



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

**Prävention des Kältepräervationsschaden durch
Spendervorbehandlung mit Dopamin**

Autor: Patricia Toerlitz
Institut / Klinik: Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Doktormutter: Prof. Dr. G. Beck

Die Lungentransplantation ist die letztmögliche Therapie von Lungenerkrankungen im Endstadium. Kältepräervation (KP) und Ischämie/Reperfusion (I/R) können nicht-spezifische alveoläre Schäden, Lungenödem und Hypoxämie auslösen, die zu einem frühen Transplantatversagen führen. Es kommt gleichzeitig während der KP-Zeit durch verschiedene Prozesse, wie die Induktion von oxidativem Stress, Eisenfreisetzung und intrazellulärer Calciumüberladung zum Qualitäts- und Funktionsverlust des Organs [1]. Viele klinische Komplikationen gehen mit dem Verlust der endothelialen Barrierefunktion einher, welche zu Gewebsödemen führen. So beeinflusst auch die Hypothermie die Na^+/K^+ -ATPase und die Flüssigkeitshomöostase im Alveolarraum. Neben der Ödementwicklung kommt es zusätzlich zu unspezifischen Entzündungsreaktionen mit der vermehrten Synthese proinflammatorischer Mediatoren. In eigenen In-vitro-Studien konnte Brinkkoetter et al. zeigen, daß Dopamin nicht nur dem kälteinduzierten endothelialen Zellschaden vorbeugt, sondern auch die Barrierefunktion nach Erwärmung fördert [2]. Klinische und tierexperimentelle Studien belegten ebenfalls, dass eine Spendervorbehandlung mit Dopamin einen protektiven Effekt auf die Nierenfunktion und Inflammation nach Ischämie hat. In dieser Studie untersuchten wir in einem isolierten Rattenlungenmodell die Hypothese, dass die Dopaminvorbehandlung von Lungenspendern einen ebenfalls limitierenden Effekt auf den Gewebeschaden und den inflammatorischen Verlauf in Verbindung mit Kältepräervation und Reperfusion hat.

In unserem Modell wurden die Ratten für eine Stunde mit Dopamin ($5\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$) oder einer Kontrolle (NaCl) vorbehandelt. Nach Lungenexplantation wurden diese mit Perfadex-Lösung gespült und bei 4°C gelagert. Der inspiratorische Spitzendruck (PIP), der pulmonalarterielle Druck (PAP) und das Gewicht wurden während der Reperfusion online registriert. Die Messung der inflammatorischen Parameter und die Expression von Adhäsionsmolekülen erfolgten nach der Reperfusion.

Wir kamen zu dem Ergebnis, daß alle Lungen eine Kälteischämie von bis zu sechs Stunden und eine anschließende Beatmungs- und Reperfusionszeit von drei Stunden unter physiologischen PIP und PAP ohne Entstehung eines Lungenödems tolerierten. Bei einer Kälteischämiezeit über sechs Stunden stiegen der PIP, PAP und das Gewicht sehr schnell signifikant in den Kontrolllungen, nicht aber in den Dopaminvorbehandelten Lungen an. Die Perfusion und Ventilation alleine induzierte eine starke Synthesesteigerung von Chemokinen, wie „cytokin-induced neutrophil chemoattractant-1“ und von Adhäsionsmolekülen in den unbehandelten Lungen. Bei den vorbehandelten dagegen fanden wir eine signifikant niedrigere Expression dieser Entzündungsmediatoren. Mittels NADH-Färbungen konnte zusätzlich bestätigt werden, dass die Vorbehandlung mit Dopamin den kälteinduzierten Gewebeschaden effektiv verminderte.

1. De Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 490-511.
2. Brinkkoetter P, Beck GC, Goettmann U et al. Hypothermia-induced loss of endothelial barrier function is restored after Dopamine pre-treatment: role of p42/p44 activation. *Transplantation* 2006; 82:534-542.