

Regina Hüttner  
Dr. med.

## **Kontinuierliche Perfusion mit Medium einer mesenchymalen Stammzellenlösung - eine potentielle Konservierungsmethode des Herzens älterer Spender bei längerer kalter Ischämiezeit**

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

Diese Arbeit befasste sich mit der Untersuchung, ob eine Custodiollösung, der mesenchymales Stammzellmedium zugesetzt wurde, die Transplantatfunktion verbessert und das Herz vor Ischämie-Reperfusionsschäden schützt. Zudem wurde untersucht, ob es mit dieser Konservierungslösung möglich ist, die Ischämiezeit zu verlängern und ob auch ältere Spenderherzen noch eine ausreichend gute Herzfunktion aufweisen, um als Transplantat verwendet werden zu können.

Zusätzlich wurden nach der Transplantation die möglichen molekularen Mechanismen, die sich hinter den kardioprotektiven Effekten des mesenchymalen Stammzellmediums verbergen mittels Polymerase-Kettenreaktion und Antikörper-Array untersucht.

Zu Beginn des Experiments wurde die linksventrikuläre Funktion der Herzen von 3 und 15 Monate alten Ratten vor der Transplantation gemessen. Es zeigte sich, dass in der Gruppe der 15 Monate alten Ratten verglichen mit den 3 Monate alten Ratten eine signifikante Reduktion der linksventrikulären Kontraktionskraft bestand. Dies zeigte sich sowohl bei den lastabhängigen als auch bei den lastunabhängigen Parametern. Zusätzlich war die ventrikuläre Relaxation signifikant verschlechtert.

Die Herzen wurden explantiert und für 5 Stunden kontinuierlich mit kalter Custodiollösung perfundiert. Es gab zwei experimentelle Gruppen. Bei den Herzen der ersten Gruppe wurde der Custodiollösung unbehandeltes Medium und bei den Herzen der zweiten Gruppe mesenchymales Stammzellmedium zugefügt. Danach wurden die Herzen heterotop transplantiert.

Auch bei den transplantierten Herzen wurde die linksventrikuläre Funktion gemessen. In der Gruppe, die mit mesenchymalem Stammzellmedium behandelt wurde, zeigte sich eine signifikante Reduktion der Zeit bis zum Wiedereinsetzen des Herzschlags. Auch die linksventrikuläre systolische und diastolische Funktion der Spenderherzen der mesenchymalen Stammzellmedium-Gruppe verglichen mit der Medium-Gruppe war signifikant verbessert.

Durch die Untersuchung des mesenchymalen Stammzellmediums mittels Antikörper-Array, konnten die von den mesenchymalen Stammzellen sekretierten Faktoren identifiziert und deren spezifische Eigenschaften ermittelt werden. Es zeigte sich, dass die enthaltenen Faktoren an Prozessen wie Apoptose, Entzündung, oxidativem Stress, Angiogenese, Zellproliferation und Immunmodulation beteiligt sind.

Um die Auswirkungen des mesenchymalen Stammzellmediums auf die Genexpression zu untersuchen, wurde eine Polymerase-Kettenreaktion durchgeführt. Von den 120 untersuchten Genen waren in der mesenchymalen Stammzellmedium-Gruppe verglichen mit der Medium-Gruppe 64 Gene signifikant herunterreguliert, wohingegen zwei Gene signifikant hochreguliert waren. Die hochregulierten Gene waren die antioxidative Superoxiddismutase 2 und das an der Regulierung der Entzündungsantwort beteiligte Selectin E. Unter den herunterregulierten Genen waren Gene, die an oxidativen Stress- und Apoptoseprozessen beteiligt sind, Gene von proinflammatorischen Zytokinen und Interleukinen und Gene des PI3K/Akt Signalwegs.

Durch die verminderte Expression von Genen der oxidativen Stressantwort könnte es zur Herunterregulierung der proapoptotischen Gene, der Gene der proinflammatorischen Zytokine

und Interleukine gekommen sein. Dies wiederum könnte der Grund für die verbesserte linksventrikuläre Funktion sein.

Die Ergebnisse des Antikörper-Arrays, der Polymerase-Kettenreaktion und der Transplantatfunktionsmessung zeigen, dass die im mesenchymalen Stammzellmedium enthaltenen Faktoren ältere Spenderherzen auch bei längerer Ischämiezeit und anschließender Reperfusion vor Ischämie-Reperfusionsschäden schützen und die Transplantatfunktion verbessern. Daher könnte die Behandlung mit Faktoren, die durch die mesenchymalen Stammzellen freigesetzt wurden, eine neue therapeutische Möglichkeit zum Schutz vor myokardialen Ischämie-Reperfusionsschäden darstellen und ihre klinische Anwendung eine vielversprechende Methode sein, um den Pool an Spenderherzen zu erweitern.

Vor der klinischen Einführung dieser Methode müssen jedoch noch einige Punkte geklärt werden, um ihre Sicherheit und Effizienz zu gewährleisten. Ebenso sind weiterführende Untersuchungen zum genauen Wirkmechanismus der einzelnen im mesenchymalen Stammzellmedium enthaltenen Faktoren notwendig.