

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1 Einleitung	5
1.1 Die epidemiologische Bedeutung der Hypertonie	5
1.2 Salzsensitivität	7
1.3 Definition und Epidemiologie der linksventrikulären Hypertrophie	8
1.4 Einfluss der linksventrikulären Hypertrophie auf die Prognose	9
1.5 Zusammenhang zwischen salzsensitiver Hypertonie und links- ventrikulärer Hypertrophie.....	9
1.6 Pathophysiologie der linksventrikulären Hypertrophie	10
1.7 Erbliche und exogene Faktoren nehmen Einfluss auf linksventrikuläre Hypertrophie	12
1.8 Prognoseveränderung durch Verringerung der linksventrikulären Hypertrophie.	14
1.9 Pathophysiologie der Gefäßhypertrophie.....	14
1.10 Linksventrikuläre und aortale Hypertrophie als quantitatives Merkmal.....	15
1.11 Kosegregations- und Kopplungsanalyse sowie Intervallkartierung	16
1.12 LOD-Werte und Varianzanalyse.....	18
1.13 Störvariablen bei Genomuntersuchungen.....	18
1.14 Tiermodelle	19
1.15 Die Parentaltierstämme F344 und SHRSP	20
1.16 Ziel der Arbeit.....	20
2 Material und Methoden	22
2.1 Material	22
2.1.1 Chemikalien und Radionukleotide	22
2.1.2 Enzyme	22
2.1.3 Puffer.....	23
2.1.4 Sonstige Materialien und Futtermittel	23
2.1.5 Geräte	24

2.2 Methoden	25
2.2.1 Tierexperimentelle Untersuchungen	25
2.2.1.1 Parentaltierstämme	25
2.2.1.2 Aktenzeichen und behördliche Genehmigung der Tierversuche	25
2.2.1.3 Haltung.....	25
2.2.1.4 Kreuzungsschema	25
2.2.1.5 Diät	26
2.2.1.6 Phänotypisierung	27
2.2.1.6.1 Systolische Blutdruckmessung	27
2.2.1.6.2 Organentnahme.....	27
2.2.2 Genomuntersuchung und QTL-Kartierung	29
2.2.2.1 Prinzip der Genomuntersuchung	29
2.2.2.2 Mikrosatellitenmarker	31
2.2.2.3 Genotypisierung.....	31
2.2.2.3.1 Isolierung genomischer DNA	31
2.2.2.3.2 Herstellung von DNA-Vorratsplatten.....	32
2.2.2.3.3 Die Polymerasekettenreaktion.....	32
2.2.2.3.4 Markierung von Primern mit radioaktivem Phosphat	34
2.2.2.3.5 Technisches Vorgehen bei der PCR	34
2.2.2.3.6 Polyacrylamidgel (PAA)-Elektrophorese.....	35
2.2.2.4 Statistische Analyse und Kopplungsanalyse.....	36
2.2.2.5 1-LOD- und 2-LOD-Intervall.....	37
2.2.2.6 Kandidatengensuche und Homologievergleich.....	37
3 Ergebnisse	38
3.1 Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen	38
3.1.1 Darstellung der phänotypischen Merkmale der Parentaltierstämme	
SHRSP und F344.....	38
3.1.1.1 Blutdruck.....	38
3.1.1.2 Endorganschäden	39
3.1.2 Darstellung der phänotypischen Merkmale der F2-Population	
SHRSPxF344.....	42
3.1.2.1 Blutdruckverteilung in der F2-Population	42
3.1.2.2 Endorganschäden.....	43

3.1.2.2.1 Absolutes und relatives Herz- und Linksherzgewicht	43
3.1.2.2.2 Absolutes und relatives Aortengewicht.....	44
3.1.2.3 Korrelationsanalysen	44
3.2 Ergebnisse der Genomuntersuchung	50
3.2.1 Analyse der Mikrosatellitenmarker für die Genomuntersuchung	50
3.2.2 Kopplungsuntersuchung und QTL-Kartierung	50
3.2.2.1 Selektive Genotypisierung	52
3.2.2.2 Genotypisierung der gesamten SHRSPxF344 F2-Population.....	56
3.2.2.2.1 QTL für die absoluten Herzgewichte	56
3.2.2.2.2 QTL für die relativen Herzgewichte	56
3.2.3 Varianzanalyse der Herzgewichte.....	60
3.2.3.1 Absolute Herzgewichte	60
3.2.3.2 Relative Herzgewichte	60
3.2.4 QTL für aortale Hypertrophie und Varianzanalyse.....	62
3.2.5 LOD-Werte für Blutdruck und Körpergewicht auf RNO1 und 3.....	63
3.2.6 Kandidatengene	66
4 Diskussion	68
4.1 Phänotypische Analyse der Parentaltiere F344 und SHRSP	68
4.2 Analyse der F2-Population.....	70
4.3 Einflussgrößen auf die untersuchten Phänotypen.....	71
4.4 Selektive Genotypisierung und Populationsgröße	73
4.5 Diskussion der Signifikanzkriterien.....	75
4.6 Hochsignifikante QTL für die Herzgewichte	76
4.7 Einfluss des Markerabstandes auf die Genauigkeit der Lokalisation	
der QTL-Position.....	77
4.8 Einfluss von Blutdruck und Körpergewicht auf die identifizierten QTL	78
4.9 QTL für aortale Hypertrophie auf RNO3.....	79
4.10 Vererbungsmuster der identifizierten QTL	80
4.11 Kandidatengene	81
4.12 Stand des Forschungsprojektes und Zukunftsperspektive	83
5 Zusammenfassung	86

6 Abkürzungsverzeichnis	88
7 Literaturverzeichnis	90
8 Anhang	102
8.1 Abstracts/Veröffentlichungen	103
8.2 Preise	103
8.3 Danksagung	104
8.4 Lebenslauf	105
8.5 Erklärung	106