

4. Diskussion

Die Parentalstämme SHR/Mol, SHRSP und Dahl/SS/Jr sind durch ihre phänotypischen und genetischen Eigenschaften für die Untersuchung der salzsensitiven spontanen Hypertonie aus klinischer Sicht geeignet, da die salzsensitive spontane Hypertonie verbunden mit den assoziierten Endorganschädigungen wesentlich an der Entwicklung und Progression von Herz-Kreislaufkrankungen beteiligt ist. Innerhalb der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der Salzdiät im Vergleich zur Normaldiät bei diesen Parentalstämmen insbesondere hinsichtlich der Nierenschädigung charakterisiert. Unter Niedrigsalzbelastung (0,2 % NaCl) lagen die gemessenen Blutdruckwerte bei der SHR/Mol-Ratte mit Werten von 161,6 mmHg als Merkmal der spontanen Hypertonie im hypertensiven Bereich, die dann unter Salzbelastung mit 4 % NaCl zu keiner wesentlichen Änderung führte. Die Albuminurie als ein Marker für beginnende Nierenschäden lag bei diesen Tieren sowohl unter Normal- als auch unter Salzdiät im gesunden bzw. leicht erhöhten Bereich. In früheren Untersuchungen der Arbeitsgruppe konnte bereits nachgewiesen werden, dass die SHR/Mol-Ratte auch nach unilateraler Nephrektomie keine nennenswerten Veränderungen von Blutdruck und UAE zeigte (Rothermund et al., 2001). Die Ergebnisse der Charakterisierung zeigen eindrucksvoll, dass der SBD und die UAE bei den adulten männlichen SHRSP- und Dahl/SS/Jr-Ratten nach Salzdiät im Vergleich zur nierengesunden SHR/Mol-Ratte signifikant erhöht waren mit Werten bei den SHRSP-Tieren von 262,1 mmHg und 122,3 mg/24h sowie bei den Dahl/SS/Jr-Tieren von 243,3 mmHg und 260,4 mg/24h. Ein weiteres wichtiges Untersuchungsergebnis ist, dass die Dahl/SS/Jr-Ratten schon unter Normaldiät wie auch unter Salzdiät im Vergleich zu den SHRSP-Ratten signifikant höhere UAE-Werte hatten. Es ist bekannt, dass für die Salz-Exkretion ein bestimmter mittlerer arterieller Druck im Glomerulus erforderlich ist. Durch die ausgeprägte Autoregulation in der Niere bleibt bei einem fallenden oder steigenden arteriellen Mitteldruck in einem Bereich von ca. 80-180 mmHg die Durchblutung nahezu konstant. Nicht nur die renale Durchblutung, insbesondere die der Nierenrinde, sondern auch die der glomerulären Filtrationsrate (GFR) werden autoreguliert, wobei dies überwiegend durch eine Anpassung des afferenten Arterienwiderstandes geschieht. So kann bei einem erhöhten arteriellen Blutdruck durch Vaskonstriktion der afferenten Glomerulusarteriole der hydrostatische Druck konstant gehalten werden, um das Glomerulum vor Druckschäden zu schützen. Störungen dieses protektiven Regelkreises können die Progression von Nierenschädigungen protegieren (Bianchi et al., 1999). Studien an experimentellen Modellen mit salzsensitiver Hypertonie konnten nachweisen, dass es im Vergleich zu salzresistenten, hypertensiven Individuen zu einer rapiden Verschlechterung der Nierenfunktion kommt, die vorwiegend mit einem verminderten

