

Aus dem Johannes-Müller-Institut für Physiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité -  
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

# **Dynamische Autoregulation der Nieren- gefäße von wachen Ratten**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité -  
Universitätsmedizin Berlin

von  
Stefan Georg Schönfeld  
aus Berlin

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H. Scholz

2. Prof. Dr. med. H. Ehmke

3. Dr. med. H.-W. Reinhardt, Universitätsprofessor i.R.

Datum der Promotion: 23.04.2004

Für meine Frau Stefanie  
sowie Saskia und Chiara

## Inhaltsverzeichnis

1. Verzeichnis wiederkehrender Abkürzungen .....	6
2. Einleitung .....	7
2.1. Das Phänomen Autoregulation .....	7
2.2. Autoregulation der Nierendurchblutung .....	8
2.3. Bestimmung des Bereichs und der Effektivität der Autoregulation .....	11
2.4. Dynamik der Autoregulation .....	14
3. Methodik .....	18
3.1. Versuchstiere .....	18
3.2. Anästhesie und Operationsverfahren zur chronischen Instrumentierung .....	18
3.3. Postoperative Maßnahmen .....	21
3.4. Messung .....	21
3.5. Protokolle .....	23
3.6. Gewinnung der Daten .....	24
3.7. Statistische Verarbeitung .....	25
4. Ergebnisse .....	31
4.1. Ergebnisse der Ausgangswerte .....	31
4.2. Ergebniskurven der absoluten Mittelwerte .....	32
4.3. Ergebniskurven der relativen Mittelwerte .....	34
4.4. Ergebnisse nach Berechnung der relativen Leitwerte .....	36
4.5. Aus den Ergebnissen errechnete Kurven .....	44
5. Diskussion .....	54
5.1. Diskussion der Methodik .....	54
5.1.1. Art der Tiere .....	54
5.1.2. Geschlecht der Tiere .....	54
5.1.3. Versuche an Ratten im Wachzustand .....	54
5.1.4. Anästhesie .....	57
5.1.5. Operation .....	57
5.1.6. Implantate und Material .....	58
5.1.7. Postoperative Maßnahmen .....	59
5.1.8. Messung .....	59
5.2. Diskussion der Ergebnisse .....	63
5.2.1. Ergebniszusammenfassung .....	63
5.2.2. Versuche zur Charakterisierung der Autoregulation .....	64

5.2.3. Versuche mit überlagerten Sinusschwingungen .....	66
5.2.4. Veränderungen der Amplituden .....	68
5.2.5. Mögliche Auswirkungen von Shearstress .....	70
5.2.6. Phasenwechsel zwischen Blutdruck und Leitwerten.....	73
5.2.7. Zusammenfassung .....	76
6. Literaturverzeichnis.....	78
7. Eidesstattliche Erklärung .....	90
8. Danksagung .....	91
9. Lebenslauf .....	92

## 1. Verzeichnis wiederkehrender Abkürzungen

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ATP	Adenosintriphosphat
AU	Averaging Units, willkürliche Einheiten
CS	Circumferential Strain
EDHF	Endothelium-derived hyperpolarizing factor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
KG	Körpergewicht
LFC	Summe aus Anzahl der Erythrozyten und deren Geschwindigkeit in der Nierenrinde durch Laser-Doppler-Fluximetrie ermittelt
LFM	Summe aus Anzahl der Erythrozyten und deren Geschwindigkeit im Nierenmark durch Laser-Doppler-Fluximetrie ermittelt
M.	Musculus
Mm.	Musculi
NO	Stickstoffoxid
PFR	Pressure-Flow-Relationship, Blutdruck-Blutfluss-Beziehung
RBF	Renaler Blutfluss
RPP	Renaler Perfusionsdruck
SEM	Relativer Fehler (Standardabweichung/ $\sqrt{n}$ )
TGF	Tubuloglomerulärer Feedback
V.	Vena
WSS	Wall Shearstress
$\varphi$	Phasenwinkel
20-HETE	20-Hydroxyeicosatetranoidsäure

## 2. Einleitung

### 2.1. Das Phänomen Autoregulation

Die Durchblutung von Organen ändert sich bei unterschiedlichen Perfusionsdrücken nur gering, anders als die physikalischen Gesetzmäßigkeiten in starren oder elastischen Gefäßen erwarten lassen. Dieses Phänomen wird, da es auch bei isolierten Organen oder Gefäßen zu beobachten ist, als Autoregulation bezeichnet. Autoregulation findet jedoch nur innerhalb bestimmter Blutdruckgrenzen statt. Liegt der Perfusionsdruck unter- oder oberhalb des so genannten Autoregulationsbereiches, versagt die Autoregulation und die Organperfusion folgt den Blutdruckwerten entsprechend den physikalischen Gesetzen elastischer Gefäße. Es muss daher angenommen werden, dass Autoregulation eine aktive Eigenschaft des Organs und / oder dessen Gefäße ist und nur innerhalb bestimmter Perfusionsdruckgrenzen funktioniert. Innerhalb dieser Grenzen kann der Fluss entweder konstant bleiben oder mit der Änderung des Blutdrucks positiv oder negativ korrespondieren. Diese unterschiedliche Eigenschaft der Gefäße kann man als Effektivität der Autoregulation bezeichnen. Ein konstanter oder sogar ein steigender Blutfluss bei fallendem Perfusionsdruck weist sicher auf Autoregulationsvorgänge hin. Hingegen wird ein fallender Blutfluss unter den selben Bedingungen erst dann als autoreguliert bezeichnet, wenn das Verhältnis der Relativwerte von Fluss und Druck kleiner als eins ist, wobei die Grenzen je nach Untersucher unterschiedlich festgelegt werden [16,104,107].

Eine Verschiebung der Grenzen und der Effektivität der Autoregulation hätte nicht nur Rückwirkungen auf die Funktion des jeweiligen Organs, sondern könnte auch eine Veränderung der physiologischen Funktionen des Gesamtorganismus bis hin zu pathophysiologischen Reaktionen zur Folge haben.

Eine Autoregulation kann unter anderem im Kreislauf des Gehirns, im koronaren Kreislauf des Herzens, im Kreislauf der Niere, der Skelettmuskeln oder im gesamten Kreislauf mehrerer Organe wie z.B. im Splanchnikusgebiet beobachtet werden [1,25,52,85,96]. Dabei bestehen Gemeinsamkeiten und Differenzen im Druckbereich und in der Effektivität. Das quantitative Gesamtergebnis der Autoregulation ist die Summe der Wirkungen der einzelnen Mechanismen. Diese Mechanismen haben hinsichtlich des Autoregulationsbereiches als auch in Bezug auf die Effektivität jeweils spezifische Eigenschaften. Der Anteil und die Wirksamkeit der beteiligten Mechanismen variiert je

nach Organ und kann durch eine Vielzahl von Hormonen und parakrin freigesetzten Substanzen modifiziert werden [12,49,76,77,101].

Die Endstrecke der Autoregulation ist die glatte Muskulatur der jeweiligen Gefäße, vorwiegend der Arteriolen. Diese Muskulatur muss sich bei steigendem Druck kontrahieren bzw. bei fallendem Druck aktiv dilatieren. Das bedeutet für den jeweiligen Gefäßwiderstand oder dessen Kehrwert, Leitwert (Conductance) genannt, eine Abweichung vom passiv druckabhängigen Verhalten. Die Änderung des Perfusionsdruckes und damit verbundene anderen Veränderungen wie Fluss oder Stoffwechsel muss also unmittelbar oder mittelbar die glatte Gefäßmuskulatur aktivieren bzw. deaktivieren. Bei einer mittelbar verursachten Reaktion müssen Strukturen vorhanden sein, die eine Druckänderung oder die daraus folgenden Reaktionen erfassen, um dann wiederum unmittelbar oder durch Vermittlung unterschiedlicher Mediatoren auf die glatte Muskulatur zu wirken. Dieser Vorgang ist zur Zeit Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.

## 2.2. Autoregulation der Nierendurchblutung

Die Autoregulation der Nierendurchblutung ist stark ausgeprägt und vielfach untersucht worden. Der wesentliche Autoregulationsort der Nierengefäße ist die afferente Arteriole, obwohl auch die efferente Arteriole für Teile der Autoregulation als verantwortlich gelten kann [86,105].

Mindestens zwei Faktoren beeinflussen den Tonus der afferenten Arteriole, zum einen die druckabhängige Dehnung der Gefäßmuskelzellen mit anschließender Vasokonstriktion (=myogenen Reaktion), zum anderen der Tubuloglomeruläre Feedback (TGF). Darüber hinaus wird, ähnlich wie in anderen Organen, ein vom Stoffwechsel der Niere abhängiger Faktor vermutet [56,75]. Die druckabhängige Dehnung der Gefäße spielt über eine Änderung des Membranpotentials der Gefäßmuskelzellen und / oder der Einwirkung von Phospholipase C eine wesentliche Rolle. Der Tubuloglomeruläre Feedback ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen [22,78,99], ihm liegt folgendes Prinzip zugrunde: Die Zellen der Macula densa, einer Struktur am Glomerulum, haben Kontakt mit dem distalen Tubulus. Hier wird die Konzentration der Solute des distalen Tubulus gemessen, unter physiologischen Bedingungen ist dies in der Regel NaCl, um hierauf eventuell aufgetretene Abweichungen der Norm durch Tonusänderung der afferenten Arteriole auszugleichen. So bewirkt ein Anstieg von Soluten am distalen Tubulus eine Vasokonstriktion der afferenten Arteriole und verringert somit den renalen

Blutfluss. Da der Ort der Signalerfassung nicht mit dem der Reaktion identisch ist, muss eine Verbindung zwischen der Macula densa und der afferenten Arteriole bestehen. Als Signalstoffe zwischen Macula densa und afferenter Arteriole werden u.a. folgende Kandidaten diskutiert und untersucht: Angiotensin II, NO, Prostaglandine und Thromboxane, Cytochrome P450 und Metabolite, sowie ATP und Adenosin [19,66,78,98,112]. Nach neueren Untersuchungen ist es jedoch sehr wahrscheinlich, dass Adenosin der Hauptmediator des TGF ist [88,106]. So konnte z.B. gezeigt werden, dass Adenosin aus den Macula densa Zellen freigesetzt wird und an den afferenten Arteriolen vaso-konstriktorisch wirkt [3].

In der überwiegenden Zahl der Untersuchungen wird die Autoregulation der Nierendurchblutung durch eine spontane oder artifizielle Variation des Perfusionsdruckes bei Erfassung des renalen lokalen oder globalen Blutflusses untersucht [15,19,42]. In der Regel wird der Blutdruck in Form von Stufen gesenkt oder seltener auch angehoben [29,55,56]. Die Höhe und Dauer der Druckstufen der Nierenarterie, des Renalen Perfusionsdruckes (RPP), sind dabei nicht standardisiert und unterscheiden sich zum Teil erheblich. Dies führt zu differenten Frequenzinhalten des Eingangssignals und damit zu unterschiedlichen Antworten der Durchblutung und der daraus abgeleiteten Kennwerte der Autoregulation, wie vorhergehende Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe gezeigt haben [31]. Obwohl bei den üblichen Untersuchungen zur Autoregulation nur die statische Komponente ausgewertet und diskutiert wird, die sich erst einige Zeit nach dem Wechsel des RPP als Plateau einstellt, werden diese Ergebnisse auch von der Stufenhöhe und Dauer des Stufenplateaus beeinflusst. Der dynamischen Anteil während und direkt nach der Druckänderung blieb bislang meist unbeachtet.

Als Ergebnis der Untersuchungen mit stufenweiser Änderung des Renalen Perfusionsdruckes werden Blutdruck-Blutfluss-Beziehungen (=Pressure-Flow-Relationship=PFR) graphisch dargestellt, wie exemplarisch in Abb. 1 aus dem Jahre 1956 gezeigt ist.

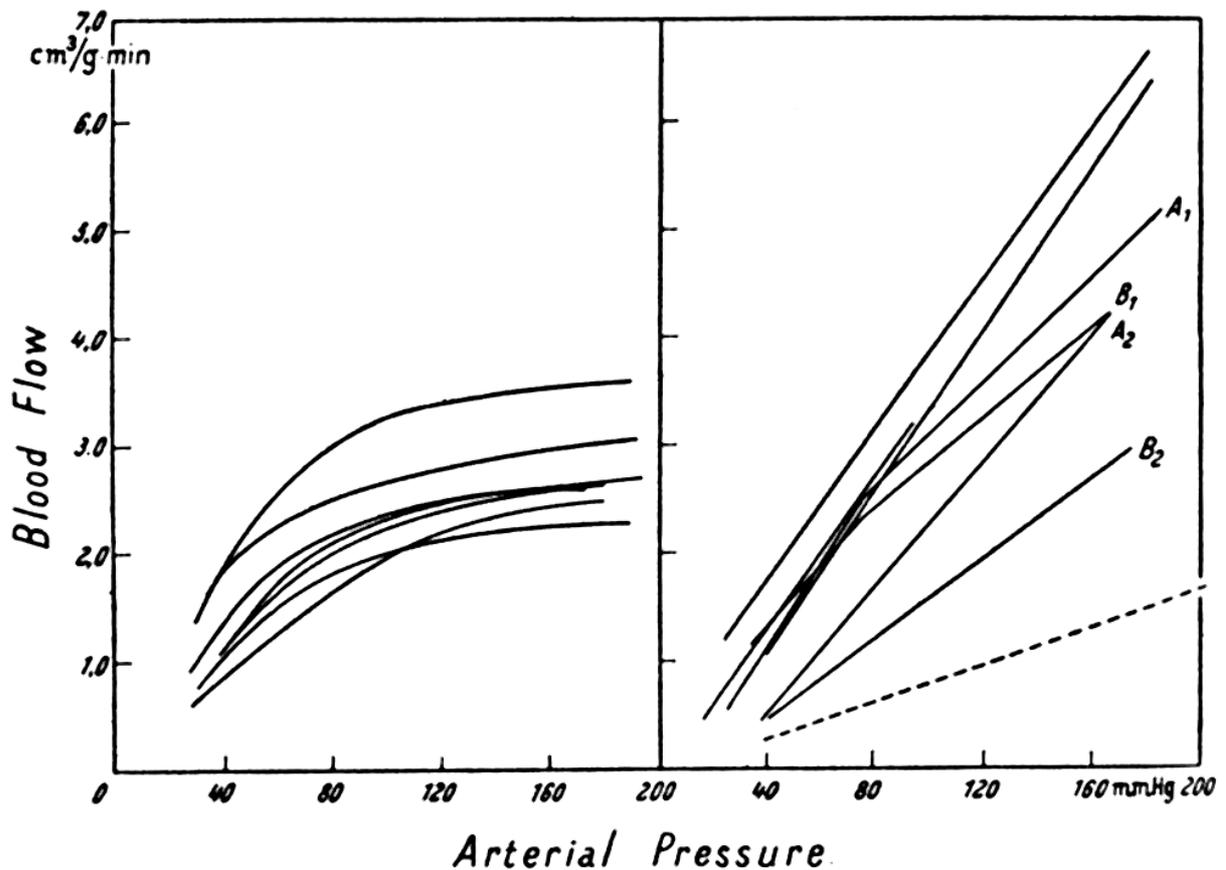


FIG. III, 1. The relation between arterial pressure and blood flow in the perfused dog kidney. LEFT: with normal blood. RIGHT: with blood containing potassium cyanide; A<sub>1</sub> A<sub>2</sub> and B<sub>1</sub> B<sub>2</sub> show pairs of curves obtained consecutively in the same pair of kidneys. The broken line shows the relation in a dead kidney. Lochner & Ochwaldt (22).

Abb. 1: Blutdruck-Blutfluss-Beziehung isoliert perfundierter Hundenieren. Links Perfusion mit Blut, rechts Perfusion mit Blut, das Cyanid enthielt [108].

Die an der isolierten Hundeniere registrierten Druck-Fluss-Beziehungen zeigen die eben beschriebenen Reaktionen. Im rechten Teil der Abbildung kommt es nach Cyanidgabe und damit einer Hemmung des Zellstoffwechsels zu einer Vasodilatation und zu einem linearen Anstieg des Blutflusses am isolierten Organ als Reaktion auf den Anstieg des renalen Perfusionsdruckes [108]. So konnte gezeigt werden, dass Autoregulation an die Aktivität von Zellen gebunden ist, wahrscheinlich sowohl des Nierenparenchyms als auch der renalen Gefäße.

Deshalb besteht die Notwendigkeit, diese aktiven Mechanismen zu charakterisieren. Bisher gab es kaum ein standardisiertes Untersuchungsverfahren, da a) die Art der untersuchten Tiere unterschiedlich war, b) die Untersuchungen an der isolierten Niere

oder im intakten Organismus durchgeführt wurden, c) Versuche sowohl an narkotisierten als auch an wachen Tiere gemacht wurden und d) stimulierende oder hemmende Substanzen verabreicht wurden. Es besteht bei verschiedenen Forschungen zur gleichen Thematik die Notwendigkeit, die gewonnenen Ergebnisse zu vergleichen, was sich aufgrund der genannten Verschiedenheit der sehr unterschiedlichen Versuchsbedingungen bislang als schwierig erwies. Die in Abb. 1 dargestellten Aussagen, die Autoregulation betreffend, sind qualitativ und subjektiv eindeutig, dies ist jedoch der Ausnahmefall.

### 2.3. Bestimmung des Bereichs und der Effektivität der Autoregulation

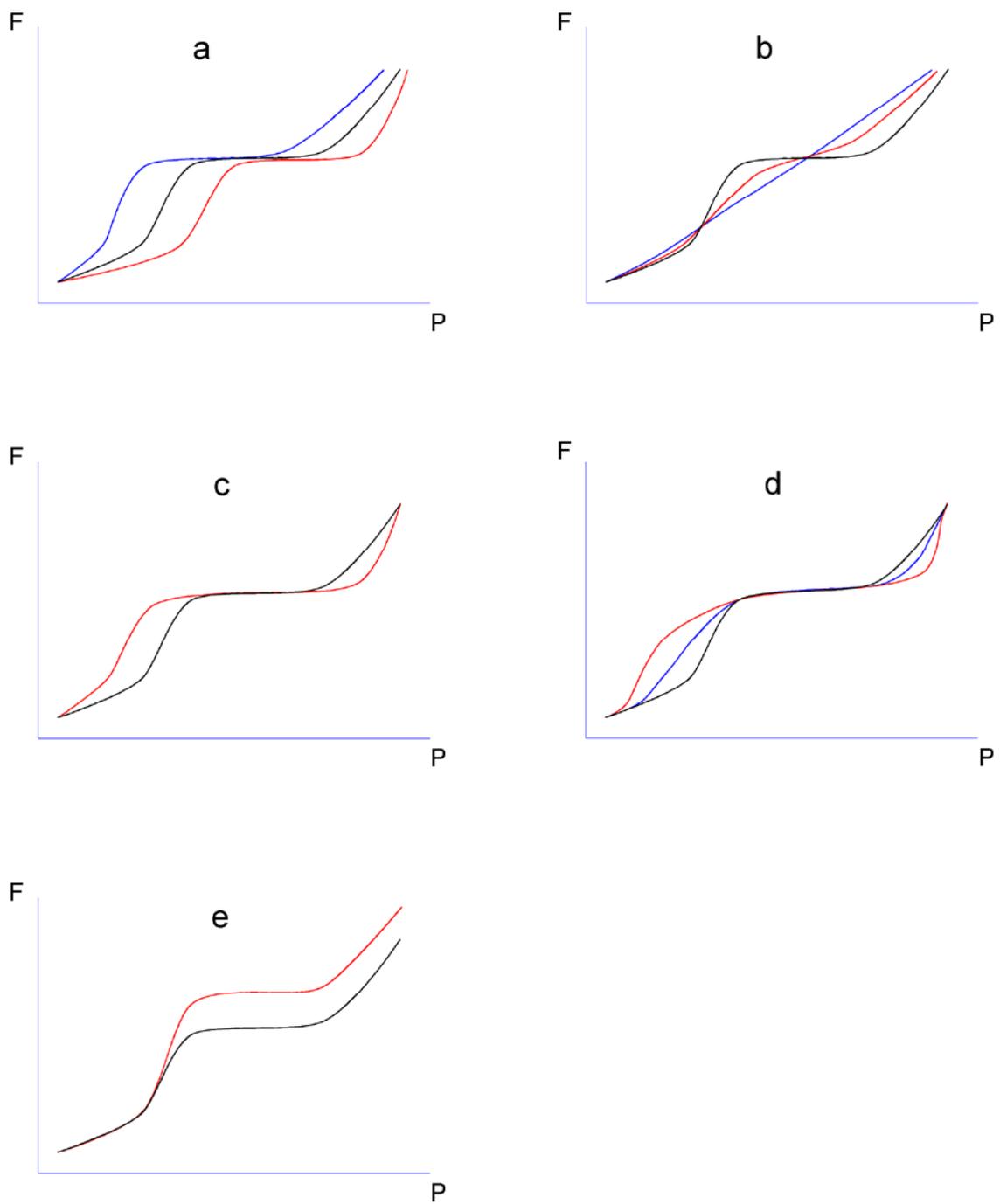
Um die Grenzen der Autoregulation quantitativ zu bestimmen, werden verschiedene mathematische Analyseverfahren herangezogen. So wurde z.B. die PFR mit zwei Regressionsgeraden gekennzeichnet, eine für den „Autoregulationsbereich“ bei höherem Blutdruckbereich, die andere für den „passiven“ Bereich im niedrigeren Druckbereich [80]. Die Anpassung (Fittung) der Regressionsgeraden erfolgte nach dem Verfahren der kleinsten Abweichungsquadrate. Der somit konstruierte Schnittpunkt sollte das „untere Limit der Autoregulation“ kennzeichnen. Die erste Gerade wird in der Verlängerung zum annähernd linear ansteigenden Blutfluss im niedrigen Druckbereich gelegt und schneidet sich mit der Geraden, die dem annähernd gleichbleibenden Blutfluss im Autoregulationsbereich folgt. Die Betrachtung einer Autoregulationskurve wie z.B. in Abb. 1 legt jedoch nahe, dass der Übergang nicht scharf an einem Punkt erfolgt. Deshalb ist diese Methode weiterentwickelt worden, so dass nun drei Geraden zur Beschreibung genutzt und damit zwei Schnittpunkte angegeben werden können [62]. Je näher diese beiden aneinanderliegen, um so abrupter ist der Übergang zwischen dem „aktiven“ und „passiven“ Teil. Diese Verfahren weisen jedoch einen erheblichen subjektiven Faktor auf. Um dem entgegenzuwirken, sind auch mathematische Funktionen mit der Errechnung eines Autoregulationsindex aufgestellt worden [95]. So ist z.B. von Turkstra et al. die Druck-Fluss-Beziehung mit einer Polynomfunktion gefittet und der Wendepunkt der dritten Ableitung dieser Funktion als unterer Grenzwert der Autoregulation bezeichnet worden [98]. Dies ist mathematisch vergleichbar mit dem Vorgehen unserer Arbeitsgruppe, den Maximalwert des Leitwertes als Charakteristikum für die Lage der Autoregulationskurve im Druckbereich zu nutzen [31].

Neben der Lage der Druck-Fluss-Beziehung sollte auch das Ausmaß, also die bereits o.g. Effektivität der Autoregulation, charakterisiert werden. Der in einigen Untersuchun-

gen benutzte so genannte Autoregulationsindex, der Anstieg der Regressionsgeraden im höheren Druckbereich, wird in der Regel nur benutzt, um bei einem willkürlich gewählten Grenzwert das Vorliegen oder Versagen einer Autoregulation zu konstatieren. Die Ergebnisse bei vorliegender Autoregulation werden dann in einer Gruppe zusammengefasst. Das Vorgehen in unserer Arbeitsgruppe, den Anstieg des Leitwertes bei fallendem oder steigendem Druck über den jeweiligen Ausgangswert zu messen, lässt hingegen eine individuelle Charakterisierung zu [31]. Hierbei wird die Effektivität der Autoregulation als Maximum des relativen Leitwertes erfasst.

Allerdings ergibt sich bei allen diesen Verfahren die Schwierigkeit die Grenzen der Autoregulation und die Effektivität getrennt zu erfassen. So ist ein Abfall oder Anstieg der Effektivität zwangsläufig mit einer Veränderung der mit den erwähnten Methoden bestimmten Grenzen der Autoregulation verbunden.

So können zwar gleichartige Verschiebungen der Kurve nach links oder rechts noch exakt erkannt und gemessen werden (Abb. 2 a), Änderungen des Ausmaßes der Autoregulation jedoch weniger genau bestimmt werden (Abb. 2 b). Weitere zu messende Veränderungen sind unter anderem Änderungen der Größe des Autoregulationsbereiches (Abb. 2 c), seiner Dynamik (Abb. 2 d) sowie Veränderungen des Flussniveaus bei gleichbleibendem Autoregulationsintervall (Abb. 2 e).



**Abb. 2: Grundform der Autoregulationskurve (schwarz) mit verschiedenen, im Text beschriebenen, Abweichungen (rot, blau).**

#### 2.4. Dynamik der Autoregulation

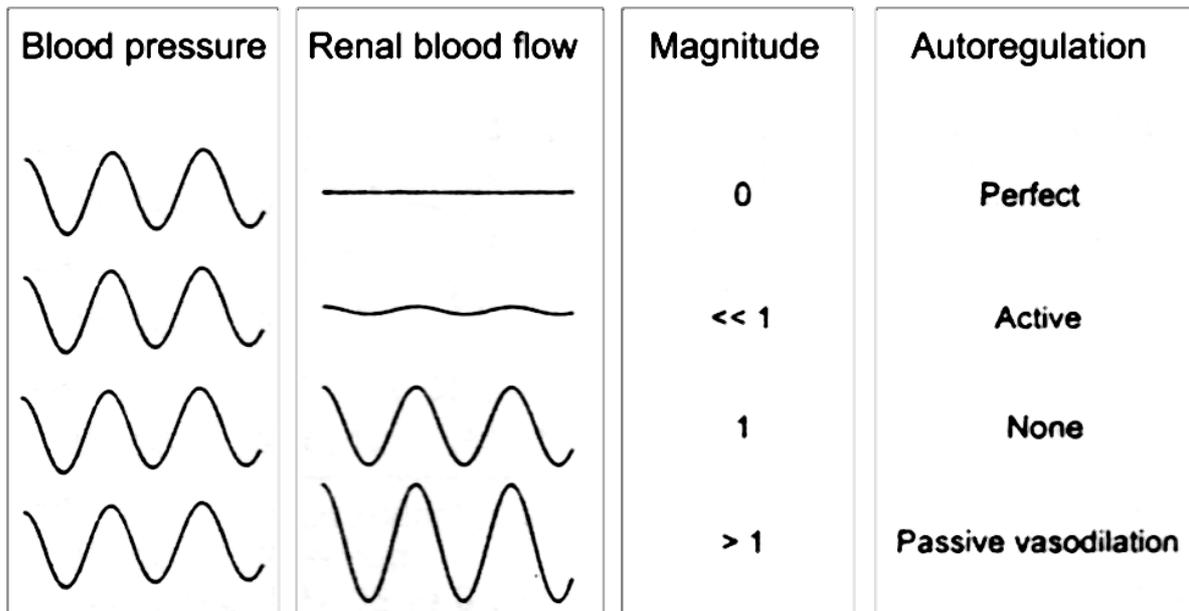
Der arterielle Blutdruck unterliegt im normalen Leben starken Schwankungen. Der dynamische Anteil der renalen PFR und der Autoregulation wurde jedoch in früheren Untersuchungen meist weniger beachtet. In jüngerer Zeit zeigt sich ein zunehmendes Interesse auch an dynamischen Anteilen der Autoregulation, die unterschiedliche Aspekte aufweist [18,20,45,46,59]. So vermutet man z.B. eine geschwindigkeitsabhängige Reaktion der Gefäßmuskulatur, eine Stofffreisetzung aufgrund unterschiedlich schnellem Blutfluss innerhalb der Gefäße oder ihrer Dehnung. Zusätzlich wird eine geschwindigkeitsabhängige Stofffreisetzung von gefäßregulierenden Metaboliten, parakrinen und autokrinen Stoffen sowie Hormonen diskutiert.

Bei vorangegangenen Versuchen unserer Arbeitsgruppe sind dynamische Anteile der Autoregulation untersucht worden, indem an wachen Ratten der Blutdruck rampenförmig mit einer unterschiedlichen Druckänderungsgeschwindigkeit ( $dp/dt$ ) gesenkt und anschließend wieder auf das Ausgangsniveau angehoben worden ist [31]. Zur Auswertung sind, um auf die jeweiligen zugrunde liegenden Mechanismen der Autoregulation schließen zu können, der absolute und relative Leitwert (Conductance) berechnet worden. Hier hat sich gezeigt, dass mit zunehmender Geschwindigkeit in den ab- und aufsteigenden Anteilen eine größere, überschießende Amplitude des Leitwertes zu messen gewesen ist, von welcher der Maximalwert ermittelt worden ist. Von diesem Wert aus kann man auf eine unterschiedliche Effizienz der Autoregulation sowie auf schnellere oder langsamere Übergänge von passiven zu aktiven Vorgängen schließen. Diese Art der Auswertung beinhaltet jedoch das Problem, dass bei einer stetig steigenden Kurve sich mit Erhöhung des Maximalwertes der Kurve meist auch der Perfusionsdruckwert, bei dem das Maximum auftritt, verschiebt und selten unabhängig messbar ist.

Bei Versuchen mit schwingungsförmigen Änderungen des Blutdruckes hat sich durch Variation der Frequenz und Amplitudenhöhe der Schwingung gezeigt, dass pulssynchrone Schwingungen keinen Einfluss auf die Autoregulation haben [64]. Erst bei längerer Schwingungsdauer werden unterschiedliche, zeitabhängige Regulationsmechanismen sichtbar. Als gesichert gelten die schnelle muskuläre Reaktion mit einer Reaktionszeit von ca. 10 Sekunden sowie der TGF mit einer Einstellungszeit von ca. 30-60 Sekunden [20,23,30,32,100,103]. Wahrscheinlich existieren aber noch weitere Regulationen mit längeren Reaktionszeiten, die parakrin, autokrin oder über Metaboliten gesteuert sind [57].

