

4 Diskussion

Ein wesentlicher Faktor für die Manifestation und die Progression der essentiellen arteriellen Hypertonie ist die exogene Kochsalzzufuhr (Intersalt, Cooperative Research Group 1988). Bei salzsensitiven Hypertonikern kommt es frühzeitig zur Entstehung renaler und kardiovaskulärer Komplikationen (Schiffrin, 2001).

Unterschiedlichste Untersuchungsergebnisse der vergangenen Jahre weisen auf die entscheidende Rolle des Endothelins in der Pathogenese des salzabhängigen Bluthochdrucks hin (Schiffrin, 1999). So gehört das ET-1 gemeinsam mit dem ANG II zu den potentesten Vasokonstriktoren, die bis heute identifiziert werden konnten. Zwischen Endothelinsystem und RAS bestehen Interaktionen. Bereits 1997 konnte nachgewiesen werden, dass ANG II die ET-1 mRNA Expression und die funktionale ECE Aktivität in glatten Muskelzellen und der Niere über den ET_A-Rezeptor *in vitro* anregt. Die Stimulation humaner Endothelzellen mit ANG II führte zu einer signifikant erhöhten ET-1 Sekretion in diesen Zellen (Barton et al., 1997). Um den Einfluss von ANG II auf die ET-1 Synthese auch *in vivo* zu untersuchen, wurde Wistar Kyoto Ratten ANG II infundiert. Bei den Tieren kam es zu einer Hypertonie sowie zu einer signifikant erhöhten ET-1 Konzentration im Gewebe. Der selektive ET_A-Rezeptorantagonist Darusentan hatte lediglich einen moderaten Einfluss auf die Hypertonie. Die Erhöhung der ET-1 Konzentration im Gewebe wurde durch Darusentan vollständig verhindert (Traupe et al., 2003). ET-1 hemmt dosisabhängig die Reninproduktion, während es die Aldosteronsynthese direkt stimuliert. Eine weitere Verbindung konnte auf der Ebene der ET-1 Biosynthese entdeckt werden. ET-1 stimuliert die DNA-Synthese der Zellen der Zona glomerulosa, welche u.a für die Aldosteronproduktion zuständig sind, via ET_A-Rezeptor (Rossi et al., 1999). Diese Verbindung unterstreicht die vielfältigen Möglichkeiten einer Einbeziehung des Endothelinsystems in die Behandlung des Bluthochdrucks.

Prospektive kontrollierte Studien belegen, dass medikamentöse Blutdrucksenkung den Funktionsverlust der Niere verzögert. Bei dieser Indikation scheinen ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptorblocker anderen Antihypertensiva überlegen zu sein, d.h. sie vermitteln offenbar blutdruckunabhängige renoprotektive Eigenschaften (Ritz et

al., 2001). Dennoch reicht es nicht immer aus, die Proteinurie und renale Endorganschädigung zu verhindern oder abzumildern (Maschio et al., 1996). Eine dreijährige Studie mit dem ACE-Hemmer Ramipril ergab eine verminderte Proteinurie und ein geringeres Risiko fortschreitender renaler Endorganschäden bei Nephropathiepatienten verglichen mit konventioneller Therapie (Ruggenenti et al., 2000). Vor allem Hypertoniepatienten und solche mit einer vorbestehenden Proteinurie von 2g/24h und mehr profitierten besonders von der Ramiprilgabe. Ein weiterer Hinweis, dass Bluthochdruck allein als Ursache für das Fortschreiten einer Nephropathie angesehen werden könnte. Außerdem konnte in klinischen Versuchen gezeigt werden, dass ACE-Hemmer bei Afroamerikanern weniger effektiv in der Behandlung des Bluthochdrucks sind als bei der weißen Bevölkerung. Im Vergleich zu hypertensiven Kaukasiern wurden bei afroamerikanischen Hypertonikern erhöhte Endothelin-1-Plasmaspiegel gemessen. Das unterstützt die Vermutung, dass die bei dieser Bevölkerung häufig beobachtete salzsensitive Hypertonie mit einer Aktivierung des Endothelinsystems einhergeht (Ergul et al., 2000).

