

# 1 Einleitung

Die arterielle Hypertonie ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung der Atherosklerose, die für etwa die Hälfte der Morbidität und Mortalität in den Industrieländern verantwortlich ist (Braunwald, 1997). Die pathologische Erhöhung des arteriellen Blutdrucks ist eines der häufigsten Probleme in der klinischen Medizin und eine unmittelbare Ursache kann oft nicht ermittelt werden. Bei über 90% aller Patienten mit arterieller Hypertonie stellt man daher schließlich die Diagnose „essentielle“ oder „primäre“ Hypertonie, an der momentan in Deutschland ca. 15 Millionen Menschen erkrankt sind (Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V., 1997-2002). Da hierbei keine organische Grunderkrankung vorhanden ist und ein Leidensdruck häufig fehlt, steht der behandelnde Arzt vor der schwierigen Aufgabe, den Patienten angemessen über mögliche Ursachen, weitere Risikofaktoren und die potentiellen Gefahren der Hypertonie aufklären zu müssen, um schließlich eine sinnvolle antihypertensive Therapie beginnen zu können.

Man geht heute davon aus, dass der Entstehung einer **primären Hypertonie** ein multifaktorielles Geschehen zugrunde liegt, d.h. dass an der Entstehung der Erkrankung zu 30-50% die Erbanlagen eines Individuums beteiligt sind (Ward, 1990), die wiederum mit zahlreichen anderen Faktoren interagieren. Hierzu zählen Alter, männliches Geschlecht, Postmenopause, Kochsalzaufnahme, hohes Serum-Cholesterin, Insulinresistenz, Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum, geringe körperliche Aktivität und Übergewicht. Von allen diesen Co-Faktoren haben die Kochsalzaufnahme und das Cholesterin - selbst bei medizinischen Laien - sicherlich die größte Aufmerksamkeit erfahren.

Obwohl offenbar nur bei ungefähr 60% aller Hypertoniker die Kochsalzaufnahme eine Rolle spielt (Williams, 2001), ist dieses Thema in letzter Zeit sehr kontrovers diskutiert worden (Taubes, 1998; Barton *et al.*, 1998; Luft, 1998). Nachdem die Intersalt-Studie 1988 einen positiven Zusammenhang zwischen renaler Salzausscheidung, mittlerem arteriellen Blutdruck und Hypertonieprävalenz nachweisen konnte (Intersalt, 1988), zeigte die DASH-Studie („Dietary Approaches to Stop Hypertension“), dass eine Umstellung der Ernährungsgewohnheiten ebenfalls eine Blutdrucksenkung herbeiführen kann

(Sacks *et al.*, 2001). Darüber hinaus konnte ein blutdruckunabhängiger klinischer Zusammenhang zwischen Salzsensitivität und Mortalität hergestellt werden (Morimoto *et al.*, 1997; Weinberger *et al.*, 2001). Die pathophysiologische Grundlage dieses Zusammenhangs blieb jedoch unklar. Als mögliche Ursachen werden hierbei diskutiert: Chlorid- und Kalziumaufnahme, ein generalisierter zellulärer Membrandefekt, Insulinresistenz und die sog. „Nonmodulators“ (ca. 25-30% aller Patienten mit essentieller Hypertonie, bei denen Natriumchlorid nicht die Antwort der Niere auf Angiotensin II moduliert) (Williams, 2001; Johnson *et al.*, 2002). Experimentelle Tiermodelle der salzsensitiven bzw. der salzresistenten Hypertonie, wie sie von Dahl und Ben Ishay entwickelt wurden, sind wertvolle Hilfen bei der Erforschung möglicher Pathomechanismen.

