



Medizinische Fakultät

aus der Klinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie des  
Klinikums rechts der Isar  
(Direktor: Prof. Dr. Hans-Günther Machens)

## **Zur Herstellungserlaubnis von adipösen stromalen Zellen für Zelltherapie**

—

### **Evaluation des Lipoaspirates**

Sylvia Wigand

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Nikolaos A. Papadopoulos  
2. Prof. Dr. Hans-Günther Machens

Die Dissertation wurde am 23.08.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 12.06.2019 angenommen.



**Für meine Familie**



## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1.</b>	<b>Eigenschaften und Funktionen von Fettgewebe .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1.1.</b>	<b>Braunes Fettgewebe.....</b>	<b>9</b>
<b>1.1.2.</b>	<b>Weißes Fettgewebe .....</b>	<b>9</b>
<b>1.2.</b>	<b>Historie - Die Anfänge der Fett-Transplantation.....</b>	<b>10</b>
<b>1.2.1.</b>	<b>Epoche der offenen Operationen.....</b>	<b>11</b>
<b>1.2.2.</b>	<b>Epoche der ungereinigten Verarbeitung des Gewebes .....</b>	<b>13</b>
<b>1.2.3.</b>	<b>Epoche der atraumatischen Gewinnung und gereinigten Verarbeitung ..</b>	<b>14</b>
<b>1.3.</b>	<b>Die Revolution in der Zelltherapie.....</b>	<b>16</b>
<b>1.4.</b>	<b>Klinische Anwendungen .....</b>	<b>17</b>
<b>1.4.1.</b>	<b>Osteogenes Potenzial .....</b>	<b>17</b>
<b>1.4.2.</b>	<b>Chondrogenes Potenzial.....</b>	<b>18</b>
<b>1.4.3.</b>	<b>Erfolge in der Kardiologie .....</b>	<b>19</b>
<b>1.4.4.</b>	<b>Hepatologische Anwendungen.....</b>	<b>19</b>
<b>1.4.5.</b>	<b>Effekte in der Pankreasforschung.....</b>	<b>20</b>
<b>1.4.6.</b>	<b>Neurologisches Potenzial.....</b>	<b>20</b>
<b>1.4.7.</b>	<b>Urologische Neuerungen .....</b>	<b>21</b>
<b>1.4.8.</b>	<b>Effekte bei der Immunmodulation.....</b>	<b>21</b>
<b>1.4.9.</b>	<b>Angiogenese-Eigenschaften.....</b>	<b>22</b>
<b>1.4.10.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>23</b>
<b>1.5.</b>	<b>Nomenklatur und Basis der Arbeit.....</b>	<b>23</b>
<b>1.6.</b>	<b>Ziel der Arbeit .....</b>	<b>24</b>
<b>2.</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>25</b>
<b>2.1.</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>25</b>
<b>2.2.</b>	<b>Gewinnung von Fettgewebe.....</b>	<b>27</b>
<b>2.3.</b>	<b>Überführung und Transport .....</b>	<b>29</b>

2.4.	Prozessierung im Labor .....	30
2.5.	Statistische Werkzeuge .....	30
3.	ERGEBNISSE .....	32
3.1.	Gemittelte Zellerträge und Vitalitäten aller Patienten .....	32
3.1.1.	Übersicht Patientenkollektiv .....	32
3.1.2.	Geschlecht.....	32
3.1.3.	BMI .....	34
3.1.4.	Alter .....	37
3.1.5.	Vorerkrankungen .....	40
3.1.6.	Medikamenteneinnahme.....	42
3.1.7.	Behandelte Hypothyreose und LipiVage™-System .....	43
3.1.8.	Nikotinkonsum.....	45
3.1.9.	Allergien .....	46
3.1.10.	Gewichtsreduktion.....	48
3.1.11.	Operateure .....	49
3.1.12.	Liposuktion in der Vorgeschichte .....	50
3.2.	Auswertung nach Präparaten .....	52
3.2.1.	Entnahmesysteme LipiVage™ und TTF.....	52
3.2.2.	Lokalisationen.....	54
3.3.	Zusammenfassung Einzelparameter .....	56
3.4.	Multivariatanalyse.....	56
3.4.1.	Einfaches lineares Regressionsmodell .....	57
3.4.2.	Schrittweise lineares Regressionsmodell .....	58
3.5.	Zusammenfassung der Multivariatanalyse.....	59
4.	DISKUSSION .....	60
4.1.	Absolute Zellzahlen im Vergleich .....	60
4.1.1.	Variabilität der Zellzahlen.....	60
4.1.2.	Geschlecht.....	61

4.1.3.	BMI .....	62
4.1.4.	Alter .....	62
4.1.5.	Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme .....	63
4.1.6.	Nikotinkonsum.....	64
4.1.7.	Allergien .....	64
4.1.8.	Gewichtsreduktion.....	65
4.1.9.	Operateure .....	66
4.1.10.	Entnahmesystem.....	67
4.1.11.	Lokalisation.....	67
4.2.	Vitalität.....	68
4.2.1.	Einfluss der Tumescenz.....	68
4.2.2.	Geschlecht.....	69
4.2.3.	BMI .....	69
4.2.4.	Alter .....	70
4.2.5.	Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme .....	71
4.2.6.	Nikotinkonsum.....	72
4.2.7.	Einfluss von Allergien .....	72
4.2.8.	Gewichtsreduktion.....	73
4.2.9.	Operateur .....	73
4.2.10.	Entnahmesystem.....	73
4.2.11.	Lokalisation.....	74
4.3.	Limitationen der Studie .....	74
5.	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	76
6.	LITERATURVERZEICHNIS .....	77
7.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	87
8.	TABELLENVERZEICHNIS .....	88
9.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	89

<b>10.</b>	<b>VERÖFFENTLICHUNG .....</b>	<b>90</b>
<b>11.</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>91</b>
<b>12.</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>95</b>

## 1. EINLEITUNG

### 1.1. Eigenschaften und Funktionen von Fettgewebe

#### 1.1.1. Braunes Fettgewebe

Braunes Fettgewebe kommt vor allem bei Neugeborenen und Säuglingen vor. Da diese noch keine Wärme durch Muskelzittern erzeugen können, wird nach erfolgter Lipolyse über das Protein Thermogenin und die Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung Wärme produziert. Die braune Farbe erhält das Gewebe vor allem durch intrazelluläre Zytochrome und reichlich Mitochondrien. Im Laufe der ersten Lebensmonate wird braunes Fettgewebe zunehmend durch weißes ersetzt [1].

