

4. Diskussion

4.1 Mechanosensitive Kanäle und Hypertonie

Eine Fehlfunktion des Endothels scheint an der Entwicklung der Hypertonie beteiligt zu sein (Lüscher et al., 1989; Panza et al., 1990; Van de Voorde et al., 1992; Egashira et al., 1995). Bei der physiologischen Endothelfunktion ist die fluß-abhängige Vasodilatation ein endothelialer und protektiver Mechanismus zum Schutz der Gefäßwand vor gesteigertem *shear stress*. Es wird angenommen, daß speziell dieser Mechanismus bei Hypertonie und insbesondere bei experimenteller genetisch determinierter Hypertonie gestört sein könnte (Koller et al., 1994; Qiu et al., 1998).

Bezüglich der Ionenkanalfunktion am Endothel konnte in der eigenen Arbeitsgruppe gezeigt werden, daß es bei hypertensiven 2K1C-Ratten mit induzierter renaler Hypertonie und bei SHR mit genetisch determinierter spontaner Hypertonie zu einer signifikanten Erhöhung der PAC-Dichte am Endothel kommt (Hoyer et al., 1996; Köhler et al., 1998).

Diese Hochregulation der Kanaldichte wurde als ein gegenregulatorischer Mechanismus interpretiert, durch den bei verstärkten hämodynamischen Kräften an der Gefäßwand über einen gesteigerten Kalziumeinstrom durch Hochregulation der Kalzium-permeablen PAC die endotheliale Kalzium-abhängige Synthese vasodilatierender Faktoren erhöht werden könnte. Da die Hochregulation erst mit der Entwicklung eines manifesten Hypertonus bei den Tieren beobachtet wurde, könnte die veränderte PAC-Regulation als ein von der Hypertonie abhängiges Phänomen angesehen werden.

Eine gesteigerte NO-Synthese wurde für SHR beschrieben (Qiu et al., 1998; Vaziri et al., 1999). Eine vasoprotektive gegenregulatorische Kanalfunktion wurde auch diskutiert für Kalzium-abhängige Kaliumkanäle glatter Gefäßmuskelzellen der Aorta und der Zerebralarterie bei SHR (Liu et al., 1997) sowie für endotheliale K⁺-selektive MSC (Hoyer et al., 1997).

Diese Befunde weisen darauf hin, daß Hypertonie-bedingte Veränderungen der vaskulären Ionenkanaldichte wichtig sind für die Aufrechterhaltung eines adäquaten

Blutflusses unter Bluthochdruck (Liu et al., 1997) und damit als kompensatorischer vasoprotektiver Mechanismus interpretiert werden können.

4.2 Identifizierung und Charakterisierung des PAC bei der Sabra-Ratte

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Klärung der Frage, ob eine Veränderung der endothelialen PAC-Dichte bei der genetisch determinierten salz-sensitiven Hypertonie nachgewiesen werden kann und ob eine veränderte Kanaldichte an einer pathologischen Gefäßtonusregulation beteiligt sein könnte.

Die männlichen Sabra-Ratten waren allesamt gesund und hatten die Operation gut überstanden. Somit konnten sie für die Vergleichsuntersuchungen genutzt werden. Das Herzgewicht war bei den SBH/y verglichen mit den SBN/y signifikant erhöht, da es bei Hypertonie zu einer Mehrbeanspruchung des Myokards und somit zur Hypertrophie kommt. Das Körpergewicht jedoch war bei den hypertensiven Tieren verglichen mit den normotensiven Kontrollen signifikant erniedrigt, was bei diesen Tiere in der Regel beobachtet wird und durch den erhöhten Streß der SBH/y unter der Hypertonie erklärt werden könnte.

Zunächst wurde der PAC am Endothel von Mesenterialarterie und Aorta identifiziert und charakterisiert. Die Leitfähigkeit des Kanals wurde für Kalium mit 25 ± 2 pS und für Kalzium mit 5 ± 1 pS ermittelt. Die Offenwahrscheinlichkeit als Maß für die Drucksensitivität des PAC lag bei einem Pipettendruck von 10 mm Hg bis 30 mm Hg zwischen 0,2 und 0,5. Diese spezifischen Charakteristika sind vergleichbar mit den bei SHR und WKY-Ratten ermittelten PAC-Eigenschaften (Hoyer et al., 1996; Marchenko und Sage, 1997; Köhler et al., 1998). Somit ist der PAC bei Sabra-Ratten elektrophysiologisch vergleichbar mit dem PAC bei SHR und WKY-Ratten.

4.3 Die PAC-Regulation bei experimenteller salz-sensitiver Hypertonie (Sabra)

Am mesenterialen und aortalen Endothel von hypertensiven SBH/y wurde eine signifikant geringere apparente PAC-Dichte im Vergleich zu normotensiven SBN/y ermittelt. Die Veränderung der Kanaldichte war erst nach der Salzbelastung und der Ausbildung des Hypertonus bei den Tieren zu registrieren. Die Anzahl der maximal

aktivierbaren Kanäle in Versuchen mit PAC-Aktivität war dabei nicht verändert, so dass die verringerte Kanaldichte nicht auf einer *Cluster*-Bildung beruht.