Gefäßwiderstand der afferenten Arteriole und einem erhöhten glomerulären Druck assoziiert ist (Bianchi et al., 1983; Dworkin et al., 1984). Weiterhin findet man bei salzsensitiven Patienten eine zu höheren Drücken verschobene Druck-Natriuresis-Kurve. So wird für die Ausscheidung der gleichen Salzmenge im Vergleich zu salzresistenten Patienten ein höherer Druck benötigt (Campese et al., 1988; Kimura et al., 1990). Der Bluthochdruck bei SHR/Mol-Ratten entwickelt sich unabhängig von einer Salzdiät. Junge SHR/Mol-Ratten adaptieren einen hohen Blutdruck über einen gesteigerten Widerstand in der afferenten Nierenarteriole der superfiziellen Glomeruli (Bianchi et al., 1999). Im Gegensatz dazu zeigen Dahl-salzsensitive Ratten unter einer Hochsalzdiät einen starken Anstieg des Bluthochdrucks, wobei der afferente Arteriolenwiderstand erniedrigt ist und es zu einem erhöhten Druck in den glomerulären Kapillaren, einer Glomerulosklerose und Proteinurie kommt (Bianchi et al. 1999; Azar et al., 1979). Die morphologischen Veränderungen innerhalb der Niere mit Glomerulosklerose und RIF zeigen nach Salzdiät im Vergleich zu den salzresistenten SHR/Mol-Ratten eine signifikante Zunahme bei den salzsensitiven Dahl/SS/Jr- und SHRSP-Ratten. Hierbei fällt auf, dass die salzsensitiven SHRSP-Tiere bereits ohne Salzdiät im Vergleich zur salzsensitiven Dahl/SS/Jr-Ratte und der salzresistenten SHR/Mol-Ratte eine 2-fach stärkere Glomerulosklerose zeigen. Unter der Salzdiät sind die glomerulären Schäden im Vergleich zwischen SHRSP und Dahl/SS/Jr dann aber nahezu identisch. Bei der computergestützten Auswertung der RIF verhält es sich jedoch genau umgekehrt. Hier haben die salzsensitiven Dahl/SS/Jr-Ratten unter Normaldiät einen prozentualen Anteil von $4,6 \pm 1,0$ %, die salzsensitiven SHRSP-Ratten einen prozentualen Anteil von $2,2 \pm 0,8$ % und die SHR/Mol-Ratten einen prozentualen Anteil von $2,4 \pm 0,4$ %. Auch unter der Salzdiät haben die Dahl/SS/Jr-Tiere im Vergleich zu den SHRSP-Tieren eine signifikant höhere RIF. Es scheint, dass bei den SHRSP-Tieren für die glomerulären Veränderungen und bei den Dahl/SS/Jr-Tieren für die RIF Mechanismen existieren, durch die es bereits ohne Salzdiät zu morphologischen Schäden kommt, aber dennoch von einer Salzdiät verstärkt wird. Diese phänotypischen Eigenschaften der Nierenschädigung werden in dieser Arbeit erstmals dargestellt.

Auf der Grundlage der vergleichbaren spontanen Hypertonie aller drei Parentalstämme mit ihren verschiedenen Empfindlichkeiten gegenüber salzbedingten Endorganschäden konnte die Kosegregationsstudie durchgeführt werden. Dabei war das Ziel, durch eine genaue Analyse der Phäno- und Genotypen beider F2-Generationen SHR/Mol x SHRSP und SHR/Mol x Dahl/SS/Jr genetische Faktoren zu identifizieren, die durch eine erhöhte Salzzufuhr zu Endorganschäden bei der arteriellen Hypertonie führen.

