

Simeon Christian Däschler
Dr. med.

Low-intensity Ultrasound to Promote Axonal Regeneration Following Nerve Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Studies and An In-vivo Study in the Rat Median Nerve Model

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Leila Harhaus

Häufig führen traumatische Nervenverletzungen durch bleibende funktionelle Beeinträchtigungen zu massiven Einschränkungen der Lebensqualität und Berufsausübung für die Betroffenen. Eine zentrale Rolle nimmt hier die langsame Wachstumsgeschwindigkeit der regenerierenden Axone ein, durch die es zu protrahierter Muskeldenervation und konsekutiv irreversiblen fibrotischen Umbauprozessen kommt. Therapeutische Strategien um die axonale Regeneration zu beschleunigen könnten somit zu signifikant besseren klinischen Ergebnissen führen. Experimentelle Arbeiten deuten an, dass die repetitive Applikation von niederenergetischem Ultraschall die pathophysiologischen Prozesse nach Nervenverletzungen positiv beeinflusst. Die verfügbaren Studien variieren jedoch in Behandlungsprotokollen, Endpunkten und beobachteten Effektgrößen. Diese Dissertation beinhaltet daher die erste systematische Übersichtsarbeit und Meta-analyse der verfügbaren präklinischen in-vivo Studien, die den Effekt von repetitiver Ultraschalltherapie auf die Regeneration nach motorischen Nervenläsionen untersuchten. Es konnten zehn Studien mit 445 Ratten eingeschlossen und systematisch anhand der PRISMA-kriterien und der Cochrane Guidelines analysiert werden, um den therapeutischen Effekt von Ultraschalltherapie auf die motorische Funktion sowie die elektrophysiologische- und histologische Regeneration nach Nervenläsion zu quantifizieren. Die Tiere, welche mit einer Ultraschallintensität von 200-500mW/cm² behandelt wurden zeigten signifikant mehr, dickere und stärker myelinisierte Axone distal der Läsion (Woche vier; Durchmesser: Mittelwertdifferenz (DM) [95% Konfidenzintervall (CI)], fixed effect: 0,53µm [0,42 - 0,82µm], I² = 0%, 12 Tiere; Myelinscheidendicke: DM [95%CI], fixed effect: 0,06µm [0,04 - 0,09µm], I² = 46%, 12 Tiere), sowie eine höhere Nervenleitgeschwindigkeit (Woche zwölf; DM [95%CI], fixed effect: 2,82m/s [1,37 – 4,28m/s], I² = 0%, 16 Tiere) und eine verbesserte motorische Funktion auf der SFI-Skala (Woche zwei: DM [95%CI]: 19,03 [13,2 – 25,6], 71 Tiere; Woche vier: 7,4 [5,4 - 9,5], 47 Tiere) sowohl nach Axonotmesis als auch nach Neurotmesis. In Subgruppenanalysen zeigten niedrigeren Ultraschall-intensitäten von 200-300mW/cm² den größten therapeutischen Effekt. Klinische Daten für Nervenverletzungen sind aktuell nicht verfügbar, wohingegen niederenergetischer Ultraschall (30mW/cm², 1MHz) zur Stimulation der Knochenheilung klinisch fest etabliert ist. Da für diese Ultraschallparameter eine positiver Effekt auf die sensorische Regeneration nach Verletzung sensibler Nerven beschrieben ist, wurde die Hypothese aufgestellt, dass diese etablierten und bereits zugelassenen Medizinprodukte einen therapeutischen Effekt auf die Regeneration motorischer Nerven haben könnten, wodurch eine potentielle klinische Evaluation eventuell beschleunigt werden könnte. Deshalb wurde ein Studiendesign unter Berücksichtigung der Ergebnisse der systemischen Qualitätsbeurteilung bisheriger Arbeiten entwickelt, um repetitive EXOGEN[®]-Ultraschalltherapie (Bioventus) in einem realitätsnahen Nervenläsionsmodell der oberen Extremität der Ratte mit anschließender epineuraler Koaptation zu evaluieren. Insgesamt 60 Ratten wurden in fünf Gruppen mit je zwölf Tieren randomisiert und einer scharfen Durchtrennung der rechten Nervus Medianus mit anschließender epineuraler Koaptation unterzogen. Postoperativ wurden die Gruppen

entweder täglich, dreimal wöchentlich oder wöchentlich mit EXOGEN[®] therapiert (Dauer: zwei Minuten, gepulste SATA-Intensität: 30mW/cm², duty-cycle: 20%, Frequenz: 1.5MHz, Wiederholungsrate: 1.0kHz). Eine Kontroll- und eine Gruppe mit täglicher Sham-therapie dienten als Referenz. Untersucht wurde der Effekt auf die Regeneration der Muskelfunktion, sowie die Atrophie des Zielmuskels, elektrophysiologische Parameter und die Anzahl der myelinisierten Axone distal der Läsion. Die Muskelfunktion kehrte postoperativ in allen Tieren zurück, jedoch ohne signifikante Überlegenheit der Therapiegruppen. Die Muskelatrophie der Tiere mit wöchentlichem Behandlungsintervall war signifikant geringer als die der Sham-gruppe (p=0,042), ohne signifikante Unterschiede zu den anderen Gruppen. Die Anzahl der myelinisierten Axone stieg signifikant im Vergleich zur physiologischen, kontralateralen Kontrolle (p<0,001), jedoch ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Distale Latenz und Muskelsummenaktionspotential unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Diese Ergebnisse zeigen, dass EXOGEN[®] keinen therapeutischen Effekt auf die untersuchten Aspekte der Regeneration nach motorischer Nervenverletzung hatte. Die vermutete Wirkungsweise von Ultraschalltherapie auf die pathophysiologischen Prozesse nach Nervenverletzung legen nahe, dass die Ultraschallintensität von 30mW/cm² zu gering sein könnte um einen Effekt zu induzieren. In Anbetracht der Ergebnisse der systematischen Meta-analyse sowie der potentiellen klinischen Vorteile dieser universell verfügbaren, sicheren und leicht anzuwendenden Therapie sollten Ultraschallintensitäten zwischen 200 und 300mW/cm² im Rahmen prospektiver klinischer Studien evaluiert werden.