

1 Einleitung

1.1 Die epidemiologische Bedeutung der Hypertonie

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems stellen in den westlichen Industrienationen die häufigsten Todesursachen dar. Im Jahr 2004 starben allein in Deutschland fast 370.000 Menschen an Krankheiten wie akutem Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Hypertonie, ischämischer Herzkrankheit und Schlaganfall (Statistisches Bundesamt, 2005; Abb. 1). Der Hypertonie kommt dabei eine besondere Bedeutung zu, da sie ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre und renale Erkrankungen ist (Collins et al., 1994; He et al., 1999).

Eine Hypertonie ist definiert als ein Blutdruck, der systolisch über 139 mmHg oder diastolisch über 89 mmHg liegt. Trotz dieser anscheinend eindeutig definierten Grenzwerte existieren solche Schwellenwerte nicht in der Realität, denn es besteht auch innerhalb der als gesund definierten Grenzen ein kontinuierlicher Zusammenhang zwischen Blutdruckhöhe und kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Die oben genannten Werte wurden von der Weltgesundheitsorganisation gewählt, da ab diesen das kardiovaskuläre Risiko übermäßig ansteigt und eine Therapie sinnvoll ist (WHO, 1999). Die Prävalenz der Hypertonie ist weltweit gesehen regional unterschiedlich. In Deutschland beträgt sie durchschnittlich 20%, wobei dieser Anteil eine ausgeprägte Abhängigkeit vom Lebensalter aufweist (Wolf-Maier et al, 2003). Während diese Erkrankung im Kindesalter sehr selten ist, nimmt die Häufigkeit mit ansteigendem Alter deutlich zu. In der Altersgruppe der 55 bis 65-jährigen beträgt die Prävalenz 20 bis 30%, in der Gruppe der 70 bis 80-jährigen sogar 50% (Kreutz, 2006). Aufgrund der demographischen Entwicklung mit steigender Lebenserwartung dürfte in den kommenden Jahren die Verbreitung in der Bevölkerung noch weiter zunehmen (Van Rossum et al., 2000).

Die Ursache einer Hypertonie kann in etwa 95% der beobachteten Fälle nicht zufriedenstellend geklärt werden, es liegt eine so genannte essentielle Hypertonie vor. Für die restlichen 5%, so genannte sekundäre Hypertonieformen, können als Ursache vor allem renale und hormonelle Störungen verantwortlich gemacht werden. So führen chronische Nierenerkrankungen, Nierenarterienstenosen oder ein Hyperaldosteronismus zu einer pathologischen Erhöhung des Blutdruckes.

Eine Hypertonie wird meist nur zufällig oder erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, da Symptome eines erhöhten Blutdruckes wie Kopfschmerz oder Schwindel häufig fehlen oder nur sehr unspezifischer Natur sind. In vielen Fällen wird eine Hypertonie erst entdeckt, wenn durch die Druckbelastung Organe derart geschädigt wurden, dass diese selbst Symptome verursachen, z. B. neu aufgetretene Dyspnoe oder Herzrhythmusstörungen als Symptome einer hypertoniebedingten Herzinsuffizienz.

Es wird geschätzt, dass als Folge der zunächst kaum vorhandenen Beschwerden etwa die Hälfte aller Hypertoniker der Entdeckung entgehen, davon die Hälfte nur unzureichend oder gar nicht behandelt wird und demzufolge nur ein geringer Anteil eine suffiziente Therapie erhält (Kreutz, 2006).

Aufgrund der Bedeutung der essentiellen Hypertonie und deren Folgeerkrankungen sind in der Vergangenheit große Bemühungen unternommen worden, die Gründe einer fehlgeleiteten Blutdruckregulierung aufzuklären. Es gilt als gesichert, dass die Höhe des Blutdruckes einerseits durch Umweltfaktoren, andererseits durch genetische Faktoren beeinflusst wird. Bereits seit Mitte des 20. Jahrhunderts wurde über das Ausmaß des genetischen Einflusses auf die Blutdruckhöhe sowie über einen möglichen Vererbungsmodus diskutiert (Platt, 1947; Pickering 1959).

Heutzutage ist weitgehend akzeptiert, dass für die Blutdruckvariation eine Vielzahl von Genen existiert und die essentielle Hypertonie eine polygenetisch vererbte Erkrankung ist, die durch exogene Faktoren moduliert wird. Daneben kommen auch monogenetisch vererbte Hypertonieformen vor, welche aber insgesamt sehr selten sind (Lifton, 2001). Bei den polygenetisch bedingten Hypertonien konnten Polymorphismen von Genen identifiziert werden, die Aktivitätsänderungen von Hormonen, wie dem Angiotensinogen, zur Folge haben (Lifton, 2001). Auch die Empfindlichkeit des Organismus gegenüber Salz kann dadurch verändert werden, eine mutierte Variante von Alpha-Adducin ist in diesem Zusammenhang von Bedeutung (Manunta et al., 1998).

Exogene Faktoren, die einen erhöhenden Effekt auf den Blutdruck ausüben, sind Übergewicht, Rauchen, Alkoholkonsum, Stress, Bewegungsmangel oder salzreiche Kost. Der Einfluss dieser Größen sowie der Einfluss der genetischen Faktoren auf die Variation sind noch schwer abschätzbar, da die Ergebnisse der zu diesem Thema durchgeführten Studien stark differieren (Hamet et al, 1998; Luft; 1995).

