

## Literaturverzeichnis

- Atkins, R. C., Briganti, E. M., Zimmet, P. Z., & Chadban, S. J. (2003). Association between albuminuria and proteinuria in the general population: the AusDiab study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **18**, 2170–2174.
- Barton, A., Eyre, S., Myerscough, A., Brintnell, B., Ward, D., Ollier, W. E., Lorentzen, J. C., Klareskog, L., Silman, A., John, S., & Worthington, J. (2001). High resolution linkage and association mapping identifies a novel rheumatoid arthritis susceptibility locus homologous to one linked to two rat models of inflammatory arthritis. *Hum. Mol. Genet.*, **10**, 1901–1906.
- Bihoreau, M. T., Megel, N., Brown, J. H., Kranzlin, B., Crombez, L., Tychinskaya, Y., Broxholme, J., Kratz, S., Bergmann, V., Hoffmann, S., Gaugier, D., & Gretz, N. (2002). Characterization of a major modifier locus for polycystic kidney (Modpkdr1) in the Han:SPRD(cy/+) rat in a region conserved with mouse modifier locus for alport syndrome. *Hum. Mol. Genet.*, **11**, 2165–2173.
- Brancati, F. L., Whittle, J. C., Whelton, P. K., Seidler, A. J., & Klag, M. J. (1992). The excess incidence of diabetic end-stage renal disease among blacks. *J. Am. Med. Assoc.*, **268**, 3079–3084.
- Broeckel, U., Shiozawa, M., & Fallin, D. (1999). Using comparative mapping of the rat rf-1 region identifies a haplotype which is associated with human hypertensive end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **10**, 431A.
- Brown, D. M., Provoost, A. P., Daly, M. J., Lander, E. S., & Jacob, H. J. (1996). Renal disease susceptibility and hypertension are under independent genetic control in the fawn-hooded rat. *Nat. Genet.*, **12**, 44–51.
- de Heer, E., Sijpkens, Y. W., Verkade, M., den Dulk, M., Langers, A., Schutrups, J., Bruijn, J. A., & van Es, L. A. (2000). Morphometry of interstitial fibrosis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **6**, **15 Suppl**, 72–73.

## LITERATURVERZEICHNIS

- Deutsche Hochdruckliga e.V. und Deutsche Hypertonie Gesellschaft (2005). Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten*, **34**, 481–498.
- Fassi, A., Sangalli, F., Maffi, R., Colombi, F., Mohamed, E. I., Brenner, B. M., Remuzzi, G., & Remuzzi, A. (1998). Progressive glomerular injury in the MWF rat is predicted by inborn nephron deficit. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **9**, 1399–1406.
- Freedman, B. I. (2002). End-stage renal failure in african americans: insights in kidney disease susceptibility. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **17**, 198–200.
- Freedman, B. I. (2003). Susceptibility genes for hypertension and renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **14**, S192–S194.
- Freedman, B. I., Rich, S. S., Yu, H., Roh, B. H., & Bowden, D. W. (2002). Linkage heterogeneity of end-stage renal disease on human chromosome 10. *Kidney Int.*, **62**, 770–774.
- Freedman, B. I. & Satko, S. G. (2000). Genes and renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, **9**, 273–277.
- Ganten, D. & de Jong, W. (1994). *Handbook of Hypertension*. Elsevier Science B.V.
- Garret, M. R., Dene, H., & Rapp, J. P. (2003). Time-course genetic analysis of albuminuria in Dahl salt-sensitive rats on low-salt diet. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **14**, 1175–1187.
- Hackbarth, H. (1983). Distribution of glomeruli in the renal cortex of Munich Wistar Frömter rats. *Renal Physiol.*, **6**, 63–71.
- Hackbarth, H., Gärtner, K., Alt, J. M., & Stolte, H. (1980). A subline of the munich wistar (MW) strain: response to selection for surface glomeruli. *Rat News Lett.*, **7**, 1378–1384.
- Holzman, L. B., John, P. L., Kovari, I. A., Verma, R., Holthofer, H., & Abrahamson, D. R. (1999). Nephritin localizes to the slit pore of the glomerular epithelial cell. *Kidney Int.*, **56**, 1481–91.
- Hsu, S. I. & Couser, W. G. (2003). Chronic progression of tubulointerstitial damage in proteinuric renal disease is mediated by complement activation: A therapeutic role for complement inhibitors?. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **4**, S186–S191.
- Hunt, S. C., Hassstedt, S. J., Coon, H., Camp, N. J., Cawthon, R. M., Wu, L. L., & Hopkins, P. N. (2002). Linkage of creatinine clearance to chromosome 10 in Utah pedigrees replicates a

