

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Genotypische Charakterisierung der Parentalstämme**

Vor der Durchführung experimenteller Studien zur phänotypischen Charakterisierung der Parentalstämme Dahl/SS/Jr und SHR/Mol wurde die genetische Reinheit durch Analyse des Gesamtgenoms ermittelt. Verwendet wurden hierfür Mikrosatellitenmarker, die durchschnittlich im 10 cM-Abstand voneinander über das gesamte Genom platziert wurden. Die Reinheit beider Stämme wurde durch den an allen getesteten Markerpositionen homozygoten Genotyp nachgewiesen und bestätigt.

### **3.2 Phänotypische Charakterisierung der Parentalstämme**

#### **3.2.1 Systolischer Blutdruck und Salzsensitivität**

Um den Einfluss einer gesteigerten Salzzufuhr auf den Blutdruck und die beteiligten Organe zu untersuchen, wurden die Parentaltiere Dahl/SS/Jr und SHR/Mol nach dem Zufallsprinzip in jeweils zwei Gruppen mit ca. 8 bis 10 männlichen Tieren unterteilt. Beginnend im Alter von 6 Wochen wurde eine Gruppe jedes Stammes für 8 Wochen einer standardisierten Salzbelastung mit 4 % NaCl ausgesetzt, während die Vergleichsgruppe das normale Futter mit 0,2 % NaCl erhielt. Im Anschluss daran wurden der systolische Blutdruck mit der Tailcuff-Methode gemessen, die Organgewichte bestimmt und biochemische Analysen durchgeführt.

Unter Normalfutter ergaben die Blutdruckmessungen für beide Stämme vergleichbare Werte von  $171,4 \pm 5,9$  mmHg (Dahl/SS/Jr) bzw.  $161,6 \pm 12,1$  mmHg (SHR/Mol). Unter Salzbelastung hingegen zeigten die Dahl/SS/Jr-Männchen mit Werten von  $243,3 \pm 11,9$  mmHg einen signifikanten Blutdruckanstieg ( $p < 0,0001$ ), während die SHR/Mol-Männchen mit Werten von  $168,9 \pm 16,2$  mmHg keine nennenswerte Blutdruckänderung aufwiesen (Abb. 10).

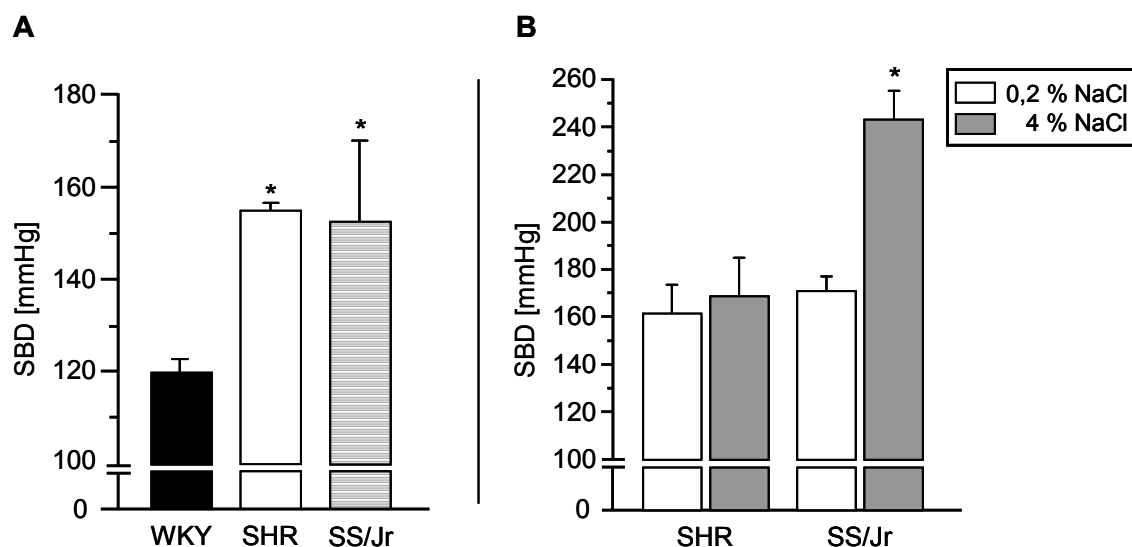


Abb. 10: A) Radiotelemetrisch unter Normalfutter (0,2 % NaCl) bestimmter systolischer Blutdruck (SBD): Vergleich normotensiver Wistar-Kyoto-Ratten (WKY) mit SHR/Mol und Dahl/SS/Jr-Ratten (24 h-Mittelwert; jeweils  $n = 6$  ♂). \* $p < 0,0001$  vs. WKY.

B) Systolischer Blutdruck (SBD) männlicher SHR/Mol und Dahl/SS/Jr-Ratten in der 15. Lebenswoche unter 0,2 % NaCl und nach 8-wöchiger Salzbelastung mit 4 % NaCl. \* $p < 0,0001$  vs. SHR und SS/Jr-0,2 % NaCl.

Die zur Validitätsprüfung der Tailcuff-Methode sowie zur Verifizierung der vergleichbaren spontanen Hypertonie beider Parentalstämme unter Niedrigsalz (0,2 % NaCl) durchgeführten invasiven Blutdruckmessungen mithilfe der Radiotelemetrie ergaben für die SHR/Mol-Männchen systolische Blutdruckwerte von durchschnittlich  $155,2 \pm 1,8$  mmHg, für die Dahl/SS/Jr-Männchen konnten mit  $152,9 \pm 17,3$  mmHg im Mittel analoge Werte gemessen werden. Abb. 10 veranschaulicht die radiotelemetrisch ermittelten Messergebnisse im Vergleich zum normotensiven Wistar-Kyoto (WKY)-Stamm.

### 3.2.2 Ausprägung von Endorganschäden in Dahl/SS/Jr- und SHR/Mol-Ratte

Zur Einschätzung der blutdruckbedingten Endorganschäden vor allem des Herzens, der Gefäße und der Nieren, wurden die absoluten und relativen Organgewichte sowie die Albumin- und Proteinausscheidung im 24-h-Urin ermittelt. Darüber hinaus wurden histologische Untersuchungen des Herzens, der Aorta und der Niere durchgeführt.

Der bei der Dahl/SS/Jr-Ratte beobachtete Blutdruckanstieg nach Salzbelastung war zusätzlich mit dem verstärkten Auftreten ausgeprägter renaler und kardiovaskulärer Organschäden vergesellschaftet: Die als Maß für die krankheitsassoziierten Gefäßver-

änderungen der Nieren bei arterieller Hypertonie im 24-h-Urin bestimmte Albumin- und Proteinausscheidung (UAE bzw. UPE) ergab bei den Dahl/SS/Jr-Ratten nach Salzdiät mit mehr als doppelt so hohen Werten einen deutlich signifikanten Anstieg. Die UAE verstärkte sich um 116,5 % ( $120,3 \pm 34,8$  mg/24h vs.  $260,4 \pm 54,9$  mg/24h;  $p < 0,0001$ ), bei der UPE wurden nach Salzbelastung sogar durchschnittlich um 134,3 % höhere Werte gemessen ( $142,0 \pm 43,4$  mg/24h vs.  $332,7 \pm 145,2$  mg/24h;  $p < 0,0001$ ). Bei den SHR/Mol-Männchen war hingegen trotz Salzbelastung bei beiden Parametern keine signifikante Erhöhung (UAE:  $0,4 \pm 0,07$  mg/24h vs.  $1,4 \pm 1,2$  mg/24h,  $p = 0,098$ ; UPE:  $10,6 \pm 1,2$  mg/24h vs.  $12,7 \pm 3,3$  mg/24h,  $p = 0,195$ ) zu verzeichnen (Abb. 11).

Darüber hinaus führte die durch Salz induzierte verstärkte Hypertonie der Dahl/SS/Jr-Ratte zu auffälligen kardialen Veränderungen: Das relative Gewicht des linken Ventrikels als Parameter der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) nahm bei den salzbelasteten Dahl/SS/Jr-Männchen im Vergleich zur Nidrigsalz-Gruppe um 55,9 % zu ( $2,54 \pm 0,16$  mg/g vs.  $3,96 \pm 0,32$  mg/g nach Salzbelastung;  $p < 0,0001$ ). Diese Massezunahme ging zusätzlich mit ausgeprägten fibrotischen Gewebeveränderungen als Kennzeichen kardialen Remodelings einher. Im Gegensatz dazu waren bei den SHR/Mol-Männchen nach Salzdiät weder signifikante Änderungen des linksventrikulären Gewichtes ( $2,56 \pm 0,10$  mg/24h vs.  $2,58 \pm 0,08$  mg/g) noch histologische Veränderungen nachweisbar (Abb. 12).

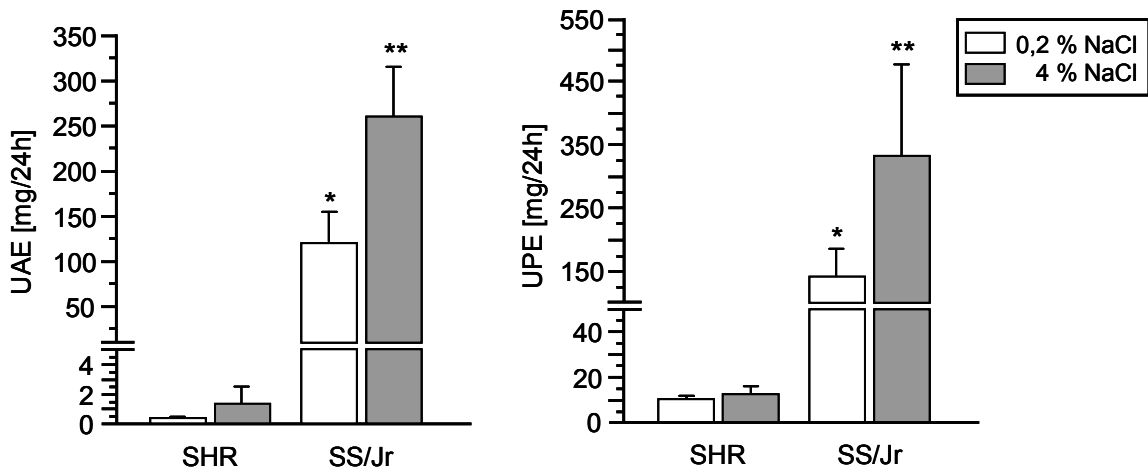


Abb. 11: Albumin- und Proteinausscheidung (UAE bzw. UPE) männlicher SHR/Mol und Dahl/SS/Jr-Ratten in der 15. Lebenswoche unter Normalfutter (0,2 % NaCl) und nach 8-wöchiger Salzbelastung mit 4 % NaCl. \*p < 0,0001 vs. SHR-0,2 % und SHR-4 % NaCl); \*\*p < 0,0001 vs. SHR und SS/Jr-0,2 % NaCl.

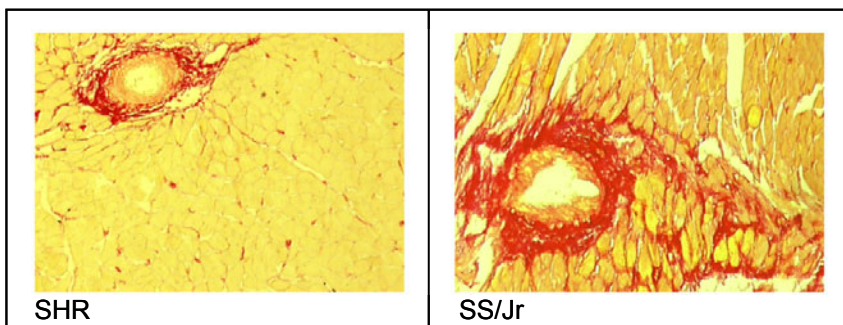
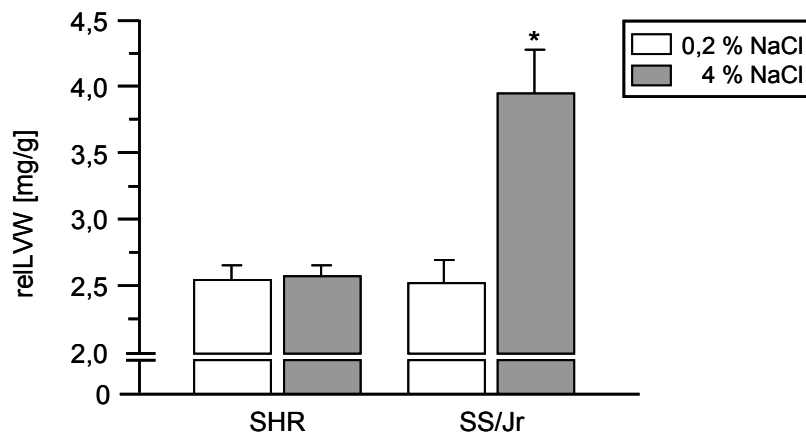


Abb. 12: Relatives linksventrikuläres Gewicht (relLVW) männlicher SHR/Mol und Dahl/SS/Jr-Ratten in der 15. Lebenswoche unter Normalfutter (0,2 % NaCl) und nach 8-wöchiger Salzbelastung mit 4 % NaCl (oben) \*p < 0,0001 vs. SHR und SS/Jr-0,2% NaCl. Histologische Schnitte des Myokards (Sirius-Red-Färbung) nach 8-wöchiger Salzbelastung mit 4 % NaCl (unten).

Nach Salzbelastung konnte sowohl bei der SHR/Mol ( $9,1 \pm 1,3$  mg/cm vs.  $12,6 \pm 2,0$  mg/cm) als auch bei der Dahl/SS/Jr-Ratte ( $13,4 \pm 1,8$  mg/cm vs.  $16,7 \pm 1,3$  mg/cm) eine Zunahme des relativen Aortengewichtes (relAoW) beobachtet werden. Diese vaskuläre Hypertrophie war dabei sowohl unter Normaldiät als auch unter Salzdiät bei der Dahl/SS/Jr-Ratte signifikant stärker ausgeprägt (Abb. 13). Ursächlich konnte die Gefäßwanddickenzunahme auf eine Hypertrophie der Media zurückgeführt werden (Abb. 13).

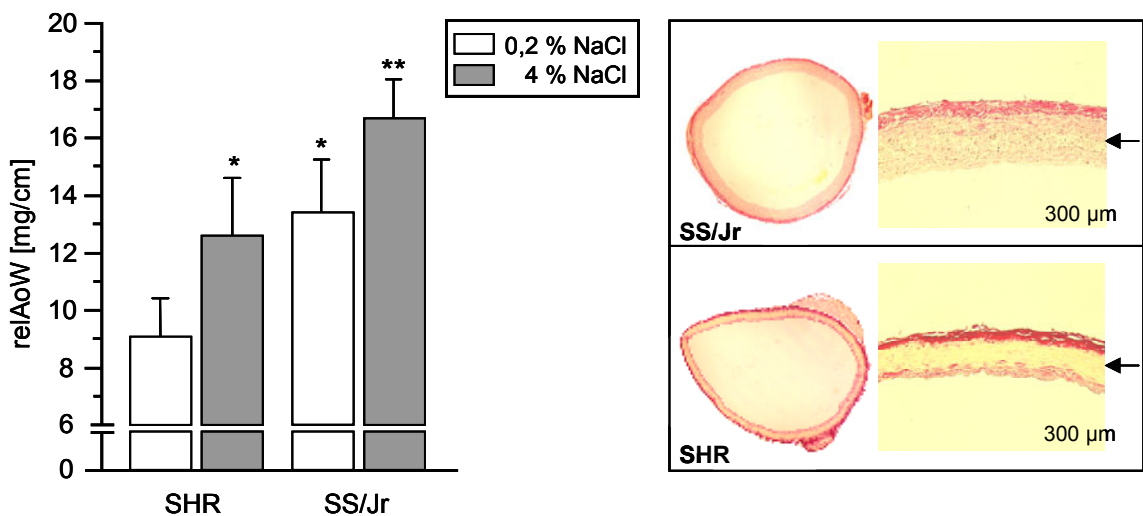


Abb. 13: Relatives Aortengewicht (relAoW) als Maß der vaskulären Hypertrophie bei männlichen SHR/Mol und Dahl/SS/Jr-Ratten in der 15. Lebenswoche unter Normalfutter (0,2 % NaCl) und nach 8-wöchiger Salzbelastung mit 4 % NaCl (links). \* $p < 0,05$  vs. SHR-0,2 % NaCl; \*\* $p < 0,05$  vs. SHR-0,2 %, SHR-4 % und vs. SS/Jr-0,2 % NaCl.