Für die Untersuchung der phänotypischen Parameter wurden bei den F2-Paarungspopulationen die gleichen Untersuchungsmethoden wie bei den Parentalstämmen angewendet, wobei die systolischen Blutdruckwerte bei SHR/Mol x SHRSP einen Mittelwert von 230,5 mmHg hatten und bei SHR/Mol x Dahl/SS/Jr von 193,8 mmHg. Die Auswertung der UAE zeigte bei SHR/Mol x SHRSP im Mittel 25,8 mg/24h und bei SHR/Mol x Dahl/SS/Jr 19,5 mg/24h. Die Korrelationsanalysen zwischen den Phänotypen SBD und UAE bei den F2-Paarungspopulationen SHR/Mol x SHRSP und SHR/Mol x Dahl/SS/Jr bestätigen teilweise klinische Daten, bei denen der Grad der Albuminurie und die Höhe des SBD zusammenhängen. So sagt das Bestimmtheitsmaß r^2 der Korrelationsanalysen aus, dass 47 % der UAE bei SHR/Mol x SHRSP und nur 15 % der UAE bei SHR/Mol x Dahl/SS/Jr durch den SBD erklärt werden. Vergleicht man die glomerulären Veränderungen sowie die interstitielle Fibrose mit dem systolischen Blutdruckwert bei den einzelnen Tieren, so fällt auf, dass innerhalb der F2-Paarungspopulation SHR/Mol x Dahl/SS/Jr die Höhe der Blutdrucke häufig nicht mit dem zu erwartenden glomerulären und fibrotischen Veränderungen einhergeht. Die Korrelationsanalysen dieser F2-Population geben einen ersten Hinweis, dass diese morphologischen Schäden nicht unmittelbar vom SBD oder der UAE beeinflusst werden. Darüber hinaus konnte auch keine direkte Verbindung zwischen den morphologischen Veränderungen Glomerulosklerose und RIF mit genetischen Faktoren, dem SBD und der UAE gefunden werden. Interessant ist, wie eine Veröffentlichung in unserer Arbeitsgruppe zeigen konnte, dass das Ausmaß der linksventrikulären interstitiellen Fibrose bei der F2-Paarungspopulation SHR/Mol x Dahl/SS/Jr ebenfalls keinen direkten Zusammenhang zwischen genetischen Faktoren oder dem SBD ergibt (Siegel et al. 2003). Die Ergebnisse zeigen, dass die morphologischen Veränderungen bei SHR/Mol x Dahl/SS/Jr wahrscheinlich nur zum Teil vom SBD oder der UAE abhängen. Die fehlende bzw. geringe Korrelation von Blutdruck und UAE zwischen Glomerulosklerose sowie der interstitiellen Fibrose scheinen darauf hinzudeuten, dass unabhängige Gene oder genetische Faktoren existieren, die bei der Determination dieser Phänotypen beteiligt sein können. Ein weiteres Kriterium für diese Hypothese ist die unimodale Verteilung der Phänotypen, die auf einen polygenetischen Einfluss hindeutet. So lässt sich vermuten, dass hier mehrere Gene mit geringer Auswirkung auf die jeweiligen Phänotypen eine Rolle spielen. In der Arbeitsgruppe wurden ebenfalls F2-Tiere einer Kreuzung aus SHR/Mol und Dahl/SS/Jr-Ratten unter normaler Salzdiät untersucht. Hierbei sollten die genetischen Faktoren bei Dahl/SS/Jr aufgedeckt werden, die für das salzunabhängige, frühzeitige Auftreten einer Albuminurie verantwortlich sind. Bei der Analyse konnten bei den im Alter von 8 Wochen phäno- und genotypisch charakterisierten jungen Ratten sieben Albuminurie-QTL detektiert werden (Poyan Mehr et al., 2003). Die Analyse bei den adulten Ratten ergab im Gegensatz zu Poyan Mehr et al. für RNO 10 und RNO 11 keine signifikanten genetischen Effekte. Dies deutet darauf hin, dass für das frühe

Auftreten einer Albuminurie und die Progression der renalen Schädigung unter Salzbelastung verschiedene Gen-Kombinationen bei der salzsensitiven Dahl-Ratte beteiligt sein müssen.

