Aug 15;
Patients and complications with off-pump versus on-pump cardiac surgery - single surgeon experience.
Rukosujew A, Klotz S, Reitz C, Gogarten W, Welp H, Scheld HH.

Poster:

- 1 Kombinierte Immunsuppression mit Rapamycin und Calcineurininhibitoren bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nach Herztransplantation.
13. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft in Kiel, Oktober 2004.
- 2 Left ventricular assist stand by for high-risk cardiac surgery
11. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax und Gefäßchirurgie in Leipzig, Februar 2002.

Vorträge:

- 1 Influence of pulsatile and non pulsatile left ventricular support on plasma renin activity
25. Jahrestagung der Internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation in Philadelphia, April 2005.
- 2 Combined immunosuppression with Rapamycin an Calcineurininhibitors in patients with chronic renal failure after heart transplantation
13. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax und Gefäßchirurgie in Hamburg, Februar 2005.
- 3 Pulsatile or non pulsatile left ventricular assist device therapy for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock
13. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax und Gefäßchirurgie in Hamburg, Februar 2005.

Anhang IV: Danksagungen

Für die besonderen Verdienste um die Fertigstellung dieser Dissertationsschrift bin ich folgenden Personen zu besonderem Dank verpflichtet:

Prof. Dr. P. B. Persson

(Institut für Physiologie der Humboldt Universität, Berlin)

PD Dr. B. Nafz

(Institut für Physiologie der Humboldt Universität, Berlin)

Dr. A. Skalweit

(Institut für Physiologie der Humboldt Universität, Berlin)

Prof. Dr. em. H. Kirchheim

(Institut für Physiologie der Ruprecht Karls Universität, Heidelberg)

Prof. Dr. A. Kurtz

(Institut für Physiologie der Universität Regensburg, Regensburg)

Prof. Dr. S. Bachmann

(Institut für Anatomie der Humboldt Universität, Berlin)

Dr. M. Bostanjioglo

(Institut für Anatomie der Humboldt Universität, Berlin)

Dr. I. Oberbeumer

(Institut für Anatomie der Humboldt Universität, Berlin)

Frau Kristina Niehues

(Medizinische Klinik C, Universitätsklinikum Münster)

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder, ohne deren tatkräftige Unterstützung und aufmunternden Worte diese Arbeit vermutlich nicht entstanden wäre.

Anhang V: Erklärung

Erklärung:

„Ich, Henryk Adrian Welp, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: **„Einfluss von Änderungen der Blutdruckvariabilität auf die Blutdruckregulation an der chronisch instrumentierten, wachen Ratte“** 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.“

Münster, den 13. September 2007

(Henryk Welp)