

Amelia Sofia Schaefer

Dr. med.

Chirurgie

## **Einfluss von extrakorporalen Stoßwellen und Stammzelltherapie auf gestielte Lappenplastiken am standardisierten Lappenmodell der Ratte**

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater:

Priv.- Doz. Dr. med. M. Reichenberger

Die gestielte Lappenplastik ist ein in der plastischen Chirurgie etabliertes und regelhaft eingesetztes operatives Verfahren. Eine der gravierendsten Komplikationen ist dabei der partielle Lappenverlust infolge einer insuffizienten Perfusion im am weitesten vom Lappenstiel entfernten Bereich.

Die zelluläre Therapie mit adipogenen Stammzellen (ASC) ist ein aktueller, vielversprechender Ansatz zur Behandlung kritisch ischämischen Gewebes. ASCs besitzen ein breites Differenzierungspotential und die Fähigkeit zur Migration in geschädigtes Gewebe. Außerdem wird ihnen ein parakriner Effekt zugeschrieben.

Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) wird bereits seit Jahren erfolgreich zur Zertrümmerung von Nierensteinen eingesetzt und hat sich in jüngster Zeit auch in der Behandlung verschiedener orthopädischer Krankheitsbilder bewährt. Sie hat eine dokumentierte positive Wirkung auf die lokale Gewebepfusion und Neoangiogenese, u. a. aufgrund der Freisetzung unterschiedlicher vasoaktiver und immunmodulierender Substanzen. Da es mithilfe der ESWT auch möglich ist, die Migration von endothelialen Progenitorzellen in geschädigtes Gewebe anzuregen, vermutete man eine ähnliche Wirkung auf die Rekrutierung von ASCs.

In der vorliegenden Arbeit wurde am standardisierten Lappenmodell der Ratte untersucht, ob der Einsatz extrakorporaler Stoßwellen und/oder die intravenöse Verabreichung adipogener Stammzellen zu einer Verbesserung des Überlebens und der Perfusion gestielter Lappenplastiken führt. Hierfür wurden 32 Lewis Ratten in 4 Gruppen unterteilt (C, ESW, ASC, ESW/ASC) und entweder einer Monotherapie mit ESWT bzw. ASCs oder einer Kombinationstherapie zugeführt.

Um eine spätere Identifikation der zuvor gewonnenen Rattenstammzellen im Gewebe der Lappenplastik zu ermöglichen, wurden diese mit dem Fluoreszenzfarbstoff DiI markiert. Ihre Verabreichung erfolgte in den entsprechenden Versuchsgruppen (ASC und ESW/ASC) direkt im Anschluss an die Lappenhebung. Die ESWT wurde unmittelbar postoperativ durchgeführt, entweder als Monotherapie oder nach bereits stattgehabter Stammzellapplikation (ESW und ESW/ASC). Am fünften postoperativen Tag erfolgte die planimetrische Auswertung der Lappenplastiken sowie die Bestimmung der Lappenperfusion mittels Laserfluoroskopie. Zusätzlich wurde die Mikrogefäßdichte anhand von CD 31 Immunfärbungen im Gewebe der Lappenplastik untersucht. Außerdem erfolgte die Bestimmung der Genexpression verschiedener Wachstumsfaktoren durch qRT-PCR.

ESWT und ASC-Therapie führten, sowohl einzeln als auch in Kombination, zu einer signifikanten Verbesserung von Lappenüberleben und Lappenperfusion. Ein additiver Effekt durch die kombinierte Behandlung konnte im Vergleich zu den Einzeltherapien allerdings nicht beobachtet werden.

Die Mikrogefäßdichte zeigte lediglich in den mit Stoßwellen behandelten Versuchsgruppen eine signifikante Zunahme, was einen stärkeren Einfluss der ESWT auf die Neoangiogenese nahelegt. Der Erfolg der Behandlung mit alleiniger ESWT ging außerdem einher mit einer vermehrten Expression von proangiogenetischen und antiinflammatorischen Wachstumsfaktoren. Auch in der mit ASCs behandelten Gruppe war eine signifikant verminderte Expression proinflammatorischer Zytokine und in geringerem Maße auch ein Anstieg proangiogenetischer Wachstumsfaktoren (nicht signifikant) zu verzeichnen gewesen. Die DiI markierten ASCs ließen sich im Gewebe der Lappenplastik wiederfinden, wodurch ihr Potential zu Migration gezeigt werden konnte. Dabei kann aber nicht sicher gesagt werden, ob der positive Effekt der Stammzelltherapie auf deren Differenzierung und Implementierung ins Lappengewebe oder auf parakrine Effekte zurückzuführen ist.

Sowohl die adipogenen Stammzellen als auch die ESWT konnten ihr Potenzial in der Behandlung der Lappennekrose zeigen. Da ASCs minimalinvasiv aus Fettgewebe gewonnen werden können, eignen sie sich besonders gut für den klinischen Einsatz, allerdings bleibt die Notwendigkeit eines operativen Eingriffes. In dieser Hinsicht zeigt die einfache, schnelle und nicht invasive Anwendung von ESWT deutliche Vorteile.

Obwohl die kombinierte Behandlung mit ESWT und ASCs eine deutliche immunsuppressive Wirkung zeigte, konnte keine vermehrte Expression proangiogenetischer Wachstumsfaktoren festgestellt werden. Nicht ganz auszuschließen ist eine Schädigung der ASCs durch die im Anschluss verabreichten Stoßwellen. Hier scheint der ideale Zeitpunkt der Stammzellapplikation noch nicht gefunden und es sind sicherlich weiterführende Studien nötig, bevor es zu einem verlässlichen klinischen Einsatz kommen könnte.