

# Angeborene Formen des Diabetes insipidus renalis

Alexander Oksche, Erhard Klausch und Walter Rosenthal

Forschungsinstitut  
für Molekulare Pharmakologie,  
Berlin

## Zusammenfassung

Der angeborene Diabetes insipidus renalis zeichnet sich durch einen bereits kurz nach der Geburt auftretenden Konzentrationsdefekt der Nieren aus. Hierbei liegt eine Resistenz der Nieren gegenüber dem antidiuretischen Hormon 8-Arginin-Vasopressin (AVP) vor. Die typische klinische Trias besteht aus Polyurie, Polydipsie und Asthenurie. Die Urinmengen übersteigen 50 ml/kg Körpergewicht in 24 Stunden, das spezifische Gewicht des Urins liegt unter 1010 g/l und die Osmolalität unter 300 mosm/kg. Bei Säuglingen treten Symptome wie rezidivierendes Fieber unbekannter Herkunft, Erbrechen und Entwicklungsverzögerungen in den Vordergrund. Als Krankheitsgene wurden das Vasopressin-V<sub>2</sub>-Rezeptor-Gen sowie das Aquaporin-2 (AQP2)-Gen identifiziert. Die Erbgänge sind X-chromosomal-rezessiv (V<sub>2</sub>-Rezeptor), autosomal-rezessiv oder autosomal-dominant (AQP2). Am häufigsten ist der X-chromosomal-rezessive Erbgang (inaktivierende Mutationen im V<sub>2</sub>-Rezeptor-Gen), der etwa 10 x häufiger ist als der autosomal-rezessive Erbgang (inaktivierende Mutationen im AQP2). Für den autosomal-dominanten Erbgang sind bisher nur drei Fälle beschrieben.

Der Diabetes insipidus renalis kann durch den Nachweis einer Hypernaträmie und das Ausbleiben der Harnkonzentrierung unter AVP-Gabe diagnostiziert werden. Die drei Erbgänge sind in ihrer Symptomatik nicht zu unterscheiden. Auch die symptomatische Therapie ist bei allen Erbgängen gleich. Damit ist die molekulargenetische

Diagnostik v.a. für die genetische Beratung von Familien mit Diabetes insipidus renalis von Bedeutung.

## Schlüsselwörter

Polyurie, Vasopressin, Vasopressin-V<sub>2</sub>-Rezeptor, Aquaporin

## Summary

Congenital nephrogenic diabetes insipidus (NDI) is characterized by the resistance of the kidney towards the action of 8-arginine vasopressin (AVP) resulting in the production of large volumes of diluted urine. Typical manifestations are polyuria, polydipsia and failure to concentrate urine. Urinary volume exceeds 50 ml / kg body-weight, specific gravity is less than 1010 g/l and osmolality is lower than 300 mosm/kg. Newborns often present with recurrent fever of unknown origin, vomiting and failure to thrive. Inactivating mutations in the genes coding for the vasopressin V<sub>2</sub> receptor or the water-channel aquaporin-2 (AQP2) are responsible for the disease. The mode of inheritance is either X-linked (V<sub>2</sub> receptor gene), autosomal recessive or autosomal dominant (AQP2 gene). X-linked NDI is about 10 times more frequent than the autosomal recessive form; in case of autosomal dominant NDI only three patients/families have been reported to date. Hypernatremia and the failure to concentrate urine despite the administration of AVP establishes the diagnosis of diabetes insipidus renalis. The three congenital forms of NDI do not differ in their symptoms and the symptomatic therapy is the same for

## Abkürzungen

AVP – 8-Arginin-Vasopressin  
AQP – Aquaporin  
cAMP – zyklisches Adenosinmonophosphat  
PKA – cAMP-regulierte Proteinkinase  
V<sub>2</sub>-Rezeptor – Vasopressin-V<sub>2</sub>-Rezeptor

each form. Molecular diagnosis is of crucial value in genetic counselling for families of patients with nephrogenic diabetes insipidus.