Unabhängig von den Wirkungen von Blutdruckschwankungen per se auf die Autoregulation stellen artifizielle Schwankungen, wie z.B. Sinusschwingungen, einen gebräuchlichen Testreiz für Regulationssysteme dar.

Ein theoretische Erwartung der Autoregulation bei sinusförmiger Änderung des Blutdruckes beschreibt Karlson [59] anhand von Abb. 3.



**Abb. 3:** Schematic representation of the dependence of the magnitude on the output variable (renal blood flow) compared with the input variable (blood pressure). The degree of dynamic autoregulation is given by the admittance magnitude value. Aus [59]

Errechnet man nun von dem renalen Blutfluss den Leitwert ( $\text{Leitwert} = \text{Flow}/\text{RPP}$ ), erhält man für den Bereich der passiven Vasodilatation eine Kurve, die gleichförmig mit der Ausgangskurve des Blutdruckes mitschwingt. Bei der aktiven und perfekten Autoregulation erhält man als Ergebnis eine Kurve, die gegensätzlich der Eingangsschwingung mit der gleichen Frequenz schwingt. Dies entspricht dem oberen Teil der Zeichnung von Karlson mit dem Unterschied, dass er nicht den Leitwert, sondern den renalen Blutfluss (RBF) aufzeichnet, der eine annähernd gleiche Linie zeigt. Die Amplituden des Leitwertes würden einen Hinweis auf aktive bzw. passive Änderungen der Gefäßdiameter bei gleichen Druckänderungen geben.

Wie schon erwähnt geht man davon aus, dass die Autoregulation der afferenten Arteriolen sowohl über die Gefäßmuskulatur selbst, als auch über die Wirkung von parakrinen und humoralen Stoffen auf die Gefäßmuskulatur gesteuert wird. Durch Modifikation

der Blutflussgeschwindigkeit und der Blutdruckschwankung lassen sich unterschiedliche Änderungen des „Circumferential Strain (CS)“ auf das Gefäß sowie des Shearstresses an der Gefäßwand erzeugen.

Ausgehend von den bisher beschriebenen Phänomenen haben wir vermutet, dass sich durch eine Kombination von langsamer rampenförmiger Änderung des mittleren renalen Perfusionsdruckes  $dp/dt$  mit einer überlagerten Sinusschwingung die Grenze zwischen aktiver und passiver Regulation erkennen lassen müsste. Die ließe sich anhand der Berechnung der Leitwerte durch einen Übergang einer Gegenschwingung (Phase  $\sim 180^\circ$ ) in eine gleichzeitige Schwingung (Phase  $\sim 0^\circ$ ) zeigen. Ob und inwieweit diese Reaktion von der gewählten Frequenz der Schwingungen beeinflusst wird, würde Hinweise auf beteiligte zeitabhängige Mechanismen geben und damit neben dem Testreiz Auskünfte über geschwindigkeitsrelevante Einflüsse liefern.

Holstein-Rathlou [47] hat bei konstantem Mitteldruck den renalen Perfusionsdruck bei Rattennieren mit einer Sinusschwingung überlagert und dabei sowohl die Frequenzen ( $f=0,005-0,2$  Hz), als auch die Eingangsamplituden ( $A=0,4-15$  mmHg) dieser Schwingungen variiert. Bei Frequenzen von  $f=0,01$ ,  $f=0,033$  und  $f=0,1$  Hz zeigen sich Unterschiede in den Antwortamplituden der renalen Blutflusskurven. So waren bei gleicher Perfusionsdruckamplitude unter der Frequenz  $f=0,033$  Hz die gemessenen Amplituden des renalen Blutflusses signifikant größer als bei den Frequenzen  $f=0,01$  sowie  $f=0,1$  Hz. Außerdem stellt er bei den Antwortkurven eine Schwingung gleicher Frequenz fest, die gegenläufig zu der gegebenen Perfusionsdruckschwingung verläuft. Nach Vergrößerung der Eingangsamplitude bei  $0,033$  Hz auf  $A=15$  mmHg beschreibt er eine Antwortschwingung des gemessenen Blutflusses mit einer Veränderung der Frequenz.

Diese Änderungen könnten sowohl, wie von Holstein-Rathlou angenommen, von der Frequenz und / oder der Amplitude der Druckschwankungen abhängen, als auch von der absoluten Druckhöhe des renalen Perfusionsdruckes.

Daraus ergeben sich für unsere Untersuchungen folgende Fragestellungen:

- Reagiert die Gefäßregulation der Niere auf eine Kombination aus langsamer rampenförmiger Senkung des RPP und anschließendem Anstieg mit jeweils überlagerten Sinusschwingungen unterschiedlicher Frequenz und damit Erhöhung des Maximums für  $dp/dt$  unterschiedlich ?
- Lässt sich die untere Grenze der Autoregulation anhand dieses Testreizes durch Versuchsergebnisse unabhängig von der gemessenen Amplitude ermitteln ?
- Ist diese Grenze abhängig von der Eingangsfrequenz ?
- Ist diese Grenze für die Arterie, den Kortex und das Mark der Niere gleich oder gibt es an unterschiedlichen Orten verschiedene Grenzen der Autoregulation ?
- Ändert sich die Größe der gemessenen Amplituden der Antwortkurven als Ausdruck der passiven Dilatation mit Änderung der Testfrequenz ?
- Ist die Reaktion bei abfallenden und ansteigendem Druck different ?

### 3. Methodik

#### 3.1. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten 23 männliche Ratten des Stammes Wistar. Sie stammten alle von einem einzigen Züchter (Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin) und hatten ein Körpergewicht (KG) zwischen 250 und 450 g. Die Tiere wurden in Standardstallbedingungen (Guide for the Care and the Use of Laboratory Animals published by the US National Institutes of Health NIH Publication No. 85-23, revised 1996) gehalten. Die Ernährung erfolgte standardisiert mit Pellets sowie Leitungswasser ad libitum.

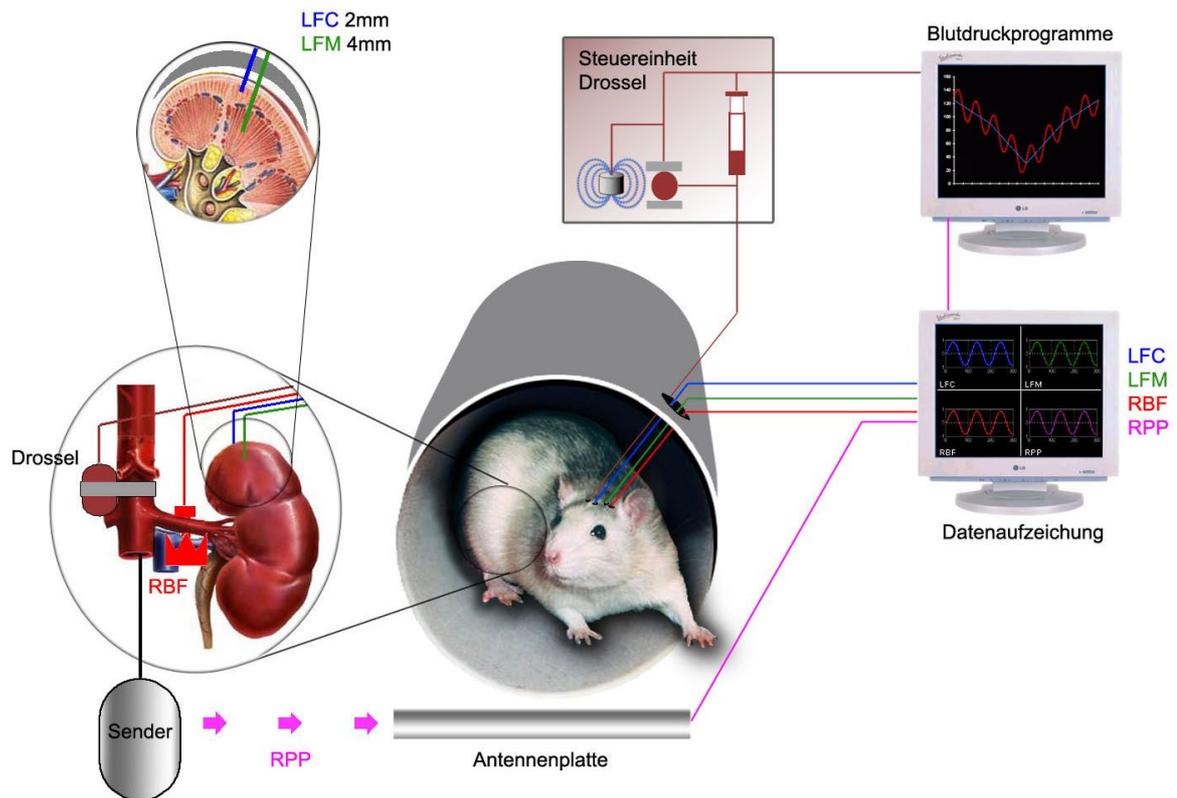
#### 3.2. Anästhesie und Operationsverfahren zur chronischen Instrumentierung

Die Tiere wurden mittels einer intraperitonealen Gabe von Chloralhydrat (Sigma Chemical CO, St. Louis, MO) anästhesiert und analgisiert. Die Dosis betrug 10 ml/kg KG Chloralhydrat 4 g% in Aqua dest. Es war während der Operation nicht notwendig, weitere Narkotika zu verabreichen, diese Anästhesieform gewährleistete eine ausreichende Analgosedierung, ohne atemdepressiv auf die Ratte zu wirken. Eine Intubation war folglich nicht notwendig.

Sobald die Lagereflexe der Ratten erloschen waren, wurden sie fixiert und in Rückenlage auf dem Operationstisch gelagert.

Nach Rasur und Desinfektion des Operationsgebietes wurde das Peritoneum eröffnet, indem zunächst ein 5 cm langer Longitudinalschnitt der Haut vom Processus xiphoideus sterni caudal zwischen den sich abzeichnenden Musculi (Mm.) recti abdominis durchgeführt und hierauf der Muskel selbst durchschnitten wurde. Zur Darstellung der inneren Organe wurde das Kolon sowie große Teile des Dünndarms ausgelagert und mit Kompressen, die vorher mit 0,9%-iger Kochsalzlösung getränkt wurden, feucht gehalten, somit wurde ein möglicher Flüssigkeitsverlust durch Verdunstung seitens des Darms und der Mesos gering gehalten.

Es wurden zur Implantation der Regel- und Messinstrumente die Aorta abdominalis zwischen dem Abgang der Arteria (A.) mesenterica superior und der Bifurcatio aortae, die Arteria und Vena (V.) renalis sinistra, die linke Niere sowie der Musculus (M.) iliopsoas sinister stumpf freipräpariert.



#### Abb. 4: Operationsmethodik und Versuchsaufbau (schematisiert)

Um die Aorta wurde zwischen dem Abgang der A. mesenterica superior und den Abgängen der Arteriae renales eine Drossel gelegt, die mit einem chirurgischen und mehreren einfachen Knoten geschlossen und gesichert wurde.

Die Arteria renalis sinistra wurde unter Schonung der nervalen Versorgung frei präpariert. Um die Arterie wurde ein Ultraschall-Flow-Kopf (Modell 1RB; Transonic Systems Inc., Ithaca, New York) zur Ultraschalllaufzeitdifferenzmessung gelegt. 1 cm kaudal des Ultraschall-Kopfes wurden an dem dazugehörigen Kabel 2 kleine Plastikflügel mit einem Durchmesser von 5 mm angebracht, die mit Gewebekleber (Histoacryl, Braun, Melsungen, Deutschland) auf den M. iliopsoas sinister geklebt wurden. Zusätzlich wurde das Kabel des Ultraschall-Flow-Kopfes zwischen den Plastikflügeln und dem Kopf selbst mit einem Stich in Einzelknopfnahntechnik am gleichen Muskel fixiert. Der Zwischenraum zwischen der A. renalis und dem Ultraschall-Kopf wurde mit Ultraschall-Gel aufgefüllt.

In das Nierengewebe wurden 2 optisch leitende Kunststofffasern mit einem Durchmesser von 500  $\mu\text{m}$  (PF500; Fiberware, Berlin, Deutschland) eingeführt, von denen die eine in die Rinde (2 mm unterhalb der Oberfläche), die andere bis in das äußere Mark (4 mm

tief) hinein reichte. Sie wurden an den oberen Pol der Niere platziert und waren mit einer konkaven Plastikkapsel verbunden. Diese Plastikkapsel war unmittelbar mit Netzmaterial (Vicryl-Netz) verbunden, welches mit Gewebekleber auf die Nierenoberfläche geklebt wurde. Mit Hilfe dieser Maßnahmen wurden die fiberoptischen Kunststofffasern an ihren jeweiligen Messorten fixiert.

Zur Anlage des Senders wurde der Blutfluss der Aorta abdominalis durch 2 Gefäßklemmen (Biemer-Clip, FD 561 R, Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland) direkt unterhalb der Arteria renalis sinistra sowie oberhalb der Bifurkatio aortae unterbrochen. Nach ventraler Eröffnung der Aorta mittels eines kleinen Schnittes wurde ein Katheter in das Gefäß eingeführt und die Öffnung zwischen Katheter und Aorta mit einem Tropfen Gewebekleber (Histoacryl, Braun, Melsungen, Deutschland) verschlossen. Der Katheter war mit einem Sender (11 PA C40, DSI, St. Paul, MN) unmittelbar verbunden, der, zylindrisch aufgebaut, eine Länge von 20 mm und einen Durchmesser von 8 mm sowie ein Gewicht von 8 Gramm hatte. Die Abklemmung der Aorta überschritt die Dauer von 10 Minuten nicht.

Nach Implantation der Instrumente wurde der Darm wieder an seine ursprüngliche Position zurückgelagert. Um die intraoperativen Flüssigkeitsverluste auszugleichen, wurde vor dem Schließen des Peritoneums die Bauchhöhle mit isotoner Kochsalzlösung aufgefüllt. Der Sender verblieb intraperitoneal und wurde von innen an den M. rectus abdominis angenäht. Der Schnittstelle des Muskels wurde vernäht. Alle Kabel sowie Katheter wurden aus dem Abdomen direkt oberhalb der Symphyse durch einen subkutanen Kanal zum Nacken geleitet und dort fixiert. Hierzu dienten 2 kreisrunde Plastikscheiben mit einem Durchmesser von 20 mm und einer Dicke von 2 mm, die von ihrem Mittelpunkt bis zu einer Seite parallel eingeschnitten waren. Der Schnitt wies eine Breite von 2 mm auf. Eine der Scheiben hatte einseitig eine kreisrunde Erhebung um ihren Mittelpunkt mit einem Durchmesser von 5 mm und einer Dicke von 2 mm, die andere Scheibe eine entsprechende Vertiefung von 0,5 mm. Außerdem waren in der Letztgenannten im Bereich der Vertiefung 2 Löcher gebohrt worden sowie im anderen Knopf komplementär 2 Gewinde. Die Scheibe mit der Erhebung wurde unter die Nackenhaut platziert und Kabel und Katheter in den Schnitt eingeführt. Die andere wurde, nachdem auch hier alle Kabel und Katheter eingeführt wurden, gegensätzlich auf die untere Scheibe postiert, so dass die Kabel und Katheter durch den Mittelpunkt beider Scheiben geführt und diese dann verschraubt wurden.

Zur Infektionsprophylaxe wurde hier Betaisodona-Salbe verwendet. Der Hautschnitt am Abdomen wurde vernäht.

Es wurde eine Antibiose mit Tardomyocel (Bayer Leverkusen, Deutschland) mit der Dosierung 1 ml/kg Körpergewicht (KG), sowie eine Analgesie mit Tramal (Grünenthal, Aachen, Deutschland) mit der Dosis 1 mg/kg KG durchgeführt. Beide Injektionen erfolgten subcutan.

Die Operationszeit überschritt die Dauer von 45 Minuten nicht.

### 3.3. Postoperative Maßnahmen

Postoperativ wurden die Ratten mittels einer Infrarotlampe warm gehalten und in Einzelkäfigen gelagert. Nach Abklingen der Narkose wurde geprüft, ob die Tiere eine normale Beinmotorik zeigten. Bei 9 von 23 Ratten war dies auch auf Reizung hin nicht der Fall. Als wahrscheinlichste Ursache hierfür werden ischämische Veränderungen an den Beinen, verursacht durch die Abklemmung der Aorta abdominalis, angenommen. In diesem Fall wurden die Tiere mit einer Überdosis Chloralhydrat (4%) getötet. Ein Tier starb trotz vorhandener Beinmotorik am darauffolgenden Tag.

War die normale Bewegung der Beine vorhanden, erhielten die Ratten ihre oben genannte Ernährung und wurden weiterhin unter Standardstallbedingungen gehalten.

Um den Stress während der Messung so gering wie möglich zu halten wurden die Tiere an den Tagen vor und nach der Operation trainiert, freiwillig in eine Röhre, die später auch für die Messung verwendet wurde, hineinzugehen und sich dort aufzuhalten.

Der erste postoperative Tag diente den Tieren zur Erholung. Es wurde keine Messung durchgeführt.

### 3.4. Messung

Frühestens am 2. Tag nach der Operation erfolgte die erste Messung.

Insgesamt konnten 13 erfolgreich operierten Ratten zur Messung herangezogen werden.

Hierzu wurde das Versuchstier zunächst in die Versuchsröhre gebracht, von der aus es durch eine Öffnung an die Messinstrumente angeschlossen wurde.

Der Ultraschallkopf um die linke A. renalis wurde mit Hilfe eines Schraubsteckers mit der entsprechenden Messeinheit (Modell T106, Transonic Systems Inc., Ithaca, New York) verbunden. Durch die Ultraschalllaufzeitdifferenzmessung wurde der mittlere Blutfluss der linken Nierenarterie querschnittsunabhängig gemessen.

Die beiden fiberoptische Kunststofffasern im Nierengewebe wurden mittels Konnektoren mit dem Messgerät (MBF 3 D, Moore Instruments limited, Great Britain) verbunden. Um Lichtverluste zu vermeiden, wurde bei den zu verbindenden Enden der Fasern Lasergel (Optical Matching Gel, Moor Instruments limited, Great Britain) verwendet. Mit Hilfe des Messgerätes wurde in einem Gebiet von ca. einem Kubikmillimeter um die fiberoptischen Fasern durch Streulichterfassung der Gehalt von Erythrozyten gemessen und mittels der Veränderung des Streulichts durch Dopplertechnik die Geschwindigkeit der roten Blutkörperchen erfasst.

Die Drossel, die um die Aorta abdominalis gelegt wurde, ist von unserer Arbeitsgruppe selbst hergestellt worden. Sie bestand aus einem druckstabilen, zu öffnenden Ring. In diesen Ring war ein kleiner Ballon eingearbeitet, dessen Volumen über einen Katheter von außen durch die Zugabe von Kochsalzlösung (0,9 %) variabel war. Dieser Katheter wurde mit der Regeleinheit verbunden. Auf diese Weise konnte durch eine erhöhte Ballonfüllung ein Druck auf die Aorta ausgeübt werden, der zu einer Blutdrucksenkung im Arteriengebiet peripher der Drossel führte. Die Regeleinheit bestand aus einem Computer (486 DX, 33 MHz) sowie der selbstgebauten Steuereinheit. Mit Hilfe des Computers wurden durch verschiedene Programme vorher definierte Blutdruckverläufe in die Steuereinheit eingespeist, die aus zwei Teilen bestand. Zum einen einer motorgesteuerten Spritze, gefüllt mit isotoner Kochsalzlösung, die je nach Blutdruckanforderung den Ballon der Drossel füllen oder leeren konnte, um so den gewünschten Blutdruck im Arteriengebiet peripher der Drossel einzustellen. Diese Spritze wurde für große Blutdruckänderungen verwendet, die relativ langsam durchgeführt wurden. Zum anderen wurde für kleinere Schwankungen, die schneller durchzuführen waren, zusätzlich zur Spritze ein kurzer, großlumiger und komprimierbarer Silikonschlauch verwendet. Durch schnelle Kompressionen mittels eines Zugmagneten konnten auf diese Weise kleinere Blutdruckveränderungen mit höherer Geschwindigkeit eingestellt werden. Über den Katheter in der Aorta abdominalis, der mit dem Sender (11 PA C40, DSI, St. Paul, MN) unmittelbar verbunden war, wurde der arterielle Blutdruck kontinuierlich intravasal gemessen. Durch eine Antennenplatte unterhalb des Plastikbehälters wurden die Blutdruckwerte verstärkt und über ein angeschlossenes Telemetriesystem (UA10, DSI Inc., St. Paul, MN) auf einen weiteren Computer (386 SX Prozessor, 16 MHz) übertragen. Die Daten wurden zum einen auf der Festplatte gespeichert, zum anderen in den ersten Rechner eingespeist, der die Steuerung der Drossel regelt. Als Feedback-System

(Servokontrolle) für die Blutdruckeinstellung wurde hier jeweils der Ist- mit dem Sollwert verglichen und eventuelle Differenzen sofort korrigiert.

Anschließend wurde die Versuchsröhre in einem quaderförmigen Plastikbehälter installiert, der drei kleine, kreisrunde Öffnungen ( $\varnothing$  15 mm) hatte. Durch die erste Öffnung wurde der Plastikbehälter mit Luft (270 l/h) begast. Die zweite diente als Auslass und über die dritte wurde kontinuierlich mit einem Oxymeter (Oxytest, Hartmann und Braun, Frankfurt am Main, Deutschland) der Sauerstoffgehalt des Behälters gemessen.

### 3.5. Protokolle

Es wurden vier verschiedene Computerprogramme durchgeführt, die den Blutdruck des Versuchstiers peripher der Drossel in unterschiedlicher Art variierten. Vor jedem Versuchsabschnitt wurde ein Ausgangswert bei vollständig geöffneter Drossel sowie ein Nullwert nach 15 s maximaler Kompression der Drossel bestimmt. Diese Werte wurden später für die Relativwertberechnung verwendet.

Das erste Programm senkte den Ruheblutdruck der Arterien und damit auch den renalen Perfusionsdruck (RPP) von ursprünglich ca. 125 mmHg innerhalb von 400 Sekunden kontinuierlich auf 90 mmHg und in den folgenden 400 Sekunden von 90 auf 30 mmHg. Hierauf wurde in den nächsten 400 Sekunden der Blutdruck kontinuierlich von 30 auf 90 mmHg gesteigert und in den letzten 400 Sekunden von 90 auf den Ausgangswert von ca. 125 mmHg (Abb. 5a).

In den nächsten drei Protokollen wurde diese Rampe mit einer Sinusschwingung überlagert, deren Amplitude jeweils  $A=20$  mmHg betrug.

Es wurden folgende 3 unterschiedliche Kreisfrequenzen appliziert:

Eine langsame Schwingung mit der Frequenz

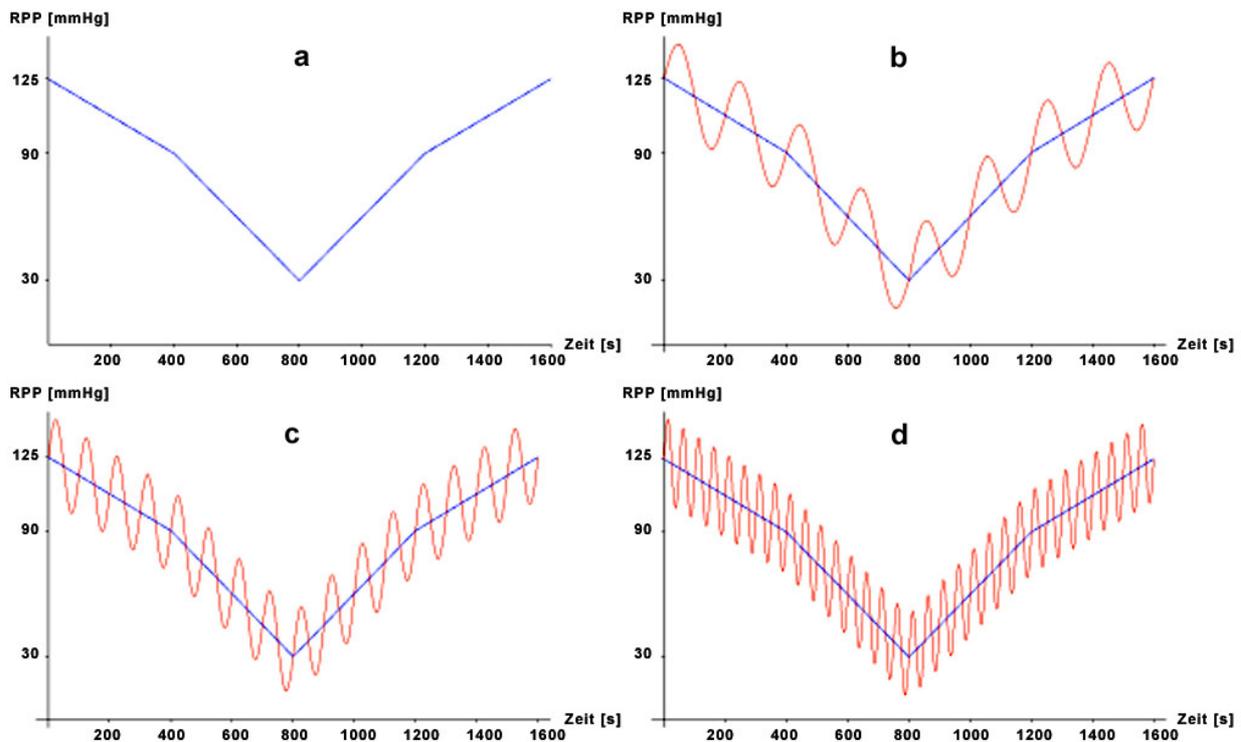
$$f = \omega/2\pi = 0.0314 / 2\pi = 0.005 \text{ Hz (Abb. 5b),}$$

eine mittlere Schwingung mit der Frequenz

$$f = \omega/2\pi = 0.0628 / 2\pi = 0.01 \text{ Hz (Abb. 5c)}$$

sowie eine schnelle Schwingung mit der Frequenz

$$f = \omega/2\pi = 0.1256 / 2\pi = 0.02 \text{ Hz (Abb. 5d).}$$



**Abb. 5: Versuchsablauf: Verlauf des von außen gesteuerten RPP ohne Schwingung (a), sowie mit den Frequenz  $f=0,005$  Hz (b),  $f=0,01$  Hz (c) und  $f=0,02$  Hz (d) überlagert. RPP jeweils rot, mittlerer RPP blau.**

Die einzelnen Protokolle wurden randomisiert hintereinander an allen Ratten innerhalb einer Versuchs-Session mit einigen Minuten Pause für die Tiere durchgeführt.

Nach den Versuchen wurden die Tiere von den Messinstrumenten getrennt und wieder in ihren Käfigen untergebracht. Am gleichen Tag wurden keine weiteren Versuche mit ihnen durchgeführt.

### 3.6. Gewinnung der Daten

Alle Daten wurden von den beschriebenen Geräten als analoge Signale in einen zentralen Computer (486 DX Prozessor, 33 MHz) eingespeist. Der Computer wandelte mit einem 12 Bit AD-Wandler die analogen Signale in digitale Daten um, die mit einer Frequenz von 100 Hz aufgezeichnet wurden.

Das Telemetriesystem des Senders für den Blutdruck griff die Daten von sich aus mit einer Frequenz von 70 Hz ab. Die Zentraleinheit des Telemetriesystems berechnete durch Splineinterpolation (Polynome 3. Ordnung) aus den diskreten Abtastwerten eine kontinuierliche Druckkurve, die als Analogsignal ausgegeben wurde. Von dieser Kurve wurden dann die jeweiligen Werte mit der Frequenz von 100 Hz abgespeichert. Zur Aufzeichnung und weiteren Verarbeitung wurden die ermittelten Daten mit dem Labtech Notebook 7.3 (Laboratory Technologies Cor., Wilmington, MA) auf einer Festplatte gespeichert.

### 3.7. Statistische Verarbeitung

Die auf diese Weise ermittelten Daten wurden zunächst mit einem Tiefpassfilter ( $f=0,02$  Hz, 11. Ordnung) überarbeitet. Anschließend wurden aus den verschiedenen Versuchsabläufen die jeweils gleichen Versuchsabschnitte herausgesucht und sortiert. Die vom Sender in der Aorta gemessenen Druckkurven wurden dann mit Hilfe der Soll-druckkurven synchronisiert, um vergleichbare Abschnitte zu bestimmten Zeiten des Versuches zu erhalten. Hierauf wurden den Versuchsabschnitten, die mit einer Sinus-schwingung überlagert waren, jeweils die Druckwerte der zugrundeliegenden Rampe als mittlere Druckwerte zugeordnet. Die so gewonnenen Daten der mittleren Druckwerte im Bereich von 33 bis 117 mmHg wurden im Abstand von je 0,5 mmHg abgespeichert, um bei der späteren Auswertung als Abszisse zu dienen. Dies wurde mit allen drei Messparametern (Nierenarterienfluss, Laser-Doppler in der Nierenrinde sowie im Mark) nach dem gleichen Schema durchgeführt. Anhand des einheitlichen Blutdruckrasters konnten auf diese Weise von den vorhandenen Datensätzen durch Zusammenfassung und Mittelwertbildung jeweils Kurven der mittleren Absolutwerte für die einzelnen Versuchsabschnitte sowie Messparameter ermittelt werden.