#### 1.1.2. Weißes Fettgewebe

Weißes Fettgewebe ist ubiquitär im menschlichen Körper vorhanden. Es gibt aber trotzdem bevorzugte Lokalisationen bei den verschiedenen Geschlechtern. Beim Mann verteilt sich das Gewebe vor allem in der Subkutis der Bauchhaut, bei der Frau dagegen in der Subkutis der Brüste, des Gesäßes oder der Hüften. Generell besitzen Frauen mit ca. 25% des Körpergewichts mehr Fettgewebe als Männer mit 10-15%. Dies variiert natürlich je nach Körperbau und Trainingszustand enorm [1].

Fettgewebe dient vor allem als Energiespeicher. Es wird während Hungerperioden zur Gewinnung freier Fettsäuren als Energielieferant Lipolyse betrieben.

Außerdem ist es für die Formgebung und das Aussehen unseres Körpers als Speicherfett wichtig. Es modelliert Körperpartien und gibt uns – neben genetischen Faktoren – unser individuelles Aussehen. Als Baufett dagegen, das in Hungerperioden erst sehr spät abgebaut wird, funktioniert es als mechanischer Puffer und hat konstruktive Funktionen. Hier dient es vor allem zur Auskleidung von Körperhöhlen und zum Schutz wichtiger Organe (z. B. der Orbita), zur Funktionserhaltung großer Gelenke oder zur Stabilisierung der Hand- und Fußsohlen.

Histologisch gesehen besteht weißes Fettgewebe hauptsächlich aus univakuolären Adipozyten, deren einziger Fetteinschluss das Zytoplasma und den Zellkern an den Rand der Zelle drängt. Je nach Ernährungszustand variiert die Größe der Fetteinschlüsse [1].

Weitere Komponenten des Fettgewebes sind Bindegewebszellen, Stammzellen aus Fettgewebe, hämatologische Zellen, vaskuläre Zellen und deren Vorläufer, glatte Muskelzellen und Perizyten [2].

Fettgewebe ist gut vaskularisiert, sodass jede Fettzelle mit mindestens einer Blutkapillare in Verbindung steht. Die Innervierung erfolgt über sympathische Nervenfasern, deren Stimulation über Noradrenalin den enzymatischen Abbau von Triglyzeriden anstößt [1].

Schon früh ist Fettgewebe als potentes Füllmaterial für Substanzdefekte entdeckt worden, um diese nach Traumen, Tumoren oder vaskulär bedingten Schäden zu beseitigen [3].

Einen Überblick über die Entwicklung der Fett-Transplantation vom Ende des 19. Jahrhunderts bis heute geben die folgenden Abschnitte dieser Arbeit.

## **1.2. Historie - Die Anfänge der Fett-Transplantation**

Die ersten Versuche der Fett-Transplantation wurden bereits Ende des 19. Jahrhunderts durchgeführt. 1889 beschäftigte sich Van der Meulen als erster Wissenschaftler mit dieser Therapie, die natürlich noch lange nicht ausgereift war [4].

Verständlicherweise forschten viele Naturwissenschaftler an der neuen Materie. Zahlreiche Autoren beschrieben ihre Erfolge und Misserfolge im Umgang mit Fettgewebe und dessen Verarbeitung.

Aufgrund der heutigen Kenntnisse kann man die Geschichte der Fett-Transplantationen in drei Epochen einteilen:

Nach den Anfängen der Fett-Transplantation um den Pionier Van der Meulen begann von 1889 bis 1977 das Zeitalter der offenen Operation (engl.: Open Surgery Period), der ersten Episode der Fett-Transplantation, in der bei einfachen Operationen Fettgewebe am Stück entnommen wurde und in eine andere Körperregion verpflanzt wurde (siehe Kapitel 1.2.1, Seite 11).

1977 bis 1994 folgte die Epoche, in der das Fettgewebe nicht mehr durch Exzision gewonnen wurde, sondern durch andere Methoden wie zum Beispiel mittels Kanülen. Allerdings wurde dann dieses Gewebe, ungereinigt wieder transplantiert (engl.: unrefined period, siehe Kapitel 1.2.2, Seite 13).

Von 1994 bis heute setzt sich dann die Zeit fort, in der das Gewebe atraumatisch gewonnen und aufbereitet verpflanzt wurde (engl.: non-traumatic, refined period). Die Fettgewebentnahme wird immer technischer, so wird neben der atraumatischen Gewinnung des Gewebes auf die Vorbehandlung durch Zentrifugation, adäquate Reinjektion und natürlich Asepsis geachtet [4] (siehe Kapitel 1.2.3, Seite 14).

Die Meilensteine der Fett-Transplantation werden im Folgenden dargestellt.

### 1.2.1. Epoche der offenen Operationen

Die Pioniere der Epoche der offenen Operationen waren zweifellos Van der Meulen und Gustav Adolf Neuber (Abbildung 1), die eher durch experimentelles Herantasten und Ausprobieren von verschiedenen Techniken bei verschiedensten Indikationen die Fett-Transplantation etablierten.

