

## 5. Ausblick

Beim CHBPR (*Council for High Blood Pressure Research*) 2004 in Chicago führte John Funder in seinem abschließenden Vortrag über die Rolle der beiden Liganden Aldosteron und Kortisol am MR aus, dass Kortisol im nicht-epithelialen Gewebe nicht nur antagonistische Effekte hat: Unter definierten Bedingungen, z. B. bei gleichzeitig vorhandenem Sauerstoffstress am Herzen, würde Kortisol möglicherweise zu einem agonistischen Liganden am MR werden<sup>67</sup>. Nach dieser Hypothese könnten die Ergebnisse aus den Adrenalektomiestudien demnach sowohl auf die Glukokortikoid- als auch auf die Mineralokortikoid-Depletion zurückzuführen sein. Möglicherweise haben beide Liganden während einer akuten beziehungsweise chronischen Schädigung unterschiedliche Effekte. Die vom Aldosteron beschriebene Induktion einer Gefäßneubildung nach Ischämie der Femoralarterie könnte auch nach einem Myokardinfarkt zur Begrenzung des Nekrosegebietes von Bedeutung sein, sodass Aldosteron in der akuten Schädigungsphase möglicherweise im Gefäßbett sogar einen wichtigen Schutzfaktor darstellt<sup>68</sup>. Die Entfernung beider Liganden mittels Adrenalektomie und Substitution entweder von Kortison oder von Aldosteron wird mehr Verständnis für diese Fragen bringen.

Begga et al. untersuchten ein induzierbares Knockdownmodell für den kardialen MR. Überraschenderweise führte die Ausschaltung des MR zu Herzversagen und Herzhypertrophie<sup>69</sup>. Diese Ergebnisse wurden kontrovers diskutiert, einschließlich der Erklärung, dass in diesem Modell allein technische Probleme für die beobachteten Effekte verantwortlich seien. Zum besseren Verständnis des MR in den Kardiomyozyten werden Untersuchungen am Kardiomyozyten-spezifischen MR-Knockoutmodell beitragen.

Die Auswirkungen von Aldosteron auf das Gefäßsystem sind noch ungeklärt. Nach den Daten von Liu et al. spielen für die Aldosteron-induzierte Gefäßkontraktion sowohl der MR im Endothel als auch in den glatten Muskelzellen eine Rolle. Mit den für das Endothel bzw. die glatte Muskulatur spezifischen Knockoutmodellen wird sowohl die *ex-vivo*-Reaktion der Gefäße auf verschiedene Stimuli als auch die *in-vivo*-Regulation nach Salzbelastung für den Blutdruck und die Entwicklung des Endorganschadens besser verstanden werden können.

Ein wichtiges Augenmerk gilt den Interaktionspartnern des Aldosterons. Zum einen sollten die Mittlermoleküle der frühen, nicht-transkriptionellen Signaltransduktion von Angiotensin II und Aldosteron bzw. Endothelin und Aldosteron besser erfasst werden. Außerdem wäre die Charakterisierung von gemeinsamen Zielproteinen für die Entwicklung spezifischerer Inhibitoren zur Kontrolle der Aktivität des RAAS für die Entwicklung gezielterer Pharmaka wertvoll.

Auch im Verständnis der Rolle des MR für die Balance des Wasser- und Elektrolythaushaltes durch Regulierung der Aktivität des ENaC (epithelialer Natriumkanal) sind noch Fragen zu beantworten. Nierenspezifisch wurde der ENaC im Sammelrohr der Niere von Rubera et al. ausgeknockt<sup>70</sup>. Überraschenderweise hatten diese Tiere auch unter Salzrestriktion keine Störung in ihrem Natrium- und Kaliumhaushalt. Für die Erklärung dieser Ergebnisse gibt es mehrere Theorien. Erstens ist bei den Tieren von Rubera et al. durch den verwendeten Promotor der ENaC nur im Sammelrohr ausgeschaltet, das verbleibende ENaC-exprimierende Nierengewebe, d.h. das Verbindungsstück vom distalen Tubulus und ein kleiner Anteil des distalen Tubulus könnten den ENaC überexprimieren und dadurch den Salzverlust kompensieren. Weiterhin könnten andere Ionenpumpen die Aufgabe des ENaC übernommen haben, beispielsweise könnte der Chlorothiazid-sensitive  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$

Kotransporter, der zusammen mit dem ENaC ca. 10% des filtrierten Natriums rückresorbiert, verstärkt arbeiten, was möglicherweise auch an eine Überexpression gekoppelt ist. Beide Hypothesen wurden jedoch nicht untersucht. Letztlich bleibt bei der derzeitigen Datenlage zu prüfen, welche Bedeutung die MR-ENaC-Achse in der Regulation des Salz- und Wasserhaushaltes für den Organismus hat.

Durch bessere diagnostische Möglichkeiten wird ein primärer Aldosteronismus derzeit bereits bei bis zu 12 % der Patienten mit Hypertonie erkannt und behandelt<sup>71</sup>. Aber auch physiologische Aldosteronspiegel in hochnormaler Konzentration sind bereits mit der Inzidenz von Bluthochdruck eng verknüpft<sup>72</sup>. Aldosteron ist damit ein Risikomarker für die Entwicklung einer Volkskrankheit geworden. Das Verständnis der molekularen Effekte und Interaktionen wird in Zukunft einen spezifischen therapeutischen Ansatz bei diesen Krankheitsgruppen ermöglichen.