

## 5. Zusammenfassung

Der arterielle Blutdruck ist das Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels einer unbekannt Anzahl regulatorischer Systeme. Die Interaktion genetischer Faktoren mit Umwelteinflüssen vermögen Gefäßtonus, Herzfunktion, Volumen- und Elektrolythaushalt sowie Entwicklungs-, Wachstums- und Strukturmerkmale von Herz und Gefäßen zu beeinflussen. Neben einer Reihe von Regelkreissystemen (unter denen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wohl die größte Aufmerksamkeit anzog) gilt auch das Kallikrein-Kinin-System als blutdruckrelevanter Mechanismus. Unter den möglichen, den Blutdruck beeinflussenden Umwelteinflüssen hat bislang die NaCl-Aufnahme mit der Nahrung wohl die meiste Aufmerksamkeit auf sich gezogen.

Wir postulierten, dass ererbte Variabilität der Funktion oder Expression des Kallikrein-Kinin-Systems eine deutliche Rolle in der Pathogenese der Hypertonie spielen könne und dass Blutdruckvariabilität von der NaCl-Aufnahme mit der Nahrung abhängig sei. Im Rattenmodell der zum Schlaganfall neigenden, spontan hypertensiven Ratte (SHRSP) untersuchten wir eine Region auf Chromosom 6 hinsichtlich der Frage, ob zwei hierin lokalisierte Gene, welche für Kallistatin und für den Bradykininrezeptor B2 kodieren, möglicherweise als Kandidatengene zum Hypertonus beitragen.

Wir untersuchten eine Kohorte A von 112 Tieren der zweiten Tochtergeneration ( $F_2$ ) aus einer Kreuzung zwischen hypertensiven SHRSP- und normotensiven WKY-Ratten, die bereits Gegenstand verschiedener Studien war (Hilbert et al. 1991; Jacob et al. 1991; Lindpaintner et al. 1990; Lindpaintner et al. 1993). Eine Kopplungsanalyse zeigte genetische Koppelung zwischen dem anonymen Marker *D6MGH10* und dem systolischen Blutdruck (mit einem grenzwertigen LOD-Wert von 2,4), dem Pulsdruck (mit einem LOD-Wert von 2,9) und der Herzfrequenz nach Salzbelastung (mit einem LOD-Wert von 2,5). Des weiteren wurde ein LOD-Wert von 2,2 für den Marker *D6Rat79* im Hinblick auf den basalen Pulsdruck gefunden. Obwohl diese Marker auf Chromosom 6 in der Region der Marker der Gene für Kallistatin und für den Bradykininrezeptor B2 liegen, wurden für letztere keine statistisch signifikanten LOD-Werte gefunden (1,4 für den basalen systolischen Druck bzw. 1,5 für den Pulsdruck).

Um dieses Ergebnis zu validieren, wurden zusätzlich weitere 102 Tiere untersucht, die nach dem gleichen Schema und von genetisch identischen Ausgangsstämmen gezüchtet worden waren. In der erweiterten Kohorte B (n = 214) konnten wir eine signifikante Kopplung sowohl des basalen systolischen Blutdrucks (LOD-Wert 4,8) als auch des basalen Pulsdrucks (LOD-Wert 4,4) an den Marker *D6MGH10* nachweisen. Weiter konnten wir für diesen Marker eine grenzwertig signifikante Kopplung der absoluten Herzfrequenz nach Salzaufnahme mit einem LOD-Wert von 3,8 zeigen. Ferner waren der Herzfrequenzanstieg nach Salzaufnahme mit einem LOD-Wert von 2,6, der systolische Blutdruck nach Salzaufnahme mit einem LOD-Wert von 2,7 sowie der basale diastolische Blutdruck mit einem LOD-Wert von 2,2 an diesen Marker gekoppelt.

Die Marker der beiden in der Nähe von *D6MGH10* kartierten Kandidatengene, nämlich der für Kallistatin und für den Bradykininrezeptor B2, zeigten in der erweiterten Kohorte keine Kopplung. Unser Experiment in 214 F<sub>2</sub>-Tieren in Kohorte B vermochte, bei dem gegebenen  $\alpha = 0.05$ , mit einer statistischen Power von 80% einen Unterschied im basalen systolischen Blutdruck von 6,63 mmHg oder höher und im Pulsdruck von 2,06 mmHg oder höher zwischen den Genotypgruppen in Bezug auf den Allelstatus am Marker BKRB2 zu detektieren. In Bezug auf den Allelstatus am Kallistatinmarker konnte mit einer Power von 80% ein Unterschied im basalen systolischen Blutdruck von 6,64 mmHg oder höher und im Pulsdruck von 2,10 mmHg oder höher detektiert werden.

Mit unserer Studie konnten wir die Existenz eines rezessiv vererbten QTL auf Chromosom 6 am oder in der Nähe des Markers *D6MGH10* für basalen systolischen Blutdruck und Pulsdruck nachweisen. Die Marker der beiden in der Nähe von *D6MGH10* kartierten Kandidatengene, für Kallistatin und für den Bradykininrezeptor B2, zeigten in der erweiterten Kohorte keine Kopplung. Ein größerer Einfluss der beiden Kandidatengene auf den Blutdruck konnte aufgrund der fehlenden Kopplung und der Poweranalyse unserer Studie weitgehend ausgeschlossen werden.