



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

**Effekte der Spendervorbehandlung mit niedrig dosiertem Dopamin  
auf die Transplantatfunktion nach Herztransplantation**

Autor: Duygu Dönmez  
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. B. Krämer

Die steigende Diskrepanz zwischen dem Bedarf und der Anzahl an zur Verfügung stehenden Spenderorganen macht es zur Notwendigkeit durch ein optimales Spendermanagement die Zahl an transplantierbaren Organen so hoch wie möglich zu halten.

Schnülle und Mitarbeiter konnten in einer prospektiven, randomisierten Multizenterstudie zeigen, dass eine Vorbehandlung hirntoter Spender mit niedrig dosiertem Dopamin in einer Dosierung von 4 µg/kg/min signifikant die Anzahl an benötigten Hämodialysen in der ersten Woche nach Nierentransplantation senkte und in der Subgruppe mit der längsten Kaltischämiezeit auch das 3-Jahres-Transplantatüberleben signifikant verbesserte (Schnuelle et al., 2009).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es den Verlauf des Herztransplantates in denjenigen Empfängern zu untersuchen, die ein Herz von Multiorganspendern aus der prospektiv randomisierten Dopaminstudie der Nieren erhalten hatten, um mögliche Effekte von Dopamin auf das Spenderherz beziehungsweise dessen Funktion im Organempfänger zu untersuchen.

Die Arbeit ist eingebettet in die prospektive, randomisierte, open label, Multizenterstudie von Professor Schnülle und Mitarbeitern (Schnuelle et al, 2009).

Im Zeitraum von März 2004 bis August 2007 wurden im Rahmen der vorliegenden Studie 93 Spenderherzen von Multiorganspendern in 21 unterschiedlichen Eurotransplantzentren transplantiert. Das Outcome dieser Herzen wurde von uns analysiert.

Mit Hilfe von selbst erstellten Fragebögen, welche durch die betreuenden Transplantationszentren ausgefüllt wurden und der Eurotransplant-Informationsbögen konnten die Empfänger der Dopamin- versus Nicht-Dopamingruppe vor allem in Hinblick auf die linksventrikuläre Funktion, Bedarf eines links- bzw. biventrikulären Assist Devices, Notwendigkeit an Nierenersatztherapie, akute Abstoßungsepisoden, frühklinisches Outcome und Langzeitüberleben posttransplant verglichen werden.

Es zeigte sich, dass eine Spendervorbehandlung mit low-dose Dopamin mit einer verbesserten 3-Jahres-Mortalität assoziiert war (87,0% versus 67,8%,  $p=0,03$ ) und die Anzahl an benötigten Hämodialysen posttransplant in der Interventionsgruppe signifikant senkte (21,7% versus 40,4 %,  $p=0,05$ ). Zwischen den Empfängern (Dopamin versus Nicht-Dopamin) gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied bezüglich postoperativ eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (15,2% versus 21,3%,  $p=0,59$ ), dem Bedarf eines LVAD (4,4 % versus 10,6%,  $p=0,44$ ) oder der Häufigkeit an akuten Abstoßungsreaktionen (19,6% versus 14,9%,  $p=0,59$ ) nach Herztransplantation. Zudem zeigte sich, dass eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (Hazard Ratio (HR): 4,95; 95% Konfidenz Intervall (KI): 2,08 bis 11,79;  $p<0,001$ ) und der Bedarf einer Hämodialyse (HR: 2,83; 95% KI: 1,20 bis 6,69;  $p=0,02$ ) nach Herztransplantation prädiktiv für eine erhöhte Mortalität des Empfängers waren.

Auch nach Angleichen präoperativer Risikofaktoren des Empfängers wie dem Bedarf eines Herzunterstützenden Systems, einer Nierenersatztherapie oder einer medikamentös inotropen Herzunterstützung blieb der Überlebensvorteil durch die Dopaminbehandlung erhalten (HR: 0,33; 95% KI: 0,12 bis 0,89;  $p=0,03$ ).

Der positive Effekt von Dopamin scheint nicht auf der Kreislauf stabilisierenden Wirkung des hirntoten Organspenders zu beruhen. Vielmehr ist Dopamin in der Lage den oxidativen Stress, der durch die Kaltischämie hervorgerufen wird und zum Zelluntergang führt, zu mildern. Dies schafft es einerseits, indem es aufgrund seiner molekularen Struktur reaktive Sauerstoffspezies, ROS, abfängt und

andererseits, indem es die Produktion von SH<sub>2</sub>-Reduktionsäquivalenten steigert. Eine Versuchsreihe an Kardiomyozyten bestätigte oben genannte Ergebnisse. So konnte nachgewiesen werden, dass eine Vorbehandlung der Zellen mit Dopamin vor einsetzender Kaltischämie nach Wiedererwärmung der Kardiomyozyten mit einer im Vergleich zur Kontrollgruppe höheren Konzentration an intrazellulärem ATP und geringeren Konzentration an LDH einherging.

Die Auswertung der Lebern der Multiorganspender aus der Dopaminstudie der Nieren zeigt einen neutralen Effekt auf die Lebern nach Lebertransplantation.

Unsere Studie zeigt, dass low-dose Dopamin den transplantierten Herzen nicht schadet und im Gegenteil sogar die Funktion der transplantierten Herzen, bzw. das Langzeitpatientenüberleben zu verbessern scheint.

Vor der Einführung einer standardisierten Spenderkonditionierung mit niedrig dosiertem Dopamin ist eine randomisierte, prospektive, doppelblinde und kontrollierte Multizenterstudie im Bereich von Eurotransplant mit adäquater Fallzahlplanung erforderlich um letztlich die von uns dargestellte Hypothese der protektiven Effekte von Dopamin auf das Outcome nach Herztransplantation konfirmatorisch zu untersuchen.