Bei der F2-Paarungspopulation SHR/Mol x SHRSP hingegen konnte anhand der Korrelationsanalysen ein Hinweis für einen Zusammenhang zwischen SBD und UAE sowie den histopathologischen Veränderungen wie Glomerulosklerose und RIF gefunden werden. Hierbei scheint der SBD einen direkten Einfluss auf die Glomerulosklerose und auf die interstitielle Fibrose in der Niere zu haben. Hier zeigte die Analyse der UAE, im Gegensatz zur F2-Paarungspopulation SHR/Mol x Dahl/SS/Jr, eine bimodale Verteilung. Die anderen phänotypischen Parameter, SBD, Glomerulosklerose und RIF zeigen eine unimodale Verteilungsform. Bei der Darstellung der Korrelationen zwischen UAE und Glomerulosklerose sowie interstitieller Fibrose konnte ebenfalls eine Verbindung gefunden werden, wobei zwischen UAE und Fibrose eine schwächere Korrelation mit $r^2=0,17$ besteht. Bei der Analyse von SBD, UAE, Glomerulosklerose und interstitieller Fibrose konnte in dieser Arbeit ein Hinweis gefunden werden, dass diese quantitativen Merkmale durch den Genotyp am Peakmarker R119 auf Chromosom 1 reguliert werden. An diesem Genort besteht eine signifikante Kopplung sowohl zum SBD wie auch zur UAE, GSI und RIF; so dass die Nierenschädigung als sekundäre Folge durch den Blutdruckanstieg an diesem QTL erklärt werden kann. Ein chronisch erhöhter Blutdruck führt zu Herz- und Gefäßhypertrophie, Schlaganfall und Nierenschäden. Daraus ergibt sich die Wahrscheinlichkeit einer Ko-Lokalisation von Blutdruck-QTL mit genetischen Faktoren, welche zu hochdruckassoziierten Endorganschäden führen. Weiterhin besteht aber auch die Möglichkeit, dass blutdruckunabhängige genetische Faktoren existieren. Diese können dann dazu führen, dass die Entstehung und Progression von Endorganschäden durch eine Hypertonie verändert wird. Erschwerend kommt hinzu, dass pathophysiologische Vorgänge, im Besonderen in der Niere, die Suche nach genetischen Einflüssen beeinträchtigen. Veränderungen in den einzelnen Elementen des Nephrons stehen in einem engen Zusammenhang. So hat der Wandel der glomerulären Struktur weitreichende Konsequenzen mit Schäden an den Tubuli, dem Interstitium und den Gefäßen. Zum einen können eine Störung der glomerulären Durchblutung und eine eingeschränkte Ultrafiltration zu einer verminderten peritubulären Perfusion und dadurch zum Verlust des ganzen Nephrons führen. Zum anderen kann es durch Einschränkungen der glomerulären Permeabilität zur Albuminurie kommen. Diese führt zu einer tubulointerstitiellen Inflammation, Vernarbung und Progression einer Nierenschädigung, wobei experimentelle Untersuchungen zeigen konnten, dass eine Proteinüberladung proximale Tubuluszellen aktiviert. Es kommt zu einer vermehrten Genkodierung für Endothelin, Chemokinen und Cytokinen in den Tubuluszellen (Zoja et al., 1999). Frau Zoja beschreibt weiter, dass diese vasoaktiven und inflammatorischen

Substanzen, die vermehrt von den tubulären Zellen gebildet und vorwiegend auf der basolateralen Seite abgegeben werden, verstärkt inflammatorische Zellen im Interstitium aktivieren. Diese fibrogene Reaktion führt dann letztlich zu einer Vernarbung in der Niere (Abb. 18).

