

## 5 Diskussion

### 5.1 Blutdruckoszillationen

#### 5.1.1 Reduzierter renaler Perfusionsdruck und verminderte Blutdruckoszillationen bei Standardernährung

##### 5.1.1.1 Systemischer Blutdruck

Zur besseren Übersicht sind in der *Abbildung 5.1* noch einmal die wichtigsten Ergebnisse der Experimente mit Reduktion des Drucks in der Aorta abdominalis mit verminderter und erhöhter Blutdruckvariabilität bei Standardernährung und bei salzreicher Ernährung dargestellt.

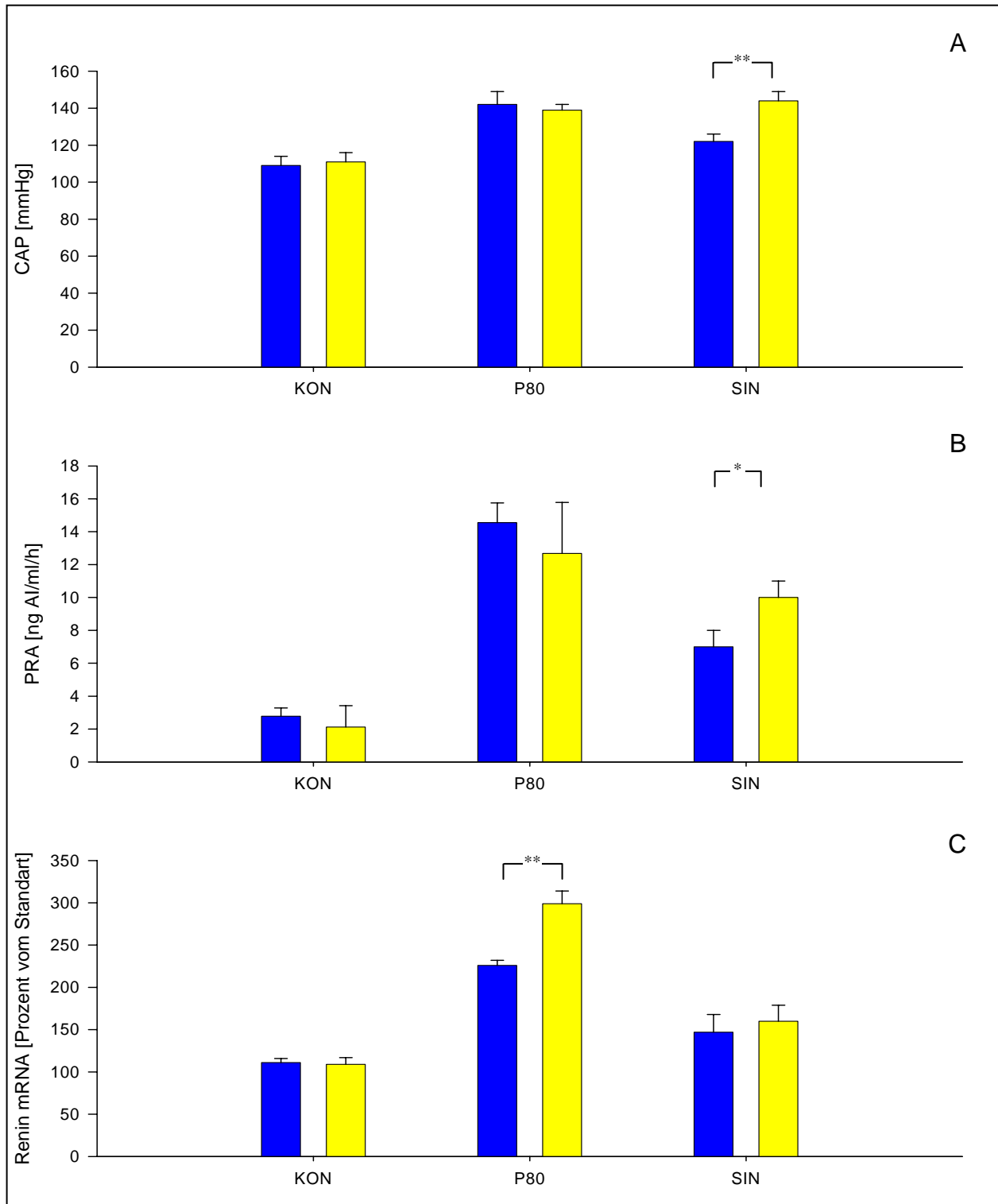
Durch eine hinreichende Verringerung des mittleren renalen Perfusionsdrucks kann im systemischen Kreislauf ein Anstieg des Blutdrucks erzeugt werden. Ein Faktor, der hierfür verantwortlich gemacht wird, ist die verstärkte Freisetzung des Enzyms Renin bei vermindertem renalen Perfusionsdruck. Durch den Abfall des renalen Perfusionsdrucks unter einen definierten Schwellenwert kommt es zu einer Freisetzung des Renins und durch die hieraus resultierende gesteigerte Bildung von Angiotensin II unter anderem zu einer vermehrten Vasokonstriktion. Diese führt zu einem Anstieg des arteriellen Mitteldrucks und damit auch zu einem Anstieg des renalen Perfusionsdrucks. Ferner kann Angiotensin II indirekt am Tubulus eine Zunahme der Natriumresorption bewirken. Dies kann über eine Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens ebenfalls zu einem Blutdruckanstieg führen. Gleichzeitig führt der mit dem Abfall des renalen Perfusionsdrucks verbundene Rückgang des renalen Blutflusses zu einer Reduktion der Flüssigkeitsausscheidung durch die Nieren. Der damit verbundene Anstieg des zirkulierenden Blutvolumens hat ebenfalls einen Anstieg des arteriellen Mitteldrucks und auch des renalen Perfusionsdrucks zur Folge. Dies gilt allerdings nur, solange die kardiale Leistungsfähigkeit ausreicht, die erhöhte Vor- und Nachlast zu bewältigen. Dieser Zusammenhang konnte sowohl an der isoliert perfundierten Rattenniere als auch an verschiedenen Tiermodellen in vivo gezeigt werden {263, 264, 265, 266}. Grundsätzlich sind aus der Literatur verschiedene Tiermodelle bekannt, bei denen der renale Perfusionsdruck auf unterschiedliche Weise abgesenkt werden kann:

Am wachen, chronisch instrumentierten Hund konnte durch stufenweise Reduktion des renalen Perfusionsdrucks mit einer pneumatischen Drosselung einer Nierenarterie der oben geschilderten Mechanismen nachgewiesen werden {193}. Der Zusammenhang zwischen einem

verminderten renalen Perfusionsdruck ist anhand dieses Tiermodells am wachen, chronisch instrumentierten Hund sehr genau untersucht worden.

Hierbei wurde allerdings der Bedeutung des renalen Blutflusses für die Reninfreisetzung zunächst wenig Bedeutung beigemessen. Aus der Tatsache, dass isolierte afferente Arteriolen keine druckabhängige Steigerung der Reninfreisetzung aufweisen, könnte man schließen, dass der bei reduziertem renalen Perfusionsdruck ebenfalls reduzierte renale Blutfluss der eigentliche Stimulator der Reninfreisetzung ist {267}. Zahlreiche andere Beobachtungen scheinen die Hypothese zu unterstützen, dass nicht nur der verminderte renale Perfusionsdruck, sondern auch die Veränderungen im renalen Blutfluss einen Einfluss auf die Reninfreisetzung haben könnten. So konnten zum Beispiel in der Rattenniere Oberflächenmoleküle identifiziert werden, die in Abhängigkeit vom Fluss das Membranpotential von Endothelzellen verändern können {268}. Diese Zellen scheinen funktionell mit den juxtaglomerulären Zellen, die das Renin enthalten, verbunden zu sein {269, 270}. Zusätzlich kann eine Veränderung des renalen Blutflusses zu einer Veränderung der Schubspannung an der Gefäßwand führen, woraus die Bildung von Stickstoffmonoxyd resultieren kann {271, 272, 273, 275, 268}. Da Stickstoffmonoxyd ein bekannter Stimulator der Reninfreisetzung ist, könnten so Veränderungen im renalen Blutfluss zu einer veränderten Reninfreisetzung führen {276, 277, 278, 279, 269, 271}.

Es konnte allerdings an wachen, chronisch instrumentierten Hunden, bei denen der renale Perfusionsdruck in beiden Nierenarterien durch pneumatische Drosselung der Aorta abdominalis reduziert wurde, gezeigt werden, dass der renale Blutfluss nur einen geringen Einfluss auf die Reninfreisetzung zu haben scheint {280}. Um den Einfluss des renalen Blutfluss und des renalen Perfusionsdrucks getrennt voneinander untersuchen zu können, wurde das Gefäßbett mit sinuswellenförmigen Druckwellen stimuliert. Wird die Frequenz dieser Wellen richtig gewählt, kann man eine Resonanz in der Rückkoppelungsschleife, die den renalen Blutfluss reguliert, erzeugen. Um den Fluss konstant zu halten, führen Änderungen des Perfusionsdrucks zu Änderungen des Durchmessers der Widerstandsgefäße. Dieser Kompensationsmechanismus benötigt allerdings etwas Zeit. An Hunden konnte gezeigt werden, dass sich diese Zeitspanne im Bereich von wenigen Minuten befindet {281}. Wenn man nun Blutdruckschwingungen mit genau dieser Frequenz überlagert, erhält man eine überschießende und phasenverschobene Antwort der renalen Widerstandsgefäße auf die Änderungen des renalen Perfusionsdrucks. Als Resultat werden Druckspitzen des renalen Perfusionsdrucks nun von minimalem Blutfluss und Drucktäler des renalen Perfusionsdruck von maximalem Blutfluss begleitet.



**Abbildung 5.1:** Die Abbildung zeigt die Zusammenfassung der Ergebnisse der Messung des Drucks in der Arteria Carotis communis (CAP, Abbildungsteil A), der Plasma-Renin-Aktivität (PRA, Abbildungsteil B) und der Bestimmung der Renin mRNA (Renin mRNA, Abbildungsteil C) und je zwölf Versuchstieren unter Kontrollbedingungen (KON), bei Reduktion des Drucks in der Aorta abdominalis mit verminderter (P80) und erhöhter Blutdruckvariabilität (SIN) mit standardisierter (blau) und salzreicher Ernährung (gelb). \*\*:  $p < 0.01$ , \*:  $p < 0.05$ .

In der vorliegenden Arbeit wurden dem renalen Perfusionsdruck Oszillationen mit einer Frequenz von 0.1 Hertz überlagert. Diese Frequenz wurde so gewählt, da vom wachen Hund bekannt ist, dass solche Oszillationen nicht durch die Autoregulation des renalen Blutflusses gepuffert werden können und daher die Ausscheidungsfunktion der Nieren beeinflussen können {233}.

Grundsätzlich konnte in der vorliegenden Arbeit erstmalig an der wachen, chronisch instrumentierten Ratte ein Anstieg des arteriellen Mitteldrucks, gemessen in der Arteria carotis communis, nach chronischer Reduktion des renalen Perfusionsdrucks auf 80 mmHg und verminderter Blutdruckvariabilität in der Gruppe der standardmäßig ernährten Tiere nachgewiesen werden. Nach etwa 20minütiger Reduktion des renalen Perfusionsdrucks bei verminderter Blutdruckvariabilität zeigte sich ein Anstieg des arteriellen Mitteldrucks von 109 mmHg auf 140 mmHg. Dies entspricht einer Zunahme des systemischen Blutdrucks um 31 mmHg. Die exakt gemessenen Werte für den Blutdruckanstieg und den Zeitverlauf entsprechen in etwa den aus der Literatur bekannten Daten an narkotisierten Ratten und wachen Hunden {242, 281, 282}.

Bei der Ratte kann durch das Verengen der einen Nierenarterie mit einem Metallclip eine systemischer Blutdruckanstieg erzeugt werden. In diesem Tiermodell zeigt sich ein biphasischer Verlauf der Plasma-Renin-Aktivität. Zu Beginn kommt es zu einer Salzretention, die mit einem vorübergehenden Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität einhergeht. Diese fällt jedoch innerhalb einer Woche wieder auf die Ausgangswerte zurück. {69, 70}. Aus dieser Beobachtung wurde der Schluss gezogen, dass das Renin-Angiotensins-System eine Rolle bei der Entwicklung der Hypertonie im Zwei-Nieren-Goldblatt-Modell spielen könnte {69, 70, 71}. Die erhöhten Blutdruckwerte könnten auch nach einer Woche auf die Wirkung von Angiotensin II zurückzuführen sein, da durch eine Verschiebung der Dosis-Wirkungskurve auch geringe Mengen des Hormons eine blutdrucksteigernde Wirkung haben können {72}. Eine nahe liegende, aber noch nicht bewiesene Erklärung wäre, dass es in diesem Tiermodell zu einer Hochregulation der Angiotensin II Rezeptoren kommt. Denkbar wäre allerdings auch, dass durch die Natrium- und Flüssigkeitsretention längerfristig der Stimulus für die Reninfreisetzung entfällt und somit nach einer Woche die Plasma-Renin-Aktivität wieder abfällt {70}.

Der initiale Blutdruckanstieg im Ein-Nieren-Goldblatt-Modell wird ebenfalls von Angiotensin II vermittelt {73}. Aufgrund der fehlenden zweiten Niere kann es aber nicht zu einem kompensatorischen Anstieg der Salz- und Wasserausscheidung durch die kontralaterale, nicht gedrosselte Niere kommen; die Flüssigkeit wird daher retiniert {74}.

Im frühen Stadium der Hypertonieentwicklung in diesen beiden Hypertoniemodellen fällt der Blutdruck wieder zurück auf die Ausgangswerte, sobald der Clip entfernt wird {70,75}. Zu diesem Zeitpunkt ist der durch die Nieren verursachte Blutdruckanstieg noch reversibel und reproduzierbar. Dies legt jedoch die Vermutung nahe, dass nach einer gewissen Zeit Umstrukturierungsprozesse in der Niere einsetzen, die einen irreversiblen Blutdruckanstieg zur Folge haben könnten.

Nach 24 Stunden Reduktion des renalen Perfusionsdrucks mit verminderter Blutdruckvariabilität konnte eine im Vergleich zum Versuchsbeginn tendenzielle, statistisch nicht signifikante Erhöhung der Mittelwerte des arteriellen Mitteldrucks in der Arteria carotis communis gefunden werden. In der Gruppe der standardgemäß ernährten Tiere war der mittlere arterielle Blutdruck zu Versuchsbeginn 140 mmHg. In der letzten Versuchsstunde betrug der mittlere arterielle Blutdruck 152 mmHg und war somit um 12 mmHg höher als zu Versuchsbeginn. Ein Unterschied konnte im Rahmen des vorgegebenen Signifikanzniveaus ( $p < 0.05$ ) nicht nachgewiesen werden.

Dies ist vermutlich Folge der Berechnung des mittleren arteriellen Drucks während der ersten Versuchsstunde. Bei der Berechnung des mittleren arteriellen Drucks während der ersten Versuchsstunde wurde die Phase des Blutdruckanstiegs mit in die Berechnung einbezogen. Der so ermittelte Wert ist daher falsch niedrig. Berechnet man den Zeitpunkt des Endes des Blutdruckanstiegs anhand der Druckanstiegsgeschwindigkeiten, so findet man, dass im Mittel nach 33.5 Minuten Versuchsdauer der Druckanstieg abgeschlossen ist. Kalkuliert man den mittleren arteriellen Blutdruck für die verbleibende Versuchsdauer, so ergibt sich hier ein mittlerer arterieller Blutdruck von 149 mmHg. In der Literatur finden sich keine Hinweise, dass der systemische Blutdruck etwa 90 Minuten nach Reduktion des renalen Perfusionsdrucks noch weiter ansteigt oder die Sekretion von Renin weiter zunimmt {283}.

