



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Einfluss der Spendervorbehandlung mit Atorvastatin auf den  
Ischämie-/Reperfusionsschaden im Rahmen einer  
Nierentransplantation im Rattenmodell**

Autor: Katrin Gutermann  
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik  
(Nephrologie/Endokrinologie/Rheumatologie)  
Doktorvater: Prof. Dr. B. Yard

Die vorliegende Doktorarbeit beschäftigt sich mit der Verbesserung des Outcomes von Spendernieren durch Einsatz von ACE-Hemmern.

Im Rahmen einer Nierentransplantation wird das Organ einer Ischämie- und einer Reperfusionsphase ausgesetzt. Infolge dieser Vorgänge entstehen oxidative Metabolite/Sauerstoffradikale, die das Gewebe schädigen. Man spricht daher zusammenfassend von Ischämie- und Reperfusionsschäden, die durch eine solche Organtransplantation gesetzt werden. Man vermutet, dass der oxidative Schaden eine Rolle in der Entwicklung und im Progress einer akuten und in der Folge einer chronischen Abstoßungsreaktion spielt.

Statine haben neben ihrer cholesterinsenkenden Wirkung noch weitere, so genannte pleiotrope Eigenschaften, zu denen auch eine immunmodulatorische Wirkung gehört.

In der vorliegenden Doktorarbeit sollte nun untersucht werden, in wie weit der Einsatz von Statinen bei der Spendervorbehandlung einen positiven Effekt auf die Prävention eines Ischämie- und Reperfusionsschadens hat.

Die Untersuchungen wurden an einem Warmischämiemodell der Niere und an einem isogenen Nierentransplantationsmodells mit Lewis-Ratten durchgeführt. Im Warmischämiemodell erfolgte eine Behandlung mit Fluvastatin und Atorvastatin. Im Modell der isogenen Transplantation mit Kaltpräserva-tion wurden die Tiere mit Atorvastatin behandelt. In beiden Modellen zeigte sich ein protektiver Effekt der Statine auf die Niere im Vergleich zur Kontrollgruppe, so zeigten sich eine verminderte Infiltration von Entzündungszellen und eine verbesserte Nierenfunktion. Hinsichtlich Effektivität erwies sich Atorvastatin im Vergleich zu Fluvastatin als stärker protektiv wirksam.

Es zeigte sich, dass die protektive Wirkung zu einem großen Teil über den Schritt der Synthesehemmung von Mevalonat stattfindet, da bei gleichzeitiger Behandlung der Versuchstiere mit Mevalonat und Atorvastatin der protektive Effekt des Atorvastatins vermindert war.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Transkriptionsfaktor NF-KB, der bei Induktion zu einer Aktivierung einer Entzündungskaskade führt, durch Atorvastatin gehemmt wird.

Zudem konnte herausgefunden werden, dass sich neben des Einsatzes von Atorvastatin, auch die Gabe eines Aldosereduktase-Inhibitors günstig auf die postoperative Nierenfunktion auswirkt. So führt die Behandlung der Spendertiere mit dem Aldosereduktase-Inhibitor Epalrestat zu einer signifikant besseren Nierenfunktion im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die Reduktion oxidativen Stresses, eine verminderte NF-KB-Aktivität mit dadurch gehemmter Entzündungskaskade und eine verminderte Makrophagen-Mikration in das transplantierte Nierengewebe sind Ergebnis einer präoperativen Spendertiervorbehandlung mit Statinen und Ursache für ein besseres postoperatives Outcome.

Aufgrund dieser Ergebnisse kann eine Spendervorbehandlung mit Statinen eine neue Behandlungsoption im Bereich der humanen Nierentransplantation darstellen, um den transplantationsassoziierten Schaden in der Niere zu reduzieren.