

1 Einleitung

1.1 Die primäre Hypertonie und ihre Folgeerkrankungen

Überlieferungen aus der Geschichte der Norfolk-Insel, ein kleines Stück Land im Pazifik zwischen Australien und Neuseeland, geben bereits einen Hinweis auf polygenetische und multifaktorielle Ursachen der primären Hypertonie. So ist zu vermuten, dass 1789 der 1. Offizier des legendären Segelschiffes Bounty, Fletcher Christian, an einer Hypertonie litt. Die meisten der 900 Bewohner, die isoliert auf dieser Insel leben, stammen von der Besatzung der Bounty ab. Sie ernähren sich auch heute noch nach traditioneller englischer Küche mit viel Sahne, Fett und Salz. Die Ernährung scheint aber nicht die alleinige Ursache der vermehrt bei diesen Bewohnern auftretenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu sein, so dass neben den Ernährungsgewohnheiten die Biologin Lyn Griffiths auch nach den genetischen Ursachen des Bluthochdrucks bei dieser Bevölkerungsgruppe forscht (<http://www.wissen.swr.de/sf/begleit/bg0057/gj13.htm>). Heute sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen, zu denen neben der Hypertonie die koronare Herzkrankheit und der Schlaganfall zählen, die häufigste Todesursache in den Industrieländern (Kreutz, Paul, Ganten, 2000). Die durch kardiovaskuläre Erkrankungen bedingte Morbidität und Mortalität ist epidemiologischen Untersuchungen zufolge umso größer, je höher der Blutdruck ist. Die Weltgesundheitsorganisation und die Internationale Gesellschaft für Hypertonie (WHO/ISH) definiert einen erhöhten Blutdruck beim Menschen mit Werten systolisch ≥ 140 mmHg und/oder diastolisch ≥ 90 mmHg. In der Bevölkerung haben etwa 25 % einen primären Hypertonus (Kreutz, Paul, Ganten, 2000), wobei es in Niere, Herz, Gehirn und den Gefäßen zu morphologischen und funktionellen Veränderungen kommen kann. Es ist allerdings bekannt, dass die Höhe des Blutdruckes bei einer Vielzahl von Patienten nicht direkt mit dem Schweregrad der hypertensiven Endorganschäden korreliert, insbesondere bei der hypertensiven Nephropathie (Fliser und Ritz 1998). Die Gründe dafür sind, dass die Hochdruckerkrankung kein homogener Prozess ist, sondern es sich um ein Konglomerat aus genetischer Prädisposition und verschiedensten Umweltfaktoren handelt. Eine besondere Rolle scheinen hierbei die genetischen Faktoren zu spielen, da sie zusätzlich zu einem erhöhten Blutdruck die Manifestation von hypertensiven Endorganschäden positiv oder negativ beeinflussen können (Rubattu et al., 1996).

Bei der Erforschung der genetischen Ursache der Hypertonie mit seltenen monogenetischen Erkrankungen wurden bisher verschiedene Methoden erfolgreich eingesetzt. Dazu zählen Zwillingsstudien, Untersuchungen an Adoptierten und Kopplungsuntersuchungen (Kreutz et al., 2004). Bei den seltenen Erkrankungen detektierte man unterschiedliche Genmutationen in 10 Genen, welche die molekulare Ursache für die Hypertonie bei den jeweiligen Erkrankungen darstellen (Lifton 2001; Kreutz et al., 2004). Zu ihnen gehören u.a. das Liddle-Syndrom, das Gordon-Syndrom und der glukokortikoid-sensitive Aldosteronismus (Lifton et al., 2001). Es zeigte sich, dass es durch die gefundenen Genmutationen zu einer veränderten renalen Natriumreabsorption kommt. Weiterhin ist bekannt, dass bei einem Kollektiv von Patienten, die an primärer Hypertonie erkrankt sind, der Blutdruck bei NaCl-reicher Diät signifikant ansteigt und bei NaCl-armer Diät signifikant abfällt (Luft, 1999). Abhängig von Alter und Bevölkerungsgruppenzugehörigkeit ist es möglich, dass der Anteil dieser salzsensitiven Patienten bis zu 50 % aller an einer primären Hypertonie Erkrankten ausmacht (Weinberger et al., 1986). Besonders häufig sind hiervon die schwarzen afro-amerikanischen Einwohner der USA betroffen (Weir et al., 1998) sowie mit zunehmendem Alter, bei Adipositas und bei Typ 2 Diabetes mellitus, auch die weiße kaukasische Bevölkerung in Europa und Nordamerika (Bianchi et al., 1999). Die Salzsensitivität führt möglicherweise im besonderen Maße zu hypertensiven Endorganschäden (Morimoto et al., 1997), bis hin zu einer terminalen Niereninsuffizienz und kann insgesamt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko anzeigen. Darüber hinaus mündet die Verschlechterung einer renalen Schädigung bei der salzsensitiven Hypertonie in einen Circulus vitiosus, bei der die progrediente Nierenschädigung zur Aufrechterhaltung und zum Fortschreiten der Erkrankung entscheidend beiträgt. Die Charakterisierung dieser komplexen Erkrankung könnte die Vorhersage der Progression sowie die therapeutische Intervention im Vergleich zu salz-resistenter primärer Hypertonie entscheidend verbessern. Zu den genauen Mechanismen, die hierbei eine Rolle spielen, liegen bis heute nur wenige Erkenntnisse vor.