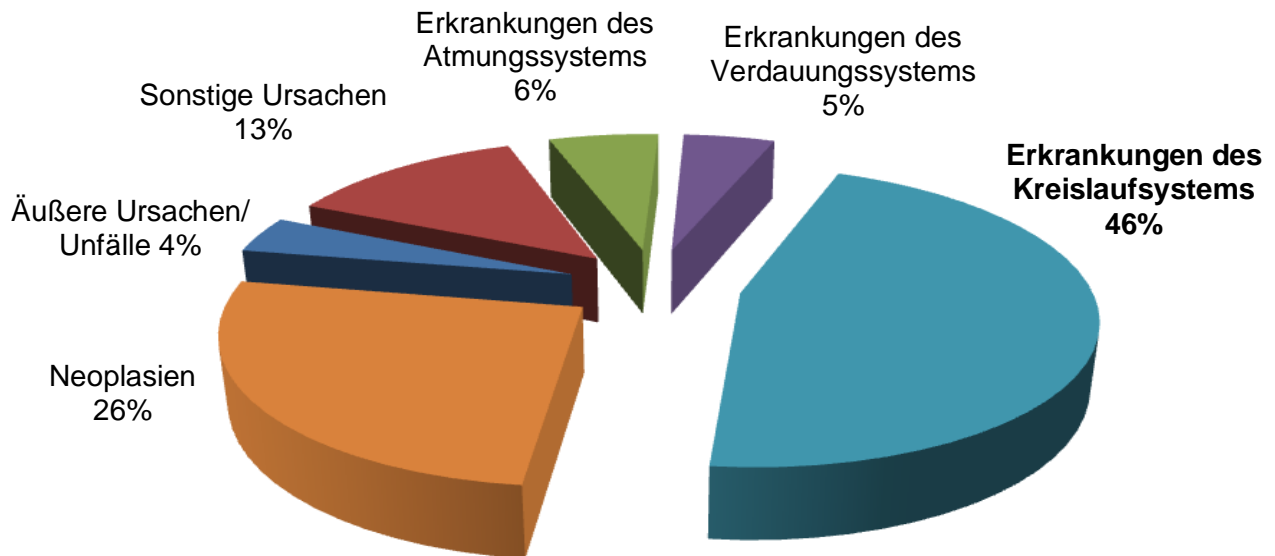


Abb.1: Todesursachen in Deutschland im Jahr 2004 aufgeschlüsselt nach den wichtigsten Ursachen. Die Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems stellen mit einem Anteil von 46% fast die Hälfte aller Todesursachen in Deutschland dar (Statistisches Bundesamt; 2005).

1.2 Salzsensitivität

Bei Individuen mit einer bestimmten Veranlagung führt ein erhöhter Gehalt von Kochsalz in der Nahrung zu einer signifikanten Erhöhung des Blutdrucks. Diese Eigenschaft wird Salzsensitivität genannt. Personen, die diese Eigenschaft nicht besitzen, werden als salzresistent bezeichnet (Weinberger et al., 1986).

Es konnte gezeigt werden, dass die Salzsensitivität eine häufige Eigenschaft ist, deren Prävalenz altersabhängig ist. So beträgt der Anteil salzsensitiver Personen unter 40 Jahren in einer durchschnittlichen humanen Population 26%, während mit weiter zunehmendem Alter dieser Anteil auf 46% steigt (Weinberger et al., 1991a). Zusätzlich wurde eine familiäre Häufung beobachtet (Weinberger et al., 1991b).

Auswertungen epidemiologischer Studien wie der INTERSALT-Studie (Intersalt 1986, 1988) konnten den Zusammenhang zwischen Salzzufuhr und Blutdruckveränderung zwar bestätigen, jedoch die ursprüngliche Hypothese der INTERSALT-Studie, die einen linearen Zusammenhang zwischen Salzzufuhr und Blutdruckhöhe annahm, konnte nicht belegt werden (Fujita et al., 1980; Takeshita et al., 1982; Koolen et al., 1984; Skrabal et al., 1984; Sullivan et al., 1988).

Interessanterweise wurde jedoch beobachtet, dass mehr als die Hälfte aller Personen, die eine Hypertonie aufwiesen auch eine Sensitivität gegenüber Salz zeigten (Campese et al., 1982; Weinberger et al., 1991a). Dennoch ist der Nutzen einer generellen Beschränkung des mit der Nahrung aufgenommen Salzes umstritten. Ebenso gehen im Falle einer Empfehlung für eine Beschränkung die Meinungen auseinander, auf welche Menge die tägliche Salzzufuhr dann begrenzt werden sollte (Law et al., 1991; Cutler et al., 1991; Midgley et al., 1996).

1.3 Definition und Epidemiologie der linksventrikulären Hypertrophie

Bei über längerer Zeit bestehender Hypertonie kommt es zu Schäden am Herz-Kreislaufsystem. Wichtige Konsequenzen eines erhöhten Blutdruckes sind unter anderem eine hypertensive Nephropathie sowie eine Hypertrophie des Herzens, insbesondere des linken Ventrikels.

In den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde die epidemiologisch bedeutsame Framingham-Studie durchgeführt. In dieser Erhebung konnte durch echokardiographische Methoden eine linksventrikuläre Hypertrophie bei 16% der untersuchten Männer und 19% der untersuchten Frauen nachgewiesen werden (Savage et al., 1987).

Wie auch bei der Hypertonie gesehen, stieg die Prävalenz der linksventrikulären Hypertrophie mit zunehmendem Alter. Ungefähr 8% der 30-jährigen Männer und 5% der 30-jährigen Frauen wiesen eine Hypertrophie des linken Ventrikels auf. In der Altersgruppe der über 70-jährigen zeigten 33% der Männer und 49% der Frauen eine linksventrikuläre Hypertrophie. In dieser Studie konnte weiterhin beobachtet werden, dass bei etwa 48% der Patienten mit essentieller Hypertonie auch eine linksventrikuläre Hypertrophie vorlag (Savage et al., 1987). Ähnliches wurde auch durch die ESTHER-Studie gezeigt (Löw et al., 2004).

Um einen untereinander vergleichbaren Index zu erhalten und damit ähnlich wie beim Blutdruck Grenzwerte zu erhalten, die *gesund* und *krank* definieren, wird beim Menschen die linksventrikuläre Masse auf die Körperoberfläche bezogen und dieser Index als linksventrikulärer Masseindex (LVMI) bezeichnet. Werte über 95 g/m² bei Frauen und 110 g/m² bei Männern definieren eine linksventrikuläre Hypertrophie, wobei international unterschiedliche Definitionen publiziert wurden (Franz, 2002).

