



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

**Auswirkungen niedermolekularer Heparinderivate auf renale
Entzündungsvorgänge im Rahmen der chronischen und akuten
Abstoßung sowie Schäden durch Ischämie-Reperfusion im
Rattenmodell**

Autor: Astrid Sabine Müller-Falcke
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. C. Braun

Nach Nierentransplantation ist die chronische Abstoßung (CR) als multifaktoriell bedingter Prozeß nach wie vor häufigste Ursache für den langfristigen Transplantatverlust. Heparine als Mitglieder der Glykosaminoglykanfamilie können modulierend durch ihre antiproliferativen, antiinflammatorischen und antioxidativen Eigenschaften in diesen Prozeß eingreifen, wie bereits für das Heparinderivat Reviparin nachgewiesen wurde. Es stellt sich daher die Frage nach einer vergleichbaren Wirkung von Reviparin und des modifizierten, nicht-antikoagulatorisch wirksamen Heparinderivats LU 51198. Auch die Langzeittherapie im Gegensatz zu einer Kurzzeitgabe sollte untersucht werden.

Hierzu wurden drei Versuchsreihen durchgeführt: Im Fisher-Lewis-Modell der CR wurden Ratten allogent transplantiert und mit Reviparin oder LU 51198 (Behandlungsdauer 32 Wochen oder 8 Tage) subkutan behandelt. Weiterhin wurde der Einfluß beider Substanzen auf die akute Abstoßung im gleichen Modell durch Weglassen von Cyclosporin A in der unmittelbaren postoperativen Phase nach einwöchiger Behandlung untersucht. Im dritten Teilprojekt wurden zur Induktion einer Ischämie-Reperfusionsschädigung Ratten rechtsseitig nephrektomiert und die linke Niere für eine Stunde abgeklemmt. Danach erfolgte eine einwöchige Behandlung mit Reviparin oder LU 51198.

Reviparin reduzierte signifikant die renale Monozyteninfiltration und MHC-II-Expression im Rahmen der chronischen Rejektion. Eine derartige Verbesserung trat nach LU 51198-Gabe einzig in den Glomerula auf. Die Albuminurie nach chronischer Rejektion konnte durch Reviparin signifikant gesenkt werden, ebenso zeigten PCR-Untersuchungen eine signifikant verminderte TGF- β -Expression, nicht jedoch nach LU 51198-Gabe. Ischämie-Reperfusionsschäden konnten durch eine Behandlung mit LU 51198 ebenso wie mit Reviparin über fünf Tage hinsichtlich reduzierter Monozyteninfiltration und MHC-II-Expression signifikant moduliert werden. Auch minderte Reviparin signifikant die Expression von MCP-1. Die Kreatininclearance konnte in beiden Modellen nicht positiv beeinflusst werden. Im Rahmen der akuten Abstoßung konnte eine fünftägige Reviparin- oder LU 51198-Gabe keine protektiven Effekte hervorrufen. Einzig die renale MCP-1-Expression konnte durch Reviparin signifikant gesenkt werden.

Die vorliegenden Daten zeigen somit einen protektiven Effekt von Reviparin und geringer auch LU 51198 auf den Ablauf entzündlicher Nierenschädigung im Rahmen der CR. Da dieser Effekt nicht bei der akuten Abstoßung nachweisbar war, ist er möglicherweise auf eine Modulation der Ischämie-Reperfusionsphase oder eine veränderte Expression von Zytokinen, wie MCP-1 oder TGF- β , zurückzuführen.