## LITERATURVERZEICHNIS

- locus for end-stage renal disease in humans and renal failure in the fawn-hooded rat. *Kidney Int.*, **62**, 1143–1148.
- Iordache, B., Imberti, O., Foglieni, C., Remuzzi, G., Bertani, T., & Remuzzi, A. (1994). Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on glomerular capillary wall ultrastructure in MWF/Ztm rats. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **5**, 1378–1384.
- Iyengar, S. K., Fox, K. A., Schachere, M., Manzoor, F., Slaughter, M. E., Covic, A. M., Orloff, S. M., Hayden, P. S., Olson, J. M., Schelling, J. R., & Sedor, J. R. (2003). Linkage analysis of candidate loci for end-stage renal disease due to diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **14**, S195–S201.
- Jones, N., Blasutig, I., Eremina, V., Ruston, J., Bladt, F., Li, H., Huang, H., Larose, L., Li, S., Takano, T., Quaggin, S. E., & Pawson, T. (2006). Nck adaptor proteins link nephrin to actin cytoskeleton of kidney podocytes. *Nature*, **440**, 818–23.
- Kannel, W. B., Wolf, P. A., & Garrison, R. J. (1987). The Framingham Study. An epidemiological investigation of cardiovascular disease. Section 34. Some risk factors related to the annual incidence of cardiovascular disease and death using pooled repeated biennial measurements. Framingham Heart Study, 30 years follow up. *Bethesda, MD, National Institutes of Health Publication*, **1**, 87–2703.
- Kestila, M., Lenkkeri, U., Mannikko, M., Lamerdin, J., Cready, P. M., Putaala, H., Ruotsalainen, V., Morita, T., Nissinen, M., Herva, R., Kashtan, C. E., Peltonen, L., Holmberg, C., Olsen, A., & Tryggvason, K. (1998). Positionally cloned gene for a novel glomerular protein—nephrin—is mutated in congenital nephrotic syndrom. *Mol. Cell*, **1**, 575–582.
- Kreutz, R. & Hübner, N. (2002). Congenic strains are important tools for the genetic dissection of essential hypertension. *Semin. Nephrol.*, **22**, 135–147.
- Kreutz, R., Kovacevic, L., Schulz, A., Rothermund, L., Ketteler, M., & Paul, M. (2000). Effect of high NaCl diet on spontaneous hypertension in a genetic rat model with reduced nephron number. *J. Hypertens.*, **18**, 777–782.
- Kreutz, R., Stock, P., Struk, B., & Lindpaintner, K. (1996). The Y chromosome: Epistatic and ecogenetic interactions in genetic hypertension. *Hypertension*, **28**, 895–897.
- Lander, E. & Kruglyak, L. (1995). Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nature Genetics*, **11**, 241–247.

## LITERATURVERZEICHNIS

- Lander, E. S. & Botstein, D. (1989). Mapping mendelian factors underlying quantitative traits using RFLP linkage maps. *Genetics*, **121**, 185–199.
- Lander, E. S., Green, P., Abrahamson, J., Barlow, A., Daly, M., Lincoln, S., & Newburg, L. (1987). Mapmaker: an interactive computer package for constructing primary genetic linkage maps of experimental and natural populations. *Genomics*, **1**, 174–181.
- Lei, H. H., Perneger, T. V., Klag, M. J., Whelton, P. K., & Coresh, J. (1998). Familial aggregation of renal disease in a population-based case-control study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **9**, 1270–76.
- Macconi, D., Ghilardi, M., Bonassi, M. E., Mohamed, E. I., Abbate, M., Colombi, F., Remuzzi, G., & Remuzzi, A. (2000). Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on glomerular basement membrane permeability and distribution of zonula occludens-1 in MWF rats. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **11**, 477–489.
- Mancia, G., de Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A. M., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Narkiewicz, K., Ruilope, L., Rynkiewicz, A., Schmieder, R. E., Boudier, H. A. J. S., & Zanchetti, A. (2007). 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.*, **25**, 1105–1187.
- Müller, G. A., Zeisberg, M., & Struntz, F. (2000). The importance of tubulointerstitial damage in progressive renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **6**, **15 Suppl**, 76–77.
- Okamoto, K. & Aoki, K. (1963). Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn. Circ. J.*, **27**, 282–293.
- Pavenstadt, H., Kriz, W., & Kretzler, M. (2003). Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol. Rev.*, **83**, 253–307.
- Poyan, M. A., Siegel, A. K., Kossmehl, P., Schulz, A., Plehm, R., de Brujin, J. A., de Heer, E., & Kreutz, R. (2003). Early onset albuminuria in dahl rats is a polygenetic trait that is independent from salt-loading. *Physiol. Genomics*, **14**, 209–216.
- Raij, L., Azar, S., & Keane, W. (1984). Mesangial immune injury, hypertension and progressive glomerular damage in dahl rats. *Kidney Int.*, **26**, 137–143.
- Rapp, J. P. (2000). Genetic analysis of inherited hypertension in the rat. *Hypertension*, **28**, 135–172.

