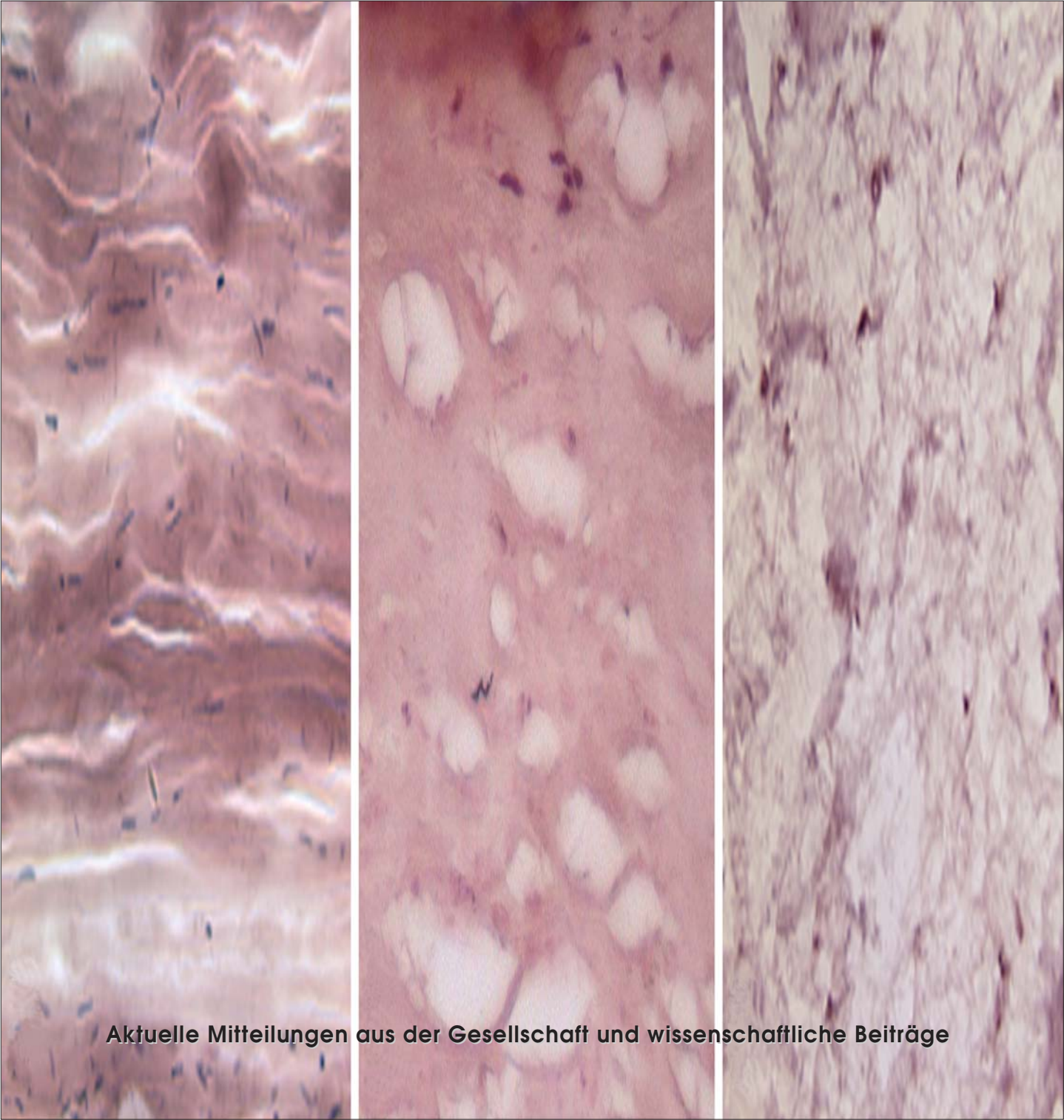


JOURNAL



der Deutschen Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie e.V.



Aktuelle Mitteilungen aus der Gesellschaft und wissenschaftliche Beiträge

EDITORIAL	3		
DGPW INTERN			
Präsidium Geschäftsführender Vorstand, Ständiger Beirat, Nichtständiger Beirat, Senat, Ehemalige Präsidenten	4		
Sektionen, Korrespondierende Mitglieder, Ehrenmitglieder, Hans-von-Seemen-Preis, Heinrich Bürkle de la Camp-Medaille, Karl-Schuchardt-Medaille	5		
Geschäftsstelle, Mitgliederentwicklung, Fachgruppenanalyse	6		
Ehrungen	7		
Nachruf für Prof. Dr. Dr. med. Rudolf STELLMACH	8		
Einladung zur 42. DGPW-Tagung „Wunde und Narbe“ in Berlin	9		
BERUFSVERBAND PLASTISCHE UND REKONSTRUKTIVE CHIRURGIE			
N. SCHWENZER Faziale und kraniofaziale Spaltbildungen – Ein Überblick über 38 Fälle –	10		
ARBEITSKREIS „KRANKENHAUSHYGIENE“			
H. RUDOLPH Hygieneprobleme bei Silikonimplantaten	13		
WISSENSCHAFTLICHE BEITRÄGE			
O. HÖFFE Zur menschlichen Würde bei Regeneration und Organersatz Moralphilosophische Erwägungen	15	B. FRERICH Tissue engineering in der MKG-Chirurgie	33
W. W. MINUTH • K. SCHUMACHER Tissue engineering – Schwierigkeiten und Chancen bei der Herstellung künstlicher Gewebe	20	K. GROBER • A. SERRA • D. ROESNER Derzeitiger Stand des Einsatzes von Tissue Engineering in der Kinderchirurgie	38
H. LÖWENHEIM Grundlagen endogener Regeneration für die Plastische und Wiederstellungschirurgie	23	M. BÜCHELER • F. BOOTZ Tissue Engineering in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	42
K. REIMERS • M. DERICI • P. M. VOGT Molekulare Aspekte der Gliedmaßenregeneration	29	U. BOSCH Tissue-Engineering von Sehnen- und Ligamentgewebe	46
		S. KALL • U. NÖTH • K. REIMERS • C. Y. U. CHOI • P. M. VOGT Strategien und Perspektiven des Tissue Engineering zur Regeneration von Sehngewebe	49
		S. FLINZBERG • R. SCHMELZLE • M. VESPER Der Einsatz des CO ₂ -Lasers zur Verbesserung der Zungenbeweglichkeit nach Tumoroperation, ein sinnvoller Eingriff?	53
		W. MAIER • J. SCHIPPER • C. C. BÖDEKER • A. K. JAEKEL • R. SCHÖN • R. E. HORCH Der Vastus lateralis Lappen zur freien mikrovaskulären Rekonstruktion voluminöser Defekte im oberen Aero- digestivtrakt – klinische und sonographische Aspekte	57
		FEUILLETON	
		J. F. HÖNIG Empfehlungen zum Lesen	60
		AUFNAHME-ANTRAG	
		62	
		LEISTUNGSKATALOG DER GESELLSCHAFT	
		64	
		TERMINKALENDER	
		66	
		IMPRESSUM	
		6	
		Titelbildhinweis: Histologische Analyse einer humanen Fingerbeugesehne, eines gedehnten Sehnenkonstruktes und eines ungedehnten Konstruktes (aus: S. Kall, U. Nöth, K. Reimers, C. Y. U. Choi, P. M. Vogt: Strategien und Perspektiven des Tissue Engineering zur Regeneration von Sehngewebe, in die- sem Heft).	



Sehr geehrte Frau Kollegin,
Sehr geehrter Herr Kollege,

für uns als Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie mit ihren sechzehn unter einem Dach vereinten Fachgebieten und Schwerpunkten ist der wissenschaftliche Austausch auf dem gesamten Gebiet plastischer und wiederherstellender Operationen die Grundlage und das Verbindende der Zusammenarbeit.

So hat auch die 41. Jahrestagung, von Herrn Kollegen Prof. BOOTZ im Oktober 2003 in Leipzig veranstaltet, unter einem Leitthema gestanden, welches wie kein anderes die Aktualität der Forschung, aber auch gemeinsame wissenschaftliche und fachliche Interessen widerspiegelt: die Gewebezüchtung.

In einem breit gefächerten Programm war das „tissue engineering“ das alle Fachgebiete überspannende Thema, wobei jede Disziplin auf hohem Niveau ihre grundlagenwissenschaftlichen Schwerpunkte und aktuellsten Fragestellungen vorstellte.

Das Leitthema der 41. Jahrestagung wird in diesem Heft anhand von Übersichts-Beiträgen namhafter Vertreter unserer Gesellschaft auf dem Gebiet des tissue engineering dokumentiert. So konnte ein Themenheft erstellt werden, das vor allem für die nicht teilnehmenden Mitglieder und weitere Interessierte die herausragendsten Beiträge noch einmal zusammenfaßt.

Auch zukünftig könnte das Konzept des Themenheftes eine Möglichkeit für die

Zusammenfassung der jeweiligen Jahrestagungen darstellen, um alle Mitglieder zu erreichen.

Das vergangene Jahr hat in der Gesellschaft personelle Veränderungen im Präsidium mit sich gebracht.

Herr Kollege Dr. Hans RUDOLPH hat mit Ende des Jahres 2003 sein Amt als Generalsekretär unserer Gesellschaft abgegeben. Über viele Jahre hat er sich in der Öffentlichkeit unermüdlich und mit Nachdruck für einen soliden und guten Ruf der Deutschen Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie eingesetzt. Dafür sei ihm an dieser Stelle nochmals gedankt.

In einer Zeit der öffentlichen Vermarktung des Segmentes der ästhetischen Eingriffe und drohendem Abgleiten in reine Lifestyle-Aspekte ist es wichtiger denn je, eine Orientierung für Patienten, Kollegen, interessierte Laien und auch die Medien zu geben. So gilt es, die Kompetenz auf dem großen Gebiet der plastischen und wiederherstellenden Eingriffe zu vermitteln. Diese wird durch die in der Gesellschaft vertretenen Fachgebiete in unterschiedlichster Weise hinsichtlich Breite, Organ- und Regionenspezifität vertreten.

Die Besonderheit der Interdisziplinarität unserer Gesellschaft liegt darin, diese Informationen objektiv bereitzustellen, da sie sich nicht als Forum für berufspolitische Interessen versteht.

Hierin liegt auch eine besondere Chance, nämlich unter uns eine breit gefächerte fachliche Diskussion zu erhalten, die im Hinblick auf den klinischen Alltag unter veränderten gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen vor allem einer verbesserten und vernetzten interdisziplinären Patientenversorgung dient. Hierbei ist von besonderer Bedeutung, junge Kolleginnen und Kollegen für eine Mitgliedschaft zu gewinnen.

Wir alle realisieren zunehmend in unserer täglichen Arbeit die Folgen von Globalisierung, ökonomischem Druck und dramatischen demographischen Veränderungen.

Der Blick über den Atlantik zu den Vereinigten Staaten zeigt, daß ein rein öko-

nomisch orientiertes Gesundheitswesen bereits bestimmte Patientengruppen aus der Versorgung mit Plastischen und Wiederherstellenden Eingriffen zunehmend ausschließt. Wir müssen dafür eintreten, daß die in unserem Lande immer noch hohe Versorgungsqualität für plastische und wiederherstellende Eingriffe den Patienten erhalten bleibt. So müssen wir Bestrebungen, die Kostenübernahme für plastisch-rekonstruktive Eingriffe z.B. bei Unfall- und Behandlungsfolgen einzuschränken, frühzeitig und vehement begegnen.

Ein unreflektiertes Zurückziehen allein auf das Gebiet der vermeintlich lukrativen ästhetischen Chirurgie ist gefährlich. Wie Beispiele aus anderen Ländern zeigen, entwickeln sich lawinenartig aus Konkurrenz- und Kostendruck zweifelhafte Indikationsstellung, wie z.B. zunehmend ästhetische Eingriffe an Minderjährigen und „Lunchtime procedures“.

Mit der Übernahme des Amtes des Generalsekretärs der Deutschen Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie von Herrn Kollegen RUDOLPH bin ich angetreten, für die Kontinuität sachlicher, kritischer und vor allem patientendienlicher Informationen zu sorgen und den interdisziplinären Charakter unserer Gesellschaft weiter zu pflegen.

Die in dieser Ausgabe des Journals veröffentlichten Beiträge zum Tissue engineering sind Beleg für das hohe wissenschaftliche Niveau unserer Gesellschaft und bestätigen den beschrittenen Weg.

Setzen auch Sie mit Ihrer aktiven Teilnahme an unserer diesjährigen 42. Jahrestagung in Berlin vom 7. bis 9. Oktober 2004 ein Zeichen für die Lebendigkeit und Zukunftsfähigkeit unserer Gesellschaft. Nutzen Sie die Möglichkeiten des gegenseitigen fachlichen Austausches unter dem interdisziplinären Zentralthema „Wunde und Narbe“.

Mit den besten kollegialen Grüßen

Ihr

P. M. Vogt

Präsidium

Geschäftsführender Vorstand

Präsident:

Priv.-Doz. Dr. med. J. Hussmann
Chefarzt der Plastischen und Handchirurgie
Zentralklinikum Emil von Behring
Walterhöfer Straße 11, 14165 Berlin

1. Vizepräsident:

Univ.-Prof. Dr. med. F. Bootz
Direktor der Univ.-HNO-Klinik
Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn

2. Vizepräsident:

OTA Prof. Dr. med. H. Maier
Chefarzt, HNO-Klinik, Bundeswehrkrankenhaus Ulm
Oberer Eselsberg 40, 89081 Ulm

3. Vizepräsident:

Prof. Dr. med. Dr. med. habil. B.-R. Muck
Chefarzt der Gynäkologie
Ev. Krankenhaus Bethesda MG gGmbH
Ludwig-Weber-Straße 15, 41061 Mönchengladbach

Generalsekretär:

Univ.-Prof. Dr. med. P.-M. Vogt
Chefarzt der Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungs-
chirurgie, Direktor der Abt. Plastische, Hand- und Wiederher-
stellungschirurgie der MHH, Klinikum Hannover Oststadt
Podbielskistraße 380, 30659 Hannover

Schatzmeister:

Prof. Dr. med. K. Weise
Ärztlicher Direktor, Chirurgie u. Unfallchirurgie
BG-Unfallklinik Tübingen
Schnarrenbergstraße 95, 72076 Tübingen

Ständiger Beirat:

Prof. Dr. med. A. Berghaus, München, HNO-Chirurgie
Prof. Dr. med. W. Draf, Fulda, HNO-Chirurgie
Prof. Dr. med. H.-J. Oestern, Celle, Unfallchirurgie
Univ.-Prof. Dr. Dr. med. D. Riediger, MKG-Chirurgie
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. R. Schmelzle, Hamburg, MKG-Chirurgie
Prof. Dr. med. L. Zichner, Frankfurt, Orthopädie

Nichtständiger Beirat:

Prof. Dr. med. V. Ewerbeck, Heidelberg, Orthopädie
Prof. Dr. med. K. Friese, München, Gynäkologie
Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. R. Hetzer, Berlin, Herzchirurgie
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H.H. Horch, München, MKG-Chirurgie
Prof. Dr. med. S. Jovanovic, Berlin, HNO-Chirurgie
Prof. Dr. med. D. Kaiser, Berlin, Thoraxchirurgie
Priv.-Doz. Dr. med. H. Kolenda, Rotenburg, Neurochirurgie
Priv.-Doz. Dr. med. H. Mittelviehhaus, Freiburg, Ophthalmologie
Prof. Dr. med. D. Roesner, Dresden, Kinderchirurgie
Prof. Dr. med. H.-D. Saeger, Dresden, Visceralchirurgie
Prof. Dr. med. M. Stöhrer, Murnau, Urologie
Prof. Dr. med. P. Vogt, Hannover, Plastische Chirurgie
Prof. Dr. med. K. Weise, Tübingen, Unfallchirurgie

Senat:

Prof. Dr. med. H. Cotta, Salzburg, Orthopädie
Prof. Dr. med. G. Hierholzer, Duisburg, Unfallchirurgie
Prof. Dr. med. H. Hübner, Trier, Ophthalmologie
Prof. Dr. med. K.-H. Jungbluth, Hamburg, Unfallchirurgie
Prof. Dr. med. E.-R. Kastenbauer, München, HNO-Chirurgie
Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. H. Mittelmeier, Homburg/Saar, Orthopädie
Prof. Dr. med. A. Pannicke, Frankfurt, Unfallchirurgie
Prof. Dr. med. J. Probst, Murnau, Unfallchirurgie
Prof. Dr. med. R. Rahmzadeh, Berlin, Unfallchirurgie
Dr. med. H. Rudolph, Hemsbünde, Unfallchirurgie
Prof. Dr. med. M. Samii, Hannover, Neurochirurgie
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. N. Schwenzer, Tübingen, MKG-Chirurgie
Prof. Dr. med. H.-K. Weitzel, Berlin, Gynäkologie
Prof. Dr. med. H. Zilch, Goslar, Orthopädie

Ehemalige Präsidenten

Jahr	Präsident	Kongreßort
1963	H. v. Seemen	München
1964/65/66	H. Bürkle de la Camp	München
1967	P. H. Bischof	München
1968	W. Schink, K. Schuchardt	München
1969	H. Bürkle de la Camp	München
1969	K. Schuchardt	Hamburg
1970		keine Tagung
1971	G. Friedebold	Berlin
1972	J. Rehn	Dortmund
1973	H. H. Naumann	München
1974	F. Hollwich	Düsseldorf
1975	E. Schmid	Stuttgart
1976	W. Düben	Hannover
1977	J. Probst	Murnau
1978	G. Hierholzer	Düsseldorf
1979	H. Cotta	Heidelberg
1980	H. Scheunemann	Mainz
1981	W. Kley	Würzburg
1982	K. H. Jungbluth	Hamburg
1983	H. Rettig	Gießen
1984	G. Pfeifer	Hamburg
1985	H. Neubauer	Köln
1986	E. R. Kastenbauer	Berlin
1987	A. Pannicke	Frankfurt/Main
1988	H. Mittelmeier	Homburg/Saar
1989	M. Samii	Hannover
1990	N. Schwenzer	Tübingen
1991	W. Draf	Berlin
1992	H. Zilch	Berlin
1993	R. Rahmzadeh	Berlin
1994	R. Schmelzle	Hamburg
1995	A. Berghaus	Halle/Saale
1996	H. Rudolph	Berlin
1997	H. Hübner	Berlin
1998	H. Weitzel	Berlin
1999	H. Halsband	Berlin
2000	H.-J. Oestern	Berlin
2001	L. Zichner	Berlin
2002	D. Riediger	Aachen
2003	F. Bootz	Leipzig

Sektionen der Gesellschaft:**Sektion Craniofaziale Chirurgie****Sektion Laserchirurgie****Sektion Ästhetische Chirurgie****Sektion Handchirurgie****Sektion Wehrmedizinische Wiederherstellungschirurgie****Sektionsleiter:**

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. R. Schmelzle, Hamburg

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. U. Westermann, Osnabrück

Priv.-Doz. Dr. med. J. Hussmann, Berlin

Prof. Dr. med. Flügel, Hannover

Priv.-Doz. Dr. med. H. Sparwasser, Ulm, und Prof. Dr. med. W. Mutschler, München

Korrespondierende Mitglieder:

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. R. Fries, Linz, MKG-Chirurgie

Prof. B.H. Haughey, MBChb, MS, F.A.C.S., F.R.A.C.S.,
St. Louis, HNO-Chirurgie

Priv.-Doz. Dr. med. U. Heim, Davos, Unfallchirurgie

Prof. Dr. med. J.-P. Janetta, Pittsburgh, Neurochirurgie

Primarius Doz. Dr. med. H. Kuderna, Wien, Unfallchirurgie

Prof. Dr. med. L. von Laer, Basel, Kindertraumatologie

Prof. Dr. med. U. Lorenz, St. Gallen, Gynäkologie

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H. Matras, Wien, MKG-Chirurgie

Prof. Dr. M. Merle, Nancy, Plastische Chirurgie

Prof. Dr. med. H. Millesi, Wien, Plastische Chirurgie

Prof. Dr. med. Th. P. Rüedi, Chur, Unfallchirurgie

Prof. Dr. med. R. Szyszkowitz, Graz, Unfallchirurgie

Prof. Dr. med. E. Schneider, Davos Platz, AO Forschungsinstitut

Prof. M.E. Tardy jun. M.D., F.A.C.S., Chicago, Illinois

Univ.-Prof. Dr. med. O. Trentz, Zürich, Unfallchirurgie

Univ.-Prof. Dr. med. V. Vecsei, Wien, Unfallchirurgie

Ehrenmitglieder:

Prof. Dr. med. J. Böhler, Wien, Unfallchirurgie

Prof. Dr. med. H. Cotta, Salzburg, Orthopädie

Prof. Dr. med. J. Denecke, Heidelberg, HNO-Chirurgie (†)

Prof. Dr. med. W. Draff, Fulda, HNO

Prof. Dr. med. G. Friedebold, Berlin, Orthopädie (†)

Prof. Dr. med. W. Ch. Hecker, München, Kinderchirurgie

Prof. Dr. med. G. Hierholzer, Duisburg, Unfallchirurgie

Prof. Dr. med. F. Hollwich, Oberaudorf, Ophthalmologie (†)

Prof. Dr. med. G. Kindermann, München, Gynäkologie

Prof. Dr. med. W. Kley, Würzburg, HNO-Chirurgie (†)

Prof. Dr. med. J. Lang, Würzburg, Anatomie

Prof. Dr. med. R. Meyer, Lausanne, HNO-Chirurgie

Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. H. Mittelmeier, Homburg/Saar, Orthopädie

Prof. Dr. med. H.H. Naumann, Gräfelfing, HNO-Chirurgie (†)

Prof. Dr. med. H. Neubauer, Köln, Ophthalmologie

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Dr. med. h.c. G. Pfeifer, Hamburg (†)

Prof. Dr. med. J. Probst, Murnau, Unfallchirurgie

Prof. Dr. med. R. Rahmzadeh, Berlin, Unfallchirurgie

Prof. Dr. med. J. Rehn, Denzlingen, Chirurgie (†)

Dr. med. H. Rudolph, Hemsbünde, Chirurgie

Prof. Dr. med. R. Schmelzle, Hamburg, MKG-Chirurgie

Prof. Dr. Dr. med. E. Schmidt, Stuttgart (†)

Prof. Dres. mult. K. Schuchardt, Hamburg, MKG-Chirurgie (†)

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. N. Schwenzer, Tübingen, MKG-Chirurgie

Prof. Dr. med. H. Tscherne, Hannover, Unfallchirurgie

Prof. Dr. med. H. Willenegger, Bern, Chirurgie (†)

Prof. Dr. med. A.N. Witt, Gmund, Orthopädie (†)

Hans-von-Seemen-Preis

Der als ehrenvolle Auszeichnung für wissenschaftliche Verdienste um die Deutsche Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie e.V. gestiftete Preis wurde bisher verliehen an:

1986 Prof. Dr. med. A. Berghaus, Berlin

1988 Prof. Dr. Dr. med. D. Riediger, Tübingen

Dr. Dr. med. M. Ehrenfeld, Tübingen

Priv.-Doz. Dr. med. E. Schmitt, Homburg/Saar

1990 Dr. med. Léon De Wilde, Wuppertal

1992 Priv.-Doz. Dr. med. G. Geyer, Würzburg

1994 Dr. med. F. Neudeck, Essen

Dr. med. W. Klaes, Essen

1996 Dr. Dr. med. dent. R.E. Friedrich, Hamburg

Dr. med. D. Hebebrand, Bochum

1998 Dr. med. Hans O. Rennekampff, Tübingen

P.H.D. Sy Griffey, Woodlands

M.S. Glenn Greenleaf, Woodlands

Prof. M.D. John F. Hannsbrough, San Diego

Frau Verena Kiessing, San Diego

2000 PD Dr. med. Dr. med. dent. R. Sader, München

2002 Dr. med. Jörg Borges, Freiburg

Karl-Schuchardt-Medaille

Die als ehrenvolle Auszeichnung für außerordentliche Leistungen auf dem Gebiet der Qualitätssicherung und deren wissenschaftlicher Bewertung von der Deutschen Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie e.V. gestiftete Medaille wurde verliehen an:

2001 em. Ord. Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Dr. med. h.c.
G. Pfeifer, Hamburg (†)

2003 Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Dr. h.c. N. Schwenzer, Tübingen

Heinrich Bürkle de la Camp-Medaille

In Würdigung der Verdienste um die Deutsche Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie e.V. insbesondere auf dem Gebiet der medizintechnischen Entwicklung wurde die Medaille verliehen an:

1996 Herrn Jürgen Gühne, Bochum

1997 Herrn Klaus Hug, Freiburg

1998 Herrn Olaf Lüneburg, Hamburg

1999 Frau Sybill Storz, Tuttlingen

2000 Herrn Ludwig Georg Braun, Melsungen

2001 Herrn Otmar Wawrik, Tuttlingen

2002 Herrn Karl-Heinz Fischer, Tuttlingen

Geschäftsstelle:

Deutsche Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie e. V.,
Diakoniekrankenhaus Rotenburg, Elise-Averdieck-Str. 17, 27342 Rotenburg/Wümme
Tel.: (04261) 77 21 26, -27, Fax: (04261) 77 21 28, E-Mail: info@dgpw.de • Internet: http://www.dgpw.de

Generalsekretär:

Univ.-Prof. Dr. med. P.-M. Vogt
Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Abt. Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie der MHH,
Klinikum Hannover Oststadt, Podbielskistraße 380, 30659 Hannover
Tel.: (0511) 9063-423 Fax: (0511) 9063-008

Geschäftsführer:

Dr. med. V. Studtmann
Oberarzt der II. Chirurgischen Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie

Sekretärin:

Frau Martina Oelkers, Frau Ute Timm

Mitgliederentwicklung				(Stand: 5. April 2004)
<i>Jahr</i>	<i>Neu</i>	<i>Kündigung</i>	<i>Tod</i>	<i>Anzahl</i>
		zum 31. 12. d.J.		
1966	011			070
1983	004	006		287
1984	016	005	002	296
1985	029	002		323
1988	031	004		350
1989	004			354
1990	029	004	003	376
1991	012	007		381
1992	030	008	001	402
1993	049	005	001	445
1994	074	003	003	513
1995	047	003	001	556
1996	034	001	002	587
1997	055	010	001	631
1998	031	014	002	646
1999	027	022	004	647
2000	027	009	001	664
2001	025	025	003	661
2002	010	017	000	654
2003	006	004	005	651

Fachgruppenanalyse		(Stand: 5. April 2004)	
1. Chirurgie	Gefäßchirurgie	1	149
	Handchirurgie	21	
	Kinderchirurgie	21	
	Thoraxchirurgie	3	
	Unfallchirurgie	85	
	Viszeralchirurgie	38	
2. Gynäkologie			43
3. HNO			155
4. MKG			159
5. Neurochirurgie			16
6. Ophthalmologie			20
7. Orthopädie			32
8. Plastische Chirurgie			59
9. Urologie			16
10. Sonstige			2
11. Korporative Mitglieder			4
12. emeritiert / Ruhestand		84	
13. Ausland (einschl. Schweiz und Österreich)		77	
ZUSAMMEN			651

Impressum

Herausgeber: Univ.-Prof. Dr. med. P.-M. Vogt im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie e.V. **Verantwortliche Schriftleitung:** Univ.-Prof. Dr. med. P.-M. Vogt, Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie, Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Abt. Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie der MHH, Klinikum Hannover Oststadt, Podbielskistraße 380, 30659 Hannover. **Manuskripte:** Erbeten an die Schriftleitung. **Rechte:** Die veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Mit der Annahme des Manuskriptes gehen alle Verwertungsrechte für Zeitschriften, wie Nachdruck, auch von Abbildungen, Vervielfältigungen jeder Art, Übersetzungen, an den Herausgeber über. Vortrag, Funk, Tonträger- und Fernsehsendungen sowie Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, auch auszugsweise, behält sich der Urheber vor. **Gestaltungs- und Produktionsrechte:** © by Einhorn-Presse Verlag, 1997. **Titelbild:** Histologische Analyse einer humanen Fingerbeugesehne, eines gedehnten Sehnenkonstruktes und eines ungedehnten Konstruktes (aus: S. Kall, U. Nöth, K. Reimers, C. Y. U. Choi, P.M. Vogt: Strategien und Perspektiven des Tissue Engineering zur Regeneration von Sehngewebe, in diesem Heft).

Bezugsbedingungen: Der Bezugspreis für Mitglieder der DGPW ist durch den Mitgliedsbeitrag abgegolten. **Einzelheft:** € 19,50 inkl. 7% MwSt. zuzüglich Versandkosten. **Verlag und Anzeigen:** Einhorn-Presse Verlag GmbH, Schloßstraße 7 b, 21465 Reinbek, Postfach 1204, 21452 Reinbek, Tel. 040-36 15 75 - 80, Fax: 040-36 15 75 - 16, e-mail: info@einhorn-presse-verlag.de. Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 5 vom 1. April 2003. Druck auf chlorfrei gebleichtem holzfreien Papier. Printed in EU. **ISSN 0944-0445**

Ehrungen



Mit der **Karl-Schuchardt-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie** wurde anlässlich der 41. Jahrestagung 2003 Herr **Univ.-Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Norbert SCHWENZER**, emeritierter Direktor der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen ausgezeichnet.

Prof. SCHWENZER war Präsident der Gesellschaft 1990, erster Vizepräsident 1991 und zweiter Vizepräsident 1989. Er gehört darüber hinaus dem Senat unserer Gesellschaft an. Herr Prof. SCHWENZER erhält diese ehrenvolle Auszeichnung für außerordentliche Leistungen auf dem Gebiet der Qualitätssicherung und deren wissenschaftliche Bewertung, für seine klinisch-wissenschaftliche Forschungsarbeit zur operativen Frakturbehandlung des Gesichtsskelettes.



Herr **Prof. Dr. med. W. DRAF**, FRCS, Ed., wurde auf der 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie zum **Ehrenmitglied** ernannt.

Prof. DRAF ist seit 1979 Direktor der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, Kopf-, Hals- und plastische Gesichtschirurgie des Städt. Klinikums Fulda. Prof. DRAF ist eine international und national anerkannte Kapazität auf dem Gebiet der Plastischen und Wiederherstellungschirurgie der Kopf-Hals-Region, Vorsitzender und Präsident verschiedener internationaler und nationaler Gesellschaften und Autor einer Vielzahl renommierter Fachbücher und Fachartikel auf diesem Gebiet. 1991 war Prof. DRAF Präsident der Deutschen Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie. Zudem ist er Mitglied im Ständigen Beirat unserer Gesellschaft.



Anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie in Leipzig 2003 wurde Herr **Univ.-Prof. Dr. Rahim RAHMZADEH**, emeritierter Direktor der Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie am Klinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin zum **Ehrenmitglied** ernannt.

Prof. RAHMZADEH ist eine national und international renommierte Kapazität auf dem Gebiet der Unfall- und Wiederherstellungschirurgie. Er ist seit Jahrzehnten aktives Mitglied der DGPW, seit 1989 Mitglied im Berufsverband der plastisch-rekonstruktiv tätigen Ärzte. Er war 1992 zweiter Vizepräsident, 1993 Präsident der DGPW, 1994 erster Vizepräsident der DGPW. Von 1995 bis 2001 war er Mitglied des ständigen Beirates der DGPW und ist seit 2001 Mitglied im Senat des Präsidiums der DGPW.



Zum **Ehrenmitglied** wurde auf der 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie in Leipzig 2003 Herr **Dr. med. Hans RUDOLPH** ernannt.

Dr. RUDOLPH, ehemaliger Chefarzt der Chirurgischen Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs-, Gefäß- und Plastische Chirurgie am Diakoniekrankenhaus Rotenburg/Wümme, ist seit 1979 Mitglied der DGPW, Mitglied des nichtständigen Beirates im Präsidium, Generalsekretär von 1989 bis 1994 und 1998 bis 2003, zweiter Vizepräsident 1995, erster Vizepräsident 1997 und Präsident der Deutschen Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie 1996.

Über viele Jahre hat er das Mitteilungsheft der DGPW herausgegeben und war zudem Gründungsmitglied des Berufsverbandes Plastisch-Rekonstruktiv tätiger Ärzte. Er hat unsere Gesellschaft seit 1989 in der Akademie der Gebietsärzte der Bundesärztekammer und der Arbeitsgemeinschaft Medizinisch-Wissenschaftlicher Fachgesellschaften vertreten, 1993 die Sektion Laserchirurgie der DGPW gegründet, deren Leiter er auch bis 2003 war und 1997 die Einrichtung der Sektion Wehrmedizinische Wiederherstellungschirurgie der DGPW initiiert. Die Ehrenmitgliedschaft in der DGPW ist Ausdruck seiner großen Verdienste um unsere Gesellschaft.

Nachruf für Prof. Dr. Dr. med. Rudolf STELLMACH

Am 5. März 2003 verstarb Prof. Dr. Dr. med. Rudolf STELLMACH kurz nach Vollendung seines 79. Lebensjahres in Berlin. Mit ihm verliert die Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie sowie die Wiederherstellungschirurgie eine bedeutende Persönlichkeit, die das Fach entscheidend mitgeprägt und beeinflusst hat. Alle, die Prof. STELLMACH nahe standen oder ihn als begeisternden Lehrer, hervorragenden Chirurgen oder Freund schätzten und verehrten, sind von dem Verlust betroffen.

Geboren wurde Prof. STELLMACH am 24. Februar 1924 in Oppeln / Oberschlesien. Nach dem Besuch des humanistischen Gymnasiums wurde er mit 18 Jahren 1942 zum Wehrdienst einberufen und im gleichen Jahre bei Stalingrad schwer verwundet. 1943 nahm er das Studium der Medizin in Berlin auf, unterbrochen durch erneuten Fronteinsatz. Nach dem Krieg setzte er das Studium der Medizin und der Zahnheilkunde in Hamburg fort, wo er 1948 zunächst das Zahnärztliche Staatsexamen und danach 1949 das Ärztliche Staatsexamen ablegte. 1948 promovierte er zum Dr. med. dent.; 1951 folgte die Promotion zum Dr. med. ebenfalls in Hamburg.

In den Jahren von 1950 bis 1952 war STELLMACH, wie eine ganze Reihe anderer junger engagierter Mediziner in dieser Zeit, als unbezahlter ärztlicher Mitarbeiter tätig. Dabei beschäftigte er sich mit Fragestellungen zur Grundlagenmedizin am Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg. Der bescheidene Lebensunterhalt musste u. a. mit Teilzeittätigkeiten in einer zahnärztlichen Praxis gedeckt werden.

1953 wurde er wissenschaftlicher Assistent bei Alfred REHRMANN an der Westdeutschen Kieferklinik in Düsseldorf, wo er sich nach seiner Facharztausbildung 1958 habilitierte.

Nach Beginn seiner Tätigkeit in Düsseldorf absolvierte er zusätzlich eine anästhesiologische Ausbildung und baute einen klinikeigenen Anästhesiedienst auf, der in erster Linie für Intubationsnarkosen bei Kindern mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und bei Tumorpati-

enten bald unverzichtbar wurde. Seine ca. fünfjährigen großen Erfahrungen als verantwortlicher Leiter des kieferchirurgischen Anästhesiedienstes konnte er auch in den späteren Jahren seines Ordinariates in Berlin gelegentlich demonstrieren. Einige seiner ehemaligen Schüler erinnern sich z. B. wie er sich bei schwierigen Intubationsverhältnissen vom Fachanästhesisten nach einem vergeblichen Intubationsversuch den Tubus geben ließ und mit leichter Hand und gekonnt „blind-nasal“ intubierte.



Rudolf STELLMACH

1959 erhielt er für seine mit der Habilitation verbundenen Arbeiten zur primären Osteoplastik bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten den Martin-WASSMUND-Preis der Deutschen Gesellschaft für Kiefer- und Gesichtschirurgie. Angeregt und unterstützt durch HÄUPL bestand damals ein Schwerpunkt seiner klinischen Arbeit in der operativen und orthopädischen Behandlung von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und anderer Gesichtsfehlbildungen. Die Einrichtung einer Sprachheilschule für diese Patienten beim Landschaftsverband Rheinland geht wesentlich auf seine Initiative und sein Engagement zurück.

Nach der Ernennung zum Professor an der Universität Düsseldorf im Jahre 1964 erhielt er 1966 den Ruf auf den Lehrstuhl für Kieferchirurgie der Freien Universität Berlin. In den Jahren zuvor war er mehrfach und längere Zeit Gast an bekannten amerikanischen Universitäten, wobei insbesondere die Hospitationen bei Gustav AUFRICHT und John Marquis CONVERSE in New York seine Tätigkeit auf dem Gebiet der Plastischen Gesichtschirurgie für die zukünftigen Jahre beeinflussten und intensivierten. In diesem Zusammenhang ist es deshalb auch nicht erstaunlich, daß über viele Jahre die Ästhetisch-Plastische Gesichtschirurgie sowie die Rekonstruktive und Wiederherstellungschirurgie in seiner Klinik am Universitätsklinikum Berlin-Steglitz einen hohen Stellenwert hatten und einen außergewöhnlich großen Anteil am Operationsprogramm einnahmen.

Als Präsident der Deutschen Gesellschaft für Kiefer- und Gesichtschirurgie 1972 gelang Prof. STELLMACH die Durchführung des ersten deutschen Joint-Meetings mit der American Society of Maxillofacial Surgeons in Berlin. Er selbst war bereits seit 1964 Foreign Member dieser angesehenen Gesellschaft.

1972 erhielt STELLMACH den Ruf auf den Lehrstuhl für Kieferchirurgie der Universität Erlangen, den er ebenso ablehnte wie zwei Jahre später den Ruf der Universität München.

Als Direktor der Klinik für Kieferchirurgie und Plastische Gesichtschirurgie am 1969 neu eröffneten Universitätsklinikum Berlin-Steglitz besaß Prof. STELLMACH die Fähigkeit, seine Mitarbeiter aufgrund seiner hohen fachlichen Kompetenz, kombiniert mit menschlicher Wärme, sich an „langer Leine“ entwickeln zu lassen. Dabei war er immer selbst bereit, jedem seiner Assistenten beim Erlernen operativer Techniken die Hand zu führen bzw. die Rolle der Operationsassistenten mit großer Geduld und Verständnis zu übernehmen.

Seine Freundlichkeit, Toleranz, Hilfsbereitschaft, aber auch Lebensfreude ent-


sprachen seiner christlichen Lebenseinstellung und übertrugen sich fast automatisch auf seine nähere Umgebung. Das von ihm gelegentlich postulierte „cherchez la fortune“ war dabei nie vordergründig gemeint, sondern als Lebensphilosophie ein wertvoller Rat, dessen Bedeutung viele erst im reiferen Lebensalter richtig werten können. Oft unbemerkt gab er die nötigen Impulse, Korrekturanstöße und Unterstützungen für den wissenschaftlichen und klinischen Werdegang seiner Mitarbeiter. Trotzdem war er aufgrund seiner natür-

lichen Autorität in der Lage, Notwendiges durchzusetzen.

STELLMACH war bestrebt – auch gegen den allgemeinen Trend – die Klinik hinsichtlich der Größe und Mitarbeiterzahl nicht über das Erforderliche hinaus wachsen zu lassen, sondern überschaubar zu halten, um damit insbesondere dem universitären Anspruch in bezug auf Wissenschaft, Forschung und Lehre mit hoher Effizienz Rechnung tragen zu können. In seiner Amtszeit habilitierten sich sechs seiner Mitarbeiter, von denen vier auf Lehrstühle unseres Faches beru-

fen wurden. Auch nach seiner Emeritierung hielt STELLMACH den stets freundschaftlichen Kontakt zu seinen ehemaligen Mitarbeitern aufrecht. Er war als Ratgeber immer bereit zur Seite zu stehen und konnte sich über berufliche, private oder wissenschaftliche Erfolge „seiner Schüler“ außerordentlich freuen. Wir alle – Schüler, Freunde und Mitarbeiter – bleiben ihm in Dankbarkeit und mit Hochachtung verbunden.

U. Westermann
Osnabrück



**42. Jahrestagung
der Deutschen Gesellschaft
für Plastische und
Wiederherstellungschirurgie**

Wunde und Narbe

Berlin
7. bis 9. Oktober 2004
www.kukm.de/dgpw2004



Tagungsort
Hotel Palace Berlin, Im Europa-Center

Kongresspräsident
Herr PD Dr. Jürgen Hußmann
eMail: dgpw2004@kukm.de

Kongresssthema
Wunde und Narbe

Präsentationsmöglichkeiten für die Industrie
Internet & Drucksachen
Workshops
Industrieausstellung
begleitende Veranstaltungen

Informationen
KONGRESS- UND KULTURMANAGEMENT GMBH
Postfach 3664
D-99407 Weimar
URL: www.kongresskultur.de

Tel.: +49 (03643) 24680
Fax: +49 (03643) 2468-31
eMail: info@kongresskultur.de



Faziale und kraniofaziale Spaltbildungen – Ein Überblick über 38 Fälle –

NORBERT SCHWENZER
Tübingen/Ludwigsburg

Spaltbildungen, die unter dem Begriff „seltene Gesichtsspalten“ zusammengefaßt werden, treten zwischen ein- bis fünfmal pro 100 000 Geburten auf, während Lippen-Kiefer-Gaumenspalten in Mitteleuropa einmal pro 500 Geburten auftreten. In Asien sind nach unseren Erfahrungen Gesichtsspalten ebenso wie Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (einmal pro 350 Geburten) wesentlich häufiger. Die seltenen Gesichtsspalten werden seit Erscheinen des Standardwerkes von SCHWALBE (1909) unter anatomisch-topographischen Gesichtspunkten eingeteilt (TESSIER 1971, GORLIN 1979). Hierbei werden unterschieden:

1. Mediane Gesichtsspalten,
2. Schräge Spalten (oro-orbital),
3. Quere Spalten (oro-aurikular),
4. Spalten der Unterlippe, Mandibula und Zunge.

Basierend auf der embryonalen Topographie gibt die von PFEIFER 1967 angegebene Einteilung einen besseren Einblick in den Entstehungsmechanismus.

Eigenes Krankengut

Gesichtsspalten zeichnen sich durch eine Vielfalt an Varianten aus, die große Flexibilität bei der Therapie erfordern. Wir haben in der Tübinger Klinik, bei Operationseinsätzen mit Interplast in Nepal und mit „Ärzte der Welt“ in Kambodscha im Verlauf von 25 Jahren 38 seltene Gesichtsspalten operiert, so daß wir aufgrund unserer Erfahrungen und unserer Spätergebnisse einige therapeutische *Richtlinien* geben können:

Therapieempfehlungen

Standardisierte Operationsmethoden, wie z. B. bei Lippen- und Gaumenspalten, gibt es vielfach nicht. Vielmehr muß der Operateur auf den *Einzelfall* abgestimmte Verfahren entwickeln, die auf plastisch-chirurgischen Grundprinzipien basieren (Z-Plastik und sonstige Nahlappenplastiken). Erleichtert wird die Planung durch die dreidimensionale Computertomographie, was jedoch in

Entwicklungsländern nicht möglich ist (Abb. 1 und 2).

Bei allen Spaltbildungen im orofazialen Bereich muß gegebenenfalls eine prä- und postoperative *kieferorthopädische*



Abb. 1a: Doppelseitige schräge Gesichtsspalte (Kind aus Kambodscha), präoperativer Befund.



Abb. 1b: Postoperativer Befund 5 Monate später.

Behandlung erfolgen, da andernfalls schwere Dysgnathien zu erwarten sind. Bezüglich des *Operationszeitpunktes* gibt es keine festen Regeln. Der Verschuß der Weichteile kann vielfach schon ab dem 3. Lebensmonat erfolgen. Hier kann man sich im wesentlichen nach den bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten empfohlenen Zeiten richten. Jedoch kommt einer *wachstumsorientierenden Festlegung* des Operationszeitpunktes bei Gesichtsspalten besondere Bedeutung zu. Beim Erwachsenen ist der Spaltverschluß wegen des beendeten Wachstums völlig unproblematisch.

Bei noch so erfolgreichem Primärverschluß sind *Sekundärkorrekturen* nach Abschluß der Gesichtsentwicklung immer erforderlich. Daher sollten eingreifende Maßnahmen, die skelettale Entwicklungsstörungen nach sich ziehen, im frühen Kindesalter möglichst vermieden werden.

Bei ausgedehnten Gesichtsspalten sind die Herstellung der Nasenatmung, bei Beteiligung des Auges der Schutz des Bulbus durch Herstellung des Lid-schlusses zunächst die wichtigste Operationsindikation.



Abb. 1c: Zustand nach Unterlidkorrektur zur Herstellung eines normalen Lidschlusses, was bei der Erstoperation infolge fehlender Weichteile nicht möglich war.



Abb. 2a: Doppelseitige quere Gesichtsspalte (Kind aus Nepal), präoperativer Befund.



Abb. 2b: Intraoraler Befund präoperativ.



Abb. 2c: Postoperativer Befund nach 3 Wochen.

Man muß jedoch auch berücksichtigen, daß ästhetische Gesichtspunkte zur Beseitigung der Entstellung eine wesentliche Rolle spielen. Operationsbedingte Entwicklungsstörungen der Kiefer können durch rechtzeitige kieferorthopädische Behandlung vielfach vermieden werden.

Gesichtsspalten, bei denen eine vollständige Primärversorgung möglich ist, sind meistens mediane Lippenspalten, mitunter quere Gesichtsspalten und schräge Gesichtsspalten ohne oder mit geringer Knochenbeteiligung. Empfehlungen zum Verschluß von queren Gesichtsspalten verdanken wir K. SCHUCHARDT (1964).

Die skelettalen Fehlbildungen müssen später korrigiert werden. Dieses Vorge-

hen trifft für die Fehlbildungen zu, bei denen äußerlich sichtbare Spalten erkennbar sind, z.B. schräge und quere Gesichtsspalten.

Bei Aplasien und/oder Dysplasien wird man auf einen rekonstruktiven Eingriff im frühkindlichen Alter verzichten und nur funktionell notwendige Maßnahmen durchführen, z.B. Entfernung angeborener Zysten, die zu funktionellen Störungen führen (z.B. Verdrängung des Auges). Die Korrektur erfolgt nach Abschluß der Gesichtsentwicklung.

Primär operative Maßnahmen am Knochen sind bei Spaltbildungen unter Einbeziehung der Schädelbasis notwendig. Hier sind in erster Linie sogenannte frontonasale Dysplasien, kombiniert mit Enzephalozelen, zu nennen.

Tab. 1: Gesichtsspalten (Gesamtüberblick) (n = 38)

Art der Spalte	Kind	Erwachsener
Mediane Lippenspalte	3	
Mediane Lippenspalte mit Zwischenkieferaplasie	2	
Medianes Gesichtsspaltsyndrom (frontonasale Dysplasie)	7	
Medianes Gesichtsspaltsyndrom mit Meningozele	4	1
Medianes Gesichtsspaltsyndrom mit einseitiger Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	1	
Medianes Gesichtsspaltsyndrom mit Arhinia unilateralis und Proboszis lateralis	1	
Schräge Gesichtsspalte (doppelseitig)	2	
Schräge Gesichtsspalte (einseitig)	3	1
Schräge Gesichtsspalte mit doppelseitiger Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	1	
Quere Gesichtsspalte (einseitig)	4	3
Quere Gesichtsspalte (doppelseitig)	1	
Cutis verticis gyrata	1	
Stirnhauthypoplasie mit Knochenfurche		1
Unterkieferspalte	1	
Zungenspalte	1	
	32	6

Frühzeitige Osteotomien im Säuglingsalter sind im Hinblick auf die spätere Skelettentwicklung problematisch. Wir haben uns bisher dann dazu entschlossen, wenn sich z.B. bei Vorliegen einer naso-frontalen Dysplasie im Rahmen der Operation der Enzephalozele zum Verschluss des Knochendefektes eine frontoorbitale Osteotomie mit Korrektur des Hypertelorismus anbot (SCHWENZER, N., HÄBLER, W. 1998).

Nach unseren Erfahrungen kann bei leichteren Fällen von Hypertelorismus vielfach eine Augmentationsplastik im Nasenbereich zu einem durchaus befriedigenden Ergebnis führen. Die günstigsten Ergebnisse sind bei Spaltbildungen meist leichter Art zu erzielen, die erst im Erwachsenenalter operiert werden (z.B. Nasenspalten) (Tab. 1).

Abschließend ist hervorzuheben, daß Spaltbildungen des Gesichtes auch den erfahrenen Operateur immer wieder vor Probleme stellen, wobei man stets der Tatsache, daß es sich um ein wachsen-

des Organ handelt, Rechnung tragen muß. Die Vielzahl der Mißbildungen erfordert immer eine individuelle entwicklungsorientierte Therapie.

