

5. Zusammenfassung

Mechanosensitive Ionenkanäle werden als endotheliale Mechanosensoren für hämodynamische Kräfte angesehen. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob der druckaktivierte Kationenkanal (PAC), ein neuer Typ endothelialer mechanosensitiver Ionenkanäle, an der Entstehung des Hypertonus bei salz-sensitiven Sabra-Ratten beteiligt ist. Die Sabra-Ratte ist ein Tiermodell einer genetisch determinierten salz-sensitiven Hypertonie.

Es wurden Gruppen von Sabra salz-sensitiven (SBH/y) und Sabra salz-resistenten (SBN/y) Ratten über 8 Wochen mit einer Hoch-Salzdiät bestehend aus 1 %-iger NaCl-Trinkwasserlösung und Deoxycorticosteronacetat (DOCA) versorgt bzw. mit normaler Salzdiät gefüttert.

Nach abgeschlossener DOCA-Salz-Behandlung zeigte der SBH/y-Stamm einen voll ausgeprägten Hypertonus, wohingegen die SBN/y-Tiere normale Blutdruckwerte hatten. Ratten beider Stämme, welche eine normale Salzdiät erhielten, waren normotensiv.

Die Kanaleigenschaften des PAC wurden am intakten Endothel der Aorta und der Mesenterialarterie von SBH/y und SBN/y mit Hilfe der Patch-Clamp-Technik untersucht.

Im Endothel beider Sabra-Stämme wurde der Kalzium-permeable PAC identifiziert, der durch Anlegen eines positiven Pipettendrucks aktiviert werden konnte. Die apparente Kanaldichte war bei hypertensiven salz-belasteten SBH/y verglichen mit normotensiven salz-belasteten SBN/y signifikant verringert. Bei normotensiven SBH/y und SBN/y, welche nicht salz-belastet wurden, war die Kanaldichte nicht unterschiedlich.

Die Mechanosensitivität und die Ionenleitfähigkeit des endothelialen PAC waren in beiden Stämmen vergleichbar – sowohl unter normaler Salzdiät als auch unter Salzbelastung in Kombination mit DOCA.

Die verringerte Dichte des PAC am Endothel der Mesenterialarterie und der Aorta von hypertensiven SBH/y weist auf eine Hypertonie-induzierte eingeschränkte Ionenkanalfunktion bei diesen Tieren hin. Die defekte Kanalfunktion könnte zu einem

verringerten mechanosensitiven Kalziumeinstrom in das Endothel führen und somit zu einer endothelialen Dysfunktion mit einer veränderten fluß-induzierten Vasodilatation bei salz-sensitiver genetisch determinierter Hypertonie beitragen.

Mit der vorliegenden Arbeit konnte der Nachweis erbracht werden, daß beim Sabra-Tiermodell einer salz-sensitiven Hypertonie eine veränderte Kanalregulation des PAC im Sinne einer verringerten Kanaldichte vorliegt. Dieser Befund unterstützt damit die Hypothese einer eingeschränkten endothelialen Ionenkanalfunktion bei Hypertonie und könnte einen neuen Pathomechanismus bei der Entstehung der Hypertonie darstellen.