Van der Meulen versuchte bereits 1889 eine Hernie zwischen Leber und Zwerchfell mit Fettgewebe zu decken. Dazu entnahm er dem Patienten Teile des Omentum majus und setzte dieses in die Hernie ein [5].

Der Kieler Mediziner Gustav Adolf Neuber (Abbildung 1), der eigentlich durch seine Arbeiten über Krankenhaus-Hygiene und aseptische Wundversorgung bekannt wurde [6], versuchte schon wenig später eine autologe Fett-Transplantation bei einem 20-jährigen jungen Mann.

Aus den „Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Chirurgie“ von 1893 sind die Ausführungen von Neuber überliefert: „Nach einer in der Kindheit überstandenen tuberculösen Ostitis war eine tief eingezogene trichterförmige Narbe zurückgeblieben. [...] Ich habe diesen Trichter vom einen Rande bis zum anderen durchschnitten und mit Hülfe von eingesetzten Häkchen die mit dem Knochen verwachsene Haut gelöst, die beiden Hauteinsenkungen emporgehoben und nun zunächst einen provisorischen Schwammverband darauf gelegt. Dann wurde eine Incision am Oberarm gemacht und ein Stückchen subcutanen Fettes, welches der Größe des Trichters entsprach, vollkommen losgelöst, in die Gesichtswunde hineingesetzt und

Abbildung 1: Gustav Adolf Neuber (1850-1932)



dann die Haut darüber zugenäht. – Ich habe auf diese Weise ein hübsches kosmetisches Resultat erreicht.“ [7]

Des Weiteren beschäftigte er sich bereits mit der Qualität und Quantität des transplantierten Fettes. Seiner Erfahrung nach brächten Fettstücke, die die Größe einer Mandel übersteigen, keine ansprechenden ästhetischen Resultate. Stattdessen habe er bei solchen Transplantaten fast immer mit Wundheilungsstörungen zu kämpfen gehabt, die schließlich den Verlust des Transplantates brachten [7].

Diese beiden Pioniere blieben aber nicht lange allein, ehe sich schon bald der Freiburger Chirurg Erich Lexer (Abbildung 2) in die Liste der Forscher einreichte.

**Abbildung 2: Erich Lexer (1867-1937)**



1910 hatte er die Idee autologes Fettgewebe zur Faltenauffüllung im alternden Gesicht einzusetzen [8]. Wenig später behauptete er sogar, dass diese Transplantate mehr als drei Jahre überleben könnten, wenn darauf geachtet werde, dass sowohl das Transplantationsbett sorgfältig und vorsichtig präpariert, das Transplantat nicht beschädigt und der Transfer desselben ebenfalls ohne Manipulation oder Beschädigung durchgeführt werde [9].

Lexers Schüler, Eduard Rehn, postulierte ein besseres Überleben des Transplantats, wenn jeglicher Druck vermieden werde und strenge Asepsis eingehalten werde, um Entzündungen zu vermeiden. Wenn dies nicht gewährleistet sei, müsse man davon ausgehen, dass das Transplantat schrumpfe. Einer gewissen natürlichen Schrumpfung könne man aber entgegenwirken, indem man ungefähr ein Drittel mehr Fett unterfüttere als notwendig, um später ansprechende ästhetische Ergebnisse zu erzielen [10].

An diese damals sehr erfolgreichen Chirurgen reihten sich natürlich viele Nachahmer.

So berichtete zum Beispiel Brunning über eine Rhinoplastik, bei der er die Fetttropfchen mittels einer Spritze unter die Nasenhaut transplantierte. Allerdings erzielte er nur einen mäßigen Erfolg, da nach primärem guten Aussehen und ansprechendem Resultat die Resorption des Fettes erfolgte und das ästhetische Ergebnis anschließend nicht mehr zufriedenstellend war [11].

Czerny berichtete 1895 über eine Brustrekonstruktion mit Fett aus einem großen Lipom, das er aus dem Rücken der Patientin entnahm und nach erfolgter Ablatio mammae unter die Haut der Thoraxwand implantierte [12].

In der Augenheilkunde behandelte Laubier Substanzdefekte am Augenlid oder füllte sogar nach Eukleationen die Orbita mit Fettgewebe [13]. Koll berichtete über eine Fett-Implantation nach Orchiectomie [14], Lambert versorgte Thoraxwanddefekte [15] und Neuhof versuchte bronchopulmonale Höhlenbildungen mittels Fett-Transplantation zu behandeln [16]. Auch vor der Neurochirurgie machte die neue Welle der Transplantationen nicht halt. Green beschrieb das erfolgreiche Auffüllen von Knochendefekten in der Schädelkalotte mit Fettgewebe [17].

Revolutionär war die Erkenntnis von Wertheimer und Shapiro, die Fett als eigenständiges Gewebe ansahen, das sich aus primitiven Adipozyten entwickelt, die Ähnlichkeiten mit den Fibroblasten aus Bindegewebe haben. Bisher wurde angenommen, dass Fettgewebe nichts anderes sei als Bindegewebe, in das Fetttropfen eingelagert sind [18].

### 1.2.2. Epoche der ungereinigten Verarbeitung des Gewebes

Der Übergang in die nächste Episode, in der das Gewebe ungereinigt verarbeitet wurde, wurde 1977 eingeleitet, indem man immer mehr forschte und überlegte, wie man dieses Fettgewebe schonender gewinnen kann als durch Exzision.

Pionier hier war Yves-Gerard Illouz (Abbildung 3). Er erfand die Technik der Fettgewebsgewinnung mittels Kanülen [19].

