

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Futter- und Wasseraufnahme, Körpergewicht

#### 5.1.1 Futter- und Wasseraufnahme

Die Futter- und Wasseraufnahme erfolgte in allen Gruppen in gleichmäßiger Weise während der gesamten Versuchsdauer in Abhängigkeit des Wachstums und der damit verbundenen Steigerung des Futter- bzw. Wasserverbrauchs. Zum Zeitpunkt der Versuchsbeendigung betrug die durchschnittliche tägliche Futtermittelaufnahme ca. 25 g und die Trinkwasseraufnahme ca. 40 ml pro Tier.

#### 5.1.2 Körpergewicht

Am Tage der finalen Nierenentnahme erreichten die Tiere folgende Endgewichte:

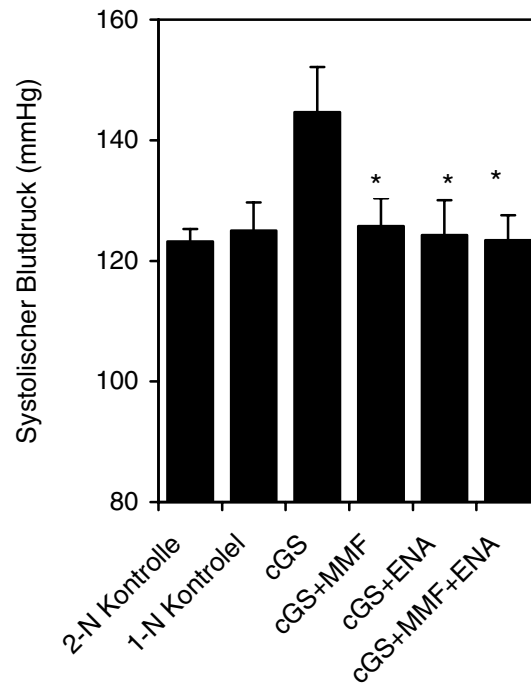
Gruppe	Endkörpergewichte (g)
<i>2-N Kontrolle</i>	588±10
<i>1-N Kontrolle</i>	541±12
<i>cGS</i>	492±18
<i>cGS+MMF</i>	469±08
<i>cGS+Ena</i>	509±12
<i>cGS+MMF+Ena</i>	476±12

**Tab. 3.1.2:** Mittleres Körpergewicht der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril) 16 Wochen nach Induktion der Anti-Thy1-induzierten chronischen Glomerulosklerose in Gramm (g).

Im Vergleich zu den gesunden Kontrollgruppen zeigten die Tiere aller drei nephritischen Gruppen signifikant erniedrigte Endgewichte ( $p < 0.05$  vs. 2-N Kontrolle). Es traten keine signifikanten Gewichtsunterschiede zwischen den einzelnen nephritischen Gruppen auf.

## 5.2 Systolischer Blutdruck

Kurz vor Beendigung des Versuches wurde bei allen Tieren der Blutdruck mittels Schwanzvenenplethysmographie ermittelt. Die Messung erfolgte im wachen Zustand an trainierten Tieren. Die Prozedur war den Tieren vertraut, so dass Beeinflussungen der Tiere durch starke Erregtheit weitgehend ausgeschlossen werden kann.

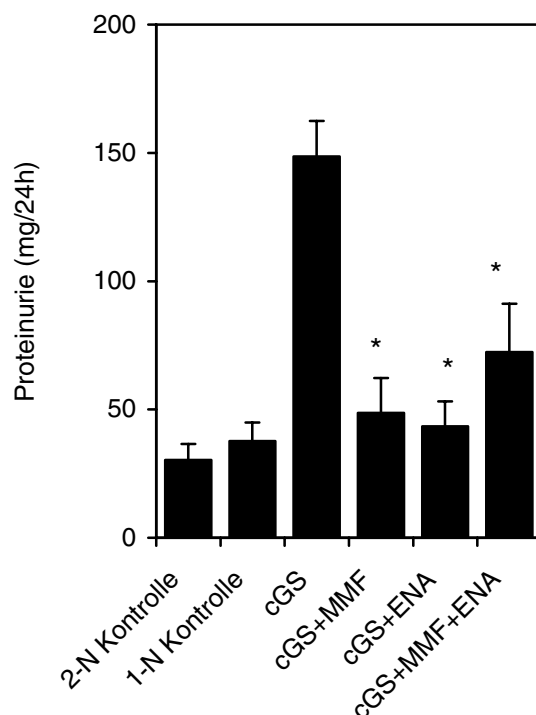


**Abb. 3.2:** Mittlerer systolischer Blutdruck gemessen an der Schwanzvene mittels Plethysmographie in mmHg der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril), ermittelt 16 Wochen nach Induktion der Anti-Thy1-induzierten chronischen Glomerulosklerose ( $p < 0,05$  vs. cGS).

Der systolische Blutdruck der gesunden Kontrolle lag im Mittel bei den 2-N Kontrollen bei  $123 \pm 2$  mmHg und bei den 1-N Kontrollen bei  $125 \pm 5$  mmHg. Im Vergleich dazu zeigten die cGS Kontrollen signifikant erhöhte Werte von  $145 \pm 8$  mmHg. Bezogen auf die unbehandelten cGS Kontrollen wiesen alle therapierten Gruppen signifikant erniedrigte Werte auf. Die Mittelwerte der cGS+MMF-Gruppe lagen bei  $126 \pm 5$  mmHg, die der cGS+ENA-Gruppe bei  $124 \pm 6$  mmHg und die der kombinierten Therapiegruppe bei  $123 \pm 4$  mmHg.

### 5.3 Proteinurie

24 h vor der finalen Nierenentnahme wurden die Tiere zur Urinsammlung in metabolische Käfige verbracht. Die produzierte Urinmenge wurde protokolliert. Es folgte eine Bestimmung des Urinproteins mittels Pyrogallol-Rot-Methode. Aus den Extinktionen und der entsprechenden Urinmenge wurden für die Gruppen im Mittel folgende Werte ermittelt:



**Abb. 3.4:** Proteinuriebestimmung aus 24h-Sammelurin gemessen in mg/ 24 h der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril) ( $p < 0,05$  vs. cGS).

Die Eiweissausscheidung der gesunden Kontrollen lag im Mittel bei der 2-N Kontroll-Gruppe bei  $30 \pm 6$  mg/ 24 h und bei der 1-N Kontroll-Gruppe bei  $38 \pm 7$  mg/ 24 h. Die nicht-therapierte cGS-Gruppe zeigten im Vergleich zu den nichtnephritischen Kontrollen signifikant erhöhte Werte von  $149 \pm 14$  mg/ 24 h. Im Vergleich zu diesen Tieren wiesen die therapierten Tiere signifikant niedrigere Proteinausscheidungen auf. So lagen die Werte der cGS+MMF-Gruppe bei  $49 \pm 14$  mg/ 24 h, die der cGS+ENA-Gruppe bei  $43 \pm 10$  mg/ 24 h und die der cGS+MMF+ENA-Gruppe bei  $72 \pm 19$  mg/ 24 h.

## 5.4 Blutbild

Zur Untersuchung nierenrelevanter Blutparameter wurde ein EDTA- und ein Differentialblutbild von jedem Tier angefertigt. Die in den Tabellen abgebildeten Werte stellen die Gruppenmittelwerte, sowie die dazugehörigen SEM (Standard error of the mean) dar.

### 5.4.1 EDTA-Blutbild

	<b>Leukozyten (/nl)</b>	<b>Erythrozyten (/pl)</b>	<b>Hämoglobin (g/dl)</b>
<i>2-N Kontrolle</i>	5,5±1,1	7,7±0,3	13,3±0,5
<i>2-N Kontrolle</i>	8,5±3,4	8,1±0,2	14,6±0,4
<i>cGS</i>	7,1±1,2	7,0±0,2	13,0±0,4
<i>cGS+MMF</i>	5,0±0,9	6,4±0,5	10,7±0,6
<i>cGS+ENA</i>	9,6±1,1	7,4±0,1	13,9±0,1
<i>cGS+MMF+ENA</i>	6,2±1,0	6,6±0,3	11,0±0,3

**Tab. 3.4.1:** Die mittleren Werte von Leukozyten (/nl), Erythrozyten (/pl) und Hämoglobin (g/dl) der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril) bestimmt aus EDTA-Blut, welches 16 Wochen nach Induktion der Anti-Thy1-induzierten chronischen Glomerulosklerose gewonnen wurde.