Histologische Schnitte der Aorta (Sirius-Red-Färbung) nach 8-wöchiger Salzbelastung mit 4 % NaCl (rechts). Die Gefäßwanddickenzunahme geht dabei auf die Hypertrophie der Media (Pfeile) zurück.

### 3.3 Kosegregationsanalyse

#### 3.3.1 Phänotypische Charakterisierung der F2-Population Dahl/SS/Jr x SHR/Mol

Alle 230 männlichen F2-Tiere durchliefen dasselbe Salzbelastungs-Studienschema wie die Salzgruppe der Parentaltiere. Im Alter von 14 Wochen wurden der systolische Blutdruck und die Organgewichte bestimmt, die UAE und UPE im 24-h-Urin gemessen sowie weitere biochemische Analysen durchgeführt.

Die Analyse der Blutdruckwerte ergab eine linkssteile, unimodale Normalverteilung mit Werten zwischen 149,5 und 267,7 mmHg (MW =  $193,8 \pm 23,5$  mmHg) (Abb. 14).

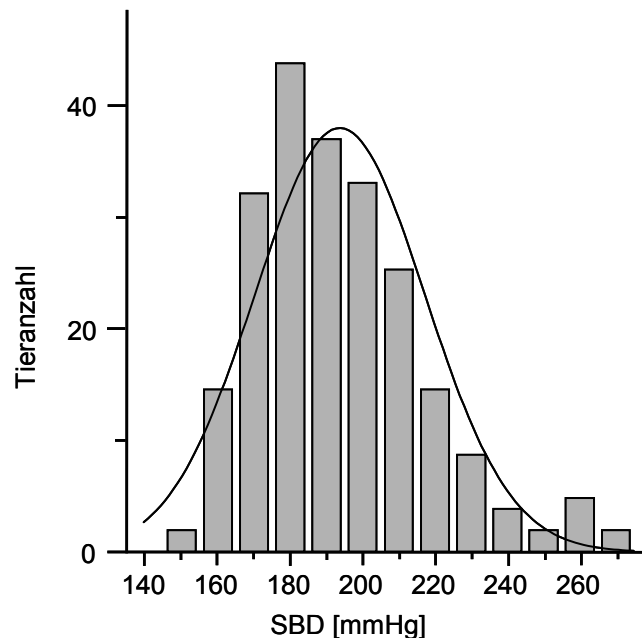


Abb. 14: Verteilung des systolischen Blutdruckes (SBD) in der F2-Population Dahl/SS/Jr x SHR/Mol (n = 230) in der 15. Lebenswoche.

Das als Maß für die LVH bestimmte Gewicht des linken Ventrikels (LV) umfasste in der F2-Population Werte zwischen 0,67 mg und 1,4 mg (MW =  $0,95 \pm 0,12$  mg) und zeigte eine leicht nach links verschobene, unimodale Normalverteilung, die nach Normalisierung auf das Körpergewicht Werte zwischen 2,13 mg/g und 5,09 mg/g (MW =  $2,62 \pm 0,36$  mg/g) zeigte und sich als ausgeprägt linkssteile, unimodale Normalverteilung darstellte (Abb. 15).

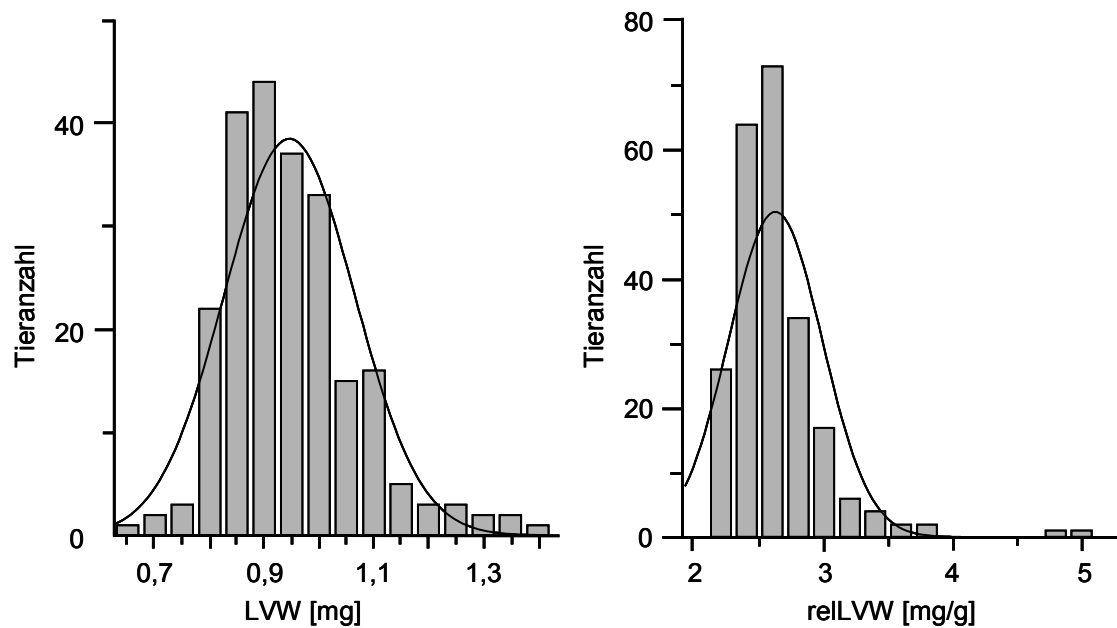


Abb. 15: Verteilung des absoluten (LVW) und des relativen linksventrikulären Gewichtes (relLVW) in der F2-Population Dahl/SS/Jr x SHR/Mol (n = 230) in der 15. Lebenswoche.

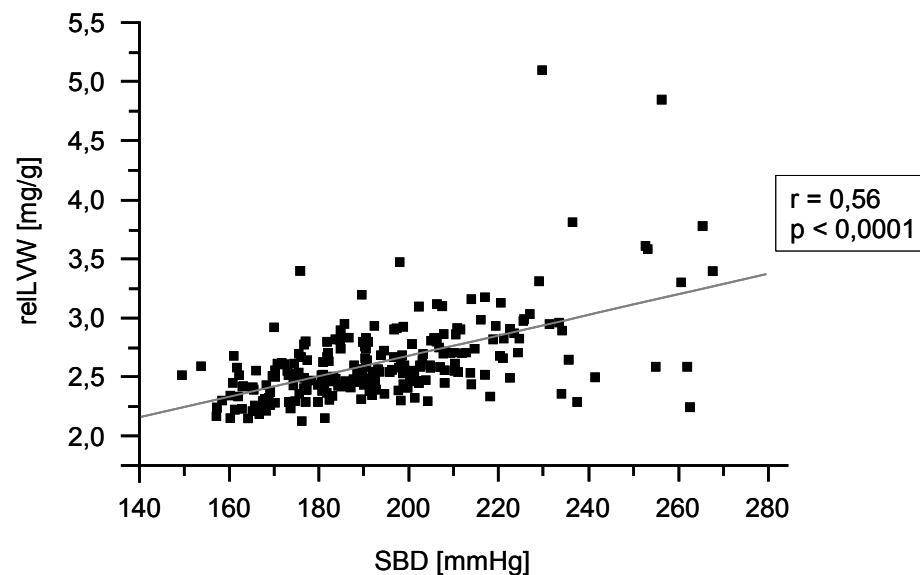


Abb. 16: Korrelationsanalyse zwischen relativem linksventrikulärem Gewicht (relLVW) und systolischem Blutdruck (SBD) in der F2-Population Dahl/SS/Jr x SHR/Mol (n = 230) in der 15. Lebenswoche.

Die Korrelationsanalyse zwischen relativem linksventrikulärem Gewicht und systolischem Blutdruck erbrachte mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,56$  ( $r^2 = 0,31$ ) und einem p-Wert  $< 0,0001$  eine signifikante Korrelation beider Parameter (Abb. 16). 31 % der Gesamtvarianz des relativen linksventrikulären Gewichtes waren folglich durch den Blutdruck erklärbar.

Die Ausprägung der vaskulären Hypertrophie der Aorta bewegte sich in der F2-Population in Bereichen von 9,0 mg/cm bis 23,2 mg/cm (MW =  $12,7 \pm 1,9$  mg/cm), wobei sich nach graphischer Darstellung, ähnlich wie bei der LVH, eine linkssteile, unimodale Normalverteilung ergab (Abb. 17).

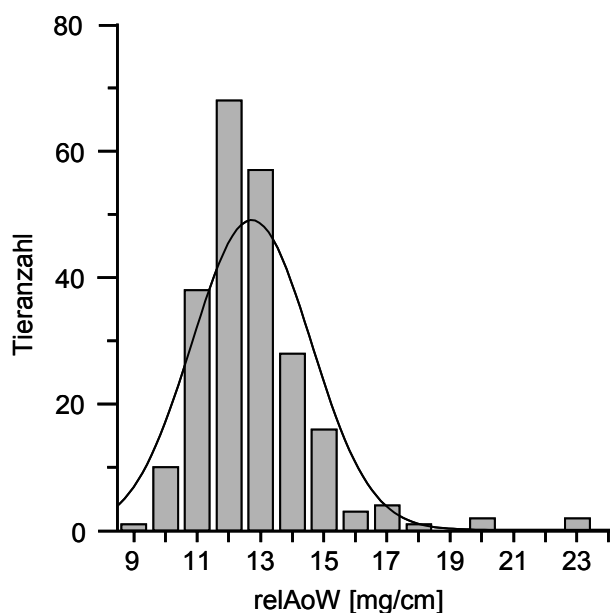


Abb. 17: Häufigkeitsverteilung des relativen Aorten-Gewichtes (relAoW) in der F2-Population Dahl/SS/Jr x SHR/Mol ( $n = 230$ ) in der 15. Lebenswoche.

Die Korrelationsanalyse zwischen LVH und AOH zeigte mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,58$  ( $r^2 = 0,34$ ) und einem p-Wert  $< 0,0001$  eine hochsignifikante Korrelation (Abb. 18). 34 % der Gesamtvarianz des relativen linksventrikulären Gewichtes waren demnach durch die vaskuläre Hypertrophie der Aorta bedingt.



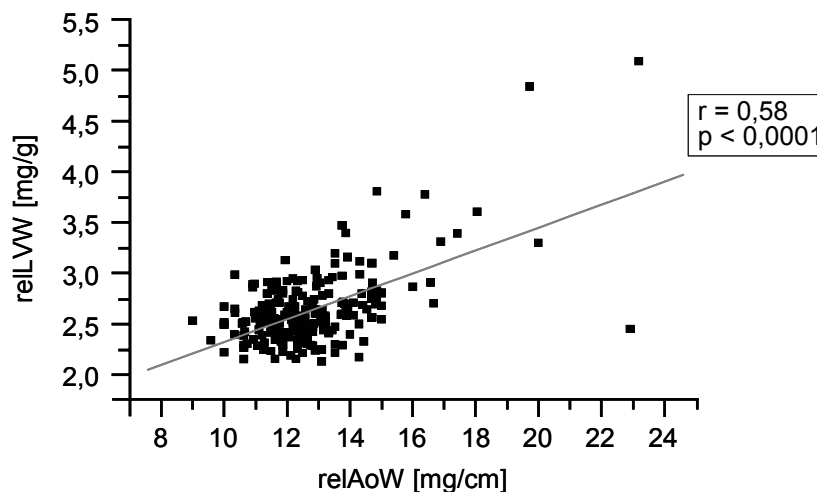


Abb. 18: Korrelationsanalyse zwischen relativem linksventrikulärem Gewicht (relLVW) und relativem Aortengewicht (relAoW) als Parameter der kardialen bzw. vaskulären Hypertrophie in der F2-Population Dahl/SS/Jr x SHR/Mol ( $n = 230$ ) in der 15. Lebenswoche.

Die als sensitiver Parameter für die glomeruläre Schädigung der Niere aus dem 24-h-Urin ermittelte UAE wies in der F2-Population Konzentrationen zwischen 0,31 mg/24h und 288,0 mg/24h ( $MW = 19,5 \pm 45,6$  mg/24h) auf. Dabei waren die Werte nicht normal verteilt, sondern zeigten eine deutliche Linkslastigkeit hin zu niedrigeren Werten. Nach Logarithmierung der 24-h-Werte wurde eine bimodale Normalverteilung erreicht (Abb. 19). Nach eigenen Untersuchungen der Arbeitsgruppe gilt bei Ratten eine  $UAE < 1$  mg/24h als physiologisch.

Der bei der Korrelationsanalyse ermittelte Korrelationskoeffizient von  $r = 0,39$  ( $r^2 = 0,15$ ) ergab eine signifikante Korrelation zwischen UAE und systolischem Blutdruck ( $p < 0,0001$ ). Damit wurden 15,2 % der Gesamtvarianz der UAE durch den Blutdruck begründet (Abb. 20). Die gemessenen Proteinausscheidungen bewegten sich mit Werten zwischen 2,8 und 204,0 mg/24h in ähnlichen Bereichen und zeigten mit  $r = 0,47$  ( $r^2 = 0,22$ ) eine vergleichbare Korrelation zum Blutdruck. Die durch den Blutdruck erklärbare Gesamtvarianz lag mit 22,1 % leicht über dem für die UAE ermittelten Wert.

In Tab. 2 sind die Ergebnisse der phänotypischen Charakterisierung zusammengefasst dargestellt.

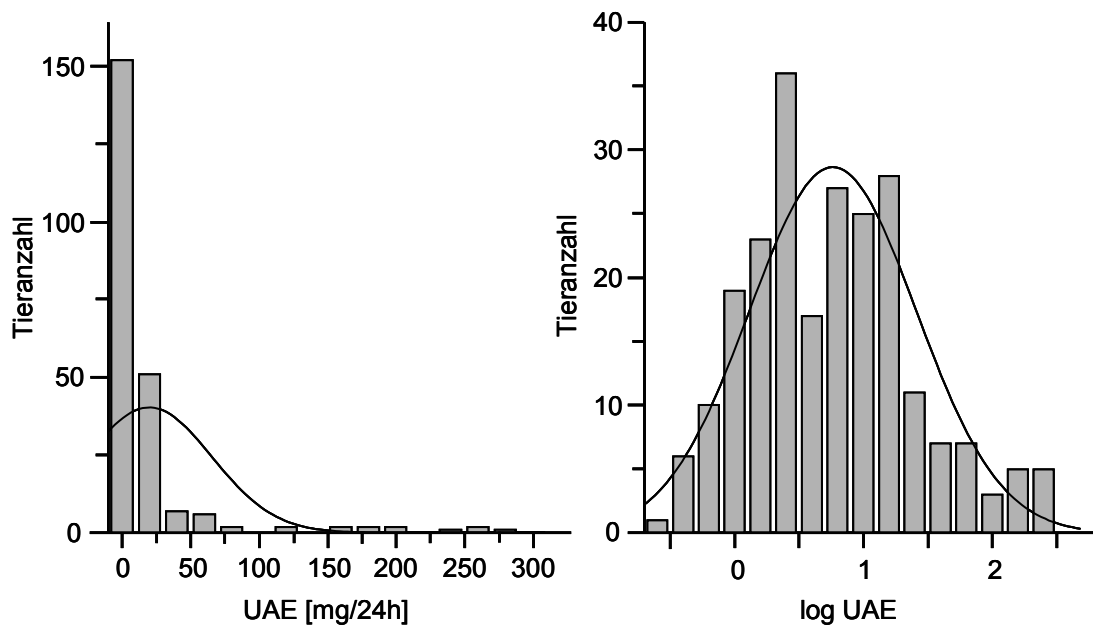


Abb. 19: Verteilung der Albuminausscheidung (UAE) in der F2-Population Dahl/SS/Jr x SHR/Mol ( $n = 230$ ) vor und nach Logarithmierung.

