

4 Diskussion

Die Hauptfrage der vorliegenden Studie bestand darin, ob ein aktiviertes Endothelinsystem in der Niere zur Entwicklung und zum Fortschreiten von salzsensitivem und salzresistentem spontanen Bluthochdruck beiträgt.

Wir konnten zeigen, dass das renale Endothelinsystem in unserem SHRSP-Modell für salzsensitiven spontanen Bluthochdruck nach einseitiger Nephrektomie und Gabe einer Salzdiät tatsächlich aktiviert wird (siehe Abbildung 3.7 und Abbildung 3.8). Im Gegensatz zum SHR-Modell, das für salzresistenten spontanen Bluthochdruck steht, zeigen die SHRSP-NX-NaCl-Tiere einen schweren Bluthochdruck mit Nierenschäden. Es konnte dargestellt werden, dass die verminderte Natrium-Konzentrierungsfähigkeit der Niere bei den SHRSP-NX-NaCl-Tieren (Abbildung 3.3 und Abbildung 3.4) ein wichtiger Marker beim Fortschreiten des hypertensiven Nierenschadens bei salzsensitivem spontanen Bluthochdruck ist. Salzsensitiver spontaner Bluthochdruck und Nierenschäden in SHRSP-NX-NaCl-Modellen sind durch eine Änderung des ET_A/ET_B -Rezeptorverhältnisses charakterisiert (Abbildung 3.13), welches deutlich zugunsten des ET_A -Rezeptors verschoben ist.

4.1 Die Entwicklung von salzsensiblen spontanem Bluthochdruck und Nierenschäden

Das Zusammentreffen einer erniedrigten Kreatininclearance mit einem deutlich erhöhten Glomerulosklerose- und Fibroseindex im SHRSP-NX-NaCl-Stamm, konnte in einer früheren Studie für einen anderen SHRSP-Stamm mit ähnlichen Ergebnissen belegt werden⁶⁴. Zusätzlich konnten wir eine deutliche Erhöhung der Protein- und Albuminurie in der SHRSP-NX-NaCl-Gruppe feststellen, was einen Indikator für eine renale Schädigung darstellt. Im Gegensatz dazu fällt auf, dass sich bei den SHR-NX-NaCl-Tieren nach Fütterung einer Salzdiät keine Blutdruckerhöhung, keine signifikante Veränderung im Glomerulosklerose- und Fibroseindex, bei Protein- und Albuminurie sowie bei der Kreatininclearance findet. Diese Resultate belegen deutlich, dass der SHRSP-Stamm ein Modell für die salzsensible spontane Hypertonie ist, der sehr empfindlich mit einem starken Anstieg des Bluthochdruckes auf diätetische Salzgabe reagiert. Dagegen bleibt der Phänotyp des SHR-Stammes selbst nach einseitiger Nephrektomie zusammen mit einer Salzdiät unverändert.