## Keywords

polyuria, vasopressin, vasopressin V<sub>2</sub> receptor, aquaporin

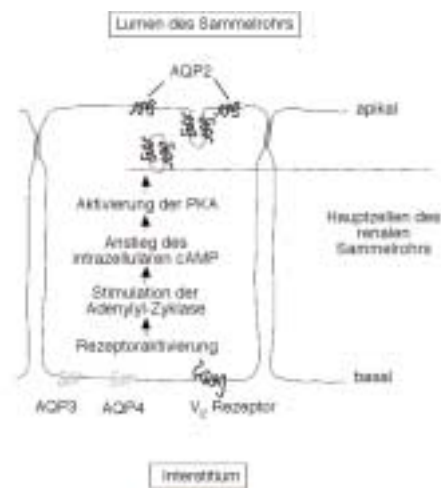
## Einleitung

Hauptwirkort des Hormons sind Epithelzellen der renalen Sammelrohre (Hauptzellen) und des aufsteigenden Teils der Henle-Schleife. 8-Arginin-Vasopressin (AVP) bindet an den Vasopressin-V<sub>2</sub>-Rezeptor (V<sub>2</sub>-Rezeptor; Birnbaumer et al. 1992), der v.a. an der basolateralen Membran der Epithelzellen lokalisiert ist (Nonoguchi et al. 1995, Schüle et al. 1998, Andersen-Beckh et al. 1999). Die Bindung von AVP an den V<sub>2</sub>-Rezeptor führt zur Aktivierung einer intrazellulären Signalkaskade (Abb. 1), die schließlich zum Einbau von selektiven Wasserkanälen – Aquaporin 2 (AQP2) – in die apikale Membran der Hauptzelle führt (Shuttle-Hypothese, Kurzzeitregulation; Wade et al. 1986, Breyer und Ando 1994). Darüber hinaus wird auch die Transkription des AQP2-Gens durch die vom V<sub>2</sub>-Rezeptor-vermittelte Signalkaskade stimuliert (Langzeit-Regulation). In nicht stimulierten Zellen liegt AQP2 hauptsächlich in intrazellulären Vesikeln vor. Durch den Einbau des AQP2 in die apikale Membran nimmt die Wasserpermeabilität drastisch zu. Freies Wasser strömt nun aus dem Lumen des Sammelrohrs in die Hauptzellen; über die selektiven Wasserkanäle Aquaporin-3 und Aquaporin-4 (AQP3, AQP4), die

**Tab 1**  
Struktur der Gene, die für den V<sub>2</sub>-Rezeptor und das AQP2 kodieren

Gen	Größe (kb)	Anzahl und Größe (bp) der Exone	Anzahl und Größe (bp) der Introne	Chromosom	Region
V <sub>2</sub> R	~ 2,1	3 (98, 840, 664)	2 (361, 106)	X	Xq28
AQP-2	~ 5,3	4 (454, 165, 81, 761)	3 (~2900, ~250, ~700)	12	12q13

modifiziert nach Oksche und Rosenthal, 1998



**Abb 1** Mechanismus der AVP-Wirkung in der Hauptzelle des renalen Sammelrohrs  
Einzelheiten siehe Einleitung

konstitutiv in der basolateralen Membran der Hauptzellen vorliegen, gelangt das Wasser in das Interstitium (Inase et al. 1995, Jung et al. 1994, Terris et al. 1995). Die Folge ist eine Konzentrierung des Harns und damit eine Verminderung des Urinvolumens.

