

2 Zielsetzung

2.1 Blutdruckoszillationen

Ludwig war vermutlich einer der Ersten, der einen Zusammenhang zwischen dem Blutdruck und der Urinproduktion festgestellt hat {211}. Guyton und Coleman erkannten die Bedeutung dieser Druck-Diurese und der druckkontrollierten Natriumausscheidung als ein Rückkoppelungssystem zur Langzeitregulation des arteriellen Blutdrucks {212}. Aufgrund dieser Theorien wird heute allgemein die Druckabhängigkeit der Natriumausscheidung und der Urinproduktion als Schlüsselement in der Langzeitregulation des arteriellen Blutdrucks angesehen {213}. Obwohl der Organismus bis zu einem gewissen Ausmaß einer Regulation des renalen Perfusionsdrucks durch eine Anpassung der renalen Flüssigkeitsausscheidung entgegenwirken kann, ist das Phänomen der druckabhängigen Harnproduktion gut etabliert {214, 215, 216, 217, 212}. Die Mechanismen, die diesem Phänomen zugrunde liegen, sind jedoch bis heute nicht vollständig geklärt. Jüngste Studien zeigen, dass Änderungen in der Durchblutung des Nierenmarks an diesem Prozess beteiligt sein könnten {218, 219, 220}. Kernstück des Konzeptes der druckabhängigen Harnproduktion ist die Annahme, dass das Nierenmark, anders als die Nierenrinde, keine Fähigkeit besitzt, die Durchblutung automatisch zu regulieren. Eine lokale Erhöhung des Perfusionsdrucks erhöht folglich den Blutfluss im Nierenmark, was zu einem Auswaschen des osmotischen Gradienten in dieser Region führen kann. Da dieser Gradient aber essentiell für die Rückabsorption des Natriums ist, führt eine Erhöhung des Blutdrucks zu einem Anstieg der Natriumausscheidung in den Urin {221}.

Ein weiterer Mechanismus, der häufig zur Erklärung der druckabhängigen Diurese herangezogen wird, ist der sogenannte tubulo-glomeruläre Rückkoppelungsmechanismus {222, 72}. Einige Studien konnten zeigen, dass dynamische Änderungen im Blutdruck und des renalen Blutflusses von etwa 20 bis 30 Sekunden Dauer mit einer veränderten Antwort der tubulo-glomerulären Rückkoppelung verbunden sind. Als Konsequenz ist es nun denkbar, dass physiologische Schwankungen des Blutdrucks oder des renalen Blutflusses intrarenale Mechanismen, wie zum Beispiel die tubulo-glomeruläre Rückkoppelung, beeinflussen {223, 224}. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die physiologisch auftretenden Kurzzeitschwankungen im Blutdruck als auch spontane Schwankungen des renalen Blutflusses, die beide in der Lage sind, die renale Fähigkeit zur Autoregulation zu umgehen, die druckabhängige Urinproduktion kurzzeitig beeinflussen können. {225, 221}.

Hinzu kommt, dass der mittlere arterielle Blutdruck eine wichtige Determinante für zukünftige kardiovaskuläre Komplikationen beim Hypertoniker ist {226}. Zusätzlich konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass dynamische Eigenschaften des Blutdrucks (zum Beispiel Änderungen in der Blutdruckvariabilität) signifikante Bedeutung für die Bluthochdruck-assoziierten Endorganschäden beim Patienten haben {227, 228, 229, 230}. Änderungen im dynamischen Verhalten des Blutdrucks, die mit der arteriellen Hypertonie einhergehen, scheinen also ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen zu sein {231, 229}.

Bis jetzt ist nur wenig darüber bekannt, welchen Einfluss derartige Kurzzeit-Veränderungen des Blutdrucks auf die Nierenfunktion haben {232, 218}. Bekannt ist, dass die Autoregulation des renalen Blutflusses nicht in der Lage ist, schnelle Veränderungen des Blutdrucks effektiv auszugleichen {224, 225}. Es erscheint nahe liegend, dass spontane Schwankungen im Blutdruck, welche nicht effektiv durch die Autoregulationsmechanismen gepuffert werden, die Schubspannung am vaskulären Endothel der Niere erhöhen können {233}. Es ist bekannt, dass eine Erhöhung der Schubspannung am vaskulären Endothel zu einer Freisetzung von vasoaktiven Substanzen, wie zum Beispiel Stickstoffmonoxyd, entlang des Gefäßbaums der Niere führt. Somit kann man einen wesentlichen Einfluss von Änderungen der Blutdruckvariabilität auf den medullären Blutfluss, auf die Ausscheidungsfunktion der Niere und nicht zuletzt auf die Langzeit-Blutdruckregulation erwarten {234, 235, 236, 237, 238, 239}.

Vor kurzem konnte gezeigt werden, dass beim wachen, chronisch instrumentierten Hund Blutdruckschwankungen von wenigen Sekunden Dauer die tägliche Ausscheidung von Natrium und Flüssigkeit erhöhen und den durch eine statische Reduktion des renalen Perfusionsdrucks hervorgerufenen, reninabhängigen Blutdruckanstieg abschwächen können. Solche Schwankungen im renalen Perfusionsdruck führen zu einer vorübergehenden Freisetzung von Stickstoffmonoxyd und einer Reduktion der Plasma-Renin-Aktivität {233}.

