

Harald Nanz
Dr. med.

Interaktion zwischen druckabhängiger Reninfreisetzung und Pressorezeptorenreflex bei der Blutdruckregulation am wachen Hund

Geboren am 09. 06. 1963 in Stuttgart
Reifeprüfung am 10. 06. 1983 in Stuttgart
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1988 bis WS 1993/94
Physikum am 16. 03. 1990 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Ludwigsburg
Staatsexamen am 16. 05. 1994 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. H. Ehmke

Obwohl eine große Zahl blutdruckwirksamer endogener Mechanismen bekannt ist, gelten vor allem zwei Regulationssysteme als entscheidend bei der Stabilisierung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD): Der Pressorezeptorenreflex, der kurzfristige Blutdruckschwankungen in einem zeitlichen Bereich von Minuten effektiv zu dämpfen vermag, und der Drucknatriuresemechanismus, der über eine Regulation des Blutvolumens an der längerfristigen Stabilisierung des Blutdrucks beteiligt ist. Verschiedene Befunde sprechen dafür, daß zusätzlich dem über die druckabhängige Reninfreisetzung wirkenden humoralen Renin-Angiotensin-System (RAS) in einem mittelfristigen Bereich eine wichtige Rolle bei der Blutdruckregulation zukommt.

Ziel dieser Studie war es, Interaktionen zwischen der druckabhängigen Reninfreisetzung und dem Pressorezeptorenreflex zu untersuchen und damit zum Verständnis der zeitlichen Kopplung von kurz- und mittelfristigen Regulationsprozessen bei der Blutdruckregulation beizutragen. Speziell sollte zum einen der Einfluß von druckabhängig freigesetztem ANG II auf den Pressorezeptorenreflex, zum anderen die Modulation der Renin-Reiz-Antwort-Kurve (RSRC) durch den Pressorezeptorenreflex untersucht werden.

Zur Klärung der ersten Frage wurde der Effekt einer dreistündigen Druckdifferenz von 20 mmHg zwischen MAD und mittlerem Nierenarteriendruck (MNAD) auf die Plasma-reninaktivität (PRA) und den MAD bei wachen Hunden vor (intakt) und nach (denerviert) chirurgischer Unterbrechung des Pressorezeptorenreflexes miteinander verglichen. Bei beiden Gruppen erfolgte über einen Anstieg der PRA eine weitgehende Kompensation der renalen Hypotonie, so daß ein closed-loop gain von 0.73 (intakt) bzw. 0.86 (denerviert) als Maß für die Regelstärke des Systems berechnet werden konnte. Eine vergleichbar hohe Regelstärke ist nur für den Pressorezeptorenreflex und den Drucknatriuresemechanismus bekannt.

Bei den Hunden mit intaktem Pressorezeptorenreflex trat der Blutdruckanstieg trotz eines frühzeitigen deutlichen Anstiegs der PRA mit einer zeitlichen Verzögerung von ca. einer Stunde auf. Eine Reihe von Befunden legt nahe, daß ANG II über einen spezifischen zentralnervösen Mechanismus, bei dem Rezeptoren in der Area postrema

eine wichtige Rolle spielen, den Arbeitspunkt des Pressorezeptorenreflexes zu höheren Druckwerten hin verschieben kann. Dementsprechend läßt sich der unterschiedliche Zeitgang des Blutdruckanstiegs dahingehend interpretieren, daß die Pressorezeptoren dem über das RAS vermittelten Blutdruckanstieg zunächst entgegenwirken, dann aber über zirkulierendes ANG II ihren Arbeitspunkt verschieben. Die Resettingzeit des Pressorezeptorenreflexes betrug unter den vorliegenden experimentellen Bedingungen 59 ± 8 Minuten.

Entsprechend dieser Interpretation käme ANG II die Funktion eines Bindegliedes zwischen druckabhängiger Reninfreisetzung und Pressorezeptorenreflex zu. Der Arbeitspunkt des Pressorezeptorenreflexes könnte jeweils an die Lage der RSRC angepaßt werden.

Um eine mögliche Modulation der RSRC durch den Pressorezeptorenreflex zu untersuchen, wurde bei intakten und denervierten wachen Hunden eine stufenweise Senkung des MNAD auf 80, 70 und 60 mmHg durchgeführt und der Anstieg der PRA gemessen. Für jeden einzelnen Hund wurden RSRCs erstellt, die durch die Parameter Schwellendruck (P_{th}), Steilheit und Plateau vollständig charakterisiert werden können. Der Vergleich der RSRCs bei intakten und denervierten Hunden zeigte, daß bei Fehlen eines intakten Pressorezeptorenreflexes die Variabilität der Parameter P_{th} und Plateau bei unveränderten Mittelwerten signifikant erhöht ist. Daraus kann die Schlußfolgerung gezogen werden, daß die arteriellen Pressorezeptoren, analog zu ihrer stabilisierenden Wirkung auf den MAD, Schwankungen der Parameter P_{th} und Plateau der RSRC dämpfen.

Zusätzlich wurden an intakten und denervierten wachen Hunden ANG II-Dosis-Wirkungs-Kurven erstellt. Die pressorische Wirkung von ANG II war ohne intakten Pressorezeptorenreflex nahezu um den Faktor zwei erhöht.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse für eine enge Interaktion zwischen druckabhängiger Reninfreisetzung und Pressorezeptorenreflex bei der Blutdruckregulation. Über druckabhängig freigesetztes ANG II wird der Arbeitspunkt des Pressorezeptorenreflexes an die Lage der RSRC angepaßt. Die RSRC hingegen wird durch den Pressorezeptorenreflex beständig moduliert, indem Schwankungen von P_{th} und Plateau gedämpft werden.