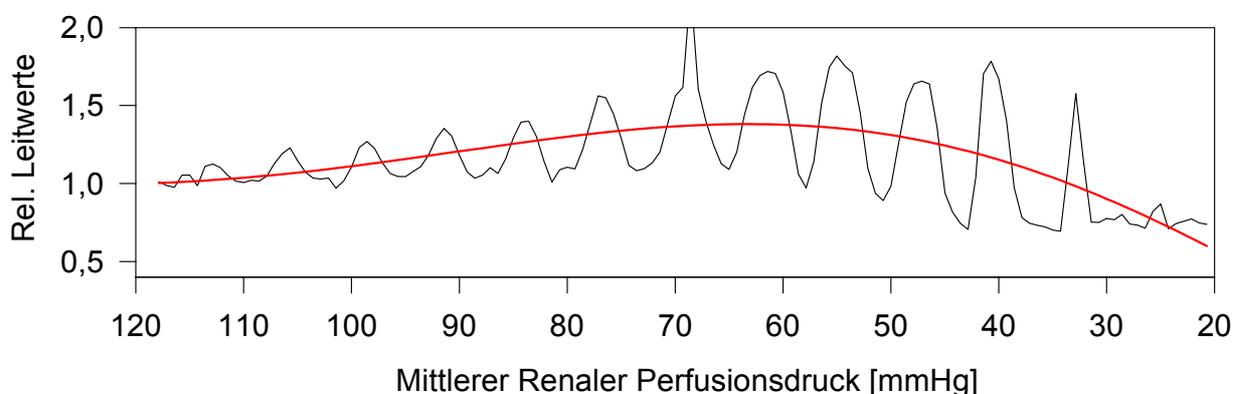
Hierauf wurde für jeden Versuch der gemessene Ausgangswert vor Versuchsbeginn sowie der Wert bei maximaler Kompression der Aorta abdominalis auf jeweils 1 bzw. 0 definiert, anhand dessen dann die Relativwerte nach dem oben aufgeführten Schema errechnet werden konnten.

Zur Ermittlung der relativen Leitwerte wurde bei jedem Zeitpunkt der Versuche der aktuelle relative Flusswert durch den aktuellen relativen Blutdruckwert dividiert. Diese Ergebnisse wurden ebenso gemittelt und eine Darstellung der relativen Leitwerte über dem mittleren Blutdruck erstellt.

Im Anschluss daran wurden die Ergebnisse, die bei den verschiedenen Frequenzen ermittelt wurden, auf ihre Signifikanz mit dem Kruskal-Wallis-Test geprüft. Wenn  $p < 0,05$  entsprach, galt der Unterschied als signifikant.

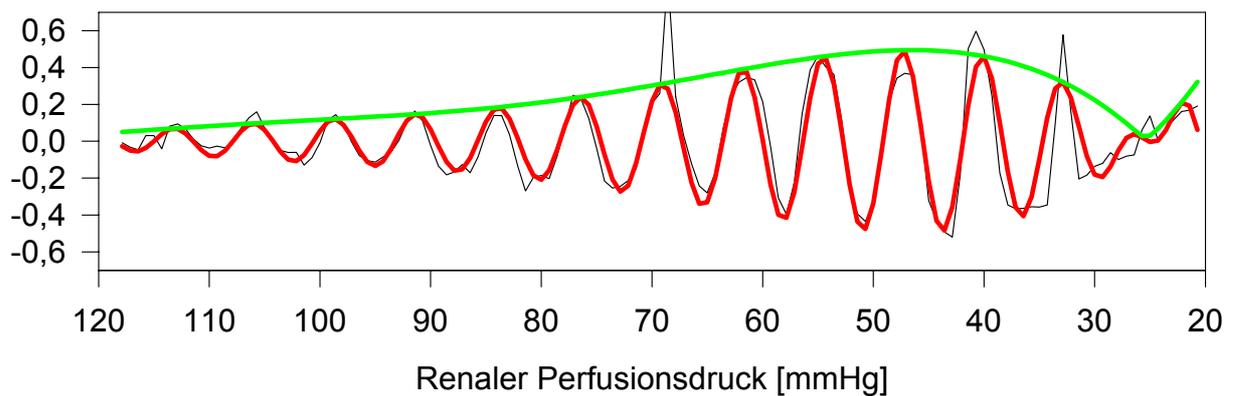
Von den gerasterten Daten wurden wiederum die Mittelwerte gebildet sowie der relative Fehler ( $= \text{Standardabweichung} / \sqrt{n}$ ) berechnet, der durch Fehlerbalken im Diagramm angezeigt wird.

Aus den Ergebnissen wurde die Amplitude der RBF-Schwingung und der Phasenwinkel zwischen der aufgezwungenen Sinusschwingungen des RPP und der resultierenden Schwingung des Blutflusses berechnet, was wie folgt geschah:



**Abb. 6: Originalaufzeichnung eines Versuchsablaufes des RBF (relativ) über der Zeit. Errechnete Nullachse (rot).**

Die RPP Mitteldruckkurven waren mit Sinusschwingungen mit den oben genannten Frequenzen überlagert. Da wir unter anderem Aussagen über die Amplituden und Phasen machen wollten, musste es möglich sein, die Werte unabhängig von der zugrunde liegenden Mitteldruckkurve darzustellen. Daher mussten in einem ersten Schritt die Schwingungsanteile von den mittleren Antwortkurven getrennt werden. Während beim Druck der Abfall linear erfolgte, zeigten die Fluss- und auch die Leitwertkurven, als Zeichen der aktiven Regulation, einen nichtlinearen Verlauf. Eine Funktionsklasse, die nichtlineare Verläufe unterschiedlichster Form sehr gut annähert, sind Polynome. Es wurde also das Verfahren der kleinsten Quadrate nach Gauss (least square fitting) gewählt.



**Abb. 7: Angenäherte Schwingungskurve (rot) über der Zeit. Errechnete Schwingungskurve um Nullachse (schwarz), Amplitudenkurve (grün)**

Nach diesem Verfahren wurde für jeden Zeitpunkt  $t_i$  die Differenz des Messwertes  $y_i$  und des berechneten Polynomwertes für die Mitteldruckkurve gebildet. Das Ergebnis stellt die schwarze Kurve in Abb. 7 (Relative Conductance-fitted mean values) dar.

In einem zweiten Schritt sollten die zeitabhängige Amplitude und die zeitabhängige Phasenlage des Signals in Abb. 7 bestimmt werden. Im Allgemeinen beschreibt man eine Sinusschwingung durch folgenden Ausdruck:

$$y = A \sin(\omega t + \varphi)$$

Dabei gilt:

A Amplitude, d.h. größte Auslenkung

$\omega$  Kreisfrequenz

$\varphi$  Phasenwinkel, d.h. Auslenkung zum Zeitpunkt 0

Wie man an der schwarzen Kurve in Abb.7 erkennen kann, ändert sich in unserem Fall die Amplitude mit der Zeit. Daher wurde in der obigen Gleichung A durch die Zeitfunktion  $A(t)$  ersetzt. Das gleiche erfolgte mit dem Phasenwinkel.

$$y = A(t) \sin(\omega t + \varphi(t))$$

Die y-Werte lagen als Punkte  $y_i$  vor, die Kreisfrequenz bzw. Frequenz war ebenfalls gegeben, somit galt es,  $A(t)$  und  $\varphi(t)$  zu bestimmen. Als Verfahren wurde auch hier das der kleinsten Quadrate nach Gauss (least square fitting) herangezogen.

Um das Konvergenzverhalten des Näherungsprozesses zu verbessern, wurde folgende Umformung des obigen Ansatzes vorgenommen: Anstelle von  $y = A \sin(\omega t + \varphi)$  wurde mit Hilfe der Additionstheoreme für trigonometrische Funktionen ( $\sin(\alpha+\beta) = \sin\alpha \cos\beta + \cos\alpha \sin\beta$ ) die Gleichung umgeformt:

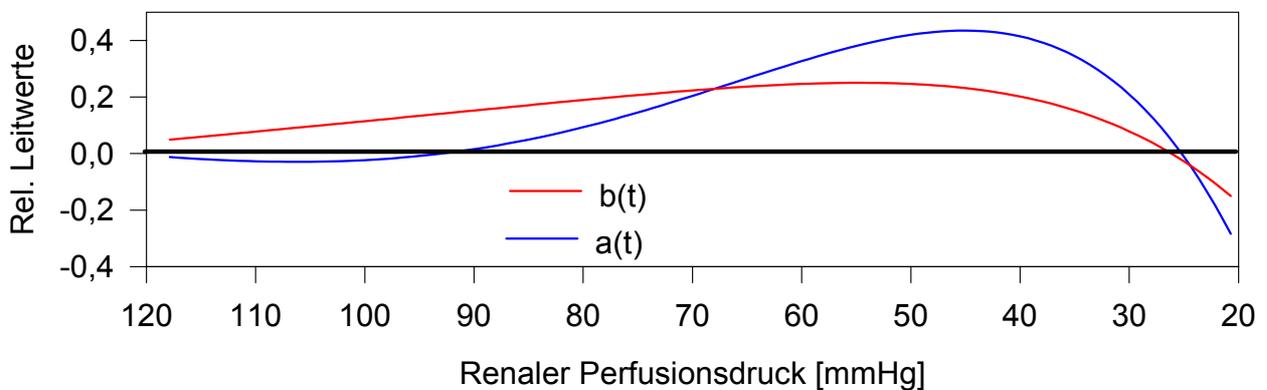
$$y = A [\sin\omega t \cos\varphi + \cos\omega t \sin\varphi] = A \cos\varphi \sin\omega t + A \sin\varphi \cos\omega t = \mathbf{a \sin\omega t + b \cos\omega t}$$

mit  $a = A \cos\varphi$  und  $b = A \sin\varphi$

Daraus ergibt sich

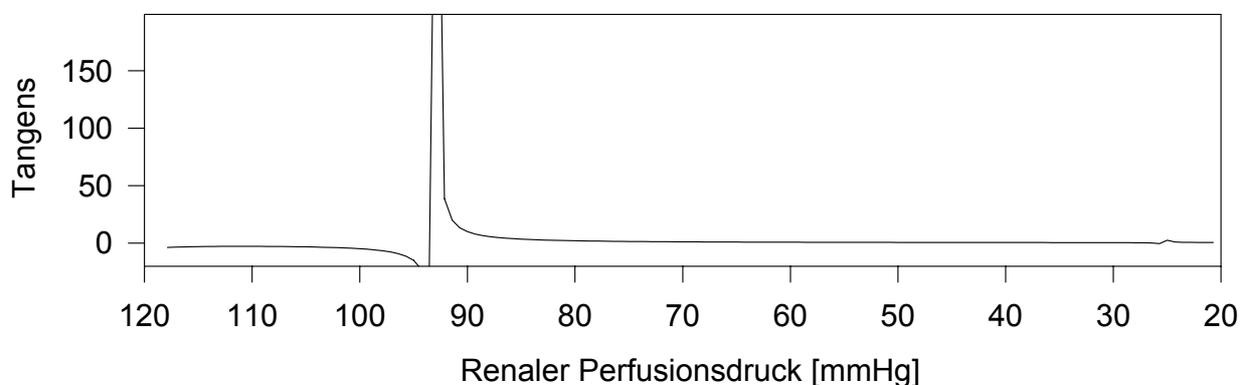
$$A = \sqrt{a^2 + b^2} \quad \tan \varphi = b/a$$

Somit kann eine Schwingung mit der Amplitude  $A$  und dem Phasenwinkel  $\varphi$  als die Überlagerung einer Sinusschwingung mit der Amplitude  $a$  und einer Kosinusschwingung mit der Amplitude  $b$  aufgefasst werden.



**Abb. 8: Sinusschwingungsteil (a) und Kosinusschwingungsteil (b) über t**

Die berechneten Sinus- (blau) und Kosinusfunktionsteile (rot) sind in Abb. 8 dargestellt. Bei der Auswertung aller Schwingungen war zu sehen, dass der Sinusfunktionsteil immer einen Schnittpunkt mit der Nullachse aufwies, was für den Kosinusfunktionsteil nicht zutraf. Da der Sinusfunktionsteil bei der Tangens-Berechnung im Nenner steht, geht bei gegen Null strebendem Sinusfunktionsteil der Tangens gegen unendlich. Dies ist bei der Tangenskurve in Abb.9 deutlich erkennbar. Somit konnte der Druckwert des mittleren RPP für den Phasenwechsel eindeutig bestimmt werden.



**Abb. 9: Tangenskurve des Sinusfunktionsteils über den Renalen Perfusionsdruck in den abfallenden Versuchsteilen.**

Um zu überprüfen, ob die berechneten Polynome  $a(t)$  und  $b(t)$  den Verlauf des Messsignals gut beschreiben, wurden sie in den Ausdruck

$$y(t) = a(t) \sin\omega t + b(t) \cos\omega t$$

eingesetzt und daraus  $y(t)$  ermittelt. Das Ergebnis ist die Modellkurve (rote Kurve in Abb.7), die bei suffizientem Verfahren eine möglichst geringe Abweichung von der schwarzen Datenkurve in Abb.7 aufweisen muss. Als weitere Probe wurde die Amplitude  $A(t)$  als geometrische Summe aus  $a(t)$  und  $b(t)$  berechnet und als grüne Kurve in Abb.7 eingefügt. Für sie gilt das gleiche wie für die Werte von  $y(t)$ , bei störungsfreiem

Verfahren muss sie sich, wie dargestellt, als Amplitude dem Mess- und dem modellierten Signal anschmiegen.

Nach diesem Schema wurden die Amplitudenmaximalwerte der einzelnen Versuche, die entsprechenden Graphen sowie der Sinus- und der Kosinusfunktionsteil ermittelt, ebenso die Zeitpunkte der jeweiligen Maxima. Des Weiteren wurden die Schnittpunkte der Sinuskurven mit der Nullachse bestimmt. Von den so verarbeiteten Daten wurden die Mittelwerte sowie die Standardabweichung berechnet. Die daraus erstellten Abbildungen sind im folgenden Kapitel 4. aufgeführt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Ergebnisse der Ausgangswerte

Tabelle 1: Ausgangswerte für die Relativwertberechnung

	f=0	f=0,005 Hz	f =0,01Hz	f =0,02Hz
LFC [AU]	240 +/- 21,8	239,7 +/- 18,9	259,3 +/- 14,4	241,7 +/- 18,6
LFM [AU]	137,2 +/- 19,7	155,9 +/- 24,9	145,7 +/- 17,7	110,1 +/- 16,2
RBF [ml/min]	4,4 +/- 0,4	4,2 +/- 0,6	5,1 +/- 0,4	4,2 +/- 0,4
RPP [mmHg]	98,8 +/- 3,4	103,1 +/- 3,6	104,1 +/- 2,7	104,6 +/- 3,5

Es lassen sich trotz unterschiedlicher Frequenz keine größeren Unterschiede zwischen den einzelnen Messwerten vor den Versuchen erkennen. Die gemessenen Werte der Rinde (LFC) sind durchgehend signifikant höher als die Messungen im äußeren Nierenmark (LFM).

## 4.2. Ergebniskurven der absoluten Mittelwerte

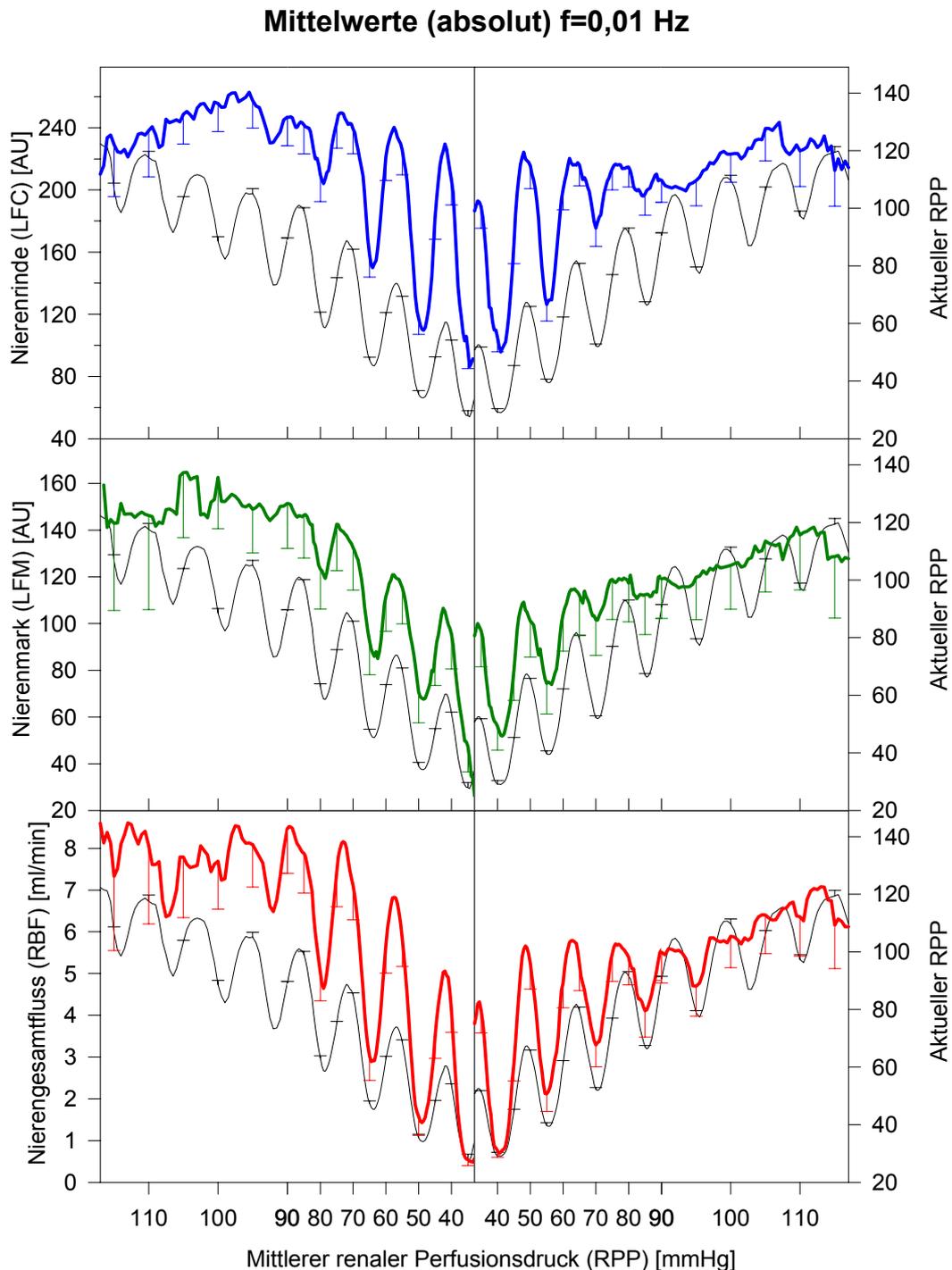


Abb. 10: Auf der x-Achse ist der mittlere RPP dargestellt, links bei langsamer rampenförmiger Absenkung, rechts bei rampenförmigem Wiederanstieg. Darüber ist der jeweilige aktuelle sinusschwingungsartig überlagerte RPP als Mittelwert (mean  $\pm$  SEM,  $n=25$ ) dargestellt (schwarz) mit einer Skalierung an der rechten Diagrammseite. Die absoluten Mittelwerte (mean  $\pm$  SEM,  $n=25$ ) der

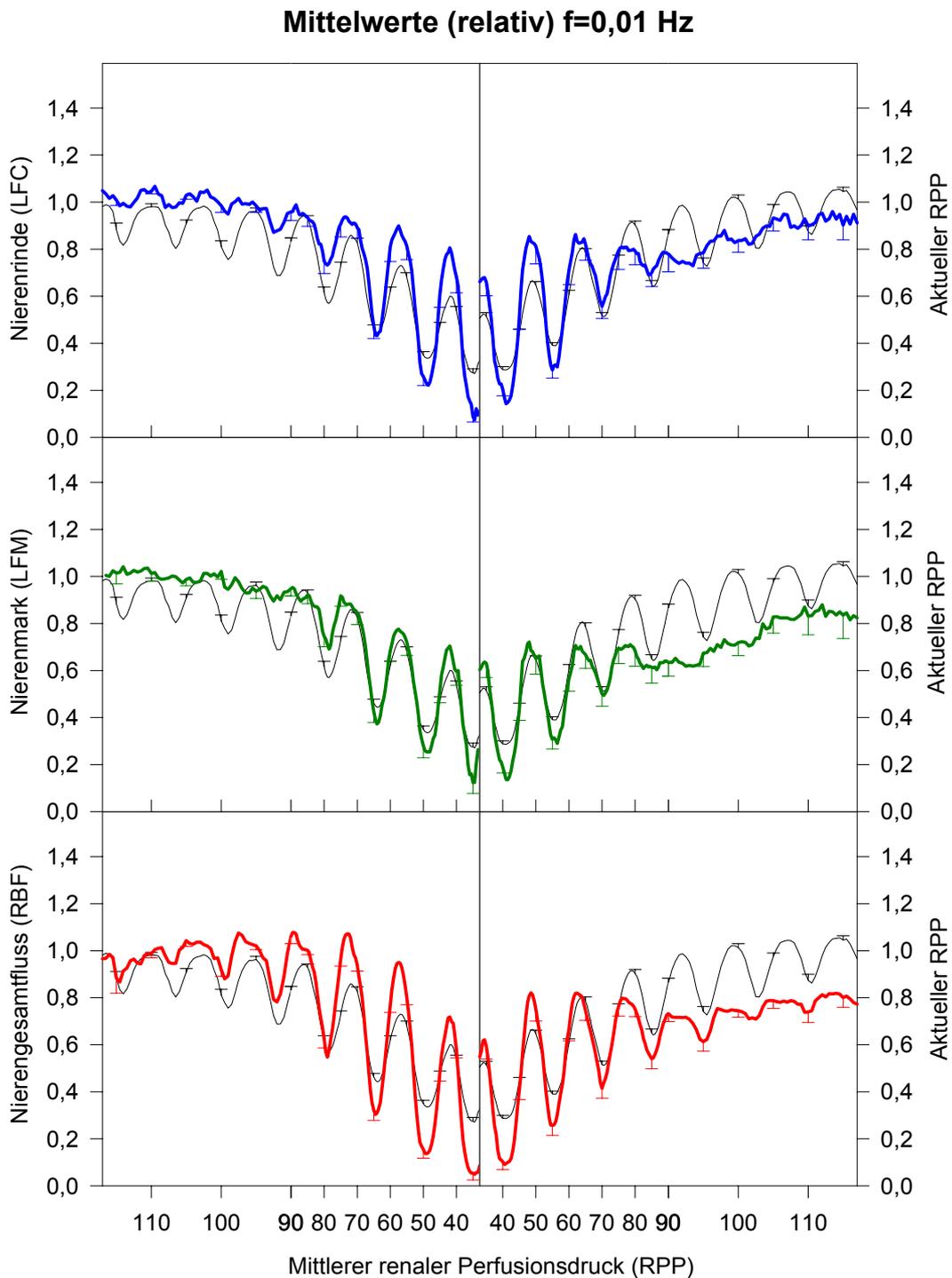
Blutflussmesswerte bei einer Versuchsfrequenz  $f=0,01$  Hz sind mit einer Skalierung an der linken Diagrammseite farblich hervorgehoben: Die Werte der Nierenrinde (blau / oben) wurden 2 mm unterhalb der Nierenoberfläche, die des äußeren Nierenmarks (grün / Mitte) in 4 mm Tiefe gemessen. Die Daten des Nierengesamtflusses (rot / unten) wurden durch Ultraschallflussmessung der Nierenarterie gewonnen.

Mit zunehmender Reduktion des mittleren RPP ist zu erkennen, dass ab einem bestimmten Wert an allen drei Messorten (LFC, LFM und RBF) eine Blutflussschwingung zu verzeichnen ist, die in gleicher Phase zur eingegebenen Oszillation des aktuellen RPP schwingt. Der Druckwert des mittleren RPP für den Beginn der Synchronisation scheint jedoch bei den drei verschiedenen Messungen unterschiedlich zu sein. Diese Schwingung bleibt bis zu den tiefsten Werten des RPP erhalten. Deutlich zeigen sich unterschiedliche Amplituden der Blutflussantwortschwingungen. Allgemein sieht man **eine Erhöhung der Amplitude im Verlauf des absteigenden Teils**. Beim RBF geht die Amplitude in den untersten Druckwerten wieder leicht zurück.

Ein ähnliches Bild zeigt sich bei zunehmender Erhöhung des mittleren RPP. Bei niedrigem mittlerem RPP ist eine synchrone Schwingung zur Eingangsschwingung zu erkennen, die bei höheren Druckwerten ausbleibt. Der Umschlagpunkt ist nicht exakt zu erkennen, scheint aber bei ansteigendem und abfallendem Druck unterschiedlich zu sein. **Die Amplituden der Antwortschwingung nehmen mit steigenden Druckwerten ab.**

Die Frequenz  $f=0,01$  Hz steht beispielhaft für die Ergebnisse der Schwingungen mit  $f=0,005$  Hz sowie  $f=0,02$ , bei denen die absoluten Mittelwerte ähnliche Ergebnisse zeigten.

### 4.3. Ergebniskurven der relativen Mittelwerte



**Abb. 11:** Dargestellt ist auf der x-Achse der mittlere RPP, links bei langsamer rampenförmiger Absenkung, rechts bei rampenförmigem Wiederanstieg. Darüber ist in jedem Diagramm der jeweils aktuelle sinusschwingungsartig überlagerte RPP als relativer Mittelwert (mean  $\pm$  SEM, n= 25) schwarz und mit einer Skalierung an der rechten Diagrammseite dargestellt. Auch hier sind dazu die

**relativen Mittelwerte (mean  $\pm$  SEM, n=25) der aktuellen Messungen bei einer Versuchsfrequenz  $f=0,01$  Hz mit einer Skalierung an der linken Diagrammseite farbig markiert: Die Werte der Nierenrinde (blau / oben) wurden 2 mm unterhalb der Nierenoberfläche, die des äußeren Nierenmarks (grün / Mitte) in 4 mm Tiefe gemessen. Die Daten des Nierengesamtflusses (rot / unten) wurden durch Ultraschallflowmessung der Nierenarterie gewonnen.**

Mit zunehmender Reduktion des mittleren RPP ist ebenso wie bei den Mittelwerten der absoluten Messwerte (Abb.10) zu erkennen, dass ab einem bestimmten Druckwert des mittleren RPP die relativen Blutflüsse in eine synchrone Schwingung mit dem sinus-schwingungsartigen aktuellen RPP übergeht. Der Umschlagpunkt ist auch hier bei unterschiedlichen Druckwerten zu vermuten. Auch eine Vergrößerung der Amplituden mit fallendem Mitteldruck ist wiederum erkennbar. Bei zunehmender Erhöhung des mittleren RPP sind ebenfalls die gleichen Auffälligkeiten wie bei den absoluten Mittelwerten zu erkennen.

