

Marcel Schwär
Dr. med.

Die Auswirkungen von Brotkrustenextrakt auf arterielle Gefäße nach Ex-vivo-Ischämie/Reperfusionsschädigung

Fach/Einrichtung: Chirurgie
Doktormutter: Frau Prof. Dr. Sevil Korkmaz-Içöz, PhD

In unserer Gesellschaft nimmt die Koronararterielle-Bypass-Operation trotz neuerer interventioneller Verfahren weiterhin einen hohen Stellenwert ein. Häufig ist diese Operation für Patienten unumgänglich. Nach der intraoperativen Entnahme der Gefäßtransplantate sind diese zuerst einer ischämischen Phase ausgesetzt. Nach dem Einsetzen am Herzen werden die Gefäßtransplantate daraufhin durch den erneuten Blutfluss reperfundiert. Sowohl während der Ischämie als auch während der Reperfusion erfahren die Gefäßtransplantate eine Schädigung. Diese Ischämie/Reperfusionsschäden können zu Gefäßtransplantatversagen führen und somit die Funktionsfähigkeit der Bypässe einschränken. Ein Ansatz um diese Ischämie/Reperfusionsschäden zu vermindern liegt in der Optimierung der intraoperativen Lagerung der Gefäßtransplantate. Derzeit gibt es keine optimale Konservierungslösung zur intraoperativen Lagerung der Gefäßtransplantate.

Brotkrustenextrakt, das aus der Kruste eines standardisiert gebackenen Brotes gewonnen wird, enthält viele Advanced Glycation Endproducts. Diese werden häufig als Marker für das Altern und mit einer Vielzahl von Erkrankungen assoziiert. In vorherigen Studien konnten jedoch positive Effekte von Brotkrustenextrakt nachgewiesen werden. Es zeigten sich unter anderem antioxidative, protektive Effekte an Zellreihen gegenüber Ischämie/Reperfusionsschäden.

In dieser Studie wurde nun erstmals die Auswirkung von Brotkrustenextrakt auf arterielle Gefäße gegenüber Ischämie/Reperfusionsschäden an einem Ex-vivo-Gefäßbadmodell getestet. Aorten von männlichen Wistar-Ratten wurden behutsam entnommen, frei präpariert und in 4 mm lange Aortenringe geschnitten. Diese Ringe wurden daraufhin gruppenspezifisch weiterbehandelt. In der Kontrollgruppe wurden die Ringe direkt nach der Entnahme im Gefäßbad untersucht. In den anderen beiden Gruppen wurden die Ringe, vor Untersuchung im Gefäßbad, einer 24-stündigen ischämischen Periode bei 4 °C ausgesetzt. In der IR-Gruppe erfolgte dies in isotonischer Kochsalzlösung; in der IR+BCE-Gruppe wurde diese mit 7 %

Brotkrustenextrakt supplementiert. Bei diesen beiden Gruppen erfolgte im Gefäßbad zudem eine Simulation des bei Reperfusion auftretendem oxidativen Stress durch Zugabe von Natriumhypochlorid (Gefäßbadkonzentration von 200 $\mu\text{mol/l}$). Die motorische Gefäßfunktion wurde im Ex-vivo-Gefäßbadexperiment getestet. An weiteren Aortenringe, die dieselbe gruppenspezifische Behandlung in einem Warmwasserbad erfuhren, wurden anschließend weitere immunhistochemische Untersuchungen sowie eine Genexpressionanalyse durchgeführt.

Durch Zugabe von Kaliumchlorid sowie durch die Zugabe von Phenylephrin konnte eine signifikant verbesserte vaskuläre Dysfunktion in Folge von Ischämie/Reperfusion durch Brotkrustenextrakt gezeigt werden (KCl [g]: Kontrollgruppe 4.65 ± 0.07 ; IR-Gruppe 2.43 ± 0.16 ; IR+BCE-Gruppe 4.23 ± 0.08 und PEmax (% von KCl) [%]: Kontrollgruppe 57.35 ± 2.34 ; IR-Gruppe 164.66 ± 12.89 ; IR+BCE-Gruppe 105.31 ± 4.63). Ebenso verstärkte Brotkrustenextrakt die vasodilatative Gefäßantwort auf Acetylcholin und Natrium-Nitroprussid im Vergleich zur alleinigen Ischämie/Reperfusion (Rmax von Acetylcholin [%]: Kontrollgruppe 72.52 ± 1.61 ; IR-Gruppe 40.48 ± 1.56 ; IR+BCE-Gruppe 62.91 ± 2.55 und Rmax von SNP [%]: Kontrollgruppe 99.35 ± 0.14 ; IR-Gruppe 91.69 ± 1.30 ; IR+BCE-Gruppe 94.45 ± 1.09). Im Ex-vivo-Gefäßbadexperiment konnten somit protektive Effekte auf die motorische Gefäßfunktion von Brotkrustenextrakt gegenüber Ischämie/Reperfusionsschäden nachgewiesen werden. Die weitere immunhistochemische Untersuchung ergab eine Reduktion des oxidativen Stresses durch Brotkrustenextrakt anhand signifikant verminderten Expressionen von Nitrotyrosin und Poly(Adenosindiphosphat-ribose)-Polymerase-1. Die Ergebnisse der Genexpresionsanalyse wurden durch Machine-Learning-Algorithmen weiter ausgewertet. Es zeigte sich dabei ein Zusammenhang zwischen hoher Gclc-Expression und Brotkrustenextrakt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Brotkrustenextrakt protektive Effekte gegenüber Ischämie/Reperfusionsschäden an Rattenaorten zeigte. Eine signifikant verbesserte motorische Gefäßfunktion ist auf eine Verminderung von oxidativem Stress zurückzuführen. Diese antioxidativen Effekte könnten sich durch die verstärkte Expression der Glutamatcysteinylgase-Untereinheit erklären lassen.

Die protektiven Effekte von Brotkrustenextrakt sollten in weiteren In-vivo-Studien sowie an humanen Gefäßen untersucht werden. Basierend auf der aktuellen Datenlage und den Ergebnissen dieser Studie könnte sich Brotkrustenextrakt zu einer potenzielle intraoperative Konservierungslösung für Gefäßtransplantate entwickeln.