

Blutdruckvariabilität und Blutdruckregulation

Unter besonderer Berücksichtigung von Stickstoffmonoxid
und renalen Mechanismen

Habilitationsschrift zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Physiologie

vorgelegt der

Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

von Dr. med. Benno Nafz
geboren am 03.02.1966 in Stockach/Bodensee

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen
Prof. Dr. Martin Paul

Eröffnet: 15.09.2003
Abgeschlossen: 18.03.2004

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. R. Busse
2. Prof. Dr. med. A. Kurtz

*Wie viel weißt du, o Mensch
[..]
Der du, was sehbar siehst,
was meßbar mißt,
Wie viel weißt du!
und wieder, ach wie wenig.
(Franz Grillparzer, Auszug)*

1 EINLEITUNG

Eine der grundlegendsten Entdeckungen der modernen experimentellen Medizin gelang William Harvey, als er 1628 in Kapitel 14 seiner „Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus“ nicht nur das Herz als Pumpe beschrieb, welches Blut in alle Teile des Körpers befördert, sondern auch erkannte, daß das Blut wieder zurück zum Herzen fließt. Obwohl die Existenz kapillarer Austauschgefäße zu diesem Zeitpunkt noch unbekannt war (sie wurden erst 1661 durch Malpighi beschrieben), formulierte Harvey bereits die Hypothese, daß das Blut der nutritiven Versorgung der verschiedenen Gewebe des Organismus diene, eine Vorstellung, die bereits vor mehreren hundert Jahren das heutige Verständnis einer der Grundfunktionen des kardiovaskulären Systems vorwegnimmt. Harveys Ansatz, die Gesetze der Mechanik zur Beschreibung der Eigenschaften des Herz- Kreislaufsystems heranzuziehen (er ermittelte beispielsweise durch Stauung großer Venen das stündlich durch das Herz gepumpte Blutvolumen), stimulierte wesentlich die Ergänzung vorwiegend strukturorientierter anatomischer Ergebnisse durch funktionsorientierte Systemeigenschaften. Dieser äußerst fruchtbare Ansatz, Grundstein für die Bildung der Physiologie als eigenständiges Fachgebiet, führte zu dem heute gültigen Verständnis des Kreislaufs als eines mehrfach rückgekoppelten und kontrollierten, lebenswichtigen, Versorgungs-, Verteilungs- und Entsorgungssystem. Obwohl mit der ersten direkten Bestimmung des Blutdrucks durch Hales [1] und der, auf Newtons theoretischen Ausarbeitungen basierenden, Schaffung der Grundlagen zur Beschreibung der Strömungsvorgänge in Röhrensystemen [2-4] schon früh die Basis zum Verständnis der Blutdruckregulation entstand, ist es bis heute nicht gelungen eine Theorie zu entwickeln, die eine generell anwendbare kausale Therapie pathologischer Veränderungen der Blutdruckregulation, wie der Hypertonie, ermöglicht. Die Dringlichkeit der Klärung dieser Frage und ihre zentrale Bedeutung für die praktische Medizin wird durch die Todesursachenstatistik der Industrienationen unterstrichen. So sind in Deutschland fast 50%, unter den Älteren (>65 Jahre) sogar über 90%, der Todesfälle allein auf Erkrankungen des kardiovaskulären Systems zurückzuführen [5]. Aufgrund der Altersstruktur der Bevölkerung ist abzusehen, daß in den Industrienationen in den kommenden Jahrzehnten eine weitere starke Bedeutungszunahme dieser Erkrankungen eintreten wird.

Heute werden Bilanzstörungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt als wesentliche Ursachen langfristig veränderter Blutdruckwerte angesehen [6,7]. Dabei wird der Niere als Regelement der Elektrolyt- und Flüssigkeitsausscheidung eine zentrale Rolle zugeschrieben. Vorwiegend methodische Limitierungen führten bei den Untersuchungen dazu, daß die Bedeutung kurzfristiger Änderungen der Blutdruckdynamik und des Gefäßsystems gegenüber Veränderungen des mittleren Blutdruckes als vernachlässigbar angesehen wurden. Da die Elastizität der Gefäßwände von der momentanen Gefäßweite beeinflusst wird, induziert eine Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks Impedanzänderungen im Gefäßsystem. Hierdurch kommt es zu starken Veränderungen dynamischer Komponenten des Blutdrucks und damit auch der Durchblutung. Neuere epidemiologische Untersuchungen legen nahe, daß bei Hypertonikern bestimmte Änderungen der Blutdruckdynamik - auch unabhängig vom arteriellen Mitteldruck - große Bedeutung für die Entstehung von Endorganschäden haben können [8,9]. Auch scheint der Schweregrad und die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz, die wesentlich vom Wasser- und Elektrolythaushalt mitbestimmt werden, mit Veränderungen der Blutdruckdynamik zu korrelieren [10]. Eines der zentralen Anliegen der Untersuchungen zu dieser Habilitationsarbeit war es daher, Interaktionen zwischen Veränderungen der Blutdruck- und Durchblutungsdynamik und renalen Mechanismen der Volumen-, und Elektrolythomöostase als mögliche Ursachen der Hypertonieentstehung zu untersuchen.

1.1 Entstehung und Einteilung von Blutdruckschwankungen

Lange bevor die Verfahren der Spektrumanalyse zur Beschreibung dynamischer Eigenschaften des kardiovaskulären Systems entwickelt waren, beschrieben bereits Mayer, Traube und Hering das Auftreten spontaner Blutdruckschwankungen, die deutlich langsamer als die Herzfrequenz sind [11-13]. Die Ergebnisse konnten, entsprechend den damals vorhandenen Möglichkeiten, nicht unter Ruhebedingungen erhoben werden (üblich war der Akutversuch, wobei Bewegungen des Tieres durch eine Muskelrelaxation und meist eine zusätzliche Fixierung verhindert wurden). Eine Messung am chronisch instrumentierten Tier war noch nicht möglich. Obwohl aus den Untersuchungen hervorging, daß die von Mayer gefundenen Blutdruckschwankungen deutlich größere Periodendauern aufwiesen als diejenigen der anderen Untersucher, versuchte Mayer seine Beobachtungen zunächst in die bereits bekannten Phänomene einzuordnen. Erst einige Jahre später wurde darauf hingewiesen, daß eine eindeutige Unterscheidung der Mayer- Wellen von den durch Hering und Traube beschriebenen Blutdruckoszillationen möglich und sinnvoll ist [14]. Heute hat sich die Beschreibung der Blutdruckschwankungen entsprechend ihrer Frequenz durchgesetzt. Da inzwischen bekannt ist, daß die Nichtlinearitäten (beispielsweise des Barorezep-

torenreflexes) zu einer Vielzahl von Oberschwingungen führen können, ist diese rein phänomenologische Einteilung vorsichtig zu interpretieren [15]. Dies muß insbesondere bei dem Versuch, einer bestimmten Komponente des Spektrums ein Regelsystem als physiologisches Korrelat zuzuordnen, beachtet werden (siehe unten). Entsprechend der genannten Einteilung unterscheidet man heute im allgemeinen die langsameren Mayer-Wellen von den im Bereich der Atemfrequenz lokalisierten Hering- oder Traube-Wellen [16-22]. Daneben werden noch die sehr langsamen zirkadianen und ultradianen Rhythmen sowie deutlich schnellere Schwankungen, die beispielsweise im Bereich der Herzfrequenz angesiedelt sind, unterschieden [23-26]. In den letzten Jahren waren insbesondere die Herkunft und die diagnostische Verwendbarkeit rhythmischer Schwankungen von Blutdruck und Herzfrequenz Ziel eingehender Untersuchungen [18,27-32]. Dennoch konnte eine zweifelsfreie Zuordnung der verschiedenen Oszillationen zu ihren Ursachen in vielen Fällen bisher nicht vorgenommen werden [33-35]. Eine nicht unwesentliche Rolle dürfte dabei spielen, daß die beobachtbaren Oszillationen immer eine Mischung der Aktionen und Interaktionen verschiedener Regelsysteme und äußerer Einflüsse, wie beispielsweise Aktivitätszustand und Nahrungsaufnahme, sind. Erschwerend kommt hinzu, daß durch das nicht-lineare Verhalten der Einzelsysteme hervorgerufene höherfrequente Anteile im Spektrum sich mit den Grundfrequenzen anderer Systeme überlagern können. Im entstehenden Gesamtspektrum können diese Überlagerungen meist nicht mehr sicher von den Grundfrequenzen anderer Systeme unterschieden werden. Der Versuch der eindeutigen Zuordnung zu einer einzigen Ursache ist deshalb eher erfolgversprechend, wenn es sich um ein lokal agierendes System, wie beispielsweise kurzlebige vasoaktive Substanzen, handelt. Bei größeren Systemen, wie beispielsweise dem Barorezeptorenreflex, führt eine Modulation der Aktivität jedoch meist zu Veränderungen mehrerer Kenngrößen des kardiovaskulären Systems (mittlerer Blutdruck, Herzfrequenz), so daß eine isolierte Betrachtung und Zuordnung der Phänomene erschwert ist [36-42]. Zusätzliche Unsicherheiten können dadurch entstehen, daß der Einfluß als weniger bedeutend eingeschätzter Rezeptorareale [42-45], lokaler Systeme [46] oder die Wirkungen der eingesetzten Narkose auf die Reizantwort nicht eliminiert oder nicht sicher genug quantifiziert werden können [47,48].

Eine, im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Methode zur Umgehung der genannten Schwierigkeiten, besteht darin, daß selektiv bestimmte Blutdruckschwankungen experimentell induziert werden. Der Einfluß dieser Blutdruckschwankungen auf bekannte Mechanismen der Blutdruckregulation (beispielsweise das renale Renin-Angiotensin-System) kann dann untersucht werden. Auch ist es möglich, durch Induktion plötzlicher Drucksprünge Reiz-Antwortzeiten für einzelne Mechanismen, beispielsweise die Autoregulation der renalen Durchblutung, zu ermitteln. Hieraus läßt sich ableiten in welchem

Frequenzbereich ein direkter Einfluß auf Blutdruckoszillationen relativ sicher ausgeschlossen werden kann.

1.2 Stickstoffmonoxid

Ein lokal agierendes System, von wesentlicher Bedeutung für die lokale Gefäßweite und damit auch für die Regulation der Durchblutung, scheint durch die Freisetzung von Stickstoffmonoxid gebildet zu werden. Unter physiologischen Bedingungen kann NO in verschiedenen Formen auftreten. Die wichtigsten sind dabei das freie Radikal, das Nitroxylanion und das Nitrosiumion [49,50]. Insbesondere die Radikalform und das Nitroxylanion können mit Metallen unter Bildung von Metallo- nitrosyl- Komplexen interagieren. Das Vorkommen solcher Metalle in unterschiedlichen Oxidationsstufen, als funktionsbestimmende Komponente zahlreicher Enzyme, spielt eine wichtige Rolle bei der Erklärung des weiten Spektrums an Reaktionen, die unter einer veränderten Aktivität des NO- Systems beobachtet werden können [51-54]. Andererseits kann aus eben dieser Affinität zu Metallen eine Reduktion der lokalen NO- Wirkung am Gefäß resultieren. Dabei wird NO reversibel an das Hämoglobin von Erythrozyten gebunden und steht damit der lokalen Regulation zumindest vorübergehend nicht mehr zur Verfügung [55-57]. Eine akute Blockade des NO- Systems, wie sie beispielsweise durch die Applikation der L- Form von N^G- Monomethylarginin (L- NMMA), erreicht werden kann, induziert einen raschen Anstieg des mittleren Blutdruckes [58,59]. Dieser Effekt konnte auch unter einer Blockade des NO- Systems mit anderen Pharmaka und über längere Zeiträume an wachen Hunden und Ratten beobachtet werden [60-63]. In den Untersuchungen zu dieser Arbeit wurde an der wachen Ratte ebenfalls ein rascher Blutdruckanstieg, bei gleichzeitigem Abfall der Herzfrequenz nach intravenöser Blockade des NO- Systems mittels einer L- NAME Bolusgabe, beobachtet (Abschnitt 2). Diese Effekte können grundsätzlich auf die Modulation verschiedener Mechanismen zurückzuführen sein:

1. Eine Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes. Eine solche Erhöhung würde über den Anstieg des Blutdruckes zu einer barorezeptorvermittelten kompensatorischen Senkung der Herzfrequenz führen. Für diese Interpretation spricht die Beobachtung, daß die Infusion von L- NMMA in die A. brachialis, zu einer Halbierung der lokalen Durchblutung beim Menschen führt [64]. Diese Wirkung kann nicht durch Acetylcholin, wohl aber durch einen NO- Donor aufgehoben werden [64]. Ähnliche Ergebnisse sind aus Untersuchungen an Tieren und in vitro Präparaten bekannt. Dort führt die Gabe eines NO- Donors zu einer deutlichen Dilatation, während umgekehrt die Blockade des NO- Systems zu einer Vasokonstriktion führt [65-67].

2. Eine direkte modulierende Wirkung auf nervöse Strukturen der Blutdruck- und Herzfrequenzregulation. In zahlreichen Untersuchungen unterschiedlicher Arbeitsgruppen wurde beobachtet, daß es enge Interaktionen zwischen der lokalen NO- Freisetzung und der Aktivität neuronaler Strukturen gibt [68-72]. Aufgrund der, benachbart zu den Orten erhöhter NO- Aktivität liegenden, anatomischen Strukturen kann die vermehrte NO- Freisetzung auf eine Synthesetätigkeit verschiedener Zellen beruhen. Dazu gehören beispielsweise Gliazellen, Teile des Bindegewebes oder die Neurone selbst. Erst im letzten Jahrzehnt konnten durch Lokalisation der mRNA der Stickstoffmonoxidsynthasen (NOS#) und die Proteinlokalisierung der NOS- Isoformen, welche nach heutigem Wissensstand zentrales Enzym für die NO- Synthese sind, die Syntheseorte mit großer Sicherheit geklärt werden [70,73-77]. Demnach kommt die NOS nicht nur in Endothelzellen, sondern auch beispielsweise in zytotoxischen Makrophagen sowie in den Nervenfasern und den Somata des Plexus myentericus vor [68,70]. Im Gehirn konnte NOS- Protein, und damit die Fähigkeit zur NO- Synthese, an distinkten Neuronenpopulationen nachgewiesen werden [78]. In der Medulla oblongata konnten im Vergleich zu anderen Hirnarealen, eher wenige Gebiete detektiert werden, die durch ein ausgeprägtes lokales NOS- Vorkommen gekennzeichnet sind [78]. Gleichwohl führt eine verhältnismäßig selektive Hemmung der NO- Synthese im Bereich zwischen Rautengrubenmitte und Pyramidenkreuzung zu einem Anstieg der sympathischen Nierennervenaktivität und des Blutdruckes [79]. An dieser Stelle befindet sich der Nucleus tractus solitarii, die erste synaptische Schaltstelle der Afferenzen des Barorezeptorenreflexes. Möglicherweise kommt NO deshalb eine modulierende Rolle bei der Vermittlung des Reflexes zu. Allerdings wurde ein Einfluß der L- NMMA- Mikroinjektionen auf die Herzfrequenz nur beobachtet, wenn die Tiere vorher einer sinuortalen Denervierung und einer Vagotomie unterzogen wurden [79]. Dies spricht dafür, daß andere Mechanismen die Wirkung der induzierten lokalen Hemmung des NO- Systems bezüglich der Herzfrequenz kompensieren können. Nichtsdestotrotz läßt sich aus diesen Befunden ableiten, daß eine Modulation der Aktivität des NO- Systems innerhalb des Zentralnervensystems über eine Aktivitätsänderung neuronaler Strukturen Einfluß auf den Blutdruck gewinnen kann. Welcher genaue Stellenwert der physiologischen Modulation der neuronalen NO- Synthese an der Ratte für die Regulation von Blutdruck und Herzfrequenz zukommt, konnte bis heute noch nicht abschließend geklärt werden.

1.3 Bedeutung der Niere für die Blutdruckregulation

Das heutige Verständnis der Langzeitblutdruckregulation basiert im wesentlichen auf zwei unterschiedlichen Vorstellungen, die von Guyton [6,80] und Blaustein [7,81] erstmals vollständig formuliert und in der Folgezeit vielfach verfeinert wurden. Guyton geht bei seinem Konzept des „renal body fluid pressure control system“ von der Beobachtung aus, daß eine Erhöhung des Gesamtkörperwasserbestandes (für die er eine gleichsinnige Erhöhung der Natriumaufnahme annimmt) zu einer Erhöhung des arteriellen Blutdruckes führt [82-84]. Da eine Erhöhung des Wasserbestandes zu einem Anstieg des venösen Rückstromes führen kann, könnte der Frank - Starling- Mechanismus die Verschiebung des Volumens aus dem Niederdruck- in den Hochdruckschenkel des kardiovaskulären Systems und damit den Einfluß des Wasserbestandes auf den arteriellen Druck wesentlich unterstützen [85,86]. Guyton nimmt weiter an, daß der von ihm postulierte „renal fluid volume mechanism for pressure control“ eine nahezu unendliche Verstärkung aufweist. Daß also eine initiale Veränderung des Gesamtkörperwasserbestandes über die Nieren so vollständig ausgeglichen wird, daß der mittlere arterielle Blutdruck wieder seine ursprünglichen Werte annimmt [87]. Dies gilt allerdings nur unter der Annahme, daß der pressorische Effekt aller kompensatorisch aktivierten Mechanismen des kardiovaskulären Systems im Beobachtungszeitraum vollständig reversibel ist. Zahlreiche Folgeuntersuchungen bestätigten grundsätzlich die Existenz und die zentrale Bedeutung der druckabhängigen renalen Ausscheidung von Natrium und Wasser im Rahmen des von Guyton vorgeschlagenen Konzeptes der Blutdruckregulation [88-92]. Entscheidend für die Prüfung des Konzeptes ist die, unglücklicherweise auch in den Arbeiten von Guyton, nicht immer vollständig vollzogene klare Trennung zwischen Veränderungen des Wasser- bzw. Natriumbestandes, als Funktion einerseits der Zufuhr und andererseits der Ausscheidung und dem reinen Durchsatz. So führt beispielsweise die Zufuhr einer osmotisch wirksamen Flüssigkeit wie Mannitol nicht zu einer Erhöhung des Flüssigkeitsbestandes, sondern ist im Gegenteil mit einer Abnahme des Flüssigkeitsbestandes verbunden. Ebenso kann aus der Ausscheidung erhöhter Natriummengen nur dann auf eine Erniedrigung des Natriumbestandes geschlossen werden, wenn die Natriumzufuhr im Untersuchungszeitraum nicht in gleicher Weise zugenommen hat. Neuere Untersuchungen, auf der Grundlage einer sorgfältigen Bilanzierung, stellen Teile des Konzeptes, insbesondere die angenommene starke Dominanz des renalen Perfusionsdruckes (RPP) für die Regulation der Natrium- und Wasserausscheidung in Frage [93-95]. Auch die Art der Zufuhr von Flüssigkeiten und Elektrolyten (mit/ohne Umgehung des Magen - Darm - Traktes) scheint auf das komplexe Zusammenspiel der Regelmechanismen der Volumen- und Elektrolythomöostase mindestens modulierenden Einfluß zu nehmen [96-98].

Im Gegensatz zu Guyton, der seine Hypothese wesentlich auf C.F.W. Ludwigs und F. Golls Beobachtungen gründet, daß eine Reduzierung des RPP zu einer verminderten Ausscheidung von Flüssigkeit durch die Nieren führt [99,100], stellt Blaustein die Natriumhomöostase in den Mittelpunkt seiner Überlegungen [7,101,102]. Er geht dabei davon aus, daß eine Erhöhung des Natriumbestandes durch eine Hemmung der renal tubulären Natrium- Kalium- ATPase, und der damit verbundenen verminderten Transportleistung der dort lokalisierten Carrier, zu einer kompensatorischen Mehrausscheidung von Natrium und Wasser führt. Das Signal für diese Hemmung wird in einem natriuretischen Hormon gesehen, welches aufgrund seiner fehlenden Spezifität nicht nur die renale Natrium- Kalium- ATPase, sondern auch die Natrium- Kalium- ATPase anderer Zellen, wie beispielsweise die der glatten Gefäßmuskelzellen an den Widerstandsgefäßen hemmen soll [103,104]. Dies würde zu einer Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes führen der seinerseits, auch bei fehlender Zunahme oder sogar einer Abnahme des Wasserbestandes (genaugenommen des Extrazellulärvolumens), einen Anstieg des arteriellen Blutdruckes induzieren würde [105-107]. Die Entstehung der essentiellen Hypertonie, und die in den Industriationen beobachtete Korrelation zwischen der mittleren täglichen Natriumaufnahme und dem Anteil an Hypertonikern erklärt Blaustein durch die Annahme einer, möglicherweise angeborenen, verminderten regulatorischen Reserve der renalen Natriumausscheidung. Grundsätzlich scheinen epidemiologische Daten diese Interpretation zu stützen [108]. In welchem Umfang genetische Faktoren beispielsweise im Sinne einer verminderten Fähigkeit zur Natriumausscheidung oder einer erhöhten Natriumaufnahme für diesen Zusammenhang verantwortlich gemacht werden können, ist jedoch noch nicht zweifelsfrei geklärt [109,110].