### Klinik des angeborenen Diabetes insipidus renalis

Patienten mit angeborenem Diabetes insipidus renalis können bereits 1 bis 2 Wochen nach der Geburt ausgeprägte klinische Symptome zeigen. Das Manifestationsalter variiert in den meisten Fällen zwischen wenigen Wochen und 6 bis 12 Monaten nach Geburt. Die Symptomatik besteht häufig in wiederkehrendem Fieber unbekannter Ursache, Erbrechen, Trinkschwäche und Störungen der körperlichen und geistigen Entwicklung. Hingegen ist die typische Trias des Diabetes insipidus renalis bestehend aus Polyurie, Polydipsie und Asthenurie bei Säuglingen nur selten zu beobachten. Laborchemisch lässt sich in den meisten Fällen eine Hypernatriämie ( $Na_{is} > 150$  mmol/l) und eine erhöhte Plasmaosmolalität nachweisen. Die Osmolalität des Urins liegt unter der des Plasmas ( $U_{osm} < 300$  mosm/kg), das spezifische Gewicht ist  $< 1010$  g/l (Asthenurie). Die Urinmengen übersteigen bei älteren Kindern und Erwachsenen 50 ml/kg Körpergewicht in 24 Stunden, bei Säuglingen können sie 75 bis 100 ml/kg Körpergewicht betragen. Das klinische Bild ist bei allen drei Erbgängen des Diabetes insipidus renalis gleichartig.

### Prognose

Bei einer rechtzeitigen Diagnose und Therapie (v.a. ausreichende Flüssigkeitszufuhr) können ernste Komplikationen wie körperliche und geistige Entwicklungsstörungen vermieden werden. Mentale Retardierung, wie sie früher häufiger beim angeborenen Diabetes insipidus beobachtet wur-

den, sind nach heutiger Kenntnis ausschließlich durch wiederholte Phasen schweren Volumenmangels und schwerer Hypernatriämie bedingt und nicht unmittelbare Folge des genetischen Defekts. Neben der Kontrolle des Wasserhaushalts ist eine pharmakologische Reduktion der Urinmengen von besonderer Bedeutung; anhaltend hohe Urinvolumina führen zur Balkenblase und Hydronephrose und können schließlich in einer terminalen Niereninsuffizienz münden.

### Therapie

Für den angeborenen Diabetes insipidus renalis ist die Therapie mit dem Thiazid-Diuretikum Hydrochlorothiazid und einer salzarmen Kost etabliert. Die Reduktion des Urinvolumens mit Hydrochlorothiazid (paradoxe Wirkung) kommt vermutlich durch eine Verarmung des Körpers an Natrium zustande. Dadurch wird die Resorption von Natrium und damit auch die von Wasser im proximalen Nephron gesteigert, so dass im Sammelrohr eine geringere Flüssigkeitsmenge anfällt. Problematisch an den Thiaziden ist jedoch, dass sie zu einer Kaliumverarmung führen. Deshalb ist eine Kombination mit dem Kalium-sparenden Diuretikum Amilorid günstig (Alon und Chan 1985).

Auch die Gabe von Indomethacin, einem Inhibitor der Prostaglandin-synthetisierenden Enzyme (Cyclooxygenasen), weist an Patienten mit angeborenem Diabetes insipidus renalis eine gute Wirksamkeit auf. Da Prostaglandine lokale Mediatoren der Nierendurchblutung sind, führt die Hemmung ihrer Bildung zu einer Verminderung der glomerulären Filtrationsrate und damit zu einer Verminderung der Primärharnmenge. Eine Kombinationstherapie von Indomethacin und Thiazid-Diuretika ist möglich. Hierbei führt die Kombination beider Substan-

zen zu einer größeren Volumenminderung des Harns als die jeweiligen Einzelsubstanzen (Rascher et al. 1987). Jedoch ist die Therapie mit Indomethacin mit zahlreichen ernsthaften, unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden (u.a. gastrointestinale Schleimhautschädigung bis zu Ulzerationen, starke Verminderung der glomerulären Filtrationsrate, Kopfschmerzen).

