

Eva Christine Mairle  
Dr. med.

## **Quantitative Untersuchung der Nierenveränderungen bei TGF- $\beta$ -transgenen Mäusen**

Geboren am 20.07.1997 in Mannheim  
Reifeprüfung am 10.06.1991  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1992 bis WS 1999  
Physikum am 30.03.1994 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Mannheim  
Staatsexamen am 25.05.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Kerstin Amann

Transgene Mäuse mit erhöhten Plasmaspiegeln von TGF- $\beta$ 1 zeigen deutliche charakteristische Nierenveränderungen und stellen damit ein gutes Modell zur Erforschung der Pathogenese sowie der Therapierbarkeit von glomerulosklerotischen und interstitiellen Nierenveränderungen dar. In der vorliegenden Arbeit wurden diese Veränderungen durch semiquantitative und stereologische Methoden analysiert. Der transgenen Gruppe von Mäusen stand hierbei eine nicht-transgene Kontrollgruppe gegenüber. Die Tiere wurden perfusionsfixiert, ihre Nieren wurden entnommen, gewogen und für die histologische Untersuchung vorbereitet. Es wurden Paraffinschnitte, Semidünn- und Ultradünnschnitte angefertigt. Für die HE und PAS gefärbten Paraffinschnitte wurden folgende Parameter semiquantitativ bzw. morphologisch ermittelt: Glomeruloskleroseindex, tubulointerstitielle und vaskuläre Veränderungen, Mark-/Rindenverhältnis, Volumendichte und numerische Dichte der Glomeruli pro Niere, Gesamtzahl, Gesamtvolumen und mittleres Volumen der Glomeruli.

An den Toluidinblau gefärbten Semidünnschnitten untersuchte man mittels Punktzählverfahren bzw. stereologischer Methoden: Volumen und Längendichte der Kapillaren, Volumendichte und numerische Dichte der unterschiedlichen Glomeruluszellen, die absolute Kapillarlänge pro Glomerulus und Niere, das kapilläre Gesamtvolumen pro Glomerulus, die mittlere Kapillarquerschnittfläche, der Kapillardurchmesser und die Filtrationsfraktion sowie absolute Zellzahl pro Glomerulus, das zelluläre Gesamtvolumen und das mittlere Zellvolumen.

Im Vergleich zur nicht-transgenen Kontrollgruppe wiesen die transgenen Mäuse hierbei folgende signifikante Veränderungen auf: Der Glomerulosklerose-Index war deutlich erhöht und die Tiere wiesen erhebliche tubulointerstitielle und vaskuläre Veränderungen auf. Die Volumendichte und numerische Dichte der Glomeruli waren tendentiell höher als bei den Kontrolltieren. Die Volumen- und Längendichte der Kapillaren und die Anzahl der Kapillaranschnitte pro Fläche war bei den Versuchstieren geringer, ebenso die mittlere Kapillarquerschnittfläche, die absolute Länge der Kapillaren pro Glomerulus und pro Niere sowie die Filtrationsfläche. Dies spricht für eine erhebliche Obliteration der Kapillaren und als Konsequenz für eine deutliche Einschränkung der Filtrationsfunktion.

Bei den glomerulären Zellen zeigte sich eine Abnahme der durchschnittlichen Mesangiumzellvolumens. Die Anzahl der Mesangiumzellen pro Niere war im Vergleich zu den Kontrolltieren erhöht.

Mit dieser Arbeit konnte bestätigt werden, daß TGF- $\beta$ 1-transgene Mäuse eine Glomerulosklerose bzw. interstitielle und vaskuläre Veränderungen entwickeln. Die Ursachen

dafür sind mit großer Wahrscheinlichkeit die durch TGF- $\beta$ 1 induzierten Umbau- und Reparaturprozesse. Möglicherweise kommt eine weitere Kapillarschädigung durch hämodynamische Belastung der Gefäße nach Eintritt der Glomerulosklerose hinzu. Zusammengefaßt kann gesagt werden, daß die Nieren von Mäusen mit erhöhten Plasmaspiegeln von TGF- $\beta$ 1 erhebliche sklerotische Veränderungen zeigen. Dies ist von Interesse, da sich hier mögliche Therapieansätze bei der Prävention und Behandlung von chronischen, entzündlichen und hypertensiven Nierenerkrankungen ergeben könnten.