

5 Zusammenfassung

Im Rahmen der arteriellen Hypertonie kommt es häufig zu einer chronischen Nierenschädigung, die sich in einer vermehrten Eiweißausscheidung (Albuminurie) und einer vermehrten Bildung von Bindegewebe im Nierengewebe (renale interstitielle Fibrose, RIF) äußert. Ziel der Arbeit war es, den genetischen Hintergrund dieser Nierenschädigung bei Hypertonie zu untersuchen.

Hierzu wurde ein Rückkreuzungsexperiment durchgeführt, in dem zwei Rattenstämme miteinander gekreuzt wurden, die beide im Vergleich zu anderen Rattenstämmen erhöhte Blutdruckwerte aufweisen, sich jedoch im Ausmaß ihrer Nierenschädigung unterschieden: Der Munich-Wistar-Frömter (MWF)-Rattenstamm sowie der Stamm SHR (*spontaneously hypertensive rat*, spontan hypertensive Ratten). Beide Stämme weisen vergleichbar hohe arterielle Blutdruckwerte auf. Dabei entwickeln jedoch nur die MWF-Tiere eine progressive Nephropathie, die durch eine erhöhte Albuminurie gekennzeichnet ist. Histologisch zeigen diese Tiere eine ausgeprägte renale interstitielle Fibrose, eine Glomerulosklerose sowie eine hohe Anzahl subkapsulär gelegener Glomeruli. Die Rückkreuzungspopulation wurde hinsichtlich ihrer Genotypen und ihrer Phänotypen untersucht. Im Anschluss wurde eine Analyse der Genotyp-Phänotyp-Kopplung vorgenommen, um genetische Regionen zu identifizieren, die für die Entwicklung einer Nephropathie bei Hypertonie von Bedeutung sein könnten.

Im Rahmen der phänotypischen Charakterisierung der Parentalstämme und der Tiere der Rückkreuzungspopulation wurden die arteriellen Blutdruckwerte im Alter von 14 Wochen sowie die Albuminexkretion im Alter von 8, 14 und 24 Wochen ermittelt. An histologischen Nierenschnitten wurden die renale interstitielle Fibrose, die Anzahl subkapsulärer Glomeruli sowie die Glomerulosklerose quantifiziert.

Zur Analyse des Genotyps wurde bei den Tieren der Rückkreuzungspopulation die Ausprägung von insgesamt 237 zwischen den Parentalstämmen polymorphen SSLP-Markern (*simple sequence length polymorphisms*) mittels Polymerase-Kettenreaktion mit radioaktiv markierten Primern, Polyacrylamidgel-Elektrophorese und anschließender Autoradiographie untersucht.

Die 216 männliche Tieren umfassende (MWF \times SHR) F₁ \times MWF-Rückkreuzungspopulation wies arterielle Blutdruckwerte auf, die sich nicht signifikant von denen der Parentalstämme unterschieden. Das Ausmaß der Albuminurie der MWF-Tiere war etwa 80 mal so groß wie bei den

5 Zusammenfassung

SHR-Tieren, die Werte für die Rückkreuzungstiere lagen etwa in der Mitte zwischen diesen Extremen. Die Anzahl der subkapsulären Glomeruli bei den Tieren der Rückkreuzungspopulation lag ebenfalls zwischen denen der Parentalstämme. Die Glomerulosklerose der MWF-Tiere war signifikant höher als die der SHR-Tiere, die Rückkreuzungstiere zeigten Werte, die sogar über denen der MWF-Tiere lagen. Die renale interstitielle Fibrose der Rückkreuzungspopulation war geringer ausgeprägt als die der SHR-Tiere, die wiederum signifikant geringere Werte als die MWF-Tiere aufwiesen.

Durch Analyse der Genotyp-Phänotyp-Kopplung konnte ein Genlocus identifiziert werden, der sowohl eine hochsignifikante Kopplung mit einer früh einsetzenden Albuminurie, als auch eine wahrscheinliche Kopplung mit dem Ausmaß der renalen interstitiellen Fibrose aufwies. Dieser auf Chromosom 6 gelegene Genlocus stellt somit möglicherweise die gemeinsame genetische Basis dieser beiden wichtigen pathogenetischen Schritte in der Entwicklung einer Nierenschädigung bei Hypertonie dar.