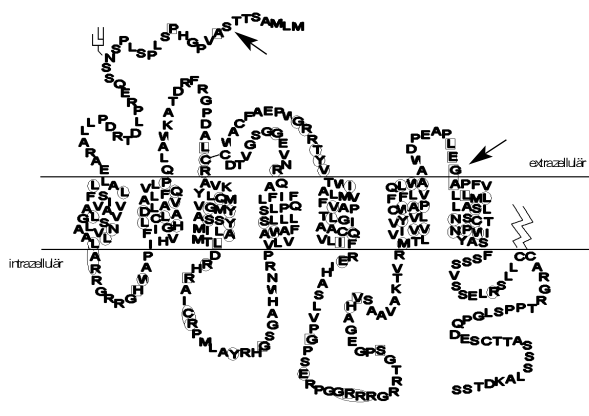
### Die drei verschiedenen Erbgänge beim angeborenen Diabetes insipidus renalis

Beim angeborenen Diabetes insipidus renalis werden ein X-chromosomal-rezessiver (Mutationen im V<sub>2</sub>-Rezeptor-Gen; Rosenthal et al. 1992), ein autosomal-rezessiver und ein autosomal-dominanter (Mutationen im AQP2-Gen; Deen et al. 1994, Mulders et al. 1998) Erbgang unterschieden. Die Struktur des V<sub>2</sub>-Rezeptor- und des AQP2-Gens ist in Tab.1 dargestellt.

Die Häufigkeit des X-chromosomalen Diabetes insipidus renalis in der Region Quebec (Canada) beträgt etwa 4 auf 1.000.000 männliche Personen; die Frequenz für das Krankheitsgen liegt bei  $7.4 \times 10^{-6}$  (Bichet et al. 1993). Angaben zur Prävalenz und zur Genfrequenz des autosomal-rezessiven Diabetes insipidus renalis gibt es nicht; jedoch zeigen die bisherigen Untersuchungen, dass inaktivierende Mutationen im V<sub>2</sub>-Rezeptor-Gen etwa zehnfach häufiger sind als solche im AQP2-Gen. Für den autosomal-dominanten Diabetes insipidus renalis sind bislang überhaupt nur drei Fälle bekannt (Mulders et al. 1998, Bichet et al. 1997).

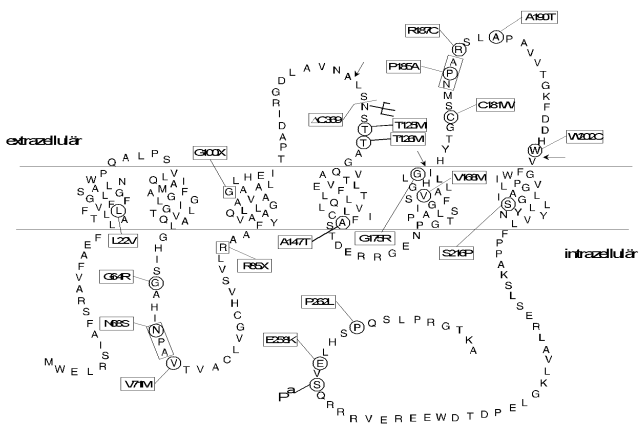
### Molekulargenetische Diagnostik

Neben dem Nachweis eines Diabetes insipidus renalis (durch den AVP-Test) sollte eine molekulargenetische Diagnostik zur Aufklärung des Erbgangs erfolgen, wie er u.a. von unserem Labor angeboten wird. Die Vielzahl von



**Abb 2 Modell des V<sub>2</sub>-Rezeptors**  
 Die Darstellung der Aminosäuren erfolgt im Einbuchstaben-Code. Ferner sind folgende posttranslationale Modifikationen dargestellt: Glykosylierung an Asparagin 12, Disulfidbrücke zwischen den Cystein-Resten 112 und 192 und Palmitoylierung an den Cystein-Resten 341 und 342. Alle Symbole (Kreise: Missense- und Nonsense-Mutationen, Quadrate: Deletions- und Insertions-Mutationen, Ovale: in frame Deletions-Mutationen) beschreiben krankheitsauslösende Mutationen im V<sub>2</sub>-Rezeptor. Die Pfeile markieren die Positionen der Exon-Übergänge.