Damit stellen Blaustein, wie auch Guyton, die Niere als Kontrollelement des Natrium- und Wasserhaushaltes in das Zentrum der Blutdruckregulation. Beiden Vorstellungen gemeinsam ist auch die Annahme, daß das Fehlen eines schlüssigen Nachweises der postulierten Veränderung der Elektrolyt- bzw. Volumenhomöostase als Ursache der Hypertonieentwicklung darauf beruht, daß die Änderungen jeweils so minimal sind, daß eine meßtechnische Erfassung derzeit nur durch Betrachtung langfristig kumulierter Werte möglich ist. Erst die Summe des Einzeleffektes über Jahrzehnte und/oder die entsprechende Adaptation kompensierender Mechanismen, soll die endgültige Veränderung und Fixierung des Blutdruckmittelwertes bewirken.

1.4 Autoregulation der renalen Durchblutung

Die Konzentrierung des Primärharns entlang des Nephrons und der sich anschließenden Sammelrohre ist an die Existenz eines, von der Nierenrinde zur Papille des Nierenmarks hin ansteigenden, osmotischen Gradienten gebunden. Voraussetzung für die Aufrechterhaltung dieses Gradienten ist einerseits die Regulation des glomerulären Filtrationsdruckes und andererseits die Kontrolle der lokalen Transportvorgänge an Tubuluszellen, Henlescher Schleife und den Sammelrohren. Nach heutiger Ansicht sind die Vorgänge, die zur Entstehung des Glomerulumfiltrates führen, denen an Kapillaren anderer Abschnitte des kardiovaskulären Systems vergleichbar. Dieser Vorgang wurde in seinen Grundzügen erstmals von Starling beschrieben [111]. Demnach handelt es sich bei der Generierung des Ultrafiltrates um einen im wesentlichen passiven Vorgang, dessen wichtigste Komponenten, neben der Diffusion, der hydrostatische Druck über der Kapillarwand und die luminal-extraluminale kolloidosmotische Druckdifferenz sind [111]. Es ist deshalb offensichtlich, daß ein unkontrollierter Anstieg des glomerulären Filtrationsdruckes einen ähnlichen Anstieg der Menge des Glomerulumfiltrates induziert, wodurch es zur Überlastung der weiter distal lokalisierten Transportsysteme des Tubulus kommen kann. Der dadurch bedingte Einstrom gering konzentrierter Flüssigkeit in den Bereich der Medulla würde zu einem Absinken des osmotischen Gradienten, und damit zu einer Einschränkung des renalen Konzentrierungsvermögens führen. Einen vergleichbaren Effekt würde ein Anstieg der Durchblutung in den Vasa recta induzieren [112]. Erst eine exakte Regelung des glomerulären Filtrationsdruckes und der lokalen Durchblutung ermöglicht also die Herstellung eines Harns, dessen Zusammensetzung unabhängig vom momentanen systemischen Blutdruck bestimmt werden kann. In Abhängigkeit von der betrachteten Zielgröße (glomeruläre Filtrationsrate, Durchblutung, renovaskuläre Impedanz) wird diese Fähigkeit der Nieren zur „Autoregulation“ unterschiedlich definiert [113-115]. Gemeinsame Basis der Definitionen ist jedoch meist die organspezifische Eigenschaft der Nieren Änderungen des RPP so durch intrarenale Änderungen des Gefäßwiderstandes zu kompensieren, daß Nierendurchblutung und/oder glomeruläre Filtrationsrate weitgehend konstant gehalten werden [116]. Diese Definition berücksichtigt nicht das dynamische Verhalten der genannten Größen. So ist beispielsweise bekannt, daß sowohl die Durchblutung des Einzelnephrons als auch die GFR ausgeprägten physiologischen Schwankungen unterliegen [117-120]. Unter einer „Autoregulation“ dieser Größen wird daher im allgemeinen die weitgehende Unabhängigkeit ihrer Mittelwerte von den Mittelwerten des renalen Perfusionsdruckes verstanden. Obwohl nach dieser Definition zweifellos eine Autoregulation der Ge-

samtdurchblutung der Nieren existiert, konnte bisher nicht geklärt werden, auf welchen Mechanismen diese renale Durchblutungsautoregulation basiert. Aufgrund des schwierigen methodischen Zugangs ist sogar unklar, ob und ggf. in welchem Umfang die verschiedenen Anteile des renalen Gefäßbaumes am Zustandekommen der Autoregulation beteiligt sind [121-123]. Bereits früh wurde vorgeschlagen, daß die Eigenschaften des Blutes in Zusammenhang mit dem besonderen Aufbau des vaskulären Gefäßnetzes (speziell der Aa. interlobares) wesentlichen Anteil an der intrarenalen Regulation der Durchblutung gewinnen könnten [124]. Tatsächlich konnte nachgewiesen werden, daß es im Bereich des renalen Cortex zum „Plasma skimming“, also zu unterschiedlichen lokalen Verteilungen zwischen zellulären und nicht zellulären Bestandteilen des Blutes kommt [125]. Die Bedeutung dieser ungleichmäßigen Verteilung für die renale Autoregulation ist im Vergleich zu anderen Mechanismen, die eine Veränderung der Gefäßweite bewirken nicht zweifelsfrei geklärt. Im Hinblick auf den Stellenwert eines solchen durchblutungsabhängigen Mechanismus ist zu berücksichtigen, daß die spezifische Durchblutung, insbesondere der Nierenrinde, mit ca. 5ml/min/g sehr hoch ist [126]. Entsprechend findet sich nur eine sehr geringe Sauerstoffausschöpfung, obwohl die meisten Transportvorgänge an den renalen Tubuluszellen (z.B. die Natriumrückresorption) direkt oder indirekt an energieverbrauchende Prozesse gekoppelt sind [127]. In den meisten anderen Gefäßgebieten führt die lokale Stoffwechselaktivität über vasoaktive Metaboliten zu einer Anpassung der Gefäßweite und damit zu einer Anpassung der Durchblutung an den lokalen Bedarf. Die hohe spezifische Durchblutung der Niere macht eine solche Regulation aber eher unwahrscheinlich. Tatsächlich bestimmt umgekehrt die renale Durchblutung über den an sie gekoppelten Anstrom, beispielsweise von Natrium, die Aktivität intrarenaler Transportvorgänge und damit den renalen Sauerstoffverbrauch [127,128].

In den vergangenen Jahrzehnten wurden zahlreiche Theorien zur Funktion der renalen Durchblutungsautoregulation vorgestellt. Von diesen konnten sich bis heute im wesentlichen nur zwei behaupten. Beide basieren auf der Annahme, daß die renalen Widerstandsgefäße unter Ruhebedingungen einen Tonus im mittleren Teil ihres Arbeitsbereiches aufweisen. Von diesem Punkt aus ist über weite Bereiche des RPP hinweg sowohl eine Reduktion des Gefäßwiderstandes als auch ein Anstieg desselben möglich. Der Unterschied beider Theorien besteht jedoch in den angenommenen Wegen (auslösende Stimuli, Sensoren und nachfolgende Mechanismen), über die eine solche Anpassung der Gefäßwiderstände an wechselnde Perfusiondrücke erreicht werden soll.

1.4.1 Tubuloglomeruläre Rückkopplung und lokale Faktoren

Das anatomische Substrat des als „tubuloglomerulärer Rückkopplungsmechanismus“ bezeichneten Phänomens besteht aus mehreren, eng benachbart lokalisierten, aber strukturell unterschiedlichen Anteilen des renalen Cortex. Unter funktionellen Gesichtspunkten werden diese Bestandteile unter dem Begriff juxtaglomerulärer Apparat zusammengefaßt [129-131]. Dieser setzt sich zusammen aus:

- Dem Polkissen. Das sind glomerulurnahe Anteile der afferenten Arteriole, welche anstelle von glatten Muskelzellen durch epitheloid verdickte Zellen dominiert sind [132,133]. Diese stark modifizierten Myoepithelzellen sind durch einen ausgeprägt entwickelten Golgi-Apparat, ein ausgedehntes rauhes endoplasmatisches Retikulum und durch den immunhistochemisch nachgewiesenen Reningehalt ihrer Granula gekennzeichnet.
- Der Macula densa. Darunter wird derjenige Abschnitt des dicken aufsteigenden Schenkels der Henleschen Schleife (Pars recta des Mittelstückes) zusammengefaßt, der in unmittelbarer Nähe seines Glomerulus in Kontakt mit dem Vas afferens tritt [134].
- Dem von Goormaghtigh, aufgrund der morphologischen Ähnlichkeit zu den Meißnerschen Tastkörperchen der Haut, als „corpuscule nerveux sensitiv“ bezeichneten glomerulurnahen Zellkonglomerat. Dabei handelt es sich um diejenigen extraglomerulär gelegenen Mesangiumzellen, welche den prismenförmigen Bereich zwischen Vas afferens, Vas efferens und Macula densa ausfüllen. Diese Mesangiumzellen stehen durch Fortsätze ihrer Somata mit den Endothelzellen des Vas afferens in Verbindung [135].

Die heute gültigen Vorstellungen zur Funktion dieses Apparates beruhen zum überwiegenden Teil auf Ergebnissen aus in vivo Mikropunktionsversuchen und Mikroperusionsstudien. In welchem Umfang die hieraus gewonnenen Erkenntnisse auf den intakten Organismus übertragen werden können, ist aufgrund der eingeschränkten Anwendbarkeit der Methoden unter physiologischen Bedingungen unklar. Unter dieser Einschränkung stellen die funktionelle Basis für den tubuloglomerulären Rückkopplungsmechanismus im wesentlichen folgende Beobachtungen dar:

- Ein Anstieg der Menge des Glomerulumfiltrates und damit der Strömungsgeschwindigkeit in der Henleschen Schleife, unter Einschluß der Macula densa, kann am Einzelnephron zu einer Vasokonstriktion des Vas afferens führen. Wird distal der Macula densa mittels Mikropunktion ein „Öl-“ oder „Wachsblock“ in den Tubulus plaziert, dann bleibt dieser Effekt unverändert erhalten. Wird dagegen die Macula densa durch Anlage des „Blockes“ weiter stromaufwärts aus dem

durchströmten Tubulussegment herausgenommen, dann ist die beschriebene Vasokonstriktion nicht mehr nachweisbar [136,137]. Eine Erhöhung des Strömungswiderstandes in der zuführenden Arteriole induziert (unter der Annahme, daß der mittlere Blutdruck am Beginn des Vas afferens konstant bleibt) einen Abfall des Filtrationsdruckes auf Höhe des glomerulären Filters. Da durch die Konstriktion des Vas afferens auch der Gesamtwiderstand des am Vas afferens beginnenden und an der Vena renalis endenden Stromgebietes ansteigt, nimmt nach dem Strömungsgesetz die Durchblutung ab. Verminderte Durchblutung und gesunkener Filtrationsdruck bewirken einen Abfall der glomerulären Filtrationsrate am Glomerulus und damit einen Abfall der Strömungsgeschwindigkeit an der Macula densa [138-140].

Aus mathematisch quantitativen Analysen der von verschiedenen Arbeitsgruppen beschriebenen Zusammenhänge zwischen Gefäßweite des Vas afferens und glomerulären Filtrationsrate des Einzelneurons ist bekannt, daß in den meisten, allerdings nicht in allen Fällen, die Vasokonstriktion des Vas afferens auszureichen scheint, um über physikalische Faktoren (Druck-, Durchblutungsabfall) die Senkung der Filtratmenge zu erklären [141-143].

- Neben der Erhöhung des Widerstandes in anderen zuführenden Gefäßabschnitten als dem Vas afferens, gibt es noch weitere Wege, über die ein Abfall der glomerulären Filtrationsrate zustande kommen kann. Unmittelbar einsichtig ist beispielsweise, daß eine Modulation des Filtrationskoeffizienten am glomerulären Filter oder eine Veränderung der Gefäßweite und damit des Widerstandes am Vas afferens großen Einfluß auf die Regelung der Filtratmenge am Einzelneuron gewinnen kann [144]. Tatsächlich zeigen Untersuchungen, daß es unter verschiedenen Bedingungen, wie beispielsweise während einer Hemmung des Angiotensin-Konvertierungs-Enzyms zu keiner Verminderung des glomerulären Druckes kommt. Gleichwohl wurde unter diesen Bedingungen ein Abfall der glomerulären Filtrationsrate am Einzelneuron beobachtet [137,145-147]. In welchem Umfang an dieser Regelung der Filtratmenge nur das Vas afferens oder auch eine Änderung der „Durchlässigkeit“ des glomerulären Filters beteiligt ist, konnte noch nicht endgültig geklärt werden. Auch eine Kombination aus dem weiter oben beschriebenen Effekt auf das Vas afferens und den hier genannten Mechanismen, die sich zu einem Gesamteffekt auf die glomeruläre Filtrationsrate des einzelnen Neurons aufaddieren, ist möglich.

Unabhängig davon, an welchen Stellen innerhalb des renalen Gefäßbaumes genau die Einstellung des glomerulären Druckes und der Einzelneuronendurchblutung statt-

finden, wird heute weitgehend davon ausgegangen, daß Modulationen der Durchlässigkeit des glomerulären Filters unter nicht pathophysiologischen Bedingungen nur wenig zur Regulation der Filtrationsrate beitragen. Im Gegensatz dazu kann der Modulation der Filtereigenschaften, und der damit verbundenen Durchlässigkeit für Substanzen, die sonst nicht filtriert werden können (wie beispielsweise Albumin), eine zentrale Bedeutung im Rahmen von pathophysiologischen Vorgängen zukommen [139].

Welches adäquate Stimuli zur Aktivierung des tubuloglomerulären Rückkopplungsmechanismus sind, blieb lange Zeit umstritten und ist, insbesondere auch im Hinblick darauf, daß neben langsamen „quasistatischen“ Einflüssen auch eine Kontrolle des Gefäßwiderstandes durch schnelle, kurzzeitige Änderungen erfolgen könnte, bis heute nicht völlig geklärt [148-151]. Die Interpretation der Untersuchungsergebnisse wird dabei durch den Umstand erheblich erschwert, daß sich die Nephrene offenbar gegenseitig beeinflussen können [120,152,153] und der Zusammenhang zwischen glomerulärem Druck und Strömungsgeschwindigkeit im Tubulus keiner linearen Beziehung folgt [154]. Das dynamische Verhalten eines Einzelneurons oder isolierter Teile daraus gibt deshalb nur sehr eingeschränkt Auskunft darüber, welche funktionellen Zusammenhänge sich einstellen, wenn das Nephron in situ, und damit als Teil eines Nephronenverbandes, innerhalb der Nierenrinde lokalisiert ist.

Die isolierte Perfusion des Macula densa tragenden Tubulusabschnittes eines Neurons mit isotoner, hypotoner bzw. hypertoner Kochsalzlösung oder Vollelektrolytlösung führt zu einer konzentrationsabhängigen Vasokonstriktion, zumindest der glomerulumnahen Anteile des zugehörigen Vas afferens [155,156]. Die vaskuläre Antwort kann dabei durch die Zugabe von Furosemid zur Perfusionslösung unterdrückt werden [157]. Die naheliegende Vermutung, es gäbe auf der luminalen Seite des Polkissens Rezeptormechanismen, welche auf die Osmolalität, die Strömungsgeschwindigkeit oder den Druck innerhalb des Tubulus derart reagieren, daß es zu einer Änderung der glomerulären Filtration kommt, konnte jedoch nicht bestätigt werden [158,159]. Durch orthograde und retrograde Perfusion des Tubulus mit Elektrolytlösungen, die sich bei gleicher Gesamtosmolalität in der ionalen Zusammensetzung unterscheiden, konnten Schnermann und seine Mitarbeiter zeigen, daß der Anteil der Chloridionen wesentlicher Stimulus für die Aktivierung des tubuloglomerulären Rückkopplungsmechanismus sein kann [160]. In den gleichen Versuchen wurde durch Austausch des Alkalianteils der Lösungen nachgewiesen, daß Natrium keine permissive Rolle für die Aktivierung spielt. Dieser Erklärungsansatz wurde durch Hinzunahme des $\text{Na}^+ - 2\text{Cl}^- - \text{K}^+$ -Kotransporters, als zelluläres Korrelat zu den

gemessenen Abhängigkeiten weiter ausgebaut [138,161,162]. Demnach wäre neben den aktuellen Ionenkonzentrationen in der Tubulusflüssigkeit auch der Nettotransport von Natriumchlorid in die Zellen der Macula densa entscheidend [138,163]. Dennoch ist es bis heute nicht möglich, eine eindeutige Zuordnung des adäquaten Stimulus vorzunehmen. So wurden in anderen Untersuchungen nur sehr geringe Einflüsse der tubulären Chlorid- bzw. Natriumkonzentration auf die Aktivität des tubuloglomerulären Rückkopplungsmechanismus beobachtet [164-166]. Es ist deshalb wahrscheinlich, daß es nicht einen bestimmten, sondern mehrere verschiedene Stimuli gibt, die gemeinsam erst den Umfang der Modulation der arteriellen Gefäßweite festlegen. Dabei ist zu bedenken, daß die Macula densa in einem Abschnitt des Tubulus lokalisiert ist, an dem es, entsprechend dem luminal- basalen osmotischen Gradienten, zu einem transzellulären und wahrscheinlich auch parazellulären Flüssigkeitstransport kommen kann [143,167,168]. Neben einem direkten Effekt der Tubulusflüssigkeit auf die Zellen der Macula densa sind also auch indirekte Effekte durch eine Veränderung der Zusammensetzung und der Strömungsgeschwindigkeit (Transport von Ionen und parakrin wirksamen Substanzen wie beispielsweise Arachidonsäurederivate) der interstitiellen Flüssigkeit wahrscheinlich [169].

Vor diesem Hintergrund ist es nicht erstaunlich, daß trotz intensiver Untersuchung der zellulären Transduktionsprozesse bis heute kein einheitliches Bild darüber existiert, welche Rolle die zahlreichen lokalen und systemischen Faktoren für eine Modulation und die Übertragung des Sensorsignales haben [139,170]. Insbesondere zeigte sich mehrfach, daß pharmakologische Beeinflussung einzelner Schaltstellen der intrazellulären Informationsübertragung, wie beispielsweise der zytosolischen Calciumkonzentration oder dem Spiegel zyklischen Adenosinmonophosphats, deutliche Wirkungen auf die Aktivität des tubuloglomerulären Rückkopplungsmechanismus (TGF) induzieren können. Wurde jedoch durch Veränderungen der Zusammensetzung der Tubulusflüssigkeit untersucht, in welchem Umfang solche Prozesse an der resultierenden TGF- Antwort beteiligt sein könnten, ergaben sich teilweise die erwarteten, gar keine oder sogar tendenziell entgegengesetzte Effekte [171,172]. Auch eine Weiterleitung des tubulären Stimulus auf rein elektrischem Wege ist offensichtlich möglich, da das basolaterale Membranpotential der Zellen der Macula densa vom NaCl- Gehalt der Tubulusflüssigkeit beeinflußt werden kann [162,173]. Während dieser Ansatz eher wenig untersucht wurde, bildeten sich besonders um die folgenden Substanzklassen Forschungsschwerpunkte [170]:

- Produkte des Purinstoffwechsels: Die Untersuchung des Purinstoffwechsels geht von der Beobachtung aus, daß die Aktivität der tubulären Transportvorgänge ein

Maß für die zu erbringende Resorptionsleistung und hier insbesondere auch für den Transport von Natrium und Chlorid sind. Somit ergibt sich ein direkter Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung des Glomerulumfiltrates und den lokalen Konzentrationen, beispielsweise von Adenosintriphosphat (ATP#) oder Adenosin [174,175]. Als weitere Quelle von ATP kommen die Synapsen sympathischer Nierennerven in Frage [176,177]. In der Niere konnten an zahlreichen Stellen Rezeptoren für Derivate des Purinstoffwechsels nachgewiesen werden [178-184]. Die aktiv freigesetzten Purine könnten aus dem Tubulusepithel in das umgebende Gewebe und damit auch an die glatten Muskelzellen des Vas afferens diffundieren, wo sie eine Vasokonstriktion über die dort lokalisierten A₁-Rezeptoren auslösen würden. Durch die zentrale Bedeutung des Purinstoffwechsels für zelluläre Vorgänge könnte die Beeinflussbarkeit der Aktivität des TGF durch unterschiedliche Stimuli gut erklärt werden. Andererseits würde dies eine sehr unspezifische Reaktion der Macula densa implizieren. Auch sind die erhobenen Befunde zum Einfluß des Purinsystems auf den TGF oder die Regulation der renalen Durchblutung widersprüchlich [185,186]. So konnte durch Applikation von Adenosinrezeptorblockern oder Adenosinagonisten nur in manchen Experimenten eine Veränderung der TGF- Aktivität oder der Durchblutung gefunden werden [187-192]. Auch der Weg, auf dem die Substanzen verabreicht wurden [193-195], die lokal erreichten Spiegel [187] und Interaktionen mit anderen Regelsystemen, [196-198] können offensichtlich eine entscheidende Rolle spielen.

