



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Induktion von endothelialer Hämoxigenase-1 durch Dopamin**

Autor: Matthias Alexander Hüniger  
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. F.J. van der Woude

In einer am Klinikum Mannheim durchgeführten retrospektiven Fall-Kontroll Studie konnte gezeigt werden, dass sich die Langzeittransplantatüberlebensrate von Nieren entscheidend verbessern lässt, wenn der Spender vor Organentnahme mit Dopamin (DA) behandelt wird. Die hier vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit diesem Phänomen auf zellbiologischer Ebene.

In dieser Arbeit konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass die Stimulation von menschlichen Nabelschnur-Endothelzellen (HUVEC) mit DA zu einer deutlichen Steigerung der intrazellulären Hämoxigenase-1 (HO-1) mRNA Konzentration führt. Auch die Proteinmenge an HO-1 nahm nach Stimulation mit DA deutlich zu. Dieses Enzym, welches Häm in die Metabolite Eisen, Biliverdin und CO abbaut, hat einen in der Literatur bereits beschriebenen zellprotektiven Effekt. Es verbessert die Fähigkeit von Zellen, mit oxidativem Stress fertig zu werden. Die HO-1 wird von Stimuli induziert, welche im allgemeinen oxidativen Stress verursachen. Auch von DA ist bekannt, dass bei dessen Abbau in Anwesenheit von Transitionsmetallen Wasserstoffperoxid und Superoxidradikale, also oxidativer Stress, entsteht. Durch die Gabe der Antioxidantien Ascorbinsäure und N-Acetyl-Cystein konnte der Induktionseffekt des DAs blockiert werden, während die Gabe des D<sub>1</sub>-Rezeptorblockers SCH23390 und des D<sub>2</sub>-Rezeptorblockers Haloperidol keinen Effekt auf das Induktionsverhalten hatte. Die Hypothese ist, dass DA über die Ausübung von oxidativem Stress das zellprotektive Enzym HO-1 bereits im Spender in der zu transplantierenden Niere induziert und das Organ auf diese Weise den im Rahmen der Transplantation anfallenden oxidativen Stress besser verkraftet. Dies zeigt sich in einer Verminderung akuter und chronischer Abstoßungsepisoden.

Gegen diese Theorie spricht jedoch, dass auch NA mit einer verbesserten Langzeitüberlebensrate einhergeht, bei diesem jedoch keine Induktion der HO-1 nachgewiesen werden konnte.

Warum und vor allem wie DA das Langzeittransplantatüberleben verbessert, kann nach dieser Arbeit nicht endgültig erklärt werden. Die Versuche legen jedoch den Verdacht nahe, dass die Induktion der endothelialen HO-1 nur einen Teil zur Verbesserung der Transplantatfunktion beiträgt. Wahrscheinlicher ist ein multifaktorielles Geschehen, bei dem Katecholamine sowohl immunologische, als auch nichtimmunologische Parameter, die bei der Transplantation von Nieren eine Rolle spielen, positiv beeinflussen.