

## - Zusammenfassung -

**Yanic Jost**

Dr. med.

### **Kollagenaseinjektion als nicht-chirurgische Therapie der strahleninduzierten Kapselfibrose um Silikonimplantate im Tiermodell**

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Herr Prof. (apl.) Dr. med. Sebastian Fischer, MHBA

Die Kapselkontraktur ist eine chronische, immunologische Fremdkörperreaktion, welche durch Brustimplantate ausgelöst und aufrechterhalten wird. Hierbei kommt es zu einer überschüssigen Ablagerung von Kollagen um das Implantat, was sich klinisch in Verformungen, Verhärtungen und Schmerzen der betroffenen Brust darstellt. Die Bestrahlung ist einer der größten Risikofaktoren für das Auftreten einer Kapselfibrose mit Raten von über 40 Prozent. Momentaner Therapiestandard ist die offen chirurgische Kapsulektomie oder Kapsulotomie mit anschließendem Implantatwechsel, wobei sich eine hohe Rezidivrate zeigt. Eine mögliche Behandlungsalternative stellt die Kollagenaseinjektion dar. Sie ist bereits zugelassen für die Behandlung von Erkrankungen mit übermäßiger Kollagensynthese, wie dem Morbus Dupuytren oder dem Morbus Peyronie. Zudem konnte sie auch schon im experimentellen Ansatz erfolgreich die Kapselfibrose um Silikonimplantate auflösen. Ob sich dies jedoch auch bei einer Kapselfibrose wirksam zeigt, welche unter einer fraktionierten Radiotherapie entstanden ist, wurde bis heute nicht untersucht. Ziel dieser Arbeit war es die Kollagenaseinjektion auf Ihre Effektivität und Sicherheit in der Therapie der durch fraktionierte Bestrahlung entstandenen Kapselfibrose zu untersuchen. Hierzu wurde in einem bereits validierten Tiermodell in einer Versuchsgruppe ein Miniaturimplantat eingebracht, dieses in 6 Sitzungen bestrahlt und nach der Kapselausbildung die Auswirkungen der Kollagenaseinjektion mittels bildgebenden, histologischen und immunhistochemischen Verfahren sowie mittels der Polymerasekettenreaktion mit einer bestrahlten und einer unbestrahlten Kontrollgruppe verglichen und statistisch ausgewertet. Hierbei zeigte sich, dass eine einmalige Injektion der Kollagenase in eine durch fraktionierte Irradiation präformierte Kapsel eine effektive Reduktion der histologischen Kapseldicke und Kollagendichte bewirkt. Weiterhin zeigte sich immunhistochemisch signifikant weniger Kollagen Typ I, gleichzeitig allerdings vermehrt Transforming Growth Factor  $\beta$ . In der quantitativen RealTime-Polymerase-Kettenreaktion konnte eine signifikant erhöhte Genexpression von Kollagen Typ I und Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 nach Bestrahlung nachgewiesen werden, wobei die Kollagenase-Injektion zusätzlich zu einer signifikant erhöhten Kollagen Typ IV Expression führte. Im Sircol-Assay wurde zudem eine signifikant reduzierte Kollagenkonzentration durch die Injektion der Kollagenase erreicht. Diese Ergebnisse sprechen für eine effektive Zersetzung der Kollagensubtypen I und III durch die Kollagenase und somit für eine Fähigkeit des Enzyms, eine Reduktion der durch fraktionierte Bestrahlung gebildeten Kapsel herbeizuführen. Vor der möglichen Therapie der Kapselkontraktur mittels Kollagenaseinjektion im menschlichen Organismus ist die schrittweise weitere Erprobung der Kollagenasetherapie in präklinischen in-vivo Studien, beispielsweise am Großtiermodell, als auch die folgende Untersuchung in klinischen Interventionsstudien notwendig. Da die

Kollagenase grundsätzlich bereits eine Zulassung als Medikament besitzt, sind hierbei insbesondere kontrolliert-randomisierte Phase II-Studien mit vergleichenden Prüfungen zur Festlegung der gegebenenfalls individuellen Therapiedosis nötig.