1.4 Einfluss der linksventrikulären Hypertrophie auf die Prognose

Schon 1940 wurde vermutet, dass eine erhöhte linksventrikuläre Masse negativen Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität habe (Lewis, 1940). Erst ungefähr 30 Jahre später konnte der Zusammenhang zwischen linksventrikulärer Hypertrophie und Mortalität durch die Framingham-Studie gesichert werden. Es zeigte sich, dass von männlichen Hypertonikern mit elektrokardiographisch nachgewiesener linksventrikulärer Hypertrophie ungefähr ein Drittel, von weiblichen etwa ein Fünftel eine verkürzte Lebenserwartung besaßen (Kannel et al., 1969).

Liegt eine Hypertrophie vor, muss also von einem signifikant erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgegangen werden (Levy et al., 1987). Gleichsam wie bei den Blutdruckwerten, können die oben genannten Grenzwerte nur als beliebig festgelegte Richtwerte angesehen werden, denn auch innerhalb der als normal definierten Werte besteht ein kontinuierlicher Zusammenhang zwischen linksventrikulärer Masse und kardiovaskulärem Risiko (Schillaci et al., 2000).

Heute ist weitgehend akzeptiert, dass die linksventrikuläre Hypertrophie ein wichtiger und eigenständiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist (Vakili et al., 2001). Dies gilt auch dann, wenn die Hypertrophie ohne Hypertonie auftritt (Brown et al., 2000; Levy et al., 1990; Verdecchia et al., 2000).

Weiterhin ist die linksventrikuläre Hypertrophie der wichtigste prognostische Prädiktor einer Herzinsuffizienz, einer der häufigsten internistischen Erkrankungen (Maron, 1997; Mosterd et al., 2001; Kostis et al., 2003). In industriell entwickelten Ländern treten pro Jahr etwa 100 bis 400 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen auf (Massie & Shah, 1996; McMurray et al., 2000). Die Prävalenz ist altersabhängig. In einem Alter zwischen 45 bis 55 Jahren leidet weniger als 1% der Bevölkerung an einer Herzinsuffizienz, während zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr bereits 2 bis 5 % und bei über 80-Jährigen fast 10 % der Bevölkerung von dieser Erkrankung betroffen sind (McMurray & Stewart, 2000). Männer sind dabei etwa 1,5fach häufiger als gleichaltrige Frauen erkrankt (Kannel & Belanger 1991).

1.5 Zusammenhang zwischen salzsensitiver Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie

In Zusammenhang mit der Salzsensitivität konnte beobachtet werden, dass durch Hypertonie verursachte Endorganschäden bei salzsensitiven Personen schwerer ausfallen als bei salzresistenten. Bei diesem Personenkreis ist das Risiko erhöht an

kardiovaskulären Komplikationen zu versterben (Bihorac et al. 2000; Weinberger et al., 2001). Bei salzsensitiver Hypertonie kommt es in verstärktem Maße zu einer Hypertrophie und Dysfunktion des linken Ventrikels (Bigazzi et al., 1996; Morimoto et al., 1997; Rothermund et al., 2002). Interessanterweise führt auch eine Salzrestriktion bei salzsensitiver Hypertonie ohne Senkung des Blutdruckes zu einer Reduktion des relativen Herzgewichtes (Lindpaintner & Sen, 1985). Der Mechanismus, über den dieser Effekt vermittelt wird, ist Gegenstand aktueller Forschung.

Das Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie ist demnach nicht nur durch die Blutdruckhöhe determiniert, sondern wird offenbar auch, wie am Beispiel der Salzsensitivität gesehen, durch zusätzliche Mechanismen bedingt.

1.6 Pathophysiologie der linksventrikulären Hypertrophie

Die Pumpleistung des Herzens ist von mehreren Faktoren abhängig. Sie wird maßgeblich von Herzfrequenz und Nachlast sowie durch die Kontraktilität der Muskelfasern bestimmt. Die Höhe der Nachlast wird hauptsächlich durch den systolischen Blutdruck determiniert und steigt demnach auch mit zunehmendem Druck.

Die Kontraktionskraft des Myokards kann durch verschiedene Mechanismen erhöht werden. Je nach Füllungsgrad der Ventrikel sind die Myozyten unterschiedlich vorgedehnt. Die Vordehnung beeinflusst die Empfindlichkeit der kontraktilen Proteine gegenüber Kalzium. Bei gesteigerter Empfindlichkeit nimmt die Kraft der Kontraktion zu. Bis zu einem gewissen Grad ist es so möglich, die Kontraktionskraft effektiv und schnell an das Füllungsvolumen anzupassen. Dieser Effekt ist als Frank-Starling-Mechanismus bekannt (Antoni, 1995). Reicht dieser nicht aus, wird zusätzlich das sympathische Nervensystem aktiviert (Baitaneh et al. 1998). Dadurch kommt es zu einer intensiveren Ventrikelkontraktion und zu einer Verkürzung der Diastolendauer. Bei einem permanent aktivierten Sympathikus nimmt jedoch die Dichte der Beta-Rezeptoren ab, sodass dieser Kompensationsmechanismus nach einer gewissen Zeit an Wirkung verliert.

Bei Nachlassen der Pumpleistung des Herzens nimmt das Schlagvolumen und damit auch das Herzzeitvolumen ab. Dies ist ein Stimulus für das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (Böhm et al., 1998). Durch die Angiotensin-II vermittelte Vasokonstriktion und die Aldosteron vermittelte Volumenretention kann eine mangelnde Herzleistung Herzens teilweise kompensiert werden. Im Verlauf wird durch die Vasokonstriktion die Nachlast und durch die Volumenretention auch die Vorlast erhöht.

Bei länger bestehender Hypertonie und mit Nachlassen der humoralen Kompensationssysteme kommt es zu strukturellen Umbauvorgängen im Myokard, um die Pumpleistung trotz erhöhter Nachlast weiterhin aufrechtzuerhalten (Brilla et al., 1993). Zur Prävention der Umbauvorgänge und zur Therapie der Herzinsuffizienz eignen sich daher besonders Substanzen, die die neurohumorale Aktivierung inhibieren, wie z. B. Beta-Rezeptoren-Blocker, ACE-Hemmer und Aldosteron-antagonisten (Sponer & Rosenthal, 2004).