Im Vergleich zu den gesunden Kontrolltieren wies die Blut-Hämoglobinkonzentration der untherapierten cGS Gruppe signifikant geringere Werte auf (13,3±0,5 g/dl und 14,6±0,4 g/dl vs. 14,6±0,4 g/dl). Die Behandlung mit ENA konnte den Abfall der Hämoglobinkonzentration verhindern (13,9±0,1 g/dl) während die Gabe von MMF zu einem signifikantem Absinken der Hämoglobinkonzentration führte (cGS+MMF: 10,7±0,6 g/dl; cGS+MMF+ENA: 11,0±0,3 g/dl). Es fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der Leukozyten- und Erythrozytenkonzentration.

## 5.4.2 Differential-Blutbild

	Neutrophile (/nl)	Lymphozyten (/nl)	Monozyten (/nl)	Basophile (/nl)	Eosinophile (/nl)
2-N Kontrolle	0,0±0,0	3,4±1,0	1,0±0,1	0,0±0,0	0,0±0,0
2-N Kontrolle	0,0±0,0	5,8±2,4	1,0±0,7	0,0±0,1	0,0±0,0
cGS	1,0±0,1	5,2±1,0	1,0±0,1	0,0±0,0	0,0±0,0
cGS+MMF	0,0±0,2	3,6±0,9	1,0±0,2	0,0±0,0	0,0±0,0
cGS+ENA	0,0±0,0	8,2±0,9	1,0±0,1	0,0±0,0	0,0±0,0
cGS+MMF+ENA	0,0±0,0	4,8±0,9	1,0±0,2	0,0±0,0	0,0±0,0

**Tab. 3.4.2:** Die mittleren Werte von Neutrophilen (/nl), Lymphozyten (/nl), Monozyten (/nl), Basophilen (/nl) und Eosinophilen (/nl) der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril) bestimmt im Differentialblutbild aus EDTA-Blut, welches 16 Wochen nach Induktion der Anti-Thy1-induzierten chronischen Glomerulosklerose gewonnen wurde.

Bezüglich der in Tab. 3.4.2 gezeigten Parameter fanden sich im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede.

## 5.5 Parameter zur Erfassung der Nierenfunktion

Zur Erfassung der Nierenfunktion wurden die Parameter Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff, sowie die glomeruläre Filtrationsrate mittels eines automatisierten Verfahrens bestimmt. Diese Parameter geben Auskunft über die Filtrations- und Resorptionsfähigkeit der Niere.

	Serum-Kreatinin (mg/dl)	Serum-Harnstoff (mg/dl)	GFR (ml/min/100g KGW)
<i>2-N Kontrolle</i>	0,51±0,05	56±7,1	0,92±0,18
<i>1-N Kontrolle</i>	0,49±0,05	55±2,8	0,98±0,3
<i>cGS</i>	1,15±0,28	157±52,8	0,32±0,06
<i>cGS+MMF</i>	0,51±0,05 <sup>a</sup>	58±9,4 <sup>a</sup>	0,54±0,05 <sup>a</sup>
<i>cGS+ENA</i>	0,49±0,02 <sup>a</sup>	70±4,6 <sup>a</sup>	0,60±0,04 <sup>a</sup>
<i>cGS+MMF+ENA</i>	0,49±0,03 <sup>a</sup>	71±3,5 <sup>a</sup>	0,54±0,08 <sup>a</sup>

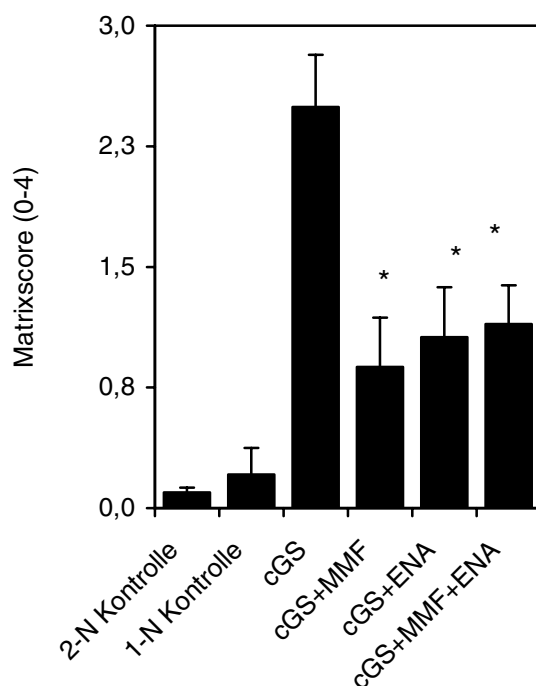
**Tab. 3.5:** Nierenfunktionsparameter Serum-Kreatinin (mg/ dl), Serum-Harnstoff (mg/ dl) und GFR (ml/ min/ 100g KGW) der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril) (a=p<0,05 vs. cGS).

In allen in der Tab. 3.5 aufgeführten Parametern zeigte die nicht-therapierte cGS-Gruppe im Vergleich zu den nichtnephritischen Tieren im Mittel signifikante Erhöhungen. In Relation zu der nicht-therapierten cGS-Gruppe wiesen die Therapiegruppen cGS+MMF, cGS+ENA und cGS+MMF+ENA signifikant niedrigere Werte auf.

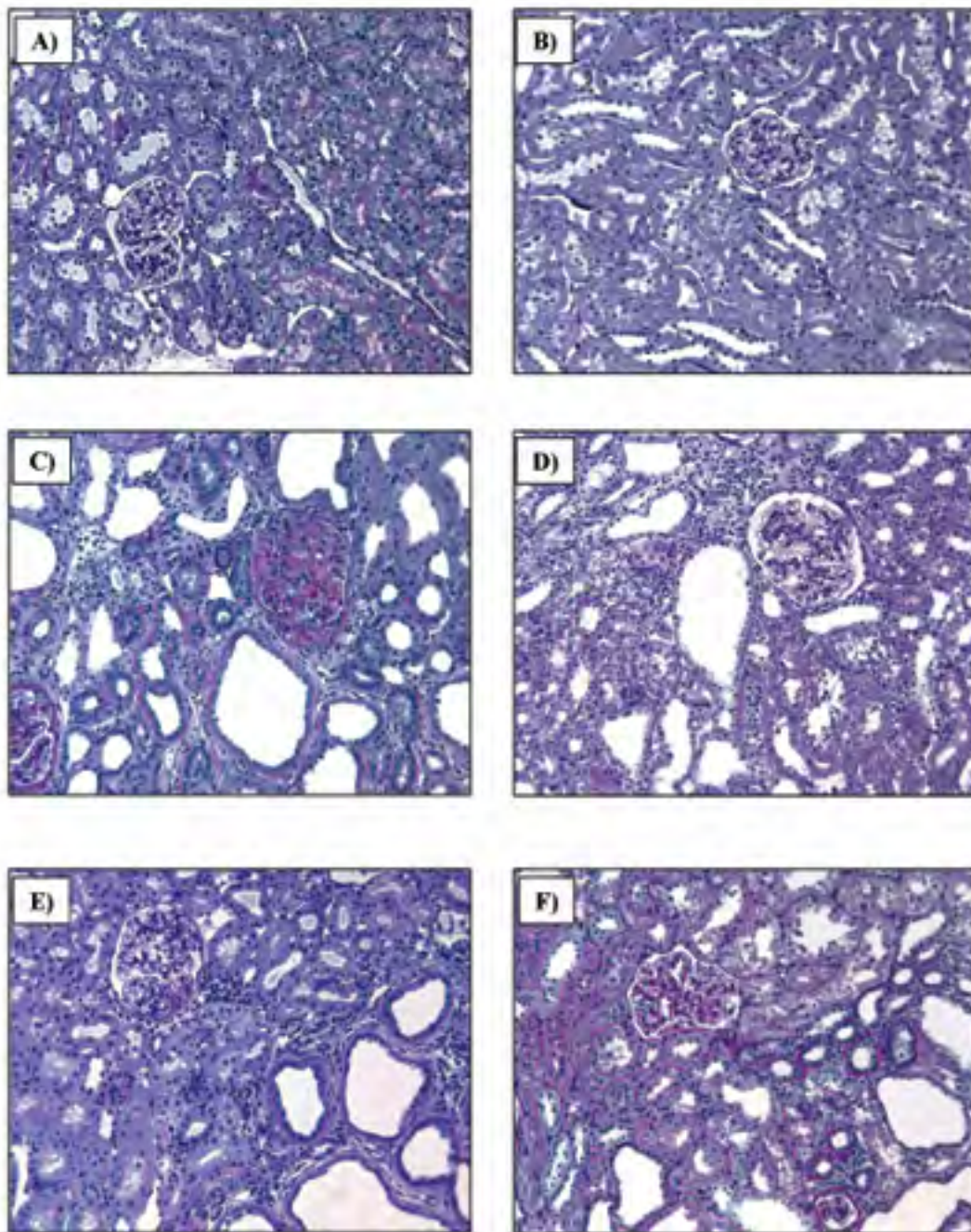
## 5.6 Tubulointerstitielle Fibroseparameter