Diese Erkenntnisse begründen Forschungsansätze mit dem Ziel eines Eingriffs in das Endothelin-System, um die vorhandenen pharmakologischen Interventionsmöglichkeiten zu erweitern. Erste vielversprechende Ergebnisse deuten daraufhin, dass die kombinierte Gabe von Inhibitoren des Endothelin-1 und des Angiotensin II die Effekte der beiden einzelnen Medikamente übersteigt (Luft 2002). Ausgehend von den vorhandenen experimentellen Daten wird davon ausgegangen, dass Endothelin-Rezeptor-Blocker Raum finden werden, in der Bekämpfung progressiver Nierenerkrankungen. Ob die antiproliferative oder die antihypertensive Wirkung im Vordergrund steht, sollte zukünftig Gegenstand dringend benötigter klinischer Untersuchungen sein (Benigni et al., 2001).

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit war die Testung der Hypothese, dass die pharmakologische Blockade des ET_A-Rezeptors die Entwicklung der Hypertonie und die renalen Organschäden im Sabra Rattenmodell für salzabhängigen Bluthochdruck abschwächen kann. Unsere Ergebnisse unterstützen diese Hypothese eindeutig und weisen auf eine bedeutende Rolle des Endothelinsystems in der Pathogenese des salzabhängigen Bluthochdrucks sowie der assoziierten Nierenschädigung hin. Die

durch diese Studie erhaltenen Daten versprechen neue Einsichten in diesen Prozess.

4.1 Entwicklung des Bluthochdrucks und seiner Folgeerscheinungen

Das Sabra Rattenmodell ist ein genetisch hergeleitetes Tiermodell. Bei diesem Modell ist die Salzsensitivität genetisch determiniert. Im Gegensatz zur Dahl Ratte besteht weder ein Geschlechtsunterschied noch entwickelt sich ein spontaner Hypertonus im Alter (Yagil et al., 1998, Yagil et al., 2000). Es eignet sich gut zur Erforschung des salzabhängigen Bluthochdrucks und den nachfolgenden Endorganschäden. Durch die Gewöhnung der Tiere an die Tail-cuff Methode zur Blutdruckmessung konnten stressbedingte Hochdruckspitzen während der Messung vermieden werden. Die Werte wurden nach achtwöchiger DOCA-Salzbelastung, bzw. bei gleichaltrigen Vergleichstieren erhoben.

Der Blutdruck der salzbelasteten SBH/y Ratten stieg signifikant im Vergleich mit der DOCA-Salz behandelten Referenzgruppe (DOCA-SBN/y) auf systolische Werte von über 200mmHg. Das relative linksventrikuläre Herzgewicht stieg bei den SBH/y Tieren durch die Salzgabe um 30% verglichen mit der gleichbehandelten salzresistenten Linie und den unbehandelten SBH/y Ratten. Anhand des GSI, des TSI sowie der Albuminurie kann man auf die hypertoniebedingte Schädigung der Niere schließen. Der Anstieg der Albuminurie verläuft bei den salzbelasteten SBH/y Tieren parallel zur Blutdrucksteigerung. Erwartungsgemäß ermittelten wir in derselben Gruppe signifikant höhere Schädigungsindizes verglichen mit den unbeeinflussten SBH/y und SBN/y Ratten sowie den salzbelasteten SBN/y Tieren.

Der beobachtete Anstieg des SBD, des Herzgewichts, des GSI, TSI sowie der Albuminurie bei salzbelasteten SBH/y Ratten stimmt mit Studienergebnissen aus anderen Modellen für salzabhängige Hypertonie überein (Ohuchi et a. 2000, Schiffrin et al., 1999, Orth et al., 1998).

