



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Langzeiteffekte von N-Octanoyl-Dopamin nach akutem
ischämischen Nierenversagen im Rattenmodell**

Autor: Judith Christiane Henn
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. B. Yard

Für das synthetische Dopaminderivat N-Octanoyl-Dopamin konnten positive Effekte auf die Nierenfunktion nach akuter Ischämie und nach Transplantation nachgewiesen werden. Dies wird auf antiinflammatorische und antioxidative Eigenschaften zurückgeführt. Im Anschluss an Beobachtungen über einen kurzen Zeitraum untersuchte ich die Langzeiteffekte einer Behandlung mit N-Octanoyl-Dopamin nach akutem ischämischen Nierenversagen mit einer Ischämiezeit von 45 bzw. 60 Minuten. Daran anschließend testete ich die in-vivo Effekte von N-Octanoyl-Dopamin auf Endothel- und proximale Tubulusepithelzellen.

Männliche Lewis Ratten wurden nach einer 45- bzw. 60- minütigen Ischämie für 14 Tage mit N-Octanoyl-Dopamin bzw. Placebo behandelt. Körpergewicht und Nierenfunktionsparameter wurden regelmäßig erhoben. Nach 26 Wochen wurden die Tiere getötet und das Nierengewebe histologisch und mittels RNA-Expressionsanalysen untersucht. Bei einem insgesamt geringen Ausmaß chronischer Schädigung und vergleichbarer Nierenfunktion in allen Versuchsgruppen konnte der Nachweis einer langfristigen Nephroprotektion durch N-Octanoyl-Dopamin nicht erbracht werden. Es zeigte sich lediglich eine Verminderung der Proteinurie über einen Teil des Beobachtungszeitraums. Die längere Ischämiedauer hatte keine Auswirkungen auf die Nierenfunktion führte jedoch zu einer ausgeprägteren Fibrosierung.

In-vitro induzierte N-Octanoyl-Dopamin die Expression von Hämoxxygenase-1, einem wichtigen Enzym zum Schutz der Zellen vor oxidativem Stress. Die proinflammatorischen Proteine VCAM (vaskuläres Zelladhäsionsmolekül) und E-Selectin wurden durch N-Octanoyl-Dopamin auch nach Stimulation mit Tumornekrosefaktor alpha supprimiert. Überraschenderweise kam es bei der Ko-Stimulation mit Tumornekrosefaktor alpha zu einer verstärkten Expression von Interleukin 6 und 8, beides proinflammatorische Zytokine.

Die Ergebnisse dieses Tierversuchs stehen im Widerspruch zu den positiven Effekten von N-Octanoyl-Dopamin in kurzfristigen Beobachtungsstudien und Effekten in in-vitro Experimenten. Das durchweg geringe Ausmaß der Nierenschädigung erschwerte eine Detektion der potentiellen Wirkung deutlich. Die Wirksamkeit von N-Octanoyl-Dopamin sollte nach der Etablierung eines robusten Rattenmodells für Ischämie-Reperfusionsschäden und weiteren pharmakokinetischen Untersuchungen zu Dosisfindung und Applikationsschema erneut untersucht werden.