Modifiziert nach Oksche und Rosenthal, Molekulare Grundlagen des Diabetes insipidus centralis und renalis (eingereicht).



**Abb 3 Modell des Aquaporin-2 (AQP2)**  
 Die Darstellung der Aminosäuren erfolgt im Einbuchstaben-Code. Asparagin 123 ist glykosyliert. Die hoch-konservierten NPA-Motive der ersten intrazellulären Schleife und der dritten extrazellulären Schleife sind durch Rechtecke markiert. Die Phosphorylierungsstelle durch die Proteinkinase A ist hervorgehoben (Pa). Krankheitsauslösende Mutationen sind durch Kreise markiert und in den Rechtecken näher beschrieben. Im Falle einer Basen-Deletion (3C369) auf die Veränderung auf der Ebene der cDNA angegeben. Die Pfeile markieren die Positionen der Exon-Übergänge.

Modifiziert nach Oksche und Rosenthal, Molekulare Grundlagen des Diabetes insipidus centralis und renalis (eingereicht).

Mutationen im V<sub>2</sub>-Rezeptor-Gen (etwa 150 publiziert) und im AQP2-Gen (etwa 20 publiziert) erfordern eine vollständige Sequenzierung des jeweiligen Gens. Hierbei ist ein sequentielles Vorgehen sinnvoll. Gibt es aus der Familienanalyse keinen sicheren Anhalt für einen der drei Erbgänge und handelt es sich um einen männlichen Patienten, sollte zunächst das V<sub>2</sub>-Rezeptor-Gen, und erst bei ausbleibendem Mutationsnachweis, das AQP2-Gen sequenziert werden. Bei weiblichen Patienten mit leerer Familienanamnese ist zunächst die Analyse des AQP2-Gen sinnvoll; bei fehlendem Mutationsnachweis sollte dann die Sequenzierung des V<sub>2</sub>-Rezeptor-Gens erfolgen, da auch in Familien mit X-chromosomal-rezessivem Diabetes insipidus renalis vereinzelt Trägerinnen des Krankheitsgens ausgeprägte Symptome aufweisen können. In diesen Fällen vermutet man eine verstärkte Inaktivierung des X-Chromosoms mit dem wildtypischen V<sub>2</sub>-Rezeptor-Allel („skewed X-inactivation“).

**Pränataldiagnostik**

Eine Pränataldiagnostik mit Hilfe isolierter DNA aus fetalen Lymphozyten oder aus Zellen, die über Amniozentese gewonnen wurden, ist prinzipiell möglich, wird aber von uns nicht angeboten. Derzeit wird diese Diagnostik nur von einem Labor (Dr. D.G. Bichet, Montreal, Quebec, Canada) nach vorheriger Rücksprache durchgeführt. Voraussetzung für die Pränataldiagnostik ist aber das Vorliegen eines angeborenen Diabetes insipidus renalis in der Familie sowie die Kenntnis des

molekularen Defekts (Mutation im V<sub>2</sub>-Rezeptor- oder AQP-2-Gen).

**Proteinstruktur und Funktion des V<sub>2</sub>-Rezeptors**

Das V<sub>2</sub>-Rezeptor-Gen kodiert für ein Protein von 371 Aminosäuren, das zur großen Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehört (Birnbaumer et al. 1992, Abb. 2). Dieser Proteinfamilie sind sieben transmembranäre Domänen, ein extrazellulärer N-Terminus und ein intrazellulärer C-Terminus gemeinsam. Bei vielen Mitgliedern dieser Proteinfamilie sind auch bestimmte posttranslationale Modifikationen wie z.B. eine Glykosylierung im N-Terminus, Disulfidbrücken zwischen der 1. und 2. extrazellulären Schleife und eine Palmitoylierung am C-Terminus konserviert. Die Modifikationen, die im V<sub>2</sub>-Rezeptor vorliegen, sind in Abb. 2 dargestellt.

