



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

**Auswirkung protrahierter Hypothermie auf die Viabilität und
Funktion humaner Endothelzellen – protektiver Effekt einer
Dopaminvorbehandlung**

Autor: Boris Rudic
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. B. Yard

Die Nierentransplantation stellt die bevorzugte Behandlungsmaßnahme der terminalen Niereninsuffizienz dar. Sie ermöglicht den Betroffenen eine höhere Lebensqualität und senkt die Sterblichkeitsrate der Erkrankten. Im Gegensatz zur Lebendspende, sind post-mortem Transplantate mit einer höheren Rate an Transplantatversagen assoziiert. Dies ist unter anderem auch durch eine unterschiedlich lange Kaltischämie des Organs bis zur Transplantation zu erklären. Entsprechende Präservationslösungen und Konservierungsmaßnahmen existieren seit Beginn der Organtransplantation und werden ständig weiterentwickelt.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Zusammenhänge der Kryopräservation und des daraus resultierenden kälteinduzierten Zellschadens an humanen Endothelzellen. Es konnte dargelegt werden, dass protrahierte Kältepräservation zu umfangreichen Veränderungen sowohl im Cytoskelett der Endothelzelle, als auch im Bereich der Zell-Zell-Kontakte führt. Anhand von Videoaufnahmen und Fluoreszenzfärbung konnte gezeigt werden, dass es zu einer Destabilisierung des Aktin/Myosin-Gerüsts kommt, wodurch eine interzelluläre Schrankenstörung entsteht, die als Ursache eines frühen posttransplantationellen Organödems angesehen werden kann. Eine Vorbehandlung mit dem Katecholamin Dopamin konnte diesen schädlichen Effekten vorbeugen. Die Neutralisierung von reaktiven Sauerstoffradikalen sowie die Stabilisierung der mitochondrialen Membran und damit ATP-Erhalt scheinen eine wichtige Rolle zu spielen.

Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der hypothermiegetriggerten Proteolyse von Zellstrukturproteinen. Anhand von Western Blot-Analysen konnte zum einen der zeitlich assoziierte Abbau von Cytoskelettproteinen (z.B. Vimentin) dokumentiert werden, zum anderen wurden Mechanismen untersucht, die für die Proteolyse in Fragen kommen könnten. Die Aktivierung von Calcium-abhängigen Proteasen korreliert dabei mit der während der Hypothermie gut beschriebenen cytosolischen Calciumerhöhung und könnte einen neuen Therapieansatz darstellen. Darüber hinaus wurde indirekt auch eine erhöhte Proteasomaktivität postuliert, indem nachweislich eine zunehmende Ubiquitynylierung von Proteinen während protrahierter Hypothermie belegt wurde.

Die Beschreibung der zellulären Pathophysiologie während protrahierter Hypothermie könnte helfen neuartige Therapieansätze in der Präservation von Totspenderorganen zu entwickeln. Weiterhin könnte die Vorbehandlung mit Dopamin die Überlebensrate von Organen nach Transplantation verbessern und die gegenwärtige Standardtherapie sinnvoll ergänzen.