

Yannick Fabian Diehm  
Dr. med.

## **Einfluss der Kollagenase des Bakteriums Clostridium Histolyticum auf die bestrahlungsinduzierte Kapselfibrose nach Insertion von Silikonimplantaten**

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Christoph Hirche

Die Ausbildung der Kapselfibrose um Silikonimplantate ist eine häufige Langzeitkomplikation, die bei betroffenen Patientinnen zu Implantatverhärtungen, -verformungen und progredienten Schmerzen führen kann. Ein chronischer, durch die Implantate ausgelöster Fremdkörperreiz mit Inflammation resultiert hierbei in einer exzessiven Vermehrung des kollagenen Bindegewebes. Dieser Pathomechanismus weist große Ähnlichkeit zu den fibroproliferativen Erkrankungen M. Dupuytren und M. Peyronie auf. Die einzig valide Behandlungsoption der Kapselfibrose ist derzeit die operative Entfernung der Kapsel mit Austausch des Implantates, Logenwechsel und gegebenenfalls Verwendung von Matrices zur Bedeckung.

Die vorliegende experimentelle Dissertation befasst sich mit den Auswirkungen der Kollagenase des Bakteriums Clostridium Histolyticum, welche bereits für die Behandlung des M. Dupuytren und M. Peyronie zugelassen ist, als potentiell minimal-invasive Therapie der Kapselfibrose. Zu diesem Zweck erfolgte im validierten Tiermodell die in-vitro Inkubation von isoliertem Kapselgewebe mit der Kollagenase bzw. die in-vivo Injektion des Enzyms in zuvor unbestrahlte und bestrahlte Fibrosekapseln. Hierdurch sollte zum einen eine optimale Dosierung gefunden und zum anderen die Wirkung auf strahlungsinduzierte Fibrosekapseln untersucht werden. Die verwendeten Analysemethoden umfassten neben MRT-Bildgebung und Messung der histologischen Kapseldicke und -dichte auch immunhistochemische Untersuchungen des kollagenen Bindegewebes und der Expressionsraten von pro-fibrotischen, pro-inflammatorischen und pro-angiogenen Genen.

In dieser Dissertation erwies sich die getestete Kollagenase als effektiv in der Auflösung von strahleninduzierten und nicht-strahleninduzierten fibrotischen Bindegewebskapseln. Dies zeigte sich in einer signifikanten Reduktion der Kapseldicke und Kollagendichte, welche von einer Abnahme vor allem der Kollagensubtypen I und III begleitet wurde. Dieser Effekt korrelierte mit der Höhe der verwendeten Enzymkonzentration. Trotz bekannter supprimierender Einflüsse der Kollagenase auf die untersuchten Gene wurde in der Expressionsanalyse vermehrt eine Hochregulation pro-inflammatorischer und pro-fibrotischer Marker festgestellt, womit von einem Zurückversetzen in frühere Entwicklungsstadien der Kapselfibrose ausgegangen werden kann. Als Komplikationen der Kollagenaseanwendung wurden Perforationen der Haut und Bildung von intrakapsulären Hämatomen beobachtet, welche frühestens 48 Stunden nach Injektion auftraten und eher einer post-enzymatischen, mechanischen Irritation zuzuschreiben sind.

Zusammenfassend war die Kollagenase in der Lage, durch einmalige Anwendung die Ausprägung von bestrahlten als auch unbestrahlten Fibrosekapseln zu reduzieren. Durch die Möglichkeit der minimal-invasiven Applikation stellt sie eine potentielle Therapiealternative zur chirurgischen Intervention dar. Trotz der Zulassung für die Erkrankungen Morbus Dupuytren und Morbus Peyronie und der damit verbundenen Möglichkeit zur „off-label“ Verwendung der Kollagenase zur Therapie der Kapselfibrose sollten vor einem klinischen Einsatz weitere Studien bezüglich Effektivität und Sicherheit durchgeführt werden.