Die Niere ist das zentrale Regulationsorgan bei der Entwicklung der primären Hypertonie. Reduzierte Nephronzahlen mit einer veränderten Filtrationsoberfläche stellen prädisponierende pathogene Faktoren bei der salzsensitiven Hypertonie dar (Brenner et al., 1988). Keller et al. konnten zeigen, dass Patienten mit einem erhöhten Blutdruck eine signifikant geringere Anzahl an Nephronen sowie ein größeres glomeruläres Volumen im Vergleich zur normotensiven Kontrollgruppe hatten (Keller et al., 2003).

Die Mikroalbuminurie ist ein charakteristisches Frühsymptom einer diabetischen oder hypertensiven Nephropathie und wird als Albuminausscheidung von 30 – 300 mg/24h definiert. Sie zeigt beginnende Schäden des glomerulären Kapillarsystems an und ist ein wichtiger Indikator für Nierenschädigungen bei der primären Hypertonie (Mann et al., 2001; Ruilope et al., 2001). Darüber hinaus wird das Fortschreiten der renalen interstitiellen Fibrose (RIF) wesentlich durch die Wechselwirkung der proximalen Tubuluszellen mit filtrierte Proteinen bestimmt. Weiterhin ist die Mikroalbuminurie nicht nur ein Risikofaktor für eine frühe Nierenschädigung, sondern auch ein Prädiktor für ein erhöhtes zerebrovaskuläres und kardiales Risiko (Abb. 1).

