



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

**Über die Wirkung von Dopamin auf die Hämooxygenase-1 im
Rahmen des Hirntodes bei der Ratte**

Autor: Daniel Gerbaulet
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. B. Yard

Ausgangspunkt unserer Untersuchung war die Beobachtung, dass eine Dopamingabe im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie hirntoter Nierenspender einen positiven Einfluss auf Abstoßungsreaktion und Transplantatüberleben hat. Unter der Fragestellung, dass Veränderungen im Nierengewebe zu einer erhöhten, von der MHC II oder HLA- Übereinstimmung unabhängigen Immunogenität führen, haben wir die Veränderung im Nierengewebe im Bezug auf Inflammationsreaktion und eine mögliche Präkonditionierung hin untersucht. In unserem Modell wurden Ratten zum Zeitpunkt des Hirntodes mit Dopamin in den Dosierungen 2/6/10 und 14µg über 6h behandelt. Nachdem die Dosis von 10µg die geringsten hämodynamischen Veränderungen bei gleichzeitig signifikant erhöhtem Monozyteneinstrom gezeigt hatte, wurde diese Dosierung für die weiteren Untersuchungen angewendet. Als Kontrolle fungierten native und beatmete, nicht hirntote Tiere. HO-1 gilt zum Einen als unspezifischer Stressmarker, wird aber auch in experimentellen Studien als endogenes Antioxidans betrachtet. Wir konnten mittels Western- Blot zeigen, dass es im Zustand des Hirntodes zu einer deutlichen Hochregulierung der HO-1 Exprimierung im Gewebe kommt. In den Kontrollgruppen liess sich lediglich eine geringe Exprimierung bei den beatmeten Tieren nachweisen. Wir konnten zeigen, dass eine Vorbehandlung mit Dopamin zu einer weiteren deutlichen Steigerung der HO-1 Exprimierung beim hirntoten Spender führt. Unter der Fragestellung, ob es sich bei dieser postulierten hirntodspezifischen Wirkung des Dopamins auf die HO-1 lediglich um eine unspezifische Stressantwort des Gewebes handelt, haben wir die Spenderorgane auf HSP-70 als allgemeinen Stressmarker untersucht. Wir konnten zeigen, dass es im Bezug auf HSP-70 zu keiner Veränderung der Exprimierungsrate in den Vergleichsgruppen und insbesondere nach Dopamingabe kam. Zur weiteren Differenzierung der Stressantwort untersuchten wir die Spenderorgane mittels Ribonuclease- Protection-Assays (RPA) und Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) auf die Exprimierung von TNF- α und TGF- β und MCP-1. Wir konnten zeigen, dass der Zustand des Hirntodes zwar zu einer Steigerung der Exprimierung von TNF- α und TGF- β sowie MCP-1 führt, diese aber durch die Dopamingabe keine weitere Hochregulation mehr erfahren.

Wir konnten zeigen, dass die prätransplantatorische Gabe von Dopamin zu einer von der allgemeinen Stresssituation unabhängigen Induktion endogener Antioxidantien führt. Der zellprotektive Charakter der HO-1 ist hierbei in letzter Zeit zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. In wieweit sich aus der Induktion der HO-1 therapeutische Ansätze für das Transplantatüberleben ableiten lassen, muss in weiteren Studien gezeigt werden.