

„Stammzelltherapien“ in der Ästhetischen Medizin – Anspruch und Wirklichkeit

Autoren_Soraya Grabin, Dr. med. Florian M. Lampert, Prof. Dr. med. G. Björn Stark

Einleitung

Verfahren zum Ersatz oder zur Augmentation von Weichteilgewebe finden seit jeher ihre Anwendung in der Plastischen Chirurgie. Das Indikationsspektrum reicht hierbei von der Deckung traumatischer Defekte unter vornehmlich funktionellen Gesichtspunkten über die elektive Rekonstruktion von Konturdefiziten beispielsweise nach brusterhaltenden Tumoroperationen bis hin zu Eingriffen aus rein ästhetischer Indikation – hier mit besonderem Schwerpunkt auf Brustvergrößerung und Augmentation der Gesichteweichteile. Dementsprechend mannigfaltig sind die Verfahren, die mit dem Ziel eines ästhetisch zufriedenstellenden und langfristig haltbaren Ergebnisses entwickelt wurden. Weitere Ansprüche an ein ideales Verfahren zur Weichteilaugmentation sind die Minimierung von Invasivität und Risiken. Da noch kein bekanntes Verfahren all diesen Ansprüchen genügt, ist deren Weiterentwicklung noch immer Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen. Immer häufiger werden hier auch Verfahren kommerziell angeboten, welche die Wirkung von „Stammzellen“ als elementares Funktionsprinzip in Anspruch nehmen. Ziel dieses Artikels ist es, diese Verfahren und deren wissenschaftliche Grundlagen näher zu betrachten.

Verfahren zur Augmentation/ Rekonstruktion der Brust

Die aktuell gebräuchlichen Verfahren zur Brustaugmentation/-rekonstruktion kann man folgendermaßen einteilen:

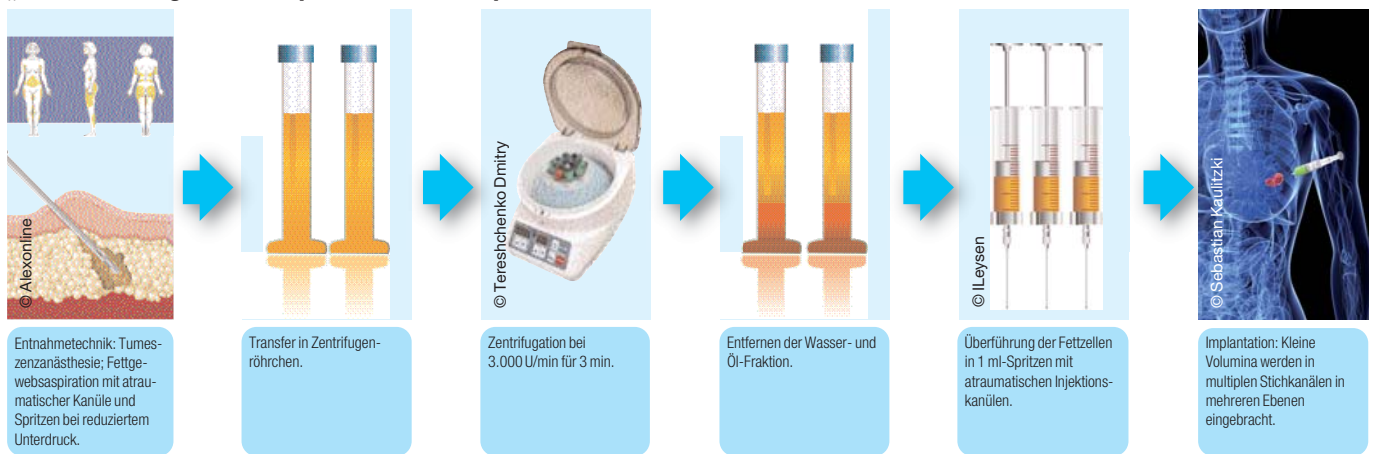
Künstliche Implantate

Häufigste Option für ästhetische Augmentation; hier haben sich Implantate mit Silikonhülle und Gelfüllung durchgesetzt, alternative Füllmaterialien wie Kochsalzlösung oder gar Sojaöl sind aufgrund vielfältiger Komplikationen obsolet oder verboten. Dass jedoch auch die heute gebräuchlichen Implantate mit gewissen Risiken behaftet sind, zeigen nicht nur die bekannten Ereignisse um die französische Firma Poly Implant Prothèse (PIP), sondern auch die Tatsache, dass selbst einwandfreie Implantate mit einer hohen Wahrscheinlichkeit im Laufe eines Lebens aufgrund von Kapselkontrakturen oder mechanischen Komplikationen im Rahmen eines erneuten Eingriffes ausgetauscht werden müssen.

