

Emrullah Birgin

Dr. med.

## **Der Einfluss extrakorporaler Stoßwellentherapie (ESWT) auf die Wundheilung von gestielten Lappenplastiken im RAGE-Knockout-Modell**

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Reichenberger

Lappentransplantatverluste durch Lappennekrosen und Wundheilungsstörungen sind im klinischen Alltag ein ernstes Problem. Das Überleben von Lappenplastiken kann jedoch durch den Einsatz von extrakorporalen Stoßwellen über eine Modulation der Inflammation und Angiogenese verbessert werden. Weiterhin reguliert der Oberflächenrezeptor RAGE (= Receptor for advanced glycation endproducts) in der Wundheilung inflammatorische und angiogenetische Signalkaskaden, die im genauen Ablauf jedoch noch unklar sind. Eine Wechselwirkung von RAGE und extrakorporalen Stoßwellen im Hinblick auf den Transplantationserfolg wäre somit denkbar, wurde allerdings bisher in der Literatur nicht untersucht. Daher war das Ziel dieser Dissertation Interaktionen von RAGE und extrakorporaler Stoßwellen näher darzustellen.

Mit Hilfe eines etablierten Lappenmodells der Maus wurde eine Lappenschämie in einem genetischen Knockout-Modell standardisiert simuliert, um die räumliche, wie auch zeitliche Aspekte der Wundheilung zu durchleuchten. Als primärer Endpunkt wurde die Lappennekroserate definiert und außerdem als sekundäre Endpunkte weitere histologische sowie immunhistochemische Parameter der Wundheilung näher untersucht. Wildtyp- und RAGE-Knockout-Mäuse wurden jeweils in eine stoßwellenbehandelte Gruppe und in eine unbehandelte Kontrollgruppe unterteilt.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass das Fehlen (Defizienz) von RAGE im transgenen Tiermodell in einer gesteigerten Lappennekrose resultiert. Verantwortlich für diese Wundheilungsstörung scheint unter Anderem eine Fehlfunktion im Auf- und Abbau des Granulationsgewebes, der Zellhomöostase von Immunzellen und der Angiogenese zu sein. Dabei kann eine Stoßwellenapplikation die Wundverhältnisse bei Fehlen von RAGE nicht

verbessern und induziert sogar eine weitere Beeinträchtigung der Wundheilung. Dahingegen führt eine Stoßwellentherapie in Wildtypmäusen zu einer verminderten Lappennekrose mit Induktion der Angiogenese sowie einer gezielten proinflammatorischen Reaktion. Es zeigen sich außerdem räumliche Unterschiede in der Einheilung der Lappenplastik, die vor Allem bei RAGE-defizienten Mäusen an der Lappenspitze mit einer gestörten Wundheilung einhergehen.

Insgesamt handelt es sich bei dieser experimentellen Arbeit um die erste Untersuchung des Mustererkennungsrezeptors RAGE in einem etablierten Lappenmodell der Maus. Die derzeit in der Literatur verfügbaren Wundheilungsmodelle des RAGE-Signalweges sind zur Untersuchung von Wundheilungsstörungen in Lappenplastiken ungeeignet und basieren vielfach auf chronisch diabetische Wunden. Eine intakte RAGE-Funktion scheint nach den Ergebnissen der Arbeit unmittelbar für die protektive Wirkung von extrakorporalen Stoßwellen verantwortlich zu sein. RAGE Signalwege sind demnach für die durch extrakorporale Stoßwellen Verbesserung der kutanen Gewebsreparatur verantwortlich. Dieser Zusammenhang war bisher in der Literatur unbekannt und trägt maßgeblich zur Aufdeckung der Pathophysiologie der Wundheilung von Lappenplastiken und insbesondere der wundheilungsfördernden Wirkung von extrakorporalen Stoßwellen bei. Eine Blockade von RAGE und abhängiger Signalwege sollte deshalb in der klinischen Anwendung aufgrund der verzögerten Wundheilung nur eingeschränkt bei Lappenplastiken oder ggf. auch anderen operativen Wunden verwendet werden. Auch eine extrakorporale Stoßwellentherapie zur Vermeidung von Lappentransplantatkomplikationen wurde bisher klinisch nicht erprobt und bedarf randomisierter kontrollierter Studien.