Im Gegensatz dazu konnten wir bei den salzbelasteten SBN/y Ratten weder eine Anhebung des Bluthochdrucks beobachten noch andere Veränderungen hinsichtlich

Herzgewicht, GSI, TSI oder Albuminurie innerhalb des Untersuchungszeitraums verzeichnen. Diese Tierlinie war resistent gegen salzabhängigen Hypertonie und daraus resultierenden Endorganschäden. Die zusätzliche Gabe des selektiven ET_A-Rezeptorantagonisten Darusentan hatte in dieser Tiergruppe erwartungsgemäß keine Folgen auf die Blutdruckwerte.

Die Salzbelastung erhöhte die Albuminurie bei der salzsensitiven SBH/y Linie um den Faktor 23 im Vergleich zu den unbelasteten SBH/y Tieren und den unterschiedlich behandelten SBN/y Ratten. Da dieser Anstieg der Albuminurie parallel zum Blutdruckanstieg verläuft, kann er als direkte Folge der hypertensiven Nephropathie angesehen werden, die in kausalem Zusammenhang mit der Höhe der Blutdruckwerte steht (Wesson 2001). Besonders die salzabhängige Hypertonie soll pathophysiologischer Mediator der Proteinurie sein (Griffin et al., 2001). Es gibt jedoch auch Hinweise auf Einflüsse nicht blutdruckbedingter Mechanismen die zur Proteinurie beitragen (Churchill et al., 1997). Neueste Untersuchungen zeigen, dass auch normotensive salzunbelastete SBH/y Ratten eine Proteinurie und eine fokale und segmentale Glomerulosklerose (FSGS) entwickeln. Im Alter von acht Monaten liegen diese Werte signifikant über denen der vergleichbaren SBN/y Tieren (Yagil et al., 2002). Daraus lässt sich blutdruckunabhängig eine verstärkte Neigung der SBH/y Linie zur Proteinurie und FSGS ableiten. Unsere Messung erfolgte an 16 Wochen alten Tieren, weshalb dieser blutdruckunabhängige Unterschied in unseren Versuchen erwartungsgemäß nicht messbar war.

Durch den Transfer der Chromosomen 1 und 17 von den SBH/y zu den SBN/y Ratten im Rahmen von Rückkreuzungsexperimenten, stieg die Proteinurie bei diesen salzresistenten Tieren an, während hinsichtlich der FSGS keine Veränderung beobachtet wurde (Yagil et al., 1998). Das lässt zwei Schlüsse zu: Zum einen scheinen Proteinurie und FSGS unter unterschiedlicher genetischer Kontrolle zu stehen, zum anderen unterstützt es die formulierte Hypothese einer Beeinflussung der Proteinurie durch Gene auf Chromosom 1 und 17, unabhängig von den Blutdruckwerten (Yagil et al., 1998).

4.2 Endothelinausscheidung und Natriurese

Sowohl bei den normotensiven Sabra Tieren als auch bei den salzsensitiven SBH-Ratten konnte man einen signifikanten Anstieg der Natrium- und der ET-1-Ausscheidung über den Urin nach Salzbehandlung beobachten. Diese Beobachtung stimmt mit Ergebnissen überein, die ebenfalls eine erhöhte ET-1 Menge in der Niere oder eine gesteigerte ET-1 Exkretion nach Salzbelastung zeigten (Fujita et al., 1996, Rothermund et al., 2001). Dass auch der salzresistente Stamm erhöhte ET-1 Werte im Urin nach Salzgabe zeigte, deutet darauf hin, dass der ET-1 Anstieg im Urin primär auf die Salzbelastung zurückzuführen ist und weniger als Folge des Blutdruckanstiegs, der erhöhten Albuminurie oder des Nierenschadens verstanden werden kann. Folglich erscheint die vermehrte ET-1 Ausscheidung per se nicht mit strukturellen oder funktionellen Veränderungen in der Niere assoziiert zu sein. Die Salzabhängigkeit der arteriellen Hypertonie in diesem Tiermodell scheint auf Mechanismen zu beruhen, die von der renalen ET-1 Biosynthese unabhängig sind.