### 5.6.1 Matrixscore

Zur Bestimmung der tubulointerstitiellen Matrixexpansion erfolgte ein histologisches Grading an formalin-fixierten und PAS gefärbten Gewebeschnitten (Schnittdicke ca. 3  $\mu\text{m}$ ) (s.S 62, Abb. 3.6.1.1). Pro Schnitt wurden 20 kortikale Areale in 200facher Vergrößerung betrachtet und ausgewertet.



**Abb. 3.6.1:** Kortikale Matrixexpansion (Score 0-4) an PAS-gefärbten, formalin-fixierten Gewebeschnitten der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril) ( $p < 0,05$  vs. cGS).



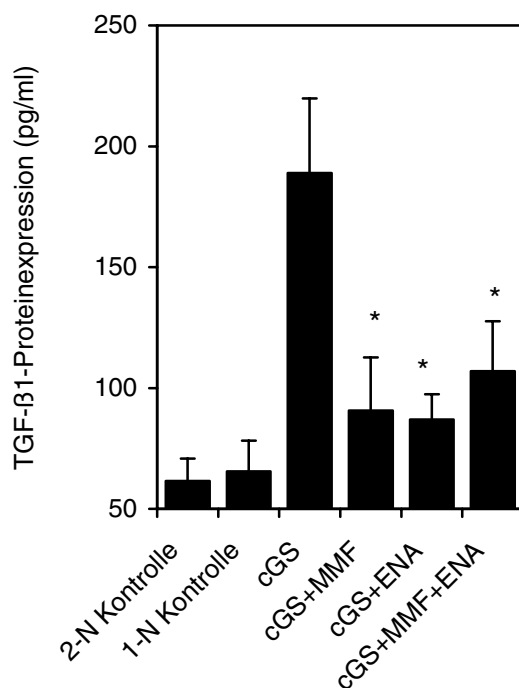
**Abb. 3.6.1.1:** Histologie charakteristischer PAS-gefärbter, paraffinierter Nierenschnitte 15 Wochen nach Induktion der chronisch-progressiven Anti-Thy1-Glomerulosklerose von A) nichtnephritischen Tiere ohne (2-N Kontrolle) und B) mit Uni-Nephrektomie (1-N Kontrolle) und Tieren mit Anti-Thy1-induzierter chronisch progressiver renaler Fibrose C) ohne und D) mit Mycophenolat Mofetil, E) Enalapril oder F) kombinierter Therapie (200fache Vergrößerung).



Die Ablagerung extrazellulärer Matrix in tubulointerstitiellen Bereichen war bei den gesunden Kontrollen erwartungsgemäß sehr geringgradig ausgeprägt. So erhielt die nichtnephritische 2-N Kontroll-Gruppe Scores von  $0,3 \pm 0,03$  und die 1-N Kontroll-Gruppe Scores von  $0,2 \pm 0,17$ . Die cGS-Gruppe wies im Vergleich zu den nichtnephritischen Tieren signifikant erhöhte Scores von  $2,5 \pm 0,32$  auf. Die Scores der cGS+ MMF-Gruppe lag bei  $0,9 \pm 0,31$ , die der cGS+ENA-Gruppe bei  $1,1 \pm 0,31$  und die der cGS+MMF+ENA-Gruppe bei  $1,1 \pm 0,24$ . In Relation zu der nicht-therapierten cGS-Gruppe wiesen alle therapierten cGS-Gruppen im Mittel signifikant niedrigere Werte auf.

### 5.6.2 TGF- $\beta$ 1-Proteinexpression

Die tubulointerstitielle TGF- $\beta$ 1-Proteinexpression wurde mittels ELISA-Technik aus Zellkulturüberständen bestimmt. Dazu wurde tubulointerstitielles Gewebe isoliert und für 48 h kultiviert.

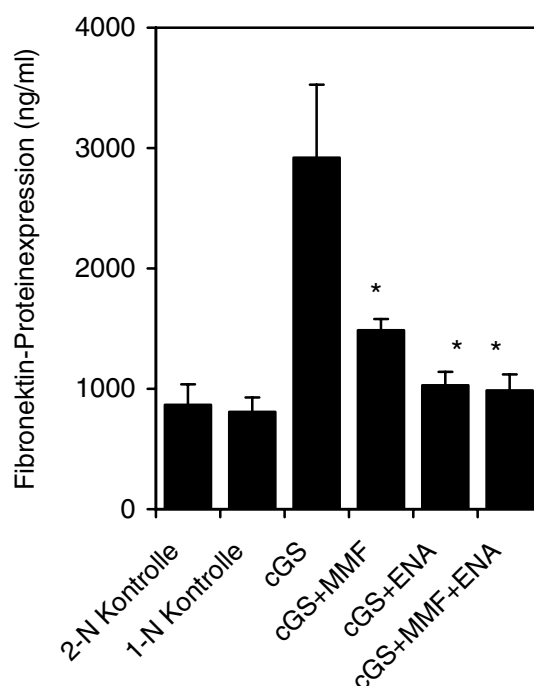


**Abb. 3.6.2:** Tubulointerstitielle TGF- $\beta$ 1-Proteinexpression in pg/ml, bestimmt mittels ELISA-Technik aus kortikalen Zellkulturüberständen der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril) ( $p < 0,05$  vs. cGS).

Die tubulointerstitielle TGF- $\beta$ 1-Proteinexpression der Gruppe der 2-N Kontrollen betrug im Mittel  $62 \pm 9$  pg/ml, die der 1-N Kontrollen  $66 \pm 13$  pg/ml. Die nicht-therapierte cGS-Gruppe wies im Vergleich zu der Gruppe der gesunden Tiere signifikant erhöhte Werte von  $189 \pm 31$  pg/ml auf. In Bezug auf diese Tiere zeigten alle Tiere der therapierten Gruppen signifikant niedrigere TGF- $\beta$ 1-Proteinexpressionen auf. So lagen die Werte der cGS+MMF-Gruppe im Mittel bei  $91 \pm 22$  pg/ml, die der cGS+ENA-Gruppe bei  $87 \pm 10$  pg/ml und die cGS+MMF+ENA-Gruppe bei  $107 \pm 21$  pg/ml.

### 5.6.3 Fibronektin-Proteinexpression

Die Bestimmung der tubulointerstitiellen Fibronektin-Proteinexpression erfolgte ebenfalls in ELISA-Technik aus 48 h kultivierten Zellkulturüberständen. Das Ausmaß der Fibronektin-Proteinexpression korreliert eng mit dem Grad der Fibrose, da Fibronektin ein funktionelles Matrixprotein ist.

