

Shuo Lian  
Dr. med.

Storage solution DuraGraft® alleviates endothelial dysfunction of arterial grafts in a rat model of bypass

Fach/Einrichtung: Chirurgie  
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. Sevil Korkmaz-Icöz

Ischämie- und Reperfusionsschäden (IR) spielen eine entscheidende Rolle bei dem Versagen vaskulärer Gefäßtransplantaten, die bei einer Bypassoperation transplantiert wurden. IR kann eine endotheliale Dysfunktion induzieren und einen Anstieg von früherer und späterer Komplikationen verursachen. In dieser Studie untersuchten wir die Effekte gegen IR von DuraGraft® auf arterielle Gefäßtransplantate in einem Aortentransplantationsmodell bei Ratten. Wir setzten in unserer Hypothese voraus, dass DuraGraft® die endotheliale Dysfunktion bei arteriellen Gefäßtransplantaten nach kalter Ischämie gefolgt von warmer Blutperfusion vermindert. Des Weiteren suchten wir nach den zugrunde liegenden molekularen Mechanismen, die bei diesem Schutz beteiligt sind.

Wir teilten männliche Lewisratten in 3 Gruppen auf (n = 9/Gruppe): eine Kontrollgruppe, eine IR-Gruppe und eine IR-Gruppe, die mit DuraGraft® behandelt wurde. In der Kontrollgruppe wurden die Aortenbögen explantiert und deren Relaxation sogleich im Organbad untersucht. Die Aortenbögen der beiden anderen Gruppen wurden eine Stunde lang entweder in eine isotone Kochsalzlösung (IR-Gruppe), oder in der DuraGraft®-Lösung gelagert (IR+DuraGraft®-Gruppe). Letztendlich wurden diese Aortenbögen an die abdominale Aorta der Empfängerratten transplantiert. Eine Stunde nach der Transplantation wurden diese Transplantate wieder entnommen und im Organbad untersucht. Hier wurde die Antwort der Vasorelaxation auf Acetylcholin (ACh), ein endotheliumsabhängiger Vasodilator ex vivo analysiert. Um einen Einblick in die molekularen Vorgänge zu erhalten, führten wir immunhistologische Untersuchungen an den Aorten durch.

In der IR-Gruppe war die Relaxationsfähigkeit, ausgehend von der maximalen Relaxation ( $R_{\max}$ ), nach Ach-Gabe signifikant reduziert verglichen mit der Kontrollgruppe (IR:  $24 \pm 1\%$  vs. Kontrolle:  $89 \pm 2\%$ ;  $p < 0.05$ ), während die IR+DuraGraft<sup>®</sup>-Gruppe eine signifikante Verbesserung der endothelialen Funktion zeigte, erkennbar durch erhöhte  $R_{\max}$ -Werte (IR+DuraGraft<sup>®</sup>:  $48 \pm 1\%$  vs. IR:  $24 \pm 1\%$ ;  $p < 0.05$ ). Immunohistochemische Analysen zeigten einen markanten Anstieg eines intrazellulären Adhäsionsmoleküls: die (ICAM)-1 Immunreaktivität in der IR-Gruppe war erhöht verglichen mit den Kontrollen (IR:  $8.6 \pm 0.5$  vs. Kontrolle:  $1.7 \pm 0.3$ ;  $p < 0.001$ ), wo hingegen (ICAM)-1 in der IR+DuraGraft<sup>®</sup>-Gruppe signifikant reduziert war verglichen mit den Aortenringen aus der IR-Gruppe (IR + DuraGraft<sup>®</sup>:  $3.5 \pm 0.4$  vs. IR:  $8.6 \pm 0.5$ ;  $p < 0.001$ ).

Die endotheliale Immunreaktivität des Thrombozyten-Endothelzellen-Adhäsionsmoleküls, engl: "platelet endothelial cell adhesion molecule" (PECAM)-1 war signifikant vermindert in der IR-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (IR:  $2.9 \pm 0.5$  vs. Kontrolle:  $11.4 \pm 0.3$ ;  $p < 0.05$ ), während (PECAM)-1 signifikant erhöht war in der IR+DuraGraft<sup>®</sup>-Gruppe im Vergleich zur IR-Gruppe (IR+DuraGraft<sup>®</sup>:  $8.0 \pm 0.5$  vs. IR:  $2.9 \pm 0.5$ ;  $p < 0.05$ ).

Des Weiteren zeigte die IR-Gruppe erhöhte Level von 4-Hydroxy-2-Nonenal (HNE), die, verglichen mit der Kontrollgruppe, einen oxidativen Stress induziert (IR:  $7.9 \pm 0.5$  vs. Kontrolle:  $1.7 \pm 0.2$ ;  $p < 0.05$ ), wo hingegen die IR+DuraGraft<sup>®</sup>-Gruppe eine signifikante Reduktion der HNE-Immunreaktivität aufwies (IR+DuraGraft<sup>®</sup>:  $4.2 \pm 0.4$  vs. IR:  $7.9 \pm 0.5$ ;  $p < 0.05$ ). Gleichzeitig war die Immunreaktivität von Caspase-3 in der IR-Gruppe im Vergleich zur Kontrolle erhöht (IR:  $4.8 \pm 0.8$  vs. Control:  $1.7 \pm 0.3$ ;  $p < 0.001$ ), jedoch signifikant reduziert in der IR+DuraGraft<sup>®</sup>-Gruppe verglichen mit der IR-Gruppe (IR+DuraGraft<sup>®</sup>:  $2.6 \pm 0.4$  vs. IR:  $4.8 \pm 0.8$ ;  $p < 0.001$ ). Untersucht wurden Ringe der Aorten der jeweiligen Gruppen.

Der Einsatz von DuraGraft<sup>®</sup> zum Schutz der arteriellen Grafts in einem Ratten-Bypassmodell zeigte einen vorteilhaften Effekt auf die durch einen IR-Schaden induzierte endotheliale Dysfunktion. DuraGraft<sup>®</sup> zeigt protektive Eigenschaften was

seiner potentiellen Fähigkeit eine entzündliche Antwort und den oxidativen Stress zu minimieren und eine Apoptose abzuwenden zuzurechnen ist.