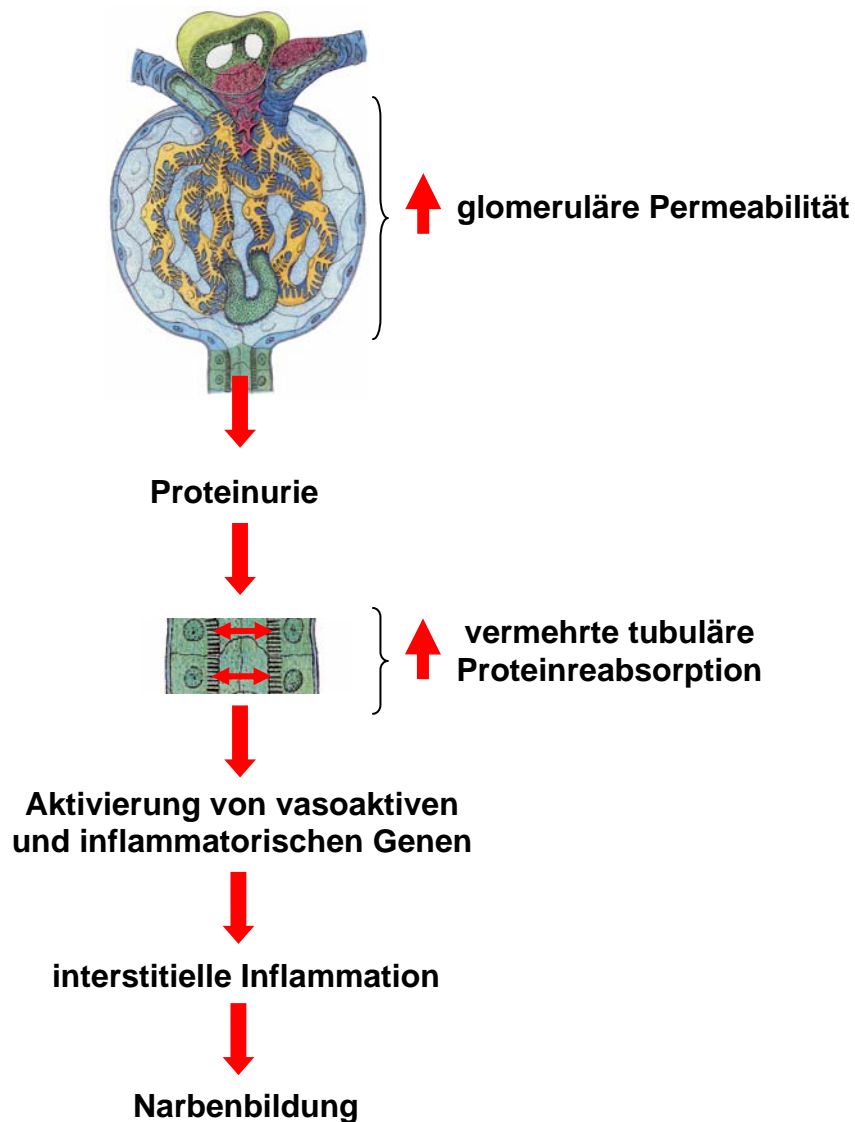


Abb. 18: Pathogenese der tubulointerstitiellen Inflammation und renalen Vernarbung bei proteinurischen Nierenerkrankungen.

Weiterhin muss man bei der Progression der Nierenschädigung berücksichtigen, dass eine Reduktion der Nephronzahl eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des Bluthochdruckes spielt und mit einer Salzsensitivität der Hypertonie assoziiert ist (Brenner et al., 1988; Skov et al., 1994). So haben auch Rattenstämme mit genetisch bedingter Hypertonie eine erniedrigte Glomerulizahl (Brenner et al., 1988; Skov et al., 1994). Hierzu zählen die salzsensitiven

Dahl-Ratten mit einer um 15 % erniedrigten, spontan hypertensive Ratten mit einer um 14 % erniedrigten und Milan-hypertensive Ratten mit einer um 17 % reduzierten Nephronanzahl (Skov et al., 1994). Dies führt zu einer Reduktion der totalen glomerulären Filtrationsoberfläche. Die Folge ist eine Beeinträchtigung der renalen Natriumexkretion, die wahrscheinlich auch bei den hypertensiven Ratten eine Salzsensitivität induzieren kann (Brenner et al., 1988).