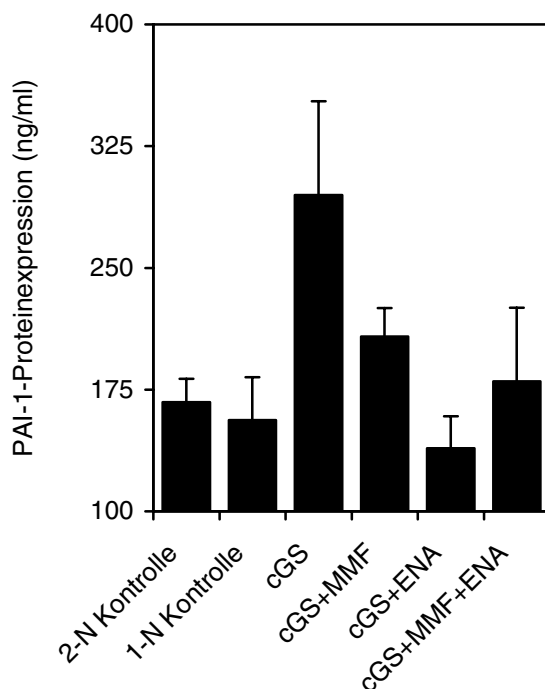


**Abb. 3.6.3:** Tubulinterstitielle Fibronektin-Proteinexpression in ng/ml, bestimmt mittels ELISA-Technik aus kortikalen Zellkulturüberständen der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril) ( $p < 0,05$  vs. cGS).

Die Gruppenmittelwerte für die 2-N Kontrollen und 1-N Kontrollen lagen bei  $865 \pm 171$  ng/ml, bzw. bei  $809 \pm 119$  ng/ml. Im Vergleich hierzu lagen die Werte der nicht-therapierten cGS Gruppe bei  $2921 \pm 605$  ng/ml und waren damit signifikant höher. Verglichen zu den nicht-therapierten nephritischen Tieren rangierte die cGS+MMF-Gruppe bei  $1487 \pm 93$  ng/ml, die cGS+ENA-Gruppe bei  $1029 \pm 111$  ng/ml und die kombinierte Therapiegruppe bei  $987 \pm 132$  ng/ml und erwiesen sich somit als signifikant niedriger.

#### 5.6.4 PAI-1-Proteinexpression

Genau wie die beiden obigen Parameter erfolgte die Bestimmung der tubulointerstitiellen PAI-1-Proteinexpression aus tubulointerstitiellen Kulturüberständen, aus denen der PAI-1-Gehalt mittels ELISA-Technik bestimmt wurde. PAI-1 repräsentiert einen potenten Inhibitor des Matrix-degradierenden Systems und ist somit ebenfalls ein repräsentativer Fibrose-Marker.



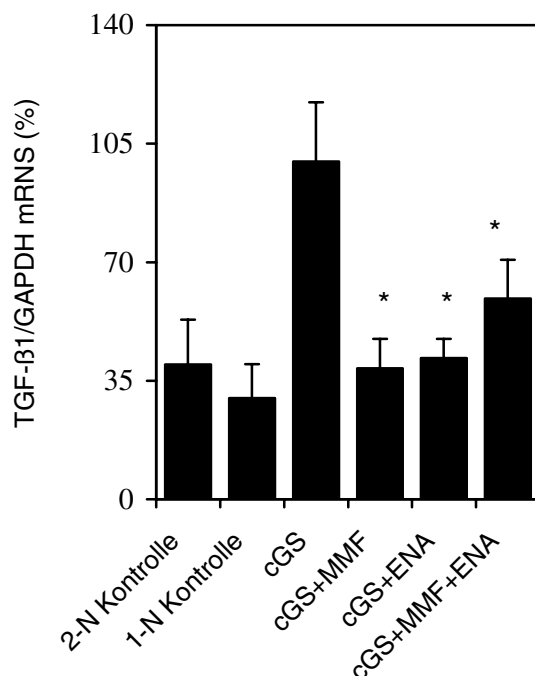
**Abb. 3.6.4:** Tubulointerstitielle PAI-1-Proteinexpression in ng/ ml, bestimmt aus tubulointerstitiellen Zellkulturüberständen mittels ELISA-Technik der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril) (Hinweis: ANOVA zeigte bei diesem Parameter keine Signifikanz).

Die Tiere der nichtnephritischen 2-N Kontroll-Gruppe zeigten im Mittel eine tubulointerstitielle PAI-1-Proteinexpressionen von  $167 \pm 14$  ng/ ml, die Gruppe der 1-N Kontroll-Tiere von  $156 \pm 26$  ng/ ml. Im Vergleich dazu wiesen die Tiere der nicht-therapierten cGS-Gruppe einen mittleren Wert von  $295 \pm 58$  ng/ ml auf. Die cGS+MMF-Gruppe lag bei  $208 \pm 18$  ng/ ml, die cGS+ENA-Gruppe lag bei  $139 \pm 20$  ng/ ml und die cGS+MMF+ENA-Gruppe lag bei  $180 \pm 46$

ng /ml. Trotz auffälliger Unterschiede der Mittelwerte im Grade der Ausprägung der PAI-1-Proteinexpression konnten keine signifikanten Unterschiede der Gruppen im Vergleich zueinander festgestellt werden.

### **5.7 Matrixexpression auf mRNS-Ebene**

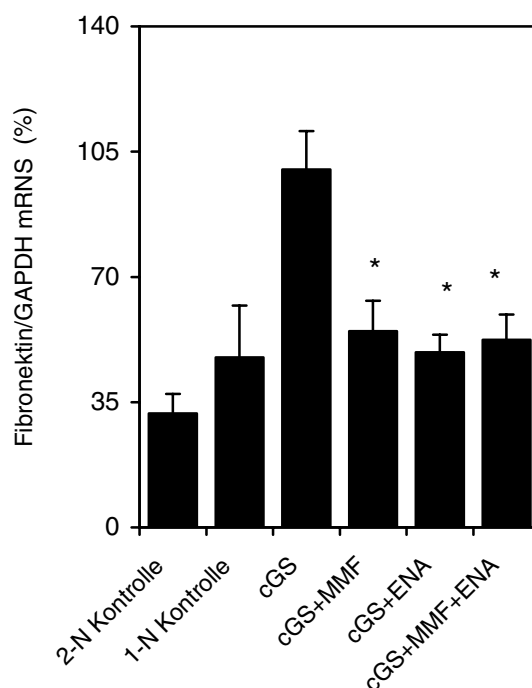
Alle Parameter zur Bestimmung des tubulointerstitiellen Fibrosierungsgrades auf mRNS-Ebene wurden mittels RT-PCR-Technologie bestimmt. Die entsprechenden Fibroseparameter wurden prozentual zum Ausbildungsgrad der GAPDH mRNS gesetzt.

5.7.1 TGF- $\beta$ 1-mRNS-Expression

**Abb. 3.7.1:** Tubulointerstitielle TGF- $\beta$ 1-mRNS-Expression im Vergleich zur GAPDH-mRNS-Expression in % der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril) ( $p < 0,05$  vs. cGS).

Die tubulointerstitielle TGF- $\beta$ 1-mRNS-Expression der 2-N Kontroll-Gruppe lag bei  $40 \pm 13$  %, bei der 1-N Kontroll-Gruppe bei  $30 \pm 10$  %. In Relation zur GAPDH-mRNS-Expression lag sie bei der untherapierten cGS-Gruppe bei  $100 \pm 18$  % und war verglichen mit den gesunden Kontrollgruppen signifikant höher. Die Werte der cGS+MMF-Gruppe lagen im Mittel bei  $39 \pm 9$  %, bei der cGS+ENA-Gruppe bei  $42 \pm 6$  % und bei der cGS+MMF+ENA-Gruppe bei  $59 \pm 12$  %. Die tubulointerstitielle TGF- $\beta$ 1-mRNS-Expression war somit im Vergleich zu der untherapierten cGS-Gruppe niedriger.

