



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

**Einfluss von Carvedilol und dessen antioxidativem Derivat
BM 91.0228 auf die chronische Nierentransplantatabstoßung bei
der Ratte.**

Autor: Uwe Göttmann
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. F. J. van der Woude

Oxidativer Stress konnte bei verschiedenen experimentellen Nephropathien nachgewiesen werden. Auch nach einer Nierentransplantation werden reichlich freie Sauerstoffradikale gebildet und man vermutet, dass sie eine Rolle in der Entwicklung und/oder der Progression der chronischen Nierentransplantatabstoßung spielen. Carvedilol ist eine antihypertensive Substanz mit starken antioxidativen und antiproliferativen Eigenschaften. Sein Derivat BM 91.0228 ist sogar bis zu 60fach stärker antioxidativ wirksam. Beide Substanzen haben damit Eigenschaften, die einen positiven Effekt auf die chronische Nierentransplantatabstoßung erhoffen lassen. Mit der vorliegenden Studie sollte nun untersucht werden, welche Rolle der oxidative Stress bei der chronischen Nierentransplantatabstoßung spielt und inwieweit dies durch Carvedilol und dessen antioxidatives Derivat BM 91.0228 zu beeinflussen ist.

Die Untersuchungen führten wir im Fisher→Lewis-Modell der chronischen Nierentransplantatabstoßung durch, wobei isotransplantierte Tiere als Kontrollen dienten. Allografttransplantierte Tiere erhielten eine orale Therapie, entweder mit Carvedilol (25mg/kg/d), seinem antioxidativen Derivat BM 91.0228 (5mg/kg/d), Alpha-Tocopherol (100mg/kg/d), einer Kombination aus Propranolol/Doxazosin (10/5 mg/kg/d) oder Vehikel über einen Zeitraum von 24 Wochen. Danach wurde der antioxidative Status gemessen und die chronische Nierentransplantatabstoßung anhand von funktionellen und histomorphologischen Parametern untersucht.

Die chronische Transplantatabstoßung war charakterisiert durch einen markanten Anstieg der Marker für oxidativen Stress (erhöhte Malonyldialdehydspiegel in Plasma und Niere, reduzierter Gehalt in der Niere an Glutathion und Alpha-Tocopherol) im Vergleich zu Isograftkontrollen. Die Behandlung mit Carvedilol, BM 91.0228 und Alpha-Tocopherol konnte den antioxidativen Enzymstatus der Allografts signifikant verbessern. Weiterhin konnte Carvedilol den erhöhten Blutdruck in den Allografts signifikant erniedrigen. Keines der Medikamente konnte jedoch die Entwicklung einer chronischen Allograft-Nephropathie, charakterisiert durch Proteinurie, erniedrigte Kreatininclearance, histologische Veränderungen und immunhistologischen Nachweis von Monozyten, T-Zellen und MHC-II Expression, positiv beeinflussen.

Diese Daten zeigen, dass trotz einer Verbesserung des antioxidativen Enzymstatus bei Allografts Carvedilol und BM 91.0228 die Entwicklung einer chronischen Allograft-Nephropathie nicht verhindern können.