Alle bis jetzt bekannten genetisch bedingten Störungen der Blutdruckregulation haben ihre Ursache in einem Defekt der NaCl-Reabsorption im Nierentubulus. Allerdings fällt auf, dass die Entwicklung der Hypertonie vorwiegend im Erwachsenenalter auftritt. Darüber hinaus zeigen ca. 30-40 % der Patienten eine minimale Veränderung im Bluthochdruckverlauf. Dies sind in der Regel junge Patienten mit einer normalen NaCl-Ausscheidung. Hierzu gibt es die Hypothese, dass die Progression der renalen Schädigung mit morphologischen Veränderungen bei der salzsensitiven Hypertonie zu einem Circulus vitiosus führt, bei dem es durch verschiedene Ursachen, z.B. ein aktiviertes Renin-Angiotensin-System, ein hyperaktives sympathisches Nervensystem oder auch genetische Einflüsse, in einer ersten Phase zu einem episodischen Verlauf der Hypertonie kommt, die dann persistiert und mit einer gestörten NaCl-Ausscheidung verbunden ist. So führt eine akute Noradrenalin oder Angiotensin II Ausschüttung zu einer Erhöhung des Blutdrucks, wodurch es zu einer Reduktion des peritubulären Blutflusses kommt. Die Folge sind kapilläre und tubulointerstitielle Schäden mit einer RIF. Die räumlich begrenzte Ischämie kann Adenosin, lokales Angiotensin II und das Renale Sympathische Nervensystem (RSN) stimulieren oder Nitric Oxid (NO), Prostaglandine und Dopamin inhibieren und führt zu einer NaCl-Reabsorption mit einem gesteigerten tubulo-glomerulären Feedback. Die kapillären Schäden sowie ein erhöhter renaler Gefäßwiderstand beeinflussen den Mechanismus der Drucknatriurese. Die Konsequenz aus der Zunahme des tubulo-glomerulären Feedbacks als auch der verminderten Drucknatriurese ist somit ein erworbener Defekt der NaCl-Ausscheidung, wobei die Druckkurve dieser Ausscheidung letztlich auf einen höheren Wert eingestellt wird, um die Natriumbalance wiederherzustellen (Abb. 19). So wird diese Theorie auch von Johnson et al. 1997 als Hauptmechanismus für die Entwicklung der salzabhängigen Hypertonie verantwortlich gemacht und teilweise auch für den Bluthochdruck bei der schwarzen Bevölkerung, im Alter und bei Übergewicht.

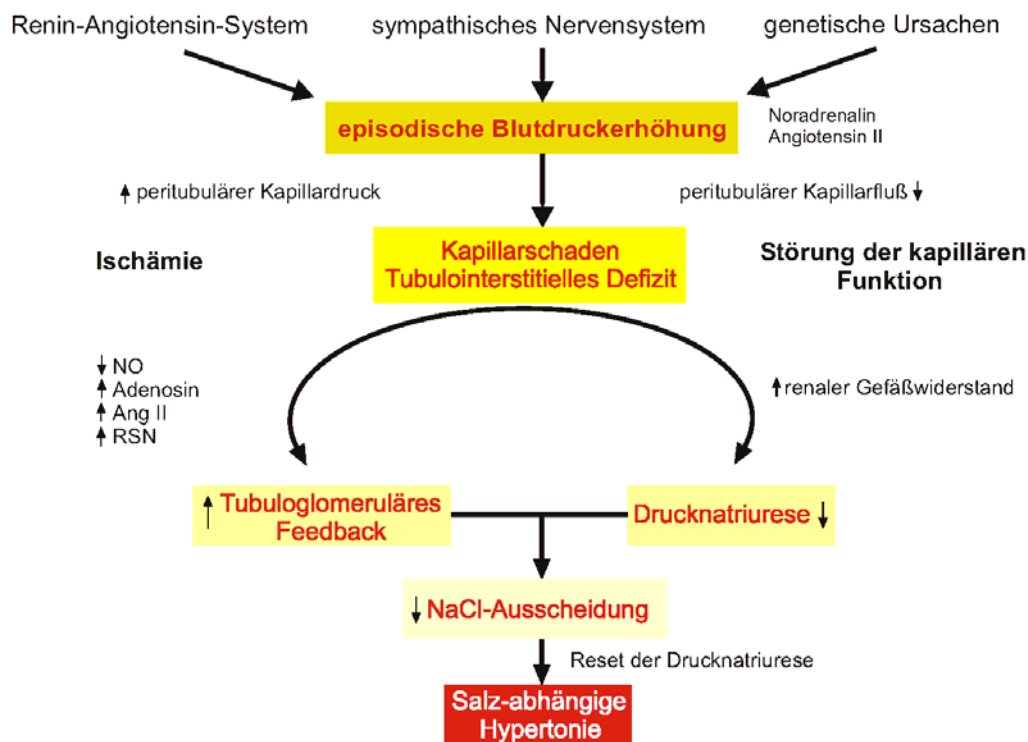


Abb. 19: Schema über die Pathogenese der salzabhängigen Hypertonie.