Nach dem physikalischen Gesetz von Laplace ist die Wandspannung (T_h), die durch den transmuralen Druck (P_t) erzeugt wird umso geringer, je kleiner entweder der lumenale Radius (r_i) oder je dicker die Herz- bzw. Gefäßwand (h) ist. Durch eine Zunahme der Wanddicke, d.h. durch eine Hypertrophie, bleibt die Wandspannung also anfänglich konstant:

$$\text{Laplace-Gesetz: } T_h = P_t \frac{r_i}{h}$$

Im Verlauf des Hypertrophieprozesses kommt es mehr und mehr zur interstitiellen Fibrosierung. Hierdurch nimmt die Compliance der Ventrikel ab, was zu einer erschwerten Füllungsfähigkeit des linken Ventrikels führt.

Kann bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung die Wandspannung durch die kompensatorische Hypertrophie oder durch die anderen Kompensationsmechanismen nicht mehr konstant gehalten werden, kommt es zu einer Verminderung der Pumpleistung und konsekutiv zu einem Druckanstieg im linken Ventrikel (Werner & Nickenig, 2004). Klinisch kann sich dies zunächst durch eingeschränkte Leistungsfähigkeit und Belastungsdyspnoe bemerkbar machen.

Durch den erhöhten Ventrikeldruck vermindert sich zudem die Perfusion, insbesondere in den inneren Schichten des Myokards. Das Risiko für eine Ischämie des Herzens mit Angina-Pectoris-Symptomatik steigt mit zunehmender Hypertrophie. Dieser Effekt wird zusätzlich dadurch verstärkt, dass schon allein durch die vermehrte Muskelmasse der Sauerstoffbedarf des Herzens erhöht ist. Ein weiterer Faktor, der verschlechternd auf die Prognose wirkt, ist eine sich häufig parallel zur Hypertrophie entwickelnde koronare Herzkrankheit (Ghali et al., 1992). Dabei kann der Blutfluss unter Ruhebedingungen anfänglich noch ausreichend sein, unter Belastung ist die Zunahme des koronaren Blutflusses, also die koronare Flussreserve, jedoch unzureichend. Dies kann in eine

Angina-Pectoris-Symptomatik münden, auch wenn die Koronargefäße angiographisch noch unauffällig erscheinen.

Die verminderte Perfusion zusammen mit dem überaktiven Sympathikus führt zu elektrischen Instabilitäten im Reizbildungs- und Reizleitungssystem des Herzens. Das Risiko an einem plötzlichen Herztod zu versterben, ist bei Patienten mit elektrokardiographisch nachgewiesener linksventrikulärer Hypertrophie um das dreifache gegenüber gesunden Patienten erhöht (Kannel et al., 1969).

Unterteilt werden kann die Hypertrophie in verschiedene Formen je nach Art der Umbauvorgänge im Gewebe. So werden zwischen exzentrischer und konzentrischer Hypertrophie unterschieden. Wichtig ist diese Differenzierung für die Prognose, da sich gezeigt hat, dass Patienten mit essentieller Hypertonie und exzentrischer linksventrikulärer Hypertrophie eine Erhöhung der Zehnjahresmortalität um etwa 10% gegenüber Gesunden aufweisen. Bei Patienten mit konzentrischer Hypertrophie beträgt der Unterschied in der Zehnjahresmortalität sogar 21% (Koren et al., 1991).

1.7 Erbliche und exogene Faktoren nehmen Einfluss auf linksventrikuläre Hypertrophie

Der erhöhte Blutdruck und der dadurch bedingte Anstieg der Nachlast ist der wichtigste Faktor für die Ausbildung einer linksventrikulären Hypertrophie. Dennoch ist das Ausmaß der Hypertrophie trotz vergleichbarer Blutdruckwerte individuell verschieden. Über die Ursache dieses Phänomens wurde viel spekuliert und eine mögliche Vererbung dieses Merkmals wurde bereits diskutiert (Frohlich & Tarazi, 1979). Durch Zwillings-, Familien- und Kohortenstudien in Europa und den USA, insbesondere in der Framingham- und Tecumseh-Studie, konnte gezeigt werden, dass sowohl vererbare Determinanten als auch Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle in der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie spielen (Harshfield et al., 1990; Verhaaren et al., 1991; Post et al., 1997; Garner et al., 2000; Palatini et al., 2001).

In diesen Arbeiten wurde auch eine enge Korrelation zwischen dem Blutdruck und dem Körpergewicht beobachtet. Für das Körpergewicht wurde mittlerweile eine genetische Prädisposition nachgewiesen (Stunkard et al., 1990). Es konnte aber auch gezeigt werden, dass unabhängig vom Körpergewicht eine erbliche Varianz der kardialen Masse besteht (Schunkert et al., 1999; Arnett et al., 2004).

Dennoch ist denkbar, dass Körper- und Herzgewicht durch denselben Grund bzw. dieselben genetischen Ursachen beeinflusst werden. Durch solche möglichen

gleichgerichteten Effekte wird die Differenzierung zwischen Ursachen, die nur auf das Herzgewicht und nicht auf das Körpergewicht wirken, maßgeblich erschwert.

Eine Reihe weiterer Risikofaktoren wurde identifiziert, die die Entwicklung einer Hypertrophie begünstigen. Neben der Salzsensitivität fördern auch höheres Lebensalter, männliches Geschlecht sowie Übergewicht die Ausbildung einer Hypertrophie (Levy et al., 1988; Dannenberg et al., 1989; Lauer et al., 1991; Gardin et al., 1995; Houghton et al., 1997). Darüber hinaus scheint der Einfluss mütterlicher Gene größer auf das Herzgewicht der Nachkommen zu sein als der väterlicher Gene (Kuznetsova et al., 2003). Auch übermäßiger Alkoholkonsum vermag die linksventrikuläre Masse zu erhöhen, sogar unabhängig vom hypertensiven Effekt des Alkohols (Manolio et al., 1991). Inwiefern die Faktoren interagieren und welche weiteren, bisher noch unbekanntem Variablen eine Rolle spielen, ist derzeit nur ansatzweise abschätzbar. Sicher scheint nur zu sein, dass es kein einzelnes Gen für die kardiale Hypertrophie gibt, sondern dass eine Vielzahl von Genen die Ausprägung dieses Parameters determiniert. Abbildung 2 soll dieses komplexe Zusammenspiel verdeutlichen.

