



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

**Der Einfluss von CO-releasing-molecule auf den Ischämieschaden
im Modell des Akuten Nierenversagens und der Kaltpräservierung
vor Nierentransplantation**

Autor: Isabell Dützmann
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Benito Yard

Das chronische Transplantatversagen ist die häufigste Ursache von Organverlusten im Bereich der Transplantationsmedizin (Carpenter 1995; Nagano and Tilney 1997). Die Transplantatvaskulopathie stellt die wichtigste Ursache für das späte Organversagen dar (Schnuelle et al. 2001; Schnuelle et al. 2004).

Der hier vorgetragene Ansatz verwendet Kohlenmonoxid, bei welchem in jüngster Zeit auch nephroprotektive Eigenschaften zur Organprotektion, z.B. durch seine Eigenschaft als Radikalfänger, während der Kältepräservierung nachgewiesen werden konnten (Katori et al., 2002).

Im Zentrum dieser Arbeit stand die Beantwortung der Frage, ob der Zusatz von CORM-3 (=Tricarbonylchloro(glycinato)ruthenium(II)) zur Organpräservationslösung (University of Wisconsin-Lösung) protektiv auf ein zu transplantierendes Organ, insbesondere die Niere, wirkt. Somit wäre eine Verbesserung der Nierenfunktion, messbar durch Kreatinin und Harnstoff, nach Transplantation möglich.

Dieser Effekt sollt in der vorliegenden Arbeit sowohl bei in vitro Modellen als auch bei in vivo Untersuchungen überprüft werden. Dabei wurde der Warmischämie-Schaden im Modell des akuten Nierenversagens (ANV) untersucht. Im Anschluss wurde der Kaltpräservierungsschaden bei der eigentlichen Nierentransplantation inklusive Kältelagerung des Organs untersucht.

In allen getesteten HUVEC Zellreihen (n=5) konnte der Zusatz von CORM-3 zur Präservationslösung den Schaden durch die Kältelagerung vermindern. Im in vivo Modell der Warmischämie (n=14) zeigte sich zwar sowohl ein Trend zu geringerer Kreatinin- als auch Harnstoffkonzentration bei den CORM-3-behandelten Tieren, aber dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Ebenso zeigte sich nach der eigentlichen Nierentransplantation (n=21) mit Kältepräservierung und dem Zusatz von CORM-3 keine Hinweis, der den zu untersuchenden zytoprotektiven Effekt untermauern würde.

Trotz der bisher vielfach publizierten Evidenz eines protektiven Effekts von CORM-3 beim Reperfusionsschaden (Bagul et al. 2008, Martins et al. 2005 und 2006, Neto et al. 2004) konnte dieser in der hier vorgelegten Arbeit nicht bestätigt werden. Dies könnte zum einen daran liegen, dass die Reduktion von Sauerstoffradikalen nicht in dem Maße gelungen ist, wie notwendig gewesen wäre.

Ebenso wäre es durchaus möglich, dass die Applikation von CO vor dem ischämischen Insult durch Bindung an mitochondriale Enzyme der Atmungskette (Cytochrom c etc.) die reine Hypoxie sowie die Störung auf Ebene der Mikrozirkulation noch akzentuiert. Damit wurden in dieser Arbeit möglicherweise vorhandene protektive Effekte auf die Gefäßwände und ihrer Architektur maskiert.

Darüberhinaus kann CO zu einem gestörten Gleichgewicht des tubuloglomerulären Feedback beitragen (Ren et al. 2008) und möglicherweise werden auf diese Weise benefizielle Effekte maskiert. Schliesslich könnte sich der positive Effekt in den ersten 5 Tagen nach Transplantation noch nicht etabliert haben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der hier vorgelegten Arbeit zwar zytoprotektive Eigenschaften bei HUVEC gezeigt werden konnte, diese sich aber noch nicht komplett auf in vivo Ischämie- und Transplantationsmodelle übertragen ließen. Weitere Versuche müssen, was die Applikationsform, die Beobachtungsdauer und die Präkonditionierung angeht, modifiziert werden, um die positiven Effekte auch bei der Nierentransplantation erreichen zu können.

CORM-3 scheint somit ein vielversprechender Kandidat für die weitere präklinische Evaluation hinsichtlich der Optimierung der Kältepräservationslösung bei Nierentransplantation zu sein.