## 5.7.2 Fibronektin-mRNS-Expression

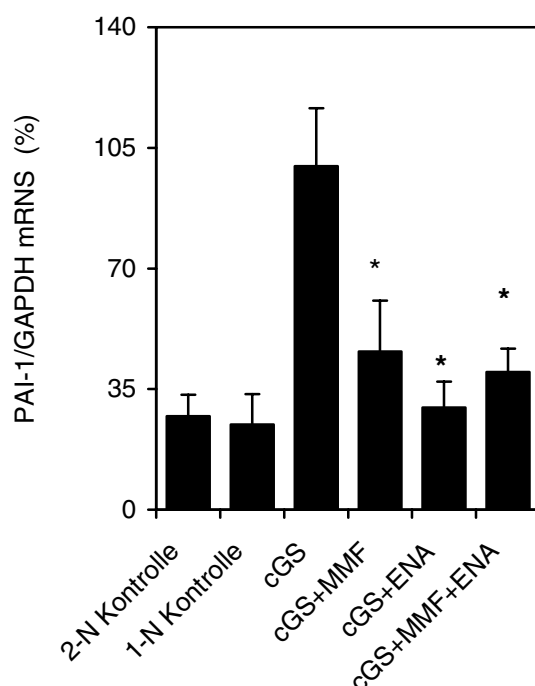


**Abb. 3.7.2:** Tubulointerstitielle Fibronektin-mRNS-Expression im Vergleich zur GAPDH-mRNS-Expression in % der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril) ( $p < 0,05$  vs. cGS).

Die Gruppenmittelwerte der tubulointerstitiellen Fibronektin-mRNS-Expression der nichtnephritischen 2-N Kontroll-Gruppe lag bei  $32 \pm 6$  %, die der 1-N Kontroll-Gruppe bei  $48 \pm 15$  %. Der Wert der nicht-therapierten cGS-Gruppe rangierte bei  $100 \pm 11$  % und war im Vergleich zu den nichtnephritischen Kontrollen signifikant erhöht. Alle therapierten Gruppen zeigten verglichen mit der cGS-Gruppe signifikant niedrigere Werte. So lag der Gruppenmittelwert der cGS+MMF-Gruppe bei  $55 \pm 9$  %, die der cGS+ENA-Gruppe bei  $49 \pm 5$  % und die der kombinierten Therapiegruppe bei  $52 \pm 7$  %.

## 5.7.3 PAI-1-mRNS-Expression:

Bei der PAI-1-mRNS-Expression zeigten die Gruppenvergleiche (nichtnephritisch/nephritisch; nicht-therapiert/therapiert) statistisch signifikante Unterschiede, während bei der Proteinanalyse auf der Ebene des Strukturproteins keine Signifikanzen ermittelt werden konnten.



**Abb. 3.7.3:** Tubulointerstitielle PAI-1-mRNS-Expression im Vergleich zur GAPDH-mRNS-Expression in % der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril) ( $p < 0,05$  vs. cGS).

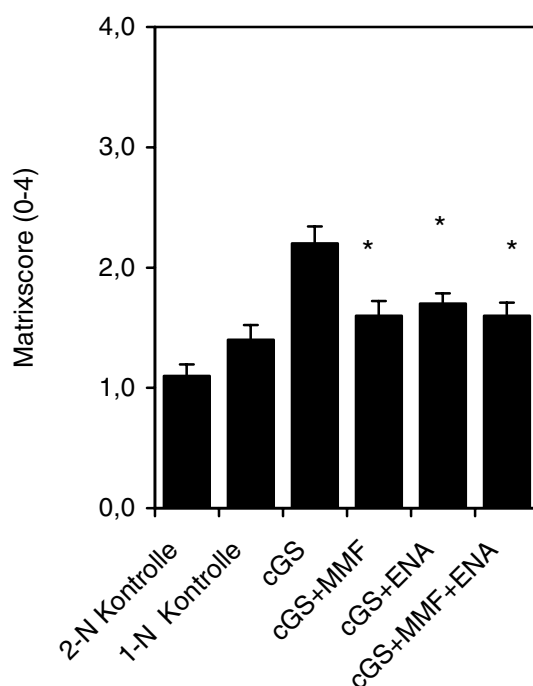
Im Mittel lag die tubulointerstitielle PAI-1 mRNA-Expression der nichtnephritischen 2-N Kontroll-Gruppe bei  $27 \pm 6$  % und die der 1-N Kontroll-Gruppe bei  $25 \pm 9$  %. Im Vergleich dazu waren die Werte der cGS-Gruppe mit  $100 \pm 17$  % signifikant erhöht. Gemessen hieran rangierte die cGS+MMF-Gruppe mit  $46 \pm 15$  % in signifikant niedrigeren Bereichen, genau wie die cGS+ENA-Gruppe mit  $30 \pm 8$  % und die cGS+MMF+ENA-Gruppe mit  $40 \pm 7$  %.



## 5.8 Glomeruläre Fibroseparameter

### 5.8.1 Matrixscore

Zur Erfassung der glomerulären Matrixproteinexpansion wurden mittels histologischen Gradings (O-4) 25 Glomeruli je Schnitt (Schnittdicke 3  $\mu\text{m}$ ) an formalin-fixierten und PAS gefärbten Gewebeschnitten beurteilt. In die Beurteilung flossen der Ausdehnungsgrad der Matrixproteindeposition ein, sowie die Integrität der glomerulären Strukturen.



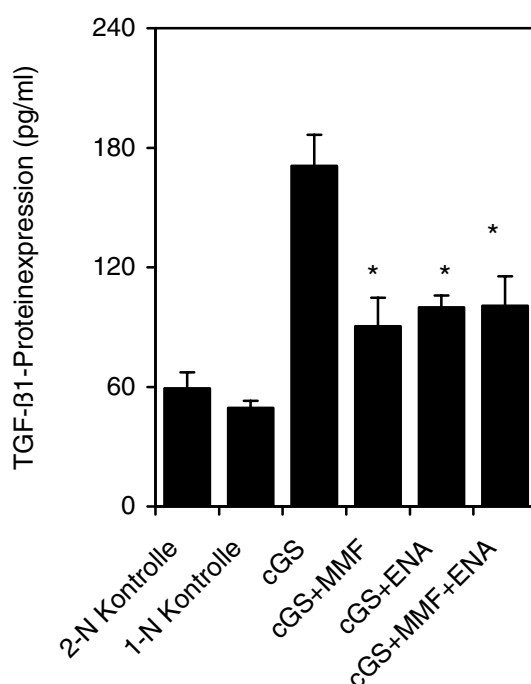
**Abb. 3.8.1:** Glomeruläre Matrixproteinexpansion (Score 0-4) an PAS gefärbten, formalin-fixierten Gewebeschnitten der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril) ( $p < 0,05$  vs. cGS).

Die Ausprägung der glomerulären Matrixproteinexpansion lag bei der gesunden 2-N Kontroll-Gruppe bei einem Score von  $1,1 \pm 0,10$  und bei der 1-N Kontroll-Gruppe bei  $1,4 \pm 0,12$ . Die cGS-Gruppe lag verglichen mit den Tieren der nichtnephritischen Kontrollgruppen signifikant höher bei  $2,2 \pm 0,14$ . Die Ausprägung der glomerulären Matrixproteinexpansion aller Tiere der therapierten Gruppen war verglichen mit der cGS-Gruppe signifikant geringer. Bei der

cGS+MMF-Gruppe lag sie bei einem Score von  $1,6 \pm 0,12$ , bei der cGS+ENA-Gruppe lag sie bei  $1,7 \pm 0,09$  und bei der cGS+MMF+ENA-Gruppe lag sie bei  $1,6 \pm 0,11$ .

### 5.8.2 TGF- $\beta$ 1-Proteinexpression

Die glomeruläre TGF- $\beta$ 1-Proteinexpression wurde in ELISA-Technik aus Zellkulturüberständen bestimmt. Dazu wurden Glomeruli durch eine graduierte Siebetechnik isoliert und für 48 h kultiviert.