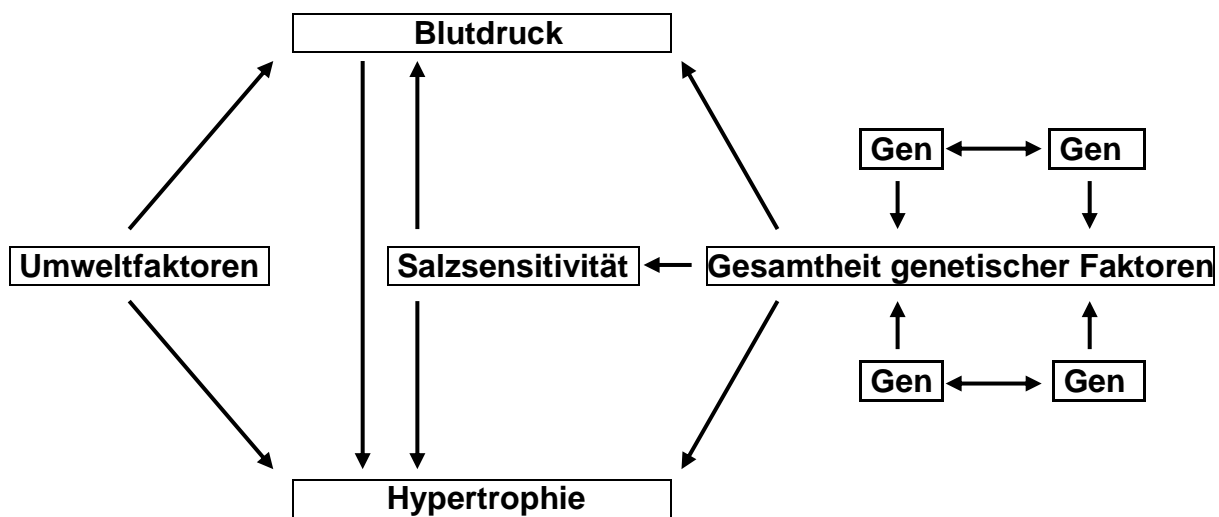


Abb.2: Blutdruck und Salzsensitivität wirken gemeinsam auf die Herzhypertrophie. Durch zusätzliche Beeinflussung genetischer Faktoren, welche sich zudem gegenseitig beeinflussen sowie durch Umweltfaktoren ergibt sich ein komplexes Interaktionsmuster der beteiligten Komponenten.

1.8 Prognoseveränderung durch Verringerung der linksventrikulären Hypertrophie

Untersuchungen ergaben, dass eine antihypertensive Therapie vor allem dann eine Verringerung des kardiovaskulären Risikos bewirkt, wenn sie mit einer Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie einherging. Patienten mit Zunahme der linksventrikulären Hypertrophie trotz antihypertensiver Therapie zeigten ein fast doppelt so hohes kardiovaskuläres Risiko gegenüber Patienten, bei denen die Masse gleich blieb (Yurenev et al., 1992; Levy et al., 1994; Muiesan et al., 1995). Bei unverändertem Blutdruck, aber reduzierter linksventrikulärer Hypertrophie, ist das Risiko dagegen erniedrigt. Die Verbesserung der Prognose ist dabei unabhängig vom Ausgangsblutdruck und von der linksventrikulären Ausgangsmasse (Verdecchia et al., 1998).

1.9 Pathophysiologie der Gefäßhypertrophie

Parallel zu der Entwicklung am Herzen kommt es durch einen permanent erhöhten Blutdruck auch zu strukturellen Veränderungen der Gefäßwand. Bei über längerer Zeit bestehender Hypertonie entwickeln etwa 50 bis 60% aller Hypertoniker eine vorzeitige Arteriosklerose. Diese bildet die Grundlage für weitere Erkrankungen des kardiovaskulären Systems. Hypertensive Retinopathien, zerebrale Ischämien mit und ohne Hirninfarkt, koronare Herzkrankheiten mit ihren Manifestationsformen Angina Pectoris, Herzinfarkt, plötzlicher Herztod, Linksherzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen können die Folge sein.

Zwei Varianten des Umbaus sind hierbei möglich. Zum einen kann eine Hypertrophie des Gefäßes stattfinden, bei dem sich der lumenale Durchmesser als auch der Gefäßgesamtquerschnitt verringern, die Dicke der Gefäßmedia jedoch konstant bleibt, das so genannte eutrophe Remodelling. Finden sich neben einer Lumeneinengung auch eine Zunahme der Mediadicke sowie ein vergrößerter Gefäßdurchmesser, liegt ein so genanntes hypertrophes Remodelling vor (Mulvany et al., 1996).

Durch den Umbau der Gefäße kommt es zu einem Anstieg des peripheren Widerstandes. Für die Behandlung einer Hypertonie ist dabei folgendes problematisch: Bei sekundärer Hypertonie, beispielsweise als Folge einer renovaskulären Stenose, bleibt häufig auch nach Beseitigung der Gefäßeinengung der Hochdruck bestehen. Ursächlich dafür ist, dass die Folge des erhöhten Blutdruckes, nämlich der Gefäßumbau, nun durch die Erhöhung des Widerstandes selbst die Hypertonie

aufrechterhält. Dieser Vorgang spielt auch bei einer essentiellen Hypertonie eine wichtige Rolle (Lever, 1986; Folkow, 1990).

Während der eutrophe Umbau sich vorwiegend in der Frühphase der Hypertonie und in den kleineren Widerstandsgefäßen abspielt, findet das hypertrophe Remodelling vor allem in größeren Gefäßen statt. Das Remodelling führt mittelfristig zu einer verminderten Elastizität der Gefäße. Der Elastizitätsverlust der großen und mittelgroßen Arterien ist ein Risikofaktor für das Fortschreiten einer Hypertonie (Liao et al., 1999). Außerdem kommt es auch zu einer Dysfunktion des Endothels. Die Fähigkeit des Gefäßes zur Vasodilatation nimmt ab, überdies ist auch eine gesteigerte Permeabilität des Endothels zu beobachten, welche arteriosklerotische Veränderungen begünstigt (Intengan & Schiffrin 2000).

