

## Inhaltsverzeichnis

<b>I</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>15</b>
<b>1.1</b>	<b>Stammzelle</b>	<b>15</b>
1.1.1	Charakterisierung der Stammzelle	15
1.1.2	Die mesenchymale Stromazelle	17
1.1.3	Medizinische Bedeutung der mesenchymalen Stromazelle	21
<b>1.2</b>	<b>Akutes Nierenversagen</b>	<b>23</b>
1.2.1	Definition	23
1.2.2	Pathophysiologie	25
1.2.3	Therapie	27
1.2.4	Prognose	30
1.2.5	Mesenchymale Stromazellen als Therapiemöglichkeit im akuten Nierenversagen	31
<b>1.3</b>	<b>Ziele der Arbeit</b>	<b>32</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methode</b>	<b>35</b>
<b>2.1</b>	<b>Material</b>	<b>35</b>
2.1.1	Gebrauchskemikalien	35
2.1.2	Gebrauchslösungen	36
2.1.2.1	Lösungen für die adipogene Differenzierung	36

2.1.2.2	Lösungen für die chondrogene Differenzierung	37
2.1.2.3	Lösungen für die osteogene Differenzierung	38
2.1.3	Geräte	38
2.1.4	Medikamente	39
2.1.5	Verbrauchsmaterialien	39
2.1.6	Antikörper	41
<b>2.2</b>	<b>Methoden</b>	<b>42</b>
2.2.1	Isolation und Kultivierung porciner mesenchymaler Stromazellen	42
2.2.2	Einfrieren porciner mesenchymaler Stromazellen	43
2.2.3	Charakterisierung porciner mesenchymaler Stromazellen	44
2.2.3.1	Proliferation von porcinen MSC in vitro	44
2.2.3.2	Phenotypisierung über Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung	44
2.2.3.3	Differenzierung porciner mesenchymaler Stromazellen	45
2.2.3.3.1	Adipogene Differenzierung	45
2.2.3.3.2	Chondrogene Differenzierung	46
2.2.3.3.3	Osteogene Differenzierung	48
2.2.4	Gemischte Lymphozytenreaktion (Mixed-Lymphocyte-Reaction/MLR)	48
2.2.5	Operative Methode	51
2.2.5.1	Versuchsaufbau	51
2.2.5.2	Entnahme von Knochenmark	58
2.2.5.3	Anästhesie für die Operation	59
2.2.5.4	Einleitung der Operation	60
2.2.5.5	Narkoseausleitung	61
2.2.5.6	Notfallmedikation	61
2.2.5.7	Anästhesie und perioperative Versorgung der Schweine	62

2.2.5.8	Chirurgisches Vorgehen zur Induktion des akuten Nierenversagens und Transplantation der mesenchymalen autologen Stromazellen	64
2.2.5.9	Legen des zentralen Venenkatheters (ZVK)	68
2.2.5.10	Legen des Blasenkatheters	68
2.2.5.11	Postoperative Versorgung, Blut- und Urinentnahme	69
2.2.6	Postmortale Diagnostik	70
2.2.6.1	Euthanasie, Sektion und Probenentnahme	70
2.2.6.2	Einbettung und Histologie der Proben	71
2.2.6.3	Untersuchung der Fehldifferenzierung von mesenchymalen Stromazellen	72
2.3	Statistik (statistische Berechnungen)	73
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>74</b>
<b>3.1</b>	<b>Charakterisierung von mesenchymalen Stromazellen</b>	<b>74</b>
3.1.1	Wachstumskurven	74
3.1.2	Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung (FACS: fluorescence activated cell sorting)	76
3.1.3	Differenzierung	80
3.1.4	Untersuchung der T-Zell-Suppression durch MSC in vitro	83
<b>3.2</b>	<b>Operative Methode</b>	<b>85</b>
3.2.1	Überlebensrate und Tierverluste	85
3.2.2	Etablierung der Methode	86
3.2.2.1	Bestimmung der optimalen Abklemmzeit zur Induktion des akuten Nierenversagens	86

3.2.2.2	Der Anstieg des Serumkreatininwertes nach Induktion des akuten Nierenversagens beim männlichen und weiblichen Schwein	88
3.2.3	Serumwerte	90
3.2.3.1	Kreatinin	90
3.2.3.2	Harnstoff	92
3.2.3.3	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	94
3.2.3.4	Elektrolyte	97
3.2.3.4.1	Natrium	97
3.2.3.4.2	Kalium	98
3.2.4	Urinwerte	100
3.2.5	Vergleich eingefrorene und frisch transplantierte mesenchymale Stromazellen	101
<b>3.3</b>	<b>Postmortale Ergebnisse</b>	<b>103</b>
3.3.1	Fehldifferenzierung der mesenchymalen Stromazellen	103
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>105</b>
<b>4.1</b>	<b>Schwein als Versuchstier</b>	<b>105</b>
<b>4.2</b>	<b>Methodik der Infarktsetzung</b>	<b>107</b>
<b>4.3</b>	<b>Narkose</b>	<b>109</b>
<b>4.4</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>111</b>
4.4.1	Überlebensrate	111
4.4.2	Charakterisierung der mesenchymalen Stromazellen	111
4.4.3	Serum- und Urinwerte	113

4.4.4	Gemischte Lymphozytenreaktion (MLR)	115
4.4.5	Histologie	116
4.4.6	Fehldifferenzierung	127
<b>4.5</b>	<b>Schlussfolgerung und Ausblick</b>	<b>128</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>130</b>
<b>6</b>	<b>Summary</b>	<b>132</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>134</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>139</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>140</b>
<b>10</b>	<b>Publikationsverzeichnis</b>	<b>159</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung</b>	<b>160</b>
<b>12</b>	<b>Selbstständigkeitserklärung</b>	<b>161</b>