



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

Positive Beeinflussung des akuten Nierenversagens nach isogener Nierentransplantation der Ratte durch Einsatz des oral verfügbaren Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten LU 135252

Autor: Stephan Vetter
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. Rohmeiss

Im Rahmen der medizinisch und wirtschaftlich relevanten terminalen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz gilt die Nierentransplantation neben der Häm- und Peritonealdialyse als Therapieoption der Wahl.

Trotz Verbesserung der Ein-Jahres-Transplantatrate durch Optimierung der Immunsuppression ist die Langzeitprognose der Nierentransplantate nach wie vor stark eingeschränkt, verschiedene nicht-immunologische Faktoren spielen hierbei eine entscheidende Rolle. Dem akuten Nierenversagen (ANV) nach Nierentransplantation wird in diesem Kontext eine herausragende Bedeutung beigemessen. Bei derzeit weitgehend ungeklärter Pathogenese existiert bislang keine etablierte Therapie, die diese Form des ANV verhindern kann.

In der Literatur wird ein Zusammenhang von Endothelin (ET), einem körpereigenen, parakrin wirkenden Hormon mit hoher vasokonstriktischer Potenz, mit dem ischämisch-induzierten Nierenversagen beschrieben. ET-Antikörper und ET-A-Rezeptor-Antagonisten wirken sich begünstigend auf den Verlauf dieser Form des ANV aus. Mit den bislang erhobenen Daten läßt sich allerdings nur bedingt eine Aussage auf das ANV nach Nierentransplantation treffen, da wichtige Aspekte der Organtransplantation bisher unberücksichtigt blieben. Ziel unserer Studie war es, unter Anwendung eines etablierten Modells der Nierentransplantation der Ratte, den Einfluß des ET-Systems auf das ANV nach Nierentransplantation zu untersuchen. Mit dem neuen, oral verfügbaren Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten LU 135252 steht nun eine Substanz zur Verfügung, die aufgrund ihrer oralen Verfügbarkeit und langen Halbwertszeit für den klinischen Einsatz besonders geeignet ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, folgende Fragen im tierexperimentellen Modell zu untersuchen:

1. Ist eine Aktivierung des ET-Systems anhand von Gewebespiegeln oder renaler Sekretion nachweisbar und wie wird diese durch das therapeutische Regime beeinflusst ?
2. Welchen Einfluß hat der oral applizierte selektive ET-A-Rezeptor-Antagonist LU 135252 auf die laborchemischen bzw. histomorphologischen und immunologischen Parameter im Verlauf des akuten Nierenversagens nach Nierentransplantation ?
3. Kann der selektive ET-A-Rezeptor-Antagonist LU 135252 die Mortalität des ANV nach Nierentransplantation bei oraler therapeutischer Applikation verbessern ?

Zu diesem Zweck wurden isogen transplantierte und konsekutiv bilateral nephrektomierte Ratten randomisiert zwei Gruppen zugeordnet, die über 14 Tage nach Operation entweder oral LU 135252 oder Vehikel (0,9% NaCl) erhielten. Tiere einer dritten Gruppe (Linksnephrektomie plus Mobilisation der rechten Niere) dienten als Kontrolle. An den postoperativen Tagen 2, 6 und 14 wurden Stoffwechseluntersuchungen durchgeführt. An Tag 15 wurde die Perfusionsfixierung der Transplantate zur Bestimmung der Gewebs-ET-Spiegel und immunhistologische Untersuchungen durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen an Tag 14 eine erhöhte renale ET-Exkretion bei Tieren, die mit Vehikel behandelt wurden gegenüber den Kontrollen. Die Behandlung mit LU 135252 verbesserte signifikant die Kreatinin-Clearance und die fraktionelle Natriumausscheidung im Vergleich zu mit Vehikel behandelten Tieren und erreichte an Tag 14 Werte vergleichbar mit denen der Kontrolltiere. Die ET-A-

Rezeptorblockade reduzierte im Transplantat die Zelloberflächenmarker für Makrophagen/Monozyten, T-Zellen und ICAM-1 im Vergleich zu Tieren, die nur Vehikel erhielten.

Es läßt sich feststellen: Die Behandlung mit dem selektiven ET-A-Rezeptor-Antagonisten LU 135252 beschleunigt die Wiederherstellung der Nierenfunktion in einem etablierten Modell der isogenen Nierentransplantation der Ratte. Weiterhin konnte die ET-A-Rezeptorblockade die zelluläre Infiltration reduzieren. Diese Effekte könnten bedeutsam für das künftige Behandlungsregime von Nierentransplantierten sein, da eine verbesserte initiale Transplantatfunktion die chronische Transplantatdysfunktion verhindern oder zumindest verzögern könnte.