Das Sammelrohr der Niere ist eines der wichtigsten Bildungs- und Wirkungsorte des ET-1, die innere renale Medulla hat die höchste ET-1 Konzentration des Körpers (Kitamura et al., 1989). Speziell gezüchtete „knockout“ Mäuse mit fehlender ET-1 Expression im Sammelrohr wiesen unter normaler Diät eine Hypertonie auf (Dowhan et al., 2004). Die fehlende ET-1 Expression im Sammelrohr führte außerdem zu einer verminderten ET-1 Ausscheidung. Während bei den Sabra Ratten beider Linien unter Salzbelastung eine erhöhte Natriumausscheidung messbar war, konnte bei den ET-1 defizienten Mäusen unter natriumhaltiger Diät neben einem weiteren Blutdruckanstieg eine reduzierte Natriumkonzentration im Urin und eine Gewichtszunahme nachgewiesen werden (Dowhan et al., 2004). Wie die erhöhte ET-1 Ausscheidung und Natriurese bei den salzbelasteten Sabra Tieren weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass die ET-1 Bildung im Sammelrohr ein wichtiger physiologischer Regulator der renalen Natriumbildung ist.

Sowohl die ET-1- Ausscheidung als auch die Natriurese blieben bei den salzsensitiven Sabra-Ratten von einer chronischen Endothelinblockade unbeeinflusst.

4.3 Osteopontin mRNA Expression

Als Parameter der Entzündungsaktivität in der Niere bestimmten wir die renale Osteopontin mRNA Expression. Dieses Protein wurde ursprünglich aus dem Osteoid des Knochens isoliert, und da es zur Brückenbildung (Latein, Brücke = pons) zwischen den Zellen und den Mineralien der Osteoidmatrix befähigt ist, erhielt es den Namen Osteopontin (Oldenberg et al., 1986). Aus der Rattenniere isoliert ist es ein 69 kD großes Glykoprotein mit einer Arg-Gly-Asp Bindungssequenz (Xie et al., 2001).

Die Funktion des Osteopontins ist vielfältig. Hauptsächlich reguliert es die Osteoklastenfunktion während der Knochenformation und die Akkumulation der Makrophagen und Monozyten. Durch Hemmung des NO Systems beeinflusst Osteopontin dessen verschiedene Wirkungen, wie die Regulierung des Gefäßtonus in der Niere und des Salz- und Wassergleichgewichtes im Körper. Als renoprotektiver Faktor steigert Osteopontin die Ischämietoleranz, schützt Zellen vor der Apoptose, reduziert den zellulären Peroxidaselevel und ist an der Regeneration von Zellen beteiligt (Xie et al., 2001). Seine Expression ist bei Heilungsprozessen vieler Gewebe erhöht, darunter auch in der Niere, wo es hauptsächlich in der Henleschleife und dem distalen Nephron nachgewiesen werden kann. Nierenbiopsien von Patienten mit essentiellm Bluthochdruck und geringer bzw. schwerer tubulointerstitieller Schädigung wurden hinsichtlich ihrer Osteopontinexpression untersucht. Eine gesteigerte Osteopontinexpression auf mRNA- und Proteinebene konnte bei Patienten mit schwerer tubulointerstitieller Schädigung nachgewiesen werden (Thomas et al., 1998). Wie in einigen Modellen für Nierenerkrankungen dargestellt werden konnte, spielt Osteopontin auch eine Rolle bei der Entstehung der tubulointerstitiellen Schädigung der Niere (Xie et al., 2001). Nach chronischer Angiotensin II Infusion wurde erstmals in epithelialen Zellen des distalen Tubulus, des Sammelrohrs und der Bowmannkapsel eine Hochregulation der Osteopontin Expression nachgewiesen. Diese Expressionssteigerung korrelierte mit der Monozyten/Makrophagen Akkumulation (Giachelli et al., 1994).