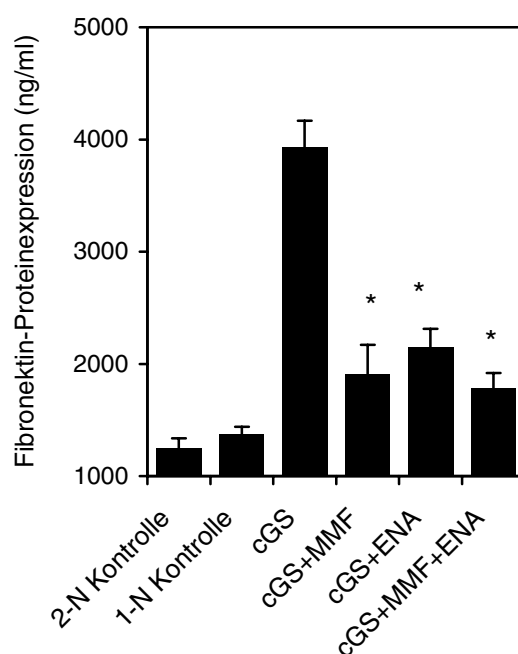
**Abb. 3.8.2:** Glomeruläre TGF- $\beta$ 1-Proteinexpression in pg/ ml, bestimmt mittels ELISA-Technik aus glomerulären Zellkulturüberständen der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril) ( $p < 0,05$  vs. cGS).

Die glomeruläre TGF- $\beta$ 1-Proteinexpression lag bei der nichtnephritischen 2-N Kontroll-Gruppe bei  $59 \pm 8$  pg/ ml und bei der 1-N Kontroll-Gruppe bei  $50 \pm 3$  pg/ ml. Die Tiere der nicht-therapierten cGS-Gruppe erreichten im Mittel Werte von  $171 \pm 16$  pg/ ml und waren damit im

Vergleich zu den nichtnephritischen Kontrollgruppen signifikant erhöht. Die Tiere der therapierten Gruppen erreichten mit der cGS+MMF-Gruppe Werte von  $90 \pm 14$  pg/ ml, die cGS+ENA-Gruppe von  $100 \pm 6$  pg/ ml und die cGS+MMF+ENA-Gruppe von  $101 \pm 15$  pg/ ml. Die therapierten Gruppen lagen damit im Vergleich zu der cGS-Gruppe signifikant niedriger.

### 5.8.3 Fibronektin-Proteinexpression

Die glomeruläre Fibronektin-Proteinexpression wurde ebenfalls aus glomerulärem Zellkulturüberstand mittels ELISA-Technik bestimmt.



**Abb. 3.8.3:** Glomeruläre Fibronektin-Proteinexpression in ng/ ml, bestimmt mittels ELISA-Technik aus glomerulären Zellkulturüberständen der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril) ( $p < 0,05$  vs. cGS).

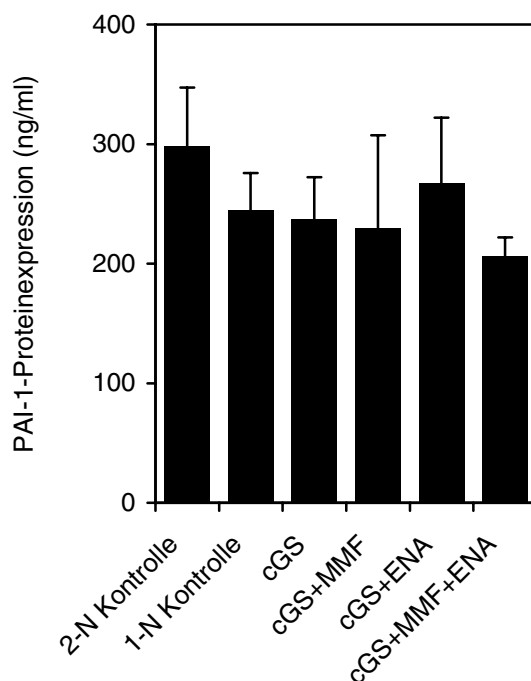
Das Ausmaß der glomerulären Fibronektin-Proteinexpression rangierte bei der nichtnephritischen 2-N Kontroll-Gruppe bei  $1248 \pm 90$  ng/ ml, bei der 1-N Kontroll-Gruppe bei

1374±67 ng/ ml. Die Werte der nicht-therapierten cGS-Gruppe lag mit 3927±239 ng/ ml signifikant höher. Verglichen dazu stellten sich die Gruppenmittelwerte der cGS+MMF-Gruppemit 1911±257 ng/ ml, der cGS+ENA-Gruppe mit 2148±163 ng/ ml und der kombinierten Therapiegruppe mit 1778±140 ng/ ml signifikant niedriger dar.

#### 5.8.4 PAI-1-Proteinexpression

Die im ELISA aus glomerulären Kulturüberstand gemessenen PAI-1-Proteinexpressionen zeigten keine signifikanten Unterschiede in den Gruppenvergleichen (gesund/ nephritisch; nicht-therapiert/ therapiert).

Die für die Messung verwendeten Kulturüberstände waren identisch mit denen, die für die Bestimmungen der TGF-β1- und der Fibronektin-Proteinexpression herangezogen wurden.



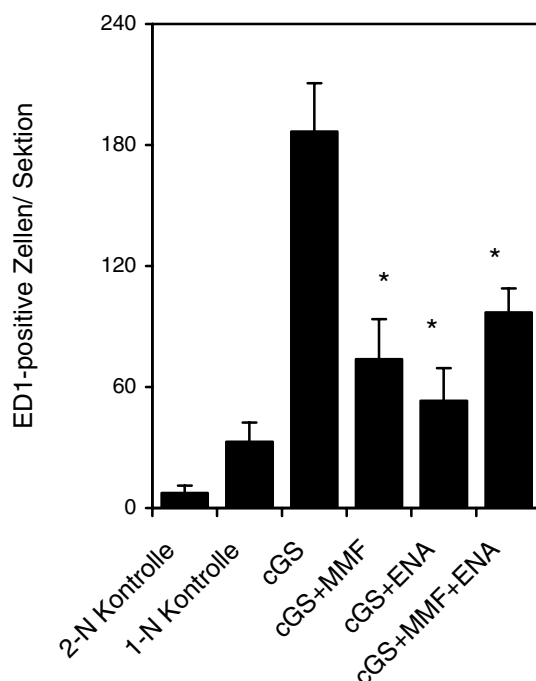
**Abb. 3.8.4:** Glomeruläre PAI-1-Proteinexpression in ng/ ml, bestimmt aus tubulointerstitiellen Zellkulturüberständen mittels ELISA-Technik der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril).

Die glomeruläre PAI-1-Proteinexpression der gesunden 2-N Kontroll-Gruppe lag bei  $298\pm 49$  ng/ ml, die der 1-N Kontroll-Gruppe bei  $245\pm 31$  ng/ ml. Die Mittelwerte der cGS-Gruppe erreichten ein Niveau von  $237\pm 35$  ng/ ml. Die cGS+MMF-Gruppe rangierte bei  $230\pm 78$  ng/ ml, die cGS+ENA-Gruppe bei  $267\pm 55$  ng/ ml und die cGS+MMF+ENA-Gruppe bei  $206\pm 16$  ng/ ml.

## 5.9 Tubulointerstitielle Zellinfiltration

### 5.9.1 ED1-positive Zellen

Als Marker für Inflammation kann die Infiltration von ED1-positiven Zellen in das Gewebe herangezogen werden. Die immunhistologische Darstellung der ED1-positiven Zellen erfolgte mittels monoklonaler Antikörper auf formalin-fixiertem, paraffinisierem Gewebe, die anschließend mit der APAAP-Methode visualisiert wurden. Es wurden 15 Gesichtsfelder bei 200facher Vergrößerung ausgewertet.