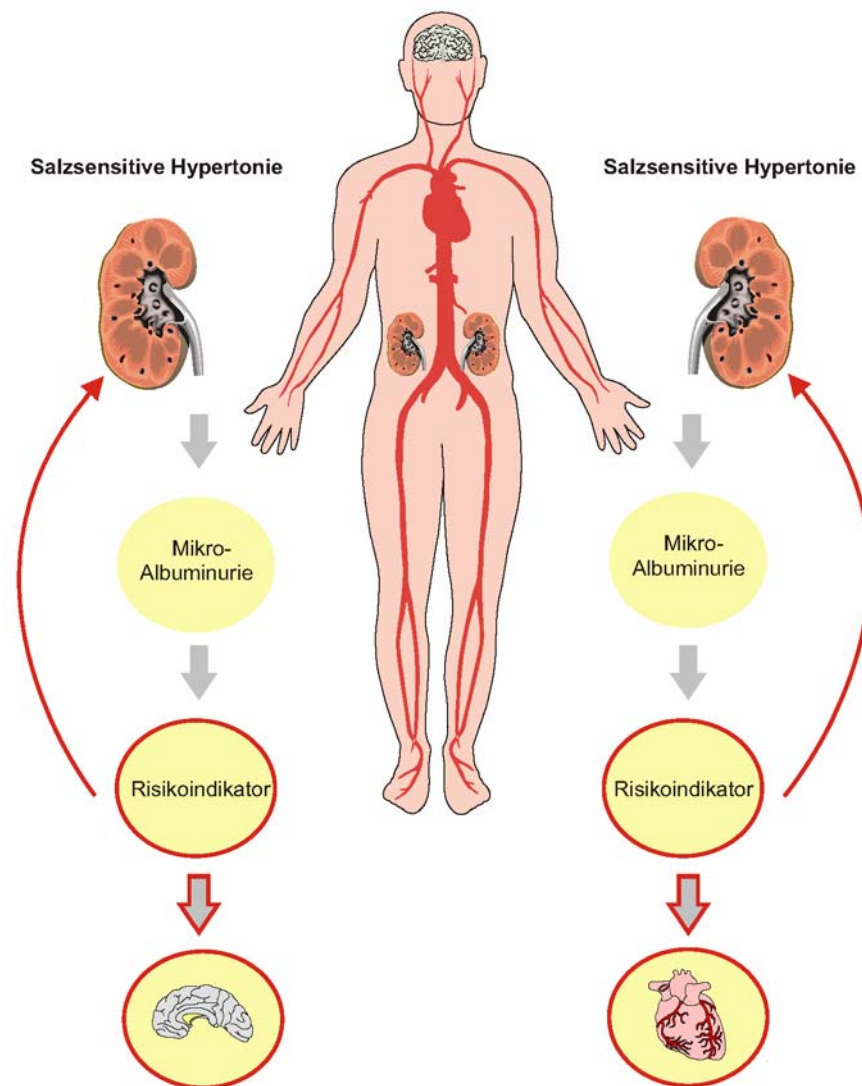


Abb. 1: Mikroalbuminurie als renaler, zerebrovaskulärer und kardialer Risikofaktor.

1.2 Tiermodelle zur Untersuchung der Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Die isoliert lebenden Einwohner der Norfolk Insel mit ihrer genetischen Geschichte sind einmalig. In den Industrieländern sind durch eine Vielzahl von Einflüssen die Erforschung der Ätiopathogenese und die Progression der salzsensitiven primären Hypertonie durch klinische Untersuchungen aus methodischen und ethischen Gründen limitiert. Das Rattenmodell bietet einfache und standardisierte Zucht- und Haltungsbedingungen. Darüber hinaus sind eine kurze Generationsdauer sowie genaue physiologische Kenntnisse gute Bedingungen, um die Entstehung und Entwicklung der Hypertonie zu untersuchen. Zusätzlich sind die anatomischen Verhältnisse der Ratte eindeutig definiert, wodurch die Organentnahme und histologische Weiterverarbeitung einfach durchzuführen sind. Bei der Ratte kommen blutdruckregulierende Allele vor, die sich gegenseitig beeinflussen (epistatische Geninteraktion) oder mit Umweltfaktoren in Wechselbeziehung stehen (ökogenetische Interaktionen). Diese Eigenschaft findet sich auch in ähnlicher Weise beim Menschen. Genetische und exogene Faktoren sowie deren komplexe Interaktionen lassen sich durch ingezüchtete Tiermodelle gezielt minimieren. Hierzu entwickelte man über selektive Bruder-Schwester-Verpaarungen unterschiedliche hypertensive Rattenstämme, wobei Tiere die einen hohen Blutdruck hatten, über mehr als 10 Generationen miteinander verpaart wurden. Durch diese Kombination der auf natürlicher Weise selektionierten Allele kommt es zur spontanen Hypertonie und im Gegensatz zu normalen Ratten zeigt sich eine genetische Homogenität gleichgeschlechtlicher Tiere von über 99 % (Ganten et al., 1994). Es ist ein geeignetes experimentelles Verfahren für die genetische Analyse eines quantitativ und polygen beeinflussten Phänotyps. Bei der salzsensitiven primären Hypertonie lassen sich so systematisch Kandidatengene und Mutationen analysieren.

Der Blutdruck ist ein stetiges quantitatives Merkmal. In Tierkreuzungen kann man durch eine Intervallkartierung Genloci als Quantitative Trait Loci (QTL) identifizieren, die für ein quantitatives genetisches Merkmal kodieren. Die Intervallkartierung bietet die Möglichkeit, phänotypische und genetische Informationen zu verbinden und kann so den wahrscheinlichsten QTL-Effekt an jedem Punkt des Genoms ermitteln. Bei tierexperimentellen Untersuchungen an der Ratte konnten bereits zahlreiche blutdruckregulierende QTL nachgewiesen werden (Rapp 2000). Wichtig ist, dass man die Ergebnisse durch vergleichende Genomuntersuchungen und systematische klinische Analysen am Menschen überprüfen kann. Durch genetische Studien, die als Geschwisterpaaranalysen, Fallkontrollstudien oder Assoziationsstudien durchgeführt werden, lassen sich identifizierte Kandidatengen-Polymorphismen untersuchen (Abb. 2).