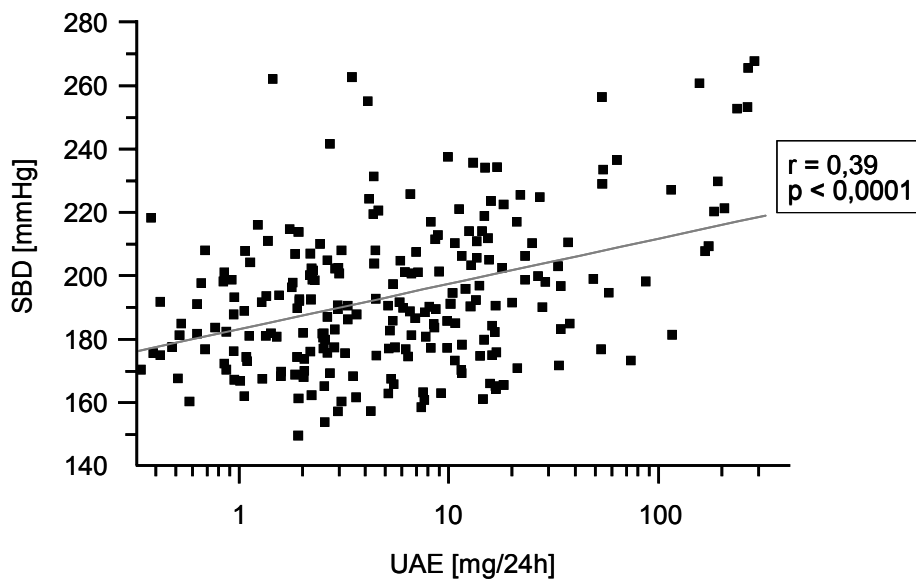


Abb. 20: Korrelationsanalyse zwischen systolischem Blutdruck (SBD) und Albuminausscheidung (UAE) in der F2-Population Dahl/SS/Jr x SHR/Mol ( $n = 230$ ) in der 15. Lebenswoche.

Tab. 2: Ergebnis der phänotypischen Charakterisierung der F2-Population Dahl/SS/Jr x SHR/Mol (n = 230).

<b>Parameter</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standard -abweichung</b>	<b>Minimalwert</b>	<b>Maximalwert</b>
<b>SBD [mmHg]</b>	193,8	23,5	149,5	267,7
<b>HW [g]</b>	1,13	0,13	0,79	1,68
<b>LVW [g]</b>	0,95	0,12	0,67	1,40
<b>relLVW [mg/g]</b>	2,62	0,36	2,13	5,09
<b>relAoW [mg/cm]</b>	12,72	1,87	9,00	23,20
<b>UAE [mg/24h]</b>	19,46	45,63	0,31	288,00
<b>UPE [mg/24h]</b>	27,36	31,07	2,80	204,00
<b>Plasmatriglyceride [mmol/l]</b>	1,15	0,61	0,23	3,88
<b>Plasmacholesterin [mmol/l]</b>	1,37	0,30	0,70	3,04

### 3.3.2 Genotypische Charakterisierung der F2-Population Dahl/SS/Jr x SHR/Mol

Für die genotypische Charakterisierung der F2-Population war es zunächst notwendig, zwischen den Parentalstämmen polymorphe Mikrosatellitenmarker zu identifizieren. Als Abstand der einzelnen Marker untereinander wurden 10 cM gewählt. Die Polymorphismsrate zwischen den Parentalstämmen Dahl/SS/Jr und SHR/Mol wurde mit durchschnittlich 70 % ermittelt. Für die sich anschließende Genotypisierung wurden 264 als polymorph identifizierte Mikrosatellitenmarker verwendet.

### 3.3.3 QTL-Mapping und Kopplungsanalyse

In der F2-Generation wurden die Genome der beiden kontrastierenden Parentalstämmen nach den Mendelschen Regeln miteinander vermischt – ein Ausschnitt der daraus resultierenden Genotypenaufspaltung ist in Abb. 21 exemplarisch für die Primer D3Rat27 und D3Rat44 dargestellt.

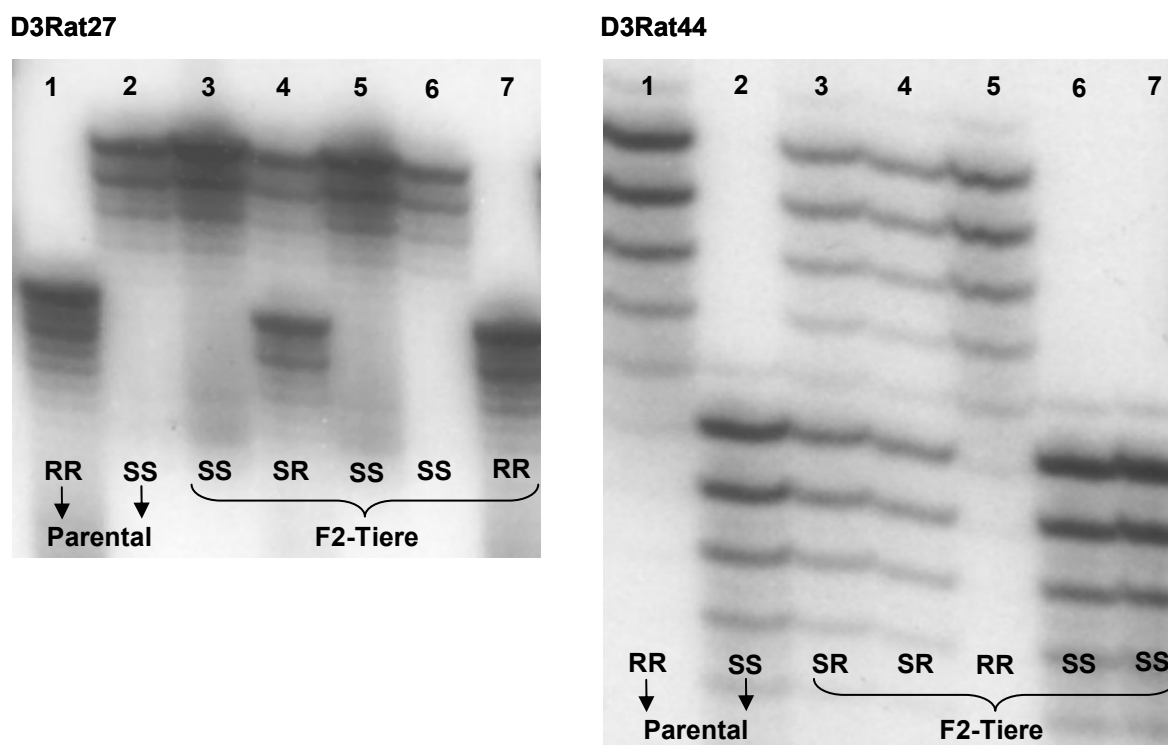


Abb. 21: Genotypische Charakterisierung der F2-Population Dahl/SS/Jr x SHR/Mol am Beispiel der polymorphen Mikrosatellitenmarker D3Rat27 (links) und D3Rat44 (rechts.). Auf der Autoradiographie des PAA-Gels sind in der F2-Population entsprechend der jeweils links gekennzeichneten Parental-Allele RR (homozygot für das SHR/Mol-Allel) und SS (homozygot für das Dahl/SS/Jr-Allel) für das RR-Allel homozygote, für beide Allele heterozygote und für das SS-Allel homozygote Tiere zu unterscheiden.

Die genomweite Kopplungsanalyse erbrachte QTL auf folgenden Chromosomen: Auf RNO 1 konnte für die AOH am Marker D1Rat73 mit 5,32 ( $p < 0,0001$ ) ein signifikanter LOD-Score detektiert werden, für die LVH ergab sich mit 2,94 ( $p = 0,0036$ ) ein wahrscheinlicher LOD-Score in derselben Region (Abb. 22).

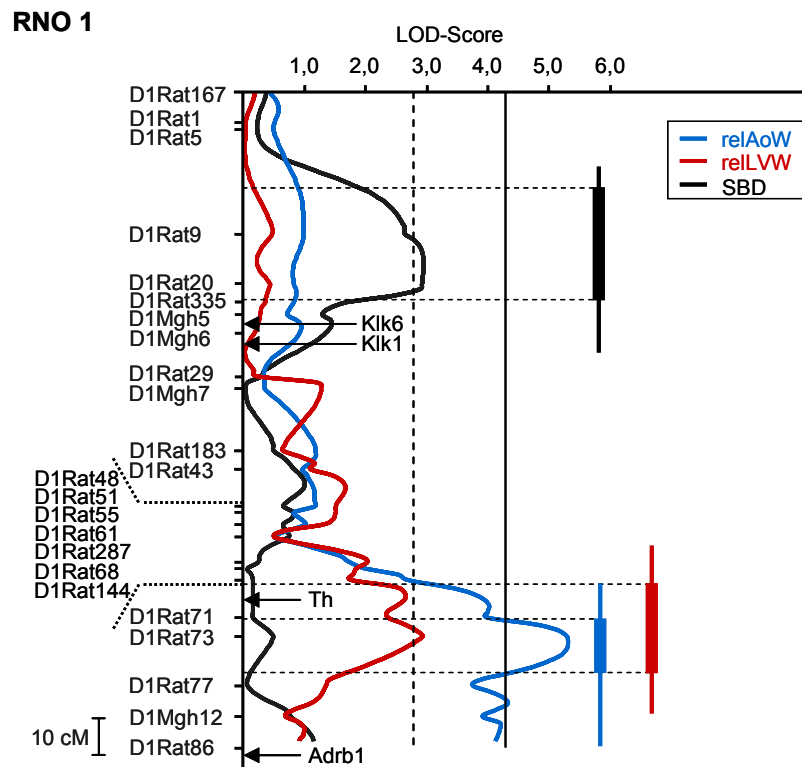


Abb. 22: LOD-Score-Plots von RNO 1 für systolischen Blutdruck (SBD), relatives linksventrikuläres Gewicht (relLVW) und relatives Aortengewicht (relAoW). Maximale LOD-Scores: 5,32 (relAoW) und 2,94 (SBD und relLVW).

Durchgezogene Linie bei LOD-Score 4,3 → signifikante Kopplung  
 Gestrichelte Linie bei LOD-Score 2,8 → wahrscheinliche Kopplung  
 Breite farbige Balken = 1-LOD-Intervall;  
 Schmale farbige Balken = 2-LOD-Intervall;  
 Kik1 = Kallikrein 1; Kik6 = Kallikrein 6; Th = Tyrosinhydroxylase;  
 Adrb1 =  $\beta_1$ -Adrenozeptor.

Das Vorhandensein beider Dahl/SS/Jr-Allele am Marker D1Rat73 bewirkte erwartungsgemäß die Zunahme der kardiovaskulären Hypertrophie: Die AOH verstärkte sich um 1,65 mg/cm, die LVH um 0,22 mg/g im Vergleich zu den für das SHR/Mol-Allel homo-

zygoten F2-Tieren. In Abb. 23 sind das relative linksventrikuläre Gewicht und das relative Aortengewicht in Abhängigkeit vom Genotyp am Marker D1Rat73 graphisch veranschaulicht. Der kontinuierliche Anstieg des relativen Aortengewichtes lässt einen kodominanten Vererbungsgang vermuten. Da bei der LVH kein signifikanter Unterschied zwischen den für das SHR/Mol-Allel homozygoten und heterozygoten Tieren festgestellt werden konnte, deutet dies auf ein rezessives Vererbungsmuster hin. Durch diesen QTL waren 10,8 % der AOH- bzw. 5,7 % der LVH-Gesamtvarianz erklärbar (Tab. 3).

### D1Rat73

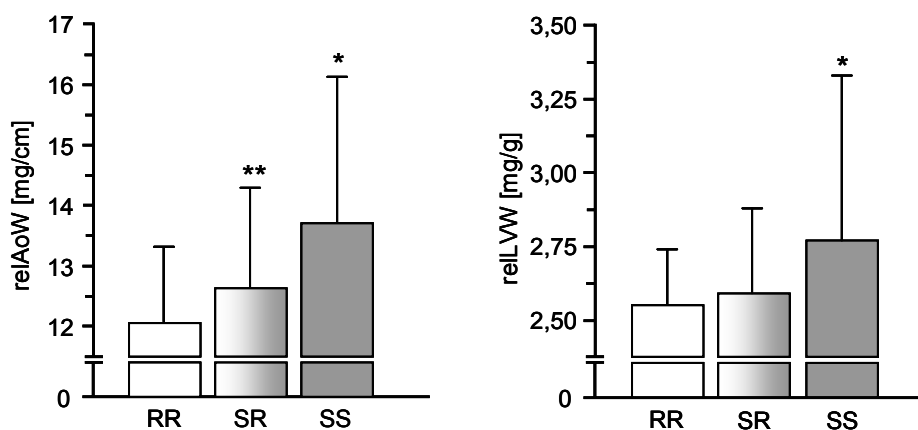


Abb. 23: Relatives Aortengewicht (relAoW) und relatives linksventrikuläres Gewicht (relLVW) in Abhängigkeit vom Genotyp am Peakmarker D1Rat73.

RR = homozygot SHR/Mol; SR = heterozygot; SS = homozygot Dahl/SS/Jr.

\* $p < 0,05$  vs. RR und SR; \*\* $p < 0,05$  vs. RR.

Ca. 100 cM entfernt konnte in einer anderen Region von RNO 1, im Bereich des Markers D1Rat20, mit einem LOD-Score von 2,94 ( $p = 0,0064$ ) eine wahrscheinliche Kopplung für den systolischen Blutdruck detektiert werden (Abb. 22). Die höchsten Blutdruckwerte wiesen hier die heterozygoten Tiere mit  $198,7 \pm 25,8$  mmHg auf, während die Werte der für das Dahl/SS/Jr-Allel homozygoten Tiere ( $185,5 \pm 16,6$  mmHg) mit denen der für das SHR/Mol-Allel homozygoten Tiere ( $191,3 \pm 22,1$  mmHg) vergleichbar waren. 7,0 % der Blutdruck-Gesamtvarianz wurden durch diesen QTL begründet (Tab. 3).

Tab. 3: Ergebnis der Kosegregationsanalyse für RNO 1.

SBD = systolischer Blutdruck; relLVW = relatives linksventrikuläres Gewicht; relAoW = relatives Aortengewicht (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung).

SS = homozygot Dahl/SS/Jr; SR = heterozygot; RR = homozygot SHR/Mol.

LOD-Score  $\geq 4,3 \rightarrow$  signifikante Kopplung (fett);  $\geq 2,8 \rightarrow$  wahrscheinliche Kopplung.

Parameter	Peakmarker	Phänotypen			Statistik	
		S/S (n)	S/R (n)	R/R (n)	max. LOD-Score / p (ANOVA)	Anteil an Gesamt- varianz (%)
<b>SBD</b> [mmHg]	D1Rat20	185,5 $\pm$ 16,6 (50)	198,7 $\pm$ 25,8 (116)	191,3 $\pm$ 22,1 (62)	2,94 0,0064	7,0
<b>relLVW</b> [mg/g]	D1Rat73	2,77 $\pm$ 0,56 (55)	2,59 $\pm$ 0,29 (112)	2,55 $\pm$ 0,19 (59)	2,94 0,0036	5,7
<b>relAoW</b> [mg/cm]	D1Rat73	13,71 $\pm$ 2,42 (55)	12,63 $\pm$ 1,67 (112)	12,06 $\pm$ 1,26 (59)	<b>5,32</b> < 0,0001	10,8

Weitere chromosomale Regionen mit Einfluss auf die kardiovaskuläre Hypertrophie fanden sich auf RNO 3: Für die AOH erreichte der LOD-Score mit 7,03 ( $p < 0,0001$ ) am Marker D3Mgh7 hochsignifikante Werte; in unmittelbarer Nachbarschaft konnte mit einem LOD-Score von 7,34 ( $p < 0,0001$ ) am Marker D3Mgh9 eine ebenfalls hochsignifikante Kopplung für die LVH ermittelt werden. Der systolische Blutdruck wies jeweils sowohl im Bereich des QTL für die AOH, als auch im Bereich des LVH-QTL schwach ausgeprägte Peaks mit maximalen LOD-Scores von 2,80 bzw. 2,88 auf (Abb. 24). Interessanterweise war bei beiden QTL das SHR/Mol-Allel für eine verstärkte Hypertrophie und erhöhte Blutdruckwerte verantwortlich. Die Differenzen zu Trägern beider Dahl/SS/Jr-Allele betragen in der F2-Population bei der AOH am Marker D3Mgh7 1,57 mg/cm, bei der LVH am Marker D3Mgh9 0,33 mg/g. Für den systolischen Blutdruck ergaben sich Unterschiede von 12,5 mmHg im Bereich des AOH-QTL und von 15,2 mmHg im Bereich des QTL für die LVH. In Abb. 25 sind die phänotypischen Unterschiede für die AOH als auch für die LVH in Abhängigkeit vom Genotyp am jeweiligen Peakmarker graphisch dargestellt. Da bei beiden Parametern zwischen für das Dahl/SS/Jr-Allel homozygoten und heterozygoten Tieren kein signifikanter Unterschied nachweisbar war, scheint ein rezessiver Vererbungsgang vorzuliegen. Der prozentuale Anteil der einzelnen QTL an der Gesamtvarianz des jeweiligen Phänotyps betrug bei der AOH 14,0 %, bei der LVH 13,8 % sowie 5,0 % beim systolischen Blutdruck (Tab. 4).

