



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Einfluß des Endothelinsystems auf die perfusionsdruckabhängige
Regulation der renalen Hämodynamik bei der spontan
hypertensiven Ratte**

Autor: Claudia Elisabeth Lang
Einrichtung: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. Rohmeiss

Bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der primären Hypertonie wird der Niere eine zentrale Rolle zugeschrieben. Seit der Entdeckung des Endothelin durch Yaganisawa zeigte sich, daß Endothelin über multiple Mechanismen in die Regulation der Nierenfunktion eingreift. Die unterschiedliche Verteilung von ET-Rezeptorsubtypen im Nierengewebe und die verschiedenen Einflüsse von systemisch oder lokal verabreichtem Endothelin auf die Niere lassen vermuten, daß das renale ET-System eine entscheidende Rolle bei der Regulation des renalen Blutflusses und der Salz- und Flüssigkeitsausscheidung spielt. Weiterhin liegen Studien vor, die dem Endothelinsystem eine Rolle in der Entstehung und/oder Aufrechterhaltung der primären Hypertonie zuordnen. Es fehlten jedoch Untersuchungen zur funktionellen Bedeutung des renalen ET-Systems in der Autoregulation des renalen Blutflusses, der Mikrozirkulation und der Drucknatriurese bei diesem Krankheitsbild.

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluß von Bosentan, einem kombinierten ET-A/ET-B-Rezeptorantagonist, auf die perfusionsdruckabhängige Regulation des RBF, CBF und MBF, die Reninfreisetzung und die Drucknatriurese bei SHR und WKY untersucht.

Alle Versuche wurden an narkotisierten SHR- und WKY-Tieren durchgeführt. Der RBF wurde über eine Transit-Zeit-Flußsonde, CBF und MBF über Laser-Doppler-Flußmeßsonden gemessen. Zur Messung von Drucknatriurese und Plasmanreninaktivität wurden in regelmäßigen Abständen Blut- und Urinproben entnommen. Der renale Perfusionsdruck wurde in 5 mmHg-Schritten mit Hilfe eines servokontrollierten elektropneumatischen Systems über einen suprarenal gelegenen aufblasbaren Cuff abgesenkt. Während der Experimente erhielten die Ratten eine intrarenale Infusion des ET-A/ET-B-Rezeptorantagonisten Bosentan (1000µg/kg/h) oder Vehikel.

Bosentan hatte keinen Einfluß auf die Basalwerte von MAP, CBF, MBF, die renale Natriumausscheidung und die PRA bei SHR und WKY. Bei WKY kam es zu keiner Veränderung des RBF, während bei SHR der RBF um ca. 30% ($p < 0,05$) gesenkt wurde. Die beobachtete renale Vasokonstriktion bei SHR kann am wahrscheinlichsten mit einer vorwiegenden Blockade des ET-B-Rezeptors durch Bosentan erklärt werden, da die selektive ET-A-Blockade durch BQ 123 zu einer renalen Vasodilatation führt.

SHR-Kontrollen zeigten, verglichen mit WKY-Kontrollen, eine Verschiebung des Schwellenwertes der RBF-Autoregulation in Richtung höherer Drücke, wie dies auch schon von anderen Arbeitsgruppen beschrieben werden konnte.

Bosentan führte bei SHR zu einer Aufhebung der RBF-Autoregulation, was einer weiteren Verschiebung des Schwellenwertes in Richtung höherer Drücke entspricht. Bosentan hatte bei SHR dagegen keinen Einfluß auf die oberflächliche CBF-Autoregulation und die Regulation der Medulla-durchblutung. Im Zusammenhang mit der vermehrten Expression vaskulärer ET-B-Rezeptoren deuten diese Befunde daraufhin, daß das renale ET-System bei SHR einen tonischen Einfluß auf präglomeruläre Widerstandsgefäße ausübt und somit zum veränderten Autoregulationsverhalten beiträgt. Hierbei scheinen insbesondere Gefäße im juxtamedullären Anteil des Cortex von Bedeutung zu sein.

Bei WKY kam es nach Gabe von Bosentan dagegen zu einer Linksverschiebung des Abbruchpunktes der RBF-Autoregulation, und parallel dazu zu einer Linksverschiebung des Abbruchpunktes der CBF-Autoregulation. Es kann aus den Ergebnissen der Schluß gezogen werden, daß das renale ET-System auch bei WKY einen Effekt auf die Regulation der renalen Perfusion ausübt. Unter „physiologischen“ Bedingungen scheint jedoch das Endothelinsystem eine grundlegend andere Bedeutung für die Regulation der renalen Hämodynamik zu haben. Mit den vorliegenden Ergebnissen

kann nicht beantwortet werden, welche Rezeptoren im einzelnen für das Regulationsverhalten bei WKY eine Rolle spielen.

Die intrarenale Applikation von Bosentan hatte bei SHR und WKY keinen Einfluß auf die perfusionsdruckabhängige PRA und keinen Einfluß auf die Drucknatriuresebeziehung.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß das renale Endothelin-System eine wichtige Rolle in der Regulation des renalen Blutflusses spielt, sowohl unter „physiologischen“ Bedingungen als auch in einem Modell der essentiellen Hypertonie.