- Arachidonsäurederivate: In den Zellen der Macula densa wurden entsprechende Enzyme für den Arachidonsäurestoffwechsel, wie beispielsweise Cyclooxygenasen (COX), Lipoxygenase und Zytochrom- P450- monooxygenase nachgewiesen (weiterführende Literatur bei [170,199]). Arachidonsäurederivate können starke, teils antagonistische Wirkungen auf die Gefäßweite von Widerstandsgefäßen und insbesondere auch auf das Vas afferens ausüben [170,200]. Obwohl damit grundsätzlich die Voraussetzung für eine Vermittlung des Macula densa Signals gegeben ist, ist derzeit noch unklar, in welchem Umfang und in welchem Mischungsverhältnis Macula densa Zellen Arachidonsäurederivate in die interstitielle Flüssigkeit abgeben [170]. Die erhobenen Befunde sind sehr stark vom verwendeten Modell und damit wahrscheinlich von der präparationsbedingten basalen Aktivität des Arachidonsäurestoffwechsels und anderer interagierender Systeme abhängig. So wurde am perfundierten juxtamedullären Nephron in vitro eine konzentrationsabhängige Konstriktion des Vas afferens durch die lokale Applikation von Prostaglandin E₂ (PGE₂) beobachtet [201]. Entsprechend führte eine Hemmung

- der COX- Isoformen, beispielsweise mittels Indomethacin, zur Aufhebung der TGF- Antwort [202,203]. Dieser Effekt war durch Gabe von PGE₂ und PGI₂, in Konzentrationen, die keine Änderung des arteriellen Blutdruckes induzierten, aufhebbar [202]. Während die Änderungen der PGE₂ - Ausscheidung, als Maß für die Hemmung der COX, über mehrere Minuten erhalten blieben, war die TGF- Antwort bereits nach 15- 90s wieder nachweisbar [202,204]. Am wachen Hund schließlich konnte eine signifikante Änderung der arteriovenösen Konzentrationsdifferenz von PGE₂ erst beobachtet werden, wenn der RPP auf Werte in der Nähe der unteren Autoregulationsgrenze der Nierendurchblutung gesenkt wurde [205].
- Endothel- oder epithelabhängige vasoaktive Substanzen wie Stickstoffmonoxid, Endothelin und Derivate des Kallikrein- Kinin- systems: Für all diese Substanzen konnte nachgewiesen werden, daß sie grundsätzlich einen starken Einfluß auf die Aktivität des TGF ausüben können [170]. Sowohl die bisher nur lückenhaften Kenntnisse über die zahlreichen Interaktionen auf lokaler Ebene, als auch der modulierende Einfluß global agierender Systeme (Renin- Angiotensin- System, Einflüsse der Nierenerven) sind wesentlich dafür verantwortlich, daß bisher kein Konsens über die Bedeutung der einzelnen Mechanismen erzielt werden konnte (zur Übersicht sei auf [170,206] und [207] verwiesen).

Unabhängig von der teils widersprüchlichen Befundlage, die bezüglich der Mechanismen im Einzelnen bestehen, wurde der grundsätzliche Zusammenhang zwischen Änderungen des Glomerulumfiltrates und der Gefäßweite des Vas afferens und damit die mögliche Beteiligung des TGF an der Durchblutungsautoregulation der Niere in allen oben genannten Mikropunktionsstudien bestätigt.

1.4.2 Myogene Regulation

Die Hypothese der myogenen Regulation der Nierendurchblutung basiert auf der Beobachtung, daß eine Dehnung arterieller Widerstandsgefäße, beispielsweise durch Erhöhung des intraluminalen Perfusionsdruckes, zu einer kompensatorischen Vaso- konstriktion führt [208]. Durch diesen Vorgang wird die initiale Dehnung und damit auch die Erhöhung der durchströmbaren Querschnittsfläche zumindest teilweise wieder aufgehoben. Die Durchblutung in den nachfolgenden Gefäßabschnitten ist deshalb deutlich geringeren Schwankungen unterworfen, als dies aufgrund der Druck- änderung zu erwarten wäre. Dieser durchblutungsstabilisierende Effekt ist allerdings nicht in allen Widerstandsgefäßen gleichermaßen ausgeprägt. So zeigen insbesondere die arteriellen Widerstandsgefäße des Gehirns, des Mesenterialgebietes und der Nieren diese Form der myogenen Autoregulation der Durchblutung.

Nach heutigem Verständnis ist die Autoregulation teilweise darauf zurückzuführen, daß eine Erhöhung der Wandspannung an der Membran der glatten Muskelzelle eine Aktivierung mechanosensitiver Kanäle induziert [209-211]. Die dadurch hervorgerufenen Potentialänderungen führen zur Öffnung spannungsabhängiger Calciumkanäle, wodurch sich der Einstrom von Calcium verstärkt. Durch Gabe von Ca^{2+} -Kanalblockern konnte an der hydronephrotischen Niere sowie in Präparationen juxta-medullärer Nephrone nachgewiesen werden, daß dieser Effekt in den Vasa afferentia deutlich stärker ausgeprägt ist als an der efferenten Arteriole [212-215]. Diese unterschiedliche Reaktion der prä- und postglomerulären Widerstandsgefäße unterstützt am isolierten Präparat die Aufrechterhaltung des glomerulären Druckes und damit die Aufrechterhaltung des Glomerulumfiltrates, wie unter 1.4.1 beschrieben [216]. Im Gegensatz zu den venösen Kapazitätsgefäßen, deren glatte Gefäßmuskelzellen in der Regel ausgedehnte funktionelle Einheiten bilden, überwiegen in den autoregulierenden Anteilen des arteriellen Gefäßbaumes und im Bereich der Pfortader „single Unit“, also eher getrennt agierende Einheiten. Auf dieser Grundlage basiert die von Johnson eingeführte Theorie der „deszendierenden myogenen Autoregulation“ [116,217]. Er geht dabei davon aus, daß eine Erhöhung des Blutdruckes in der A. renalis zunächst zu einer Kontraktion der glomerulumfernen glatten Gefäßmuskelzellen, also derjenigen Zellen, die dem Druck direkt ausgesetzt sind, führt. Durch die fehlende oder zumindest sehr gering ausgeprägte Kopplung der Zellen kommt es nicht automatisch zu einer Konstriktion weiter distal gelegener Anteile der arteriellen Widerstandsgefäße, da diese über den an der A. renalis herrschenden Druck zunächst keine Informationen erhalten. Erst eine weitere Erhöhung des Perfusionsdruckes würde, nach maximaler Konstriktion der stromauf liegenden Gefäßabschnitte, auch in den bisher unbeteiligten Gefäßabschnitten zu einer erhöhten Wandspannung führen und sie durch Auslösung einer Konstriktion in die Aufrechterhaltung der Durchblutung einbeziehen. Die einzelnen Segmente der intrarenalen Widerstandsgefäße bilden nach diesem Modell Reihenteilwiderstände, die erst durch ihre gegenseitige Unabhängigkeit in der Lage sind, eine Anpassung des Gesamtwiderstandes des renalen Gefäßbaumes und damit auch des intrarenalen Druckabfalles an größere Änderungen des Blutdruckes in der A. renalis vorzunehmen. Welche Anteile des renalen Gefäßbaumes an einer solchen Regulation teilhaben, ist nicht zweifelsfrei geklärt. Aufgrund des durch die Nierenkapsel wesentlich stabilisierten, hohen interstitiellen intrarenalen Druckes wäre aber eine Beteiligung der an das tubuläre Kapillarnetz anschließenden Gefäßabschnitte wenig effektiv [218,219], so daß sich die Untersuchungen schwerpunktmäßig auf den arteriellen Druck des Ge-

fäßbaumes und auf das Vas efferens beziehen. Derzeitig besteht über den Anteil der einzelnen Gefäßabschnitte an der Gesamtregulation unter physiologischen Bedingungen noch keine Einigkeit. Einige frühe Versuchsergebnisse legen eine Beteiligung bereits der Aa. interlobares an der Regulation der Durchblutung nahe [220]. Andere Untersuchungen dagegen gehen davon aus, daß eine solche Beteiligung nicht vorhanden oder zumindest nicht wesentlich ist [170,221,222]. Auch werden lokale Unterschiede zwischen Nierenrinde und Nierenmark diskutiert [122]. Andererseits sind bei der Untersuchung dynamischer Eigenschaften der renalen Durchblutungsautoregulation deutlich mindestens zwei Mechanismen unterscheidbar [152,223-225]. Dabei wird in dem langsameren, der durch eine Resonanzfrequenz von ca. 35mHz charakterisiert ist, der TGF gesehen, während die schnellere Komponente auf myogene Mechanismen der Autoregulation zurückgeführt wird [120,226,227]. Da nach heutigem Wissensstand eine enge Interaktion zwischen den Endothelzellen und den glatten Muskelzellen in den Widerstandsgefäßen besteht, ist es nicht unwahrscheinlich, daß Art und Umfang des präparativen Eingriffes erheblichen Einfluß auf die gefundenen Ergebnisse gewinnen können [209,228]. Dies gilt insbesondere auch für sehr potente lokale Regelsysteme, wie die Freisetzung von Stickstoffmonoxid oder von Prostaglandinen, die bereits durch Änderungen der Schubspannung, wie sie durch eine Modulation dynamischer Anteile des Blutdrucksignals entstehen können, einen starken Einfluß auf die Gefäßweite ausüben [229-233].

1.4.3 Bedeutung der lokalen Impedanz für Durchblutungsdynamik und Schubspannung

Wie in 1.4.1 und 1.4.2 angedeutet, können Änderungen dynamischer Eigenschaften des kardiovaskulären Systems von wesentlicher Bedeutung für die Regulation lokal intrarenaler Vorgänge sein. Soll der Einfluß solcher dynamischer Komponenten des Blutdruckes oder der Durchblutung auf Mechanismen der Blutdruckregulation eingehender untersucht werden, dann ist eine genaue Analyse der lokalen Eigenschaften des Gefäßsystems, der Strömungsgeschwindigkeit und des Druckgradienten unerlässlich. Treibende Kraft für die Aufrechterhaltung der Durchblutung im kardiovaskulären System ist der lokale Druckgradient, der im wesentlichen aus der Pumpleistung des Herzens, den statischen und dynamischen Eigenschaften der Gefäße und der Impedanz des nachgeschalteten Gefäßbettes resultiert. Veränderungen des lokalen Druckgradienten können weitgehend unabhängig von Änderungen des mittleren Blutdruckes zentraler Anteile des Gefäßsystems stattfinden. So findet man in der Arteria femoralis unter Ruhebedingungen, das heißt bei hoher Impedanz des nachge-

geschalteten Gefäßbettes, einen vorübergehend negativen Druckgradienten [234]. Er entsteht dadurch, daß unter diesen Bedingungen, nahe benachbarte lokale Druckgradienten einen steilen Anstieg und Abfall bei gleichzeitig kurzer Dauer der positiven Hauptkomponente des Druckpulses aufweisen. Der Abfall des proximal gelegenen Druckgradienten beginnt also früher als der des distalen Druckgradienten, so daß die vektorielle Addition einen vorübergehend negativen Gesamtgradienten ergibt. Dieser negative Gesamtgradient hat eine Umkehr der Flußrichtung zur Folge, weshalb das Blut zeitweise nach zentral, anstatt nach peripher fließt. Wird (beispielsweise durch Vasodilatation) die Impedanz des nachgeschalteten Gefäßbettes gesenkt, dann sinkt auch die Amplitude der Pulswelle entlang der Arteria femoralis stärker ab. Folglich führt die vektorielle Addition zunächst zu einer betragsmäßigen Abnahme des lokalen negativen Druckgradienten, um schließlich (bei positivem Gradienten) wieder anzusteigen. Da die Strömungsgeschwindigkeit eine Folge des lokalen Druckgradienten ist, vermindert sie sich ebenfalls, um beim Nulldurchgang zu einer Umkehr der Durchblutungsrichtung zu führen. Gefäßabschnitte, die wie der intrarenale Gefäßbaum, eine vom mittleren Perfusionsdruck weitgehend unabhängige Konstanz der mittleren Durchblutung gewährleisten, zeigen eine ausgeprägte Fähigkeit, ihre Impedanz, und damit auch die dynamischen Eigenschaften zu verändern. Da die Strömungsgeschwindigkeit einen wesentlichen Faktor für die Höhe der lokalen Schubspannung am Endothel darstellt, können hier Impedanzänderungen in nachgeschalteten Gefäßabschnitten zu einer erheblichen Veränderung der lokalen Schubspannung führen [233]. Kommt es beispielsweise zu einem Abfall des renalen Perfusionsdruckes, so führt dies zunächst nicht zu einer Verminderung der renalen Durchblutung (vergl. Abschnitt 1.4). Nach dem Gesetz von Ohm, welches in modifizierter Form auch für komplexe Widerstände (also solche, die neben dem Realteil durch einen Imaginärteil gekennzeichnet sind) gültig ist, kann diese Konstanzhaltung der Durchblutung nur durch eine Abnahme der Impedanz erreicht werden. Beruht diese Impedanzveränderung, entsprechend der Theorie der deszendierenden myogenen Autoregulation oder des TGF, ganz überwiegend auf einer Dilatation präglomerulärer Gefäßabschnitte, dann verschiebt sich der Anteil der lokalen Impedanz an der Gesamtimpedanz zu Gunsten postglomerulärer Gefäßabschnitte. Diese relative Zunahme der Impedanz nachgeschalteter Gefäßabschnitte bewirkt, wie oben ausgeführt, eine starke Änderung des lokalen Strompulses und damit eine erhebliche Veränderung der lokalen Schubspannung, ohne daß es dabei zu einer Änderung der mittleren Durchblutung kommt.

1.5 Renales Reninsystem

Mit der Entdeckung des Polkissens und dem Nachweis, daß Änderungen des RPP die Reninfreisetzung aus den Zellen des juxtaglomerulären Apparates stimulieren, begann eine (bis dato noch nicht abgeschlossene) kontroverse Diskussion um die funktionelle Bedeutung dieses Mechanismus und seinen Einfluß auf die Blutdruckregulation [129,136,138,163]. Im Mittelpunkt steht dabei die Beobachtung, daß in Mikropunktionsstudien eine Erhöhung des Natriumgehaltes an der Macula densa zu einer lokalen Reninfreisetzung aus den Granula führt [158,235]. Eine solche Erhöhung des Natriumgehaltes kann offensichtlich durch einen *Anstieg* des RPP, und dem damit möglicherweise verbundenen Anstieg des tubulären Natriumload, nicht aber durch einen Abfall des Perfusionsdruckes ausgelöst werden. Im Gegensatz dazu steht die gut dokumentierte Beobachtung, daß eine Senkung des Druckes, beispielsweise im Rahmen einer Nierenarterienstenose, zu einer starken Stimulierung des Reninsystems führt [236-238]. Welche Funktionen dem juxtaglomerulären Apparat im Rahmen der Blutdruckregulation zukommen, und welche Signaltransduktionsmechanismen dabei involviert sind, konnte bis heute nicht zweifelsfrei geklärt werden [138,170,239-241]. Deutlich besser sind dagegen die Gesamteffekte einer Veränderung des renalen Perfusionsdruckes auf das Reninsystem bekannt. So führt eine stufenweise Senkung des Druckes am wachen, ruhenden Hund zunächst zu keiner nennenswerten Steigerung der basalen Plasma- Renin- Aktivität (PRA) [242,243]. Fällt der Druck jedoch unter einen bestimmten Grenzwert, der bei Foxhounds ca. 95mmHg beträgt, dann kommt es zu einem starken, nahezu linearen Anstieg der Reninfreisetzung [242-244]. In neuerer Zeit wurden an freilaufenden Beagle- Hunden in Details abweichende Verläufe der druckabhängigen Reninfreisetzung beschrieben [245]. Die grundsätzliche Existenz eines Druckbereiches mit nahezu konstanter, aber meßbarer Freisetzung („Plateau“) und eines Druckbereiches mit starker druckabhängiger Reninfreisetzung wurden jedoch bestätigt. Aus diesen beiden Größen ermittelten Ehmke und Mitarbeiter einen „Schwellendruck“, den sie, zusammen mit der Geradenfunktion der druckabhängigen Reninfreisetzung, zum Ruheblutdruck jedes einzelnen Tieres in Bezug setzten [246]. Dabei zeigte sich, daß individueller Ruheblutdruck und die korrespondierenden Reninfreisetzungskurven in direktem Zusammenhang zueinander stehen. Da der „Schwellendruck“ bei ca. 95mmHg gefunden wurde, führt ein Absinken des Blutdruckes zu einem Anstieg der Reninfreisetzung, was dem initialen Blutdruckabfall entgegenwirken würde. Folgerichtig vermuteten die Autoren aus diesem Zusammenhang, daß das renale Reninsystem ein wichtiger Mechanismus für die mittelfristige Blutdruckregulation sein müßte [246]. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu beachten, daß alle genannten Versuche die Reninfreisetzung unter stationären oder zumindest quasi- stationären Bedingungen beschreiben. So wurde

der Blutdruck nicht kontinuierlich verändert, sondern auf jeder Druckstufe über mehrere Minuten konstant gehalten, um Umverteilungs- und Abbauphänomenen zu begegnen [242-244]. Die genannten Untersuchungen lassen deshalb keine Aussage darüber zu, inwiefern sich einzelne kurzzeitige oder sich rhythmisch wiederholende Absenkungen des Druckes unter den Schwellenwert der Reninfreisetzung, wie sie beispielsweise durch die diastolischen Minima des renalen Perfusionsdruckes gegeben sind, auf die Aktivität des Reninsystems auswirken. Da Reninabbau und Synthese bzw. Freisetzung aus den Granula auf unterschiedlichen Mechanismen basieren, muß davon ausgegangen werden, daß das Reninsystem bei bestimmten Anregungsfrequenzen eine erhebliche Hysterese zeigt. Es bleibt deshalb zu klären, in welchem Umfang der in diesen Experimenten beschriebene Verlauf in der physiologischen Situation, eines fluktuierenden und damit inkonstanten Blutdruckes, Gültigkeit besitzt und welche Bedeutung dabei der Anregungsfrequenz zukommt.