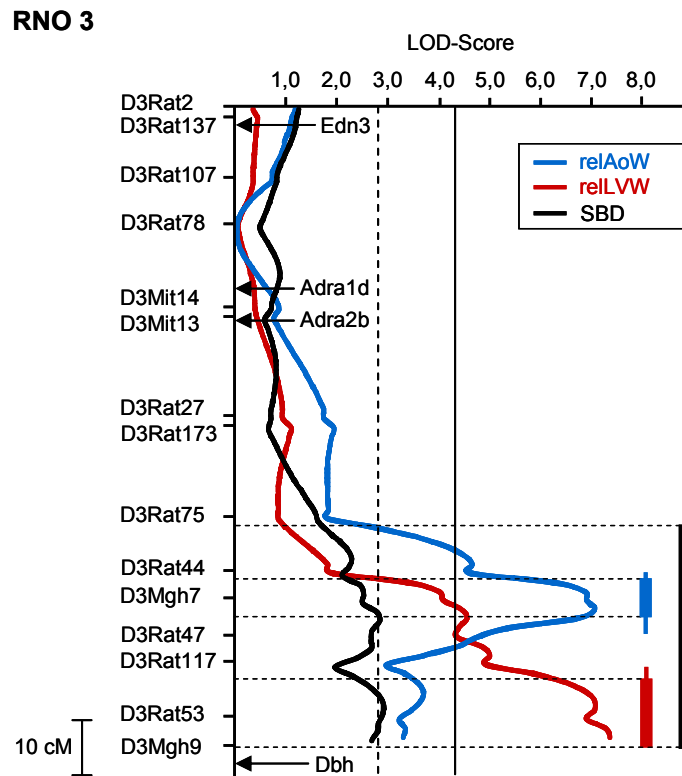


Abb. 24: LOD-Score-Plots von RNO 3 für systolischen Blutdruck (SBD), relatives linksventrikuläres Gewicht (relLVW) und relatives Aortengewicht (relAoW). Maximale LOD-Scores: 7,03 (relAoW), 7,34 (relLVW) und 2,80 bzw. 2,88 (SBD). Edn3 = Endothelin 3; Adra1d =  $\alpha_{1d}$ -Adrenozeptor; Adra2b =  $\alpha_{2b}$ -Adrenozeptor; Dbh = Dopamin- $\beta$ -hydroxylase. Weitere Erläuterungen s. Abb. 22.

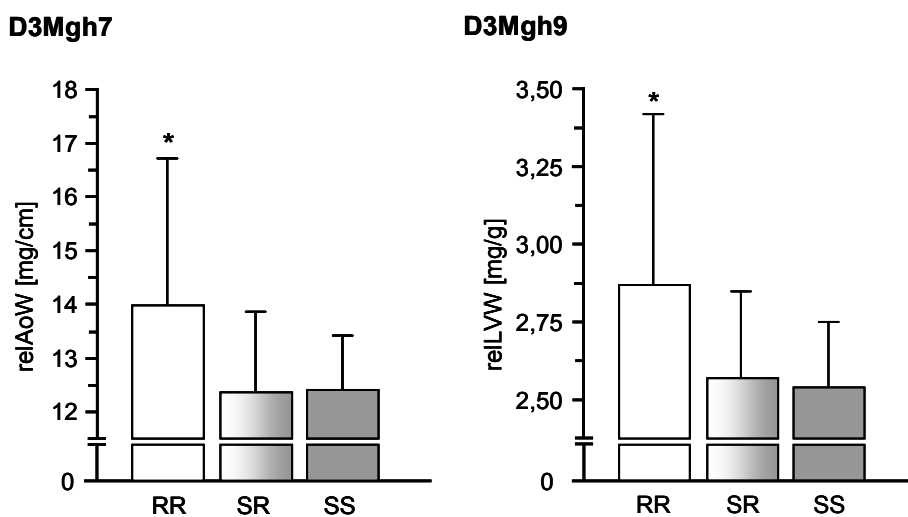


Abb. 25: Relatives Aortengewicht (relAoW) und relatives linksventrikuläres Gewicht (relLVW) in Abhängigkeit vom Genotyp am jeweiligen Peakmarker auf RNO 3. RR = homozygot SHR/Mol; SR = heterozygot; SS = homozygot Dahl/SS/Jr  
\* $p < 0,05$  vs. SR und SS.



Tab. 4: Ergebnis der Kosegregationsanalyse für RNO 3.  
Weitere Erläuterungen s. Tab. 3.

Parameter	Peakmarker	Phänotypen			Statistik	
		S/S (n)	S/R (n)	R/R (n)	max. LOD-Score/ p (ANOVA)	Anteil an Gesamt- varianz (%)
<b>relAoW</b> [mg/cm]	D3Mgh7	12,41 ± 1,00 (60)	12,36 ± 1,51 (118)	13,98 ± 2,73 (51)	<b>7,03</b> < 0,0001	14,0
<b>relLVW</b> [mg/g]	D3Mgh9	2,54 ± 0,21 (58)	2,57 ± 0,28 (117)	2,87 ± 0,55 (46)	<b>7,34</b> < 0,0001	13,8
<b>SBD</b> [mmHg]	D3Rat47	190,2 ± 18,9 (61)	191,4 ± 23,8 (120)	202,7 ± 24,4 (47)	2,80 0,0016	5,0
	D3Rat53	189,4 ± 21,6 (60)	191,6 ± 23,0 (121)	204,6 ± 25,2 (46)	2,88 0,004	
<b>UPE</b> [mg/24h]	D3Rat53	18,07 ± 7,14 (60)	26,06 ± 28,18 (121)	42,86 ± 48,75 (46)	3,64 0,00017	7,4

Im Vergleich zum QTL auf RNO 3 lag der maximale LOD-Score des auf RNO 4 für die kardiale Hypertrophie gefundenen QTL mit 2,76 ( $p = 0,0027$ ) knapp unter dem für wahrscheinliche Kopplung festgelegten Wert von 2,8. Am Peakmarker D4Rat39 für das SHR/Mol-Allel homozygote Tiere hatten im Mittel ein 0,24 mg/g schwereres relatives linksventrikuläres Gewicht als die für das Dahl/SS/Jr-Allel homozygoten Nachkommen. Damit trug dieser QTL mit 5,4 % zur LVH-Gesamtvarianz bei (Abb. 26, Tab. 5). Einen nahezu parallelen Verlauf zum LOD-Score-Plot für die LVH und Peaks in denselben Regionen zeigte der LOD-Score-Plot des systolischen Blutdruckes. Der maximale LOD-Score wurde hier allerdings reichlich 35 cM vom Peakmarker der LVH entfernt mit 3,22 ( $p = 0,0011$ ) am Marker D4Rat67 erreicht und lag damit im Signifikanzbereich für wahrscheinliche Kopplung (Abb. 26). Der QTL erklärte damit 7,3 % der Blutdruck-Gesamtvarianz (Tab. 5).

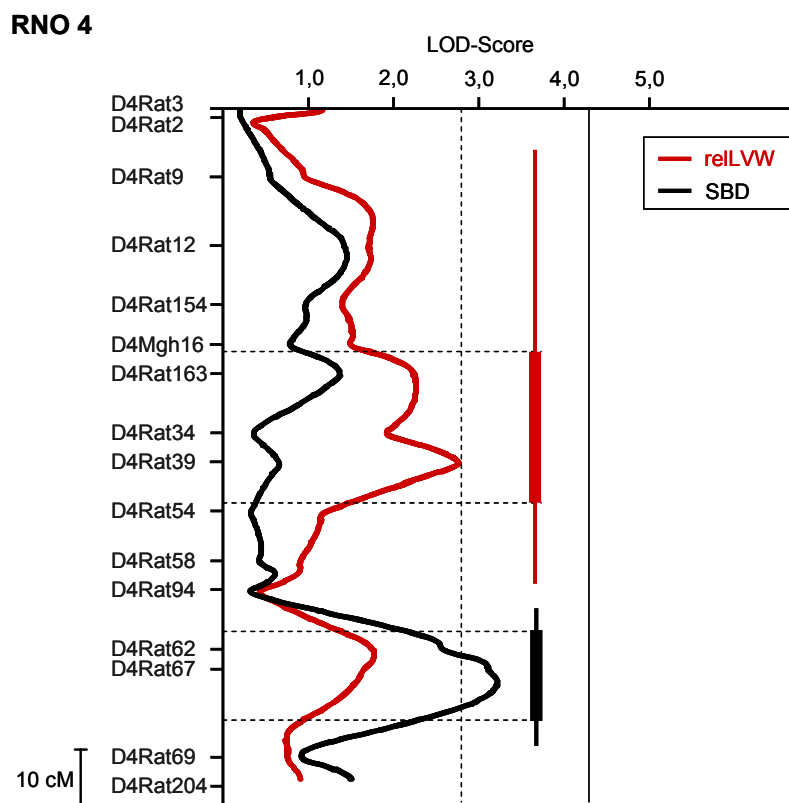


Abb. 26: LOD-Score-Plots von RNO 4 für systolischen Blutdruck (SBD) und relatives linksventrikuläres Gewicht (relLVW).  
Maximale LOD-Scores: 2,76 (relLVW) und 3,22 (SBD).  
Weitere Erläuterungen s. Abb. 22.

Tab. 5: Ergebnis der Kosegregationsanalyse für RNO 4.  
Weitere Erläuterungen s. Tab. 3.

Parameter	Peakmarker	Phänotypen			Statistik	
		S/S (n)	S/R (n)	R/R (n)	max. LOD-Score / p (ANOVA)	Anteil an Gesamt- varianz (%)
relLVW [mg/g]	D4Rat39	2,49 ± 0,24 (60)	2,66 ± 0,42 (121)	2,73 ± 0,30 (40)	2,76 0,0027	5,4
SBD [mmHg]	D4Rat67	188,3 ± 19,9 (58)	201,0 ± 25,8 (115)	191,2 ± 20,4 (55)	3,22 0,0011	7,3

Eine vierte Region mit wahrscheinlicher Kopplung zum systolischen Blutdruck konnte mit einem maximalen LOD-Score von 3,4 ( $p = 0,0015$ ) auf RNO 11 lokalisiert werden. Das Dahl/SS/Jr-Allel bewirkte im Bereich des Peakmarkers D11Rat6 bei den für dieses

Allel homozygoten Tieren eine Blutdruck-Erniedrigung um durchschnittlich 14,3 mmHg. Auf die Blutdruck-Gesamtvarianz wirkte sich dieser QTL mit 8,7 % aus (Abb. 27, Tab. 6). Der LOD-Score-Plot für das relative linksventrikuläre Gewicht erreichte auf RNO 11 zwar nicht die stringenten Signifikanzkriterien, zeigte aber im Vergleich mit dem Plot des systolischen Blutdruckes einen erstaunlich simultanen Verlauf. Der maximale LOD-Score für die LVH befand sich mit Werten von 2,64 ( $p = 0,0029$ ) am Chromosomenende. Auch in diesem genetischen Bereich ging der krankheitsverstärkende Effekt vom SHR/Mol-Allel aus und wurde durch ein um durchschnittlich 0,24 mg/g höheres relatives linksventrikuläres Gewicht bei den SHR/Mol-homozygoten Tieren ersichtlich. An der Gesamtvarianz war der QTL zu 5,2 % beteiligt (Abb. 27, Tab. 6).

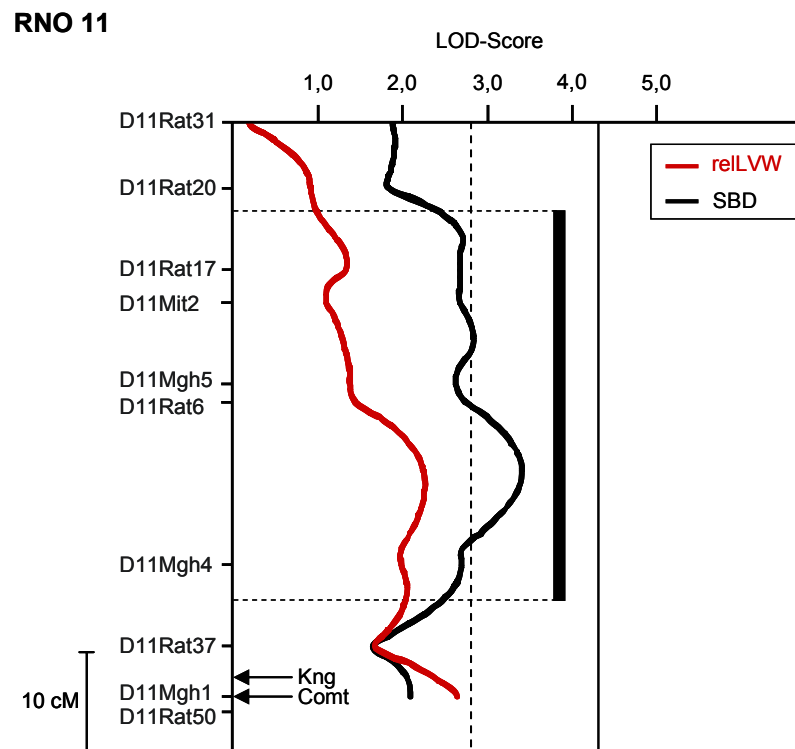


Abb. 27: LOD-Score-Plots von RNO 11 für den systolischen Blutdruck (SBD) und das relative linksventrikuläre Gewicht (relLVW).  
 Maximale LOD-Scores: 3,40 (SBD) und 2,64 (relLVW).  
 Kng = T-Kininogen; Comt = Catecholamin-O-Methyltransferase.  
 Weitere Erläuterungen s. Abb. 22.

Tab. 6: Ergebnis der Kosegregationsanalyse für RNO 11.  
Weitere Erläuterungen s. Tab. 3

Parameter	Peakmarker	Phänotypen			Statistik	
		S/S (n)	S/R (n)	R/R (n)	max. LOD-Score / p (ANOVA)	Anteil an Gesamt- varianz (%)
<b>SBD</b> [mmHg]	D11Rat6	188,3 ± 18,6 (62)	191,4 ± 21,2 (105)	202,6 ± 28,8 (58)	3,40 0,0015	8,7
<b>relLVW</b> [mg/g]	D11Mgh1	2,52 ± 0,26 (57)	2,62 ± 0,30 (124)	2,76 ± 0,56 (47)	2,64 0,0029	5,2

Ein Chromosom mit Einfluss sowohl auf die kardiovaskuläre, als auch auf die renale Schädigung stellt RNO 19 dar. Für die LVH konnte im Bereich des Markers D19Mit7 mit einem LOD-Score von 4,41 ( $p < 0,0001$ ) eine signifikante Kopplung detektiert werden, ein zweiter Peak mit einem wahrscheinlichen LOD-Score von 3,33 ( $p = 0,00053$ ) deutete sich am Chromosomenende in der Nähe des Markers D19Rat18 an. Eine knapp signifikante Kopplung, ebenfalls am Marker D19Rat18, zeigte der LOD-Score für die AOH mit 4,27 ( $p < 0,0001$ ) (Abb. 28). Unter dem Einfluss zweier Dahl/SS/Jr-Allele am Marker D19Mit7 kam es im Vergleich zu Trägern beider SHR/Mol-Allele zur Zunahme der LVH um 11,6 % (0,29 mg/g), auch am Marker D19Rat18 ging der schädigende Effekt vom Dahl/SS/Jr-Allel aus und verstärkte die kardiovaskuläre Hypertrophie um 11,2 % (0,28 mg/g; LVH) bzw. um 12,3 % (1,47 mg/cm; AOH). Abb. 29 verdeutlicht den mit zunehmendem Dahl/SS/Jr-Genom-Anteil bereits bei den heterozygoten Tieren erkennbaren kontinuierlichen Anstieg sowohl des relativen linksventrikulären Gewichtes als auch des relativen Aortengewichtes und lässt daher auf einen kodominanten Erbgang schließen. Der LVH-QTL am Marker D19Mit7 beeinflusste die LVH-Gesamtvarianz zu 9,2 %, der Einfluss des AOH-QTL auf die AOH-Gesamtvarianz belief sich auf 8,2 % (Tab. 7).