Bemerkenswert ist, dass bei ungefähr 75% der Patienten mit Aortendissektion eine begleitende Hypertonie vorlag. Die Veränderungen der Gefäßwand, insbesondere der Media, sind bei diesem mit einer hohen Letalität behaftetem Krankheitsbild von großer Bedeutung (Hagan et al., 2000).

Die Gefäßhypertrophie ist also eine einflussreiche Variable für die Progredienz einer Hypertonie, für die Entwicklung einer Arteriosklerose und auch für Aortendissektionen. Dies macht sie zu einem wichtigen Untersuchungsgegenstand in der Hypertonieforschung.

1.10 Linksventrikuläre und aortale Hypertrophie als quantitatives Merkmal

Die Prognose der Hypertonie wird maßgeblich vom Auftreten der erwähnten Organschäden wie Arteriosklerose, Linksherzhypertrophie und Niereninsuffizienz bestimmt. Somit ist für sie vor allem der Zeitpunkt der Diagnosestellung und eine damit verbundene konsequente Therapie entscheidend, denn nur hierdurch kann die Entwicklung der Organmanifestationen verhindert werden. Aufgrund der schlechten Früherkennung muss jedoch davon ausgegangen werden, dass der Anteil der Personen mit hypertoniebedingten Folgeerkrankungen auch in Zukunft nicht abnehmen wird, sondern im Gegenteil, durch die demographische Entwicklung bedingt, weiter ansteigen wird. Dadurch wird ebenfalls die Relevanz zunehmen, Krankheiten, die als Folge einer Hypertonie aufgetreten sind, besser zu verstehen und effektiver zu behandeln.

Da für die Manifestation dieser Erkrankungen eine genetische Prädisposition entscheidend ist, wird eine effektive Therapie dieser Krankheiten von einem

umfassenden Verständnis der genetischen Zusammenhänge und des Vererbungsmodus der einzelnen ursächlichen Gene abhängen.

Ein Genlocus beschreibt die Position eines Gens oder einer bestimmten DNA-Sequenz im Erbgut, wobei jeder Locus zwei Allele umfasst, die jeweils entweder von Mutter oder Vater stammen können. Da die Allele durch Polymorphismen variieren, ist es möglich, dass in einer Population verschiedene Allelvarianten nebeneinander existieren. Diese Varianten lassen sich durch molekularbiologische Verfahren bestimmen. Besitzt ein Individuum zwei unterschiedliche Allele an einem Locus, liegt ein heterozygoter Genotyp vor, bei strukturgleichen Allelen ein homozygoter. Polymorphismen sind neben Umweltfaktoren entscheidend für die individuell unterschiedliche Ausprägung von Phänotypen.

Die Studien über die Ursachen kardialer und vaskulärer Hypertrophie lassen die Vermutung zu, dass es sich bei diesen Erkrankungen um polygenetisch vererbte Krankheiten handelt. Die Geninteraktion bewirkt dabei eine große Variationsbreite der Phänotypausbildung. Die Grade der Merkmalsausprägungen der einzelnen Individuen innerhalb einer Population gehen dann kontinuierlich ineinander über, es resultiert eine so genannte Normalverteilung. Merkmale mit dieser in der Natur häufig zu findenden Verteilung werden als quantitativ bezeichnet und die dazugehörigen kodierenden chromosomalen Abschnitte als *Quantitativ Trait Locus* (QTL). QTL kodieren in ihrer Gesamtheit den jeweiligen Phänotyp. Dabei werden die einzelnen QTL zwar gemäß den Mendelschen Vererbungsregeln weiter gegeben, durch die Vielzahl der vorhandenen QTL für einen Phänotypen kommt es jedoch insgesamt zu einem komplexeren Vererbungsmuster mit vielschichtigen Genotyp-Phänotypbeziehungen.

1.11 Kosegregations- und Kopplungsanalyse sowie Intervallkartierung

Um bislang unbekannte Gene zu identifizieren, wird in so genannten Kosegregationsanalysen zunächst untersucht, ob ein Phänotyp zusammen mit einem bestimmten Genotyp assoziiert ist bzw. segregiert. Durch den Vergleich der Phänotypausprägung in einer Population mit den Genotypenhäufigkeiten an diesem Locus kann abgeschätzt werden, wie wahrscheinlich es ist, dass sich an dieser Stelle ein das Merkmal beeinflussendes Gen befindet. Je mehr Genotypen bestimmt werden, desto genauer kann die Position eines Locus eingegrenzt und dem Genom zugeordnet werden. Die Gene und deren Polymorphismen sind jedoch meist nicht bekannt.

Um dennoch Aufschluss über die Verteilung und Vererbung bestimmter Genotypen zu erhalten, wird eine indirekte Methode, die Kopplungsanalyse, angewandt. Diese wurde erst durch die Entdeckung und Nutzbarmachung so genannter Mikrosatellitenmarker bzw. *Polymorphismen kurzer repetitiver Tandemsequenzen (short tandem repeat polymorphisms, STRPs)* möglich. Bei diesen Markern handelt es sich um bestimmte Genabschnitte, deren tatsächliche Bedeutung zwar noch nicht geklärt ist, aber die den Vorteil aufweisen, gleichmäßig und in großer Zahl über das gesamte Genom verteilt zu sein und die gemäß der Mendelschen Gesetze vererbt werden. Diese Genabschnitte liegen meist im nicht kodierenden Bereich der DNA und bestehen oft aus sehr häufigen Wiederholungen von zwei bis vier Basenpaaren. Durch Mutationen kommt es auch hier zu Veränderung der Anzahl der Basenpaarwiederholungen und damit ebenfalls zu Polymorphismen bzw. unterschiedlichen Genotypen.

