

Christoph Schleich

Dr. med.

**Verbesserung der Überlebensrate eines erweiterten epigastrischen adipokutanen Lappentransplantats nach Ischämie und Reperfusion bei Applikation der induzierbaren Stickstoffmonoxidsynthase und L-Arginin unter Berücksichtigung einer diabetogenen Stoffwechsellage (Typ I) am Rattenmodell.**

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. G. Germann

In der plastischen Chirurgie hat die Übertragung von freien Gewebetransplantaten eine große Bedeutung. Bei allen Fortschritten, die in der Vergangenheit erreicht wurden, bleibt die Erhaltung der Vitalität der übertragenen Transplantate und die Vermeidung des Ischämie-Reperfusionsschadens eine wichtige Aufgabe. Diese Aufgabe ist umso bedeutender, wenn es sich um diabetisch mikro- und makroangiopathisch vorgeschädigtes Gewebe handelt. Die Untersuchung und Verbesserung der Vitalitätsrate bei diabetischen Ratten war deshalb Aufgabe der vorliegenden Arbeit.

Auf der Suche nach einem geeigneten Modell werden Ratten durch Zugabe von STZ, das die  $\beta$ -Zellen der Langerhans-Inseln zerstört und damit die Versorgung des Organismus mit Insulin unterbindet, diabetisiert. Dabei zeigt sich, dass eine Gabe von 100 mg STZ pro kg Körpergewicht in wenigen Tagen dazu führt, dass der Blutzuckergehalt der Tiere auf Werte über 500 mg/dl steigt. Bei einer längeren Diabetisierungsdauer von 2-3 Monaten stellt diese Dosis bereits einen Grenzwert dar. Sie führt zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands der Tiere durch Gewichtsverlust und Katabolie, sodass eine Weiterführung des Versuchs mit der Operation eines Transplantats nicht mehr möglich ist.

Mit einer reduzierten Dosis von 60 mg STZ pro kg Körpergewicht und einer Diabetisierung von 28 Tagen wird in der folgenden Versuchsreihe ein Diabetes mellitus Typ 1 induziert. Bei diesen Tieren kann erfolgreich eine Lappenplastik gehoben werden und deren Vitalität nach ischämischer Vorbelastung nach fünf Tagen gemessen werden. Dabei wird der Einfluss der

Applikation von Arginin und/oder iNOS auf die Vitalitätsrate des Transplantats untersucht. Die statistische Auswertung der Daten zeigt, dass die Applikation von iNOS und insbesondere von Arginin eine deutliche und signifikante Verbesserung der Vitalitätsrate bewirkt. Die Applikation von iNOS erfolgte in zwei Konzentrationen. Dabei stellt sich heraus, dass der Einfluss der Konzentration einer Wechselwirkung mit Arginin unterliegt. Während die Konzentrationserhöhung von iNOS bei separater Gabe eine Verbesserung bewirkt, lässt sie bei gleichzeitiger Applikation von Arginin die Vitalitätsraten wieder sinken. Deswegen werden die besten Ergebnisse mit der niedrigeren Dosis von iNOS bei gleichzeitiger Applikation von Arginin erreicht.

Die Ergebnisse lassen sich so interpretieren, dass durch die Verdopplung des aus Arginin NO freisetzenden Enzyms iNOS die Konzentration von NO im Organismus bereits ein Optimum überschritten hat, wodurch sich negative bzw. toxische Effekte auf die Lappenplastik ergeben, die zu einer Reduzierung der Vitalitätsrate führen.