



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Renoprotektiver Effekt des oral verfügbaren Endothelin-Rezeptor A  
Antagonisten LU 135252 beim post-ischämischen akuten  
Nierenversagen der Ratte**

Autor: Thomas Knoll  
Einrichtung: V. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. Rohmeiss

Endothelin-1 (ET) scheint aufgrund seiner vasokonstriktischen Eigenschaften und der besonderen Empfindlichkeit des renalen Gefäßbetts auf ET maßgeblich an der Pathogenese und Pathophysiologie des ischämischen akuten Nierenversagens (ANV) beteiligt zu sein. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Rolle des endogenen Endothelinsystems im Rahmen des akuten Nierenversagens zu untersuchen. Es sollte überprüft werden, ob 1. der Verlauf des ANV durch Einsatz eines neuen oral wirksamen ET-A ( $ET_A$ ) Rezeptor Antagonisten positiv zu beeinflussen ist (therapeutischer Ansatz). Zum anderen sollte geprüft werden, ob 2. die Applikation des  $ET_A$  Rezeptor Antagonisten die renalen Hämodynamikparameter nach ANV Induktion im Akutversuch verbessert.

In allen Ratten wurde ein ischämisches ANV durch bilaterale Okklusion der Aa. renales über 60 Minuten induziert. Danach wurden zwei Studienarme verfolgt: Ad 1.: Unmittelbar post inductionem begann bei den behandelten Tieren eine orale Therapie mit LU 135252 (100mg/kg/die) bis 14 Tage nach ANV. Es wurde regelmäßig die Nierenfunktion durch Messung des Serum-Kreatinins und Berechnung der endogenen Kreatininclearance und fraktionellen Natriumausscheidung bestimmt. Es zeigte sich, daß die mit LU behandelten Tiere bis 6 Tage nach ANV eine signifikant niedrigeres Serum-Kreatinin bzw. höhere Kreatininclearance hatten. Darüber hinaus war bis zum 6 Tag nach ANV die fraktionelle Natriumausscheidung in den behandelten Tieren signifikant niedriger. Ad. 2: Bei den hämodynamischen Experimenten wurde den Tieren zu den Zeitpunkten 0, 1, 3, 6, 9 und 14 Tage nach ANV LU als Bolus i.v. appliziert (10 mg/kg). Jede Gruppe erhielt das Medikament nur zu einem der o.g. Zeitpunkte und es gab in diesen Gruppen keine orale Dauermedikation. Bestimmt wurden der arterielle Blutdruck über eine Meßsonde in der A. femoralis, der renale Blutfluß (RBF) über eine transit-time-Flußmeßsonde um die A. renalis sinistra sowie der corticale und medulläre Blutfluß (CBF und MBF) über Laser-Doppler-Flußmeßsonden. Es konnte gezeigt werden, daß die Gabe von LU bis zu 9 Tagen nach ANV zu einer signifikanten Erhöhung des RBF, CBF und MBF führte. Scheinoperierte Kontrollen zeigten keine Veränderungen der renalen Flüsse nach LU-Applikation.

Zusammenfassend läßt sich folgendes feststellen: Die orale Therapie mit LU nach Induktion des ANV führte zu einem signifikant besseren Nierenfunktion innerhalb der ersten 6 Tage nach Induktion im Vergleich zu den Kontrollen. Darüber hinaus läßt sich die renale Mikrozirkulation bis 9 Tage nach ANV durch Gabe von LU signifikant steigern. Diese Befunde sprechen dafür, daß diese benifitäre Wirkung vornehmlich über eine Verbesserung der Nierenperfusion erzielt wurde.