## LITERATURVERZEICHNIS

- Reiser, J., von Gersdorff, G., Simons, M., Schwarz, K., Faul, C., Giardino, L., Heider, T., Loos, M., & Mundel, P. (2002). Novel concepts in understanding and management of glomerular proteinuria. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **17**, 951–955.
- Remuzzi, A., Imberti, O., Puntorieri, S., Malanchini, B., Macconi, D., Magrini, L., Bertani, T., & Remuzzi, G. (1994). Dissociation between antiproteinuric and antihypertensive effect of angiotensin converting enzyme inhibitors in rats. *Am. J. Physiol.*, **267**, F1034–F1044.
- Remuzzi, A., Puntorieri, S., Battaglia, C., Bertani, T., & Remuzzi, G. (1990). Angiotensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecules and water and lessens glomerular injury in the rat. *J. Clin. Invest.*, **85**, 541–549.
- Remuzzi, A., Puntorieri, S., Mazzoleni, A., & Remuzzi, G. (1988). Sex related differences in glomerular ultrafiltration and proteinuria in munich-wistar rats. *Kidney Int.*, **34**, 481–486.
- Remuzzi, G. (2000). A unifying hypothesis for renal scarring linking protein trafficking to the different mediators of injury. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **6**, **15 Suppl**, 58–60.
- Remuzzi, G., Ruggenenti, P., & Benigni, A. (1997). Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int.*, **51**, 2–15.
- Risch, N. & Merikangas, K. (1996). The future of genetic studies of complex human diseases. *Science*, **273**, 1516–1517.
- Rittinghausen, S. (1985). *Morphometrische und funktionelle Untersuchungen an Nieren von Ratten der Stämme MWF/Ztm und Lew/Ztm während der postnatalen Entwicklungs- und Reifungsphase*. Dissertation, Institut für Pathologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover und Institut für Versuchstierkunde der Medizinischen Hochschule Hannover.
- Ruotsalainen, V., Ljungberg, P., Wartiovaara, J., Lenkkeri, U., Kestil, M., Jalanko, H., Holmberg, C., & Tryggvason, K. (1999). Nephrin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 7962–67.
- Schelhase, T. & Rübenach, S. P. (2006). Die Todesursachenstatistik: Methodik und Ergebnisse 2004. *Wirtschaft und Statistik*, **6**, 614–629.
- Schelling, J. R., Zarif, L., Sehgal, A., Iyengar, S., & Sedor, J. R. (1999). Genetic susceptibility to end-stage renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, **8**, 465–472.

## LITERATURVERZEICHNIS

- Schulz, A., Litfin, A., Kossmehl, P., & Kreutz, R. (2002). Genetic dissection of increased urinary albumin excretion in the Munich Wistar-Kyoto rat. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **13**, 2706–2714.
- Shiozawa, M., Provoost, A. P., van Dokkum, R. P., Majewski, R.-R., & Jacob, H. J. (2000). Evidence of gene-gene interactions in the genetic susceptibility to renal impairment after unilateral nephrectomy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **11**, 2068–2078.
- Siegel, A.-K., Kossmehl, P., Planert, M., Schulz, A., Wehland, M., Stoll, M., Bruijn, J. A., de Heer, E., & Kreutz, R. (2004). Genetic linkage of albuminuria in renal injury in Dahl salt-sensitive rats on a high-salt diet: comparison with spontaneously hypertensive rats. *Physiol. Genomics*, **18**, 218–225.
- Stoll, M., Kwitek-Black, A. E., Cowley, A. W. J., Harris, E. L., Harrap, S. B., Krieger, J. E., Printz, M. P., Provoost, A. P., Sassard, J., & Jacob, H. J. (2000). New target regions for human hypertension via comparative genomics. *Genome Res.*, **10**, 473–482.
- Wolf-Maier, K., Cooper, R., Banegas, J. R., Giampaoli, S., Hense, H.-W., Joffres, M., Katarinen, M., Poulter, N., Primatesta, P., Rodriguez-Artalejo, F., Stegmayr, B., Thamm, M., Tuomilehto, J., Vanuzzo, D., & Vescio, F. (2003). Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *J. Am. Med. Assoc.*, **289**.

