



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

**Charakterisierung der protektiven Eigenschaften von
Katecholaminderivaten in der Kryopräservation**

Autor: Ulf Schnetzke
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik der Medizinischen Fakultät Mannheim
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. B. Yard

Transplantatnieren von hirntoten Organspendern haben im Vergleich zu Lebendspenden ein schlechteres Langzeitüberleben und eine erhöhte Abstoßungstendenz. Dies ist unter anderem auf die Kaltlagerungszeit des Organs zurückzuführen, die ausschließlich bei post mortem Spenden vorkommt. Durch eine gezielte Vorbehandlung des hirntoten Spenders oder des zu transplantierenden Organs vor der Kaltlagerung mit speziellen Substanzen, wie z.B. Katecholaminen, kann der Kälteschaden des Organs verringert werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden anhand eines *in vitro* Modells die strukturellen Eigenschaften und Voraussetzungen von Katecholaminen für deren protektiven Effekt während der hypothermen Lagerung untersucht. Besondere Beachtung fand dabei der Einfluss der Katecholamine sowohl auf die intrazelluläre ATP-Konzentration und den Redoxstatus der Zelle als auch auf den Kalziumeinstrom in die Zelle während Hypothermie.

Die chemisch-strukturelle Analyse der neu synthetisierten katecholaminergen Substanzen und Dihydroxybenzoesverbindungen zeigte, dass der protektive Effekt dieser Verbindungen gegenüber kälteinduzierter Zellschädigung von 2 Eigenschaften abhängig ist. Einerseits muss die Verbindung über einen ausreichenden Grad an Lipophilie verfügen. Andererseits muss die Oxidierbarkeit der Substanz für den zytoprotektiven Effekt während Hypothermie gewährleistet sein.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde der Einfluss der Katecholamine auf die intrazelluläre ATP-Konzentration, den Redoxstatus der Zelle und den Kalziumeinstrom in die Zelle während Hypothermie untersucht. Hypotherme Schädigung bei humanen Nabelschnurendothelzellen (HUVEC) ist gekennzeichnet durch ATP Verlust, Abnahme der natürlichen Redoxkapazität und einer sehr hohen intrazellulären Kalziumkonzentration. Im Gegensatz dazu waren bovine Aortenendothelzellen (BAEC) kälteresistent und in der Lage die genannten Parameter während der Kälte auf einem physiologischen Niveau aufrecht zu erhalten.

Durch Vorbehandlung mit Katecholaminen konnte der ATP-Verlust während der Kaltlagerung verzögert, der Redoxstatus der Zelle länger aufrecht erhalten und der Kalziumeinstrom in das Zytosol und die Mitochondrien verringert werden. Die durch eine Katecholaminvorbehandlung kälteresistenten HUVEC imitierten also den Phänotyp von kälteresistenten BAEC. Welcher der intrazellulären Vorgänge der entscheidende für den Zelltod während Hypothermie ist, wurde durch den Einsatz verschiedener Substanzen untersucht. Ionomycin ebenso wie die Zugabe von Atmungsketteninhibitoren hoben den protektiven Effekt von Katecholaminen auf. Es zeigte sich, dass nicht ein einziger Weg, sondern das Zusammenspiel aller erwähnten Prozesse schließlich zum Zelltod führt. Es ist wahrscheinlich, dass der protektive Effekt von Katecholaminen ebenfalls nicht über einen einzigen, sondern über alle 3 untersuchten intrazellulären Prozesse vermittelt wird.

Die gestesteten katecholaminergen Verbindungen stellen somit eine neue Therapieoption im Rahmen der Organtransplantation dar. Eine Spendervorbehandlung mit Katecholaminen oder verwandten Substanzen könnte die durch Kaltlagerung entstandene Organschädigung verringern und somit die Langzeitüberlebensrate von Organen nach Transplantation erhöhen.