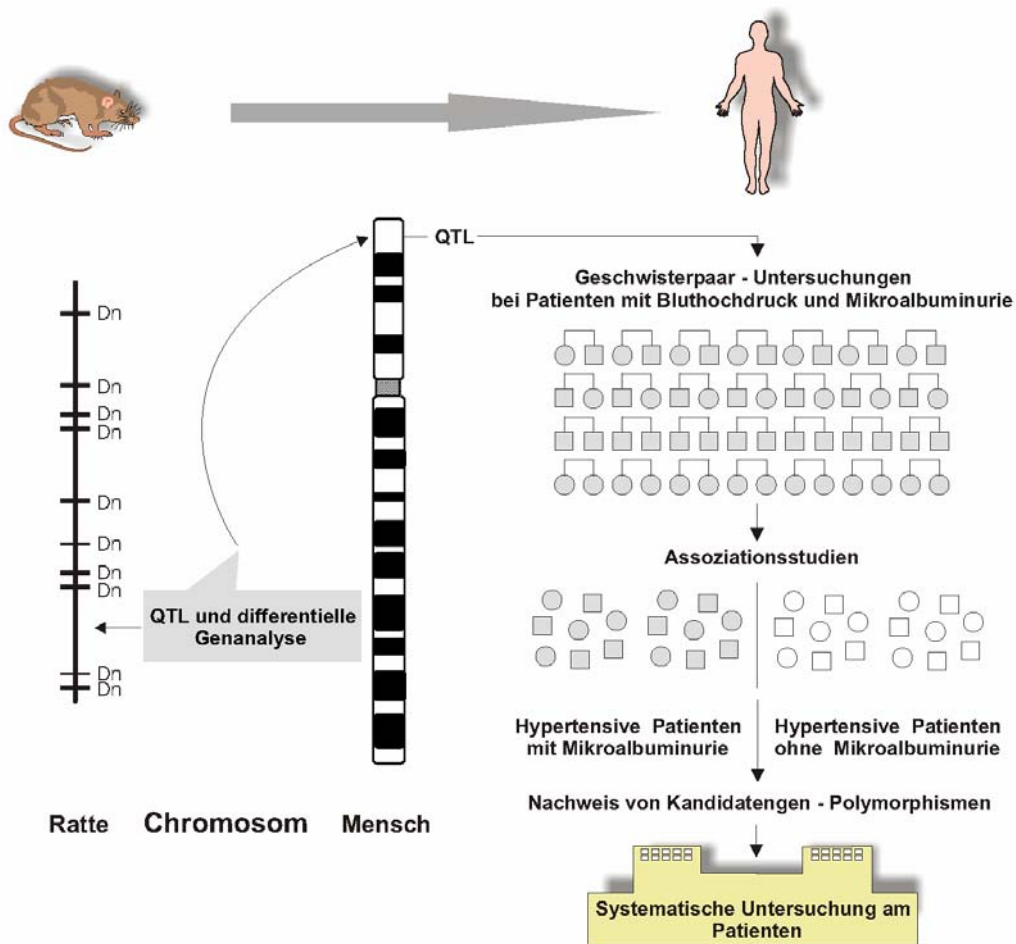


Abb. 2: Suche nach Kandidatengen-Polymorphismen beim Menschen. 1. Nachweis von blutdruckregulierenden QTL in der Ratte, die mit QTL beim Menschen übereinstimmen. 2. Diese können durch anschließende Geschwisterpaar-Untersuchungen und Assoziationsstudien bei Hypertonikern mit oder ohne Mikroalbuminurie weiter untersucht werden. 3. Danach kann man anhand der gefundenen Kandidatengen-Polymorphismen die systematische Untersuchung am Patienten in der Klinik vornehmen.

Dieser Untersuchungsansatz konnte in der Praxis bereits erfolgreich angewendet werden. Durch Kosegregationsanalysen konnte bei der Milan-Hypertensiven (MHS)-und Milan-Normotensiven (MNS)-Ratte das α -Adduzin-Gen als ein Kandidatengen für die Hypertonie identifiziert werden (Bianchi et al., 1994). Mutationen im Cytoskelettprotein Adduzin führen