Ein methodisches Problem dieser Arbeit ergibt sich aus der semiquantitativen und halb-automatisierten Bildbewertung –und analyse der Glomerulosklerose und RIF. So ist bei den verschiedenen Bildanalysesystemen während der Digitalisierung mit dem Verlust von histologischen Informationen zu rechnen. Eine Reihe von Bildanalysetechniken basieren hauptsächlich auf der computergestützten interaktiven Morphometrie und sind entwickelt worden, um das Ergebnis dieser Methoden zu verbessern (Serón et al., 1996). Einige Publikationen verdeutlichen die Notwendigkeit des Einsatzes von computerbasierten Morphometriesystemen bei der aufwendigen Bewertung der interstitiellen und glomerulären Schäden in der Niere (Moreso et al., 1994; Masseroli et al., 1998). In der experimentellen Forschung wie auch bei klinischen Untersuchungsmethoden ist es notwendig, automatisierte Systeme einzusetzen, um die Fülle an Daten möglichst objektiv und in kurzer Zeit zu erhalten. Weiterhin kann durch den Einsatz von Computersystemen die zeitintensive Einarbeitung in die histologischen Bewertungskriterien minimiert werden. Die Weiterentwicklung und Verbesserung dieser Systeme wird letztlich ein sehr genaues Abbild der histologischen Veränderungen zeigen. Für zukünftige morphometrische Bewertungen in der Arbeitsgruppe sollten auch die Schäden innerhalb der Glomeruli mittels Bildanalyse ausgewertet werden. Mit der für diese Arbeit etablierten computerbasierten Methode wurde keine Bewertung bzw. Quantifizierung der glomerulären Schäden vorgenommen, da die

komplexe Morphometrie mit der verwendeten Imagesoftware nicht ausgewertet werden konnte. Um eine noch objektivere Bewertung zu erzielen, ist es notwendig, dass zukünftig vollautomatische Systeme zum Einsatz kommen. Die vorliegenden histologischen Daten zeigen aber eindeutig, dass sowohl die semiquantitative Bewertung der Glomerulosklerose als auch die halbautomatische Bildanalyse der RIF reproduzierbare und plausible Daten ergeben.

Die Phänotypen Glomerulosklerose und RIF sind bei der F2-Paarungspopulation SHR/Mol x Dahl/SS/Jr wahrscheinlich nicht durch den Effekt eines singulären Gens (major gene effect) verursacht, sondern jeweils durch mehrere Gene mit geringeren Auswirkungen auf die Phänotypen. Bei der F2-Paarungspopulation SHR/Mol x SHRSP konnte jedoch bei diesen Phänotypen eine genetische Abhängigkeit dargestellt werden. Aus den Ergebnissen dieser Arbeit und den in unserer Arbeitsgruppe erhobenen Daten geht hervor, dass den genetischen Interaktionen untereinander sowie mit einer Vielzahl von Umweltfaktoren, wie z.B. dem Salzgehalt in unserer Nahrung, als auch der Einfluss altersabhängiger Gen-Aktivierungs- und Inaktivierungsmechanismen („Age of onset-Effekte“) eine außergewöhnliche Bedeutung zukommt. Da wahrscheinlich viele unterschiedliche Gene mit mehr oder weniger stark ausgeprägten Effekten beteiligt sind, kann anhand der bislang publizierten Daten für die Albuminurie, Glomerulosklerose sowie der RIF ein polygenetisches Vererbungsmuster und häufig das Fehlen einer Kolokalisation zu Blutdruck-QTL postuliert werden.