### 5.1.1.2 Plasma-Renin-Aktivität

Parallel zu dem Anstieg des systemischen Blutdrucks findet sich in den Experimenten bei statischer Senkung des renalen Perfusionsdrucks und Standardernährung ein Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (*Abbildung 5.1*). Diese steigt von 5 ng AI/ml/h auf 15 Ng AI/ml/h an, entsprechend einer Zunahme auf 300 %. Dieser Wert erscheint im Vergleich zu anderen, in der Literatur festgestellten Zahlen eher als gering. Im Rahmen der durch den Goldblatt-Mechanismus (Zwei-Nieren-, ein-Clip-Modell) induzierten Stimulierung der Renin Freisetzung

konnten Steigerungen der Plasma-Renin-Aktivität von bis zu 600 % gemessen werden {284, 285, 286}.

Bei dem durch den Goldblatt-Mechanismus erzeugten Bluthochdruck geht man davon aus, dass der renale Perfusionsdruck durch eine Stenosierung einer Nierenarterie reduziert wird. Konsekutiv erfolgt eine gesteigerte Reninfreisetzung der vermutlich minderperfundierten Niere. Die kontralaterale Niere ist dem durch die gesteigerte Reninfreisetzung erhöhten renalen Perfusionsdruck ausgesetzt und könnte mit einer Reduktion der Reninfreisetzung reagieren. Dieses würde zu einem etwas weniger stark ausgeprägten Druckanstieg auch an der vermutlich minderperfundierten Niere führen, worauf diese die Reninfreisetzung weiter steigen würde {287, 82, 284, 286}.

Da in den durchgeführten Experimenten die Perfusion beider Nieren gemeinsam gesenkt wurde, könnte der oben beschriebene gegenregulatorische Effekt der kontralateralen Nieren entfallen. Denkbar wäre, dass es durch das Absenken des renalen Perfusionsdrucks beider Nieren zu einer insgesamt geringeren Stimulation der Reninsekretion kommt. Hinzu kommt, dass im Gegensatz zu den vorliegenden Experimenten der renale Perfusionsdruck beim Goldblatt-Experiment nicht bekannt ist. Für die vorliegenden Experimente ist eine eher milde Senkung des renalen Perfusionsdrucks typisch. Setzt man nun voraus, dass zumindest in bestimmten Bereichen des renalen Perfusionsdrucks ein annähernd linearer Zusammenhang zwischen renalem Perfusionsdruck und Plasma-Renin-Aktivität besteht, so könnte im Clip-Experiment eine sehr viel stärkere Absenkung des renalen Perfusionsdrucks vorliegen und die ausgeprägten Effekte auf die Plasma-Renin-Aktivität damit erklärt werden.

Die grundlegende Beobachtung, dass wenn der renale Perfusionsdruck fällt, die Reninsekretion steigt und umgekehrt; scheint jedoch unabhängig davon zu sein, ob der renale Perfusionsdruck an beiden oder an einer Nierenarterie gesenkt wird. In verschiedenen Studien sind die quantitativen Zusammenhänge zwischen dem renalen Perfusionsdruck und der Reninfreisetzung sowie die Interaktionen mit anderen Mechanismen, die die Reninfreisetzung kontrollieren, untersucht worden. Grundsätzlich wurden viele dieser Experimente allerdings unter Narkose oder kurz nach chirurgischem Stress durchgeführt, so dass daher ein eher verfälschtes Bild der Zusammenhänge wiedergegeben wurde {288, 289, 193, 243}.

Am wachen, chronisch instrumentierten Hund konnte gezeigt werden, dass eine stufenweise Reduktion des renalen Perfusionsdrucks an einer Nierenarterie nur zu geringfügigen Änderungen der Reninfreisetzung führt, solange der renale Perfusionsdruck über einem Grenzdruck von

etwa 90 mmHg bleibt. Sobald der Perfusionsdruck unterhalb dieses Schwellenwertes abgesenkt wurde, steigerte sich die Reninsekretion dramatisch. Sie verdoppelte sich alle 2-3 mmHg, die der Perfusionsdruck weiter abgesenkt wurde {243}. Dieser Schwellenwert für die Reninfreisetzung hat sehr ähnliche quantitative Charakteristika wie die Autoregulationskurve des renalen Blutflusses, mit dem Unterschied, dass der Schwellenwert bei der Autoregulationskurve am wachen, chronisch instrumentierten Hund etwa 20-30 mmHg tiefer liegt. Ein ähnlicher Grenzwert konnte bisher nur an der narkotisierten Ratte für die Reninfreisetzung gefunden werden {145}. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte anhand der weiter unten diskutierten Versuche zur stufenweisen Reduktion des renalen Perfusionsdrucks an der wachen, chronisch instrumentierten Ratte gezeigt werden, dass diese Schwelle der Reninfreisetzung bei der Ratte im Bereich von 80-90 mmHg liegen könnte.

### 5.1.1.3 Renin mRNA

Zusätzlich zu dem Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität bei statischer Reduktion des renalen Perfusionsdrucks in der Gruppe der standardmäßig ernährten Tiere konnte ein Anstieg der Renin mRNA festgestellt werden (*Abbildung 5.1*). Die Menge an nachgewiesener mRNA erhöhte sich von 111 Prozent vom Standard unter Kontrollbedingungen auf 226 Prozent vom Standard bei Reduktion des renalen Perfusionsdrucks mit verminderter Blutdruckvariabilität. Dies entspricht einem Anstieg der Menge an nachgewiesener Renin mRNA von 240 %. Auch hier ist der Anstieg der im Gewebe vorhandenen mRNA geringer als dies im Goldblatt-Hypertonie-Modell bei der Ratte bereits gefunden werden konnte. In diesem Tiermodell konnten Anstiege der Renin mRNA von bis zu 400 % gefunden werden. Vermutlich spielt auch hierbei die insgesamt geringere Stimulation des Systems durch das Fehlen der gegenregulatorisch wirksamen kontralateralen Niere eine Rolle {82, 285}. Da in dem vorliegenden Versuchsaufbau beide Nieren zusammen arbeiten, sollte theoretisch jede Niere nur die Hälfte des Renin bilden müssen.

Diese Quantifizierung der Renin mRNA konnte in den In-Situ-Hybridisierungs-Experimenten histologisch bestätigt werden. Es fand sich eine homogen über alle Nephrone verteilte Aktivierung des Renin mRNA Signals. Es zeigte sich sowohl eine Zunahme der Farbintensität pro Zelle als Ausdruck des gesteigerten mRNA Gehaltes als auch eine Zunahme der Anzahl an gefärbten Zellen. Diese Effekte betrafen sämtliche auf einem Gewebsschnitt abgebildeten Glomerula und waren inhomogen über die gesamte Niere verteilt. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass die aus der embryologischen Entwicklung der Niere bereits bekannte

Transformation von Endothelzellen in Zellen des juxtaglomerulären Apparates, welche sich an der Reninproduktion beteiligen, auch bei ausgewachsenen Tieren auftreten und bereits nach 24 Stunden abgeschlossen sein könnte {289}.

Auch in der Immunhistochemie konnte eine Steigerung des Renin-Gehaltes der einzelnen Zellen nachgewiesen werden und somit der Anstieg der Menge an nachgewiesener Renin mRNA unterstrichen werden. Auch hier fand sich sowohl eine Zunahme der Menge an Renin pro einzelner Zelle, als auch eine Zunahme der Renin-produzierenden Zellen insgesamt.

Die vorliegenden Versuche bestätigen, dass eine fortgesetzte Stimulation der Reninsekretion sowohl zu einer Zunahme des Renin-Protein- und mRNA-Gehaltes der einzelnen Zellen als auch zu einer Zunahme der Renin-produzierenden Zellen führt. Ob dies durch eine erhöhte Transkriptionsrate des Renin-Gens und damit einer gesteigerten Produktion an Renin mRNA bedingt ist oder ob lediglich der Abbau der Renin mRNA inhibiert wird, kann aus den vorliegenden Versuchen nicht abgeleitet werden. Dieser Prozess betrifft sämtliche Nephrone der untersuchten Niere und unterstreicht damit die Rolle des Renin bei der Regulation des Blutdrucks.

Es konnte bereits an der Rattenniere im Rahmen von Zwei-Nieren-Ein-Clip-Versuchen gezeigt werden, dass eine Reduktion des renalen Perfusionsdrucks an einer Niere zu einer deutlichen Erhöhung der Produktion von Renin und bNOS mRNA an dieser Niere führt. Unter diesen, die Reninsekretion stärker als in den vorliegenden Experimenten stimulierenden Bedingungen kommt es zu einer nahezu gleich starken Aktivierung der Genexpression von Renin und der bNOS {82, 236, 285}.

Es konnte an Zellkulturen gezeigt werden, dass eine gesteigerte Produktion von Stickstoffmonoxyd an der Macula densa die Freisetzung von Renin über einen von zyklischen Adenosinmonophosphat abhängigen Mechanismus stimulieren kann {290, 291, 292, 293}.

Es wäre denkbar, dass auch im Rahmen einer weniger drastischen Reduktion des renalen Perfusionsdrucks, wie in den vorliegenden Experimenten, die Reninsekretion und -produktion durch eine gesteigerte Aktivität der b-NOS und damit verbunden eine gesteigerte Freisetzung von Stickstoffmonoxyd stimuliert wird.

Bestärkt wird diese Hypothese durch die Beobachtungen im Rahmen der histologischen Gewebsuntersuchungen. Auch bei der NADPH-Diaphorase-Reaktion kam es zu einer im Vergleich zu den Kontrollexperimenten intensiveren Anfärbung der bNOS produzierenden



Zellen. Dies zeigte sich sowohl in einer höheren Intensität der Färbung der einzelnen Zelle, als auch in einer Zunahme der pro Glomerulum angefärbten Zellen.

Aufgrund der durchschnittlichen Entfernung von Macula densa und dem Renin produzierenden Abschnitt des Vas afferens von etwa 30 µm und der extrem kurzen Halbwertszeit von Stickstoffmonoxyd scheidet eine einfache Diffusion des Stickstoffmonoxyds als Wirkmechanismus aus. Es konnte aber in jüngster Zeit gezeigt werden, dass Stickstoffmonoxyd im Gewebe meist an Trägerproteine (sogen. Stressproteine) gebunden vorliegt, und so, an diese Trägersubstanzen gebunden, sein Ziel erreichen kann. Zumindest konnte ein derartiger Transportmechanismus für die induzierbare und die endotheliale Form der Stickstoffmonoxydsynthase bereits nachgewiesen werden {294, 295, 296, 297}.

Ferner konnte gezeigt werden, dass es zu einer Zunahme der Konzentration an e-NOS mRNA in der Rattenniere bei Versuchen kommt, in denen die Nierenperfusion durch ein intraabdominelles „aortic banding“ herabgesetzt wurde. Im Gegensatz zu dem Modell des Goldblatt-Hypertonus wird auch bei diesem Modell die Perfusion beider Nieren herabgesetzt {298}.

Auch zeigte sich bei den Versuchen, in denen die Nierenperfusion durch ein „aortic banding“ herabgesetzt wurde, eine Steigerung der Proteinexpression für die endotheliale Form der Stickstoffmonoxydsynthase bei verminderter Nierendurchblutung. Dies wurde im Zusammenhang mit einer generalisierten, Stickstoffmonoxyd vermittelten Vasodilatation als Reaktion auf eine Verminderung des renalen Perfusionsdrucks gesehen {298}.

#### 5.1.1.4 Herzfrequenzen

Eine statistisch signifikante Veränderung der Herzfrequenz konnte weder bei vermindertem renalen Perfusionsdruck und erhöhter Blutdruckvariabilität noch bei vermindertem renalen Perfusionsdruck und reduzierter Blutdruckvariabilität festgestellt werden. Eine verminderte Aktivität des Sympathikus oder eine gesteigerte Aktivität des Parasympathikus als Ursache der oben beschriebenen Effekte kann durch die während des Versuches nahezu konstant gebliebene Herzfrequenz zwar nicht sicher ausgeschlossen werden, da die Herzfrequenz nur ein Marker für das Vegetativum ist. Im Hinblick auf die Herzfrequenz konnten jedoch keine Hinweise auf eine Änderung der sympathovagalen Balance festgestellt werden. Sollte diese während der Versuche existent gewesen sein, so war sie vermutlich in allen Versuchsgruppen gleich stark ausgeprägt. Ein Einfluss auf die in den Versuchsreihen festgestellten signifikanten Unterschiede im

Blutdruck, der Plasma-Renin-Aktivität und dem Gehalt an Renin mRNA wird durch diese Daten nicht gestützt. Dies gilt gleichermaßen für Versuche mit Standardernährung und salzreicher Ernährung.

### 5.1.2 Reduzierter renaler Perfusionsdruck und gesteigerte Blutdruckoszillationen bei Standardernährung

#### 5.1.2.1. Systemischer Blutdruck

Wie bereits unter 5.1.1 erläutert, kann im systemischen Kreislauf ein Anstieg des Blutdrucks erzeugt werden, wenn der renale Perfusionsdruck unter einen bestimmten Schwellenwert abfällt und es zu einer verstärkten Freisetzung des Enzyms Renin kommt. Dieser Zusammenhang konnte sowohl an der isoliert perfundierten Rattenniere als auch an verschiedenen Tiermodellen in vivo gezeigt werden {263, 264, 265, 266}. Kürzlich konnte am wachen, sich frei bewegenden Hund gezeigt werden, dass bei vermindertem renalem Perfusionsdruck und gesteigerter Blutdruckvariabilität dieser Blutdruckanstieg und auch die Reninfreisetzung abgeschwächt werden können {233}.

Die Ergebnisse der Oszillationsversuche an standardernährten Tieren bestätigen die am Hund nachgewiesene abschwächende Wirkung einer gesteigerten Blutdruckvariabilität auf die druckabhängige Reninfreisetzung. Bereits nach etwa 60minütiger Reduktion des renalen Perfusionsdrucks und Erhöhung der Blutdruckvariabilität zeigte sich ein Anstieg des systemischen Blutdrucks von 109 mmHg auf 129 mmHg. Damit war der Anstieg des systemischen Blutdrucks bei vermindertem renalem Perfusionsdruck und erhöhter Blutdruckvariabilität bei Standardernährung in der ersten Versuchsstunde rund 35.5 % niedriger als bei Senkung des renalen Perfusionsdrucks und herabgesetzter Blutdruckvariabilität. Noch deutlicher zeigt sich dieser Effekt während der letzten Versuchsstunde. Nach etwa 24 Stunden Reduktion des renalen Perfusionsdrucks und erhöhter Blutdruckvariabilität zeigte sich ein Anstieg des systemischen Blutdrucks von 109 mmHg auf 128 mmHg. Damit war der Anstieg des systemischen Blutdrucks bei Senkung des renalen Perfusionsdrucks und erhöhter Blutdruckvariabilität bei Standardernährung nach 24 Stunden rund 55.8 % niedriger als bei statischer Senkung des renalen Perfusionsdrucks und herabgesetzter Blutdruckvariabilität. Dies entspricht einer Zunahme des blutdrucksenkenden Effektes einer Senkung des renalen Perfusionsdrucks bei erhöhter Blutdruckvariabilität um den Faktor 1.57.