#### 4.4. Ergebnisse nach Berechnung der relativen Leitwerte

### Relative Leitwerte f=0 Hz

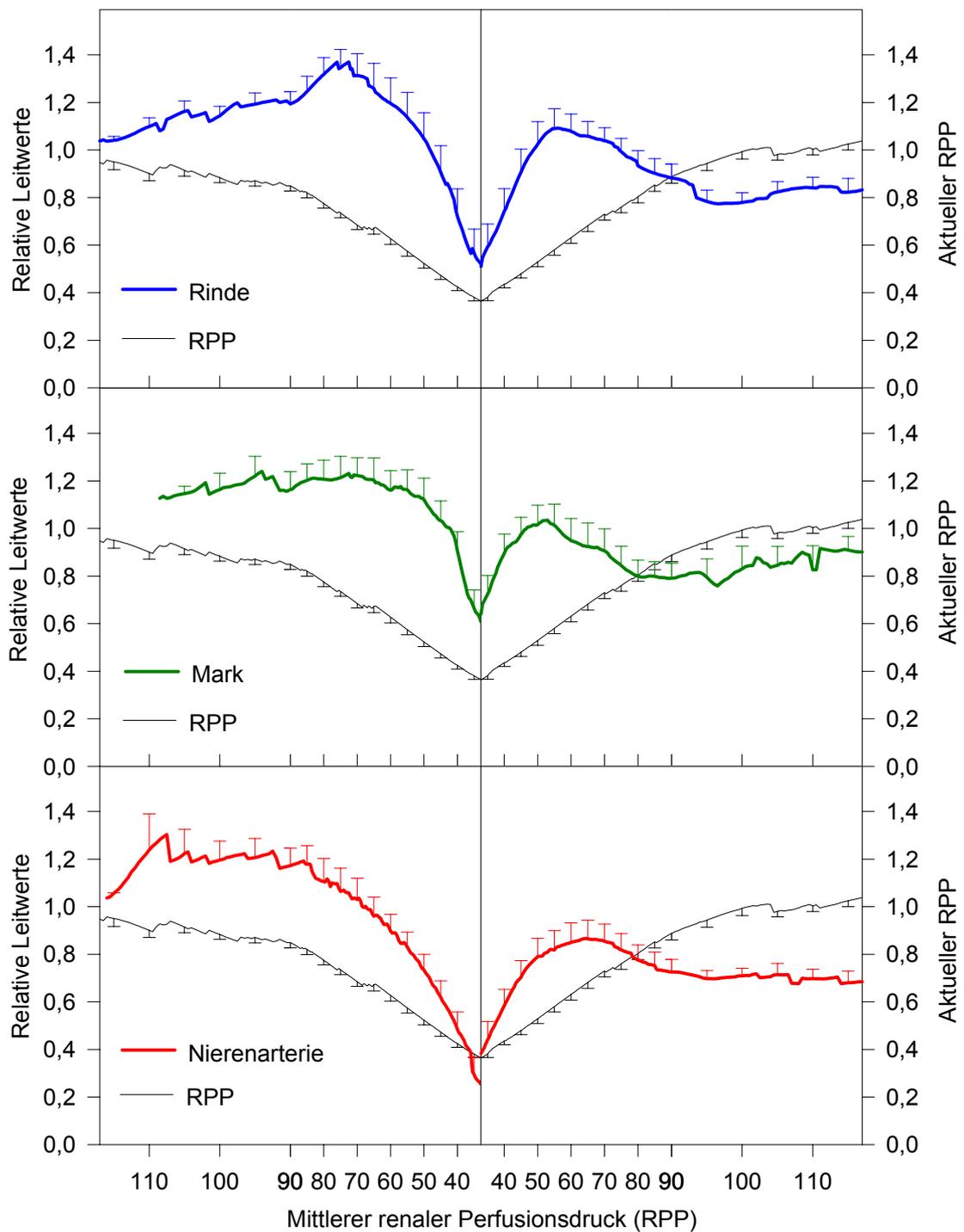
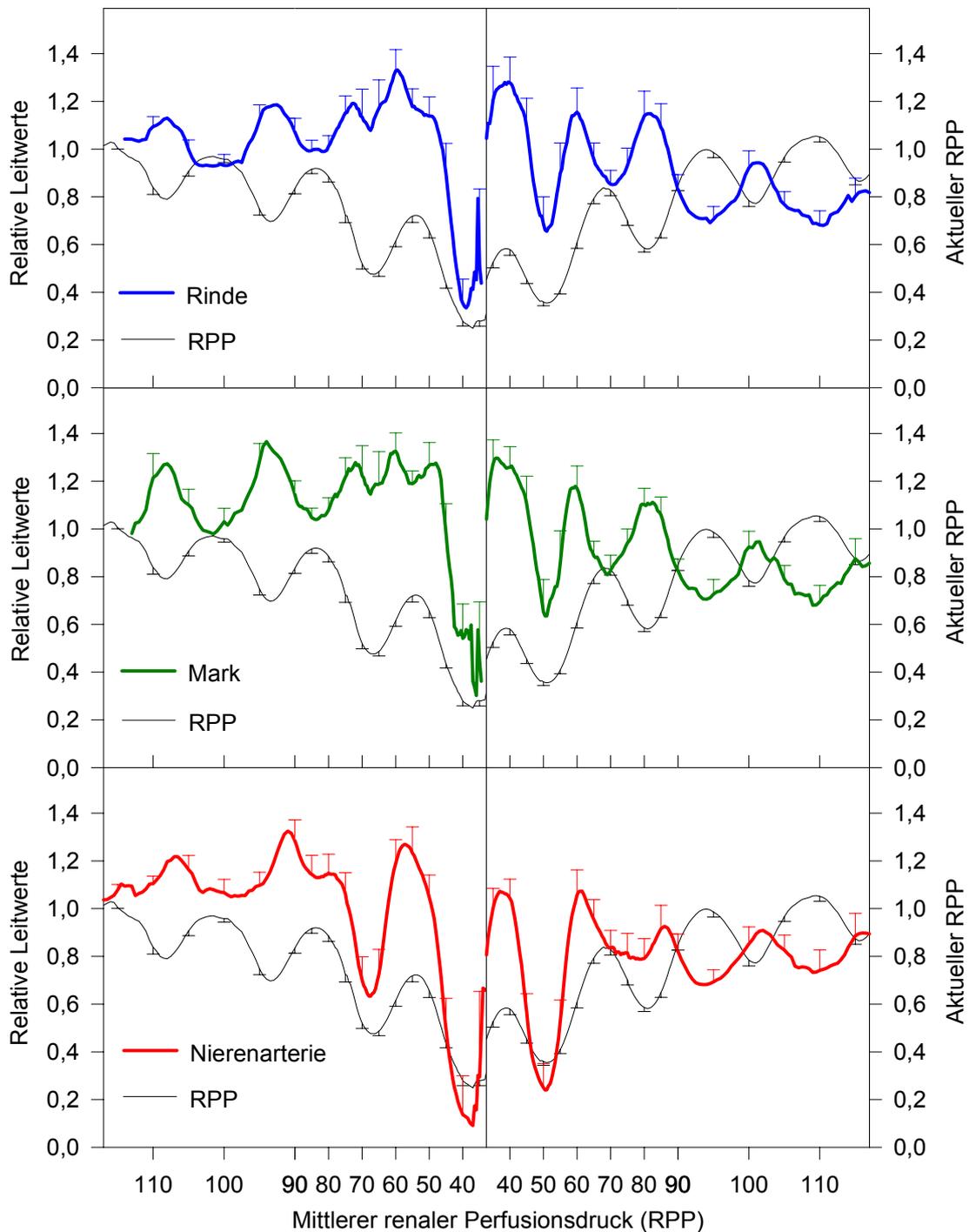


Abb. 12: Auf der x-Achse ist der mittlere RPP dargestellt, links bei langsamer rampenförmiger Absenkung, rechts bei rampenförmigem Wiederanstieg. Darüber ist der jeweilige aktuelle sinusschwingungsartig überlagerte RPP als relativer Mittelwert ( $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ,  $n=25$ ) dargestellt (schwarz) mit einer Skalie-

rung an der rechten Diagrammseite. Die Mittelwerte (mean  $\pm$  SEM, n=25) der relativen Leitwerte der Versuche ohne Schwingungsüberlagerung sind mit einer Skalierung an der linken Diagrammseite farblich hervorgehoben: Die Werte der Nierenrinde (blau / oben) wurden 2 mm unterhalb der Nierenoberfläche, die des äußeren Nierenmarks (grün / Mitte) in 4 mm Tiefe gemessen. Die Daten des Nierengesamtflusses (rot / unten) wurden durch Ultraschallflussmessung der Nierenarterie gewonnen.

Die Versuche ohne Schwingungsüberlagerung zeigen in der Rinde, dem Mark sowie im gesamten Nierenfluss bei langsamer rampenförmiger Absenkung des mittleren RPP zunächst einen annähernd gleichbleibenden Blutflusswert des relativen Leitwertes, beim LFC sogar mit ansteigender Tendenz, bevor die Messwerte in stärkerem Maße als der RPP abfallen. Bei rampenförmigem Wiederanstieg des mittleren RPP steigen die Mittelwerte zunächst stark an, erreichen ein Maximum und fallen dann wieder leicht ab, um sich am Ende des Versuches einem Druckwert unterhalb des RPP-Wertes anzugleichen. Dieser RPP-Wert ist jeweils geringer als der Ausgangswert des Versuches.

### Relative Leitwerte $f=0,005$ Hz

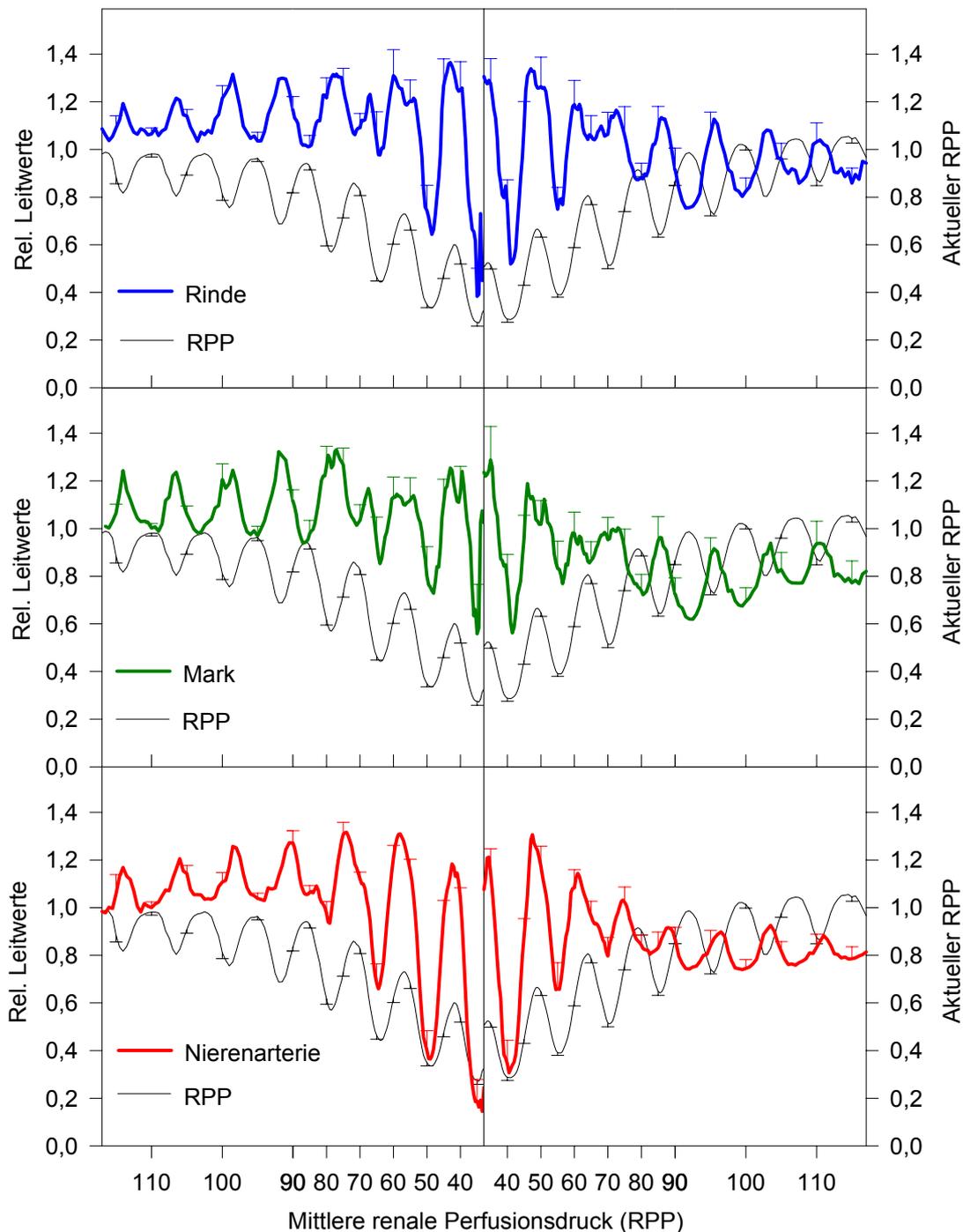


**Abb. 13:** Dargestellt ist auf der x-Achse der mittlere RPP, links bei langsamer rampenförmiger Absenkung, rechts bei rampenförmigem Wiederanstieg. Darüber ist in jedem Diagramm der jeweils aktuelle sinusschwingungsartig überlagerte RPP als relativer Mittelwert ( $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ,  $n = 25$ ) schwarz und mit einer Skalierung an der rechten Diagrammseite dargestellt. Auch hier sind dazu die Mittelwerte ( $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ,  $n = 25$ ) der relativen Leitwerte der Versuche mit einer Versuchsfrequenz  $f=0,005$  Hz ( $A=20$  mmHg) mit einer Skalierung an der linken

**Diagrammseite farbig markiert: Die Werte der Nierenrinde (blau / oben) wurden 2 mm unterhalb der Nierenoberfläche, die des äusseren Nierenmarks (grün / Mitte) in 4 mm Tiefe gemessen. Die Daten des Nierengesamtflusses (rot / unten) wurden durch Ultraschallflowmessung der Nierenarterie gewonnen.**

Bei einer Überlagerung mit der Frequenz  $f=0,005$  Hz reagieren die Leitwertkurven anfänglich mit einer Schwingung, die zur der aufgezwungenen Sinusschwingungen des RPP einen Phasenwinkel  $\varphi\sim 180^\circ$  hat. **Ab einem bestimmten Druckwert des mittleren RPP**, der bei allen drei Messorten unterschiedlich zu sein scheint, **geht die gegensätzliche Schwingung in eine gleichartige Schwingung ( $\varphi\sim 0^\circ$ ) über**, die bis zum Ende der langsamen rampenförmigen Absenkung des mittleren RPP erhalten bleibt. Die Amplitude der Antwortschwingung vergrößert sich sowohl für die Leitwerte des RBF, als auch für die Leitwerte der lokalen Blutflüsse bei sinkenden mittleren RPP Druckwerten. Beim rampenförmigen Wiederanstieg des mittleren RPP zeigt sich jeweils eine etwa spiegelbildliche Darstellung zu den abfallenden Flanken. Zu Beginn wurde eine gleichartige Schwingung ( $\varphi\sim 0^\circ$ ) mit großer Amplitude gemessen, die im Verlauf des Versuches kleiner wurde. Ab einem bestimmten Druckwert des mittleren RPP ist ein **Wechsel vom Phasenwinkel  $\varphi\sim 0^\circ$  zu einem Phasenwinkel  $\varphi\sim 180^\circ$**  erkennbar. Die erreichten relativen Mittelwerte der Leitwerte am Ende des Wiederanstiegs liegen alle unterhalb der Ausgangswerte zu Beginn der Versuche.

### Relative Leitwerte f=0,01 Hz



**Abb. 14:** Dargestellt ist auf der x-Achse der mittlere RPP, links bei langsamer rampenförmiger Absenkung, rechts bei rampenförmigem Wiederanstieg. Darüber ist in jedem Diagramm der jeweils aktuelle sinusschwingungsartig überlagerte RPP als relativer Mittelwert (mean  $\pm$  SEM, n= 25) schwarz und mit einer Skalierung an der rechten Diagrammseite dargestellt. Auch hier sind dazu die Mittelwerte (mean  $\pm$  SEM, n= 25) der relativen Leitwerte der Versuche mit einer Versuchsfrequenz f=0,01 Hz (A=20 mmHg) mit einer Skalierung an der linken

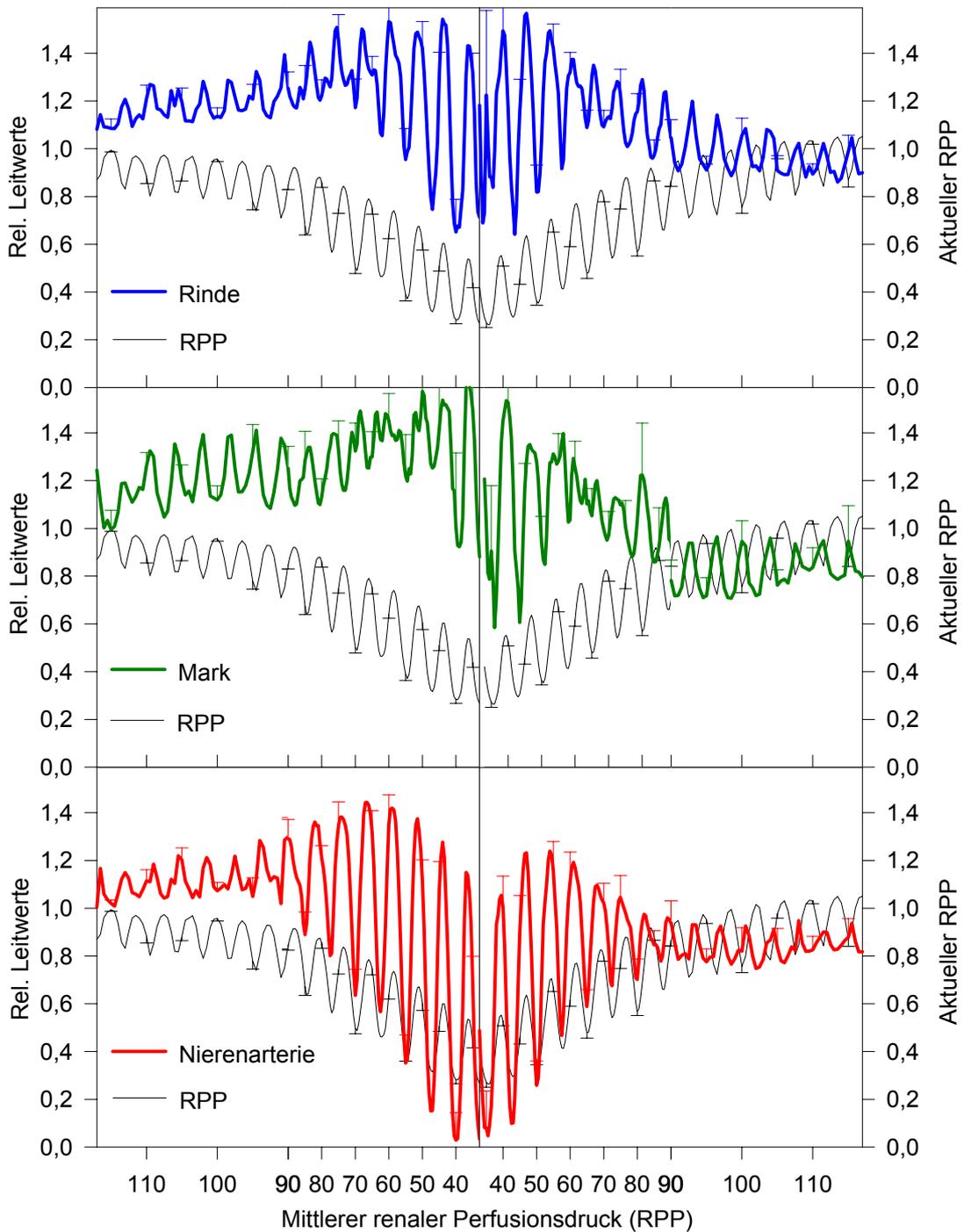
**Diagrammseite farbig markiert: Die Werte der Nierenrinde (blau / oben) wurden 2 mm unterhalb der Nierenoberfläche, die des äusseren Nierenmarks (grün / Mitte) in 4 mm Tiefe gemessen. Die Daten des Nierengesamtflusses (rot / unten) wurden durch Ultraschallflowmessung der Nierenarterie gewonnen.**

Auch bei der Frequenz  $f=0,01$  Hz lassen die Antwortkurven der Mittelwerte der relativen Leitwerte generell eine Schwingung mit der gleichen Frequenz erkennen. Zu Beginn der langsamen rampenförmigen Absenkung des mittleren RPP sind wieder Schwingungen zu erkennen, die zur der aufgezwungenen Sinusschwingungen des RPP einen Phasenwinkel  $\varphi \sim 180^\circ$  aufweisen. Außerdem lässt sich ein Anstieg der Amplituden erkennen. Ab einem bestimmten Druckwert des mittleren RPP geht die gegensätzliche Schwingung in eine gleichartige Schwingung ( $\varphi \sim 0^\circ$ ) über.

Beim rampenförmigen Wiederanstieg des mittleren RPP zeigt sich wieder anfänglich eine gleichartige Schwingungsreaktion mit großer Amplitude, die bei einem bestimmten Druckwert des mittleren RPP einen Wechsel vom Phasenwinkel  $\varphi \sim 0^\circ$  zu einem Phasenwinkel  $\varphi \sim 180^\circ$  zeigt. Hierbei zeigt die Amplitude ein abnehmendes Verhalten.

Die **mittleren Werte** der drei errechneten Kurven zeigen ein **ähnliches Verhalten wie die Versuche ohne Schwingung** im Sinne eines **initialen Anstiegs in den absteigenden Teilen und einem anschließenden stärkeren Abfall der Werte unter die Eingangsschwingung** des RPP. In den **ansteigenden Versuchsteilen ist ein überschießendes Verhalten der mittleren Werte zu beobachten, bevor die Werte wieder abfallen**. Die Endwerte befinden sich wieder stets unterhalb der Ausgangswerte.

### Relative Leitwerte $f=0,02$ Hz



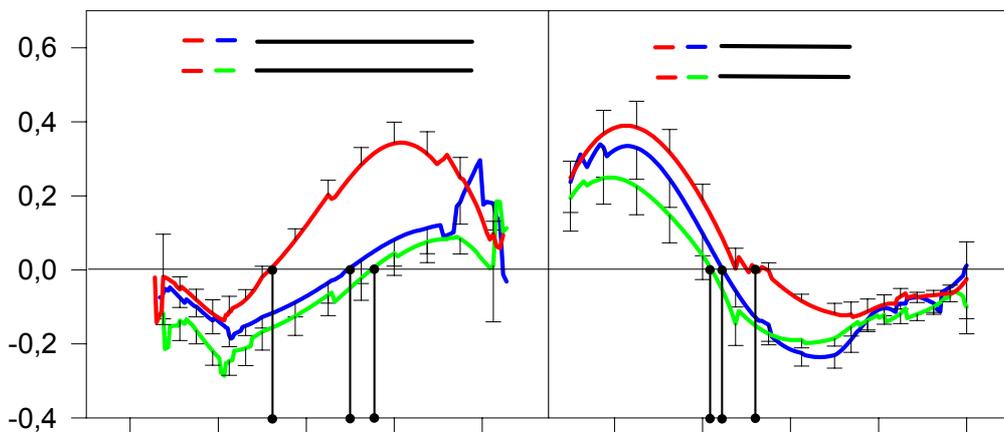
**Abb. 15:** Dargestellt ist auf der x-Achse der mittlere RPP, links bei langsamer rampenförmiger Absenkung, rechts bei rampenförmigem Wiederanstieg. Darüber ist in jedem Diagramm der jeweils aktuelle sinusschwingungsartig überlagerte RPP als relativer Mittelwert (mean  $\pm$  SEM,  $n=25$ ) schwarz und mit einer Skalierung an der rechten Diagrammseite dargestellt. Auch hier sind dazu die

**Mittelwerte (mean  $\pm$  SEM, n= 25) der relativen Leitwerte der Versuche mit einer Versuchsfrequenz  $f=0,02$  Hz ( $A=20$  mmHg) mit einer Skalierung an der linken Diagrammseite farblich markiert: Die Werte der Nierenrinde (blau / oben) wurden 2 mm unterhalb der Nierenoberfläche, die des äusseren Nierenmarks (grün / Mitte) in 4 mm Tiefe gemessen. Die Daten des Nierengesamtflusses (rot / unten) wurden durch Ultraschallflowmessung der Nierenarterie gewonnen.**

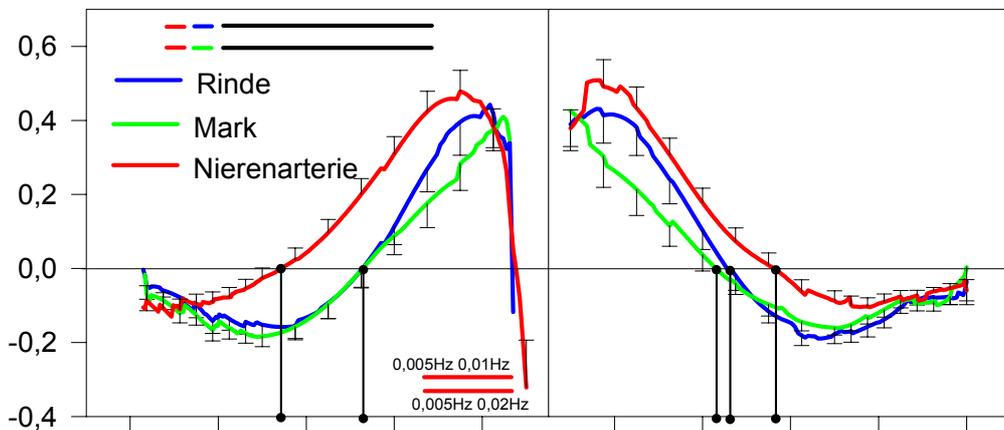
Bei einer Überlagerung mit  $f=0,02$  Hz zeigt sich wieder eine Antwortschwingung mit gleicher Frequenz der Eingangssoszillation. Am Anfang der langsamen rampenförmigen Absenkung des mittleren RPP ist wiederum eine Schwingung mit dem Phasenwinkel  $\varphi\sim 180^\circ$  zur Eingangsschwingung zu erkennen, die bei einem bestimmten Druckwert des mittleren RPP in eine synchrone Schwingung ( $\varphi\sim 0^\circ$ ) übergeht. Alle drei Kurven zeigen die Tendenz, in ihren mittleren Werten zunächst ein wenig anzusteigen, bevor sie annähernd parallel zur Eingangsschwingung auf niedrigere Werte abfallen. Deutlich ist die Amplitudenvergrößerung zu erkennen. Beim rampenförmigen Wiederanstieg des mittleren RPP nimmt diese Amplitude wieder ab und die synchrone Schwingung (Phasenwinkel  $\varphi\sim 0^\circ$ ) wechselt in eine gegenläufige ( $\varphi\sim 180^\circ$ ) der gleichen Frequenz. Die erreichten Endwerte liegen ebenfalls unterhalb der Ausgangswerte.

4.5. Aus den Ergebnissen errechnete Kurven

**Sinusfunktionsteil der relativen Leitwerte bei  $f=0,005$  Hz**



**Sinusfunktionsteil der relativen Leitwerte bei  $f=0,01$  Hz**



**Sinusfunktionsteil der relativen Leitwerte bei  $f=0,02$  Hz**

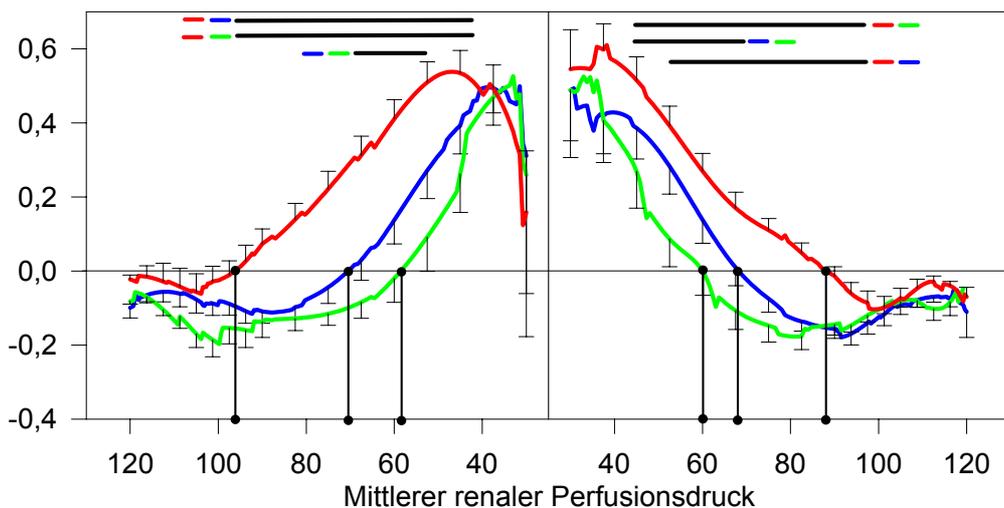


Abb. 16: Errechnete Kurven der Sinusfunktionsteile der relativen Leitwerte bei den Frequenzen  $f=0,005$  Hz (oben),  $f=0,01$  Hz (Mitte) und  $f=0,02$  Hz (unten); links

jeweils bei langsamer rampenförmiger Absenkung des mittleren RPP, rechts bei rampenförmigem Wiederanstieg. In jedem Bild ist der Nierengesamtfluss sowie die beiden Gewebeflüsse farblich voneinander unterschieden. Die Kurvenberechnung wurde wie in Kapitel 3.7. dargestellt durchgeführt. Bei allen Graphiken wurde für jeden RPP-Wert eine Signifikanztestung nach Kruskal-Wallis durchgeführt. Die signifikant unterschiedlichen Abschnitte sind durch schwarze Balken markiert bzw. durch rote Balken bei signifikanten Unterschieden der Frequenzen des Nierengesamtflusses. Die Schnittpunkte der Kurven mit der x-Achse, als Zeichen des Übergangs von der überwiegend aktiven Regulation zur überwiegend passiven Reaktion, sind ebenfalls schwarz hervorgehoben.

Zur weiteren Auswertung der Ergebniskurven wurden die in Kapitel 3.7. beschriebenen Berechnungen durchgeführt und deren Ergebnisse nach Signifikanztestung graphisch dargestellt.

Es ist in den drei jeweils linken Abbildungen zu erkennen, dass bei langsamer rampenförmiger Absenkung des mittleren RPP größtenteils ein signifikanter Unterschied des gemessenen Nierengesamtflusses gegenüber den Blutflüssen im Nierenmark und in der Nierenrinde besteht. Bei rampenförmigem Wiederanstieg des mittleren RPP ist diese Signifikanz nur bei den Frequenzen  $f=0,005$  Hz sowie  $f=0,02$  Hz zu verzeichnen. Bei  $f=0,01$  Hz ließ sich bei den aufsteigenden Flanken zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied ermitteln.

Im Nierenfluss ist eine signifikante Differenz der Frequenz  $f=0,005$  Hz gegenüber  $f=0,01$  Hz und  $f=0,02$  Hz im tiefen Druckbereich der abfallenden Flanken zu erkennen. Die Schnittwerte mit der x-Achse (Nullwerte) wurden in allen Versuchen ermittelt, statistisch zusammengefasst und im Folgenden graphisch dargestellt.

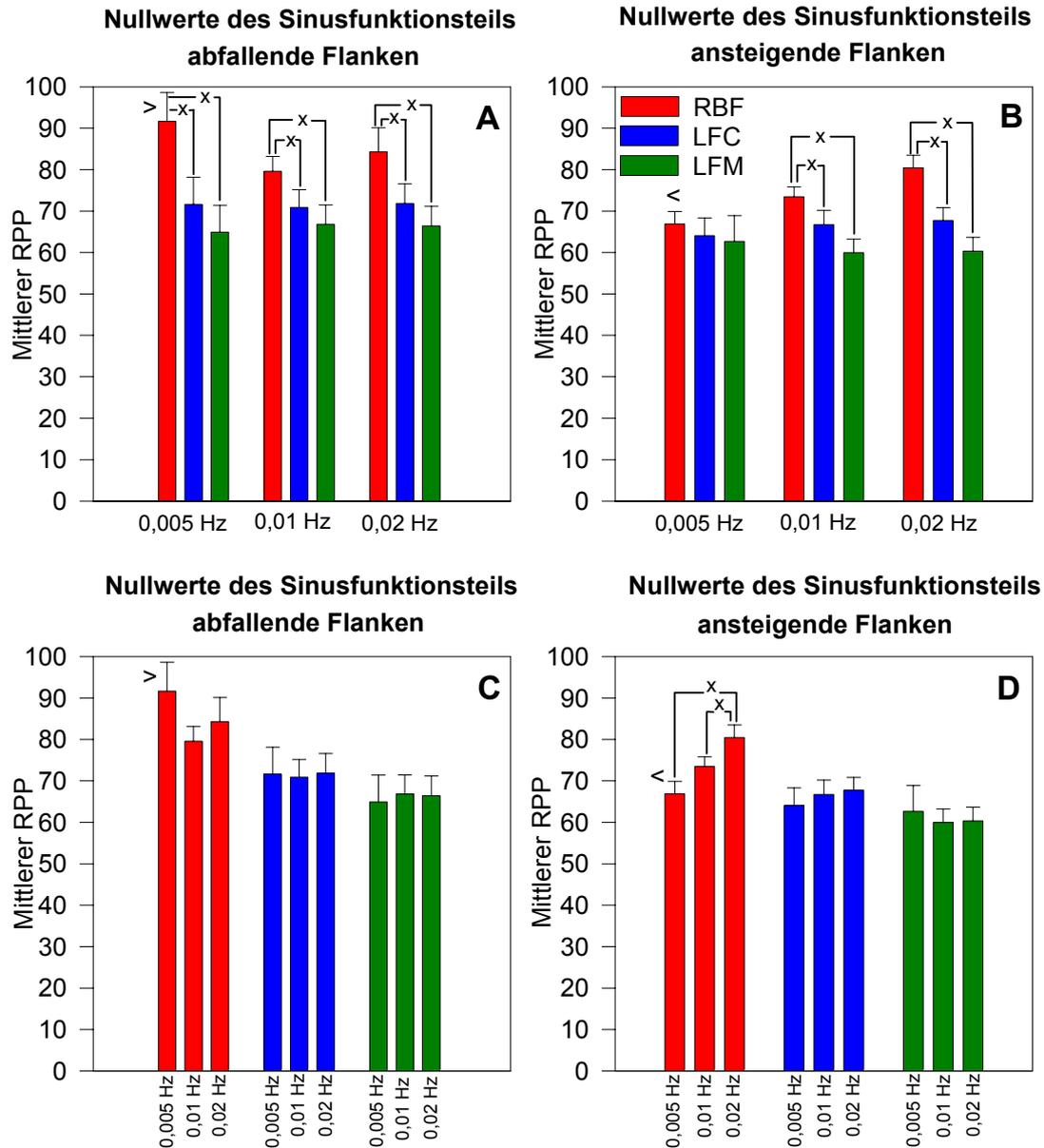


Abb. 17: Mittelwerte der Nullwerte in den abfallenden (A,C) und in den ansteigenden Versuchsteilen (B,D). A und B sind nach Frequenzen sortiert, C und D nach dem Nierengesamtfluss sowie den beiden Gewebeflüssen. Die ermittelten signifikanten Unterschiede ( $p < 0,05$ ) sind mit „x“ markiert, signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen abfallendem und ansteigendem Teil mit „>“ und „<“.

