

E. ZUSAMMENFASSUNG

Eine kausale Beteiligung der Parathyreoidea an der Genese einiger Formen der essentiellen Hypertonie wurde vielfach beschrieben. Die dieser Korrelation zugrundeliegenden Mechanismen sind jedoch nach wie vor weitgehend ungeklärt.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Rolle der Parathyreoidea im Zusammenhang mit der Blutdruckentwicklung spontan hypertoner stroke-prone Ratten (SHR/SP) untersucht, wobei vor allem nach den der Hypertension zugrunde liegenden Faktoren geforscht wurde.

Zunächst galt es zu klären, ob Parathormon selbst kausal in die Genese der spontanen Hypertonie involviert sein könne. Daher wurde der Einfluß dieses Peptides auf den Blutdruck parathyreoidektomierter und shamoperierter SH/SP-Ratten sowohl im Akutexperiment (intravenöse PTH-Injektion) als auch bei Applikation über einen längeren Zeitraum (zwanzigtägige, subkutane Injektion) untersucht.

Es stellte sich heraus, daß Parathormon im Akutexperiment eine dosisabhängige Hypotension induziert und auch bei Applikation über einen Zeitraum von zwanzig Tagen blutdrucksenkend wirkt. Dieses Ergebnis spricht gegen eine kausale Beteiligung des Parathormons an der Pathogenese der essentiellen (bzw. spontanen) Hypertonie.

Weiterhin wurde dialysiertes SHR/SP-Plasma normotonen, anästhesierten WKY-Ratten intravenös injiziert und der Effekt auf den Blutdruck dieser Tiere beobachtet. Zur Kontrolle wurden WKY-Plasma sowie Plasma parathyreoidektomierter SHR/SP verwendet.

Während das Plasma der WKY- sowie der parathyreoidektomierten SH/SP-Ratten keinen Einfluß auf den Blutdruck der Empfänger-

tiere ausübte, induzierte das der intakten SHR/SP einen signifikanten, dosisabhängigen Blutdruckanstieg. Dieser Befund legte die Vermutung nahe, daß ein im Blut spontan hypertensiver stroke-prone Ratten zirkulierender, hypertensiogener Faktor für den beobachteten Blutdruckanstieg verantwortlich ist. Dieser Faktor stammt offensichtlich aus der Nebenschilddrüse, da er nicht nur Wistar-Kyoto Ratten, sondern auch parathyreoidektomierten SH/SP-Ratten fehlt.

Zuletzt wurde eine Transplantation der Parathyreoidea durchgeführt: SH/SP-Ratten erhielten nach Exstirpation ihrer eigenen die Nebenschilddrüsen von WKY-Ratten und umgekehrt. Nach der Operation erfolgte die Umstellung des Futters auf eine 8% Kochsalz enthaltende Spezialdiät.

Während die Transplantation bei den SHR/SP (mit WKY-Nebenschilddrüsen), verglichen mit den shamoperierten Kontrolltieren, in einer deutlichen Retardierung der Bluthochdruckentwicklung resultierte, entwickelten die WKY-Ratten (mit SHR/SP-Nebenschilddrüsen) im Gegensatz zu den shamoperierten WKY-Kontrollratten eine Hypertonie.

Nebenschilddrüsen spontan hypertoner stroke-prone Ratten sind also in der Lage, bei normotonen Tieren eine Hypertonie zu induzieren. Da zwischen den der Transplantation unterzogenen und den shamoperierten WKY-Ratten keine Differenzen hinsichtlich ihres Serumkalzium- und Parathormonspiegels vorlagen, kann die induzierte Hypertension nicht auf einem dieser beiden Faktoren beruhen.

Zusammen mit den übrigen Ergebnissen dieser Arbeit stellen diese Befunde einen deutlichen Hinweis auf die Existenz eines bislang nicht identifizierten, hypertensiogenen Faktors im Blut spontan hypertoner stroke-prone Ratten dar, der kausal an der Genese der spontanen Hypertonie beteiligt ist. Dieser Faktor wird offensichtlich in der Parathyreoidea synthetisiert oder zumindest aktiviert.

Ricarda Schulte-Brinkmann:

The influence of the parathyroid gland on the pathogenesis of essential hypertension

F. SUMMARY

The parathyroid gland has often been causally associated with some forms of hypertension, yet the underlying mechanisms are still largely unknown.

In this study the involvement of the parathyroid gland in the development of blood pressure in spontaneously hypertensive stroke-prone rats (SHR/SP) was investigated; it was especially attempted to find out the causative factor by which spontaneous hypertension might be induced.

First it had to be clarified if parathyroid hormone itself might be involved in the pathogenesis of hypertension. For that purpose, parathyroidectomized and sham-operated SHR/SP were employed to investigate the vascular effect of this peptide both in a short-term experiment (intravenous injection) and during a longer period (twenty days of subcutaneous injection; all animals received 8% salt diet).

Parathyroid hormone turned out not only to induce dose-dependent hypotension in the short-time experiment but also to lower blood pressure significantly when administered during a period of twenty days.

This result argues against a causative role for parathyroid hormone in essential (respectively spontaneous) hypertension. Consequently, it seemed reasonable to presume that there exists a yet unknown hypertensive factor, which is synthesized in the parathyroid gland of SHR/SP or, at least, depends on it.

To get further evidence for the existence of this putative factor, dialyzed SHR/SP plasma as well as plasma from age-matched

WKY and parathyroidectomized SHR/SP were administered by intravenous injection to normotensive, anesthetized WKY, and the effect on blood pressure of these animals was observed.

While plasma from WKY and parathyroidectomized SHR/SP did not show any effect on blood pressure of the recipient animals, plasma from intact SHR/SP caused a significant, dose-dependent increase in blood pressure.

These findings suggest that a humoral, hypertensinogenic factor circulates in spontaneously hypertensive rats, which may be causing the observed effect. Since this factor is absent not only in normotensive subjects (WKY) but also in parathyroidectomized SHR/SP, it is obviously of parathyroid origin.

At last, transplantation of parathyroid glands was performed: After removal of their own, SHR/SP received parathyroid glands from WKY rats and visa versa. After transplantation all animals received a high salt diet (8%).

In SHR/SP with WKY parathyroids development of hypertension was significantly attenuated compared to sham-operated control rats. WKY with SHR/SP parathyroids became hypertensive, whereas sham-operated WKY rats remained normotensive.

Thus, parathyroid glands from SHR/SP are able to induce hypertension in normotensive WKY rats. Since serum parathyroid hormone and calcium levels in WKY (with SHR/SP parathyroids) were almost similar to those of sham-operated WKY, hypertension induced by transplantation was probably not caused by one of these two factors.

Taken together, the present data suggest that a so far not identified hypertensinogenic factor is secreted - or activated - by the parathyroid gland of SHR/SP. This factor seems to be causally involved in the development of spontaneous hypertension.