Eine Vielzahl von Studien beschäftigen sich mit der Frage welchen Einfluss schnelle Blutdruckschwankungen auf die Blutdruckregulation haben, und wie diese näher untersucht werden könnten {299, 300}. Die genaue Bedeutung der Blutdruckoszillationen als ein individueller Parameter bei der Blutdruckregulation muss aber noch etabliert werden. Die Hauptergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass Schwankungen im renalen

Perfusionsdruck den Beginn eines renalen Hypertonus bei der wachen, chronisch instrumentierten Ratte verzögern oder abschwächen können. Dieser Mechanismus wird vermutlich durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Es könnte zum einen zu einer gesteigerten renalen Ausscheidung von Flüssigkeit und Elektrolyten während der Versuche mit gesteigerter Blutdruckvariabilität gekommen sein. Diese könnte zum Beispiel durch eine passagere Aktivierung der Stickstoffmonoxydsynthese und die damit verbundene Hemmung der druckabhängigen Reninfreisetzung bedingt sein. Dafür würde auch sprechen, dass beim wachen, chronisch instrumentierten Hund eine Vorübergehend gesteigerte Ausscheidung von Nitrat mit dem Urin bei reduziertem renalen Perfusionsdruck und gesteigerter Blutdruckvariabilität beobachtet werden konnte {233}. Allerdings konnte am wachen, chronisch instrumentierten Hund dieser Effekt nur während der ersten acht Versuchstunden nachgewiesen werden. Die vorliegenden Daten geben keinen Aufschluss über den Aktivitätsgrad des renalen Stickstoffmonoxydsystems zu diesem Zeitpunkt der Regulation. Abweichend zu den Ergebnissen am chronisch instrumentierten Hund konnte auch nach 24 Stunden Reduktion des renalen Perfusionsdrucks mit erhöhter Blutdruckvariabilität anhand der Diaphoraseexperimente eine Aktivierung des renalen Stickstoffmonoxydsynthesystems nachgewiesen werden. Ob sich das System weiterhin in einem aktiv stimulierten Zustand befindet oder ob zu dem Zeitpunkt des Versuchendes die Inaktivierung des Systems bereits begonnen hat, kann aus den vorliegenden Daten nicht geschlossen werden.

Bekanntermaßen ist der Bluthochdruck einer der größten kardiovaskulären Risikofaktoren und daher eine der Haupttodesursachen in den westlichen Industrienationen {301}. Bereits frühzeitig wurde beobachtet, dass der Bluthochdruck auch mit einer Veränderung der dynamischen Eigenschaften des Blutdrucks vergesellschaftet ist {302}. Es erscheint sogar wahrscheinlich dass Blutdruckoszillationen als solche in die Regulation des Blutdrucks eingreifen können. Dies wird durch die Beobachtung gestützt, dass eine chirurgische oder pharmakologische Unterbrechung des Barorezeptorenreflexes oder des Stickstoffmonoxydsystems den mittleren Blutdruck über 24 Stunden am Tier erhöhen kann und dabei gleichzeitig die Häufigkeit von schnellen Blutdruckoszillationen steigert {303, 237, 251}. Zusätzlich konnte anhand von ambulanten Blutdruckmessungen beim Menschen gezeigt werden, dass eine erhöhte Standardabweichung der Blutdruckmesswerte mit einer gehäuften Nierenschädigung beim Hypertoniker einhergeht {229}. Daher könnte die Niere nicht nur eine bedeutende Funktion bei der Kontrolle der Blutdruckregulation haben sondern selbst auch ein Zielorgan für Blutdruckoszillationen sein. Die bereits etablierten Konzepte der Blutdruckregulation bieten

einige Ansatzpunkte, auf welche Weise solche Oszillationen mit dem Langzeitblutdruck interagieren könnten. Gemäß dem Konzept der renalen Kontrolle über die Körperflüssigkeit und die Druckkontrolle ist die Ausscheidung von Flüssigkeit und Elektrolyten ein integraler Bestandteil der Langzeitblutdruckregulation {232}. Zahlreiche Studien belegen, dass die Unfähigkeit der Niere, adäquate Mengen an Urin zu produzieren einen Hypertonus hervorrufen können {304, 305, 232,}. Umgekehrt moduliert der Perfusionsdruck auch die renale Flüssigkeits- und Salzausscheidung. Dieser Vorgang scheint hauptsächlich von der Durchblutung des Nierenmarkes abhängig zu sein {234}. Auf diese Weise könnte ein vom Blutdruck abhängiger Anstieg des Blutflusses im Nierenmark einen mehr oder weniger stark ausgeprägten Auswascheffekt des osmotischen Gradienten im Nierenmark herbeiführen und so die Fähigkeit der Nieren zur Urinkonzentrierung einschränken {234, 235}. Es erscheint also nicht ganz unwahrscheinlich, dass die durch den Perfusionsdruck induzierten Veränderungen der renalen Haemodynamik durch geänderte Flüssigkeits- und Salzexkretion die Langzeitblutdruckregulation beeinflussen können. Eine solche Steigerung der Flüssigkeits- und Salzexkretion konnte bereits am wachen, chronisch instrumentierten Hund nachgewiesen werden {233}.

Es ist bekannt, dass Blutdruckoszillationen die Schubspannung an der Gefäßwand modulieren könnten. Eine Steigerung der Schubspannung am Endothel stimuliert die Freisetzung von Stickstoffmonoxyd aus den zugehörigen Arterien und führt damit zu einer Vasodilatation und damit zu Veränderungen der intrarenalen Haemodynamik {306, 273}. Es ist also nicht weiter verwunderlich dass einige Studien eine Verbindung zwischen der renalen Freisetzung von Stickstoffmonoxyd und der Entstehung eines Hypertonus herstellen {237}. Leider ist eine direkte Bestimmung von Stickstoffmonoxyd am wachen, sich bewegenden Tier technisch (noch) nicht möglich. Man ist daher oft auf indirekte Nachweise angewiesen. Am wachen Hund konnte gezeigt werden, dass während der ersten acht Stunden bei verminderter Nierenperfusion und erhöhter Blutdruckvariabilität die Urinausscheidung von Nitrat ansteigt {233}. In diesen Versuchen war die Stimulation der Stickstoffmonoxydfreisetzung aber nur während der ersten acht Versuchstunden nachweisbar. Der beobachtete, prolongierte antihypertensive Effekt der Blutdruckoszillationen während der renovaskulären Hypertonie kann zumindest in diesem Versuchsaufbau nicht allein durch den Effekt der verstärkten Freisetzung von Stickstoffmonoxyd erklärt werden.

Angesichts des weiten Spektrums von spontanen Blutdruckfluktuationen die beim Hypertoniker beobachtet werden konnten, muss man berücksichtigen, dass der vorliegenden

experimentelle Ansatz nur ganz bestimmte Oszillationen widerspiegelt und nicht ohne weiteres auf andere Oszillationen übertragen werden kann. Dennoch zeigt die Vorliegende Arbeit die Bedeutung von Blutdruckoszillationen für die Nierenfunktion. Die untersuchten Blutdruckoszillationen können die durch eine Verminderung des renalen Perfusionsdruck hervorgerufenen Veränderungen der Plasma-Renin-Aktivität abschwächen und dadurch den Druck in der Arteria carotis communis absenken. Interessanterweise konnte am Menschen nachgewiesen werden, dass 0.1 Hertz Oszillation in der Aktivität von sympathischen Nerven und im RR-Intervall bei Herzinsuffizienz abgeschwächt und im Endstadium der Erkrankung völlig verschwinden {307}. Geht man davon aus, dass diese 0.1 Hertz Oszillationen in der Aktivität der sympathischen Nerven und im RR-Intervall Blutdruckoszillationen widerspiegeln, könnte man annehmen, dass diese Oszillationen sich günstig auf die Plasma-Renin-Aktivität und die Flüssigkeits- und Elektrolytausscheidung auswirken könnten. Hierdurch könnte sich die Prognose des Patienten insgesamt verbessern.

### 5.1.2.2 Plasma-Renin-Aktivität

Parallel zu der Abschwächung des hypertensiven Effekts der Senkung des renalen Perfusionsdrucks bei erhöhter Blutdruckvariabilität zeigte sich ein im Vergleich zur Senkung des renalen Perfusionsdrucks bei herabgesetzter Blutdruckvariabilität deutlich reduzierter Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität. Diese stieg von 5 ng AI/ml/h auf lediglich 7 ng AI/ml/h an, entsprechend einer Zunahme auf 140 %. Im Vergleich zu den Ergebnissen bei Reduktion des renalen Perfusionsdrucks und herabgesetzter Blutdruckvariabilität entspricht dies einer Abnahme der Plasma-Renin-Aktivität um den Faktor 2.1 bei Senkung des renalen Perfusionsdrucks und erhöhter Blutdruckvariabilität.

In den vorliegenden Versuchen konnte die vom Hund bekannte hemmende Wirkung auf den Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität einer erhöhten Blutdruckvariabilität bei gesenktem renalen Perfusionsdruck an der wachen, sich frei bewegenden Ratte bestätigt werden. Insgesamt scheint der Effekt der erhöhten Blutdruckvariabilität bei der Ratte im Vergleich zum Hund stärker ausgeprägt zu sein. Bei den an Hunden durchgeführten Experimenten zeigte sich lediglich eine um den Faktor 1.6 reduzierte Reninfreisetzung bei vermindertem renalen Perfusionsdruck und gesteigerter Blutdruckvariabilität. Bei der wachen, chronisch instrumentierten Ratte konnte die Senkung des renalen Perfusionsdrucks mit erhöhter Blutdruckvariabilität die Plasma-Renin-Aktivität um den Faktor 2.1 reduzieren.

Die Blutdruckdaten zeigen ebenfalls eine qualitativ gute Übereinstimmung zu den am wachen, chronisch instrumentierten Hund gewonnenen Daten. Eine genauere Analyse der Daten zeigt jedoch, dass bei der Ratte der antihypertensive Effekt einer gesteigerten Blutdruckvariabilität ebenfalls stärker ausgeprägt ist. Im Experiment an der wachen, chronisch instrumentierten Ratte konnte der systemische Blutdruck durch eine Senkung des renalen Perfusionsdrucks mit erhöhter Blutdruckvariabilität im Vergleich zur Senkung des renalen Perfusionsdrucks bei verminderter Blutdruckvariabilität um den Faktor 1.7 gesenkt werden. Beim wachen, chronisch instrumentierten Hund konnte durch eine Erhöhung der Blutdruckvariabilität bei verminderter Nierenperfusion der systemische Blutdruck lediglich um den Faktor 1.2 reduziert werden. Bei der wachen, chronisch instrumentierten Ratte stieg dieser Faktor auf 1.4 an [210]. Grundsätzlich scheint in den vorliegenden Experimenten der Blutdruck stärker durch den Aktivitätsgrad des Renin-Angiotensin-Systems beeinflusst zu sein.

### 5.1.2.3 Renin-mRNA

Gemeinsam mit dem Rückgang der Plasma-Renin-Aktivität bei Senkung des renalen Perfusionsdrucks und erhöhter Blutdruckvariabilität im Vergleich zur Reduktion des renalen Perfusionsdrucks und verminderter Blutdruckvariabilität in der Gruppe der standardgemäß ernährten Tiere konnte ebenfalls ein Abfall der nachgewiesenen Menge an Renin mRNA festgestellt werden. Die Menge der gefundenen Renin mRNA erhöhte sich von 111 Prozent vom Standard unter Kontrollbedingungen auf lediglich 147 Prozent vom Standard bei Reduktion des renalen Perfusionsdrucks und erhöhter Blutdruckvariabilität. Dies entspricht einer Zunahme der Menge an nachgewiesener Renin mRNA auf 120 % und ist damit um den Faktor 2 niedriger als die Zunahme bei Reduktion des renalen Perfusionsdrucks und verminderter Blutdruckvariabilität.

Diese Quantifizierung des Renin-mRNA-Gehalts konnte in den In-Situ-Hybridisierungs-Experimenten histologisch bestätigt werden. Es fand sich eine homogen über alle Nephrone verteilte Inaktivierung des Renin-mRNA-Signals bei den Tieren mit vermindertem renalen Perfusionsdruck und erhöhter Blutdruckvariabilität. Es zeigte sich sowohl ein Rückgang der Farbintensität pro Zelle im Vergleich zur Reduktion des renalen Perfusionsdrucks und verminderter Blutdruckvariabilität als auch eine Abnahme der Anzahl an gefärbten Zellen. Diese Effekte betrafen sämtliche auf einem Gewebsschnitt abgebildeten Glomerula und waren inhomogen über die gesamte Niere verteilt.

Auch in der Immunhistochemie konnte ein Rückgang des Renin-Gehaltes der einzelnen Zellen im Vergleich zur Senkung des renalen Perfusionsdrucks und verminderter Blutdruckvariabilität nachgewiesen und damit der Effekt noch einmal bestätigt werden. Auch hier fand sich sowohl eine Abnahme der Menge an produziertem Renin pro Einzelzelle als auch eine Abnahme der Renin-produzierenden Zellen insgesamt im Vergleich zur Senkung des renalen Perfusionsdrucks bei verminderter Blutdruckvariabilität.

Die vorliegenden Versuche zeigen, dass eine Erhöhung der Blutdruckvariabilität bei vermindertem renalen Perfusionsdruck nicht nur eine Abschwächung des hypertensiven Effektes einer Reduktion des renalen Perfusionsdrucks und eine reduzierende Wirkung auf die damit verbundene Steigerung der Plasma-Renin-Aktivität hat. Vielmehr scheint eine Erhöhung der Blutdruckvariabilität bei verminderter Nierenperfusion auch oder vor allem einen direkten oder indirekten Einfluss auf die Transkriptionsrate des Renin-Gens zu haben. Durch den hemmenden Einfluss der erhöhten Blutdruckvariabilität bei verminderter Nierendurchblutung könnte diese an der Langzeitregulation der Renin-Gen-Expression und damit an der Regulation des Blutdrucks beteiligt sein.

Bei einer Frequenz der Sinusschwingungen von 0.1 Hertz beträgt die Dauer eines Periode 10 Sekunden. Der renale Perfusionsdruck liegt somit etwa 5 Sekunden oberhalb und 5 Sekunden unterhalb des einregulierten, mittleren gesenkten renalen Perfusionsdrucks von 80 mmHg. Bei einer einregulierten Schwingungsamplitude von 10 mmHg beträgt der maximale renale Perfusionsdruck in dem vorliegenden Versuchsaufbau 90 mmHg und der minimale renale Perfusionsdruck 70 mmHg.

Es konnte am wachen Hund mit einseitig gedrosselter Nierenarterie gezeigt werden, dass es für einen Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität einen Schwellenwert für den renalen Perfusionsdruck gibt, bei dessen Unterschreitung die Renin-Sekretion vermutlich stimuliert wird. Dieser Schwellenwert liegt beim wachen Hund bei etwa 90 mmHg {137, 139}. Auch bei der Ratte scheint dieser Schwellenwert existent zu sein. Im Rahmen der vorliegenden Experimente zur stufenweisen Reduktion des renalen Perfusionsdrucks bei verminderter Blutdruckvariabilität konnte gezeigt werden, dass diese Schwelle zwischen 80 und 90 mmHg renalem Perfusionsdruck anzusiedeln ist (*Abbildung 5.3*). Dies ähnelt den aus der Literatur bekannten Werten {237}, welche aber im wesentlichen an narkotisierten Tieren erhoben worden sind. Die Beziehung zwischen Erhöhung der Plasma-Renin-Aktivität und renalem Perfusionsdruck scheint beim wachen Hund und reduzierter Blutdruckvariabilität zumindest in einem Druckbereich von 70 bis 90 mmHg linear zum renalen Perfusionsdruck zu sein {137}. Auch bei der wachen, sich frei



bewegenden Ratte konnte im Rahmen der weiter unten diskutierten Versuche zur stufenweisen Reduktion des Drucks in der Aorta abdominalis in der vorliegenden Arbeit ein Zusammenhang zwischen Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität und renalem Perfusionsdruck im Druckbereich von 70 bis 90 mmHg nachgewiesen werden. Dieser scheint in dem genannten Druckbereich annähernd linear zu verlaufen (*Abbildung 5.3*) und entspricht somit Daten, die aus der Literatur anhand von Kurzzeitexperimenten am narkotisierten Tier erhoben werden konnten {193}.