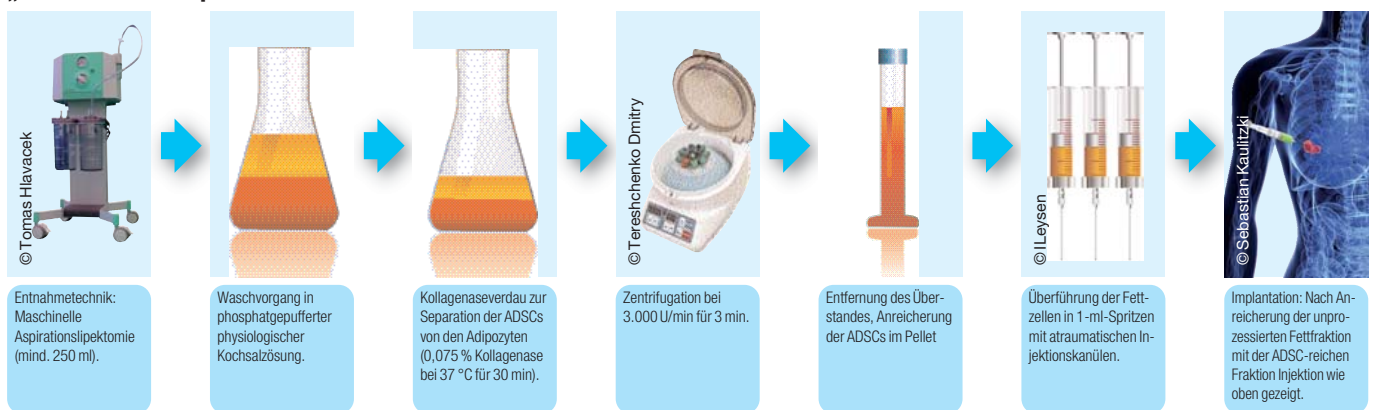
Eigengewebe

Als Goldstandard bei der Brustrekonstruktion gilt die freie TRAM- (= Transverse Rectus abdominis myocutan-) Lappenplastik, bei welcher eine quere Gewebe-

„Klassische“ Eigenfetttransplantation am Beispiel der Coleman-Technik



„Zellassistierter Lipotransfer“

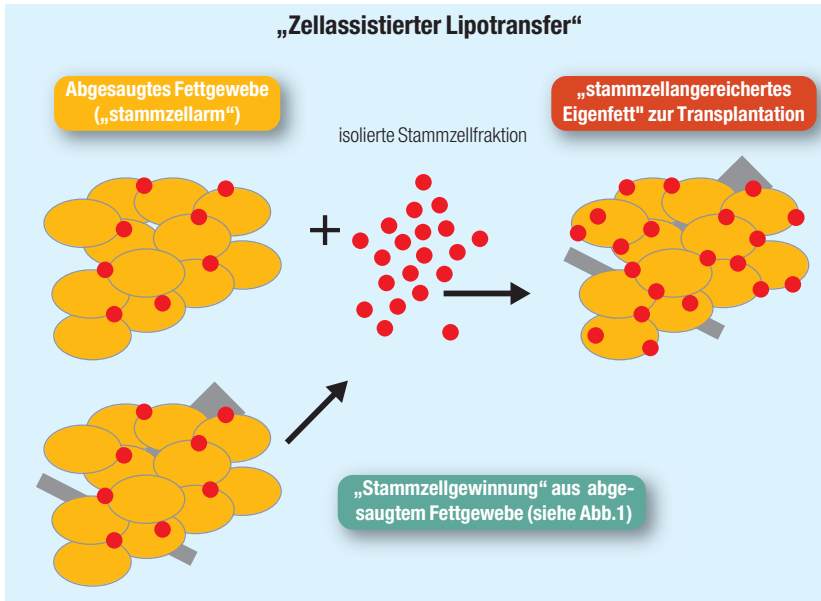


spindel aus Haut und Unterhautfettgewebe vom Unterbauch mit einem kleinen Anteil eines Rectusmuskels mikrochirurgisch verpflanzt wird. Eine Abwandlung dieser Technik ist die Hebung des Lappens ohne Muskelanteil (sog. DIEP-Lappen), seltener kommt Eigengewebe von Rücken, Oberschenkel oder Gesäß zur Anwendung. Im Rahmen der ästhetischen Mammaaugmentation kommen diese Verfahren aufgrund ihrer hohen Invasivität und des entstehenden Hebedefektes nicht zur Anwendung.