Dabei stellte er fest, dass eine gewisse Anzahl an Fettzellen bei derartigen Liposuktionen intakt blieb, was die Überlebenswahrscheinlichkeit der Fettzellen nach Transplantation bedeutend förderte. Grund dafür sei eine Loslösung der Zellen aus Zellverbänden, wodurch die Gefäßversorgung dieser Zellen und somit deren Überleben verbessert werde. Große Fettgewebstransplantate seien zu dick, um schnellstmöglich vaskularisiert zu werden, also sterben viele Zellen davon ab. Losgelöste Zellen dagegen könnten sich primär nach Transplantation per diffusionem ernähren, um anschließend adäquat an das Gefäßnetz angebunden zu werden. Dies steigere verständlicherweise die Überlebenszeit dieser Zellen [20].

In etwa zeitgleich berichtete Richard Ellenbogen über seine Methode der Fett-Transplantation: Nachdem er bei einigen Vorarbeiten gesehen hatte, dass sowohl Vitamin E als auch Insulin dem Überleben der Fettzellen bessere Chancen einräumten, versuchte er bei Patienten mit Akne-Narben, tiefen Nasolabialfalten, posttraumatischen Defekten, tarsalen

Abbildung 3: Yves-Gerard Illouz



Veränderungen wie Lid-Mulden oder zum Kinn-Aufbau bei Mikrogenie das gewonnene Fettgewebe zu zerkleinern [21].

Er brachte das Fettgewebe in Form von kleinen Kügelchen mit 4-6 mm Durchmesser in die betroffene Region ein, nachdem die Patienten ein Jahr mit oralem Vitamin E vorbehandelt wurden und die Fettzellen in ein Insulinbad eingegeben wurden, um die Lipolyse zu drosseln [21].

Erstaunlicherweise erzielte er mit seiner Methode durchschlagende Ergebnisse und sehr anschauliche ästhetische Resultate [21].

Auf ähnliche Weise präparierte Mel Bircoll 1987 sein Fettgewebe. Nachdem dieses durch Liposuktion gewonnen wurde, mischte er das Gewebe ebenfalls mit Insulin und reinjizierte es in kleinen Portionen in die Brust seiner Patientin, die nach einer Ablatio Mammae und Musculus transversus abdominis Lappen die Asymmetrie ihrer Brüste beklagte.

Sowohl kurz nach der Operation, als auch im Drei-Jahres-Follow-Up zeigten sich exzellente Ergebnisse im Sinne der Symmetrie der Brüste und des Wohlbefindens der Patientin [22].

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Technik der Fettgewebsgewinnung immer spezialisierter wurde und zu immer mehr Hilfsmitteln gegriffen wurde.

Man erhielt immer mehr detailliertes Wissen über das Fettgewebe an sich, dessen Gewinnung, die optimalste Verarbeitung und dessen Transplantation.

Dies ist der Grund, warum ab 1994 dann die Epoche der Meisterhaftigkeit eingeläutet wurde. Ab diesem Zeitpunkt wurde das Fettgewebe äußerst schonend behandelt und vor Transplantation bereinigt.

### 1.2.3. Epoche der atraumatischen Gewinnung und gereinigten Verarbeitung

Der bedeutendste Forscher in der dritten Periode der Geschichte der Fett-Transplantation ist Sydney R. Coleman (Abbildung 4).

Er publizierte die genaue Herangehensweise an Fettgewebe und dessen Transplantation exakt, um Schäden daran zu vermeiden.

Es sei dringend auf Sterilität zu achten, um dem empfindlichen Gewebe nicht zu schaden. Außerdem sollte es weder stark mechanisch beansprucht, noch durch zu starken negativen Druck bei der Absaugung oder zu starken positiven Druck bei der Reinjektion geschädigt werden. Um Austrocknung zu verhindern, dürfe es nicht mit Luft in

Abbildung 4: Sydney R. Coleman



Verbindung kommen. Zellnekrosen könnten vermieden werden, indem das gewonnene Gewebe nicht wesentlich mit Blutbestandteilen in Kontakt kommt [23].

Zur Gewinnung des Gewebes werde die Liposuktion mit Tumeszenz, die aus Ringerlösung gemischt mit Epinephrin besteht, angewandt. Gegebenenfalls könne auch Xylocain hinzu gemischt werden.

An die Liposuktionskanüle werde eine spezielle Spritze aufgesetzt, mit Hilfe deren Unterdruck händisch das Gewebe gewonnen wird.

Die anschließende Zentrifugation solle mit 3000 Umdrehungen pro Minute für ungefähr drei Minuten durchgeführt werden. Dies ergebe dann ein dreischichtiges Präparat in der Spritze:

Die oberste Schicht bestehe aus öligen Substanzen, die von zerstörtem Fettgewebe herrühren, die unterste Schicht aus Blut, Xylocain und Ringerlösung.

Die interessante Schicht sei allerdings die mittlere, in der sich die brauchbaren Fettzellen befinden.

Zur Implantation dieser Fettzellen in die gewünschte Region werde wiederum eine kleine Spritze mit sehr kleiner Kanüle verwendet, um große Gewebsschäden zu vermeiden. Mit geringem manuellem Druck werden kleine Portionen des gewonnenen Fettgewebes in das Zielgewebe transplantiert, um das Überleben der Zellen, deren Verankerung im Zielgebiet und die Durchblutung zu sichern [23].

Coleman setzte mit dieser Technik den Meilenstein in der Fetttransplantation. Auch heute wird immer noch nach seiner etablierten Technik gearbeitet.

Er selbst praktiziert in einer New Yorker Klinik seine Methode in zahlreichen Anwendungsgebieten. Bei ästhetischen Operationen nach erworbenen oder angeborenen Defekten im Bereich des Gesichts, der Brüste oder anderen Körperregionen setzt er seine Technik der autologen Fetttransplantation sehr erfolgreich ein [24].