Setzt man voraus, dass diese Beziehung zwischen renalem Perfusionsdruck und Plasma-Renin-Aktivität auch für einen verminderten renalen Perfusionsdruck bei erhöhter Blutdruckvariabilität gilt, so wäre in der vorliegenden Versuchsreihe ein stärkerer Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität zu erwarten gewesen.

Grundsätzlich ist die Zeitdauer, für die der renale Perfusionsdruck reduziert sein muss, bis es zu einer Steigerung der Plasma-Renin-Aktivität kommt, bei der Ratte noch nicht bekannt. Experimente am Hund siedeln diesen Zeitraum zwischen 80 und 17 Sekunden an {237}. Da in den vorliegenden Experimenten der renale Perfusionsdruck bei erhöhter Blutdruckvariabilität ebenso wie in den Experimenten bei verminderter Blutdruckvariabilität kontinuierlich unterhalb des Schwellenwertes liegt, kann bei einem vermuteten linearen Zusammenhang zwischen renalem Perfusionsdruck und Plasma-Renin-Aktivität die Zeitdauer bis zu einer Aktivierung des Anstiegs der Plasma-Renin-Aktivität nicht für die abschwächende Wirkung der erhöhten Blutdruckvariabilität herangezogen werden. Hinzu kommt noch, dass es sich bei dem Zusammenhang zwischen renalem Perfusionsdruck und Plasma-Renin-Aktivität beim wachen Hund und auch bei der Ratte nicht um ein An-/Aus-Phänomen handelt. Das bedeutet, dass beim Überschreiten des Schwellenwertes die Plasma-Renin-Aktivität nicht Null ist {237}. Die Aktivität des Plasma-Renin-Systems war während der Versuche mit gesteigerter Blutdruckvariabilität geringer als bei denen mit verminderter Blutdruckvariabilität. Angesichts der mittlerweile gut etablierten Stimulus/Response Kurve der druckabhängigen Reninfreisetzung ist dies ein überraschendes Ergebnis. Bei kurzfristiger, stufenweiser Reduktion des renalen Perfusionsdrucks kann ein Einfluss des renalen Perfusionsdrucks nur nachgewiesen werden, wenn dieser unter 90 mmHg abgesenkt wird {193}. Die Minima der Oszillationen der renalen Perfusionsdrucks sollten daher zu einer druckabhängigen Reninfreisetzung führen. Die Maxima sollten die Reninfreisetzung hingegen nicht im gleichen Ausmaß reduzieren. Man würde also bei oszillierend gesenktem renalem Perfusionsdruck eine gesteigerte Plasma-Renin-Aktivität erwarten. Hinzu kommt noch, dass der Mittelwert des Blutdrucks in der Aorta abdominalis über 24 Stunden bei den Versuchen mit gesteigerter Blutdruckvariabilität geringfügig niedriger war.

Grundsätzlich würde dies eher für eine Erhöhung der Plasma-Renin-Aktivität führen. Der Einfluss der Blutdruckoszillationen auf die Plasma-Renin-Aktivität wird daher in den vorliegenden Experimenten noch unterschätzt. Offensichtlich haben die Blutdruckoszillationen auch bei der wachen, sich freibewegenden Ratte einen starken Einfluss auf die Reninfreisetzung. Da das Renin-Angiotensin-System mit der Blutdruckregulation hauptsächlich über die direkten vasokonstriktorischen Effekte des Angiotensin II und über den Einfluss auf die renale Flüssigkeits- und Salzausscheidung interagiert, kann man annehmen, dass die prolongierten antihypertensiven Eigenschaften von Blutdruckoszillationen überwiegend durch die Plasma-Renin-Aktivität vermittelt werden. Im Gegensatz zu diesem prolongierten Effekt der Plasma-Renin-Aktivität scheint die Bildung von Stickstoffmonoxyd nur innerhalb der ersten acht Stunden von Bedeutung zu sein {233}.

Grundsätzlich muss man im Gedächtnis behalten, dass zahlreiche andere Einflüsse von Blutdruckoszillationen auf die intrarenale Mikrozirkulation ebenfalls an dem antihypertensiven Effekt beteiligt sein könnten. Durch Blutdruckoszillationen hervorgerufene Veränderungen des lokalen Blutflusses können auch physiologische Kräfte entlang des Nephrons verändern. Auf diese Weise könnten Blutdruckoszillationen zur Freisetzung zahlreicher vasoaktiver Substanzen wie zum Beispiel Prostaglandine oder Kinine führen und daher die lokale Haemodynamik der Niere und ihre Funktion verändern.

In der Literatur konnte an zahlreichen Tiermodellen (unter anderem auch an der Ratte) gezeigt werden, dass eine Hochregulation der Renin-mRNA mit einer Hochregulation der b-NOS mRNA einhergeht {308, 309, 310, 311, 297}. Gut untersucht ist dieser Zusammenhang an dem Modell des Goldblatt-Mechanismus zur Hypertonieentstehung (Zwei-Nieren-, Ein-Clip-Modell). So konnte in diesem Tiermodell gezeigt werden, dass eine Inhibierung der Stickstoffmonoxydsynthasen zu einer verminderten Bildung von Renin mRNA führte {285}. Denkbar wäre also, dass ein durch die erhöhte Blutdruckvariabilität verminderter Gewebegehalt an b-NOS mRNA zu einer verminderten Produktion von Renin mRNA und damit auch zu einer geringeren Bildung von Renin führt.

Bekannt ist, dass eine Hemmung der Bildung von Stickstoffmonoxyd durch die Substanz NG-Nitro-L-Arginin-Methyl-Ester (L-NAME) zu einer Abschwächung des durch die einseitig verminderte Nierenperfusion verursachten Blutdruckanstiegs führen kann {309, 310}. Dieses wurde mit einer generalisierten Vasodilatation als Reaktion auf den durch die vermehrte Bildung von Angiotensin II verursachten Blutdruckanstieg gewertet {309, 310}.

Es konnte bereits an der Rattenniere im Rahmen von Zwei-Nieren-Ein-Clip-Versuchen gezeigt werden, dass eine Reduktion des renalen Perfusionsdrucks an einer Niere zu einer deutlichen Erhöhung der Produktion von Renin und bNOS mRNA an dieser Niere führt. Unter diesen, die Reninsekretion stärker als in den vorliegenden Experimenten stimulierenden Bedingungen kommt es zu einer nahezu gleich starken Aktivierung der Genexpression von Renin und der Stickstoffmonoxydsynthase Typ I {82, 236, 285}.

Zudem konnte gezeigt werden, dass eine gesteigerte Produktion von Stickstoffmonoxyd an der Macula densa die Freisetzung von Renin über einen cAMP abhängigen Mechanismus stimuliert {312, 290, 291, 292}.

Es wäre also denkbar, dass die antihypertensive Wirkung einer erhöhten Blutdruckvariabilität über zwei sich gegenseitig potenzierende Mechanismen vermittelt wird. Zum einen könnte die verminderte Reninsekretion Folge einer weniger stark ausgeprägten Stimulation durch eine verminderte Freisetzung von Stickstoffmonoxyd sein. Zum anderen scheint die verminderte Bildung von Stickstoffmonoxyd direkt einen inhibierenden Einfluss auf die Produktion von Renin mRNA zu haben. Beide Annahmen setzen allerdings voraus, dass die verminderte Bildung von b-NOS mRNA nicht zu einer kompensatorischen Aktivitätssteigerung der in geringerem Umfang produzierten Stickstoffmonoxydsynthasen führt.

Dies konnte durch Beobachtungen im Rahmen der histologischen Gewebsuntersuchungen zwar nicht ausgeschlossen, aber doch als unwahrscheinlich erwiesen werden. Bei der NADPH-Diaphorase-Reaktion kam es zu einer im Vergleich zu den Versuchen mit statischer Reduktion des renalen Perfusionsdrucks geringeren Intensität der Zellfärbung. Dies zeigte sich sowohl in einer höheren Intensität der Färbung der einzelnen Zelle als auch in einer Zunahme der pro Glomerulum angefärbten Zellen.

Es konnte an spontan hypertensiven Ratten (SHR-Ratten) gezeigt werden, dass diese eine verminderte Aktivität der endothelialen Stickstoffmonoxydsynthase im Nierenmark besitzen und dass dieses über eine verminderte Durchblutung des Nierenmarks zur Entstehung der Hypertonie bei diesen Tieren beiträgt {312}. Ebenfalls konnte an Dahl-S-Ratten (Salz-sensitive Ratten) gezeigt werden, dass eine Hemmung der Stickstoffmonoxydsynthase die vasokonstriktorische Wirkung des Angiotensins noch weiter verstärkt und zu einer Reduktion der Durchblutung des Nierenmarks führt. Durch Stimulation der Stickstoffmonoxydsynthase konnte dieser Effekt wieder aufgehoben werden {313, 314}.

Ferner konnte gezeigt werden, dass eine vermehrte Schubspannung am Gefäßendothel zu einer Steigerung der mRNA Produktion für die endotheliale Form der Stickstoffmonoxydsynthase führt. Dies geht einher mit einer gesteigerten Transkriptionsrate der mRNA und auch mit einer gesteigerten Enzymaktivität und führt so in der Summe zu einer gesteigerten Produktion an Stickstoffmonoxyd {315, 316, 317, 275}. Die Menge des produzierten Stickstoffmonoxyds scheint hierbei von der Art der Erhöhung der Schubspannung abzuhängen, wobei oszillierende Erhöhungen den größten Effekt zu haben scheinen {315}.

Dies stützt die Hypothese, dass die dem renalen Perfusionsdruck überlagerten Sinusschwingungen zu einer Erhöhung der Schubspannung am Endothel der Nierengefäße führen und dadurch die Produktion der endothelialen Stickstoffmonoxydsynthase anregen. Dies würde zum einen die vasokonstriktorische Wirkung des Angiotensin an den Gefäßen des Nierenmarks abschwächen und so zu einer Vasodilatation im Nierenmark führen. Zum anderen könnte das vermehrt gebildete Stickstoffmonoxyd einen direkten vasodilatatorischen Effekt auf die Gefäße ausüben {318}. Beide Mechanismen würden zu einer gesteigerten Durchblutung des Nierenmarks führen und könnten so durch vermehrte Ausscheidung von Wasser und Elektrolyten zur antihypertensiven Wirkung einer erhöhten Blutdruckvariabilität bei verminderter Nierenperfusion beitragen.

An Ratten konnte gezeigt werden, dass der Typ A-Rezeptor für das Natriuretische Peptid im inneren medullären Sammelrohr der Niere durch eine gesteigerte Produktion an Stickstoffmonoxyd sowohl in seiner Empfindlichkeit gegenüber dem Peptid als auch bezüglich der Menge an produziertem Rezeptor stimuliert werden kann {319}. Ferner konnte an Zellkulturen aus Zellen des inneren medullären Sammelrohrs gezeigt werden, dass eine Erhöhung der Schubspannung an den Zellen die Bildung von Stickstoffmonoxyd stimuliert {320}.

Es ist anzunehmen, die dem renalen Perfusionsdruck überlagerten Sinuswellen zu einer Erhöhung der Schubspannung an den Zellen des inneren medullären Sammelrohrs führen. Dies könnte zum Beispiel Folge einer durch die Schwankungen im renalen Perfusionsdruck bedingten, wechselnden glomerulären Filtrationsrate und damit Schwankungen in der Menge an produziertem Primärharn sein {321}. Durch diese Schwankungen in der Urinproduktion könnte es zu einer gesteigerten Produktion an e-NOS im inneren medullären Sammelrohr kommen, was eine Hochregulation des Rezeptors Typ A für das Natriuretische Peptid bewirken könnte {319, 320}. Folge wäre eine gesteigerte Natrium- und Wassersekretion und damit verbunden ein geringerer Blutdruckanstieg.

### 5.1.3 Reduzierter renaler Perfusionsdruck und verminderte Blutdruckoszillationen bei salzreicher Ernährung

#### 5.1.3.1 Systemischer Blutdruck

In der vorliegenden Arbeit konnte ein Anstieg des systemischen Blutdrucks, gemessen in der Arteria carotis communis, nach statischer Reduktion des Perfusionsdrucks mit verminderter Blutdruckvariabilität auf 80 mmHg auch in der Gruppe der salzreich ernährten Tiere nachgewiesen werden. Nach etwa 20minütiger Reduktion des renalen Perfusionsdrucks zeigte sich ein Anstieg des systemischen Blutdrucks von 111 mmHg auf 138 mmHg. Dies entspricht einer Zunahme des systemischen Blutdrucks um den Faktor 1.2. Damit war der Blutdruckanstieg bei salzreicher Ernährung etwa gleich stark ausgeprägt wie in der Gruppe der standardgemäß ernährten Tiere. Auch hier betrug der Faktor, um den der Blutdruck bei statischer Senkung des renalen Perfusionsdrucks erhöht wurde, 1.2.

Nach 24 Stunden statischer Reduktion des renalen Perfusionsdrucks zeigte sich ein weiterer, statistisch nicht signifikanter Anstieg des systemischen Blutdrucks in der Gruppe der salzreich ernährten Tiere von 138 mmHg in der ersten Stunde auf 152 mmHg in der letzten Stunde.

Dies entspricht einer Zunahme des systemischen Blutdrucks um den Faktor 1.35 im Vergleich zum Kontrollexperiment. Damit war der Blutdruckanstieg bei salzreicher Ernährung etwa gleich stark ausgeprägt wie in der Gruppe der standardgemäß ernährten Tiere. Hier betrug der Faktor, um den der Blutdruck bei statischer Senkung des renalen Perfusionsdrucks erhöht wurde, 1.4.

#### 5.1.3.2 Plasma-Renin-Aktivität

Ähnlich wie der systemische Blutdruck entwickelte sich die Plasma-Renin-Aktivität. Nach 24 Stunden Reduktion des renalen Perfusionsdrucks bei verminderter Blutdruckvariabilität und salzreicher Ernährung stieg die Plasma-Renin-Aktivität von 4.8 ng AI/ml/h auf 15 ng AI/ml/h an. Dies entspricht einer Zunahme der Plasma-Renin-Aktivität um den Faktor 3.1. Damit war der Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität bei salzreicher Ernährung und Reduktion des renalen Perfusionsdrucks mit verminderter Blutdruckvariabilität etwa gleich stark ausgeprägt wie in der Gruppe der standardgemäß ernährten Tiere. Hier betrug der Faktor, um den der Blutdruck bei statischer Senkung des renalen Perfusionsdrucks erhöht wurde, 3.0.

### 5.1.3.3 Renin-mRNA

Die oben gemachten Beobachtungen konnten durch die Entwicklung des Renin-mRNA-Gehalts noch unterstrichen werden. Nach 24 Stunden Reduktion des renalen Perfusionsdrucks bei verminderter Blutdruckvariabilität und salzreicher Ernährung stieg die Menge an nachgewiesener Renin mRNA von 109 Prozent vom Standard auf 299 Prozent vom Standard an. Dies entspricht einer Zunahme des Renin-mRNA-Gehalts um den Faktor 3.1. Damit war der Anstieg des Renin-mRNA-Gehalts bei salzreicher Ernährung und Reduktion des renalen Perfusionsdrucks mit verminderter Blutdruckvariabilität etwa gleich stark ausgeprägt wie in der Gruppe der standardgemäß ernährten Tiere. Hier betrug der Faktor, um den der Blutdruck bei statischer Senkung des renalen Perfusionsdrucks erhöht wurde, 3.0.

