

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	V
Zusammenfassung .....	IX
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Aufbau, Funktion und Entwicklung der Niere .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Aufbau und Funktion der Niere und des Nephrons .....	1
1.1.2 Entwicklung der Niere und des Nephrons .....	8
<b>1.2 Schädigungen der Niere und ihre Therapiemöglichkeiten .....</b>	<b>9</b>
1.2.1 Schädigungen des (proximalen) Tubulus – akute und chronisch Nierenschädigung .....	9
1.2.2 Glomeruläre Erkrankungen .....	12
<b>1.3 Regeneration .....</b>	<b>17</b>
1.3.1 Mechanismen der Regeneration verschiedener Organepithelien .....	17
1.3.2 Regeneration renaler Epithelien .....	18
<b>1.4 Zielsetzung der Dissertation .....</b>	<b>22</b>
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>23</b>
<b>2.1 Materialien .....</b>	<b>23</b>
2.1.1 Verwendete Laborgeräte .....	23
2.1.2 Verwendete Software .....	24
2.1.3 Verwendete Verbrauchsmaterialien .....	24
2.1.4 Verwendete Chemikalien .....	25
2.1.5 Primer für Genotypisierungs-Polymerasekettenreaktionen .....	27
<b>2.2 Verwendete Puffer und Lösungen .....</b>	<b>28</b>
2.2.1 Verwendete Puffer .....	28
2.2.2 Verwendete Perfusions-, Postfixierungs- und Färbelösungen .....	29
2.2.3 Verwendete primäre und sekundäre Antikörper .....	30
<b>2.3 Tierversuche .....</b>	<b>32</b>
2.3.1 Haltung der Versuchstiere .....	32
2.3.2 Verwendete Tiermodelle .....	32
2.3.3 Genotypisierung transgener Mäuse .....	34
2.3.4 Doxyzyklin-Gabe .....	38
2.3.5 Anästhesie .....	39
2.3.6 Chirurgische Methoden .....	39
2.3.7 Nachsorge .....	42
2.3.8 Gabe von Bromdesoxyuridin (BrdU) .....	42
2.3.9 Behandlung der MWF-Ratten .....	43

2.3.10	Blutdruckmessung bei Ratten.....	43
2.3.11	Uringewinnung.....	44
2.3.12	Blutabnahme.....	44
2.3.13	Tötung der Tiere.....	44
2.3.14	Isolation von kortikalen Mausnierenzellen.....	45
2.3.15	Asservierung von Gewebe.....	46
2.4	Histologische Untersuchungen.....	47
2.4.1	Anfertigung von Gewebeschnitten.....	47
2.4.2	Färbung von Gewebeschnitten und Zellen.....	47
2.5	Mikroskopie.....	52
2.5.1	Evaluierung der $\beta$ -Galaktosidase Färbung in kortikalen Tubuli.....	52
2.5.2	Evaluierung der $\beta$ -Galaktosidase Färbung in Glomeruli.....	53
2.5.3	Evaluierung eGFP sowie BrdU positiver Zellen in Tubuli.....	53
2.5.4	Evaluierung eGFP sowie BrdU positiver Zellen in Glomeruli.....	53
2.5.5	Evaluierung der glomerulären Hypertrophie und relativen Podozytopenie.....	54
2.5.6	Evaluierung der glomerulären Sklerose in MWF-Ratten.....	54
2.5.7	Evaluierung der Beteiligung von Parietalzellen an der glomerulären Sklerose in MWF-Ratten.....	55
2.6	Durchflusszytometrische Untersuchungen.....	56
3	Ergebnisse.....	57
3.1	Die Regeneration des proximalen Tubulus nach akuter Schädigung.....	57
3.1.1	Ultrastrukturelle Untersuchung einzelner, verteilter Tubuluszellen.....	57
3.1.2	Morphologische Charakterisierung der markierten Tubuluszellen in verschiedenen Schädigungsmodellen.....	60
3.1.3	Untersuchung des proliferativen Verhaltens genetisch markierter Tubuluszellen.....	65
3.1.4	Analyse der Expression verschiedener Marker in markierten Tubuluszellen nach akuter Schädigung.....	75
3.1.5	Untersuchung der Beteiligung markierter Zellen an der Regeneration.....	87
3.2	Das regenerative Potential parietaler Epithelzellen.....	90
3.2.1	Verfolgung genetisch markierter Parietalzellen im adulten Organismus.....	90
3.2.2	Verfolgung genetisch markierter Epithelzellen während der späten renalen Entwicklung.....	97
3.2.3	Analyse der Migration von Vorläuferzellen auf das Kapillargeflecht während der späten renalen Entwicklung in humanen Nieren.....	103
3.3	EGFR Inhibition zur Behandlung der fokal segmentalen Glomerulosklerose <i>in vivo</i> .....	107
3.3.1	Kurzzeit-Behandlung von MWF-Ratten mit hoch dosiertem Erlotinib.....	107
3.3.2	Langzeit-Behandlung von MWF-Ratten.....	110
4	Diskussion.....	123
4.1	Die Regeneration des proximalen Tubulus nach akuter Schädigung.....	123

---

4.1.1	Die PEC-rTA Maus markiert einzelne, verteilte Tubuluszellen spezifisch.....	123
4.1.2	Einzelne, verteilte Tubuluszellen stellen keine Progenitoren dar.....	125
4.1.3	Mechanistische Funktionen der STC Marker und deren mögliche therapeutischen Einflüsse .....	128
4.2	Das regenerative Potential parietaler Epithelzellen .....	133
4.2.1	Parietale Epithelzellen ersetzen keine verlorenen Podozyten im adulten Organismus.....	133
4.2.2	Existenz einer Podozytenreserve auf der Bowmanschen Kapsel während der späten renalen Entwicklung .....	135
4.2.3	Die Plastizität der glomerulären Epithelzellen und ihre Rolle während der Entwicklung und im Krankheitsprozess.....	136
4.3	EGFR Inhibition zur Behandlung der fokal segmentalen Glomerulosklerose <i>in vivo</i> .....	140
4.3.1	Erlotinib Behandlung zeigt lediglich in niedriger Dosierung einen Effekt .....	141
4.3.2	EGFR-Inhibition ohne Einfluss auf Aktivität der Parietalzellen – mögliche Konsequenzen für die Therapie der FSGS .....	143
4.4	Kontroverse Therapiemöglichkeiten – Unterstützung der STC negativ für glomeruläre Erkrankungen und umgekehrt .....	146
5	Literaturverzeichnis.....	149
6	Danksagung.....	165
7	Lebenslauf .....	167
8	Publikationen .....	169
9	Kongressbeiträge.....	171

---