

Qingwei Ding

Dr. med.

Alpha-1-Antitrypsin Protects Vascular Grafts of Brain-Dead Rats Against Ischemia/Reperfusion Injury

Fach: Chirurgie

Doktormutter: Prof. Dr. med. Sevil Korkmaz.Icöz

Die koronare Endotheldysfunktion ist ein Nebeneffekt des Hirntods. Der Ischämie-/Reperfusionen(I/R)-Schaden, der während der Herztransplantation auftritt, könnte zu einer zusätzlichen Endothelschädigung führen. Es wurde bereits ein protektiver Effekt des humanen Neutrophilen Serinproteaseinhibitors Alpha-1-Antitrypsin (AAT) gegen den I/R-Schaden beschrieben. Unsere Hypothese lautet, dass eine physiologische Kochsalzlösung, angereichert mit AAT, vaskuläre Transplantate hirntoter Ratten gegen I/R-Schaden schützt. Bei männlichen Lewis-Ratten wurde durch Inflation eines subdural platzierten Ballons der Hirntod ausgelöst. Nach 5,5 h wurden Gefäßringe der thorakalen Aorta explantiert, präpariert und entweder sofort in Gefäßbadkammern einer isometrischen Spannungsmessung unterzogen (BD-Gruppe, N=7) oder zunächst für 24 h bei 4°C in physiologischer Kochsalzlösung, angereichert mit einem Vehikel (BD-IR-Gruppe, N=8) oder mit AAT (BD-IR+AAT-Gruppe, N=14), gelagert. Der reperfusionenassoziierte Endothelschaden der Aortenringe wurde durch Hypochlorite verstärkt. Die vaskuläre Endothelfunktion wurde *in vitro* gemessen. Apoptoserelevante Caspase-Proteine wurden mithilfe von immunhistochemischen Methoden detektiert. Die Lagerung der Aortenringe in physiologischer Kochsalzlösung, angereichert mit AAT resultierte in einer signifikant verbesserten endothelabhängigen Vasorelaxation (R_{max}) durch Acetylcholin im Vergleich zur Vehikel-Gruppe (R_{max} nach Acetylcholin: BD-IR group (BD: 83 (9-28)% versus BD-IR: 49 (39-60)% versus BD-IR+AAT: 64 (24-42)%, $P < 0.05$), was eine verbesserte Endothelfunktion indiziert. Zusätzlich konnte eine erhöhte Sensitivität (pD_2 -Wert: -log 50% der maximalen Reaktion) der glatten Muskulatur der Aortenringe nach AAT-Behandlung (pD_2 nach Acetylcholin: BD-IR+AAT: 7.35 (7.06-7.89) versus BD-IR: 6.96 (6.65-7.21), $P < 0.05$) beobachtet werden. Die Immunoreaktivität auf Caspase-3, -8, -9 und -12 war in der Gruppe BD-IR+AAT signifikant niedriger, als in der Gruppe BD-IR. Die durch Hirntod und I/R-Schaden induzierte Endotheldysfunktion wird durch Präservierung der vaskulären

Transplantate durch einen Neutrophilen Serinproteaseinhibitor abgeschwächt. Dieser protektive Effekt könnte partiell mit der Inhibierung der Caspase-3, -8, -9 und -12 medierte Apoptose assoziiert sein.