An Ratten konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung der Salzaufnahme zu einer Suppression der Produktion an mRNA und Protein für Renin führt {250}. Auch konnte am Hund eine Reduktion der Plasma-Renin-Aktivität bei erhöhter Salzaufnahme festgestellt werden {90}. Dieser Effekt der Suppression der Plasma-Renin-Aktivität und der Produktion an Renin mRNA scheint bei gleichzeitiger statischer Reduktion des renalen Perfusionsdrucks und salzreicher Ernährung aufgehoben zu werden.

Einschränkend muss hierzu bemerkt werden, dass die oben genannten Beobachtungen an Ratten durchgeführt wurden, die mit einer vierprozentigen Salzlösung ernährt wurden. Dies entspricht im Vergleich zu den vorliegenden Versuchen einer verdoppelten Salzbelastung. Die von den Versuchstieren aufgenommene Menge an Natriumchlorid betrug in den vorliegenden Untersuchungen etwa 0.1 g/kg Körpergewicht. Übertragen auf einen 70 kg schweren Menschen würde dies immerhin einer täglichen Salzaufnahme von 7 g entsprechen. Dies entspricht in etwa der von einem 70 kg schweren Nordamerikaner täglich konsumierten Menge an Salz. Berücksichtigt man ferner, dass der tägliche Salzbedarf eines 70 kg schweren erwachsenen Mannes etwa bei 3 bis 6 g pro Tag liegt, erscheint die in den vorliegenden Versuchen gewählte Salzdiät im Vergleich zu den aus der Literatur bekannten Versuchen mit einer vierprozentigen Salzdiät nicht als überhöht {Harrisons's principles of internal medicine, Thirteenth edition, p. 937}.

Hinzu kommt noch, dass die Kontrollgruppen in den oben genannten Experimenten meist mit Furosemid behandelt waren. Dies führt zu einem Salzverlust und damit zu einer Stimulation der Reninfreisetzung, so dass die Unterschiede zwischen standardgemäßer und salzreicher Ernährung hierdurch noch erhöht wurden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass in den vorliegenden Experimenten an der Ratte eine moderat erhöhte Salzaufnahme keinen Effekt auf die hypertensive Wirkung eines reduzierten renalen Perfusionsdrucks mit verminderter Blutdruckvariabilität hat. Auch bleiben die Steigerung der Plasma-Renin-Aktivität und die Steigerung des Gehalts an Renin mRNA von einer moderat erhöhten Salzaufnahme bei statisch vermindertem renalen Perfusionsdruck unbeeinflusst.

### 5.1.4 Reduzierter renaler Perfusionsdruck und gesteigerte Blutdruckoszillationen bei salzreicher Ernährung

#### 5.1.4.1 Systemischer Blutdruck

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Abschwächung des hypertensiven Effekts eines reduzierten renalen Perfusionsdrucks durch eine Erhöhung der Blutdruckvariabilität durch eine salzreiche Ernährung aufgehoben werden kann. Bereits nach etwa 60minütiger Reduktion des renalen Perfusionsdrucks und Erhöhung der Blutdruckvariabilität bei salzreicher Ernährung zeigte sich ein Anstieg des systemischen Blutdrucks von 111 mmHg auf 135 mmHg. Damit war der Anstieg des systemischen Blutdrucks bei Senkung des renalen Perfusionsdrucks mit erhöhter Blutdruckvariabilität und salzreicher Ernährung bereits in der ersten Versuchsstunde rund 25 % höher als bei Senkung des renalen Perfusionsdrucks mit verminderter Blutdruckvariabilität und Standardernährung. Noch deutlicher zeigt sich dieser Effekt während der letzten Versuchsstunde. Nach etwa 24 Stunden Reduktion des renalen Perfusionsdrucks mit erhöhter Blutdruckvariabilität bei salzreicher Ernährung zeigte sich ein Anstieg des systemischen Blutdrucks von 111 mmHg auf 143 mmHg. Damit war der Anstieg des systemischen Blutdrucks bei Senkung des renalen Perfusionsdrucks mit erhöhter Blutdruckvariabilität und salzreicher Ernährung nach 24 Stunden rund 60 % höher als bei Senkung des renalen Perfusionsdrucks mit erhöhter Blutdruckvariabilität und Standardernährung.

Im Vergleich zur Senkung des renalen Perfusionsdrucks mit verminderter Blutdruckvariabilität bei salzreicher Ernährung konnte jedoch weiterhin eine Abschwächung des hypertensiven Effektes einer erhöhten Blutdruckvariabilität bei vermindertem renalen Perfusionsdruck nachgewiesen werden. Diese fiel aber im Vergleich zu den Experimenten bei Standardernährung eher gering aus. Zu Versuchsbeginn konnte eine Erhöhung der Blutdruckvariabilität bei vermindertem renalen Perfusionsdruck den systemischen Blutdruck lediglich um den Faktor 1.02 reduzieren. Am Versuchsende stieg dieser Wert geringfügig auf 1.04 an.

An Ratten konnte gezeigt werden, dass eine salzreiche Ernährung den Transport von L-Arginin in die Zellen des inneren medullären Sammelrohres hemmt und damit zu einer verminderten Produktion von Stickstoffmonoxyd führt. Dieser Mechanismus scheint auf einer verminderten Proteinexpression des kationischen Aminosäure-Transporters Typ 1 im distalen Sammelrohr zu beruhen, der für die Aufnahme von L-Arginin in die Zelle verantwortlich ist. {309, 311}. So konnte zum Beispiel an Zellen des dicken aufsteigenden Astes der Henle'schen Schleife gezeigt werden, dass eine erhöhte Salzaufnahme zwar zu einer Steigerung der Synthese



der endothelialen Stickstoffmonoxydsynthese führen kann, eine gesteigerte Produktion des biologisch wirksamen Stickstoffmonoxyds aber ausbleibt {322}.

Sowohl an bakterieller als auch an menschlicher endothelialer Stickstoffmonoxydsynthese konnte gezeigt werden, dass die Konzentration von L-Arginin bei der Synthese von Stickstoffmonoxyd mit geschwindigkeitsbestimmend ist. Es besteht somit die Möglichkeit, unabhängig von der vorhandenen Menge an endothelialer Stickstoffmonoxydsynthese die Menge an produziertem Stickstoffmonoxyd zu regulieren {323, 324}.

Es wäre somit denkbar, dass es auch bei salzreicher Ernährung und dynamischer Senkung des renalen Perfusionsdrucks, ähnlich wie bereits in den Versuchen mit dynamischer Regulation und Standardernährung gezeigt, zu einer Stimulation der endothelialen Stickstoffmonoxydsynthese, zum Beispiel im inneren medullären Sammelrohr, kommt {320}. Über den zuvor geschilderten Mechanismus wäre damit eine Stimulation der Produktion der mRNA für die endotheliale Form der Stickstoffmonoxydsynthese denkbar {319, 320}. Aufgrund des durch die erhöhte Salzaufnahme gehemmten Transportes für L-Arginin in die Zellen des inneren medullären Sammelrohres würde aber eine Steigerung der Produktion des biologischen Stickstoffmonoxyds ausbleiben {325, 326, 322}. Dies könnte dazu führen, dass die zuvor angenommene Hochregulation des Typ A Rezeptors für das Natriuretische Peptid ausbleibt {319}. Die Folge wäre, dass der beim Hund bereits beobachtete, die Natrium- und Wasserausscheidung stimulierende Effekt einer erhöhten Blutdruckvariabilität nicht so deutlich auftreten könnte {233}. Auf diese Weise könnte eine salzreiche Ernährung die antihypertensive Wirkung einer Erhöhung der Blutdruckvariabilität bei reduziertem renalem Perfusionsdruck abschwächen oder gar aufheben.

### 5.1.4.2 Plasma-Renin-Aktivität und Renin-mRNA

Parallel zu der Abschwächung des antihypertensiven Effekts der Senkung des renalen Perfusionsdrucks mit erhöhter Blutdruckvariabilität bei salzreicher Ernährung zeigte sich ein im Vergleich zur Senkung des renalen Perfusionsdrucks mit erhöhter Blutdruckvariabilität bei Standardernährung deutlich gesteigerter Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität. Diese stieg von 4.8 ng AI/ml/h auf 10 ng AI/ml/h an, entsprechend einer Zunahme auf 208 %. Im Vergleich zu den Ergebnissen bei Reduktion des renalen Perfusionsdrucks mit erhöhter Blutdruckvariabilität und Standardernährung entspricht dies einer Zunahme der Plasma-Renin-Aktivität um den Faktor 1.5.

Auch bei dem Gehalt von Renin mRNA konnte der bei der Plasma-Renin-Aktivität festgestellte Trend, wenn auch weniger ausgeprägt, bestätigt werden. Bei Senkung des renalen Perfusionsdrucks mit erhöhter Blutdruckvariabilität und salzreicher Ernährung zeigte sich ein im Vergleich zur Senkung des renalen Perfusionsdrucks mit erhöhter Blutdruckvariabilität bei Standardernährung nur geringfügig gesteigerter Anstieg des Renin-mRNA-Gehalts. Dieser steigt von 109 Prozent vom Standard auf 160 Prozent vom Standard an, entsprechend einer Zunahme auf 168 %. Im Vergleich zu den Ergebnissen bei Reduktion des renalen Perfusionsdrucks mit erhöhter Blutdruckvariabilität und Standardernährung entspricht dies einer Zunahme des Renin-mRNA-Gehalts um den Faktor 1.4.

Im Vergleich zur Reduktion des renalen Perfusionsdrucks mit verminderter Blutdruckvariabilität bei salzreicher Ernährung konnte jedoch weiterhin eine Verminderung der Plasma-Renin-Aktivität bei erhöhter Blutdruckvariabilität des renalen Perfusionsdrucks nachgewiesen werden. Diese fiel aber im Vergleich zu den Experimenten bei Standardernährung eher gering aus. Bei salzreicher Ernährung konnte eine Erhöhung der Blutdruckvariabilität die Plasma-Renin-Aktivität um den Faktor 1.3 vermindern. Bei entsprechenden Versuchen bei Standardernährung betrug dieser Faktor 2.2 und war damit fast 60 % höher als bei salzreicher Ernährung.

An der Ratte konnte gezeigt werden, dass eine salzreiche Ernährung zu einer verminderten Synthese der mRNA für Renin und b-NOS führt {250}. Eine gemeinsame Steigerung der Produktion an mRNA von Renin und b-NOS konnte an der minderperfundierten Niere der Ratte im Modell der Goldblatt-Hypertonie nachgewiesen werden {82}. Auch bei den vorliegenden Experimenten könnte eine parallele Hochregulation der mRNA der beiden Enzyme im Falle einer Reduktion des renalen Perfusionsdrucks bei verminderter Blutdruckvariabilität vorliegen. Auch im Falle der Reduktion des renalen Perfusionsdrucks bei erhöhter Blutdruckvariabilität könnte es zu einer parallelen Regulation der Produktion an mRNA von Renin und b-NOS kommen.

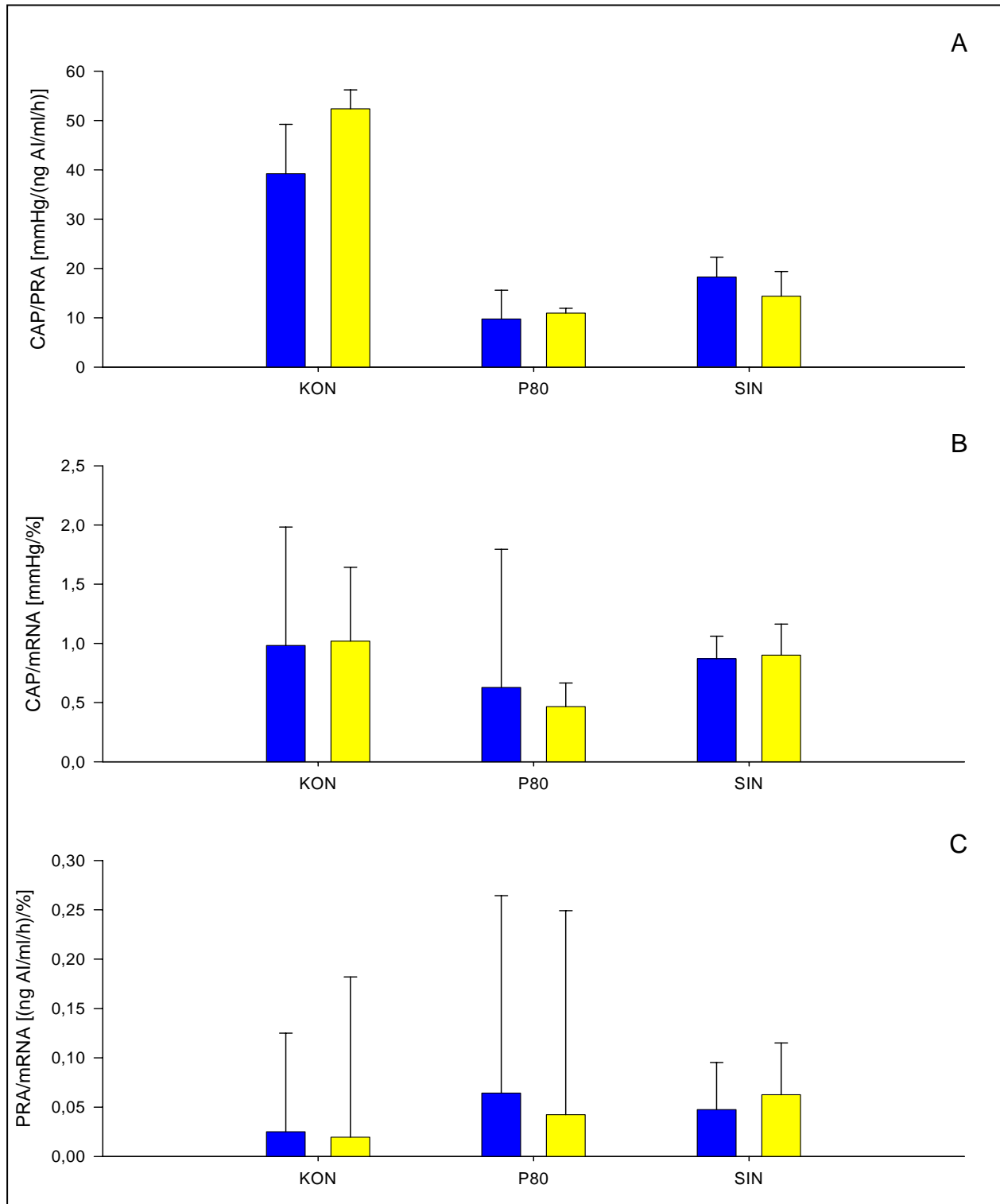
Den bekannten stimulatorischen Effekt einer gesteigerten Produktion von Stickstoffmonoxyd auf die Reninfreisetzung vorausgesetzt, erscheinen die Ergebnisse bei Senkung des renalen Perfusionsdrucks mit erhöhter Blutdruckvariabilität und erhöhter Salzaufnahme schwer verständlich. Es wäre zu erwarten gewesen, dass die Summation von zwei die Reninproduktion und Freisetzung reduzierenden Effekten (Erhöhung der Salzaufnahme und Erhöhung der Blutdruckvariabilität bei reduziertem renalen Perfusionsdruck) auch in der Summe eine Herabsetzung der Reninproduktion und Freisetzung zur Folge haben {290, 291, 292, 294}.