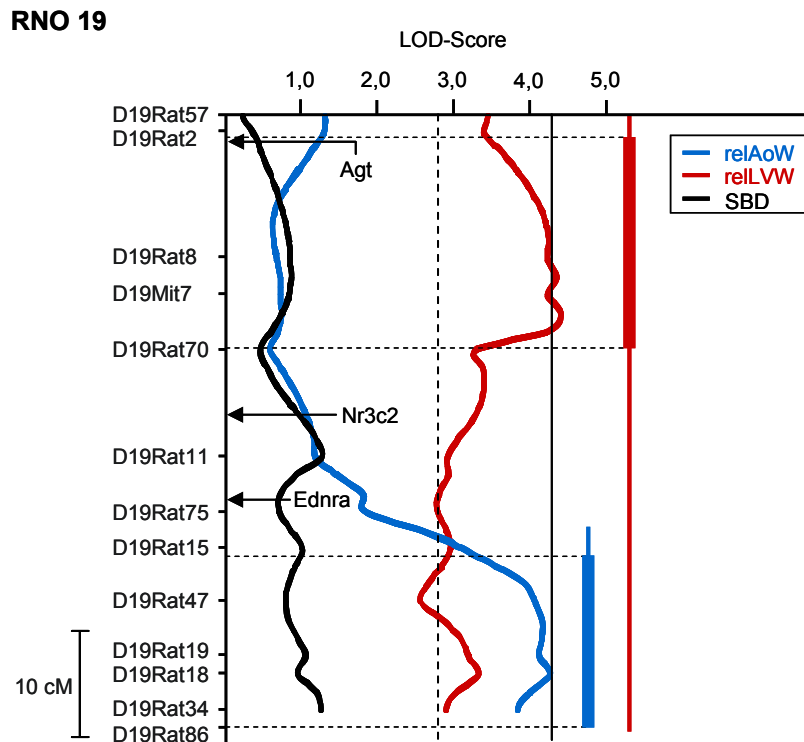


Abb. 28: LOD-Score-Plots von RNO 19 für systolischen Blutdruck (SBD), relatives linksventrikuläres Gewicht (relLVW) und relatives Aortengewicht (relAoW). Maximale LOD-Scores: 4,41 (relLVW), 4,27 (relAoW) und 1,26 (SBD).

Agt = Angiotensinogen; Nr3c2 = Mineralocorticoid-Rezeptor; Ednra = ET<sub>A</sub>-Rezeptor. Weitere Erläuterungen s. Abb. 22.

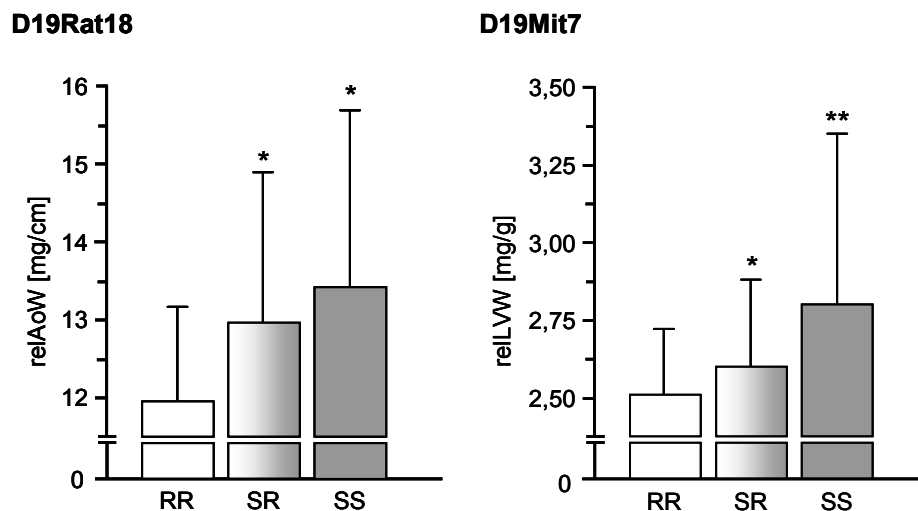


Abb. 29: Relatives Aortengewicht (relAoW) und relatives linksventrikuläres Gewicht (relLVW) in Abhängigkeit vom Genotyp am jeweiligen Peakmarker auf RNO 19.

RR = homozygot SHR/Mol; SR = heterozygot; SS = homozygot Dahl/SS/Jr.

\* $p < 0,05$  vs. RR; \*\* $p < 0,05$  vs. RR und SR.

Für die nierenspezifischen Phänotypen UAE und UPE ergaben sich im mittleren Bereich von RNO 19 signifikante QTL. Bei beiden LOD-Score-Kurven war nahezu parallel eine Unterteilung in drei kleinere Peaks mit ähnlichen LOD-Scores zu beobachten. Maximale Werte wurden mit 5,46 ( $p < 0,0001$ ) zwischen den Markern D19Rat11 und D19Rat75 (UAE) bzw. 5,19 ( $p < 0,0001$ ) am Marker D19Rat15 (UPE) erreicht. Das 95 %-Konfidenzintervall (1-LOD-Intervall), innerhalb dessen sich ein QTL zu 60-95 % befindet, erstreckte sich zwischen den Markern D19Rat70 und D19Rat19 über eine beträchtliche Distanz von ca. 27 cM (Abb. 30). Auch in diesem chromosomalen Bereich hatte das Dahl/SS/Jr-Allel einen krankheitsfördernden Effekt: Wie in Abb. 31 graphisch dargestellt, kam es im Fall der Homozygotie im Vergleich zu Trägern beider SHR/Mol-Allele zu einer Zunahme der UAE um 20,35 mg/24h bzw. der UPE um 15,97 mg/24h (Tab. 7). Zwischen den heterozygoten und den für das Dahl/SS/Jr-Allel homozygoten Tieren lag dabei kein signifikanter Unterschied vor, demnach kann von einem dominanten Vererbungsmuster ausgegangen werden (Abb. 31).

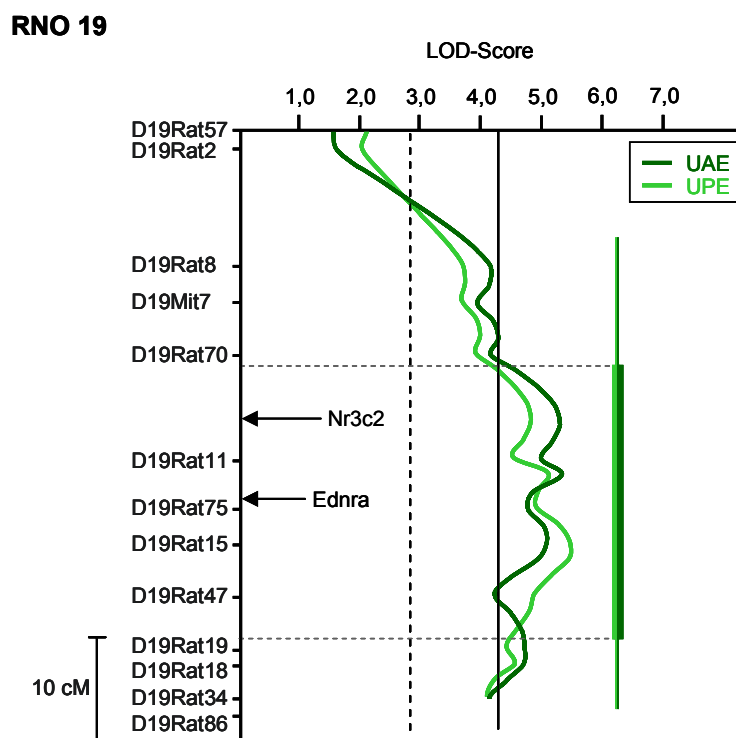


Abb. 30: LOD-Score-Plots von RNO 19 für Albumin- (UAE) und Proteinausscheidung (UPE). Maximale LOD-Scores: 5,46 (UAE) und 5,19 (UPE). Nr3c2 = Mineralocorticoid-Rezeptor; Ednra = ET<sub>A</sub>-Rezeptor. Weitere Erläuterungen s. Abb. 22.

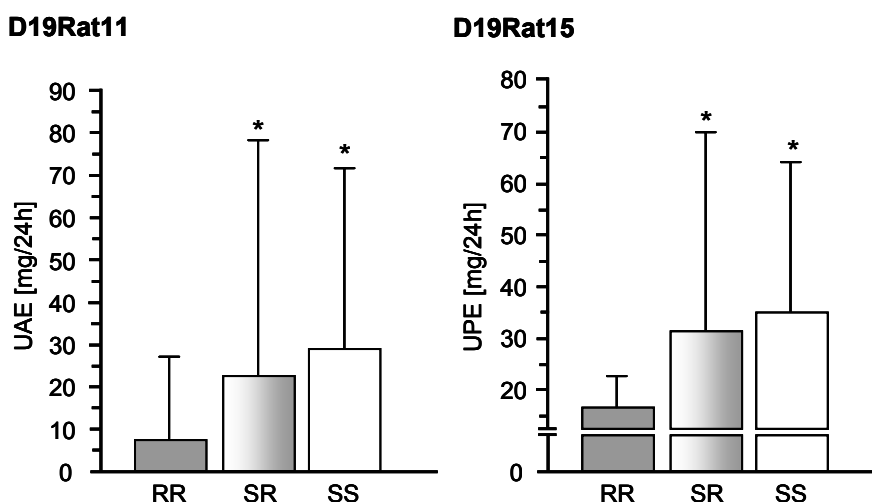


Abb. 31: Albumin- (UAE) und Proteinausscheidung (UPE) in Abhängigkeit vom Genotyp am jeweiligen Peakmarker auf RNO 19.

RR = homozygot SHR/Mol; SR = heterozygot; SS = homozygot Dahl/SS/Jr

\*p < 0,05 vs. RR.

Tab. 7: Ergebnis der Kosegregationsanalyse für RNO 19.

UAE = Albuminausscheidung; UPE = Proteinausscheidung.

Weitere Erläuterungen s. Tab. 3.

Parameter	Peakmarker	Phänotypen			Statistik	
		S/S (n)	S/R (n)	R/R (n)	max. LOD-Score / p (ANOVA)	Anteil an Gesamtvarianz (%)
reLVW [mg/g]	D19Mit7	2,80 ± 0,55 (54)	2,60 ± 0,28 (116)	2,51 ± 0,21 (60)	4,41 < 0,0001	9,2
reAoW [mg/cm]	D19Rat18	13,43 ± 2,27 (34)	12,97 ± 1,93 (125)	11,96 ± 1,21 (71)	4,27 < 0,0001	8,2
UAE [mg/24h]	D19Rat11	28,94 ± 42,72 (46)	22,64 ± 55,47 (117)	7,50 ± 19,54 (66)	5,46 < 0,0001	11,3
UPE [mg/24h]	D19Rat15	34,98 ± 29,07 (37)	31,39 ± 38,54 (120)	16,67 ± 6,03 (70)	5,19 < 0,0001	9,9

Da für das gesamte RNO 19 keinerlei Kopplung für den systolischen Blutdruck gefunden werden konnte (Abb. 28), scheint es sich um blutdruckunabhängige genetische Effekte zu handeln.

Ebenso wie auf RNO 19 fand sich auch auf RNO 3 neben QTL für die kardiovaskuläre Hypertrophie ein QTL für die Nierenschädigung: Am Marker D3Rat53 lag der LOD-

Score für die UPE mit 3,64 ( $p = 0,00017$ ) im Signifikanzbereich für wahrscheinliche Kopplung. Wie schon bei den Parametern der kardiovaskulären Hypertrophie beobachtet, entwickelten auch hier die für das SHR/Mol-Allel homozygoten Tiere den stärksten Krankheitsphänotyp, wobei bereits die heterozygoten Tiere signifikant erhöhte UPE-Werte gegenüber den für das Dahl/SS/Jr-Allel homozygoten Tieren aufwiesen und damit für einen kodominanten Vererbungsgang sprechen (Abb. 33). Im Vergleich zu den für das Dahl/SS/Jr-Allel homozygoten Tieren waren die UPE-Werte mit 42,86 mg/24h um 137,2% erhöht, die UPE-Gesamtvarianz wurde zu 7,4 % beeinflusst (Tab. 4). Im Verlauf des LOD-Score-Plots für die UAE deutete sich zwar eine ähnliche Entwicklung an, die LOD-Score-Werte lagen aber für das gesamte Chromosom deutlich unter den Signifikanz-Grenzwerten (Abb. 32).

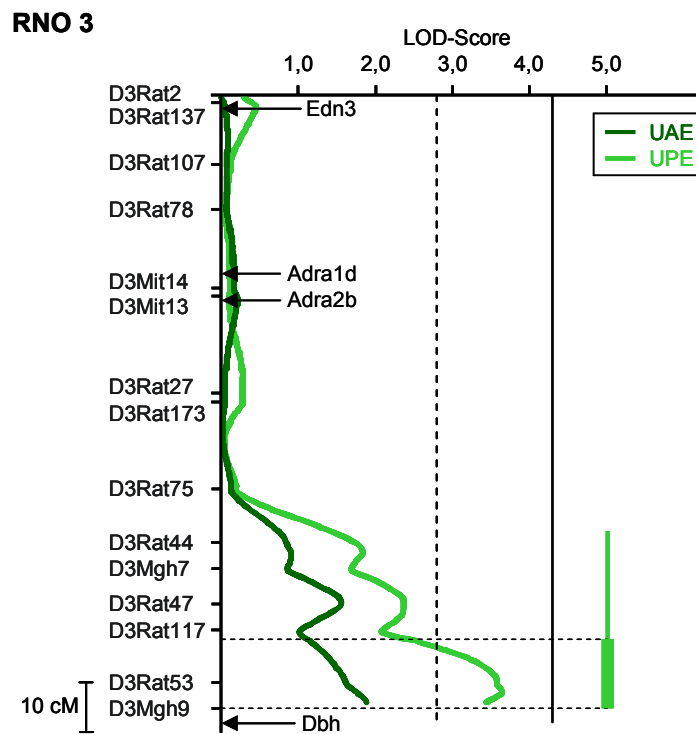


Abb. 32: LOD-Score-Plots von RNO 3 für Protein- (UPE) und Albuminausscheidung (UAE). Maximale LOD-Scores: 3,64 (UPE) und 1,88 (UAE). Edn3 = Endothelin 3; Adra1d =  $\alpha_{1d}$ -Adrenozeptor; Adra2b =  $\alpha_{2b}$ -Adrenozeptor; Dbh = Dopamin- $\beta$ -hydroxylase. Weitere Erläuterungen s. Abb. 22.



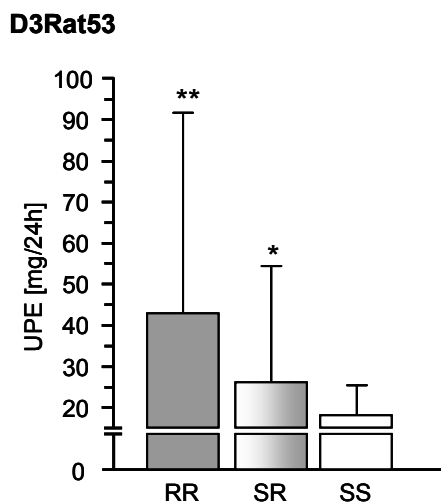


Abb. 33: Proteinausscheidung (UPE) in Abhängigkeit vom Genotyp am Peakmarker D3Rat53.

RR = homozygot SHR/Mol; SR = heterozygot; SS = homozygot Dahl/SS/Jr.  
\* $p < 0,05$  vs. SS; \*\* $p < 0,05$  vs. SR und SS.

Als Chromosom mit vorwiegendem Einfluss auf die renale Schädigung konnte RNO 6 identifiziert werden. Die UPE wies hier mit einem Wert von 8,83 am Marker D6Rat69 ihren höchsten LOD-Score auf (Abb. 34). 17,5 % der UPE-Gesamtvarianz konnten durch diesen QTL erklärt werden (Tab. 8). Für die UAE wurde in derselben chromosomalen Region ein signifikanter Peak mit einem maximalen LOD-Score von 4,47 am Marker D6Rat108 sichtbar (Abb. 34). Die genotypabhängige Phänotyp-Analyse offenbarte, wie schon bei RNO 3, das SHR/Mol-Allel als krankheitsverstärkendes Allel. So war im Fall der Homozygotie für die UPE ein Anstieg um 89,1 % ( $23,02 \pm 24,35$  mg/24h vs.  $43,52 \pm 44,09$  mg/24h), bei der UAE ein Anstieg um 166,2 % ( $16,20 \pm 34,13$  mg/24h vs.  $43,12 \pm 73,60$  mg/24h) im Vergleich zu für das Dahl/SS/Jr-Allel homozygoten Tieren zu verzeichnen (Tab. 8). Abb. 35 gibt die genotypabhängige Phänotyp-Ausprägung für die entsprechenden Peakmarker graphisch wieder - da erst beim Vorliegen beider SHR/Mol-Allel ein signifikanter UAE- bzw. UPE-Anstieg beobachtet werden konnte, scheint es sich um einen rezessiven Erbgang zu handeln.