Die Stimulation des V<sub>2</sub>-Rezeptors durch den natürlichen Liganden AVP führt zur Aktivierung des G-Proteins G<sub>s</sub>, welches zur Stimulation einer membranständigen Adenyl-Zyklase führt (Abb. 1). In der Folge wird aus ATP der Botenstoff zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) gebildet. Durch den Anstieg von cAMP kommt es zur Aktivierung der cAMP-abhängigen Proteinkinase (PKA). Nach der Phosphorylierung von AQP2 durch die PKA wird der Wasserkanal AQP2 aus intrazellulären Vesikeln in die apikale Membran der Hauptzellen transloziert (s.u.). Dieser Prozess ist bisher auf molekularer Ebene kaum verstanden.

**Struktur und Funktion des AQP2**

Das AQP2-Gen kodiert für ein Protein von 271 Aminosäuren (Abb. 3), das sechs transmembranäre Domänen und einen intrazellulären N- und C-Terminus aufweist. Neben diesem allgemeinen Aufbau ist auch ein Motiv von drei Aminosäuren (Asparagin, Prolin und Alanin – Einbuchstaben-Code: NPA) konserviert, das in der ersten intrazellulären und der dritten extrazellulären Schleife aller Wasserkanalproteine von Säugetieren, Pflanzen und Bakterien vorkommt. Durch die Zusammenlagerung der beiden NPA-Motive bildet sich die selektive Wasserpore aus. In unstimulierten Zellen liegt AQP2 in Vesikeln vor. Erst unter AVP-Stimulation wird AQP2 in die apikale Membran transloziert (Wade et al. 1986, Breyer und Ando 1994, Nielsen et al. 1993). Dieser Vorgang ist mit der neuronalen Exozytose vergleichbar. Tatsächlich konnten mit Synaptobrevin-2 (Liebenhoff und Rosenthal 1995, Nielsen et al. 1995), Syntaxin-4 (Mandon et al. 1996) und SNAP-23 (Inoue et al. 1998) Proteine in den Hauptzellen der renalen Sammelrohre identifiziert werden, die identisch mit oder homolog zu Proteinen der neuronalen Exozytose sind.

**Genotyp / Phänotypbeziehungen**

In den meisten Fällen des angeborenen Diabetes insipidus renalis liegt eine ausgeprägte Klinik vor. Ohne Therapie werden bis zu 25 Liter Urin am Tag ausgeschieden. Die klinische Symptomatik ist bei den meisten inaktivierenden Mutationen des V<sub>2</sub>-Rezeptor-Gens und des AQP2-Gens nicht zu unterscheiden. Lediglich mit der Funkti-

onsdiagnostik, der intravenösen Gabe des synthetischen,  $V_2$ -Rezeptor-selektiven Agonisten 1-Deamino-8-D-Arginin-Vasopressin (dDAVP; 0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht), können Unterschiede zwischen Patienten mit AQP2- und  $V_2$ -Rezeptor-Defekten herausgearbeitet werden (Bichet et al. 1988). Während bei Gesunden und bei Patienten mit AQP2-Gen-Mutationen eine sog. Koagulationsantwort (Anstiege von Gewebsplasminogen-Aktivator, von Wilibrand-Faktor und Gerinnungsfaktor VIII im Plasma) sowie ein leichter Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks nachzuweisen sind, fehlen diese Reaktionen bei Patienten mit Mutationen des  $V_2$ -Rezeptor-Gens. Diese Beobachtungen weisen auf die Existenz von  $V_2$ -Rezeptoren außerhalb der Niere hin. Der Nachweis solcher extrarenalen  $V_2$ -Rezeptoren steht aber noch aus. Offensichtlich führt aber der funktionelle Defekt dieser Rezeptoren zu keiner Störung der Blutgerinnung und der Regulation des Blutdrucks bei Patienten mit X-chromosomal-rezessivem Diabetes insipidus.