Erklärbar wären die vorliegenden Ergebnisse, wenn man unter den Bedingungen einer erhöhten Salzaufnahme und einer Erhöhung der Blutdruckvariabilität eine Veränderung des die Reninfreisetzung stimulierenden Effektes von Stickstoffmonoxyd an der Macula densa durch einen noch unbekanntem Mechanismus annimmt. So konnte zum Beispiel an Zellen der Rattenaorta gezeigt werden, dass der vasodilatatorische Effekt von die Bildung von zyklischem Adenosin Monophosphat stimulierenden Substanzen durch eine erhöhte Salzaufnahme in Abhängigkeit von der Stickstoffmonoxydsynthese moduliert werden kann {90}.

Ein ähnlicher Effekt von Stickstoffmonoxyd konnte an Zellen des dicken aufsteigenden Astes der Henle'schen Schleife gezeigt werden. Hier konnte der Effekt von Stickstoffmonoxyd auf die Tubuluszellen durch eine salzreiche Ernährung verstärkt werden, ohne dass sich an der Menge an produzierter mRNA etwas änderte {322}.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre, dass es durch die Kombination von erhöhter Salzaufnahme und erhöhter Blutdruckvariabilität bei vermindertem renalen Perfusionsdruck nicht zu einer verminderten, sondern zu einer vermehrten Bildung von b-NOS mRNA kommt.

Vor kurzem konnte gezeigt werden, dass ein Exon im Bereich des 5-Strich-Endes der Isoform I der Stickstoffmonoxydsynthese identisch mit dem Bereich der Isoform III ist, der für die schubspannungsabhängige Freisetzung von Stickstoffmonoxyd aus den Endothelzellen der Gefäße verantwortlich ist {294}. Es wäre also auch eine direkte Aktivierung der Isoform I der Stickstoffmonoxydsynthese über veränderte Schubspannungen im Tubuluslumen denkbar, da bereits gezeigt werden konnte, dass Änderungen der Blutdruckvariabilität direkt auf Schwankungen in der Urinproduktion übertragen werden {321}. Vorausgesetzt werden müsste allerdings eine durch eine erhöhte Salzaufnahme induzierte vermehrte Produktion dieser Splice-Variante der b-NOS mRNA.



**Abbildung 5.2:** Die Abbildung zeigt die Berechnungen der Verhältnisse des Drucks in der Arteria Carotis communis zur Plasma-Renin-Aktivität (CAP/PRA, Abbildungsteil A), des Druck in der Ateria Carotis communis zur Renin mRNA (CAP/mRNA, Abbildungsteil B) und der Plasma-Renin-Aktivität zur Renin mRNA (PRA/mRNA, Abbildungsteil C) and je zwölf Versuchstieren unter Kontrollbedingungen (KON), bei Reduktion des Drucks in der Aorta abdominalis mit verminderter (P80) und erhöhter Blutdruckvariabilität (SIN) mit standardisierter (blau) und salzreicher Ernährung (gelb).

## 5.2 Stufenweise Reduktion des Drucks in der Aorta abdominalis

### 5.2.1 Systemischer Blutdruck

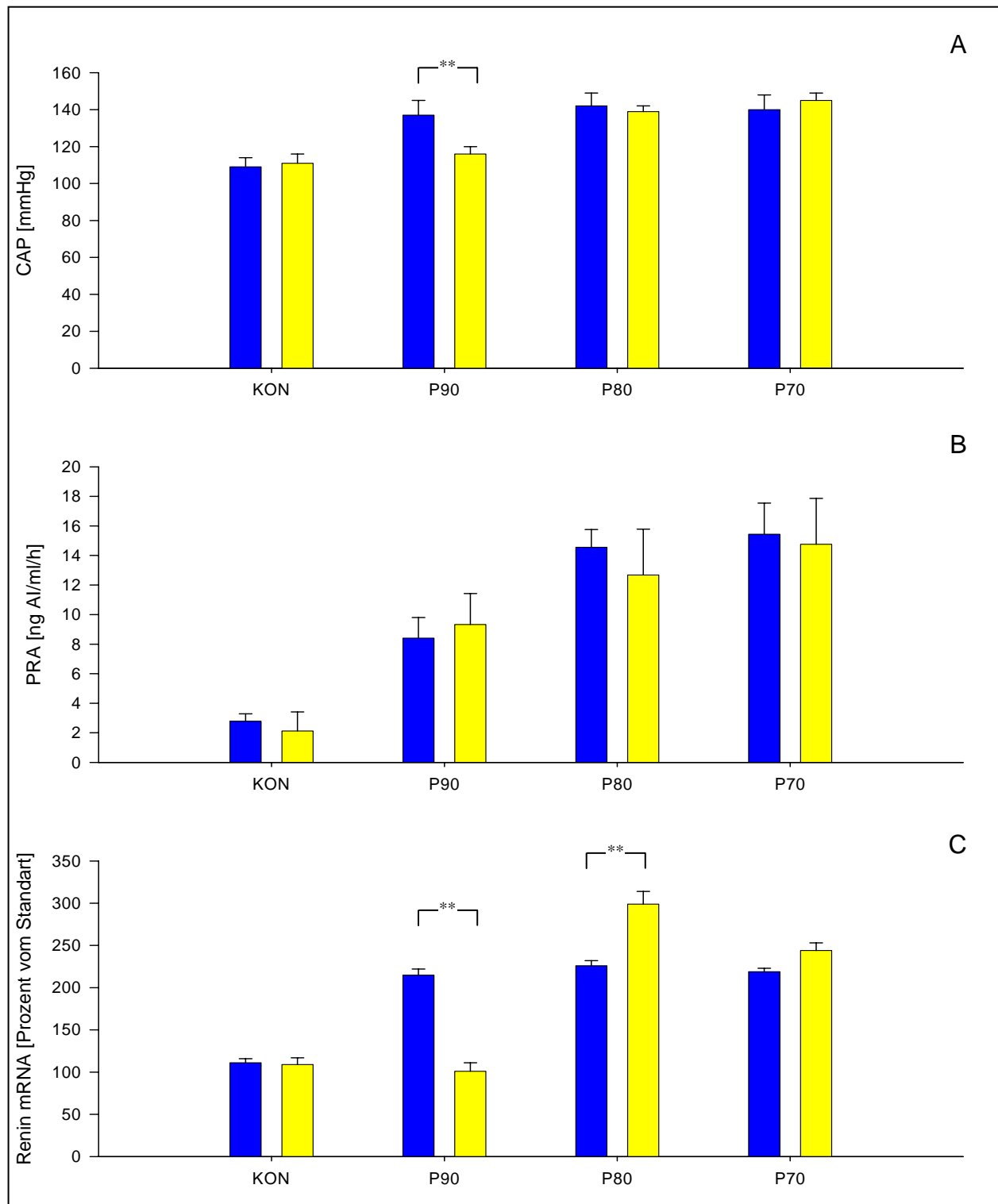
Zur besseren Übersicht sind in der *Abbildung 5.3* noch einmal die wichtigsten Ergebnisse der Experimente mit stufenweiser Reduktion des Drucks in der Aorta abdominalis mit bei Standardernährung und bei salzreicher Ernährung dargestellt.

Wie unter 5.1.1 bereits erläutert wurde, kann durch eine Verringerung des renalen Perfusionsdrucks im systemischen Kreislauf ein Blutdruckanstieg erzeugt werden. Ein Faktor, der hierfür verantwortlich gemacht wird, ist die verstärkte Freisetzung des Enzyms Renin bei vermindertem renalen Perfusionsdruck. Dieser Zusammenhang konnte sowohl an der isoliert perfundierten Rattenniere als auch an verschiedenen Tiermodellen in vivo gezeigt werden {264, 265, 266, 266}.

Auch nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit besteht ein Zusammenhang zwischen dem renalen Perfusionsdruck und dem systemischen Blutdruck. Im Bereich von renalen Perfusionsdrücken zwischen 110 und 80 mmHg besteht ein nahezu umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen dem systemischen Blutdruck und dem renalen Perfusionsdruck. Dieser Zusammenhang ist von der Salzaufnahme des Versuchstieres im Bereich von renalen Perfusionsdrücken von 80 bis 110 mmHg unabhängig. Bei renalen Perfusionsdrücken von weniger als 80 mmHg scheint sowohl bei standardgemäßer als auch bei salzreicher Ernährung ein Plateau für den systemischen Blutdruck erreicht zu sein. Eine weitere Absenkung des renalen Perfusionsdrucks führt zu keinem weiteren Anstieg des systemischen Blutdrucks. Insgesamt erscheint der maximal durch eine Absenkung des renalen Perfusionsdrucks erreichbare Blutdruckanstieg bei salzreicher Ernährung etwa identisch dem bei Standardernährung zu sein.

Das Konzept eines intrarenalen, druckabhängigen Mechanismus der Reninfreisetzung kontrolliert geht ursprünglich auf die Arbeiten von Goldblatt und Tobian zurück {327, 328, 329}. Es wurde zuerst von Skinner als der so genannte Baroreceptor Mechanismus bezeichnet {240}. Dieser betonte bereits die Bedeutung des Mechanismus für die Kontrolle der Reninfreisetzung und der Blutdruckhomeostase. Die grundlegenden Beobachtungen sind relativ einfach: Wenn der renale Perfusionsdruck fällt, steigt die Renin-Sekretion; Wenn der renale Perfusionsdruck steigt, fällt die Renin-Sekretion. Grundsätzlich stellte es sich aber als schwierig heraus, den Ort und die Art des Druck oder Dehnungssensors, die Signalübertragung, oder Details der Reaktion der reninsezernierenden Zellen oder schließlich die physiologische Bedeutung des Mechanismus herauszufinden. Zum Beispiel wurde der

Barorezeptormechanismus für die Reninfreisetzung in Verbindung mit der Reaktionsweise der renalen Gefäße gesehen oder der Autoregulation des renalen Blutflusses. Er wurde so Bestandteil der immer noch anhaltenden Debatte ob die Autoregulation primär myogen oder durch den tubuloglomerulären Feedbackmechanismus kontrolliert wird. Ein Anstieg des renalen Perfusionsdrucks führt zu einem Anstieg der glomerulären Filtrationsrate. Daraus resultiert eine gesteigerte Versorgung des distalen Tubulus mit Natrium Chlorid, wodurch die Macula densa aktiviert wird. Hierdurch wird wiederum die Freisetzung von Renin inhibiert. Grundsätzlich konnte aber gezeigt werden, dass Reninsekretion auch unabhängig von dieser Reaktionskette kontrolliert werden kann. An nicht filtrierenden, denervierten Hundenieren oder an isoliert perfundierten Rattennieren mit einer nicht funktionstüchtigen Macula densa konnte eine Regulation der Reninfreisetzung durch einen intakten Barorezeptormechanismus nachgewiesen werden {330, 331, 332}. Grundsätzlich geht man heute davon aus, dass der Barorezeptorenmechanismus der Kontrolle der Reninfreisetzung durch das renale Gefäßsystem und nicht durch Aktionen am Tubulus gesteuert wird. Obwohl die exakte Lokalisation des Detektionsmechanismus noch immer unbekannt ist, spricht vieles dafür, dass die reninsezernierenden Epitheloidzellen selber der Sensor für Änderungen im transmuralen Druckgradienten oder für circumferentielle Dehnungen sind: Die druckabhängige Reninfreisetzung ist nicht nur analoge der myogenen Antwort der der renalen Gefäße sondern auch sehr wahrscheinlich ein homologes Phänomen, da Epitheloidzellen modifizierte glatte Muskelzellen sind, die in der Media der interlobular Arterien und der afferenten Arteriole lokalisiert sind. Da die myogene Antwort typischerweise eine segmentale Reaktion ist, konnte dies auch für den Barorezeptormechanismus erwartet und letztendlich auch gezeigt werden. Wenn der Sensor für die Druckänderungen und die beeinflussten Epitheloidzellen an verschiedenen Stellen lokalisiert wären, würde ein spezifisches Signal benötigt um die Entfernung zu überbrücken. Da tubuläre Signale ausscheiden, müsste entweder von einem elektrischen Signal, das die glatten Gefäßmuskelzellen und die Epitheloidzellen entlang des arteriellen Gefäßes miteinander verbindet oder aber von einem extrazellulären chemischen Signal ausgegangen werden. Neuere elektrophysiologische Untersuchungen zeigen, dass elektrische Verbindungen unter den glatten Gefäßmuskelzellen und den Epitheloidzellen sich nur über wenige Zellen erstrecken und daher diesen Mechanismus für eine Signalübertragung des Barorezeptormechanismus eher unwahrscheinlich machen. Ferner gibt es bisher keinerlei Hinweise darauf, dass der Barorezeptormechanismus auf extrazelluläre Botenstoffe, welche die Distanzen zwischen Rezeptor- und Effektorzellen überwinden könnten, zur Signaltransduktion angewiesen ist.



**Abbildung 5.3:** Die Abbildung zeigt die Zusammenfassung der Ergebnisse der Messung des Drucks in der Arteria Carotis communis (CAP, Abbildungsteil A), der Plasma-Renin-Aktivität (PRA, Abbildungsteil B) und der Bestimmung der Renin mRNA (Renin mRNA, Abbildungsteil C) und je zwölf Versuchstieren unter Kontrollbedingungen (KON), bei Reduktion des Drucks in der Aorta abdominalis auf 90 mmHg (P90), auf 80 mmHg (P80) und auf 70 mmHg (P70) mit standardisierter (blau) und salzreicher Ernährung (gelb).

\*\*:  $p < 0.01$ .

In den letzten Jahren sind wissenschaftliche Anstrengungen unternommen worden, um die quantitativen Zusammenhänge zwischen dem renalen Perfusionsdruck und der Reninfreisetzung sowie Interaktionen mit anderen Mechanismen, die die Reninfreisetzung kontrollieren zu untersuchen. Grundsätzlich wurden all diese Experimente unter Narkose und kurz nach chirurgischem Stress durchgeführt und geben daher ein eher verfälschtes Bild wieder {333, 334, 335}. Am wachen, chronisch instrumentierten, entspannten Hund, führt eine stufenweise Reduktion des renalen Perfusionsdrucks nur zu geringfügigen Änderungen der Reninfreisetzung, solange der renale Perfusionsdruck über einem Grenzwert von etwa 90 mmHg bleibt. Sobald der Perfusionsdruck unterhalb dieses Schwellenwertes abgesenkt wurde, steigerte sich die Reninsekretion dramatisch. Sie verdoppelte sich alle 2-3 mmHg, die der Perfusionsdruck abgesenkt wurde {193}. Dieser Schwellenwert für die Reninfreisetzung hat genau die gleichen quantitativen Charakteristika wie die Autoregulationskurve des renalen Blutflusses, mit dem Unterschied, dass der Schwellenwert bei der Autoregulationskurve 20 bis 30 mmHg tiefer liegt. [Ein ähnlicher Grenzwert konnte an der wachen Ratte für die Reninfreisetzung gefunden werden {234}.] Diese quantitativen Charakteristika der Reninfreisetzung kann man durch die myogene Theorie der renalen Autoregulation erklären {336, 337, 338, 339, 340, 341, 342}. Hierbei führt eine stufenweise Reduktion des renalen Perfusionsdrucks zu einer segmentalen Vasodilatation, welche anfangs nur die proximalen Gefäße (Arteria arcuata oder Arteria interlobularis) betrifft und den Effekt eines verminderten Perfusionsdrucks oder eines reduzierten Blutflusses exakt ausbalanciert. Je weiter der Perfusionsdruck abfällt umso weiter breitet sich die autoregulatorische Vasodilatation entlang des Gefäßbaums aus und erreicht schließlich das Glomerulum, wodurch der Mechanismus der Autoregulation dann durchbrochen wird. Da die Mehrzahl der reninsezernierenden Zellen am distalen Ende der autoregulativen Gefäße lokalisiert ist, werden diese Zellen nur einem verminderten Perfusionsdruck ausgesetzt, wenn der renale Perfusionsdruck das untere Ende der Autoregulationskurve erreicht {343, 243, 288, 338,}. Diese Annahme wird außerdem noch dadurch gestützt, dass in jedem einzelnen Hund der Druckunterschied zwischen dem Schwellenwert für die Reninfreisetzung und dem Schwellenwert für die renale Autoregulation unter verschiedenen Bedingungen konstant bleibt {344, 345, 193, 243, 288, 333}. Eine grundlegende Komponente dieser myogenen Regulationsmechanismen in den präglomerulären Gefäßen ist der Anstieg im aktiven Muskeltonus. Hieraus resultiert nicht nur ein konstanter Radius des Gefäßes, sondern dieser kann auch aktiv verkleinert werden, wenn der Perfusionsdruck steigt. Hieraus ergibt sich die interessante aber immer noch ungelöste Frage, ob die Zellen des juxtaglomerulären Apparates, denen ein signifikanter kontraktiler Apparat fehlt, nur passiv gedehnt werden oder auf Dehnung



mit einer aktiven Steigerung residueller kontraktiler Myofibrillen reagieren und in wieweit dies eine Bedeutung für die Reninsekretion hat.

