

Julia Maria Thomé  
Dr. med.

## **Einfluss mesenchymaler Stammzellen auf die Kapselfibrosebildung um Silikonimplantate**

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Priv-Doz. Dr. med. Sebastian Fischer, MHBA

In dieser experimentellen Doktorarbeit wurde zunächst ein Tiermodell für Hybrid-Brustaugmentationen und -rekonstruktionen unter der Verwendung von stammzellangereicherten autologen Fetttransplantaten in Kombination mit Silikonimplantaten etabliert. Anhand dieses Modells wurde daraufhin der Einfluss mesenchymaler Stammzellen auf die Kapselfibrosebildung um Silikonimplantate untersucht.

Hierfür wurden mesenchymale Stammzellen aus den Leistenfettdepots von weiblichen Lewis-Ratten chirurgisch entfernt und enzymatisch isoliert. Es erfolgte die Kultivierung der Stammzellen über mehrere Wochen bis zum Erreichen von therapeutischen Konzentrationen. Zum Nachweis der Zellidentität erfolgte eine Durchflusszytometrie, sowie die Differenzierung in adipogene und osteogene Zelllinien. In einem nächsten Schritt bekamen die Versuchstiere Miniatursilikonimplantate inseriert. Je nach Gruppenzugehörigkeit erfolgte kurz vor Wundverschluss die periimplantäre Injektion von autologem Fettgewebe in reiner Form oder angereichert mit den zuvor kultivierten Stammzellen in Konzentrationen von zwei beziehungsweise vier Millionen Stammzellen pro Milliliter.

Nach einer Liegezeit von 60 Tagen wurde eine sonographische und elastographische Untersuchung durchgeführt und anschließend das Implantat samt umliegendem Kapselgewebe chirurgisch entfernt. Neben der histologischen Auswertung in Form von HE-, Picosirius- und Masson Trichrome-Färbung, wurden die Präparate auch mit immunhistochemischen und genanalytischen Methoden wie der quantitativen Realtime-PCR und dem Sircol Soluble Collagen Assay untersucht.

Die durchgeführten Messungen zeigten bei den mit Stammzellen behandelten Gruppen eine signifikante Reduktion sowohl der histologischen Kapseldicke als auch der Kapseldichte. In der Immunhistochemie zeigte sich bei diesen Gruppen vor allem eine Reduktion des Anteils an Kollagen I und TGF $\beta$ , die stellvertretend für die Kapselbeschaffenheit und das vorliegende Entzündungsmilieu stehen. Auch in der PCR wurden verminderte Genexpressionslevel für diese und einige weitere Kollagenarten und Entzündungsmediatoren, wie Kollagen IV, Interferon- $\gamma$ , CD68 und Interleukin-12, nachgewiesen. Da diese Effekte bei den mit Stammzellen behandelten Gruppen am stärksten waren und die Stammzellen mithilfe der

Anfärbung durch den fluoreszierenden Farbstoff CM-Dil unmittelbar um das Implantat herum nachgewiesen werden konnten, lassen sich die ermittelten Ergebnisse auf den Einfluss der mesenchymalen Stammzellen zurückführen. Häufig korrelierte der Effekt außerdem positiv mit der verwendeten Konzentration der Stammzellen. Reine Fettgewebetransfers führten dagegen zu statistisch nicht signifikant ausgeprägten Resultaten, obwohl trotzdem eine Kapsel-fibrose-hemmende Tendenz zu erkennen war. Dies legt nahe, dass die beschriebene Wirkung auf dem wie in der Literatur beschriebenen entzündungshemmenden und immunmodulatorischen Effekt der mesenchymalen Stammzellen beruht.

Die Verwendung von mesenchymalen Stammzellen stellt durch die in dieser Arbeit erbrachten Ergebnisse eine vielversprechende Prävention der klinisch relevanten Kapsel-fibrose dar. Vor dem klinischen Einsatz der vorgestellten Methode sollten jedoch weitere Studien hinsichtlich des Einflusses der mesenchymalen Stammzellen auf Brustkrebszellen durchgeführt werden. Zudem kann anhand des hier erstmalig etablierten Versuchsaufbaus in Zukunft weiteren Fragestellungen in Bezug auf Hybrid-Brustoperationen nachgegangen werden.