

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-Thy1-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-Thy1-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 mRNS	43
5.7.1	Isolierung und Einstellung der mRNS	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	Futteraufnahme und Größenwachstum	56
6.2	Blutdruck	57
6.3	Proteinurie	58
6.4	Parameter der Nierenfunktion	60
6.4.1	Kreatinininkonzentration 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	Organendgewichte.....	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, Fibronektin, Kol I, PAI-1 und TIMP-1 mRNS-Expression	69
6.6.3	Relative TGF- β , Kol I und Fibronektin 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	Diskussion	90
8	Zusammenfassung	108
9	Summary	111
10	Abbildungsverzeichnis	114
11	Tabellenverzeichnis	116
12	Literaturverzeichnis	117
13	Danksagung	132
14	Selbstständigkeitserklärung	133