Die Mechanismen, die Änderungen des Perfusionsdrucks and die Reninfreisetzung koppeln sind immer noch nicht vollständig geklärt. Da Prostaglandine, wie zum Beispiel Prostaglandin E<sub>1</sub> und I<sub>1</sub>, potente Stimulatoren der Reninfreisetzung sind, und von den preglomerulären Zellen bei einer Reduktion des renalen Perfusionsdrucks freigesetzt werden, kämen diese grundsätzlich als Mediatoren des Barorezeptormechanismus in Frage {346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353}.

Obwohl in einigen Studien an narkotisierten Tieren nachgewiesen werden konnte, dass eine Hemmung der Prostaglandinsynthese die Barorezeptorenantwort der Reninfreisetzung hemmen oder abschwächen konnte {354, 350, 351, 352, 353}, hatte eine Inhibition der Prostaglandinsynthese keinen Einfluss auf die druckabhängige Reninfreisetzung an wachen Hunden {355, 356, 357} oder an narkotisierten Ratten {358}. Prostaglandine könnten daher eine modulierende Funktion bei der Barorezeptoren gesteuerten Kontrolle der Reninfreisetzung haben, insbesondere dann, wenn die Rate der Reninsynthese während Narkose oder Stimulation der renalen Nerven gesteigert ist. Sie scheinen jedoch nicht von grundlegender Bedeutung für das Zustandekommen des Barorezeptorenmechanismus zu sein.

Eine Vielzahl von Studien suggeriert, dass ein direkte Folge einer Dehnung der Gefäßmuskulatur und eine notwendige Voraussetzung für die vaskuläre Antwort der Reninfreisetzung ist ein Anstieg des Calciumeinstroms sowohl in die glatten Muskelzellen als auch in die Epitheloidzellen. Calciumantagonisten wie zum Beispiel Verapamil können daher die sowohl die inhibitorischen Effekte eines Anstieges der renalen Perfusionsdrucks auf die Reninfreisetzung als auch die autoregulatorische Antwort des renalen Blutflusses {359} an der isoliert perfundierten Rattenniere hemmen {360}. Eine durch Dehnung vermittelte Änderung im Membranpotential und ein Anstieg des intrazellulären freien Calciums und des myogenen Tonus sind auch schon in anderen Gefäßen und im Skelettmuskel beobachtet worden {361}. Eine Aktivierung von Gefäßendothelzellen durch Dehnung konnte bereits beobachtet werden {362}. Die Tatsache, dass in Endothelzellen der Gefäße mechanisch beeinflussbare Ionenkanäle vorhanden sind, ist hinsichtlich der Funktion des Endothelins in diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung. Endothelin ist ein Polypeptide, das aus dem Endothel stammt und in glatten Muskelzellen Calciumkanäle modulieren kann. {361}.

Diese Beobachtungen rücken das Endothel aus ein Signaltransmissionssystem für die Autoregulation des renalen Blutfluss und die durch den Barorezeptormechanismus kontrollierte

Reninfreisetzung in das Zentrum der Untersuchungen. Exogenes Endothelin ist ein potenter renaler Vasokonstriktor und Hemmstoff der Reninfreisetzung an der isoliert perfundierten Rattenniere {363}.

Interaktionen des renalen Barorezeptormechanismus der Reninfreisetzung sind mit anderen Kontrollmechanismen der Reninfreisetzung sind hauptsächlich in Zusammenhang mit der Salzregulation und der Aktivität renaler Nerven untersucht worden {364}. Wenn Hunde oder Ratten für einen längeren Zeitraum auf eine reduzierte Salzaufnahme gesetzt werden, steigt die basale Plasma-Renin-Aktivität an und die Antworten auf Änderungen des renalen Perfusionsdruck werden über den gesamten Druckbereich größer, ohne dass sich der Schwellenwert signifikant verändert {365, 366, 367}.

In ähnlicher Weise kann eine gemäßigte Stimulation der Aktivität der renalen Nerven oder eine Infusion von niedrigdosiertem Norepinephrine, welches als solches die renale Haemodynamik nicht alteriert, die Reninfreisetzung für überlagerte Änderungen des renalen Perfusionsdrucks sensitivieren {368, 369}. Quantitative Analysen dieses Phänomens an wachen, chronisch instrumentierten Hunden haben jedoch gezeigt, dass im Gegensatz zu einer Salzverarmung, eine gesteigerte Aktivität der renalen sympathischen Nerven den Schwellenwert für die Reninfreisetzung zu höheren Werten verschieben. Bei einer stufenweisen Reduktion des renalen Perfusionsdrucks findet der steile Anstieg der Reninfreisetzung somit früher statt als unter Kontrollbedingungen. Dies konnte an Hunden mit einer Okklusion der Carotis und einem gesteigertem Sympathikotonus {370, 193, 343} genauso wie an Hunden mit einer niedrigdosierten Noradrenalininfusion gezeigt werden {371}. Man sollte hierbei aber beachten, dass nach der myogenen Theorie der Autoregulation experimentell herbeigeführt Veränderungen des Schwellenwertes für die Reninfreisetzung im Wesentlichen die renalen Gefäße und weniger die reninfreisetzenden Zellen selbst betreffen.

Lange Zeit wurde die physiologische Bedeutung des Barorezeptormechanismus in einer ‚Notfallreaktion‘ gesehen, die insbesondere dann zum Tragen kommt, wenn der arterielle Blutdruck mit anderen Methoden nicht mehr aufrechterhalten werden kann. Studien an chronisch instrumentierten, wachen Hunden haben jedoch gezeigt, dass der Grenzwert für die Freisetzung des Renins nur wenige mmHg unter dem Ruheblutdruck des jeweiligen Hund lagen {372, 373, 243, 370}. Es wurde daher angenommen, dass die druckabhängige Reninfreisetzung auch für die kurzfristige Regulation beim Gesunden eine Bedeutung haben könnte {344, 345}: Von Langzeitprofilen des mittleren arteriellen Blutdrucks an Hunden weiß man, dass ein signifikanter Teil der Blutdruckwerte unterhalb der individuellen Schwelle für die

Reninfreisetzung liegen. Man nimmt an, dass in diesen Situationen die Renin-Sekretion gesteigert wird und die daraus resultierende Produktion von Angiotensin II den arteriellen Mitteldruck wieder über den Schwellenwert anhebt. Letztendlich würde hierdurch der Plasma-Renin-Spiegel wieder auf den Ausgangswert zurückfallen. Wenn dieser Mechanismus auch beim Menschen nachgewiesen werden könnte, könnte der Barorezeptormechanismus der Reninfreisetzung eine zentrale Rolle bei der Blutdruckregulation und bei der Pathogenese der essentiellen Hypertonie spielen.

### 5.2.2 Plasma-Renin-Aktivität

Betrachtet man die Plasma-Renin-Aktivität bei Senkung des renalen Perfusionsdrucks, so zeigt sich ein Anstieg der Plasma-Renin-Spiegel bei abnehmendem Nierenperfusionsdruck. Wie in Abbildung 5.3 und Abbildung 5.4 dargestellt, besteht jedoch kein durchgängig linearer Zusammenhang zwischen der Plasma-Renin-Aktivität und dem renalen Perfusionsdruck. Bei Standardernährung gibt es einen Bereich für den renalen Perfusionsdruck zwischen 80 und 90 mmHg, in dem kleine Änderungen des Nierenperfusionsdrucks relativ ausgeprägte Veränderungen in den Plasma-Renin-Spiegeln erzeugen. Durch eine salzreiche Ernährung erscheint dieser Bereich zu niedrigeren Druckwerten hin verschoben zu sein. Er liegt hier im Bereich von 70 bis 90 mmHg.

Änderungen des renalen Perfusionsdrucks oberhalb und unterhalb dieses Bereiches erzeugen in beiden Gruppen nur geringe Veränderungen der Plasma-Renin-Spiegel. Die maximalen Plasma-Renin-Aktivitäten sind bei salzreicher Ernährung größer als bei Standardernährung und korrelieren daher mit der Höhe des maximalen Blutdrucks, der bei salzreicher Ernährung ebenfalls geringfügig höher war als bei Standardernährung.

Betrachtet man nun das Verhältnis zwischen systemischem Blutdruck und der Plasma-Renin-Aktivität in Abhängigkeit vom renalen Perfusionsdruck (Abbildung 5.3), so zeigt sich, dass sowohl bei standardgemäßer als auch bei salzreicher Ernährung dieses Verhältnis mit steigendem renalen Perfusionsdruck zunimmt. Insgesamt ist diese Zunahme bei salzreicher Ernährung tendenziell stärker ausgeprägt als bei Standardernährung. Durch die salzreiche Ernährung wird also der pro definierte Menge an im Blut vorhandener Plasma-Renin-Aktivität erzeugte Blutdruckanstieg kleiner. Insgesamt besteht aber kein linearer Zusammenhang zwischen dem Verhältnis von systemischem Blutdruck zur Plasma-Renin-Aktivität in Abhängigkeit vom renalen Perfusionsdruck. Sowohl bei salzreicher als auch bei Standardernährung bleibt das Verhältnis von systemischem Blutdruck zur Plasma-Renin-Aktivität bei renalen Perfusionsdrücken unter 90 mmHg konstant. Zu einer Zunahme des Verhältnisses kommt es erst bei höheren Perfusionsdrücken.

In tierexperimentellen Studien an spontan hypertensiven Ratten konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Salzaufnahme mit einer erhöhten Steifigkeit zumindest in der Arteria carotis einhergehen {364}. Es konnte an spontan hypertensiven Ratten nachgewiesen werden, dass eine salzreiche Ernährung die strukturellen und funktionellen Eigenschaften der großen Arterien unabhängig von der Höhe des Blutdrucks beeinflusst. Eine erhöhte Salzaufnahme führt hierbei

zu einer Mediahypertrophie und zu einer Abnahme des Hyalurongehaltes in der Gefäßwand bei unverändertem Kollagengehalt. Die verminderte Compliance der Blutgefäße wird somit vermutlich durch die Mediahypertrophie und den Verlust von Hyaluron vermittelt {312}.

Diese durch die erhöhte Salzaufnahme möglicherweise verursachte Zunahme der Gefäßsteifigkeit könnte auch in der vorliegenden Arbeit als Erklärung für den geringeren Blutdruckanstieg pro definierte Menge an im Blut vorhandener Plasma-Renin-Aktivität herangezogen werden.

Grundsätzlich ist ein inverser Zusammenhang zwischen Salzaufnahme und Plasma-Renin-Aktivität schon länger bekannt und konnte an verschiedensten Tierspezies unter verschiedensten experimentellen Bedingungen nachgewiesen werden {97}. Unklar bleibt jedoch, in wieweit eine Veränderung der Salzaufnahme die vom renalen Perfusionsdruck abhängigen Veränderungen der Plasma-Renin-Aktivität beeinflussen. An Hunden und Ratten konnte gezeigt werden, dass eine verminderte Salzaufnahme über einen längeren Zeitraum zu einer moderaten Erhöhung der Plasma-Renin-Aktivität führt. Ferner konnte gezeigt werden, dass bei verminderter Salzaufnahme die Änderungen der Plasma-Renin-Aktivität stärker ausgeprägt sind, während der Grenzwert des renalen Perfusionsdruck, bei dessen Unterschreitung die Plasma-Renin-Aktivität ansteigt, kaum durch eine verminderte Salzaufnahme beeinflusst wird {114, 117}.

Am chronisch instrumentierten, wachen Hund konnte gezeigt werden, dass im Gegensatz zu einer verminderten Salzaufnahme ein Anstieg der Aktivität der renalen sympathischen Nerven den Grenzwert für einen Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität bei vermindertem renalen Perfusionsdruck zu höheren Werten verschiebt. Diese Beobachtungen wurden an Hunden mit Okklusion der Carotiden und erhöhtem Sympathikotonus gemacht {197, 238}.

In der vorliegenden Arbeit findet sich allenfalls eine tendenzielle, geringfügig ausgeprägte Verschiebung des Schwellenwertes für einen Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität bei salzreicher Ernährung hin zu geringeren Werten. Grundsätzlich könnte der Organismus so der erhöhten Salzbelastung gegensteuern. Aufgrund des bei erhöhter Salzbelastung tendenziell zu geringern Werte des renalen Perfusionsdrucks verschobenen Schwellenwerts würde bei einem Blutdruckabfall auch nur ein geringfügiger Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität erfolgen. Durch den daraus resultierenden geringeren Anstieg der Aldosteronkonzentration im Blut würde Natrium und Wasser nur in geringerem Maß rückresorbiert werden. Somit könnte der Organismus der Salzbelastung entgegensteuern. Bei fehlender Signifikanz erscheint es jedoch wahrscheinlicher, dass ähnlich wie eine verminderte Salzaufnahme auch eine Erhöhung der Salzaufnahme, wenn

überhaupt, nur einen geringfügigen Effekt auf die Höhe des Schwellenwertes hat, bei dessen Unterschreitung, es zu einem Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität kommt.

Die Macula densa Hypothese der Reninfreisetzung wie sie von Vander {375} und von Vander und Miller {376} resultiert aus zwei grundlegenden Beobachtungen: Zum einen die enge anatomische Nachbarschaft des distalen Tubulus, den Sitz der der Macula densa, mit den juxtaglomerulären reninproduzierenden Zellen der afferenten Arteriole {377}. Zum anderen scheint es einen umgekehrt proportionalen Zusammenhang zwischen der Salzaufnahme und der Plasma-Renin-Aktivität zu geben. Vander postulierte, dass durch irgendeinen Mechanismus die Salzkonzentration von der Macula densa detektiert werden kann und einen umgekehrten Zusammenhang zwischen Salzbelastung und Reninfreisetzung herstellen kann {375}. Obwohl die Gleichsetzung von Langzeitveränderungen in der Salzaufnahme und der Salzbelastung des distalen Tubulus so nicht gültig ist, und obwohl es Hinweise darauf gibt, dass das Signal welches von der Macula densa detektiert wird nicht Natrium sondern Chlorid ist, scheint die Hypothese heute immer noch Gültigkeit zu besitzen. Parallel zu dieser Hypothese wurde der so genannte Tubuloglomeruläre Feedback entdeckt. Thureau und Schnermann beschrieben 1965 einen Mechanismus {378} bei dem eine retrograde Perfusion des frühen distalen Tubulus mit einer erhöhten Salzlast zu einem Abfall des glomerulären Ultrafiltrationsdrucks und damit zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate desselben Nephrons führte. Offensichtlich war der Macula densa Mechanismus der Reninfreisetzung mit dem Tubuloglomerulären Feedback verbunden. Er schien der efferente Schenkel dieses Regelkreises zu sein. Daher sollte die Macula densa als Antwort auf Änderungen der Zusammensetzung der tubulären Flüssigkeit den juxtaglomerulären Zellen signalisieren, die Reninfreisetzung zu verändern. Hieraus würde eine Änderung der Angiotensin II Produktion resultieren, woraus sich eine Veränderung im Tonus der afferenten Arteriolen des Glomerulums und damit der Glomerulären Filtrationsrate ergeben würde.

