

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1. Einleitung.....	1
1.1 Harnwegsinfekte	1
1.1.1 Epidemiologie.....	2
1.1.2 Risikofaktoren.....	3
1.1.3 Erregerspektrum.....	3
1.1.4 Klinische Symptomatik	5
1.1.5 Diagnostik.....	6
1.1.6 Therapie	6
1.2 Geschmackswahrnehmung.....	7
1.2.1 Geschmackstransduktionskaskade	7
1.2.2 Bedeutung der Wahrnehmung von Bitterstoffen.....	9
1.3 Solitäre chemosensorische Epithelzellen.....	10
1.3.1 Entdeckung der „Bürstenzelle“	10
1.3.2 Charakterisierung von solitären chemosensorischen Epithelzellen ..	11
1.3.3 Cholinergischer Charakter von solitären chemosensorischen Epithelzellen	12
1.3.4 Wächterfunktion und Abwehrmechanismen von extraurethralen solitären chemosensorischen Epithelzellen.....	13
1.3.5 Die urethrale cholinerge chemosensorische Zelle	15
1.3.5.1 Histologischer Aufbau der Urethra	15
1.3.5.2 Entdeckung und Charakterisierung der urethralen cholinergen chemosensorischen Zelle	16
1.4 Neurogene Entzündung	20
1.4.1 Entzündungsmerkmale und Pathophysiologie der Entstehung	20
1.5 Ziele der Arbeit.....	26

2. Material und Methoden.....	28
2.1 Materialien und Geräte.....	28
2.1.1 Mäusstämme	28
2.1.2 Chemikalien, Medien und Reagenzien	29
2.1.3 Rezepturen der Lösungen und Puffer.....	33
2.1.4 Geräte	34
2.1.5 Verbrauchsmaterialien.....	36
2.1.6 Software	36
2.2 Methoden.....	37
2.2.1 Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA).....	37
2.2.1.1 Probengewinnung und Versuchsdurchführung	37
2.2.1.2 Auswertung	38
2.2.2 Messung der intrazellulären Calciumkonzentration in sensorischen Neuronen aus Spinalganglien	39
2.2.2.1 Zellisolation	39
2.2.2.2 Durchführung	39
2.2.3 Evans Blue-Plasmaextravasation	40
2.2.3.1 Versuchstiere	40
2.2.3.2 Versuchsdurchführung.....	40
2.2.3.3 Verwendete Stimulantien	43
2.2.3.4 Verwendete Inhibitoren	43
2.2.3.5 Probengewinnung - Histologische Aufarbeitung	44
2.2.3.6 Probengewinnung - Photometrische Aufarbeitung.....	45
2.2.4 Reverse Transkriptase-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR)	45
2.2.4.1 RNA-Isolation.....	45
2.2.4.2 cDNA-Synthese	46
2.2.4.3 Polymerase-Kettenreaktion.....	46

2.2.4.4 DNA-Gelelektrophorese	47
2.2.4.5 Kontrollen	48
2.2.5 Immunhistochemie	48
2.2.5.1 Probenentnahme und Fixierung	48
2.2.5.2 Durchführung	49
2.2.5.3 Kontrollen	51
2.2.5.4 Auswertung und Dokumentation	51
3. Ergebnisse	52
3.1 Untersuchung der UCCC-vermittelten Plasmaextravasation in Urethra und Blase von C57BL/6J- und TRPM5-KO-Mäusen	52
3.1.1 Photometrische Auswertung	52
3.1.2 Histologische Auswertung	53
3.2 Lagebeziehung von UCCC zu peptidergen und cholinozeptiven Nervenfasern	55
3.3 Untersuchung der SP-Freisetzung in Urethrae von C57BL/6J- und TRPM5-KO-Mäusen nach Stimulation mit 25 mM Denatonium	60
3.4 Untersuchung der Änderung der $[Ca^{2+}]$ nach Gabe von Denatonium in eGFP-positiven Neuronen aus Spinalganglien von nAChR α 3-eGFP-Mäusen	61
3.5 Untersuchung der Expression von <i>Trpm5</i> in Spinalganglien von nAChR α 3-eGFP-Mäusen	66
3.5.1 Fehlende Genexpression von <i>Trpm5</i> in Spinalganglien von nAChR α 3-eGFP-Mäusen	66
3.5.2 Untersuchung der Immunreaktivität für TRPM5 in Spinalganglien von nAChR α 3-eGFP-Mäusen	67
3.6 Neuropeptidfreisetzung in Überständen explantierter Urethrae von C57BL/6J- und TRPM5-KO-Mäusen	69
3.6.1 SP-Freisetzung in Überständen explantierter Urethrae von C57BL/6J- und TRPM5-KO-Mäusen	69

3.6.2 CGRP-Freisetzung in Überständen explantierter Urethrae von C57BL/6J- und TRPM5-KO-Mäusen	71
3.7 Signalwege der UCCC-vermittelten Plasmaextravasation in C57BL/6J-Mäusen	73
3.8 Rolle cholinergischer Rezeptoren in der denatonium-induzierten SP-Freisetzung in Überstände explantierter Urethrae von C57BL/6J-Mäusen ...	76
4. Diskussion	77
4.1 Die von Denatonium ausgelöste Entzündungsreaktion ist TRPM5-abhängig und daher durch UCCC vermittelt	77
4.2 Die durch Denatonium induzierte Plasmaextravasation wird primär durch SP vermittelt.....	79
4.3 Nikotinische Acetylcholinrezeptoren sind an der UCCC-vermittelten Entzündungsreaktion beteiligt.....	83
4.4 Hohe Denatoniumkonzentrationen stimulieren TRPM5-unabhängig freie Nervenfasern	84
4.5 Der neurogenen Entzündung im urethralen Epithel liegen konvergierende Signalwege zugrunde	85
4.6 Neurogene Entzündung ist ein weiterer durch UCCC vermittelter Schutzmechanismus.....	86
4.7 „Dirty Substance“ Denatonium	87
4.8 Limitation der Studie und Ausblick.....	90
4.9 Schlussfolgerung	92
5. Literaturverzeichnis	92
6. Zusammenfassung	110
7. Summary	111
8. Publikationsverzeichnis und Auflistung der Kongressbeiträge.....	112
8.1 Originalarbeit.....	112
8.2 Kongressbeiträge	113
9. Eidesstattliche Erklärung	113

10. Danksagung	114
----------------------	-----