Die verminderte PAC-Dichte am mesenterialen und aortalen Endothel salz-belasteter SBH/y könnte hier zu einem reduzierten mechanosensitiven Kalziumeinstrom in das Endothel bei hämodynamischer Stimulation führen. Konsekutiv könnte es zu einer verminderten Kalzium-abhängigen Synthese vasodilatativer Faktoren kommen. So ist eine verminderte NO-Synthese sowohl für SBH/y beschrieben (Rees et al., 1996) als auch für das Dahl-Modell einer genetisch determinierten salz-sensitiven Hypertonie (Lüscher et al., 1987; Ni et al., 1999). Daher könnte die verminderte PAC-Dichte ein Hinweis auf eine gestörte Endothelfunktion bei diesem Modell einer salz-sensitiven Hypertonie sein und an der verminderten NO-Synthese beteiligt sein.

Um auszuschließen, dass die verringerte PAC-Dichte *per se* ein Charakteristikum bei SBH/y oder eine Folge der Hypertonie ist, wurde die Besonderheit des Sabra-Tiermodells genutzt und die Kanaldichte auch bei nicht salz-belasteten normotensiven SBH/y und SBN/y ermittelt. Es zeigte sich, daß die PAC-Dichte nicht signifikant unterschiedlich im mesenterialen Endothel normotensiver SBH/y verglichen mit normotensiven SBN/y ist. Eine signifikant verringerte PAC-Dichte wurde erst nach der Induktion der Hypertonie bei den salz-belasteten SBH/y beobachtet. Dies deutet darauf hin, daß die Verringerung der PAC-Dichte bei hypertensiven SBH/y eine Folge der Hypertonie sein könnte.

Alternativ könnte vermutet werden, daß sich die Veränderung der Kanaldichte durch die hohe Salz- und/oder DOCA-Belastung allein und unabhängig vom Hypertonus ergeben haben könnte. Dagegen spricht jedoch, daß die Kanaldichte bei SBN/y unter normaler NaCl-Zufuhr verglichen mit SBN/y unter DOCA-Salz-Belastung nicht verschieden war. Demnach führt die DOCA-Salz-Belastung nicht zu einer Verringerung der PAC-Dichte *per se*.

Der Mechanismus, der zu einer Verringerung der PAC-Dichte führt, ist unklar. Interessant ist der Befund, daß eine chronische Salzbelastung zu einer gesteigerten intraerythrozytären Na⁺-Konzentration bei SBH/y, jedoch nicht bei SBN/y führt (De Mendonca et al., 1981). Da der PAC ein nicht-selektiver Kationenkanal mit einer hohen Leitfähigkeit für Natrium ist, könnte sich folgende Interpretation der Befunde ergeben: Durch eine Verringerung der PAC-Dichte und damit des Na⁺-Einstroms könnte sich das Endothel vor einer intrazellulären Na⁺-Überladung schützen. Die

protektive Hochregulation des PAC, wie sie bei sekundärer renovaskulärer Hypertonie beobachtet wurde, könnte somit bei SBH/y unter DOCA-Salz-Belastung überlagert werden durch eine solche kompensatorische Verringerung der Kanaldichte.

Die Mechanosensitivität und die Ionenleitfähigkeit des PAC waren in allen untersuchten Gruppen von Sabra-Ratten nicht verändert. Daher scheint es, daß die zellulären Mechanismen der PAC-Mechanosensitivität bzw. die porenformende Region des Kanalproteins bei dieser salz-sensitiven Hypertonieform nicht verändert sind.

4.4 Vergleich mit dem PAC bei anderen Tiermodellen

Der Befund einer verminderten PAC-Dichte am Endothel von Mesenterialarterie und Aorta salz-belasteter SBH/y unterscheidet sich von den bisherigen Befunden an Mesenterialarterie und Aorta von hypertensiven 2K1C-Ratten bzw. an Aorta von SHR. Bei SHR wurde, verglichen mit den WKY-Kontrollen, ein signifikanter Anstieg auf das Doppelte der PAC-Dichte ermittelt – ebenso wurde bei 2K1C-Ratten ein Anstieg der Kanaldichte auf das Doppelte verglichen mit den Schein-operierten Tieren gefunden (Hoyer et al., 1996). Die Beobachtung einer verminderten PAC-Dichte am mesenterialen und aortalen Endothel von SBH/y zeigt, daß eine vermutlich protektive Hochregulation des PAC, wie sie bei sekundärer renovaskulärer Hypertonie beobachtet wurde, beim Sabra-Modell nicht nur fehlt, sondern hier sogar eine entgegengesetzte Veränderung der Kanaldichte stattfindet.

Dies könnte auf eine endotheliale Dysfunktion hinweisen und über einen verminderten mechanosensitiven Kalziumeinstrom in das Endothel zu einer verringerten Kalzium-abhängigen Synthese vasodilatativer Faktoren führen (Lüscher et al., 1990). Dadurch könnte es zu einer verminderten fluß-induzierten Vasodilatation kommen. Auf diesem Weg könnte die verringerte endotheliale PAC-Dichte zur Entstehung eines hohen Blutdrucks bei Sabra salz-sensitiver Hypertonie beitragen.

Die Beobachtung einer verminderten PAC-Dichte bei salz-sensitiver Hypertonie stützt die Hypothese einer veränderten vaskulären Ionenkanalfunktion bei Hypertonie

und könnte hier als eine verminderte vaskuläre Ionenkanalfunktion einen neuen Pathomechanismus bei der Entstehung der salz-sensitiven Hypertonie darstellen.