



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

**Spenderkonditionierung mit N-Octanoyl-Dopamin zur Reduktion
transplantations-assoziiertes Schädigung Experimentelle
Untersuchung in einem heterotopen Herztransplantationsmodell an
der Ratte**

Autor: Rahel Sabina Spindler
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. S. Höger

In der vorliegenden Arbeit wird das Modell der heterotopen Herztransplantation an der Ratte charakterisiert und in seinen Vor- und Nachteilen diskutiert. Die Vorzüge der Methodik liegen in der geringen Belastung des Allgemeinbefindens des Empfängers, der Durchführbarkeit ohne Großtier-Operationssaal- und Equipment und der damit vergleichsweise einfachen Gewinnung von Erkenntnissen aus dem lebenden Organismus. Kritisch zu betrachten sind die veränderten Perfusions-, Druck- und Umgebungsverhältnisse, die das Modell bedingt. Außerdem sind die technischen Anforderungen an den Operateur hoch, der die Eingriffe standardisiert unter Verwendung mikrochirurgischer Technik durchführen muss. Aus diesem Grund wurden Qualitätskriterien definiert, die bei der Planung eines entsprechenden Experiments helfen sollen, mögliche Fallstricke zu umgehen. Andererseits sollen sie die qualitative Beurteilung der Literatur, worin eine vergleichbare Technik verwendet wird, erleichtern. In der Zusammenschau handelt es sich um ein hilfreiches Modell, dessen Stellenwert in erster Linie in seiner Funktion als Brücke zwischen dem *in vitro* Experiment und dem Großtierversuch liegt.

Der zweite Fokus dieser Arbeit liegt auf der Spenderbehandlung mit N-oktanoyl-Dopamin (NOD). Es handelt sich dabei um ein synthetisches Dopamin-Derivat, das entwickelt wurde, um die organprotektive Wirkung von Dopamin unabhängig von Kreislaufeffekten nutzen zu können. Im o.g. Tiermodell wurden die Auswirkungen einer Spenderbehandlung mit NOD hinsichtlich von Nebenwirkungen und in Bezug auf die verschiedenen Schädigungsmechanismen im Kontext der Organtransplantation untersucht: Im Hirntodmodell konnte gezeigt werden, dass sich eine kontinuierliche NOD-Infusion weder auf die Herzfrequenz, noch auf den Blutdruck des Spenders auswirkt. Des Weiteren kam es unter NOD-Behandlung zu einem geringeren Anstieg der Laktatdehydrogenase (LDH) im Plasma des Spenders, woraus sich ein verringerter Gewebsschaden während des Hirntods ableiten lässt. Auch im Empfänger des allogenen Transplantates ließ sich eine signifikant verringerte LDH nachweisen. Die Infiltration der Herztransplantate mit Zellen des Immunsystems wurde durch die Spenderbehandlung nicht beeinflusst.

Es folgten Kaltpräservationsversuche mit nachfolgender Transplantation und Reperfusion über sieben Tage. Anhand der erhobenen Parameter konnte hierbei kein Unterschied zwischen der NOD- und der Kontrollgruppe gezeigt werden. Aus diesem Grund wurde ein weiterer Versuchsteil angeschlossen, der die Funktion der Transplantate nach 1 h adressierte. Ein Unterschied bezüglich der kontraktile Eigenschaften des Transplantates oder des koronaren Blutflusses wurde nicht festgestellt.

Insgesamt kann im Kontext der Schädigung durch Kaltischämie und nachfolgende Reperfusion aktuell weder ein protektiver noch ein ungünstiger Behandlungseffekt nachgewiesen werden.

Nichtsdestotrotz gibt es Hinweise, dass die antientzündlichen Eigenschaften von NOD im hirntoten Organspender für die nachfolgende Transplantation durchaus günstig sein könnten, dies ist jedoch bisher *in vivo* nicht hinreichend belegt. Weitere Experimente zur Effektivität von NOD im Kontext der Transplantation nach Hirntod mit und ohne zusätzliche Kaltpräservierung erscheinen daher gerechtfertigt.