

- Zusammenfassung -

Donna Adrienne Willie-Marie Klevansky

Dr. med.

Analyse des (lymph-) angiogenen Potentials von Regenerationsmatrizen und dem Einfluss von adipogenen, mesenchymalen Stammzellen im murinen Wundmodell

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Christoph Hirche

In den letzten Jahren wurden die physiologischen Prozesse der Wundheilung und die Pathomechanismen, die zu chronischen Wunden oder Wundheilungsstörungen führen, eingehend untersucht. In der modernen klinischen Wundversorgung sind inzwischen mehrere Deckungsoptionen mit azellulären dermalen Matrizen oder vollsynthetischen dermalen Hautersatzmaterialien auf dem Markt, die die Heilung von Hautdefekten deutlich verbessern konnten. Darüber hinaus gab es Hinweise auf eine verbesserte Wundheilung durch den Einfluss adipogener mesenchymaler Stammzellen, von denen berichtet wurde, dass sie die Angiogenese und Lymphangiogenese durch die Freisetzung lokaler Zytokine fördern. Einige Studien haben bereits die Angiogenese und einige wenige die Lymphangiogenese auf Matrizen wie Integra oder Matriderm untersucht. In dieser Arbeit wurden die vermeintlich proangiogenen Eigenschaften von adipogenen mesenchymalen Stammzellen mit verschiedenen auf dem Markt erhältlichen Hautersatzmaterialien kombiniert und die Angiogenese und Lymphangiogenese *in vivo* untersucht.

Es wurden 6 Gruppen für die verwendeten Matrizen (Integra®DRT, Matriderm®, Nevelia®, Pelnac™, Novosorb®BTM, SupraSDRM®) gebildet mit jeweils 4 Lewis-Ratten und in 4 Entnahmezeitpunkte aufgeteilt. Auf dem Rücken jeder Ratte wurden zwei 1cm² große Vollhautdefekte platziert, die mit einer Matrix mit Stammzellbesiedlung (1x10⁶ Zellen/cm²) und als interne Kontrolle ohne Stammzellbesiedlung abgedeckt wurden. Die verwendeten Stammzellen waren zuvor aus Leistenfettdepots weiterer 4 Ratten isoliert und kultiviert worden. Um die Lebensfähigkeit der Zellen auf den verschiedenen Matrizen zu bestätigen, wurden Zell-Proliferationsassays für jede der Matrizen durchgeführt. Am 7., 14., 21. und 28. Tag wurden Gewebeproben von jeder der implantierten Matrizen entnommen und für weitere Untersuchungen aufbewahrt. Die histomorphologische Analyse wurde an mit Hämatoxylin/Eosin gefärbten Paraffinschnitten durchgeführt. Die Angiogenese und Lymphangiogenese wurden semiquantitativ durch Immunfluoreszenz an Kryoschnitten mit

dem CD 31 und LYVE1-Antikörpern analysiert. Eine weitere quantitative Analyse der Lymph- und Angiogenesemarker PROX1, LYVE1, VEGFR3, CD31 und 34 wurde mittels real-time quantitativer Polymerase Kettenreaktion durchgeführt. Auf der Proteinebene wurden die Marker PROX1, LYVE1 und CD31 mittels Western Blotting quantifiziert.

Die azellulären dermalen Matrizen mit ihren verschiedenen Materialcharakteristika wiesen ein heterogenes Bild der Gewebsintegration auf: Die schnellste Integration und Degradation lag bei Matriderm®, die langsamste bei Novosorb® vor. Nevelia® und Novosorb® zeigten molekular den stärksten Effekt der Lymph- und Angiogenese in der Regenerationsschiene auf. In der Immunfluoreszenz wurde eine vermehrte Angiogenese bei SupraSDRM® und Novosorb® nachgewiesen, ohne Unterschiede in der Lymphangiogenese. In der histomorphologischen und molekularbiologischen Analyse konnten bei der Interventionsgruppe kein zusätzlicher proangiogener Effekt durch die Stammzellbesiedelung der Matrizen auf Lymph- und Angiogenese gezeigt werden.

Die verschiedenen Hautersatzmaterialien zeigen aufgrund ihrer Materialeigenschaften unterschiedliche Regenerationseigenschaften von Lymph- und Angiogenese. Die Charakterisierung in dieser Arbeit ist die Grundlage, um die verschiedenen therapeutischen Produkte auf dem Markt entsprechend der Indikation und Zielsetzung einzusetzen. Weitere klinische Studien sind erforderlich, um die präklinische Wirksamkeit zu bestätigen.