



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

Einfluss von N-Oktanoyl-Dopamin auf den Ischämie-Reperfusionsschaden im Rahmen von akutem Nierenversagen und Nierentransplantation am Rattenmodell

Autor: Michael Oliver Schneider
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. B. Yard

Der Ischämie-Reperfusionsschaden ist ein pathophysiologischer Vorgang, der sowohl im Krankheitsgeschehen des akuten Nierenversagens, als auch bei der Nierentransplantation eine bedeutende Rolle spielt und Einfluss auf die Morbidität bzw. das Transplantatüberleben hat. Mehrere Publikationen belegen den positiven Einfluss von Dopamin auf Ischämie-Reperfusionsschädigtes Nierengewebe. N-Oktanoyl-Dopamin war bei in-vitro-Versuchen (HUVECs) zur Kaltpräservierung Dopamin in der Protektivität überlegen und zeigte in-vivo (Rattenmodell) einen deutlich geringeren Einfluss auf die Hämodynamik. Ziel dieser Arbeit war, die Wirksamkeit von NOD am Rattenmodell auf das akute Nierenversagen und die Transplantation mit prolongierter Kaltischämiezeit zu untersuchen.

Im ANV-Modell wurde männlichen Lewis-Ratten eine Stunde vor der 45-minütigen Warmischämie und unmittelbar vor dem Öffnen der Gefäßklemmen jeweils 235µg NOD injiziert. Die beiden Kontrollgruppen erhielten statt dessen eine äquimolare Menge Dopamin bzw. isotonische Kochsalzlösung. Den Ratten wurden an Tag 0,1,3 und 5 nach der ANV-Induktion Blutproben zur Bestimmung der Nierenfunktionsparameter entnommen. Ein Teil der Tiere wurde an Tag 1, die übrigen an Tag 5 euthanasiert und die Nieren histologisch und biochemisch untersucht. Die Tiere der NOD-Gruppe zeigten ab dem 3. Tag signifikant bessere Kreatinin- und Harnstoffwerte als beide Kontrollgruppen. Zudem belegte die Histologie am fünften Tag einen deutlich besseren Zustand des Nierengewebes und im Vergleich zur NaCl-Gruppe eine geringere Infiltration mit Entzündungszellen. NOD war im Unterschied zur Dopamin- und NaCl-Gruppe in der Lage, die postischämische NF-κB-Aktivierung zu unterdrücken.

Im Transplantationsmodell wurden zwei Applikationsarten zur Präkonditionierung der Spendertiere mit NOD untersucht. Im ersten Versuch erhielten die Nierenspender 24 Stunden und unmittelbar vor der Explantation jeweils 235µg NOD als Bolusinjektion intravenös. Im zweiten Versuch wurde den Spendertieren vor der Explantation über 24 Stunden kontinuierlich 10µl/h NOD-Lösung i.v. infundiert. In beiden Versuchen wurde einer Kontrollgruppe NaCl an Stelle von NOD appliziert. Den Tieren wurde an Tag 0,1,3,5 und 7 Blut zur Verlaufskontrolle der Nierenfunktion entnommen. Die Analyse der Nierenfunktionsparameter ergab in beiden Versuchen keinen signifikanten Unterschied zwischen der NOD- und der NaCl-Gruppe.

Unsere Ergebnisse im ANV-Versuch bestätigen die Hypothese, dass NOD die Nierenfunktion nach einem Ischämie-Reperfusionsschaden verbessert und dabei Dopamin überlegen ist. Die von uns gezeigte Reduktion der inflammatorischen Antwort kann Hinweise auf den Wirkmechanismus von NOD geben. Offen bleibt, wie NOD eingesetzt werden muss, um auch im Transplantationsversuch signifikante Verbesserungen zu erreichen.