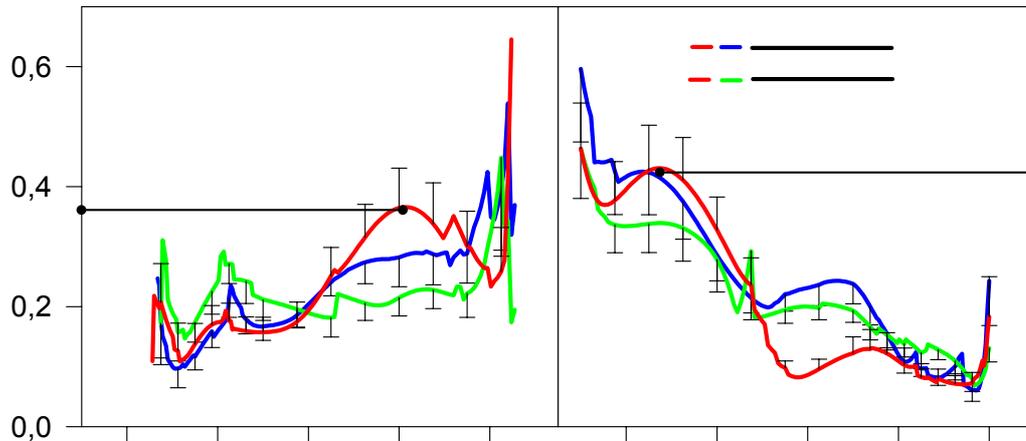
Die Nullwerte des Nierengesamtflusses liegen in den abfallenden Flanken an allen Messorten bei signifikant höheren Druckwerten des RPP als bei LFC und LFM (A). Eine Signifikanz der einzelnen Messorte bezüglich der Frequenz der überlagernden Sinusschwingung bestand nicht (C). In den ansteigenden Flanken war lediglich unter den Frequenzen  $f = 0,01$  Hz sowie  $f = 0,02$  Hz ein signifikanter Unterschied des RBF gegenüber LFC und LFM zu verzeichnen, was bei  $f = 0,005$  Hz nicht zu beobachten war

(B). Allerdings gab es hier einen **signifikanten Unterschied des RBF bezüglich der Frequenzen. So lagen die Nullwerte bei  $f=0,02$  Hz signifikant über denen bei  $f=0,005$  Hz sowie  $f=0,01$  Hz (D).**

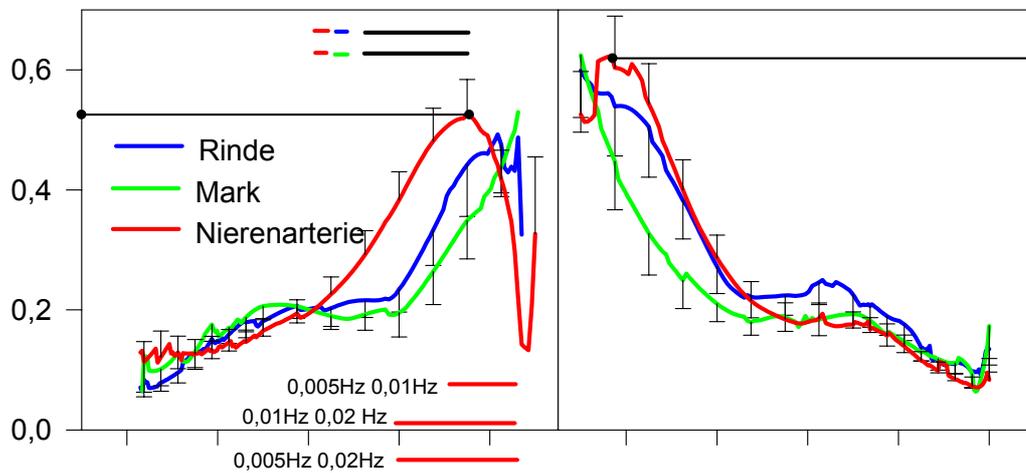
Außerdem waren die **Nullwerte des RBF bei der Frequenz  $f=0,005$  Hz in den abfallenden Flanken bei signifikant höheren Druckwerten des mittleren renalen Perfusionsdrucks zu finden als in den ansteigenden Flanken.**

Des Weiteren wurden die Amplituden der einzelnen Versuche statistisch zusammengefasst woraus sich folgende Abbildung ergab:

### Amplitude der relativen Leitwerte bei $f=0.005$ Hz



### Amplitude der relativen Leitwerte bei $f=0.01$ Hz



### Amplitude der relativen Leitwerte bei $f=0.02$ Hz

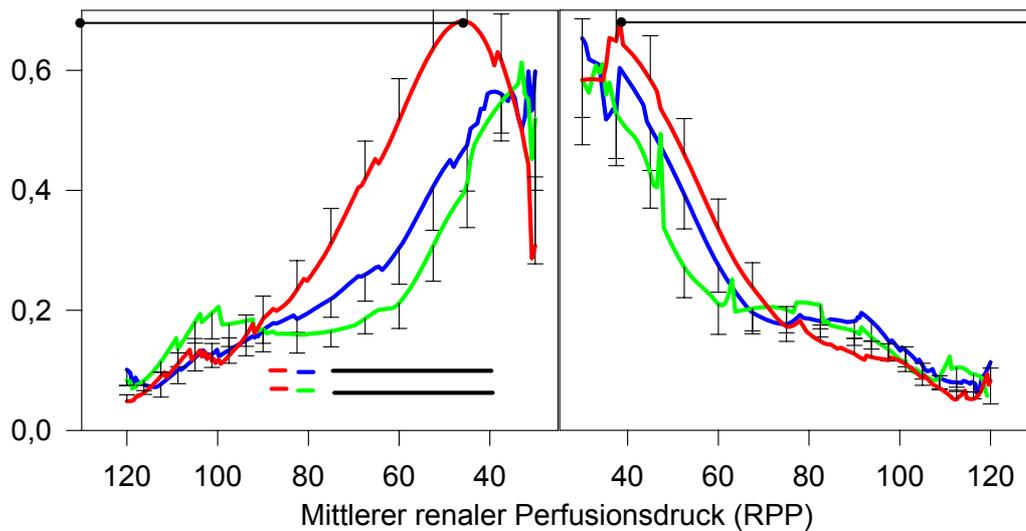


Abb. 18: Mittelwerte der Amplitudengröße der Antwortschwingungen der relativen Leitwerte über dem mittleren renalen Perfusionsdruck (RPP) der Frequen-

zen  $f=0,005$  Hz (oben),  $f=0,01$  Hz (Mitte) und  $f=0,02$  Hz (unten) (Berechnungen in Kap. 3.7. beschrieben). In jedem Abbildungsteil ist der Nierengesamtfluss sowie die beiden Gewebeflüsse farblich voneinander unterschieden. Die maximalen Amplitudenwerte des Nierengesamtflusses sind auf der y-Achse markiert.

In einzelnen Versuchsteilen sind signifikante Unterschiede des Nierengesamtflusses gegenüber der Nierenrinde und des –marks zu beobachten. Auch bestehen in den Versuchen mit langsamer rampenförmigen Absenkung des mittleren RPP signifikante Unterschiede des Nierengesamtflusses zwischen allen drei Frequenzen bei niedrigen Druckwerten.

Deutlich ist zu erkennen, dass bei erhöhter Frequenz auch der maximale Amplitudenwert zunimmt, sowohl in den absteigenden als auch in den aufsteigenden Flanken. Um dies genauer verarbeiten zu können und eine exakte Lokalisation des maximalen Amplitudenwertes sowie eventuelle signifikante Unterschiede zu ermitteln, wurde aus allen Versuchen der Mittelwert der maximalen Amplitude sowohl auf der x-Achse als auch auf der y-Achse berechnet. Daraus ergaben sich die folgenden Abbildungen.

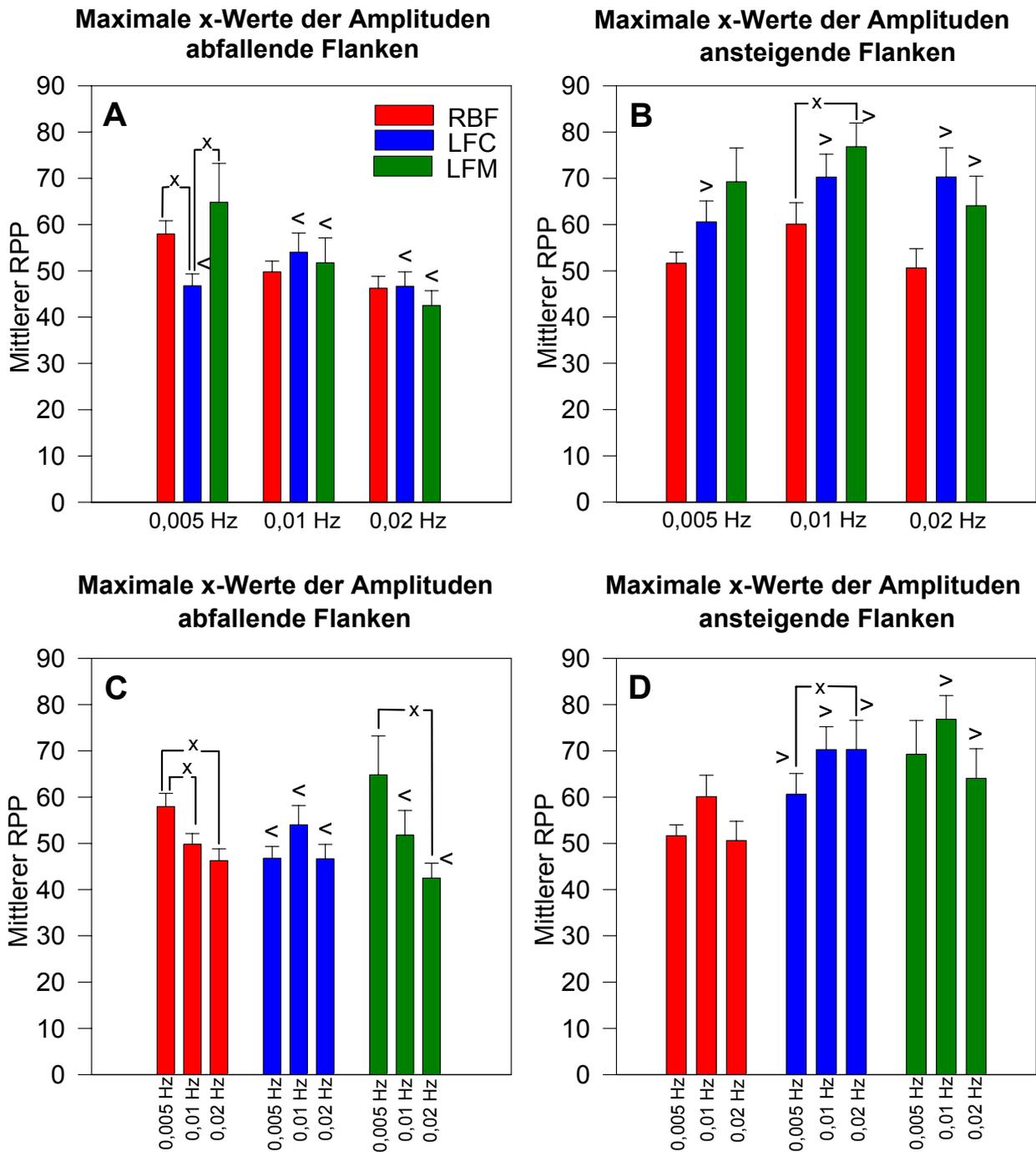


Abb. 19: Mittelwerte der maximalen x-Werte der Amplituden in den abfallenden (A,C) und aufsteigenden (B,D) Flanken. A und B sind nach Frequenzen sortiert, C und D nach dem Nierengesamtfluss sowie den beiden Gewebefläßen. Die ermittelten signifikanten Unterschiede ( $p < 0,05$ ) sind mit „x“ markiert, signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen abfallendem und ansteigendem Teil mit „>“ und „<“.

In den **abfallenden Flanken** wird ersichtlich, dass die **mittleren renalen Perfusionsdrücke, an denen die Amplituden ihr Maximum erreichen, beim RBF mit steigender Frequenz von 58 mmHg auf 46 mmHg kleiner werden**, das heißt zu einem späteren Zeitpunkt des Versuchs stattfinden (C). Beim LFC zeigt sich kein signifikanter Unterschied, der LFM weist nur zwischen der größten und der kleinsten Frequenz signifikante Differenzen auf.

**In den ansteigenden Flanken weist der Gesamtnierenfluss keine signifikanten Unterschiede auf.** Nur beim Blutfluss in der Nierenrinde ist zwischen der schnellsten und der langsamsten Frequenz eine Signifikanz zu erkennen (D).

Bei den Messwerten für die Gewebeflüsse in Rinde und Mark waren die x-Werte der maximalen Amplitude in den abfallenden Flanken bei signifikant niedrigeren Werten zu finden als in den ansteigenden Flanken. Eine Ausnahme bildet hier lediglich der Messwert des Nierenmarks bei  $f=0,005$  Hz.

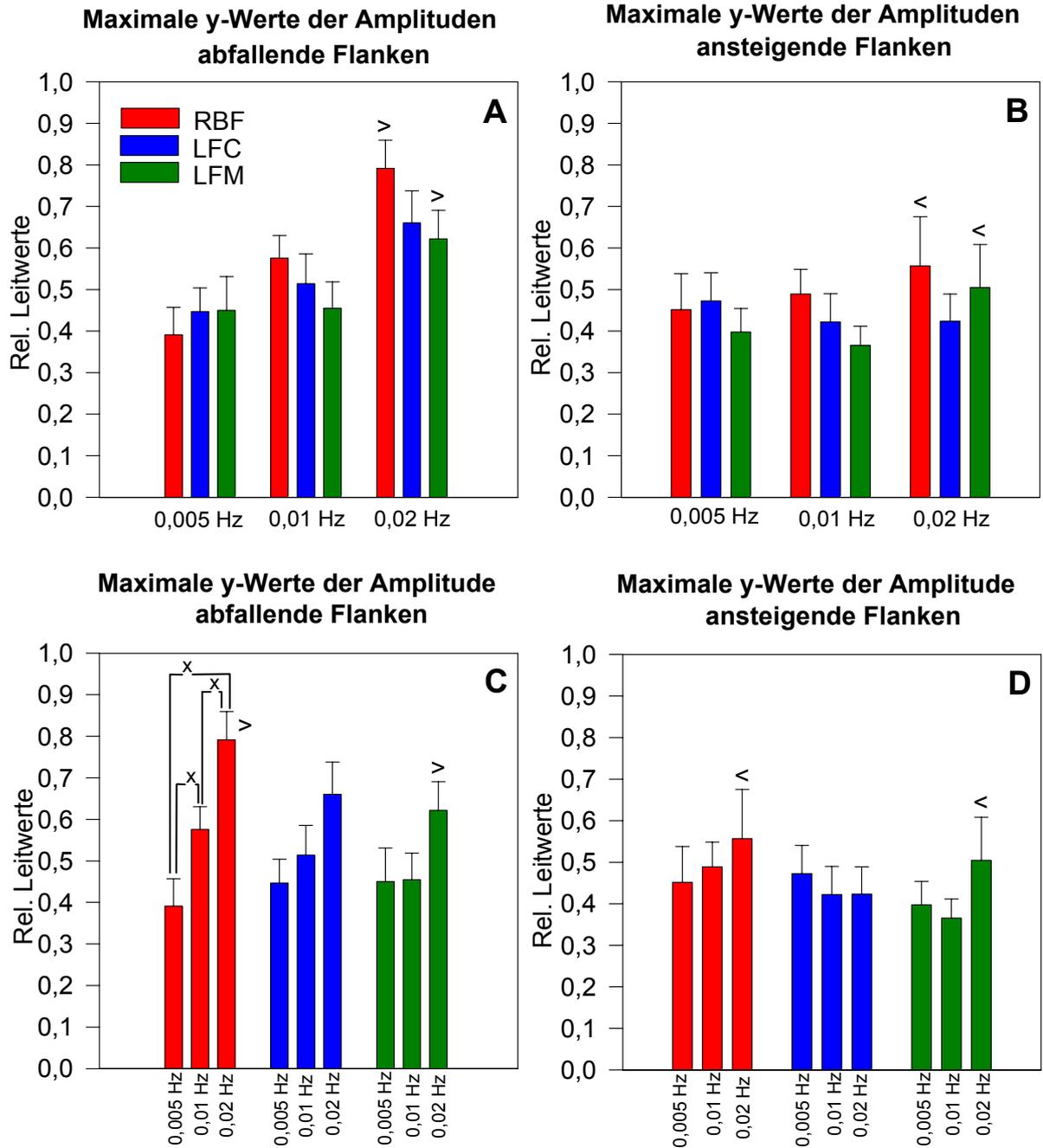


Abb. 20: Mittelwerte der maximalen y-Werte der Amplituden in den abfallenden (A,C) und ansteigenden (B,D) Flanken. A und B sind nach Frequenzen sortiert, C und D nach dem Nierengesamtfluss sowie den beiden Gewebefläßen. Die ermittelten signifikanten Unterschiede ( $p < 0,05$ ) sind mit „x“ markiert, signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen abfallendem und aufsteigendem Teil sind mit „>“ und „<“.

Die abfallenden Flanken zeigen innerhalb der Frequenzen bezüglich des Nierengesamtflusses sowie der beiden Gewebeflüssen keine signifikanten Unterschiede (A). Bei der Betrachtung des Nierengesamtflusses findet sich eine deutliche **Steigerung des Maximalwertes der Leitwerte mit Erhöhung der Frequenz** (C). So ist der **Maximalwert bei  $f=0,02$  Hz doppelt so hoch wie bei  $f=0,005$  Hz**. Bei Betrachtung der lokalen Nierenflüssen ist kein signifikanter Unterschied nachweisbar, es lässt sich jedoch tendenziell eine Erhöhung der Werte bei steigender Frequenz erkennen.

In den **aufsteigenden Flanken hingegen bestehen keine signifikanten Unterschiede** zwischen den einzelnen Frequenzen des Nierengesamtflusses (D). **Der deutliche Unterschied**, der in den abfallenden Versuchsteilen beobachtet wurde, **ist hier aufgehoben**, die lokalen Nierenflüsse lassen keine aufsteigende Tendenz erkennen.

Im Vergleich von abfallendem und ansteigendem Versuchsteil ist ein signifikanter Unterschied bei der Frequenz  $f=0,02$  Hz bezüglich des Nierengesamtflusses und im Nierenmark zu messen gewesen. Die Amplituden sind in den abfallenden Flanken jeweils höher als bei Wiederanstieg des mittleren renalen RPP.

## 5. Diskussion

### 5.1. Diskussion der Methodik

#### 5.1.1. Art der Tiere

In der Literatur werden an verschiedenen Säugetieren bereits Versuche zur Autoregulation der Niere beschrieben. Ursprünglich wurden Untersuchungen an Hunden und Katzen [2,29,36,42,81,94], sowie an Kaninchen [27,53] durchgeführt. Mit der Erweiterung der Methoden wurden vermehrt Kleinnager wie Ratten genutzt [5,6]. Auch Arbeiten über Versuche an isolierten perfundierten Rattennieren [42,61], sowie auch an einzelnen Nephronen [13,40,51] liegen vor. Wir entschieden uns für Versuche an wachen Ratten, eine Methode, die auch schon bei Hunden [29,35,41,56,81] und vereinzelt an Kaninchen [7,63] erfolgreich praktiziert wurde. Meist findet man jedoch nur Beschreibungen des gesamten renalen Blutflusses, sowie eine isolierte Betrachtung des Blutflussregulationsverhaltens von Mark und Rinde. In der vorliegenden Arbeit werden sowohl der RBF als auch die lokalen Fluxe parallel beschrieben.

Die Ratten dienten uns als Versuchstiere aus folgenden Beweggründen:

- Hohe Vergleichbarkeit der gewonnenen Daten mit Ergebnissen anderer Versuche,
- Ergänzungsmöglichkeit unserer Ergebnisse durch andere Untersuchungen an isolierten Nieren bzw. Einzelnephronen.

#### 5.1.2. Geschlecht der Tiere

Die Funktionen des Herz-Kreislauf-Systems unterliegen geschlechtsspezifischen Unterschieden. Bei weiblichen Tieren kommt es durch den ovariellen Zyklus zu zeitlich unterschiedlichen Hormonausschüttungen, was zu Differenzen in den Ergebnissen führen kann. Um dies zu umgehen wählten wir generell männliche Ratten.

#### 5.1.3. Versuche an Ratten im Wachzustand

Untersuchungen über das Verhalten des Gefäßbettes können auf unterschiedliche Art erfolgen. Hierbei ist die Besonderheit der Niere im Vergleich zu anderen Organ-systemen des Organismus zu beachten. Dies gilt nicht nur hinsichtlich der Anatomie, da sie z.B. aus zwei unabhängig voneinander beeinflussbaren Gefäßgebieten besteht, den afferenten und efferenten Arteriolen, sondern auch da sie ein weit verzweigtes Netz von verschiedenen parallel geschalteten Gefäßen in geometrischer Anordnung aufweist. Die

Steuerung dieser GefäÙe weicht teilweise beträchtlich von anderen GefäÙgebieten ab, so wirkt z.B. ein ubiquitär vorkommender Vasodilatator wie Adenosin [68] an der Nierenrinde konstriktorisch [8]. Neben der zentralen Steuerung über die Nierenerven und die aus peripheren und zentralen Organen stammenden Hormone, spielen an der Niere vor allem auch parakrine und autokrine Stoffe [4,44,70] eine große Rolle bei der Einstellung der GefäÙwiderstände und / oder der GefäÙweiten der einzelnen GefäÙabschnitte.

Um einzelne GefäÙe bzw. ihre Regulationsmechanismen differenziert zu betrachten, lassen sich für die Untersuchung des Gesamtorgans, unter Umständen auch unter den Bedingungen eines wachen Tieres, folgende Möglichkeiten nutzen:

1. Die Ausschaltung einzelner GefäÙgebiete durch Isolierung einzelner GefäÙe [27], durch Denervierung der GefäÙe oder Durchtrennung einzelner Nerven [14,38].
2. Die Ausschaltung einzelner Mechanismen, z.B. des Tubuloglomerulären Feedbacks durch Unterbrechung des Tubulusflusses [24], der Angiotensin II-Rezeptorenblockade [34] bzw. Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyme [36,38,54] zur Beeinflussung des Renin-Angiotensinsystems, Inhibierung von Proteinkinase C zur Blockierung der Kaliumkanäle [61] und damit der Ausschaltung der nervalen Wirkung oder mittels Unterbindung der muskulären Reaktion durch Ca-Kanal-Blocker [65].
3. Die chemische Stimulation der einzelnen Mechanismen durch Agonisten [50,79].
4. Die Erzeugung physiologischer Reize, von denen man annimmt, dass sie Einflüsse auf die Regulationsmechanismen der Niere haben, wie z.B. die Hypoxie, die Hyperoxie oder die Hyperkapnie [91,97].
5. Die Reizung der Niere durch physiologische Einflüsse, wie z.B. Druckänderungen [36] und / oder Flussänderungen [19,58,72].

Letztgenannte Möglichkeit nutzten wir in den vorliegenden Versuchsreihen. Der Grund dafür war, dass zum einen alle pharmakologischen Wirkungen auch Nebenwirkungen haben und zum anderen nicht gesichert ist, dass die Physiologie der Niere unangetastet bleibt.

Bei den Versuchen an wachen Ratten ist zu beachten, dass die Funktion des Herzkreislauf-Systems und somit auch des NierengefäÙsystems durch verschiedene Fakto-

ren bestimmt wird. Neben lokalen, meist schnellen Regulationsmechanismen durch Zytokine, metabolische und parakrine Stoffe finden sich auch hormonelle und nervale Steuerungen. Während der Narkose werden diese Regulationsmechanismen durch die Anästhetika beeinflusst, die vegetativen Parameter verändern sich und unterliegen unter Umständen auch nicht mehr den physiologischen Gesetzmäßigkeiten eines wachen Organismus. Außerdem sind die Tiere bei akuten Versuchen durch den akuten chirurgischen Stress so beeinträchtigt, dass die dadurch ermittelten Ergebnisse grundsätzlich nicht auf den Wachzustand zu übertragen sind. Dies gilt sowohl für qualitative als auch für quantitative Aussagen. Um genaue Beobachtungen bezüglich der Autoregulationen anzustellen, sollte der Einfluss sowohl der Anästhesie als auch des perioperativen Stresses weitgehend ausgeschaltet werden. Wir führten daher Versuche an wachen Ratten durch und die Messungen erfolgten stets frühestens am zweiten postoperativen Tag. Von einem Einfluss der Narkose ist folglich nicht mehr auszugehen und auch die Auswirkungen des chirurgischen Stresses sind auf ein Minimum reduziert.

Untersuchungen am lebenden Tier, wie wir sie durchgeführt haben, sind zwar durch den Umstand geprägt, dass die Summe aller Gefäße und die Summe aller Einflussmöglichkeiten gemeinsam gemessen werden und teilweise auch mit Artefakten versehen und schwieriger zu interpretieren sind. Sie haben aber den höchsten Integrationsgrad und durch die weitgehende Belassung der physiologischen Gegebenheiten den größten Aussagewert.

Vegetative Parameter, die Einfluss auf die Versuchsergebnisse ausüben können, wurden zusätzlich durch endogenen Stress des Tieres, durch den Versuch per se, die Zeiten vor und nach den Untersuchungen und auch durch die Umgebung beeinflusst. Nach der Überführung der Ratten in unsere Laborräume zeigten die Tiere zunächst ein normales scheues Verhalten gegenüber Berührungen durch den Versuchsleiter. Räumlichkeiten, klimatische Bedingungen, Lichtverhältnisse und ein durch den Laboralltag verursachter Geräuschpegel waren für die Versuchstiere zunächst ungewohnt. Aus Gründen der Eingewöhnung und der Minimierung des Stresses wurden die Ratten stets ein paar Tage, bevor man sie auf die Versuche vorbereitete, in das Labor gebracht, in dem auch die späteren Versuche stattfanden. Somit wurde den Tieren Zeit zur Gewöhnung an die Versuchsbedingungen gegeben.

Die Messungen fanden in einer Versuchsröhre statt, die verhinderte, dass sich die Ratten um ihre eigene Achse drehen konnten. Daher wurde praeoperativ die Ratte trainiert, stressfrei in die Versuchsröhre zu kriechen und sich dort eine Zeitlang aufzu-

halten. Da Ratten sehr neugierige Tiere sind, krochen sie beim ersten Mal schnell in die Röhre. Aber auch bei Wiederholungsübungen und nach erfolgten Versuchen suchten sie die Röhre wieder aus freien Stücken auf.

Durch die Eingewöhnungszeit und die Übungseinheiten vor der Operation konnten die störenden Einflüsse auf das vegetative Nervensystem während der Versuche minimiert werden.

#### 5.1.4. Anästhesie

Da bei unseren Operationen auf eine Intubation mit chronischer oder intermittierender Beatmung verzichtet wurde, war die wichtigste Anforderung an das Narkotikum, die suffiziente Atmung nicht zu gefährden. Es wurden somit alle atemdepressiven Anästhetika ausgeschlossen. Wir wählten das Hypnotikum Chloralhydrat, welches als 4%-ige Lösung in Aqua bidest. in der Dosierung 10 ml/kg KG keine Ateminsuffizienz bei den Versuchstieren hervorrief. Außerdem war es durch eine einmalige intraperitoneale Gabe leicht anzuwenden und stellte eine ausreichende Narkose von 75-90 Minuten sicher. Der Eintritt der Narkose erfolgte schon wenige Minuten nach der Injektion. Als sicheres Zeichen galt das Erlöschen der Lagereflexe. Unerwünschte Wirkungen wie kardiale Insuffizienz und Gewöhnung können zudem bei der einmaligen Gabe vernachlässigt werden.

#### 5.1.5. Operation

Um plausible Ergebnisse der Nierenphysiologie zu erhalten, sollten die Ratten während der gesamten Arbeit möglichst ihrer natürlichen Lebensweise gemäß gehalten und behandelt werden. Eine große Ausnahme stellte die Operation selbst dar, die den Organismus extrem belastet. Um weitere belastende Einflüsse möglichst zu vermeiden, führten wir die Implantation der Mess- und Regelinstrumente innerhalb einer einzigen Operation durch. Wir wählten einen transabdominellen Zugang zur Aorta abdominalis sowie zur linken Niere. Die rechte Niere verblieb retroperitoneal. Es galt, stets so schnell wie möglich und so sorgsam wie nötig zu arbeiten. Die Operationszeit überschritt 45 Minuten nicht, die Abklemmzeit der Aorta abdominalis dauerte weniger als fünf Minuten. Um die Flüssigkeitsverluste intraoperativ so gering wie möglich zu halten, wurde das Darmpaket zur rechten Seite ausgelagert und mit in Kochsalzlösung (0,9%) getränkten Kompressen feucht gehalten. Desgleichen wurde der Blutverlust durch die schonende Operation so gering wie möglich gehalten. Der dennoch aufgetretene

Flüssigkeitsverlust wurde vor dem Verschließen der Bauchhöhlen durch Auffüllen des Abdomens mit Kochsalzlösung (0,9%) ausgeglichen.