In dieser Arbeit konnte ein Unterschied in der basalen Osteopontin Expression zwischen der salzsensitiven und der salzresistenten Rattenlinie dokumentiert werden. Die Menge der Osteopontin mRNA war zweieinhalb mal so hoch bei den SBH/y Tieren verglichen mit der der SBN/y Gruppe. Darüber hinaus fanden wir in

beiden Linien einen signifikanten Expressionsanstieg durch die DOCA Behandlung. Außerdem konnten wir eine signifikante Korrelation zwischen renaler Osteopontin Expression und TSI belegen. Dieser Befund stimmt mit der Beobachtung einer signifikanten Wechselbeziehung zwischen renaler Osteopontin Expression und Blutdruck überein, die an einem salzabhängigen Blutdruckmodell nach Phenylephrin-Infusion gemacht wurde (Johnson et al., 1999). Obwohl der ausgeprägte Anstieg der renalen Osteopontinexpression der salzsensitiven Sabra-Ratte auf die DOCA-Salzbehandlung durch die Behandlung mit dem ET_A-Rezeptoantagonisten signifikant abgeschwächt wurde, blieb die Osteopontin mRNA-Expression dennoch im Vergleich mit den salzunbelasteten SBH/y Tieren erhöht.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigte einen Anstieg der renalen Osteopontinexpression als Reaktion auf eine, durch Hypokaliämie induzierte Nierenschädigung (Suga et al., 2001). Da die chronische Gabe von DOCA und Salz bei der Sabra-Ratte zu Hypokaliämie führt, könnte dies eine Erklärung für die Nierenschädigung bei der salzbelasteten, salzsensiblen Sabra-Ratte sein.

Die Tatsache, dass die Osteopontin Expression bereits bei unbeeinflussten SBH/y Tieren hochreguliert ist, wie auch die Korrelation zwischen Osteopontin und TSI weist auf eine Verbindung zwischen Osteopontin, TSI und der genetischen Disposition zu salzabhängiger Hypertonie hin.

4.4 Die Regulation der Endothelinrezeptoren

Studien zeigten, dass ET-1 durch seine Wirkung am ET_B-Rezeptor an der Aufrechterhaltung eines niedrigen Blutdrucks im DOCA-Salz hypertensiven Rattenmodell beitragen kann (Pollock et al., 2000). Dieses Ergebnis ist im Einklang mit dem beobachteten erhöhten Blutdruck bei ET_B-Rezeptor defizienten Mäusen (Matsumura et al., 1999). Diese Art von Bluthochdruck wurde durch Amilorid, einen hoch selektiven Inhibitor des ENaC im kortikalen Sammelrohr, vollständig normalisiert (Garipey et al., 2000). Die wahrscheinlichste Erklärung dieser Resultate lieferten in vitro Studien in Zellen des distalen Nephrons. Sie enthüllten die Fähigkeit von Endothelin, den ENaC einerseits durch den ET_B-Rezeptor zu hemmen, was die

Natriumrückresorption verminderte, und andererseits den Kanal ET_A -rezeptorvermittelt zu stimulieren, was eine gesteigerte Wiederaufnahme von Natrium zur Folge hatte (Gallego et al., 1996).

In unserem Tiermodell ist die Manifestation der salzabhängigen Hypertonie und der Endorganschädigung bei den salzbelasteten SBH/y Ratten durch einen Anstieg der renalen ET_A/ET_B -Rezeptor Ratio charakterisiert. Die Dichte des vasokonstriktorisches, ENaC stimulierenden ET_A -Rezeptors ist bei der salzsensiblen Linie durch die DOCA-Salzbehandlung signifikant stärker gestiegen, als die des ET_B -Rezeptors, der Vasodilatation und Hemmung des ENaCs vermittelt. Das erhöhte ET_A/ET_B -Rezeptor Verhältnis stimuliert folglich die Natriumrückresorption durch einen gestiegenen renalen ET-1 Spiegel, auf welchen durch die gestiegene ET-1 Ausscheidung bei den salzbelasteten SBH/y Tieren geschlossen werden kann.

Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Resultaten unserer Arbeitsgruppe überein. So konnte im salzsensitiven Tiermodell der zu Schlaganfall neigenden spontanen hypertensiven Ratte (SHRSP) eine Stimulation des Endothelinsystems dokumentiert werden, nicht aber in salz-resistenten SHR nach unilateraler Nephrektomie und 4%iger Salzbelastung (Rothermund et al., 2001). In dieser Studie wurde nur bei den SHRSP Tieren eine erhöhte ET-1 Ausscheidung beobachtet, die eine fortgeschrittene Hypertonie und Endorganschäden nach unilateraler Nephrektomie und 4% NaCl-Belastung aufwies. Gleichartig behandelte SHR Ratten zeigten diese ET-1 Exkretion nicht. Eine klare Zuordnung dieses Ergebnisses zu einer erhöhten renalen ET-1 Produktion oder zum ET_A/ET_B Ungleichgewicht konnte nicht nachgewiesen werden.

Im Gegensatz dazu zeigen unsere aktuellen Daten zum Sabra Modell, dass der Anstieg der renalen ET-1 Produktion nur in Verbindung mit einem Anstieg des ET_A/ET_B Rezeptor Verhältnisses mit der Entwicklung eines salzabhängigen Bluthochdrucks und einer Nierenschädigung assoziiert ist. Die pathophysiologische Relevanz des renalen ET_A/ET_B Rezeptor Ungleichgewichts wird verstärkt durch eine verringerte Affinität des ET_B -Rezeptor bei den salzbelasteten SBH/y Tieren verglichen mit den unbehandelten SBH/y Ratten. Interessanterweise konnte dieser

Affinitätsunterschied ebenfalls im SHRSP Tiermodell beobachtet werden (Rothermund et al., 2001).

4.5 Der Einfluss einer ET_A-Rezeptorblockade

Sowohl Tiere der salzresistenten als auch der salzsensitiven Sabra Linie wurden zusätzlich zur DOCA-Salz Belastung mit dem selektiven ET_A-Rezeptorantagonisten Darusentan behandelt.

Interessanterweise hatte Darusentan keinen Einfluss auf den signifikanten, salzbedingten Anstieg der ET-1 Exkretion beider Linien des Sabra Tiermodells. Auch die Erhöhung der Natriumkonzentration im Urin nach der DOCA-Salz Behandlung bei salzsensitiven und salzresistenten Sabra Ratten zeigte keine Veränderung nach Gabe des ET_A-Rezeptorantagonisten. Dieses Ergebnis lässt den Schluss zu, dass das Endothelin-System keinen Beitrag zur ET-1- und Na⁺- Konzentrationserhöhung im Urin nach DOCA-Salzbelastung leistet.

Der Blutdruckanstieg der DOCA-Salz belasteten SBH/y Ratten konnte durch Darusentan gesenkt werden. Im Vergleich mit der DOCA-unbelasteten salzsensitiven Tiergruppe sowie der Referenzgruppe (SBN/y) blieben die Blutdruckwerte jedoch signifikant erhöht. Dieser beobachtete antihypertensive Effekt durch die ET_A-Rezeptorblockade stimmt mit vielen anderen Untersuchungsergebnissen überein (Orth et al., 1998; Schiffrin et al., 1999; Barton et al., 1999; Pollock et al., 2000). In der Arbeit von Matsumura et al. wurden Sprague-Dawley Ratten mit DOCA-Salz belastet und die daraufhin hypertensiven Tiere entweder mit einem selektiven ET_A-Rezeptorblocker oder einem ET_B-Rezeptorantagonisten behandelt. Während der ET_A-Rezeptorantagonist den Blutdruckanstieg aufhob, zeigte der selektive ET_B-Rezeptorantagonist keinen Einfluss auf den salzabhängigen Bluthochdruck (Matsumura et al., 1999).

Eine signifikante Rolle in der Pathogenese des salzabhängigen Bluthochdrucks scheint das ET_A/ET_B Rezeptor Verhältnis zu spielen. Darauf weist das ausgeprägte antihypertensive und nephroprotektive Potential der ET_A-Rezeptorblockade bei

salzbelasteten SBH/y Tieren hin. Der selektive ET_A-Rezeptorantagonist Darusentan senkt den Blutdruck bei den SBH/y Ratten unter Salzbelastung um 57%. Die Albuminurie konnte ebenfalls deutlich reduziert werden.