Um dieses Verfahren zu verifizieren führte Lee 2008 eine Studie durch, in der er bei 16 Patientinnen das Verfahren nach Coleman mit dem der konventionellen Liposuktion verglich.

In der ersten Gruppe wurde für die Absaugung am Abdomen bei acht Patientinnen nach der oben beschriebenen Technik nach Coleman gearbeitet, in der zweiten Gruppe bei ebenfalls acht Patientinnen die konventionelle Liposuktion angewandt. Hierbei wurde ein automatisches Absauggerät benutzt, das mit maximal 20 cmH<sub>2</sub>O saugte. Zentrifugiert wurde mit 500 Umdrehungen pro Minute für 10 Minuten.

Die restlichen Arbeitsschritte der Fettgewinnung und Weiterverarbeitung waren identisch.

Trotz gleicher histologischer Struktur des Gewebes nach der Bearbeitung zeigten sich in der ersten Gruppe sowohl signifikant mehr vitale Zellen, als auch eine bessere Funktion auf Zell-

ebene, sodass man davon ausgehen kann, dass die Technik nach Coleman einer konventionellen Liposuktion vorzuziehen ist [25].

### 1.3. Die Revolution in der Zelltherapie

Stammzellen liegen in unserem Körper an den verschiedensten Stellen zur Entnahme bereit. Bei künstlichen Befruchtungsverfahren können sehr früh embryonale Stammzellen gewonnen werden. Hierbei sind aber die bekannten ethischen Probleme zu berücksichtigen [26]. Die Verwendung von embryonalen Stammzellen wird von einem Teil der Gesellschaft wegen der verbrauchenden Embryonenforschung abgelehnt, während der andere Teil hierin ein großes Potenzial für die Forschung sieht und vor allem auf klinische Erfolge hofft, schwere Krankheiten zu heilen oder sogar Organe nachbilden zu können [27].

Während der Embryonalzeit oder kurz nach der Geburt können aus Nabelschnurblut ebenfalls Stammzellen gewonnen werden. Die Entnahme gelingt zwar wenig invasiv und sehr einfach, problematisch allerdings ist die Isolations-Rate. Mit einer Erfolgsrate von nur 63% lassen sich hieraus Stammzellen isolieren [28].

Das Knochenmark bildet die wahrscheinlich populärste Quelle für Stammzellen. Neben den bekannten hämatologischen Stammzellen besteht das Knochenmark auch aus einer stromalen Komponente. Diese ist ein heterogenes Zellgemisch, das unter anderem mesenchymale Stammzellen enthält [29]. Das Problem bei diesen mesenchymalen Zellen ist aber, dass sie nach einer schmerzhaften Isolierung unter Allgemein- oder Spinalanästhesie nur in geringer Zahl vorhanden sind und anschließend einer ex vivo Expansion bedürfen, die sehr zeitaufwendig, teuer und anfällig für Kontamination und Zellverlust ist. Vorteilhaft ist die fehlende ethische Problematik und die universelle Verwendung als autologe, immunkompatible Stammzellen [26].

Eine ideale Quelle für Stammzellen für Zelltherapie sollte also einfach und wenig invasiv zu gewinnen sein, genügend Zellen liefern und optimal expandierfähig sein. Außerdem sollte die Immunkompatibilität gewahrt und die ethische Problematik beseitigt werden.

Deswegen beschäftigte sich Patricia Zuk intensiver mit dem Versuch stromale Zellen aus Fettgewebe zu isolieren: Nach Gewinnung von Fettgewebe zum Beispiel durch Liposuktion, aufwendiger Reinigung, Entfernung von Zellresten und korpuskulären Blutbestandteilen sowie nach Zentrifugation erhielt sie eine Zellpopulation, die sie „processed lipoaspirate (PLA)“ nannte. Aus dieser Einheit konnte sie nach vielen komplizierten biochemisch bereits erprob-

ten Verfahren zeigen, dass sich die PLA-Zellen regelmäßig vermehren. Des Weiteren zeigte sie das vielseitige Potenzial dieser PLA-Zellen, indem sie gewisse Anteile der gewonnenen Zellen in verschiedene biochemische Medien einbrachte und somit die Zellen zur Differenzierung zwang. Gezeigt werden konnte, dass sich die Zellen zu Adipozyten, Osteozyten, Chondrozyten und Myozyten differenzieren konnten [26]. Somit stand der Beweis, dass sich im Fettgewebe Vorläuferzellen befinden, die sich – nach Behandlung mit den entsprechenden biochemischen Medien – primär in Zellen der mesenchymalen Reihe weiter differenzieren können.

Qualitativ scheinen diese Zellen ebenfalls hochwertig zu sein, da die Populationsfrequenz dieser mesenchymalen Zellen verglichen mit Stammzellen aus dem Knochenmark und der Nabelschnur am höchsten ist [28], sie über Generationen ihre starke Proliferationsfähigkeit beibehalten, ihren Phänotyp aufrechterhalten und sogar nach 25 Zellpassagen noch eine stärkere Proliferationsfähigkeit in viele verschiedene Gewebe haben als die Vergleichszellen [30]. Aufgrund dieser Eigenschaften ist ersichtlich, warum sich die Forschung zurzeit intensiv um stromale Zellen aus Fettgewebe (engl.: adipose derived stromal cells, ASCs) kümmert.

Auch wenn die Wissenschaft über diese Zellen noch in den Anfängen steckt, sind doch bereits einige Berichte über das Differenzierungspotenzial sowohl mesenchymaler Stammzellen aus Knochenmark als auch über ASCs veröffentlicht, die zukünftige Möglichkeiten zur Zelltherapie in der Klinik versprechen. Neben der bereits von Zuk beschriebenen mesenchymalen Differenzierung [26] sind einige weitere bahnbrechende Forschungsergebnisse vorhanden, die im Folgenden dargestellt werden sollen.