bei Milan-Hypertensiven Ratten zu einer Aktivierung der Na^+/K^+ -ATPase in der Niere und sind mit bis zu 50 % für die Hypertonie bei diesem Rattenstamm verantwortlich (Manunta et al., 1998). Anschließend konnte durch systematische klinische Untersuchungen eine Verbindung zwischen dem α -Adduzin-Gen beim Menschen (G460W-Variante) und der primären Hypertonie nachgewiesen werden (Casari et al., 1995). Kopplungs- und Assoziationsstudien zeigten, dass eine Mutation in der α -Untereinheit, bei der Glycin gegen Tryptophan ausgetauscht ist, bei Hypertonikern häufiger vorkommt als bei Normalpersonen. Darüber hinaus wurde bei hypertensiven Patienten, die eine solche Tryptophan-Variante aufwiesen, verstärkt eine kochsalzabhängige Blutdrucksteigerung gefunden als bei Trägern der Glycinvariante (Cusi et al., 1997). Dieser α -Adduzin-Genotyp beeinflusst auch die Blutdrucksenkung nach Behandlung mit einem Thiaziddiuretikum (Cusi et al., 1997) und beschreibt so erstmalig die Bedeutung der medikamentösen Therapie der Hypertonie in Abhängigkeit vom Genotyp des Patienten.

1.3 Ratten - Inzuchtstämme mit salzsensitiver und salzresistenter spontaner Hypertonie

Die spontan-hypertensive Ratte (SHR) zählt zu den am häufigsten untersuchten Tiermodellen in der experimentellen Forschung bei Hochdruck- und Nierenerkrankungen. Dieser Rattenstamm entstand durch die selektive Züchtung aus normotensiven Wistar-Ratten (Hübner und Kreutz 1998). Derzeit existieren weltweit mehrere Kolonien dieser SHR-Ratten. Die adulten Tiere haben Blutdruckwerte von 180-200 mmHg systolisch, ohne dass ausgeprägte Endorganschäden entstehen. Es konnte gezeigt werden, dass bestimmte SHR-Ratten einen salzresistenten Hypertonus aufweisen (Rothermund et al., 2001). Die Dahl-salzsensitive Ratte (DS) gilt in der experimentellen Hypertonieforschung als das klassische Modell der salzsensitiven Hypertonie (Rapp 2000). Dieser Stamm wurde durch selektive Züchtung aus Sprague- Dawley Ratten entwickelt (Rapp 2000). Durch eine weitere gezielte Inzuchtung sind aus diesen Stämmen genetisch homogene Stämme hervorgegangen, die mit SS/Jr (salzsensitiv) bzw. SR/Jr (salzresistent) bezeichnet werden (Rapp 2000). Bei der salzsensitiven Dahl/SS/Jr-Ratte ist bekannt, dass bei dieser Kolonie, im Gegensatz zu den ursprünglichen DS-Ratten, bereits unter Standardfutter bzw. unter einer reduzierten NaCl-Diät mit 0,13 % eine spontane Hypertonie entsteht (Walder et al., 1996). Ein weiteres Tiermodell zur Untersuchung der salzsensitiven spontanen Hypertonie (SS-SH) ist die zum Schlaganfall neigende spontan-hypertensive Ratte (SHRSP), welche hinsichtlich der Blutdruckregulation eine ausgeprägte Salzsensitivität hat. Dieser Stamm wurde ursprünglich

aus spontan-hypertensiven Ratten in Kyoto ab 1970 von Yamori und Okamoto als salzsensitive SHRSP-Ratte herausgezüchtet. Hierbei wurde eine selektive Inzucht von SHR-Nachkommen vorgenommen, die an einem Schlaganfall verstorben sind. Weitere Kolonien dieses Tierstammes wurden von D. Ganten zunächst am Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg sowie anschließend am Campus Benjamin Franklin der Charité-Universitätsmedizin Berlin etabliert. Phänotypisch zeigen diese Tiere nach oraler Kochsalzbelastung ohne Reduktion der Nierenmasse eine ausgeprägte spontane Hypertonie mit deutlichem Anstieg des Blutdrucks bis 280 mmHg sowie hochgradige Endorganschäden insbesondere der Niere. Weiterhin kommt es bei diesen Tieren zu einer Salz- und Wasserretention mit einem paradoxen Reninanstieg unter chronischer Salzbelastung und Progression der Endorganschäden (Yamori 1994).