Anhand der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob derartige Schwankungen der Blutdruckvariabilität lediglich Einfluss auf die Reninfreisetzung haben, oder ob sich der Effekt bis auf die Ebenen der mRNA-Produktion nachvollziehen lässt. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob eine veränderte Salzaufnahme die Effekte solcher Blutdruckschwankungen beeinflussen kann.

2.2 Stufenweise Reduktion des renalen Perfusionsdrucks

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist ein wichtiger Faktor bei der Regulation des renalen Natrium-Haushaltes und bei der Wasserausscheidung; es ist daher auch an der Regulation des gesamten Flüssigkeit- und Natriumbestandes des Körpers beteiligt. Ferner beeinflusst das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System die Regulation des mittleren arteriellen Blutdrucks, zum einen durch seine Beteiligung an der Kontrolle des Flüssigkeitshaushaltes und zum anderen durch die vasokonstriktischen Effekte des Angiotensin II. Es ist daher nicht verwunderlich, dass sowohl der Natrium- und Wasserhaushalt als auch der mittlere arterielle Blutdruck die Freisetzung des Schlüsselenzyms Renin in diesem Regelkreis beeinflussen können.

Es ist bekannt, dass die Freisetzung der Protease-Renin aus den Zellen des juxtaglomerulären Apparates durch einen als „baroreceptor-ähnlich“ bezeichneten Mechanismus gesteuert wird {240}. Hierbei steigt die Reninfreisetzung an, wenn der renale Perfusionsdruck abfällt. Diese inverse Beziehung zwischen renalem Perfusionsdruck und Reninfreisetzung konnte an Hunden gezeigt werden und die Relationen zwischen renalem Perfusionsdruck und der Reninfreisetzung beziehungsweise der Plasma-Renin-Aktivität etabliert werden {241, 242}.

An wachen, sich frei bewegenden Hunden konnte gezeigt werden, dass es für die Freisetzung des Renins einen sogenannten Schwellendruck gibt. Unterschreitet der renale Perfusionsdruck diese Schwelle, führt dies zu einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron- Systems. Oberhalb dieser Schwelle hat eine Reduktion des renalen Perfusionsdrucks nur einen geringen Einfluss auf die Reninfreisetzung. Es konnte an wachen, chronisch instrumentierten Hunden gezeigt werden, dass die Schwelle bei etwa 90 mmHg liegt. Für eine wache Ratte beträgt dieser Schwellenwert etwa 85 mmHg {240, 242}.

An Ratten konnte gezeigt werden, dass verschiedene chronische Stimuli des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems häufig mit einer gesteigerten Bildung der mRNA für Renin einhergehen.

Die Freisetzung der Protease Renin wird außerdem noch durch die Aktivität des Sympathikus und durch im Blut zirkulierende Katecholamine reguliert. Es sind also mehrere physiologische Stimuli bekannt, die die Reninfreisetzung beeinflussen können. So konnte gezeigt werden, dass die Reninfreisetzung über Reflexe durch Veränderungen des atrialen oder des arteriellen Blutdrucks beeinflusst wird. {243, 244}. Auch wurde gezeigt, dass physische Aktivität und Stress Einfluss auf die Reninfreisetzung haben können {245, 246}. Auch konnte der Einfluss des Sym-

pathikus auf die Reninfreisetzung am wachen, chronisch instrumentierten Hund aufgedeckt werden {247, 243}.

Nicht zuletzt scheint es einen inversen Zusammenhang zwischen der Plasma-Renin-Aktivität und der Natriumaufnahme zu geben. Obwohl bekannt ist, dass eine verminderte Natriumaufnahme zu einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führt, konnte der Mechanismus, über den die erhöhte Natriumaufnahme detektiert wird und zu einer Stimulation der Reninfreisetzung führt, bis heute nicht vollständig aufgeklärt werden.

In Untersuchungen an Hunden konnte gezeigt werden, dass eine verminderte Aufnahme von Salz zu einer Sensibilisierung des als „baroreceptor-ähnlich“ bezeichneten Mechanismus führt und so die Stimulation der Reninfreisetzung bei verminderter Salzaufnahme aktiviert {241}. Auch konnte an Hunden gezeigt werden, dass es einen inversen Zusammenhang zwischen dem Gesamtnatriumgehalt des Körpers und der Plasma-Renin-Aktivität gibt. Dieser Effekt wird durch eine Reduktion des renalen Perfusionsdruck noch verstärkt {248, 249}.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, welcher Zusammenhang zwischen Änderungen in der Höhe des renalen Perfusionsdrucks und dessen Dynamik und der druckabhängigen Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems insbesondere auf Ebene der mRNA für Renin in der Initialphase eines renovaskulären Hypertonus existiert. Ferner sollte untersucht werden, ob und in welcher Form eine gesteigerte Kochsalzaufnahme die intrarenalen Renin-mRNA Spiegel und die plasmatische Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems gegenüber den oben genannten Einflüssen (spezifische Änderung der Blutdruckdynamik bzw. Reduzierung und Fixierung des renalen Perfusionsmitteldruckes über 24 Stunden) modulieren kann.