## **1.4. Klinische Anwendungen**

### **1.4.1. Osteogenes Potenzial**

M. Pittenger beschrieb unter Einfluss von osteogenetischen Wachstumsfaktoren Zelllinien, die nach ihrer Gewinnung aus humanem Knochenmark ihre Expression von alkalischer Phosphatase deutlich steigerten und eine erhöhte Akkumulation von intrazellulärem Kalzium zeigten [31]. Auch wenn nicht alle Zellen ein solches multipotentes Potenzial vorbrachten, konnte gezeigt werden, dass zumindest in vitro die Differenzierung von humanen Stammzellen zu Osteozyten-ähnlichen Zellen möglich ist.

Edwin M. Horwitz berichtete indessen über die allogene Knochenmarkstransplantation bei Kindern mit Osteogenesis imperfecta [32]. Bekanntermaßen, ist bei dieser Erkrankung die Struktur des Kollagen I gestört und es kann je nach Ausprägung nur unzureichend oder defektes Kollagen I gebildet werden mit der Folge von Osteopenie, multiplen Frakturen sowie leichten bis schwersten knöchernen Veränderungen am Skelett der Kinder [33].

In der oben beschriebenen Arbeit wurden drei Kindern allogene mesenchymale Stammzellen injiziert. Nach nur drei Monaten zeigten sich histologische und mineralische Veränderungen im Knochen. Auch nahm die Wachstumsgeschwindigkeit der Kinder zu und die Häufigkeit von Frakturen ab [32].

Damit bestätigte Horwitz die Theorie der osteogenen Differenzierung mesenchymaler Stammzellen mit gleichzeitigem Erfolg in der Therapie der Osteogenesis imperfecta.

Nicht nur mesenchymale Stammzellen aus Knochenmark, die von Pittenger und Horwitz verwendet wurden, auch die in dieser Arbeit hauptsächlich behandelten ASCs können sich in Osteozyten-ähnliche Zellen differenzieren ([34], [35], [36]). Klinische Anwendungen hierzu gibt es allerdings noch nicht, sodass darüber noch weitere Studien durchgeführt werden müssen.

#### **1.4.2. Chondrogenes Potenzial**

Knorpelgewebe ist ein postmitotisches Gewebe, das keine Fähigkeit mehr zur Regeneration besitzt. Deshalb sind Knorpelschäden bei Sportlern oder Patienten mit Gelenkerkrankungen wie zum Beispiel der Rheumatoiden Arthritis besonders gefürchtet [37].

Es gibt zwar die Möglichkeit, Knorpelgewebe zu transplantieren, allerdings ist man immer noch auf der Suche nach alternativen Verfahren, um Knorpelgewebe wieder herzustellen [38]. Hier sind Stammzellen eine sinnvolle Alternative. Immerhin ist es bereits möglich in vitro Chondrozyten aus ASCs herzustellen [39], wenn auch echte Fallstudien noch fehlen.

In Tiermodellen wurden bei experimentell verursachten Gelenkerkrankungen ASCs intraartikulär verabreicht und eine deutliche Reduktion der Synovialdicke beobachtet. Außerdem wird angenommen, dass diese Injektion die Zerstörung des Knorpels verhindern kann [40].

### 1.4.3. Erfolge in der Kardiologie

Die höchste Mortalität in Deutschland zeigten 2011 kardiologische Erkrankungen. Ischämische Herzerkrankungen gefolgt vom akuten Myokardinfarkt und der Herzinsuffizienz führen die Statistik in Deutschland klar an [41].

Um neben der heutzutage üblichen kardiologisch-medikamentösen, interventionellen Therapie oder der Herztransplantation, die insgesamt sehr selten ist [42], neue Behandlungsmethoden auf den Markt zu bringen, sind die Untersuchungen mittels Stammzellen sehr populär geworden.

Die Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen zu Kardiomyozyten ist bereits häufiger beschrieben worden ([43], [44]). Dass diese Zellen aber vielversprechende Ergebnisse nicht nur in der Behandlung von ischämischen Herzerkrankungen liefern, ist noch nicht lange bekannt.

Im Tiermodell wurden nach iatrogenem Herzinfarkt-Induktion mesenchymale Stammzellen injiziert. Es konnte hier eine verbesserte kardiale Funktion im Vergleich zur Kontrollgruppe bewiesen werden [45]. Weitere Studien belegen positive Effekte nach Injektion von ASC bezüglich der Ejektionsfraktion ([46], [47]) und sogar auf rhythmologisch aktive Zellen (Sinusknoten ähnliche Zellen) [48].

Auch hier sind die Strategien noch nicht einheitlich und es bedarf noch einer weiteren, sehr ausführlichen Forschung bezüglich des Einsatzes von Stammzellen in der klinischen Kardiologie.

### 1.4.4. Hepatologische Anwendungen

Neben entzündlicher Genese hepatologischer Erkrankungen [49] existieren Autoimmunerkrankungen [50], maligne Prozesse [51], angeborene hepatische Störungen [52] oder sekundäre Defekte [53]. Die meisten dieser Erkrankungen ziehen eine fortschreitende Funktionsstörung mit konsekutivem Organversagen nach sich, dessen Therapie eine Lebertransplantation darstellen kann. Die rückläufigen Transplantations-Zahlen und Organ-Spender-Zahlen [42] sowie die Notwendigkeit einer Immun-Kompatibilität jedoch lassen diese Therapie sehr selten werden und muten den Patienten zu lange Wartezeiten zu [42].

