



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

**Die Entzündungsreaktion im hirntoten Organspender:
Interventionsmöglichkeit durch Vagusstimulation**

Autor: Claudia Bergsträsser
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. B. Yard

Die Diskrepanz zwischen der Anzahl an Patienten auf Wartelisten und verfügbaren Spenderorganen ist eine große Problematik in der Transplantationsmedizin. In Verbindung damit steht das Langzeit-Transplantatüberleben, welches unter anderem durch akute und chronische Abstoßungsreaktionen, aber auch durch die Organqualität vor Transplantation beeinflusst wird. Die nach Eintritt des Hirntodes im Spender auftretende Entzündungsreaktion spielt bei der Organqualität eine entscheidende Rolle, wobei der zugrundeliegende Mechanismus bis heute nicht völlig geklärt ist. Als Folge des Entzündungsgeschehens entsteht eine erhöhte Immunogenität der Spenderorgane, welche sowohl die Transplantatqualität als auch das Langzeit-Überleben ungünstig beeinflusst. Aktuelle Studien zum „cholinergen antiinflammatorischen Pathway“ (CAP) machen darauf aufmerksam, dass der N. vagus als Immunmodulator einerseits peripheres Entzündungsgeschehen wahrnehmen und andererseits adäquat darauf reagieren kann. Eine mögliche Rolle dieser antiinflammatorischen Eigenschaft auf die Entzündungsreaktion im hirntoten Organspender wurde bislang noch nicht analysiert.

Dieser Arbeit liegt die Hypothese zugrunde, dass die antiinflammatorische Funktion des N. vagus während des Hirntodes beeinträchtigt ist und als Konsequenz das ablaufende Entzündungsgeschehen im Organismus nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Demnach müsste sich eine Aktivierung des N. vagus vorteilhaft auf die entzündlichen Vorgänge in den Spenderorganen auswirken. Dies wurde in vorliegender Studie anhand von zwei Versuchsabschnitten untersucht.

Im ersten Versuchsabschnitt wurde der Hirntod bei F344-Ratten induziert und über sechs Stunden aufrechterhalten (*BD*). Narkotisierte, beatmete F344-Ratten dienten als Lebend-Kontrollgruppe (*NBD*). In den Behandlungsgruppen erhielten die Versuchstiere während des Experimentes eine elektrische Stimulation des zervikalen N. vagus (*BD+STIM* bzw. *NBD+STIM*). Die Herzratenvariabilität (HRV) der Tiere wurde mit Hilfe von EKGs bestimmt. Nach sechs Stunden wurden den Tieren verschiedene Organe (Dünndarm, Nieren, Leber & Herz) und Blut zu weiteren Analysen entnommen. Die gewonnene intestinale RNA wurde mittels Affymetrix-Gen-Chip-Analysen untersucht. Zudem wurden verschiedene Gene aller entnommenen Organe mittels quantitativer PCR geprüft. Um einen Einfluss der Vagusstimulation (VNS) auf das frühe Transplantationsergebnis beurteilen zu können, wurden in einem zweiten Versuchsabschnitt sowohl isogene (LEW→LEW) als auch allogene (F344→LEW) Nierentransplantationen, jeweils mit unbehandelten hirntoten bzw. stimulierten hirntoten Spendern, durchgeführt. Bei allen Empfängern erfolgte zu mehreren Zeitpunkten nach Transplantation die Bestimmung der Nierenfunktionsparameter. Am siebten bzw. zehnten Tag nach Transplantation wurden die Nierentransplantate zur weiteren histologischen Analyse entnommen.

Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass der Hirntod zu einer verminderten Aktivität des N. vagus führt, was sich in einer signifikant niedrigeren HRV darstellte. Zudem konnten bei den hirntoten im Gegensatz zu den lebenden Spendern deutliche proinflammatorische Veränderungen festgestellt werden. Im Bezug auf die VNS zeigte sich, dass diese der hirntodinduzierten Entzündungsreaktion entgegenwirken konnte. Neben einer Verminderung der TNF α -Konzentration im Serum, führte die VNS unter anderem zu einer Reduktion der durch den Hirntod hervorgerufenen, inflammatorischen Genexpressionsveränderungen. Dieser Effekt war vor allem im Dünndarm zu beobachten, zeigte sich aber in geringerer Ausprägung auch in den anderen Organen. Abschließend führte die VNS im hirntoten Spender zu einer Verbesserung der frühen Nierentransplantatfunktion im Empfänger.

Zusammenfassend liefert die Beeinträchtigung des CAP während des Hirntodes eine mögliche Erklärung für die Entzündungsreaktion im hirntoten Spender. Da die VNS immunmodulierende Effekte auf die Spenderorgane vor Transplantation zeigt, könnte sie eine interessante Perspektive in der Spendervorbereitung darstellen.