2 ROLLE DES STICKSTOFFMONOXIDSYSTEMS FÜR DIE ENTSTEHUNG KURZFRISTIGER BLUTDRUCKSCHWANKUNGEN

Im Gegensatz zum langfristigen Mittelwert des Blutdruckes, der über viele Jahre hinweg nahezu konstant bleiben kann, sind kurz- und mittelfristige Schwankungen des arteriellen Blutdruckes unter physiologischen Bedingungen starken zeitlichen Veränderungen unterworfen. So findet neben der Herzfrequenz, der totalen peripheren Impedanz (vergl. 1.4.3) und der Atmung, die Aktivität lokaler und zentraler Blutdruckregelsysteme ihren Ausdruck in kurzfristigen Änderungen momentaner Blutdruckwerte [12,247-249]. Neben den Barorezeptoren, von denen seit längerer Zeit bekannt ist, daß sie den Anteil langsamer Blutdruckschwankungen an der Blutdruckvariabilität vermindern können, wurde in der jüngeren Vergangenheit vor allem die schubspannungsabhängige Freisetzung von NO als Teil eines lokales Rückkopplungssystem untersucht [60,250,251]. Da die Blockade des NO- Systems im allgemeinen von einem Anstieg des systemischen Blutdruckes begleitet ist, konnte in früheren Untersuchungen nicht zwischen den Effekten einer allgemeinen Modulation druckabhängiger Systeme (beispielsweise dem Barorezeptorenreflex) und den Effekten unterschieden werden, die für die physiologische Aktivität des NO- Systems eigentümlich sind. Um Interferenzen mit den genannten pressorischen Einflüssen zu verhindern, wurde daher das NO- System zunächst pharmakologisch blockiert. Anschließend wurde über die Infusion eines NO- Donors der Blutdruck soweit gesenkt (und die Herzfrequenz angehoben), daß sich die basalen Werte dieser beiden Größen nahezu wieder einstellten. Da die endogene Freisetzung von NO aus dem Endothel unter diesen Bedingungen unterdrückt war, kann von weitgehend konstanten NO- Plasmaspiegeln ausgegangen werden. Durch Registrierung der direkten Blutdrucksignale und eine anschließende Spektrumanalyse konnte nun der Einfluß des NO- Systems auf spezifische Frequenzbereiche der Blutdruckvariabilität quantifiziert werden. Die Spektrumanalyse der Durchblutungs - (vergl. Abschnitt 4) und Blutdruckdaten wurde auf der Grundlage der digitalisierten Meßwerte durchgeführt. Die Digitalisierung erlaubt die versuchsunabhängige Analyse und mathematische Bearbeitung der erfaßten Daten, hat aber den Nachteil, daß das stetige Signal durch die Abtastung in eine Reihe zeitlich äquidistanter Meßwerte überführt wird. Um die bei der AD - Wandlung und der nachfolgenden Bearbeitung entstehenden Fehler zu minimieren, wurden folgende Maßnahmen ergriffen:

- *Quantisierungsfehler:* Die Digitalisierung führt zu einer ungewollten „Rundung“ des Momentanwertes des Meßsignals (beispielsweise des Blutdruckverlaufes) auf ganzzahlig darstellbare Einheiten. Die Größe des Quantisierungsfehlers ist dabei

im wesentlichen durch die Auflösung des AD - Wandlers und die Größe des Eingangssignales vorgegeben. Daher wurden alle Signale vor der Wandlung driftarmen Analogverstärkern zugeführt und bis in die Nähe der Aussteuerungsgrenze (einstellbar zwischen 1,25V und 10V) des AD - Wandlers verstärkt. Die genutzten AD - Wandler arbeiten mit einer Auflösung von 12 Bit. Daraus ergibt sich bei halbmaximaler Aussteuerung ein Quantisierungsfehler von $2^{-11} \approx 0,05\%$. Hinzu kommen Aperture-, Linearitäts-, Offset- und Verstärkungsfaktorfehler, die bei den genutzten AD - Karten zusammen ca. $\pm 0,08\%$ betragen. Daraus errechnet sich ein Gesamtfehler von $\leq 0,13\%$.

- *Timingfehler:* Da die eingesetzten AD - Karten keine Flash - Konverter besitzen und die Eingänge gemultiplext werden, können die Eingangskanäle nicht gleichzeitig, sondern nur nacheinander abgetastet werden. Der dadurch entstehende Fehler wurde durch Wahl der AD - Wandler (maximale Zeit zwischen der Wandlung auf Kanal 0 und der Wandlung auf Kanal 15: $< 5\text{ns}$) soweit minimiert, daß er wegen der im Verhältnis dazu geringen Steilheit der untersuchten Signale (Blutdruck, Durchblutung) vernachlässigbar klein wurde.
- *Aliasingfehler:* Das stetige Eingangssignal (beispielsweise die Kurve des arteriellen Druckpulses) wird durch Digitalisierung entsprechend der gewählten Abtastfrequenz (SR) auf Einzelwerte reduziert. Die begrenzte zeitliche Auflösung dieses Verfahrens hat zur Folge, daß Teile des Originalsignals - insbesondere schnelle Änderungen - verloren gehen können. So führt beispielsweise die Digitalisierung einer Sinusschwingung mit ihrer Eigenfrequenz dazu, daß die digitalen Meßwerte stets den gleichen Wert annehmen. Die lineare Interpolation dieser Werte zur Rekonstruktion des Originalsignals ergibt eine Konstante. Folglich führt dieser Fehler nicht nur zum Verlust der Information über den Verlauf des Originalsignals, sondern auch zur Entstehung von Phantomsignalen, die im Originalsignal nicht enthalten waren. Bei Überführung des fehlerhaft digitalisierten Signals vom Zeit - in den Frequenzbereich im Rahmen einer Spektrumanalyse, hat dies die Entstehung von Phantomfrequenzen zur Folge. Solche Fehler lassen sich nur durch eine Bandbreitenbegrenzung des Meßsignals vor der Digitalisierung (beispielsweise durch vorgeschaltete Tiefpaßfilter oder bandbreitenbegrenzte Verstärker) in Kombination mit einer adäquaten Abtastfrequenz vermeiden. Eine Abschätzung für die minimale Abtastfrequenz ergibt sich aus der Definition der diskreten Fourier - Transformierten eines zeitbegrenzten Signals (DFT):

$$DFT(i\omega) = \sum_{n=0}^{N-1} f(nT)e^{-i\omega nT}$$

Hierin bedeuten: ω = Kreisfrequenz
 N = Anzahl der erfaßten Meßwerte
 T = Abtastintervall = 1/SR
 $f()$ = Funktion des Originalsignals

Offensichtlich hat die Exponentialfunktion der DFT die Periode 2π , so daß die DFT nullsymmetrisch und periodisch ist mit $\omega = 2\pi/T = 2\pi \cdot SR$. Eine Überlagerung einzelner Teile des Spektrums kann folglich nur vermieden werden, wenn die höchste im Meßsignal vorkommende Frequenz f_{\max} kleiner als $SR/2$ ist. Für nicht sinusförmige Meßsignale (Blutdruck, Durchblutung) ist diese Abschätzung, basierend auf der Herzfrequenz (HF), nicht ausreichend, weil der nicht - sinusförmige Verlauf durch Überlagerung höherfrequenter Signalanteile entsteht. In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb tiefpaßgefilterte Originalsignale auf Band gespeichert, mit verschiedenen SR digitalisiert und anschließend aus den digitalen Daten eine spektrale Rekonstruktion des Originalsignals vorgenommen. Dabei zeigte sich, daß SR, die mindestens das Zehnfache der HF betragen, zu einer hinreichend guten Übereinstimmung zwischen Original und Rekonstruktion führen. In den Versuchen wurde daher $SR = 10 - 20 \cdot \text{Ruhe} - HF$ gewählt.

- *Auflösungs- und Stationaritätsfehler:* Da die Abtastung des analogen Originalsignals im Zeitbereich nicht stetig erfolgt, ist auch die DFT eine bezüglich der Frequenz unstetige Funktion. Aus der Definitionsgleichung der DFT (s.o.) läßt sich der Abstand zweier benachbarter Frequenzen und damit die spektrale Auflösung der DFT ermitteln:

$$\Delta\omega = \omega_{n+1} - \omega_n = \frac{2\pi[(n+1)T - nT]}{NT} = \frac{2\pi}{NT}$$

Da $\omega = 2\pi \cdot f$, ergibt sich der Abstand zweier Frequenzen im Spektrum der DFT zu $1/(NT)$. Die spektrale Auflösung der DFT ist folglich umgekehrt proportional zur Dauer der Messung. Einer Verlängerung der Meßdauer zur Erhöhung der spektralen Auflösung sind bei der Erfassung biologischer Größen jedoch enge Grenzen gesetzt: Die korrekte Ermittlung der DFT setzt voraus, daß es sich bei den zu untersuchenden Größen um stationäre Signale handelt. Ist dies nicht der

Fall, dann werden die Spektren aufgeweitet, so daß keine genauen Aussagen über die Frequenzanteile des Originalsignals mehr gemacht werden können. Unter physiologischen Bedingungen kann der Zustand eines biologischen Systems aber nicht als über längere Zeiträume stationär angesehen werden. Deshalb wurde im Rahmen dieser Arbeit die Dauer der Versuchsphasen so gewählt, daß sich ein möglichst optimaler Kompromiß aus spektraler Auflösung und Stationarität der Signale ergab. Dazu wurde die Originalzeitreihe in sequentielle Teilstücke zerlegt und für jedes Teilstück eine Spektrumanalyse durchgeführt. Durch Vergleich der entstehenden Einzelspektren mit dem Gesamtspektrum ließ sich dabei erkennen, ob wesentliche zeitabhängige Verschiebungen in Bezug auf die Frequenz und/oder die Amplitude des Spektrums während der Untersuchung stattgefunden hatten.

Da für die Rolle des NO- Systems bezüglich der Regulation der Gefäßweite geschlechtsspezifische Unterschiede dokumentiert sind, wurde in einem zweiten Teil der Arbeit untersucht in welchem Umfang sich solche Effekte auf die Blutdruckvariabilität an der wachen freilaufenden Ratte auswirken.

Sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Tieren konnte durch die kontinuierlich angepaßte Nitroprussidinfusion eine weitgehende Normalisierung von Blutdruck und Herzfrequenz, nach Bolusgabe von N^G - nitro- L- arginin- methylester, erreicht werden. Diese „Fixierung“ des endothelialen NO- Systems führte bei beiden Geschlechtern zu einer starken Zunahme von Blutdruckschwankungen mit Frequenzen unter 1Hz (Vervierfachung der Power). Im Gegensatz dazu konnte im Frequenzbereich zwischen 1Hz und 15Hz, bei geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Ausgangswerten, keine signifikante Änderung der Blutdruckvariabilität ermittelt werden. Allerdings verschwand unter Pharmakagabe die signifikant geringere Blutdruckvariabilität der weiblichen Tiere im Vergleich zu ihren männlichen Artgenossen. Die Anfertigung sequentieller Spektren zeigte, daß (1) die beobachteten Änderungen für die Dauer des Untersuchungszeitraumes weitgehend stabil waren und daß (2) die Zunahme der Blutdruckvariabilität ganz überwiegend auf Blutdruckschwankungen im Frequenzbereich von 0,2Hz bis 0,6Hz basiert.

Nafz B, Wagner CD, Persson PB: Endogenous nitric oxide buffers blood pressure variability between 0.2 and 0.6 Hz in the conscious rat. *Am J Physiol* 1997;272:H632-H637

3 EXPERIMENTELLE KONTROLLE DES BLUTDRUCKES UND INDUKTION SPEZIFISCHER BLUTDRUCKOSZILLATIONEN

Die Ergebnisse der im Abschnitt 2 genannten Untersuchungen zeigen, daß der Einfluß des Stickstoffmonoxidsystem auf den Blutdruck besonders ausgeprägt ist für:

1. Den Mittelwert (Blutdruckanstieg nach Gabe von N^G -nitro-L-arginin-methylester) und
2. Blutdruckschwankungen in einem ganz spezifischen Frequenzbereich (0,2Hz bis 0,6Hz).

Aus der Erkenntnis daß ein intaktes Stickstoffmonoxidsystem sehr weitgehend nur spezifische Blutdruckschwankungen zu unterdrücken scheint, ergab sich direkt die Frage ob und gegebenenfalls welche Bedeutung diese spezifischen Änderungen der Blutdruckdynamik für einzelne an der Blutdruckregulation beteiligte Mechanismen haben könnten. Diese Frage ließ sich für einzelne Organe am besten beantworten, indem der Blutdruckmittelwert und Blutdruckschwankungen regional, beispielsweise im Bereich der Nieren, kontrollierbar moduliert wurden. Um den Einfluß von Veränderungen der Blutdruckdynamik auf die Blutdruckregulation und die verschiedenen spezifisch renalen Funktionen zu untersuchen, mußte der mittlere renale Perfusionsdruck dabei nicht nur auf einen festen Wert hin einreguliert werden, sondern gleichzeitig mußten Blutdruckschwankungen mit genau definierter Kurvenform, Periodendauer und Amplitude überlagert werden. Da Methoden, die diese Anforderungen am chronisch instrumentierten, freilaufenden Tier erfüllen, nicht existierten, wurde ein extrakorporales Regelsystem entwickelt, welches (teilweise in etwas modifizierter Form) als zentrales Element bei allen nachfolgenden Untersuchungen zur Modulation des RPP Verwendung fand. Das Regelsystem ermittelt aus dem aktuellen RPP, dem vorgegebenen Sollwert für den mittleren RPP, sowie ggf. den Vorgaben für Kurvenform, Periodendauer und Amplitude in Echtzeit Korrekturfaktoren, um eine Nachführung des RPP an den Sollwert zu erzielen. Diese Korrekturfaktoren werden über ein Pneumatiksystem so in Druckschwankungen innerhalb einer (in der Regel um die A. renalis oder die Aorta abdominalis) implantierten Kunststoffmanschette umgewandelt, daß der RPP mit hoher Genauigkeit den Sollwerten folgt. Wie in der Arbeit gezeigt, ließ sich damit der RPP am chronisch instrumentierten, wachen Foxhound mit einer Abweichung von ca. ± 1 mmHg dem vorgegebenen Sollwert nachführen. Diese enge Korrelation zwischen Sollwert und geregelter Blutdruck war nicht meßbar abhängig von der eingestellten Druckdifferenz zum systemischen Blutdruck. Sie blieb auch dann erhalten wenn durch eine beidseitige Abklemmung der Arteria carotis communis eine schnelle Steigerung des systemischen Blut-

druckes auf nahezu 200mmHg induziert wurde. Beim Foxhound führt dieser akute Gefäßverschluß zu einem Druckabfall von 20- 30mmHg am Sinus caroticus [252,253]. Dieser nur moderate Abfall ist auf den, bei Foxhounds sehr gut ausgebildeten, Kollateralkreislauf über den Circulus arteriosus cerebri zurückzuführen. Das Regelsystem selbst hatte eine obere Grenzfrequenz von ca. 50 Hz. Dadurch war es möglich, Dämpfungen, die durch die dynamischen Eigenschaften der Gefäße und die implantierte Kunststoffmanschette hervorgerufen wurden, in weiten Grenzen zu kompensieren. So erlaubte diese Methode, auch unter den Bedingungen eines experimentell geregelten RPP, die Aufrechterhaltung einer weitgehend normalen Blutdruckamplitude. Dies gilt insbesondere für höhere Frequenzen, die bei anderen Methoden zur Senkung des RPP, wie beispielsweise dem renalarteriellen Clip, unter anderem durch den frequenzabhängigen Eingangsleitwert der Nieren, sehr stark gedämpft werden.

Nafz B, Persson PB, Ehmke H, Kirchheim HR: A servo-control system for open- and closed-loop blood pressure regulation. *Am J Physiol* 1992;262:F320-F325

4 NIERENDURCHBLUTUNG UND RENALES RENINSYSTEM

Wie in Abschnitt 1.5 dargelegt, wird dem RPP für die Aktivität des Renin- Angiotensin- Systems eine entscheidende Rolle zugesprochen. Diese Annahme basiert im wesentlichen auf Untersuchungen, die unter „statischen Bedingungen“, das heißt unter den Bedingungen eines (über mehrere Minuten) möglichst exakt fixierten Blutdruckes, durchgeführt wurden. Bei diesen Untersuchungen entspricht im allgemeinen jedem festen Blutdruck ein ebensolcher Wert für die renale Durchblutung (vergleiche Abschnitt 1.5). Für alle Drücke, die niedriger sind als die untere Autoregulationsgrenze der renalen Durchblutungsregulation, ist daher nicht entscheidbar, ob neben dem arteriellen Blutdruck, auch der Nierendurchblutung eine Rolle für die Aktivität des Renin- Systems zukommt.

Um eine Dissoziation von Druck und Durchblutung unterhalb der Autoregulationsgrenze zu erzeugen, wurden die Zeitkonstanten der renalen Autoregulationsmechanismen bestimmt und anschließend zur Dissoziation von Druck und Durchblutung genutzt: Wie jedes Regelsystem, so benötigt auch die renale Autoregulation eine gewisse Zeit, um eine plötzliche Veränderung im Blutdruck so zu kompensieren, daß die Durchblutung wieder annähernd seinen Ausgangswert erreicht. Dies hat zur Folge, daß sehr langsame Druckschwankungen weitgehend kompensiert werden können (vollständige Autoregulation). Blutdruckschwankungen, die dagegen wesentlich höherfrequenter sind als die Latenzzeit der renalen Autoregulation, können die Mechanismen „überrollen“ und müßten deshalb, sieht man einmal davon ab, daß die elastischen Eigenschaften der Gefäße und des perivaskulären Gewebes ebenfalls eine Dämpfung der Schwingung induzieren, ohne wesentliche Abschwächung bis in die renalen Kapillargebiete gelangen. Blutdruckschwankungen, die frequenzmäßig zwischen diesen beiden Extremen liegen, führen zwar zu einer Antwort des autoregulatorischen Systems, aber diese erfolgt - verzögert durch die Latenzzeit - nicht mehr rechtzeitig, um den Einfluß der Druckschwankung auf die renale Durchblutung zu verhindern. Durch entsprechende Auswahl der Anregungsfrequenz ist es möglich, die autoregulatorisch bedingte Änderung des Eingangsleitwertes der Nieren zeitlich so zu legen, daß es (1) zu (noch) keiner vollständigen Unterdrückung der Durchblutungsschwankungen kommt und (2) die Schwankungen der Nierendurchblutung gegensätzlich zu den Schwankungen des Blutdruckes verlaufen. Ein induzierter Anstieg des Druckes führt dann, auch im subautoregulatorischen Bereich, zu einem Abfall der Durchblutung, während eine Senkung des Druckes zeitlich mit einem Anstieg der Durchblutung zusammenfällt. Bestimmt man während eines solchen Versuches eine weitere Größe (beispielsweise die PRA), dann kann, unter Beachtung der

Latenzzeiten des Systems, aus den resultierenden Phasenverschiebungen geschlossen werden, ob und in welchem Umfang eine bestimmte Änderung in der Durchblutung bzw. des Blutdruckes für den Verlauf der PRA mitverantwortlich sein kann.

In den Untersuchungen dieser Arbeit wurde am wachen Foxhound (N=8 Tiere) eine einstufige Reduzierung des RPP auf 70mmHg genutzt um die Latenzzeiten zwischen dem Blutdrucksignal, dem elektrischen Signal für die Nierendurchblutung und den Werten der renalvenösen PRA zu bestimmen. Dabei wurden sowohl bezüglich der Nierendurchblutung als auch bezüglich der PRA Latenzzeiten im Bereich von ca. 30 sec gefunden. Bemerkenswert ist, daß die PRA auch 300sec nach dem induzierten Druckabfall signifikant erhöht gefunden wurde. Im Gegensatz dazu zeigten die Mittelwerte der Nierendurchblutung bereits ab dem zweiten Meßwert, also ca. 60sec nach Drucksenkung, keine signifikante Abweichung vom Ruhewert mehr.

In einem weiteren Protokoll wurde die oben beschriebene Phasenverschiebung zwischen RPP und Nierendurchblutung induziert. Dazu wurde das, in Abschnitt 3 beschriebene, Regelsystem mit einem Funktionsgenerator als Sollwertgeber verbunden. Dieser diente dann dazu dem, auf ca. 80mmHg gesenkten, RPP nahezu sinusförmige Blutdruckoszillationen mit einer Periodendauer von 450sec und einer Amplitude von ± 10 mmHg zu überlagern. Die dadurch erreichte Phasenverschiebung zwischen induzierten RPP- Oszillationen und korrespondierenden Durchblutungsoszillationen betrug annähernd 180° . Die zeitgleich aus dem renalvenösen Blut gewonnenen Plasma- Renin- Aktivitäten (alle 30sec eine Abnahme) zeigten einen der Nierendurchblutung ähnlichen Verlauf. In der Kreuzkorrelation zeigte sich ein enger Zusammenhang (zeitliche Verschiebung von lediglich 27 ± 8 sec) zwischen dem Abfall des RPP und dem korrespondierenden Anstieg der PRA. So daß Drucksenkungen als Ursache des Anstieges der Plasma- Renin- Aktivität angesehen werden können. Abnahmen in der renalen Durchblutung spielen unter diesen Bedingungen dagegen keine wesentliche Rolle für die beobachteten Anstiege der PRA.