Deshalb ist es wichtig, eine Alternativtherapie zu finden, die das Überleben eines Patienten mit hepatischen Erkrankungen im Endstadium sichert.

Die Differenzierung von ASCs in Hepatozyten ist bereits mehrfach beschrieben. Nicht nur in vitro sondern auch in einem Mausmodell konnten Forscher nachweisen, dass sich die ASCs in Hepatozyten differenzieren [54]. Auch wenn natürlich hier noch Fallberichte und klinische Studien fehlen, lässt diese Tatsache auf eine alternative Therapieoption für die Zukunft hoffen.

#### **1.4.5. Effekte in der Pankreasforschung**

In der Pankreasforschung beschränken sich die Arbeiten hauptsächlich auf das Thema Diabetes mellitus.

Mit ca. 7,2% Lebenszeitprävalenz ist der Diabetes mellitus bei den 18-79-jährigen eine der häufigsten Erkrankungen in Deutschland und steigt zudem mit zunehmender Häufigkeit im Alter und im Laufe der Jahre bei beiden Geschlechtern an [55].

Eine kausale Therapie, die geschädigten Beta-Zellen bei Typ I Diabetikern zu ersetzen, existiert bisher noch nicht, allerdings geben auch hier die Forschungen um ASCs vielversprechende Ergebnisse:

Es ist gelungen, aus ASCs Insulin produzierende Zellen herzustellen [56]. Allerdings scheinen hier immer noch die mesenchymalen Stammzellen aus Knochenmark gegenüber den ASCs – zumindest in vitro – den Vorsprung zu halten [57].

#### **1.4.6. Neurologisches Potenzial**

Bekanntermaßen sind Neurone postmitotische Zellen, die im Laufe ihrer Differenzierung ihre Teilungsfähigkeit verloren haben. Bis auf einige wenige Ausnahmen, wie zum Beispiel Nervenzellen im Hippocampus oder das erste Neuron der Riechbahn, die als Stammzellen fungieren, kann zugrunde gegangenes Nervengewebe nicht mehr ersetzt werden [58].

Dies ist der Grund, warum neurologische Erkrankungen oder Verletzungen im Bereich der Nervenfasern stets schwerwiegende Einschränkungen nach sich ziehen. Optimal hierfür wäre eine adäquate Therapiemöglichkeit, um zugrunde gegangene, geschädigte oder verletzte Neuronen ersetzen zu können.

Ein erster Schritt in diese Richtung ist bereits mit dem Nachweis der neuronalen Differenzierungsfähigkeit von ASCs gemacht worden. Nicht nur aus Knochenmark-Zellen, sondern auch

aus ASCs können Nervenzellen entstehen. ASCs scheinen im Bezug auf ihre Proliferationsfähigkeit und die Expression von neuronalen Markern sogar vorteilhafter zu sein als Stammzellen aus Knochenmark [59].

Im Tiermodell wurden Ratten nach iatrogenen Verletzung des Rückenmarks ASCs injiziert. Erstaunlicherweise erlangten die Tiere die Bewegungsfähigkeit wieder [60].

Diese Ergebnisse klingen vielversprechend für zukünftige Heilungschancen neurologischer Erkrankungen.

#### **1.4.7. Urologische Neuerungen**

Zum Beweis, dass Lipoaspirate pluripotente Zellen besitzen, brachte die Forschungsgruppe um G. S. Jack ASCs in die Blase und die Urethra von Ratten und Mäusen ein. Der dabei beobachtete Effekt, dass sich aus diesen Zellen Frühformen glatter Muskelzellen bilden, soll bei der Therapie der Stressinkontinenz und zur Rekonstruktion des Harntraktes herangezogen werden [61].

Auch in der Therapie chronischer Nierenerkrankungen sollen durch Zelltherapie Erfolge verbucht werden. Ebenfalls in einem Tiermodell wurde beobachtet, dass sich nach Injektion von ASCs die Nierenfunktion, gemessen anhand des Kreatinins und zweier „damage-marker“, im Gegensatz zur Kontrollgruppe signifikant verbesserte [62].

Hier bleibt abzuwarten, inwieweit sich diese Therapieansätze später in der Praxis durchsetzen können.

#### **1.4.8. Effekte bei der Immunmodulation**

Katharina LeBlanc beschrieb in ihrer Studie einen 9-jährigen Jungen, der an einer akuten lymphozytären Leukämie litt. Nach Blut-Stammzell-Transplantation erlitt der Patient eine akute Graft-versus-host-Erkrankung (GVHD). Jeglicher Versuch einer immunsuppressiven Therapie schlug fehl.

Nachdem eine Linderung einer chronischen GVHD vorgeschrieben war [63], entschieden sich die Wissenschaftler zu einer MHC-kompatiblen, mesenchymalen Stammzell-Transplantation. Erstaunlicherweise waren die klinischen Symptome nach Injektion deutlich rückläufig. Bei einem Rezidiv der GVHD infundierte man ein zweites Mal dieselben Stammzellen mit einem

erneuten und vor allem anhaltenden Erfolg: Der Junge befand sich ein Jahr nach initialer Blut-Stammzell-Transplantation in kompletter Remission [64].

In einer ähnlichen Studie beschreibt B. Fang diesmal die Infusion von ASCs. Nach Blut-Stammzell-Transplantation bei akuter Leukämie entwickelte die Patientin eine schwere GVHD [65]. Hier konnte kein MHC-kompatibler Spender gefunden werden, weswegen auf Kompatibilitätsmerkmale keine Rücksicht genommen wurde. In einigen Arbeiten wurde bereits beschrieben, dass bei einer Stammzelltransplantation aus Fettgewebe die Histokompatibilität nicht erfüllt sein muss ([66], [67]).