Transplantation von Eigenfett

Hier kommt ebenfalls körpereigenes Fettgewebe zur Anwendung, allerdings nicht in Form eines soliden Gewebeverbundes mit eigener Blutversorgung wie bei einer Lappenplastik. Ähnlich wie bei einer Absaugung zur lokalen Reduktion von Fettgewebe werden durch ein schonenderes Verfahren einzelne Zellen oder Zellgruppen über eine kleine Stichinzision aspiriert, aufgereinigt und in das Zielgewebe injiziert. Den Vorteilen einer niedrigen Invasivität und der Vermeidung einer Implantation von Fremdmaterial stehen als Nachteil eine schlechte Steuerbarkeit des Augmentationsergebnisses durch Absterben und nachfolgende Resorption eines erheblichen Prozentsatzes der verpflanzten Zellen gegenüber. Je

größer das transplantierte Volumen, desto größer ist der zu erwartende anteilmäßige Verlust. Könnten diese Nachteile überwunden werden, so stünde ein nahezu ideales Verfahren zur Weichteilaugmentation zur Verfügung – dementsprechend intensiv sind die Forschungsbemühungen auf diesem Gebiet. Eine substantielle Verbesserung der Ergebnisse der Eigenfetttransplantation könnte durch die Anreicherung des Transplantates mit ortsständigen Stammzellen aus Fettgewebe (Adipose Derived Stem Cells, ADSCs) erreicht werden. Dieser Stammzelltyp ist im Fettgewebe in hoher Zahl vorhanden, leicht zu gewinnen und konnte bereits in zahlreiche Zellspezies (u.a. Knochen-, Knorpel- und Fettgewebe) differenziert werden. Es gibt Hinweise aus der (Tier-)experimentellen Forschung, dass ADSCs sich nach Transplantation selbst zu Fettzellen entwickeln oder durch Unterstützung der Neubildung von Blutgefäßen das Anwachsen der transplantierten Zellen unterstützen. Besorgniserregend ist jedoch, dass – ermutigt von den vielversprechenden Laborergebnissen – bereits sogenannte „Stammzelltherapien“ kommerziell angeboten werden, ohne dass hierfür ausreichende klinische Daten zu Effektivität oder Sicherheit vorliegen. Im Folgenden sollen das „klassische“ Verfahren zur Eigenfetttransplantation und der hiervon abgelei-



tete „Zellassistierte Fetttransfer“ (CAL = Cell-Assisted Lipotransfer) kritisch betrachtet werden.

„Klassische“ Eigenfetttransplantation

Dieses relativ einfache und gewebeschonende Verfahren wird v.a. bei kleineren Volumendefekten verwendet, die die verschiedensten Ursachen haben können, neben Folgen der natürlichen Alterung (bei der es zudem eher zu einer Verlagerung als einer Volumenabnahme des Fettgewebes kommt), können auch Zustände nach Infektion, Trauma, aber auch Erkrankungen wie Sklerodermie, die hemifaziale Mikrosomie und das Parry-Romberg Syndrom behandelt werden. Obwohl häufig als „Neues Verfahren“ beworben, wurde bereits vor etwa 100 Jahren Eigenfett z.B. von E. Lexer für die verschiedensten rekonstruktiven Anwendungen transplantiert. Hauptanwendungsgebiete sind gegenwärtig der Ausgleich kleinerer Volumendefizite nach brusterhaltender Tumorresektion und die ästhetische Mammaugmentation.