Herzgewicht, GSI sowie TSI zeigen die krankheitsbedingte Organschädigung von Herz und Niere an. Alle drei genannten Parameter wurden durch die Behandlung mit Darusentan vollständig normalisiert.

Die gezeigte Milderung der Hypertonie und ihre Folgen durch Darusentan ist vergleichbar mit den Ergebnissen früherer Arbeiten (Matsumura et al., 1999). Es gelang ihnen die Senkung des Blutdrucks und der Proteinurie durch eine selektive ET_A-Rezeptorblockade bei salzabhängiger Hypertonie. Der ET_A-Rezeptorantagonist verminderte auch die histopathologischen Veränderungen, wie die tubuläre Dilatation, Atrophie und Gefäßwandverdickung, die als Folge des salzabhängigen Blutdruckanstiegs beobachtet wurden. Eine Blockade des ET_B-Rezeptors durch Gabe eines selektiven ET_B-Rezeptorantagonisten versagte bei der Senkung des Bluthochdrucks, die Krankheitssymptome wurden sogar verschlimmert. Proteinurie und Endorganschädigung verstärkten sich in dieser Studie nach Antagonisierung der ET_B-rezeptorvermittelten Wirkung, verglichen mit der unbehandelten salzbelasteten Kontrollgruppe (Matsumura et al., 1999). Der Mechanismus des nachteiligen Effekts der ET_B-Rezeptorblockade bei der mineralokortikoidabhängigen Hypertonie blieb unklar. Darin übereinstimmend zeigten Versuche mit Ratten ohne ET_B-Rezeptor eine salzabhängige Hypertonie. Diese Form des Bluthochdrucks ließ sich durch Amilorid verbessern (Garipey et al., 2000). ET-1 scheint über den ET_B-Rezeptor fähig zu sein diesen Na⁺-Kanal zu hemmen und damit einer Salz- bzw. Volumenbelastung entgegen zu wirken, während es über den ET_A-Rezeptor diesen Kanal mit der entgegen gesetzter Wirkung zu stimulieren scheint.

4.6 Perspektiven

Ogleich der genetische Mechanismus der Salzabhängigkeit noch immer unbekannt ist, haben genetische Kopplungsalaysen bereits verschiedene Genorte im Rattengenom lokalisiert, die mit diesem speziellen Phänotyp verbunden sind (Yagil et

al., 1998, Yagil et al., 1999). Diese Genorte, die ein quantitatives Merkmal kontrollieren werden als „quantitative trait loci“ (QTL) bezeichnet (Rapp 2000). Die mit dem Phänotyp salzabhängiger Bluthochdruck in Zusammenhang stehenden QTL bei der Sabra Ratte wurden mit den bekannten Genorten des Endothelinsystem verglichen. Überraschenderweise stimmten diese QTL ebenso wenig mit den Genorten überein, die den ET_A- und ET_B-Rezeptor kodieren, wie mit den Chromosomabschnitten, die mit der Endothelinsynthese in Verbindung stehen. Sie können somit als Kandidatengene für die genetisch determinierte Salzsensitivität im Sabra Tiermodell vermutlich ausgeschlossen werden. Überdies scheinen die alpha-, beta-, und gamma-Untereinheiten des ENaC ebenso wenig verantwortlich zu sein (Gründer et al., 1997). So ist es von großem Interesse festzustellen, in wie weit das Endothelinsystem in der genetischen Prädisposition zur salzsensitiven Hypertonie in der SBH/y Linie involviert ist. Die Aufklärung dieses Mechanismus' verspricht neue wichtige Einsichten in das komplexe Krankheitsbild des salzabhängigen Bluthochdrucks.

Das Ziel ist die Entwicklung neuer pharmakologischer Behandlungsstrategien für diese Patienten.