

Hug Aubin

Dr. med.

**Das Streben nach einem bioartifiziellen myokardialen Gewebeersatz: Evaluation dreier populärer und einer neuartigen Methode zur Herzzellularisierung und deren Auswirkungen auf die Qualität der extrazellulären Matrix**

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. A. Lichtenberg

Das myokardiale Tissue Engineering stellt völlig neuartige Behandlungsmöglichkeiten für kardiovaskuläre Erkrankungen in Aussicht. Im Speziellen würde die Therapie der terminalen Herzinsuffizienz von der potentiellen Möglichkeit geschädigtes Myokardgewebe durch maßgeschneidertes bioartifizielles Herzgewebe zu ersetzen revolutioniert werden.

Der Versuch sowohl bioaktive als auch humankompatible myokardiale Gewebeäquivalente zu generieren scheiterte in der Vergangenheit am Fehlen einer geeigneten drei-dimensionalen Trägermatrix, die in vivo nicht nur die Integration und das Überleben des bioartifiziellen Gewebes garantiert, sondern auch den physiologischen und biomechanischen Anforderungen des menschlichen Herzens gewachsen ist. Die vorliegende Arbeit zielte auf die Herstellung und Charakterisierung einer solchen drei-dimensionalen Trägermatrix zum bioartifiziellen myokardialen Gewebeersatz.

Mittels eines eigens entwickelten Langzeitperfusionssystems wurden dazu am Rattenmodell ganze Herzen mit Hilfe von vier verschiedenen Dezellularisierungsprotokollen durch Koronarperfusion dezellularisiert. Aus den dezellularisierten Herzen konnte so eine komplett vaskularisierte, drei-dimensionale Matrix gewonnen werden, die anschließend mittels histologischer, immunhistologischer und molekularbiologischer Verfahren auf den erzielten Dezellularisierungsgrad und die erhaltene Integrität der zugrundeliegenden nativen kardialen ECM hin untersucht wurden. Zusätzlich wurde mittels Zellkulturverfahren eine potentielle Zytotoxizität der dezellularisierten Matrix versus mögliche Spenderzellen evaluiert.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte somit ein Dezellularisierungsprotokoll bestimmt werden mit dessen Hilfe eine vaskularisierte, drei-dimensionale, biologische und azelluläre Trägermatrix hergestellt werden kann, die bei erhaltener Zytokompatibilität und optimalem Dezellularisierungsgrad eine weitgehende native Konfiguration der nativen kardialen ECM beibehält und somit herkömmlichen zur Verfügung stehenden ECM-Materialien überlegen zu

sein scheint. Diese Arbeit konnte weiterhin demonstrieren, dass eine drei-dimensionale Rebesiedlung dieser Trägermatrix mit differenzierten Myoblasten ex vivo möglich ist. Damit wurde ein attraktives Modell zum myokardialen Gewebeersatz entwickelt und der Grundstein für einer Reihe von Folgearbeiten gelegt, die sich nun weitergehenden Fragestellungen zuwenden müssen, zum Beispiel den biomechanischen Eigenschaften einer solchen Matrix oder der Reendothelialisierung des zellfreien Matrix-Gefäßsystems betreffend.

Neue vielsprechende wissenschaftliche Ergebnisse aus dem Gebiet des Tissue Engineering und der Stammzellforschung treiben derweil die Fortentwicklung bioartifizierlicher Gewebe immer weiter voran und könnten zugunsten vieler kardiovaskulär erkrankter Patienten in naher Zukunft die Reifung eines bioartifizierlichen myokardialen Gewebeersatzes bis hin zu einem klinischen Einsatz ermöglichen.