



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

**Akute hämodynamische Effekte des selektiven Endothelin-A-
Rezeptorantagonisten LU 302146 in der
chronischen Nierentransplantatabstoßung am Modell der Ratte**

Autor: Jens Oltersdorf
Institut / Klinik: Urologische Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. med. P. Alken)

Doktorvater: Prof. Dr. med. T. Knoll

Eine weltweit akzeptierte Therapie der terminalen Niereninsuffizienz ist die Nierentransplantation, die den Patienten die beste Überlebenschance und die beste Lebensqualität bietet.

Die Nierentransplantation bietet gegenüber der Dialysetherapie eine bessere Lebensqualität und ein besseres Langzeitüberleben. In experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass der kombinierte $ET_{A/B}$ Rezeptorantagonist Bosentan den Ischämie/Reperfusionsschaden an der Niere nach Transplantation verhindert.

Ebenso führte die Behandlung mit einem ET_A Rezeptorantagonisten zu einer signifikant schnelleren Erholung der Nierenfunktion nach isogener Nierentransplantation bei der Ratte. Auch im Langzeitverlauf führte die Behandlung mit dem ET_A Rezeptorantagonist LU 135252 zu einer signifikanten Verbesserung des Transplantatüberlebens sowie funktionellen und histopathologischen Veränderungen nach allogener Nierentransplantation im Rattenmodell.

Im Gegensatz dazu konnte die Behandlung mit einem kombinierten $ET_{A/B}$ Rezeptorantagonist die Progression einer CAN nach allogener Nierentransplantation nicht verhindern. Aus diesen Daten ist zu entnehmen, dass der ET_A Rezeptor eine wichtige Rolle in der Pathogenese der chronischen Allograft Nephropathie spielt. Die Blockade des ET_A Rezeptors sollte einen nephroprotektiven Effekt in diesem Setting haben.

Bislang ist unklar, ob der protektive Einfluss einer ET_A Rezeptorblockade über anti-inflammatorische oder hämodynamische Effekte mediert wird.

Ziel dieser Arbeit sollte es sein die akuten hämodynamischen Effekte einer ET_A Rezeptorblockade mit in der chronischen Nierentransplantatabstoßung am Modell der Ratte

(Fisher-Lewis) zu untersuchen.

Nach isogener (Lewis-Lewis) oder allogener (Fisher-Lewis) Transplantation erhielten die Tiere nach 2, 12 und 24 Wochen eine Bolusinjektion des selektiven ET_A Rezeptorblockers LU 302146 (50mg/kg i.v.).

Dabei erfolgte eine kontinuierliche Messung von mittlerem arteriellen Blutdruck (MAP), renalem Blutfluss (RBF), kortikalem Blutfluss (CBF) und medullärem Blutfluss (MBF) mit einer speziellen Transit-Zeit Flussonde und Laser-Doppler-flussmesssonden. Nach Applikation kam es zu einem signifikanten Abfall von MAP, RBF und CBF im Vergleich zu den Baselinewerte in allen Gruppen. Der medulläre Blutfluss zeigte einen leichten, jedoch nicht signifikanten Anstieg in allogenen transplantierten Nieren nach 3 (ALLO3: 17±5) Monaten und isogen transplantierten Tieren nach 6 (ALLO6: 14±4) Monaten. In den anderen Gruppen kam es zu einem leichten Abfall des medullären Blutflusses. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der renalen Hämodynamikparametern zwischen isogen und allogenen transplantierten Tieren zu allen Untersuchungszeitpunkten.

Zusammenfassend konnte mit dieser Arbeit eindeutig gezeigt werden, dass die akute ET_A Rezeptorblockade mit LU 302146 in Rattennieren mit chronischer Nierentransplantatabstoßung keinen wichtigen Einfluss auf verschiedene Parameter der renalen Hämodynamik hat.

Das Fehlen eines positiven Einflusses einer ET_A Rezeptorblockade deutet daraufhin, dass der protektive Effekt der ET_A Rezeptorblockade im Rahmen der chronischen Nierentransplantatabstoßung eher durch anti-inflammatorische oder morphologische Veränderungen, als durch Veränderungen der renalen Hämodynamik beeinflusst wird.