Literatur

- (1) GORLIN, R.J.: Classification of craniofacial syndromes. In: Converse, J.M., McCarthy, J.G. (Hrsg.): Symposium on diagnosis and treatment of craniofacial anomalies. CV Mosby, Toronto, S. 50 (1979)
- (2) HÄBLER, W., SCHWENZER, N., SCHMELZLE, R., RIEDIGER, D.: Reconstruction of the skull base in craniosynostosis. Indications - Potentials - Results. In: Pfeifer, G. (Hrsg.): Craniofacial Abnormalities and Clefts of the Lip, Alveolus and Palate. Thieme, Stuttgart, New York (1991)
- (3) PFEIFER, G.: Die Entwicklungsstörungen des Gesichtsschädels als Klassifikationsproblem. Dtsch. Zahn-Mund-Kieferheilk. 18, 1-14 (1967)
- (4) PFEIFER, G.: Craniofacial anomalies. The key to a surgical classification of human malformations in craniofacial abnormalities and cleft of the lip, alveolus and palate. Thieme, Stuttgart, New York (1991)
- (5) SCHUCHARDT, K.: Zur Technik des Verschlusses der queren Gesichtsspalte. Arch. Klin. Chir. 306, 119 (1964)
- (6) SCHWALBE, E.: Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. Fischer, Jena (1909)
- (7) SCHWENZER, N.: Zugangswege in der Gesichtsspaltchirurgie. In: Schmelzle, R., Bschorer, R. (Hrsg.): Plastische und Wiederherstellungschirurgie. Uni Med, Lorch/Württemberg, Bremen (1996)
- (8) SCHWENZER, N., HÄBLER, W.: Mediane kraniofaziale Spalten. Mund-Kiefer-Gesichts-Chir., Suppl. 2, 1649 (1998)
- (9) TESSIER, P.: Colobomas - vertical and oblique complete facial clefts. Panminerva Med. 11, 11 (1969)

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. Dr. med. Dr. Dr. h.c.

N. Schwenzler

Burgholzweg 85/1, 72070 Tübingen

e-mail:

norbert.schwenzler@uni-tuebingen.de

Hygieneprobleme bei Silikonimplantaten

HANS RUDOLPH
Hemsbünde

Diese Stellungnahme des Arbeitskreises „Krankenhaushygiene“ der AWMF, der DGKH und des Vorstandes der AG „Infektionen und Infektionsimmunologie“ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) wurde aufgrund der Empfehlung des Robert KOCH-Institutes zu „Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten“ vom 25. 8. 2001 unter dem Gesichtspunkt möglicher infektiöser Komplikationen bei inkorrekt aufbereiteter Mammaimplantate verabschiedet und auf alle Silikonimplantate erweitert.

Deklaration der Implantate

Silikonimplantate sind zum einmaligen Gebrauch vorgesehen. Die Gebrauchsinformation eines Herstellers gibt wörtlich an: „Das Produkt ist ausschließlich zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Wiederverwendung und Resterilisation sind nicht zugelassen.“ Auf der Umverpackung der Implantate kennzeichnet außerdem normengerecht eine durchgestrichene „2“, daß das Produkt nicht zur Wiederverwendung geeignet ist.

Risikoeinstufung von Silikonimplantaten

Gemäß RKI-Empfehlung sind alle Silikonimplantate als „kritische Medizinprodukte“ (Gruppe C) einzuordnen. Diese Einstufung ergibt sich sowohl aus der Art des Eingriffs mit anschließendem langzeitigen Verbleib der Implantate im Körper als auch aufgrund der strukturierten Oberflächenbeschaffenheit, die die Beurteilung der Effektivität der Reinigung allein durch Inspektion nicht ausreichend ermöglicht. Zusätzlich bleibt die Frage der Funktionssicherheit nach Aufbereitung offen. Eine Funktionsprüfung ist mit normalem technischen Aufwand nicht möglich, da die entscheidenden Kriterien (Stärke der Implantathülle, chargenabhängige Reißfestigkeit etc.) nach Einfüllung des Silikongels nicht mehr prüfbar sind.

Rechtliche Situation

Grundsätzlich ist laut Medizinproduktegesetz (MPG) die Aufbereitung von Einmalprodukten nicht untersagt. Allerdings ist die Aufbereitung gemäß den Angaben des Herstellers durchzuführen. Sofern von den Angaben des Herstellers zur Aufbereitung abgewichen wird, muß dies begründet und dokumentiert werden. Ferner muß sichergestellt sein, daß die Funktionsfähigkeit zur Erfüllung der Zweckbestimmung und die Anwendungssicherheit des aufbereiteten Medizinprodukts (MP) vollumfänglich gewährleistet sind.

Voraussetzung hierfür ist eine dem MP und seiner Risikobewertung und Einstufung angemessene Prüfung und Validierung des Aufbereitungsverfahrens hinsichtlich Eignung und Wirksamkeit und toxikologischer Unbedenklichkeit des aufbereiteten MP (= Kat. IV in der RKI-Empfehlung).

Wenn die zuletzt genannten Forderungen der Erfüllung der Zweckbestimmung und der Anwendungssicherheit trotz Deklaration des Einmalgebrauchs erfüllbar sein sollten, geht im Fall der Aufbereitung die juristische Verantwortung im Schadensfall voll zu Lasten des Anwenders bzw. Aufbereiters.

Anforderungen an die Aufbereitung von MP

In der RKI-Empfehlung wird die klare Forderung erhoben, daß von einem aufbereiteten MP bei der nachfolgenden Anwendung keine Gefahr von Gesundheitsschäden, insbesondere im Sinne von

1. Infektionen,
2. pyrogenbedingten Reaktionen,
3. allergischen Reaktionen,
4. toxischen Reaktionen
5. oder aufgrund veränderter technisch-funktioneller Eigenschaften des MP ausgehen darf.

Aus diesem Grund muß das Aufbereitungsverfahren auf seine Eignung für das aufzubereitende MP überprüft, der Verfahrensablauf festgelegt und die Ver-

träglichkeit für das aufzubereitende MP überprüft werden. Wenn das geklärt ist, wird für jede Aufbereitung ein Qualitätsmanagementsystem benötigt, mit dem die Zuständigkeit für alle Schritte der Aufbereitung geregelt und dokumentiert wird, die dem Stand der Technik entsprechenden Aufbereitungsverfahren definiert sind, die Wirksamkeit der Verfahren durch produkt- oder produktgruppenspezifische Prüfung und Validierung belegt ist und negative Einflüsse der Aufbereitung auf die Materialeigenschaften und technisch-funktionelle Sicherheit für jede Aufbereitung durch adäquate Prüfverfahren ausgeschlossen sind.

Schließlich ist für das aufbereitete MP der abgelaufene Aufbereitungsprozess mit folgenden Schwerpunkten zu dokumentieren: Für die Freigabeentscheidung zugrundegelegte Parameter wie Ergebnis des täglichen BOWIE-DICK-Tests, ggf. Ergebnis des täglichen oder wöchentlichen Vakuumtests, Ergebnis der Chargenkontrolle (geeignetes PCD), Dokumentation der Prozeßparameter und Vergleich mit den Parametern des validierten Prozesses, Bewertung der Unversehrtheit der Verpackung und Trocknung. Datum, Chargen-Nummer, Chargeninhalte, Freigabeunterschrift; bei Aufbereitung durch Dritte Anschrift des Unternehmens. Die Aufzeichnungen und Nachweise sind den zuständigen Behörden auf Verlangen vorzulegen.

Nur wenn diese Anforderungen, wie in der RKI-Empfehlung detailliert ausgewiesen, erfüllt sind, ist eine Aufbereitung von MP zulässig. Das trifft in besonderem Maße zu, wenn ein MP, das gemäß der Herstellerdeklaration zum ausschließlichen Einmalgebrauch vorgesehen ist, nach seiner Anwendung erneut aufbereitet werden soll.

Wann trifft der Sachverhalt der Aufbereitung zu?

Bei versehentlicher Öffnung oder Beschädigung der Sterilverpackung sowie bei Ablauf des Haltbarkeitsdatums.

Sollte in diesen Fällen eine Resterilisation erfolgen, muß diese unter analogen Bedingungen wie bei der ersten Aufbereitung im Herstellungsprozeß (d. h. gleiches validiertes Verfahren, gleiche Überwachung der Materialeigenschaften usw.) erfolgen; sofern dies nicht der Hersteller macht, geht auch für diese Form der Teilaufbereitung die Produkthaftung an den Aufbereiter über.

Bei einer mit der Implantation verbundenen Komplikation, die eine Revision des Transplantatbetts mit vorübergehender und/oder längerfristiger Herausnahme des Implantats und Reimplantation bei demselben Patienten erforderlich macht; in dieser Situation ist es nicht zulässig, das Implantat „aseptisch zwischenzulagern“ und ggf. nach „antiseptischer Behandlung“ ohne komplette Aufbereitung zu reimplantieren, d. h. da die Aufbereitung nicht möglich ist, muß ein neues Implantat eingesetzt werden.

Bei Entfernung eines Implantats aus medizinischer Indikation mit beabsichtigter Aufbereitung für eine weitere Verwendung bei anderen Patienten.

Eine Auswertung von 670 Patientenbögen der Selbsthilfegruppe Silikongeschädigter Frauen e.V. durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom 10. 7. 1998 hat ergeben, daß 24,8 % der Frauen ihre Implantate zum Zeitpunkt der Befragung entfernen ließen und 39,7 % der Frauen dies noch beabsichtigten. Dabei konnten 142 Frauen keine Angaben über die ihnen eingesetzten Implantate machen. Da die Implantate bisher keine Codierung haben, ist eine Rückverfolgung nicht möglich, bzw. bei Komplikationen eine möglicherweise unkontrollierte Wiederverwendung nicht feststellbar. 58,7 % der Frauen gaben Folgeoperationen an, deren Häufigkeit zwischen 1 und 18 !! Folgeoperationen schwankt. Eine Implantatentfernung bzw. ein Revisionseingriff ist in praxi keine Seltenheit. Ob eine Wiederverwendung erfolgte, kann aus der Fragebogenerhebung nicht abgeleitet werden. Alarmierend ist, daß angeblich 53 % der Frauen keinerlei Aufklärung und 40,6 % nur eine minimale Aufklärung über Operationsrisiken zuteil wurde.

Es wäre wünschenswert, die freiwillige Qualitätskontrolle, der sich gemäß Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft für

wiederherstellende Operationsverfahren in der Gynäkologie vom Februar 1997 rekonstruktiv tätige Ärzte im Rahmen Gynäkologie und der Plastischen Chirurgie unterworfen haben, deutschlandweit in Form eines beim BfArM etablierten Melderegisters für Silikonimplantate einzuführen. Eine Voraussetzung hierfür wäre die Deklaration jedes Implantats mit Chargen-Nr., Herstellungs- und Verfallsdatum.

Mögliche medizinische Folgen einer nicht fachgerechten Aufbereitung von Silikonimplantaten

Das Hauptrisiko ist in einer nicht gewährleisteten Sterilität nach dem Aufbereitungsprozeß zu sehen. Das kann infektiöse Komplikationen zur Folge haben, die sich innerhalb von Tagen, aber u. U. auch erst nach einer Latenz von Wochen bis Monaten entwickeln können.

Die Infektion kann lokal begrenzt bleiben, z. B. als subkutaner oder in der Implantathöhle gelegener Abszeß mit Fistelbildung und Eiterentleerung nach außen. Hier kommt nur die Explantation als Therapie in Betracht. In Abhängigkeit vom Erreger, der Infektionsdosis und der Abwehrlage kann die lokale Infektion jedoch auch in eine Sepsis übergehen. In jedem Fall wird dadurch das Implantationsziel vereitelt. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Infektion können sich sekundär erhebliche Vernarbungen entwickeln.

Außerdem können sich durch die Wiederaufbereitung Veränderungen von Oberfläche und Struktur und damit der mechanischen Belastbarkeit des Implantates ergeben, die eine Ruptur, zumindest aber ein vermehrtes Austreten des Füllmaterials in das umgebende Gewebe hervorrufen, was besonders schwerwiegend bei den Gesäßimplantaten ins Gewicht fällt.

Derartige Schäden des Implantates sind selbst nach fachgerechter Wiederaufbereitung vor erneuter Implantation mit den zur Verfügung stehenden Möglichkeiten nicht feststellbar.

Fazit

Wenn ein Hersteller sein MP „nur zum Einmalgebrauch“ deklariert hat, ist eine Aufbereitung nur unter der Voraussetzung möglich, daß diese mit geeigneten

validierten Verfahren und sachkundigem Personal mit Dokumentation der Prozessparameter und Chargenkontrolle durchgeführt wird. Das wiederaufbereitete MP darf sich in seinen sicherheitsrelevanten und funktionellen Eigenschaften jedoch nicht von dem ursprünglichen Produkt unterscheiden. Hierfür muß der Nachweis für das Gesamtverfahren und für definierte Stichproben geführt worden sein. Es erscheint in der Praxis zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, für Silikonimplantate den Nachweis der Wiederverwendbarkeit mit der ausreichenden Sicherheit zu führen. Unabhängig davon sollte in jedem Fall einer beabsichtigten erneuten Aufbereitung geprüft werden, ob dadurch eine Kosteneinsparung unter Berücksichtigung der dargelegten Voraussetzungen überhaupt gegeben ist. Sofern nur eine der o. g. Voraussetzungen nicht erfüllt ist, ist eine Aufbereitung für zum Einmalgebrauch deklarierte Medizinprodukte nicht zulässig.

Literatur

- (1) RKI-Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention: Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten. Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz 44, 1115-1126 (2001)

Korrespondenzanschrift:

*Dr. med. H. Rudolph
Alter Mühlenweg 24, 27386 Hemsbünde*

Zur menschlichen Würde bei Regeneration und Organersatz

Moralphilosophische Erwägungen

OTFRIED HÖFFE

I. Wo das ärztliche Ethos versagt

Bislang verlief die Beziehung eher umgekehrt: Die Philosophie ging bei der Medizin in die Lehre. Den legendären HIPPOKRATES nehmen sich so große Denker zum Muster wie BACON und GALILEI, wie LEIBNIZ und KANT, vorher die philosophische Skepsis. Und VOLTAIRE rühmt den Verzicht auf leere, weil unnütze Metaphysik.

Daß sich die Situation gewandelt hat, ist ungewöhnlich. Wenn die Medizin nach der Philosophie, näherhin der philosophischen Ethik, ruft, wenn ihr Ruf sich sogar einer so stabilen Konjunktur erfreut, daß jeder Wirtschaftsminister vor Neid erblaßt, so ist es so besorgniserregend wie der Besuch eines bislang gesunden Menschen beim Arzt. Denn für ihre fachliche Arbeit braucht die Ärzteschaft den philosophischen Rat nicht. Und in moralischer Hinsicht unterwirft sie sich Grundsätzen, dem Patientenwohl, dem Verbot zu schädigen und der Patientenhoheit, die so unstrittig sind wie moralische Binsenwahrheiten. Zu ihrer Begründung bedarf es keiner Philosophie, die Anerkennung erfolgt nicht in einer medizinethischen Fortbildung, sondern im ärztlichen Alltag, denn die Grundsätze gehören zum ärztlichen Ethos.

Der Ruf nach philosophischer Ethik geht auch nicht von so kriminellen Handlungen aus wie den Menschenversuchen im Dritten Reich, den japanischen Experimenten mit Kriegsgefangenen, dem Mißbrauch der Psychiatrie in der Sowjetunion und den US-Versuchen mit Armen, Schwarzen und Gefangenen. Die philosophische Ethik braucht es erst dort, wo die Ärzte von so neuartigen Entscheidungsaufgaben bedrängt werden, daß ihr bisheriges Ethos versagt. Kann zum Beispiel das Patientenwohl durch den Patientenwillen relati-

viert werden? Oder: Ist eine Stammzellforschung erlaubt, bei der man Leben vernichtet, längerfristig aber neue Therapien entwickelt? Schließlich: Darf man sich auf eine Regenerationsmedizin einlassen, also eine Medizin, die den Einstieg aus dem Ausstieg vom Sterben müssen einläutet, folglich zur Hybris verleitet, Ärzte könnten Gott spielen?

Bei derartigen Fragen gibt das unstrittige Leitziel, das Patientenwohl, keine unstrittig eindeutige Antwort. Erst hier ist die philosophische Ethik gefordert, also nicht bei offensichtlichen Moralverstößen, sondern in medizinethischem Neuland. Die Philosophie allein genügt freilich nicht. Denn die medizinische Ethik verdankt sich dem Zusammenspiel von drei methodisch grundverschiedenen Momenten; sie ist daher ein interdisziplinäres Geschäft:

Zum ersten, deskriptiven Moment, zu neuen Verfahren zur Plastischen und Wiederherstellungschirurgie, werden Sie sich gegenseitig Vorträge halten. Als einfacher Philosoph kann ich mich nur kundig machen, also Fachbeilagen lesen und Fachleute fragen, einschließlich meine Medizin und Naturwissenschaften studierenden Kinder. Freilich kommt es nicht auf das medizinische, sondern das *medizinethische* Neuland an. Das zweite, jetzt normative Moment besteht nur in unstrittigen moralischen Grundsätzen. Ob man sie religiös, juristisch oder aber philosophisch begründet, ist zunächst von nachrangiger Bedeutung. Wichtiger ist, daß die Grundsätze noch nicht sagen, was sie in den neuen Entscheidungsaufgaben bedeuten. Kein Gesetz, keine Regel wendet sich selber an, vielmehr stellt sich drittens die wohl schwierigste Aufgabe, die Beurteilung: Wie sind die neuen Verfahren im Licht der moralischen Grundsätze zu beurteilen; sind sie unbedenklich, vielleicht sogar geboten oder im Gegenteil bedenk-

lich, eventuell zu verbieten? (Zur medizinischen Ethik und ihrer Methode s. HÖFFE ²2003, zur Ethik allgemein s. HÖFFE 2002a.)

II. Zum Prinzip Menschenwürde

Philosophen sind sich mit Ärzten in einem Grundsatz einig: Um eine Sache gründlich zu machen, holen sie etwas aus. Bevor ich exemplarisch einige Problemfälle aufgreife, erläutere ich kurz den moralischen Leitbegriff meines Vortrages, die menschliche Würde. Gründliche philosophische Ethik beginnt mit einer Begriffsklärung.

Für sich allein ist der Ausdruck „Würde“ mehrdeutig; er bedeutet nämlich einen Wert, der entweder komparativ oder superlativisch gemeint ist. Im Fall der Menschenwürde hat er die zweite Bedeutung; er meint jenen absoluten inneren Wert, der sich weder steigern noch gegen andere Werte aushandeln läßt. Ohne Zweifel haben auch subhumane Wesen einen Wert. Je nach ihrer grundsätzlichen Leistungsfähigkeit fällt er höher oder niedriger aus: Pflanzen steht ein größerer Wert als Mineralien und Tieren ein größerer Wert als Pflanzen zu. Nur der geistige Aristokrat innerhalb der Natur, der Mensch, hat nicht bloß einen komparativen Mehr- oder Wenigerwert. Er besitzt jenen schlechthin höchsten, superlativischen Wert, der sich weder steigern noch abschwächen läßt und der jedem einzelnen Individuum unverlierbar zukommt. Nicht eine Gruppe, Klasse oder Rasse oder die ganze Gattung hat Menschenwürde, sondern ausschließlich eine natürliche Person, das Individuum, und hier jedes menschliche Individuum.

Der für dieses Thema überragende Philosoph, Immanuel KANT, sagt klar, wie in Stein gemeißelt: daß die Menschen nicht gegeneinander verrechnet werden

dürfen, sondern „über allen Preis erhaben“ sind (*Grundlagen zur Metaphysik der Sitten*, 1785/1968). Pflanzen und Tiere darf man in der Regel kaufen und verkaufen, jeder Menschenhandel dagegen, nicht erst der Sklavenhandel ist ein schweres Verbrechen.

Ein Kulturrelativismus könnte den Einwand erheben, die Menschenwürde sei doch ein typisch religiöser, allenfalls allgemein westlicher Gedanke. Gründliche Ethik setzt sich – zweitens – mit dem Einwand auseinander und nennt zunächst dessen Tragweite: Wäre der Einwand berechtigt, so hätte er eine fatale Folge. Alle nichtreligiösen Menschen und alle nichtwestlichen Kulturen würden vom Anspruch die Menschenwürde anzuerkennen, entlastet; den Schutz, der mit der Menschenwürde einhergeht, würden die Menschen freilich auch verlieren.

Glücklicherweise hat die Menschenwürde eine Grundlage, die von allen Kulturen nicht bloß anerkannt werden *soll*, sondern tatsächlich anerkannt *ist*. Sie liegt in einer Sonderstellung innerhalb der Natur, die religiöse Menschen mit dem Ausdruck „Ebenbild Gottes“ bezeichnen, die säkulare Philosophie dagegen mit der allgemeinmenschlichen Sprach- und Vernunftbegabung und der daraus resultierenden Moralbegabung. (Nur in Klammern: Darin liegt einer der Gründe, warum ein weltanschaulich neutrales Gemeinwesen den Religionsgemeinschaften nicht das Recht bestreitet, ihre Stimme zu erheben, warum es sogar auf ihren Rat hört, es im Kern aber auf säkulare, beispielsweise rechtliche Argumente und bei deren Begründung auf philosophische Argumente zurückgreift.)

Um sich gegen eine kulturelle Übermacht des Westens zu wehren und die eigene Besonderheit zu wahren, berufen sich zwar asiatische Politiker, zuweilen auch asiatische Intellektuelle, auf ihre eigenen asiatischen Werte. Der philosophische Ethiker und politische Philosoph hat mit der Berufung auf kulturelle Besonderheiten keine Schwierigkeiten; ich spreche sogar von einem „Recht auf Differenz“ (HÖFFE² 2002b, Kap. 4.4). Das Recht erstreckt sich aber nicht auf so grundlegende Werte wie die Menschenwürde und die aus ihr fließenden Menschenrechte. Wer sie für einen

westlichen Kulturimperialismus hält, kennt nicht die zuständigen „Gegen-Texte“. Schon im vierten Jahrhundert v. Chr. erklärt der zweite große Klassiker des Konfuzianismus, MENG ZI, „jeder einzelne Mensch“ habe „eine ihm angeborene Würde in sich selbst“ ().

III. Patientenwille oder Patientenwohl?

Der Hippokratische Eid spricht nicht von Menschenwürde, sondern „nur“ vom Patientenwohl. Dieser Umstand drängt drei Fragen auf, denen sich die philosophische Ethik als nächstes stellt: (1) Wird das Prinzip Patientenwohl durch das Prinzip Menschenwürde entwertet? (2) Verschärft eine etwaige Entwertung die moralischen Anforderungen an den Arzt? (3) Ist eine etwaige Verschärfung unberechtigt, da sie im Widerspruch zur gesellschaftlichen Entwicklung steht, zu jener „Liberalisierung“ moralischer Anforderungen, die häufig in deren Abschwächung besteht? Die Antwort auf die erste Frage lautet: „Ja und Nein“. Das Patientenwohl bleibt ein gültiges Leitprinzip; es läßt sich sogar aus der Menschenwürde begründen. Denn nur ein Arzt, der sich uneingeschränkt dem Wohl seines Patienten widmet, erkennt dessen unantastbare Würde an. Hier übt die Menschenwürde – hebt die Philosophie als drittes hervor – eine doppelte Funktion aus. Als Initialmoral bringt sie das richtige Handeln auf den Weg, und als Kontrollmoral, als Grenzwächterin, achtet sie darauf, daß man auf dem richtigen Wege bleibt.

Zur moralischen Beurteilung ärztlichen Handelns reicht das Patientenwohl aber nicht aus. Schon zur Beurteilung der klassischen Medizin genügt es nicht, noch weniger reicht es zur Beurteilung der neuen Möglichkeiten. Der entscheidende Grund für das Nichtgenügen ist moralischer Natur: Geht ein Patient zum Arzt, so ersucht er ihn um Hilfe und überläßt ihm, häufig vorbehaltlos, nicht bloß die Diagnose, sondern auch die Therapie. Das Hilfessuchen gibt dem Arzt aber generell keine pauschale Erlaubnis, das ärztlich Gebotene auch durchzuführen. Ein Gesichtspunkt der Menschenwürde, das Recht auf Selbstbestimmung, verlangt zu beidem, so-

wohl zum diagnostischen als auch zum therapeutischen Vorgehen, die aufgeklärte Zustimmung. Diese Zustimmungspflicht relativiert nun das Patientenwohl: Im Konfliktfall von Wohl des Patienten und seinem Willen liegt der Vorrang, klar und unstrittig wegen der Menschenwürde, beim *Patientenwillen*. Nur in dessen Rahmen ist das *Patientenwohl* das höchste Gesetz.

Auf die Anschlußfrage „Haben sich damit die moralischen Anforderungen an den Arzt verschärft?“ lautet die Antwort erneut: „Ja und Nein“. Nicht verschärft haben sich die Anforderungen insofern, als schon früher der Patient nach dem Arzt und nicht der Arzt nach dem Patienten rief und rein begrifflich, also ohne Blick auf die konkrete Situation, ein Hilferuf die Zustimmung zur Hilfe enthält. Neu und zugleich eine Verschärfung liegt in der Art der Zustimmung. Erfolgte sie früher oft stillschweigend, überdies pauschal, so erfolgt sie heute in allen wichtigen Fällen ausdrücklich und aufs nähere Vorgehen bezogen.

Der Patient ist dabei nicht etwa beweispflichtig. Er kann durchaus gute Gründe haben, beispielsweise bei einem Organersatz gravierende Nebenwirkungen zu scheuen oder einen Sterbeprozess nicht „um jeden Preis“ zu verlängern. Er hat aber keine Pflicht, derartige Gründe beizubringen und sie dem Arzt überzeugend darzulegen.

Mit dem Leben verhält es sich zwar wie mit dem Geld: Die meisten können nicht genug davon haben. Und so gut wie alle suchen bei Krankheiten oder Unfällen professionelle Hilfe. Trotzdem hat niemand – zumindest gegen die Gesellschaft – eine Pflicht zu leben oder eine Pflicht, sich (professionell) helfen zu lassen.

Auf eine medizinisch indizierte Behandlung zu verzichten oder sie sogar abbrechen, mag dem engagierten Arzt schwerfallen. Trotzdem muß er einsehen, daß letztlich nicht sein Wille, sondern der des Patienten zählt. Der Grund liegt nicht etwa im geltenden Recht, das man gegebenenfalls kritisieren und verändern kann. Er liegt im Selbstbestimmungsrecht, das in der Menschenwürde gegründet, dem daher der engagierte Arzt „aus freiem Herzen“ zustimmt. Auch noch so gute medizinische Gründe

berechtigten den Arzt nämlich nicht, sie dem Patienten gegen dessen Willen aufzuzwingen.

Zwei Falltypen könnten Bedenken hervorrufen: die Mitwirkung bei medizinischer Forschung und die Organspende. Gegen die Mitwirkung bei der Forschung kann das Patientenwohl Einspruch erheben. Denn die lateinische Formel nennt deutlich den Singular: *aegrotus*, pointiert: nicht irgendwelche potentiellen Patienten, sondern diesen aktuellen Patienten hier. Nun verlangt das Wohl des jeweiligen Patienten in der Regel keine Mitwirkung. Es ist eher das Wohl des Arztes, sein Forschungsinteresse, zugespitzt: seine Karriere, deretwegen er an einem Patienten forscht. Damit droht, wogegen die Menschenwürde sich richtet: eine Instrumentalisierung des Patienten.

Man kann zwar das Gerechtigkeitsargument anführen, die heutige Behandlung baue auf der Forschung von gestern auf. Ein Patient, der jede Mitwirkung ablehne, verhalte sich daher wie ein Trittbrettfahrer: Er genieße den Nutzen der „Forschung“, verweigere aber den notwendigen Preis. Hier hält das Prinzip Menschenwürde den Hinweis auf ein Trittbrettfahren das Recht auf Selbstbestimmung entgegen. Im übrigen zählt eine gewisse Mitwirkungspflicht zu den unvollkommenen Pflichten. Sie verbietet vielleicht, sich jeder medizinischen Forschung zu verweigern, gebietet aber nicht, hier und jetzt mitzuwirken. Vor allem hat der Arzt nicht das Amt eines Kontrolleurs, der Schwarzfahrer ertappen soll. Ihm obliegt die Heilung *seines* Patienten. Und wenn er zusätzlich mit dem Patienten noch forschen will, so hat er Pflicht, dessen aufgeklärte Zustimmung zu suchen und im Fall der Ablehnung die Forschung zu unterlassen. Selbst bei Zustimmung darf er die Forschung nur im Rahmen seines obersten Gesetzes durchführen und vom Patientenwohl um kein Jota abweichen.

Auch bei der Organspende spielt die Gerechtigkeit eine Rolle. Insofern der Patient in der Zukunft einmal Nutznießer sein kann und will, gebietet der Kern der Gerechtigkeit, die Wechselseitigkeit, eine Spendebereitschaft. Manche halten sie sogar für eine „einseitige“ moralische Pflicht, die im Hilfsgebot begründet sei. Vorausgesetzt, Organe

wie etwa zur Nierenverpflanzung, seien lebensnotwendig, überdies sehr knapp, so werde, wer sich der Spende verweigert, freilich nur der nach dem Tod, am Tod vieler Menschen schuldig. Ein Jurist, KLOEPFFER 2000, will die „Verpflichtung zur Organgabe“ sogar aus der Menschenwürde ableiten.

Es ist richtig, daß die moralischen Pflichten insgesamt mit der Menschenwürde zusammenhängen, genauer: mit dem Prinzip der Menschheit als Zweck an sich selbst. Die entsprechende Einsicht verdanken wir erneut KANT (*Grundlegung zur Metaphysik der Sitten*, 1785/1968, 428ff.). Der Jurist übergeht aber einen wichtigen Unterschied. Es gibt eine Pflicht, deren Anerkennung die Menschen einander schulden, die der Staat daher erzwingen darf, eine sogenannte Rechtspflicht, und eine verdienstliche Mehrleistung, die Tugendpflicht, die nicht zwangsbefugt ist. Das Hilfsgebot gehört nun bis auf einen sehr schmalen Bereich, die unterlassene Hilfeleistung, nicht zu den Rechtspflichten (vgl. HÖFFE 2001, Teil II).

Selbst unter dem Gesichtspunkt der Wechselseitigkeit besteht zur Organspende keine Rechtspflicht. Man könnte sich zwar einen speziellen Gesellschaftsvertrag überlegen, nach dem nur diejenigen Personen Nutznießer sein dürfen, die sich selber zur Spende bereit erklärt haben, und dies nicht erst im Alter, in dem die Nutznießerwahrscheinlichkeit hoch gestiegen ist. Es gibt jedoch Spender, die so altruistisch sind, daß sie nicht auf Wechselseitigkeit spekulieren, vielleicht sogar ihre Organe für Nichtspendewillige reservieren wollen. Überdies erheben sich gegen einen derartigen Gesellschaftsvertrag moralische Bedenken, zumal beim Arzt, der mit seinem Prinzip Patientenwohl Schwierigkeiten hätte. Ohnehin ist die Organspende nur dann gerechtfertigt, wenn sie im Fall lebender Spender drei strenge Kriterien erfüllt: Sie darf (1) nur mit Einwilligung, (2) nach gründlicher Aufklärung und (3) nicht mit Organen erfolgen, die für den Spender lebenswichtig sind.

Die Mehrzahl der Organe stammt freilich von Verstorbenen, was für manche schon Fragen zum Hirntodkriterium aufwirft; dazu kommt die Frage, wie die Spendebereitschaft festzustellen ist.

Nach einem Vorschlag, der Widerspruchslösung gilt die Zustimmung als erteilt, falls keine Gegenrede, kein Widerspruch, vorliegt. Bei dieser Lösung wird aber das Selbstbestimmungsrecht unzulässig eingeschränkt. Überzeugender ist die Einwilligungs- oder Zustimmungslösung, durchaus in der erweiterten Form, daß man dort, wo keine Willensäußerung vorliegt, die Angehörigen fragt. Die sog. Informationslösung, eine erweiterte Widerspruchslösung, halte ich dagegen für bedenklich: daß die Angehörigen zwar informiert werden, sie aber, statt ausdrücklich zustimmen zu müssen, nur ein Vetorecht haben.

IV. Welche Stammzellforschung?

Für einen Teil der neuesten Forschung genügt als Ergänzung das Prinzip Selbstbestimmung nicht. Denn es gibt Wesen, die noch nicht entscheidungsfähig sind. Bei Säuglingen und Kleinkindern fragt man die Erziehungsberechtigten, die sich am Kindeswohl orientieren müssen. Wie sieht es nun bei menschlichen Föten, wie bei menschlichen Stammzellen aus?

Für manche ist die viel umkämpfte Stammzellforschung ein großer „Hoffnungsträger der Medizin“. Denn der therapeutische Nutzen könnte enorm sein. Vor dem realen Nutzen muß allerdings die erforderliche Anwendungsforschung gelingen und vor der Anwendungsforschung wiederum die Grundlagenforschung. Rein methodisch gesehen ist der Weg also noch lang, so daß man vom Nutzen nur sagen darf, daß er *erhofft*, aber keineswegs, daß er schon *zu erwarten* ist. Wer diesen Unterschied vom Erhoffen zum Erwarten übersieht, begeht – konstatiert die Philosophie als nächstes – einen humanitaristischen Fehlschluß; wer den Unterschied bewußt verschweigt, nähert sich sogar dem Betrug. Weil vor allem Schwerkranke und ihre Angehörigen nach jedem Strohalm von Hoffnung greifen, gebietet die Ehrlichkeit darauf hinzuweisen, daß es bis zur Entwicklung realer Chancen noch viele Jahre, wahrscheinlich sogar einige Jahrzehnte intensiver Forschung bedarf. Wer schon jetzt vollmundige Versprechen abgibt, widerspricht dem wissenschaftlichen Ethos: Er täuscht die Patienten und ködert die Politik.

Noch größere Bedenken ergeben sich von einem anderen Gesichtspunkt der menschlichen Würde, vom uneingeschränkten Schutz menschlichen Lebens. Hier sagt die Rechtsmoral kompromißlos klar: Das Tötungsverbot hat Vorrang vor dem Hilfsgebot. Wer diesen Vorrang verkennt, begeht einen zweiten humanitaristischen Fehlschluß. Er vermeint, im Namen des Hilfsgebotes höherrangige Pflichten verletzen, sogar menschliches Leben töten zu dürfen.

Zu erinnern ist deshalb, daß es außer der Forschung mit embryonalen, auch die mit adulten Stammzellen gibt. Deren Entwicklungs- und Differenzierungspotential erweist sich sogar als erstaunlich groß. Überdies droht bei ihnen nicht, was Fachleute bei embryonalen Stammzellen befürchten: die Gefahr von Tumorbildungen. Nicht zuletzt löst eine Therapie mit körpereigenen Stammzellen keine Immunabwehr aus. Hier, in einer dritten Rolle, als Grenzwächter der Moral, fragt die philosophische Ethik: Warum verzichtet man nicht auf die moralisch umstrittene Forschung an embryonalen Stammzellen und konzentriert sich auf die unstrittige Forschung an adulten Stammzellen?

V. Regeneration: Will der Mensch Gott spielen?

In einem Grundtext der neuzeitlichen Philosophie, im *Discours de la methode* (6. Teil), erwartet der Autor, niemand geringerer als René DESCARTES, die Medizin könne „von unendlich vielen Krankheiten sowohl des Körpers als auch des Geistes“ befreien. Im Zusatz: „vielleicht sogar von der Alterschwäche“ klingt eine Allmachtsillusion an, die gut 300 Jahre später eine präzise Gestalt erhält. Im Jahr 1962, auf einem Kongreß führender Molekularbiologen in London, hält man vier Ziele für erreichbar: (1) eine keimfreie, daher von Infektionskrankheiten freie Welt; (2) ein schmerzfreies Leben, (3) ein dank Organtransplantationen endloses Leben, schließlich (4) eine Verbesserung der genetischen Ausstattung.

Heute wird die dritte Erwartung durch einen Paradigmenwechsel in der Medizin bestärkt, durch die Wiedergeburt von Zellen, Geweben und Organismen: durch deren Regeneration. Durch sie

könnte aus der cartesischen Allmachtsillusion eine Hoffnung werde, die übrigens schon vor 450 Jahren Lucas CRANACH DER ÄLTERE in dem berühmten Bild *Der Jungbrunnen* (1546) ausdrückte.

Den Biologen ist die Sache seit mindestens drei Jahrhunderten bekannt: Pflanzen ersetzen ein durch Verletzung ausgefallenes Organ, indem sie entweder benachbart eine in der Anlage vorhandene Organ zur Entwicklung bringen oder aber ein neues Organ ausbilden. Von Tieren weiß man, daß sie verloren gegangene Teile des Organismus wiedererzeugen können, einschließlich dem Zahnwechsel und der Hauterneuerung. Spektakulär ist die Regeneration der Linse bei Molchen, die von Extremitäten bei Schwanzlurchen und noch größere Körperteile bei Würmern. Auch beim Menschen sind gewisse Regenerationen längst bekannt: die der Haut, der Darmschleimhaut, der Nägel, Haare, bestimmter Drüsenzellen. Nach Verlust regenerieren sich auch Blut und Knochenmasse sowie gewisse Nerven.

Was schon natürlicherweise geschieht, versucht nun die regenerative Medizin künstlich zu erzeugen. Dieser Versuch ist ziemlich neu, seine moralische Beurteilung noch neuer. Selbst die großen bioethischen Lexika gehen auf ihn nicht ein, weder die Neuauflage der fünfbandigen *Encyclopedia of Bioethics* noch das dreibändige *Lexikon der Bioethik*. Wir bewegen uns hier also in medizinisch radikal neuem Land.

Zunächst ein Wort zur Einschätzung der Tragweite, nämlich zum beliebten Ausdruck „Paradigmenwechsel“: Der Ausdruck ist richtig und falsch zugleich. Er ist richtig, weil gegenüber der bislang in der Medizin vorherrschenden Reparatur die Regeneration ein neues und zugleich vorbildliches Muster, eben ein Paradigma, darstellt. Ein Paradigmenwechsel bedeutet aber, was selbst optimistische Regenerationsmediziner sich nicht zu versprechen trauen: die Reparaturmedizin insgesamt zu ersetzen. Infolgedessen tut eine bescheidenere Selbsteinschätzung not. Daß man Haut, Knochen und Blutgefäße in einigen Jahren wiederhergeben können und in einigen Jahrzehnten die komplexen inneren Organe wie Niere und Leber, vielleicht sogar das Herz, führt schwerlich zu einem

vollständigen Verzicht auf körperfremde Hilfen und Werkzeuge wie Prothesen, Skalpellen und Chemikalien. Man wird vielleicht die Hörhilfen durch die Regeneration von Haarzellen ersetzen, aber kaum einen neuen Arm oder ein neues Bein wachsen lassen können. Selbst abgestorbene Haarzellen müssen m.E. entweder *in vivo*, dann mittels Pharmaka zur Regeneration stimuliert oder aber *in vitro* regeneriert und dann mittels Skalpellen eingepflanzt werden.

Sogar der Ausdruck „Schlüsseldisziplin“ dürfte zu hoch gegriffen sein. Denn gemeint ist kaum, daß die Regenerationsmedizin den Schlüssel bildet, um viele andere medizinische Bereiche zu eröffnen. Viel eher soll sie zu einer neuen Haupt- und Rahmendisziplin werden, unter die Teildisziplinen fallen wie die Zelltransplantation, die In-vivo-Regeneration und die bioartifizielle Gewebeimplantation, also jenes „tissue engineering“, bei dem man dem Patienten gesunde Gewebe- oder Organzellen entnimmt, sie auf der dreidimensionalen Matrix einer Nährlösung zur Vermehrung bringt und beispielsweise als paßgenaues Stück Ohrmuschel wieder einpflanzt.

Die bescheidenere Selbsteinschätzung ist um eine zweite Bescheidenheit zu ergänzen. Im Vergleich mit den Anfängen sind die heutigen Leistungen der Transplantationsmedizin so enorm, daß die Forschung auf ihre Fortschritte stolz sein kann. Trotzdem ist sie der dritten Londoner Erwartung, einem endlosen Leben, nicht ernsthaft näher gekommen. Selbst die kleine Schwester, die Lebenserwartung, wird zwar beim betroffenen Patienten – hoffentlich – erheblich erhöht. Auf die durchschnittliche Lebenserwartung der Gesellschaft schlägt die Transplantationsmedizin aber nur wenig, wahrscheinlich bloß minimal durch. Für die in den letzten Jahren gestiegene Lebenserwartung dürften nämlich andere, vor allem sogar nichtmedizinische Faktoren wichtiger sein, kulturelle Erregenschaften wie die Verbesserung der Ernährung, der öffentlichen Hygiene und der Gesundheit, indirekt auch die Erhöhung des Bildungsniveaus.

Mein Plädoyer für Bescheidenheit – eine weitere Aufgabe philosophischer Ethik – bedeutet allerdings kein Veto. Man könnte zwar die Finanzierungsfrage

ge aufwerfen; denn nicht so sehr wegen gestiegener Kosten, sondern vor allem wegen gesteigener Leistungen wird das Gesundheitswesen immer teurer. Auch könnte man auf die wachsende Überalterung der Gesellschaft hinweisen. Aus keinem von beiden folgt aber mehr als ein Zögern, nämlich ein moralisches Veto. Zugunsten von Fortschritten der regenerativen Medizin braucht man sich nicht einmal auf die menschliche Würde im superlativischen Sinn zu berufen. Das Prinzip Patientenwohl oder auch der komparative Begriff von Würde genügen. Ob es durch Verletzungen, Tumore oder die natürliche Alterung geschieht – die Rückbildung (Degeneration) von Geweben und Organen, insbesondere ihr Funktionsverlust, beeinträchtigt das Patientenwohl gewaltig: Die beispielsweise aus der Schädigung von Haarsinneszellen folgende Schwerhörigkeit oder gar Taubheit, erschweren die Sozialkontakte und die intellektuelle Entwicklung empfindlich und erhöhen ebenso empfindlich die Abhängigkeit von anderen.

Gibt es vielleicht grundsätzliche Bedenken, etwa weil das Leben verlängert wird, gewisse Zellen sogar schon heute der Alterung und dem schließlichen Absterben entzogen, also immortalisiert werden? Vergleicht man den Menschen mit höher entwickelten Tieren, so erscheint er als von der Natur stiefmütterlich behandelt. Er ist – heißt es schon bei PLATON, im Dialog *Protagoras* (321c) – „nackt, unbeschuhet, unbedeckt, unbewaffnet“. Als bloßes Mängelwesen wäre der Mensch aber nicht lebensfähig. Er verfügt – so die positive Kehrseite – über Fähigkeiten, die auch seine Würde begründen: über Sprache und Vernunft. Mit ihrer Hilfe ist er nicht bloß das zur Moral, sondern auch das zu Technik und Wissenschaft fähige Wesen. Solange nun diese Fähigkeit im Rahmen der Moral entfaltet wird, solange man sich auf das Patientenwohl, die aufgeklärte Zustimmung und vor allem dem Schutz menschlichen Lebens verpflichtet, erhebt die philosophische Ethik keinen Einspruch. Ohnehin ist der beliebte Vorwurf, daß der Mensch Gott spiele, nicht zu fürchten. Denn Gott schafft aus dem Nichts, der Mensch nur aus schon Vorhandenem. Und der geringste Anlaß zu moralischen Bedenken besteht bei der

In-vivo-Regeneration. Überdies verspricht sie als weiteren Vorteil, daß die Schwierigkeiten der Immunabwehr schlicht vermieden werden.

Freilich ist wieder einmal vor Fehleinschätzungen zu warnen, sowohl vor zu hohen Erwartungen als auch vor einem apokalyptischen Menetekel. Beide Warnungen können sich auf das Recht, nicht instrumentalisiert zu werden, berufen. Hohe Erwartungen provoziere gesellschaftliche und finanzielle Unterstützung, apokalyptische Warnungen dagegen deren Ablehnung, verbunden mit der Angst vor einer gefährlichen Zukunft. In beiden Fällen wird das Publikum zum Mittel für ihm fremde Zwecke mißbraucht; dort um eine ziemlich pauschale Zustimmung, hier um eine pauschale Ablehnung zu provozieren. Derartige Instrumentalisierungen – so mein abschließender Hinweis – widersprechen dem Prinzip der menschlichen Würde. Erneut ist die philosophische Ethik gefragt, und erneut als Grenzwächter der Moral.

Literatur

- (1) ARISTOTELES: *Metaphysik*, übers. v. H. Bonitz. Neu hrsg. v. U. Wolf, Reinbek (1994)
- (2) DESCARTES, R. 1637: *Discours de la méthode*, dt. Abhandlung über die Methode. Reclam, Stuttgart (1961)
- (3) *Encyclopedia of Bioethics*, hrsg. v. W.T. Reich, 5 Bde., Macmillan, New York (1995)
- (4) HÖFFE, O.: *Gerechtigkeit – Eine philosophische Einführung*. Beck, München (2001)
- (5) HÖFFE, O.: „Königliche Völker“. Zu Kants kosmopolitischer Rechts- und Friedensethik. Suhrkamp, Frankfurt/M. (2002)
- (6) HÖFFE, O. (Hrsg.): *Lexikon der Ethik*, 6., neubearbeitete Aufl., Beck, München (2002a)
- (7) HÖFFE, O.: *Medizin ohne Ethik?* Suhrkamp, Frankfurt/M. (2002)
- (8) HÖFFE, O.: *Demokratie im Zeitalter der Globalisierung*, Beck, München (2002b)
- (9) KANT, I. 1785: *Grundlegung zur Metaphysik der Sitten*. In: *Kants Werke*. Akademie Textausgabe. Berlin, Bd. IV, 385-463 (1968)
- (10) KLOEPFER, N.: *Folgt aus der Menschenwürde eine Pflicht zur Organgabe?* In: ders./A. Haniel (Hrsg.): *Menschenwürde und medizinethische Konfliktfälle*. Stuttgart/Leipzig, 119-126 (2000)

(11) *Lexikon der Bioethik*, hrsg. i.A. der Görresgesellschaft v. W. Korff, L. Beck und P. Mikat, 3 Bde., Gütersloher Verlagshaus, Gütersloh (1998)

(12) PLATON: *Protagoras*. In: *Werke*, griech./dt., hrsg. v. G. Eigler, übers. v. F. Schleiermacher. Darmstadt, Bd. I, 83-217 (1971ff.)

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. Dr. h.c. Otfried Höffe
 Leiter der Forschungsstelle Politische Philosophie, Philosophisches Seminar der Universität Tübingen
 Bursagasse 1, 72070 Tübingen,
 Tel.: (07071) 29 74549; Fax: 29 5052;
 e-mail:
 sekretariat.ohoeffe@uni-tuebingen.de

Tissue engineering – Schwierigkeiten und Chancen bei der Herstellung künstlicher Gewebe

WILL W. MINUTH • KARL SCHUMACHER

Institut für Molekulare und Zelluläre Anatomie, Universität Regensburg

Zusammenfassung

Eine der großen Herausforderungen in der Biomedizin ist die Herstellung von therapeutisch nutzbaren Geweben und Organen aus kultivierten Zellen. Der derzeitige experimentelle Status zeigt, daß es Fortschritte bei der Generierung von artifiziellen Geweben gibt. Tatsache ist aber auch, daß in Gewebekonstrukten bedeutende funktionelle Eigenschaften häufig nicht genügend entwickelt sind. Bindegewebezellen z.B. bilden keine wirklich mechanisch belastbare extrazelluläre Matrix, kultivierte Leberparenchymzellen zeigen eine ungenügende Entgiftungsleistung, pankreatische Inselzellen verlieren mit der Zeit die Fähigkeit zur Insulinproduktion, Epithelien der Niere haben zu wenig Exkretionsfunktionen. Wissenschaftliche Aufgabe ist deshalb, verlässliche Methoden zur Herstellung von funktionellen Gewebekonstrukten zu entwickeln. Besonders wichtig ist dabei die Konstruktion von Mikroreaktoren, in denen Gewebe in Verbindung mit einem Scaffold optimal reifen können. Nicht weniger bedeutend ist der kritische Blick auf die Qualität der Gewebe, die unter in vitro Bedingungen hergestellt werden. Artifiizielle Gewebe werden nur dann nutzen, wenn sie risikofrei angewendet werden können.

Einleitung

Die Generierung von künstlichen Geweben und Organen ist eine der großen künftigen Herausforderungen in der Biomedizin. Dabei soll verloren gegangene Regenerationsfähigkeit mit Hilfe artifizierender Implantate oder Biomodule wieder gewonnen werden. Vorzugsweise werden dazu Zellen des Patienten aus intakten Gewebereichen isoliert oder unterschiedliche Arten von Stammzellen verwendet, um unter Kulturbedingungen regenerationsfähiges Gewebe herzustellen. Dazu müssen die verwendeten Zellen in einem ersten Schritt in genügender Menge vermehrt werden, um

dann in einem zweiten Schritt Gewebekonstrukte daraus herzustellen. Weil die vier Grundgewebe ganz unterschiedlich aufgebaut sind, müssen für Epithel-, Binde-, Muskel- und Nervengewebe auch ganz verschiedene Kulturstrategien angewendet werden. Jedes dieser Grundgewebe mit seinen zahlreichen Facetten hat seine speziellen Bedürfnisse, die bei der Generierung berücksichtigt werden müssen.

Die Therapieformen und Strategievorstellungen beim Tissue engineering sind vielfältig (Abb. 1). Bei der Zelltherapie z.B. werden isoliert vorliegende Zellen verwendet, die in einem geeigneten Umgebungsmilieu vermehrt und mit einer Pipette, Sprayer oder Spritze appliziert werden. Ganz anders geht man bei der Gewebeimplantation vor. Dazu werden die jeweiligen Zellen auf einer extrazellulären Matrix (Scaffold) angesiedelt. Je nach Kulturbedingungen entwickeln sich daraus mehr oder weniger gereifte Gewebe. Mit einer Pinzette können die Gewebekonstrukte dann in den jeweiligen Defekt eingelegt werden. Komplexer gestaltet sich die Herstellung von Organoiden. Dabei handelt es sich um Kompositkonstrukte, die aus mehreren Geweben aufgebaut sind. Bei der Herstellung von einem Blutgefäß z.B. muß zuerst eine Tunica media mit glatten Muskelzellen angelegt werden, die zum Lumen hin von einem Endothel

begrenzt wird und nach außen von der Adventitia bedeckt ist. Nicht weniger schwierig ist die Generierung von künstlichen Organstrukturen. Dazu werden Parenchymzellen mit einem künstlichen Stroma in Modulen angesiedelt, die dann als Implantate oder als Bioreaktoren mit hohem technischen Aufwand am Krankenbett das Überleben von Patienten sichern (1).