## RNO 6

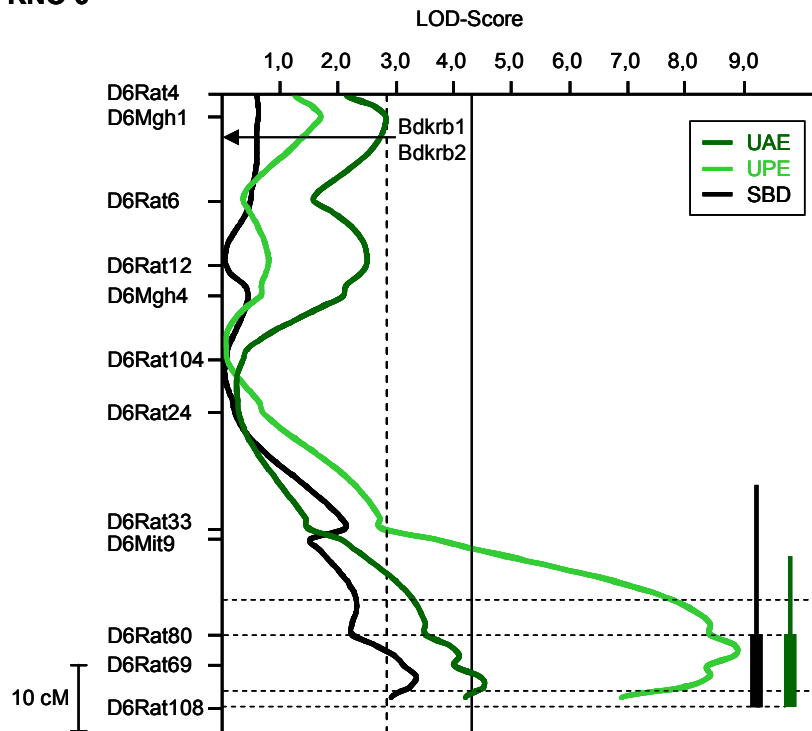
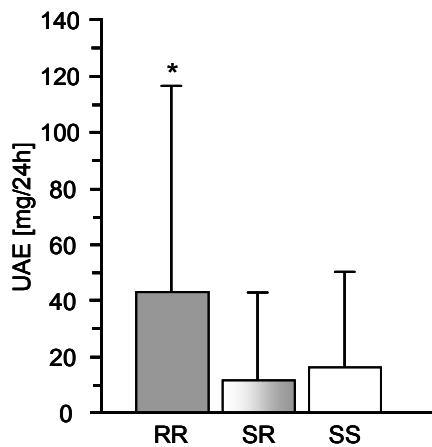


Abb. 34: LOD-Score-Plots von RNO 6 für systolischen Blutdruck (SBD) Albumin- (UAE) und Proteinausscheidung (UPE).  
 Maximale LOD-Scores: 8,83 (UPE), 4,47 (UAE) und 3,32 (SBD).  
 Bdkrb1 = Bradykinin Rezeptor B1; Bdkrb2 = Bradykinin Rezeptor B2.  
 Weitere Erläuterungen s. Abb. 22.

## D6Rat108



## D6Rat69

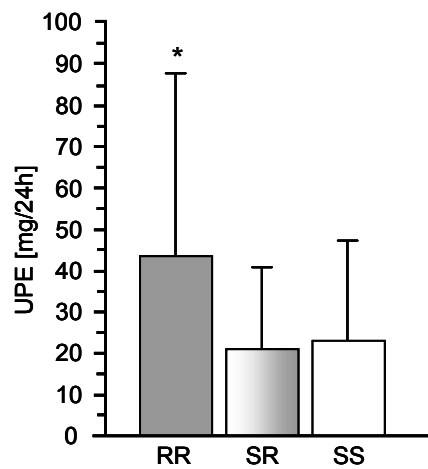


Abb. 35: Albumin- (UAE) und Proteinausscheidung (UPE) in Abhängigkeit vom Genotyp am jeweiligen Peakmarker auf RNO 6.  
 RR = homozygot SHR/Mol; SR = heterozygot; SS = homozygot Dahl/SS/Jr.  
 \* $p < 0,05$  vs. SR und SS.

Ein zweiter, schwächer ausgeprägter Peak für die UAE, der sich auch im Verlauf des LOD-Score-Plots für die UPE andeutet, befand sich mit LOD-Score-Werten knapp unter dem Signifikanzniveau für wahrscheinliche Kopplung (max. LOD-Score = 2,78) am entgegengesetzten Chromosomenende am Marker D6Mgh1 (Abb. 34). In diesem Bereich des Chromosoms wiesen die heterozygoten Tiere die höchste UAE auf, tendenziell schien das Dahl/SS/Jr-Allel stärker zur Zunahme der Albuminurie zu führen. Beide UAE-QTL zusammen waren für 14,9 % der UAE-Gesamtvarianz verantwortlich (Tab. 8). Als oft mit der Albuminurie vergesellschaftetem Phänotyp konnte auch für die Plasmatriglyceride mit einem Wert von 4,50 ein signifikanter LOD-Score am Marker D6Rat69 nachgewiesen werden (Tab. 8). Der systolische Blutdruck scheint in diesem chromosomalen Bereich ebenfalls eine Rolle zu spielen – für ihn konnte mit einem wahrscheinlichen LOD-Score von 3,32 ein QTL detektiert werden, der für 7,1 % der Blutdruck-Gesamtvarianz verantwortlich war (Abb. 34, Tab. 8).

Tab. 8: Ergebnis der Kosegregationsanalyse für RNO 6.  
TG = Plasmatriglyceride.  
Weitere Erläuterungen s. Tab. 3 und Tab. 7.

Parameter	Peakmarker	Phänotypen			Statistik	
		S/S (n)	S/R (n)	R/R (n)	max. LOD-Score/ p (ANOVA)	Anteil an Gesamt- varianz (%)
UAE [mg/24h]	D6Mgh1	17,59 ± 28,12 (57)	23,96 ± 54,95 (118)	12,15 ± 38,43 (52)	2,78 0,0017	5,4
	D6Rat108	16,20 ± 34,13 (54)	11,63 ± 31,17 (126)	43,12 ± 73,60 (49)	<b>4,47</b> 0,00011	9,5
UPE [mg/24h]	D6Rat69	23,02 ± 24,35 (50)	20,97 ± 19,72 (133)	43,52 ± 44,09 (43)	<b>8,83</b> < 0,0001	17,5
TG [mmol/l]	D6Rat69	1,10 ± 0,62 (50)	1,04 ± 0,56 (132)	1,44 ± 0,59 (43)	<b>4,5</b> 0,00058	9,9
SBD [mmHg]	D6Rat69	191,8 ± 21,2 (50)	190,5 ± 22,3 (133)	203,8 ± 25,2 (43)	3,32 0,0038	7,1
relLVW [mg/g]	D6Rat69	2,63 ± 0,30 (50)	2,57 ± 0,32 (133)	2,77 ± 0,48 (43)	2,65 0,0059	5,6
relAoW [mg/cm]	D6Rat69	12,73 ± 1,72 (50)	12,45 ± 1,45 (133)	13,48 ± 2,78 (43)	2,76 0,0061	5,7

Neben der Beeinflussung renaler Parameter konnten für RNO 6 auch schwache genetische Effekte auf die kardiovaskuläre Schädigung aufgezeigt werden. Sowohl für die

LVH als auch für die AOH waren am Marker D6Rat69 mit 2,65 bzw. 2,76 LOD-Scores knapp unterhalb des Signifikanzniveaus für wahrscheinliche Kopplung nachweisbar. Auch bei diesen beiden Phänotypen wurden die höchsten Hypertrophie-Werte bei den für das SHR/Mol-Allel homozygoten Tieren registriert. Der Anteil dieses QTL an der Gesamtvarianz von LVH bzw. AOH betrug 5,6 bzw. 5,7 % (Tab. 8).

Genetischen Einfluss auf das Ausmaß der UAE bzw. UPE scheint auch RNO 8 zu haben – im Bereich des Markers D8Rat30 konnten bei sehr ähnlichem Verlauf der LOD-Score-Plots sowohl für die UAE als auch für die UPE wahrscheinliche LOD-Scores von 3,51 ( $p = 0,00068$ ) bzw. 3,44 ( $p = 0,0011$ ) nachgewiesen werden (Abb. 36). Im Unterschied zu den bisherigen UAE- bzw. UPE-QTL zeigten hier bei beiden Phänotypen die heterozygoten Tiere die höchsten Ausscheidungen, wobei zu den für das Dahl/SS/Jr-Allel homozygoten Tieren kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte (Abb. 37). In unmittelbarer Kolo-kalisation zum Marker D8Rat30 erreichte der LOD-Score für die Plasmatriglyceride mit 4,52 ( $p = 0,00017$ ) am Marker D8Rat39 signifikante Werte und bestätigte wiederum die Vergesellschaftung mit der UAE (Tab. 9). Im Gegensatz dazu konnten auf RNO 8 keinerlei genetische Effekte auf den systolischen Blutdruck detektiert werden – der maximale LOD-Score lag bei 0,9 und damit deutlich unter den festgelegten Signifikanzkriterien (Abb. 36, Tab. 9).

Tab. 9: Ergebnis der Kosegregationsanalyse für RNO 8.  
Weitere Erläuterungen s. Tab. 7 und Tab. 8.

Parameter	Peakmarker	Phänotypen			Statistik	
		S/S (n)	S/R (n)	R/R (n)	max. LOD-Score/ p (ANOVA)	Anteil an Gesamt- varianz (%)
<b>UAE</b> [mg/24h]	D8Rat30	19,17 ± 31,12 (39)	27,0 ± 59,0 (121)	6,61 ± 10,05 (54)	3,51 0,00068	7,1
<b>UPE</b> [mg/24h]	D8Rat30	27,11 ± 19,47 (39)	32,85 ± 39,69 (121)	17,91 ± 12,28 (54)	3,44 0,0011	8,0
<b>TG</b> [mmol/l]	D8Rat39	1,35 ± 0,59 (49)	1,19 ± 0,63 (117)	0,89 ± 0,49 (61)	<b>4,52</b> 0,00017	9,5

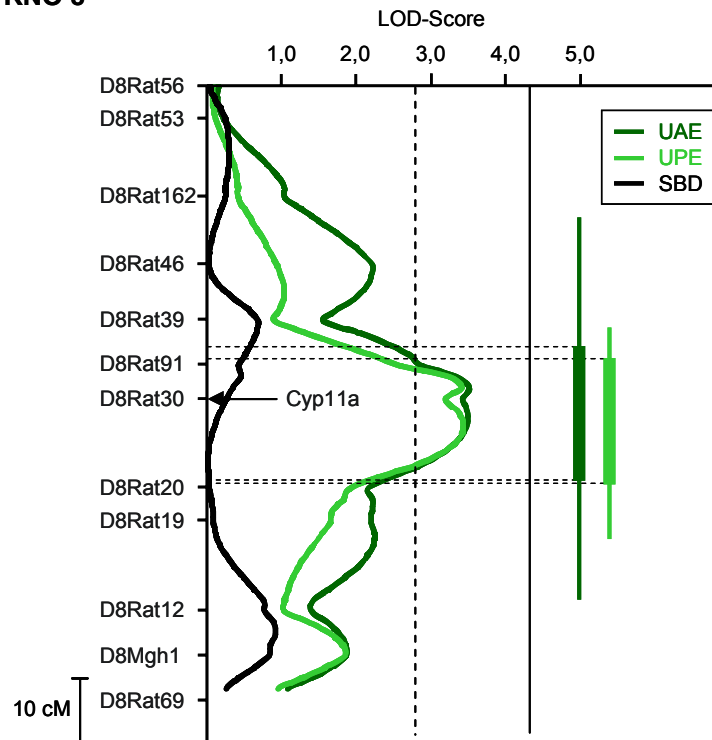
**RNO 8**

Abb. 36: LOD-Score-Plots von RNO 8 für systolischen Blutdruck (SBD) Albumin- (UAE) und Proteinausscheidung (UPE). Maximale LOD-Scores: 3,51 (UAE), 3,44 (UPE) und 0,90 (SBD).

Cyp11a = Cholesterol Desmolase.

Weitere Erläuterungen s. Abb. 22.

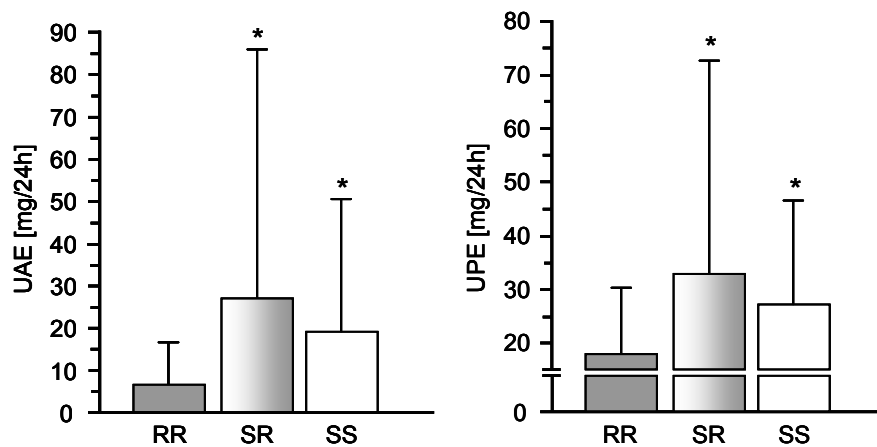
**D8Rat30**

Abb. 37: Albumin- (UAE) und Proteinausscheidung (UPE) in Abhängigkeit vom Genotyp am Peakmarker D8Rat30.

RR = homozygot SHR/Mol; SR = heterozygot; SS = homozygot Dahl/SS/Jr.

\* $p < 0,05$  vs. RR.

Ein weiterer QTL mit Einfluss auf die renale Schädigung konnte auf RNO 2 festgestellt werden. Der LOD-Score für die UPE erreichte am Marker D2Mgh11 einen Maximalwert von 2,75 und lag damit nur knapp unter dem mit 2,8 festgesetzten Signifikanzniveau für wahrscheinliche Kopplung (Abb. 38). Der Vergleich der Genotypen hinsichtlich ihrer Phänotypausprägung offenbarte das Dahl/SS/Jr-Allel als das krankheitsverstärkende Allel. Während zwischen den für das SHR/Mol-Allel homozygoten Tiere und den heterozygoten Tieren kein Unterschied ersichtlich wurde ( $22,58 \pm 21,12$  mg/24h vs.  $23,68 \pm 23,98$  mg/24h), wiesen die für das Dahl/SS/Jr-Allel homozygoten Tiere mit durchschnittlich  $39,55 \pm 46,17$  mg/24h eine nahezu doppelt so hohe UPE auf und deuten infolgedessen auf ein rezessives Vererbungsmuster (Abb. 39, Tab. 10). An der UPE-Gesamtvarianz war dieser QTL zu 6 % beteiligt (Tab. 10).

Wie schon bei RNO 8 entsprach der LOD-Score-Plot für die UAE in seinem Verlauf weitestgehend dem der UPE, der LOD-Score lag allerdings maximal bei 2,2 (Abb. 38).

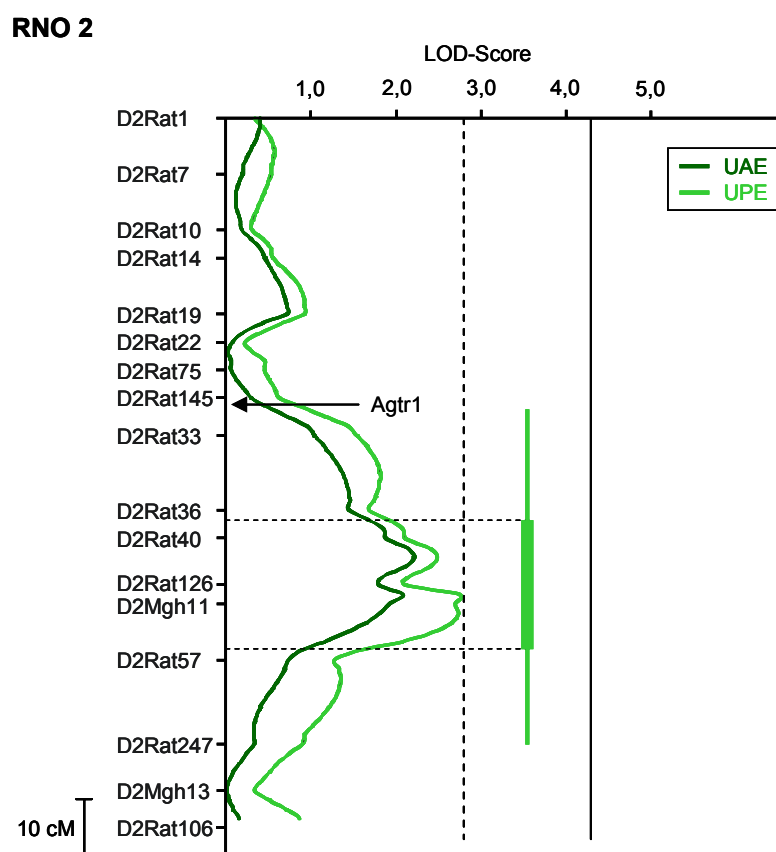


Abb. 38: LOD-Score-Plots von RNO 2 für die Protein- (UPE) und Albuminausscheidung (UAE). Maximale LOD-Scores: 2,75 (UPE) und 2,21 (UAE).

