

6 Zusammenfassung

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. Im Rahmen hypertensiver Endorganschädigungen kommt es zu einer systemischen Dysfunktion des vaskulären Endothels und zu einer Mikroalbuminurie, die wichtige prognostische Marker bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen darstellen.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher untersucht, ob eine Cholesterindiät (ChD) zu einer verstärkten Endorganschädigung an Niere und Aorta bei der spontan hypertensiven Ratte (SHR) und der München Wistar Frömter (MWF)-Ratte führt. Weiterhin wurde untersucht, ob eine Behandlung mit einem Endothelin (ET)_A-Rezeptorantagonisten (LU135252) die Entstehung von Hypertonie und Endorganschäden bei der salzsensitiven Sabra-Ratte (SBH) beeinflussen kann.

Um funktionelle Veränderungen an Aorta und Niere bestimmen zu können, wurden Relaxations- und Kontraktionsexperimente mit isolierten Aortenringen in Organkammern, biochemische Urin- und Blutanalysen sowie Blutdruckmessungen durchgeführt.

Unsere Untersuchungen konnten zeigen, dass eine ChD bei der SHR zu einer Albuminurie, einem Anstieg des CRP und einer abgeschwächten endothelvermittelten Relaxation führt. Nach *in vitro*-Behandlung mit LU135252 zeigte sich eine deutliche Abschwächung der Kontraktionen auf Phenylephrin. Dies deutet auf eine endothelinvermittelte Modulation der α_1 -rezeptorvermittelten Kontraktionen bei diesen Tieren hin.

Die deutlich ausgeprägte Albuminurie der MWF-Ratte wurde durch eine ChD trotz Nierenhypertrophie nicht weiter erhöht. Eine veränderte endothel-abhängige Relaxation konnte auch nach Behandlung mit einer ChD nicht festgestellt werden, ebenso zeigte sich nach *in vitro*-Behandlung mit L-NMMA oder LU135252 keine Abschwächung der Kontraktionen auf Phenylephrin.

Bei der salzsensitiven Sabra-Ratte (SBH) verhinderte die orale Gabe von LU135252 eine linksventrikuläre Herzhypertrophie und bewirkte eine deutliche Abschwächung des systolischen Blutdruckanstiegs und der Albuminurie nach Salzbehandlung. Kontraktionen auf ET-1 waren bei normotensiven SBH im Vergleich zu salzresistenten SBN deutlich geringer ausgeprägt und nach Salzbehandlung oder gleichzeitiger Gabe von LU135252 noch weiter abgeschwächt. Diese Befunde deuten auf eine spezifische, stark gestörte funktionelle Einschränkung der ET_A-vermittelten intrazellulären Signaltransduktion in der Aorta von SBH hin, die sich von den bekannten Hypertoniemodellen unterscheidet.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen erstmals die Bedeutung von exogenem Cholesterin bzw. DOCA-Salz auf funktionelle Parameter von Aorta und Niere bei verschiedenen experimentellen Hypertoniemodellen sowie die Rolle des Vasokonstriktors und Wachstumsfaktors Endothelin in diesem Zusammenhang.