Mittlerweile wurden bei einigen Patienten mit kongenitalen Diabetes insipidus renalis auch milde Verlaufsformen beschrieben. Drei Patienten mit einer milden Verlaufsform wiesen  $V_2$ -Rezeptor-Mutation auf (D85N, G201D, P322S; Sadeghi et al. 1997, Ala et al. 1998), ein Patient AQP2-Mutationen (zwei unterschiedliche Mutationen in beiden AQP2 Allelen, L22V/R187C: „compound heterozygous“; Canfield et al. 1997). Es ist durchaus denkbar, dass mit breiterer Anwendung der molekulargenetischen Analyse, so z.B. bei Patienten mit geringerer Polyurie von 3-5 l/Tag, weitere Varianten von  $V_2$ -Rezeptor- und AQP2-Gen-Mutationen gefunden werden können.

#### Literatur

Ala Y, Morin D, Mouillac B, Sabatier N, Vargas R, Cotte N, Dechaux M, Antignac C, Arthus MF, Lonergan M, Turner MS, Balestre MN, Alonso G, Hibert M, Barberis C, Hendy GN, Bichet DG, Jard S (1998) Functional studies of twelve mutant  $V_2$  vasopressin receptors related to nephrogenic diabetes insipidus: molecular basis of a mild clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol* 9: 1861-1872

Alon U, Chan JC (1985) Hydrochlorothiazide-amiloride in the treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Nephrol* 5: 9-13

Andersen-Beckh B, Dehe M, Schülein R, Rutz C, Liebenhoff U, Wiesner B, Rosenthal W, Oksche A (1999) Polarized expression of the vasopressin  $V_2$  receptor in Madin-Darby canine kidney cells. *Kidney Internat* 56: 517-527

Bichet DG, Razi M, Lonergan M, Arthus MF, Papukna V, Kortas C, Barjon JN (1988) Hemodynamic and coagulation responses to 1-desamino[8-D-arginine] vasopressin in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med* 318: 881-887

Bichet DG, Arthus MF, Lonergan M, Hendy GN, Paradis AJ, Fujiwara TM, Morgan K, Gregory MC, Rosenthal W, Didwania A, et al. (1993) X-linked nephrogenic diabetes insipidus mutations in North America and the Hopewell hypothesis. *J Clin Invest* 92: 1262-1268

Bichet DG Autosomal dominant and autosomal recessive nephrogenic diabetes insipidus: novel mutations in the AQP2 gene Annual meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, USA 1997

Birnbaumer M, Seibold A, Gilbert S, Ishido M, Barberis C, Antaramian A, Brabet P, Rosenthal W (1992) Molecular cloning of the receptor for human antidiuretic hormone. *Nature* 357: 333-335

Breyer MD, Ando Y (1994) Hormonal signaling and regulation of salt and water transport in the collecting duct. *Annu Rev Physiol* 56: 711-739

Canfield MC, Tamarappoo BK, Moses AM, Verkmann AS, Holtzman EJ (1997) Identification and characterization of aquaporin-2 water channel mutations causing nephrogenic diabetes insipidus with partial vasopressin response. *Hum Mol Genet* 6: 1865-71

Deen PM, Verdijk MA, Knoers NV, Wieringa B, Monnens LA, van Os CH, van Oost BA (1994) Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 264: 92-5

Inase N, Fushimi K, Ishibashi K, Uchida S, Ichioka M, Sasaki S, Marumo F (1995) Isolation of human aquaporin 3 gene. *J Biol Chem* 270: 17913-6

Inoue T, Nielsen S, Mandon B, Terris J, Kishore BK, Knepper MA (1998) SNAP-23 in rat kidney: colocalization with aquaporin-2 in collecting duct vesicles. *Am J Physiol* 275: F752-60

Jap BK, Li H (1995) Structure of the osmo-regulated  $\text{H}_2\text{O}$ -channel, AQP-CHIP, in projection at 3.5 Å resolution. *J Mol Biol* 251: 413-20