Agtr1 = Angiotensin Rezeptor Typ 1.

Weitere Erläuterungen s. Abb. 22.

Tab. 10: Ergebnis der Kosegregationsanalyse für RNO 2.  
Weitere Erläuterungen s. Tab. 7.

Parameter	Peakmarker	Phänotypen			Statistik	
		S/S (n)	S/R (n)	R/R (n)	max. LOD-Score/ p (ANOVA)	Anteil an Gesamt- varianz (%)
UPE [mg/24h]	D2Mgh11	39,55 ± 46,17 (58)	23,68 ± 23,98 (109)	22,58 ± 21,12 (61)	2,75 0,0025	6,0

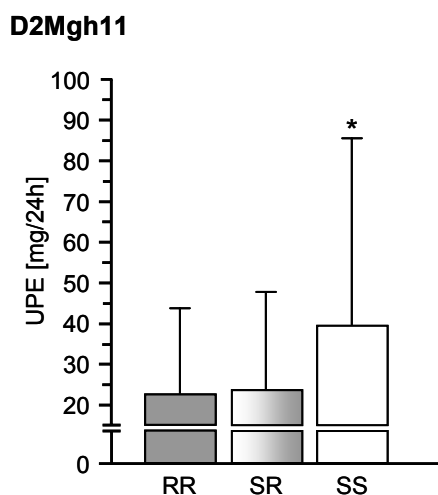


Abb. 39: Proteinausscheidung (UPE) in Abhängigkeit vom Genotyp am Peakmarker D2Mgh11.

RR = homozygot SHR/Mol; SR = heterozygot; SS = homozygot Dahl/SS/Jr.

\*p < 0,05 vs. SS; \*\*p < 0,05 vs. SR und SS.

### 3.3.4 Einfluss der QTL-Anzahl auf die Phänotyp-Ausprägung

Bei monogenen, klassisch Mendelschen Erkrankungen kann der Genotyp im Bereich des für die Veränderung verantwortlichen Locus allein durch die Bestimmung des Phänotyps ermittelt werden. Im Gegensatz dazu nehmen bei allen quantitativen Merkmalen Allele an zahlreichen verschiedenen genetischen Loci Einfluss auf das Ausmaß des Phänotyps. Infolgedessen ist die Ableitung des Genotyps allein auf Basis der Phänotyp-Ausprägung nicht möglich (Rapp, 2000).

Die phänotypische Analyse im Hinblick auf die Anzahl der QTL, die den am stärksten krankheitsassoziierten Genotyp aufwiesen, ist nachfolgend für die LVH, die AOH sowie die UAE und die UPE innerhalb der F2-Population dargestellt.

Für die Analyse der LVH-Ausprägung in Abhängigkeit von der QTL-Anzahl mit dem krankheitsassoziierten Genotyp am jeweiligen Peakmarker wurden die QTL der RNO 1, 3, 4, 6, 11 und 19 einbezogen. Während bei den QTL der RNO 1 und 19 das Dahl/SS/Jr-Allel die Verstärkung der LVH bewirkte, war auf den RNO 3, 4, 6 und 11 das SHR/Mol-Allel für den hypertrophen Effekt verantwortlich (Tab. 3 - Tab. 8). Die Auswertung offenbarte 54 Tiere, die an keinem der QTL das suszeptible Allel in homozygoter Form aufwiesen und deren relatives linksventrikuläres Gewicht durchschnittlich  $2,44 \pm 0,17$  mg/g betrug. Das Vorhandensein eines QTL mit homozygotem Genotyp für das krankheitsverstärkende Allel bewirkte eine Erhöhung des relativen linksventrikulären Gewichtes auf  $2,56 \pm 0,25$  mg/g. Mit jedem weiteren QTL nahm die LVH zu und erreichte bei dem einzigen, fünf QTL aufweisenden Tier, mit 5,09 mg/g die höchsten Werte. Keines der Tiere, zeigte an allen sechs QTL Homozygotie für das suszeptible Allel (Abb. 40).

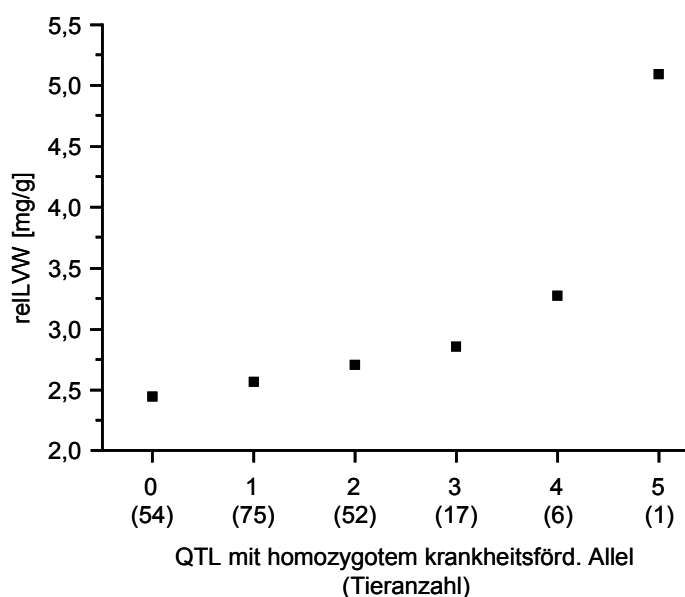


Abb. 40: Relatives linksventrikuläres Gewicht (relLVW) in Abhängigkeit von der Anzahl Quantitative Trait Loci (QTL) mit homozygotem krankheitsfördernden Allel.

Die errechneten Mittelwerte verdeutlichten einerseits die Zunahme der LVH mit steigender QTL-Anzahl, andererseits waren eine große LVH-Spannbreite innerhalb der Gruppen sowie erhebliche Überschneidungen zwischen den Gruppen zu beobachten (Tab. 11). So manifestierte sich das Vorhandensein des homozygoten, krankheitsver-



stärkenden Allels am jeweiligen Peakmarker der RNO 1, 4 und 19 bei einem Tier mit 2,58 mg/g, während ein anderes Tier mit denselben QTL eine LVH von 2,91 mg/g aufwies. Der Vergleich von Tieren unterschiedlicher QTL-Gruppen zeigte weiterhin, dass eine höhere QTL-Anzahl nicht zwangsläufig mit einer stärkeren LVH-Ausprägung verbunden war: Beispielsweise entwickelte ein Tier, bei dem das krankheitsassoziierte Allel an vier QTL in homozygoter Form nachweisbar war, eine LVH von 2,59 mg/g, während ein Tier aus der Gruppe mit drei QTL ein relatives linksventrikuläres Gewicht von 3,77 mg/g besaß (Tab. 11).

Ähnliche Befunde konnten unter Einbeziehung der QTL von RNO 1, 3, 6 und 19 bei der Analyse der AOH-Ausprägung erhoben werden. Im Gegensatz zur LVH konnten hier allerdings auch zwei Tiere, die an allen vier QTL Homozygotie für das suszeptible Allel zeigten, identifiziert werden; das Tier mit der höchsten vaskulären Hypertrophie innerhalb der F2-Population (23,2 mg/cm) war eines davon. Ausgehend von den Mittelwerten jeder QTL-Gruppe führte eine höhere Anzahl QTL mit homozygotem, krankheitsverstärkenden Allel zu vermehrter vaskulärer Hypertrophie: Die niedrigsten Werte wurden mit 12,12 mg/cm erwartungsgemäß in der Gruppe mit keinem QTL, die höchsten mit 19,10 mg/cm in der Gruppe mit allen vier QTL registriert (Abb. 41, Tab. 11).

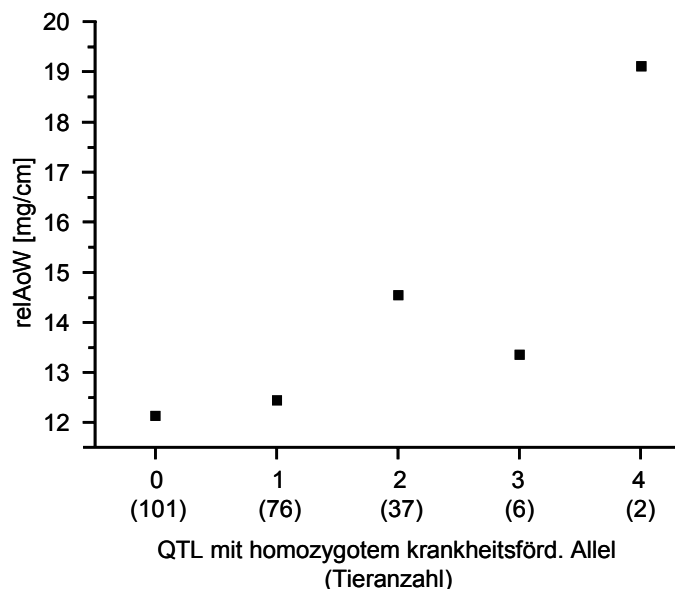


Abb. 41: Relatives Aortengewicht (relAoW) in Abhängigkeit von der Anzahl Quantitative Trait Loci (QTL) mit homozygotem krankheitsfördernden Allel.

Abweichend von dem beobachteten kontinuierlichen Anstieg der AOH mit zunehmender QTL-Anzahl wiesen die Tiere mit homozygotem Krankheitsallel an drei QTL ein durchschnittlich niedrigeres relatives Aortengewicht auf als die Tiere mit homozygotem Krankheitsallel an lediglich zwei QTL (Abb. 41, Tab. 11). Die statistische Analyse ergab allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,266$ ). Die größere, nicht zwangsläufig zur verstärkten Hypertrophie führende QTL-Anzahl konnte im Vergleich einzelner Tiere aus verschiedenen Gruppen, wie schon bei der LVH, auch hier festgestellt werden.

Tab. 11: Phänotyp-Ausprägung in Abhängigkeit von der Anzahl QTL, die Homozygotie für das krankheitsverstärkende Allel bzw. den Genotyp mit dem stärksten Effekt auf den Phänotyp aufweisen.

Parameter	Anzahl QTL	Tieranzahl	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimalwert	Maximalwert
<b>relLVW</b> [mg/g]	0	54	2,44	0,17	2,15	2,95
	1	75	2,56	0,25	2,13	3,47
	2	52	2,70	0,24	2,21	3,39
	3	17	2,85	0,39	2,59	3,77
	4	6	3,27	0,78	2,59	4,84
	5	1	5,09	-	-	-
<b>relAoW</b> [mg/cm]	0	101	12,12	1,09	9,0	14,71
	1	76	12,43	1,34	9,58	16,39
	2	37	14,53	2,49	11,52	22,92
	3	6	13,34	1,11	11,39	14,86
	4	2	19,10	4,10	15,0	23,20
<b>UAE</b> [mg/24h]	0	31	9,57	14,07	0,42	54,04
	1	72	11,44	30,76	0,31	207,20
	2	77	18,26	41,69	0,34	268,26
	3	25	58,50	86,40	2,29	288,0
	4	4	85,89	63,94	8,20	184,95
<b>UPE</b> [mg/24h]	0	42	16,82	12,23	2,80	88,0
	1	81	22,32	23,28	6,84	204,0
	2	55	24,25	20,77	7,59	136,8
	3	17	43,69	39,20	10,0	149,85
	4	8	93,19	61,59	18,36	183,0

Betrachtet man das Ausmaß der UAE und UPE in Abhängigkeit von der Anzahl QTL, die den Genotyp mit dem stärksten Phänotyp-Effekt am QTL-Peakmarker aufweisen, so wirkte sich auch hier die Zunahme der QTL-Anzahl erhöhend auf beide Parameter aus (Abb. 42).

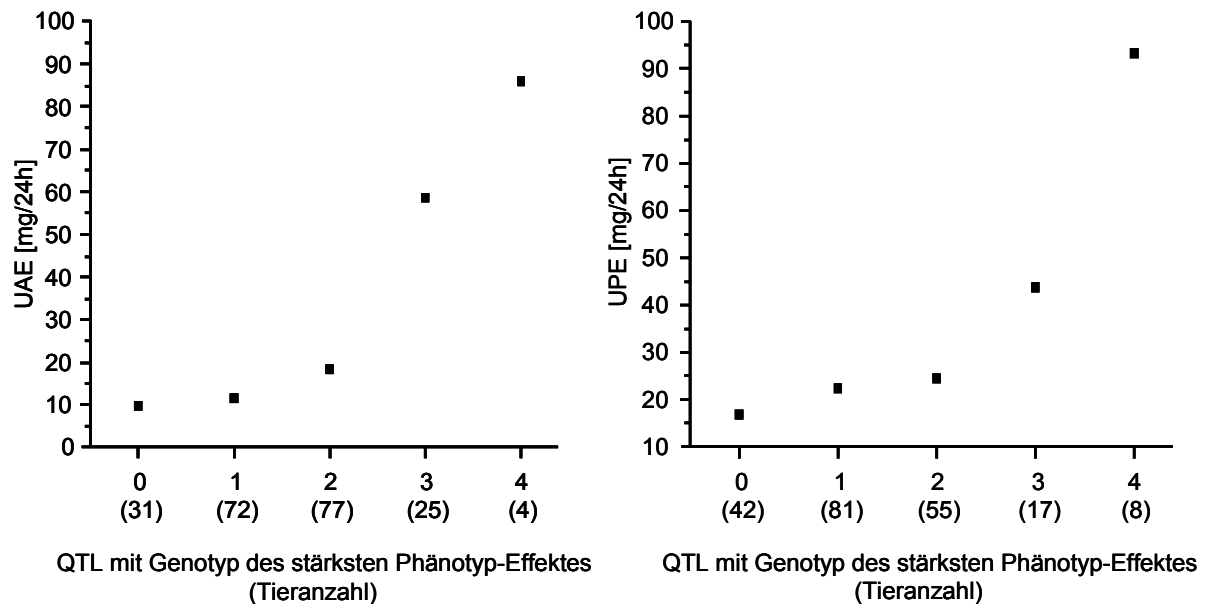


Abb. 42: Albumin- (UAE) und Proteinausscheidung (UPE) in Abhängigkeit von der Anzahl Quantitative Trait Loci (QTL) die den Genotyp mit dem stärksten Effekt auf die Phänotyp-Ausprägung aufweisen.

In die Auswertung flossen dabei alle für die UAE bzw. UPE innerhalb dieser Arbeit identifizierten QTL ein. Da sowohl für den auf RNO 8 detektierten UAE/UPE-QTL als auch für den UAE-QTL am Marker D6Mgh1 auf RNO 6 keine eindeutige Aussage hinsichtlich des krankheitsverstärkenden Allels getroffen werden konnte (Tab. 8, Tab. 9), wurde bei der Analyse der Genotyp mit dem jeweils markantesten Effekt auf die Phänotyp-Ausprägung berücksichtigt. Während bei der UPE kein Tier gefunden werden konnte, welches den Genotyp mit dem stärksten Phänotyp-Effekt an allen QTL besaß, konnten bei der UAE vier Tiere, die an allen vier QTL dieses Kriterium erfüllten, identifiziert werden. Überraschenderweise befand sich das Tier mit der höchsten UAE nicht in dieser Gruppe. Der Vergleich der in Tab. 11 dargestellten Minimal- und Maximalwerte verdeutlicht nochmals die bereits bei der LVH beschriebenen Überlappungen zwischen den Gruppen sowie die beträchtliche Spannweite der Werte innerhalb einer Gruppe. Als Folge davon war eine größere Anzahl QTL mit dem Genotyp mit dem

stärksten Effekt auf die Phänotyp-Ausprägung, nicht notwendigerweise mit höheren UAE/UPE-Werten verbunden.