Nafz B, Berthold H, Ehmke H, Hackenthal E, Kirchheim HR, Persson PB: Flow versus pressure in the control of renin release in conscious dogs. *Am J Physiol* 1997;273:F200-F205

5 BEDEUTUNG VON BLUTDRUCK- UND DURCHBLUTUNGSSCHWANKUNGEN FÜR DAS HARNZEITVOLUMEN

Obwohl immer wieder postuliert, fehlt bis dato der Nachweis, daß der arterielle Blutdruck unter physiologischen Bedingungen allein oder wenigstens zum allergrößten Teil die treibende Kraft für die renale Ausscheidung von Flüssigkeiten ist. Zweifellos konnte in verschiedenen Untersuchungen gezeigt werden, daß eine deutliche Erhöhung oder Absenkung des RPP mit einer mindestens vorübergehenden Änderung der Ausscheidung einhergeht [6,84,90,254-256]. Aber ob eine solche Abhängigkeit auch dann Gültigkeit besitzt, wenn der Blutdruck am wachen Tier spontan um seinen Ruhewert schwankt, ist bisher ungeklärt. Da viele der lokalen Faktoren, welche sowohl auf die Funktion des TGF als auch auf den basalen Gefäßtonus modulierend einwirken können, schubspannungsabhängig sind (vergl. Abschnitte 1.4.1 und 1.4.2), liegt die Vermutung nahe, daß eine Änderung in der *Durchblutung* (zusätzlich zum Blutdruck oder sogar allein) Einfluß auf das Harnzeitvolumen ausübt. In der nachfolgenden Arbeit wurde daher, über eine Zeitdauer von 4 Stunden, untersucht ob am wachen, ruhenden Hund neben spontanen Fluktuationen des Blutdruckes auch die natürliche Variabilität der Nierendurchblutung mit kurzfristigen Schwankungen im Harnzeitvolumen korrelieren. Dies erfordert eine hochauflösende Messung des Harnzeitvolumens wie sie mit bekannten Urinsammelsystemen nicht erreichbar ist. Deshalb wurde der Ureterkatheter über einen Tropfenzähler mit einer Plexiglaskammer verbunden, in der ein Fraktionssammler untergebracht war. Anschließend wurde in der Plexiglaskammer ein geregelter Unterdruck von -30cm H₂O aufgebaut. Die Wahl des Unterdruckes resultierte aus Vorversuchen, in deren Verlauf die Abhängigkeit des Harnzeitvolumens von der Höhe des Unterdruckes untersucht wurde. Dabei zeigte sich, daß das Harnzeitvolumen unabhängig vom Druck wurde, wenn dieser -20cm H₂O erreichte. Während der Messung wurde der Tropfenzähler, zusammen mit einem Frequenzzähler der im Reziprokverfahren arbeitete, zur Ermittlung der Zeitabstände zwischen den einzelnen Urintropfen benutzt. Zusätzlich wurden die Röhrchen des Fraktionssammlers dazu benutzt, um das mittlere Volumen eines Urintropfens zu ermitteln. Der Meßfehler dieser Anordnung ist unabhängig vom Totraumvolumen des Meßsystems, da während der Messung alle zuleitenden Leitungen uringefüllt sind und der Urin und die Zuleitungen durch den angelegten Unterdruck keine meßbare Volumenänderung erfahren. Die Auflösung wird limitiert durch das Volumen der Urintropfen und die Zeit, die zwischen der Detektion zweier Tropfen vergeht. Bei den vorliegenden Untersuchungen lagen die

niedrigsten Harnzeitvolumina bei ca. 300µl/min, woraus sich ein systembedingter Meßfehler von <2% ergibt.

Unter Ruhebedingungen schwankte bei diesen Experimenten der mittlere Blutdruck (60sec- Mittelwerte) in der Nierenarterie um ca. ±15mmHg (N=13 Hündinnen). Im gleichen Zeitraum wurden spontane Fluktuationen der Nierendurchblutung um ca. ±50ml/min registriert. Dabei wurde eine enge Korrelation zwischen Durchblutungswerten und Harnzeitvolumen ($r=0,94$; $P<0,001$) beobachtet. Im Gegensatz dazu konnte im untersuchten Zeitraum keine Abhängigkeit zwischen den Blutdruckmittelwerten und den Harnzeitvolumina nachgewiesen werden ($r=0,09$). Wie in Abschnitt 1.4 beschrieben, stammen die Vorstellungen zur Autoregulation der renalen Durchblutung, im wesentlichen, aus Experimenten mit stufenweiser Senkung des renalen Perfusionsdruckes. Dynamische Aspekte, wie beispielsweise die Frage in welchem Umfang langsame Blutdruckschwankungen Einfluß auf das Harnzeitvolumen haben, konnten in diesen Untersuchungen nicht beantwortet werden. Im zweiten Teil der Arbeit wurde daher der RPP auf 80mmHg gesenkt. Auf diesen Mittelwert wurden dann Blutdruckschwankungen mit einer Frequenz von 0,9mHz aufmoduliert. Diese (im Vergleich zu den in Abschnitt 4 beschriebenen Versuchen) niedrigere Frequenz wurde gewählt, da sie einerseits (noch) hoch genug war um zu einer Phasenverschiebung von näherungsweise 180° zwischen renalarteriellen Blutdruck und Nierendurchblutung zu führen und andererseits (schon) niedrig genug um eine hinreichend genaue zeitliche Auflösung des Harnzeitvolumens zu erhalten. Blutdrucksenkungen fielen damit zeitlich weitgehend mit Durchblutungsanstiegen zusammen. Aus dem zeitlichen Verlauf der Oszillationen im Harnzeitvolumen, konnte in diesen Experimenten eine gute Kopplung zum renalarteriellen Blutdruck ermittelt werden ($r=0,95$; $P<0,001$). Der unter Ruhebedingungen beobachtete Zusammenhang zur Nierendurchblutung war dagegen, unter diesen Bedingungen eines verminderten renalarteriellen Blutdruckes, nicht mehr nachweisbar.

Nafz B, Ehmke H, Wagner CD, Kirchheim HR, Persson PB: Blood pressure variability and urine flow in the conscious dog. *Am J Physiol* 1998;274:F680-F686

6 BLUTDRUCKVARIABILITÄT UND RENOVASKULÄRE HYPERTENSION

Die, in der nachfolgenden Arbeit vorgestellten, Untersuchungen behandeln folgende Fragestellungen:

1. Offensichtlich gibt es Blutdruckoszillationen (vergleiche beispielsweise Abschnitt 5 „Bedeutung von Blutdruck- und Durchblutungsschwankungen für das Harnzeitvolumen“), welche schnell genug sind, um unter in vivo Bedingungen, von den renalen Autoregulationsmechanismen nur unwesentlich in ihrer Amplitude gemindert zu werden. Weiterhin ist bekannt, daß die endotheliale Stickstoffmonoxidfreisetzung sehr stark durch Änderungen der Schubspannung moduliert werden kann [233]. Es stellt sich daher die Frage welchen Einfluß solche Blutdruckoszillationen (beziehungsweise die daraus resultierenden Änderungen der lokalen Schubspannung) auf intrarenale Komponenten des Stickstoffmonoxidsystems und damit auf die letztendlich entscheidende Aktivität dieses Systems gewinnen können?

Die Ergebnisse zur Rolle des Stickstoffmonoxidsystems für die Entstehung kurzfristiger Blutdruckschwankungen (Abschnitt 2) verdeutlichten, daß das NO-System nur ganz bestimmte Blutdruckschwankungen, nämlich solche mit einer Frequenz zwischen ca. 200mHz und 500mHz in ihrer Amplitude deutlich mindert. Bemerkenswerterweise zeigt dieser dämpfende Einfluß des NO-Systems bei Frequenzen um ca. 100mHz ein deutliches Maximum. Gleichzeitig werden Blutdruckschwankungen mit dieser Frequenz nur unwesentlich von renalen Mechanismen der Durchblutungsautoregulation erfaßt [225]. Folglich wird man bei Blutdruckoszillationen mit einer Frequenz von 100mHz einen besonders starken Einfluß auf intrarenal vaskulär lokalisierte Anteile des NO-Systems vermuten dürfen. Diese Oszillationen erscheinen für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung also besonders geeignet und wurden deshalb in der vorliegenden Untersuchung auch eingesetzt.

2. In welchem Umfang beeinflussen Blutdruckoszillationen, die schnell genug sind um von den renalen Autoregulationsmechanismen nur unwesentlich in ihrer Amplitude gemindert zu werden, das Renin- Angiotensin- System, die renale Ausscheidung von Flüssigkeit, Natrium und Kalium und damit auch den systemischen Blutdruck in der Frühphase eines akuten renovaskulären Hypertonus?

Diese vergleichsweise umfassende Fragestellung basiert im wesentlichen auf folgenden Überlegungen:

Die Ergebnisse der in Abschnitt 4 (Nierendurchblutung und renales Reninsystem) vorgestellten Untersuchungen, zeigen daß die Plasmareninaktivität durch Blut-

druckoszillationen wesentlich moduliert werden kann. In sehr starker Vereinfachung, die auch die Vernachlässigung von Hystereseeffekten einschließt, könnte die Abhängigkeit der PRA vom RPP durch ein lineares Modell beschrieben werden. Demnach würden Senkungen des RPP unter den Schwellendruck von ca. 90-95mmHg zu höheren PRA- Werten führen während ein Anstieg des RPP nur teilweise (nämlich nur bei Blutdrücken, die unterhalb des Schwellendruckes liegen) mit sinkenden PRA korrelieren würde [245,246,257]. Die induzierten Blutdruckoszillationen würden daher zu einer Änderung der mittleren PRA führen.

Sowohl die geänderte Aktivität des Renin- Angiotensin- Systems als auch der oben bereits dargelegte Einfluß, besonders auf die endotheliale NOS, würde nach heutigem Kenntnisstand zu erheblichen Änderungen der renalen Elektrolyt- und Wasserausscheidung führen (vergl. Abschnitte 1.3, 1.5 und [92,258-260]).

Zur Untersuchung der genannten Hypothesen und Fragestellungen wurden freilaufende Beagle verwendet. Die Dauer einer Messung betrug bei jedem Versuch 24 Stunden. Über diesen Zeitraum wurden die hämodynamischen Daten, sowie die Daten zur renalen Ausscheidung (Urinvolumen, Elektrolyte), jeweils vollständig und unterbrechungsfrei erfaßt. Durch die genaue zeitliche und quantitative Kontrolle der Einfuhr und der Blutentnahmen wurde versucht, äußere Einflüsse und solche der zirkadianen Rhythmik auf die Ergebnisse zu minimieren. Insgesamt wurden drei verschiedene Protokolle durchgeführt:

- Kontrolle: 24 Stunden Ruheregistrierung ohne weitere Interventionen
- „Statische“ Senkung: Bei dieser Untersuchung wurde der mittlere RPP zu Versuchsbeginn auf 85mmHg gesenkt und dann über 24 Stunden auf diesen Wert fixiert. Sämtliche niederfrequenten Fluktuationen, die spontan im Blutdruck auftreten, werden durch diese Art der Drucksenkung unterdrückt. Schnellere Schwankungen, wie beispielsweise die Herzfrequenz, bleiben dagegen weitgehend erhalten.
- „Dynamische“ Senkung: Um die Bedeutung einer Veränderung in der Blutdruckvariabilität zu quantifizieren, wurde in diesem Protokoll der RPP initial ebenfalls auf 85mmHg gesenkt. Anschließend wurden dem reduzierten Perfusionsdruck jedoch über 24 Stunden Blutdruckoszillationen mit einer Frequenz von 0,1Hz und einer Amplitude von ± 10 mmHg überlagert.

Der Vergleich der Ergebnisse dieser Protokolle ergab, daß die induzierten 0,1Hz-Blutdruckoszillationen im Gegensatz zu einer „statischen“ Senkung des RPP:

1. Zu einem um ca. 20mmHg verminderten systemischen Blutdruck führten (24h-Mittelwert)

2. Nahezu eine Verdoppelung der renalen Flüssigkeitsausscheidung zur Folge hatten (484±48ml/24h vs. 288±33ml/24h)
3. Zu einer signifikanten renalen Mehrausscheidung von Kalium und Natrium über 24 Stunden führten
4. Eine vorübergehende Verdoppelung der renalen Nitratausscheidung, als Hinweis auf eine Aktivitätsänderung des NO- Systems, induzierten (24h- Mittelwert signifikant erhöht, Maximalwert in den ersten 8 Stunden der Versuche)
5. Eine Minderung der PRA um etwa 30% im 24h- Mittelwert zur Folge hatten.

Insgesamt können also die induzierten Blutdruckoszillationen einen erheblichen Einfluß sowohl auf die zwei untersuchten Systeme der mittelfristigen Blutdruckregulation als auch auf die Ausscheidung von Flüssigkeit, Elektrolyten (Natrium, Kalium) und den 24h- Mittelwert des systemischen Blutdruckes erlangen.

Nafz B, Stegemann J, Bestle MH, Richter N, Seeliger E, Schimke I, Reinhardt HW, Persson PB: Antihypertensive effect of 0.1-Hz blood pressure oscillations to the kidney. *Circulation* 2000;101:553-557

7 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die dargestellten Untersuchungen wurden mit den Zielen durchgeführt, (1) die Entstehung kurzfristiger Blutdruckschwankungen und deren Bedeutung besonders im Hinblick auf das NO- System und (2) deren Bedeutung für renale Mechanismen der Blutdruckregulation, zu ermitteln.

Aus früheren Untersuchungen geht hervor, daß am Endothel eine schubspannungsabhängige Freisetzung von NO erfolgen kann. NO ist gleichzeitig als potenter, schnell und kurzfristig wirksamer Vasodilatator bekannt (zur Übersicht sei auf die Abschnitte 1.2 und 2 verwiesen). Es wurde deshalb vermutet, daß endothelabhängig freigesetztes NO in vivo einen lokalen Regelkreis zur Minderung oder gar Unterdrückung kurzfristiger Blutdruckschwankungen im Kreislauf bilden kann: Ein Anstieg des lokalen Blutdruckes führt zur einer Erhöhung der lokalen Durchblutung, solange der Gefäßwiderstand des zugehörigen Gefäßgebietes unverändert bleibt. Die dadurch induzierte Schubspannungserhöhung am Endothel müßte, so die Arbeitshypothese, über einen Anstieg der NO- Freisetzung eine mindestens lokale Vasodilatation zur Folge haben. Die hierdurch erzielte Verminderung des Gefäßwiderstandes würde dann ihrerseits dem initialen Anstieg des lokalen Blutdruckes entgegenwirken. Die grundsätzliche Schwierigkeit bei der Prüfung dieser Hypothese bestand darin, daß eine Blockade des NO- Systems bekanntermaßen zu einem Anstieg des systemischen Blutdruckes führt. Die damit untrennbar verbundenen Änderungen beispielsweise der Gefäßimpedanz oder im Barorezeptorenreflex hatten, wie in Abschnitt 1 beschrieben, schon bei früheren Untersuchungen eine zweifelsfreie Interpretation der Messergebnisse von entsprechenden Spektrumanalysen nahezu unmöglich gemacht.

Eine Lösung dieses Problems ergab sich durch folgenden Ansatz: Wenn, der Arbeitshypothese entsprechend, NO kurzfristige Blutdruckschwankungen beeinflussen soll, dann impliziert dies, daß die Gefäßweite und damit die Freisetzung von NO, ständigen Änderungen im Rhythmus der Blutdruckschwankungen unterworfen sein muß. Für die Beantwortung der Fragestellung ist es aber ausreichend lediglich diese postulierten kurzfristigen Schwankungen in der Aktivität des NO- Systems zu unterdrücken. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde die NOS zunächst pharmakologisch blockiert. Anschließend wurde über die Infusion eines NO- Donors der Blutdruck soweit gesenkt (und die Herzfrequenz angehoben), daß sich die basalen Werte dieser beiden Größen nahezu wieder einstellten. Dadurch konnten Interferenzen mit ande-

ren pressorisch wirkenden Regelsystemen minimiert und gleichzeitig weitgehend konstante NO- Spiegel im Blut erreicht werden. Während der Registrierung mit einer Dauer von ca. 30min wurde trotzdem eine deutliche (und für die Dauer der Untersuchung weitgehend konstante) Zunahme der Blutdruckvariabilität beobachtet. Diese Zunahme war fast vollständig auf Blutdruckschwankungen im Frequenzbereich von 0,2Hz bis 0,6Hz zurückzuführen. Aufgrund von Literaturbefunden wurden Unterschiede im Aktivitätszustand des NO- Systems zwischen männlichen und weiblichen Tieren vermutet. Diese Hypothese konnte insofern bestätigt werden, als weibliche Kontrolltiere in der Spektrumanalyse des Blutdruckes, deutlich geringere Leistungen im Frequenzbereich von 1Hz bis 15Hz aufwiesen als die männlichen Tiere der Vergleichsgruppe. Diese Unterschiede wurden unter der oben beschriebenen pharmakologischen „Fixierung“ des NO- Systems nicht mehr beobachtet. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, daß die endotheliale NOS in ihrer Aktivität von zahlreichen Einflußfaktoren moduliert werden kann [261] und daß die benutzte pharmakologische Intervention nicht selektiv für die endotheliale NOS ist.

Die Bearbeitung der weiteren oben genannten Ziele setzt voraus, daß einzelne Blutdruckoszillation mit spezifischer Frequenz und Amplitude möglichst selektiv induziert werden, damit ihre Bedeutung für renale Mechanismen der Blutdruckregulation erfaßt werden kann. Zu diesem Zweck wurde das in Abschnitt 3 beschriebene System entwickelt und in allen folgenden Untersuchungen zur Kontrolle des lokalen Blutdruckes und zur Induktion spezifischer Blutdruckschwankungen eingesetzt. Das System beeinflusst den Blutdruck durch eine schnelle, reversible Querschnittsänderung der A. renalis bzw. derjenigen Arterie deren abhängiges Gefäßgebiet untersucht werden soll. Am wachen chronisch instrumentierten Tier konnte damit der RPP mit großer Genauigkeit (ca. ± 1 mmHg) auf vorgegebene Mittelwerte fixiert und einer externen Modulation unterworfen werden. Selbst eine reversible beidseitige Einengung der Arteria carotis communis, die einen schnellen Anstieg des systemischen Blutdruckes auf etwa 200mmHg und nachfolgend einen raschen Abfall auf Normalwerte induzierte, führte in unseren Untersuchungen zu keinen meßbaren Veränderungen des geregelten RPP (Abschnitt 3).

Mit diesem neuen methodischen Ansatz konnte erstmals die renale Autoregulation der Durchblutung als ein in vivo stark frequenzabhängiger Prozeß erkannt werden. Die untersuchten „höherfrequenten“ Blutdruckoszillationen können dabei nur sehr eingeschränkt in ihrer Amplitude gemindert werden. Bei niedrigeren Frequenzen

zeigte die Autoregulation von Durchblutung und Harnzeitvolumen typische Kennzeichen zeitlich verzögert reagierender, zusammengesetzter Regelsysteme, wie beispielsweise Phasenverschiebung und Resonanz (siehe Abschnitte 4 und 5).

Diese Erkenntnisse wurden zur Untersuchung der Bedeutung der Nierendurchblutung für das Renin- Angiotensin- System sowie der Bedeutung von Blutdruck- und Durchblutungsschwankungen für das Harnzeitvolumen genutzt: Die renale Autoregulation der Durchblutung beruht - wie ausgeführt - auf zeitabhängigen Prozessen. Ein Blutdruckabfall führt deshalb erst verzögert zu einer kompensatorischen Vasodilatation. Blutdruckoszillationen mit passend gewählten Frequenzen können folglich Teile dieses Regelsystems zu Eigenschwingungen anregen. Blutdruckabfälle werden dann nicht mehr „autoreguliert“, also nicht mehr von gleichbleibenden (oder leicht abfallenden) Durchblutungswerten begleitet, sondern führen zu einem Anstieg der Durchblutung. Vice versa wird unter diesen Bedingungen ein (vorübergehender) Blutdruckanstieg zeitlich mit einem Durchblutungsabfall zusammenfallen.

Die Arbeiten zum Renin- Angiotensin- System machen deutlich, daß am wachen Foxhound eine stufenweise Senkung des RPP auf ca. 70mmHg, innerhalb von Sekunden zu einer gleichsinnigen, transienten Verminderung der renalen Durchblutung führt. Im Gegensatz dazu steigt die PRA erst mit einer zeitlichen Verzögerung von etwa 50sec deutlich an und bleibt auch nach Normalisierung der Durchblutungswerte erhöht. Die induzierten Blutdruckoszillationen erzeugen die bereits oben beschriebene Phasenverschiebung zwischen Blutdruck und Durchblutung von näherungsweise 180°. Anstiege der renalvenösen PRA fallen dabei sehr eng mit sinkenden Blutdrücken zusammen, auch wenn es dabei zu einem gleichzeitigen Anstieg der Nierendurchblutung kommt. Die renalvenöse PRA ist, im untersuchten Zeitbereich und bei der gewählten Frequenz, beim wachen Foxhound also ganz wesentlich durch den RPP bestimmt. Einen direkten Einfluß der Nierendurchblutung auf das renale Renin- Angiotensin- System machen die Ergebnisse dagegen unwahrscheinlich, schließen ihn jedoch für andere Frequenzbereiche nicht aus.

