



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

**Der Einfluss von modifizierten Glykosaminoglykanen auf das akute Nierenversagen und die akute Nierentransplantatabstoßung bei der Ratte**

Autor: Christian Karle  
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Priv. Doz. Dr. med. Claude Braun

Die akute Nierentransplantatabstoßung ist charakterisiert durch die Infiltration mononukleärer Zellen in das peritubuläre Interstitium. Dieser Prozess ist unter anderem abhängig von der Expression von MHC und Adhäsionsmolekülen im Spenderorgan. Auch bei der Ischämie-Reperfusion-Schädigung im Rahmen eines akuten Nierenversagens (ANV) kommt es zu einer erhöhten Expression dieser Moleküle, die wiederum die Immunogenität des Organs erhöhen.

Heparin und andere Glykosaminoglykane greifen an verschiedenen Stellen in inflammatorische und immunologische Prozesse ein. Sie interagieren mit Wachstumsfaktoren und Komplementfaktoren und vermindern die Gewebeschädigung durch freie Radikale. Zudem beeinflussen sie die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix. Ein wichtiger Faktor bei der Interaktion verschiedener Glykosaminoglykane mit diesen Molekülen scheint der Sulfatierungsgrad zu sein. So zeigen supersulfatierte GAG eine höhere Bindungsaffinität zu  $\text{IFN-}\gamma$  als desulfatierte Heparine und können dadurch die Effekte dieses Zytokins stärker unterdrücken.

Mit der vorliegenden Studie sollte nun untersucht werden, welchen Einfluss verschiedenartig modifizierte Heparine auf das akute Nierenversagen und auf die akute Abstoßungsreaktion nach isogener und allogener Transplantation bei der Ratte haben. Hierfür wurden 6-O-desulfatiertes Heparin (50 bzw. 68%), 2-O-desulfatiertes Heparin, N-acetyliertes Heparin sowie supersulfatiertes niedermolekulares Heparin, alle mit sehr geringer anti Xa-Aktivität eingesetzt.

Die Therapie mit diesen Substanzen zeigte keinen Einfluss auf die Erholung der Nierenfunktion nach ANV. 50% desulfatiertes Heparin reduzierte jedoch hochsignifikant die renale Infiltration mit MHC II-positiven Zellen. Bei einer Dosiserhöhung kam es zu einer signifikanten Zunahme der Einwanderung mit ED-1 sowie MHC II-positiven Zellen in das Nierengewebe 5 Tage nach ANV.

Im Fisher-Lewis Transplantationsmodell konnten wir zeigen, dass der frühe inflammatorische Schaden nach Ischämie/Reperfusion u.a. von immunologischen Faktoren abhängig ist, indem ein deutlicher Unterschied zwischen isogenen und allogenen transplantierten Nieren beobachtet werden konnte. Im Gegensatz zum ANV-Modell konnte das 50% 6-O-desulfatierte Heparin die renale Infiltration mit Monozyten und MHC II-positiven Zellen nach allogener Transplantation nicht signifikant beeinflussen.

Die vorliegende Untersuchung kann Daten aus *in vitro* Ansätzen nicht bestätigen. Weitere tierexperimentelle Studien müssen vor allem pharmakokinetische und -dynamische Aspekte von modifizierten Glykosaminoglykanen im Rahmen von Ischämie-Reperfusion und Transplantatabstoßung untersuchen.