Zelle und Scaffold

Funktionelle Gewebe, Organoide und artifizierende Organe können nur dann entstehen, wenn die jeweiligen Zellen auf einer geeigneten extrazellulären Matrix angesiedelt werden (Abb. 2). Ob dabei natürlich vorkommende Kollagene oder synthetische Polymere verwendet werden, hängt vom Zelltyp und der jeweiligen Anwendung ab. Spannend wird der Moment, wenn die Zellen den primären Kontakt mit einem Scaffold haben. Allein die Zellen entscheiden, ob sie anhaften, wandern, ob sie eine homogene Verteilung zeigen oder ob sie Gruppen bilden und damit Teile des Scaffold nicht besiedeln. Mit zunehmender Kulturdauer zeigt sich dann, inwieweit gewebetypische Eigenschaften entstehen und ob atypische Proteine ausgebildet werden. Häufig kommt es zu Veränderungen des Proteinexpressionsmusters durch einen Genswitch. Ein typisches Beispiel ist die Umschaltung der Syn-

Art der Therapie:			
Zelltherapie	Gewebeimplantation	Organoide	Artifizielle Organe
Beispiele:			
Keratinocyten	Knorpel	Haut	Pankreas
Chondrocyten	Knochen	Herzklappen	Leber
Stammzellen	Sehne	Blutgefäße	Niere
	Muskel	Ösophagus	
	Epithel	Harnblase	
	Nervengewebe		
Komplexität:			
Einzelzelle	Grundgewebe	Kompositgewebe	Parenchym/Stroma

Abb. 1: Unterschiedliche Arten des Tissue engineering.

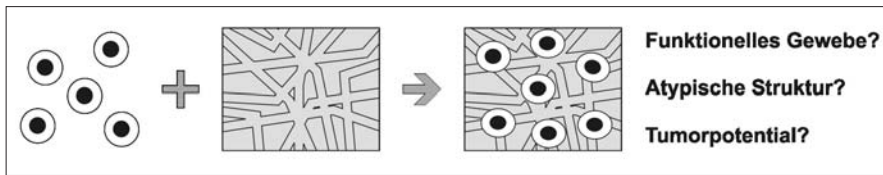


Abb. 2: Bedeutung eines Scaffolds für die Entstehung von Gewebekonstrukten.

these von typischem Kollagen Typ II in atypisches Kollagen Typ I bei Knorpelkonstrukten, wodurch wenig belastbare extrazelluläre Matrix entsteht. Garantiert ist in keinem Fall, daß die Zellen in einem Scaffold ein gleichartiges Differenzierungsprofil entwickeln. Potentielle Gefahr ist, daß ein Teil der Zellen sich nicht gewebetypisch entwickelt, sondern aus dem implantierten Konstrukt auswandert und Tumore oder ektoptische Gewebe bildet (2).

Komplexe Gewebeentwicklung

Die Entwicklung von reifenden Geweben geschieht nicht automatisch, sondern muß experimentell gesteuert werden (Abb. 3). Nicht ein einzelner Wachstumsfaktor, sondern eine Vielzahl von Einflüssen steuern die Entwicklung von Geweben. Dazu gehören die Steuerung der Entwicklungsrichtung durch ein Morphogen oder die Zellvermehrung durch Wachstumsfaktoren, der positive Einfluß der extrazellulären Matrix und die Interaktion der Zellen untereinander. Definiert wird in dieser Phase z.B. eine besonders enge Nachbarschaftsbeziehung der Zellen bei Epithelien oder die Separatlage von Chondronen im hyalinen Knorpel. Werden die Kulturbedingungen optimal gewählt, so entwickeln sich erste Ansätze von Geweben. Aus diesen unreifen Vorstufen müssen sich im folgenden jedoch Konstrukte mit funktionellen Eigenschaften entwickeln. Dazu werden die Kulturen in optimalen Nährmedien und einer ge-

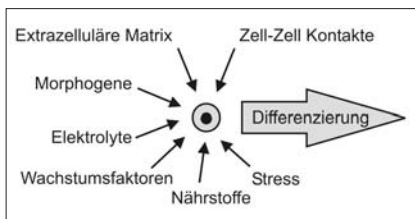


Abb. 3: Steuerung der Gewebeentwicklung durch eine Vielzahl an Faktoren.

webespezifischen Sauerstoffversorgung gehalten. Große Bedeutung für die Entwicklung hat die Stimulierung durch natürlich vorkommenden rheologischen und hydrostatischen Stress. Erst im Zusammenwirken all dieser Faktoren wird sich wirklich funktionelles Gewebe entwickeln (2).

Gewebeträger und Mikroreaktoren

In dem statischen Milieu einer Kulturschale können in keinem Fall die notwendigen Bedingungen zur Generierung von optimalen Gewebekonstrukten simuliert werden. Aus diesem Grund arbeiten wir mit innovativen Kulturmethoden, mit denen individuell die Kulturparameter den Bedürfnissen der Gewebekonstrukte angepaßt werden können (Abb. 4). Je nach Gewebe wird zuerst ein optimaler Scaffold ausgewählt (Abb. 4a). Um Mikroverletzungen zu vermeiden, wird der mit Zellen besiedelte Scaffold dann in einen Gewebeträger eingelegt (Abb. 4b). Danach werden die Gewebeträger in Mikroreaktoren überführt, die permanent mit immer frischem Kulturmedium versorgt werden (Abb. 4c). Im einfachsten Fall umspült das Kulturmedium das Gewebekonstrukt. Epithelien können in Gradientencontainern gehalten werden, die wie unter natürlichen Bedingungen luminal und basal mit unterschiedlichen Medien durchströmt werden. Rheologischer und hydrostatischer Stress werden erzeugt, indem eine Wand des Containers aus elastischem Material konstruiert ist. Ein rotierender Excenter führt zur elastischen Deformierung dieser Wandung, wodurch im Innern des Containers Stress mit unterschiedlicher Intensität aufgebaut werden kann. Eine Wärmeplatte mit Abdeckung liefert die richtige Temperatur und eine Peristaltikpumpe transportiert kontinuierlich das Kulturmedium mit 1 ml/h zum Container. Eventuell entstehende Luftblasen werden in einem Gasexpandermodul elimi-

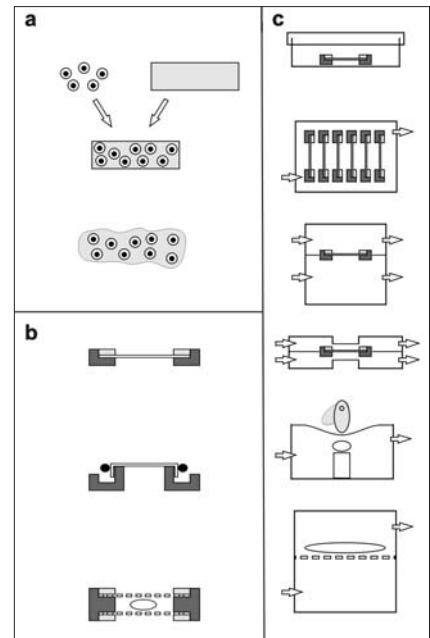


Abb. 4: Gewebegenerierung mit innovativen Kulturmethoden. Geeigneter Scaffold (a), geeigneter Gewebeträger (b), unterschiedliche Konstruktionsprinzipien eines Kulturcontainers (c).

niert, bevor das Medium den Kulturcontainer erreicht. Gaspermeable Silikonschläuche ermöglichen den notwendigen Gasaustausch bei der Durchleitung des Kulturmediums. Nach Justierung des pH im Medium gegen atmosphärische Luft arbeitet das System auf einem Labortisch über mehrere Wochen bis zur gewünschten Reifung der Gewebekonstrukte.

Stammzellnische

Im Fokus unserer wissenschaftlichen Arbeiten stehen die Stammzellen der Niere. Um ihre Entwicklungspotenz therapeutisch evaluieren zu können, benötigen wir exakte Kenntnisse zum Environment ihres Lebensraumes. Experimentell erarbeiten wir eine Technik, um unter in-vitro Bedingungen renale Tubuli zu generieren. Die Besonderheit der Nierenentwicklung ist darin zu sehen, daß dieses komplexe Organ aus zwei ganz unterschiedlichen Stammzellpopulationen entsteht. Dazu gehören einerseits die epithelialen Stammzellen der Sammelrohrampulle und andererseits die nephrogenen mesenchymalen Stammzellen (3). Vor kurzem konnten wir zei-

gen, daß beide Stammzellpopulationen eine unerwartet enge strukturelle Beziehung zueinander haben.

Histochemische Makierungsexperimente mit dem Lektin Soybean Agglutinin (SBA) zeigen, daß Mikrofasern am basalen Aspekt der Sammelrohrampulle ihren Ursprung haben, durch die mesenchymale Stammzellpopulation ziehen und an der Organkapsel enden (Abb. 5a)



Abb. 5: Von der renalen Stammzellnische (a) mit innovativer Kulturtechnik (b) zum Tubulus (c).

(4). Immunhistochemische Markierungsexperimente beweisen, daß die Mikrofasern nicht identisch mit bisher bekannten Strukturelementen oder Proteinen der extrazellulären Matrix sind. Deutlich wird, daß die epithelialen und mesenchymalen Stammzellen der Niere in einer dreidimensionalen und damit speziell strukturierten Nische vorkommen.

Von der Stammzelle zum Epithel

Das Ziel unserer Arbeit ist die Generierung von Tubulusstrukturen aus renalen Stammzellen, die wir aus der Niere von neugeborenen Kaninchen gewinnen. Im Vergleich zu anderen Spezies hat dies den Vorteil, daß für Gewebekulturen sowie für zellbiologische und biochemische Experimente Zellmaterial in genügender Menge gewonnen werden kann. Dazu wird die Organkapsel mit anhaftendem embryonalen Gewebe mikrochirurgisch isoliert (5). Das Häutchenpräparat wird dann auf einen Gewebeträger mit einem Durchmesser von 6 mm aufgespannt. Auf der Oberfläche des Präparates entwickelt sich ein flaches Sammelrohrepithel. Völlig neu war die Erfahrung, wie sensitiv embryonale Sammelrohrepithelien auf Umgebungsveränderungen reagieren. Werden die Epithelien für 14 Tage auf beiden Seiten mit serumfreiem IMDM in einem Gradientencontainer gehalten, so zeigen nur

wenige Zellen des Epithels Reaktion mit einem Antikörper, der die Hauptzellen (Principal Cells) erkennt. Wird dagegen dem luminalen IMDM 12 mmol/l NaCl zugegeben, so verändert sich das Differenzierungsprofil drastisch. Fast alle Zellen werden jetzt von dem Antikörper markiert. Wird am 15. Tag NaCl wieder reduziert, so ist zu erkennen, daß einzelne Eigenschaften erhalten bleiben, wäh-

rend andere im Laufe von Tagen verloren gehen. Die Resultate zeigen, daß das Elektrolytmilieu einerseits einzelne Differenzierungseigenschaften zu induzieren vermag und andererseits spezielle Eigenschaften aufrecht erhält.

Renale Tubuli

Das Parenchym der Niere besteht nicht aus einem flachen Epithelien, sondern aus dreidimensionalen Tubulusstrukturen. Deshalb müssen die renalen Stammzellen experimentell zur Bildung von Tubulusstrukturen veranlaßt werden. Dies versuchen wir durch Anpassung des extrazellulären Milieus. Dabei soll das Mikromilieu zwischen dem reifendem Gewebe und dem vorbei strömenden Medium entscheidend verbessert werden. Normalerweise umgibt ein Gewebekonstrukt in einer Kulturschale oder in einem Perfusionscontainer viel Medium, d.h. es ist ein großes Totraumvolumen vorhanden. Durch Reduktion der Kammergeometrie läßt sich das Totraumvolumen verkleinern, aber nicht minimalisieren. Aus diesem Grund werden von uns z.B. Polyestervliese als künstliches Interstitium in das Totraumvolumen eines Kulturcontainers eingelegt (Abb. 5b). Damit können die Flußeigenschaften des Mediums entscheidend verbessert werden. Durch die Auswahl von unterschiedlichen Vliesen

lassen sich zudem inhibitorische und wachstumsfördernde Effekte auf das benachbart wachsende Gewebe ausüben. Kulturexperimente mit renalen Stammzellpopulationen zeigen erstmals, daß sich mit dieser Methode Tubulusstrukturen generieren lassen (Abb. 5c). Das Differenzierungsprofil der Tubuli kann mit Antikörpern oder Lektinen analysiert werden. Funktionelle Zellen können mit PNA, SBA, Cox-2 und TROMA-1 nachgewiesen werden. Markierung mit PCD Amp1 dagegen zeigt, daß neben adulten auch noch embryonale Eigenschaften in den Konstrukten enthalten sind (6).

Wir stehen erst am Anfang unserer Untersuchungen. Zukünftig wollen wir erarbeiten, wie die Entwicklung von halb gereiften Strukturen zu funktionellen Tubuli experimentell eindeutig gesteuert werden kann. Einen großen Forschungsbedarf gibt es hier nicht nur für die renalen Stammzellen, sondern auch für alle anderen Arten von Stammzellen.

Literatur

- (1) GERLACH, J.C., MUTIG, K., SAUER, I.M. et al.: Use of primary human liver cells originating from discarded grafts in a bioreactor for liver support therapy and the prospects of culturing adult liver stem cells in bioreactors: a morphologic study. *Transplantation* 76, 781 (2003)
- (2) MINUTH, W.W., STREHL, R., SCHUMACHER, K.: *Zukunftstechnologie Tissue Engineering - Von der Zellbiologie zum künstlichen Gewebe*. Weinheim WILEY-VCH Verlag (2003)
- (3) AL-AWQATI, Q., OLIVER, J.A.: Stem cells in the kidney. *Kidney Int.* 61, 387 (2002)
- (4) SCHUMACHER, K., STREHL, R., DE VRIES, U. et al.: SBA-positive fibers between the CD ampulla, mesenchyme, and renal capsule. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13, 2446 (2002)
- (5) MINUTH, W.W.: Neonatal rabbit kidney cortex in culture as tool for the study of collecting duct formation and nephron differentiation. *Differentiation* 36, 12 (1987)
- (6) STREHL, R., KLOTH, S., AIGNER, J. et al.: PCD Amp1, a new antigen at the interface of the embryonic collecting duct epithelium and the nephrogenic mesenchyme. *Kidney Int.* 52, 1469 (1997)

Anmerkung: Informationen zum Kultursystem sind erhältlich unter www.minucells.de

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. Will W. Minuth
 Institut für Molekulare und Zelluläre
 Anatomie, Universität Regensburg
 Universitätsstraße 31, 93053 Regensburg
 e-mail: will.minuth@vkl.uni-regensburg.de

Grundlagen endogener Regeneration für die Plastische und Wiederstellungschirurgie

H. LÖWENHEIM

Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Universitätsklinikum Tübingen

„The regenerative process is one of the fundamental attributes of living things“
Thomas Hunt MORGAN (1866-1945)

Zusammenfassung

Das Prinzip der endogenen Regeneration für die Plastische und Wiederstellungschirurgie basiert darauf, verlorengegangenes Gewebe aus Residualgewebe direkt *in situ*, also im Körper selbst zu regenerieren. Innerhalb der Regenerationsmedizin hat die endogene Regeneration deshalb eine Stellung innerhalb der mit dem Begriff *in vivo* Regeneration bezeichneten Konzepten. Dem gegenüber stehen die Konzepte der *ex vivo* Regeneration, wie sie beispielsweise durch das Gebiet des tissue engineering vertreten werden. Bei diesen Konzepten werden regenerative Vorgänge zumindest teilweise *ex vivo*, also außerhalb des Körpers, in Gang gesetzt. Die endogene Regeneration vertritt demgegenüber die ambitionierte Vision, eine Wiederherstellung nach Gewebeverlust ausschließlich aus Restgewebe im Körper selbst zu erreichen. Die Entwicklung dieser Vision einer medizinischen Anwendung basiert auf systematischen regenerationsbiologischen Untersuchungen bestimmter Modellorganismen. Diese Untersuchungen zeigen, daß erhebliche Fähigkeiten zur endogenen Regeneration über weite Strecken der Phylogese konserviert sind. Es ergibt sich damit die Evidenz, daß die Fähigkeit zur endogenen Regeneration einen homologen Ursprung hat. Dies bedeutet, daß auch der Mensch ein Teil dieser Regenerationsbiologie sein muß. Damit deutet sich an, daß das Phänomen der endogenen Regeneration auch medizinisch nutzbar gemacht werden kann. Obwohl die Aufdeckung der zellulären und molekularen Mechanismen der endogenen Regeneration noch am Anfang steht, ergeben sich bereits Hinweise für medizinische Anwendungen. Als solche sind Mechanismen der sogenannten epimorphen Regeneration ohne Blastembil-

dung relevant für die Regeneration der Haut, insbesondere in Hinblick auf eine regenerative Wundheilung. Mechanismen der epimorphen Regeneration mit Blastembildung sind die Grundlage der Regeneration komplexer Gewebedefekte, wie sie für die Plastische und Wiederstellungschirurgie ebenfalls von besonderer Bedeutung sind.

Einleitung

Die Regenerationsmedizin verfolgt das Ziel, die Regenerationsfähigkeit des menschlichen Körpers gezielt zu unterstützen und verspricht, in der medizinischen Praxis des 21. Jahrhunderts eine wichtige Rolle einzunehmen. In ihrer Zielsetzung sieht sich die Regenerationsmedizin mit einer Vielzahl verschiedenster Ansprüche zur Regeneration von Geweben oder Organen konfrontiert. Jede medizinische Disziplin und hier insbesondere die Plastische und Wiederherstellende Chirurgie fordert die Visionen der Regenerationsmedizin durch spezifische Erkrankungen und Anforderungserfordernisse heraus. Derzeit werden bei der Entwicklung der Regenerationsmedizin drei Verfahren unterschieden. Diese sind (I) die Zelltransplantation unter Verwendung multi- und pluripotenter Stammzellen, (II) die bioartifizielle Gewebeimplantation nach Zellaussaat auf biokompatiblen und biodegradierbaren Materialien und (III) die endogene Regeneration durch Stimulation einer Regeneration aus Residualgeweben. Darüber hinaus werden alle drei Verfahren durch biotechnologische Entwicklungen wie dem Einsatz von Wachstumsfaktoren, dem Gentransfer oder Biomaterialien unterstützt. Es bestehen auch Überschneidungen untereinander. So können Stammzellen sowohl bei der endogenen Regeneration eine Rolle spielen als auch beim tissue engineering eingesetzt werden. Betrachtet man die Verfahren von Standpunkt des menschlichen Körpers aus ergibt sich eine zusätzliche Sichtweise. Die en-

dogene Regeneration geht hierbei davon aus, daß verlorengegangenes Gewebe aus Residualgewebe direkt *in situ*, also im Körper selbst und damit *in vivo* regeneriert wird. Das tissue engineering vertritt demgegenüber klassischerweise eine andere Konzeption, nach der der Regenerationsvorgang zunächst *in vitro*, also außerhalb des Körpers und damit *ex vivo* in Gang gesetzt wird. Erst nach Herstellung eines bioartifiziellen Implantats erfolgt die Integration in den Körper (s. Abb. 1).

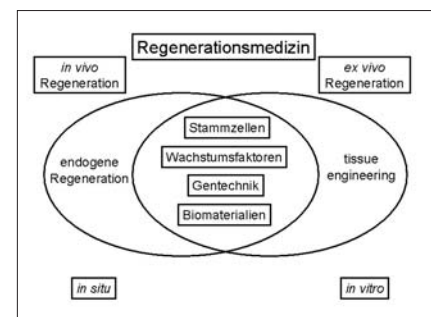


Abb. 1: Stellung der endogenen Regeneration als *in-vivo*-Methode im weiteren Umfeld der Regenerationsmedizin und ihre Beziehungen zu anderen enthaltenen Disziplinen.

Stellung der endogenen Regeneration in der Regenerationsmedizin

Derzeit befinden sich alle drei genannten Verfahren noch in der Frühphase ihrer Entwicklung, und es bleibt offen, welches Verfahren der Lösung bestimmter Problemstellungen in der Plastischen und Wiederstellungschirurgie dienen kann. Dennoch lassen sich bereits einige grundsätzliche Vor- und Nachteile erkennen, die Möglichkeiten und Grenzen bestimmen werden. Für die Stammzelltransplantation und das tissue engineering sind dies Fragen der gerichteten Zelldifferenzierung, der Immunabstoßung und ethische Überlegungen. Autogene und allogene Stammzellen stellen zwar theoretisch eine uner-

schöpfliche Quelle für die direkte Zelltransplantation und die Besiedlung bioartifizieller Organe dar. Der sinnvolle Einsatz dieser Zellen wird jedoch davon abhängen, ob man in der Lage ist, primär undifferenzierte Stammzellen *in vitro* durch Stimulation mit geeigneten Wachstumsfaktoren in Richtung des gewünschten Phänotyps zu differenzieren. Diese ausgereiften Zellen könnten dann anschließend in ein ihnen entsprechendes Zielgewebe transplantiert werden. Bei der direkten Transplantation von Stammzellen in ein Zielgewebe ohne vorherige Differenzierung ist zu untersuchen, ob die Umgebung des adulten Zielgewebes bei Aufnahme undifferenzierter Zellen in der Lage ist, durch lokal vorhandene Faktoren aus der Gewebenumgebung eine gerichtete Differenzierung einzuleiten und diese Zellen funktionell in den Gewebeverband zu integrieren. Beim Aufbau eines Gewebeverbandes können durch das tissue engineering mit Hilfe von Biomaterialien geeignete dreidimensionale Strukturen vorgegeben werden, die die Bildung eines Gewebemusters unterstützen bzw. erst erlauben. Die Anforderung an die Materialien ist jedoch sehr hoch. Im Sinne eines biomimetischen Musters soll das Biomaterial konduktive Eigenschaften besitzen und dadurch eine Zelladhäsion und Zellmigration ermöglichen. Darüber hinaus soll das Biomaterial auch induktive Eigenschaften besitzen, die Zellteilung, Zelldifferenzierung und Gewebeintegration bewirken. Im weiteren sollen die Materialien biokompatibel sein und nicht zu einer immunologischen Entzündungs- oder Abstoßungsreaktion führen. Werden bei einer Implantation allogene oder xenogene Zellen oder Gewebe entweder als direkte Transplantate oder in der Kombination mit Biomaterialien verwendet, erfordert dies zusätzlich die Induktion einer Immuntoleranz im Organismus des Empfängers. Darüber hinaus bestehen ethische Bedenken bei der Zelltransplantation, die die Quelle humaner Stammzellen aus Embryonen oder Föten betreffen oder die Schaffung von Hybriden zwischen Tier und Mensch oder Embryo und geborenem Menschen ansprechen. Auch die Möglichkeit einer Übertragung pathogener Xenomikroorganismen bei tierischem Zell- oder Or-

ganursprung kann nicht ausgeschlossen werden. Die endogene Regeneration umgeht durch Nutzung und Aktivierung der ausschließlich körpereigenen Regenerationsfähigkeit die genannten immunologischen und ethischen Fragen wie sie für die Zelltransplantation und die bioartifizielle Gewebeimplantation zwangsläufig auftreten. Andererseits ist die endogene Regeneration aufgrund der limitierten Regenerationskompetenz der meisten körpereigenen Gewebe in einer relativ schwierigen und gleichzeitig bisher noch sehr wenig erforschten Ausgangssituation. Bevor die Stimulation endogener Regeneration eine klinische Realität für die plastische und Wiederherstellungschirurgie werden kann, ist es Aufgabe der Forschung, (I) Zellen und Gewebe hinsichtlich ihrer endogenen Regenerationskompetenz zu klassifizieren, (II) dort wo Regenerationskompetenz nicht vorliegt, die Ursachen für deren Verlust aufzuklären, (III) aus regenerationskompetenten Modellorganismen die relevanten Prozesse auf zellulärer und molekularer Ebene verstehen zu lernen, um diese (IV) auf die Situation beim Menschen übertragen zu können.

Entwicklung der Forschung zur endogenen Regeneration

Seit nahezu drei Jahrhunderten ist das Phänomen der Regeneration bekannt und biologisch beschrieben. Ein potentieller Nutzen für die Medizin wurde bereits zu Zeiten der Entdeckung unmittelbar evident. Es ist daher erstaunlich, wie wenig man über die zell- und molekularbiologischen Grundlagen dieses Phänomens im Genomzeitalter weiß. Näher betrachtet ist Regeneration heute einer der am wenigsten verstandenen biologischen Prozesse. Hierzu hat beigetragen, daß die medizinische Grundlagenforschung zunächst auf die Genetik und später auf die Molekularbiologie ausgerichtet war, in der Tiermodelle gewählt wurden, die für die Fragestellungen dieser Gebiete am besten geeignet waren. Diese Spezies sind jedoch nur mit beschränkten Regenerationseigenschaften ausgestattet. Umgekehrt liegen für die drei klassischen Modellorganismen der Regenerationsbiologie – den Süßwasserpolypen, *Hydra*, die Plattwürmer, *Planarien* und die Salamander und die Schwanzlurche, *Urodelen* – leider kaum

genomische Daten vor. Funktionelle molekularbiologische Manipulationen sind insbesondere im Falle der Urodelen nur schwer durchführbar. Es wird schnell deutlich, daß die Regenerationsbiologie damit in der heutigen wissenschaftlichen Literatur eine nur untergeordnete Rolle spielen kann, da der methodische Zugang zu den Modellorganismen nicht im erforderlichen Maße gegeben ist. Diese geringgradige Repräsentation in der wissenschaftlichen Literatur hat zur Folge, daß Regeneration im Umkehrschluß nach heutiger allgemeiner Anschauung wie bereits von ihren frühen Entdeckern als eine seltene Kuriosität der Evolution betrachtet wird. Demnach spielt sich Regeneration bei einigen „obskuren“ (1) Organismen ab, in denen sich Teile embryonaler Entwicklungsprogramme wiederholen. Es stellt sich daher gerade aus Sicht der anwendungsbezogenen medizinischen Forschung die grundsätzliche Frage, ob Regeneration tatsächlich nur exklusiv bei wenigen Organismen auftritt oder ob sie nicht vielmehr ein weit verbreitetes Prinzip im Tierreich darstellt. Nur wenn Regeneration als Prinzip existiert, d.h. phylogenetisch (= stammesgeschichtlich) eine Integration des Menschen in die Biologie der Regeneration besteht, erscheinen Hoffnungen für eine medizinische Anwendung berechtigt.

Endogene Regeneration beim Menschen

„The regenerative process is one of the fundamental attributes of living things“ schrieb der Regenerationsforscher und spätere Genetiker und Nobelpreisträger Thomas Hunt MORGAN (1866-1945) in seinem Buch „Regeneration“ (2) (s. Abb. 2). Wenn seine Auffassung zutrifft,

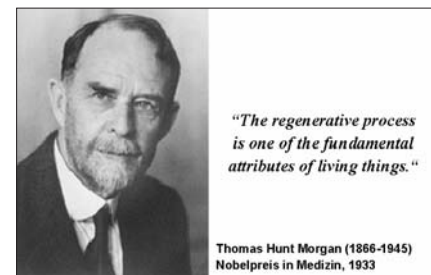


Abb. 2: Thomas Hunt MORGAN (1866-1945), Regenerationsforscher, späterer Genetiker und Nobelpreisträger (1933).

warum zeigen dann nicht alle Tiere einschließlich des Menschen in Art und Ausmaß ähnliche Regenerationseigenschaften? Wo ist der Zusammenhang zwischen einerseits der Fähigkeit der Hydra, nach Amputation nahezu beliebig Körperhälften, Köpfe und Füße zu regenerieren, der Fähigkeit der Planarien, aus winzigen Gewebefragmenten ihren gesamten Organismus neu zu regenerieren, der Fähigkeit der Urodelen verlorene Gliedmaßen, Schwanz und Ober- und Unterkiefer zu regenerieren und andererseits dem Menschen, der Maus oder der Fruchtfliege, die diese Regenerationseigenschaften eben nicht besitzen. Es stellt sich mit anderen Worten die alte phylogenetische Frage, ob es sich bei der Eigenschaft der Regeneration um eine Analogie oder eine Homologie handelt. Die Analogie wäre das Resultat einer konvergenten Entwicklung mit multiplen, unabhängigen evolutionären Ursprüngen, die sich aufgrund gleichartiger Selektionswirkungen vollzogen hat. Bei der Homologie läge eine Entwicklung mit einem frühen, gemeinsamen evolutionären Ursprung vor. Im letzteren Falle wäre die Fähigkeit zur Regeneration eine Sympleiomorphie, also eine Übereinstimmung der betreffenden Tiergruppen in bezug auf das plesiomorphe (= ursprüngliche) Merkmal der Regenerationsfähigkeit. Bei näherer Betrachtung ist Regeneration unter den diversen Stämmen (= Phyla) der Invertebraten und Vertebraten weit verbreitet, und es besteht ein hohes Maß an struktureller Ähnlichkeit zwischen den Regenerationsmechanismen verschiedener Phyla (3). Nimmt man die morphologischen, entwicklungsbiologischen und derzeit vorhandenen molekularen Evidenzen zusammen, kann man von einem homologen Ursprung der Regeneration ausgehen, so daß die Aussicht besteht, auch diesen biologischen Prozeß für den Menschen nutzbar zu machen.

Mechanismen der endogenen Regeneration

Es können zwei Grundtypen der endogenen Regeneration unterschieden werden (Übersicht s. Abb. 3). Diese sind (I) Regeneration ohne Zellproliferation und (II) Regeneration mit Zellproliferation. Die erste Form der Regeneration wird

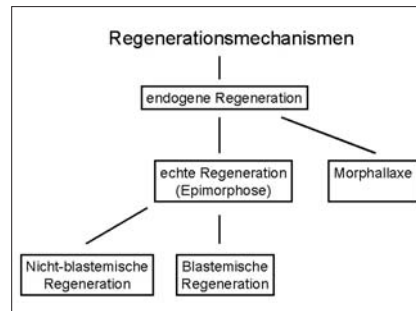


Abb. 3: Übersicht über die Grundtypen der endogenen Regeneration: Morphallaxe (ohne Beteiligung von Zellproliferation) und Epimorphose (mit Beteiligung von Zellproliferation), letztere kann blastemisch oder nicht-blastemisch erfolgen.

als Morphallaxis (2) oder Reparatur (4) bezeichnet. Morphallaxis bedeutet den Ersatz fehlender Körperteile durch Umorganisation der Reststruktur (Umformung, Umordnung, Umdifferenzierung aus überlebenden Zellen) (s. Abb. 4).

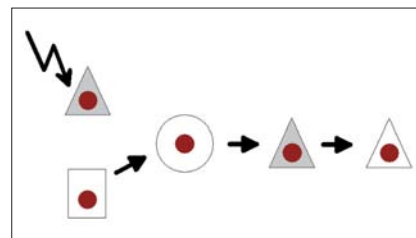


Abb. 4: Schema einer Morphallaxe: Eine Zelle eines anderen Phänotyps als der verlorenen Zelle dedifferenziert, ändert ihr Zellschicksal und redifferenziert zum Phänotyp der verlorenen Zelle (Konversion).

Die zweite Form der Regeneration wird als Epimorphose (2) oder echte Regeneration (4) bezeichnet. Epimorphose bedeutet den Ersatz fehlender Körperteile durch Neubildung (Zellteilung, Proliferation) von Zellen. Die epimorphe Regeneration wird in zwei Subkategorien eingeteilt. Hierbei handelt es sich um die nicht-blastemische Regeneration (=Metaplasie) (s. Abb 5) und die blastemische Regeneration (s. Abb. 6). Die Metaplasie findet sich meist bei Regeneration eines bestimmten Gewebetyps oder ist auf ein bestimmtes Organ begrenzt. Die blastemische Regeneration dagegen erlaubt auch die Regeneration komplexer Strukturen mit mehreren Gewebetypen. Sie ist die häufigste Form der epimorphen Regeneration und geht mit der Bildung einer speziellen Gewebestruktur einher, dem sogenannten Regenerationsblastem. Ein Regenerationsblastem besteht aus reembyonalisierten, undifferenzierten, multipotenten Zellen (s. Abb. 6).

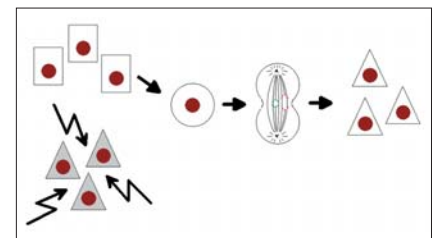


Abb. 5: Schema einer Epimorphose: eine Zelle im Restgewebe dedifferenziert, tritt wieder in die Zellteilung ein, und die Nachkommen differenzieren zum Phänotyp der verlorenen Zellen (Metaplasie).

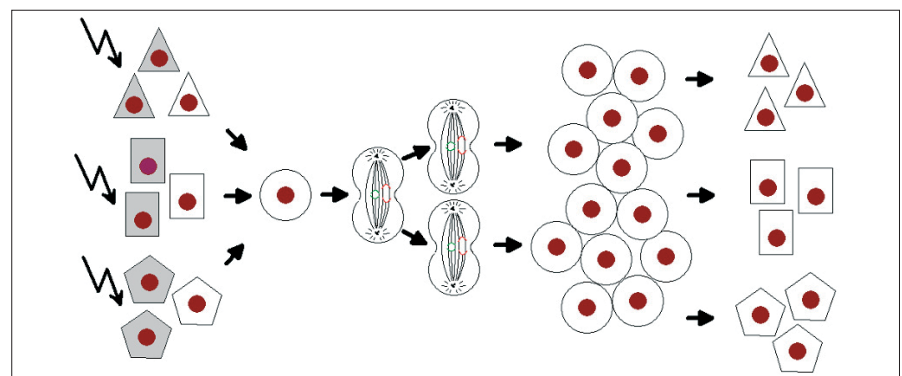


Abb. 6: Blastemische Regeneration: Residuale Zellen der verlorenen Gewebe dedifferenzieren, treten wieder in die Zellteilung ein und bilden ein sogenanntes Regenerationsblastem aus undifferenzierten, embryonalisierten Zellen. Aus diesem entsteht das Regenerat in einem der Embryonalentwicklung ähnlichen Prozeß.

Regeneration ohne Blastembildung

Bei der Regeneration ohne Blastembildung werden nach einer Klassifizierung der Ursprungszellen für die Regeneration drei verschiedene Formen beschrieben. Die Ursprungszellen können aus einem Nachbar gewebe oder aus dem geschädigten Gewebe selbst stammen. Sind die Ursprungszellen differenziert, so müssen sie vor einer Zellteilungsphase eine Dedifferenzierung durchlaufen. Sind die Ursprungszellen Stammzellen, so entfällt die Dedifferenzierung.

Die seltenste Form der Regeneration ohne Blastembildung ist die Transdifferenzierung, wie sie bei der Augenlinsenregeneration der Urodelen zu beobachten ist. Die Transdifferenzierung beinhaltet die Dedifferenzierung einer voll ausdifferenzierten Zelle, deren anschließende Proliferation und die Umdifferenzierung in einen anderen Zelltyp, also insgesamt eine völlige Änderung des Zellschicksals. Aus *in vitro* Beobachtungen geht hervor, daß durch eine Unterbrechung der Zell-Zell-Kommunikation inhibitorische Mechanismen aufgehoben werden, die bei höheren Vertebraten die Linsenregeneration normalerweise verhindern. Die Aufhebung solcher inhibitorischer Signale auf molekularer Ebene könnte daher eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung einer zukünftigen medizinischen Anwendung spielen (5). Die zweite Form der nichtblastemischen Regeneration ist die der Dedifferenzierung mit anschließender Proliferation und Redifferenzierung aus im Organ selbst vorhandenen, residenten differenzierten Zellen. Diese Form der Regeneration findet sich beim Organ Leber und dies auch bei Säugern, insbesondere beim Menschen. Der spezifische Stimulus für die Leberregeneration ist die partielle Hepatektomie (6). Die Leber zeigt die erstaunliche Fähigkeit, sich präzise entsprechend der Größe des Verlustes an Gewebe zu regenerieren (7) und dies sogar im Falle einer Xenotransplantation vom Pavian auf den Menschen (8). Im Gegensatz zu anderen regenerationsfähigen Geweben wie dem Knochenmark oder der Haut ist die Leberregeneration nicht von bestimmten unreifen Stammzellen abhängig, sondern nutzt alle im Organ vorhandenen, voll ausdifferenzierten Zellpopulationen. In diesen wohlorchestrierten Zellteilungs-

Zelldifferenzierungsabläufen nehmen die Hepatozyten eine Art Führungsrolle ein, die von einem Anstieg des HGF (hepatocyte growth factor) im Blutplasma begleitet wird. HGF ist als eines der frühen auslösenden molekularen Signale ein sogenanntes Triggermolekül der Leberregeneration. Die Regenerationskraft der Hepatozyten erscheint nahezu unerschöpflich. Das Zellteilungspotential eines einzigen Hepatozyten ist in der Lage, ca. $1,7 \times 10^{10}$ Zellen zu erzeugen. Dies entspricht einer klonogenen Kapazität, die es erlaubt, etwa 50 Leberorgane aus einer einzigen Zelle entstehen zu lassen (9).

Die dritte Form der nichtblastemischen Regeneration besteht in Proliferation und Differenzierung auf der Basis residenter Stammzellen. Beispiele für Regeneration auf der Basis residenter Stammzellen sind die Gewebe der Haut, des Knochens und in gewissem Umfang auch des Gelenkknorpels.

Regenerative Wundheilung der Haut

Die klinischen Implikationen einer regenerativen im Gegensatz zur vernarbenden Wundheilung der Haut für die Plastische und Wiederherstellende Chirurgie betreffen im wesentlichen zwei Gesichtspunkte: (I) die Geschwindigkeit der Wundheilung und (II) die Qualität der Wundheilung, die auch für das kosmetische Erscheinungsbild eine Rolle spielt. Die meisten Hautläsionen heilen innerhalb von zwei Wochen ab, jedoch entspricht das Resultat nicht dem ursprünglichen Zustand. Es verbleibt eine Bindegewebsnarbe mit parallel angeordneten Kollagenbündeln, die im Vergleich zu dem ursprünglichen mechanisch stabileren Kollagenetzwerk funktionell ungünstiger sind. Epidermale Anhangsgebilde wie Schweißdrüsen oder Haarfollikel werden nicht regeneriert. Im äußeren Erscheinungsbild besteht eine Narbe. Die Antwort auf die Frage, wie eine vollständige Wiederherstellung des ursprünglichen Zustands erreicht werden kann, liegt möglicherweise in Mechanismen der embryonalen Wundheilung, bei der aufgrund regenerativer Prozesse eine narbenfreie Heilung erfolgt.

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand lassen sich Abläufe der Wundheilung bei der adulten Haut zumindest auf zell-

biologischer Ebene mechanistisch beschreiben. Auf der molekularen Ebene bestehen noch viele Unklarheiten insbesondere wegen der für viele Signale bestehenden Redundanzen und multiplen Effekte. Viele unterschiedliche Zellen reagieren gleichzeitig auf einen Cocktail verschiedener Signale, wobei insbesondere die Familie der Keratinozyten-Wachstumsfaktoren (KGF, *keratinocyte growth factor*) eine wichtige Rolle spielt.

Eine der Zukunftsperspektiven stellen Untersuchungen zur embryonalen Wundheilung dar. Während der Embryonalzeit besteht eine erstaunliche Fähigkeit zu regenerativer Wundheilung. Hautverletzungen heilen hier schnell und perfekt, ohne Narbenbildung. Diese Fähigkeit geht im Verlauf der Entwicklung verloren und wird durch die adulte reparative Wundheilung mit Narbenbildung ersetzt. Die besonderen Eigenschaften der fetalen Wundheilung sind unter anderem Ausgangspunkt und Motivation für die fetale Chirurgie, für die sich derzeit Indikationen bei pränatal oder neonatal lebensbedrohlichen Situationen ergeben. Potentiell letale Situationen bestehen beispielsweise bei Zwerchfellhernien oder bei Larynxatresien und obstruktiven embryonalen Tumoren (10, 11). Auch relative Indikationen wie der Verschluss von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten befinden sich derzeit in der experimentellen Erprobung (12). Diesen relativen Indikationen sind allerdings aufgrund der Risiken bezüglich der maternalen Morbidität ethische Grenzen gesetzt. Um diese Hindernisse zu überwinden und um die regenerative Wundheilung auch bei anderen Indikationen nutzen zu können, müßten die Mechanismen der embryonalen Wundheilung direkt auf den adulten Organismus übertragen werden.

Die beiden hauptsächlichen Gewebebewegungen der adulten, reparativen Wundheilung, die Reepithelisierung und die Bindegewebskontraktion, werden auch im Embryo gefunden. Allerdings unterscheiden sich die Mechanismen, durch die diese Bewegungen erzielt werden, erheblich. Bei der adulten Wundheilung kriechen die randständigen Keratinozyten über die exponierte Wundfläche, um den Defekt zu über-

decken. Dagegen wird in der embryonalen Epidermis ein Defekt durch ein Aktinfaserkabel, das in den randständigen Keratinozyten assembliert wird, nach dem sogenannten Tabaksbeutelprinzip zusammengezogen (13). Dadurch wird die embryonale Wunde ohne Verzögerung und ohne daß die Keratinozyten ihr Integrinexpressionsmuster ändern verschlossen. Das Aktkabel wird innerhalb von Minuten nach der Verletzung gebildet und ist interzellulär verknüpft. Der Übergang von der embryonalen zur adulten Form der Wundheilung in der späten Embryonalzeit korreliert zeitlich mit der Stratifizierung des Epithels. In einigen Zelltypen und Geweben, wie zum Beispiel der Kornea, bleibt die Form der embryonalen Wundheilung auch im adulten Stadium erhalten, so daß es sich nicht um ein ausschließlich embryonales Phänomen handelt (14). Die weitere Aufklärung der molekularen Mechanismen ist der Ausgangspunkt zur gezielten Modifikation in Richtung einer regenerativen Wundheilung unter klinischen Bedingungen.

Endogene Regeneration mit Blastembildung

Bei komplexen Gewebedefekten wie dem Verlust von Gliedmaßen oder Teilen des Viscerokraniums beobachtet man bei Wirbeltieren eine blastemgestützte epimorphe Regeneration. Sie ist die häufigste Form der endogenen Regeneration und erfordert die Bildung einer speziellen Gewebestruktur, dem sogenannten Regenerationsblastem. Diese Struktur aus reembryonalisierten, undifferenzierten Zellen ist in Form und Aufbau den Extremitätenanlagen während der Embryonalentwicklung ähnlich. Das Regenerationsblastem besteht aus einem oberflächlichen epithelialen Anteil und einem darunter liegenden zentralen mesenchymalen Anteil. Bei den Vertebraten sind die Urodelen zu einer blastembasierten Regeneration komplexer Körperstrukturen auch im adulten Entwicklungsstadium befähigt. Diese Amphibien sind in der Lage, Gliedmaßen nach Amputation entsprechend der proximodistalen Position vollständig zu regenerieren. Bei der Spezifikation dieser Position spielen Gradienten des Vitamin A-Derivats Retinsäure als Morphogen eine entscheidende Rolle. Ohne Retinsäure

wird die blastemische Regeneration inhibiert (15). Für die Plastische und Wiederherstellende Chirurgie ist von Bedeutung, daß komplexe Gewebedefekte wie Verlust von Gliedmaßen, Oberkiefer, Unterkiefer, Mundboden oder Zunge vollständig regeneriert werden können. Am ausführlichsten ist die blastemgestützte Regeneration am Beispiel der Gliedmaßenregeneration beschrieben. Die Gliedmaßenregeneration kann zunächst in zwei Hauptabschnitte eingeteilt werden. Der erste Abschnitt umfaßt den Übergang vom ausdifferenzierten adulten Gewebe durch Dedifferenzierung zum Regenerationsblastem, der zweite Abschnitt umfaßt Wachstum, Musterbildung und Redifferenzierung bis zur Ausbildung der vollständig wiederhergestellten Gewebestruktur. Der erste Abschnitt ist der eigentlich kriti-

sche, da hier für die Regeneration spezifische zelluläre und molekulare Ereignisse ablaufen, während im zweiten Abschnitt Abläufe aus Regeneration und Entwicklung konvergieren und der Regenerationsprozeß schließlich die Embryonalentwicklung wiederholt (16, 17). Entscheidend für das Verständnis der Regeneration wird es daher sein, die frühen molekularen Signale vor dieser Konvergenz zu entschlüsseln. Das früheste bisher dokumentierte Signal ist die Hochregulation des Transkriptionsfaktors *Msx-2*, das bereits 1 h nach der Amputation im Epithelrand der die Wunde verschließenden Epidermis gefunden werden kann. Von der funktionellen Analyse der regenerationspezifischen molekularen Signale wird die Möglichkeit einer therapeutischen Nutzung abhängen.

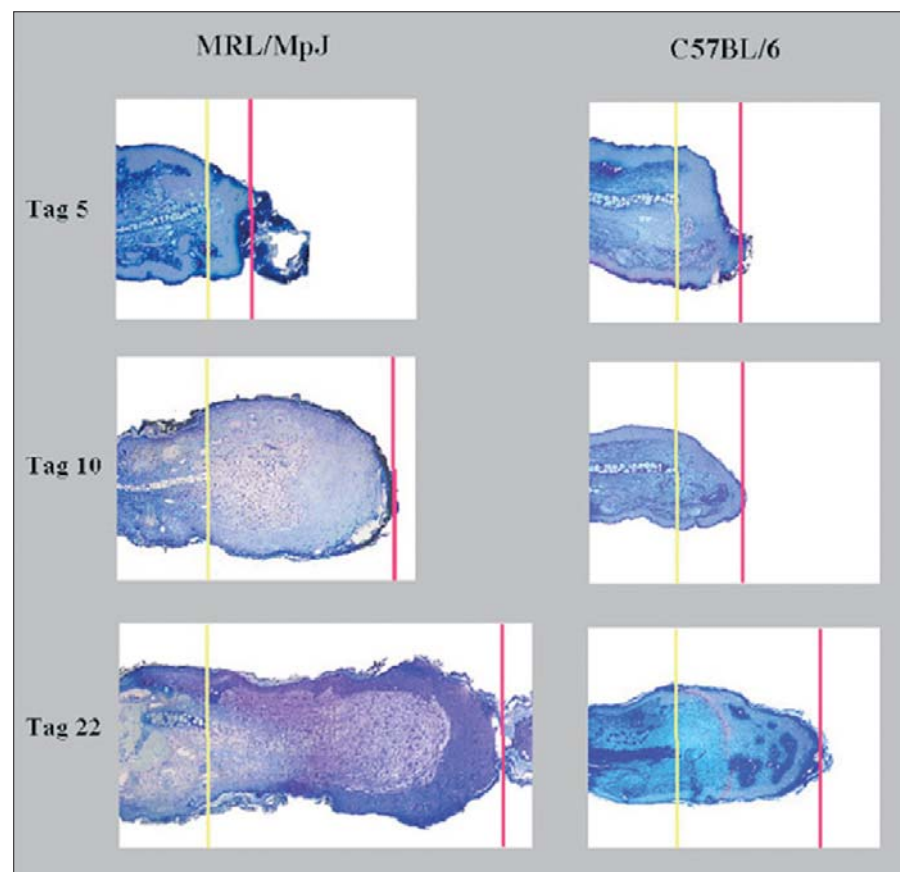


Abb. 7: Schnitte durch Wundgewebe nach Lochung der Ohrmuschel von MRL/MpJ- („healer“-Maus) und C57BL/6-(Kontrollstamm)-Mäusen, 5, 10 und 22 Tage nach der Verwundung. Bei der MRL/MpJ-Maus bildet sich das Gewebe in horizontaler Richtung zum Verschuß der Wunde schneller als beim Kontrollstamm. Am Tag 22 deutet sich bei der MRL/MpJ-Maus der vollständige Verschuß des Wundlochs am rechten Bildrand an. Gelbe Linie: Ort der Verwundung, rote Linie: aktueller Wundrand.

Daß die blastemische Regeneration bei Urodelen durchaus nicht ohne Bezug zum Menschen ist, zeigt die wenig bekannte Tatsache, daß amputierte Fingerspitzen beim Menschen spontan regenerieren. Das Phänomen ist in der moderneren Literatur erst in den 1970er Jahren beschrieben und wurde zuerst bei Kindern, später auch bei Erwachsenen beobachtet (18, 19, 20). Die proximale Grenze für diese regenerative Kapazität liegt distal des Endgliedgelenks. Die Regeneration umfaßt Nagelbett, Sinnesorgane, Dermis und Epidermis. Knochenregeneration ist lediglich bei Kindern dokumentiert (21). Die Fingerspitzenamputation ist eine der häufigsten Traumata und unter Nutzung der Regenerationskapazität bei guten funktionellen Ergebnissen konservativ behandelbar. Trotzdem hat sich die „Regenerationsbehandlung“ gegenüber dem alternativen chirurgischen Vorgehen noch nicht durchgesetzt und bleibt Gegenstand der Diskussion in der Literatur (22).