Da man lange davon ausging, dass der TGF auch eine Hauptkomponente der renalen Autoregulation des renalen Blutflusses sei, wurden die vasokonstriktorischen Effekte des Angiotensin II lange Zeit den präglomerulären Gefäßen zugeschrieben. Dadurch müsste der Macula densa Mechanismus der Reninfreisetzung genau entgegengesetzt dem von Vander postulierten Modell funktionieren {375}. Eine erhöhte Salzbelastung des Tubulus und der Macula densa sollte diese demnach dazu veranlassen, die Reninfreisetzung zu stimulieren um durch eine präglomeruläre Vasokonstriktion die Glomeruläre Filtrationsrate zu reduzieren. Ein postglomerulärer Angriff des Angiotensin II wäre hingegen vereinbar mit den

Mediatorenfunktionen des Angiotensin II und dem reziproken Verhältnis von Salzgehalt an der Macula densa und der Reninfreisetzung. Die immer noch andauernde Debatte über den Einfluss des Renin Angiotensin Systems auf den TGF und die GFR mündet letztendlich in folgenden Kernfragen: Existiert ein Macula densa Mechanismus der Reninfreisetzung überhaupt? Und wenn, wird die Reninfreisetzung durch diesen in Abhängigkeit vom Salzgehalt des distalen Tubulus stimuliert oder inhibiert? 2. Ist Angiotensin II wirklich der Botenstoff des TGF? 3. Wo greift Angiotensin II wirklich an, um die GFR zu regulieren. 4. Welches tubuläre Signal wird wirklich von der Macula densa detektiert. 5. Wenn Angiotensin II nicht der Mediator des TGF ist, was ist dann das Signal, das die Reninfreisetzung beeinflusst und ist es dasselbe, das den Gefäßwiderstand beeinflusst?

Für eine parallele Regulation von Salzgehalt und Reninfreisetzung spricht die Tatsache, dass die Reninkonzentration in Venolen, die ölblockierte Tubuli (Mann nimmt an, dass diese eine niedrige Salzkonzentration enthalten) drainieren geringer war, als in solchen, die unblockierte Tubuli blockierten {379, 380}. Des weiteren konnte gezeigt werden, dass wenn der frühe distale Tubulus mit einer hohen Konzentration an Salz perfundiert wurde, Die Reninsekretion von mikrodissektierten, zugehörigen JGA-Zellen gesteigert wurde {381, 382, 383}. Hieraus wurde eine parallele Regulation von Salzgehalt im Tubulus und Reninsekretion abgeleitet {384, 385, 383}. Grundsätzlich gilt aber, dass ein Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität nicht zwangsläufig auch mit einer Steigerung der Reninfreisetzung einhergehen muss. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass ein erhöhtes Angebot von Salz an der Macula densa zu einer Abnahme von inaktivem Prorenin führt ohne dabei die Gesamtmenge an Renin zu verändern. Daraus wurde abgeleitet, dass eine erhöhte Salzkonzentration an der Macula densa Prorenin aktiviert ohne die Reninsekretion zu stimulieren {386}. Gegen die Hypothese der Parallelregulation von Salzgehalt und Reninfreisetzung sprechen allerdings zahlreiche in vivo Studien, die zeigen, dass eine Veränderung des Salzgehaltes an der Macula densa inverse Veränderungen der Reninsekretion hervorrufen {387, 388, 389}. Obwohl die Schlussfolgerungen, die aus solchen in vivo Studien gezogen werden können immer nur indirekter Natur sein können, gibt es doch gute Gründe zu glauben, dass die Antwort der Reninfreisetzung auf solche Veränderungen der Salzbelastung aus der gesamten Nieren, sei es nun eine Aktivierung oder Inhibition, den Macula densa Mechanismus am ehesten widerspiegeln. Nicht nur, weil in diesen Versuchen viele andere Mechanismen, die die Reninfreisetzung beeinflussen können ausgeschaltet wurden, sondern auch, weil die mit einer Veränderung der Reninfreisetzung einhergehenden Veränderungen des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtrationsrate, den TGF der gesamten Niere am

ehesten widerspiegeln {390}. Mikropunktionsstudien haben gezeigt, dass eine erhöhte Flussrate im distalen Tubulus vergesellschaftet ist mit einer reduzierten Renin Konzentration im proximalen Tubulus und im Plasma von Blut das aus efferente Arteriolen gewonnen wurde. Diese Beobachtungen wurden dahingehend interpretiert, dass eine Abnahme der Reninfreisetzung aus der afferenten Arteriole die Folge einer erhöhten Salzbelastung des zugehörigen Tubulus ist. Hierbei wird allerdings vorausgesetzt, dass die Hauptmenge des neu gebildeten Renins tatsächlich den Kreislauf auf der Ebenen der afferenten Arteriolen betritt. Diese Annahme kann durch weitere Mikropunktionsstudien gestützt werden {391, 392}. Es gib aber genauso Mikropunktionsstudien die dieses anzweifeln {393, 394, 395}. In einem anderen Versuchsmodell wurde die Reninfreisetzung aus mikrodisektierten Glomerula mit und ohne Macula densa gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass die Reninfreisetzung durch die Gabe von Furosemid nur an den Glomerula stimuliert werden konnte, an denen die Macula densa noch vorhanden war. Es wurde geschlussfolgert, dass Furosemid den Natrium-Chlorid Transport in den Macula densa Zellen blockiert und dadurch eine hemmende Rückkoppelungsschleife blockiert {396}.

Ein direkter und überzeugender Beweis für die hemmende Funktion der Macula densa auf die Kontrolle der Reninfreisetzung stammt von mikrodisektierten JGA Zellen, die aus dem Glomerulum, der afferenten Arteriole, der dicken aufsteigenden Schleife und dem die Macula densa beinhaltenden Segment des frühen distalen Tubulus bestanden. Diese wurden druch das tubuläre Lumen perfundiert. Sobald die Natrium-Chlorid Konzentration des Perfusates verringert wurde, steigerte sich die Reninfreisetzung aus der anhängenden afferenten Arteriole und zwar unabhängig davon ob die Osmolalität des Perfusates durch Mannitol ausgeglichen wurde oder nicht {397, 398}.



### 5.2.3 Renin mRNA

Die im Blut nachweisbare Plasma-Renin-Aktivität ist letztendlich das Ergebnis der transkriptionellen Kontrolle des Renin-Gens, der posttranskriptionellen Kontrolle der Renin-mRNA-Spiegel in der Zelle, dem posttranslationellen Prozessieren des Renin-Proteins sowie der Aufnahme des Renins in Vesikels und letztendlich seiner Freisetzung {396, 397, 398, 399}. Die meisten Erkenntnisse über die Regulations-Mechanismen der Renin-Freisetzung stammen aus Zellkulturen. Qualitativ gesehen scheint ein sehr wichtiger Schritt bei der Regulation der Renin-Synthese nach der transkriptionellen Prozessierung stattzufinden. Zyklisches Adenosinmonophosphat ist ein bekannter Stimulator der Renin-Synthese. Er aktiviert nicht nur die Transkription des Renin-Gens, sondern verlängert auch die Halbwertszeit der Renin-mRNA und kann so die Renin-Synthese steigern. Da das Renin vor seiner Freisetzung häufig in Vesikeln gespeichert wird, ist es für die Regulation der Synthese entscheidend, dass das Preprorenin an membrangebundenen Polysomen synthetisiert wird {400, 401, 396, 397}. Bis lang ist noch unklar wie die Renin-mRNA mit intrazellulären Strukturen interagiert, damit schlussendlich das fertige Renin effektiv in den Speichervesikeln untergebracht werden kann.

Häufig sind die Determinanten, die die funktionellen Eigenschaften von mRNAs wie zum Beispiel Translationseffizienz, die metabolische Stabilität oder die intrazelluläre Lokalisation bestimmen, auf den nicht translatierten 5'- oder 3'-Regionen (UTR's) der mRNA kodiert. Ihr regulatorisches Potential wird durch so genannte regulatorische Proteine vermittelt {402, 403}.

Anhand von Zellkulturen konnten verschiedene solche regulatorischen Proteine identifiziert werden. Für das humane Renin-Gen scheint diese Interaktion zwischen den regulatorischen Proteinen und der mRNA überwiegend an der nicht translatierten 3'-Region stattzufinden. Es konnte gezeigt werden, dass die Proteine hnRNP E1 und K über die Bindung an pyrimidinreichen mRNA-Sequenzen diese stabilisieren und so die Transkriptionsrate steigern können. Der Grund hierfür ist die extrem hohe metabolische Stabilität des Globins aus mRNA und der an die pyrimidinreichen nicht translatierten 3'-Regionen gebundenen hnRNP E1 und K Proteine {404, 405, 406}. In menschlichen Zellkulturen konnte gezeigt werden, dass auch im Falle des Renin-Gens dieser Mechanismus über eine von zyklischem Adenosinmonophosphat abhängige Phosphorylierung durch eine ERK-Kinase aktiviert werden kann. {407, 408, 409, 58, 400}.

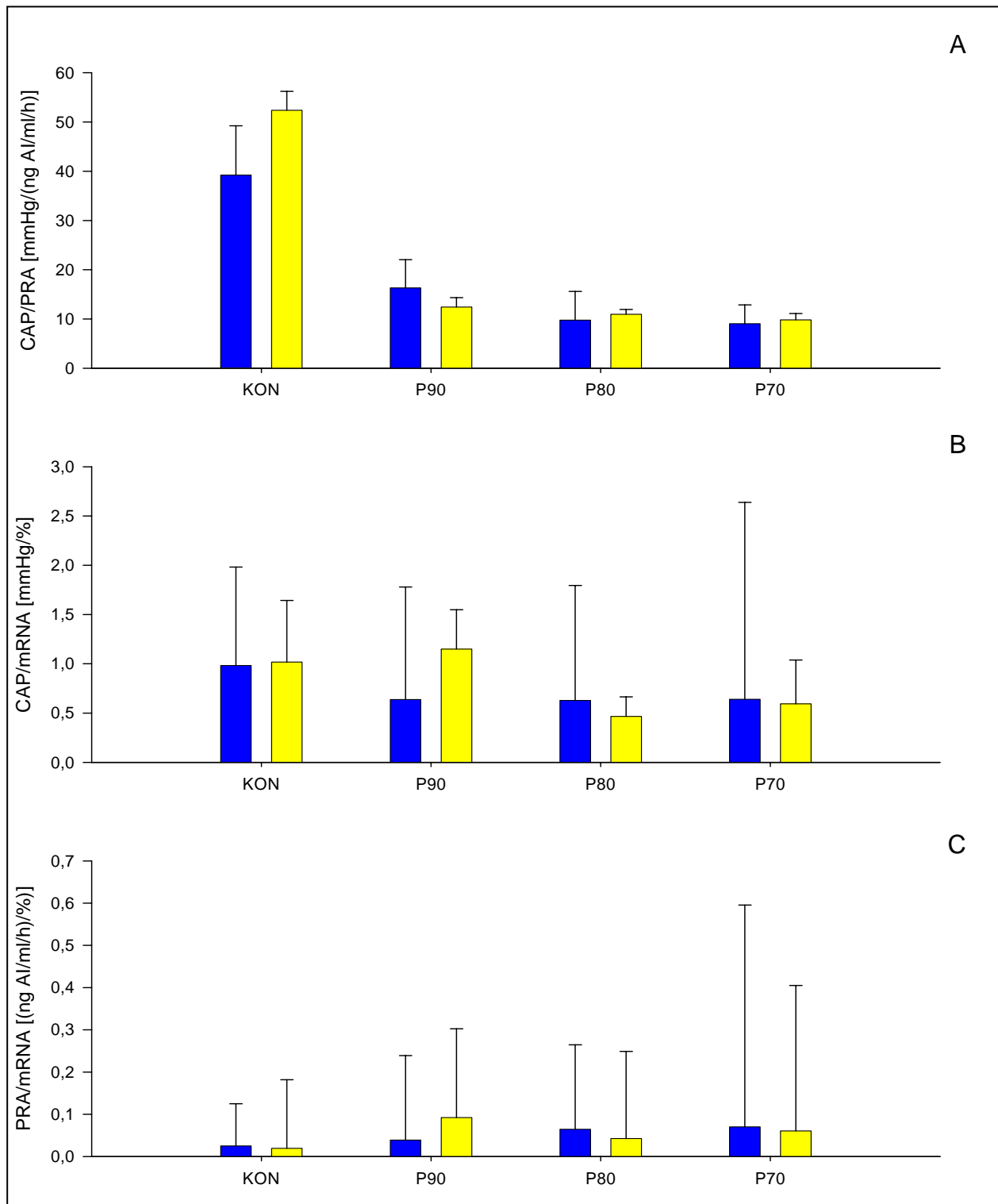
Grundsätzlich wäre es also denkbar, dass der in der vorliegenden Arbeit beobachtete Anstieg des Gehalts an Renin-mRNA bei reduziertem Druck in der Aorta abdominalis Ausdruck einer durch zyklisches Adenosinmonophosphat und die hnRNP E1 und K Proteine vermittelten

Stabilisierung der Renin-mRNA ist. Da zahlreiche Signaltransduktionssysteme zyklisches Adenosinmonophosphat als zweiten Botenstoff benutzen wären also verschiedene Wirkmechanismen denkbar.

Grundsätzlich kann durch eine Stimulation der Stickstoffmonoxydproduktion die Phosphodiesterase II aktiviert und dadurch der intrazelluläre Gehalt an zyklischem Adenosinmonophosphat kontrolliert werden kann.

Grundsätzlich könnte so die im Rahmen der Diaphorase-Experimente beobachtete Aktivierung der Stickstoffmonoxydsynthase Typ II zu einer Stabilisierung der Renin-mRNA beitragen. Aufgrund der im Vergleich zum Stickstoffmonoxyd sehr viel höheren metabolischen Stabilität des zyklischen Adenosinmonophosphates könnte so auch die räumliche Distanz zwischen afferenter Arteriole und Macula densa überwunden werden.

Da zyklisches Adenosinmonophosphat ein zweiter Botenstoff des Sympathikus und Parasympathikus ist könnte auch eine Modulation der Aktivität dieser Systeme für die beobachteten Effekte verantwortlich sein. Hiergegen spricht allerdings, dass dies sich wahrscheinlich auch in einer Änderung der Herzfrequenzen geäußert hätte, was in den vorliegenden Versuchen nicht beobachtet werden konnte.



**Abbildung 5.4:** Die Abbildung zeigt die Berechnungen der Verhältnisse des Drucks in der Arteria Carotis communis zur Plasma-Renin-Aktivität (CAP/PRA, Abbildungsteil A), des Druck in der Ateria Carotis communis zur Renin mRNA (CAP/mRNA, Abbildungsteil B) und der Plasma-Renin-Aktivität zur Renin mRNA (PRA/mRNA, Abbildungsteil C) and je zwölf Versuchstieren unter Kontrollbedingungen (KON), bei Reduktion des Drucks in der Aorta abdominalis auf 90 mmHg (P90), auf 80 mmHg (P80) und auf 70 mmHg (P70) mit standardisierter (blau) und salzreicher Ernährung (gelb).