1.4 Der experimentelle Nachweis krankheitsassoziierter Gene bei der primären Hypertonie

In der Vergangenheit wurden zum Nachweis genetisch regulierter Krankheiten verschiedene Methoden eingesetzt. Hierzu zählen die Kandidatengen-Analyse und die Analyse des gesamten Genoms im Rahmen von Kosegregationsstudien. Für die Durchführung der Untersuchungen werden zwei F₂-Kreuzpaarungspopulationen mit jeweils einem salzsensitiven und einem salzresistenten Parentalrattenstamm gezüchtet, wobei die salzsensitiven Tiere eine deutliche Zunahme der Hypertonie und der hypertensiven Endorganschäden entwickeln. Die Kosegregationsanalyse basiert auf dem Prinzip, dass während der meiotischen Rekombination zwischen homologen väterlichen und mütterlichen Chromosomen genetisches Material ausgetauscht wird. Da die jeweiligen Ratten eines Stammes an allen Genorten homozygot sind, werden bei den ingezüchteten Tieren SHR, SHRSP und Dahl/SS/Jr identische Allele ausgetauscht. Durch die Verkreuzung der ingezüchteten salzresistenten SHR mit den ingezüchteten salzsensitiven Dahl/SS/Jr sowie SHRSP entsteht zuerst eine 1. Filialgeneration (F₁), die an allen Genorten heterozygot ist. Während der Meiose wird bei einem F₁-Tier das genetische Material des salzresistenten und des jeweiligen salzsensitiven Elternteils rekombiniert und nach Verkreuzung der F₁-Tiere untereinander zufällig an die resultierende 2. Filialgeneration (F₂) verteilt. Die Allele eines Genortes bleiben mit dem Phänotyp Salzsensitivität oder Albuminurie gekoppelt, wobei diese Allele einem QTL entsprechen oder in dessen unmittelbarer Nähe liegen. Es sind also nur diejenigen Genorte mit dem Phänotyp in einer Hybridpopulation assoziiert, die für die

Ausbildung des Merkmals relevant sind. Dadurch können chromosomale Abschnitte kartiert werden, die pathogenetisch wichtige Gene enthalten.

1.5 Die Identifizierung genetischer Faktoren bei dem salzresistenten Tiermodell SHR und den salzsensitiven Tiermodellen SHRSP sowie Dahl/SS/Jr, die zu einer arteriellen Hypertonie mit renalen Endorganschäden führen

Genetisch bedingte Funktionsstörungen der renalen Natriumexkretion können primär zur Entwicklung der salzsensitiven primären Hypertonie führen. Darüber hinaus können sekundäre Nierenfunktionsstörungen, die unabhängig von der Ursache der Hypertonieentwicklung sowie unabhängig von primär genetisch bedingten Salzausscheidungsstörungen sind, eine eingeschränkte Natriumexkretion im Verlauf der Erkrankung induzieren, wobei diese sekundären Nierenfunktionsstörungen bei einem Teil der Patienten zu einer Salzsensitivität der Hypertonie führen können. Andererseits gibt es Patienten mit einer primären Hypertonie, welche die renalen Funktionsstörungen kompensieren können. Wahrscheinlich existieren hier Mechanismen, die zu einer Salzresistenz führen. Wichtig ist, dass Patienten mit einer salzresistenten primären Hypertonie ein geringeres Risiko für die Progression von Endorganschäden, wie die pathologischen Veränderungen der Niere mit einer Glomerulosklerose und einer interstitiellen Fibrose, haben. So können auch hier genetische Ursachen die Entwicklung der sekundären Nierenfunktionsveränderungen mit einer Einschränkung der Salzexkretion beeinflussen. Eine Reihe von Vorarbeiten konnte zeigen, dass die Parentalstämme SHR, SHRSP und Dahl/SS/Jr bei jungen adulten Tieren eine spontane Hypertonie entwickeln, ohne dass signifikante Blutdruckunterschiede zwischen den Stämmen nachweisbar sind. Während die arterielle Hypertonie, die Albuminurie und die renalen Endorganschäden bei SHRSP und Dahl/SS/Jr eine signifikante Progression zeigen, bleiben diese Parameter als Ausdruck der Salzresistenz bei SHR-Tieren unverändert (Abb. 3).