#### 5.1.6. Implantate und Material

Es wurden Implantate verwendet, die von den herstellenden Firmen (s. Kap. 3.2.) in Größe und Funktion der Anatomie und Physiologie der Ratten entsprachen. Die selbst hergestellten Implantate wurden auch nach den spezifischen Gegebenheiten der Tiere gefertigt. Nach dem Tod der Tiere wurden die Implantate wieder entnommen, um nach Reinigung und Desinfektion wiederverwendet zu werden. Bei der Entnahme stellten wir fest, dass neben Verwachsungen des Bindegewebes sich in einem Fall eine bindegewebige Kapsel um die implantierten Instrumente gebildet hat. Zeichen eines akuten entzündlichen Geschehens lagen jedoch nicht vor. Bei dem betreffenden Tier lag die Operation schon länger zurück. Da nicht auszuschließen ist, dass durch die Verkapselung die Funktion der Messinstrumente beeinträchtigt war, wurden die Ergebnisse dieser Ratte verworfen.

Für intraabdominelle Befestigungen wurde neben chirurgischem Nahtmaterial auch ein Gewebekleber (Histoacryl, Braun, Melsungen, Deutschland) verwendet. Dies galt für die Fixierung des Katheters des Senders in der Aorta abdominalis, die Plastikflügel des Ultraschall-Kopfes am M. iliopsoas sinister sowie dem Netzmaterial (Vicryl-Netz) am linken Nierenpol zur Befestigung der fiberoptischen Kabel an der Nierenoberfläche. Obwohl laut Herstellerinformation dieser Kleber nur für äußere Anwendungen vorgesehen ist, haben wir in unseren Operationen festgestellt, dass er nach einer kurzen Trocknungszeit eine ausreichende Fixierung der Implantate gewährleistete, die auch über Wochen anhielt. Über eventuelle Einflüsse dieses Klebers auf die Messung und die Ergebnisse kann nichts ausgesagt werden, jedoch sind diese eher unwahrscheinlich.

Um direkt nach der Operation die Funktion der Drossel mit Hilfe des Ultraschall-Kopfes und der Messeinheit zu testen, wurde der Raum zwischen der A. renalis sinistra und dem Ultraschall-Kopf mit Ultraschall-Gel aufgefüllt. Hierfür wurde übliches Ultraschall-Gel verwendet, welches normalerweise bei äußeren Ultraschalluntersuchungen auf die Patientenhaut aufgetragen wird. Da der Hauptbestandteil Wasser ist und auch keine allergenen Eigenschaften der Bindemittel nachgewiesen wurden, ist ein Einfluss auf die Messungen unwahrscheinlich. Außerdem wurde das Gel vom Organismus des Tieres schon am ersten postoperativen Tag resorbiert oder durch Peritonealflüssigkeit ersetzt.

Da wir die Messungen erst am zweiten postoperativen Tag durchführten, verringerte sich ein möglicher Einfluss des Gels demnach zusätzlich.

#### 5.1.7. Postoperative Maßnahmen

Die Ratten erhielten direkt postoperativ eine Antibiose mit Tardomyocel (Bayer Leverkusen, Deutschland) mit der Dosis 1 ml/kg Körpergewicht (KG), sowie eine Analgesie mit Tramal (Grünenthal, Aachen, Deutschland) mit der Dosis 1 mg/kg KG, jeweils als subcutane Injektion. Alle Tiere zeigten eine gute Verträglichkeit der Medikamente und ließen keinerlei Nebenwirkungen erkennen. Es wurden weder lokale noch generalisierte Entzündungen der Ratten festgestellt.

Die perioperative Belastungssituation der Tiere kann durch vegetative Symptomatik, Katecholaminausschüttung oder Entzündungsmediatoren Einfluss auf die Messung und somit auf die Versuchsergebnisse nehmen. Dies war ein weiterer Grund dafür, dass wir unsere Versuche erst am zweiten postoperativen Tag, wenn die Ratte bereits wieder ein normales Verhalten zeigte.

#### 5.1.8. Messung

##### 5.1.8.1. Ultraschallkopf

Bei der Messung des Gesamtflusses der Nierenarterie mittels des in Kapitel 3.2. beschriebenen Ultraschallkopfes ist durch querschnittsunabhängige Ultraschalllaufzeitdifferenzmessung auch bei sich bewegenden Tieren von korrekten Messwerten auszugehen. Es wurden ebenso präzise Ergebnisse ermittelt, wenn sich der Durchmesser des Nierengefäßes während des Versuches änderte. Auch interindividuelle Unterschiede der Nierenarterien konnten auf diese Weise ausgeglichen werden.

##### 5.1.8.2. Fiberoptische Kunststofffasern

Um nicht nur den Gesamtfluss der Nierenarterie zu messen, sondern auch einen kontinuierlichen Fluss im Nierengewebe zu registrieren, implantierten wir den Ratten zwei optisch leitende Kunststofffasern (s. Kap. 3.2.). Zur Schonung der Niere wurde die Kapsel mit den Fasern blind in den Nierenpol gesteckt. Über die wirkliche Lage im Nierenparenchym bezüglich angrenzender Strukturen, die Einfluss auf die Messung nehmen könnten, ließ sich nur eine ungenaue Aussage machen. Gleiches gilt für die Lage bezüglich der Anatomie der Niere. Da das Nierenparenchym nicht homogen, sondern in ein Kelchsystem mit Markstrahlen sowie unterschiedlichen Markschichten

eingeteilt ist, lässt sich auch hier nur schwerlich sagen, welche Struktur bei der Implantation getroffen wurde. Um diesen Unsicherheitsfaktor gering zu halten, wählten wir als Lokalisation der Fasern den Nierenpol. Die Ergebnisse eines Tieres, die sich im Gegensatz zu den Resultaten aller anderen gemessenen Ratten befanden, wurden nicht berücksichtigt, da wir in diesem Fall eine irreguläre Lage der Fasern annahmen.

Das Prinzip der Messung beruhte auf dem Doppler-Effekt. Vom Messgerät aus wurde in das Gebiet von ca. einem Kubikmillimeter um die Kunststofffasern Licht gestreut, welches beim Auftreffen auf das Gewebe zum Teil reflektiert wurde. Trifft der Strahl auf sich bewegende Teilchen, erfährt er nach dem Doppler-Effekt eine Frequenzänderung. Da diese Teilchen hauptsächlich Erythrozyten waren, wurde die Frequenzverschiebung in eine Geschwindigkeit umgerechnet. Es wurde jeweils die Anzahl der Teilchen und deren Geschwindigkeit gemessen und im Folgenden zu Averaging Units (AU) umgerechnet. So konnte von einem zuvor registrierten Ausgangswert eine Zu- oder Abnahme des Nierenflusses gemessen werden. Aufgrund der relativ unbekanntem Lage der Spitze der Enden der fiberoptischen Fasern und somit des Messzylinders wurden von den Messergebnissen mit Hilfe der zuvor ermittelten Ausgangswerten die Relativwerte errechnet. So konnte unabhängig von der Lage eventueller größerer Gefäße in der Messgegend oder schwach perfundiertem Bindegewebe vergleichbare Werte erzielt werden.

Diese Methode ist bei wachen Versuchstieren leider sehr störanfällig. So wurden auch Artefakte gemessen, die durch passive oder aktive Bewegungen der Tiere entstanden. Die aktiven Willkürbewegungen wurden durch Beobachtungen der Ratte über den gesamten Versuch erfasst und im Protokoll festgehalten. Passive Bewegungen durch Erschütterung des Versuchskäfigs wurden nach Möglichkeit vermieden oder gegebenenfalls notiert. In beiden Fällen waren die gemessenen Werte dieser Artefakte um ein Vielfaches höher als die tatsächlichen Messergebnisse und dauerten meist nur wenige Sekunden. Als weiteres Indiz für diese Fehler diente die Tatsache, dass diese Abweichungen immer für beide Streulichtmessungen, d.h. in Rinde und Mark, parallel stattfanden. Anhand dieser Gegebenheiten konnten die Störungen der Messung im Nachhinein zuverlässig erkannt und eliminiert werden.

#### 5.1.8.2.1. Kalibrierung

Als Ausgangswert registrierten wir den Mittelwert der Messwerte des Versuchstiers einige Minuten nach erfolgter Verkabelung, also direkt vor Beginn der Messung, als noch keine Blutdruckinterpolation vorgenommen worden ist.

Schwieriger gestaltete sich die Definition des Nullpunktes. Kernick [60] stellte in seinen Studien fest, dass bei einer Blutflussunterbrechung für ein bestimmtes Gewebe, in dem eine Laser-Doppler-Spektroskopie durchgeführt wird, das Signal zunächst einen Anstieg zeigt bevor es abfällt. Außerdem beobachtete er, dass die Messung noch von weiteren Faktoren abhängt, zum Beispiel dem Vorliegen von ödematösem Gewebe. Als stärkster Einfluss kann aber die Gewebetemperatur gelten, da die Brownsche Molekularbewegung mit steigender Temperatur zunimmt. Die wichtigste Feststellung Kernicks jedoch ist, dass das Signal unabhängig vom Blutgehalt des Gefäßes erzeugt wird. So konnten an einem dorsalen Handgefäß vor und nach erzeugter reaktiver Hyperämie keine signifikant unterschiedlichen Werte gemessen werden, sondern nur abhängig vom Blutfluss gleichmäßig ansteigende Messwerte. Außerdem zeigten Roman und Smits [87], dass sich auch bei einem Nierenfluss der Ratten mit dem Wert Null nach 10-15 Minuten die Erythrozyten immer noch bewegen.

Nach Kernick wird das Nullpunktsignal auch von der Brownschen Molekularbewegung der Makromoleküle des Interstitiums bestimmt. Er schlägt daher vor, 3-5 Minuten nach Blutflussunterbrechung das Signal zu messen und es von den folgenden Messwerten zu subtrahieren. Diese Zeitspanne ist jedoch für die Rattennieren nicht tolerierbar, ohne ischämische Schäden zu verursachen. Wir unterbanden daher den Blutfluss der Nierenarterie bis zu dem Zeitpunkt, an dem sich das gemessene Signal stabilisiert hatte. Dieser Signalwert wurde als Nullpunkt bestimmt und ging in unsere spätere Relativwertberechnung mit ein.

#### 5.1.8.3. Servokontrolle

In Abb. 10 und 11 wird anhand der geringen interindividuell unterschiedlichen SEM ersichtlich, dass die Servokontrolle suffizient arbeitete und die Druckwerte des RPP sehr genau eingestellt bzw. korrigiert wurden.

#### 5.1.8.4. Sender

Um den Druck der Nierenarterien zu messen, wählten wir die Methode der Telemetrie. Da wir die Drossel oberhalb der Aa. renales angebracht hatten, war somit der Nierenperfusiondruck mit dem Druck der Aorta abdominalis identisch. Wir führten deswegen einen Katheter in die Bauchorta unterhalb der Abgänge der Aa. renales ein, welcher mit einem Sender (11 PA C40, DSI, St. Paul, MN) unmittelbar verbunden war.

Um plausible Messergebnisse zu erhalten, musste der Blutfluss distal des Katheters so natürlich wie möglich erhalten bleiben. Daher wurde die Aortaeröffnung zur Katheterimplantation den Ausmaßen des Katheters entsprechend minimal gehalten. Dennoch zeigten sich bei wenigen Tieren postoperativ motorische Ausfälle der unteren Extremitäten. Diese Tiere wurden für die Experimente nicht verwendet. Als Ursachen hierfür sind ischämische Veränderungen durch die vorgenommene Abklemmung der Aorta abdominalis anzunehmen, sowie Störungen der aktuellen Durchblutung durch zuviel Gewebekleber oder einer Aktivierung des thrombozytären und plasmatischen Gerinnungssystems.

Die Kalibrierung des Senders vor jeder Implantation erfolgte in einem druckstabilen Plastikgefäß, dessen Druck von außen regulierbar war. Es wurden die Drücke 0 und 100 mmHg erzeugt und die Messdaten des Senders an die jeweiligen Druckwerte für 0 und 100 mmHg angeglichen. Durch diese Zweipunkteinstellung waren über die von uns ermittelten Druckbereiche die Blutdruckwerte der Ratten exakt zu messen. Nach der Deimplantation wurden die Messung erneut im gleichen Plastikgefäß überprüft und teilweise Abweichungen von bis zu 10 mmHg gefunden, vor allem bei Tieren mit längerer Implantatverweildauer.

Wie bereits beschrieben war der mit dem Sender fest verbundene Katheter mit Gel gefüllt, damit kein Blut in die Katheterspitze gelangen konnte. Bei besagten Abweichungen fanden wir geringe Blutmengen im Katheter, die einen Teil des Gels ersetzt hatten. Da wir für die Auswertung der Ergebnisse die Relativwerte berechneten und deren jeweilige Änderungen auswerteten, ist daher von keiner Auswirkung auf die Ergebnisse auszugehen.

## 5.2. Diskussion der Ergebnisse

### 5.2.1. Ergebniszusammenfassung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass sowohl der mittlere renale Perfusionsdruck wie auch die Frequenz der überlagernden Schwingung sowie die Richtung der Druckänderung entscheidende Auswirkungen auf die Leitwerte haben. Dies wurde anhand der Parameter Amplitudenhöhe, Phasenwinkel und mittlerer Druckkurve an allen drei Messorten der Niere nachweisen.

In allen Versuchen mit Sinusschwingungsüberlagerung ist bei **langsamer rampenförmigen Absenkung des mittleren renalen Perfusionsdruckes (RPP) zunächst eine Schwingung** zu erkennen, die mit annähernd gleichbleibenden mittleren Blutflusswerten **zur Eingangsschwingung einen Phasenwinkel  $\varphi \sim 180^\circ$**  hat (Abb. 13-15). Diese **Schwingung geht bei tiefem mittleren RPP in eine Schwingung mit dem Phasenwinkel  $\varphi \sim 0^\circ$  über, deren Amplitude sich mit abnehmendem mittleren RPP vergrößert** (Abb. 13-15, 18). Diese **Amplitudenvergrößerung in der Schwingung der Leitwerte wird ausgeprägter, je höher die Frequenz der überlagernden RPP-Schwingung ist** (Abb.20) und erreicht das Sechsfache der Amplituden bei den Ausgangswerten des mittleren RPP. Bei **ansteigendem mittleren RPP zeigt sich bei niedrigen RPP-Werten erneut eine große Amplitude, die mit steigendem mittleren RPP abnimmt**. Die Mittelwerte der Leitwertkurve zeigen zunächst ein überschießendes ansteigendes Verhalten, bevor sie absinken und unterhalb des Ausgangswertes enden. Eine signifikante **Abhängigkeit der Amplitudenhöhe von der Frequenz ist hierbei nicht zu beobachten**.

Auch der **Wert des mittleren RPP, an dem die Schwingung von einem Phasenwinkel  $\varphi \sim 180^\circ$  zu einem Phasenwinkel  $\varphi \sim 0^\circ$  wechselt (und umgekehrt), scheint abhängig vom Messort und von der Frequenz der überlagernden RPP-Schwingung** (Abb.17). So liegt bei **langsamer rampenförmiger Absenkung des mittleren renalen Perfusionsdruckes (RPP) der Umschlagpunkt des Gesamtnierenflusses jeweils bei signifikant höheren RPP-Werten als bei den gemessenen Gewebefluxen**. Bei **ansteigendem mittleren RPP erhöht sich mit ansteigender Frequenz der überlagerten Schwingung auch der mittlere RPP-Wert für den Umschlagpunkt**, das heißt der Phasenwechsel findet zu einem späteren Zeitpunkt des Versuches statt. Bei Absenkung des RPP ist diese Abhängigkeit aufgehoben.

### 5.2.2. Versuche zur Charakterisierung der Autoregulation

Die Erfassung der aktiven druckabhängigen Eigenschaften des Nierenkreislaufes, der sogenannten Autoregulation, erfolgt klassisch durch die Messung des Blutflusses der Niere bei Änderung des renalen Perfusionsdrucks [19,36,42,47,58,72]. Die Änderungen dieses Drucks wurden in der Regel durch ein stufenförmiges Senken des Perfusionsdrucks erzeugt [19,36,42,78]. Aus dem gewonnenen Druck-Fluss-Diagramm wurde auf das Vorhandensein von Autoregulationsmechanismen geschlossen. Als Parameter dieser Autoregulation wurden aus den ermittelten Kurven sehr verschiedene Kenngrößen zur Hilfe herangezogen. Zunächst wurde derjenige Druckbereich angegeben, in dem der renale Blutfluss oder die glomeruläre Filtrationsrate konstant geblieben ist. Diese Idealkurven sind innerhalb der Physiologie allgemein bekannt (siehe auch Kapitel 2.2.). In der Realität der Messungen sind allerdings selten solche idealen Kurven zu beobachten. Der Blutfluss oder die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) sind keinesfalls absolut konstant, sie können mehr oder weniger in Richtung der Druckänderung variieren, in Einzelfällen sogar entgegen der Druckänderung. Die Neigung des Abschnittes der Druck-Fluss-Beziehung absolut bzw. relativ wird in verschiedenen Formen als Autoregulationsindex bezeichnet [95]. Die Größe des Index' wird von einigen Forschern als Maß für die Effizienz der Autoregulation betrachtet, Veränderung durch experimentelle oder pharmakologische Eingriffe als Verbesserung bzw. Verschlechterung der Autoregulation. Wir gehen anhand unserer Untersuchungen jedoch davon aus, dass man nicht von einem plötzlichen Übergang von funktionierender Autoregulation zur Abwesenheit von Autoregulationmechanismen sprechen kann. Vielmehr existiert immer ein Übergang mit anteiligen, im Ergebnis jedoch insuffizienten Autoregulationsvorgängen hin zur passiven Gefäßreaktion. Darauf wird im Folgenden noch eingegangen werden.

Der Übergang des sogenannten flachen Teils der Druck-Fluss-Beziehung in einen steilen Teil wird als Grenze der Autoregulation bezeichnet. Hierbei unterscheidet man folgerichtig eine obere und eine untere Grenze. Letztere wird zur quantitativen Charakterisierung der Druck-Fluss-Relation genutzt. Die Aussagen über diese untere Grenze der Autoregulation und deren Verschiebung werden sehr different bewertet und interpretiert. Es sind Auswertungen entwickelt worden, diesen Punkt genauer zu bestimmen, indem die Funktion einerseits in den Autoregulationsbereich und andererseits in den passiven Bereich bei niedrigeren Drücken unterteilt und durch drei Regressionsgeraden gekennzeichnet wird. Je näher die beiden Schnittpunkte der drei Geraden aneinanderlie-

gen, um so abrupter ist der Übergang zwischen dem aktiven und passiven Teil. Turksta et al. [98] zeigten jedoch, dass diese Verfahren einen nicht unerheblichen subjektiven Faktor aufweisen. Deshalb wurden von ihnen die Druck-Fluss-Beziehungen mit einer Polynomfunktion gefittet und der Nulldurchgang der dritten Ableitung als unterer Grenzwert der Autoregulation definiert.

Wie bereits erwähnt sind Autoregulationsvorgänge bislang meist durch stufenförmige Druckänderung ermittelt worden. Dabei schwanken Stufenhöhe und Dauer in den einzelnen Untersuchungen beträchtlich. Für den dynamischen Teil der Autoregulation wurden Anteile natürlicher Oszillationen, z.B. als Pulsatmung oder Wellen [21,57] genutzt, bzw. künstliche Schwingungen, beabsichtigt oder unbeabsichtigt, durch Pumpen und Perfusionseinrichtungen erzeugt. Außerdem wurde die Druck-Volumen-Relation sowohl bei Druckabfall als auch bei Druckanstieg untersucht, jedoch wurde in der Regel das unterschiedliche Vorgehen nicht berücksichtigt. Unsere Arbeitsgruppe [32] ermöglichte es jedoch, die Drucksenkung in jeder beliebigen Form reproduzierbar zu gestalten. Aus regeltheoretischen Gründen wurde eine rampenförmige Änderung des Druckes gewählt. Hierbei zeigte sich, dass die Druck-Fluss-Relationen sowohl von der Geschwindigkeit der Rampen, als auch von der Richtung der Druckänderung stark beeinflusst werden konnten. Um auf die Charakteristik der Blutdruck-Blutfluss-Regulationen zu schließen, wurde der Leitwert (Conductance) absolut bzw. relativ berechnet. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Beziehungen zwischen Diameter und Leitwert nicht eineindeutig sind. Neben dem Durchmesser gehen Viskosität und Länge des Gefäßes in den Leitwert ein. Hierbei sind die Voraussetzungen für eine eineindeutige Beziehung zwischen Diameter und Leitwert wie das Vorliegen einer Newtonschen Flüssigkeit und unveränderter Viskosität nicht erfüllt.

Ein unveränderter Leitwert bei Druckänderung würde einem starren Gefäßsystem und unveränderten Flüssigkeitseigenschaften entsprechen. Ein mit sinkendem Druck fallender Leitwert würde einem passiv verringerten Gefäßquerschnitt entsprechen. Allerdings könnte auch die Überlagerung einer aktiven Vasokonstriktion bzw. einer dem passiven Verhalten nicht entsprechenden Vasodilatation die Ursache sein. Ein Anstieg des Leitwertes bei fallendem Druck und vice versa ein Abfall bei Druckanstieg aber kann nur durch ein Überwiegen der aktiven Vasodilatation gegenüber den passiven Eigenschaften und umgekehrt erklärt werden. Durch diesen Nachweis von aktiven Mechanismen konnten somit das Vorliegen von Autoregulation nachgewiesen werden. Aus diesem Grunde wurde die Höhe des Anstiegs des Leitwertes bei Druckänderung als Maß für die

Güte der Autoregulation herangezogen, ebenso wie der Druckwert, an dem der Leitwert sein Maximum erreicht, als Charakteristikum der Lage der Autoregulation galt [32]. Ersteres entspricht der in Kapitel 2.3. in Abb. 2 dargestellten Änderung d, letzteres der Änderung c. Derartige Änderungen von Effizienz und Lage fanden sich z.B. bei Erhöhung der Druckänderungsgeschwindigkeit.

### 5.2.3. Versuche mit überlagerten Sinusschwingungen

Unsere Versuche zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem mittleren renalen Perfusionsdruck (RPP) und der Antwort der vaskulären Regulation. In jedem Einzelversuch war bei abfallendem mittleren renalen Blutdruck des Versuchstiers eine Vergrößerung der Amplitude der Ausgangsschwingung an allen drei Messorten zu beobachten. Diese war bei schnelleren Oszillationen signifikant stärker als bei langsameren Schwingungen, verglichen mit der Ausgangsschwingung waren die Amplituden bis auf das Sechsfache erhöht (Abb. 20 C). Diese Abhängigkeit von der gewählten Frequenz lassen sich in den ansteigenden Flanken nicht beobachten.

Bisher war die Wirkung von oszillierenden RPP-Änderungen auf die Nierenfunktion selten Gegenstand von Untersuchungen. In einem Fall wurde der RPP an wachen Hunden auf einen einheitlichen Wert von 85 mmHg gesenkt [73]. Infolgedessen wurde ein signifikanter Anstieg des systemischen arteriellen Blutdrucks gemessen, wahrscheinlich ausgelöst durch Anstieg der Reninausschüttung sowie durch erhöhte Natrium- und Kaliumrückresorption. Dieser Anstieg war bei den gleichen Tieren signifikant niedriger, wenn der RPP auf den selben mittleren Wert abgesenkt wurde, zusätzlich aber mit RPP-Oszillationen von  $f=0,1$  Hz und einer Amplitude von  $A=20$  mmHg überlagert wurde. Die Oszillationen verminderten die bei statischer Reduktion des RPP beobachtete Zunahme der Plasmapreninaktivität. Außerdem führte die Überlagerung mit Sinusschwingungen zu einer gegenüber der statischen Senkung signifikanten Erhöhung der Urinvolumenexkretion.

Holstein-Rathlou [47] führte Versuche mit Oszillationsüberlagerungen des arteriellen Blutdrucks an der isolierten Niere von Ratten durch und variierte den renalen Perfusionsdruck mit sinusförmigen Schwingungen der Frequenzen zwischen  $f=0,005$  und  $f=0,2$  Hz mit Amplituden zwischen  $A=0,4$  und  $A=15$  mmHg um den Ausgangsdruck der Tiere und zeichnete den renalen Blutfluss (RBF) und den proximalen Tubulusdruck auf. Er zeigte anhand der Frequenzen von  $f=0,01$ ,  $f=0,033$  und  $f=0,1$  Hz, dass es Unterschiede in den Antwortamplituden der renalen Blutflusskurven gab. So waren bei

gleicher Perfusionsdruckamplitude bei der Frequenz  $f=0,033$  Hz die gemessenen Amplituden des renalen Blutflusses signifikant größer als bei den Frequenzen  $f=0,01$  und  $f=0,1$  Hz. Außerdem stellte er bei den Antwortkurven eine Schwingung gleicher Frequenz fest, die gegenüber der Perfusionsdruckschwingung den Phasenwinkel  $\varphi \sim 180^\circ$  hatte. Dies entspricht unseren Versuchsergebnissen in den mittleren Perfusionsdruckbereichen oberhalb 80-95 mmHg, wo auch bei uns eine gegenläufige Schwingung gemessen wurde (Abb. 13-15). Bei der Vergrößerung der Eingangsamplitude bei  $f=0,033$  Hz auf  $A=15$  mmHg beschreibt er eine Antwortschwingung des gemessenen Blutflusses mit einer Verdoppelung der Frequenz (siehe Abb 21).

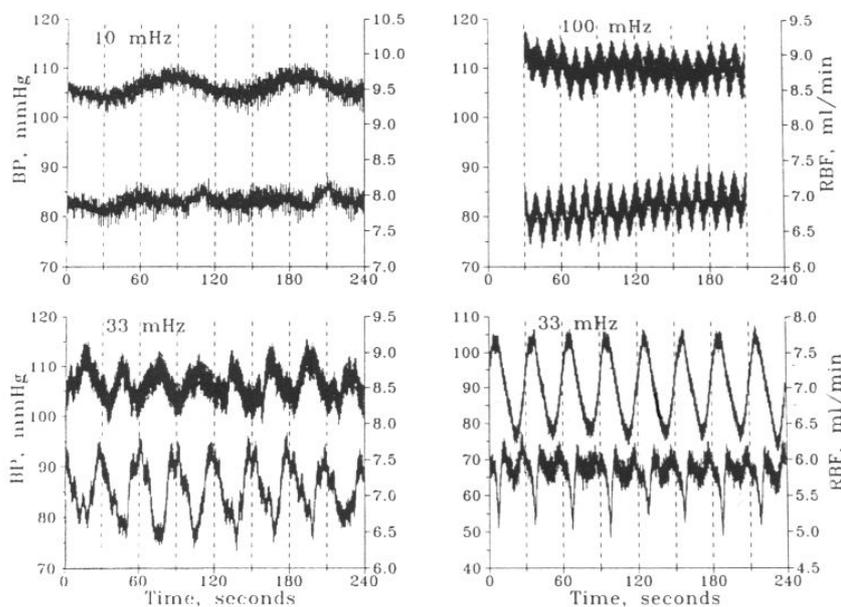


FIG. 8. Arterial blood pressure (BP) and renal blood flow (RBF) from experiments with arterial forcing at 10, 33, and 100 mHz. Two examples are shown from 33 mHz, one at low forcing amplitude and the other at large amplitude. Top tracing in each panel is BP; bottom tracing in each panel is RBF.

Abb. 21: Aus [47]

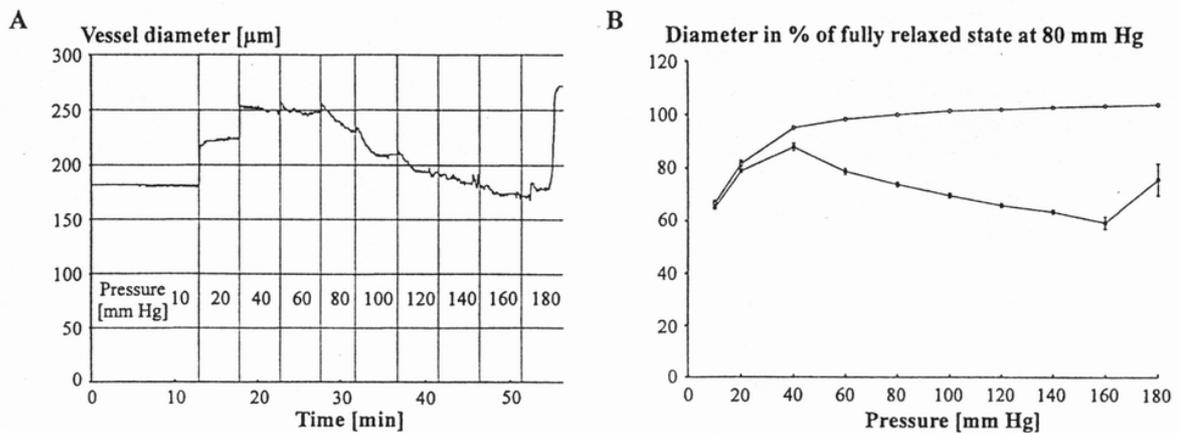
Holstein-Rathlou schloss daraus, dass die Phase der Antwortschwingung streng von der Amplitude der stimulierenden Schwingung abhängig ist. Aus der abgebildeten Graphik wird aber ersichtlich, dass es sich hierbei nicht um eine gleichmäßige Schwingung mit doppelter Frequenz handelt. Während in den Bergen der Sinusschwingung der Blutfluss im Sinne der Gegenschwingung auf niedrige Werte wie im Vorversuch absinkt, ist bei den Tälern der Eingangsschwingung nur eine geringe Absenkung der Ausgangswerte zu erkennen. Hingegen zeigen die Ergebnisse unserer Versuche bei  $f=0,02$  Hz in den niedrigen Druckbereichen einen Wechsel von einer Schwingung mit

Phasenwinkel  $\varphi \sim 180^\circ$  zu einer Schwingung Phasenwinkel  $\varphi \sim 0^\circ$  im Vergleich zur Eingangsschwingung (Abb. 13-15). Dies legt die Vermutung nahe, dass in den zitierten Versuchen von Holstein-Rathlou bei Vergrößerung der Amplitude die selben niedrigeren Druckbereiche erreicht wurden, bei denen der renale Blutfluss mit einer gleichartigen Schwingung ( $\varphi \sim 0^\circ$ ) wie in den hier vorgestellten Untersuchungen (Abb. 13-15) reagiert hat. So ist es zu einer scheinbaren Verdopplung der gemessenen Schwingung des renalen Blutflusses gekommen. Diese gleichartige Schwingung hielt nur so lange an, bis im aufsteigenden Teil der Eingangsschwingung wieder der Umschlagwert erreicht wurde und die Antwortkurve von der Schwingung in Phase ( $\varphi \sim 0^\circ$ ) wieder in die Gegenphase ( $\varphi \sim 180^\circ$ ) wechselte. Dies würde auch die ungleichmäßige Antwortschwingung in den zitierten Versuchen erklären. Die gleichen Ergebnisse erhielt Holstein-Rathlou auch bei einer Stimulation mit  $f=0,05$  Hz. Es ist daher anzunehmen, dass es sich hierbei um einen Vorgang handelt, der druckabhängig unterschiedlich reagiert und nur bei einer bestimmten Spannbreite von Frequenzen zu beobachten ist. Es ist davon auszugehen, dass hier druck- und geschwindigkeitsabhängige Regulationsmechanismen zum Tragen kommen, die sonst entweder gar nicht wirken oder nur so gering, dass sie von anderen Regulationen überlagert werden.