4.1 Zusammenfassung und Ausblick

Die Pathogenese der primären arteriellen Hypertonie ist derzeit immer noch ungeklärt. Die Untersuchungsergebnisse an Tiermodellen sowie klinische Daten zeigen, dass die primäre Hypertonie nicht durch einen einzigen, für eine große Gruppe von Patienten gültigen Pathomechanismus beschrieben werden kann, sondern dass es sich um eine Erkrankung handelt, die durch verschiedene Umwelteinflüsse im Wechselspiel mit einer genetischen Disposition ausgelöst wird. Verfeinerte molekularbiologische und morphometrische Methoden sowie neue statistische Verfahren verbessern die analytischen Möglichkeiten. Diese Arbeit verdeutlicht die komplexen Zusammenhänge in einem klar definierten Tiermodell zur Charakterisierung von renalen Endorganschäden bei der salzsensitiven spontanen Hypertonie. Die hypertensiven Endorganschäden treten verstärkt bei dafür prädisponierten Menschen auf und fördern gleichfalls die Progression von Herz- Kreislauf- und Nierenerkrankungen. Bei der Planung dieser Arbeit lag das Ziel in der Identifizierung genetischer Faktoren, die sowohl blutdruckabhängig als auch blutdruckunabhängig zur Entwicklung einer salzsensitiven Hypertonie sowie der Nierenschädigung führen. Hierbei lag der Schwerpunkt in der Etablierung und Beschreibung einer bildanalytischen Methode zur Quantifizierung der fibrotischen Veränderungen in der Niere. Da die genetische Heterogenität der Menschen sowie eine Vielzahl individueller, nicht definierbarer Umwelteinflüsse für die Identifizierung der genetischen Faktoren nur bedingt geeignet sind, mussten für die Fragestellung genetisch homogene Inzuchtrattenstämme, ein salzresistenter SHR-Stamm und zwei salzsensitive Stämme, charakterisiert werden. Anschließend wurden aus diesen Tierstämmen die F2-Populationen SHR/Mol x SHRSP und SHR/Mol x Dahl/SS/Jr gezüchtet und hinsichtlich der unterschiedlichen Empfindlichkeit gegenüber Salz im Rahmen einer Kosegregationsanalyse phänotypisch und genotypisch untersucht.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eine unterschiedliche Bedeutung der salzsensitiven Hypertonie für die Entwicklung der Nierenschädigung. Diese Beobachtung resultiert aus dem Vergleich der SHR/Mol x SHRSP und SHR/Mol x Dahl/SS/Jr F2-Kreuzpaarungspopulationen. Bei der SHR/Mol x SHRSP-Population fand sich eine signifikante Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und der Albuminexkretion ($r^2=0,47$, $p<0,001$) sowie zwischen systolischem Blutdruck und der strukturellen Nierenschädigung. So erklärte die Blutdruckvarianz bei der SHR/Mol x SHRSP-Kohorte 47% der Albuminexkretion, 33% der Glomerulosklerose und 23% der renalen interstitiellen Fibrose. Im Gegensatz dazu fand sich bei der SHR/Mol x Dahl/SS/Jr-Kreuzung allenfalls eine schwache Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und Albuminexkretion ($r^2=0,15$, $p<0,001$). Zwischen systolischem Blutdruck und struktureller Nierenschädigung bestand keine signifikante Korrelation.

Diese Befunde belegen, dass bei der Dahl- salzsensitiven Ratte blutdruckunabhängige genetische Faktoren eine größere Bedeutung für die Manifestation der renalen Endorganschäden haben als bei der SHRSP-salzsensitiven Ratte. Bei diesem Inzuchtstamm ist die salzsensitive Hypertonie entscheidend für die Manifestation der Nierenschädigung verantwortlich. Dieser Befund wurde anhand des identifizierten Blutdruck-QTL auf dem Rattenchromosom 1 beispielhaft dargestellt. An diesem Genort besteht eine signifikante Kopplung sowohl zum systolischen Blutdruck und der Albuminexkretion sowie zur Glomerulosklerose und der renalen interstitiellen Fibrose. Hieraus kann abgeleitet werden, dass die Nierenschädigung eine sekundäre Folge des Blutdruckanstiegs an diesem QTL ist.

Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse verdeutlichen die komplexen Regulationsmechanismen zwischen primärer Hypertonie und der Entstehung von blutdruckabhängigen als auch blutdruckunabhängigen renalen Endorganschäden.