Die blastemgestützte Regeneration zur Wiederherstellung komplexer Gewebedefekte ist sicherlich bei Urodelen am eindrucksvollsten ausgebildet. Allerdings finden sich auch Beispiele beim Säuger und zeigen damit abermals, daß Regenerationsmechanismen im Verlauf der Evolution konserviert wurden. Durch Zufall wurde kürzlich ein Mausmodell entdeckt, bei dem perforierende Ohrmuscheldefekte ebenfalls spontan regenerieren. Zunächst hielt man die „verschwundenen“ Ohrmarkierungen für eine Unachtsamkeit, fand aber in systematischen Untersuchungen, daß Mäuse des Inzuchtstamms MLR diese Defekte innerhalb von vier Wochen verschließen (s. Abb. 7). Entsprechende Kontrollstämme zeigen diese Eigenschaft nicht (23, 24). In der genetischen Analyse dieser Regenerationseigenschaft konnten fünf sogenannte „healer“-Loci auf den Chromosomen 8, 12, 13 und 15 beschrieben werden (25). Es bleibt abzuwarten, wann die entsprechenden „healer“-Gene beschrieben werden können.

Schlußbemerkung

Die endogene Regeneration ist innerhalb der Regenerationsmedizin sicherlich ein erstrebenswertes Verfahren, um Struktur und Funktion verlorener Gewe-

be und Organe wiederherzustellen. Es ist erstaunlich, wie wenig Beachtung diesem Verfahren bisher zugekommen ist. Der Zelltransplantation und der Implantation bioartifizieller Organe aus dem tissue engineering sind bei unbezweifeltem medizinischem Nutzungspotential auf immunologischem und ethischem Gebiet Grenzen gesetzt. Für die endogene Regeneration sind beide Problematiken nicht relevant. Ausgehend vom genetischen Code, der über die Grenzen verschiedener Phyla hinweg Gültigkeit hat, ist eine Fähigkeit zur Regeneration auch beim Menschen verankert. Wir haben diese Fähigkeit zur Regeneration seit unserem Ursprung in uns – es gilt, sie zu nutzen.

Literatur

- (1) PALLAS, P.S.: *Miscellanea zoologica, quibus novae imprimis atque obscurae animalium species describuntur et observationibus iconibusque illustrantur.* Hagae Comitum, apud Pterum von Cleef (1766)
- (2) MORGAN, T.H.: *Regeneration.* New York: The Macmillan Company (1901)
- (3) SANCHEZ ALVARADO, A., NEWMARK, P.A.: The use of planarians to dissect the molecular basis of metazoan regeneration. *Wound Repair and Regen* 6, 413-420 (1998)
- (4) DRIESCH, H.: *Die organischen Regulationen.* Leipzig (1901)
- (5) TSONIS, P.A.: *Regeneration in Vertebrates.* *Developmental Biology* 221, 273-284 (2000)
- (6) HIGGINS, G.M., ANDERSON, R.M.: *Arch. Pathol.* 12, 186 (1931)
- (7) FRANCAVILLA, A., OVE, P., POLIMENO, L., COETZEE, M., MAKOWKA, L., BARONE, M., VAN THIEL, D.H., STARZL, T.E.: Regulation of liver size and regeneration: importance in liver transplantation. *Transplant. Proc.* 20 (1 Suppl. 1), 494-497 (1988)
- (8) STARZL, T.E., FUNG, J., TZAKIS, A., TODO, S., DEMETRIS, A.J., MARINO, I.R., DOYLE, H., ZEEVI, A., WARTY, V., MICHAELS, M. et al.: Baboon-to-human liver transplantation. *Lancet* 9, 341 (8837), 65-71 (1993)
- (9) MICHALOPOULOS, G.K., DEFRANCES, M.C.: Liver regeneration. *Science* 276, 60-66 (1997)
- (10) SKARSGARD, E.D., HARRISON, M.R.: Congenital diaphragmatic hernia: the surgeon's perspective. *Pediatr. Rev.* 20 (10), e71-78 (1999)
- (11) HARRISON, M.R.: Surgically correctable fetal disease. *Am. J. Surg.* 180 (5), 335-342 (2000)
- (12) STELNICKI, E.J., LEE, S., HOFFMAN, W., LOPOO, J., FOSTER, R., HARRISON, M.R., LONGAKER, M.T.: A long-term, controlled-outcome analysis of in utero versus neonatal cleft lip repair using an ovine model. *Plast. Reconstr. Surg.* 104 (3), 607-615 (1999)
- (13) MARTIN, P., LEWIS, J.: Actin cables and epidermal movement in embryonic wound healing. *Nature* 12, 360 (6400), 179-183 (1992)
- (14) DANJO, Y., GIPSON, I.K.: Actin 'purse string' filaments are anchored by E-cadherin-mediated adherens junctions at the leading edge of the epithelial wound, providing coordinated cell movement. *J. Cell Sci.* 111 (Pt 22), 3323-3332 (1998)
- (15) Maden, M.: Retinoids as endogenous components of the regenerating limb and tail. *Wound Repair Regen.* 6 (4), 358-365 (1998)
- (16) BROCKES, J.P.: Amphibian limb regeneration: rebuilding a complex structure. *Science* 276, 81-87 (1997)
- (17) GARDINER, D.M., CARLSON, M.R., ROY, S.: Towards a functional analysis of limb regeneration. *Semin. Cell Dev. Biol.* 10 (4), 385-393. Review (1999)
- (18) DOUGLAS, B.S.: Conservative management of guillotine amputation of the finger in children. *Aust. Paediatr. J.* 8 (2), 86-89 (1972)
- (19) ILLINGWORTH, C.M.: Trapped fingers and amputated finger tips in children. *J. Pediatr. Surg.* 9 (6), 853-858 (1974)
- (20) Bossley, C.J.: Conservative treatment of digit amputations. *N. Z. Med. J.* 10, 82 (553), 379-380 (1975)
- (21) VIDAL, P., DICKSON, M.G.: Regeneration of the distal phalanx. A case report. *J. Hand Surg. (Br.)* 18 (2), 230-233 (1993)
- (22) MARTIN, C., GONZALEZ DEL PINO, J.: Controversies in the treatment of fingertip amputations. Conservative versus surgical reconstruction. *Clin. Orthop.* (353), 63-73. Review (1998)
- (23) CLARK, L.D., CLARK, R.K., HEBER-KATZ, E.: A new murine model for mammalian wound repair and regeneration. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 88 (1), 35-45 (1998)
- (24) HEBER-KATZ, E.: The regenerating mouse ear. *Semin. Cell Dev. Biol.* 10 (4), 415-419 (1999)
- (25) MCBREARTY, B.A., CLARK, L.D., ZHANG, X.M., BLANKENHORN, E.P., HEBER-KATZ, E.: Genetic analysis of a mammalian wound-healing trait. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 29, 95 (20), 11792-11797 (1998)

Korrespondenzanschrift:

Dr. Hubert Löwenheim
 Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
 Universitätsklinikum Tübingen
 Eufriede-Aulhorn-Straße 5
 72076 Tübingen
 e-Mail:
 hubert.loewenheim@uni-tuebingen.de

Molekulare Aspekte der Gliedmaßenregeneration

K. REIMERS • M. DERICI • P. M. VOGT

Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

Zusammenfassung

Die beeindruckende Regenerationskapazität der zu den Amphibien gehörenden Schwanzlurche erlaubt den Tieren, auch komplexe Strukturen wie Gliedmaßen und Schwänze zu regenerieren. Dieses Regenerationsvermögen gründet sich auf der lokalen Dedifferenzierung der Zellen der Restgewebe an der Amputationsebene. Die Zellen gewinnen einen embryonalen Charakter zurück und ersetzen durch Zellteilung verlorengangene Zellmasse. Diese Neubildungszone, als Regenerationsblastem bezeichnet, bildet in einer Nachahmung der Embryogenese die fehlenden Strukturen neu aus. Die zunehmende Aufklärung der molekularen Prozesse und erste Übertragungen auf das Säugermuskelmodell lassen hoffen, daß über eine Identifizierung gemeinsamer Signalwege zukünftig eine deutliche Verbesserung der Regenerationsleistung der Säuger in neu zu entwickelnden Therapiekonzepten möglich gemacht werden kann.

Die regenerative Biologie bzw. die regenerative Medizin hat sich in den letzten Jahren als interessantes Gebiet mit faszinierenden Möglichkeiten für therapeutische Ansätze entwickelt. Sie ist ein gutes Beispiel dafür, wie Grundlagenforschung neue Richtungen zur Lösung medizinischer Probleme aufzeigen kann. So beinhaltet diese Forschungsrichtung funktionelle Untersuchungen der Mechanismen der Reparatur und Regeneration beschädigter Gewebe sowie Ansätze, die dazu dienen sollen, die neuen Erkenntnisse zur medizinischen Anwendung zu bringen.

Regeneration bedeutet, daß im Gegensatz zur embryonalen Ausbildung von Strukturen verlorengangene Teile eines Individuums ersetzt werden. Bei der reparativen Regeneration werden Strukturen ersetzt, die dem Individuum durch Verletzungen verlorengangene sind. Es existieren dafür zwei biologische Möglichkeiten: In dem nach T.H. MORGAN als Morphallaxis bezeichneten Vorgang werden verlorengangene Strukturen

ohne Zellproliferation durch die übriggebliebenen Zellen ersetzt, ein Beispiel hierfür ist die Tentakelregeneration aus Stammzellen der Gastrischen Region bei der Hydra. Die Epimorphose setzt dagegen eine Zellproliferation voraus, die von residierenden Stammzellen oder von lokalen Zellen, die einen Prozeß der Dedifferenzierung durchlaufen, geleistet wird. Die Regeneration aus Stammzellen, wie z. B. bei der Regeneration der Leber, der hämatopoetischen Zellen, der Haut und des Skelettmuskels bietet faszinierende Ansätze zur medizinischen Nutzung. Noch erstaunlicher erscheint uns sogar die Wiederherstellung von komplexen Strukturen aus lokalen Zellen, die wieder einen embryonalen Charakter annehmen, wie die Gliedmaßenregeneration der Amphibien.

Regenerationsleistung der Amphibien

Die Regenerationsfähigkeit nimmt im allgemeinen mit steigender Organisationshöhe ab. Unter den Amnioten sind Eidechsen noch fähig, verlorengangene Schwänze zu ersetzen, aber bei Vögeln und Säugetieren ist die Regenerationsfähigkeit weit weniger ausgebildet. Dennoch erfordert die Wichtigkeit des evolutionären Aspektes eine genauere Betrachtung der phylogenetischen Entwicklung der Regeneration. Eine wichtige hypothetische Voraussetzung ist dabei die Annahme, daß Regeneration eine Grundeigenschaft der Metazoen ist und sich nicht in einer Vielzahl von Arten unabhängig entwickelt hat (1). Ein Beleg hierfür ist die Konvergenz der regenerativen Morphogenese mit der embryonalen Entwicklung der Ontogenese, für die bereits zahlreiche Beispiele in der Literatur beschrieben werden. Dennoch weisen nahverwandte Arten oft völlig unterschiedliche Regenerationskapazitäten auf, ohne daß die genauen Gründe hierfür verstanden worden sind (2).

Bei den Anamniern spielt das Alter des Individuums eine wichtige Rolle bei seiner Regenerationsleistung. Die zu den Anuren gehörenden Krallenfrösche (*Xenopus spec.*) verlieren die Fähigkeit,

Gliedmaßen zu regenerieren, mit voranschreitender Metamorphose. Bis Stadium 53 nach NIEUWKOOP und FABER (1967) (3) verläuft die Regeneration normal, danach kommt es aufgrund intrinsischer Eigenschaften der beteiligten Mesenchymzellen zu einer sequenziellen Reduktion des Regenerates hinsichtlich Größe und vorhandener Skelettelemente, bis in Stadium 59 nur noch ein regenerationinkompetentes Pseudoblastem gebildet wird (3, 4). YOKOHAMA et al. (2001) zeigten jedoch, daß es möglich ist, auch in späten Metamorphosestadien durch Applikation von FGF10 Gliedmaßenregeneration zu induzieren. Dabei scheint eine positive Interaktionsschleife zwischen FGF10 und FGF8 nicht der einzige Wirkmechanismus von FGF10 zu sein (5, 6).

Nur die Urodelen (Schwanzlurche, Amphibien) sind unter den Tetrapoden in der Lage, auch als adulte Tiere Gliedmaßen vollständig zu regenerieren. Für Molche ist auch die Regeneration von Kiefern (7), Retina und Linse des Auges und Teile zentralen Nervensystems und des Herzens gezeigt worden (8).

Nach Amputationen von Schwänzen oder Beinen kommt es bei den Urodelen zu einem raschen Wundverschluß durch auswandernde Epidermiszellen ohne eine Dermisneubildung. Durch fortgesetzte Zellmigration verdichtet sich das Epithel zu einem speziellen sekretorischen Wundepithel, dem Apical epithelial cap (AEC) (9), unter dem beschädigte Zellen enzymatisch abgebaut werden (10-12). Die überlebenden Zellen, insbesondere Bindegewebe und Muskulatur, machen einen lokalen Dedifferenzierungsprozeß durch. Nach einer Zelleinwanderung in die Mitte der Amputationsebene beginnt die Zellteilung, sobald Zellen aus entfernten Ursprungsregionen in Kontakt treten. Durch diese Zellproliferation kommt es zur Bildung eines Blastems, d. h. einer Wachstumszone, die aus mesenchymalen Vorläuferzellen besteht. Obwohl eine gewisse Beteiligung von Stammzellen nicht auszuschließen ist, ist die Bildung eines Bla-

stems die Grundvoraussetzung für eine Gliedmaßenregeneration. Insbesondere Muskel und Bindegewebe, aber auch Knorpel und Nerven erreichen nach Amputationen wieder einen Blastemcharakter.

Die Muskelfaser als Dedifferenzierungsmodell

Der Prozeß der Dedifferenzierung ist am Modell der kultivierten Muskelfasern, für die diverse differenzierungsrelevante Gene isoliert werden konnten, besonders gut untersucht. TANAKA et al. konnten zeigen, daß im Gegensatz zu murinen Muskelfasern ruhende Muskelfasern des Molches wieder in den Zellzyklus übergehen, wenn sie mit Serum – nicht jedoch mit Wachstumsfaktoren – stimuliert werden und schufen so eine biochemische Verbindung zwischen Wundheilung und Dedifferenzierung (11, 13). Verantwortlich für den seruminduzierten Wiedereintritt in den Zellzyklus scheint ein bisher unbekannter, durch Thrombin proteolytisch aktivierter Ligand zu sein (13, 14). Diese Thrombin-abhängige Signalkette scheint in unterschiedlichen Geweben induzierbar zu sein, wie Versuche mit pigmentierten Irisepithelzellen (PEC) zeigen (15).

Erste Hinweise auf einen intrazellulären Pathway zur Umsetzung der Dedifferenzierung bietet die Arbeit von TANAKA (11) zur Rolle des Retinoblastomproteins beim Wiedereintritt in den Zellzyklus. Die Autoren konnten zeigen, daß Serumstimulation von Muskelfasern des Molches zu einer Phosphorylierung des Retinoblastomproteins führt, die ursächlich daran beteiligt ist, daß die angesprochenen Zellkerne zur S-Phase übergehen. Wenn Rb durch die cyclinD1-cyclin abhängige kinase4 (cdk4) hyperphosphoryliert wird, wird der Transkriptionsfaktor E2F freigesetzt, der die an der DNA Synthese beteiligten Gene hochreguliert.

Bemerkenswert ist, daß die Muskelfaserdedifferenzierung durch zwei mechanistisch getrennte und voneinander unabhängige Vorgänge ausgelöst wird: die Erzeugung mononukleärer Zellen durch Cytokinese der Muskelfasern und den Wiedereintritt in den Zellzyklus (16). Die Zellkerne bleiben unter Serumstimulation in der G2-Phase arretiert, ohne

eine Mitose und eine Cytokinese zu durchlaufen, so daß für ein Voranschreiten der Dedifferenzierung weitere, unzureichend charakterisierte Faktoren notwendig sind. Dementsprechend erzielt eine Behandlung von Muskelfasern mit einem Regenerationsextrakt aus Amphibienblastem eine vollständigere Dedifferenzierung mit Bildung mononukleärer Zellen, so daß man schlußfolgern kann, daß im Regenerationsextrakt zusätzliche Faktoren enthalten sind, die das oben verwendete Serum nicht aufweist (17).

Ein interessanter und wichtiger Aspekt der Dedifferenzierung ist, daß die Zellen nicht nur durch wiederaufgenommene Proliferation verlorengegangenes Material ersetzen, sondern daß sie sich anschließend wieder differenzieren können. Dabei kommt es vor, daß sich Zellen an der Neubildung von Geweben beteiligen, aus denen sie nicht entstammten. Diesen Vorgang bezeichnet man als Transdifferenzierung. Terminal differenzierte Zellen werden also im Dedifferenzierungsprozeß der Blastembildung wieder pluripotent. Ein gut untersuchtes Beispiel für die Transdifferenzierung ist die Linsenregeneration der Urodelen durch die pigmentierten Epithelzellen (PEC) der Iris. Obgleich unter den Vertebraten nur die Urodelen eine Linse regenerieren können, bilden auch in Kultur gehaltene murine oder humane PECs Linsenzellen (18, 19). Dies zeigt, daß die Plastizität der Urodelenzellen keine phylogenetische Besonderheit darstellt, sondern nur ihre Fähigkeit widerspiegelt, äußere Reize zu einer Dedifferenzierung und Transdifferenzierung umzusetzen. Diese Hypothese wird noch gestützt durch die Experimente von REYER et al. (20), die zeigten, daß verpflanztes Irisgewebe in Kontrollstellen, wie Gehirn und normales Bein, keine Veränderung zeigte. Transplantiert man es jedoch in ein Blastem, entstehen wieder Linsenzellen.

In neueren Veröffentlichungen wird jedoch auch zunehmend diskutiert, welche Rolle Transdifferenzierungen bei der Gliedmaßen- und Schwanzregeneration spielen. In der Zellkultur markierte Muskelfasern trugen nach Implantation in ein Regenerationsblastem des Beins zum Aufbau von Knorpelstrukturen im Regenerat bei (21, 22). Für regenerie-

rende Axolotlschwänze konnten auch Übergänge zwischen den Abkömmlingen verschiedener Keimblätter gezeigt werden. ECHEVERRI und TANAKA (23) zeigten anhand GFP markierter Zellen die Transdifferenzierung ektodermaler Stammzellen (neuronal stem cells, NSC) zu mesodermalen Muskel- und Knorpelgewebe.

In der zweiten Phase der Regeneration, die durch Auswachsen des Regenerats und Musterbildung gekennzeichnet ist, liegen die Analogien zur Embryogenese schon näher als bei der beschriebenen frühen Phase der Regeneration, die auch in Verpflanzungsstudien mit embryonalen Gliedmaßenknospen und regenerierenden Gliedmaßenblastemen von MUNEOKA et al. (24) gezeigt wurde. Auf molekularer Ebene sind allerdings auch hier Unterschiede gezeigt worden, wie die persistierende Expression von Hoxb13 und Hoxc10 (25) und die Reihenfolge der Expression der HoxD Gene (26). Die funktionelle Bedeutung dieser Unterschiede ist allerdings noch ungeklärt.

Übertragung der Muskelfaserdedifferenzierung auf Säugetiere

Wie unterscheidet sich aber nun der zelluläre Zustand der Urodelenzellen von denen anderer Vertebraten? Weshalb sind kultivierte Muskelfasern von Molchen in der Lage, auf eine erhöhte Serumkonzentration mit Wiedereintritt in den Zellzyklus zu reagieren, Säuger-



Abb. 1: Regenerationsblastem beim Axolotl.

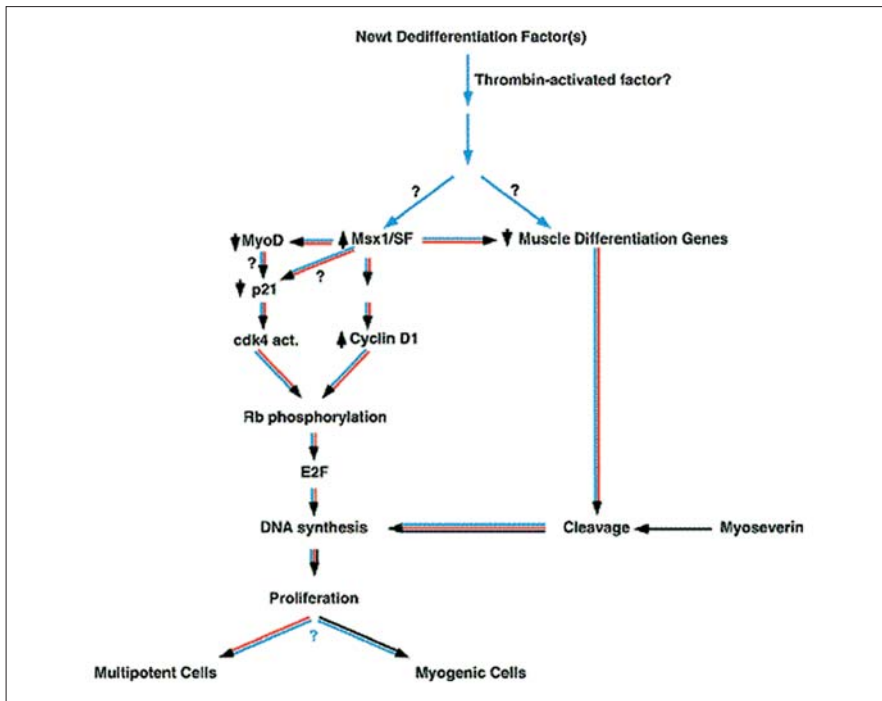


Abb. 2: Darstellung der möglichen molekularen Prozesse, die zu einer Dedifferenzierung einer Muskelfaser führen. Msx1 unterdrückt in Kombination mit nicht identifizierten Serumfaktoren (SF) die Expression von myogenen Differenzierungsmarkern. Msx1/SF wirkt aber auch herabregulierend auf den Cdk4 inhibitor p21 und verstärkend auf Cyclin D1. Beides hat zur Folge, daß aktive Cyclin D1/Cdk4 Komplexe gebildet werden, die zu einer Hyperphosphorylierung des Retinoblastomproteins und damit zur Freisetzung des Transkriptionsfaktors E2F und zur Induktion der DNA Synthese führen (aus [35]).

muskelfasern dagegen nicht? Die Mechanismen, die der Plastizität der Urodelenzellen zugrundeliegen, sind wie oben ausgeführt, noch nicht ausreichend charakterisiert. Es besteht noch Klärungsbedarf, hinsichtlich des Anteils intrinsischer Unterschiede der Urodelenzellen zu denen anderer Vertebraten oder der Bedeutung von unterschiedlichen Signalen nach Verletzungen. Dennoch gibt es vielversprechende Ansätze, die andeuten, daß die Induktion eines Regenerationsblastems in Folge einer Gliedmaßenamputation auch für Säuger möglich sein könnte. So zeigt zum Beispiel die Arbeit von ROSANIA et al. (27), daß der Zusatz eines trisubstituierten Purins, das die Arbeitsgruppe Myoseverin nannte, zu kultivierten murinen Muskelfasern eine Bildung mononukleärer Zellen auslöst, die ihre Parallelen in der Dedifferenzierung von Muskelfasern der Urodelen findet. Genauso wie bei den Arbeiten von VELLOSO kam es aber nicht zu einer Wiederaufnahme

des Zellzyklus (16). ROSANIA et al. vermuten, daß Myoseverin in den Zellen ein Programm aktiviert, das die Zellfission vermittelt. In einem DNA Array identifizierten sie an die 90 Gene, deren Expressionsrate sich unter dem Einfluß der Substanz ändert. Bei zahlreichen lag eine Übereinstimmung zu den Genen vor, die in Fibroblasten unter Serumzusatz reguliert wurden (28), eine weitere Verbindung zur Wundheilung.

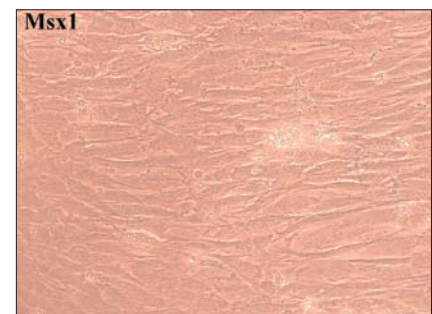
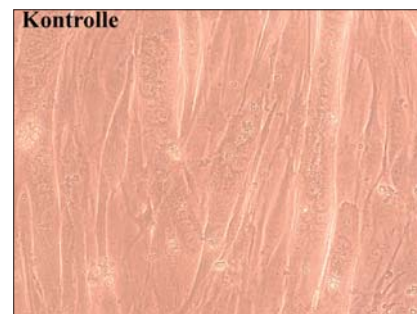


Abb. 3: Inhibierte Muskeldifferenzierung durch ektopische Expression von Axolotl Msx1 in einer murinen Myoblastenzelllinie (C2C12).

Durch Untersuchungen an Hybriden zwischen murinen und urodelen Muskelfasern konnten VELLOSO et al. zeigen, daß auch Säugerzellkerne, die aus differenzierten Muskelfasern stammen, wieder in den Zellzyklus eintreten können, wenn die Hybridzellen entsprechend stimuliert werden (29).

In einer kürzlich erschienenen Arbeit beschreiben MCGANN et al. die Induktion einer zellulären Dedifferenzierung durch Zusatz eines Extraktes aus Amphibien Regenerationsblastem zu terminal differenzierten murinen Muskelfasern, entsprechend ihren Ergebnissen mit Muskelfasern des Molches (30). Die Rate, mit der die den Säugern entstammenden Muskelfasern auf den Regenerationsextrakt reagierten, lag allerdings unter der von Amphibienmuskelfasern. Das könnte darauf hindeuten, daß in den Amphibienzellen eine Art Bereitschaft zur Plastizität vorliegt, die den Zellen anderer Vertebraten nicht in diesem Maße gegeben ist.

Einige Arbeiten befassen sich mit Veränderungen des Genexpressionsmusters, die eine Dedifferenzierung von Muskelfasern hervorrufen oder ermöglichen. Dabei sind Onkogene und Transkriptionsfaktoren von besonderem Interesse. So können transformierende virale Genprodukte eine Wiederaufnahme des Zellzyklus auslösen (31, 32). Für das adenovirale E1A Gen wurde auch eine Herunterregulierung myogener Gene gezeigt (33). Sv40 large T kann die Zellfission zu kleineren Muskelfasern und mononukleären Zellen induzieren (32).

Genauso konnten ODELBERG et al. eine Dedifferenzierung von kultivierten serumstimulierten murinen Muskelfasern zu proliferierenden mononukleären Zellen durch Überexpression des Home-

oboxproteins Msx1 erreichen (34). Die Autoren konnten in den Msx1 exprimierenden Muskelfasern einen Rückgang an myogenen Faktoren wie MyoD, Myogenin, MRF4 und p21 nachweisen, die resultierenden Zellen erwiesen sich in Differenzierungsassays als multipotent. Damit wurde für das Säugermodell das erste Mal eine komplette Dedifferenzierung von terminal differenzierten Muskelfasern gezeigt.

Gerade die Arbeit mit den normalerweise irreversibel terminal differenzierten Säuger Muskelfasern hat also viele Fragen hinsichtlich der Steuerung des Dedifferenzierungsprozesses, der als eine Grundvoraussetzung zur Gliedmaßenregeneration angesehen werden kann, beantwortet. Dennoch ist bislang unbekannt, welche Liganden und Rezeptoren an der Auslösung der S-Phase als Antwort auf Serumstimulation beteiligt sind. Die zellulären Signalwege zur Überwindung des G2 Arrests und der Auslösung der Zellfission sind ebenfalls noch nicht charakterisiert worden. Ob es zukünftig möglich sein wird, die Erkenntnisse aus der Forschung zur Gliedmaßenregeneration der Amphibien zur Steigerung der Regenerationsfähigkeit des Menschen zu nutzen, wird daher zu einem nicht unerheblichen Teil von der Beantwortung dieser Fragen abhängen.

Literatur

- (1) ALVARADO, A.S.: Regeneration in the metazoans: why does it happen? *Bioessays* 22, 578-590 (2000)
- (2) BROCKES, J.P., KUMAR, A., VELLOSO, C.P.: Regeneration as an evolutionary variable. *J. Anat.* 199, 3-11 (2001)
- (3) NIEUWKOOP P.D., FABER J.: Normal table of *Xenopus laevis* (Daudin). Amsterdam, North-Holland Publishing Co. (1967)
- (4) SESSIONS, S. K., BRYANT, S.V.: Evidence that regenerative ability is an intrinsic property of limb cells in *Xenopus*. *J. Exp. Zool.* 247, 39-44 (1988)
- (5) YOKOYAMA, H., IDE, H., TAMURA, K.: FGF-10 stimulates limb regeneration ability in *Xenopus laevis*. *Dev. Biol.* 233, 72-79 (2001)
- (6) YOKOYAMA, H., YONEI-TAMURA, S., ENDO, T., IZPISUA BELMONTE, J.C., TAMURA, K., IDE, H.: Mesenchyme with fgf-10 expression is responsible for regenerative capacity in *Xenopus* limb buds. *Dev. Biol.* 219, 18-29 (2000)
- (7) GHOSH, S., THOROGOOD, P., FERRETTI, P.: Regenerative capability of upper and lower jaws in the newt. *Int. J. Dev. Biol.* 38, 479-490 (1994)
- (8) TSONIS, P.A.: (2000) Regeneration in vertebrates. *Dev. Biol.* 221, 273-284
- (9) CHRISTENSEN, R.N., TASSAVA, R.A.: Apical epithelial cap morphology and fibronectin gene expression in regenerating axolotl limbs. *Dev. Dyn.* 217, 216-224 (2000)
- (10) KATO, T., MIYAZAKI, K., SHIMIZU-NISHIKAWA, K., KOSHIBA, K., OBARA, M., MISHIMA, H.K., YOSHIZATO, K.: Unique expression patterns of matrix metalloproteinases in regenerating newt limbs. *Dev. Dyn.* 226, 366-376 (2003)
- (11) TANAKA, E.M., GANN, A.A., GATES, P.B., BROCKES, J.P.: Newt myotubes reenter the cell cycle by phosphorylation of the retinoblastoma protein. *J. Cell Biol.* 136, 155-165 (1997)
- (12) YANG, E.V., BRYANT, S.V.: Developmental regulation of a matrix metalloproteinase during regeneration of axolotl appendages. *Dev. Biol.* 166, 696-703 (1994)
- (13) TANAKA, E.M., DRECHSEL, D.N., BROCKES, J.P.: Thrombin regulates S-phase re-entry by cultured newt myotubes. *Curr. Biol.* 9, 792-799 (1999)
- (14) TANAKA, E.M., BROCKES, J.P.: A target of thrombin activation promotes cell cycle re-entry by urodele muscle cells. *Wound Repair Regen.* 6, 371-381 (1998)
- (15) SIMON, A., BROCKES, J.P.: Thrombin activation of S-phase reentry by cultured pigmented epithelial cells of adult newt iris. *Exp. Cell Res.* 281, 101-106 (2002)
- (16) VELLOSO, C.P., KUMAR, A., TANAKA, E.M., BROCKES, J.P.: Generation of mononucleated cells from post-mitotic myotubes proceeds in the absence of cell cycle progression. *Differentiation* 66, 239-246 (2000)
- (17) MCGANN, C.J., ODELBERG, S.J., KEATING, M.T.: Mammalian myotube dedifferentiation induced by newt regeneration extract. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98, 13699-13704 (2001)
- (18) AGATA, K., KOBAYASHI, H., ITOH, Y., MOCHII, M., SAWADA, K., EGUCHI, G.: Genetic characterization of the multipotent dedifferentiated state of pigmented epithelial cells in vitro. *Development* 118, 1025-1030 (1993)
- (19) ITOH, Y., EGUCHI, G.: In vitro analysis of cellular metaplasia from pigmented epithelial cells to lens phenotypes: a unique model system for studying cellular and molecular mechanisms of "transdifferentiation". *Dev. Biol.* 115, 353-362 (1986)
- (20) REYER, R.W., WOOLFITT, R.A., WITHERSTY, L.T.: Stimulation of lens regeneration from the newt dorsal iris when implanted into the blastema of the regenerating limb. *Dev. Biol.* 32, 258-281 (1973)
- (21) KUMAR, A., VELLOSO, C.P., IMOKAWA, Y., BROCKES, J.P.: Plasticity of retrovirus-labelled myotubes in the newt limb regeneration blastema. *Dev. Biol.* 218, 125-136 (2000)
- (22) LO, D.C., ALLEN, F., BROCKES, J.P.: Reversal of muscle differentiation during urodele limb regeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 7230-7234 (1993)
- (23) ECHEVERRI, K., TANAKA, E.M.: Ectoderm to mesoderm lineage switching during axolotl tail regeneration. *Science* 298, 1993-1996 (2002)
- (24) MUNEOKA, K., BRYANT, S.V.: Cellular contribution to supernumerary limbs resulting from the interaction between developing and regenerating tissues in the axolotl. *Dev. Biol.* 105, 179-187 (1984)
- (25) CARLSON, M.R., KOMINE, Y., BRYANT, S.V., GARDINER, D.M.: Expression of Hoxb13 and Hoxc10 in developing and regenerating Axolotl limbs and tails. *Dev. Biol.* 229, 396-406 (2001)
- (26) TOROK, M.A., GARDINER, D.M., SHUBIN, N. H., BRYANT, S.V.: Expression of HoxD genes in developing and regenerating axolotl limbs. *Dev. Biol.* 200, 225-233 (1998)
- (27) ROSANIA, G.R., CHANG, Y.T., PEREZ, O., SUTHERLIN, D., DONG, H., LOCKHART, D.J., SCHULTZ, P.G.: Myoseverin, a microtubule-binding molecule with novel cellular effects. *Nat. Biotechnol.* 18, 304-308 (2000)
- (28) IYER, V.R., EISEN, M.B., ROSS, D.T., SCHULLER, G., MOORE, T., LEE, J.C., TRENT, J.M., STAUDT, L.M., HUDSON, J. JR., BOGUSKI, M.S., LASHKARI, D., SHALON, D., BOTSTEIN, D., BROWN, P.O.: The transcriptional program in the response of human fibroblasts to serum. *Science* 283, 83-87 (1999)
- (29) VELLOSO, C.P., SIMON, A., BROCKES, J.P.: Mammalian postmitotic nuclei reenter the cell cycle after serum stimulation in newt/mouse hybrid myotubes. *Current Biology* 11, 855-858 (2001)
- (30) MCGANN, C.J., ODELBERG, S.J., KEATING, M.T.: Mammalian myotube dedifferentiation induced by newt regeneration extract. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98, 13699-13704 (2001)
- (31) CRESCENZI, M., SODDU, S., TATO, F.: Mitotic cycle reactivation in terminally differentiated cells by adenovirus infection. *J. Cell Physiol.* 162, 26-35 (1995)
- (32) ENDO, T., NADAL-GINARD, B.: Reversal of myogenic terminal differentiation by SV40 large T antigen results in mitosis and apoptosis. *J. Cell Sci.* 111 (Pt 8), 1081-1093 (1998)
- (33) TAINEN, M., SPITKOVSKY, D., JANSEN-DURR, P., SACCHI, A., CRESCENZI, M.: Expression of E1A in terminally differentiated muscle cells reactivates the cell cycle and suppresses tissue-specific genes by separable mechanisms. *Mol. Cell Biol.* 16, 5302-5312 (1996)
- (34) ODELBERG, S.J., KOLLHOFF, A., KEATING, M.T.: Dedifferentiation of mammalian myotubes induced by msx1. *Cell* 103, 1099-1109 (2000)
- (35) ODELBERG, S.J.: Inducing cellular dedifferentiation: a potential method for enhancing endogenous regeneration in mammals. *Semin. Cell Dev. Biol.* 13, 335-343 (2002)

Korrespondenzanschrift:

Dr. rer. nat. Kerstin Reimers
Experimentelle Plastische Chirurgie
Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie,
Medizinische Hochschule Hannover,
Klinikum Hannover Oststadt,
Podbielskistraße 380, 30659 Hannover

Tissue engineering in der MKG-Chirurgie

B. FRERICH

Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Leipzig

Zusammenfassung

Die „Ingredienzen“ für ein erfolgreiches Tissue engineering sind primär gewebespezifische Zellen und adäquate Gerüstsubstanzen und -konfigurationen, des weiteren Wachstumsfaktoren als regulatorische Signale. Die Differenzierung der Zellen und die Ausbildung gewebetypischer Eigenschaften werden durch den Kontakt mit der extrazellulären Matrix und der Kommunikation mit anderen für das Gewebe spezifische Zellen initiiert. Zusätzliche Möglichkeiten werden sich in Zukunft durch die Verwendung multipotenter Stammzellen unterschiedlicher Provenienz ergeben. Durch die Berücksichtigung dieser Prinzipien ist es heute bereits möglich, epitheliale und kleinere knöcherne Transplantate für den klinischen Einsatz herzustellen. Limitationen für die Herstellung größerer Gewebeäquivalente, auch knöcherne, sind die bis heute nicht vollständig gelösten Probleme der Versorgung und Vaskularisation. Unter diesen Gesichtspunkten erscheint das „mikrovaskuläre“ Engineering eines Gefäßnetzes eine vielversprechende Lösung zu sein.

Einleitung

Beim Tissue engineering werden vitale (in der Regel autologe) Zellen zunächst *in vitro* kultiviert und dann kombiniert mit geeigneten Gerüstmaterialien transplantiert, um verlorenegegangenes oder fehlendes Gewebe zu ersetzen. (LANGER et al. 1990, CIMA et al. 1991, LANGER et al. 1995, MINUTH et al. 1998). Diese Definition ist im engeren Sinne somit begrifflich zu trennen von derjenigen der „regenerativen Techniken“ („advanced tissue regeneration“), deren Prinzip in der Beladung von Gerüsten oder Matrizes mit Wachstumsfaktoren besteht, um über spezifische Signalgebung ortsständige Zellen zur Regeneration zu veranlassen. Mit der Weiterentwicklung von Zell- und Gewebekulturtechniken hat es in den letzten Jahren eine sprunghafte Zunahme von Ansätzen zum Tissue en-

gineering humaner Gewebe und Organe gegeben. Die Umsetzung in die klinische Praxis beschränkt sich bislang allerdings auf ausgewählte Indikationen, eine Vielzahl von Ansätzen befindet sich in Entwicklungsstadien. Die potentiellen Vorteile des Tissue engineering sind evident und liegen in der Vermeidung oder Reduktion von Hebedefekten, der Verkürzung von OP-Zeiten oder in einer Optimierung der Transplantatkonfiguration. Der Kiefer-Gesichtsbereich mit seinem vielfältigen Bedarf an rekonstruktiven Maßnahmen kann als breites Einsatzgebiet für das Tissue engineering betrachtet werden. Als Spezifikum dieser Region hat eine Defektversorgung gleichermaßen funktionellen wie ästhetischen Gesichtspunkten zu genügen. Entsprechend weit entwickelt ist die Palette der bereits heute verfügbaren rekonstruktiven Möglichkeiten, an der sich auch der Anspruch neuer Methoden wie das Tissue engineering zu orientieren hat. Genannt seien der mikrochirurgische Gewebetransfer einschließlich der Weiterentwicklungen hinsichtlich der Präfabrikation von Lappenplastiken, die Implantation alloplastischer Materialien bis hin zur individuellen Implantatfertigung mittels CAD/CAM Verfahren und die konventionellen regenerativen Verfahren, wie z.B. die GTR-Technik oder die Osteodistraktion.

Tissue engineering von Stützgeweben

Einer der ersten Ansätze, der Anfang der 1990er Jahre den Gedanken des Tissue engineerings populär machte, befaßte sich mit dem Tissue engineering von Knorpel. Bei dem Verfahren wurden autologe Chondrozyten *in vitro* auf eine resorbierbare Matrix aufgebracht und dann implantiert, wonach sie zu reifem Knorpel ausdifferenzieren sollten. In diesem Zusammenhang sollen für den kieferchirurgischen Bereich die Untersuchungen von PUELACHER et al. (1994, 1994) Erwähnung finden, in denen zunächst im Nacktmausmodell histolo-

gisch die Reorganisation der auf Polyglycolsäure (PGA) - Poly-L-lactid (PLLA) - Copolymergerüsten transplantierten Chondrozyten zu hyalinem Knorpel gezeigt werden konnte. Die Fokussierung auf Knorpel als ein frühes Ziel für das Tissue engineering lag nahe, da an seiner geweblichen Organisation nur eine Zellart – die Knorpelzelle – beteiligt ist, das Problem der Vaskularisation nicht besteht, und es zudem ein Bedarf durch den relativen Mangel an Spenderarealen gibt. Zwar ist es bislang noch nicht gelungen, alle Probleme zu lösen, die bei der Transplantation auf immunologisch kompetente Organismen entstehen und die zur Resorption des engineerten Knorpels führen können. Jedoch gibt es inzwischen auch klinische Anwendungen im Gesichtsbereich (STARK 2000) und sogar im Gelenkbereich, wo die mechanische Belastbarkeit des hyalinen Knorpels besondere Anforderungen stellt (PERKA et al. 2000).

Eine zentrale Rolle für die rekonstruktive Kiefer-Gesichtschirurgie spielt der Knochenersatz, sowohl im Bereich kleiner Augmentationen bei der präprothetischen und präimplantologischen Chirurgie als auch beim Ersatz größerer Knochendefekte, z.B. nach Unterkieferresektion. Die Entnahmemorbidität von knöchernen Transplantaten ist eines der wesentlichen, bislang ungelösten Probleme in der rekonstruktiven Gesichtschirurgie. Ein ideales Knochenersatzmaterial, das in einem breiten Indikationsbereich einsetzbar wäre und den Verzicht auf die belastende Knochenentnahme erlaubt, gibt es bislang nicht. Die autologe Spongiosa bildet nach wie vor den „Goldstandard“, mit dem sich keines der bisherigen Knochenersatzmaterialien messen kann. Insofern hat das Tissue engineering von Knochen große Bedeutung für den Kiefer-Gesichtsbereich.

Als Quelle für osteogene Zellen können periostale Zellen oder Knochenmarkstromazellen dienen, eine ganze Reihe

von Untersuchungen beschäftigte sich mit der Kultivierung osteogener Zellen auf unterschiedlichen Gerüstsubstanzen *in vitro*. (z.B. LAURENCIN et al. 1996, SCHAEFER et al. 1998). Im Tierversuch wurden derartige Konstrukte in knöchernen Defekten mit unterschiedlichem, in den letzten Jahren wachsendem Erfolg eingebracht. (stellvertretend: PUELACHER et al. 1996, BREITBART et al. 1998). Inzwischen gelang die Besiedlung und Differenzierung komplex geformter Knochenäquivalente, z.B. in Form eines Unterkieferkondylus *in vitro* (ABUKAWA et al. 2003) und *in vivo* (CHEN et al. 2002).

Aktuell gibt es erste klinische Studien im Kiefer-Gesichtsbereich. So sind mittels Tissue engineering hergestellte Osteoblastenaggregate im Rahmen von Sinusliftoperationen eingesetzt worden, also bei präimplantologischen augmentativen Prozeduren (SCHMELZEISEN et al. 2003). Bei diesem Verfahren werden Osteoblasten aus mandibulärem Periost gewonnen, über 8 Wochen in Kultur vermehrt und auf einem resorbierbaren Trägermaterial transplantiert. In Proben, die bis 6 Monate nach der Transplantation aus dem augmentierten Bereich entnommen wurden, konnte z.T. reifer lamellärer Knochen nachgewiesen werden. Da das verwendete Transplantatmodell, der Sinusliftdefekt, eigentlich ideale Voraussetzungen als Transplantatlager bietet, sind die Ergebnisse noch nicht übertragbar auf die Situation größerer Knochendefekte und schwierigerer Lager. Somit bedarf es weiterer Entwicklungen und Erfahrungen, bevor mittels Tissue engineering hergestellter Knochen auch in ersatzschwächeren Regionen eingesetzt werden kann. Insbesondere muß das Problem der Vaskularisation und Versorgung gelöst werden, das offensichtlich die bislang bekannten Ansätze limitiert.

In Ergänzung zu den zellbasierten Ansätzen des Tissue engineering im engeren Sinne gibt es im deutschsprachigen Raum eine Reihe von Arbeitsgruppen, die seit längerem erfolgreich regenerative Ansätze mittels mediatorgesteuerter Knochenregeneration verfolgen (z.B. KÜBLER et al. 1998, 1999, TERHEYDEN et al. 2001). Insbesondere zur Sinusliftoperation gibt es vielversprechende tierexperimentelle und klinische Daten mit

Wachstumsfaktoren oder analogen induktiven Substanzen (KÜBLER et al. 1999, TERHEYDEN et al. 1999). Die Zukunft wird zeigen, welche dieser Verfahren oder Verfahrenskombinationen sich durchsetzen werden.

Tissue engineering von Weichgeweben

Am erfolgreichsten sind bislang die klinischen Umsetzungen beim Tissue engineering epithelialer Gewebe. Der Hautersatz bei Schwerverbrannten oder großflächigen Abschürfungen kann als etablierte klinische Applikation gelten. Da die Epidermis im wesentlichen aus Keratinozyten besteht und andere Zelltypen wie Melanozyten, LANGERHANSzellen und MERKELzellen zwar auch wichtige Funktionen in der Haut tragen, aber unter physiologischen Bedingungen nicht unmittelbar an der Organisation des Gewebes beteiligt sind, kann die Haut als vergleichsweise einfaches Modell für das Tissue engineering dienen. Innerhalb von 3-4 Wochen ist es möglich, in ausreichender Menge epitheliale „sheets“ zu kultivieren, um große Teile der Körperoberfläche abzudecken (CANCEDDA und DE LUCA 1993, BANNASCH et al. 2003).

Für den kieferchirurgischen Bereich ist vor allem das Tissue engineering von Mundschleimhaut von Interesse, da Mundschleimhaut für die freie Transplantation nur begrenzt zur Verfügung steht. Dies gilt insbesondere für Vestibulumplastiken nach Tumorsektion und Defektdeckung durch primären Wundverschluß, so daß auf Spalthaut ausgewichen wird. Letztere ist an die Erfordernisse in der Mundhöhle nur begrenzt angepaßt, z.B. hinsichtlich Mobilität, Keratinisierung oder der Fähigkeiten zur Abwehr periimplantärer Entzündungen. Ansätze zur *in vitro* Kultivierung von Mundschleimhautkeratinozyten gibt es bereits seit längerer Zeit (UEDA et al. 1991, LAUER et al. 1994) und inzwischen auch klinische Anwendungen. Ausgehend von einer maximal 4 mm kleinen Schleimhaut PE konnten Areale von bis zu 75 cm² angezüchtet werden und im Rahmen sekundärer Zungenlösungen bzw. Vestibulumplastiken nach intraoraler Tumorsektion transplantiert werden (LAUER et al. 2001). Besonderes Interesse verdient die Kombinati-

on von Tissue engineering und konventioneller Defektdeckung bei der Prälamination des Radialislappens durch mittels Tissue engineering hergestellter Mundschleimhaut (LAUER et al. 2001). Als zusätzlicher Vorteil ist bei dieser Methode die Reduktion des Hebedefekts zu werten, da die ortsständige Haut am Unterarm verbleibt. Bislang handelt es sich allerdings um reine Epitheltransplantate ohne Corium, so daß die Schrumpfung eines solchen Grafts nicht unerheblich ist und daher zumindest für die äußere Haut das Spalthauttransplantat nach wie vor den unerreichten Goldstandard darstellt. In der zukünftigen Entwicklung muß daher das Engineering der bindegewebigen corialen Strukturen miteinbezogen werden, um die Stabilität und Belastbarkeit derartiger Transplantate zu verbessern. Eine besondere Herausforderung stellt auch die Implementierung der lokaltypischen Hautanhangsgebilde wie Speicheldrüsen etc. dar. Ein bislang ungelöstes Problem ist die notwendige Vorkultivierungszeit von 3 bis 4 Wochen, die das Verfahren auf sekundäre Korrekturoperationen limitiert und für die primäre Defektdeckung in der Tumorchirurgie ungeeignet macht.

Das Engineering von mesenchymalen Weichgeweben hat bislang weit überwiegend experimentellen Charakter, was mit zusätzlich auftretenden Anforderungen zu tun hat. Als ein einfaches Weichgewebsmodell kann das Fettgewebe dienen. Für die Zwecke der rekonstruktiven Gesichtschirurgie (aber auch z.B. Mammarekonstruktionen) kommt dem Fettgewebe hohe Bedeutung zu, da es das Gewebivolumen vermittelt und als notwendige Zwischenschicht die äußere Formgebung beeinflusst. Fettgewebe ist aufgrund seines hohen Stoffwechselumsatzes nicht frei transplantierbar, da ihm dann eine suffiziente Gefäßversorgung fehlt (SMAHEL 1986). Auch die Injektion von Zellsuspensionen aus Aspiraten reifer Fettzellen (COLEMAN 1997) führt nur in geringem Umfang zu einer bleibenden Volumenvermehrung und schon gar nicht in den Maßstäben, in denen es im Bereich der rekonstruktiven Tumorchirurgie benötigt würde. Einzig mit dem mikrochirurgischen Gewebettransfer gelingt es heute, Fettgewebe in klinischen Größenord-

nungen zu verpflanzen. Letztere Verfahren haben die Lebensqualität von Tumorpatienten in den letzten Jahrzehnten erheblich verbessert, wesentlicher Nachteil ist bekanntermaßen die Hebermorbidität (z.B. TIMMONS et al. 1986, HOFFMANN et al. 1998, FORREST et al. 1992). Somit würde die Möglichkeit eines *in vitro* präformierten Transplantats mit den Methoden des „Tissue-engineering“ eine Reihe von Vorteilen erbringen, wie die Vermeidung oder Reduktion von Hebedefekten, eine Verkürzung der OP-Zeit und die Optimierung der räumlichen Konfiguration des Transplantats. Fetttransplantate zur Konturierung von Weichgewebsdefiziten könnten individualisiert „maßgeschneidert“ werden, was bei den jetzigen Techniken noch ein Problem darstellt, da sie sich nach der Transplantation verändern können bzw. kleinere Inkongruenzen nicht zuverlässig vorhergesagt werden können.