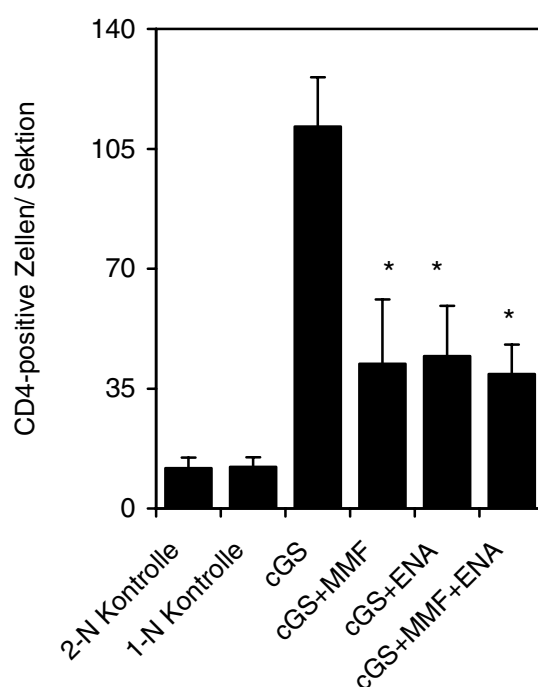
**Abb. 3.9.1:** Tubulointerstitielle Zellinfiltration von ED1-positiven Zellen pro Gesichtsfeld (200fache Vergrößerung), dargestellt mit einem monoklonalem Antikörper und APAAP-Färbung am formalin-fixiertem Paraffinschnitt der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril) ( $p < 0,05$  vs. cGS).

Die tubulointerstitielle Gewebeeinfiltration von ED1-positiven Zellen belief sich bei der 2-N Kontroll-Gruppe auf  $8 \pm 3,7$  und bei der 1-N Kontroll-Gruppe auf  $33 \pm 9,6$  pro Gesichtsfeld. Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung bei der cGS-Gruppe von  $187 \pm 23,9$ . Die therapierten

Gruppen wiesen eine signifikant niedrigere Infiltration auf. Die cGS+MMF-Gruppe lag bei  $74 \pm 19,8$ , die cGS+ENA-Gruppe lag bei  $53 \pm 16,2$  und die cGS+MMF+ENA-Gruppe lag bei  $97 \pm 12,0$ .

### 5.9.2 CD4-positive Zellen

Als weiterer Parameter zur Bestimmung der tubulointerstitiellen inflammatorischen Zellinfiltration wurden die CD4-positiven Zellen in einer immunhistologischen Färbung an schockgefrorenem, cryokonserviertem Gewebe mit Hilfe eines monoklonalen Antikörpers und anschließender APAAP-Färbung, herangezogen. CD4-positive Zellen entsprechen T-Helferzellen. Pro Gewebeschnitt wurden bei 200facher Vergrößerung 15 Gesichtsfelder ausgezählt.



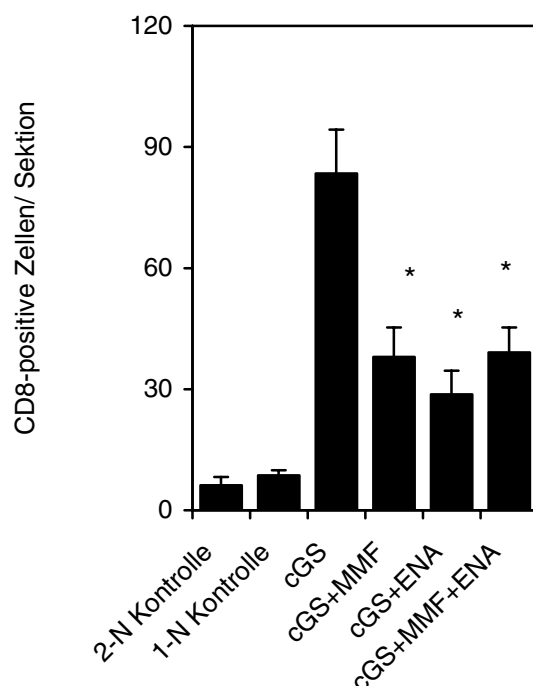
**Abb. 3.9.2:** Tubulointerstitielle Zellinfiltration von CD4-positiven Zellen pro Gesichtsfeld (200fache Vergrößerung), dargestellt mit einem monoklonalem Antikörper und APAAP-Färbung an cryokonserviertem Gewebe der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril) ( $p < 0,05$  vs. cGS).

Pro Gesichtsfeld fanden sich im Mittel bei der 2-N Kontroll-Gruppe  $12 \pm 3,1$  CD4-positive Zellen, bei der 1-N Kontroll-Gruppe bei  $12 \pm 2,8$ . Der Gruppenmittelwert im Vergleich zu den nichtnephritischen Tieren war bei der cGS-Gruppe mit  $112 \pm 14,4$  CD4-positiven Zellen signifikant erhöht. Gemessen an der cGS-Gruppe war die Zellinfiltration bei den therapierten Gruppen signifikant geringer. So fanden sich bei der cGS+MMF-Gruppe  $42 \pm 18,8$ , bei der cGS+ENA-Gruppe  $45 \pm 14,7$  und bei der cGS+MMF+ENA-Gruppe  $39 \pm 8,6$  CD4-positive Zellen pro Gesichtsfeld.



### 5.9.3 CD8-positive Zellen

Der Nachweis der CD8-positiven Zellen, welche als sog. zytotoxische T-Zellen ebenfalls als inflammatorisches, mononukleäres Infiltrat gewertet werden können, erfolgte an formalin-fixiertem, paraffinisiertem Gewebe. Es folgte eine immunhistologische Färbung mit Hilfe eines monoklonalen Antikörpers und anschließender APAAP-Färbung. In 200facher Vergrößerung wurde die durchschnittliche kortikale Zellinfiltration CD8-positiver Zellen in 15 Gesichtsfeldern ermittelt.



**Abb. 3.9.3:** Tubulointerstitielle Zellinfiltration von CD8-positiven Zellen pro Gesichtsfeld (200fache Vergrößerung), dargestellt mit einem monoklonalem Antikörper und APAAP-Färbung am formalin-fixiertem Paraffinschnitt der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril) ( $p < 0,05$  vs. cGS).

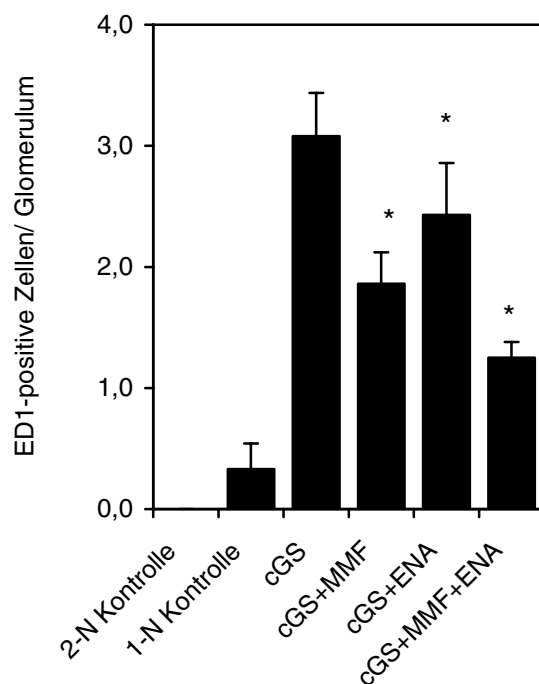
Im Vergleich zu der untherapierten cGS-Gruppe mit  $83 \pm 10,9$  CD8-positiven pro Gesichtsfeld war die Infiltration bei der nichtnephritischen 2-N Kontroll-Gruppe mit  $6 \pm 2,06$  und der 1-N Kontroll-Gruppe mit  $9 \pm 1,3$  signifikant geringer ausgeprägt. Ebenso zeigte sich ein signifikant

geringeres Vorkommen an CD8-positiven Zellen in allen therapierten Gruppen. So fanden sich bei der cGS+MMF-Gruppe  $38 \pm 7,3$ , bei der cGS+ENA-Gruppe  $29 \pm 5,8$  und bei der cGS+MMF+ENA-Gruppe  $39 \pm 6,2$  CD8-positive Zellen pro Gesichtsfeld.