Jung JS, Bhat RV, Preston GM, Guggino WB, Baraban JM, Agre P (1994) Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: candidate osmoreceptor and regulator of water balance. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 13052-6

Liebenhoff U, Rosenthal W (1995) Identification of Rab3-, Rab5a- and synaptobrevin II-like proteins in a preparation of rat kidney vesicles containing the vasopressin-regulated water channel. *FEBS Lett* 365: 209-13

Mandon B, Chou CL, Nielsen S, Knepper MA (1996) Syntaxin-4 is localized to the apical plasma membrane of rat renal collecting duct cells: possible role in aquaporin-2 trafficking. *J Clin Invest* 98: 906-13

Mulders SM, Bichet DG, Rijss JP, Kamsteeg EJ, Arthus MF, Lonergan M, Fujiwara M, Morgan K, Leijendekker R, van der Sluijs P, van Os CH, Deen PM (1998) An aquaporin-2 water channel mutant which causes autosomal dominant nephrogenic diabetes insipidus is retained in the Golgi complex. *J Clin Invest* 102: 57-66

Nielsen S, Marples D, Birn H, Mohtashami M, Dalby NO, Trimble M, Knepper M (1995) Expression of VAMP-2-like protein in kidney collecting duct intracellular vesicles. Colocalization with Aquaporin-2 water channels. *J Clin Invest* 96: 1834-44

Nonoguchi H, Owada A, Kobayashi N, Takayama M, Terada Y, Koike J, Ujiiie K, Marumo F, Sakai T, Tomita K (1995) Immunohistochemical localization of  $V_2$  vasopressin receptor along the nephron and functional role of luminal  $V_2$  receptor in terminal inner medullary collecting ducts. *J Clin Invest* 96: 1768-78

Oksche A, Rosenthal W (1998) The molecular basis of nephrogenic diabetes insipidus. *J Mol Med* 76: 326-37

Oksche A, Rosenthal W (eingereicht) Molekulare Grundlagen des Diabetes insipidus centralis und renalis. In D. Ganten und K. Ruckpaul (Hrsg) *Molekulare Medizin*, Band 8: Endokrinopathien, Springer Verlag, Heidelberg

Rascher W, Rosendahl W, Henrichs IA, Maier R, Seyberth HW (1987) Congenital nephrogenic diabetes insipidus-vasopressin and prostaglandins in response to treatment with hydrochlorothiazide and indomethacin. *Pediatr Nephrol* 1: 485-90

Rosenthal W, Seibold A, Antaramian A, Lonergan M, Arthus MF, Hendy GN, Birnbaumer M, Bichet DG (1992) Molecular identification of the gene responsible for congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Nature* 359: 233-5

Sadeghi H, Robertson GL, Bichet DG, Innamorati G, Birnbaumer M (1997) Biochemical basis of partial nephrogenic diabetes insipidus phenotypes. *Mol Endocrinol* 11: 1806-13

Schülein R, Lorenz D, Oksche A, Wiesner B, Hermosilla R, Ebert J, Rosenthal W (1998) Polarized cell surface expression of the green fluorescent protein-tagged vasopressin  $V_2$  receptor in Madin Darby canine kidney cells. *FEBS Lett* 441: 170-6

Terris J, Ecelbarger CA, Marples D, Knepper MA, Nielsen S (1995) Distribution of aquaporin-4 water channel expression within rat kidney. *Am J Physiol* 269: F775-85

Wade JB, McCusker C, Coleman RA (1986) Evaluation of granule exocytosis in toad urinary bladder. *Am J Physiol* 251: C380-6

#### Korrespondenzadresse

Dr. Alexander Oksche  
Forschungsinstitut  
für Molekulare Pharmakologie  
Alfred-Kowalke-Str. 4  
10315 Berlin  
Tel.: +49 (30) / 51 551 343  
Fax: +49 (30) / 51 551 291  
oksche@fmp-berlin.de