

Yuxing Guo

Dr. med.

## **N-octanoyl-dopamine: a new concept for recipient management to improve graft function after heart transplantation from brain death donor rats**

Fach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Gábor Szabó

Hintergrund: Derzeit ist die effektivste Behandlung der Herzinsuffizienz im Endstadium (HF) die Herztransplantation (Htx). Obwohl eine breit gefasste Herkunft von Spenderherzen erforscht wurde, stammt die Mehrheit der transplantierten Herzen immer noch von hirntoten Spendern. Hirntod (BD) und Ischämie-Reperfusionsschäden (IRI) gehen mit einer Reihe von Herzfunktionsstörungen und hämodynamischer Instabilität einher. Frühere Studien haben gezeigt, dass eine niedrig dosierte Behandlung mit Dopamin (LDD) die Transplantatfunktion nach der Transplantation verbessern kann und dass die Präkonditionierung von BD-Spendern mit dem Dopaminderivat N-octanoyl dopamin (NOD) die Herzfunktion nach der Htx verbessert. Dennoch blieben die zugrunde liegenden Mechanismen ungeklärt. In dieser Studie stellten wir die Hypothese auf, dass NOD die in vivo Herzfunktion verbessern kann, wenn es den Htx-Empfängern von Herzen hirntoter Spender verabreicht wird. Die kardioprotektiven Wirkungen des NOD werden durch Reduktion von oxidativem/nitrosativem Stress erzeugt. Die positiven Effekte des NOD sind den Wirkungen des Ursprungsdopamin überlegen.

Methoden: An männlichen Lewis-Spender-Ratten wurden entweder Scheinoperationen oder hirntotinduzierende Operationen durchgeführt, gefolgt von einer 5,5-stündigen Überwachung. Der BD wurde durch einen subdural platzierten Ballonkatheter hervorgerufen. Dann wurden die Spenderherzen explantiert und eine heterotrophe Htx durchgeführt. Kurz vor Beginn der Reperfusion wurde entweder physiologische Kochsalzlösung (Schein-Operation, n = 9 und BD Gruppe, n = 9), NOD (14,7 µg/kg/min, BD+NOD Gruppe, n = 9) oder Dopamin (10 µg/kg/min, BD+Dopamin Gruppe, n = 8) kontinuierlich in die linke Vena jugularis der Empfänger infundiert. Nach 1,5 Stunden Reperfusion wurde in vivo die linksventrikuläre (LV) Herzfunktion mit einem Druckkatheter evaluiert. Schließlich wurde eine immunhistochemische (IHC) Färbung zur Detektion von 4-Hydroxy-2-nonenal (HNE) und Nitrotyrosin durchgeführt.

Ergebnisse: Nach der Transplantation wurde eine signifikant verbesserte systolische Funktion des LV's (LVSP BD+NOD  $90 \pm 8$  gegenüber BD+Dopamin  $66 \pm 5$  gegenüber BD  $65 \pm 4$  mmHg; maximale Anstiegsrate des LV-Drucks dP/dtmax BD+NOD  $2686 \pm 225$  gegenüber BD+Dopamin  $2243 \pm 70$  vs. BD  $1999 \pm 147$  mmHg/s, bei einem intraventrikulären Volumen von 140 µl,  $p < 0,05$ ) und eine bessere Myokardarbeit in der BD+NOD Gruppe im Vergleich zur BD+Dopamin und BD Gruppe beobachtet. Zusätzlich zeigten Herzen in der BD+NOD Gruppe eine signifikant kürzere re-beating

time (Zeit bis zum Wiedereinsetzen des Herzschlages) als jene in der BD Gruppe ( $32 \pm 4$  s gegenüber  $48 \pm 6$  s,  $p < 0,05$ ). Darüber hinaus zeigte die IHC-Analyse, dass sowohl die NOD- als auch die Dopaminbehandlung die Immunreaktivität von HNE und Nitrotyrosin im Transplantatmyokard verringern konnten.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie zeigt anhand eines Ratten Htx-Modells, dass NOD das Transplantat schützen kann, wenn dieses den Empfängern von BD-Spendern verabreicht wird. NOD war Dopamin in Bezug auf die in vivo kontraktile Funktion des LV's und der postoperativen re-beating time überlegen. Diese vorteilhaften Wirkungen von NOD gehen hauptsächlich auf die Eigenschaften als Radikalfänger zurück.