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich seit längerem mit der *in vitro* Herstellung von Fettgewebe als ein Modell für ein vaskularisiertes Weichgewebe. Dazu werden im Rahmen von Routineeingriffen kleine Fettgewebstücke von Patienten mit deren Einverständnis entnommen, daraus Vorläuferzellen im Labor kultiviert und vermehrt. Diese Zellen werden auf dreidimensionale Kollagengerüste aufgebracht und differenzieren sich zu Fettgewebszellen. Es lassen sich daraus dreidimensionale Fettgewebsäquivalente generieren, die aus reifen Adipozyten mit lipogener Aktivität bestehen und die das fettgewebstypische Hormon Leptin exprimieren. Eine wesentliche Hürde des *in vitro* Tissue-engineering größerer Volumina solcher komplexer Gewebe besteht (anders als z.B. als bei Knorpel oder Epidermis) in einer ausreichenden Sauerstoffversorgung und Ernährung der dreidimensionalen Gewebsformationen sowohl *in vitro* als auch später nach der Implantation *in vivo*. In Abmessungen, die klinischen Erfordernissen gerecht werden, können Oxygenierung und Ernährung nicht allein durch Diffusion vonstatten gehen, da der Diffusionsprozeß auch *in vivo* wie *in vitro* auf 100-200 µm beschränkt bleibt (was ja auch das Problem bei der freien Fetttransplantation darstellt).

Vaskularisation und Gefäße

Die Vaskularisation stellt deshalb ein aktuelles Problem im Tissue engineering dar und Fragen der Ernährung und Oxygenation größerer Gewebsäquivalente rücken in der aktuellen Literatur mehr und mehr in den Blickpunkt des Interesses (AUGER et al. 1998, FRERICH et al. 2000, GERMAIN et al. 2000, KAIHARA et al. 2000). Bisher gingen die meisten Tissue engineering Ansätze von der Entwicklung einer Vaskularisation durch sekundäre Gefäßeinsprossung aus (z.B. auch YANG et al., 1994, OKANO et al. 1998, SAXENA et al. 1999). Für viele Gewebe, wie z.B. Haut, Schleimhaut, auch einige Ansätze zum Tissue engineering von Knochen und parenchymatösen Organen, mag dies ein ausreichender Ansatz sein. Hingegen erscheint für das Tissue engineering *voluminöser*, stoffwechselaktiver Gewebsäquivalente eine ausreichende Versorgung unabhängig, die nur über ein Gefäßnetz bzw. ein entsprechendes Äquivalent möglich ist.

Eine eventuelle Lösung würde sich vom Prinzip des mikrovaskulären Gewebetransfers herleiten und bedeutet die Integration kleinlumiger Gefäße in das artifizielle Gewebe, über die der Anschluß und die Blutversorgung laufen. Es stellt sich somit die Frage, ob ein Anschlußgefäß hergestellt werden kann, daß quasi im Sinne eines „mikrovaskulären“ Tissue engineering seine Umgebung versorgen kann. Voraussetzungen für ein

solches Vorgehen würde somit 1. die Ausbildung eines kapillären oder kapillarartigen Netzwerkes in einem mittels Tissue engineering hergestellten Gewebe und 2. das zusätzliche Engineering eines versorgenden Anschlußgefäßes sein, das als besonderes Charakteristikum die Fähigkeit besitzt, Verzweigungen auszubilden. Mit beiden Themen haben wir uns in *in vitro* Untersuchungen beschäftigt. Es wurde das Modell eines vaskulären Stromas entwickelt, dessen Prinzip in der Besiedlung von Microcarrier mit den Stromazellen eines Zielgewebes besteht, in diesem Fall Fettgewebsstromazellen, die zusammen mit Endothelzellen in ein Fibringemisch mit angiogenen Wachstumsfaktoren eingebettet wurden. In dieser Matrix entstehen durch Angiogenese spontan kapillarartige Strukturen, die je nach Kultivierungsbedingungen ein verzweigtes Netzwerk von Kapillaren bilden. In einem solchen *in vitro* Modell wurde die Wirkung angiogener Wachstumsfaktoren getestet und vor allem durch Zusatz von IGF-1 eine Verbesserung der Stabilisierung kapillarartiger Strukturen erreicht. Die Stabilisierung wurde bei diesen Versuchen über die Längenmessung kapillarartiger Strukturen in einem definierten Gewebavolumen erfaßt, die kapillarartigen Strukturen mittels spezifischer Fluoreszenzmarkierung und Laser Scanning Mikroskopie dreidimensional dargestellt (Abb. 1, FRERICH et al. 2001).

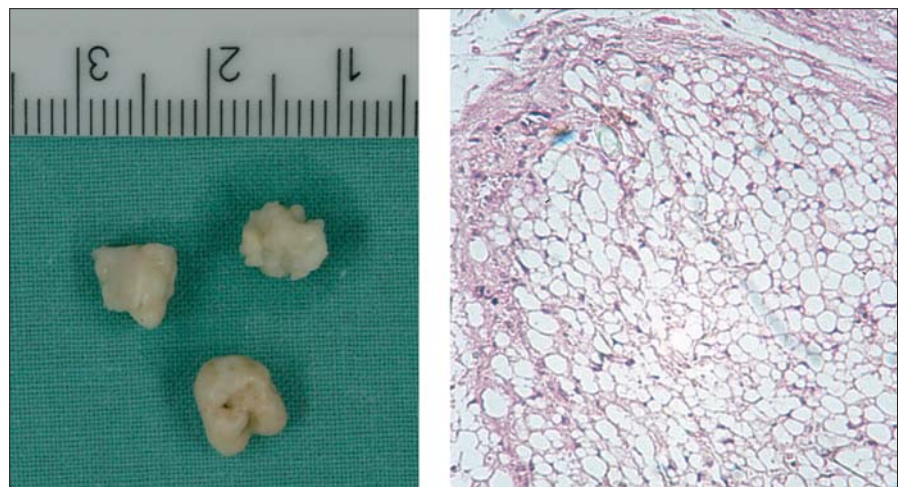


Abb. 1: Beispiel eines *in vitro* gezüchteten Fettgewebsäquivalents. Die Histologie rechts zeigt reifes Fettgewebe mit univakuolären Adipozyten.

Die zweite Aufgabe des Anschlußgefäßes berührt unmittelbar das Problem des kleinlumigen Gefäßersatzes. Für die großen Arterienstämme ist der alloplastische Gefäßersatz ein Standardverfahren. Die Gründe, warum es bislang nicht gelungen ist, diese Verfahren auch erfolgreich in den kritischen Bereich der Mikrogefäßprothesen umzusetzen, sind vielfältig. Nur in Einzelfällen (LANZETTA und OWEN 1995) gelang es, Mikrogefäßprothesen auch über einen längeren Zeitraum offenzuhalten. Im wesentlichen liegt die Ursache darin, daß keines der bislang bekannten Polymerkonstrukte in der Lage ist, die vielfältigen Aufgaben der Media und der glatten Gefäßwandmuskulatur zu erfüllen. Dies betrifft die rein mechanischen Eigenschaften im Sinne der Gefäßcompliance und der Anpassung an verschiedene Strömungs- und Druckverhältnisse genauso wie auch die Bereitstellung der Membrana elastica interna als Adhäsionsfläche für Intima und Endothelzellen. Insbesondere sind alloplastische Gefäßersatzmaterialien nicht in der Lage, die Anforderungen hinsichtlich der Ausbildung von Abzweigungen und Versorgung der Umgebung zu erfüllen. Unter Berücksichtigung der bislang ungelösten Probleme beim Einsatz alloplastischer Materialien für den kleinlumigen Gefäßersatz scheint es sinnvoll, ein versorgendes Gefäß im Sinne der o.g. Fragestellung mit den Methoden des Tissue engineering herzustellen. Es gibt inzwischen eine Reihe von Ansätzen, die sich mit dem Tissue engineering des kleinlumigen Gefäßersatzes beschäftigen und die grundsätzliche Machbarkeit aufzeigen (L'HEUREUX et al. 1998, NICLASON et al. 1999).

In unseren Untersuchungen haben wir kleinlumige Gefäßäquivalente mittels Tissue engineering hergestellt, in dem röhrenförmige poröse Kollagengerüste zunächst mit Fettgewebsstromazellen besiedelt und kultiviert wurden. Abschließend erfolgte ein inneres Lining mit Endothelzellen (HUVEC, humane umbilikale Endothelzellen). Diese Gefäßäquivalente wurden dann geteilt, ein Teil in eine modifizierte doppelte Perfusionskammer eingespannt und perfundiert, der andere als Kontrolle weiter in Rotationskultur gehalten und *in vitro* einem pulsatorischen Flow unterworfen,

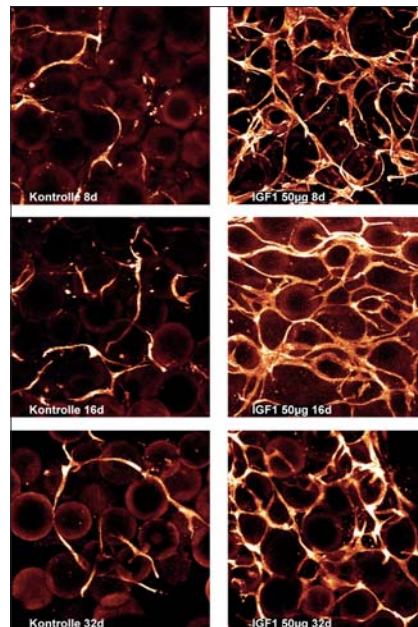


Abb. 2: Kapillarartige Strukturen in einem simplifizierten Gewebemodell, in dem in einer Fibrinmatrix humane umbilikale venöse Endothelzellen zusammen mit humanen Fettgewebsstromazellen eingebettet und serumfrei kultiviert wurden. Die räumliche Darstellung der Strukturen erfolgte nach spezifischer Fluoreszenzmarkierung mit dem Lektin UEA-1 im Laser Scanning Mikroskop über den zeitlichen Verlauf der Kulturen von 6 bis 32 Tagen. Links eine Kontrolle ohne Wachstumsfaktorzusatz, rechts deutlich bessere angio-gene Antwort und Stabilisierung bei Zusatz von IGF-1 zum Medium.

somit die Fließverhältnisse im natürlichen Organismus imitierend. Dabei zeigt die Applikation hydrodynamischer Belastung in diesem Modell charakteristische Veränderungen im Sinne der Gefäßreifung. Es läßt sich eine Differenzierung, Vermehrung und verstärkte Rekrutierung α -Actin positiver Gefäßwandzellen (Perizyten und glatte Muskelzellen) beobachten, die mit einer mechanischen Verfestigung der Wand der kleinkalibrigen Gefäßkonstrukte einhergeht. Auch kann ein höherer Grad an lumenbildenden Strukturen in der „Gefäß“wand beobachtet werden, und die dreidimensionale Architektur des kapillarartigen Netzwerks in der Gefäßwand wirkt deutlich „physiologischer“ als die plumpen Verzweigungen, die sich in der

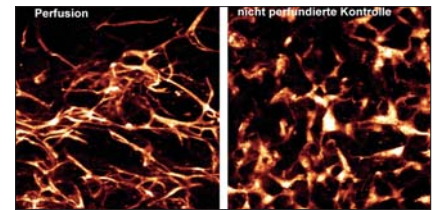


Abb. 3: Diese Laser Scanning mikroskopischen Bilder eines perfundierten Gefäßäquivalents zeigen die Bildung eines quasi-physiologischen Netzwerks, das sich konzentrisch um das Gefäßlumen orientiert. In der nicht-perfundierten Kontrolle sind die kapillarartigen Strukturen in der Rotationskultur hingegen wenig verzweigt und plump.

nicht-perfundierten Kontrolle ausgebildet haben (Abb. 3) (FRERICH et al. 2003).

Obwohl in diesem *in vitro* Versuchsaufbau eine echte Versorgungsqualität durch das künstliche kapilläre Netzwerk noch nicht nachweisbar war, kann doch davon ausgegangen werden, daß eine pulsatorische Perfusion als gewebetypische Belastung der Gefäße, die offensichtlich die Ausbildung physiologischer Gefäßstrukturen wie die Lumenformation und Ausbildung eines Netzwerks fördert, somit möglicherweise Voraussetzung für eine funktionelle Kapazität kapillarartiger Strukturen ist. Es ergibt sich somit das Potential für Wechsel von einem Diffusions- zu einem Perfusionstyp von Ernährung und Oxygenierung.

Mesenchymale Stammzellen

Als Ausgangsmaterial für zellbasierte Tissue engineering Strategien werden in aktuellen klinischen oder präklinischen Ansätzen meist differenzierte Zellen verwendet, die den Zellen des Zielgewebes hinsichtlich ihrer Differenzierungsrichtung bereits möglichst weit entsprechen, wie z.B. Zellen aus Unterkieferperioost für das knöcherne Tissue engineering, oder wie weiter oben geschildert, Mundschleimhautkeratinozyten für das Engineering oraler Mukosa. Hingegen verspricht die Verwendung von Stammzellen Vorteile, da sich derartige Zellen zunächst vermehren lassen, um sie dann in unterschiedliche Richtungen zu differenzieren – um beispielsweise aus einer kleinen Gewebe-

probe die unterschiedlichen Zellen eines zusammengesetzten Transplantats zu generieren.

Die Verwendung adulter humaner mesenchymaler Stammzellen (HMSC) umgeht dabei die ethischen Probleme, die mit der Gewinnung embryonaler Stammzellen (ES) verbunden sind. Ein weiteres Argument für die Verwendung mesenchymaler Stammzellen ergibt sich dadurch, daß bei autologer Applikation keine Immunkompatibilitätsprobleme auftreten. Allerdings sind die Probleme ausreichender Verfügbarkeit und der Charakterisierung bislang nicht gelöst. Eine bekannte, allerdings nicht unbegrenzte Quelle für mesenchymale Stammzellen stellt das Knochenmarkstroma dar (CAPLAN 1991) und es kann

man bereits nach wenigen Tagen eine beginnende Lipideinlagerung, die über einen plurivakuolären Zelltyp zu reifen Adipozyten führt (Abb. 4). Werden dieselben Stammzellen mit einem knocheninduzierenden Medium (mit Dexamethason und β -Glycerophosphat) kultiviert, so lassen sich nach einigen Wochen typische Marker einer knöchernen Differenzierung nachweisen, wie Alkalische Phosphatase, Osteocalcin und die Bildung von Mineralisationen, die sich mit der v. Kossa-Färbung nachweisen lassen (Abb. 4). So ergibt sich die Option, mit dem leicht erreichbaren und in großer Menge zur Verfügung stehenden Fettgewebe eine Grundlage für das Engineering anderer mesenchymaler Gewebe zu haben.

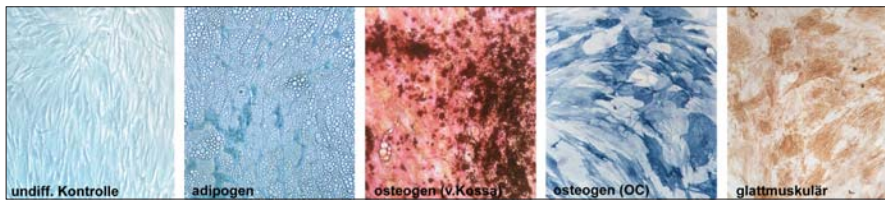


Abb. 4: Unterschiedliche Differenzierung von Fettgewebstromazellen in zweidimensionaler Kultur. Links die undifferenzierte Stromazellpopulation (Phasenkontrastaufnahme). Nach adipogener Differenzierung zeigt sich ein plurivakuolärer Zelltyp mit multiplen lipidhaltigen Vakuolen auf, die im weiteren Verlauf unter Bildung typischer univakuolärer Adipozyten konfluieren. Nach Differenzierung mit Dexamethason und β -Glycerophosphat zeigt sich eine Mineralisationsbildung, die mit der v. Kossa-Färbung nachweisbar ist, als typischer Marker wird Osteocalcin (OC) exprimiert, hier blau gefärbt. Nach glattmuskulärer Differenzierung zeigen sich typische glatte Muskelzellen, die Actin-Fasern enthalten (α -Actin, DAB, braun, rechtes Bild).

gezeigt werden, daß sich daraus gewonnene Zellen in Adipozyten, Chondrozyten, Osteoblasten (PITTENGER et al. 1999, YOO et al. 1998) Myoblasten (WAKITANI et al. 1995, FERRARRI et al. 1998) und neurale Zellen differenzieren lassen. Inzwischen hat sich gezeigt, daß sich auch Fettgewebe als Quelle für mesenchymale Stammzellen eignet (ZUK et al. 2001). Es hat den Vorteil, daß es in großer Menge zur Verfügung steht und eine Entnahme für den Patienten vergleichsweise komfortabel, minimal invasiv und in örtlicher Betäubung erfolgen kann.

So läßt sich zeigen, daß sich Fettgewebstromazellen nicht nur zu Adipozyten differenzieren lassen. Nach Induktion der Fettgewebisdifferenzierung in der konventionellen Plattenkultur findet

Literatur

- (1) AUGER, F.A., ROUABHIA, M., GOULET, F., BERTHOD, F., MOULIN, V., GERMAIN, L.: Tissue-engineered human skin substitutes developed from collagen-populated hydrated gels: clinical and fundamental applications. *Med. Biol. Eng. Comput.* 36, 801-812 (1998)
- (2) BANNASCH, H., FOHN, M., UNTERBERG, T., BACH, A.D., WEYAND, B., STARK, G.B.: Skin tissue engineering. *Clin. Plast. Surg.* 30, 573-579 (2003)
- (3) BREITBART, A.S., GRANDE, D.A., KESSLER, R., RYABY, J.T., FITZSIMMONS, R.J., GRANT, R.T.: Tissue engineered bone repair of calvarial defects using cultured periosteal cells. *Plast. Reconstr. Surg.* 101, 567-574 (1998)
- (4) CANCEDDA, R., DE LUCA, M.: Tissue engineering for clinical application. *Year Immunol.* 7, 193-198 (1993)
- (5) CAPLAN, A.I.: Mesenchymal stem cells. *J. Orthop. Res.* 9, 641-650 (1991)
- (6) CIMA, L.G., VACANTI, J.P., VACANTI, C.,

- INGBER, D., MOONEY, D., LANGER, R.: Tissue engineering by cell transplantation using degradable polymer substrates. *J. Biomech. Eng.* 113, 143-151 (1991)
- (7) COLEMAN, S.R.: Facial recontouring with lipostucture. *Clin. Plast. Surg.* 24, 347-367 (1997)
- (8) FRERICH, B., KURTZ-HOFFMANN, J., LINDEMANN, N., MÜLLER, S.: Untersuchungen zum Tissue engineering vaskularisierter knöcherner und weichgewebiger Transplantate. *Mund-Kiefer-Gesichtschir. Suppl.* 2, S490-S495 (1999)
- (9) FRERICH, B., LINDEMANN, N., KURTZ-HOFFMANN, J., OERTEL, K.: In vitro vascular stroma model for the engineering of vascularized tissues. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 30, 414-420 (2001)
- (10) FRERICH, B., ZÜCKMANTEL, K., HEMPRICH, A.: Intramural capillary-like network formation in artificial vessel equivalents in vitro. Zur Publikation eingereicht 2003
- (11) GERMAIN, L., REMY, Z.M., AUGER, F.: Tissue engineering of the vascular system: from capillaries to larger blood vessels. *Med. Biol. Eng. Comput.* 38, 232-240 (2000)
- (12) KAIHARA, S., BORENSTEIN, J., KOKA, R., LALAN, S., OCHOA, E.R., RAVENS, M., PIEN, H., CUNNINGHAM, B., VACANTI, J.P.: Silicon micromachining to tissue engineer branched vascular channels for liver fabrication. *Tissue Eng.* 6, 105-117 (2000)
- (13) KÜBLER, N.R., REUTHER, J.F., FALLER, G., KIRCHNER, T., RUPPERT, R., SEBALD, W.: Inductive properties of recombinant human BMP-2 produced in a bacterial expression system. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 27, 305-309 (1998)
- (14) KÜBLER, N.R., MOSER, M., BERR, K., FALLER, G., KIRCHNER, T., SEBALD, W., REUTHER, J.F.: Biologische Aktivität von E.-coli-exprimiertem BMP-4. *Mund-Kiefer-Gesichtschir.* 149-152 (1998)
- (15) KÜBLER, N.R., WILL, C., DEPRICH, R., BETZ, T., REINHART, E., BILL, J.S., REUTHER, J.F.: Vergleichende Untersuchungen zur Sinusbodenelevation mit autogenem oder allogenen Knochengewebe. *Mund-Kiefer-Gesichtschir.* 3, Suppl. 1, 53-60 (1999)
- (16) LANGER, R., CIMA, L. G., TAMADA, J. A., WINTERMANTEL, E.: Future directions in biomaterials. *Biomaterials* 11, 738-745 (1990)
- (17) LANGER, R., VACANTI, J.P.: Artificial organs. *Sci. Am.* 273, 130-133 (1995)
- (18) LANZETTA, M., OWEN, E.R.: Neo-endothelialisation of PTFE microvascular grafts: a five-year experience. *Microsurgery* 16, 404-411 (1995)
- (19) LAUER, G.: Autografting of feeder-cell free cultured gingival epithelium. Method and clinical application. *J. Cranio-maxillofac. Surg.* 22, 18-22 (1994)
- (20) LAUER, G., SCHIMMING, R.: Tissue-engineered mucosa graft for reconstruction of the intraoral lining after freeing of the tongue: A clinical and immunohistochemical study.

- (21) LAUER, G., SCHIMMING, R., GELLRICH, N.C., SCHMELZEISEN, R.: Prelaminating the fascial radial forearm flap by using tissue-engineered mucosa: improvement of donor and recipient sites. *Plast. Reconstr. Surg.* 108, 1564-1572 (2001)
- (22) LAURENCIN, C.T., ATTAWIA, M.A., ELGENDY, H.E., HERBERT, K.M.: Tissue engineered bone-regeneration using degradable polymers: the formation of mineralized matrices. *Bone*, 93S-99S (1996)
- (23) L'HEUREUX, N., PAQUET, S., LABBE, R., GERMAIN, L., AUGER, F.A.: A completely biological tissue-engineered human blood vessel. *Faseb. J.* 12, 47-56 (1998)
- (24) MINUTH, W., SITTINGER, M., KLOTH, S.: Tissue engineering: generation of differentiated artificial tissues for biomedical applications. *Cell Tissue Res.* 291, 1-11 (1998)
- (25) NICLASON, L.E., GAO, J., ABBOTT, W.M., HIRSCHI, K.K., HOUSER, S., MARINI, R., LANGER, R.: Functional arteries grown in vitro. *Science* 284, 489-493 (1999)
- (26) OKANO, T., MATSUDA, T.: Muscular tissue engineering: capillary-incorporated hybrid muscular tissues in vivo tissue culture. *Cell Transplant* 7, 435-42 (1998)
- (27) PERKA, C., SCHULTZ, O., SITTINGER, M., ZIPPEL, H.: Chondrozytentransplantation in PGLA/Polydioxanon-Vliesen. *Orthopädie* 29, 112-119 (2000)
- (28) PITTENGER, M.F., MACKAY, A.M., BECK, S.C., JAISWAL, R.K., DOUGLAS, R., MOSCA, J.D., MOORMAN, M.A., SIMONETTI, D.W., CRAIG, S., MARSHAK, D.R.: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284, 143-147 (1999)
- (29) PUELACHER, W.C., KIM, S.W., VACANTI, J. P., SCHLOO, B., MOONEY, D., VACANTI, C.A.: Tissue-engineered growth of cartilage: the effect of varying the concentration of chondrocytes seeded onto synthetic polymer matrices. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 23, 49-53 (1994)
- (30) PUELACHER, W.C., MOONEY, D., LANGER, R., UPTON, J., VACANTI, J.P., VACANTI, C.A.: Design of nasoseptal cartilage replacements synthesized from biodegradable polymers and chondrocytes. *Biomaterials* 15, 774-778 (1994)
- (31) PUELACHER, W.C., VACANTI, J.P., FERRARA, N.F., SCHLOO, B., VACANTI, C.A.: Femoral shaft reconstruction using tissue-engineered growth of bone. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 25, 223-228 (1996)
- (32) SAXENA, A.K., MARLER, J., BENVENUTO, M., WILLITAL, G.H., VACANTI, J.P.: Skeletal muscle tissue engineering using isolated myoblasts on synthetic biodegradable polymers: preliminary studies. *Tissue Eng.* 5, 525-532 (1999)
- (33) SCHAEFER, D.J., MUNDER, B., STARK, G.B.: Primary human osteoblast cultures on different biomaterials - Tissue-Engineering for bone reconstruction. In: Stark, G.B., Horch, R., Tanczos, E. (Hrsg.): *Biological matrices and tissue reconstruction*. Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1998)
- (34) SCHMELZEISEN, R., SCHIMMING, R., SITTINGER, M.: Related Articles, Links Abstract Making bone: implant insertion into tissue-engineered bone for maxillary sinus floor augmentation - a preliminary report. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 31, 34-39 (2003)
- (35) SMAHEL, J.: Adipose tissue engineering in plastic surgery. *Ann. Plast. Surg.* 16, 444-452 (1986)
- (36) STARK, G.B.: Transplantation of autologous cartilage cells. Replacement ear from a mold. Interview by Petra Eiden. *MMW Fortschr. Med.* 142, 20 (2000)
- (37) TERHEYDEN, H., JEPSEN, S., MOLLER, B., TUCKER, M.M., RUEGER, D.C.: Sinus floor augmentation with simultaneous placement of dental implants using a combination of deproteinized bone xenografts and recombinant human osteogenic protein-1. A histometric study in miniature pigs. *Clin. Oral Implants. Res.* 10, 510-521 (1999)
- (38) TERHEYDEN, H., WARNKE, P., DUNSCHKE, A., JEPSEN, S., BRENNER, W., PALMIE, S., TOTH, C., RUEGER, D.R.: Mandibular reconstruction with prefabricated vascularized bone grafts using recombinant human osteogenic protein-1: an experimental study in miniature pigs. Part II: transplantation. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 30, 469-478 (2001)
- (39) TERHEYDEN, H., KNAK, C., JEPSEN, S., PALMIE, S., RUEGER, D.R.: Mandibular reconstruction with a prefabricated vascularized bone graft using recombinant human osteogenic protein-1: an experimental study in miniature pigs. Part I: Prefabrication. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 30, 73-79 (2001)
- (40) UEDA, M., EBATA, K., KANEDA, T.: In vitro fabrication of bioartificial mucosa for reconstruction of oral mucosa: basic research and clinical application. *Ann. Plast. Surg.* 27, 540-549 (1991)
- (41) WAKITANI, S., SAITO, T., CAPLAN, A.I.: Myogenic cells derived from rat bone marrow mesenchymal stem cells exposed to 5-azacytidine. *Muscle Nerve* 18, 1417-1426 (1995)
- (42) YANG, M.B., VACANTI, J.P., INGBER, D.E.: Hollow fibers for hepatocyte encapsulation and transplantation: studies of survival and function in rats. *Cell Transplant* 3, 373-385 (1994)
- (43) YOO, J.U., BARTHEL, T.S., NISHIMURA, K., SOLCHAGA, L., CAPLAN, A.I., GOLDBERG, V.M., JOHNSTONE, B.: The chondrogenic potential of human bone-marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *J. Bone Joint Surg. Am.* 80, 1745-1757 (1998)
- (44) ZUK, P.A., ZHU, M., MIZUNO, H., HUANG, J., FUTRELL, J.W., KATZ, A.J., BENHAIM, P., LORENZ, H.P., HEDRICK, M.H.: Multilineage Cells from Human Adipose Tissue: Implications for Cell-Based Therapies. *Tissue Eng.* 7, 211-228 (2001)

Korrespondenzanschrift:

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Bernhard Frerich
Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Leipzig
Nürberger Straße 57, 04103 Leipzig

Derzeitiger Stand des Einsatzes von Tissue Engineering in der Kinderchirurgie

K. GROßER • A. SERRA • D. ROESNER

Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

Zusammenfassung

In der Kinderchirurgie kann das Tissue Engineering vor allem die bestehenden Möglichkeiten zur Korrektur von angeborenen Fehlbildungen ergänzen. Dabei

sind solche biologischen Ersatzstoffe und -gewebe interessant, welche die nicht oder fehl angelegten komplexen Strukturen ersetzen können. Der wachsende und reifende kindliche Organis-

mus stellt nicht nur besondere Ansprüche an diese Gewebe, sondern er gibt auch neue Chancen zur bewußten Ausnutzung von körpereigener Restitutionspotenz. Perspektiven sind in der Be-

handlung von Hautdefekten, Knochendefekten, angeborenen Herzfehlern und weiterer thorakaler Fehlbildungen, in der Kinderurologie, beim Kurzdarm-Syndrom und beim Hydrocephalus internus bereits erkennbar.

Einleitung

Im kinderchirurgischen Fachgebiet haben wir die Schwierigkeit und den Vorzug zugleich, ein sehr großes anatomisches und funktionelles Spektrum von Problemen zu überblicken. Dies trifft sowohl für das Alter mit Operationen im Früh- und Neugeborenenalter bis zum jungen Erwachsenen als auch auf die topographische Vielfalt der Operationen vom „Scheitel bis zur Sohle“ zu. Empirisch kann deshalb für die Bedeutung des Tissue Engineering (T.E.) bei der Behandlung von Kindern ein anderer Akzent gesetzt werden. Dabei könnte die Anwendung des T.E. vor allem in der Versorgung von angeborenen Organdefekten eine Alternative zu den bestehenden Korrekturmöglichkeiten ergeben. Daneben sind, wie auch im Erwachsenenalter, plastisch-rekonstruktive Fortschritte beim Ersatz von durch Traumata oder durch Resektion verlorengangenen Gewebe angestrebt.

Kindliche Besonderheiten (Tab. 1)

Ein großer Teil der Probleme in der Entwicklung von T.E. im Laborversuch imponieren in der Tat wie Defektsituationen bei der Entstehung angeborener Anomalien im Feten. Dies weist auf die

Tab. 1: Spezielle Anwendungsgebiete des Tissue Engineering bei Kindern

- Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten
- Mitwachsende Liquor-Shunts
- Omphalozele, Laparoschisis
- Hautdefekte : Naevi, Hämangiome, av-Malformation, Verbrennungen
- Herzfehler: Klappen, Ventrikelwand und Gefäße
- Ösophagusatresie, Trachealdefekte, Zwerchfelllücke
- Kurzdarm-Syndrom
- Blasenektrophie, Ureterozele, Hypospadias penis
- Knochenzysten, Knochentumoren

Möglichkeit ähnlicher Regulationsmechanismen und deren Beeinflussung hin. Außerdem haben viele Körperzellen im frühen Kindesalter offenbar die Pluripotenz aus der Embryonal-/Fetalzeit noch nicht vollständig verloren. So können wir nicht selten Reparationsvorgänge bis hin zur Restitutio ad integrum auch bei plastischen Verlusten beobachten. Bekannte Beispiele für die Wirkung der dem Kinde eigenen Restitution sind die vollständige Knochenbruchheilung und Knorpelregeneration, das Verheilen von Läsionen von kindlichen Fingerkuppen ohne Substanzverlust oder die Organentwicklung bei der kindlichen Leber- und Milzteilresektion.

Das Ziel des T.E. in der Kinderchirurgie stellt zuerst auf die Entwicklung von biologischen Ersatzstoffen ab, die Gewebe- und Organteile a priori zu plazieren (z.B. bei Atresien und Aplasien), des weiteren verlorengangenes Gewebe zu ersetzen (Verbrennungen). Dabei ist insbesondere dem wachsenden Organismus Rechnung zu tragen. Die reine Größenzunahme, aber vor allem Reifungsprozesse der Funktionen des Gewebes sowie eine möglichst lebenslange Implantationszeit (Herzklappenersatz) erscheinen als besondere Herausforderung!

Anwendungsbeispiele

Spezielle Anwendungen in der Kinderchirurgie sind in der Tabelle 1 aus der Literatur zusammengestellt. Über Erfah-

Tab. 2: Hautersatz für Epidermis und für Epidermis / Dermis

- Epidermis-Ersatz:**
- Autologe Keratinozyten (Epicel®)
 - Epithel-Sheets: 2-8 Zellagen dick
- Epidermis-/Dermis-Ersatz:**
- Kultivierte allogene Keratinozyten auf einer dermalen Schicht aus allogenen Fibroblasten in einem Kollagen-Gel (Apligraf®)
 - Isolierte Zellen aus Neugeborenenpräputium
 - Transplantate aus autologen Zellen brauchen 2-3 Wochen

rungen mit dem Einsatz des T.E. im Bereich der HNO- und MKG-Chirurgie wird hier nicht explizit ausgeführt. Nachfolgend sollen einige andere für die Kinderchirurgie typische Beispiele genannt werden:

1. Hautersatz

Hautdefekte sind sowohl angeboren als auch erworben häufig. Vor allem großflächige Naevi, Hämangiome, av-Malformationen und die Aplasia cutanea congenita könnten mit Hilfe von durch T.E. gewonnenen Hautersatz leichter versorgt werden. Für die Hautverluste bei thermischen Verletzungen sind schon jetzt einige Verfahren des T.E. in aktueller Anwendung, aber teilweise noch sehr aufwendig und oft zu teuer für die klinische Praxis (1, 2, 3). Trotzdem ist der Hautersatz durch verschiedene Techniken die zurzeit wichtigste und häufigste Anwendung des T.E. in der Kinderchirurgie.

Es werden prinzipiell drei Formen des Hautersatzes angewendet: Ersatz von Epidermis, Ersatz von Epidermis/Dermis und Ersatz von Dermis allein. Autologe Keratinozyten (Epicel®) werden am häufigsten zum epidermalen Ersatz benützt (Tab. 2). Diese werden auch zum kombinierten Ersatz bevorzugt und mit einer Schicht Fibroblasten in einem Kollagen-Gel in Verbindung gebracht. Dabei werden Zellen aus dem Präputium von Neugeborenen isoliert und in 2-3 Wochen gezüchtet. Es entstehen aus 1 qcm Vorhaut in vitro ca. 1600 qcm Transplantat (Apligraf®) (4). In den USA besteht bereits für die therapeutische Anwendung bei diabetischen Ulzera eine FDA-Zulassung (Tab.2). Für den Dermis-Ersatz haben sich in der klinischen Praxis 5 Präparate etabliert, welche auch in Deutschland verbreitet sind (Tab. 3): Integra® als Kollagen-GAG-Polymer; Epiflex® und Alloderm® als azelluläre allogene Dermis; Transcyte® und Dermagraft® als allogene Fibroblasten-Kulturen.

Eine typisch kinderchirurgische Anwendung stellt der Bauchdecken- und Hautersatz bei Neugeborenen mit einer Omphalozele oder Laparoschisis dar. Die Arbeitsgruppe BETTERMANN et al. befaßt sich mit der Defektdeckung mittels Keratinozyten-Sheets (5, 6). Unsere Arbeitsgruppe sucht einen anderen metho-

Tab. 3: Hautersatz für Dermis

Integra®	obere Silikon-Schicht als Epidermis-Äquivalent und Kollagen-GAG-Schicht als Dermis-Ersatz
Epiflex®	azelluläre allogene Dermis
Alloderm®	azelluläre allogene Dermis
Transcyte®	extrazellulär abgelagerte Matrixproteine aus allogenen Fibroblasten auf einer abbaubaren Matrix; alle Zellen sind abgetötet, obere Schicht aus Silikon
Dermagraft®	lebende kultivierte allogene Fibroblasten auf einer biodegradablen Matrix

dischen Lösungsansatz, indem die plastische Korrektur mit noch ausreichenden ortständigem Gewebe infolge einer terminierten Geburt in der 35.-36. Schwangerschaftswoche erreicht wird.

2. Angeborene Herzfehler

In vitro ist es bereits gelungen, Gefäßendothelien und Herzklappen zu entwickeln. Die Problematik des kontraktiven Herzmuskelgewebes ist angegangen, und es wird derzeit der Schritt von der zweidimensionalen Gewebefläche zur Dreidimensionalität erforscht, insbesondere mit Beachtung des gezielten Einsprossens der Gefäße (Angiogenese). Das Mitwachsen des potentiellen Implantats ist angesichts der akuten Korrekturnotwendigkeit von angeborenen zyanotischen Herzfehlern in der Neonatalperiode besonders wichtig (7, 8, 9, 10, 11, 12).

3. Korrektur von weiteren Fehlanlagen im Thorax

Der Ersatz von Defekten der Trachea, des Ösophagus und des Zwerchfelles sind primäre kinderchirurgische Arbeitsfelder. Die Trachea wird mittels T.E. wohl am schnellsten ersetzt werden können, da sie eine eher statische Funktion hat, wohingegen der Ösophagus und das Zwerchfell mit der Peristaltik und der kontrahierenden Muskulatur deutlich höhere Ansprüche an das biologische Ersatzgewebe stellen. Dennoch muß auch für den Ersatz der Trachea erst eine ausreichende Adhäsion von Knorpelschichten und dem Bronchialepithel erzielt werden (13, 14, 15, 16).

4. Hydrocephalus

Die Therapie des Hydrocephalus internus ist zwar rein symptomatisch, hat

aber durch den Einsatz von neuro-endochirurgischen Techniken faszinierende Möglichkeiten erhalten. Dennoch sind Shunt-Revisionen der Kunststoff-Ableitungen viel zu häufig notwendig. Die Idee von mitwachsenden Shuntsystemen zur Liquorableitung nach intrazerebral, ins Gefäßsystem oder in den Peritonealraum kann hier wesentliche Erleichterungen für die Kinder schaffen (17).

5. Urologie

Kinderurologisch orientierte Arbeiten befassen sich mit dem Ersatz von Urothel in vielfältiger Anwendung zur Korrektur einer Blasenektrophie, Hypospadie und Epispadie sowie von Ureterdysplasien. Dabei sind bereits Fortschritte in der Applikation von Urothelien in der klinischen Anwendung zu verzeichnen. Besonders die posttraumatische Urethra-Rekonstruktion nach Lasertherapie des Narbengewebes mit Implantation von Urothelzellen wird erfolgreich angewendet. Eine aktuelle Lösung zur Schaffung einer Neoblase wird derzeit ähnlich dem Conduit mit durch T.E. gewonnenen Urothel auf Dünndarmwand als Trägersystem aufgebrachtes Gewebetransplantat untersucht (18, 18, 19, 20, 21).

6. Kurzdarmsyndrom

Der Ersatz von Jejunum, Ileum oder Kolon ist bei angeborenen multiplen oder langstreckigen Atresien und auch bei erworbenen Defekten nach Resektion (NEC, Volvulus) ein großes kinderchirurgisches Problem. Besonders für einen Totalverlust des Kolon bei Aganglionose oder des Dünndarmes bei einem kompletten Volvulus wären durch T.E. gewonnene Ersatzplastiken ein Lö-

sungsansatz zum Überleben dieser Kinder. Jedoch stellt gerade der Enterozyt mit seiner Multifunktionalität sehr hohe Ansprüche an das T.E. (22, 23).

7. Knochenzysten und Knochentumoren

Defekte nach Resektionen oder durch juvenile oder aneurysmatische Knochenzysten können mit osteogenen Zellen aus dem Knochenmark oder aus der Spongiosa zur Ausheilung gebracht werden. Die osteoinduktiven Eigenschaften verbessern sich noch bei Herstellung einer Zell-Suspension in Kombination mit demineralisiertem Knochen. Oft kommen auch Keramikwerkstoffe zur Anwendung, die aus Korallen gewonnen werden (Hydroxyapatite). Histologische Untersuchungen haben gezeigt, daß fibrovaskuläre und osteogene Zellen ihre Matrix an dieses Apatit-Gerüst anlagern. Außerdem wird Typ-I-Kollagen im Knochenersatz verwendet. Angeboten wird es mit Hydroxyapatit gemischt als Collagraft® (4).

Die Verwendung von Knorpelzellen in der Therapie von Gelenkdefekten ist in der Kinderchirurgie aufgrund der genannten hohen, eigenen kindbedingten Regenerationskraft des Knorpels nicht verbreitet.

8. Human Umbilical Cord Cells (UCC)

Nicht unerwähnt sollen die Möglichkeiten durch Nabelschnurzellen sein, obwohl sie keine primär kinderchirurgische Problematik angehen. Diese Zellen sind als großes autologes Zellreservoir anzusehen und besonders für die Züchtung von vaskulären Myofibroblasten und kutanen Fibroblasten geeignet. Die kontroverse Diskussion über das Anlegen von Zell-Banken von personengebundenen Nabelschnurzellen von primär gesunden Kindern zeigt eine der Reibeflächen des T.E. mit ethischen Vorstellungen unserer Gesellschaft (24).

Perspektive

Die aktuelle Entwicklung des T.E. muß allerdings noch 2 grundsätzliche Probleme lösen. Notwendig ist die Gewinnung und Züchtung von möglichst allen Zelltypen und die Entwicklung von biologischen Gerüsten für die Trägermodule und Implantations-Sheets. In der Perspektive sind aus der genetischen Modifikation von Zellen die Beeinflussung

von Wachstumsfaktoren und damit auch der Wundheilung zu erwarten. Erkenntnisse aus der Stammzell-Forschung müssen für die Proliferation von möglichst allen Zelltypen herangezogen werden, um Kombinationen von Geweben im partiellen oder totalen Organersatz herstellen zu können (Knochen, Knorpel, Bindegewebe, glatte und querstreifte Muskelzellen, Fett, Hepatozyten, verschiedene Endothelien). Die Matrixforschung wird neue Gerüstmaterialien hervorbringen müssen, um eine adäquate Zell-Adhäsion von Geweben in sich und untereinander zu ermöglichen (4).

Die Transplantation von Organen und Geweben ist dabei punktuell schon fortgeschritten (Leberteiltransplantation bei Kindern, Urethraersatz). Aber schon allein der Ersatz einer längerstreckigen Ösophagusatresie verlangt eine Modellage aus Mukosazellen, Muskelzellen und einem Nervengeflecht in funktioneller Ankoppelung und belastbarer Zelladhäsion zwischen den Gewebeschichten trotz Peristaltik und damit verbundener Scherkräfte:

Tissue Engineering bleibt eine echte Herausforderung!

Literatur

- (1) DVORANKOVA, B., HOLIKOVA, Z., VACIK, J., KONIGOVA, R., KAPOUNKOVA, Z., MICHALEK, J., PRADN, M., SMETANA, K. JR.: Reconstruction of epidermis by grafting of keratinocytes cultured on poly-support-clinical study. *Int. J. Dermatol.* 42 (3), 219-223 (2003)
- (2) ZHANG, L., MA, D., WANG, F., ZHANG, Q.: The modification of scaffold material in building artificial dermis. *Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol.* 30 (4), 319-332 (2002)
- (3) DUNNWARD, M., TOMANEK-CHALKLEY, A., ALEXANDRUNAS, D., FISHBAUGH, J., BICKENBACH, J.R.: Isolating a pure population of epidermal stem cells for use in tissue engineering. *Exp. Dermatol.* 10 (1), 45-54 (2001)
- (4) RAKHORST, H.A., MORGAN, J.R.: Tissue Engineering. In: A. Berger unter Mitarbeit von C. Andree (Hrsg.): *Plastische Chirurgie, Band 1: Grundlagen, Prinzipien, Techniken.* Springer Verlag, Berlin, 123-139 (2003)
- (5) BETTERMANN, A., WIT, J., HÜBNER, B., KAGE, A.: Innovativer Einsatz von Goretex und autologer Keratinocyten transplantation zur Behandlung von Bauchwanddefekten im Säuglingsalter. In: Weitzel, H. (Hrsg.): *Plastische und Wiederherstellungschirurgie.* Einhorn-Verlag, Reinbek, 207-209 (1999)
- (6) BETTERMANN, A., KAGE, A., WIT, J., SALOMON, A., DEGENHARDT, P.: Innovativer Einsatz von Goretex und autologer Keratinocyten – Transplantation bei Komplikationen nach Gastroschisis und Omphalozele. In: Rühland, D., Hartel, W. (Hrsg.): *Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Kongressband 1999.* Springer Verlag, 95-96 (1999)
- (7) HIBINO, N., IMAI, Y., SHIN-OKA, T., AOKI, M., WATANABE, M., KOSAKA, Y., MATSUMURA, G., KONUMA, T., TOYAMA, S., MURATA, A., NAITO, Y., MIYAKE, T.: First successful clinical application of tissue engineered blood vessel. *Kyobu Geka.* 55 (5), 368-373 Japanese (2002)
- (8) VAN LUYN, M.J., TIO, R.A., GALLEGU, Y., VAN SEIJEN, X.J., PLANTINGA, J.A., DE LEIJ, L.F., DEJONGSTE, M.J., VAN WACHEM, P.B.: Cardiac tissue engineering: characteristics of in unison contracting two-three dimensional neonatal rat ventricle cell (co)-cultures. *Biomaterials* 23 (24), 4793-4801 (2002)
- (9) KOFIDIS, T., AKHYARI, P., WACHSMANN, B., BOUBLIK, J., MUELLER-STAHL, K., LEYH, R., FISCHER, S., HAVERICH, A.: A novel bioartificial myocardial tissue and its prospective use in cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 22 (2), 238-243 (2002)
- (10) SHIMIZU, T., YAMATO, M., ISOI, Y., AKUTSU, T., SETOMARU, T., ABE, K., KIKUCHI, A., UMEZU, M., OKANO, T.: Fabrication of pulsatile cardiac tissue grafts using a novel 3-dimensional sheet manipulation technique and temperature-responsive cell culture surfaces. *Circ. Res.* 99 (3), e40 (2002)
- (11) PAPADAKI, M., BURSAC, N., LANGER, R., MEROK, J., VUNJAK-NOVAKOVIC, G., FREED, L.E.: Tissue Engineering of functional cardiac muscle: molecular, structural, and electrophysiological studies. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 280 (1), H168-178 (2001)
- (12) STOCK, U.A., MEYER, J.E. JR.: Tissue engineering of cardiac valves on the basis of PGA/PLA-polymers. *J. long-term effects medical implants* 11 (3-4), 249-260 (2003)
- (13) FAUZA, D.O., MARLER, J.J., KOKA, R., FORSE, R.A., MAYER, J.E., VACANTI, J.P.: Fetal tissue engineering: diaphragmatic replacement. *J. Pediatr. Surg.* 36 (1), 146-151 (2001)
- (14) VAN VEENENDAAL, M.B., LIEM, K.D., MARRES, H.A.: Congenital absence of the trachea. *Eur. J. Pediatr.* 159 (1-2), 8-13 (2000)
- (15) HUCKLE, J., DOOTSON, G., MEDCALF, N., McTAGGERT, S., WRIGHT, E., CARTER, A., SCHREIBER, R., KIRBY, B., DUNKELMANN, N., STEVENSON, S., RILEY, S., DAVISSON, T., RATCLIFFE, A.: Differentiated chondrocytes for cartilage tissue engineering. *Novartis Found Symp.* 249, 103-112; disc. 112-117, 170-174, 239-241 (2003)
- (16) KOSNIK, P.E., FAULKNER, J.A., DENNIS, R.G.: Functional development of engineered skeletal muscle from adult and neonatal rats. *Tissue Eng.* 7 (5), 573-584 (2001)
- (17) LEE, I.W., VACANTI, J.P., TAYLOR, G.A., MADSEN, J.R.: The living shunt: a tissue engineering approach in the treatment of hydrocephalus. *Neurol. Res.* 22 (1), 105-110 (2000)
- (18) ZHANG, Y., KROPP, B.P., MOORE, P., COWAN, R., FURNESS, P.D. 3RD, KOLLIGAN, M.E., FREY, P., CHENG, E.Y.: Coculture of bladder urothelial and smooth muscle cells on small intestine submucosa: potential applications for tissue engineering technology. *J. Urol.* 164 (3), 928-934; disc. 934-935 (2000)
- (19) STENZL, A., STRASSER, H., KLIMA, G., EDER, I., FRAUSCHER, F., KLOCKER, H., BARTSCH, G., NINKOVIC, M.: Reconstruction of the lower urinary tract using autologous muscle trans cell seeding: current status and future perspectives. *World J. Urol.* 18 (1), 44-50 (2000)
- (20) FOSSUM, M., GUSTAFSON, C.J., NORDENSKJOLD, A., KRATZ, G.: Isolation and in vitro cultivation of human urothelial cells from bladder washings of adult patients and children. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg.* 37 (1), 41-45 (2003)
- (21) WÜNSCH, L., EHLERS, E.: Erfahrungen mit der Kultur von Urothelzellen für das Tissue-engineering. *Zentralbl. für Kinderchirurgie* 11 (4), 195-199 (2002)
- (22) KIM, S.S., VACANTI, J.P.: The current status of tissue engineering as potential therapy. *Seminars Ped. Surg.* 8 (3), 119-123 (1999)
- (23) KIM, S.S., KAIHIRA, S., BENVENUTO, M.S., CHOI, R.S., KIM, B.S., MOONEY, D.J., TAYLOR, G.A., VACANTI, J.P.: Regenerative signals for intestinal epithelial organoid units transplanted biodegradable polymer scaffolds for tissue engineering of small intestine. *Transplantation* 67 (2), 227-233 (1999)
- (24) KADNER, A., HOERSTRUP, S.P., TRACY, J., BREYMAN, C., MAURUS, C.F., MELNITCHOUK, S., KADNER, G., ZUND, G., TURINA, M.: Human umbilical cord cells: a new cell source for cardiovascular tissue engineering. *Annals Thorac Surg.* 74 (4), 1422-1428 (2002)

Korrespondenzanschrift:

Dr. med. Kay Großer
Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie,
Universitätsklinikum der TU Dresden
Fetscherstrasse 74, 01307 Dresden
E-mail:
Kay.Grosser@uniklinikum-dresden.de

Tissue Engineering in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

M. BÜCHELER • F. BOOTZ

Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/HNO-Chirurgie, Universität Bonn

1. Einleitung

Seit Mitte der 1980er Jahre ist Tissue Engineering ein eigenständiges Forschungsgebiet, in dem Kliniker, Zellbiologen und Werkstoffwissenschaftler interdisziplinär zusammenarbeiten. Die aktuellen Konzepte zur Herstellung bioartificialer Gewebe *in vitro* sind ausgesprochen vielfältig. In der Regel sind proliferationsfähige humane Zellen erforderlich, die nach Isolierung durch geeignete Zellkulturtechniken vermehrt werden, bis eine ausreichende Zellzahl für die Besiedlung einer Matrixstruktur vorhanden ist. Bei den meisten Tissue Engineering-Konzepten wird die Resorption des Trägermaterials durch die Zellen und deren Stoffwechselprodukte angestrebt, um langfristig die bei Implantaten auftretenden Nachteile, z.B. deren potenzielle Gewebeunverträglichkeit, zu vermeiden.