Die klinische Relevanz dieser experimentell gewonnenen Daten zeigt sich in der steigenden Prävalenz der essentiellen Hypertonie und deren Folgeerkrankungen (v.a. der terminalen Niereninsuffizienz) bei der schwarzen Bevölkerung in den USA (Ergul, 2000; Martinez-Maldonado, 2001). Eine besondere Rolle spielt hierbei das Endothelinsystem: Es konnte gezeigt werden, dass hypertensive schwarze im Vergleich zu hypertensiven weißen Patienten nicht nur stark erhöhte Endothelin-1-Plasmaspiegel aufweisen, sondern dass auch die dazugehörigen Endothelinrezeptoren im Gefäßsystem anders verteilt sind (Ergul *et al.*, 1996; Ergul *et al.*, 1998; Ergul *et al.*, 1999; Grubbs *et al.*, 2002).

Wenn eine Hypertonie unbehandelt bleibt, kommt es zur hypertensiven Endorganschädigung; es entstehen linksventrikuläre Herzhypertrophie, Nephrosklerose, Atherosklerose, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Herz- und Niereninsuffizienz. Um solche Endorganschäden zu verhindern, reicht eine reine Blutdrucksenkung oft nicht aus: Sowohl experimentelle als auch klinische Daten zeigen, dass nicht alle Antihypertensiva Organschäden verhindern können (Teisman *et al.*, 1998; Leoncini *et al.*, 2002; Hansson *et al.*, 1999).

Die Niere spielt bei der Entstehung und im Verlauf der Hypertonie eine Schlüsselrolle. So ist sie einerseits durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System direkt an der Pathogenese beteiligt, andererseits äußert sich eine Schädigung der Niere frühzeitig durch eine Mikroalbuminurie, die einen prognostischen Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen, und zwar auch bei Nicht-Diabetikern, darstellt (Yudkin *et al.*, 1988; Deckert *et al.*, 1989; Borch-

Johnsen *et al.*, 1999; Jensen *et al.*, 2000; Gerstein *et al.*, 2001). Klinische Studien haben gezeigt, dass eine Mikroalbuminurie auch eine systemische Dysfunktion des vaskulären Endothels widerspiegeln kann, und zwar nicht nur bei hypertensiven (Pedrinelli *et al.*, 1994), sondern auch bei klinisch gesunden Patienten (Clausen *et al.*, 2001). Ein Glomerulumschaden, der z.B. bei einem nephrotischen Syndrom auftritt, wird durch den Proteinverlust häufig von einer reaktiven Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie begleitet. Zudem haben tierexperimentelle Arbeiten gezeigt, dass ein Glomerulumschaden durch eine Cholesterindiät hervorgerufen werden kann (Tolins *et al.*, 1992; Kasiske *et al.*, 1990; Green *et al.*, 1992; Feldstein *et al.*, 1999) und dieser am ehesten auf einer Schädigung der Podozyten beruht (Joles *et al.*, 2000).

Wie bereits erwähnt, nimmt bei einer Hypertonie nicht nur das renale Endothel Schaden. Schon bei Patienten mit einer leichten essentiellen Hypertonie finden sich strukturelle Veränderungen der Widerstandsgefäße (kleine Arterien mit einem Lumendurchmesser von 100-350  $\mu\text{m}$ ) (Park *et al.*, 2001b), die einer Dysfunktion des Endothels und einer kardialen Hypertrophie vorausgehen, was mit nicht-invasiven Untersuchungen an Konduitararterien korreliert (Anderson *et al.*, 1995b; Park *et al.*, 2001a). Der Begriff endotheliale „Dysfunktion“ wird im allgemeinen verwendet, um eine Störung der Freisetzung endothelabhängig gebildeter vasoaktiver Substanzen (Furchgott *et al.*, 1980) zu beschreiben. Hierbei steht v.a. die regulative Rolle des Endothels hinsichtlich der Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) im Vordergrund. Die endothelabhängigen Relaxationen sind bei Arterien hypertensiver Ratten (Winquist *et al.*, 1984; Van de Voorde *et al.*, 1986), insbesondere der spontan hypertensiven Ratte (SHR) (Konishi *et al.*, 1983; Luscher *et al.*, 1986) beeinträchtigt; ein Befund, der auch in peripheren Arterien von Hypertonikern nachgewiesen werden konnte (Panza *et al.*, 1990).

