

Thomas Kastell  
Dr. med.

## **Transplantatferne ischämische Präkonditionierung von Muskellappenplastiken und die Rolle von Stickstoffmonoxid im Mechanismus der Präkonditionierung**

Geboren am 23.12.1976 in Karlsruhe  
Reifeprüfung am 24.6.1996 in Ettlingen  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1999 bis WS 2004/2005  
Physikum am 30.3.2001 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg/Sydney/Cairns/Nottwil  
Staatsexamen am 9.5.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Herr PD. Dr. med. M.V. Küntscher

Unter ischämischer Präkonditionierung von Lappenplastiken versteht man die Induktion einer Ischämietoleranz durch kurzzeitige Ischämie-Reperfusionen-Phasen vor der eigentlichen, längeren Ischämie. Die klassische Form der ischämischen Präkonditionierung durch Vorklemmen des Gefäßstiels der Lappenplastik wurde in früheren Studien beschrieben. Hierbei unterscheidet man eine akute Form durch Vorklemmen des Gefäßstiels kurz vor der Lappenischämie und eine späte, zeitversetzte Form bei der das Vorklemmen 24 bis 48 Stunden vor der Ischämie der Lappenplastik durchgeführt wird. Beide Formen haben sich klinisch nicht durchgesetzt, da sie zu einer Verlängerung der Operationszeit führen und nur über invasive Mittel angewandt werden können.

Die vorliegende Arbeit zeigt erstmals, dass eine akute ischämische Präkonditionierung von Lappenplastiken auch durch ein kurzzeitiges Ischämie-Reperfusionereignis in einem lappenfernen Blutstromgebiet erreicht werden kann. Hierbei konnte durch ein nichtinvasives Protokoll durch Tourniquetischämie einer Extremität die Nekroserate von Lappenplastiken signifikant verkleinert und die Mikrozirkulation im Ischämie-Reperfusionsschaden verbessert werden. Die Effektivität dieser transplantatfernen ischämischen Präkonditionierung wurde bisher nur in Experimenten zur Transplantation parenchymatöser Organe und für das Herz beschrieben. Diese akute transplantatferne ischämische Präkonditionierung von

Lappenplastiken durch Tourniquetischämie einer Extremität könnte die Inzidenz von Komplikationen freier und gestielter Lappenplastiken in der klinischen Situation deutlich mindern, ohne die Operationszeit zu verlängern. Da die Tourniquetblutleere bereits heute routinemäßig in der Chirurgie der Extremitäten angewandt wird, sind hierbei keine Nebenwirkungen für den Patienten zu erwarten.

Eine weitere Teilstudie konnte zeigen, dass eine späte transplantatferne ischämische Präkonditionierung durch Tourniquetblutleere 24 Stunden vor der Lappenischämie die Mikrozirkulation im Ischämie-Reperfusionsschaden von Muskellappenplastiken ebenfalls verbessern konnte.

Die Mechanismen der klassischen und transplantatfernen ischämischen Präkonditionierung sind im Detail noch nicht geklärt. Einige Studien deuten jedoch darauf hin, dass neben anderen Faktoren besonders das endogen synthetisierte Stickstoffmonoxid eine wesentliche Rolle spielt. Hierbei wirken sich sowohl die direkten Leukozyten-Endothel-Interaktions-hemmenden, vasodilatatorischen, Thrombozytenaggregations-hemmenden, Endothelin-antagonisierenden und Adhäsionsmolekülexpressions-hemmenden als auch die indirekten Wirkungen von Stickstoffmonoxid durch Hochregulation der Aktivität der endothelialen Stickstoffmonoxidsynthetase positiv im Ischämie-Reperfusionsschaden aus. Die Daten der vorliegenden Arbeit bestätigen die wesentliche Rolle von Stickstoffmonoxid auch für den Mechanismus der akuten transplantatfernen ischämischen Präkonditionierung von Muskellappenplastiken.

Die exogene Zufuhr von Stickstoffmonoxid in Form von Nitraten, Stickstoffmonoxidendonoren oder L-Arginin stellen medikamentöse Alternativen zur ischämischen Präkonditionierung dar. Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass die präischämische intravenöse Applikation des Stickstoffmonoxid donors Spermine / Nitric Oxide Complex (Halbwertszeit: 39 Minuten) zu einer signifikanten Reduktion der Lappennekrose führte, während die postischämische Gabe ineffektiv war.

In Studien anderer Autoren wurde nachgewiesen, dass ein Stickstoffmonoxid donor mit einer Halbwertszeit von wenigen Sekunden bei kontinuierlicher Infusion in die Lappenarterie über mehrere Stunden, bzw. die systemische Applikation eines Donors mit einer Halbwertszeit von mehreren Stunden, auch bei postischämischer Applikation einen positiven Effekt im Ischämie-Reperfusionsschaden von Lappenplastiken hat.

Somit hängt die Effektivität exogener Stickstoffmonoxidträger von der Dosis, der Art der Applikation, der Pharmakokinetik und der Halbwertszeit der eingesetzten Substanz ab.