

Jan Peter Eßlinger
Dr. med.

Einfluss des Endothelin A-selektiven Endothelinrezeptorantagonisten LU 135252 auf die Progredienz der Niereninsuffizienz bei der uninephrektomierten spontan hypertensiven Ratte vom „stroke prone“ Stamm.

Geboren am 13.08.1970 in Stuttgart-Bad Cannstatt
Reifeprüfung am 15.05.1990 in Heilbronn
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 91/92 bis SS 1998
Physikum am 30.09.1993 an der Universität des Saarlandes
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Bern (Schweiz), Harare (Zimbabwe) und Heidelberg
Staatsexamen am 26.05.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. E. Ritz

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass durch die Applikation des ET_A-selektiven ET-Rezeptorantagonisten LU 135252 ein nephroprotektiver Effekt im Modell der uninephrektomierten SHRsp-Ratte (mit und ohne zusätzliche Salzbelastung) zu verzeichnen ist.

Die Annahme einer positiven Substanzwirkung fusst in Experiment 1 auf der Feststellung einer signifikant besseren endogenen Kreatininclearance der Substanztiere gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren. Des weiteren waren die Plasmakreatininspiegel der Schein-operierten Tiere nur gegenüber denen, der unbehandelten Kontrollen signifikant verschieden, nicht aber gegenüber denen der Substanztiere. Histologisch liess sich dagegen kein Substanzeffekt ausmachen. Lediglich die Uninephrektomie spiegelte sich sowohl im Organgewicht als auch im Glomeruloskleroseindex wieder. Ein morphologisches Substrat, für die aufgrund der erwähnten Parameter anzunehmende nephroprotektive Wirkung von LU 135252, fand sich nicht.

Eindrucksvoller dagegen stellten sich die in Experiment 2 erhobenen Befunde dar. Hier verhinderte LU 135252 die Progredienz der chronischen Niereninsuffizienz vollständig. Festzumachen war dies anhand der erhobenen klinisch-chemischen Parameter, wie vor allem der endogenen Kreatininclearance sowie dem Plasmakreatininspiegel. Hierbei waren zwischen den Schein-operierten zweinierigen Tieren und den, mit dem ET-Rezeptorantagonisten behandelten uninephrektomierten Tieren, keine statistisch signifikanten Unterschiede auszumachen. Deutlichstes klinisches Zeichen für die Prävention der Progredienz der chronischen Niereninsuffizienz war die Verhinderung der Mortalität. 40% der unbehandelten uninephrektomierten Tiere verstarben vorzeitig. Dagegen verstarb kein Tier aus der Gruppe der mit LU 135252 behandelten Tiere.

Histologisch bestätigten sich die positiven klinischen Substanzeffekte. Die erhobenen morphologischen Indizes der Schein-operierten und der, mit LU 135252 behandelten

uninephrektomierten Tiere, waren hochsignifikant von denen, der unbehandelten uninephrektomierten Kontrollen verschieden.

In beiden Versuchsansätzen war ein Einfluss auf den systolischen arteriellen Blutdruck nicht eindeutig auszumachen.

Aus den erhobenen Befunden kann folglich geschlossen werden, dass das Endothelinsystem eine wesentliche Rolle innerhalb des Ablaufes, der zur chronischen Niereninsuffizienz führenden Vorgänge im untersuchten Modell spielt. Aufgrund der fehlenden Beeinflussung des systemischen arteriellen Blutdrucks in diesem Modell, ist zu folgern, daß der nephroprotektive Effekt von LU 135252 blutdruckunabhängig ist. Die selektive ET_A-Rezeptorblockade birgt ein eigenes pathophysiologisches Prinzip in sich.

Die teilweise deletären renalen Wirkungen von ET-1, wie Modifikation der intrarenalen Hämodynamik, sowie die Fähigkeit als wirksamer Wachstumsfaktor zu wirken, der auch als Mediator in den Ablauf verschiedener Entzündungsreaktionen eingreifen kann, liessen sich in diesem Versuchsansatz durch eine selektive ET_A-Rezeptorblockade wahrscheinlich verhindern. Die hohe ET_A-Spezifität des verwendeten Endothelinrezeptorantagonisten, läßt in diesem Zusammenhang eine wesentliche Rolle des ET_B-Rezeptors unwahrscheinlich erscheinen.

Es bleibt die Erkenntnis, dass das Endothelinsystem eine entscheidende Rolle innerhalb des Ablaufes einer zur chronischen Niereninsuffizienz führenden renalen Schädigungen spielen kann und zum anderen, dass diese Effekte hauptsächlich über den ET_A-Rezeptor vermittelt werden - zumindest in dem, in der hier vorliegenden Arbeit untersuchten, tierexperimentellen Modell.

Somit bietet das Endothelinsystem mit seinen pharmakologischen Interventionsmöglichkeiten wie der selektiven Blockade eines Rezeptorsubtypes, die Verwendung unselektiver ET-Rezeptorantagonisten, der Einsatz von ECE-Hemmern oder die Kombination mit schon in der Therapie etablierten Substanzen (insbesondere ACE-Hemmern) neue therapeutische Ansätze in der Therapie von Nierenerkrankungen, deren klinische Erprobung sinnvoll erscheint.