In einer Kopplungsanalyse wird davon ausgegangen, dass Gene, die sich nahe eines Markers befinden, auch mit diesem vererbt werden, dies wird als Kopplung bezeichnet. Je weiter ein Gen von einem Marker entfernt ist, desto mehr sinkt die Wahrscheinlichkeit der gemeinsamen Vererbung durch rekombinante Vorgänge in der Meiose. In Kosegregationsstudien werden die Genotypen der Marker bestimmt und in die nächste Generation verfolgt. Es wird dabei untersucht, ob diese mit einem bestimmten Merkmal vererbt werden. Auf diese Weise kann indirekt vom Marker auf ein Gen geschlossen werden, welches einen Phänotyp beeinflusst. Polymorphe Marker dienen also als Orientierungspunkte innerhalb der DNA.

Da sich durch einen einzelnen Marker ein beobachteter Effekt nur schwer einer exakten chromosomalen Position zuordnen lässt, ist eine große Markerdichte notwendig. Die Informationen über die einzelnen Marker werden in einem Verfahren, welches als Intervallkartierung bekannt ist, miteinander in Bezug gesetzt. In einer Intervallkartierung wird die Wahrscheinlichkeit überprüft, ob ein mutmaßliches Gen im Intervall zwischen zwei Markern einen Locus besitzt oder nicht. Da die Wahrscheinlichkeit von Kopplungen näherungsweise proportional zum physikalischen Abstand der verwendeten Marker ist, kann unter Berücksichtigung durchschnittlicher Rekombinationsfrequenzen und zufallsbedingter Häufungen von Allelmustern die wahrscheinlichste Position eines QTL und dessen vermuteten Effektes auf den Phänotyp angegeben werden (Lander & Botstein, 1989; Haley & Knott, 1992; Martinez & Curnow, 1992; Zeng, 1993). Die verwendete Einheit zur Angabe von chromosomalen Distanzen ist dabei das *centiMorgan (cM)*. Ein *centiMorgan* beschreibt die genetische

Entfernung, in welcher es wahrscheinlich ist, dass es pro Meiose in etwa 1% der Fälle zu einer Rekombination bzw. einem Crossing-over kommt. Beim Menschen beinhaltet ein solcher Abschnitt etwa eine Million, bei der Ratte etwa zwei Millionen Basenpaare (Rapp, 2000).

1.12 LOD-Werte und Varianzanalyse

Um die Position eines quantitativen Merkmalslocus möglichst genau zu bestimmen, werden zwei Wahrscheinlichkeiten miteinander verglichen. Dazu wird der Quotient aus der Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmter Phänotyp durch einen QTL beeinflusst wird, und der Nullhypothese, die besagt, dass das gefundene Ergebnis auf Zufall basiert, gebildet. Der dekadische Logarithmus dieses Quotienten ist der so genannte *LOD-Wert* (*logarithm of the odds, Logarithmus der Wahrscheinlichkeiten*).

Weiteren Aufschluss über die Relevanz eines gefundenen Locus kann eine Varianzanalyse (*ANOVA, Analysis of Variance*) geben. Dabei wird in einer Ein-Weg-Varianzanalyse eine Population nach den vorhandenen Genotypen an diesem Locus in Gruppen unterteilt und untersucht, ob die Mittelwerte eines Phänotypen bei unterschiedlichen Genotypen signifikant verschieden sind.

1.13 Störvariablen bei Genomuntersuchungen

QTL bzw. Gene können Einfluss auf ein Merkmal in unterschiedlicher Weise nehmen. Sie können einerseits einen einfachen Effekt auf einen einzelnen Phänotypen ausüben, andererseits durch so genannte Pleiotropie auch mehrere Phänotypen gleichzeitig beeinflussen. Außerdem kann ein Phänotyp durch mehrere genetische Loci bestimmt werden (Polygenie). Weitere komplexe Beeinflussungen ergeben sich aus Phänomenen wie Epistasis, durch die die Manifestation einer genetischen Wirkung durch ein anderes Gen beeinflusst wird, und durch reduzierte Penetranz, durch welche nicht jeder Träger eines bestimmten Allels den dazugehörigen Phänotyp ausbildet. Auch die Genexpression ist nicht in jedem Lebensabschnitt gleich, dadurch bedingt bilden sich bestimmte Phänotypen erst ab einem gewissen Alter aus. Darüber hinaus kann ein genetisch determinierter Phänotyp durch exogene, nichterbliche Modifikation imitiert werden, so genannte Phänokopie.

1.14 Tiermodelle

Durch die vielschichtigen genetischen gegenseitigen Beeinflussungen und zusätzlich durch exogene Faktoren können Gene bzw. QTL der Detektion entgehen. Um die statistische Aussagekraft durch höhere Fallzahlen und durch die Eliminierung von möglichst vielen störenden Variablen zu verbessern, hat es sich bewährt, komplexe Erkrankungen zunächst am Tiermodell zu erforschen. Die dort gewonnenen Ergebnisse sind zwar nicht prinzipiell auf den Menschen übertragbar, lassen jedoch wichtige Rückschlüsse auf verantwortliche Gene sowie biochemische und physiologische Mechanismen beim Menschen zu. Für solche Untersuchungen hat sich die Ratte dank der kurzen Generationszeit und der einfachen Pflege als effektives und preiswertes Modell etabliert. Auch physiologische und anatomische Variablen lassen sich aufgrund der Größe des Tieres einfach bestimmen (Kreutz & Hübner, 2002).

Für Kosegregationsstudien werden eigens Inzuchtrattenstämme gezüchtet, die durch Bruder-Schwester-Verpaarungen über mindestens zwanzig Generationen genetisch extrem homogene Populationen sind. Durch diese Methode der Züchtung lassen sich Rattenstämme erzeugen die zu ca. 99% homozygote Allele aufweisen, womit sich das Problem genetischer Heterogenität umgehen lässt, welches die statistische Aussagekraft genetischer Studien in humanen Populationen deutlich mindert. Ein weiterer Vorteil von Tiermodellen liegt in der standardisierten Haltung, wodurch die exogenen Störeinflüsse entweder auf ein Minimum reduziert werden oder zumindest für alle Tiere gleich sind (Kreutz & Hübner, 2002).

