

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	I
1	Einleitung	15
1.1	Stammzelle	15
1.1.1	Charakterisierung der Stammzelle	15
1.1.2	Die mesenchymale Stromazelle	17
1.1.3	Medizinische Bedeutung der mesenchymalen Stromazelle	21
1.2	Akutes Nierenversagen	23
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
1.3	Ziele der Arbeit	32
2	Material und Methode	35
2.1	Material	35
2.1.1	Gebrauchschemikalien	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
2.2	Methoden	42
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
3	Ergebnisse	74
3.1	Charakterisierung von mesenchymalen Stromazellen	74
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
3.2	Operative Methode	85
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
3.3	Postmortale Ergebnisse	103
3.3.1	Fehldifferenzierung der mesenchymalen Stromazellen	103
4	Diskussion	105
4.1	Schwein als Versuchstier	105
4.2	Methodik der Infarktsetzung	107
4.3	Narkose	109
4.4	Diskussion der Ergebnisse	111
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
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick	128
5	Zusammenfassung	130
6	Summary	132
7	Abbildungsverzeichnis	134
8	Tabellenverzeichnis	139
9	Literaturverzeichnis	140
10	Publikationsverzeichnis	159
11	Danksagung	160
12	Selbstständigkeitserklärung	161