#### 5.2.4. Veränderungen der Amplituden

In allen Versuchen mit Sinusschwingungsüberlagerung ist in den ansteigenden Flanken ein deutlicher Anstieg der Amplituden im sehr niedrigen RPP-Bereich zu sehen (Abb.13-15, 18). Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich in der unterschiedlichen Antwort der Arteriolen bei verschiedenen Mitteldrücken [90]. Man kann eine aktive von einer passiven Gefäßreaktion mittels einer kalziumfreien und einer kalziumhaltigen Perfusionslösung voneinander unterscheiden (Abb. 22). Dies ist allerdings nur unter der Annahme möglich, dass Kalzium die passiven Eigenschaften der Gefäße nicht verändert. Schubert zeigte, dass im unteren Druckbereich beide Kurven identisch sind, die passive Kurve gleichförmig ansteigt, um bei etwa 80 mmHg in die Sättigung überzugehen. Die Kurve, die in der kalziumreichen Lösung gemessen wurde, liegt immer unterhalb der passiven Kurve, erreicht bei etwa 30-40 mmHg ein Maximum, fällt auf ein druckunabhängiges Plateau und steigt bei Drücken über 160 mmHg wieder an (siehe Abb. 22). Das bedeutet, dass ab 30-40 mmHg eine Vasokonstriktion eintritt, die an die Anwesenheit von Kalziumionen gebunden ist und somit wahrscheinlich aktiven musku-

lären Reaktionen entspricht. Unterhalb 30-40 mmHg sind diese Reaktionen auch mit Kalzium nicht nach zuweisen, so dass man davon ausgehen kann, dass aktive Mechanismen erst ab 30-40 mmHg existieren und bei niedrigeren Druckwerten nur eine rein passive Reaktion der Gefäße erfolgt.



**Figure 1** The myogenic response of a small artery

(A) Example of the behaviour of vessel diameter of a rat tail small artery after elevation of the transmural pressure from 10 to 180 mmHg. In the low-pressure range (10–40 mmHg), the vessel diameter increased due to the passive distension of the vessel. At higher transmural pressures (60–160 mmHg) active myogenic responses are seen, which result in a decrease of vessel diameter. At very high transmural pressures an increase in vessel diameter was often observed, which indicates a loss of myogenic activity due to damage of the vessel wall. (B) Summarized data of the behaviour of vessel diameter after elevation of the transmural pressure from 10 to 180 mmHg. Open circles (upper curve) show the reaction of vessel diameter in a calcium-free solution, i.e. the passive vessel response. Closed circles (lower curve) show the reaction of vessel diameter in physiological saline with 1.6 mM calcium, i.e. the active myogenic response.

### Abb. 22: Aus [90]

Eine einfache Übertragung dieser Diameterveränderungen von Skelettmuskelgefäßen auf Änderungen des Widerstands und damit auch des Flusses ist aus den oben genannten Einwänden nur bedingt möglich. Jedoch Loutzenhiser [17] zeigt in mehreren Untersuchungen an hydronephrotischen Rattennieren einen Anstieg des Arteriolen-durchmessers als Reaktion auf einen Anstieg des RPP von 20 mmHg auf 40-50 mmHg. Bei einer weiteren Steigerung des RPP von 40-50 mmHg auf 180 mmHg war ein präziser kontinuierlicher Abfall des Gefäßdurchmessers zu verzeichnen. Loutzenhiser's Ergebnisse lassen vermuten, dass auch hier in den unteren Druckbereichen bis zu einem RPP-Wert von ca. 40 mmHg nur eine passive Dehnung der Gefäße erfolgt und erst oberhalb dieses Wertes eine aktive myogene Kontraktion stattfindet.

So zeigt sich auch in unseren Versuchen in den ansteigenden Flanken zunächst ein deutlicher Anstieg der Amplituden bis zu einem Maximalwert von 46-58 mmHg. Bei Überschreiten dieses Wertes bis ca. 90 mmHg zeigen die Leitwerte einen stetigen

Abfall der Amplituden. Solange eine unveränderte Blutviskosität vorhanden ist, spiegelt der relative Leitwert den Gefäßdurchmesser wieder. Daher muss bei einem Anstieg der Compliance des Gefäßes bei einer gleichbleibenden Eingangsschwingung eine größere Antwortamplitude zu messen sein. Unsere Ergebnisse legen also den Schluss nahe, dass unterhalb des Maximums von 46-58 mmHg eine rein passive Reaktion des Gefäßes vorherrscht und mit steigendem mittleren RPP auch die Amplitude ansteigt. Oberhalb dieses Schwellenwertes geht die rein passive Gefäßreaktion in eine beginnende aktive Regulation im Sinne autoregulatorischer Prozesse über, die jedoch noch nicht ausreicht, um die passiven Reaktionen vollständig zu korrigieren und somit zu diesem Zeitpunkt noch insuffizient ist.

Der Wert des mittleren RPP, an dem die aktive Regulation in eine passive Reaktion übergeht, sinkt mit steigender Frequenz (Abb. 19 C), das heißt, je höher die Frequenz ist, desto später wird im Versuch die aktive Regulation durch eine rein passive Reaktion ersetzt. Der Anstieg der Compliance bei Frequenzerhöhung ist möglicherweise auf einen Anstieg des Shearstress zurückzuführen, der bei erhöhten Frequenzen verstärkt wirkt. Ein Anstieg des Shearstress stimuliert vor allem die Vasodilatoren, die wiederum die Gefäßspannung senken und zu einem Anstieg der Compliance führen, erkenntlich an den stärkeren Leitwertänderungen auf vergleichbare Druckänderungen.

#### 5.2.5. Mögliche Auswirkungen von Shearstress

Bei unseren Untersuchungen dient eine dynamischen RPP-Änderung als Eingangssignal. Es wirkt aber nicht nur der RPP an sich, sondern neben der Dehnung der Gefäße sowie Änderungen der Wandspannung als weiteres Ziel Änderungen des Flow [110] und des vom Blutfluss abhängigen Shearstress [89,102]. Unsere Ergebnisse zeigen eine signifikante Erhöhung der Amplituden mit steigender Frequenz (Abb. 20). Eine wahrscheinliche Erklärung hierfür ist die Vergrößerung des Shearstress. An der durch Shearstress vermittelten Diameterregulation sind mehrere Metabolite, parakrine und autokrine Stoffe beteiligt. So sind Wirkungen von NO, Prostaglandinen, Prostacyclin, Cytochrom P 450, EDHF, Ca, Endothelin und anderer Stoffe bekannt [9,33,37,48,67,71,84]. Während den erstgenannten Botenstoffen eine vasodilatative Wirkung zugesprochen wird, ist die Rolle des Endothelins kontrovers diskutiert. Im Allgemeinen geht man davon aus, dass der Vasokonstriktor Endothelin bei Shearstress dosisabhängig vermindert freigesetzt und dadurch eine Dilatation ausgelöst wird [43,67,71]. Aber auch vasokonstriktorische Wirkungen als Reaktion auf Shearstress

durch erhöhte Ausschüttung sind beschrieben [84]. Für die Freisetzung und Wirkung der Dialatoren wie NO ist eine starke Abhängigkeit vom jeweiligen auf die Gefäßwand wirkenden Shearstress festgestellt worden [10,11,33,37]. So wurde in vitro an Zellkulturen gezeigt, dass bei einem erhöhten Fluss und einem somit zunehmendem Shearstress eine erhöhte Konzentration von NO zu messen ist. Die physiologische Reaktion des Gefäßes auf NO ist eine Vasodilatation. Der jeweilige Blutfluss in einem Gefäß erzeugt Scherkräfte an der Gefäßwand. Rezeptoren für diesen Shearstress können die Endothelzellen selber sein [39], beziehungsweise die auf ihnen befindlichen Glykokalixmoleküle, die bei Reizung eine Öffnung von Kanälen unter anderem für Natrium, Kalium und Calcium bewirken. Der entstehende Ionenstrom vermittelt intrazellulär die metabolitengesteuerte physiologische Reaktion, wie zum Beispiel eine Freisetzung von NO [92]. In diesem Regelsystem kann wiederum zwischen statischen und dynamischen Komponenten unterschieden werden, die unterschiedliche Reaktionen hervorrufen. So konnte gezeigt werden, dass die Größe des jeweiligen Shearstress per se einen weit geringeren Anteil an der NO-Freisetzung hat, als die Änderungsrate des Shearstress [10,37]. Die Untersuchungen zeigen, dass auch andere Botenstoffe wie Prostacyclin nicht vom Zeitintegral des wirkenden Shearstress abhängig sind, sondern deutlicher von dessen Änderungsrate. Die Geschwindigkeitsbereiche der Änderungen werden im Sekundenbereich vermutet. Ebenso wurden Kombinationen aus einer Steigerung der maximalen Flussrate und einer Pulsationsrate erforscht [74], hierbei wurden Pulsraten von 40, 60 und 80 bpm verwendet. Hier zeigte sich, dass die Steigerung der Pulsrate keinen Einfluss auf den gemessenen Wall Shearstress (WSS) hatte, wohl aber die Steigerung der maximalen Flussrate. So ist anzunehmen, dass die verwendeten Pulsationen, die den Bereichen der Herzaktionen gleichkommen, für das Regulationssystem zu schnell sind und somit keinen Einfluss ausüben können. Da unsere Versuche aber mit Frequenzen weit unterhalb der Herzfrequenz durchgeführt wurden, ist von einem Einfluss des Shearstress auszugehen.

Außerdem wurde gezeigt, dass bei Widerstandsgefäßen Shearstress teilweise zu einer Dilatation, teilweise zu einer Vasokonstriktion führt, wenn eine erhöhte Vorspannung der Gefäßwände besteht [69,111]. Damit könnte eine Kombination aus Shearstress und zirkulärer Gefäßspannung, wie sie in unseren in-vivo-Versuchen zu erwarten gewesen ist, nicht nur die Quantität, sondern auch die Qualität der Gefäßreaktion beeinflussen [84,111].

Auch in unseren Versuchen ist von einer shearstressabhängigen NO-Ausschüttung mit vasodilatatorische Wirkung auszugehen. Es sind bei den Versuchen mit steigender Frequenz der Sinusschwingungen auch größere Amplituden der lokalen Flüsse gemessen worden (Abb. 20 C). Anhand der Formel für den Shearstress ( $\tau = 32 \mu q \pi^{-1} D^{-3}$  mit  $\mu$ =Viskosität,  $q$ =Flussrate,  $D$ =Gefäßdurchmesser) ließ sich errechnen, dass bei unseren Versuchen die Änderungsrate des Shearstresses bei der Frequenz  $f=0,005$  Hz gegenüber den Versuchen ohne Sinusüberlagerung um Faktor 4 ( $\tau=0,628$  mmHg/s) höher war. Bei den Versuchen mit  $f=0,01$  Hz war es der Faktor 8 ( $\tau=1,256$  mmHg/s), bei den Versuchsteilen mit der Frequenz  $f=0,02$  Hz war die Änderung um das 16-fache ( $\tau=2,512$  mmHg/s) erhöht. Hierbei ist zu beachten, dass diese Berechnungen nur exakt sind, wenn Gefäßdurchmesser und Viskosität des Blutes gleichbleibend sind. Da sich in unseren Versuchen jedoch durch Regulationsmechanismen die Diameter und durch Plasmaskimming der Hämatokritwert änderte, sind die angegebenen Werte als Näherungen anzusehen. Mit ähnlichen Steigerungsraten sind schon andere Arbeiten zur Auswirkung des Shearstresses durchgeführt worden. Bei Steigerung des Shearstresses um das 3-, 8- sowie 15-fache konnte dort eine Steigerung des flussinduzierten Calciumstroms um 150%, 200% und 300% gezeigt werden, durch die eine Vasokonstriktion hervorgerufen wurde [109].

Den deutlichsten Beweis für die Abhängigkeit des Diameters vom Flow lieferte Matrougui [69]. Bei einem sich verzweigenden Gefäß von Ratten steigerte er den Druck, während er den einen Ast des Gefäßes verschloss und den anderen durchlässig ließ. So ließ sich die Änderung des Diameters beider Gefäße, in denen ja jeweils der gleiche Druck herrschte, nur auf die Unterschiede des Blutflusses zurückführen. Als Ergebnisse erhielt er eine Erweiterung des verschlossenen Gefäßes von 145 auf 150  $\mu\text{m}$ , bei den geöffneten Gefäßen aber ergab sich eine Diameterzunahme von 150 auf 190  $\mu\text{m}$ . Somit wird deutlich, dass der Blutfluss an der Gefäßwand einen vasodilatativen Effekt hat, unabhängig von dem im Gefäß herrschenden Druck.

Dieser frequenzabhängige Amplitudenanstieg in den Schwingungen der Leitwertkurve ist während der aufsteigenden Rampen nicht mehr zu beobachten (Abb. 20 D). Hierbei ist allerdings anzumerken, dass die ansteigende Flanke jeweils nach einer Drucksenkungsphase gemessen wurde, in der eine vermehrte Bildung von Angiotensin II stattfindet. An isolierten Koronararterien konnte bislang gezeigt werden, dass eine pulsatile transmurale Druckänderung im Sinne von Shearstress zu einer Freisetzung von EDHF

mit einer Zunahme der rhythmischen Gefäßwanddilataion führt [83]. Die Wirkung von EDHF an Koronararterien ist vergleichbar mit der an afferenten Arteriolen der Niere. Hier bewirkt EDHF über die Deaktivierung des spannungsgesteuerten Kalziumeinstroms eine Vasodilatation, jedoch nicht an der efferenten Arteriole. Ein direkter Gegenspieler an der afferenten Arteriole könnte Angiotensin II sein, das über eine Aktivierung von spannungsgesteuerten Kalziumkanälen ebenso nur an der afferenten Arteriole seine Wirkung erzielt [105]. Der Anstieg der Angiotensin II Konzentration könnte damit ursächlich zur Hemmung der frequenzabhängigen Zunahme der Compliance führen.

Die überlagerten Sinusschwingungen führten zu unterschiedlichen Reaktionen des Gesamtnierenflusses und des kortikalen und medullären Laserdopplersignals (Abb. 13-15, 19, 20). Dies kann zum einen in der Tatsache begründet sein, dass der Shearstress an Gefäßen mit größerem Durchmesser stärker wirkt als bei kleineren und daher die kleinen Gefäße im Nierengewebe im Gegensatz zur Nierenarterie nicht so ausgeprägt reagieren. In diesem Zusammenhang ist auch der unterschiedliche Aufbau der Gewebe zu beachten. Der Blutfluss z.B. durch das Nierenmark geschieht hauptsächlich durch die absteigenden und aufsteigenden Vasa recta, die aus den efferenten Arteriolen der Glomeruli hervorgehen. Die parallele Anordnung der Vasa recta mit den Henleschen Schleifen und den Nierentubuli führen zu einem Gegenstromprinzip, einem wichtigen Faktor in der Regulation der Nierenfunktion [26]. Zum anderen ist zu beachten, dass die Messungen der Gewebeflüsse mittels Streulichtmessung erfolgten. Da diese Messmethodik auf dem Erythrozytengehalt des Gewebes basiert, kommen als Fehlerquellen möglicherweise venöses Pooling sowie Verdünnungseffekte durch Abtrennung von festen und flüssigen Bestandteilen, dem schon erwähnten Plasmaskimming, in Betracht. In beiden Fällen würden bei realem Anstieg des Blutflusses die Messwerte abfallen und umgekehrt.

#### 5.2.6. Phasenwechsel zwischen Blutdruck und Leitwerten

In der Darstellung der Leitwerte ist in den Druckbereichen oberhalb von 95 mmHg eine Schwingung dieser zu erkennen, die zur Eingangsschwingung einen Phasenwinkel von  $\varphi \sim 180^\circ$  aufweist. Bei Unterschreiten eines bestimmten Schwellenwertes ist ein Phasenwinkelwechsel von  $\varphi \sim 180^\circ$  zu beobachten. Dies ist vergleichbar mit den oben zitierten Versuchen von Holstein-Rathlou et al. [47], der bei Sinusschwingungsüberlagerung in den unteren Druckbereichen eine phasengleiche Schwingung festgestellt hat (siehe Kap.5.2.3. Abb. 21).

In vorhergehenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Reaktion der Nierengefäße auf Schwankungen des RPP in hohem Maße von der Dynamik der Druckänderung abhängig ist [31].

Bei der Betrachtung der Gefäßreaktionen auf dynamische Druckänderungen kann man von mindestens drei beteiligten Mechanismen ausgehen.

Diese sind

- die druckabhängige passive Vasodilatation bzw. -konstriktion,
- die mittelbare oder unmittelbare druckabhängige aktive Vasomotorik, sowie
- der druckunabhängige Tonus der Gefäßmuskulatur.

Diese Mechanismen überlagern sich in den Antwortreaktionen. Hierbei bestimmt der Tonus der Gefäßmuskulatur die Compliance der Gefäße, die wiederum sowohl die passive Dilatation als auch die aktive Konstriktion mit beeinflusst.

Die Regulationsmechanismen der Gefäße auf Druckänderungen unterscheiden sich in Ausmaß, Richtung und zeitlichem Verhalten. So kann man am Beispiel der Niere die unmittelbar an der Autoregulation beteiligten Mechanismen erstens in einen schnellen myogenen, zweitens in einen langsameren Tubuloglomerulär Feedback Mechanismus (TGF), der durch das Verhältnis von Filtration und Tubulusfunktion bestimmt wird, und drittens in einen noch langsameren, wahrscheinlich metabolischen und / oder auto- bzw. parakrinen Aspekt der Autoregulation auflösen [56]. Dieses unterschiedliche Zeitverhalten macht die Reaktion des renalen Blutflusses im hohen Maße von der Dynamik des Störsignals abhängig.

Der Effekt des Shearstresses ist oben schon beschrieben worden. Sein Einfluss auf die Regulationsmechanismen der Nierengefäße und deren Muskeltonus wurde jedoch bisher erst in wenigen Untersuchungen erforscht. Endlich et al. [28] zeigten, dass eine Vergrößerung des Shearstresses durch Erhöhung der Viskosität der Flüssigkeit zu einer verstärkten Vasodilatation an der isolierten Rattenniere führt. Statische und dynamische Änderungen des Shearstresses induzieren, wie oben beschrieben, die Freisetzung und Synthese von Vasodilatoren und Vasokonstriktoren. Die Untersuchungen zeigten auch eine signifikante Abhängigkeit der Freisetzung der Stoffe sowohl vom Steady State Wert, als auch von der Geschwindigkeit der Shearstressänderung an isolierten Gefäßen bzw. Endothelzellen.

Eine Interpretationsmöglichkeit der oben genannten vorausgegangenen Versuche [31] ist, dass der myogene Mechanismus und der TGF aufgrund ihrer verschiedenen Fre-

quenzabhängigkeiten zu unterschiedlichen Anteilen an der Antwortreaktion beteiligt sind. Bei langsamen Druckänderungen wäre dann der TGF in stärkerem Maße als der myogene Effekt beteiligt, bei schnellen Änderungen vice versa.

Anhand des Phasenswechsels war in den hier vorgestellten Untersuchungen eine Betrachtung der Autoregulationsgrenze unabhängig von den Amplituden der Antwortkurven möglich. Wie in Kapitel 3.7. formuliert, konnte durch Umwandlung der Kurve der in jedem Tier übergangslose Phasenwechsel zwischen dem RPP und Leitwert als Übergang von der druckunabhängigen aktiven Vasokonstriktion zu einer druckabhängigen passiven Vasodilatation exakt bestimmt werden. Dieser Übergang kennzeichnet den Wechsel von nicht vollständigen autoregulatorischen Prozessen zu suffizienter Autoregulation [59]. In den hier vorliegenden Untersuchungen liegt der Blutdruckwert zwischen 80 und 95 mmHg für den totalen renalen Blutfluss (Abb. 17 C) und ist mit dem Wert aus den beschriebenen Voruntersuchungen (88 mmHg) kongruent. Er ist beim Abfall des renalen Mitteldrucks nicht von der Frequenz der überlagerten Sinusschwingung abhängig. Diese Werte sind vergleichbar mit vorhergehenden Untersuchungen mit anderen Testreizen an wachen Ratten [31,32].

Der beschriebene Abfall der Leitwerte bei RPP-Werten von 50 bis 80-90 mmHg zeigt eindrucksvoll den kontinuierlichen Anstieg des aktiven Gefäßmyotonus. Oberhalb von 90 mmHg fallen die Amplituden nicht weiter ab. Hier liegt eine Erklärungsmöglichkeit, dass zeitgleich mit dem Wechsel der Schwingungsphase der Gefäßtonus in Verbindung mit dem TGF die passive Dilatation voll ausgleicht und somit ein Übergang von der unvollständigen zur vollständigen Autoregulation sichtbar gemacht worden ist. Unterhalb von 90 mmHg findet, wie schon bei der Amplitudenbeschreibung erwähnt, nur eine nicht vollständige Autoregulation statt bei der die passiven Gefäßreaktionen überwiegen. Unterhalb von ca. 50 mmHg gehen wir von einem rein passiven Gefäßverhalten ohne aktive Regulationsvorgänge aus.

Die Werte des Phasenwechsels für die lokalen Leitwerte liegen bei signifikant niedrigeren Drücken als die Leitwerte des Nierengesamtflusses (Abb. 17), was sich als kongruent mit den zitierten Vorversuchen unserer Arbeitsgruppe erwiesen hat. Während die Unterschiede in den vorhergehenden Untersuchungen auch durch die methodische Besonderheit der Laser-Doppler-Messung (s.o.) bedingt sein konnten, kann der differente Phasenwechsel damit nicht erklärt werden. Dies bestätigt die Beobachtung, dass die Grenzen der Autoregulation im Mikrozirkulationsbereich bei niedrigeren Perfusionsdrücken liegen, als dies am Gesamtorgan der Fall ist.

Die Abhängigkeit des Zeitpunktes des Phasenwechsels von der überlagernden Frequenz in den ansteigenden Flanken lässt sich in den abfallenden Versuchsteilen nicht nachweisen. Hierbei ist Folgendes zu beachten: Am Beginn der Drucksenkung zwischen 120 und 90 mmHg kommt es aufgrund der myogenen Reaktion nur zu einer kleinen Amplitude der Leitwerte (Abb.13-15,18) und damit auch zu geringen Fluss- und Shearstress-Änderungen. Daher sind auch keine frequenzabhängigen Änderungen des Druckwertes für den Phasensprung in diesem Druckbereich zu erwarten. Bei dem langsamen Wiederanstieg des RPP ist zu beachten, dass die Niere eine Zeit lang ischämisch war. Ein hier freigesetzter Stoff ist unter anderem das Angiotensin II, das in den ansteigenden Versuchsteilen den Phasensprung bereits bei niedrigeren Werten auslösen könnte. Für den totalen renalen Blutfluss ist der Einfluss der Schwingungsfrequenz erkennbar, da diesem Zeitpunkt starke Änderungen des Shearstresses und damit die Freisetzung von Vasodilatoren wie NO, Prostacycline, EDHF u.a. vorausgegangen sind, die damit den myogenen Mechanismus und die Autoregulation erst bei höheren Druckwerten wirksam werden lassen (Abb. 17 D) [82].

In den vorhergehenden Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnten wir in Abhängigkeit von der Druckänderungsgeschwindigkeit der rampenförmigen RPP-Änderung und damit auch von der Dauer der Drucksenkung unter 60 mmHg am Ende des jeweiligen Protokolls eine Verminderung bzw. Steigerung des RBF beobachten [31]. Bei den hier vorgestellten Ergebnissen sank bei dieser Rampengeschwindigkeit der Blutfluss und damit die Leitwerte auf 80 % des Wertes vor Beginn der Druckänderung (Abb. 12). Die Überlagerungen mit Druckänderungen verschiedener Frequenzen zeigen keinen Einfluss auf diese Verminderung des Leitwertes (Abb. 13-15). Damit ist, wie bereits vermutet, der Abfall der Leitwertkurve von der Dauer der Senkung des RPP und nicht von der Druck-Änderungsgeschwindigkeit abhängig und wird zu einem großen Teil durch die Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems hervorgerufen. Durch eine Hemmung des ACE ist das Nichterreichen des Ausgangswertes erklärbar [19,93].

#### 5.2.7. Zusammenfassung

Eine Überlagerung des langsam rampenförmig abgesenkten mittleren RPP mit Schwingungen unterschiedlicher Frequenz ( $f=0,005$ ,  $f=0,01$  und  $f=0,02$  Hz) bei einer Amplitude von 20 mmHg führte zu einem Anstieg von  $dp/dt$  und einem erhöhten Shearstress an der Gefäßwand (WSS). Der Einfluss dieser Schwingungen auf den Leitwert war signifi-

kant abhängig vom mittleren RPP. So waren die Leitwerte in tieferen Druckbereichen des RPP um ein Vielfaches höher als in den Ausgangsdruckwerten. Innerhalb der absteigenden Rampen führte eine Erhöhung der Frequenz zu einem Anstieg der maximalen Amplitude des Leitwertes des Nierengesamtflusses. Dabei wurden die größten Amplituden bei RPP-Werten zwischen 58 und 46 mmHg gemessen. Diese Abhängigkeit war in den ansteigenden Flanken nicht gegeben. Außerdem zeigte sich in den abfallenden Versuchsteilen ein plötzlicher Phasenwechsel zwischen der RPP- und der Leitwert-Schwingung bei mittleren RPP-Werten zwischen 95 und 80 mmHg. Dies lässt schließen, dass oberhalb dieses Druckwertes eine aktive myogene Vasokonstriktion die passive Gefäßdilataion vollständig ausgleicht, während unterhalb dieses RPP-Wertes die Vasokonstriktion insuffizient reagiert, bis die Leitwerte bei ca. 50 mmHg ausschließlich der passiven Vasodilatation folgen. Höhere Schwingungsfrequenzen führen durch einen Anstieg des WSS zu einer Erhöhung der Amplitude des Leitwertes. Dies bewirkt eine Änderung der charakteristischen renalen Autoregulation des RPP sowie deren Effizienz.

Damit konnte in der vorliegenden Arbeit einerseits gezeigt werden, dass der mittlere renale Perfusionsdruck einen bedeutenden Einfluss auf die dynamische Autoregulation des Nierengefäßbettes hat. Andererseits kommt deutlich zum Ausdruck, dass die sinusförmige Änderung des Perfusionsdruckes zu einem signifikanten Anstieg der Leitwerte der Gefäßflüsse führt. Diese langsame Schwingung der Nierendurchblutung hat möglicherweise eine Vielzahl von funktionellen Konsequenzen. Wie beschrieben führt eine Erhöhung des Shearstresses zu einer Veränderung der Produktion von gefäßregulierenden Stoffen wie Prostacycline, NO, EDHF und auch Endothelin. Des Weiteren ist auch die Reninfreisetzung der Niere abhängig von der lokalen Gefäßspannung. Diese Erkenntnisse können bei Erkrankungen, die mit einer Erniedrigung des renalen Blutdruckes einhergehen, wie zum Beispiel der Nierenarterienstenose oder der chronischen Herzinsuffizienz, eine nicht unerhebliche Rolle spielen.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] Abu-Amarah, I.; Ajikobi, D. O.; Bachelard, H.; Cupples, W. A. und Salevsky, F. C. (1998): Responses of mesenteric and renal blood flow dynamics to acute denervation in anesthetized rats, *Am.J.Physiol.* 275, Seite R1543-R1552.
- [2] Aizawa, C. und Waugh, W. H. (1977): Absence of renal circulatory autoregulation during perfusion with paraffin oil, *Blood Vessels* 14, Seite 175-188.
- [3] Arend, L. J.; Haramati, A.; Thompson, C. I. und Spielman, W. S. (1984): Adenosine-induced decrease in renin release: dissociation from hemodynamic effects, *Am.J.Physiol.* 247 [3 Pt 2], Seite F447-F452.
- [4] Arendshorst, W. J.; Brannstrom, K. und Ruan, X. (1999): Actions of angiotensin II on the renal microvasculature, *J.Am.Soc.Nephrol.* 10 Suppl 11, Seite S149-S161.
- [5] Barber, J. D. und Moss, N. G. (1990): Reduced renal perfusion pressure causes prostaglandin-dependent excitation of R2 chemoreceptors in rats, *Am.J.Physiol.* 259, Seite R1243-R1249.
- [6] Beierwaltes, W. H.; Sigmon, D. H. und Carretero, O. A. (1992): Endothelium modulates renal blood flow but not autoregulation, *Am.J.Physiol.* 262, Seite F943-F949.
- [7] Berger, C. S. und Malpas, S. C. (1998): Modelling of the dynamic relationship between arterial pressure, renal sympathetic nerve activity and renal blood flow in conscious rabbits, *J.Exp.Biol.* 201, Seite 3425-3430.
- [8] Berthold, H.; Just, A.; Kirchheim, H. R.; Osswald, H. und Ehmke, H. (1998): Renal haemodynamic responses to exogenous and endogenous adenosine in conscious dogs, *J.Physiol.(Lond)* 510, Seite 321-330.
- [9] Busse, R.; Hecker, M. und Fleming, I. (1994): Control of nitric oxide and prostacyclin synthesis in endothelial cells, *Arzneimittelforschung* 44 [3A], Seite 392-396.

