

Kunsheng Li
Dr. med.

Brain-dead donor heart storage with a preservation solution, supplemented by a mesenchymal stem cell conditioned medium, improves cardiac contractility after heart transplantation in a rat model.

Fach/Einrichtung: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Gábor Szabó

Hintergrund: Für die Therapie der terminalen Herzinsuffizienz hat sich die Herztransplantation als Goldstandard etabliert. Zur Zeit werden Spenderherzen ausschließlich von hirntoten Spendern bereitgestellt, diese leiden jedoch häufig an hämodynamischer Instabilität, welche die Graft-Dysfunktion nach Transplantation erklärt. In in vitro Ischämie-/Reperfuionsmodellen konnte gezeigt werden, dass mit durch Stammzellen konditioniertes Medium (ab hier conditioned medium genannt) diesen Schaden signifikant reduzieren konnte. Zudem lassen in vitro gewonnene Daten vermuten, dass ein Schutz durch die parakrine Aktivierung des PI3K Pathways vermittelt wird. Wir überprüften die Hypothese, dass zu einer Kardioplegie (Custodiol) hinzugefügtes conditioned medium die linksventrikuläre Dysfunktion des Grafts nach der Transplantation vermindert. Des Weiteren untersuchten wir den Zusammenhang zum PI3K Pathway.

Methode: Das conditioned medium wurde zum Zwecke der Organkonservierung genutzt. In den Spenderratten wurde entweder mit Hilfe eines subdural eingeführten Ballonkatheters der Hirntod ausgelöst, oder es erfolgte eine Sham-Operation. In beiden Versuchsgruppen erfolgte ein Monitoring über 5,5h. Nach der Explantation der Herzen (Hirntod und Sham) wurden diese für 1h in kalter Custodiol versetzt mit normalem Medium (Versuchsgruppen: Brain Death und Sham) oder Custodiol versetzt mit conditioned medium (Versuchsgruppe: Brain Death + conditioned Medium und Sham + conditioned Medium) gelagert. Zusätzlich wurde eine Brain Death Gruppe mit conditioned medium und mit LY294002 (spezifischer unselektiver Hemmer des PI3K Pathway) gelagert. Anschließend wurden die Herzen heterotop transplantiert. 1,5h nach Transplantation wurde die Graftfunktion per Millar-Druckkatheter gemessen.

Ergebnisse: Bei den hirntoten Spenderherzen konnte eine signifikant verminderte systolische Leistung und eine beeinträchtigte Relaxation beobachtet werden. Nach der Transplantation waren im Vergleich des hirntoten Spenders die systolische Leistung (linksventrikulärer systolischer Druck: 74 ± 6 vs 108 ± 2 mmHg, dP/dtmax: 2070 ± 96 vs 2984 ± 146 mmHg/s at 80 μ l, $p < 0.05$) und die diastolische Leistung (dP/dtmin: 1389 ± 50 vs 2681 ± 75 mmHg/s at 80 μ l, $p < 0.05$) im Vergleich zum Sham-operierten Spender signifikant vermindert. Die systolische Wiederherstellung der linksventrikulären Graftfunktion, die in conditioned medium gelagert wurden, war sowohl bei hirntoten als auch Sham-Gruppen verglichen mit den jeweiligen Kontrollen verbessert (linksventrikulärer systolischer Druck: sham + conditioned medium: 149 ± 10 vs sham: 108 ± 2 , Hirntod + conditioned medium: 116 ± 6 vs Hirntod: 74 ± 6 mmHg, dP/dtmax: sham + conditioned medium: 5405 ± 429 vs sham: 3222 ± 118 , Hirntod + conditioned medium: 3148 ± 178 vs Hirntod: 2192 ± 94 mmHg/s, at 110 μ l, $p < 0.05$). Die Zugabe von LY294002 zum conditioned medium reduzierte signifikant den Schutz der Transplantate der Hirntodgruppe durch das conditioned medium (linksventrikulärer systolischer Druck: Hirntod + conditioned medium: 116 ± 6 vs Hirntod + conditioned medium + LY294002: 84 ± 2 mmHg at 80 μ l, $p < 0.05$). Auf die diastolische Funktion hatte das conditioned medium keinen Einfluss.

Schlussfolgerung: Zu einer Konservierungslösung (Custodiol) zugesetztes conditioned medium verbessert den kardialen Kontraktilitätsverlust nach Transplantation, ausgelöst durch Hirntod und Ischämie- und Reperfuionssschäden. Unsere Daten lassen vermuten, dass dieser Schutz teilweise durch die parakrine Aktivierung des PI3K Pathways vermittelt wird.