Durch gezielte Züchtung ist auch die Entwicklung von Rattenstämmen mit bestimmten angeborenen phänotypischen Charakteristika möglich, die durch die Homogenität des Erbgutes jeweils an die nächsten Generationen sicher weitervererbt werden. Durch die Verpaarung eines solchen genetisch homogenen Rattenstammes mit einem zweiten ebenfalls genetisch homogenen, aber gegenüber dem anderen in seinen kardiovaskulären Eigenschaften kontrastierenden Rattenstamm, kann eine Population von Nachkommen mit einer Mischung des Erbgutes, bestehend aus dem genetischen Material der verwendeten Parentaltiere, erzeugt werden. Die Herkunft der einzelnen chromosomalen Abschnitte lässt sich im Tiermodell mittels Mikrosatellitenmarkern gut den Parentaltierstämmen zuordnen und mit den phänotypischen Eigenschaften in Verbindung bringen. Dadurch lassen sich gezielt Thesen zu genetischen Ursachen von Merkmalen und deren Vererbungsmodi überprüfen sowie genetische Loci lokalisieren (Rapp, 2000).

1.15 Die Parentaltierstämme F344 und SHRSP

Zwei Rattenstämme, die sich sehr gut zur Erforschung kardialer und vaskulärer Hypertrophie eignen, sind der Rattenstamm F344 (Fischer) sowie die spontan hypertensive Ratte mit Neigung zu Schlaganfällen (*Spontaneously Hypertensive Rat Stroke Prone, SHRSP*).

Die F344- oder auch Fischer-Ratte wurde als Inzuchtstamm im Krebsforschungsinstitut der Columbia Universität in New York etabliert. Dort wurde dieser Stamm zwischen 1920 und 1931 von Curtis und Dunning aus 344 Tieren eines lokalen Züchters namens Fischer geschaffen. Im Jahr 1960 ist die Zucht von den Charles River Laboratorien weitergeführt worden (Tanase et al., 1982; Sebki et al., 1999; Charles River Laboratories, 2005). Dieser Stamm zeichnet sich durch normotone Blutdrücke auch unter Salzbelastung aus. Ein weiteres wichtiges Merkmal dieses Stammes ist ein äußerst niedriges genetisch determiniertes Herzgewicht.

Der SHRSP-Stamm resultiert aus einer Weiterzucht von Okamoto et al. aus der spontan hypertensiven Ratte SHR. Die SHRSP-Ratte weist eine genetisch fixierte arterielle Hypertonie, eine linksventrikuläre Hypertrophie sowie eine Sensitivität gegenüber Salz auf (Rothermund et al. 2001; Okamoto et al., 1963; 1974). Darüber hinaus ist dieser Stamm durch eine Häufung zerebrovaskulärer Ereignisse gekennzeichnet.

1.16 Ziel der Arbeit

Bei salzsensitiver Hypertonie ist die Ausprägung von Endorganschäden gravierender und die Prognose schlechter. Dabei ist die Hypertrophie von Herz und Gefäßen ein wichtiger eigenständiger Risikofaktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Für die vorliegende Studie zugrunde liegende Hypothese ist, dass neben Umweltfaktoren genetische Faktoren einen entscheidenden Einfluss auf die kardiovaskuläre und vaskuläre Hypertrophie bei salzsensitiver Hypertonie ausüben.

Erste Studien zur Genetik des Myokardwachstums wurden Mitte der 1970er-Jahre durchgeführt und lieferten Anhaltspunkte für die Vererbbarkeit der Herzgröße. Es konnten viele Faktoren gefunden, die Einfluss auf diesen Phänotypen nehmen und es ist zu erwarten, dass mehrere genetische Loci für die kardialen und vaskulären Phänotypen existieren (Klissouras, 1971; Landry et al., 1985; Adams et al., 1985). Dabei ist jedoch anzunehmen, dass weder sämtliche relevanten QTL identifiziert noch

die gegenseitige Beeinflussung der bisher identifizierten Gene vollständig verstanden worden ist.

Unser Anliegen ist es am SHRSP/F344-Tiermodell in einer Kosegregationsanalyse die genetischen Grundlagen der Regulationsmechanismen von kardialem und vaskulärem Wachstum genauer zu untersuchen. Um neue chromosomale Abschnitte und später auch Gene zu identifizieren, die im Zusammenhang mit der Hypertrophie bei salzsensitiver Hypertonie stehen, wurde ein dreistufiges Studienkonzept entwickelt:

In der ersten Stufe wird zunächst die Erfassung der phänotypischen Parameter der Parentaltiere durchgeführt. Dabei wird auf die Bestätigung der in der Literatur beschriebenen Charakteristika, vor allem in Bezug auf die unterschiedlichen Herzgewichte und Blutdruckeigenschaften, Wert gelegt.

Unter der Voraussetzung, dass die gewonnenen Daten kongruent sind, wird in der zweiten Stufe aus den Parentaltierstämme eine F2-Population gezüchtet und diese phänotypisiert. Um Störfaktoren durch geschlechtsspezifische Variablen zu vermeiden, werden nur männliche Ratten der phänotypischen Analyse unterzogen.

In der dritten Stufe erfolgt dann die Erfassung der genotypischen Daten dieser Gruppe. Durch die anschließende statistische Auswertung sollen vor allem blutdruck- und hypertrophierelevante quantitative Merkmalsloci erfasst werden.

Der Schwerpunkt der Arbeit ist, neue, bisher unentdeckte hypertrophierelevante Gene und Mechanismen zu identifizieren. Der Anspruch dieser Studie ist weiterhin, frühere Ergebnisse der Hypertrophieforschung bezüglich erblicher Faktoren zu bestätigen. Letztlich besteht die Hoffnung, die so gewonnenen Resultate auf den Menschen zu übertragen und das pathophysiologische Verständnis zugrunde liegender Regelkreise kardialer und vaskulärer Hypertrophie zu verbessern. Können durch diese Methodik relevante Gene aufgedeckt werden, bildet dies die Basis für die Entwicklung einer gezielten therapeutischen Interventionsstrategie im Sinne einer effektiven Sekundärprävention. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen weiterführenden Studien als Grundlage dienen, Strategien für die Identifizierung von gefährdeten Individuen zu entwickeln, um kardiale und vaskuläre Hypertrophie noch vor deren Manifestation zu erkennen und deren Auftreten eventuell sogar zu verhindern.