Definition

Tissue Engineering ist die Verbindung im Labor erzeugter Gewebe, Zellen und Moleküle mit einem oder verschiedenen Biomaterialien, um einen Defekt oder einen Funktionsverlust in einem Organismus auszugleichen.

2. Biomaterialien und Trägerstrukturen

Für das Tissue Engineering wird heute eine Vielzahl verschiedener Biomaterialien für die Herstellung von Zell- und Gewebeträgern eingesetzt. Am häufigsten werden biodegradable Polymere in Form von Netzen, Vliesen oder Schäumen aus Polyglykolsäure oder Polylactid und natürliche Polymere wie Kollagen oder Hyaluronsäure verwendet. Aber auch Kunststoffe wie zum Beispiel PTFE (Polytetrafluorethylen) oder PET (Polyethylenterephthalat) finden Anwendung bei der Herstellung von Zell- und Gewebeträgern. Keramische Werkstoffe wie Hydroxylapatit finden vor allem für das Tissue Engineering von Knochen Anwendung.

Durch geeignete Verfahren können Biomaterialien so modifiziert werden, daß daraus ein Zell- oder Gewebeträger für das Tissue Engineering entsteht (Abb. 1). Die verschiedenen Prozeßschritte betreffen in der Regel die Form, die mechanischen Eigenschaften und die Oberflächenbeschaffenheit des Materials, um den einwachsenden Zellen möglichst physiologische Leitstrukturen zu bieten. Die Architektur des Trägermaterials wird durch bestimmte Strukturelemente wie Poren, Fasern oder Membranen definiert.

Die meisten Ansätze für die Herstellung neuer Gewebe *in vitro* basieren zur Zeit auf der Grundidee, patienteneigene Zellen auf biodegradablen und resorbierbaren Trägergerüsten in Form des zu ersetzenden Organs zu züchten. Die genaue Kenntnis der Mechanismen bei der Degradation der Zellträger ist von entscheidender Bedeutung für das Tissue Engineering, da die entstehenden Degradationsprodukte oder pH-Veränderungen die Vitalität und Proliferation der Zellen empfindlich beeinträchtigen können.

3. Knorpel

Autogener Knorpel stellt unverändert den Goldstandard in der plastisch-re-

konstruktiven Chirurgie der Nase und des äußeren Ohres dar. Die begrenzte Menge des zur Verfügung stehenden patienteneigenen Knorpels für die rekonstruktive Kopf- und Halschirurgie und die wesentlich häufigeren Indikationen für den Knorpelersatz in der Orthopädie, Unfallchirurgie und Rheumatologie haben dazu geführt, daß Knorpel eines der wichtigsten Zielgewebe für das Tissue Engineering geworden ist.

Die meisten Strategien für das Tissue Engineering von Knorpel basieren auf der Verwendung biodegradabler Polymere als temporäre Trägermaterialien für differenzierte Chondrozyten oder Vorläuferzellen. Die Zellen werden nach der Entnahme in der Zellkultur vermehrt, *in vitro* auf das Trägermaterial aufgebracht und dann transplantiert. *In vivo* sollen die differenzierten Zellen dann ihre gewebespezifischen Matrixbestandteile produzieren. Das so entstehende Gewebe soll hinsichtlich der Morphologie und Funktion möglichst identische Eigenschaften wie nativer Knorpel aufweisen.

Die *in vitro*-Herstellung dreidimensionaler Knorpelkonstrukte wird bisher überwiegend durch die Besiedlung biodegradabler Polymere mit Chondro-

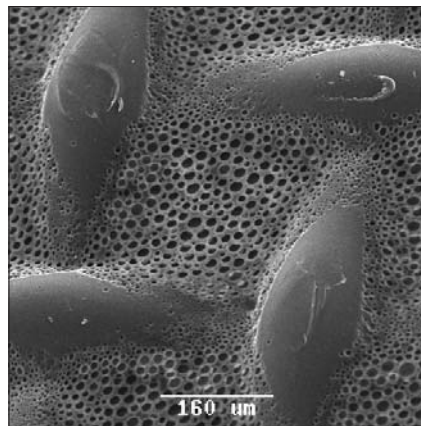


Abb. 1a

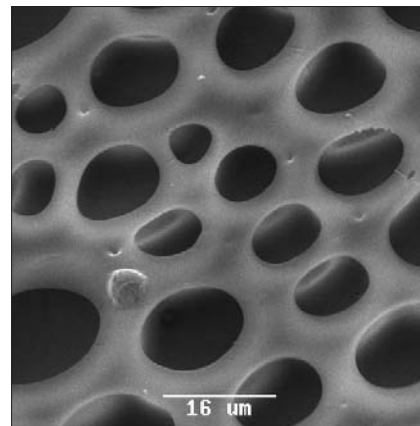


Abb. 1b

Abb. 1a, b: Modifikation der Porosität und Oberfläche eines Polyethylenterephthalat-Gestrickes durch Polyglykolsäure-Schaum.

zyten realisiert. Die Bostoner Arbeitsgruppe um C.A. VACANTI und PUELA-CHER stellten 1992 und 1994 erste für den Kopf- und Halsbereich relevante Ergebnisse vor. Es war ihnen gelungen, Knorpelkonstrukte in Form der Ohrmuschel, der Trachea und für das Kiefergelenk und Nasenseptum herzustellen. Als Ausgangsmaterial wurden aus dem Gelenkknorpel von Rindern isolierte Chondrozyten verwendet. ROTTER et al. und HAISCH und Mitarbeiter konnten jedoch zeigen, daß diese Ergebnisse auch mit humanen Zellen möglich sind. Allen diesen dargestellten Ansätzen gemeinsam ist die Transplantation des *in vitro* mit Chondrozyten besiedelten Trägers in ein thymusaplastisches Nacktmausmodell, um dort die Ausreifung des Zell-Polymerkonstruktes zu vollwertigem Knorpel zu erreichen.

1997 wurde an der HNO-Klinik der Charité erstmalig der Versuch unternommen, einen Patienten mit einer *in vitro* hergestellten Ohrmuschel zu versorgen. Der bioartifizielle Knorpel blieb jedoch nur für 3 Wochen formstabil und wurde anschließend zum Teil resorbiert, so daß kein befriedigendes kosmetisches Ergebnis resultierte. Aus der Klinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie der Universität Freiburg wurde 2000 die Rekonstruktion eines traumatischen Ohrmuscheldefektes mit *in vitro* hergestelltem Knorpel berichtet. Angaben zum postoperativen Ergebnis liegen uns nicht vor.

Bisher scheint es also nicht zu gelingen, den neuen Knorpel in seinem Transplantatlager ausreichend vor Abstoßungsreaktionen und Resorptionsvorgängen zu schützen. Neben den im Rahmen der physiologischen Wundheilung ablaufenden Makrophagen-vermittelten zellulären Reaktionen werden hierfür auch Autoantikörper gegen verschiedene Kollagentypen verantwortlich gemacht. Die Verkapselung des Gewebes wäre ein möglicher Lösungsansatz, um eine ausreichende Immunbarriere und damit einen Resorptionsschutz des Knorpeltransplantates zu erreichen. DAUTZENBERG et al. beschrieben 1996 eine Methode zur Gewebeverkapselung mit Natriumcellulosesulfat (NaCs) und Polydiallyldimethylammoniumchlorid (PDADMAC). Beide Stoffe bilden spontan Kapselmembranen, die sich unter physiologi-

schen Bedingungen als mechanisch belastbar und biokompatibel erwiesen haben. Diese Makroverkapselung wurde erstmalig von HAISCH und Mitarbeitern an nativen humanen Knorpeltransplantaten erprobt und im Tiermodell untersucht. Verkapselte und unverkapselte Knorpelstücke wurden bis zu 16 Wochen in thymusaplastische Nacktmäuse eingebracht. Die histologische Aufarbeitung zeigte im Verlauf bei den unverkapselten Transplantaten eine fortschreitende Resorption der Chondrozyten und Knorpelmatrix. Als Zeichen der fortschreitenden Knorpeldegeneration ließen sich vereinzelt auch eine Kalzifizierung der Knorpelgrundsubstanz und Knorpelzellnekrosen nachweisen. Im Vergleich dazu war beim verkapselten Knorpel lediglich eine verstärkte Entzündungsreaktion an der Kapselmembran sichtbar. Resorptive Reaktionen ließen sich nur dort nachweisen, wo es zu Einrissen in der Polyelektrolytmembran gekommen war. Die Verkapselung mit NaCs/PDADMAC-Membranen ist somit ein aussichtsreicher Lösungsansatz für das Problem der postoperativen Resorption *in vitro* hergestellter Knorpeltransplante.

4. Knochen

Der Ersatz von Knochen im Bereich des Gesichts- oder Hirnschädels kann nach Tumorresektionen, Traumata, Entzündungen oder bei Fehlbildungen erforderlich werden. Das ideale Ersatzmaterial sollte mechanisch stabil sein, um direkt nach der Implantation einen ausreichenden Schutz z.B. des Gehirns zu gewährleisten. Idealerweise ist das Ersatzmaterial intraoperativ formbar und läßt sich problemlos osteosynthetisch fixieren. Für die postoperative bildgebende Diagnostik sollten Implantate röntgentransparent bzw. für das MRT nicht magnetisch sein. Diese Eigenschaften werden bisher nur von wenigen Ersatzmaterialien erfüllt, so daß autogene Knochentransplantate, z.B. aus Tabula externa oder Beckenkamm, einen hohen Stellenwert für die Rekonstruktion knöcherner Defekte des Gesichtsschädels und der Kalotte haben. Autogene Knochentransplantate erfordern jedoch meist einen Zweiteingriff, der zusätzliche Komplikationen, wie störende Narben oder rezidivierende Schmerzzustände zur

Folge haben kann. Bei Entnahme von Knochentransplantaten aus der Schädelkalotte sind Serome, Hämatome, Wundheilungsstörungen, Duraverletzungen, subarachnoidale Blutung und die Eröffnung des Sinus sagittalis sowie intrazerebrale Blutungen möglich. Das Tissue Engineering von Knochen könnte die Vorteile autogener Knochentransplantate mit einer geringen Zahl erforderlicher Zweiteingriffe verbinden.

Bisher lassen sich drei verschiedene Ansätze für die Therapie knöcherner Defekte mit Hilfe des Tissue Engineering abgrenzen: 1. Die matrixbasierte Therapie, 2. die faktorbasierte Therapie und 3. die zellbasierte Therapie. Alle drei Therapiestrategien können entweder allein oder in Kombination für die Wiederherstellung oder Regeneration von Knochen genutzt werden. Die ersten zellbasierten Konzepte für den Knochenersatz wurden mit unfractioniertem frischem autogenen oder Spenderknochenmark realisiert. Knochenmark enthält osteogene Vorläuferzellen, die das Potential besitzen, eine Knochenregeneration zu induzieren. Bei der klinischen Anwendung wird Knochenmark aus dem Beckenkamm gewonnen und direkt in den Knochendefekt eingebracht. Für das Tissue Engineering können die im Knochenmark enthaltenen Vorläuferzellen, aber auch differenzierte Osteoblasten mit Biomaterialien wie z.B. demineralisierter Knochenmatrix kombiniert werden.

Osteoblasten werden entweder aus Knochenbiopsien oder durch Vordifferenzierung von Vorläuferzellen bzw. periostalen Zellen z.B. durch Zugabe von Dexamethason und Ascorbinsäure gewonnen. Ähnlich wie bei der Züchtung von Knorpel werden Osteoblasten *in vitro* auf biodegradable Polymerkonstrukte aufgebracht. Im Tiermodell konnte durch ein mit vordifferenzierten Osteoblasten besiedeltes Polyglykolsäure-Scaffold ein vollschichtiger Schädeldefekt versorgt werden. 12 Wochen nach der Implantation war es *in vivo* zu einer deutlichen Neubildung von Knochen gekommen. Aus biomechanischen Überlegungen heraus wurden auch langsam- bzw. nicht-degradable Trägermaterialien für das Tissue Engineering von Knochen erprobt. Aufgrund definierter geometrischer Eigenschaften (Faden-

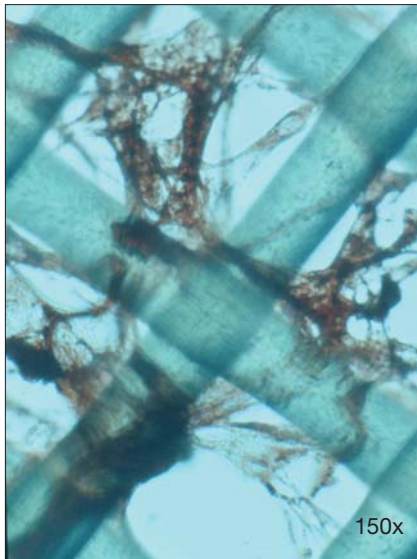


Abb. 2a

Abb. 2a, b: Humaner Osteoblasten auf einem Gestrück aus PET nach 35 Tagen *in vitro*. Zytochemischer Nachweis von a) Osteokalzin (Färbung mit AEC) und b) alkalischer Phosphatase (NBT/BCIP-Reaktion) als Marker der osteoblastären Differenzierung in den auswachsenden Zellen.

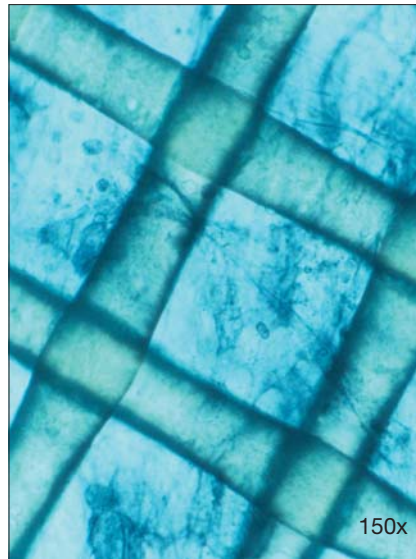


Abb. 2b

stärke, Maschenweite) wurde z.B. Polyethylenterephthalat (PET) als Trägermaterial für humane Osteoblasten untersucht. Die Differenzierung der Osteoblasten konnte durch die entsprechende Oberflächenmodifikation z.B. durch Hydroxylapatitbeschichtung beeinflusst werden (Abb. 2).

In den letzten 10 Jahren wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen Techniken für die Isolierung humaner Stammzellen aus dem Knochenmark oder Periost beschrieben. Diese Zellen besitzen ein ausgesprochen hohes Proliferationspotential und können in Richtung verschiedenster Gewebe wie Knochen, Knorpel, Sehnen, Muskel oder Fett differenzieren. Die Isolierung mesenchymaler Stammzellen (MSC) erfolgt mit Hilfe der Dichtegradienten-Zentrifugation und Zellkulturverfahren um die adhären MSC von nicht adhären Zellen zu trennen. Humane MSC zeigen ein charakteristisches Muster verschiedener Zelloberflächenmarker wie Wachstumsfaktoren, Zytokin-Rezeptoren Integrine und weitere Adhäsionsmoleküle. Heute können aus dem Knochenmarksaspirat eines Erwachsenen MSC über 30 Populationen *in vitro* vermehrt und so Zellzahlen über 1 Billion erreicht werden. Während dieses Expan-

sionsprozesses bleiben die Zellen phänotypisch stabil, ohne ihr osteogenes oder chondrogenes Potential zu verlieren. In tierexperimentellen Untersuchungen an der Ratte und beim Kaninchen wurden mit MSC's besiedelte Hydroxylapatitträger für den Verschluß von Femurdefekten eingesetzt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne MSC's konnte eine Knochenneubildung und bessere biomechanische Eigenschaften festgestellt werden. In den zellfreien Kontrollen ließ sich eine gute Vaskularisierung, aber keine nennenswerte Osteoneogenese feststellen.

Für den zukünftigen klinischen Einsatz *in vitro* hergestellten Knochens stehen prinzipiell sowohl osteogene Vorläuferzellen und MSC's, aber auch differenzierte Osteoblasten zur Verfügung. Bisher ist nicht geklärt, welche Zellarten das größte Proliferations- und Differenzierungspotential *in vitro* aufweist und somit die ideale Zellquelle für das Tissue Engineering von Knochen darstellt.

5. Respiratorisches Epithel

Die wichtigsten Indikationen für den Einsatz *in vitro* hergestellten respiratorischen Epithels liegen in der rekonstruktiven Chirurgie der Trachea und des

Larynx. Trachealdefekte, deren Länge die kritischen Grenzen für eine End-zu-End-Anastomose – z.B. nach Resektion einer Trachealstenose – überschreitet, können bis heute nicht befriedigend versorgt werden. Trotz umfangreicher Forschungsarbeiten ist es bisher nicht gelungen, Trachealprothesen für den langfristigen klinischen Einsatz zu entwickeln. Die schnelle Obstruktion des Prothesenlumens durch einwachsendes Bindegewebe unter Ausbildung neuer Stenosen und eine mangelhafte Gewebeintegration im Anastomosenbereich, sowie die langfristige Abstoßungsgefahr sind die Risiken bei der Verwendung alloplastischer Materialien in der Luftröhre. Bioartifizielles respiratorisches Epithel könnte zur Funktionalisierung von Trachealprothesen, aber auch als direkte epitheliale Abdeckung zur Narbenprophylaxe nach laserchirurgischen Resektionen kürzerer Stenosen eingesetzt werden.

Die Wiederherstellung einzelner Funktionen des Larynx nach Teilresektionen oder Laryngektomie erfordert meist umfangreiche rekonstruktive Maßnahmen, wie die Verwendung freier mikrovaskulärer Transplantate oder autologer Composite grafts aus der Trachea oder dem Nasenseptum. Für diese Indikationen könnte Tissue Engineering in Zukunft spezifische Ersatzgewebe, wie z.B. Composite grafts aus Knorpel und respiratorischem Epithel in Form einer Epiglottis oder anderer Larynxstrukturen bereitstellen. Eine weitere Anwendungsmöglichkeit solcher Composite grafts wäre der Verschluß von Septumperforationen.

Wie bei der Züchtung von Hauttransplantaten werden kollagene Matrices als Trägermaterialien für das Tissue Engineering von respiratorischem Epithel verwendet. *In vitro* erfüllen sie zum Teil die Funktion mesenchymaler Komponenten. Mehrfach haben Untersuchungen an embryonalem Epithelgewebe gezeigt, daß für die Entwicklung einer Basalmembran der direkte epithelial-mesenchymale Kontakt erforderlich ist. Bei der Kultivierung humaner Nasenschleimhautexplantate auf einem Kollagenträger unterstützt dieser in erster Linie die Adhäsion und Proliferation der Fibroblasten. Die so entstehende autogene Fibroblastenschicht dient als Fee-

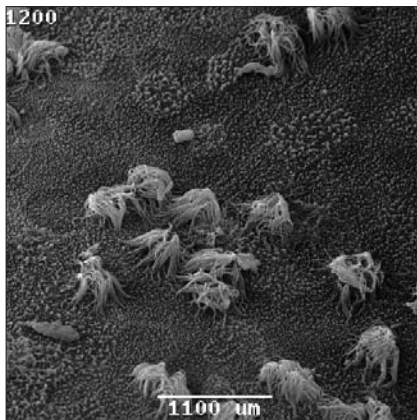


Abb. 3a

Abb. 3a, b: Besiedlung eines PET-Gestrückes (Maschenweite 150 mm) mit humaner Nasenschleimhaut. Rasterelektronenmikroskopischer Nachweis zilienträger Zellen auf der Oberseite des Gestrückes (a). An der Unterseite (b) Fibroblasten und Bindegewebe als wichtige Voraussetzung für einsprossende Gefäße.

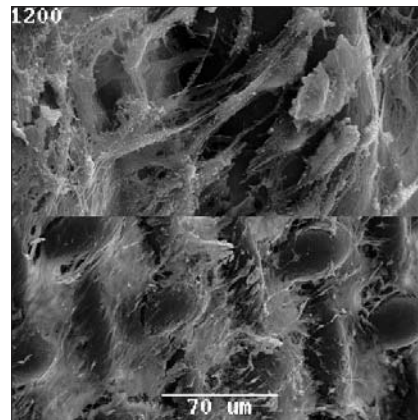


Abb. 3b

der layer für die Epithelzellen. Diese Interaktion zwischen Bindegewebsbestandteilen und respiratorischem Epithel ist eine wichtige Voraussetzung für die Ausbildung gewebespezifischer Merkmale, wie z.B. des Zilienschlages. In eigenen Untersuchungen konnten auf einer Kollagenfolie ausgewachsene Epithelzellen mit aktivem Zilienschlag bis zu 8 Wochen *in vitro* beobachtet werden.

Kollagene Trägerstrukturen besitzen, sofern sie nicht durch andere Biomaterialien verstärkt werden, nur eine geringe mechanische Festigkeit. Die Handhabung eines bioartificialen respiratorischen Epithels, z.B. bei einer zukünftigen endoskopischen Transplantation, erfordert aber eine ausreichende Stabilität des Gewebekonstruktes. Diese könnte durch nicht- bzw. nur langsam degradable Trägermaterialien erreicht werden. CHOPRA und Mitarbeiter untersuchten 1992 die Möglichkeit, Dacron®-beschichtetes Polyurethan bereits *in vitro* mit bei Autopsien gewonnener Trachealschleimhaut zu besiedeln. Nach 5 bis 7 Tagen wuchsen epitheliale Zellen auf dem Prothesenmaterial aus. In rasterelektronenmikroskopischen Analyse der Proben ließen sich jedoch keine zilienträger Zellen nachweisen. Eine wichtige Einflußgröße für den Erhalt der gewebespezifischen Merkmale respiratorischen Epithels ist die Porosität des Trägermaterials. Auf PET-Gestricken mit Maschenweiten zwischen

50 und 300 mm, die mit humanen Nasenschleimhautexplantaten besiedelt wurden, konnte die höchste Dichte zilienträger Zellen auf Gestricken mit 150 mm Maschenweite erzielt werden. Auch das Wachstumsverhalten der aus dem Gewebeeexplantat aussprossenden Fibroblasten zeigte eine deutliche Abhängigkeit von der Maschenweite des textilen Trägers. Gestricken mit kleinerer Maschenweite (50 - 100 mm) wurden schneller und dichter von den Fibroblasten besiedelt. Das im Vergleich dazu reduzierte und „kontrollierte“ Auswachsen der Fibroblasten auf Gestricken mit 150 mm Maschenweite scheint einen positiven Einfluß auf die Differenzierung der epithelialen Zellen zu haben.

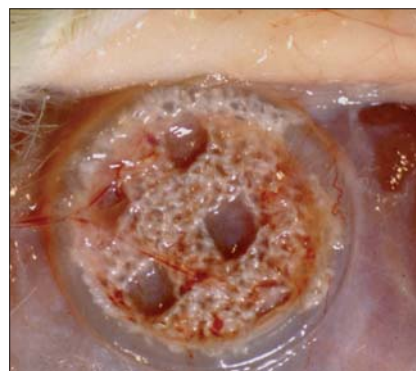


Abb. 4: Beginnende Vaskularisation eines *in vitro*-hergestellten Knochentransplantats nach 28tägiger subkutaner Implantation auf den M. rectus abdominis einer Lewis-Ratte.

6. Speicheldrüsen

Alle Erkrankungen, die mit einer dauerhaft verminderten Speichelproduktion einhergehen, stellen mögliche Therapieziele für das Tissue Engineering dar. Einen besonderen Stellenwert nimmt hierbei aufgrund der hohen Zahl betroffener Patienten die radiogene Xerostomie nach Strahlentherapie maligner Kopf- und Halstumoren ein. Weltweit wird die Zahl der Neuerkrankungen auf über 500.000 Fälle geschätzt. Kausale Behandlungsmöglichkeiten der strahleninduzierten Speicheldrüsenbeschädigung stehen bisher nicht zur Verfügung, so daß zur Zeit von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht wird, ob sich mit den Methoden des Tissue Engineering zelltherapeutische Konzepte entwickeln lassen.

Erstmals wurden 1998 Tissue Engineering-Konzepte für Speicheldrüsen unabhängig voneinander durch zwei verschiedene Arbeitsgruppen vorgestellt. Unter der Vorstellung, autologe Speicheldrüsenorganoide für eine minimal invasive Applikation, z.B. für die Injektion in die Mundschleimhaut bestrahlter Patienten herzustellen, wurden Microcarrier mit enzymatisch vereinzelt humanen Parotiszellen besiedelt. Auf beiden verwendeten Microcarrier-Typen behielten die Parotiszellen ihre gewebespezifischen Differenzierungsmerkmale bis zu 3 Wochen *in vitro*. In allen adherenten Zellen ließ sich Cytokeratin als Zeichen für die epitheliale Differenzierung nachweisen. Hohe Konzentrationen des Tissue Polypeptide Antigens im Medium überstand, bei Speicheldrüsen ein spezifischer Marker für Gangepithelien, ließen auf die erhaltene Differenzierung dieser Zellpopulation schließen. Abfallende Amylase-Werte im Medium deuteten jedoch auf die fortschreitende Abnahme der sekretorischen Funktionen der Azinuszellen *in vitro* hin, so daß dieses Konzept der Herstellung von Speicheldrüsenorganoiden nicht für therapeutische Zwecke nutzbar sein wird. Die Implantation eines mit Speicheldrüsenzellen besiedelten Kollagenschwammes im Tiermodell führte zu vergleichbaren Ergebnissen: Der Nachweis der Amylaseproduktion gelang bis zu 3 Wochen nach der Implantation. Diese Ergebnisse zeigen, daß zur Zeit sowohl *in vitro*, als auch *in vivo* nur für eine relativ

kurze Zeit vitales und funktionsfähiges Speicheldrüsen-Gewebe erhalten werden kann. Eine klinische Anwendung erscheint daher bis auf weiteres unrealistisch.

7. **Schlußfolgerungen und Ausblick**

Tissue Engineering eröffnet neue Wege zur Herstellung lebender und funktionsfähiger Transplantate. Vor dem klinischen Einsatz *in vitro* hergestellter Gewebe sind noch verschiedene sehr grundlegende Probleme zu lösen: Bisher kann nur ein Bruchteil aller somatischen organspezifischen Zelltypen *in vitro* in ausreichendem Maße vermehrt werden. Der Verfügbarkeit, Isolierung und Ver-

mehrung humaner Stammzellen wird daher eine entscheidende Bedeutung für das Tissue Engineering beigemessen. Ob in Zukunft pluripotente adulte Vorläuferzellen oder embryonale Stammzellen zur Verfügung stehen, wird nicht nur vom Fortschritt der Forschung, sondern auch von politischen Entscheidungen abhängig sein. Die unzureichende Sauerstoff- und Nährstoffversorgung *in vitro* ist ein weiterer limitierender Faktor für die Herstellung komplexerer Gewebe und Organsysteme. Ohne eine Versorgung des Gewebes mit einem Kapillarnetz ist dessen Überleben nach Implantation fraglich. Nur durch eine enge Kooperation aller beteiligten Fachdiszi-

plinen aus Wissenschaft, Klinik und Industrie wird es möglich sein, die bisher erzielten Ergebnisse der Tissue Engineering-Forschung für klinische Anwendungen nutzbar zu machen.

Literatur beim Verfasser:

Korrespondenzanschrift:

Dr. med. Markus Buecheler
Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/HNO-Chirurgie
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn
e-mail:
markus.buecheler@ukb.uni-bonn.de

Tissue-Engineering von Sehnen- und Ligamentgewebe

U. BOSCH

Zentrum für Orthopädische Chirurgie, Sporttraumatologie, International Neuroscience Institute, Hannover

Zusammenfassung

Die Heilung von Ligament- und Sehnenverletzungen führt zu einem mechanisch weniger belastbaren Gewebe. Dies kann die Gelenkkinematik dauerhaft stören und zu einem vorzeitigen Funktionsverlust führen. Das Tissue Engineering bietet potentiell auch bei Band- und Sehnenverletzungen Möglichkeiten, die Gewebeheilung im Vergleich zu den traditionellen Behandlungsoptionen zu verbessern. Konzepte, wie die Applikation von Wachstumsfaktoren, die Genthherapie, die Zelltherapie und der Einsatz von Zell-Matrix-Konstrukten können den komplexen Prozeß der Band- und Sehnenheilung positiv beeinflussen. Aktuelle experimentelle Studien verwenden mesenchymale Stammzellen in einer dreidimensionalen biologischen Matrix zur Überbrückung von Sehnen- und Banddefekten. Zusätzliche mechanische Stimuli gewinnen für die Steuerung der Zelldifferenzierung und Matrixsynthese zunehmend an Bedeutung. Synthetische, biodegradable Polymere, besiedelt mit autologen Zellen, stellen eine weitere vielversprechende Möglichkeit des Bandersatzes durch Tissue Engineering dar.

Einleitung

Band- und Sehnenverletzungen gehören zu den häufigsten Verletzungen in der Unfallchirurgie und Orthopädie. Ein Großteil dieser Verletzungen ereignet sich im Freizeit- und Leistungssport. In den USA entfallen 45% aller muskuloskeletalen Traumen auf Weichteilverletzungen. Kreuzbandrupturen sowie Verletzungen der subkutanen Sehnen, wie Achillessehne, Bizepssehne, Patellarsehne, Quadrizepssehne, Sehnen der Rotatorenmanschette, stehen dabei anteilmäßig im Vordergrund. Trotz eines enormen Therapiewandels in den letzten 15 Jahren – von immobilisierend nach funktionell – ist das Ziel einer Restitutio ad integrum nach Verletzungen noch nicht erreicht. Band- und Sehnenheilung bedeutet immer noch – auch unter optimalen Bedingungen – Reparatur und nicht Regeneration. Ligamentäre Gelenkverletzungen können daher zu einer dauerhaften Störung der Gelenkkinematik mit Funktionsverlust, Degeneration und Schmerzen führen. Unser zunehmendes Verständnis für die funktionelle und strukturelle Komplexität von Band- und Sehnen-Gewebe sowie für die komplexen Mechanismen bei der Heilung

wird in Zukunft die Therapie von Band- und Sehnenverletzungen beeinflussen. Mit dem Tissue Engineering, dem Verfahren, Ersatzorgane und Ersatzgewebe neu zu züchten, rückt das Ziel der vollständigen funktionellen und strukturellen Wiederherstellung in greifbare Nähe. Das Tissue Engineering bietet prinzipiell die Möglichkeit, mit geeigneten Zellen, einer Matrix und biologischen Stimuli die originäre Struktur von Sehnen und Bändern herzustellen, um so eine physiologische Gelenkkinematik wieder zu ermöglichen und vorzeitige degenerative Veränderungen zu vermeiden.

Tissue Engineering-Konzepte

Die bisherigen Konzepte konzentrieren sich auf die Beeinflussung von Mediatoren (Wachstumsfaktoren, Genthherapie) mit dem Ziel, die Gewebeheilung zu verbessern, auf die Herstellung von biologischen und synthetischen Matrices sowie auf die Verwendung von bioaktiven Zell-Matrix-Konstrukten. Für die Steuerung der Prozesse zur Generierung von Geweben sind physikalische Stimuli, wie z.B. Dehnung, Druck oder Änderung des Sauerstoffpartialdrucks von

Bedeutung. Mechanische Stimulationsmodule werden daher zunehmend in Bioreaktoren integriert („Mechanoreaktor“).

Wachstumsfaktoren

In den letzten Jahren lag der Forschungsschwerpunkt auf der Modulation der Band- und Sehnenheilung durch die Applikation von Wachstumsfaktoren. Diese sind für die Band- und Sehnenheilung von essentieller Bedeutung. Obwohl die Stimulation des komplexen Heilungsprozesses mit exogenen Wachstumsfaktoren zu einer Verbesserung der mechanischen Eigenschaften von Band- und Sehnenewebe führt, konnte bisher für den klinischen Einsatz kein akzeptabler Applikationsmodus etabliert werden. Wachstumsfaktoren erfordern eine lokale Applikation, um die potentiell nachteiligen Effekte einer systemischen Anwendung zu vermeiden.

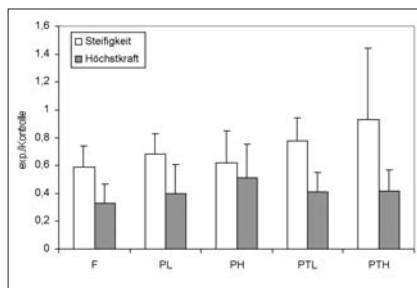


Abb. 1: Steifigkeit und Höchstkraft eines Femur-LCM-Tibia-Komplexes (Kaninchen) 6 Wochen nach experimenteller Ruptur des medialen Seitenbandes (LCM) am Kniegelenk und lokaler Applikation von PDGF-BB und TGF- β 1. Die Grafik repräsentiert Relativwerte (Mittelwerte \pm Standardabweichung): Bandläsion plus Wachstumsfaktor im Verhältnis zu scheinoperierten Kontrollen ohne Bandruptur und ohne Wachstumsfaktor. Die Applikation von Wachstumsfaktoren führt im Vergleich zum Fibrinclot zu höheren Werten für Steifigkeit und Höchstkraft. Die strukturellen Eigenschaften eines normalen Bandes werden jedoch nicht erreicht. F = Fibrinclot ohne Wachstumsfaktor, PL = niedrige Dosis PDGF-BB (400ng), PH = hohe Dosis PDGF-BB (20 μ g), PTL = niedrige Dosis PDGF-BB (400ng) plus TGF- β 1 (4ng), PTH = hohe Dosis PDGF-BB (20 μ g) plus TGF- β 1 (200ng) [aus: Woo, S.L., HILDEBRAND, K., WATANABE, N. et al.: Tissue engineering of ligament and tendon healing. Clin. Orthop. 367, S312-S323 (1999)].

Die lokale Anwendung führt jedoch zu einer raschen Verdünnung und Metabolisierung der Faktoren, so daß therapeutisch wirksame Konzentrationen nicht über einen längeren Zeitraum nachzuweisen sind. Die wiederholte lokale, z.B. intraartikuläre Injektion ist kaum praktikabel und führt ebenfalls zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Arthrose oder einer vermehrten Bindegewebsproliferation (Arthrofibrose). Die Entwicklung sogenannter Slow-Release-Systeme führte bisher nicht zu einer klinischen Anwendung. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine konkreten Empfehlungen hinsichtlich der Auswahl an Wachstumsfaktoren, der Applikationsform und dem Zeitpunkt der Applikation. Auch die potentiell synergistischen oder additiven Effekte von Kombinationen aus verschiedenen Wachstumsfaktoren konnten *in vivo* nicht eindeutig nachgewiesen werden (Abb. 1).

Gentherapie

Aufgrund der Probleme bei der Applikation von Wachstumsfaktoren wurde das Konzept der lokalen Produktion dieser Faktoren durch ortsständige Zellen entwickelt. Mit Hilfe der lokoregionären Gentherapie werden exogene Gene, die für einen bestimmten Wachstumsfaktor kodieren, in ein Individuum transferiert. Für die Aufnahme der Gene sind Transfersysteme (Vektoren) notwendig, da isolierte DNA in der Regel nicht aufgenommen und exprimiert wird. Grundsätzlich werden non-virale und virale Vektoren für den Gentransfer unterschieden, wobei virale Vektoren bisher effizienter sind als non-virale. Der Vektor kann direkt in das Zielgewebe eingebracht werden (*in vivo* Technik) oder Zellen aus dem Zielgewebe werden *in vitro* transduziert und dann wieder in das Zielgewebe replantiert (*ex vivo* Technik).

Bisher wurden nur wenige potentiell therapeutische Gene (PDGF-BB, HGF) in Band- und Sehnenfibroblasten transferiert. Unbefriedigend ist noch die geringe Transfektionsrate von in extrazellulärer Matrix eingebetteten Zellen, die kurze Expressionszeit und die fehlende Akzeptanz des viralen Gentransfers bei nicht lebensbedrohlichen Band- und Sehnenverletzungen. Ungeklärt ist auch das Schicksal der *in vitro* transduzierten

und anschließend replantierten Zellen im Zielgewebe. Das Ende der Expression eines Gens kann sowohl den Zelltod als auch nur das Abschalten (Inaktivierung) des betreffenden Gens bedeuten. Die genannten Probleme sind Gründe dafür, daß bisher kein tragfähiges klinisches Konzept etabliert wurde.

Zelltherapie

Mesenchymale Stammzellen können u.a. zu Fibroblasten, Osteoblasten und Adipozyten differenzieren. Diese Zellen synthetisieren dann Kollagen, Proteoglykane, Zytokine und Gewebezenzyme (z.B. Kollagenasen) und sind damit für die Gewebeheilung von essentieller Bedeutung. Als Quelle von Fibroblasten sind sie auch für die Band- und Sehnenheilung von Bedeutung. Aufgrund des großen Pools an mesenchymalen Stammzellen im Knochenmark kann dieser als Basis für die Zelltherapie (Tissue Repair) von verletzten Band- und Sehnenstrukturen dienen. Tierexperimentelle Studien mit Injektion von mesenchymalen Vorläuferzellen in Patellarsehnenteildefekte („Window“-Defekt) zeigen im Vergleich zu Sehnenfibroblasten eine bandähnliche Struktur. Vor der klinischen Anwendung sind jedoch weitere Studien notwendig, die zeigen, daß das neu gebildete Gewebe hinsichtlich seiner biomechanischen Eigenschaften besser ist als das nach konventioneller Therapie.

Bioaktive Konstrukte

Azelluläre Gerüste als Ligament- und Sehnersatz, in die Wirtszellen einwachsen sollen, haben sich im klinischen Alltag nicht bewährt. Aktuelle Konzepte verfolgen die Herstellung von bioaktiven Konstrukten auf der Basis von zellbesiedelten dreidimensionalen Matrices. Die Matrix kann aus Komponenten wie Kollagen und Fibronektin oder aus Polymeren wie Polylactid (PLA) und Polyglycolsäurederivaten (PGA) aufgebaut sein.

Kollagengerüste bieten eine gute Basis für die Adhärenz von Fibroblasten. Zellbesiedelte Kollagen-Gele kontrahieren sich ähnlich der Kontraktion von Wunden bei der Wundheilung. Dies führt zu einer Änderung der Zellorientierung und -form. Parallel dazu kann eine erhöhte Proliferations- und Kollagensyn-

theserate der darauf ausgesäten Fibroblasten gemessen werden. Untersuchungen mit Fibroblasten unterschiedlicher Gewebe (z.B. Haut, Ligament) haben gezeigt, daß die Zellaktivität dabei vom Zelltyp, von der Matrix und deren Interaktionen abhängig ist.

Kollagen-Matrices werden auch mit mesenchymalen Stammzellen aus dem Knochenmark besiedelt. Die Kinetik der Kontraktion der Konstrukte hängt dabei von der initialen Zelldichte ab. Die Zelldichte hat wiederum auch einen Einfluß auf die gerichtete Differenzierungsinduktion. Aufgrund der hohen Reißfestigkeit sind Seidenfäden (Fibroin) eine interessante Naturfaser für die Besiedlung mit Zellen. Erste Versuche mit einer RGD-modifizierten Seidenmatrix und mesenchymalen Stammzellen zeigen hinsichtlich Zelladhäsion, Zelldichte und Kollagen-Typ I-Expression interessante Ergebnisse, die durch weitere Studien belegt werden müssen.

Von großer Bedeutung für Zell-Matrix-Konstrukte ist die Fähigkeit der Zellen, die Degradation des Fasergerüsts durch Synthese von funktioneller extrazellulärer Matrix auszubalancieren. Nach Implantation müssen die Konstrukte physiologischen Kräften widerstehen können. Daher ist nicht nur der Ursprung der Zellen und der Matrix von Bedeutung, sondern auch die initialen biomechanischen Eigenschaften des Konstruktes, die Degradationsrate der Ausgangsmatrix, die Neusynthese von extrazellulärer Matrix, die Überlebensrate der Zellen und ihre Fähigkeit, auf physiologische Kräfte adäquat zu reagieren.

Zukünftige Studien müssen zeigen, welchen Einfluß weitere physiologische Stimuli, wie zyklische Dehnung und Wachstumsfaktoren, auf die Zelldifferenzierung und -proliferation haben. Zyklische Dehnung von Fibroblasten in der Monolayer-Kultur stimuliert in Abhängigkeit von der Zeitdauer differenziell die Synthese von Kollagen Typ I und III sowie von Fibronectin. Damit können die Gewebequalität und die biomechanischen Eigenschaften des neugebildeten Gewebes moduliert werden.

Andere favorisieren die Verwendung von Gerüsten aus synthetischen Materialien. Die Zelladhärenz auf PLAGA (Polylactid und Polyglycolid) weist zellspezifische Unterschiede auf. Welchen

Einfluß die dreidimensionale Struktur des synthetischen Gerüsts auf die Zellorientierung, Zellproliferation und den Phänotyp der Zellen hat, ist Gegenstand aktueller Forschungsprojekte. Zukünftige Untersuchungen werden zeigen müssen, ob biodegradable synthetische Polymere, besiedelt mit autologen Zellen, einen adäquaten Bandersatz darstellen können.

Diskussion

Mit dem wachsenden Verständnis für die zellulären Vorgänge bei der Band- und Sehnenheilung, wurde die potentielle Bedeutung von pluripotenten Zellen erkannt. Erste Versuche mit mesenchymalen Stammzellen aus dem Knochenmark, die unter entsprechenden physiologischen Stimuli zu Band- und Sehnenfibroblasten in situ differenzieren, sind vielversprechende Ansätze für das Tissue Engineering (Abb. 2). Dabei kann

die Gewebeherstellung durch die Applikation adäquater mechanischer Stimuli *in vitro*, eventuell in Kombination mit Wachstumsfaktoren (PDGF, IGF, TGF- β , FGF-2, VEGF), gesteuert werden. Denkbar wäre auch die einfache Überexpression von Matrixproteinen (z.B. Typ I-Kollagen). Die Erforschung biologischer Matrices und biodegradabler synthetischer Polymere sowie spezifischer Zell-Matrix-Interaktionen werden die Möglichkeiten der de novo Herstellung von Ligament- und Sehngewebe entscheidend erweitern. Tissue Engineering ist somit für die Behandlung von Band- und Sehnenverletzungen ein zukunftsträchtiges Konzept.

Die Herstellung von Ligament- und Sehngewebe erfordert die interdisziplinäre Zusammenarbeit auf wenigstens vier Gebieten: Suche nach geeigneten Zellen, Regulation von Zellproliferation und -differenzierung durch spezifische

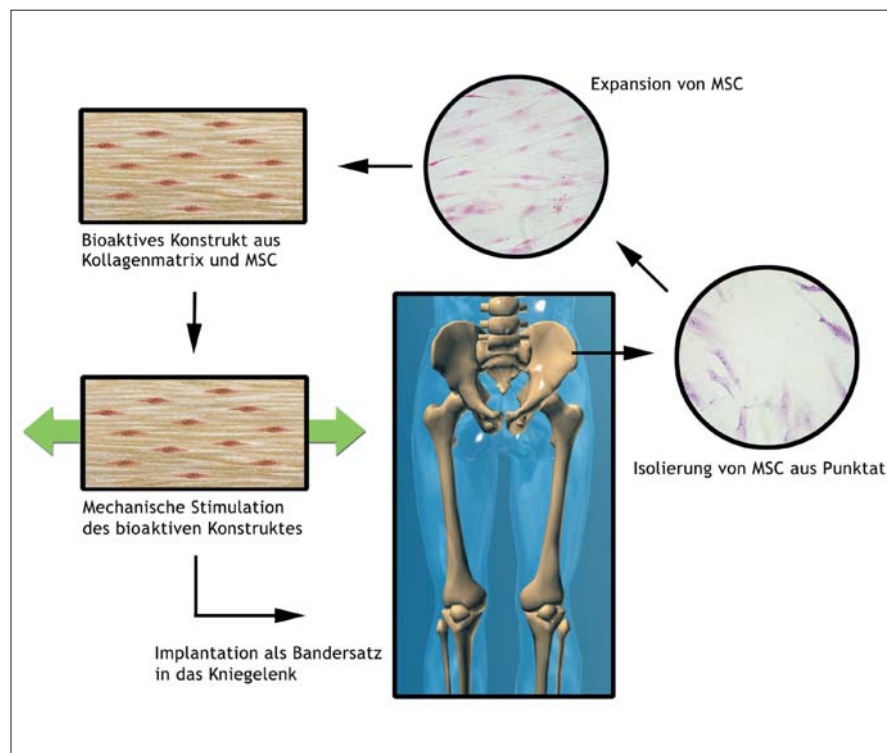


Abb. 2: Tissue Engineering von Ligament- und Sehngewebe. Humane mesenchymale Stammzellen werden aus einem Beckenkamm-punktat isoliert. Nach Expansion *in vitro* können diese Zellen zur Besiedlung von biologischen oder synthetischen Matrices verwendet werden. Mit der *in vitro* Applikation von physiologischen Stimuli, wie zyklische Dehnung und/oder Wachstumsfaktoren, kann die Differenzierung, Proliferation und Matrixsynthese beeinflusst werden, um so die bioaktiven Konstrukte „vorbereitet“ als Ligament- oder Bandersatz zu implantieren [aus: BOSCH, U., KRETTEK, C.: Tissue Engineering von Sehnen- und Ligamentgewebe. Unfallchirurg 105, 88-94, (2002)].

Signalmoleküle, Verwendung von geeigneten dreidimensionalen Matrices als strukturelle Basis für die Gewebeentwicklung und Kontrolle der physikalischen Kulturparameter.

Gelenkverletzungen verursachen einen hohen stationären und ambulanten Behandlungsaufwand. Die indirekten Gesundheitskosten sind durch Rehabilitationsmaßnahmen und Arbeitsausfall ebenfalls enorm. Das vermehrte Auftre-

ten von Sport- und Freizeitunfällen sowie die zunehmende Lebenserwartung werden die Ausgaben für die Behandlung von Verletzungen und Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates steigen lassen. Die Verbesserung von traditionellen Behandlungsmethoden mit der Weiterentwicklung des Tissue Engineering bzw. des Tissue Repair ist und wird daher auch eine Aufgabe mit gesundheitspolitischer Dimension sein.

Literatur beim Verfasser.

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. Ulrich Bosch
Zentrum für Orthopädische Chirurgie,
Sporttraumatologie
International Neuroscience Institute
Alexis-Carrel-Straße 4, 30625 Hannover
E-mail: office@bosch-ini-hannover.de

Strategien und Perspektiven des Tissue Engineering zur Regeneration von Sehngewebe

SUSANNE KALL¹⁾ • ULRICH NÖTH²⁾ • KERSTIN REIMERS¹⁾ • CLAUDIA Y.U. CHOI¹⁾ • PETER M. VOGT¹⁾

¹⁾ Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

²⁾ Orthopädische Klinik, König-Ludwig-Haus, Universität Würzburg

Zusammenfassung

Sehnen sind Strukturen, die aus einem dichten Bindegewebe bestehen. Wird Sehngewebe verletzt, heilt es oft nur unter Bildung eines strukturell und biomechanisch minderwertigen Gewebes. Dies führt sekundär in vielen Fällen zu Sehnenrupturen oder -verwachsungen. Mit den heute vorhandenen Therapien kann eine verletzte Sehne repariert, aber nicht regeneriert werden. Hier bietet das unter dem Begriff „Tissue Engineering“ zusammengefasste neue Forschungsgebiet therapeutische Strategien, mit dem Ziel, zerstörtes Sehngewebe zu regenerieren. Neuartige Techniken, wie die Applikation von Wachstumsfaktoren, die Zelltherapie oder die Gentherapie, finden dabei ihre Anwendung. Einige Arbeitsgruppen konnten durch den Transfer von Genen in Sehngewebe vielversprechende Erfolge bei der Sehnenheilung im Tierversuch erzielen. Die Zelltherapie umfasst das Einbringen von differenzierten oder Vorläuferzellen in destruiertes Gewebe. Hierzu werden in der Regel Trägermaterialien verwendet, die den biomechanischen Anforderungen des Zielgewebes standhalten können. Auch die Anwesenheit von Wachstumsfaktoren ist für die Regeneration von Sehngewebe entscheidend. Ihre Analyse und Applikation ist derzeit Bestandteil intensiver Forschung. Die Kombination von Zellthera-

pie, der Applikation von Wachstumsfaktoren und Gentherapie hat ein großes therapeutisches Potential für die Regeneration von Sehngewebe.

