

Claus Cecil Urbahn
Dr. med.

Der Einfluß kardiopulmonaler Rezeptoren auf die Reninfreisetzung unter veränderten kardialen Drücken am wachen Hund

Geboren am 29.08.1972 in Saarlouis
Reifeprüfung am 12.06.1992 in Merzig/Saar
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/1994 bis WS 2000/2001
Physikum am 28.09.1995 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg und Tygerberg/Südafrika
Staatsexamen am 06.12.2000 an der Universität Heidelberg

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

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß der kardiopulmonalen Rezeptoren auf die druckabhängige Reninfreisetzung und auf die ANP-Sekretion unter veränderten kardialen Füllungsdrücken untersucht. Hierzu wurden Versuche an 6 reinrassigen Foxhounds vorgenommen. In einer ersten Operation wurden den Tieren Implantate eingesetzt, die Messungen des arteriellen, systemischen Blutdruckes, des Nierenarteriendruckes, des zentralen Venendruckes, der Herzfrequenz und der Nierendurchblutung ermöglichten. Desweiteren erlaubte die suprarenale Implantation einer aufblasbaren Manschette die Senkung des distal davon gelegenen arteriellen Stromgebietes einschließlich der Nierenarterien. Eine zweite Operation diente der Deafferenzierung der kardiopulmonalen Rezeptoren. Die chronische Instrumentierung erlaubte Versuche am wachen und nicht gestressten Tier.

Die kardiopulmonale Denervierung beeinflusste weder den mittleren arteriellen Druck (MAP) noch den mittleren Nierenarteriendruck (MNAD). Sie führte zu einer Steigerung der Herzfrequenz (HF) von 86 ± 6 auf 115 ± 7 /min. Die Plasmareninaktivität (PRA) stieg – wenn auch nicht signifikant – von $1,5 \pm 0,5$ auf $2,9 \pm 0,9$ Angiotensin I (ANG I)/ml/h. Eine signifikante Senkung ergab sich bei den atrialen natriuretischen Peptid (ANP)-Konzentrationen von $32,2 \pm 2,1$ auf $23,8$ pg/ml. Der zentralvenöse Druck (ZVD) sank von $4,5 \pm 0,11$ auf $-0,35 \pm 0,04$ cmH₂O.

Die Aktivierung der druckabhängigen Reninfreisetzung erfolgte zunächst unter normalem kardialen Füllungsdruck durch Senkung des MNAD mittels der suprarenal gelegenen Manschette um 20 mmHg bezogen auf den Ruheblutdruck des jeweiligen Hundes. Erwartungsgemäß führte dies zu einer deutlichen Steigerung der Reninfreisetzung unbeeinflusst vom Vorhandensein oder Fehlen kardiopulmonaler Afferenzen und Efferenzen. Die zuvor beschriebenen Unterschiede in der PRA nivellierten sich nahezu vollständig. Abgesehen von dem zu erwartenden Anstieg

des MAP bedingt durch die gesteigerte Reninfreisetzung, veränderte sich der Unterschied bezüglich der ANP-Konzentrationen zwischen der intakten und der denervierten Gruppe nicht. Ebenso kam es zu nicht zu einer Veränderung der HF und des renalen Blutflusses (RBF) in beiden Gruppen durch die Drucksenkung.

Die Volumenexpansion um 20% des Blutvolumens mittels einer Dextranlösung führte in beiden Gruppen zu einer HF-Steigerung und zu einem Anstieg des MAP. Der RBF wurde nicht beeinflusst. Es kam zu einem deutlichen Anstieg der ANP-Konzentration bei den intakten Tieren. Der bereits unter Kontrollbedingungen zu beobachtende Unterschied beider Gruppen wurde mit $101,5 \pm 8,9$ pg/ml bei den intakten gegenüber $46,8 \pm 7,5$ pg/ml bei den denervierten Tieren noch deutlicher. Der Unterschied bei den ZVD-Werten ($4,5 \pm 0,11$ bei den intakten vs. $-0,35 \pm 0,04$ cmH₂O bei den denervierten Hunden) verringerte sich mit $10,4 \pm 1,2$ vs. $7,9 \pm 0,7$ cmH₂O deutlich. Ebenso erwartungsgemäß inhibierte die Volumenexpansion die Reninfreisetzung der Tiere mit intakter kardiopulmonaler Innervation nahezu komplett und führte somit auch zu einer deutlichen Senkung der PRA ($1,1 \pm 0,3$ ANG I/ml/h) bezogen auf die Kontrollversuche. Überraschenderweise war die Volumenexpansion nicht in der Lage, Einfluß auf die Reninfreisetzung der Hunde mit fehlender kardiopulmonaler Innervation zu nehmen und führte damit auch nicht zu einer Senkung der PRA, sondern im Gegenteil zu einer Steigerung von $2,9 \pm 0,9$ auf $5,1 \pm 1,6$ ANG I/ml/h.

Die anschließende die Senkung des renalen Perfusionsdruckes um 20 mmHg unter erhöhtem kardialen Füllungsdruck veränderte MAP, HF, MNAD und RBF in gleicher Weise wie zuvor unter normalem kardialen Füllungsdruck. Die ZVD-Werte veränderten sich nicht, ebenso blieb der große Unterschied in den ANP-Konzentrationen der beiden Tiergruppen erhalten.

Interessanterweise war die Senkung des renalen Perfusionsdruckes nicht in der Lage die druckabhängige Reninfreisetzung der intakten Hunde zu aktivieren. Auch die zuvor beschriebene höhere PRA der denervierten Tiere blieb nahezu unverändert.

Zusammenfassend legen unsere Ergebnisse nahe, daß unter normalem kardialen Füllungsdruck die kardiopulmonalen Rezeptoren weder Einfluß auf die druckabhängige Reninfreisetzung noch auf die ANP-Sekretion ausüben. Dem gegenüber folgern wir aus den Versuchen mit erhöhtem kardialen Füllungsdruck, daß eine intakte kardiopulmonale Innervation eine tonisch inhibierende Wirkung auf die basale Reninfreisetzung zu haben scheint. Diese Inhibition steht offenbar in Verbindung mit den ANP-Konzentrationen, denn erst die Volumenexpansion mit ihrer folgenden ANP-Sekretionssteigerung demaskiert das unterschiedliche Reninfreisetzungsverhalten in Abhängigkeit der kardiopulmonalen Innervation.

Weitere Studien müssen zeigen, ob diese tonische Inhibition der Reninfreisetzung unter erhöhten kardialen Füllungsdrücken eher den kardiopulmonalen Afferenzen und Efferenzen oder eher dem ANP-Sekretionsverhalten oder auch beiden in synergistischer Weise anzulasten ist.