

# 6 Zusammenfassung

Die vorgestellten Untersuchungen an der chronisch instrumentierten, wachen Ratte zeigen, dass Blutdruckoszillationen mit einer Periodendauer von 10 Sekunden und einer Amplitude von 10 mmHg den blutdrucksteigernden Effekt eines auf 80 mmHg reduzierten renalen Perfusionsdrucks in der Initialphase des renovaskulären Hypertonus deutlich mindern können.

Anders als bei Senkung des renalen Perfusionsdrucks mit verminderter Blutdruckvariabilität kommt es bei erhöhter Blutdruckvariabilität und vermindertem renalen Perfusionsdruck zu einem kontinuierlichen, nicht signifikanten Blutdruckanstieg. Dieser Blutdruckanstieg ist vermutlich spätestens nach 24 Stunden abgeschlossen. Insgesamt kann durch Erhöhung der Blutdruckvariabilität bei gesenktem renalen Perfusionsdruck der hypertensive Effekt eines verminderten renalen Perfusionsdrucks und reduzierter Blutdruckvariabilität um etwa 40 Prozent gesenkt werden.

Der Mechanismus, über den dieser antihypertensive Effekt gesteuert wird, beruht vermutlich auf einer verminderten Reninfreisetzung bei erhöhter Blutdruckvariabilität. Die gemessene Plasma-Renin-Aktivität sinkt bei erhöhter Blutdruckvariabilität um etwa 60 % verglichen mit der Plasma-Renin-Aktivität bei verminderter Blutdruckvariabilität und gesenktem renalen Perfusionsdruck. Parallel hierzu kommt es zu einem Abfall der Menge an nachgewiesener Renin mRNA. Es kommt zu einem Absinken der Renin-mRNA auf 50 % der bei verminderter Blutdruckvariabilität und gesenktem renalen Perfusionsdruck gemessenen Renin-mRNA. Dies entspricht in etwa der unter Kontrollbedingungen gefundenen Menge an Renin-mRNA.

Durch die erniedrigten Plasma-Renin-Spiegel steigt die Ausscheidung von Salz und Wasser an, das zirkulierende Blutvolumen verringert sich, und der Blutdruck sinkt. Allerdings verursacht ein Abfall der Plasma-Renin-Aktivität um 60 % lediglich einen Blutdruckabfall von 30 %.

Denkbar wäre, dass ein Teil der gesteigerten Flüssigkeitsausscheidung unabhängig vom Renin über die medullären Sammelrohre vermittelt wird. Durch die gesteigerte Blutdruckvariabilität erhöht sich die Schubspannung am Gefäßendothel. Dies ist mit einer gesteigerten Freisetzung von Stickstoffmonoxyd aus den Endothelzellen verbunden. Durch die daraus resultierende Vasodilatation und den gesteigerten Blutfluss, vor allem im Nierenmark, könnte es zu einem Absinken des Bestandes von osmotisch wirksamen Bestandteilen des Extrazellulärraumes kommen. Dadurch würde die Niere einen Teil der Kapazität zur Urinkonzentrierung einbüßen.

Zumindest in den ersten Stunden erhöhter Blutdruckvariabilität ist dieser Mechanismus beim Hund am Zustandekommen der antihypertensiven Wirkung beteiligt, da sich in dieser Phase eine erhöhte Ausscheidung von Nitrat mit dem Urin nachweisen lässt. Diese ist nach 24 Stunden erhöhter Blutdruckvariabilität nicht mehr festzustellen.

Eine Beteiligung der Stickstoffmonoxydsynthese an den beobachteten Effekten lässt sich jedoch nicht sicher ausschließen, da durch gesteigerte Transkriptionsraten oder erhöhte Enzymaktivität eine vermehrte Produktion von Stickstoffmonoxid ohne eine Steigerung der Menge an mRNA denkbar ist. Eine direkte In-vivo-Messung des Stickstoffmonoxidgehaltes der Niere ist derzeit am chronisch instrumentierten Tier technisch nicht möglich, da die erforderlichen Messinstrumente nicht entsprechend miniaturisiert werden können (in der Regel wird ein ionenselektiver Strom gemessen, der jedoch gegen Fremdströme – zum Beispiel durch Muskelzuckungen oder Bewegungen des Tieres – empfindlich ist). Eine Messung des Stickstoffmonoxidgehaltes der Niere post mortem erscheint aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Stickstoffmonoxyds (etwa 1.5 sec.) nicht sinnvoll.

Durch die histologischen Gewebeuntersuchungen konnte gezeigt werden, dass alle Nephrone gleichermaßen am Zustandekommen des Effektes beteiligt sind. In Zusammenhang mit dem verminderten Renin-mRNA-Gehalt legt dies die Vermutung nahe, dass es sich um einen bezüglich der Niere generalisierten Anpassungsmechanismus handelt, der möglicherweise zu einer längerfristigen Adaptation und funktionellen sowie strukturellen Veränderung führen könnte. 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. 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.