4.2 Aktivierung des renalen Endothelinsystems

In der SHR-NX-NaCl-Gruppe konnte keine Erhöhung der renalen PräproET-1 mRNA-Expression und der ET-1 Ausscheidung im Urin festgestellt werden, wohingegen diese Parameter bei der SHRSP-NX-NaCl-Gruppe signifikant erhöht waren. Folglich scheint die Entwicklung der salzsensiblen spontanen Hypertonie und der renalen Schädigung in der SHRSP-NX-NaCl-Gruppe eng mit der Aktivierung des renalen Endothelinsystems zusammenzuhängen. Ähnliche Befunde wurden auf Proteinebene bei salzsensitiven Dahl-Ratten mit erhöhtem vaskulärem und renalem ET-1-Gehalt⁷³ sowie für ein Rattenmodell mit fortschreitendem Nierenschaden⁷⁴, bei dem die PräproET-1-Genexpression und ET-1-Produktion erhöht waren, gezeigt. Dies war ebenso mit dem Fortschreiten der Niereninsuffizienz korreliert⁷⁵. Weil wir in unserem Experiment nur einen einzigen Zeitpunkt untersucht haben (6 Wochen nach Nephrektomie und Salzdiät), ist es schwierig zu unterscheiden, ob die Entwicklung des Nierenschadens auf den hohen Blutdruck oder auf die Aktivierung des renalen Endothelinsystems zurückzuführen ist. In einer anderen Arbeit⁷⁶ konnte gezeigt werden, dass eine verstärkte glomeruläre Ultrafiltration von Proteinen zu einer Aktivierung des Endothelinsystems mit nachfolgend erhöhter ET-1-Sekretion dieser Zellen führt. Auch Orth und Mitarbeiter⁶⁴ konnten in ihrer Arbeit klar belegen, dass der nephroprotektive Effekt der selektiven ET_A-Rezeptorblockade im SHRSP-NX-NaCl-Modell unabhängig vom Bluthochdruck war, was zu der Schlussfolgerung führt, dass Endothelin eine entscheidende Rolle beim fortschreitenden Nierenversagen spielt, und dass die Induktion für das Fortschreiten hauptsächlich über den ET_A-Rezeptor vermittelt wird.

Die ECE-1-Genexpression war in den NX-NaCl-Modellen der SHR- und der SHRSP-Tiere nicht erhöht, was zu der Annahme führt, dass die Regulation von ECE-1, zumindest auf mRNA-Ebene, nicht relevant für die Entwicklung der salzsensitiven spontanen Hypertonie und die Entwicklung des Nierenschadens im SHRSP-NX-NaCl-Stamm ist. Die Dichte der ET_A- und ET_B-Rezeptoren war im SHR- und im SHRSP-Modell nach Nephrektomie und Salzdiät gegenüber den unbehandelten Kontrollen gesteigert. Dies zeigt, dass die ET-Rezeptorexpression kein sekundärer Effekt aufgrund des Organschadens ist, sondern ein Indikator für gegenregulatorische Prozesse nach einseitiger Nephrektomie und Salzdiät.

4.3 Die spezifische Rolle der ET_A/ ET_B –Rezeptorbalance

Vom DOCA-Salz-hypertensiven Rattenmodell her existieren einige experimentelle Hinweise darauf, dass der ET_B-Rezeptor mit dazu beitragen könnte, einen niedrigen arteriellen Druck

aufrechtzuerhalten⁷⁷. Dieser Befund nach DOCA-Salzbehandlung von Ratten, denen der ET_B-Rezeptor fehlt, wurde dadurch bestätigt, dass sich eine erhöhte Empfindlichkeit des Blutdruckes zeigte und auf die Behandlung mit einem Anstieg reagierte⁷⁸. Daten von Mäusen und Ratten, bei denen der ET_B-Rezeptor nicht exprimiert wird (*knock-out* Modelle), zeigten nur dann einen hypertensiven Phänotyp, wenn sie eine Salzdiät erhielten^{79, 80}. Diese Art von Bluthochdruck wurde durch die Gabe von Amilorid, eines hochselektiven Blockers des epithelialen Natriumkanals (ENaC) am distalen Nephron, vollständig unterdrückt^{79, 80}. Die naheliegendste Erklärung für diese Befunde rührt von einer *in vitro* Studie an distalen Nephronzellen, die zeigte, dass ET-1 in der Lage ist, entweder den epithelialen Natriumkanal über den ET_B-Rezeptor zu blockieren oder diesen Kanal über den ET_A-Rezeptor zu stimulieren⁸¹.

