

Bernd Karl Gerke
Dr. med.

Interaktion zwischen druckabhängiger Reninfreisetzung und sympathischem Nervensystem am wachen Hund

Geboren am 13. November 1972 in Bonn
Staatsexamen am 9 November 2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Ehmke

In der vorliegenden Arbeit wurde die Interaktion der druckabhängigen Reninfreisetzung und des sympathischen Nervensystems bei der mittelfristigen Blutdruckregulation untersucht.

Dabei wurde der Blutdruckverlauf während einer dreistündigen Druckdifferenzregelung zwischen dem systemischen und dem Nierenarteriendruck, sowohl unter Kontrollbedingungen, als auch unter Ganglienblockade mit Hexamethonium gemessen.

Außerdem wurde die Renin-Reiz-Antwortkurve bestimmt. Die Bestimmung erfolgte je einmal ohne eine vorangegangene Druckdifferenzregelung und einmal nach einer vorangegangenen Druckdifferenzregelung. Auch die Bestimmungen der Renin-Reiz-Antwortkurve fanden sowohl unter Kontrollbedingungen, als auch unter Ganglienblockade mit Hexamethonium statt. Die Versuche (n=26) fanden an 10 wachen Jagdhunden statt.

Unter Kontrollbedingungen betrug die mittlere Regelstärke im geschlossenen Regelkreis (G_{cl}) $0,61 \pm 0,21$. Der Schwellenwert der Renin-Reiz-Antwortkurve verschob sich im Mittel um $0,84 \pm 1,52$ mmHg nach rechts. Es zeigte sich, dass es bei Hunden, die eine große Regelstärke aufweisen, zu einer Rechtsverschiebung kommt, während sich bei Hunden mit einer kleinen Regelstärke eine Linksverschiebung des Schwellenwertes einstellt. Die Korrelation von Schwellenwertverschiebung ($P_{th-shift}$) und Regelstärke kann wie folgt beschrieben werden:

$$G_{cl}(P_{th-shift}) = 0,13 \text{ mmHg}^{-1} \times P_{th-shift} + 0,64 \quad (r^2 = 0,97)$$

Bei Hunden, deren Schwellenwert nach links verschoben wurde, verringerte sich die Empfindlichkeit des steilen Teils der Renin-Reiz-Antwortkurve, während bei Hunden deren Schwellenwert nach rechts verschoben wurde, die Empfindlichkeit zunahm.

Unter Ganglienblockade hingegen, ließ sich weder eine vergleichbare Regelstärke (lediglich $0,07 \pm 0,02$), noch eine anderweitige Abhängigkeit von Regelstärke und Schwellenwertverschiebung nachweisen.

In Zusammenschau mit früheren Befunden lässt sich folgern, dass die Schwellenwertverschiebung, die sich im Verlauf der 3 Stunden Druckdifferenzregelung einstellt, über das sympathische Nervensystem, insbesondere eine verstärkte efferente renale sympathische Nervenaktivität vermittelt wird. Die treibende Kraft dieser, der Senkung des Nierenarteriendruckes zeitversetzt folgenden Sympathikusaktivierung ist wahrscheinlich der erhöhte Angiotensin II-Spiegel. Dieser ist Folge der druckabhängig vermehrten Reninfreisetzung. Dies würde eine in der Physiologie eher selten anzutreffende positive Rückkoppelung (*Positive Feedback*) darstellen:

Die Drucksenkung bewirkt einen Anstieg der Plasmareninaktivität mit nachfolgendem Anstieg der Angiotensin II Spiegel. Dies steigert zentral die Sympathikusaktivität. Ausdruck dieser gesteigerten Aktivität ist neben dem Blutdruckanstieg eine nach rechts verschobene Renin-Reiz-Antwortkurve. Durch diese Verschiebung wird wiederum die Reninausschüttung gesteigert.

Die hohe Variabilität der Regelstärke spricht dafür, dass das Renin-Angiotensin-System eine bedeutende Rolle in der mittelfristigen Blutdruckregulation spielt. Durch Modulation des renalen Sympathikustonius und damit der Renin-Reiz-Antwortkurve kann möglicherweise

eine zentrale Integration verschiedener Kreislaufparameter erfolgen und das Renin-Angiotensin-System so, je nach Bedarf, den Blutdruck stabilisieren.

Die durch die Interaktion des sympathischen Nervensystems und der druckabhängigen Reninfreisetzung resultierende Regelstärke des Gesamtsystems ist damit höher als die Summe seiner Komponenten. Die Regelstärke des Systems ist aber auch eine Funktion der Zeit. Durch die einer Änderung der Kreislaufsituation zeitversetzt folgende Verschiebung des Schwellenwertes und des Arbeitspunktes des Pressorezeptoreflexes steigt einerseits die maximale Regelstärke, andererseits wird die maximale Regelstärke auch später erreicht. Wahrscheinlich füllt dieses Regelsystem eine Lücke zwischen der Kurzzeitregulation durch den Pressorezeptoreflex und der renal-exkretorischen Langzeitregulation durch die Drucknatriurese.