Die Bedeutung von Blutdruck- und Durchblutungsschwankungen für das Harnzeitvolumen wurde zunächst über eine Zeit von vier Stunden am wachen, ruhenden Foxhound untersucht. Durch die besondere Art der Harnsammlung (Ureterkatheter, Tropfenzähler, Unterdruckkammer) konnte dabei eine bis dahin nicht erreichte sehr hohe zeitliche Auflösung erzielt werden. Dabei zeigte sich, daß eine plötzliche Senkung des RPP auf 80mmHg, innerhalb von nur 10sec zu einem Abfall des Urinvo-

lumens führt. Während der vierstündigen Ruhemessungen schwankten Blutdruck, Nierendurchblutung und Harnzeitvolumen spontan um etwa 20% (Blutdruck etwa 10%). Die Korrelationsanalyse der zugehörigen einminütigen Mittelwerte zeigte, daß hohe Harnzeitvolumina mit hohen Durchblutungswerten koinzidieren. Ein systematischer Zusammenhang zu spontanen Blutdruckschwankungen existiert unter diesen Bedingungen nicht. Wird der RPP dagegen gesenkt und, wie oben beschrieben, eine Phasenverschiebung zwischen Blutdruck und Durchblutung induziert, dann fallen niedrige Druckwerte regelmäßig mit niedrigen Urinvolumina zusammen. Hohe Durchblutungswerte treten dagegen nicht in zeitlichem Zusammenhang zu hohen Urinvolumina auf. Möglicherweise sind durchblutungsabhängige Einflüsse auf das Harnzeitvolumen, bei den niedrigen zur Phasenverschiebung nötigen Frequenzen, nicht mehr oder nur sehr schwach aktiv, so wie dies beispielsweise durch die vorgenannten Untersuchungen für das NO- System angenommen werden kann. Eine andere mögliche Erklärung besteht darin, daß unter Ruhebedingungen Durchblutung und Harnzeitvolumen dominant und gleichsinnig von einer dritten Größe (beispielsweise dem sympathischen Nervensystem) beeinflusst werden. Während dieser „externe“ Einfluß den Blutdruck (beispielsweise durch Interaktion mit anderen pressorisch relevanten Systemen) nur in einem deutlich geringeren Maße verändert. Wichtig bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist auch, daß es sich insbesondere bei den untersuchten spontanen Schwankungen um kurzfristige Ereignisse handelt. Der mangelnde Einfluß des Blutdruckes auf das Urinvolumen unter diesen Bedingungen, läßt daher keine Aussagen über die längerfristige und langfristige Bedeutung von spontanen Durchblutungsschwankungen für die renale Elimination von Flüssigkeit zu.

Schwankungen im systemischen Blutdruck und damit auch im RPP, führen (entsprechend den oben genannten Untersuchungsergebnissen) immer dann zu intrarenalen Schwankungen der Durchblutung, wenn sie schnell genug sind um von der renalen Durchblutungsautoregulation nicht oder nur teilweise unterdrückt werden zu können (vergleiche Abschnitte 4 und 5). Dies gilt besonders auch für diejenigen Anteile physiologischer Blutdruckschwankungen mit einer Frequenz um etwa 0,1Hz. Aufgrund der vorgenannten Untersuchungsergebnisse zur Rolle des Stickstoffmonoxidsystems für die Entstehung kurzfristiger Blutdruckschwankungen ist es naheliegend anzunehmen, daß die schubspannungsabhängige endotheliale Stickstoffmonoxidfreisetzung durch solche Blutdruckschwankungen in erheblichem Maße moduliert werden kann [233]. Dies würde aber nach heutigem Kenntnisstand sehr wahr-

scheinlich zu einer Änderung der medullären Durchblutung und der renalen Elektrolyt- und Wasserausscheidung führen [262,263]. Tatsächlich zeigen die im Abschnitt Blutdruckvariabilität und renovaskuläre Hypertension vorgestellten Untersuchungsergebnisse, daß 0,1Hz Blutdruckoszillationen beim wachen Hund zu einer starken Erhöhung der 24- Stunden Nitrat Ausscheidung im Urin führen. Allerdings handelt es sich dabei nur um einen vorübergehenden Effekt der innerhalb der ersten acht Stunden deutlich und im weiteren Verlauf der Untersuchung und insbesondere auch im letzten Drittel der 24 Stunden so nicht mehr nachweisbar ist.

Auch das Renin- Angiotensin- System wird in diesen Versuchen, direkt oder indirekt, durch die induzierten Blutdruckoszillationen beeinflusst. Im Vergleich zu einer Senkung des RPP ohne überlagerte Blutdruckoszillationen wurde die PRA deutlich vermindert gefunden. Dieses Ergebnis erscheint auf den ersten Blick erstaunlich: Aus Versuchen an freilaufenden Hunden ist bekannt, daß unterhalb eines Blutdruckes von etwa 95mmHg eine zunehmende Steilheit des Graphen der druckabhängigen PRA zu erwarten ist [245]. Die induzierten Blutdruckoszillationen von 85 ± 10 mmHg müßten daher eher zu einem höheren mittleren PRA als zu seiner Senkung führen. Diese stark vereinfachende Betrachtung berücksichtigt aber nicht, daß die beschriebenen Zusammenhänge in völlig anderen Zeitbereichen gewonnen wurden. Beispielsweise wurde in den zitierten Experimenten der Blutdruck auf jeder Druckstufe über längere Zeit konstant gehalten, um den Einfluß initialer Umverteilungs- und Abbauphänomene möglichst gering zu halten. Dabei werden Blutdruckoszillationen mit Frequenzen um etwa 0,1Hz fast vollständig unterdrückt. Die genannten Untersuchungen lassen deshalb keine Aussage darüber zu, inwiefern sich rhythmisch wiederholende Absenkungen und Anhebungen des Druckes auf die Aktivität des Renin- systems auswirken. Weiterhin muß bei einem Erklärungsversuch berücksichtigt werden, daß die vaskulären und tubulären Effekte des Renin- Angiotensin- Systems Resultierende sind, die einerseits durch die Mechanismen der Reninsynthese, Speicherung und Freisetzung und andererseits durch die Bildung von Angiotensin und die entsprechenden Folgeprodukte bedingt sind. Diese Prozesse laufen in unterschiedlichen Kompartimenten und mit sehr unterschiedlichen Geschwindigkeiten ab. Eine dynamische Stimulation deren Intensität bei gleicher Dauer ständig wechselt, führt dazu, daß die Zeitgänge aufbauender und abbauender Mechanismen einen sehr starken Einfluß auf die PRA gewinnen können. In welchem Umfang solche Hystereseeffekte die beobachtete Absenkung der PRA durch die induzierten Blutdruckoszillationen erklären kann, muß derzeit noch offen bleiben.

Die verminderte PRA wurde in den Experimenten von einem deutlichen Abfall des 24- Stunden Mittelwertes des systemischen Blutdruckes begleitet. Im gleichen Zeitraum zeigte sich ein Anstieg der renalen Flüssigkeitsausscheidung sowie eine Zunahme der 24- Stunden Natrium- und Kaliumausscheidung. Grundsätzlich sind für das Renin- Angiotensin- System mehrere Angriffspunkte bekannt über welche diese Veränderungen im Blutdruck und in der renalen 24- Stunden Bilanz erklärt werden könnten. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß es zu keinen wesentlichen Unterschieden in der mittleren Herzfrequenz zwischen Kontrollversuchen und solchen mit einem auf einen Mittelwert von 85mmHg reduzierten RPP (ohne oder auch mit Überlagerung der 0,1Hz Blutdruckoszillationen) kam. Die blutdrucksenkende Wirkung der 0,1Hz Blutdruckoszillationen kann deshalb sehr wahrscheinlich nicht (oder nur zu einem geringen Teil) auf verminderte vasokonstriktorische Effekte, durch abgesunkene Angiotensin II- Spiegel, erklärt werden. Demgegenüber sind die geringeren Blutdruckmittelwerte vorzugsweise als Folge der Veränderungen der renalen Elektrolyt- und Volumenhomöostase zu interpretieren.

Bei keiner der durchgeführten genauen Untersuchungen zum zeitlichen Verlauf des Blutdruckes, der quantifizierten Elektrolyte und der Flüssigkeitsausscheidung konnte eine gute Korrelation zwischen den genannten Meßwerten gefunden werden. Weiterhin korrelierten sie nur schlecht mit dem Verlauf der PRA oder den Werten der renalen Nitratelimination. Offenbar sind in die beobachteten Effekte der induzierten Blutdruckoszillationen weitere Mechanismen involviert, deren Stellenwert aus den bisherig vorliegenden Untersuchungsergebnissen noch nicht zweifelsfrei beurteilt werden kann. Diese Annahme wird durch die Tatsache gestützt, daß für die Freisetzung zahlreicher potenter vasoaktiver Substanzen eine starke Frequenzabhängigkeit, auch in dem hier untersuchten Frequenzbereich angenommen werden kann [229,231,264].

Nichtsdestotrotz zeigen die vorgestellten Untersuchungsergebnisse, daß die (dem RPP aufgeprägten) 0,1Hz- Blutdruckoszillationen, in der Phase eines akut induzierten renovaskulären Hypertonus, eine ganz wesentliche Rolle sowohl für den Blutdruckanstieg als auch für die renale Regulation der Volumen- und Elektrolytbalance haben können.

In diesem Zusammenhang ist es interessant, daß Änderungen der Blutdruckdynamik bei zahlreichen Formen der Hypertonie beschrieben worden sind [9,248,265-270].

Außerdem wurden im Zusammenhang mit Erkrankungen, deren Prognose eng an die Aktivität renaler Mechanismen, wie beispielsweise die Aktivität des Renin- Angiotensin- Systems, gekoppelt sind, charakteristische Veränderungen der Blutdruckvariabilität beobachtet [8,271-273]. Bemerkenswerterweise machen auch Untersuchungen an herzinsuffizienten Patienten eine regulative Rolle von Blutdruckschwankungen wahrscheinlich [10]. So wurde eine deutliche Abnahme von 0,1Hz Oszillationen der sympathischen Nervenaktivität am Muskel und des RR- Intervalls bei Herzinsuffizienzpatienten beobachtet. Unter der Annahme, daß diese Änderungen zu entsprechenden Änderungen der Blutdruckdynamik führen, könnte das Fehlen der 0,1Hz Oszillationen eine Retention von Flüssigkeiten und Elektrolyten und eine erhöhte Aktivität des Renin- Angiotensin- Systems begünstigen.

Die Erkenntnis, daß die renalen Mechanismen der Autoregulation nur sehr langsame Blutdruckschwankungen mit Periodendauern über ca. 30 Minuten erfolgreich unterdrücken können und die Beobachtung, daß nicht vollständig unterdrückte Blutdruckschwankungen synchrone Änderungen des Harnzeitvolumen und der Aktivität des Renin- Angiotensin- Systems induzieren, läßt vermuten, daß die allermeisten kurzfristigen Blutdruckschwankungen intrarenale Mechanismen der Blutdruckregulation nahezu ungedämpft erreichen (und möglicherweise auch modulieren) können. Die eindrucksvolle Rolle, welche Blutdruckoszillationen mit ausgesuchter Frequenz - nämlich der, welche durch ein intaktes NO- System bevorzugt unterdrückt wird - für die Blutdruck- und Volumenregulation in den vorgestellten Untersuchungen spielen, unterstreicht die Bedeutung und die mögliche Tragweite dieses universalen Ansatzes. In zukünftigen Untersuchungen wird besonders zu klären sein:

- Welche Mechanismen und Signalkaskaden, insbesondere auch auf zellulärer und subzellulärer Ebene, für die Wirkungen bestimmter Blutdruckschwankungen auf die Blutdruckregulation verantwortlich sind.
- In welchem Umfang die beobachteten Einflüsse der Blutdruckdynamik eine Erweiterung und nötigenfalls auch Revision der bisherigen Vorstellungen zur langfristigen Blutdruckregulation notwendig machen.
- Ob und inwiefern den, im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen des kardiovaskulären Systems beschriebenen, Änderungen der Blutdruckvariabilität, eine pathophysiologische Bedeutung für den Krankheitsprozeß und eventuell auch für die Prognose zugeschrieben werden kann.

8 LITERATUR

1. Hales S: Statistical essays containing haemastatics, 2nd ed., London, W. Innys and R. Manby, 1733
2. Hagen GHL: Über die Bewegung des Wassers in engen cylindrischen Röhren. *Mém Savant Étrangers* 9: 433, 1839
3. Poiseuille JLM: Recherches expérimentales sur le mouvement des liquides dans les tubes de très petits diamètres. *Mém Savant Étrangers* 9: 433, 1846
4. Hagenbach E: Über die Bestimmung der Zähigkeit einer Flüssigkeit durch den Ausfluss aus Röhren. *Ann d Physik* 109: 385, 1860
5. Statistisches Bundesamt: Todesursachenstatistik 2001, Statistisches Bundesamt, 2002
6. Guyton AC, Coleman TG. : Long - term regulation of the circulation: interrelationship with body fluid volumes. In: *Physical Bases of Circulatory Transport: Regulation and Exchange*, Reeve EB, Guyton AC, , Philadelphia, Saunders, 1967, p. 179
7. Blaustein MP: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation, and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am J Physiol* 232: C165, 1977
8. Mancia G, Parati G: Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* 36: 894, 2000
9. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, Ota M, Nagai K, Araki T, Satoh H, Ito S, Hisamichi S, Imai Y: Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities. *Hypertension* 36: 901, 2000
10. Van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK: Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 95: 1449, 1997
11. Traube L: Über periodische Tätigkeitsäuberungen des vasomotorischen und Hemmungs-Nervenzentrum. *Cbl Med Wiss* 56: 881, 1865
12. Mayer S: Studien zur Physiologie des Herzens und der Blutgefäße. *Sitzungsberichte der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften* 74: 281, 1876
13. Hering E: Über Atembewegungen des Gefäßsystems. *Sber Akad Wiss Wien Math Naturwiss* 60: 829, 1869
14. Koepchen HP. : History of studies and concepts of blood pressure waves. In: *Mechanisms of blood pressure waves*, Miyakawa K, Koepchen HP, Polosa C, , Heidelberg, Springer Verlag, 1984, p. 3
15. Ito CS: Nonlinear effects of carotid sinus pressure changes on peripheral resistance. *Ann N Y Acad Sci* 156: 796, 1969
16. Connelly CA, Wurster RD: Sympathetic rhythms during hyperventilation-induced apnea. *Am J Physiol* 249: R424, 1985
17. Rimoldi O, Pierini S, Ferrari A, Cerutti S, Pagani M, Malliani A: Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol* 258: H967, 1990
18. Montano N, Cogliati C, Porta A, Pagani M, Malliani A, Narkiewicz K, Abboud FM, Birkett C, Somers VK: Central vagotonic effects of atropine modulate spectral oscillations of sympathetic nerve activity. *Circulation* 98: 1394, 1998
19. Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud FM, Birkett C, Somers VK: Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation* 95: 1441, 1997
20. Just A, Wagner CD, Ehmke H, Kirchheim HR, Persson PB: On the origin of low-frequency blood pressure variability in the conscious dog. *J Physiol Lond* 489: 215, 1995
21. McCabe PM, Yongue BG, Ackles PK, Porges SW: Changes in heart period, heart-period variability, and a spectral analysis estimate of respiratory sinus arrhythmia in response to pharmacological manipulations of the baroreceptor reflex in cats. *Psychophysiology* 22: 195, 1985
22. Triedman JK, Saul JP: Blood pressure modulation by central venous pressure and respiration. Buffering effects of the heart rate reflexes. *Circulation* 89: 169, 1994
23. Livnat A, Zehr JE, Broten TP: Ultradian oscillations in blood pressure and heart rate in free-running dogs. *Am J Physiol* 246: R817, 1984
24. Shimada SG, Marsh DJ: Oscillations in mean arterial blood pressure in conscious dogs. *Circ Res* 44: 692, 1979
25. Broten TP, Zehr JE: Baroreflex modulation of ultradian oscillations of blood pressure and heart rate in unanesthetized dogs. *Chronobiologia* 16: 241, 1989

26. Pickering TG: Strategies for the evaluation and treatment of hypertension and some implications of blood pressure variability. *Circulation* 76: I77, 1987
27. Van de Borne P, Montano N, Narkiewicz K, Degaute JP, Oren R, Pagani M, Somers VK: Sympathetic rhythmicity in cardiac transplant recipients. *Circulation* 99: 1606, 1999
28. Jasson S, Medigue C, Maison Blanche P, Montano N, Meyer L, Vermeiren C, Mansier P, Coumel P, Malliani A, Swynghedauw B: Instant power spectrum analysis of heart rate variability during orthostatic tilt using a time-/frequency-domain method. *Circulation* 96: 3521, 1997
29. Siegel G, Malmsten M, Klussendorf D, Hofer HW: Vascular smooth muscle, a multiply feedback-coupled system of high versatility, modulation and cell-signaling variability. *Int J Microcirc Clin Exp* 17: 360, 1997
30. Van de Borne P, Montano N, Zimmerman B, Pagani M, Somers VK: Relationship between repeated measures of hemodynamics, muscle sympathetic nerve activity, and their spectral oscillations. *Circulation* 96: 4326, 1997
31. Wagner CD, Just A, Nafz B, Persson PB: Very low frequency oscillations in arterial blood pressure after autonomic blockade in conscious dogs. *Am J Physiol* 272: R2034, 1997
32. Hohnloser SH, Klingenhoben T, van de Loo A, Hablawetz E, Just H, Schwartz PJ: Reflex versus tonic vagal activity as a prognostic parameter in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Circulation* 89: 1068, 1994
33. Eckberg DL: Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* 96: 3224, 1997
34. Swenne CA, Bootsma M: Sympathovagal balance and graded orthostatic tilt. *Circulation* 91: 2292, 1995
35. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A: Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 90: 1826, 1994
36. Ito CS, Scher AM: Hypertension following denervation of aortic baroreceptors in unanesthetized dogs. *Circ Res* 45: 26, 1979
37. Ito CS, Scher AM: Regulation of arterial blood pressure by aortic baroreceptors in the unanesthetized dog. *Circ Res* 42: 230, 1978
38. Ito CS, Scher AM: Reflexes from the aortic baroreceptor fibers in the cervical vagus of the cat and the dog. *Circ Res* 40: 51, 1974
39. Cowley AW, Jr., Monos E, Guyton AC: Interaction of vasopressin and the baroreceptor reflex system in the regulation of arterial blood pressure in the dog. *Circ Res* 34: 505, 1974
40. Chen HI, Bishop VS: Baroreflex open-loop gain and arterial pressure compensation in hemorrhagic hypotension. *Am J Physiol* 245: H54, 1983
41. Ludbrook J, Graham WF: The role of cardiac receptor and arterial baroreceptor reflexes in control of the circulation during acute change of blood volume in the conscious rabbit. *Circ Res* 54: 424, 1984
42. Bishop VS, Shade RE, Haywood JR, Hamm C: Sinoaortic denervation in the nonhuman primate. *Am J Physiol* 252: R294, 1987
43. Persson PB, Ehmke H, Kirchheim HR: Blood pressure control in arterial- and cardiopulmonary receptor denervated dogs. *Acta Physiol Scand* 142: 221, 1991
44. Persson PB, Ehmke H, Kohler WW, Kirchheim HR: Identification of major slow blood pressure oscillations in conscious dogs. *Am J Physiol* 259: H1050, 1990
45. Persson PB, Ehmke H, Kirchheim HR, Seller H: Effect of sino-aortic denervation in comparison to cardiopulmonary deafferentiation on long-term blood pressure in conscious dogs. *Pflügers Arch* 411: 160, 1988
46. Letienne R, Barres C, Cerutti C, Julien C: Short-term haemodynamic variability in the conscious areflexic rat. *J Physiol Lond* 506: 263, 1998
47. Seagard JL, Hopp FA, Bosnjak ZJ, Elegbe EO, Kampine JP: Extent and mechanism of halothane sensitization of the carotid sinus baroreceptors. *Anesthesiology* 58: 432, 1983
48. Suzuki S, Ando S, Imaizumi T, Takeshita A: Effects of anesthesia on sympathetic nerve rhythm: power spectral analysis. *J Auton Nerv Syst* 43: 51, 1993
49. Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J: Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 258: 1898, 1992
50. Umans JG, Levi R: Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure. *Annu Rev Physiol* 57: 771, 1995
51. Ignarro LJ: Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *FASEB J* 3: 31, 1989

52. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS: Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res* 61: 866, 1987
53. Alheid U, Frolich JC, Forstermann U: Endothelium-derived relaxing factor from cultured human endothelial cells inhibits aggregation of human platelets. *Thromb Res* 47: 561, 1987
54. Moncada S, Higgs A: The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 329: 2002, 1993
55. Kiger L, Poyart C, Marden MC: Oxygen and CO binding to triply NO and asymmetric NO/CO hemoglobin hybrids. *Biophys J* 65: 1050, 1993
56. Sampath V, Zhao XJ, Caughey WS: Characterization of interactions of nitric oxide with human hemoglobin A by infrared spectroscopy. *Biochem Biophys Res Commun* 198: 281, 1994
57. Martin W, Villani GM, Jothianandan D, Furchgott RF: Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 232: 708, 1985
58. Rees DD, Palmer RMJ, Moncada S: Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86: 3375, 1989
59. Wang YX, Gavras I, Wierzbicka T, Lammek B, Gavras H: Inhibition of nitric oxide, bradykinin, and prostaglandins in normal rats. *Hypertension* 19: II255, 1992
60. Persson PB, Baumann JE, Ehmke H, Nafz B, Wittmann U, Kirchheim HR: Phasic and 24-h blood pressure control by endothelium-derived relaxing factor in conscious dogs. *Am J Physiol* 262: H1395, 1992
61. Hu L, Manning RD, Jr., Brands MW: Long-term cardiovascular role of nitric oxide in conscious rats. *Hypertension* 23: 185, 1994
62. Manning RD, Jr., Hu L, Mizelle HL, Montani JP, Norton MW: Cardiovascular responses to long-term blockade of nitric oxide synthesis. *Hypertension* 22: 40, 1993
63. Pollock DM, Polakowski JS, Divish BJ, Opgenorth TJ: Angiotensin blockade reverses hypertension during long-term nitric oxide synthase inhibition. *Hypertension* 21: 660, 1993
64. Vallance P, Collier J, Moncada S: Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 28.10.89: 997, 1989
65. Kelm M, Schrader J: Control of coronary vascular tone by nitric oxide. *Circ Res* 66: 1561, 1990
66. Sonntag M, Deussen A, Schrader J: Role of nitric oxide in local blood flow control in the anaesthetized dog. *Pflügers Arch* 420: 194, 1992
67. Fernandez N, Garcia JL, Garcia Villalon AL, Monge L, Gomez B, Dieguez G: Cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity after inhibition of nitric oxide synthesis in conscious goats. *Br J Pharmacol* 110: 428, 1993
68. Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH: A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide. *Ann Neurol* 32: 297, 1992
69. Bult H, Boeckxstaens GE, Pelckmans PA, Jordaens FH, Van-Maercke YM, Herman AG: Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitter. *Nature* 345: 346, 1990
70. Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH: Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature* 347: 768, 1990
71. Sneddon P, Graham A: Role of nitric oxide in the autonomic innervation of smooth muscle. *J Auton Pharmacol* 12: 445, 1992
72. Snyder SH: Nitric oxide: first in a new class of neurotransmitters. *Science* 257: 494, 1992
73. Janssens SP, Shimouchi A, Quertermous T, Bloch DB, Bloch KD: Cloning and expression of a cDNA encoding human endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 267: 14519, 1992
74. Michel T, Lamas S: Molecular cloning of constitutive endothelial nitric oxide synthase: evidence for a family of related genes. *J Cardiovasc Pharmacol* 20, Suppl12: S45, 1992
75. Nichols K, Krantis A, Staines W: Histochemical localization of nitric oxide-synthesizing neurons and vascular sites in the guinea-pig intestine. *Neuroscience* 51: 791, 1992
76. Verge VM, Xu Z, Xu XJ, Wiesenfeld Hallin Z, Hokfelt T: Marked increase in nitric oxide synthase mRNA in rat dorsal root ganglia after peripheral axotomy: in situ hybridization and functional studies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 11617, 1992
77. Forstermann U, Schmidt HH, Pollock JS, Sheng H, Mitchell JA, Warner TD, Nakane M, Murad F: Isoforms of nitric oxide synthase. Characterization and purification from different cell types. *Biochem Pharmacol* 42: 1849, 1991

78. Forstermann U, Gorsky LD, Pollock JS, Schmidt HH, Heller M, Murad F: Regional distribution of EDRF/NO-synthesizing enzyme(s) in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* 168: 727, 1990
79. Harada S, Tokunaga S, Momohara M, Masaki H, Tagawa T, Imaizumi T, Takeshita A: Inhibition of nitric oxide formation in the nucleus tractus solitarius increases renal sympathetic nerve activity in rabbits. *Circ Res* 72: 511, 1993
80. Guyton AC: Blood pressure control--special role of the kidneys and body fluids. *Science* 252: 1813, 1991
81. Blaustein MP: How salt causes hypertension: the natriuretic hormone-Na/Ca exchange--hypertension hypothesis. *Klin Wochenschr* 63, Suppl3: 82, 1985
82. Guyton AC, Coleman TG, Bower JD, Granger HJ: Circulatory control in hypertension. *Circ Res* 27: Suppl, 1970
83. Guyton AC, Granger HJ, Coleman TG: Autoregulation of the total systemic circulation and its relation to control of cardiac output and arterial pressure. *Circ Res* 28: Suppl, 1971
84. Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ: Circulation: overall regulation. *Annu Rev Physiol* 34: 13, 1972
85. Frank O: Zur Dynamik des Herzmuskels. *Z Biol* 32: 370, 1895
86. Starling EH: The Lineacre Lecture on the law of the heart, London, Longmans, Green, 1918
87. Guyton AC: Long - term arterial blood pressure control: analysis from animal experiments and computer and graphic models. *Am J Physiol* 259: R865, 1990
88. Hall JE, Mizelle HL, Hildebrandt DA, Brands MW: Abnormal pressure natriuresis. A cause or a consequence of hypertension? *Hypertension* 15: 547, 1990
89. Hall JE, Granger JP, Hester RL, Montani JP: Mechanisms of sodium balance in hypertension: role of pressure natriuresis. *J Hypertens Suppl* 4: S57, 1986
90. Guyton AC, Cowley AW, Jr., Young DB, Coleman TG, Hall JE, DeClue JW: Integration and control of circulatory function. *Int Rev Physiol* 9: 341, 1976
91. Cowley AW, Jr., Roman RJ, Fenoy FJ, Mattson DL: Effect of renal medullary circulation on arterial pressure. *J Hypertens Suppl* 10: S187, 1992
92. Cowley AW, Jr., Mattson DL, Lu S, Roman RJ: The renal medulla and hypertension. *Hypertension* 25: 663, 1995
93. Seeliger E, Boemke W, Corea M, Encke T, Reinhardt HW: Mechanisms compensating Na and water retention induced by long-term reduction of renal perfusion pressure. *Am J Physiol* 273: R646, 1997
94. Reinhardt HW, Corea M, Boemke W, Pettker R, Rothermund L, Scholz A, Schwietzer G, Persson PB: Resetting of 24-h sodium and water balance during 4 days of servo-controlled reduction of renal perfusion pressure. *Am J Physiol* 266: H650, 1994
95. Reinhardt HW, Seeliger E: Toward an integrative concept of control of total body sodium. *NIPS* 15: 319, 2000
96. Palm U, Boemke W, Reinhardt HW: Rhythmicity of urinary sodium excretion, mean arterial blood pressure, and heart rate in conscious dogs. *Am J Physiol* 262: H149, 1992
97. Boemke W, Palm U, Mohnhaupt R, Corea M, Seeliger E, Reinhardt HW: Influence of captopril on 24-hour balances and the diurnal patterns of urinary output, blood pressure, aldosterone and atrial natriuretic peptide in conscious dogs. *Ren Physiol Biochem* 18: 35, 1995
98. Corea M, Seeliger E, Boemke W, Reinhardt HW: Diurnal pattern of sodium excretion in dogs with and without chronically reduced renal perfusion pressure. *Kidney Blood Press Res* 19: 16, 1996
99. Ludwig C: Beiträge zur Lehre vom Mechanismus der Harnsecretion. *Habilitationsschrift*, Marburg, 1843
100. Goll F: Über den Einfluss des Blutdrucks auf die Harnabsonderung. *Z Rationelle Med* N 86: 78, 1854
101. Hamlyn JM, Ringel R, Schaeffer J, Levinson PD, Hamilton BP, Kowarski AA, Blaustein MP: A circulating inhibitor of Na⁺ - K⁺-ATPase associated with essential hypertension. *Nature* 300: 650, 1982
102. Blaustein MP, Hamlyn JM: Sodium transport inhibition, cell calcium, and hypertension. The natriuretic hormone/Na⁺-Ca²⁺ exchange/hypertension hypothesis. *Am J Med* 77: 45, 1984
103. Blaustein MP, Ashida T, Goldman WF, Wier WG, Hamlyn JM: Sodium/calcium exchange in vascular smooth muscle: a link between sodium metabolism and hypertension. *Ann N Y Acad Sci* 488: 199, 1986
104. Blaustein MP: Physiological effects of endogenous ouabain: control of intracellular Ca²⁺ stores and cell responsiveness. *Am J Physiol* 264: C1367, 1993
105. Hamlyn JM, Blaustein MP: Sodium chloride, extracellular fluid volume, and blood pressure regulation. *Am J Physiol* 251: F563, 1986
106. Blaustein MP, Hamlyn JM: Pathogenesis of essential hypertension. A link between dietary salt and high blood pressure. *Hypertension* 18: III184, 1991

107. Blaustein MP: Endogenous ouabain: role in the pathogenesis of hypertension. *Kidney Int* 49: 1748, 1996
108. Dahl LK: Salt and hypertension. *Am J clin Nutr* 25: 231, 1972
109. Fornage M, Amos CI, Kardina S, Sing CF, Turner ST, Boerwinkle E: Variation in the region of the angiotensin-converting enzyme gene influences interindividual differences in blood pressure levels in young white males. *Circulation* 97: 1773, 1998
110. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, Ordovas JM, Schaefer EJ, Myers RH, Levy D: Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation* 97: 1766, 1998
111. Starling EH: On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol Lond* 312, 1896
112. Wirz H, Hargitay B, Kuhn W: Localisation des Konzentrationsprozesses in der Niere durch direkte Kryoskopie. *Helv Physiol Pharmacol Acta* 9: 196, 1951
113. Abildgaard U, Amtorp O, Agerskov K, Sjøtoft E, Christensen NJ, Henriksen O: Renal vascular adjustments to partial renal venous obstruction in dog kidney. *Circ Res* 61: 194, 1987
114. Tateishi J, Hosomi H, Mitani Y, Iwasaki T: The range of renal blood flow for renal autoregulatory adjustments in resistance. *Biomed Biochim Acta* 48: 277, 1989
115. Semple SJC, De Wardener HE: Effect of increased renal venous pressure on circulatory 'autoregulation' of isolated dog kidneys. *Circ Res* 7: 643, 1959
116. Johnson PC: Reviews of previous studies and current theories of autoregulation. *Circ Res* 14-15 (Suppl. I): 12, 1964
117. Holstein Rathlou NH, Wagner AJ, Marsh DJ: Tubuloglomerular feedback dynamics and renal blood flow autoregulation in rats. *Am J Physiol* 260: F53, 1991
118. Koopman MG, Koomen GC, Krediet RT, de-Moor EA, Hoek FJ, Arisz L: Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. *Clin Sci* 77: 105, 1989
119. Yip KP, Holstein Rathlou NH, Marsh DJ: Chaos in blood flow control in genetic and renovascular hypertensive rats. *Am J Physiol* 261: F400, 1991
120. Holstein Rathlou NH, Marsh DJ: Renal blood flow regulation and arterial pressure fluctuations: a case study in nonlinear dynamics. *Physiol Rev* 74: 637, 1994
121. Pollock DM, Arendshorst WJ: Tubuloglomerular feedback and blood flow autoregulation during DA1-induced renal vasodilation. *Am J Physiol* 258: F627, 1990
122. Cowley AW, Roman RJ, Fenoy FJ, Mattson DL: Effect of renal medullary circulation on arterial pressure. *J Hypertens Suppl* 10: S187, 1992
123. Cowley AW, Jr. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 72: 231, 1992
124. Pappenheimer JR: Hematocrit ratio of blood within mammalian kidney and its significance for renal hemodynamics. *Am J Physiol* 185: 377, 1956
125. Ulfendahl HR: Hematocrit and hemoglobin concentration in venous blood drained from the outer cortex of cat kidney. *Acta Physiol Scand* 56: 61, 1962
126. Thureau K: Renal hemodynamics. *Am J Med* 36: 698, 1964
127. Deetjen PH, Kramer H: Die Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauchs der Niere von der Natriumrückresorption. *Pflügers Arch* 293: 636, 1961
128. Kramer K, Thureau K, Deetjen P: Hämodynamik des Nierenmarks: Capilläre Passagezeit, Blutvolumen, Durchblutung, Gewebshämatokrit und Sauerstoffverbrauch des Nierenmarks in situ. *Pflügers Arch ges Physiol* 270: 251, 1960
129. Goormaghtigh N: Facts in favour of an endocrine function of the renal arterioles. *J Path Bact* 57: 392, 1945
130. Barajas L: Anatomy of the juxtaglomerular apparatus. *Am J Physiol* 237: F333, 1979
131. Taugner R, Bührle CP, Hackenthal E, Mannek E, Nobiling R: Morphology of the juxtaglomerular apparatus and secretory mechanisms. *Contrib Nephrol* 43: 76, 1984
132. Zimmermann KW: Über den Bau des Glomerulus der Säugetiere. *Zeitschr mikr anat Forschung* 32: 177, 1933
133. Goormaghtigh N: The heterogeneous structure of the arteriolar media. *J Physiol* 90: 63P, 1937
134. Peter. : Ueber die Nierenkanälchen des Menschen und einiger Säugetiere. In: *Anatomischer Anzeiger, Centralblatt für die gesamte wissenschaftliche Anatomie*, von Bardeleben K, , Jena, Gustav Fischer, 1907, p. 114
135. Goormaghtigh N: Les segments neuro-myoarteriels juxta-glomérulaires du rein. *Arch de Biol* 43: 575, 1932

- 136.Schnermann J, Briggs J, Kriz W, Moore LC, Wright FS. : Control of glomerular vascular resistance by the tubuloglomerular feedback mechanism. In: Renal physiology, recent advances. Leaf A, Giebisch G, Bolis L, Gorini S, , New York, Raven Press, 1980, p. 165
- 137.Ichikawa I: Direct analysis of the effector mechanism of the tubuloglomerular feedback system. *Am J Physiol* 243: F447, 1982
- 138.Briggs JP, Schnermann J: The tubuloglomerular feedback mechanism: functional and biochemical aspects. *Annu Rev Physiol* 49: 251, 1987
- 139.Braam B, Mitchell KD, Koomans HA, Navar LG: Relevance of the tubuloglomerular feedback mechanism in pathophysiology [editorial]. *J Am Soc Nephrol* 4: 1257, 1993
- 140.Persson AE, Salomonsson M, Westerlund P, Greger R, Schlatter E, Gonzalez E: Macula densa cell function. *Kidney Int, Suppl*32: S39, 1991
- 141.Layton HE, Pitman EB, Moore LC: Instantaneous and steady-state gains in the tubuloglomerular feedback system. *Am J Physiol* 268: F163, 1995
- 142.Oien AH, Aukland K: A multinephron model of renal blood flow autoregulation by tubuloglomerular feedback and myogenic response. *Acta Physiol Scand* 143: 71, 1991
- 143.Rich A, Moore LC: Transport-coupling hypothesis of tubuloglomerular feedback signal transmission. *Am J Physiol* 257: F882, 1989
- 144.Hohling HJ, Kriz W, Schnermann J, Rosenstiel AP: [Microprobe measurement of electrolytes in kidney sections: methodology of the microprobe]. *Verh Anat Ges* 65: 209, 1971
- 145.Persson AE, Gushwa LC, Blantz RC: Feedback pressure-flow responses in normal and angiotensin-prostaglandin-blocked rats. *Am J Physiol* 247: F925, 1984
- 146.Navar LG, Carmines PK, Huang W-C, Mitchell KD: The tubular effects of angiotensin II. *Kidney Int* 31: S 81, 1987
- 147.Huang W-C, Bell PD, Harvey D, Mitchell KD, Navar LG: Angiotensin influences on tubular feedback mechanism in hypertensive rats. *Kidney Int* 34: 631, 1988
- 148.Basar E, Weiss C: Analyse des Frequenzganges druckinduzierter Änderungen des Stromwiderstandes isolierter Rattennieren. *Pflügers Arch* 304: 121, 1968
- 149.Harder DR, Gilbert R, Lombard JH: Vascular muscle cell depolarization and activation in renal arteries on elevation of transmural pressure. *Am J Physiol* 253: F778, 1987
- 150.Rubanyi GM, Freay AD, Kauser K, Johns A, Harder DR: Mechanoreception by the endothelium: mediators and mechanisms of pressure- and flow-induced vascular responses. *Blood Vessels* 27: 246, 1990
- 151.Holstein Rathlou NH, Marsh DJ: Oscillations of tubular pressure, flow, and distal chloride concentration in rats. *Am J Physiol* 256: F1007, 1989
- 152.Holstein Rathlou NH, Marsh DJ: A dynamic model of the tubuloglomerular feedback mechanism. *Am J Physiol* 258: F1448, 1990
- 153.Yip KP, Holstein Rathlou NH, Marsh DJ: Dynamics of TGF-initiated nephron-nephron interactions in normotensive rats and SHR. *Am J Physiol* 262: F980, 1992
- 154.Schnermann J, Persson AE, Agerup B: Tubuloglomerular feedback. Nonlinear relation between glomerular hydrostatic pressure and loop of henle perfusion rate. *J Clin Invest* 52: 862, 1973
- 155.Casellas D, Moore LC: Autoregulation and tubuloglomerular feedback in juxtamedullary glomerular arterioles. *Am J Physiol* 258: F660, 1990
- 156.Ito S, Carretero OA: An in vitro approach to the study of macula densa-mediated glomerular hemodynamics. *Kidney Int* 38: 1206, 1990
- 157.Wright FS, Schnermann J: Interference with feedback control of glomerular filtration by furosemide, triflocin, and cyanide. *J Clin Invest* 53: 1695, 1974
- 158.Thurau K, Schnermann J, Nagel W, Horster M, Wahl M: Composition of tubular fluid in the macula densa segment as a factor regulating the function of the juxtaglomerular apparatus. *Circ Res* 21: 79, 1967
- 159.Briggs JP, Schnermann J, Wright FS: Failure of tubule fluid osmolarity to affect feedback regulation of glomerular filtration. *Am J Physiol* 239: F427, 1980
- 160.Schnermann J, Ploth DW, Hermle M: Activation of tubulo-glomerular feedback by chloride transport. *Pflügers Arch* 362: 229, 1976
- 161.Lapointe JY, Laamarti A, Hurst AM, Fowler BC, Bell PD: Activation of Na:2Cl:K cotransport by luminal chloride in macula densa cells. *Kidney Int* 47: 752, 1995
- 162.Schlatter E, Salomonsson M, Persson AE, Greger R: Macula densa cells sense luminal NaCl concentration via furosemide sensitive Na⁺2Cl-K⁺ cotransport. *Pflügers Arch* 414: 286, 1989