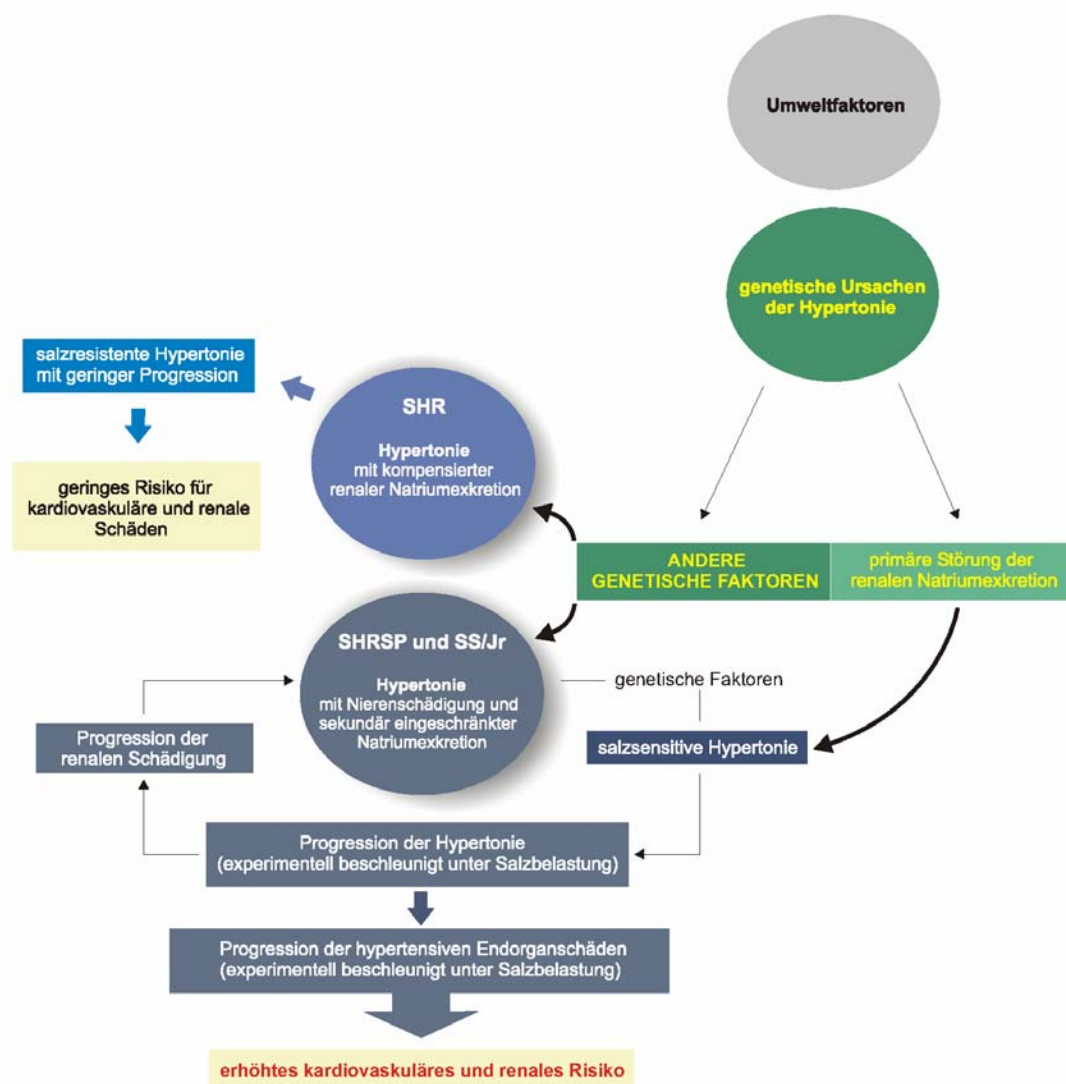


Abb. 3: SHR, SHRSP und Dahl/SS/Jr als geeignete Modelle für die Bestimmung genetischer Faktoren, welche die Salzsensitivität der Hypertonie und die Progression der Endorganschäden beeinflussen.

Man geht davon aus, dass die protektiven Allele des SHR-Stammes einen Blutdruckanstieg und die Progression der renalen Endorganschäden bei den F2-Kreuzpaarungspopulationen verhindern bzw. abschwächen können und in weiteren Untersuchungen eine chromosomale Kartierung dieser Faktoren möglich ist. Nach einem bewährten semiquantitativen System lassen sich die morphologischen Veränderungen innerhalb der Glomeruli sowohl bei den Parentalstämmen wie auch bei den F2-Kreuzpaarungspopulationen durch den Glomerulo-

skleroseindex (GSI) bewerten (Raj et al., 1984). Weiterhin ist bekannt, dass im Übergangsbereich zwischen Nierencortex und Nierenmark die salzsensitiven Tiere im Vergleich zu dem salzresistenten Tierstamm eine ausgeprägte Fibrose entwickeln. Hier befinden sich die mitochondrienreichen proximalen Tubuli (S3 Segment) mit einer hohen metabolischen Aktivität. Die renale Fibrose lässt sich mit der Technik der Sirius-Rot-Färbung darstellen und mit einer Bildanalyseeinheit quantifizieren (De Heer et al., 2000). Bei Vorarbeiten in unserer Arbeitsgruppe konnte durch die etablierte computergestützte Bildanalyseeinheit gezeigt werden, dass der Fibroseanteil bei den Parentalstämmen SHSRP und Dahl/SS/Jr im Vergleich zu dem Parentalstamm SHR nach Salzbelastung um das 2-3 fache erhöht ist. Dadurch kann überprüft werden, inwieweit die Hypertonie und die Proteinurie mit dem Ausmaß der interstitiellen Fibrose korrelieren und ob möglicherweise unabhängige Genloci diesen Phänotyp und damit die Progression der Hypertonie beeinflussen (Johnson et al., 1997).