Es existiert eine Vielzahl an Techniken zur Eigenfetttransplantation, welche in den Grundprinzipien weitgehende Übereinstimmung zeigen. Zunächst wird über kleine Stichinzisionen das Fettgewebe aus der Spenderregion (meist Abdomen, Oberschenkel, Flanke oder Glutealregion) mit stumpfen Kanülen atraumatisch aspiriert, der Unterdruck ist hierbei deutlich geringer als bei der herkömmlichen Liposuktion. Nach Irrigation in physiologischer Lösung (meist Ringer) erfolgt die Konzentration der Fettzellen durch Zentrifugation oder Aufrahmung. Die gereinigten Fettzellen werden dann erneut mit einer großlumigen Kanüle in möglichst dünnen Kanälen fächerförmig in das Zielgewebe eingebracht, hierdurch soll ein schneller Anschluss an das dortige Gefäßsystem erreicht werden.

Initial können meist gute Augmentationsergebnisse erreicht werden, problematisch ist jedoch die mittelfristig einsetzende Geweberesorption, die interindividuell erheblich schwankt und bis zu 90% des transplantierten Volumens umfassen kann. Das implantierte Gewebe kann zudem narbig fibrosieren, verkalken, die Überreste zugrunde gegangener Fettzellen können als Ölzysten im Gewebe verbleiben. Ebenso variabel wie die Ergebnisse ist die Zufriedenheit der Patientinnen mit der Behandlung.

Die Mechanismen, die zur Resorption und Nekrose des Fettgewebes führen, sind noch nicht zur Gänze geklärt, jedoch ist es sehr wahrscheinlich, dass dem Prozess eine Ischämie der Zellen zugrunde liegt, die nicht schnell genug Anschluss an das Gefäßsystem im Empfängergebiet erlangen.

„Zellassistierte Lipotransfer“

Um diese Limitationen der Eigenfetttransplantation zu überwinden, wurde bereits eine Vielzahl an Modifikationen dieses Verfahrens getestet. Der vielversprechendste Ansatz hierzu besteht in der Anreicherung der im Fettgewebe bzw. dessen „stromal vaskulärer Fraktion“ (SVF) enthaltenen Vorläuferzellen (ADSCs). Sie haben große Ähnlichkeit zu den Stammzellen aus Knochenmark (BMSCs), sind jedoch im Fettgewebe eintausend Mal häufiger anzutreffen als im Knochenmark und ungleich einfacher zu gewinnen. Sie könnten durch Sezernierung von Wachstumsfaktoren zu einer schnelleren Vaskularisierung der transplantierten Fettzellen beitragen oder sich selbst zu reifen Adipozyten entwickeln.

Das Prinzip des sogenannten Zellassistenten Lipotransfers (CAL) ist, ein Eigenfetttransplantat zu verwenden, in welchem während des Eingriffs die ADSCs angereichert wurden. Hierfür wird durch Aspiration mithilfe einer stumpfen Kanüle ein größeres Volumen (mindestens 250 ml) an Fettgewebe gewonnen. Die beste Lokalisation hierfür scheint beim Mann das Abdomen zu sein, bei der Frau scheint die Wahl der Spenderregion einen kleinen Einfluss zu haben. Das aspirierte Gewebe wird mit PBS (phosphatgepufferte physiologische Kochsalzlösung) gewaschen, um Blutzellen, Lokalanästhetikum und Verunreinigungen zu entfernen. Danach wird das Gewebe mit Kollagenase bei 37 °C verdaut, um die ADSCs vom Stromagewebe zu trennen. Die Kollagenase wird durch Zugabe von Zellkulturmedium inaktiviert und das Zellgemisch für drei bis fünf Minuten zentrifugiert. Der Überstand wird schließlich entfernt, sodass man nach mehreren solcher Zyklen die SVF mit ADSCs erhält. Diese wird dann zur Reinjektion dem wie bei der herkömmlichen Fetttransplantation prozessierten Fettgewebe zugegeben.

Obwohl noch längst nicht alle Fragen zur Wirkungsweise dieser Technik, den hiermit erreichbaren Langzeitergebnissen und der Sicherheit z.B. hinsichtlich

eines Entartungsrisikos der Stammzellen geklärt sind, sind in Europa bereits Geräte zur halbautomatischen Anreicherung von ADSCs in Lipoaspirat auf dem Markt.