## Abkürzungsverzeichnis

Aa.	<i>arteriae</i> , Arterien
Actn1	$\alpha$ -Actinin-1
AU	Albuminurie
AE	Albuminexkretion
Aqua bidest.	<i>Aqua bidestillata</i>
APS	Ammoniumpersulfat
ANOVA	Statistische Analyse der Varianz
Arg2	Arginase-2
ATP	Adenosintriphosphat
bp	Basenpaare (Maßeinheit für die Anzahl von Nukleotiden)
cDNA	<i>complementary DNA</i> , komplementäre DNA
cM	centi Morgan (Einheit für die genetische Kartierung)
DNA	<i>desoxyribonucleic acid</i> , Desoxyribonukleinsäure
DOCA	Desoxycorticosteron
dNTP	<i>desoxyribonucleic triple phosphat</i> , Desoxyribonukleosidtriphosphat
EDTA	<i>ethylenediaminetetraacetic acid</i> , Ethylendiamintetraessigsäure
EGTA	<i>ethylene glycol-bis-(2-aminoethylether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid</i> , Ethylenglykol-bis-(2-Aminoethylether)-N,N,N',N'-Tetraessigsäure
ELISA	<i>enzyme linked immuno sorbend assay</i> , Enzymgebundener Immunabsorbptions Test
F <sub>1</sub>	erste Folgegeneration
GDP	Guanosindiphosphat
GSI	Glomeruloskleroseindex
HES	hypertensive Endorganschäden
LEW	<i>Lewis</i> -Ratte
LOD	<i>logarithm of the odds ratio</i> , Logarithmus der Odd's Ratio
mRNA	<i>messenger ribonucleic acid</i> , Boten- (messenger) Ribonucleinsäure
MWF	<i>munich-wistar-frömter</i> , MWF-Ratte
NO	Stickoxyd

<i>NPHS1</i>	Nephrin1-Lokus
OD	optische Dichte
PAA	Polyacrylamid
PAS	<i>periodic acid schiff</i> , Perjodsäure-Schiff-Reagenz
PBS	<i>phosphate-buffered saline</i> , Phosphatgepufferte Salzlösung
PCR	<i>polymerase chain reaction</i> , Polymerasekettenreaktion
QTL	<i>quantitative trait loci</i>
P	Phosphat
RIF	renale interstitielle Fibrose
<i>Rf-1</i>	<i>renal failiure 1</i> , Rf-1-Lokus
RNA	<i>ribonucleic acid</i> , Ribonukleinsäure
RNO <i>N</i>	<i>Rattus norvegicus N</i> , Rattenchromosom <i>N</i> ( <i>N</i> = Nummer des Chromosoms)
ROI	<i>region of interest</i>
SDS	<i>sodium dodecyl sulfate</i> , Natriumlaurylsulfat
S.E.M.	<i>standard error of the mean</i> , Standardfehler des Mittelwerts
SHR	<i>sontaneously hypertensive rat</i> , spontan hypertensive Ratte
SSLP	<i>simple sequence length polymorphisms</i>
TEMED	N,N,N,N'-Tetramethylethylendiamin
TGF- $\beta$ 3	<i>transforming growth factor- <math>\beta</math>3</i> Wachstumsfaktor
UKBF	Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Upm	Umdehungen pro Minute



Aus Datenschutzgründen ist in der elektronischen Version der Dissertation  
kein Lebenslauf enthalten

Aus Datenschutzgründen ist in der elektronischen Version der Dissertation  
kein Lebenslauf enthalten

## Im Rahmen des Promotionsvorhabens entstandene Publikation

Schulz, A., **Standke, D.**, Kovacevic, L., Mostler, M., Kossmehl, P., Stoll, P., & Kreutz, R., (2003)  
A major gene locus links early onset albuminuria with renal interstitial fibrosis in the MWF  
rat with polygenetic albuminuria, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **14**, 3081–3089

## Danksagung

Herrn Prof. Dr. Reinhold Kreutz möchte ich für die Bereitstellung des Promotionsthemas und die ausgezeichnete Betreuung meines Promotionsvorhabens danken. Sein ständiges Interesse an allen Phasen dieser Arbeit war immer eine große Motivation für mich.

Frau Dr. Angela Schulz danke ich für stetige Unterstützung bei theoretischen und praktischen Problemen. Dank ihrer mir immer zur Verfügung stehenden Hilfe war mir eine schnelle Einarbeitung in die verwendeten Methoden möglich. Die Diskussionen über Ergebnisse und auftretende Probleme waren mir stets sehr hilfreich.

Bei Herrn Dr. Peter Kossmehl möchte ich mich für die ausführliche Einarbeitung in die verschiedenen Methoden der Histologie und Bildanalyse und die freundliche Unterstützung bedanken.

Allen Mitarbeitern im Labor 1 danke ich für die hervorragende Zusammenarbeit und die gute Arbeitsatmosphäre.

Meinem Mann danke ich für die Bereitstellung der L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X-Formatvorlage und die Einführung in diverse Softwareprogramme.

## Erklärung

„Ich, Dorothea Isabell Sinnecker, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema *Identifikation eines Genlokus, der im MWF-Rattenmodell einer polygenetischen Albuminurie mit der früh einsetzenden Albuminurie und der renalen interstitiellen Fibrose gekoppelt ist* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe“

Datum

Unterschrift