Die Tatsache, dass ein hoher Serum-Cholesterin-Spiegel die Entstehung einer Atherosklerose fördert, gehört seit langem zum Allgemeinwissen. Dies erhöht allerdings auch die Gefahr, einen sehr komplexen Pathomechanismus nur allzu oft auf diesen einen Faktor zu reduzieren (Ross, 1999). Im Bereich der experimentellen Medizin ist man schon seit Beginn des 20. Jahrhunderts damit beschäftigt, atherosklerotische Läsionen bei Tieren zu erzeugen, die mit denen des Menschen vergleichbar sind. Dies ist insbesondere bei der Ratte nur durch

gezielte Manipulationen möglich, da dieses in der kardiovaskulären Forschung überaus häufig verwendete experimentelle Tiermodell spontan keine Atherosklerose entwickelt (Anitschkow *et al.*, 1913; Carver *et al.*, 1958; Nath *et al.*, 1959; Wilgram, 1959; Herrera *et al.*, 1999).

Eine Untersuchung an Zwillingen hat den Einfluss der Diät auf Serum-Cholesterinwerte nachgewiesen (McCaffery *et al.*, 2001). Zahlreiche klinische Studien haben gezeigt, dass eine Therapie mit Lipidsenkern nicht nur eine Regression von atherosklerotischen Plaques bewirkt (Brown *et al.*, 1990; Corti *et al.*, 2001), sondern auch das kardiovaskuläre Risiko verringert (Bradford *et al.*, 1990; Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994; Shepherd *et al.*, 1995). Dies konnte in der „Heart Protection“-Studie sogar für Patienten mit niedrigem Risiko gezeigt werden. Zudem konnte die althergebrachte Vermutung, Vitamine und Antioxidantien hätten (als Nahrungsergänzung verabreicht) einen protektiven Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität, nicht bestätigt werden (Collins *et al.*, 2002). Anderson und Leung wiesen darüber hinaus bei Patienten, die mit Lipidsenkern behandelt wurden, eine Verbesserung der koronaren Gefäßfunktion nach (Leung *et al.*, 1993; Anderson *et al.*, 1995a). Die wissenschaftlichen Gütekriterien und die möglichen Konsequenzen dieser sog. Lipidsenker-Studien auf die öffentlichen Gesundheitssysteme sind immer wieder - ähnlich der oben erwähnten Salzdebatte - Anlass zu kontrovers geführten Diskussionen (Muldoon *et al.*, 1990; Ravnskov, 1992; Bodenheimer, 2000; Muldoon *et al.*, 2001; Taubes, 2001; Davidoff *et al.*, 2001; Kmietowicz, 2001; Ravnskov *et al.*, 2002a; Ravnskov *et al.*, 2002b). Trotz aller Diskussionen und Therapieversuche bleiben kardiovaskuläre Erkrankungen die Haupttodesursache in Europa, den USA und weiten Teilen Asiens, mit zunehmendem Trend in den Entwicklungs- und Schwellenländern (Husten, 1998).

Die vorliegende Arbeit hatte folgende Fragestellungen zum Inhalt:

- Führt eine Cholesterindiät zu einer verstärkten Endorganschädigung an Niere und arteriellen Gefäßen bei einem Tiermodell mit genetisch bedingter Hypertonie? (Studie A)
- Fördert eine Cholesterindiät die Endorganschädigung an Niere und Gefäßen bei einem Tiermodell der genetischen Hypertonie mit bereits vorbestehendem Glomerulumschaden? (Studie B)
- Kann die Behandlung mit einem Endothelin-TypA-Rezeptor (ET<sub>A</sub>)-Antagonisten die Entstehung von Hypertonie und Endorganschäden bei einem Tiermodell der salzsensitiven Hypertonie beeinflussen? (Studie C)