Wissenschaftliche Grundlagen/ Risikobewertung

Recherchiert man nach der wissenschaftlichen Grundlage dieses Verfahrens, so zeigt sich eine sehr dünne Evidenzlage: Es liegen einige vielversprechende Ergebnisse bei In-vitro- und Tierversuchen vor, hochwertige klinische Studien fehlen jedoch zur Gänze. Die klinische Anwendung des Verfahrens am Menschen ist dennoch möglich, da es sich bei den hierfür verwendeten Geräten nicht um Arzneimittel, sondern um Medizinprodukte handelt, an welche vom Gesetzgeber ungleich geringere Anforderungen gestellt werden. Angesichts der unzureichenden Datenlage, insbesondere in Fragen der Langzeitsicherheit, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Anwendung von sogenannten „Stammzelltherapien“ äußerst kritisch zu bewerten, zumal es sich meist um rein ästhetische Indikationen handelt, bei denen eine besonders kritische Risikobewertung zu erfolgen hat.

Im Rahmen einer aktuell in unserer Abteilung durchgeführten Analyse der Evidenzlage für stammzellangereicherte Fettgewebstransplantation in Kooperation mit dem deutschen Cochrane-Zentrum erfolgt im Anschluss an eine breit angelegte Literaturrecherche nach Schlagworten in allen maßgeblichen medizinischen Datenbanken und Studienregistern die Sichtung der relevanten Publikationen im 4-Augen-Prinzip. Diese werden im Weiteren einer Einstufung nach Evidenzkriterien unterzogen. Hierfür wurde bereits eine detaillierte Suchstrategie entwickelt, die an sieben der weltweit wichtigsten wissenschaftlichen Datenbanken angepasst wurde und bis zu 83 Suchschritte enthält, um einen alle relevanten Titel umfassenden Datensatz zu sammeln. Es wurden dabei 3.161 Artikel gefunden, die von zwei medizinisch tätigen Untersuchern gesichtet wurden. Die 755 als relevant bewerteten Artikel werden aktuell noch analysiert, aus den bis dato vorliegenden Daten ergibt sich keinerlei Hinweis auf Überlegenheitsnachweis und Risikoeingrenzung des CAL-Verfahrens.

Auch wenn ADSCs in vielen Anwendungsgebieten vielversprechend sind, ist aus unserer Sicht eine weiter reichende wissenschaftliche Untersuchung bezüglich Wirksamkeit, Langzeitergebnissen, und Risiken für den Patienten vor einer klinischen Anwendung außerhalb von Studien unverzichtbar.

Eine Postulierung von auf Stammzellen basierenden Wirkmechanismen etwa in der Fettgewebstransplantation entspricht zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht den Anforderungen an die gute klinische Pra-



xis und sollte – in Abgrenzung zu allgegenwärtigen Dienstleistungsangeboten aus den Randgebieten und Grauzonen der Medizin – nicht unkritisch übernommen werden.

Literatur

- Brayfield C, Marra K, Rubin JP Adipose Stem Cells for Soft Tissue Regeneration; *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2010; 42: 124–128
- Gimble JM, Bunnell BA, Chiu ES, Guilak F Concise Review: Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells and Stem Cells: Let's Not Get Lost in Translation; *Stem Cells* 2011; 29: 749–754
- Gutowski KA Current Applications and Safety of Autologous Fat Grafts: A Report of the ASPS Fat Graft Task Force; *Plastic and Reconstructive Surgery* 2009; 124: 272–280
- Lexer, E. Die freien Transplantationen. Stuttgart, Enke 1919–1924
- Rennekampff H-O et al. Möglichkeiten und Grenzen der autologen Fetttransplantation – „Consensus Meeting“ der DGPRÄC in Hannover, September 2009; *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2010; 42: 137–142
- Tabit CJ, Slack GC, Fan K, Wan DC, Bradley JP Fat Grafting Versus Adipose-Derived Stem Cell Therapy: Distinguishing Indications, Techniques, and Outcomes; *Aesthetic Plastic Surgery* 2011; 1–10
- Tremolada C, Palmieri G, Ricordi C Adipocyte transplantation and stem cells: plastic surgery meets regenerative medicine; *Cell Transplantation* 2010; 19: 1217–23
- Yoshimura K et al. Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: supportive use of adipose-derived stem/stromal cells; *Aesthetic Plastic Surgery* 2008; 32: 48–55; discussion 56–7

Kontakt

face

Dr. med. Florian Lampert

Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Straße 55
79106 Freiburg im Breisgau
Tel.: 0761 270-24010
E-Mail:
florian.lampert@uniklinik-freiburg.de