1.6 Ziel der Arbeit

Die arterielle Hypertonie hat aufgrund ihrer hohen Prävalenz und den mit ihr verbundenen hypertensiven Endorganschäden eine außergewöhnliche medizinische und sozio-ökonomische Bedeutung. Zusätzlich wird die Prävalenz der Hypertonie durch die demographische Entwicklung in unserer Bevölkerung wegen der gestiegenen und auch weiter steigenden Lebenserwartung in der Zukunft stark zunehmen (van Rossum et al., 2000). Derzeit ist unklar, warum ein Teil der Patienten mit arterieller Hypertonie eine Salzsensitivität mit verstärkter Progression der Endorganschäden entwickeln und häufig eine Dissoziation zwischen Blutdruckniveau sowie dem Schweregrad der Endorganschäden in der klinischen Praxis zu beobachten ist. Die hypertensive Nephropathie scheint hiervon in besonderer Weise betroffen zu sein (Fliser et al., 1998). Es ist davon auszugehen, dass genetische Faktoren zusätzlich zum Blutdruckniveau die Manifestation der Schäden in den Endorganen protegieren (Rubattu et al., 1996). Wenn die genetischen Ursachen aufgeklärt werden können, so eröffnet dies neue Möglichkeiten individuelle und an den betroffenen Organen orientierte Therapiestrategien zu entwickeln. In der zweifelsfrei immer wichtiger werdenden Präventivmedizin lassen sich so frühzeitig Herz-Kreislauf- sowie Nierenerkrankungen effektiv therapieren oder sogar verhindern. Die hierfür erforderliche Grundlagenforschung kann mit Hilfe geeigneter Tiermodelle durchgeführt werden (Kreutz et al., 2000).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Charakterisierung von renalen Endorganschäden bei der salzsensitiven spontanen Hypertonie im Rattenmodell. Hierzu wurden die

Tiermodelle mit salzresistenter spontaner und salzsensitiver spontaner Hypertonie untersucht. Im ersten Arbeitsschritt mussten die Phänotypen unter Normaldiät bzw. Salzdiät (4 % NaCl im Futter) bei den Parentalstämmen SHR, SHRSP und Dahl/SS/Jr untersucht werden. Es wurden der systolische Blutdruck (SBD), die renale Albuminausscheidung, die Glomerulosklerose sowie die RIF quantitativ erfasst.

Im zweiten Arbeitsschritt sollte mittels Kosegregationsstudie und einer genomweiten Kopplungsanalyse untersucht werden, ob genetische Faktoren zu der Manifestation der Nierenschädigung bei der salzsensitiven spontanen Hypertonie beitragen. Weiterhin bestand die Aufgabe, eine Kosegregationsanalyse zwischen Blutdruck, Albuminurie und den quantitativen renalen Schädigungsparametern Glomerulosklerose und RIF in den F2-Kreuzpaarungspopulationen SHR x SHRSP und SHR x Dahl/SS/Jr durchzuführen. Für die Untersuchung der Glomerulosklerose und der interstitiellen Fibrose war es erforderlich, eine Hard- und Softwareeinheit mit einer 3CCD Color Video Kamera, einem Computer sowie einem Bildanalyseprogramm zu etablieren. Die computerbasierte Auswertung der fibrotischen Veränderungen innerhalb der Niere stand hierbei im Vordergrund.

Auf der Grundlage der Ergebnisse sollen funktionelle Untersuchungen bei der salzsensitiven spontanen Hypertonie im Rattenmodell ermöglicht werden, um weiterführende klinische Studien durchführen zu können. Darüber hinaus sollen zusätzlich phänotypische Parameter in der Niere, im besonderen die morphologischen Gefäßveränderungen sowie im Herzen die interstitielle Fibrose bei diesem Tiermodell charakterisiert werden. In diesem Zusammenhang ist es sinnvoll, zukünftig weitere computerbasierte Morphometriesysteme zu testen.