

Aus der Klinik für Innere Medizin IV  
Endokrinologie und Nephrologie  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Bedeutung eines operativ und genetisch bedingten  
Nephronmangels für die Ausbildung einer linksventrikulären  
Hypertrophie, die kardiale Expression des atrialen  
natriuretischen Peptids und den myokardialen  
Calciumstoffwechsel

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von

Anne Katharina Schnieber

aus Hamburg

**Gutachter: 1. Priv-Doz. Dr. med. L. Rothermund**  
**2. Priv-Doz. Dr. med. J. Beige**  
**3. Priv-Doz. Dr. rer. nat. D. Müller**

**Datum der Promotion: 23.03.2007**

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis		Seite
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	1
1.1	<i>Funktionstüchtige Nephrone und chronische Niereninsuffizienz</i>	1
1.2	<i>Das kardiovaskuläre Risiko chronischer Nierenerkrankungen</i>	1
1.3	<i>Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen bei cNI</i>	3
1.4	<i>Nephronanzahl und chronische Niereninsuffizienz: Die Brenner-Hypothese</i>	4
1.5	<i>Nephronanzahl, vermindertes Geburtsgewicht und kardiale Erkrankungen: Die Barker-Hypothese</i>	6
1.6	<i>Linksventrikuläre Hypertrophie bei chronischer Niereninsuffizienz</i>	8
1.7	<i>mRNA-Expression von ANP bei linksventrikulärer Hypertrophie</i>	10
1.8	<i>Ca<sup>2+</sup>-Stoffwechsel und linksventrikuläre Hypertrophie</i>	10
1.9	<i>Die physiologische Calciumhomöostase der Herzmuskelzelle</i>	11
1.9.1	<i>Die sarkoplasmatische Ca<sup>2+</sup>-ATPase SERCA2a</i>	12
1.9.2	<i>Der sarkolemmale Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-Austauscher NCX1</i>	13
1.10	<i>Störungen der myokardialen Calciumhomöostase</i>	13
1.11	<i>Das Renin-Angiotensin-System, chronische Niereninsuffizienz und kardiovaskuläre Endorganschäden</i>	15
1.12	<i>Zielstellung dieser Arbeit</i>	16
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	17
2.1	<i>Material</i>	17
2.1.1	<i>Geräte</i>	17
2.1.2	<i>Instrumente und Nahtmaterial</i>	17
2.1.3	<i>Futtermittel</i>	18
2.1.4	<i>Medikamente und Arzneimittel</i>	18
2.1.5	<i>Verbrauchsmaterial</i>	18
2.1.6	<i>Reagenzien</i>	19
2.1.7	<i>Kits</i>	19
2.1.8	<i>Oligonukleotide</i>	19
2.1.8.1	<i>Standardprimer</i>	19
2.1.8.2	<i>Taqmanprimer</i>	20
2.1.8.3	<i>Taqmansonden</i>	20
2.1.9	<i>Tierstämme</i>	20
2.2	<i>Methoden</i>	21
2.2.1	<i>Tierexperimentelle Untersuchungen</i>	21
2.2.1.1	<i>Haltung der Tiere</i>	22
2.2.1.2	<i>Durchführung der Nephrektomie</i>	22
2.2.1.3	<i>Postoperative ACE-Hemmer-Behandlung</i>	24
2.2.1.4	<i>Bestimmung der Kreatininclearance</i>	24
2.2.1.5	<i>Messung des systolischen Blutdrucks</i>	24
2.2.1.6	<i>Organentnahme</i>	25
2.2.2	<i>Molekularbiologische Methoden</i>	26
2.2.2.1	<i>RNA-Isolation</i>	26
2.2.2.2	<i>Gelelektrophorese und optische Konzentrationmessung (Photometrie)</i>	27
2.2.2.3	<i>Reverse Transkription</i>	28
2.2.2.4	<i>Die Taqman-PCR</i>	28
2.2.2.5	<i>Primer- und Sondendesign</i>	32
2.2.2.6	<i>Bestimmung der mRNA-Konzentrationen mittels Taqman-PCR</i>	34
2.2.3	<i>Calciumtransportmessungen</i>	35
2.2.3.1	<i>Oxalat-abhängiger Calciumtransport mittels SERCA2a</i>	35

2.2.3.2	<i>Natrium-abhängiger Calciumtransport über den NCX1</i>	37
2.2.4	<i>Statistische Analyse</i>	38
2.2.5	<i>Gruppeneinteilung und Studiendesign</i>	39
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	40
3.1	<i>Kreatininclearance</i>	40
3.2	<i>Systolischer Blutdruck</i>	41
3.3	<i>Linksventrikuläre Hypertrophie</i>	42
3.4	<i>Rechtsventrikuläre Hypertrophie</i>	43
3.5	<i>mRNA-Spiegel von ANP</i>	44
3.6	<i>mRNA-Spiegel der SERCA2a</i>	45
3.7	<i>mRNA-Ratio SERCA2a/PLN</i>	46
3.8	<i>Oxalat-abhängiger Calciumtransport über die SERCA2a</i>	47
3.9	<i>mRNA-Spiegel des NCX1</i>	48
3.10	<i>Natriumabhängiger Calciumtransport über den NCX1</i>	49
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	50
4.1	<i>Nierenfunktionseinschränkung</i>	50
4.2	<i>Der systolische Blutdruck</i>	52
4.3	<i>Herzhypertrophie</i>	54
4.4	<i>Linksventrikuläre mRNA-Expression von ANP</i>	56
4.5	<i>Veränderungen kardialer Ca<sup>2+</sup>-Transportprozesse</i>	58
4.5.1	<i>Diastolischer Ca<sup>2+</sup>-Rücktransport in das SR in vitro (innerer Zyklus)</i>	60
4.5.1.1	<i>mRNA-Spiegel der SERCA2a</i>	60
4.5.1.2	<i>mRNA-Ratio von SERCA2a zu PLN</i>	62
4.5.1.3	<i>SERCA2a-katalysierter Ca<sup>2+</sup> Transport in Homogenaten</i>	63
4.5.2	<i>diastolischer Ca<sup>2+</sup>-Rücktransport nach extrazellulär über das Sarkolemm (äusserer Zyklus)</i>	64
4.5.2.1	<i>mRNA-Spiegel des NCX1</i>	65
4.5.2.2	<i>Na<sup>+</sup>-abhängiger sarkolemmaler Ca<sup>2+</sup>-Transport über den NCX1 in Homogenaten</i>	67
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	70
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	72
	<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	83
	<i>Danksagung</i>	84
	<i>Lebenslauf</i>	85