Einleitung

Sehnen sind Gewebe, die hauptsächlich aus dichten parallelen Kollagenfasern bestehen. Sie stabilisieren Gelenke und sind für eine ungestörte Motorik essentiell. Die Destruktion dieser Strukturen führt zu einer Veränderung der Gelenkmotorik und nachfolgend zu degenerativen Gelenkerkrankungen. Die Sehnenheilung ist ein komplexer Prozeß. Auch bei frühzeitiger chirurgischer Therapie wird eine Regeneration der Sehne nicht erreicht. Häufig bildet sich nur ein minderwertiges, biomechanisch nicht belastbares Gewebe aus. Die Folge sind Rupturen oder Verwachsungen. Weitere rekonstruktive Eingriffe können das erwünschte Ergebnis in der Regel nicht mehr herbeiführen. Hier bietet das Tissue Engineering als neues wissenschaftliches Gebiet vielversprechende therapeutische Strategien an. Das Konzept des Tissue Engineering basiert auf einer Manipulation zellulärer und biochemischer Mediatoren, um die Synthese von Proteinen und den Gewebeumbau zu beeinflussen. Die Applikation von Wachstumsfaktoren, die Zelltherapie mit der Nutzung von Vorläuferzellen oder differenzierten Zellen in entsprechenden Trägersubstan-

zen sowie die Gentherapie werden bevorzugt angewandt. Diese Methoden zeigen erste Erfolge und könnten in Zukunft vielversprechende biologische Therapieformen bei Verletzungen von Sehngewebe darstellen. Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über den derzeitigen Stand der Forschung.

Sehnenheilung

Die erfolgreiche Anwendung von Methoden des Tissue Engineering für die Regeneration von Sehngewebe setzt das Verständnis der normalen Sehnenheilung im adulten Organismus voraus. Die umfassende Kenntnis der Interaktion von Zellen mit der umgebenden Matrix, bioaktiven Molekülen (z.B. Wachstumsfaktoren) und der Auswirkung mechanischer Kräfte ist notwendig. Bei der Sehnenheilung können vier Phasen unterteilt werden, wobei die einzelnen Phasen ineinander übergehen.

Phase I: Hämorrhagische Phase

Nach Durchtrennung einer Sehne füllt sich der Rupturspalt mit Blut, das bei Koagulation verschiedene Zytokine freisetzt. Granulozyten und Lymphozyten werden chemotaktisch angelockt und wandern in die Wunde ein. Sie produzieren verschiedene Wachstumsfaktoren und Zytokine (PDGF, b-FGF), mit denen sie eine Entzündungsreaktion auslösen (Abb. 1a).

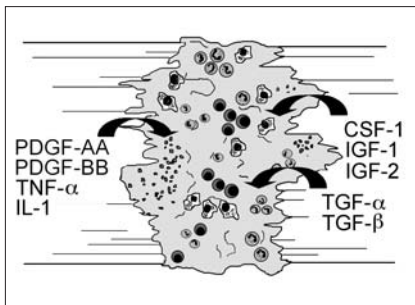


Abb. 1a-c: Die Phasen der Sehnenheilung. Abb. 1a: Hämorrhagische und entzündliche Phase der Sehnenheilung mit Bildung eines Thrombus, Einwandern von Blutzellen und Makrophagen und Freisetzung von Wachstumsfaktoren.

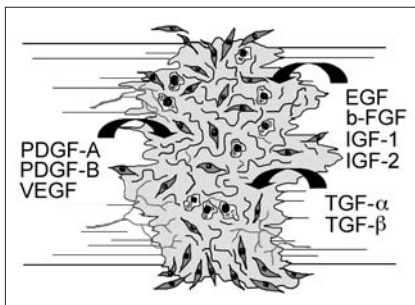


Abb. 1a-c: Die Phasen der Sehnenheilung. Abb. 1b: Proliferative Phase mit Vermehrung der Fibroblasten und Angiogenese unter der Wirkung von Wachstumsfaktoren.

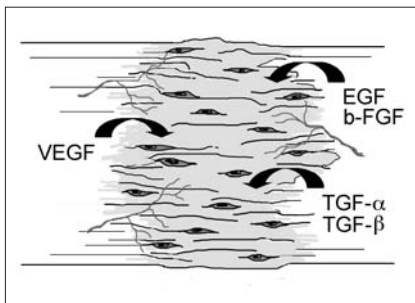


Abb. 1a-c: Die Phasen der Sehnenheilung. Abb. 1c: Remodeling der Sehne mit Ausrichtung der Zellen und der extrazellulären Matrix in Richtung des Kraftvektors.

Phase II: Entzündung

Makrophagen wandern in die Wunde ein und beginnen das nekrotische Gewebe zu phagozytieren. Sie sind für mehrere Tage die dominierende Zellform und setzen Wachstumsfaktoren frei, die für

Abkürzungen

PDGF

Platelet Derived Growth Factor

b-FGF

Basic Fibroblast Growth Factor

TGF-β1, 2 und 3

Transforming Growth Factor beta 1, 2 und 3

TGF-α

Transforming Growth Factor alpha

IGF-2

Insulin-like Growth Factor-2

BMP-2

Bone Morphogenetic Protein-2

VEGF

Vascular Endothelial Growth Factor

EGF

Epithelial Growth Factor

GDF-5

Growth and Differentiation Factor-5

FAK

Focal Adhesion Kinase

EZM

Extra-zelluläre Matrix

MSZ

Mesenchymale Stammzellen

HMSZ

Humane Mesenchymale Stammzellen

die Neovaskularisation und die Bildung von Granulationsgewebe entscheidend sind (PDGF, b-FGF, TGF-β, TGF-α) (Abb. 1a).

Phase III: Proliferation

Während der dritten Phase der Sehnenheilung wandern mesenchymale Zellen aus den umgebenden Geweben und der Zirkulation in die Wunde ein (Fibroblasten, mesenchymale Vorläuferzellen). Diese beginnen mit der Produktion von Kollagen (Kollagen I, III und V), Wachstumsfaktoren (b-FGF, TGF-β) und anderen Proteinen der extrazellulären Matrix (EZM). Der Gehalt an Proteinen nimmt zu und die Neuformation von Gefäßen beginnt. Insgesamt ist die EZM noch unorganisiert, locker und nicht mechanisch belastbar (Abb. 1b).

Phase IV: Gewebeumbau und -reifung (Remodeling)

Die vierte Phase ist durch eine Abnahme der zellulären Strukturen und eine Zunahme der Gewebedichte gekennzeichnet. Für den Gewebeumbau not-

wendige Enzyme (Proteasen, Plasminogen Aktivator) sind vermehrt in der EZM vorhanden. Die EZM ist stärker organisiert und zeigt erste longitudinal orientierte Kollagenfasern. Das Verhältnis von Kollagen I zu Kollagen III normalisiert sich und die biomechanische Belastbarkeit des neuen Gewebes nimmt zu (Abb. 1c).

Obwohl es zu einer zunehmenden Belastbarkeit des neuen Gewebes kommt, werden die strukturellen und mechanischen Eigenschaften von unverletztem Sehngewebe nicht erreicht. Hier können Methoden des Tissue Engineering Verbesserungen ermöglichen.

Regeneration oder Reparatation?

Regeneration und Reparatation von destruiertem Gewebe sind grundsätzlich unterschiedliche Prozesse. Embryonales Gewebe regeneriert, während im adulten menschlichen Gewebe reparative Vorgänge dominieren. Ursächlich ist unter anderem die Anzahl undifferenzierter Vorläuferzellen (Stammzellen). Während im adulten Gewebe das Verhältnis von differenzierten Zellen zu Stammzellen zu Gunsten der Differenzierung verschoben ist, liegt im embryonalen Gewebe ein hoher Prozentsatz an pluripotenten Vorläuferzellen vor (6). Regeneration und Reparatation müssen auch hinsichtlich ihrer Funktion unterschiedlich bewertet werden. Bei der Reparatation handelt es sich um einen Vorgang, der die Integrität des Gewebes möglichst schnell wieder herstellen soll, um die Gefährdung des Gesamtorganismus zu minimieren. Im Gegensatz dazu ist die Regeneration ein relativ langsam ablaufender Prozeß, bei dem einige Schritte der embryonalen Gewebeerwicklung durchlaufen werden (3).

Ziel des Tissue Engineering von Sehngewebe ist die Geweberegeneration. Adulten Zellen fehlen jedoch die komplexen Kaskaden der Signaltransduktion, die zu einer Regeneration im embryonalen Gewebe führen. Die verwendeten Zellen und die eingesetzten Trägermaterialien müssen optimiert werden, um ein Fehlen dieser Signale auszugleichen. Sowohl die Verwendung von Wachstumsfaktoren als auch die Gentherapie spielen hierbei eine entscheidende Rolle.

Stand der Forschung

Verschiedene Ansätze befassen sich mit dem Tissue Engineering von Sehnen- gewebe. *In vitro* und *in vivo* Versuche unter Nutzung von Wachstumsfaktoren, verschiedener Methoden des Gentransfers und unter Einsatz von Vorläuferzellen und differenzierten Zellen mit geeigneten Trägermaterialien zeigen erste erfolgversprechende Ergebnisse (Abb. 2).

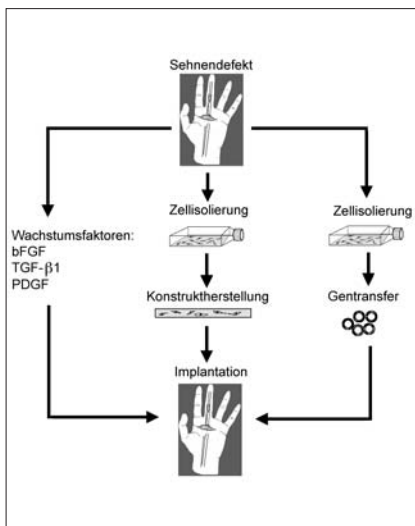


Abb. 2: Prinzip des Tissue Engineering zur Regeneration von Sehnen- gewebe. Links ist die lokale Applikation von Wachstumsfaktoren zur verbesserten Sehnenheilung dargestellt. In der Mitte wird die Anwendung der Zelltherapie zur Sehnenrekonstruktion gezeigt. Dabei werden Zellen aus verschiedenen Geweben isoliert, in Kultur vermehrt, auf entsprechende Trägersubstanzen aufgebracht und in den bestehenden Gewebedefekt implantiert. Rechts ist das Prinzip der Genterapie dargestellt. Zellen werden isoliert, in Kultur vermehrt, und die Einschleusung des Gens in die Zelle wird z.B. durch Transfektion mit einem Plasmid vorgenommen. Die transfizierten Zellen werden in das defekte Gewebe implantiert, um mit dem gewünschten Protein (z.B. Wachstumsfaktor) als Genprodukt die Sehnenheilung zu beschleunigen.

Wachstumsfaktoren

Wachstumsfaktoren sind Proteine, die bei Zellen eine Migration, Proliferation oder Proteinsynthese induzieren. Spezielle Rezeptoren für Wachstumsfaktoren werden auf der Zelloberfläche expri-

miert. Die Wirkungsweise und Interaktion von Wachstumsfaktoren ist so komplex, daß bisher nur ein geringer Teil ihres Wirkungsspektrums bekannt ist. In verschiedenen *in vitro* und *in vivo* Studien wurde die Nutzung von Wachstumsfaktoren zur Regeneration von Sehnen- gewebe untersucht.

Eine Steigerung der Kollagensynthese konnte *in vitro* bei Kaninchen-Tenozyten durch Zugabe von TGF-β1, TGF-β2 und TGF-β3 erreicht werden (10). Der Einfluß von BMP-2, IGF-2 und b-FGF führte in der Zellkultur bei bovinen Tenozyten zu einer Induktion der Proliferation (17). Aviane Tenozyten waren in Zellkultur nach Applikation von PDGF und IGF stärker mitotisch aktiv als die unbehandelte Kontrolle (1). Eine verstärkte Produktion des angiogenetischen Faktors VEGF zeigte sich bei Ratten-Tenozyten nach Exposition mit PDGF (14).

In vivo Studien konnten zeigen, daß bei der Verletzung von Sehnen- gewebe die Produktion verschiedener Wachstumsfaktoren steigt. Bereits drei Tage nach der Durchtrennung von Patella-Sehnen konnte ein Anstieg von TGF-β1 im verletzten Gewebe nachgewiesen werden (13). In einem anderen Versuch zeigte sich eine vermehrte Expression von PDGF, TGF-β1 und EGF (4). DAHLGREN et al. (5) konnten eine Abnahme der Gewebeswellung, eine Zunahme der Zellproliferation und eine vermehrte Kollagensynthese nach Injektion von IGF-1 in Flexoren-Sehnen von Pferden mit Tendinitis nachweisen. Auch die Verwendung von Nahtmaterialien, die mit Wachstumsfaktoren beschichtet sind, zeigt vielversprechende Ergebnisse. Die Naht durchtrennter Sehnen mit GDF-5 beschichteten Fäden führte im Rattenmodell zu einer signifikant höheren Festigkeit der Sehne als bei den Kontrollen (16).

Genterapie

Das Ziel der Genterapie ist das Einschleusen von Genen in Zellen, um ihre Proteinsynthese oder Funktion zu beeinflussen. Gene können durch virale und nicht-virale Vektoren in Zellen eingebracht werden. Der Gentransfer außerhalb des Organismus (*in vitro* Gentransfer) wird vom Gentransfer innerhalb des Organismus (*in vivo* Gentransfer) unter-

schieden. Gene, die die Synthese von Wachstumsfaktoren und Transkriptionsfaktoren steuern, haben für das Tissue Engineering von Sehnen- gewebe eine besondere Bedeutung.

Die intratendinöse Injektion eines viralen Vektors mit dem Gen für PDGF war Bestandteil einer ersten *in vivo* Studie zur Anwendung der Genterapie bei Sehnenverletzungen (12). In der verletzten Sehne konnten eine Steigerung der PDGF-Expression, eine verstärkte Angiogenese und eine Steigerung der Kollagensynthese beobachtet werden. In einem anderen Experiment konnte gezeigt werden, daß die Expression von FAK die Ausbildung von Adhäsionen nach Sehnenverletzung hemmt (11).

Zelltherapie

Die Zelltherapie ist durch den Einsatz von Zellen in geeigneten Trägermaterialien zur Rekonstruktion defekter Gewebe gekennzeichnet. Hierbei finden sowohl differenzierte Zellen als auch undifferenzierte Vorläuferzellen ihre Anwendung. In den letzten Jahren wurden zunehmend mesenchymale Stammzellen (MSZ) für die Rekonstruktion von Gewebedefekten verwendet. MSZ lassen sich leicht aus Knochenmarkaspiraten isolieren und in der Zellkultur vermehren. Sie besitzen pluripotente Eigenschaften und können in verschiedene Gewebe, wie Knochen, Fett, Knorpel, Bindegewebe, Nervengewebe und Muskel differenzieren (2, 8). Als Trägermaterialien werden biokompatible, meist biodegradierbare, Stoffe verwendet. Sie sollten unter anderem keine Fremdkörperreaktion auslösen, gut in das umliegende Gewebe integriert werden, genügend biomechanische Stabilität aufweisen und den Charakteristika des zu rekonstruierenden Gewebes optimal angepaßt sein.

Verschiedene *in vitro* und *in vivo* Studien konnten den Nutzen von MSZ in geeigneten Trägermaterialien bei der Rekonstruktion von defektem Sehnen- gewebe zeigen. Die Regeneration durchtrennter Achilles-Sehnen von Kaninchen konnte durch Applikation von MSZ erreicht werden (18). Die Zellen wurden mit Hilfe einer kollagenen Trägersubstanz in den frischen Sehnen- defekt implantiert. Das neue Sehnen- gewebe zeigte Eigenschaften einer unverletzten Achilles-Sehne. Bereits in der vierten post-

operativen Woche betrug die Sehnenfestigkeit 54,2% einer unverletzten Sehne. In eigenen Experimenten konnten langstreckige Sehnenkonstrukte aus HMSZ und einem Kollagen Typ I Gel (ArsArthro AG, Esslingen) *in vitro* durch zyklische Dehnung in einem Bioreaktor hergestellt werden (9). HMSZ wurden aus Knochenmarkspiraten gewonnen und in Kultur propagiert. Die Zellen wurden von den Kulturflaschen abgelöst, in dem Kollagengel suspendiert (1×10^6 Zellen/ml Gel) und das zellhaltige Gel wurde zur Herstellung der Konstrukte in Glaszylinder mit definierten Abmessungen gegossen. Nach der Polymerisation wurden die Konstrukte aus den Zylindern entnommen und in einen speziell entworfenen Bioreaktor für zyklische Dehnung eingespannt (Abb. 3). Die Konstrukte wurden für 14 Tage statisch und 21 Tage zyklisch gedehnt. Nach Be-

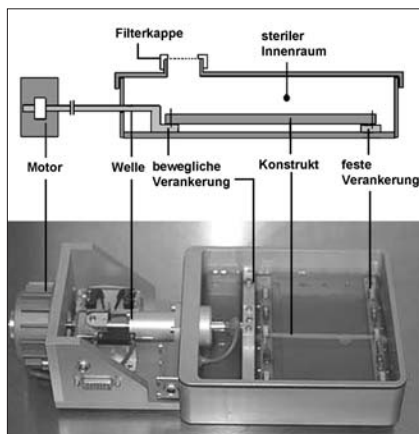


Abb. 3: Schematische Darstellung und Fotografie des Bioreaktors für die zyklische Dehnung von Sehnenkonstrukten. Das Konstrukt ist zwischen einer beweglichen und einer fest verankerten Schiene eingespannt. Mit einer Frequenz von 0,5 Hz und einem Dehnungsweg von 1 cm wird das Konstrukt zyklisch gedehnt.



Abb. 4: Abbildung eines gedehnten Konstruktes nach Entnahme aus dem Bioreaktor.

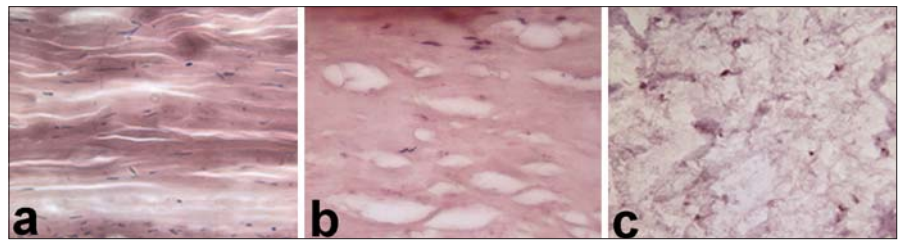


Abb. 5: Histologische Analyse einer humanen Fingerbeugesehne (a), eines gedehnten Sehnenkonstruktes (b) und eines ungedehnten Konstruktes (c). Hämatoxylin/Eosin-Färbung, 20-fache Vergrößerung.

endigung des Dehnungszeitraumes hatten die Konstrukte einen Durchmesser von 0,6 cm und eine Länge von 8 cm (Abb. 4). Sie zeigten eine glatte Oberflächenstruktur und eine hohe optische Dichte. Die histologische Analyse der Konstrukte (Abb. 5a-c) zeigte spindelförmige, longitudinal ausgerichtete Zellen, eine organisierte Matrix und parallel verlaufende Kollagenfasern. Bei der ungedehnten Kontrollgruppe waren keine spindelförmigen, longitudinal ausgerichteten Zellen und keine Organisation der Matrix erkennbar. Durch diese Methode konnten Sehnenkonstrukte hergestellt werden, die makroskopisch und mikroskopisch eine Sehnen-ähnliche Struktur zeigten. Weiterführende Experimente zur biomechanischen Stabilität und Genexpression der Konstrukte sowie *in vivo* Versuche werden derzeit durchgeführt.

Diskussion

In der letzten Dekade etablierte sich das Gebiet des Tissue Engineering zu einem führenden Forschungszweig. Einige Methoden finden bereits klinische Anwendung, z.B. die Nutzung von autologen Zellen, resorbierbaren Trägermaterialien und Wachstumsfaktoren zur Rekonstruktion von Knochendefekten (7, 15). Um die Methoden des Tissue Engineering auch für die Regeneration von defektem Sehnenewebe klinisch einsetzen zu können, muß die Forschung noch deutlich intensiviert werden.

Zum einen ist eine genauere Kenntnis der Prozesse nötig, die bei der Sehnenheilung ablaufen. Zell-Matrix-Interaktionen, die Wirkungsweise bioaktiver Moleküle (Wachstumsfaktoren, Transkriptionsfaktoren, Lipopolysaccharide) und ablaufende Signalkaskaden müssen näher untersucht werden.

Zum anderen ist die Entwicklung geeigneter Trägermaterialien notwendig. Zur Unterstützung der Sehnenheilung benötigte Biomaterialien sollten resorbierbar und mechanisch belastbar sein. Sie müssen sich unproblematisch in das Gewebe integrieren und die Einbringung von Zellen und bioaktiven Molekülen in das geschädigte Gewebe unterstützen.

Es ist noch unklar, welcher Zelltyp am besten geeignet ist, um defektes Sehnenewebe zu regenerieren. Differenzierte Zellen lassen sich gut isolieren, zeigen aber unter Zellkulturbedingungen ein eingeschränktes Proliferationsverhalten. Um genügend Zellen für die Transplantation in Sehnendefekte zu gewinnen, müssten daher große Mengen an Gewebe für die Zellisolierung genutzt werden. Vorläuferzellen proliferieren gut, so daß eine einzelne Knochenmarkaspiration für die Gewinnung der benötigten Zellzahl ausreichen würde. Dennoch gibt es keine Langzeitergebnisse über den *in vivo* Einsatz von MSZ. Auch hier müssen weitere Untersuchungen folgen.

Zudem muß geklärt werden, wie die Wirkung bestimmter Wachstumsfaktoren bei der Sehnenheilung potenziert werden kann. Einerseits gibt es die Möglichkeit, Wachstumsfaktoren direkt zu applizieren, andererseits können Zellen genetisch so modifiziert werden, daß sie vermehrt den gewünschten Wachstumsfaktor synthetisieren. Neben der kurzen Halbwertszeit bioaktiver Moleküle ist die oft unkontrollierte Abgabe der Substanz an die Umgebung ein weiterer Nachteil der direkten Applikation von Wachstumsfaktoren. Die genetische Modifikation von Zellen zur Synthese von Wachstumsfaktoren erscheint daher sinnvoll. Langzeitergebnisse zum *in vivo* Einsatz genetisch modifizierter Zellen liegen jedoch noch nicht vor.

Die ersten Ergebnisse von *in vitro* und *in vivo* Studien unter Anwendung von Zelltherapie, Gentherapie, Wachstumsfaktoren und Biomaterialien sind erfolgversprechend. Obwohl noch viele offene Fragen geklärt werden müssen, bietet das Tissue Engineering neue zukunftsweisende Strategien für die Therapie von Sehnenverletzungen.

Literatur

- (1) BANES, A.J., TSUZAKI, M., HU, P., BRIGMAN, B., BROWN, T., ALMEKINDERS, L., LAWRENCE, W.T., FISCHER, T.: PDGF-BB, IGF-I and mechanical load stimulate DNA synthesis in avian tendon fibroblasts *in vitro*. *J. Biomech.* 28, 1505-1513 (1995)
- (2) CAPLAN, A.I.: The mesengenic process. *Clin. Plast. Surg.* 21, 429-435 (1994)
- (3) CAPLAN, A.I.: Embryonic development and the principles of tissue Engineering. *Novartis. Found. Symp.* 249, 17-25 (2003)
- (4) CHANG, J., MOST, D., STELNICKI, E., SIEBERT, J.W., LONGAKER, M.T., HUI, K., LINEAWEAVER, W.C.: Gene expression of transforming growth factor beta-I in rabbit zone II flexor tendon wound healing: evidence for dual mechanisms of repair. *Plast. Rec. Surg.* 100, 937-944 (1997)
- (5) DAHLGREN, L.A., VAN DER MEULEN, M.C., BERTRAM, J.E., STARRAK, G.S., NIXON, A.J.: Insulin-like growth factor-I improves cellular and molecular aspects of healing in a collagenase-induced model of flexor tendinitis. *J. Orthop. Res.* 20, 910-919 (2002)
- (6) HAYNESWORTH, S.E., REUBEN, D., CAPLAN, A.I.: Cell-based tissue Engineering therapies: the influence of whole body physiology. *Adv. Drug Delivery Rev.* 33, 3-14 (1998)
- (7) HUTMACHER, D.W., KIRSCH, A., ACKERMANN, K.L., HURZELER, M.B.: A tissue engineered cell-occlusive device for hard tissue regeneration – a preliminary report. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 21, 49-59 (2001)
- (8) JIANG, Y., JAHAGIRDAR, B.N., REINHARDT, R.L., SCHWARTZ, R.E., KEENE, C.D., ORTIZ-GOZALES, X.R., REYES, M., LENVIK, T., LUND, T., BLACKSTAD, M., DU, J., ALDRICH, S., LISBERG, A., LOW, W.C., LARGAESPADA, D.A., VERFAILLIE, C.M.: Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 418, 41-49 (2002)
- (9) KALL, S., NÖTH, U., REIMERS, K., CHOI, C.Y.U., MUEHLBERGER, T., MALA, M., ALLMELING, C., JAHN, S., VOGT, P.M.: *In vitro* Herstellung von Sehnenkonstrukten aus humanen mesenchymalen Stammzellen und einem Kollagen Typ I Gel. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* (eingereicht)
- (10) KLEIN, M.B., YALAMANCI, N., PHAM, H., LONGAKER, M.T., CHANG, J.: Flexor tendon healing *in vitro*: effects of TGF-beta on tendon cell collagen production. *J. Hand Surg. [Am.]* 27, 615-620 (2002)
- (11) LOU, J., KUBOTA, H., HOTOKEZAKA, S., LUDWIG, F.J., MANSKE, P.R.: *In vivo* gene transfer and overexpression of focal adhesion kinase (pp125 FAK) mediated by recombinant adenovirus-induced tendon adhesion formation and epitenon cell change. *J. Orthop. Res.* 15, 911-918 (1997)
- (12) NAKAMURA, N., SHINO, K., NATSUUME, T., HORIBE, S., MATSUMOTO, N., KANEIDA, Y., OCHI, T.: Early biological effect of *in vivo* gene transfer of platelet-derived growth factor (PDGF)-B into healing patellar ligament. *Gene Ther.* 5, 1165-1170 (1998)
- (13) NATSU-UME, T., NAKAMURA, N., SHINO, K., TORITSUKA, Y., HORIBE, S., OCHI, T.: Temporal and spatial expression of transforming growth factor-beta in the healing patellar ligament of the rat. *J. Orthop. Res.* 15, 837-843, (1997)
- (14) PETERSEN, W., PUFE, T., ZANTOP, T., TILLMANN, B., MENTLEIN, R.: Hypoxia and PDGF have a synergistic effect that increases the expression of the angiogenic peptide vascular endothelial growth factor in Achilles tendon fibroblasts. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 16 (2003), e-publication ahead of print
- (15) QUARTO, R., MASTROGIACOMO, M., CANCEDDA, R., KUTEPOV, S.M., MUKHACHEV, V., LAVRUKOV, A., KON, E., MARCACCI, M.: Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells. *N. Engl. J. Med.* 344, 385-386 (2001)
- (16) RICKERT, M., JUNG, M., ADIYAMAN, M., RICHTER, W., SIMANK, H.G.: A growth and differentiation factor-5 (GDF-5)-coated suture stimulates tendon healing in an Achilles tendon model in rats. *Growth Factors* 19, 115-126 (2001)
- (17) RODEO, S.A., TAYLOR, S.M., HIDAKA, C.: The characterization of bovine tendon fibroblasts and their response to growth factors *in-vitro*. *Tran. Orthop. Res. Soc.* 19, 496 (1994)
- (18) YOUNG, R.G., BUTLER, D.L., WEBER, W., CAPLAN, A.I., GORDON, S.L., FINK, D.J.: Use of mesenchymal stem cells in a collagen matrix for Achilles tendon repair. *Orthop. Res. Soc.* 16, 406-413 (1998)

Korrespondenzanschrift:

Dr. med. Susanne Kall
Arbeitsgruppe Tissue Engineering
Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover, Klinikum Oststadt
Podbielskistraße 380, 30659 Hannover
e-mail: kall.susanne@mh-hannover.de

Der Einsatz des CO₂-Lasers zur Verbesserung der Zungenbeweglichkeit nach Tumoroperation, ein sinnvoller Eingriff?

S. FLINZBERG • R. SCHMELZLE • M. VESPER

Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Nordwestdeutsche Kieferklinik)

Einleitung

Maligne Tumoren der Mundhöhle, Lippe und des Rachens haben einen Anteil von 4-5 % aller Neoplasien. Die jährliche Inzidenz beträgt in Deutschland etwa 10000, wobei weltweit eine stei-

gende Tendenz beschrieben wird (11, 14). Bei Malignomen im Kopf- und Halsbereich stellt das Plattenepithelkarzinom der Mundschleimhaut mit über 70 % die größte Entität dar, gefolgt von Basaliomen, Plattenepithelkarzinomen

der äußeren Haut, Speicheldrüsentumoren oder anderen malignen Tumoren. Trotz der rasanten Entwicklung der letzten Jahre ist die Operation, mit der Resektion des Tumors, nach wie vor die Therapie der Wahl.

Die Strahlentherapie und die Chemotherapie stehen ergänzend zur Seite. Die posttherapeutischen Probleme der Tumorpatienten zeigen ein weitgefächertes Spektrum. In Abhängigkeit der Tumorklassifikation und Größe kommt es zu Sprach- und Schluckstörungen. Der Ausprägungsgrad hängt dabei primär von der verbleibenden Zungenbeweglichkeit und der Sensibilität ab (1, 7, 8, 19). Störenden Narbenzüge können dünn und strangförmig oder flächig im Sinne einer Narbenplatte die Zunge an der Unterlage fixieren (Abb. 4 und 9).



Abb. 1: *Rekonstruktion des anterioren Mundbodens mit einem mikrovaskulären Dünndarmtransplantat nach Resektion und Strahlentherapie.*



Abb. 2: *Freies Spalthauttransplantat (hell) im seitlichen vorderen Mundboden.*



Abb. 3: *Mikrovaskulärer Unterarmklappen am seitlichen hinteren Mundboden.*

Für die gewählte Rekonstruktionstechnik ist die Defektgröße und Lokalisation, der Allgemeinzustand und die Wünsche des Patienten in Betracht zu ziehen (9). Mit mikrovaskulär anastomosierten Transplantaten (Abb. 1 und 3), lokalen Lappenplastiken oder Spalthauttransplantaten können Verbesserungen erzielt werden. Aufwändige Techniken erfordern eine stationäre Behandlung der Patienten.

Spalthaut als avaskuläres Transplantat ermöglicht den Ausgleich von kleinen Defekten (Abb. 2). Sie erlaubt eine zü-



Abb. 4: *Patient ein Jahr nach Resektion eines T2-Tumors. Die Zunge erreicht bei Mundöffnung nicht die obere Zahnreihe. Die Mundreinigung ist erschwert. Das Befeuerten der Lippen nur eingeschränkt möglich.*

gige Rekonstruktion mit geringer Einschränkung der Lebensqualität des Patienten während der Einheilungsphase. Durch die geringfügige Schrumpfung sind die Ergebnisse überzeugend (5, 18, 20).

In dieser Studie soll die Beurteilung der Indikation und Wertigkeit des Einsatzes des CO₂-Lasers zur Narbenlösung mit dem Versuch der Mobilitätsverbesserung der Zunge nach vorangegangener Tumoresektion dargestellt werden.

Material und Methode

29 Patienten mit Malignomen des Mundbodens und der Zunge aus einem Zeitraum 1991 bis 1999 wurden in die Untersuchung einbezogen. Sie litten unter operationsbedingten Sprach- oder Schluckstörungen, verursacht durch eine Einschränkung der Zungenbeweglichkeit. 18 Patienten wurden prä- oder postoperativ bestrahlt. Mit 19 überwiegt das männliche Geschlecht deutlich.

Die Altersverteilung hat ihr Maximum bei 70 und das Minimum bei 40 Jahren, mit einem Durchschnitt von 59,3 Jahren. Die Frauen waren mit 57,9 Jahren geringfügig jünger als die Männer mit 59,1 Jahren. Die Altersspanne der Frauen lag zwischen 40 und 69, die der Männer von 48 bis 70 Jahre.

Das Plattenepithelkarzinom bildete in 28 Fällen die überwiegende Hauptdiagnose, zusätzlich fand sich ein Mukoepidermoidkarzinom. Die Tumorgößen gliederten sich wie folgt: Ein Carcinoma in situ, 7 T1, 16 T2, 4 T3 und ein T4-



Abb. 5: *Die Patientin aus Abbildung 1 ein Jahr nach der Zungenlösung mit dem CO₂-Laser. Die obere Zahnreihe wird erreicht, das Befeuerten der Lippen ist jetzt möglich.*

Tumor. Dabei lag die überwiegende Zahl der Malignome (n = 19) im anterioren Mundboden, am Übergang zur Zunge oder am seitlichen Zungenrand.

18 der 29 Patienten wurden vor oder nach der Tumoresektion mit einer Dosis von 60 bis 70 Gy oder hyperfraktioniert mit 76Gy bestrahlt. Die Bestrahlung erfolgte täglich in zwei Dosen zwischen 1,8 bis 2,0 Gy. Der größte Teil dieser Patienten waren Männer (n = 13), die übrigen Frauen (n = 5). Das Intervall zwischen durchgeführter Strahlentherapie und Laser-OP betrug 3 bis 105 Monate.

Insgesamt wurden 44 Eingriffe durchgeführt. Die Operationszeit hatte im Mittel eine Dauer von 11,2 Minuten mit einem Minimum von 5 Minuten und einem Maximum von 20 Minuten. Bei vier Patienten wurden mehr als drei Eingriffe in derselben Region notwendig. Drei weitere erhielten mehr als eine Operation, aber an verschiedenen Abschnitten der Zunge.

Alle Eingriffe wurden unter Lokalanästhesie (Xylocain® 2 %) durchgeführt. Für die Eingriffe wurde ein CO₂-Laser der Firma SURGILASE OP 40 verwendet. Es wurde der Superpuls Modus mit 8 W Leistung, einer Pulsfrequenz von 0,1 Hz und eine Pulsdauer von 0,2 sec. gewählt.

Die laserspezifisch geringfügige Blutung ermöglichte eine komplikationslose Flächenbestimmung, mit Tasterzirkel und Zentimetermaß.

Die Nachuntersuchungen erfolgten am 7, 14 und 21 Tag.



Abb. 6: Ein Patient nach Resektion eines T4-Tumors, Strahlentherapie und Rekonstruktion mit mikrovaskulärem Fibulatransplantat. Die Mundreinigung von Speiseresten ist aufgrund der flächigen Verwachsung und einer sehr kleinen Restzunge stark eingeschränkt. Die postoperative Aufnahme nach seitlicher Zungenlösung zeigt nur eine geringe Verbesserung der Beweglichkeit, aber ermöglicht das Berühren der Konuskronen.

Ergebnisse

Die Wunden heilten per secundam, durchschnittlich nach 14 Tagen (Abb. 8 und 9). Bei zwei nicht bestrahlten Patienten kam es zu einer Superinfektion mit prolongierter Heilung über mehrere Wochen. In diesen Fällen lag operativ bedingt der Unterkieferknochen frei. Vier venöse Blutungen wurden intraoperativ umstochen. Die Heilungsdauer der vorher strahlentherapierten Patienten verlängerte sich im Durchschnitt um 4 Tage.

Die postoperativen Schmerzen wurden als gering eingestuft und konnten mit herkömmlichen Analgetika, z.B. Paracetamol 4x1 g, beherrscht werden.

Die Wundoberfläche lag zwischen 1,5 cm² und 12 cm² (Abb. 6). Die minimale



Abb. 7: Nach einem zweiten Eingriff kann die Zunge die Kronen jetzt überdecken. Der Patient war postoperativ zufrieden.



Abb. 8: Der Befund nach 7 Tagen. Der Fibrinbelag der Wunde. Eine ausgeprägte Wundschumpfung geht mit einem Verlust der Mobilität einher.



Abb. 9: Der Befund 14 Tage nach der Operation. Die Wundoberfläche ist nur noch schwer von der Umgebung abzugrenzen. Die Zunge kann nur noch mit der Spitze über die Konuskronen geschoben werden.

Schrumpfung betrug in der ersten Woche 2 % mit einem Maximum bei 50 % und einem Mittel von 20 %. Zwischen Frauen (21 %) und Männern (19 %) wurden keine signifikanten Unterschiede erhoben. Vom 7. bis zum 14. Tag verringerte sich die Schrumpfung auf 15 %. Im Untersuchungsgut traten intraindividuelle Schwankungen von bis zu 15 % auf. Die Patienten mit Mehrfacheingrif-

fen (>3) lagen mit über 30 % Schrumpfung in der ersten Woche deutlich über dem Durchschnitt.

Für die Einschätzung des objektiven und subjektiven Mobilitätsgewinns wurde ein Zungenbewegungsscore ausgearbeitet. Auf einer Skala von 1 (normale Beweglichkeit) bis 7 (klinisch fixierte Zunge) wurde das Herausstrecken der Zunge, die Berührung der Lippen, der Zahnreihe und des Gaumens sowie die Reinigungsmöglichkeit der Mundhöhle beurteilt (Abb. 4 und 5).

Der präoperative Maximalwert der Untersuchungsgruppe lag bei 5,0 und das Optimum bei 2,5 mit einem Mittel von 4,0. Die postoperative Bewegungsverbesserung lag im Minimum bei 0,5 Punkten, im Maximum bei 3 mit einem Mittel von 2,0 Punkten. Subjektiv waren drei Patienten mit dem postoperativen Erfolg nicht zufrieden (Abb. 6 bis 9).

Diskussion

Operationsbedingte Sprach- und Schluckprobleme treten bei bis zu 26 % der an einem Zungenkarzinom operierten Patienten auf (3). Die Ausprägungsgrade der Behinderung sind verschieden und führen in vielen Fällen zu einer Veränderung der sozialen Kontakte. Eine rasche Rehabilitation der Betroffenen ist anzustreben.

Die gewählte Rekonstruktionsmethode muß der Defektgröße angepaßt werden. Der Einsatz des CO₂-Lasers gibt dem Behandler eine unkomplizierte, komplikationsarme, sichere Methode mit hoher Akzeptanz bei den Patienten.

Der Abschluß der Wundheilung des Patientenguts war durchschnittlich nach 14 Tagen erfolgt, dies entspricht den durchschnittlich in der Literatur angegebenen Werten auch für andere Spezies (2, 6, 10, 12, 17). Eine herabgesetzte Zellaktivität könnte als Grund für die geringfügig längere Heilung der bestrahlten Patienten angesehen werden (15, 16). Bei Wundschumpfung von durchschnittlich 20 % konnten inter- und intraindividuelle Schwankungen aufgezeigt werden (13, 15). Eine direkte Begründung hierfür ist bei der Größe des Kollektives nicht abzulesen.

Schwankungen der Wundschumpfung wären mit einer unterschiedlich ausgeprägten Myofibroblastenaktivität zu begründen (6, 16, 17). Sie differiert bei

unterschiedlichen Spezies erheblich. Beim Schwein werden Werte bis 17% mit mäßiger Narbenbildung beschrieben, Ratten liegen mit bis zu 90% deutlich darüber (4, 13).

Der Lasereinsatz hat nur in drei Fällen keine subjektive und objektive Verbesserung der Zungenmobilität erbracht. In diesen Fällen war auf Grund der flächigen Narbenstruktur der Einsatz von größeren Transplantaten indiziert. Alle anderen Patienten konnten postoperativ ihre Mundhöhle besser von Speiseresten befreien, besser sprechen und schlucken. Der Einsatz von Lokalanästhesie ermöglicht es dem Patienten die Bewegungseinschränkung aktiv darzustellen. Der Operationserfolg kann bereits intraoperativ beurteilt werden. Auch gesundheitlich eingeschränkte Patienten, nach einer Strahlentherapie, profitieren vom Lasereinsatz.

Keiner der 29 Patienten empfand den Eingriff als unangenehm oder schmerzhaft, der Eingriff hat eine hohe Akzeptanz.

Die Operation mit dem CO₂-Laser bietet bei strenger Indikationsstellung eine gute Methode zur Rehabilitation. Die Zunge muß eine Restbeweglichkeit aufweisen. Dünne strangförmige Narben mit anterior gelegener Verwachsung sind besser geeignet als flächige Verwachsungen, diese können in einigen Fällen sogar eine Kontraindikation darstellen.

Die Zungenlösung mit dem CO₂-Laser ist mit geringem Zeitaufwand, ambulant und komplikationsarm durchzuführen. Der Eingriff hat im Zeitalter zunehmender Einsparmaßnahmen seinen Stellenwert. Eine Strahlentherapie stellt keine Kontraindikation dar.

So ist der CO₂-Laser bei strenger Indikationsstellung eine sinnvolle Ergänzung zur Wiederherstellung der Sprach- und Schluckfunktion.

Literatur

- (1) AVIV, J., HECHER, C., DALTON, J., URKEN, M.: Surface sensibility of the floor of the mouth and tongue in health controls in radiated patients. *Otolaryng. Head Neck Surg.* 107 (3) 418-423 (1992)
- (2) BRYANT, G., DAVIDSON, J., OSSOFF, R., GARETT, C., REINISCH, L.: Histologic study of oral mucosa wound healing: a comparison of a 6.0 to an 6.8 micrometer pulsed laser and a CO₂-Laser. *Laryngoscope* 108 (1), 13-17 (1998)
- (3) DAVIS, J., LAZARUS, C., LOGEMANN, J.: Effects on maxillary glossectomie prosthesis on articulation and swallowing. *J. Prosthet. Dent.* 57 (6), 715-719 (1987)
- (4) EVARD, L., NAMMOUR, S., DOUROV, N.: Scanning electron microscope an immunohistochemical studies of contraction during secondary CO₂-laser wound healing in rat tongue mucosa. *J. oral Pathol. and Medicine* 25, 72-77 (1996)
- (5) EWERS, R., HOFMEISTER, B.: Reconstruction of the mandibular denture bearing area and freeing of the tongue after tumor surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 46 (4), 272-275 (1988)
- (6) FISHER, S., FRAME, J., BROWNE, R., TRANTER, R.: A comparative histological study of wound healing following CO₂-laser and conventional surgical excisions of canine buccal mucosa. *Arch. Oral Biol.* 28 (4), 287-291 (1983)
- (7) FLETCHER, S.: Speech production following partial glossectomie. *J. Speech Hear* 53 (3), 232-238
- (8) FLINZBERG, S.: Sensible Innervation des menschlichen Gaumens, eine licht- und elektronenmikroskopische Studie. *Dissertation med. Univ. Hamburg* (1996)
- (9) FLINZBERG, S., VESPER, M., SCHMELZLE, R.: The Value of tongue Remobilisation using a CO₂-Laser with special Emphasis on radiotherapied Patients. *Journal of Oral Laser Application (Suppl. 1)* 32ff (2001)
- (10) GASPAR, L., TOTH, J.: Experimental study of the direct effects of CO₂-laser beam on the oral mucosa. *Morphol. Igazsagugyi Orv. Sz.* 29 (3), 207-212 (1989)
- (11) HEMPRICH, A.: Long-term results in treating squamous cell carcinoma of the lip, oral cavity and oropharynx. *Int. J. oral Max. Surg.* 18, 39-42
- (12) KARDOS, T., FERGUSON, M.: Comparison of cryosurgery and the carbon dioxide laser in mucosal healing. *Int. J. oral and Maxillofac. Surg.* 20, 108-111
- (13) KELLER, U.: Erbium YAG-Laser in der Oralchirurgie. *Z. Stomatol.* 10, 113-129
- (14) LIPPMANN, S., SPITZ, M., BRENNER, S.: Epidemiologie, biologie and chemoprevention of aerodigestiv. *Cancer* 74, 2719-2752
- (15) LUOMANEN, M.: Experience with a CO₂-laser for removal of benign oral soft tissue leasions. *Proct. Finn. Dent. Soc.* 88 (1), 49-55 (1992)
- (16) LUOMANEN, M., RAUHAMAA-MÄKINEN, R.: Healing of rat mouth mucosa after irradiation with CO₂, Nd:YAG- and CO₂-Nd:YAG combination lasers. *Scand. J. Dent. Res.* 102, 223-228 (1994)
- (17) LUOMANEN, M., MEURMANN, J., LETHO, V.: Extracellular matrix in healing CO₂-laser incision wound. *J. Oral Pathol.* 16 (6), 322-331 (1987)
- (18) MCCONNELL, R., TEICHGRÄBER, J.: A comparison of three methods of oral reconstruction. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 113 (5), 496-500 (1987)
- (19) MICHI, K., IMAI, S., YAMASHITA, Y.: Improvement of speech intelligibility by secondary operation to mobilize the tongue after glossectomie. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 17 (4), 162-166 (1989)
- (20) TEICHGRÄBER, J., LARSON, D., CASTANEDA, O., MARTIN, J.: Skin grafts in intraoral reconstruction. *110* (7), 463-467 (1984)

Korrespondenzanschrift:

Dr. Dr. S. Flinzberg
 Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund-,
 Kiefer- und Gesichtschirurgie
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
 Martinistraße 52, 20246 Hamburg
 E-mail: flinzberg@uke.uni-hamburg.de

Der Vastus lateralis Lappen zur freien mikrovaskulären Rekonstruktion voluminöser Defekte im oberen Aerodigestivtrakt – klinische und sonographische Aspekte

W. MAIER¹⁾ • J. SCHIPPER¹⁾ • C. C. BÖDEKER¹⁾ • A. K. JAEKEL¹⁾ • R. SCHÖN²⁾ • R. E. HORCH³⁾

¹⁾ Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Plastische Operationen, Freiburg

²⁾ Abteilung Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Univ.-Zahn-Mund-Kiefer-Klinik Freiburg

³⁾ Abteilung für Plastische und Handchirurgie, Universitätsklinikum Erlangen

Zusammenfassung

Nach ausgedehnten Resektionen der Zunge oder des Oropharynx ist ein geeigneter und voluminöser Gewebersatz für eine gute Schluckrehabilitation erforderlich. Der M. vastus lateralis Lappen (VLL) stellt aufgrund seines myokutanen Aufbaus eine prinzipiell mögliche, aber bisher wenig bekannte Alternative zu den klassischen Lappen für die Pharynxrekonstruktion dar.

In einer Qualitätssicherungsanalyse nahmen wir eine anatomische Studie an 16 Formalin-fixierten Leichen vor. Weiterhin evaluierten wir die Ergebnisse bei 9 Patienten, bei denen ein VLL zur Rekonstruktion ausgedehnter Defekte im oberen Aerodigestivtrakt eingesetzt wurde.

In der anatomischen Studie zeigten sich Kaliber und Länge der Gefäße als für eine Anastomosierung im Regelfall gut geeignet. Bei 7 von 9 Patienten war die Wundheilung in der Empfängerregion hervorragend und bei 2 Patienten trat eine partielle Nekrose von Haut- und Subkutangewebe des Lappens auf. Eine vollständige Lappennekrose oder Muskelnekrose lag bei keinem Patienten vor. Sprach- und Schluckrehabilitation waren überzeugend. Kein Patient zeigte Wundheilungsstörungen oder funktionelle Störungen (z. B. grobe Kraft) im Spenderareal.

Unsere Qualitätssicherungsanalyse zeigt, daß der freie myokutane VLL für die Rekonstruktion voluminöser Defekte des oberen Aerodigestivtraktes gut geeignet ist. Da die Länge des Stiels 17 cm selten überschreitet, ist eine exakte präoperative sonographische Evaluation beider Halsseiten empfehlenswert, an die sich eine Kalkulation des Abstandes zwi-

schen Empfängerregion und geeigneten Gefäßen anschließen sollte.

Einleitung

Myokutane Lappen werden im Rahmen der Rekonstruktion nach Tumorresektionen im Kopf-Hals-Bereich insbesondere dann verwendet, wenn der bestehende Defekt eine beträchtliche Tiefenausdehnung hat oder das betroffene Organ funktionell einen ausreichenden Volumenersatz benötigt. Typischerweise ist dies dann der Fall, wenn der Zungenrund betroffen ist, der die pharyngeale Phase des Schluckaktes durch den dorsokaudalen Transport des Speisebolus dominiert und einen ausreichenden Druck zu dessen Übertritt in den Ösophagus ausüben muß. Die ansonsten aufgrund ihrer Flexibilität beliebten freien faszio-kutanen Lappen (9), insbesondere der Radialislappen, genügen nach ausgedehnter Tumorresektion diesen Anforderungen nicht mehr.