- 163.Lorenz JN, Weihprecht H, Schnermann J, Skott O, Briggs JP: Renin release from isolated juxtaglomerular apparatus depends on macula densa chloride transport. *Am J Physiol* 260: F486, 1991
- 164.Navar LG, Bell PD, Ploth DW: Role of feedback mechanism in renal autoregulation and sensing step in feedback pathway. *Fed Proc* 40: 93, 1981
- 165.Bell PD, McLean CB, Navar LG: Dissociation of tubuloglomerular feedback responses from distal tubular chloride concentration in the rat. *Am J Physiol* 240: F111, 1981
- 166.Bell PD, Navar LG: Relationship between tubulo-glomerular feedback responses and perfusate hypotonicity. *Kidney Int* 22: 234, 1982
- 167.Rosivall L, Taugner R: The morphological basis of fluid balance in the interstitium of the juxtaglomerular apparatus. *Cell Tissue Res* 243: 525, 1986
- 168.Gonzalez E, Salomonsson M, Muller Suur C, Persson AE: Measurements of macula densa cell volume changes in isolated and perfused rabbit cortical thick ascending limb. II. Apical and basolateral cell osmotic water permeabilities. *Acta Physiol Scand* 133: 159, 1988
- 169.Knox FG, Cuche J, Ott CE, Diaz Buxo JA, Marchand G: Regulation of glomerular filtration and proximal tubule reabsorption. *Circ Res* 36: 107, 1975
- 170.Navar LG, Inscho EW, Majid SA, Imig JD, Harrison Bernard LM, Mitchell KD: Paracrine regulation of the renal microcirculation. *Physiol Rev* 76: 425, 1996
- 171.Bell PD, Franco M, Navar LG: Calcium as a mediator of tubuloglomerular feedback. *Annu Rev Physiol* 49: 275, 1987
- 172.Salomonsson M, Gonzalez E, Westerlund P, Persson AE: Intracellular cytosolic free calcium concentration in the macula densa and in ascending limb cells at different luminal concentrations of sodium chloride and with added furosemide. *Acta Physiol Scand* 142: 283, 1991
- 173.Lapointe JY, Bell PD, Cardinal J: Direct evidence for apical $\text{Na}^+2\text{Cl}^-:\text{K}^+$ cotransport in macula densa cells. *Am J Physiol* 258: F1466, 1990
- 174.McCoy DE, Bhattacharya S, Olson BA, Levier DG, Arend LJ, Spielman WS: The renal adenosine system: structure, function, and regulation. *Semin Nephrol* 13: 31, 1993
- 175.Osswald H, Hermes HH, Nabakowski G: Role of adenosine in signal transmission of tubuloglomerular feedback. *Kidney Int, Suppl*12: S136, 1982
- 176.Ishii R, Shinozuka K, Kunitomo M, Hashimoto T, Takeuchi K: Regional differences of endogenous ATP release in rabbit arteries. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 113: 387, 1996
- 177.Schwartz DD, Malik KU: Renal periarterial nerve stimulation-induced vasoconstriction at low frequencies is primarily due to release of a purinergic transmitter in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 250: 764, 1989
- 178.Kreisberg MS, Silldorff EP, Pallone TL: Localization of adenosine-receptor subtype mRNA in rat outer medullary descending vasa recta by RT-PCR. *Am J Physiol* 272: H1231, 1997
- 179.Mittal RA, Tan CH, Khoo HE: Evidence for A1 and A2B adenosine receptors in baby hamster kidney (BHK) cells. *Biofactors* 10: 25, 1999
- 180.Inscho EW, Cook AK, Mui V, Miller J: Direct assessment of renal microvascular responses to P2-purinoceptor agonists. *Am J Physiol* 274: F718, 1998
- 181.Woodcock EA, Leung E, Johnston CI: Adenosine receptors in papilla of human kidneys. *Clin Sci* 70: 353, 1986
- 182.Weaver DR, Reppert SM: Adenosine receptor gene expression in rat kidney. *Am J Physiol* 263: F991, 1992
- 183.Hansen MA, Dutton JL, Balcar VJ, Barden JA, Bennett MR: P2X (purinergic) receptor distributions in rat blood vessels. *J Auton Nerv Syst* 75: 147, 1999
- 184.Linden J, Taylor HE, Robeva AS, Tucker AL, Stehle JH, Rivkees SA, Fink JS, Reppert SM: Molecular cloning and functional expression of a sheep A3 adenosine receptor with widespread tissue distribution. *Mol Pharmacol* 44: 524, 1993
- 185.Majid DS, Inscho EW, Navar LG: P2 purinoceptor saturation by adenosine triphosphate impairs renal autoregulation in dogs. *J Am Soc Nephrol* 10: 492, 1999
- 186.Premen AJ, Hall JE, Mizelle HL, Cornell JE: Maintenance of renal autoregulation during infusion of aminophylline or adenosine. *Am J Physiol* 248: F366, 1985
- 187.Schnermann J: Effect of adenosine analogues on tubuloglomerular feedback responses. *Am J Physiol* 255: F33, 1988
- 188.Weihprecht H, Lorenz JN, Briggs JP, Schnermann J: Vasomotor effects of purinergic agonists in isolated rabbit afferent arterioles. *Am J Physiol* 263: F1026, 1992

189. Spielman WS, Arend LJ: Adenosine receptors and signaling in the kidney. *Hypertension* 17: 117, 1991
190. Osswald H: Renal effects of adenosine and their inhibition by theophylline in dogs. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 288: 79, 1975
191. Weihprecht H, Lorenz JN, Schnermann J, Skott O, Briggs JP: Effect of adenosine 1-receptor blockade on renin release from rabbit isolated perfused juxtaglomerular apparatus. *J Clin Invest* 85: 1622, 1990
192. Berthold H, Just A, Kirchheim HR, Osswald H, Ehmke H: Renal haemodynamic responses to exogenous and endogenous adenosine in conscious dogs. *J Physiol Lond* 510: 321, 1998
193. Zou AP, Nithipatikom K, Li PL, Cowley AW, Jr. Role of renal medullary adenosine in the control of blood flow and sodium excretion. *Am J Physiol* 276: R790, 1999
194. Franco M, Bell PD, Navar LG: Effect of adenosine A1 analogue on tubuloglomerular feedback mechanism. *Am J Physiol* 257: F231, 1989
195. Mitchell KD, Navar LG: Modulation of tubuloglomerular feedback responsiveness by extracellular ATP. *Am J Physiol* 264: F458, 1993
196. Schnermann J, Weihprecht H, Lorenz JN, Briggs JP: The afferent arteriole--the target for macula densa-generated signals. *Kidney Int, Suppl* 32: S74, 1991
197. Weihprecht H, Lorenz JN, Briggs JP, Schnermann J: Synergistic effects of angiotensin and adenosine in the renal microvasculature. *Am J Physiol* 266: F227, 1994
198. Traynor T, Yang T, Huang YG, Arend L, Oliverio MI, Coffman T, Briggs JP, Schnermann J: Inhibition of adenosine-1 receptor-mediated preglomerular vasoconstriction in AT1A receptor-deficient mice. *Am J Physiol* 275: F922, 1998
199. Harder DR, Campbell WB, Roman RJ: Role of cytochrome P-450 enzymes and metabolites of arachidonic acid in the control of vascular tone. *J Vasc Res* 32: 79, 1995
200. Imig JD, Pham BT, LeBlanc EA, Reddy KM, Falck JR, Inscho EW: Cytochrome P450 and cyclooxygenase metabolites contribute to the endothelin-1 afferent arteriolar vasoconstrictor and calcium responses. *Hypertension* 35: 307, 2000
201. Inscho EW, Carmines PK, Navar LG: Prostaglandin influences on afferent arteriolar responses to vasoconstrictor agonists. *Am J Physiol* 259: F157, 1990
202. Schnermann J, Weber PC: Reversal of indomethacin-induced inhibition of tubuloglomerular feedback by prostaglandin infusion. *Prostaglandins* 24: 351, 1982
203. Schnermann J, Schubert G, Hermle M, Herbst R, Stowe NT, Yarimizu S, Weber PC: The effect of inhibition of prostaglandin synthesis on tubuloglomerular feedback in the rat kidney. *Pflügers Arch* 379: 269, 1979
204. Franco M, Bell PD, Navar LG: Evaluation of prostaglandins as mediators of tubuloglomerular feedback. *Am J Physiol* 254: F642, 1988
205. Ehmke H, Persson PB, Hackenthal E, Schweer H, Seyberth HW, Kirchheim HR: Is arterial pressure a determinant of renal prostaglandin release? *Am J Physiol* 264: R402, 1993
206. Simonson MS: Endothelins: Multifunctional renal peptides. *Physiol Rev* 73: 375, 1993
207. Schnermann J: Juxtaglomerular cell complex in the regulation of renal salt excretion. *Am J Physiol* 274: R263, 1998
208. Bayliss WM: On the local reaction of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol Lond* 28: 220, 1902
209. Davis MJ, Hill MA: Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. *Physiol Rev* 79: 387, 1999
210. Williams B: Mechanical influences on vascular smooth muscle cell function. *J Hypertens* 16: 1921, 1998
211. Papadaki M, Eskin SG: Effects of fluid shear stress on gene regulation of vascular cells. *Biotechnol Prog* 13: 209, 1997
212. Carmines PK, Navar LG: Disparate effects of Ca channel blockade on afferent and efferent arteriolar responses to ANG II. *Am J Physiol* 256: F1015, 1989
213. Fleming JT, Parekh N, Steinhausen M: Calcium antagonists preferentially dilate preglomerular vessels of hydronephrotic kidney. *Am J Physiol* 253: F1157, 1987
214. Steinhausen M, Fleming JT, Holz FG, Parekh N: Nitrendipine and the pressure-dependent vasodilation of vessels in the hydronephrotic kidney. *J Cardiovasc Pharmacol* 9, Suppl1: S39, 1987
215. Loutzenhiser R, Epstein M: Effects of calcium antagonists on renal hemodynamics. *Am J Physiol* 249: F619, 1985

- 216.Heller J, Horacek V: The effect of two different calcium antagonists on the glomerular haemodynamics in the dog. *Pflügers Arch* 415: 751, 1990
- 217.Johnson PC. : The myogenic response. In: *Handbook of Physiology. Part II, Vol. 2: Vascular smooth muscle*, Bohr DF, Somloy AP, Sparks HVJ, Bethesda, American Physiological Society, 1980, p. 409
- 218.Swann HG, Hink BW, Koester H, Moore V, Prine JM: The intrarenal venous pressure. *Science* 115: 64, 1952
- 219.Wunderlich P, Persson E, Schnermann J, Ulfendahl H, Wolgast M: Hydrostatic pressure in the subcapsular interstitial space of rat and dog kidneys. *Pflügers Arch* 328: 307, 1971
- 220.Boknam L, Ericson AC, Aberg B, Ulfendahl HR: Flow resistance of the interlobular artery in the rat kidney. *Acta Physiol Scand* 111: 159, 1981
- 221.Oien AH, Aukland K: A mathematical analysis of the myogenic hypothesis with special reference to autoregulation of renal blood flow. *Circ Res* 52: 241, 1983
- 222.Clausen G, Oien AH, Aukland K: Myogenic vasoconstriction in the rat kidney elicited by reducing perirenal pressure. *Acta Physiol Scand* 144: 277, 1992
- 223.Yip KP, Holstein Rathlou NH: Chaos and non-linear phenomena in renal vascular control. *Cardiovasc Res* 31: 359, 1996
- 224.Marsh DJ, Yip K, Källskog Ö, Holstein Rathlou NH: Oscillations and more complex dynamics in tubuloglomerular feedback. *Kidney Int* 39: S94, 1991
- 225.Wittmann U, Nafz B, Ehmke H, Kirchheim HR, Persson PB: Frequency domain of renal autoregulation in the conscious dog. *Am J Physiol* 269: F317, 1995
- 226.Cupples WA, Novak P, Novak V, Salevsky FC: Spontaneous blood pressure fluctuations and renal blood flow dynamics. *Am J Physiol* 270: F82, 1996
- 227.Just A, Wittmann U, Ehmke H, Kirchheim HR: Autoregulation of renal blood flow in the conscious dog and the contribution of the tubuloglomerular feedback. *J Physiol Lond* 506: 275, 1998
- 228.Daniel TO, Abrahamson D: Endothelial signal integration in vascular assembly. *Annu Rev Physiol* 62: 649, 2000
- 229.Buga GM, Gold ME, Fukuto JM, Ignarro LJ: Shear stress-induced release of nitric oxide from endothelial cells grown on beads. *Hypertension* 17: 187, 1991
- 230.Busse R, Pohl U, Luckhoff A: Mechanisms controlling the production of endothelial autacoids. *Z Kardiol* 78, Suppl6: 64, 1989
- 231.Furchgott RF, Vanhoutte PM: Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 3: 2007, 1989
- 232.Moravec S, Liepsch D: Flow investigations in a model of a three-dimensional human artery with Newtonian and non-Newtonian fluids. Part I. *Biorheology* 20: 745, 1983
- 233.Ranjan V, Xiao Z, Diamond SL: Constitutive NOS expression in cultured endothelial cells is elevated by fluid shear stress. *Am J Physiol* 269: H550, 1995
- 234.Mc Donald DA: *Blood flow in arteries*, London, Arnold, 1960
- 235.Thurau K, Schnermann J: Die Natriumkonzentration an den macula densa Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche). *Klin Wochenschr* 43: 410, 1965
- 236.McCaa CS, Richardson TQ, McCaa RE, Sulya LL, Guyton AC: Aldosterone secretion by dogs during the developmental phase of Goldblatt hypertension. *J Endocrinol* 33: 97, 1965
- 237.Vander AJ: Control of renin release. *Physiol Rev* 47: 359, 1967
- 238.Fray JC, Johnson MD, Barger AC: Renin release and pressor response to renal arterial hypotension: effect of dietary sodium. *Am J Physiol* 233: H191, 1977
- 239.Holstein Rathlou NH: Dynamic aspects of the tubuloglomerular feedback mechanism. *Dan Med Bull* 39: 134, 1992
- 240.Bosse HM, Böhm R, Resch S, Bachmann S: Parallel regulation of constitutive NO synthase and renin at JGA of rat kidney under various stimuli. *Am J Physiol* 269: F793, 1995
- 241.Friis UG, Jensen BL, Aas JK, Skott O: Direct demonstration of exocytosis and endocytosis in single mouse juxtaglomerular cells. *Circ Res* 84: 929, 1999
- 242.Finke R, Gross R, Hackenthal E, Huber J, Kirchheim HR: Threshold pressure for the pressure-dependent renin release in the autoregulating kidney of conscious dogs. *Pflügers Arch* 399: 102, 1983
- 243.Kirchheim HR, Finke R, Hackenthal E, Löwe W, Persson PB: Baroreflex sympathetic activation increases threshold pressure for the pressure-dependent renin release in conscious dogs. *Pflügers Arch* 405: 127, 1985

- 244.Ehmke H, Persson PB, Kirchheim HR: Pressure-dependent renin release: the kidney factor in long-term control of arterial blood pressure in conscious dogs. *Clin Exp Hypertens A* 9, Suppl1: 181, 1987
- 245.Seeliger E, Lohmann K, Nafz B, Persson PB, Reinhardt HW: Pressure-dependent renin release: effects of sodium intake and changes of total body sodium. *Am J Physiol* 277: R548, 1999
- 246.Ehmke H, Persson P, Kirchheim H: A physiological role for pressure-dependent renin release in long-term blood pressure control. *Pflügers Arch* 410: 450, 1987
- 247.Conway J, Boon N, Davies C, Jones JV, Sleight P: Neural and humoral mechanisms involved in blood pressure variability. *J Hypertens* 2: 203, 1984
- 248.Mancia G, Bertinieri G, Cavallazzi A, Di Rienzo M, Parati G, Pomidossi G, Ramirez AJ, Zanchetti A: Mechanisms of blood pressure variability in man. *Clin Exp Hypertens A* 7: 167, 1985
- 249.Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S: Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 84: 482, 1991
- 250.Mancia G, Grassi G, Bertinieri G, Ferrari A, Zanchetti A: Arterial baroreceptor control of blood pressure in man. *J Auton Nerv Syst* 11: 115, 1984
- 251.Cooley RL, Montano N, Cogliati C, Van de Borne P, Richenbacher W, Oren R, Somers VK: Evidence for a central origin of the low-frequency oscillation in RR-interval variability. *Circulation* 98: 556, 1998
- 252.Gross R, Kirchheim HR: Effects of bilateral carotid occlusion and auditory stimulation on renal blood flow and sympathetic nerve activity in the conscious dog. *Pflügers Arch* 383: 233, 1980
- 253.Gross R, Kirchheim HR: Hämodynamische Ursachen des Blutdruckanstiegs bei doppleseitigem Carotisverschluss am wachen Hund. *Pflügers Arch* 307: 44, 1969
- 254.Coleman TG, Granger HJ, Guyton AC: Whole-body circulatory autoregulation and hypertension. *Circ Res* 28: Suppl, 1971
- 255.Boemke W, Palm U, Corea M, Seeliger E, Reinhardt HW: Endogenous variations and sodium intake-dependent components of diurnal sodium excretion patterns in dogs. *J Physiol Lond* 476: 547, 1994
- 256.Janssen S, Schmidt J: Die Carotissinuspolyurie. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 171: 672, 1933
- 257.Nafz B, Stegemann J, Bestle MH, Richter N, Seeliger E, Schimke I, Reinhardt HW, Persson PB: Blood pressure oscillations: is there an independent antihypertensive effect? *Circulation* 103: 21, 2000
- 258.Cowley AW, Jr. Role of the renal medulla in volume and arterial pressure regulation. *Am J Physiol* 273: R1, 1997
- 259.Mattson DL, Maeda CY, Bachman TD, Cowley AW, Jr. Inducible nitric oxide synthase and blood pressure. *Hypertension* 31: 15, 1998
- 260.Pallone TL, Mattson DL: Role of nitric oxide in regulation of the renal medulla in normal and hypertensive kidneys. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11: 93, 2002
- 261.Govers R, Rabelink TJ: Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Renal Physiol* 280: F193, 2001
- 262.Mattson DL: Importance of the renal medullary circulation in the control of sodium excretion and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284: R13, 2003
- 263.Tian N, Gannon AW, Khalil RA, Manning RD, Jr. Mechanisms of salt-sensitive hypertension: role of renal medullary inducible nitric oxide synthase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284: R372, 2003
- 264.Nerem RM, Harrison DG, Taylor WR, Alexander RW: Hemodynamics and vascular endothelial biology. *J Cardiovasc Pharmacol* 21, Suppl1: S6, 1993
- 265.Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, Zanchetti A: Blood pressure variability in man: its relation to high blood pressure, age and baroreflex sensitivity. *Clin Sci* 59, Suppl6: 401s, 1980
- 266.Floras JS, Jones JV, Hassan MO, Osikowska B, Sever PS, Sleight P: Cuff and ambulatory blood pressure in subjects with essential hypertension. *Lancet* 2: 107, 1981
- 267.Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A: Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 81: 537, 1990
- 268.Mancia G, Di Rienzo M, Parati G, Grassi G: Sympathetic activity, blood pressure variability and end organ damage in hypertension. *J Hum Hypertens* 11, Suppl1: S3, 1997
- 269.Stewart MJ, Jyothinagaram S, McGinley IM, Padfield PL: Cardiovascular effects of cigarette smoking: ambulatory blood pressure and BP variability. *J Hum Hypertens* 8: 19, 1994
- 270.Takalo R, Korhonen I, Turjanmaa V, Majahalme S, Tuomisto M, Uusitalo A: Short-term variability of blood pressure and heart rate in borderline and mildly hypertensive subjects. *Hypertension* 23: 18, 1994

- 271.Zanchetti A, Mancia G: Blood pressure and organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol* 10, Suppl6: S111, 1987
- 272.Holstein Rathlou NH, He J, Wagner AJ, Marsh DJ: Patterns of blood pressure variability in normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol* 269: R1230, 1995
- 273.Ponchon P, Grichois ML, Elghozi JL: Effect of losartan on short-term variability of blood pressure of renovascular hypertensive rats: a spectral study. *J Hypertens Suppl* 11, Suppl 5: S244, 1993

Eidesstattliche Versicherung

gemäß Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung vollständig bekannt ist.

.....
Datum

.....

Unterschrift

Danksagung

Ich möchte mich bei allen ganz herzlich bedanken, die zum Gelingen der hier vorgestellten Arbeiten beigetragen haben.

Dies betrifft besonders:

- Doktorandinnen und Doktoranden,
- Technische Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter,
- Sowie Tierpflegerinnen und Tierpfleger.

Sie alle haben durch ihre Begeisterungsfähigkeit, ihre tatkräftige und umsichtige Unterstützung sowie ausgezeichnete Assistenz die Durchführung der hier vorgestellten Arbeiten erst möglich gemacht.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank:

- Prof. Dr. P. B. Persson, der meine Untersuchungen stets kritisch begleitet, diskutiert und in vielfältiger Weise unterstützt und gefördert hat.
- Prof. Dr. H. R. Kirchheim, der meine ersten Schritte in der experimentellen Physiologie immer geduldig und erklärend begleitet hat.
- Prof. Dr. A. Kurtz, der sich stets sehr hilfsbereit, interessiert und diskussionsfreudig mit meinen Projektideen und Untersuchungen auseinandergesetzt hat.
- Prof. Dr. H. W. Reinhardt, der bereit war seinen ausgesprochen reichen Erfahrungsschatz zur exakten Untersuchung chronisch instrumentierter Hunde in die Untersuchungen einzubringen.