- [10] Butler, P. J.; Weinbaum, S.; Chien, S. und Lemons, D. E. (2000): Endothelium-dependent, shear-induced vasodilation is rate-sensitive, *Microcirculation* 7 [1], Seite 53-65.
- [11] Cai, Z.; Xin, J.; Pollock, D. M. und Pollock, J. S. (2000): Shear stress-mediated NO production in inner medullary collecting duct cells, *Am.J.Physiol. Renal Physiol.* 279 [2], Seite F270-F274.
- [12] Carmines, P. K.; Bell, P. D.; Roman, R. J.; Work, J. und Navar, L. G. (1985): Prostaglandins in the sodium excretory response to altered renal arterial pressure in dogs, *Am.J.Physiol.* 248, Seite F8-F14.
- [13] Casellas, D. und Moore, L. C. (1990): Autoregulation and tubuloglomerular feedback in juxtamedullary glomerular arterioles, *Am.J.Physiol.* 258 [3 Pt 2], Seite F660-F669.
- [14] Celler, B. G.; Stella, A.; Golin, R. und Zanchetti, A. (1996): Analysis of the dynamics of renal vascular resistance and urine flow rate in the cat following electrical stimulation of the renal nerves, *Physiol. Meas.* 17 [3], Seite 213-228.
- [15] Chevalier, R. L. und Kaiser, D. L. (1983): Autoregulation of renal blood flow in the rat: effects of growth and uninephrectomy, *Am.J.Physiol.* 244 [5], Seite F483-F487.
- [16] Chevalier, R. L. und Kaiser, D. L. (1985): Effects of acute uninephrectomy and age on renal blood flow autoregulation in the rat, *Am.J.Physiol.* 249 [5 Pt 2], Seite F672-F679.
- [17] Chilton, L. und Loutzenhiser, R. (2001): Functional Evidence for an Inward Rectifier Potassium Current in Rat Renal Afferent Arterioles, *Circ. Res.* 88, Seite 152-158.
- [18] Chon, K. H.; Chen, Y. M.; Holstein-Rathlou, N. H. und Marmarelis, V. Z. (1998): Nonlinear system analysis of renal autoregulation in normotensive and hypertensive rats, *IEEE Trans.Biomed.Eng.* 45, Seite 342-353.
- [19] Cupples, W. A. (1993): Angiotensin II conditions the slow component of autoregulation of renal blood flow, *Am.J.Physiol.* 264 [3 Pt 2], Seite F515-F522.

- [20] Cupples, W. A. und Loutzenhiser, R. D. (1998): Dynamic autoregulation in the in vitro perfused hydronephrotic rat kidney, *Am.J.Physiol.* 275 [1 Pt 2], Seite F126-F130.
- [21] Cupples, W. A.; Novak, P.; Novak, V. und Salevsky, F. C. (1996): Spontaneous blood pressure fluctuations and renal blood flow dynamics, *Am.J.Physiol.* 270 [1 Pt 2], Seite F82-F89.
- [22] Cupples, W. A.; Wexler, A. S. und Marsh, D. J. (1990): Model of TGF-proximal tubule interactions in renal autoregulation, *Am.J.Physiol.* 259 [4 Pt 2], Seite F715-F726.
- [23] Daniels, F. H.; Arendshorst, W. J. und Roberds, R. G. (1990): Tubuloglomerular feedback and autoregulation in spontaneously hypertensive rats, *Am.J.Physiol.* 258, Seite F1479-F1489.
- [24] Davis, J. M. (1991): Role of the efferent arteriole in tubuloglomerular feedback, *Kidney Int.Suppl.* 32, Seite S71-S73.
- [25] Delp, M. D. und Laughlin, M. H. (1998): Regulation of skeletal muscle perfusion during exercise, *Acta Physiol.Scand.* 162, Seite 411-419.
- [26] Edwards, A.; Silldorff, E. P. und Pallone, T. L. (2000): The renal medullary microcirculation, *Front.Biosci.* 5, Seite E36-E52.
- [27] Edwards, R. M. (1983): Segmental effects of norepinephrine and angiotensin II on isolated renal microvessels, *Am.J.Physiol.* 244, Seite F526-F534.
- [28] Endlich, K.; Muller, C.; Barthelmebs, M. und Helwig, J. J. (1999): Role of shear stress in nitric oxide-dependent modulation of renal angiotensin II vasoconstriction, *Br.J.Pharmacol.* 127, Seite 1929-1935.
- [29] Finke, R.; Gross, R.; Hackenthal, E.; Huber, J. und Kirchheim, H. R. (1983): Threshold pressure for the pressure-dependent renin release in the auto-regulating kidney of conscious dogs, *Pflügers Archiv* 399 [2], Seite 102-110.
- [30] Flemming, B.; Arenz, N.; Persson, P. B.; Steer, K. und Wronski, T. (1999): The time and oxygen dependency of the pressure-flow relations in the conscious rat kidney, *Pflügers Archiv* 437 [5], Seite R69.

- [31] Flemming, B.; Arenz, N.; Steer, K.; Wronski, T. und Persson, P. B. (2001): Time dependent autoregulation of renal blood flow in conscious rats, *J.Am.Soc.Nephrol.* 12 [1], Seite 2253-2262.
- [32] Flemming, B.; Seeliger, E.; Wronski, T.; Steer, K.; Arenz, N. und Persson, P. B. (2000): Oxygen and renal hemodynamics in the conscious rat, *J.Am.Soc.Nephrol.* 11, Seite 18-24.
- [33] Frangos, J. A.; Huang, T. Y. und Clark, C. B. (1996): Steady shear and step changes in shear stimulate endothelium via independent mechanisms- superposition of transient and sustained nitric oxide production, *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 224, Seite 660-665.
- [34] Gardiner, S. M.; Kemp, P. A.; March, J. E. und Bennett, T. (1993): Regional haemodynamic effects of angiotensin II (3-8) in conscious rats, *Br.J.Pharmacol.* 110, Seite 159-162.
- [35] Given, M. B.; Lowe, R. F.; Lipton, H.; Hyman, A. L.; Sander, G. E. und Giles, T. D. (1989): Hemodynamic actions of endothelin in conscious and anesthetized dogs, *Peptides* 10 [1], Seite 41-44.
- [36] Golin, R.; Genovesi, S.; Castoldi, G.; Wijnmaalen, P.; Protasoni, G.; Zanchetti, A. und Stella, A. (1999): Role of the renal nerves and angiotensin II in the renal function curve, *Arch.Ital.Biol.* 137 [4], Seite 289-297.
- [37] Grabowski, E. F.; Jaffe, E. A. und Weksler, B. B. (1985): Prostacyclin production by cultured endothelial cell monolayers exposed to step increases in shear stress, *J.Lab Clin.Med.* 105 [1], Seite 36-43.
- [38] Gross, V.; Lippoldt, A.; Schneider, W. und Luft, F. C. (1995): Effect of captopril and angiotensin II receptor blockade on pressure natriuresis in transgenic TGR(mRen-2)27 rats, *Hypertension* 26 [3], Seite 471-479.
- [39] Haidekker, M. A.; L'Heureux, N. und Frangos, J. A. (2000): Fluid shear stress increases membrane fluidity in endothelial cells: a study with DCVJ fluorescence, *Am.J.Physiol. Heart Circ.Physiol.* 278 [4], Seite H1401-H1406.

- [40] Harrison-Bernard, L. M. und Navar, L. G. (1996): Renal cortical and medullary microvascular blood flow autoregulation in rat, *Kidney Int.Suppl.* 57, Seite S23-S29.
- [41] Hellebrekers, L. J.; Liard, J. F.; Laborde, A. L.; Greene, A. S. und Cowley, A. W., Jr. (1990): Regional autoregulatory responses during infusion of vasoconstrictor agents in conscious dogs, *Am.J.Physiol.* 259 [4 Pt 2], Seite H1270-H1277.
- [42] Heller, J. und Horacek, V. (1979): Autoregulation of superficial nephron function in the alloperfused dog kidney, *Pflügers Archiv* 382 [1], Seite 99-104.
- [43] Henrion, D.; Iglarz, M. und Levy, B. I. (1999): Chronic endothelin-1 improves nitric oxide-dependent flow-induced dilation in resistance arteries from normotensive and hypertensive rats, *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 19 [9], Seite 2148-2153.
- [44] Heyman, S. N.; Goldfarb, M.; Carmeli, F.; Shina, A.; Rahmilewitz, D. und Brezis, M. (1998): Effect of radiocontrast agents on intrarenal nitric oxide (NO) and NO synthase activity, *Exp.Nephrol.* 6, Seite 557-562.
- [45] Holstein-Rathlou, N. H. und Marsh, D. J. (1990): A dynamic model of the tubuloglomerular feedback mechanism, *Am.J.Physiol.* 258, Seite F1448-F1459.
- [46] Holstein-Rathlou, N. H. und Marsh, D. J. (1994): A dynamic model of renal blood flow autoregulation, *Bull.Math.Biol.* 56, Seite 411-429.
- [47] Holstein-Rathlou, N. H.; Wagner, A. J. und Marsh, D. J. (1991): Tubuloglomerular feedback dynamics and renal blood flow autoregulation in rats, *Am.J.Physiol.* 260, Seite F53-F68.
- [48] Hutcheson, I. R. und Griffith, T. M. (1994): Heterogeneous populations of K<sup>+</sup> channels mediate EDRF release to flow but not agonists in rabbit aorta, *Am.J.Physiol.* 266 [2 Pt 2], Seite H590-H596.
- [49] Ichihara, A.; Imig, J. D. und Navar, L. G. (1999): Cyclooxygenase-2 modulates afferent arteriolar responses to increases in pressure, *Hypertension* 34 [4II], Seite 843-847.

- [50] Imig, J. D.; Navar, L. G.; Roman, R. J.; Reddy, K. K. und Falck, J. R. (1996): Actions of epoxygenase metabolites on the preglomerular vasculature, *J.Am.Soc.Nephrol.* 7, Seite 2364-2370.
- [51] Imig, J. D. und Roman, R. J. (1992): Nitric oxide modulates vascular tone in preglomerular arterioles, *Hypertension* 19, Seite 770-774.
- [52] Ito, B. R.; Libraty, D. H. und Engler, R. L. (1991): Effect of transient coronary occlusion on coronary blood flow autoregulation, vasodilator reserve and response to adenosine in the dog, *J.Am.Coll.Cardiol.* 18 [3], Seite 858-867.
- [53] Ito, S. (1998): Characteristics of isolated perfused juxtaglomerular apparatus, *Kidney Int.Suppl.* 67, Seite S46-S48.
- [54] Iversen, B. M.; Sekse, I. und Ofstad, J. (1987): Resetting of renal blood flow autoregulation in spontaneously hypertensive rats, *Am.J.Physiol.* 252 [3 Pt 2], Seite F480-F486.
- [55] Jackson, T. E.; Guyton, A. C. und Hall, J. E. (1977): Transient response of glomerular filtration rate and renal blood flow to step changes in arterial pressure, *Am.J.Physiol.* 233 [5], Seite F396-F402.
- [56] Just, A.; Ehmke, H. ; Toktomambetova, L. und Kirchheim, H. R. (2001): Dynamic characteristics and underlying mechanisms of renal blood flow autoregulation in the conscious dog, *Am.J.Physiol Renal Physiol.* 280 [6], Seite F1062-F1071.
- [57] Just, A.; Ehmke, H. ; Wittmann, U. und Kirchheim, H. R. (1999): Tonic and phasic influences of nitric oxide on renal blood flow autoregulation in conscious dogs, *Am.J.Physiol.* 276 [3 Pt 2], Seite F442-F449.
- [58] Just, A.; Wittmann, U.; Ehmke, H. und Kirchheim, H. R. (1998): Autoregulation of renal blood flow in the conscious dog and the contribution of the tubuloglomerular feedback, *J.Physiol.(Lond)* 506, Seite 275-290.
- [59] Karlsen, F. M.; Andersen, C. B.; Leyssac, P. P. und Holstein-Rathlou, N. H. (1997): Dynamic autoregulation and renal injury in Dahl rats, *Hypertension* 30, Seite 975-983.

- [60] Kernick, D. P.; Tooke, J. E. und Shore, A. C. (1999): The biological zero signal in laser Doppler fluximetry - origins and practical implications, *Pflügers Archiv* 437 [4], Seite 624-631.
- [61] Kirton, C. A. und Loutzenhiser, R. (1998): Alterations in basal protein kinase C activity modulate renal afferent arteriolar myogenic reactivity, *Am.J.Physiol.* 275 [2 Pt 2], Seite H467-H475.
- [62] Kramp, R. A.; Genard, J.; Fourmanoir, P; Caron, N; Laekeman, G. und Herman, A. (1995): Renal hemodynamics and blood flow autoregulation during acute cyclooxygenase inhibition in male rats, *Am.J.Physiol.* 268, Seite F468-F479.
- [63] Liu, J. L.; Murakami, H. und Zucker, I. H. (1998): Angiotensin II-nitric oxide interaction on sympathetic outflow in conscious rabbits, *Circ.Res.* 82 [4], Seite 496-502.
- [64] Loutzenhiser, R.; Bidani, A. und Chilton, L. (2002): Renal myogenic response: kinetic attributes and physiological role, *Circ.Res.* 90 [12], Seite 1316-1324.
- [65] Loutzenhiser, R.; Hayashi, K. und Epstein, M. (1989): Divergent effects of KCl-induced depolarization on afferent and efferent arterioles, *Am.J.Physiol.* 257 [4 Pt 2], Seite F561-F564.
- [66] Majid, D. S.; Said, K. E.; Omoro, S. A. und Navar, L. G. (2001): Nitric oxide dependency of arterial pressure-induced changes in renal interstitial hydrostatic pressure in dogs, *Circ.Res.* 88 [3], Seite 347-351.
- [67] Malek, A. und Izumo, S. (1992): Physiological fluid shear stress causes downregulation of endothelin-1 mRNA in bovine aortic endothelium, *Am.J.Physiol.* 263 [2 Pt 1], Seite C389-C396.
- [68] Marshall, J. M. (2000): Adenosine and muscle vasodilatation in acute systemic hypoxia, *Acta Physiol. Scand.* 168 [4], Seite 561-573.

- [69] Matrougui, K.; Levy, B. I. und Henrion, D. (2000): Tissue angiotensin II and endothelin-1 modulate differently the response to flow in mesenteric resistance arteries of normotensive and spontaneously hypertensive rats, *Br.J.Pharmacol.* 130 [3], Seite 521-526.
- [70] Miura, K.; Yukimura, T.; Yamashita, Y.; Shimmen, T.; Okumura, M.; Yamanaka, S. ; Imanishi, M. und Yamamoto, K. (1991): Renal and femoral vascular responses to endothelin-1 in dogs: role of prostaglandins, *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 256 [1], Seite 11-17.
- [71] Morawietz, H.; Talanow, R.; Szibor, M.; Rueckschloss, U.; Schubert, A.; Bartling, B.; Darmer, D. und Holtz, J. (2000): Regulation of the endothelin system by shear stress in human endothelial cells, *J.Physiol.* 525 Pt 3, Seite 761-770.
- [72] Nafz, B.; Ehmke, H. ; Wagner, C. D.; Kirchheim, H. R. und Persson, P. B. (1998): Blood pressure variability and urine flow in the conscious dog, *Am.J.Physiol.* 274 [4 Pt 2], Seite F680-F686.
- [73] Nafz, B.; Stegemann, J.; Bestle, M. H.; Richter, N.; Seeliger, E.; Schimke, I. ; Reinhardt, H. W. und Persson, P. B. (2000): Antihypertensive effect of 0.1-Hz blood pressure oscillations to the kidney, *Circulation* 101, Seite 553-557.
- [74] Nakata, M.; Tatsumi, E.; Tsukiya, T.; Taenaka, Y.; Nishimura, T.; Nishinaka, T.; Takano, H.; Masuzawa, T. und Ohba, K. (1999): Augmentative effect of pulsatility on the wall shear stress in tube flow, *Artif.Organs* 23, Seite 727-731.
- [75] Navar, L. G.; Bell, P. D. und Burke, T. J. (1982): Role of a macula densa feedback mechanism as a mediator of renal autoregulation, *Kidney Int.Suppl.* 12 [1], Seite S157-S164.
- [76] Navar, L. G.; Inscho, E. W.; Imig, J. D. und Mitchell, K. D. (1998): Heterogeneous activation mechanisms in the renal microvasculature, *Kidney Int.Suppl.* 67, Seite S17-S21.
- [77] Nishiyama, A.; Majid, D. S.; Taher, K. A.; Miyatake, A. und Navar, L. G. (2000): Relation between renal interstitial ATP concentrations and autoregulation-mediated changes in renal vascular resistance, *Circ.Res.* 86 [6], Seite 656-662.

- [78] Nishiyama, A.; Majid, D. S.; Walker, M., III; Miyatake, A. und Navar, L. G. (2001): Renal interstitial ATP responses to changes in arterial pressure during alterations in tubuloglomerular feedback activity, *Hypertension* 37 [2], Seite 753-759.
- [79] Parekh, N. und Zou, A. P. (1996): Role of prostaglandins in renal medullary circulation: response to different vasoconstrictors, *Am.J.Physiol.* 271 [3 Pt 2], Seite F653-F658.
- [80] Persson, P.; Ehmke, H. und Kirchheim, H. (1988): Influence of the renin-angiotensin system on the autoregulation of renal blood flow and glomerular filtration rate in conscious dogs, *Acta Physiol. Scand.* 134 [1], Seite 1-7.
- [81] Persson, P. B.; Ehmke, H.; Kirchheim, H. R.; Janssen, B.; Baumann, J. E.; Just, A. und Nafz, B. (1993): Autoregulation and non-homeostatic behaviour of renal blood flow in conscious dogs, *J.Physiol.* 462, Seite 261-273.
- [82] Pohl, U.; Herlan, K.; Huang, A. und Bassenge, E. (1991): EDRF-mediated shear-induced dilation opposes myogenic vasoconstriction in small rabbit arteries, *Am.J.Physiol.* 261 [6 Pt 2], Seite H2016-H2023.
- [83] Popp, R.; Fleming, I. und Busse, R. (1998): Pulsatile stretch in coronary arteries elicits release of endothelium-derived hyperpolarizing factor: a modulator of arterial compliance, *Circ.Res.* 82 [6], Seite 696-703.
- [84] Qiu, Y. und Tarbell, J. M. (2000): Interaction between wall shear stress and circumferential strain affects endothelial cell biochemical production, *J.Vasc.Res.* 37 [3], Seite 147-157.
- [85] Raczka, E. und Quintana, A. (1999): Effects of intravenous administration of prostacyclin on regional blood circulation in awake rats, *Br.J.Pharmacol.* 126 [6], Seite 1325-1332.
- [86] Ren, Y.; Garvin, J. L. und Carretero, O. A. (2001): Efferent arteriole tubuloglomerular feedback in the renal nephron, *Kidney Int.* 59 [1], Seite 222-229.
- [87] Roman, R. J. und Smits, C. (1986): Laser-Doppler determination of papillary blood flow in young and adult rats, *Am.J.Physiol.* 251, Seite F115-F124.

- [88] Schnermann, J. und Levine, D. Z. (2003): Paracrine factors in tubuloglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide, *Annu.Rev.Physiol.* 65, Seite 501-529.
- [89] Schreiner, W.; Neumann, F.; Karch, R.; Neumann, M.; Roedler, S. M. und End, A. (1999): Shear stress distribution in arterial tree models, generated by constrained constructive optimization, *J.Theor.Biol.* 198, Seite 27-45.
- [90] Schubert, R. und Mulvany, M. J. (1999): The myogenic response: established facts and attractive hypotheses, *Clin.Sci.(Colch.)* 96 [4], Seite 313-326.
- [91] Shearer, J. R.; Norman, J. N.; MacIntyre, J. und Smith, G. (1970): The effects of hypoxia and hyperoxia on renal blood-flow, *Br.J.Surg.* 57, Seite 851.
- [92] Siegel, G.; Malmsten, M. und Schmidt, A. (1996): Flow sensing at the endothelial cell membrane-blood interface, *J.Membrane Sci.* 113, Seite 101-113.
- [93] Sorensen, C. M.; Leyssac, P. P.; Skott, O. und Holstein-Rathlou, N. H. (2000): Role of the renin-angiotensin system in regulation and autoregulation of renal blood flow, *Am.J.Physiol. Regul.Integr.Comp.Physiol.* 279 [3], Seite R1017-R1024.
- [94] Stella, A.; Calaresu, F. und Zanchetti, A. (1976): Neural factors contributing to renin release during reduction in renal perfusion pressure and blood flow in cats, *Clin.Sci.Mol.Med.* 51 [5], Seite 453-461.
- [95] Strick, D. M.; Fiksen-Olsen, M. J.; Lockhart, J. C.; Roman, R. J. und Romero, J. C. (1994): Direct measurement of renal medullary blood flow in the dog, *Am.J.Physiol.* 267, Seite R253-R259.
- [96] Taguchi, Y.; Kaminogo, M. und Austin, G. M. (1984): Autoregulation of cortical blood flow and oxygen tension in the rabbit, *Neurol.Res.* 6 [4], Seite 159-162.
- [97] Takeuchi, T.; Horiuchi, J.; Terada, N.; Nagao, M. und Terajima, H. (1992): Effects of hypoxia, hyperoxia and hypercapnia on graded cerebral ischemic responses in rabbits, *Am.J.Physiol.* 263, Seite H1839-H1846.

- [98] Turkstra, E.; Braam, B. und Koomans, H. A. (2000): Impaired renal blood flow autoregulation in two-kidney, one-clip hypertensive rats is caused by enhanced activity of nitric oxide, *J.Am.Soc.Nephrol.* 11 [5], Seite 847-855.
- [99] Ulfendahl, H. R.; Ericson, A. C.; Goransson, A.; Kallskog, O. und Sjoquist, M. (1982): The tubulo-glomerular feedback mechanism-a determinant for the autoregulation of the glomerular filtration rate in superficial and juxtamedullary nephrons, *Klin.Wochenschr.* 60 [18], Seite 1071-1076.
- [100] Walker, M., III; Harrison-Bernard, L. M.; Cook, A. K. und Navar, L. G. (2000): Dynamic interaction between myogenic and TGF mechanisms in afferent arteriolar blood flow autoregulation [In Process Citation], *Am.J.Physiol. Renal Physiol.* 279 [5], Seite F858-F865.
- [101] Wang, C. T.; Chin, S. Y. und Navar, L. G. (2000): Impairment of pressure-natriuresis and renal autoregulation in ANG II-infused hypertensive rats, *Am.J.Physiol. Renal Physiol.* 279 [2], Seite F319-F325.
- [102] Wang, D. H.; Prewitt, R. L. und Reilly, C. K. (1993): Altered local regulation of blood flow and shear rate in renal hypertension, *Am.J.Hypertens.* 6 [10], Seite 851-856.
- [103] Wang, X.; Ajikobi, D. O.; Salevsky, F. C. und Cupples, W. A. (2000): Impaired myogenic autoregulation in kidneys of Brown Norway rats, *Am.J.Physiol. Renal Physiol.* 278 [6], Seite F962-F969.
- [104] Wang, X.; Aukland, K.; Ofstad, J. und Iversen, B. M. (1995): Autoregulation of zonal glomerular filtration rate and renal blood flow in spontaneously hypertensive rats, *Am.J.Physiol.* 269 [4 Pt 2], Seite F515-F521.
- [105] Wang, X. und Loutzenhiser, R. (2002): Determinants of renal microvascular response to ACh: afferent and efferent arteriolar actions of EDHF, *Am.J.Physiol. Renal Physiol.* 282 [1], Seite F124-F132.
- [106] Welch, W. J. (2002): Adenosine A1 receptor antagonists in the kidney: effects in fluid-retaining disorders, *Curr.Opin.Pharmacol.* 2, Seite 165-170.

- [107] Wende, P.; Strauch, M.; Unger, T.; Gretz, N. und Rohmeiss, P. (1993): [Autoregulation of kidney circulation, glomerular filtration rate and plasma renin activity in spontaneously hypertensive rats and normotensive Wistar rats] Autoregulation der Nierendurchblutung, der glomerularen Filtrationsrate und der Plasmapreninaktivität in spontan hypertensiven Ratten und normotensiven Wistar-Ratten, Med.Klin. 88 [4], Seite 207-211.
- [108] Winton, F. R. (1956): The pressure and flows of blood and urine within the kidney, J.&A. Churchill Ltd. Modern views on the secretion of Urine, London, Seite 61-95.
- [109] Yamamoto, K.; Korenaga, R.; Kamiya, A. und Ando, J. (2000): Fluid shear stress activates Ca(2+) influx into human endothelial cells via P2X4 purinoceptors, Circ.Res. 87 [5], Seite 385-391.
- [110] Yip, K. P.; Holstein-Rathlou, N. H. und Marsh, D. J. (1993): Mechanisms of temporal variation in single-nephron blood flow in rats , Am.J.Physiol. 264, Seite F427-F434.
- [111] Ziegler, T.; Bouzourene, K.; Harrison, V. J.; Brunner, H. R. und Hayoz, D. (1998): Influence of oscillatory and unidirectional flow environments on the expression of endothelin and nitric oxide synthase in cultured endothelial cells, Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol. 18 [5], Seite 686-692.
- [112] Zou, A. P.; Imig, J. D.; Kaldunski, M.; Ortiz de Montellano, P. R.; Sui, Z. und Roman, R. J. (1994): Inhibition of renal vascular 20-HETE production impairs autoregulation of renal blood flow, Am.J.Physiol. 266 [2 Pt 2], Seite F275-F282.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Stefan Schönfeld, an Eides Statt, dass die Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde. Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Die benutzten Hilfsmittel sowie die verwendete Literatur sind vollständig angegeben.

Berlin, den 23. Dezember 2003

## Danksagung

Danken möchte ich dem Institutsleiter Herrn Prof. Dr. U. Heinemann für die logistischen und finanziellen Möglichkeiten in seinem Verantwortungsbereich promovieren zu können. Ein weiterer Dank sei dem Leiter für Herz- und Kreislaufphysiologie Herrn Prof. Dr. P.B. Persson für die Unterstützung meiner Arbeit gesagt.

Ein ganz herzliches Dankeschön möchte ich meinen Doktorvätern Prof. Dr. Holger Scholz sowie Dr. Bert Flemming für die Betreuung und Begleitung der Promotionsarbeit sagen. Besonders Dr. Flemming hatte immer ein offenes Ohr und einen wissenschaftlichen Rat für mich. Geholfen haben mir vor allem seine nie ausgehenden Ideen und ohne seine väterliche Begleitung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Dr. Thomas Wronski danke ich für die Unterstützung bei der Sammlung und weiteren Verarbeitung der Daten sowie Hilfe in der graphischen Darstellung.

Auch den anderen Mitarbeitern der Arbeitsgemeinschaft gebührt mein Dank, wie Nicole Arenz und Katharina Steer für die Anleitung zum Operieren und das kollegiale Miteinander mit der Möglichkeit, auch Versuche an von ihnen operierten Ratten zu machen, sowie insbesondere meinem Partner Stefan Plate für die ausgezeichnete Zusammenarbeit bei Operationen und Versuchen.

Desweiteren möchte ich mich bei Dr. Erdmann Seeliger und meiner Schwester Thekla Schönfeld für das Korrekturlesen der Arbeit sowie Nico Hauke für die Hilfe bei Graphik und Design sowie Digitalisierung erkenntlich zeigen.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt der MTA unseres Labors, Frau Renate Vogel, die uns viele Arbeiten abgenommen hat und uns jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Sie war immer der Mittelpunkt und die gute Seele unseres Labors, die jederzeit für ein gutes Arbeitsklima innerhalb der Arbeitsgemeinschaft gesorgt hat.

## **Lebenslauf**

### **Personliche Daten**

Name: Stefan Georg Schönfeld  
Geburtsdatum: 27.03.1974  
Geburtsort: Berlin  
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

### **Schulbildung**

1980-1984: Grundschule, Katholische Schule St. Franziskus, Berlin  
1984-1993: Gymnasium, Canisius-Kolleg, Berlin  
05/1993: Abitur

### **Bildungsweg**

1993-1995: Ausbildung zum Medizinisch-technischem Laboratoriums-  
assistenten, Landeslehranstalt für technische Assistenten in  
der Medizin Berlin  
09/1995: Staatsexamen und Erlaubnis zur Führung der Berufsbe-  
zeichnung  
10/1995 – 03/1996: Beginn des Studiums der Humanmedizin, Humboldt-  
Universität zu Berlin  
04/1996 – 01/1997: Wehrdienst Zentralinstitut der Bundeswehr, Kiel  
02/1997: Übernahme zum Zeitsoldaten  
04/1997 – 12/2002: Fortsetzung des Medizinstudiums, HU-Berlin  
09/1998: Ärztliche Vorprüfung  
09/1999: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
09/2001: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
12/2002: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### **Praktisches Jahr**

10/2001-02/2002 Allgemeine Pädiatrie, Krankenhaus Lindenhof, Berlin  
02-06/2002 Allgemeine und Plastische Chirurgie, Schlossparkklinik,  
Berlin  
06-09/2002 Innere Medizin, Pulmonologie und Internistische Intensivme-  
dizin, Krankenhaus Lichtenberg, Berlin

### **Ärztliche Laufbahn**

seit 01/2003 Arzt im Praktikum, Abteilung für Anästhesie und Intensivme-  
dizin, Bundeswehrkrankenhaus Berlin