Der in dieser Region am häufigsten angewandte myokutane Lappen ist der M. pectoralis major Lappen, der allerdings mehrere Nachteile aufweist. So ist dieser gestielte Lappen in seiner Variabilität durch die Länge des Lappenstiels begrenzt, zudem hinterläßt er einen Defekt, der bei größerem Lappendurchmesser insbesondere bei weiblichen Patienten mit nicht zu unterschätzenden Veränderungen im Entnahmeareal einhergeht. So stellt sich die Frage nach einem Lappen, der die Vorzüge eines freianastomosierten mit denen eines myokutanen Lappens verbindet und zugleich im Spenderareal unproblematisch ist. Der M. vastus lateralis Lappen, initial in der regionalen Rekonstruktion im Oberschenkel- und Kniebereich verwendet

(2, 3, 8), wurde im Kopf-Hals-Bereich erstmals von WOLFF (13, 14, 15) eingesetzt. Gegenüber dem M. latissimus dorsi Lappen und dem M. rectus abdominis Lappen, die gleichfalls frei anastomosiert werden können, weist er den Vorteil einer begrenzten Subkutanschicht auf, während die erstgenannten Lappen insbesondere bei adipösen Patienten zu voluminös ausfallen und so den äußeren Verschluss des Halses erschweren können. Die vorliegende Qualitätssicherungsanalyse hat zum Ziel, die Eignung des Vastus lateralis Lappens bei Defekten im oberen Aerodigestivtrakt zu überprüfen.

Patienten und Methoden

Die Implementierung des Vastus lateralis Lappens (VLL) in unser onkologisches rekonstruktiv-rehabilitatives Spektrum erfolgte mittels einer anatomischen Präparationsübung an formalinfixierten Leichen, die uns vom anatomischen Institut der Universität Freiburg zur Verfügung gestellt wurden, teilweise im Rahmen eines interdisziplinären plastischen Workshops. In diesem Rahmen wurden Gefäßlänge und -durchmesser sowie potentielle anatomische Variationen dokumentiert.

Nach entsprechender Einarbeitung der Kopf-Hals-Chirurgen wurde der Lappen bei mittlerweile 9 Patienten für die Rekonstruktion des oberen Aerodigestivtraktes eingesetzt. Die Abwägung der Auswahl des Lappens erfolgte nach anatomischen und funktionellen Kriterien. So wurde der VLL insbesondere dann ausgewählt, wenn der zu verschließende Defekt eine hohe Tiefenausdehnung hatte und in einem für den Schluckakt relevanten Areal lag, so daß der von uns an-

sonsten bevorzugt verwendete Radialislappen nicht die erste Wahl darstellte. Dies war aus funktionellen Gründen der Empfängerregion dann der Fall, wenn ein Tumor den Zungengrund breit infiltrierte oder (meist vom Mundboden ausgehend) ein über hälftiger Befall des Zungenkörpers bestand (zusammen 6 Patienten, davon 2 Frauen).

Bei 2 Patienten wurde der VLL verwendet, da bei negativem Allentest und grenzwertiger Dopplersonographie der Hohlhandarterien ein Einsatz des Radialislappens ausschied (funktionelle Gründe der Spenderregion). Bei einer Patientin mit Rezidiv eines voroperierten und radiierten, die Otobasis infiltrierenden Parotiskarzinoms war der VLL die kosmetisch optimale Alternative. Bei allen Patienten nahmen wir im Rahmen der Therapieplanung eine B-scan- oder Duplexsonographie beider Halsseiten vor.

Im Rahmen der Qualitätssicherung wurde der postoperative Verlauf bei allen 9 Patienten hinsichtlich Lappeneinheilung, Morbidität und funktioneller Rehabilitation evaluiert. Die Lappenpräparation erfolgte entsprechend der Methode von WOLFF (15): Nach Markierung des Trochanter major erfolgt die Inzision 5 cm unterhalb desselben parallel zur Linie Spina iliaca ant. sup. – Condylus lat. femoris (häufig ist es ausreichend, die Inzision nach 8-10 cm zu beginnen). Nach Durchtrennung der Fascia lata werden zwischen M. rectus femoris und M. vastus lat. der auf dem M. vastus intermedius in kraniokaudaler Richtung verlaufende R. descendens Aae. circumflexae femoris und die Begleitvenen aufgesucht und nach proximal bis an die A. circumflexa, nach distal bis an den Eintritt in den M. vastus lat. verfolgt. Der parallel liegende motorische Ast des N. femoralis kann bei Bedarf gesondert präpariert und erhalten werden. Sodann wird der myokutane Lappen nach distal betont umschnitten, wobei auf das Perforansgefäß in die Haut zu achten ist.

Die weitere Präparation erfolgt nach den Prinzipien der plastisch-mikrovaskulären Chirurgie. Die Patienten wurden für einige Tage (je nach Lokalisation des Restriktionsareals) über eine Magensonde ernährt und erhielten eine postoperative Physiotherapie zur raschen Rehabilitation.

Ergebnisse

Bei den anatomischen Präparationen konnte in allen Fällen bilateral der M. vastus lat. ebenso wie der Gefäß-Nervenstiel problemlos aufgefunden und präpariert werden. Der Zeitaufwand pro Präparation lag bei ca. 30 Minuten. Bei den formalinfixierten Präparaten variierten die Durchmesser der Arterie zwischen 2 und 2,3 mm, der beiden begleitenden Venen je um 3 mm und die Länge des Stieles zwischen 10 und 17 cm. Proximal vereinigten sich in der Mehrzahl der Fälle die Begleitvenen vor Einmündung in die V. circumflexa femoris zu einer Sammelvene.

Bei unseren Patienten war in allen Fällen die Präparation gleichfalls problemlos, und der Entnahmedefekt konnte stets primär verschlossen werden. Bei keinem Patienten trat eine Morbidität der Spenderregion (mit Ausnahme einer in einigen Fällen passageren, für wenige Tage bestehenden Schwäche des Beines beim Treppensteigen) auf. In allen Fällen war eine R0-Resektion möglich und histologisch ausweislich der separat untersuchten Wundränder und Randschnitte nachweisbar. Im Empfängerareal kam es nach problemlosem intraoperativen Verlauf bei 2 Patienten zu einer postoperativen Teilnekrose des Lappens: Während der Muskelanteil intakt und vital blieb, nekrotisierten Haut und subkutanes Fettgewebe des Lappens. In einem dieser Fälle (Patientin mit Mundboden-Zungenkarzinom) führte dies aufgrund eines relativ klein gewählten muskulären Lappenanteils zu einer passageren orokutanen Fistelung, die sich



Abb. 1: Präparation des M. vastus lateralis Lappens (VLL) im Rahmen der anatomischen Studie.

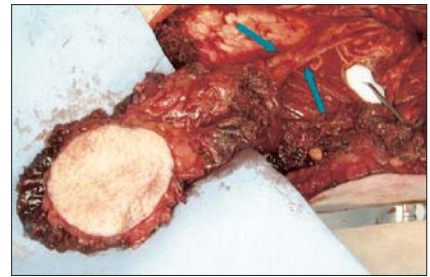


Abb. 2: Intraoperative Darstellung der Lappengewinnung. Pfeile: Lappenstiel.



Abb. 3: Problemloser Verschluss des Spenderareales.



Abb. 4a

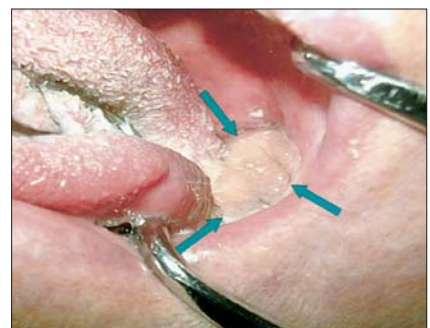


Abb. 4b

Abb. 4a, b: Defektverschluss im Empfängerareal. a: Parotisregion/Laterobasis; b: Oropharynx.

binnen zweier Wochen unter täglicher Kürettage wieder verschloß. Der Muskel blieb vital und das nutritive Gefäß war ausweislich der Farbdopplersonographie stets perfundiert. Im zweiten Fall kam es bei relativ großem Muskelanteil des Lappens nicht zur Fistelung, der oberflächliche Defekt heilte spontan mit geringfügiger Narbenbildung ab. Alle anderen sieben Patienten wiesen auch im Empfängerareal keinerlei Morbidität auf. In allen Fällen kam es zu einer guten sprachlichen und nutritiven Rehabilitation mit problemloser Nahrungsaufnahme und zufriedenstellender bis sehr guter Zungenmotilität; die intraoperativ gelegte Magensonde wurde stets nach 10 Tagen, bei der einen Patientin mit passagerer Fistelung wenige Tage nach Sistieren derselben entfernt. Bei einer Patientin, bei der der VLL zur Defektdeckung nach navigationsgestützter Revision der Laterobasis mit Resektion von Teilen der knöchernen Otobasis über einen infratemporalen Zugang (FISCH C) erfolgt war, trat keinerlei postoperative Morbidität auf. Trotz der onkochirurgisch erforderlichen Resektion des Kiefergelenkes kam es zu einer vollständigen Rehabilitation des Kauaktes. Der stationäre Aufenthalt lag bei den Patienten mit unkompliziertem Verlauf im Bereich von 3 Wochen.

Diskussion

Der VLL wurde erstmals vor über 25 Jahren beschrieben und initial als regionär gestieltes Transplantat in der Rekonstruktion an Oberschenkel und Knie eingesetzt (2, 3, 8). Seit den Arbeiten von HILL (4) und SONG (12) ist der VLL als potentieller freier mikrovaskulär zu anastomosierender Lappen eingeführt worden. Im Kopf-Hals-Bereich wurde er von WOLFF 1992 ins MKG-chirurgische Fachgebiet eingeführt (13, 14), wohingegen er in der HNO-Heilkunde bisher nicht etabliert war. Gegenüber dem Radialislappen liegt sein grundsätzlicher Vorteil in der Tatsache, daß er unabhängig von der Versorgung der Hand gewonnen werden kann, so daß in dieser Hinsicht keinerlei präoperative Einschränkung oder postoperatives Risiko besteht. Die Gefäßsituation am Oberschenkel kann als sehr konstant betrachtet werden (12, 15), was auch durch unsere anatomische Studie in allen Fällen

bestätigt wurde. Weiterhin ist der Defekt im Spenderareal ohne Spalthaut primär verschließbar, was die postoperative Belastung der Patienten weiter reduziert. Unsere Beobachtung einer fehlenden postoperativen Morbidität im Spenderareal korreliert mit der publizierten Feststellung des Erhalts der Kraft im Oberschenkel (7, 15).

Die Indikationsstellung hängt auch mit der Situation im Empfängerareal zusammen: Bei Defekten mit großer Tiefenausdehnung bietet er, bedingt durch seinen Muskelanteil, einen guten Ersatz des resezierten Volumens, was funktionell im Bereich des Oropharynx (insbesondere Zungengrund) von ausgesprochener Relevanz ist (1). Hier demonstriert unsere Qualitätssicherungsanalyse eindrucksvoll, daß eine Rehabilitation des Schluckaktes bei Resektion von großen Arealen der Zunge nach Transplantation eines VLL stets unproblematisch ist. Gegenüber dem M. pectoralis Lappen als gestieltem Lappen bestehen gleichfalls Vorzüge: So ist der Lappen auch weit kranial im Bereich der Schädelbasis einsetzbar und es werden keine kosmetischen oder funktionellen Folgen im Bereich der Brustwand induziert, was insbesondere bei Patientinnen bedeutsam ist. Jedoch auch im intraoperativen Vorgehen weist der VLL Vorzüge auf: Aufgrund der weiten Distanz vom Kopf-Hals-Bereich ist es immer möglich, die Lappengewinnung und die Tumorsektion parallel durch zwei Teams vorzunehmen (4, 12). Dies ermöglicht im Regelfall die Durchführung des Eingriffs im Rahmen eines normalen Tagesprogramms ohne organisatorische Maßnahmen, spart nicht nur Operationszeit und damit Kosten für die Anästhesie ein, sondern bewirkt eine geringere narkosebedingte allgemein-körperliche postoperative Morbidität (häodynamisch, kardial, pulmonal) (5). Der VLL kann somit auch unter organisatorischen, wirtschaftlichen und patientenbezogenen Aspekten gegenüber denjenigen Lappen empfohlen werden, bei denen dies gar nicht oder nur mit Einschränkungen möglich ist (Radialis-, Rectus abdominis-, Latissimus dorsi- oder M. pectoralis major-Lappen oder bei denen gar eine Umlagerung des Patienten erforderlich ist (Latissimus dorsi- und Scapularlappen). Allerdings kann

bei sehr korpulenten Patienten die subkutane Fettschicht so ausgeprägt sein, daß eine Ausdünnung erforderlich ist, insgesamt ist dieses Risiko aber deutlich geringer als bei Verwendung des freien M. rectus abdominis Lappens (10, 16).

Die Länge und der Durchmesser des Gefäßstieles stimmten in unserer anatomischen Untersuchung und in der Analyse der klinischen Fälle mit den publizierten Daten überein (11, 13, 15). Der VLL ist aufgrund seiner weiten Gefäße auch bei vorbestrahlten Patienten geeignet und es ist im Regelfall möglich, die Gefäße auch an kontralateralen Gefäßen zu anastomosieren, sofern nicht ein weit kranialer Lappensitz oder eine ausschließlich sehr weit kaudale Möglichkeit der Anastomose bestehen. Aus diesem Grund ist die präoperative B-scan-Sonographie, möglichst Duplex-Sonographie unbedingt zu empfehlen, um die vaskuläre Situation und die Möglichkeit des Erhaltes geeigneter Gefäße im Empfängerareal zu klären. Beträgt die Distanz über 20 cm, so ist der VLL sehr kritisch zu betrachten und ein Lappen mit längerem Stiel zu empfehlen.

Da eine Atrophie des Muskelanteils des VLL um etwa die Hälfte auch bei Anastomosierung des Nerven regelmäßig auftritt, darf der Lappen nicht zu dünn gewählt werden: So sollte die (prinzipiell mögliche) Variante des puren Muskellappens nicht für die Rekonstruktion kontraktiler Zungenstrukturen verwendet werden (12, 15), zur Rekonstruktion pharyngealer und palatinaler Strukturen sind sie aber aufgrund einer hohen Epithelisierungstendenz geeignet (15). Die Verlustquote liegt unter 10 % (14), was sich in unserer Analyse bestätigt, in der kein totaler oder muskulärer Verlust auftrat. Dies ist ein deutlicher Vorteil gegenüber dem gestielten M. pectoralis Lappen, der häufiger Zirkulationsstörungen aufweist und zudem mit einer Verlustquote von bis zu 30 % einhergeht (6). Ein weiterer Vorteil liegt in der gegenüber dem Pectoralislappen geringeren Tendenz zur Vernarbung und Kopffixation. Jedoch sollte bei der Präparation des VLL unbedingt auf den Erhalt der Perforansgefäße geachtet werden, die insbesondere im mittleren Drittel des Muskels lokalisiert sind (5, 15), da ansonsten eine Perfusionsstörung der kutanen Anteile eintreten kann.

Fazit

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß der VLL in der rekonstruktiven Chirurgie des Kopf-Hals-Gebietes bei Beachtung der genannten Parameter eine exzellente Alternative zu gestielten oder den häufig gewählten freien Lappen darstellt.

Literatur

(1) BLACKWELL, K.E., BUCHBINDER, D., BILLER, H.F., URKEN, M.L.: Reconstruction of massive defects in the head and neck: the role of simultaneous distant and regional flaps. *Head Neck* 19, 620-628 (1997)
 (2) BOVET, J.L., NASSIF, T.M., GUIMBERTEAU, J.C., BAUDET, J.: The vastus lateralis musculocutaneous flap in the repair of trochanteric pressure sores: Technique and indications. *Plast. Reconstr. Surg.* 69, 830-834 (1982)
 (3) DOWDEN, R.V., MC CRAW, J.B.: The vastus lateralis muscle flap: technique and applications. *Ann. Plast. Surg.* 4, 396-404 (1980)
 (4) HILL, H.L., NAHAI, F., VASCONEZ, L.O.: The tensor fascia lata myocutaneous free flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 61, 517-522 (1978)

(5) KIMATA, Y., UCHIYAMA, K., EBIHARA, S. et al.: Versatility of the free anterolateral thigh flap for reconstruction of head and neck defects. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 123, 1325-1331 (1997)
 (6) KIYOKAWA, K., TAI, Y., TANABE, H.Y. et al.: A method that preserves circulation during preparation of the pectoralis major myocutaneous flap in head and neck reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 102, 2336-2345 (1998)
 (7) KUO, Y.R., JENG, S.F., KUO, M.H. et al.: Free anterolateral thigh flap for extremity reconstruction: clinical experience and functional assessment of donor site. *Plast. Reconstr. Surg.* 101, 1766-1771 (2001)
 (8) MINAMI, R.T., HENTZ, V.R., VISTNES, L.M.: Use of vastus lateralis muscle flap for repair of trochanteric pressure sores. *Plast. Reconstr. Surg.* 60, 364-368 (1977)
 (9) SCHUSTERMAN, M.A., HORNDESKI, G.: Analysis of the morbidity associated with immediate microvascular reconstruction in head and neck cancer patients. *Head Neck* 13, 51-55 (1991)
 (10) SHAH, J.P., HARIBHAKTI, V., LOREE, T.R., SUTARIA, P.: Complications of the pectoralis major myocutaneous flap in head and neck reconstruction. *Am. J. Surg.* 160, 352-355 (1990)
 (11) SHIEH, S.J., CHIU, H.Y., YU, J.C. et al.: Free anterolateral thigh flap for recon-

struction of head and neck defects following cancer ablation. *Plast. Reconstr. Surg.* 105, 2349-2357 (2000)
 (12) SONG, Y.G., CHEN, G.Z., SONG, Y.L.: The free thigh flap: a new free flap concept based on the septocutaneous artery. *Br. J. Plast. Surg.* 37, 149-159 (1984)
 (13) WOLFF, K.D., GRUNDMANN, A.: The free vastus lateralis flap: an anatomic study with case reports. *Plast. Reconstr. Surg.* 89, 469-475 (1992)
 (14) WOLFF, K.D., DIENEMANN, D., HOFFMEISTER, B.: Intraoral defect coverage with muscle flaps. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 53, 680-685 (1995)
 (15) WOLFF, K.D.: Indications for the vastus lateralis flap in oral and maxillofacial surgery. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 36, 358-364 (1998)
 (16) WOLFF, K.D., PLATH, T., HOFFMEISTER, B.: Primary thinning of the myocutaneous vastus lateralis flap. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 29, 272-276 (2000)

Korrespondenzanschrift:

Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Maier
 Universitäts-HNO-Klinik
 Killianstraße 5, 79106 Freiburg
 e-mail: maier@hno1.ukl.uni-freiburg.de

Empfehlungen zum Lesen

Buchbesprechungen von Johannes F. HÖNIG

Wie kaum eine andere Disziplin in der plastischen Chirurgie hat die Mamma-Chirurgie nicht zuletzt durch die zunehmende Etablierung von Brustzentren an Bedeutung in der Bevölkerung gewonnen.

Mit der zweiten, völlig überarbeiteten Auflage des zweibändigen Werkes „Plastic and Reconstructive Breast Surgery“ ist es dem kürzlich verstorbenen John BOSTWICK auf 1600 Seiten gelungen, ein Standardwerk der plastischen und rekonstruktiven Mamma-Chirurgie zu etablieren.

Das zweibändige Werk ist in vier Abschnitte gegliedert:

1. Grundlagen und Prinzipien,
2. Ästhetische Mamma-Chirurgie,
3. Rekonstruktive Mamma-Chirurgie und
4. Rückblick.

In dem klinisch orientiert ausgerichteten Werk werden im Band I, das erheblich überarbeitet wurde, insbesondere das

Kapitel der Brustimplantate, videoendoskopisch assistierte mammachirurgische Eingriffe dargestellt und die Mamma-reduktions- und Mastopexieplastiken erheblich erweitert. Ebenso wurde die patientenorientierte Evaluation verständlich überarbeitet. Häufig von den Pati-



John Bostwick III.
Plastic and Reconstructive Breast Surgery, 2nd edition

Quality Medical Publishing, 2000,
 \$ 420,-, 2 Bände,
 1.600 Seiten
 ISBN 1-57626-104-2

enten gestellte Fragen wurden in den einzelnen Kapiteln eingearbeitet und berücksichtigt. Der zweite Band fokussierte auf die rekonstruktive Mammachirurgie, wobei die Rekonstruktion

durch freie Lappen deutlich mehr als im vorangegangenen ersten Werk berücksichtigt wird. Ebenso wurde das Kapitel der „Skinsparing Mastektomie“ deutlich erweitert. Das Kapitel der Brustonkologie wurde ebenfalls überarbeitet und durch aktuelle Grundlagenforschung, auch der Genetik, ergänzt.

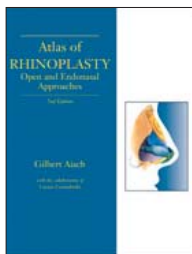
In der zweiten überarbeiteten Auflage wurde die Mammachirurgie durch die Kapitel der ultraschallassistierten Liposuction und limited edition erweitert.

Beim Lesen der zweiten Auflage der Plastischen und Rekonstruktiven Chirurgie von John BOSTWICK fällt dem Leser sofort auf, wie leidenschaftlich John BOSTWICK sich der Mamma-Chirurgie verschrieben hat und über welchen großen Erfahrungsschatz er verfügt. Unterstrichen wird dieser wissenschaftliche und klinische Background durch die international ausgewiesenen Coautoren EAVES, COLEMAN, JONES und NAHAE.

John BOSTWICK ist es mit seiner zweiten Auflage gelungen, die aktuellsten und praktikabelsten Techniken der Mammachirurgie vorzustellen und der dynamischen Entwicklung des Faches eindeutig Rechnung zu tragen. Das insgesamt sehr flüssig und durchgehend verständlich geschriebene und reich mit neuen Patientenbeispielen illustrierte Werk, das durch operative Sequenzen und schematische Zeichnungen sowie Langzeitergebnisse ergänzt wurde und durch überarbeitete und neu aufgenommene Algorithmen hervorsteht, kann mit Fug und Recht als Standardwerk der Plastisch rekonstruktiven Mammachirurgie eingestuft werden.

In der zweiten Auflage des erschienenen „Atlas of Rhinoplasty“ von Gilbert AIACH werden auf 205 Seiten sowohl die geschlossene als auch offene Septorhinoplastik eindrucksvoll erläutert und durch farbig brillante Abbildungen und schematische Darstellungen ergänzt. Unterteilt ist das Buch in 8 Kapitel.

Nach eingehender Befunddokumentation erfolgt in sehr verständlichen und di-



Gilbert Aiach
Atlas of Rhinoplasty, 2nd edition

Quality Medical Publishing, Inc., 2003,
\$ 225,-, Hardcover,
206 S.,
641 farbige Abb.
ISBN 1-57626-160-3

daktisch gut aufbereiteten Darstellungen und eindrucksvollen klinischen Beispielen die Fotodokumentation der prä- und postoperativen Befunde des chirurgischen Konzeptes der Rhinoplastik unter besonderer Berücksichtigung verschiedener Osteotomien, Knorpeltranspositionsplastiken und Knorpelpositionierungstechniken. In logisch aufeinander aufbauenden Kapiteln wird der Leser mit den häufigen und schwierigen Problemen der Septorhinoplastik vertraut gemacht, wobei die neueste Entwicklung der Septorhinoplastiken aufgezeigt und step by step erklärt werden. Berücksichtigt werden von AIACH bewährte und reproduzierbare Operationstechni-

ken, die durch von ihm inaugurierte nutzwolle Instrumente, vor allem konzipiert für die offene Septorhinoplastik, bevorzugt für die offene Septorhinoplastik, ergänzt werden, und erheblich zur Vereinfachung der operativen Techniken beitragen.

Hauptaugenmerk gilt in der neuen Auflage der offenen Rhinoplastik, wobei allerdings die endonasalen Techniken zur Korrektur der Nasenspitze nicht zu kurz kommen.

Neben den Prinzipien der Rhinoplastik wird der Nasenspitze, dem Nasenrücken und der Septumdeviation in der 2. Auflage des Atlas of Rhinoplasty ein spezielles Kapitel gewidmet, das reichlich durch klinische Beispiele illustriert wird. In klinisch ausreichenden und hervorragenden, didaktisch gut aufgebauten Beispielen wird die offene Rhinoplastik sowohl dem Chirurgen, der eingehende Kenntnisse in der Rhinoplastik besitzt, als auch dem Anfänger die Nasenchirurgie verständlich näher gebracht.

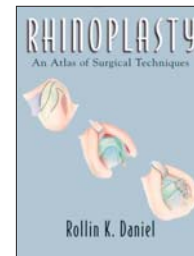
Bücher, wie „Rhinoplasty“ von Rollin DANIEL helfen, sich eine Grundlage für die Septorhinoplastik zu erwerben. In diesem Werk werden die grundlegenden operativen Verfahren gezeigt, die aus der modernen ästhetischen Septorhinoplastik nicht mehr weg zu denken sind.

Beginnend mit den vier Basiskomponenten der äußeren Nase, Radix, Nasenrücken, Nasenspitze und Nasenbasis werden die einzelnen Gebiete der Septorhinoplastik vorgestellt. Dazu gehören die präoperative Analyse, die Anatomie, die funktionellen Faktoren, wie Septumstand, Nasenklappenfunktion und Nasenmuschelkonfigurationen. Sowohl für beginnende als auch für erfahrenere Septorhinoplastik-Chirurgen werden die offenen und geschlossenen Septorhinoplastiken detailgenau step by step erläutert. Es werden die Korrektur des Septums durch Mobilisation, Resektion und Replantation beschrieben und unter funktioneller Berücksichtigung eingehend auf die Nasenrücken- und Nasenspitzenchirurgie in Kombination mit Knorpeltransplantationen und Fixationsnähten eingegangen. DANIEL weist auf die Bedeutung der Knorpeltransplantati-

on für die Nasenrücken- und Nasenspitzenkorrektur sowohl für die primäre als auch sekundäre Rhinoplastik hin, die in den vergangenen Jahren vernachlässigt wurde.

Jeder einzelne inhaltlich zusammengefasste Buchabschnitt wird ergänzt durch Videosequenzen, die auf der beigegeführten DVD übersichtlich dargestellt werden und den Stoff verständlicher und einprägsamer machen. Sowohl die kosmetische Rhinoplastik, die step by step in Videosequenzen erläutert wird, als auch die Knorpeltransplantationen der Nasenspitze sind sehr verständlich und übersichtlich dargestellt.

Das Buch ist hervorragend aufgebaut und durch zahlreiche Farbabzeichnungen und klinische Beispiele aus ver-



Rollin K. Daniel
Rhinoplasty
An Atlas of Surgical Techniques

Springer-Verlag, 2002,
XIII, \$ 295,-, 538 S.,
1361 Abb., 1053 in
Farbe; mit DVD,
ISBN 0-387-94458-3

schiedenen Phasen der jeweiligen Operationen leicht verständlich. DANIEL stellt in seinem Buch Prinzipien und Grundlagen anhand von klinischen Beispielen der Septorhinoplastik dar und beeindruckt durch exakte Befundanalyse, detailgetreue, den Operationsvorgang Schritt für Schritt illustrierende Bilder, die durch den prägnanten Text ergänzt werden. Abgerundet wird das Buch durch die didaktisch gut aufgebaute beigegeführte DVD.

Das Buch darf als Standardwerk der Septorhinoplastik angesehen werden.

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. Dr. med. Johannes F. Hönig
Georg-August-Universität Göttingen,
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen



An die
Deutsche Gesellschaft für Plastische
und Wiederherstellungschirurgie
- Geschäftsstelle -
Diakoniekrankenhaus Rotenburg (Wümme)
Elise-Averdieck-Straße 17

27342 Rotenburg (Wümme)

Aufnahme-Antrag

Hierdurch beantrage ich die Aufnahme als ordentliches Mitglied.

Meinen Lebenslauf unter besonderer Berücksichtigung des beruflichen Werdegangs und eine Liste der Veröffentlichungen meiner Arbeiten aus dem Gebiet der Plastischen und Wiederherstellungschirurgie füge ich bei und benenne folgende zwei Bürgen, die ordentliche Mitglieder sind:

1)	Name	Vorname	Titel	Ort	Unterschrift
2)	Name	Vorname	Titel	Ort	Unterschrift

Personalien des Antragstellers (Bitte mit Schreibmaschine schreiben)

Name und Vorname

Titel

Dienststellung

Krankenhaus, Klinik oder Praxis

Ort (Klinik)

Straße (Klinik)

Telefon dienstlich

Telefon privat

Ort Datum Unterschrift des Antragstellers

Aufnahmebedingungen siehe Rückseite

Deutsche Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie e. V.

Bestimmungen über die Aufnahme von Mitgliedern nach Satzung

§ 3 Mitgliedschaft

- (1) Die Gesellschaft setzt sich zusammen aus in- und ausländischen ordentlichen, außerordentlichen, korporativen, Korrespondierenden und Ehrenmitgliedern.
- (2) Ordentliche Mitglieder können Ärzte werden, die auf dem Gebiet der plastischen und wiederherstellenden Chirurgie wissenschaftlich oder praktisch tätig sind oder ein besonderes wissenschaftliches oder praktisches Interesse haben und in diesem Sinne der Zielsetzung der Gesellschaft entsprechen.
- (3) Außerordentliche Mitglieder können Personen werden, die nicht Ärzte sind, jedoch an der Plastischen und Wiederherstellungschirurgie ein besonderes Interesse haben.
- (4) Korporative Mitglieder können Vereinigungen werden, die an der Plastischen und Wiederherstellungschirurgie ein besonderes Interesse haben.
- (5) Zu Korrespondierenden Mitgliedern können ausländische Ärzte, die geehrt werden sollen, ernannt werden.
- (6) Zu Ehrenmitgliedern können Personen ernannt werden, die sich um die Gesellschaft oder die Plastische und Wiederherstellungschirurgie besonders verdient gemacht haben.
- (7) Außerordentliche, Korrespondierende Mitglieder und Ehrenmitglieder haben die Rechte der ordentlichen Mitglieder. Außerordentliche und Korporative Mitglieder sind jedoch nicht stimmberechtigt und nicht zu den Organen der Gesellschaft wählbar. Korrespondierende und Ehrenmitglieder sind nur dann stimmberechtigt und zu den Organen der Gesellschaft wählbar, wenn sie vor ihrer Ernennung zum korrespondierenden Mitglied oder Ehrenmitglied ordentliche Mitglieder werden.
- (8) Die Ernennung von Korrespondierenden Mitgliedern und Ehrenmitgliedern erfolgt durch Beschluß des Präsidiums (§ 9). Die Ernennung ist zulässig, wenn nicht mehr als ein Drittel der Mitglieder des Präsidiums der Ernennung widerspricht. Die Abstimmung erfolgt auf Antrag geheim. Stimmenthaltungen werden nicht gewertet.

§ 4 Begründung der Mitgliedschaft

- (1) Für die Anmeldung als ordentliches, außerordentliches oder korporatives Mitglied bedarf es der Einreichung eines Formblattes unter Nennung von zwei ordentlichen Mitgliedern als Bürgen, die den Aufnahmeantrag mit zu unterzeichnen haben. Bei Anmeldung Nichtdeutscher soll einer der Bürgen dieselbe Staatsangehörigkeit besitzen wie der Bewerber. Jedem Antrag ist ein kurzgefaßter Lebenslauf beizufügen.
- (2) Über die vorläufige Aufnahme als Mitglied entscheidet eine Aufnahmekommission. Sie besteht aus dem 1. Vizepräsidenten, dem Generalsekretär und dem Schatzmeister. Die Beitragspflicht beginnt mit der Erteilung der vorläufigen Aufnahmeerklärung. Wahlrecht und Wählbarkeit nach Maßgabe dieser Satzung setzen die endgültige Aufnahme nach Abs. 3 voraus.
- (3) Die Entscheidung der Aufnahmekommission bedarf der Bestätigung durch das Präsidium.

§ 6 Beitrag

- (1) Der Jahresbeitrag wird von der Mitgliederversammlung für das auf die Versammlung folgende Geschäftsjahr (§ 1 Abs. 5) festgesetzt. Einer Beschlußfassung bedarf es nicht, wenn kein Antrag auf Änderung des Beitrages vorliegt.
- (2) Jedes Mitglied ist zur Zahlung des Beitrages bis zum 31. März des laufenden Geschäftsjahres verpflichtet. Neu aufgenommene Mitglieder haben den ersten Jahresbeitrag innerhalb eines Monats nach Erteilung der vorläufigen Aufnahmeerklärung zu entrichten. Korrespondierende und Ehrenmitglieder sind beitragsfrei.
- (3) Mitglieder werden nach Übertritt in den Ruhestand vom Beginn des nächsten Beitragsjahres an von der Beitragspflicht befreit. Bei Vorliegen besonderer Umstände können auch andere Mitglieder auf Antrag vom geschäftsführenden Vorstand von der Beitragspflicht auf Zeit befreit werden.

Genauere Anschrift und Telefonnummer von Klinik oder Praxis, Name und Vorname, Titel!!!

Deutsche Gesellschaft für Plastische
und Wiederherstellungschirurgie e.V.
- Geschäftsstelle –
Diakoniekrankenhaus Rotenburg (Wümme)
Elise-Averdieck-Str. 17
27356 Rotenburg (Wümme)

Telefon: 04261/772127 - **Fax:** 04261/772128

Ich möchte namentlich im Leistungskatalog der Gesellschaft, der auf Anfrage zur Verfügung gestellt wird, aufgenommen werden, verfüge über die erforderliche räumliche, organisatorische und personelle Voraussetzung und führe folgende Eingriffe mit entsprechender Kompetenz durch:
(Zutreffendes bitte ankreuzen, ggf. ergänzen!)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Augenlidkorrektur | <input type="checkbox"/> -verkleinerungen (Reduktionsplastik) |
| <input type="checkbox"/> Augenkorrekturen | <input type="checkbox"/> -wiederaufbau |
| <input type="checkbox"/> Bauchdeckenplastiken | <input type="checkbox"/> -vergrößerungen (Augmentation) |
| <input type="checkbox"/> Brustoperationen | <input type="checkbox"/> Art des Augmentationsmaterials |
| <hr/> | |
| <input type="checkbox"/> Chemical-Peel-Behandlungen | <input type="checkbox"/> Collagen |
| <input type="checkbox"/> Faltenunterspritzung | <input type="checkbox"/> Eigenfett |
| <hr/> | |
| <input type="checkbox"/> Dermabrasio | <input type="checkbox"/> chirurgisch |
| <input type="checkbox"/> Entfernung von Tätowierungen | <input type="checkbox"/> Dermabrasio |
| | <input type="checkbox"/> Laser (Lasertyp _____) |
| | <input type="checkbox"/> Rubinlaser |
| <input type="checkbox"/> Fettabsaugung | <input type="checkbox"/> konventionell |
| | <input type="checkbox"/> Ultraschall |
| | <input type="checkbox"/> Tumescenztechnik |
| | <input type="checkbox"/> _____ |
| <input type="checkbox"/> Geschlechtsumwandlung | |

- Haarentfernung
- Haarverpflanzung
- Handchirurgie
- HNO-Chirurgie
- Laserbehandlungen

- CO₂
- CO₂-ultrakurzgepulst
- Neodym-Yag 1064
- Neodym-Yag 1320
- Argon
- Rubin-Laser
- andere _____

- Liftings
- Lippenkorrekturen
- MKG-Chirurgie
- Narbenkorrekturen

- chirurgische
- Dermabrasio
- Rubinlaser

- Nasenkorrekturen
- Ohrenkorrekturen
- Wiederherstellungschirurgische Operationen an Gliedmaßen
- Urologie
- Anaesthesieabteilung (selbständig)
- Intensivstation
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

Ort, Datum

Unterschrift und Stempel

TERMINKALENDER

Mai 2004

- 14.-16. 05. 2004 **Manuelle und osteopathische Medizin für HNO-Ärzte, Kurs III**
Mannheim
Thema: Diagnostik und therapeutische Ansätze der vertebrogen bedingten Erkrankungen im Kopf-Hals-Bereich
Veranstalter: Prof. Dr. K. Hörmann, Univ.-HNO-Klinik Mannheim
Leitung: Prof. Dr. M. Hülse, Dr. G. Marx
Information: Frau Oberst, Univ.-HNO-Klinik, 68135 Mannheim; Tel.: (0621) 383-1600 oder 3421, Fax (0621) 383-3827 e-mail: Kongresse@hno-mannheim.de Internet: <http://www.hno-mannheim.de>
Anmeldung: Deutsche Gesellschaft für Manuelle Medizin, Ärzteseminar Hamm-Boppard (FAC), Tel.: (06742) 8001-0, Fax: (06742) 8001-27
15. 05. 2004 **Der Chirurg als leitender Arzt**
Berlin
Veranstalter: BDC (Berufsverband der Deutschen Chirurgen)
Tagungsort: Berlin Maritim Hotel
Anmeldung: Frau Schönzart, Geschäftsstelle des BDC, Tel.: (030) 28 00 41 20, e-mail: seminar@bdc.de
- 21.-22. 05. 2004 **Experts meet Experts – 2. Hamburger International Symposium of Plastic & Aesthetic Surgery 2004**
Hamburg
Tagungsort: Raffles Hotel Vier Jahreszeiten Hamburg
Anmeldung: Ute Rother, P&R Kongresse GmbH Berlin, Tel.: (030) 8 85 10 27, e-mail: ute.rother@pr-kongresse.de

Juni 2004

- 17.-18. 06. 2004 **5. Münchner Nasennebenhöhlenkurs**
München
Tagungsort: HNO-Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München
Organisation und Leitung: Priv.-Doz. Dr. med. A. Leunig und Priv.-Doz. Dr. med. G. Rasp
Anmeldung: Frau Jutta Koslik
Tel.: (089) 7095-3867; Fax: (089) 7095-6869; e-mail: jutta.koslik@hno.med.uni-muenchen.de
- 18.-19. 06. 2004 **Psychosomatik in der HNO-Heilkunde, Kurs III**
Mannheim
Dieser Kurs ist anerkannt von der LÄK und KV Nord-Baden für die „psychosomatische Grundversorgung“.
Veranstalter: Prof. Dr. K. Hörmann; Univ.-HNO-Klinik Mannheim
Leitung: Prof. Dr. Lieberz (kom. Direktor Univ.-Klinik für Psychosomatik, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI), Dr. Decot, HNO-Ärztin, Psychotherapie, Dreieich, Dr. Marek, HNO-Ärztin, Psychotherapie, Köln.
Information: Dr. E. Decot, Dreieich, Tel.: (06103) 5887 50, Fax (06103) 5887 66, e-mail: DecotElke@aol.com Internet: <http://www.hno-mannheim.de>
- 21.-25. 06. 2004 **Oto-Rhino 2004; Plastic and Reconstructive Surgery of the Ear and the Nose**
München
Tagungsort: HNO-Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München
Organisation: Dr. med. A. Naumann
Kursleitung: Prof. Dr. med. A. Berghaus
Anmeldung: Frau Jutta Koslik, Tel.: 089/7095-3867; Fax: 089/7095-6869; e-mail: jutta.koslik@hno.med.uni-muenchen.de

Juli 2004

- 21.-23. 07. 2004 **Chirurgischer Präparationskurs Parotis-Hals-Larynx**
München
Tagungsort: HNO-Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München
Organisation und Leitung: Priv.-Doz. Dr. med. A. Leunig und Priv.-Doz. Dr. med. G. Rasp
Anmeldung: Frau Jutta Koslik, Tel.: 089/7095-3867; Fax: 089/7095-6869; e-mail: jutta.koslik@hno.med.uni-muenchen.de

September 2004

- 02.-04. 09. 2004 **24. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie**
Freiburg
Präsident: Prof. Dr. G. Björn Stark, Freiburg
Tagungsort: Freiburg Konzerthaus
Organisation/Anmeldung: Congress Organisation Thomas Wiese GmbH, Goßlerstraße 30, 12161 Berlin, Tel.: (030) 859962-16

09.-11. 09. 2004 **11. internationaler Operationskurs für schlafbezogene Atmungsstörungen optional mit Fachkundenachweis Laserschutz**
Mannheim
Themen: Radiofrequenzchirurgie, UPPP, LAUP, Uvulaplastik, Hyoidsuspension, Implantate, Laserchirurgie, Multi-Level-Chirurgie, thermolabile Bißschienen, Vorträge, Live-OP-Demonstrationen, aktiver Workshop.
Ort: Univ.-HNO-Klinik Mannheim
Leitung: Prof. Dr. K. Hörmann, OA Priv.-Doz. Dr. Th. Verse, OA Dr. J. T. Maurer
Information: Frau Oberst, Dr. J. Schwalb, Dr. B. Schiffmann, Univ.-HNO-Klinik, 68135 Mannheim; Tel.: (0621) 383-1600 oder -3421, Fax (06 21) 383-3827, e-mail: Kongresse@hno-mannheim.de Internet: <http://www.hno-mannheim.de>

22.-25. 09. 2004 **35. Jahrestagung VDPC – 9. Jahrestagung VDÄPC**
Düsseldorf
Präsidenten: Prof. Dr. med. R. R. Olbrisch, Prof. Dr. med. G. Ingiani
Tagungsort: Congress Center Düsseldorf CCD
Anmeldung: Ute Rother, P&R Kongresse GmbH Berlin, Tel.: (030) 8 85 10 27, e-mail: ute.rother@pr-kongresse.de

Oktober 2004

01. 10. 2004 **30 Jahre PHW Hannover – Jubiläumskongress**
Hannover
Leitung: Univ.-Prof. Dr. med. P. M. Vogt
Organisation: Dr. med. L. U. Lahoda
Sekretariat: Simone Jung, Krankenhaus Oststadt, Podbielskistraße 380, 30659 Hannover, Tel.: (0511) 9 06-37 93, e-mail: simone.jung.oststadt@klinikum-hannover.de

04.-08. 10. 2004 **MSBCC; Munich Skull Base Conference & Cours**
München
Tagungsort: HNO-Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München
Organisation: Priv.-Doz. Dr. med. G. Rasp
Kursleitung: Prof. Dr. med. A. Berghaus
Anmeldung: Frau Jutta Koslik, Tel.: 089/7095-3867; Fax: 089/7095-6869; e-mail: jutta.koslik@hno.med.uni-muenchen.de

07.-09. 10. 2004 **42. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie**
Berlin
Thema: Wunde und Narbe
Kongreßort: Hotel Palace Berlin im Europa-Center
Präsident: PD Dr. Jürgen Hußmann, e-mail: dgpw2004@kukm.de
Information: Kongreß- und Kulturmanagement GmbH, Postfach 3664, 99407 Weimar, Tel.: +49 (03643) 24680 Fax: +49 (03643) 2468-31, Internet: www.kongresskultur.de, e-mail: info@kongresskultur.de

19.-22. 10. 2004 **Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie 68. Jahrestagung**
Berlin
Tagungsort: ICC Berlin
Präsident: Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Wentzensen, Internet: www.dgu2004.de
Organisation: Dr. med. Paul Alfred Grützner, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Ludwigshafen, Unfallchirurgische Klinik an der Universität Heidelberg, Ludwig-Guttman-Straße 13, 67071 Ludwigshafen, Tel.: (0621) 68 10 20 04
Sekretariat: Frau Christa Waizenegger, Tel.: (0621) 68 10 20 04, Fax: (0621) 68 10 33 77, e-mail: info@dgu2004.de

November 2004

12.-13.11.2004 **Laser in der HNO**
München
Tagungsort: Laser-Forschungslabor, Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 23, 81377 München
Organisation Dr. R. Sroka
und Leitung: und Priv.-Doz. Dr. med. A. Leunig
Anmeldung: Dr. R. Sroka, Tel.: (089) 7095-4879; Fax: (089) 7095-4864; e-mail: sroka@life.med.uni-muenchen.de

MEDIZIN

... von ihrer besten Seite!

Viszeralchirurgie – Quellen · Entwicklung · Status

Wilhelm Hartel · Kurt Keminger · Manfred Rehner · Hans B. Reith · Hans-W. Schreiber



Neuerscheinung

- Hardcover, Fadenheftung, gebunden, bebildert
- Großformat 28 x 21 cm
- 740 Seiten, 814 Abb., 8 Tab.
- Fachbereiche: Viszeralchirurgie, Chirurgie, Anästhesie, Endoskopie
- ISBN 3-88756-819-2 · EURO 112,-

Für die Chirurgie gilt der Leitsatz: „Chirurgie ist mehr als Operieren. Allein die Indikation und die Beherrschung der operativen Techniken – wann wird wie operiert – definieren den Chirurgen und seine Arbeit wie keine andere Funktion sonst.“ Deshalb ist diese eklektische Geschichte der Viszeralchirurgie wesentlich diesen Prinzipien gewidmet.

Das Langenbeck-Virchow-Haus

im Spiegel der Geschichte der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie

Hans-Jürgen Peiper



Neuerscheinung

- Hardcover, Fadenheftung, gebunden, s/w und farbig
- Großformat 28 x 25 cm
- 104 Seiten, 55 Abb.
- Fachbereich: Chirurgie
- ISBN 3-88756-821-4 · EURO 51,-

In eindrucksvoller Weise schildert der Autor den Weg zum Bau dieser Heimstätte der DGC, die vielfältigen Nutzungen dieses Hauses bis zum 2. Weltkrieg, in der Nachkriegszeit sowie die Schwierigkeiten der Rückübertragung bis zum Wiedereinzug im Februar 2001. Plakativ werden auch die anerkannten Größen der deutschen Chirurgie wiedergegeben.

Nahttechniken und Nahtmaterialien in der Viszeralchirurgie

Paul Ferdinand Nockemann



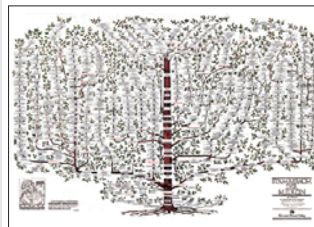
Neuerscheinung

- Hardcover, Fadenheftung, gebunden, bebildert
- Großformat 28 x 21 cm
- 128 Seiten, 135 Abb., 2 Graphiken, 3 Tab.
- Fachbereiche: Viszeralchirurgie, Chirurgie
- ISBN 3-88756-820-6 · EURO 66,-

Bei den Nachforschungen ergaben sich überraschende Erkenntnisse. Diese verlangen Überarbeitungen gängiger Darstellungen der Nahttechniken in Lehrbüchern und Operationslehren. So ist es durchaus möglich, daß zukünftige Chirurgen Catgut nicht mehr kennen, nachdem dieser Faden wegen der BSE-Krise vom Markt genommen wurde. Zu nur textlich bekannten Nahttechniken wurden erstmals auch Abbildungen entwickelt.

Stammbaum der Medizin / The Medical Family Tree

Rolf Winau · Peter von Bartkowski



Poster

- vierfarbig, UV-lackiert
- 68 x 97 cm
- plano, nicht gefalzt
- Fachbereich: Medizin
- ISBN 3-88756-210-0 (deutsch)
- ISBN 3-88756-220-8 (englisch)
- EURO 22,- / EURO 26,-

Die Stammbaum-Edition zeigt in einer einmaligen und übersichtlichen Form die Meilensteine der Medizin. Auf einen Blick finden Sie die großen Mediziner ihrer Epoche, die der heutigen Wissenschaft als Grundlage dienen. Verfolgen Sie die Entwicklungen der jeweiligen Errungenschaften bis in die Gegenwart. Das Poster regt dazu an, die Wissenschaft bis an die Wurzeln ihres Ursprungs zu verfolgen.

Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik im Kopf-Hals-Bereich

Robert Sader · Burghard Norer · Hans-Henning Horch (Hrsg.)



Neuerscheinung

- Hardcover, Fadenheftung, gebunden
- Großformat 21 x 28 cm,
- 464 S., 375 Farbabb., 258 s/w Abb., 12 Tab.
- MKG, HNO, Innere, Chirurgie, Strahlentherapie
- ISBN 3-88756-497-9 · EURO 153,-

Namhafte Autoren aus den Fachgebieten MKG-Chirurgie, HNO-Heilkunde, Innere Medizin, Radiologie, Dermatologie, Gynäkologie und Physik haben an der Erstellung mitgewirkt und Sorge getragen, daß dieses Lehrbuch den inhaltlichen Ausbildungsvoraussetzungen der KBV und der DEGUM für die Bereiche „Nasennebenhöhlen (A- und B-Bild-Verfahren)“, „Gesichtsweichteile und Weichteile des Halses“ und „Schilddrüse“ genügt.

Rücksendefax: **Ja**, ich bestelle

___ Expl. Viszeralchirurgie	ISBN 3-88756-819-2	EURO 112,-
___ Expl. Nahttechniken	ISBN 3-88756-820-6	EURO 66,-
___ Expl. Ultraschalldiagnostik	ISBN 3-88756-497-9	EURO 153,-
___ Expl. Langenbeck-Virchow-Haus	ISBN 3-88756-821-4	EURO 51,-
___ Expl. Stammbaum der Medizin	ISBN 3-88756-210-0 (deutsch)	EURO 22,-
___ Expl. The Medical Family Tree	ISBN 3-88756-220-8 (englisch)	EURO 26,-

Vorname, Name

Klinik

Straße

PLZ, Ort

Datum, Unterschrift :025