In der vorliegenden Arbeit zeigte das salzresistente spontan hypertensive Modell SHR einen gleichzeitigen Anstieg der ET_A- und der ET_B-Rezeptordichte nach einseitiger Nephrektomie und Salzfutter. Dadurch wird die ET_A/ET_B-Rezeptorbalance aufrechterhalten. Hingegen fällt auf, dass von den SHRSP-NX-NaCl-Tieren ein signifikant stärkerer Anstieg der ET_A-Rezeptordichte im Vergleich mit der ET_B-Rezeptordichte gezeigt wird, so dass ein Anstieg der ET_A/ET_B-Rezeptorbalance auftritt. Diese Ergebnisse gewinnen noch mehr an Bedeutung, wenn man sieht, dass die Bindungsaffinität zum ET_B-Rezeptor in derselben Gruppe gegenüber den anderen Gruppen herabgesetzt ist. Diese Daten legen nahe, dass das erhöhte ET_A/ET_B-Rezeptorverhältnis in Kombination mit der reduzierten ET_B-Rezeptoraffinität eine Rolle bei der Entstehung der salzsensitiven spontanen Hypertonie und dem fortschreitenden Nierenversagen spielt. Die Daten könnten sogar den starken nephroprotektiven Effekt der selektiven ET_A-Rezeptorblockade in dem SHRSP-NX-NaCl-Modell erklären, der in oben zitierter Studie⁶⁴ gezeigt wurde. Letztendlich können erhöhte renale ET-1-Spiegel, die durch hohe renale ET-1 mRNA-Expression (beim SHRSP-NX-NaCl-Modell) und erhöhte ET-1-Exkretion im Urin (ebenfalls beim SHRSP-NX-NaCl-Modell) gezeigt wurden, ihrerseits die Natriumreabsorption über den ENaC durch die erhöhte ET_A/ET_B-Rezeptorbalance stimulieren. Obwohl gut belegt ist, dass das Nephron eine Hauptstelle für die Produktion intrarenalen ET-1 und dessen Bindung ist⁵⁷, kann aus den vorliegenden Experimenten nicht geschlossen werden, wo die Induktion zur ET-1- und ET_A-Rezeptor-Produktion im SHRSP-NX-NaCl-Modell stattfindet. Die Beobachtung, dass sowohl die renale Natriumausscheidung als auch die Natriumkonzentration im Urin im SHRSP-NX-NaCl- gegenüber dem SHR-NX-NaCl-Stamm erniedrigt waren, weist auf die Relevanz der erhöhten ET-1-Expression und der ET_A/ET_B-Rezeptorbalance bei der Beeinträchtigung der Homöostase des Kochsalzhaushaltes bei den SHRSP-NX-NaCl-Tieren hin.

Daraus wird die Schlussfolgerung gezogen, dass die Aktivierung des renalen Endothelin-Systems in Verbindung mit einem erhöhten ET_A/ET_B -Rezeptorquotienten zu einer erniedrigten Natriumausscheidung im Urin führt. Dies führt zu einer erhöhten Anfälligkeit für die Entwicklung eines salzsensitiven spontanen Bluthochdruckes und Nierenschadens in der SHRSP-NX-NaCl-Gruppe im Vergleich zur salzresistenten spontanen Hypertonie im SHR-NX-NaCl-Modell. Ein möglicher Mechanismus ist die Beeinträchtigung der Natriumausscheidung im Urin über die Stimulation des ENaC. Ob diese, offensichtlich ungünstige, Verschiebung der ET_A/ET_B -Rezeptorbalance auch beim Fortschreiten der salzsensitiven Hypertonie in anderen Tiermodellen und letztendlich bei Patienten mit salzsensitiver Hypertonie eine Rolle spielt, bleibt Gegenstand der Forschung. Diese Frage scheint, angesichts der hohen Prävalenz der salzsensitiven Hypertonie und deren Einfluss auf die Entwicklung von Nierenschäden im Endstadium, von großem klinischem Interesse zu sein. Unter diesem Gesichtspunkt könnte sich der ET_A -Rezeptorantagonismus als Erfolg versprechender Ansatz für die pharmakologische Behandlung der salzsensitiven Hypertonie und der fortschreitenden Niereninsuffizienz herausstellen⁸².