## 5.10 Glomeruläre Zellinfiltration

### 5.10.1 ED1-positive Zellen

Der Nachweis der glomerulären Zellinfiltration mit ED1-positiven Zellen erfolgte mit derselben Technik wie im Punkt 3.8.1. Für die Auswertung wurde der Gruppenmittelwert aus 15 Glomeruli herangezogen.

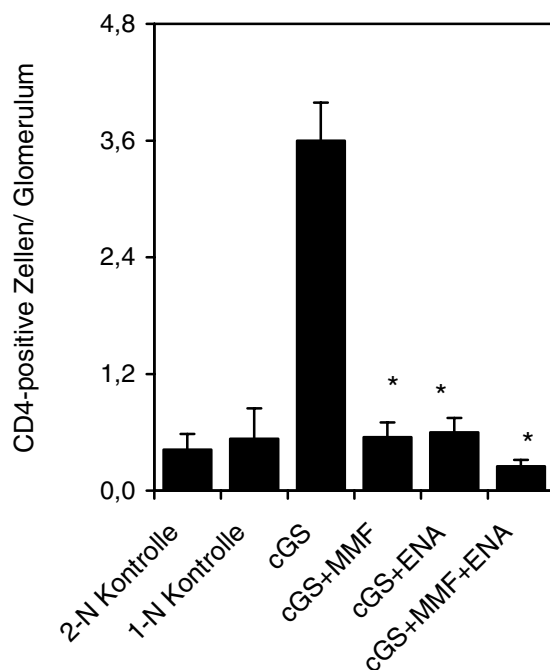


**Abb. 3.10.1:** Glomeruläre Zellinfiltration von ED1-positiven Zellen pro Glomerulum, dargestellt mit einem monoklonalem Antikörper und APAAP-Färbung am formalin-fixiertem Paraffinschnitt der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril) ( $p < 0,05$  vs. cGS).

Pro Glomerulum konnten im Mittel bei der 2-N Kontroll-Gruppe  $0,00 \pm 0,00$  ED1-positive Zellen gezählt werden, bei der 1-N Kontroll-Gruppe waren es  $0,33 \pm 0,21$ . Verglichen hierzu lag die Zahl bei der nicht-therapierten cGS-Gruppe mit  $3,08 \pm 0,36$  pro Glomerulum signifikant höher. Bei der cGS+MMF-Gruppe fanden sich  $1,86 \pm 0,26$  ED1-positive Zellen, bei der cGS+ENA-Gruppe  $2,43 \pm 0,43$  und bei der cGS+MMF+ENA-Gruppe  $1,25 \pm 0,13$ . Die Infiltrationsrate war bei den therapierten Gruppen signifikant geringer als bei der nicht-therapierten nephritischen Gruppe.

## 5.10.2 CD4-positive Zellen

Die Bestimmung der CD4-positiven Zellen pro Glomerulum erfolgte wie im Punkt 3.8.2 an cryokonserviertem Gewebe. Es wurden 15 Glomeruli pro Schnitt betrachtet. Aus den ermittelten Zahlen wurde die durchschnittliche Infiltration eines Glomerulums mit CD4-positiven Zellen errechnet.



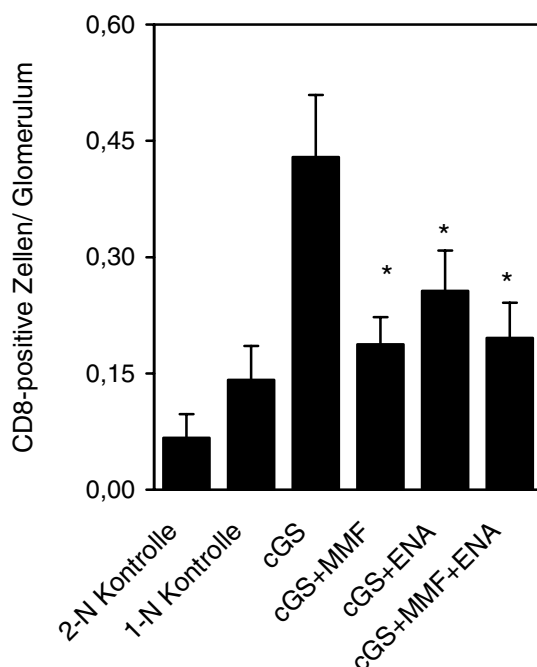
**Abb. 3.10.2:** Glomeruläre Zellinfiltration von CD4-positiven Zellen pro Glomerulum, dargestellt mit einem monoklonalem Antikörper und APAAP-Färbung an cryokonserviertem Gewebe der 2-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, zweierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontroll-Gruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril) ( $p < 0,05$  vs. cGS).

Durchschnittlich wurden  $0,42 \pm 0,16$  CD4-positive Zellen bei der 2-N Kontroll-Gruppe und  $0,53 \pm 0,31$  bei der 1-N Kontroll-Gruppe gezählt. Im Vergleich zu den nichtnephritischen Tieren erzielte die cGS-Gruppe mit  $3,60 \pm 0,39$  eine signifikant höhere Zahl. Bei der cGS+MMF-Gruppe fanden sich  $0,55 \pm 0,15$ , bei der cGS+ENA-Gruppe fanden sich  $0,60 \pm 0,15$  und bei cGS+MMF+ENA-Gruppe fanden sich  $0,25 \pm 0,06$  CD4-positive Zellen pro

Glomerulum. Die Gruppenmittelwerte aller therapierten Gruppen lagen somit signifikant unterhalb der nicht-therapierten cGS-Gruppe.

### 5.10.3 CD8-positive Zellen

Die glomeruläre Infiltration mit CD8-positiven Zellen wurde mit der in Punkt 3.8.3 erwähnten immunhistologischen Methode am Paraffinschnitt bestimmt. Pro Schnitt wurden 15 Glomeruli ausgezählt. Aus diesen Zahlen wurde der mittlere Wert des Vorkommens an CD8-positiven Zellen pro Glomerulum bestimmt.



**Abb. 3.10.3:** Glomeruläre Zellinfiltration von CD8-positiven Zellen pro Glomerulum, dargestellt mit einem monoklonalem Antikörper und APAAP-Färbung am formalin-fixiertem Paraffinschnitt der 2-N Kontrollgruppe (nichtnephritische, zweinierige Kontrollgruppe), der 1-N Kontrollgruppe (nichtnephritische, uninephrektomierte Kontrollgruppe), der cGS-Gruppe (chronische Glomerulosklerose), der cGS+MMF-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Mykophenolat Mofetil-Therapie), der cGS+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Enalapril-Therapie) und der cGS+MMF+ENA-Gruppe (chronische Glomerulosklerose plus Kombinationstherapie aus Mykophenolat Mofetil und Enalapril) ( $p < 0,05$  vs. cGS).

Die Gruppenunterschiede zwischen den nichtnephritischen Kontrollgruppen und der nicht-therapierten cGS-Gruppe waren signifikant. Ebenso gab es signifikante Unterschiede

zwischen der nicht-therapierten cGS-Gruppe und allen therapierten Gruppen. Die durchschnittliche Zellinfiltration mit CD8-positiven Zellen lag bei der 2-N Kontroll-Gruppe bei  $0,07 \pm 0,03$ , bzw. bei  $0,14 \pm 0,04$  pro Glomerulum bei der 1-N Kontroll-Gruppe. Die cGS-Gruppe wies einen Wert von  $0,43 \pm 0,08$  pro Glomerulum auf. Die cGS+MMF-Gruppe zeigte eine durchschnittliche Infiltration von  $0,19 \pm 0,04$ , die cGS+ENA-Gruppe von  $0,26 \pm 0,05$  und die kombinierte Therapiegruppe von  $0,20 \pm 0,05$  mit CD8-positiven Zellen pro Glomerulum auf.