### 3.4 Kongene Rattenstämme

Basierend auf den Ergebnissen der Kosegregationsanalyse wurden RNO 3, 6 und 19 für die Züchtung kongener Rattenstämme, ausgehend von salzsensitiven Dahl- und salzresistenten SHR/Mol-Ratten, ausgewählt. Bisher konnten drei kongene Rattenstämme etabliert werden: Zum einen wurde das gesamte RNO 19 im SHR/Mol-Stamm durch RNO 19 des Dahl/SS/Jr-Stammes ersetzt, bei einem weiteren Stamm wurde ein Teil von RNO 19 (D19Rat86 - D19Rat11) des Dahl/SS/Jr-Stammes durch den entsprechenden Teil des SHR/Mol-Genoms substituiert. Der dritte Stamm enthält auf RNO 3 im Bereich D3Mgh9 - D3Rat75 den genetischen Anteil des Dahl/SS/Jr-Stammes bei ansonsten identischem SHR/Mol-Genom. Um für Studien, die die Relevanz dieser Chromosomen bzw. Chromosomenabschnitte bei der Entwicklung hypertensiver Endorganschäden überprüfen sollen, eine ausreichende Anzahl Tiere zur Verfügung zu haben, werden die gegenwärtigen Stammpopulationen derzeit durch Bruder-Schwester-Verpaarungen kontinuierlich vergrößert. Der reziproke Züchtungsansatz mit dem Ziel, das gesamte RNO 19 des SHR/Mol-Stammes in den genetischen Hintergrund der Dahl/SS/Jr-Ratte zu integrieren, befindet sich im Stadium der Fixierung von RNO 19 durch Bruder-Schwester-Verpaarung.

Von vier weiteren kongenen Stämmen die ausgehend von den o. g. Rattenstämmen die reziproke Überführung von RNO 3 und 6 zum Ziel hatten, befinden sich drei im Stadium der Fixierung des gewünschten Chromosoms.

Der kongene Stamm, bei dem RNO 3 des Dahl/SS/Jr-Stammes durch RNO 3 des SHR/Mol-Stammes ersetzt werden sollte, konnte durch das vorzeitige Versterben der stark kranken und dadurch bedingt offensichtlich auch unfruchtbaren BC4-Männchen im Alter zwischen 33 und 54 Wochen nicht erfolgreich etabliert werden.

### 3.5 Lokalisation krankheitsrelevanter Kandidatengene

Zu den innerhalb der Erforschung kardiovaskulärer Erkrankungen in Frage kommenden Kandidatengenen zählen u. a. die Gene des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), des Sympathischen Nervensystems (SNS), des Kallikrein-Kinin-Systems (KKS) sowie des Endothelin-Systems (ETS). Mit Hilfe verschiedener Internet-Ressourcen wurden die für die Komponenten der einzelnen Systeme kodierenden Gene im

Genom der Ratte chromosomal kartiert und hinsichtlich möglicher Kolokalisationen zu den im Rahmen der vorliegenden Arbeit identifizierten QTL untersucht.

### 3.5.1 Gene des RAAS

Zu den Komponenten der RAAS-Familie gehören Renin, Angiotensinogen (Agt), Angiotensin I, Angiotensin II, das ACE sowie der Angiotensin Typ 1 (AT1)- und der Angiotensin Typ 2 (AT2)-Rezeptor.

Die chromosomale Lokalisation von Agt, durch dessen über Renin vermittelte enzymatische Spaltung Angiotensin I entsteht, befindet sich auf RNO 19 im Bereich 19q12. Der Vergleich mit den innerhalb der Genomanalyse für RNO 19 verwendeten Mikrosatellitenmarkern ergab eine ca. 11-14 cM vom Peakmarker D19Mit7 entfernte Lage innerhalb des 1-LOD-Intervalls für die LVH (Abb. 28).

Die Funktion des ACE besteht in der proteolytischen Spaltung des biologisch inaktiven Angiotensin I zum biologisch aktiven Angiotensin II. Die chromosomale Position des für das ACE kodierenden Genes konnte auf RNO 10 im Bereich 10q32.1 ermittelt werden und entfällt daher für Kolokalisationen zu den innerhalb der Kosegregationsanalyse identifizierten QTL.

Ein Großteil der Angiotensin II-Effekte wird durch Bindung an den AT1-Rezeptor vermittelt. Das Gen für diesen Rezeptortyp des RAAS, Agtr1, wurde bei der Ratte auf RNO 2 im Bereich 2q24 lokalisiert. Es begrenzt damit das 2-LOD-Intervall des mit einem LOD-Score von 2,75 knapp unter dem Signifikanzniveau für wahrscheinliche Kopplung detektierten QTL für die UPE (Abb. 38).

Das für den AT2-Rezeptor kodierende Gen Agtr2 wurde in der Ratte auf RNO X im Bereich Xq34 kartiert - Kolokalisationen zu QTL der vorliegenden Arbeit konnten daher nicht nachgewiesen werden.

Aldosteron ist über die Beeinflussung der Na<sup>+</sup>-Rückresorption sowie der K<sup>+</sup>-Exkretion an der Elektrolyt-Ausscheidung und damit über die Modifizierung des intravaskulären Volumens an der Regulierung des Blutdruckes beteiligt. Anhand der verfügbaren Internet-Quellen wurden die für die Synthese wesentlichen Enzyme sowie der Mineralocorticoid-Rezeptor hinsichtlich möglicher Kolokalisationen zu QTL dieser Studie untersucht.

Durch die auf RNO 19 ca. 4 cM vom Peakmarker D19Rat11 entfernte chromosomale Lage konnte für den Mineralocorticoid-Rezeptor (Nr3c2; MCR) eine Kolokalisation zur UAE festgestellt werden. Gleichzeitig befindet er sich damit innerhalb des 1-LOD-Intervalls für die UPE sowie innerhalb des 2-LOD-Intervalls für die LVH (Abb. 28; Abb. 30).

Eine weitere Kolokalisation sowohl zur UAE als auch zur UPE konnte für die im Rahmen der Aldosteron-Synthese essentielle Cholesterol Desmolase (Cyp11a) auf RNO 8 identifiziert werden. Das Enzym kartiert hier im Bereich 8q24 und befindet sich somit in Höhe des Peakmarkers D8Rat30 (Abb. 36).

Keine Kolokalisationen zu den innerhalb der Kosegregationsanalyse detektierten QTL konnten für die auf RNO 7 im Bereich 7q34 kartierende Aldosterone-Synthase (Cyp11b2) sowie für die im Bereich 20p12 auf RNO 20 liegende 21-Hydroxylase (Cyp21a1) aufgezeigt werden.

### 3.5.2 Gene des SNS

Kolokalisationen für in Verbindung mit dem SNS stehende Gene konnten auf RNO 1, 3 und 11 gefunden werden: Die für die innerhalb der Synthese von Adrenalin und Noradrenalin für die Umwandlung von Tyrosin zu Dopa benötigte Tyrosinhydroxylase (Th) kartiert auf RNO 1 im Bereich 1q41 und liegt damit innerhalb des 1-LOD-Intervalls der LVH sowie innerhalb des 2-LOD-Intervalls der AOH (Abb. 22). Darüber hinaus konnte in der Region 1q55 am Chromosomenende ca. 2 cM vom Marker D1Rat86 entfernt die chromosomale Position für das für den  $\beta_1$ -Adrenozeptor kodierende Gen (Adrb1) ermittelt werden. Eine Kolokalisation von Adrb1 zu den QTL für LVH und AOH kann als wahrscheinlich angenommen werden, aufgrund der Lage am äußersten Chromosomenende ist allerdings keine eindeutige Aussage diesbezüglich möglich (Abb. 22).

Ein weiteres für die Adrenalin- bzw. Noradrenalin-Synthese essentielles Enzym, die Dopamin- $\beta$ -hydroxylase (Dbh), befindet sich auf RNO 3 im Bereich 3p12 – obwohl eine Kolokalisation zu den QTL für systolischen Blutdruck, LVH, UAE und UPE (Abb. 24; Abb. 32) sehr wahrscheinlich ist, kann analog zu Adrb1 auch hier durch die Lage am äußersten Chromosomenende keine eindeutige Aussage getroffen werden. Ebenfalls auf RNO 3 kartieren im Bereich 3q36 die Gene zweier Adrenozeptor-Subtypen, des  $\alpha_{1d}$  (Adra1d)- und des  $\alpha_{2b}$ -Adrenozeptors (Adra2b). Für beide kann eine Kolokalisation zu innerhalb dieser Arbeit detektierten QTL ausgeschlossen werden (Abb. 24; Abb. 32).

Auf RNO 11 in Höhe des Markers D11Mgh1 im Bereich 11q23 liegt das Gen für die am Abbau von Adrenalin und Noradrenalin beteiligte Catecholamin-O-Methyltransferase (Comt) – ob eine Kolokalisation zum QTL des systolischen Blutdruckes besteht, kann bedingt durch den flachen Kurvenverlauf nicht mit eindeutiger Sicherheit bestimmt werden (Abb. 27).

Für die Adrenozeptoren  $\alpha_{1a}$ ,  $\alpha_{1b}$ ,  $\alpha_{2c}$ ;  $\beta_2$  und  $\beta_3$ , die sich auf den RNO 15, 10, 14, 18 bzw. 16 befinden, konnten keine Kolokalisationen zu QTL dieser Studie festgestellt werden. Gleiches gilt für die am Abbau von Adrenalin und Noradrenalin beteiligte Monoaminoxidase A und B (Mao a/b), deren Gene auf RNO X im Bereich Xq12 kartieren.

### 3.5.3 Gene des ETS

Das für den ET<sub>A</sub>-Rezeptor kodierende Gen (Ednra) kartiert auf RNO 19 im Bereich 19q11 am Marker D19Mco2. Unter Berücksichtigung der in für die Genomanalyse verwendeten Mikrosatellitenmarker entspricht das einer durch die Marker D19Rat15 und D19rat75 flankierenden chromosomalen Lage. Demzufolge befindet sich das Ednra-Gen sowohl in Kolokalisation zum ca. 3-4 cM entfernten Peakmarker D19Rat11 für die UAE, als auch zum ebenfalls ca. 3-4 cM entfernten Peakmarker D19Rat15 für die UPE (Abb. 30). Gleichzeitig liegt Ednra damit innerhalb des 2-LOD-Intervalls der LVH sowie angrenzend an das 2-LOD-Intervall der AOH (Abb. 28).

Weitere Komponenten des ETS, das Endothelin 1-Gen (Edn1), das Endothelin 2-Gen (Edn2) sowie das Endothelin 3-Gen (Edn3), befinden sich auf RNO 17 am Marker D17Mco5 (17p12), auf RNO 5 in Höhe des Markers D5Mco19 (5q36) bzw. auf RNO 3 im Bereich der Marker D3Mco3, D3Mco4 und D3Mgh10 (3q43). Infolgedessen liegt Edn3 im Vergleich zu den auf RNO 3 detektierten QTL am entgegengesetzten Chromosomenende (Abb. 24; Abb. 32). Eine Kolokalisation zu den im Rahmen dieser Arbeit für den Blutdruck oder die mit Hypertonie assoziierten Endorganschäden identifizierten QTL war daher bei keinem dieser drei Gene nachweisbar.

Ebenfalls keine Kolokalisationen zu QTL aus der Kosegregationsanalyse konnten für das auf RNO 15 im Bereich der Marker D15Mco2 und D15Mco3 (15q21-q22) lokalisierte ET<sub>B</sub>-Rezeptor-Gen (Ednrb), und das Endothelin Converting Enzyme 1-Gen (ECE1), das sich auf RNO 5 im Bereich des Markers D5Mco18 (5q36) befindet, aufgezeigt werden.

### 3.5.4 Gene des KKS

Die enzymatische Spaltung von Kininogenen durch Kallikreine führt zur Bildung der pharmakologisch aktiven Kinine, deren Effekte durch Bindung an Kinin-Rezeptoren zustande kommen. Die genaue Kartierung von Kininogen (KNG) im Rattengenom ist bisher nicht verfügbar - über den Homologievergleich mit dem Menschen, bei dem KNG auf Chromosom 3 im Bereich 3q27 kartiert, kann aber angenommen werden, dass das auf RNO 11 im Bereich 11q23 kartierende T-Kininogen (Kng) dem KNG des

Menschen entspricht. Mit seiner Lage ca. 2 cM oberhalb des Markers D11Mgh1 fällt Kng damit nicht in das 1-LOD-Intervall für den QTL des systolischen Blutdruckes, eine eindeutige Aussage bezüglich einer möglichen Kolo-kalisation kann aber aufgrund des flachen Kurvenverlaufs nicht getroffen werden (Abb. 27).

Von den verschiedenen vorkommenden Kallikreinen wurden bislang die für Kallikrein 1 (Klk1), Kallikrein 6 (Klk6) sowie Kallikrein B (Klk3) kodierenden Gene bei der Ratte lokalisiert – Klk1 und Klk6 kartieren auf RNO 1 im Bereich 1q22, Klk3 auf RNO 16 im Bereich 16q11. Klk6 und Klk1 liegen infolgedessen innerhalb bzw. im Grenzbereich des 2-LOD-Intervalls des systolischen Blutdruckes (Abb. 22), für Klk3 konnten keine Kolo-kalisationen zu den im Rahmen dieser Arbeit detektierten QTL festgestellt werden. Die chromosomale Position der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren des KKS, des Bradykinin Rezeptor B1 (Bdkrb1) und des Bradykinin Rezeptor B2 (Bdkrb2), wurde für beide Rezeptortypen auf RNO 6 im Bereich 6q32 ermittelt - sie kolo-kalisieren damit mit dem im selben Chromosomenabschnitt ca. 3 cM entfernt liegenden Peakmarker D6Mgh1, für den allerdings eine lediglich knapp wahrscheinliche Kopplung zur UAE gefunden werden konnte (Abb. 34).

### **3.6 Homologievergleich mit dem Menschen (Comparative Mapping)**

Über den Homologievergleich mit dem menschlichen Genom ist es möglich, die im Tiermodell identifizierten QTL chromosomalen Regionen beim Menschen zuzuordnen und diese Regionen nachfolgend gezielt hinsichtlich in Frage kommender Kandidatengene zu untersuchen. In Tab. 12 sind die innerhalb der vorliegenden Arbeit detektierten QTL entsprechend ihrer chromosomalen Lokalisation in der Ratte sowie ihrer wahrscheinlichen genetischen Lokalisation beim Menschen aufgelistet.



Tab. 12: Lokalisation der innerhalb dieser Studie identifizierten QTL im Rattengenom und ihre wahrscheinliche Lokalisation im menschlichen Genom.

RNO	Ratte				Mensch	
	Marker	Lokalisation	QTL	Max. LOD-Score	Chromosom	Lokalisation
1	D1Rat20	1q11	SBD	<u>2,94</u>	6	6q24-27
	D1Rat73	1q51	relLVW relAoW	<u>2,94</u> <b>5,32</b>	9, 10	9p24; 10q24
2	D2Mgh11	2q34	UPE	2,75	1	1p13
3	D3Mgh7	3q12-3q21	relAoW	<b>7,03</b>	9	9q31
	D3Rat47	3q12	SBD	<u>2,80</u>	9	9q33-34
	D3Mgh9	3p12	relLVW	<b>7,34</b>	9	9q33-34
	D3Rat53	3p11	SBD UPE	<u>2,88</u> <u>3,64</u>	9	9q33-34
4	D4rat67	4q42	SBD	<u>3,22</u>	12	12p13
	D4Rat39	4q32-33	relLVW	2,76	2, 4	2p12-13; 4q23-24
6	D6Rat108	6q11	UAE	<b>4,47</b>	12	12q13
			UPE	<b>8,83</b>		
			TG	<b>4,5</b>		
	D6Rat69	6q11	SBD relAoW relLVW	<u>3,32</u> 2,76 2,65	12	12q13
	D6Mgh1	6q32	UAE	2,78	7	7q36
8	D8Rat30	8q24	UAE	3,51	8, 15	8p12; 15q21
			UPE	3,44		
D8Rat39	8q22	TG	4,52	11	11q23-24	
11	D11Rat6	11q12	SBD	<u>3,40</u>	1	1q23; 20p13
	D11Mgh1	11p12	relLVW	2,64	7, 16	7p12-13; 16p13
19	D19Mit7	19q12	relLVW	<b>4,41</b>	11	11q13
	D19Rat18	19p13	relAoW	<u>4,27</u>	1, 16	1p35; 16q1
			relLVW	<u>3,33</u>		
	D19Rat11	19q11	UAE	<b>5,46</b>	4, 14	4q31; 14q13-21
D19Rat15	19p11	UPE	<b>5,19</b>	16	16q12-13	