

1 Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | <u>Inhaltsverzeichnis</u> | 5 |
| 2 | <u>Abkürzungsverzeichnis</u> | 8 |
| 3 | <u>Einleitung</u> | 11 |
| 4 | <u>Literaturübersicht</u> | 12 |
| 4.1 | Epidemiologie der chronischen Niereninsuffizienz | 12 |
| 4.2 | Mechanismen der chronischen Niereninsuffizienz | 14 |
| 4.3 | Der Transforming Growth Faktor-beta und sein Einfluss auf die CNI | 17 |
| 4.4 | Histopathologisches Erscheinungsbild der CNI | 18 |
| 4.5 | Das Renin-Angiotensin-System | 21 |
| 4.6 | Angiotensin II | 23 |
| 4.7 | Die Angiotensin II-Rezeptoren | 25 |
| 4.8 | Therapieansätze der chronischen Niereninsuffizienz | 27 |
| 4.9 | Das Modell der Anti-Thyl1-induzierten cGS der Ratte | 28 |
| 4.10 | Compound 21 | 29 |
| 4.11 | Fragestellung | 29 |
| 5 | <u>Material und Methoden</u> | 30 |
| 5.1 | Materialien | 30 |
| 5.2 | Tierversuch | 30 |
| 5.2.1 | Tiere | 30 |
| 5.2.2 | Tierhaltung | 30 |
| 5.2.3 | Futter und Trinkwasser | 30 |
| 5.2.4 | Wirkstoff und Wirkstoffzubereitung | 31 |
| 5.2.5 | Die Anti-Thyl1-induzierte cGS der Ratte | 31 |
| 5.3 | Studienprotokoll | 33 |
| 5.4 | Versuchsparameter | 34 |
| 5.4.1 | Blutdruck | 34 |
| 5.4.2 | Urinsammlung | 34 |
| 5.4.3 | Tötung der Tiere | 35 |

| | | |
|------------|--|----|
| 5.4.4 | Blut- und Organentnahme | 35 |
| 5.4.5 | Aufarbeitung der Proben | 36 |
| 5.5 | Krankheitsparameter | 36 |
| 5.5.1 | Messung der Proteinurie | 36 |
| 5.5.2 | Berechnung der glomerulären Filtrationsrate | 37 |
| 5.6 | Histologie | 38 |
| 5.6.1 | Einbettung und Anfertigung der histologischen Schnitte | 38 |
| 5.6.2 | PAS-Färbung | 39 |
| 5.6.3 | Immunhistologische Färbungen | 40 |
| 5.6.4 | TUNEL-Assay | 42 |
| 5.6.5 | Histologische Auswertung | 42 |
| 5.7 | Analyse der mRNA | 43 |
| 5.7.1 | Isolierung und Einstellung der mRNA | 43 |
| 5.7.2 | Reverse Transkription | 45 |
| 5.7.3 | RT-PCR-Analyse | 45 |
| 5.7.4 | Quantifizierung der RT-PCR Analyse | 48 |
| 5.8 | Analyse der Proteine | 49 |
| 5.8.1 | Isolierung und Einstellung der Proteine | 49 |
| 5.8.2 | Western Blot | 50 |
| 5.9 | Statistische Auswertung | 55 |
| 6 | Ergebnisse | 56 |
| 6.1 | Futtermaufnahme und Größenwachstum | 56 |
| 6.2 | Blutdruck | 57 |
| 6.3 | Proteinurie | 58 |
| 6.4 | Parameter der Nierenfunktion | 60 |
| 6.4.1 | Kreatininkonzentration des Serums | 60 |
| 6.4.2 | Harnstoffkonzentration des Serums | 60 |
| 6.4.3 | Glomeruläre Filtrationsrate | 61 |
| 6.5 | Parameter der renalen Hypertrophie | 62 |
| 6.5.1 | Organengewichte | 62 |
| 6.5.2 | Glomeruläre Fläche und glomeruläres Volumen | 63 |
| 6.6 | Parameter der renalen Fibrose | 64 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| 6.6.1 | Matrixscore und immunhistologische Darstellung des Kollagen I | 64 |
| 6.6.2 | Relative TGF- β 1, Fibronectin, Kol I, PAI-1 und TIMP-1 mRNS-Expression | 69 |
| 6.6.3 | Relative TGF- β , Kol I und Fibronectin Protein-Expression | 73 |
| 6.7 | Parameter der renalen Inflammation | 76 |
| 6.7.1 | CD3- und ED1-positive Zellen | 76 |
| 6.7.2 | Relative IL 6, TNF- α und MCP-1 mRNS-Expression | 80 |
| 6.8 | Parameter der renalen Proliferation und Apoptose | 82 |
| 6.8.1 | PCNA- und TUNEL-positive Zellen..... | 82 |
| 6.8.2 | Relative α -SMA mRNS-Expression | 87 |
| 6.8.3 | Relative α -SMA Protein-Expression | 87 |
| 6.9 | AT2-Rezeptor-Expression | 88 |
| 7 | <u>Diskussion</u> | 90 |
| 8 | <u>Zusammenfassung</u> | 108 |
| 9 | <u>Summary</u> | 111 |
| 10 | <u>Abbildungsverzeichnis</u> | 114 |
| 11 | <u>Tabellenverzeichnis</u> | 116 |
| 12 | <u>Literaturverzeichnis</u> | 117 |
| 13 | <u>Danksagung</u> | 132 |
| 14 | <u>Selbstständigkeitserklärung</u> | 133 |