

Marcus Heyer

Dr. med.

## **Präkonditionierung von Gewebetransplantaten mittels NO-Synthasen und L-Arginin bei Diabetes mellitus Typ II**

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Professor Dr. med. G. Germann

Die Transplantation von Lappenplastiken ist auch in der heutigen Zeit trotz modernster Operationstechniken immer noch mit einem hohen Risiko für partielle oder totale Gewebsnekrosen des transplantierten Gewebes vergesellschaftet.

Diese Gewebsnekrosen beruhen einerseits auf der Unterbrechung der Blutzufuhr, der Ischämie, und andererseits auf der Wiederherstellung des Blutflusses, der Reperfusion. Beide Prozesse bedingen den Ischämie-Reperfusionsschaden, dieser gipfelt letztlich in einem erneuten Verschluss der Gefäße, dem sogenannten „no-reflow-Phänomen“.

Es gibt verschiedene therapeutische Ansätze, den Ischämie-Reperfusionsschaden zu reduzieren. Dabei hat sich neben der sogenannten „ischämischen Präkonditionierung“ (IPC) die pharmakologische Präkonditionierung mit NO-Donoren bewährt. In dieser Studie wurde der physiologische Weg beschränkt und auf die verschiedenen Isoformen der NO-Synthase (endothelial, induzierbar, neuronal) in unterschiedlicher Dosierung (1 I.E. und 2 I.E.) sowohl singular, als auch in Kombination mit L-Arginin als NO-Donor zurückgegriffen. Die Wirksamkeit der Substanzen hinsichtlich der Reduktion des Ischämie-Reperfusionsschadens wurde am erweiterten, epigastrischen, adipokutanen Lappenmodell der Ratte getestet. Die Versuchstiere zeichneten sich dabei durch eine diabetische Stoffwechsellage im Sinne eines Diabetes mellitus Typ II aus. Erkenntnisse zur Wirksamkeit der pharmakologischen Präkonditionierung mit NO bei dieser besonderen pathophysiologischen Situation haben vor dem Hintergrund der rapide ansteigenden Prävalenz des Diabetes mellitus vom Typ II in den kommenden Jahrzehnten eine hohe Relevanz.

Das in dieser Studie verwendete Tiermodell der Stoffwechselerkrankung basiert auf der Kombination einer fettreichen Experimentaldiät (HFD) mit der einmaligen Applikation einer niedrigen Dosis Streptozotocin (STZ: 50 mg/kg Körpergewicht) nach 8 der insgesamt 12 Wochen währenden Versuchsdauer. Die Entwicklung des Diabetes wurde anhand der Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen sowie des Blutzuckers nachvollzogen.

Nach den Ergebnissen dieser Arbeit betragen die Vitalitätsraten der Lappenplastiken der diabetischen Tiere fünf Tage nach dreistündiger Ischämie mit nachfolgender Reperfusion nur noch ca. 3 bis 4 %. Die präischämische i.v. Gabe von 50 mg Arginin/kg Körpergewicht bewirkte eine deutliche Steigerung der Vitalitätsraten auf 32 %. Die Verbesserung durch die singuläre Applikation der NO-Synthasen in einer Dosierung von 1 I.E. stand dem kaum nach. Durch die kombinierte Anwendung von Arginin und NO-Synthase konnten die Vitalitätsraten weiter auf Werte bis etwa 55 % gesteigert werden. Die eNOS erzielte vor iNOS und nNOS die überzeugendsten Resultate. Unabhängig von einer gemeinsamen Applikation mit der Aminosäure oder der Wahl der Enzymisoform hatte eine Verdopplung der Enzymdosis von 1 I.E. auf 2 I.E. eine Minderung der Vitalitätsraten zur Folge.

Die Resultate dieser Studie weisen darauf hin, dass die pharmakologische Präkonditionierung mit Arginin bei Individuen mit der Stoffwechsellage eines Diabetes mellitus Typ II ein wirksames Verfahren zur signifikanten Reduzierung des Ischämie-Reperfusionsschadens darstellt. Noch größere Erfolge lassen sich durch die Kombination der Aminosäure mit den NO-Synthasen erzielen, wobei die eNOS der iNOS ebenso wie der nNOS überlegen ist. Dabei gilt jedoch eine Begrenzung der zugeführten Enzymdosis, da eine zu großzügige Dosierung die Effizienz des Verfahrens beschränkt.

Über die zugrunde liegenden Mechanismen einer Präkonditionierung mit NO-Synthasen und Arginin konnten anhand dieser Studie keine weiteren Aussagen gemacht werden. Auch die klinische Anwendbarkeit wird in weitergehenden Untersuchungen evaluiert werden müssen.

Außerdem konnte diese Studie auf Grundlage der Laborparameter Insulin, C-Peptid und Blutzucker nachweisen, dass das Modell des Diabetes mellitus Typ II auf Grundlage einer Kombination einer HFD mit der einmaligen, niedrig dosierten Applikation von STZ ein geeignetes Tiermodell bietet, mit dem sich der typische Verlauf der Stoffwechselerkrankung vom Prädiabetes zum manifesten Stadium darstellen lässt. Gleichzeitig werden auch klinische Symptome wie die massive Gewichtszunahme, die der Erkrankung häufig im Rahmen des Metabolischen Syndroms vorausgeht, ebenso wie die Polyurie und -dipsie abgebildet. Das Modell ist jedoch mit einem hohen zeitlichen Aufwand verbunden. Dieser Nachteil wird durch die gute Verfügbarkeit und die lange Bestandszeit des Diabetes ausgeglichen.