



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

**Untersuchungen zur Rolle des Endothelinsystems in der Regulation
des arteriellen Blutdrucks, des renalen Blutflusses und der
glomerulären Filtrationsrate bei der spontan hypertensiven Ratte**

Autor: Volker Vogt
Einrichtung: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. Rohmeiss

Das renale Endothelinsystem scheint eine wesentliche pathogenetische Rolle in der Entwicklung und/oder Aufrechterhaltung des Bluthochdrucks bei der spontan hypertensiven Ratte (SHR) zu spielen. Bekannt ist, daß bei diesen Ratten sowohl ET A- als auch ET B-Rezeptoren in der Niere hochreguliert sind. Bislang fehlen jedoch hämodynamische Untersuchungen zur funktionellen Bedeutung dieser Rezeptorsubtypen bei der Regulation der renalen Hämodynamik und der glomerulären Filtrationsrate.

Um diese Frage zu beantworten, wurde in der vorliegenden Arbeit der Einfluß des Endothelinsystems auf den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP), die Herzfrequenz (HR), den renalen Blutfluß (RBF) und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mit Hilfe des selektiven ET A-Rezeptorantagonisten BQ123 und des kombinierten ET A/B-Rezeptorantagonisten Bosentan an wachen, chronisch instrumentierten normotensiven Wistar-Kyoto Ratten (WKY) und spontan hypertensiven Ratten (SHR) als Modell der essentiellen Hypertonie untersucht.

Die Blockade der ET A-Rezeptoren bei SHR mit BQ123 führte zu einem signifikanten Abfall des MAP und zu einem signifikanten Anstieg des RBF. Bei WKY wurden nur unwesentliche Veränderungen auf den MAP und den RBF gemessen. Die Gabe des kombinierten ET A/B-Rezeptorantagonisten Bosentan führte zu ähnlichen Ergebnissen ohne weitere Steigerung des MAP-Abfalls bzw. RBF-Anstiegs. Diese Beobachtung spricht für eine wesentliche Rolle der ET A-Rezeptoren in der Aufrechterhaltung des Bluthochdrucks und in der Regulation des RBF bei SHR und korreliert mit der Hochregulation von ET A-Rezeptoren auf den glatten Gefäßmuskeln im renalen Gefäßgebiet bei SHR. Nur unter Bosentan kam es zu einem deutlichen Herzfrequenzabfall bei SHR und WKY, nicht jedoch unter BQ123. Weiterhin führte die Blockade beider Endothelinrezeptorsubtypen durch Bosentan zu einem signifikanten Abfall der GFR bei SHR, nicht aber bei WKY. Die selektive Blockade der ET A-Rezeptoren durch BQ123 hatte keinen Effekt auf die GFR bei SHR oder WKY. Dies bestätigt die pathophysiologische Bedeutung der hochregulierten glomerulären ET B-Rezeptoren für die Regulation der GFR bei der spontan hypertensiven Ratte.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß dem ET-System eine wichtige Rolle in der Regulation des arteriellen Blutdrucks, des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtrationsrate bei SHR zukommt. Die hämodynamischen Daten dieser Arbeit stehen im Einklang mit der Hochregulation der ET-Rezeptoren in den Nieren von SHR. Da die spontan hypertensive Ratte das am besten charakterisierte tierexperimentelle Modell der essentiellen Hypertonie darstellt, könnte das ET-System auch eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Bluthochdrucks beim Menschen spielen.