

Inhaltsverzeichnis

I-III Inhalt

IV-VI Abkürzungen

1. Einleitung und Literaturübersicht	1
1.1 Terminale Niereninsuffizienz und Nierentransplantation	1
1.1.1 Allgemeines	1
1.1.2 Transplantat-Abstoßung	3
1.1.2.1 Immunologische Faktoren	3
1.1.2.2 Immun-unabhängige Faktoren	5
1.2 Transplantation und Spendervorbehandlung	8
1.2.1 Konzepte zur Spendervorbehandlung	8
1.2.2 Dopamin	9
1.2.2.1 Allgemeines	9
1.2.2.2 Dopamin und Transplantation	10
2. Fragestellung	12
3. Material und Methoden	13
3.1 Allgemeines	13
3.2 Versuchstiere und ihre Haltung	13
3.3 Substanzen	14
3.3.1 Dopamin	14
3.3.2 N-Oktanoyl-Dopamin (NOD)	14
3.3.3 Urapidil (Ebrantil®)	15
3.3.4 Propranolol und Doxazosin	15
3.3.5 SCH-23390 und Domperidone	15
3.3.6 Pergolid	16
3.4 Versuchsdesign und Gruppeneinteilung	17
3.4.1 Zeit-Wirkungs-Analyse im Spendertier mit Dopamin-Präkonditionierung	17
3.4.2 Wirkmechanismen der Dopamin-Präkonditionierung im hirntoten Spendertier	19
3.4.3 Präkonditionierung des Organspenders- allogene Transplantation und akute Abstoßung	21
3.5 Operationsmethoden	22

3.5.1	Übersicht.....	22
3.5.2	Grundlagen.....	22
3.5.3	Hirntod im Spendertier.....	23
3.5.4	Tracheotomie und Blutdruckmessung im nicht hirntoten Spendertier.....	26
3.5.5	Explantation der Spenderniere.....	27
3.5.6	Implantation der Spenderniere.....	30
3.5.7	Fixierung der Niere.....	35
3.5.7.1	Zeit-Wirkungs-Analyse im Spendertier mit Dopamin-Prä-konditionierung.....	35
3.5.7.2	Wirkmechanismen der Dopamin-Präkonditionierung im hirntoten Spendertier.....	35
3.5.7.3	Präkonditionierung des Organspenders- allogene Transplantation und akute Abstoßung.....	36
3.6	Histologische Untersuchungen.....	37
3.6.1	Anfertigen von Paraffinschnitten.....	37
3.6.2	Lichtmikroskopische Untersuchungen.....	38
3.6.2.1	H&E-Färbung.....	38
3.6.2.2	Banff-Klassifikation.....	38
3.6.3	Immunhistochemie.....	39
3.7	FACS-Analyse (Fluorescence Activated Cell Sorting).....	40
3.7.1	FACS-Färbung.....	41
3.7.2	Flow-Zytometrie und Datenanalyse.....	42
3.8	Gen-Expressionsanalyse.....	43
3.8.1	RNA-Isolation.....	43
3.8.2	Real time PCR (Roche Light Cycler®).....	43
3.9	Ausschlusskriterien.....	45
3.10	Statistische Auswertungen.....	45
4.	Ergebnisse.....	46
4.1	Zeit-Wirkungs-Analyse.....	46
4.1.1	Hämodynamik.....	46
4.1.2	Renale Inflammation.....	50
4.2	Wirkmechanismen der Dopamin-Spendervorbehandlung.....	56
4.2.1	Einfluss der Hämodynamik auf renale Inflammation.....	56
4.2.2	Adrenerge bzw. dopaminerge Rezeptor-Antagonisierung und renale Inflammation.....	61
4.2.3	Einfluss von Hirntod und Dopaminbehandlung auf die Expression von Hämoxxygenase-1.....	69
4.2.4	Beeinflussung der Expression von Oberflächenmolekülen im peripheren Blut durch Hirntod und Dopamin.....	70

4.3	Spendervorbehandlung und allogene Transplantation	72
4.3.1	Zeichen der akuten Abstoßung – Lichtmikroskopie und Banff-Klassifikation	72
4.3.2	Zeichen der akuten Abstoßung -Immunhistochemie.....	75
5.	Diskussion	77
5.1	Zeit-Wirkungs-Analyse im Spendertier mit Dopamin-Vorbehandlung	78
5.2	Wirkmechanismen der Dopamin-Vorbehandlung im hirntoten Spendertier	80
5.2.1	Einfluss von Dopamin auf die Hämodynamik	80
5.2.2	Einfluß von Dopamin und dopaminergen/adrenergen Rezeptoren auf die renale Inflammation	83
5.2.3	Einfluss von Dopamin auf HO-1.....	85
5.2.4	Einfluss von Hirntod und Dopamin auf Aktivierung von Entzündungszellen im peripheren Blut....	87
5.3	Präkonditionierung des Organspenders mit Dopamin- allogene Transplantation und akute Abstoßung.....	89
6.	Zusammenfassung.....	91
7.	Summary	93
8.	Literaturverzeichnis.....	95
9.	Erklärung.....	101
10.	Im Rahmen der vorliegenden Dissertation veröffentlichte Arbeiten	102
10.1	Publikation	102
10.2	Kongressabstract	102
11.	Danksagung.....	104