

5 Zusammenfassung

Die linksventrikuläre und vaskuläre Hypertrophie stellen wichtige Risikofaktoren für hypertonieassoziierte Morbidität und Mortalität dar. In den kommenden Jahren wird die Bedeutung dieser Erkrankungen aufgrund der demographischen Entwicklung in Deutschland und anderen Industrienationen weiter zunehmen. In der vorliegenden Arbeit wurden anhand eines F344-/SHRSP-Rattenmodells genetische Ursachen sowohl der linksventrikulären als auch der vaskulären Hypertrophie erforscht.

Die Ergebnisse der phänotypischen Analyse der Parentaltierstämme F344 und SHRSP bestätigten die in der Literatur beschriebenen Charakteristika dieser Stämme. Während die normotensive F344-Ratte keinen signifikant höheren Blutdruck und keine linksventrikuläre Hypertrophie unter Salzbelastung einer 4 %-NaCl-Hochsalzdiät zeigte, entwickelten die Tiere des hypertensiven SHRSP-Stammes unter dieser Diät im Mittel um bis zu 80 % schwerere Herzen. Ohne Salzbelastung waren die Herzen dieser Tiere um etwa 30 % schwerer als beim Vergleichsstamm F344. Auch die gemessenen Blutdruckwerte waren beim SHRSP-Stamm signifikant höher. Durch eine kontinuierliche Salzbelastung konnte bei SHRSP-Tieren eine zusätzliche Blutdruckerhöhung provoziert werden. Eine Salzbelastung verursachte hingegen bei F344-Ratten keine signifikante Änderung des Blutdrucks.

Diese Ergebnisse verdeutlichen die unterschiedliche Salzsensitivität, die Varianz der Linksherzhypertrophie und das unterschiedliche Blutdruckniveau der beiden untersuchten Rattenstämme.

In einem zweiten Schritt zeigte sich bei der Phänotypisierung einer aus der Kreuzung beider Parentaltierstämme hervorgegangenen F2-Population, dass die Blutdruckhöhe nur wenig mit der Linksherzhypertrophie korreliert und die Hypertonie als Risikofaktor mit einem Anteil von 6,5 % an der Gesamtvarianz der linksventrikulären Hypertrophie eine untergeordnete Rolle spielt. Die in dieser F2-Population ohnehin gering ausgebildete Gefäß- bzw. aortale Hypertrophie korrelierte in dieser Studie nicht signifikant mit der Blutdruckhöhe.

Als dritter Schritt schloss sich die genomweite Kopplungsanalyse der 232 Tiere umfassenden F2-Kohorte an. Der Hauptbefund dieser Untersuchung liegt auf Rattenchromosom 1 (RNO1). Hier befindet sich ein hochsignifikanter QTL bei Marker D1Rat287 für die linksventrikuläre Hypertrophie. Der maximale LOD-Wert an der betreffenden Position beträgt 8,38. Für das relative Gesamtherzgewicht existiert an dieser Position ebenfalls ein hochsignifikanter QTL mit einem LOD-Wert von 10,51. Diese QTL beeinflussen etwa 19 bzw. 25 % der Gesamtvarianz der Herzhypertrophie in der untersuchten Population. In dieser chromosomalen Region konnte kein QTL für den Blutdruck identifiziert werden. Es ist anzunehmen, dass die QTL-Effekte auf die Hypertrophievarianz unabhängig vom Blutdruck zur Ausprägung kommen.

Als Nebenbefund wurde ein wahrscheinlich signifikanter blutdruckassoziierter QTL mit einem maximalen LOD-Wert von 4,19 auf RNO3 bei Marker D3Rat47 für die aortale Hypertrophie detektiert.

Die geringe Anzahl der bisher in der Literatur beschriebenen blutdruckunabhängigen QTL für kardiale Hypertrophie bei salzsensitiver Hypertonie wird durch die in dieser Studie identifizierten QTL erweitert. Die vorliegenden Ergebnisse bilden damit die Grundlage für weitergehende Studien zur Erforschung der komplexen Regulationsmechanismen auf molekularbiologischer Ebene. Klinische Bedeutung erhält die Studie dadurch, dass sie einen Baustein für die Entwicklung therapeutischer Interventionsstrategien zur Primär- und Sekundärprävention von Endorganschäden bei salzsensitiver Hypertonie liefert.