Trotzdem waren nach der ersten Infusion der ASCs fast alle Symptome der Patientin mit der schweren GVHD rückläufig. Bei einem Rückfall wurden hier ebenfalls ein zweites Mal Stammzellen injiziert, auch mit dem Erfolg, dass sich die Patientin ein Jahr nach der Transfusion in Remission befand.

Diese Fallbeispiele sind sicher noch nicht repräsentativ, um einen immunmodulatorischen Effekt mesenchymaler Stammzellen zu beweisen. Es wird jedoch stark vermutet, dass hier ein direkter Zusammenhang besteht.

In einer weiterführenden Studie wurden sodann sechs Patienten mit einer schweren GVHD nach Blut-Stammzelltransplantation bei Leukämie rekrutiert.

Allen Patienten wurden ASCs infundiert, teils von HLA-identischen, teils von HLA-differenten Spendern.

Bei fünf von sechs Fällen konnte die schwere Krankheit mittels dieser Stammzelltransplantation eingedämmt werden und vier dieser Patienten lebte ein Jahr nach der Studie noch in kompletter Remission der malignen Grunderkrankung [68].

Diese Daten erlauben einen vielversprechenden Ansatz in der Therapie einer akuten GVHD nach Blut-Stammzell-Transplantation. Allerdings ist die Datenlage immer noch zu dünn, um konkrete therapeutische Maßnahmen davon ableiten zu können.

#### **1.4.9. Angiogenese-Eigenschaften**

Nakagami beschäftigte sich mit der Implantation von ASCs in ischämische Gliedmaßen im Tiermodell. 4 Wochen nach Implantation von ASCs war eine deutliche Zunahme der Durchblutung der Beine objektiviert worden [69]. Auch eine wundheilungsfördernde Komponente von mesenchymalen Stammzellen wird in der Literatur beschrieben. Hier wurden in chroni-

sche Wunden bei Mäusen ASCs injiziert. Daraufhin zeigte sich eine deutlich schnellere Wundheilung [70].

In einer ersten Klinischen Studie über Stammzelltransplantation in schlecht heilende Wunden bei Menschen zeigte sich ebenfalls eine deutliche Verbesserung der Wundsituation.

Es wurde diskutiert, dass der positive Effekt dieser Behandlung wohl auf der Fähigkeit der Neovaskularisation dieser Stammzellen beruht. Man vermutet, dass die Zellen wie oben auch bereits beschrieben, im Stande sind, unter Ausschüttung von „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) neue Gefäße zu bilden, diese mit Endothelzellen auszukleiden und sich dann in tubulären Strukturen anzuordnen, sodass betroffenes Gewebe mit mehr Sauerstoff versorgt werden konnte und in der Folge sich die Situation der Wundheilung verbesserte [71].

Diese Arbeiten zeigen eindrucksvoll das vielversprechende therapeutische Potenzial, das in mesenchymalen Stammzellen steckt, auch wenn die Anwendungen in vivo sicher noch auf sich warten lassen werden, weil die Ergebnisse noch vielfach einer wissenschaftlichen Aufarbeitung bedürfen.

#### **1.4.10. Zusammenfassung**

Die oben aufgeführten klinischen Anwendungsbereiche zeigen einige interessante Therapiemöglichkeiten von schwer oder nicht heilbaren Krankheiten auf. Dieser Bereich der Forschung steckt noch in den Kinderschuhen und stellt noch lange keine leitliniengerechte Therapieoption dar. Überwiegend handelt es sich hier um Beschreibung einzelner Fallbeispiele.

Diese Ausführungen haben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine Auflistung aller veröffentlichten Therapieerfolge würde den Rahmen dieser Doktorarbeit bei Weitem sprengen.

Um einen Schritt näher an die Etablierung solcher Therapien zu kommen, stellt diese Arbeit eine wichtige Säule auf dem Weg zu einer Herstellungserlaubnis für Stammzellen aus humanem Fettgewebe dar.

#### **1.5. Nomenklatur und Basis der Arbeit**

Die Benennungen von Stammzellen aus Fettgewebe variieren in der Literatur stark. Häufig ist die Rede von „Adipose-derived stem cells“ [30], allerdings sind auch Bezeichnungen wie

„Adipose-derived stromal cells“ [72] oder „Processed Lipoaspirate cells (PLA)“ ([26], [61]) gebräuchlich.

Um in den folgenden Abschnitten Verwirrung um die verschiedensten Benennungen von mesenchymalen Stammzellen aus Fettgewebe zu vermeiden, halte ich mich an die Nomenklatur der „International Fat Applied Technology Society“. Diese bezeichnen die multipotenten, plastikadhärenten Zellen, die aus Fettgewebe gewonnen werden, als „Adipose-derived stem cells“ (ASC) ([72], [73]), die im Gegensatz stehen zu stromalen Zellen [72] und „Processed Lipoaspirate Zellen“ (PLA-Zellen) [26], die im Gewebe sehr viel häufiger sind als die wirklichen ASCs [35] und aus der „Stromalen Vaskulären Fraktion (SVF)“ isoliert werden können. Nach Andauung des Fettgewebes können aus der SVF vielerlei kernhaltige Zellen isoliert werden. Diese SVF ist ein Zellgemisch, dessen Hauptanteil aus kernhaltigen Zellen wie Leukozyten, Fibroblasten, Zellen epithelialer Herkunft und Blutzellen besteht, aber mit einer kleinen Fraktion sind eben auch „Adipose-derived stem cells (ASCs)“ vertreten ([74], [75], [76]). Die Angaben über die Häufigkeit der ASCs in der SVF variieren je nach Isolationsprotokoll ([35], [36]).

Bewiesen ist außerdem, dass die ASCs, die aus der SVF isoliert wurden, ein multilineales Differenzierungspotenzial zeigen [26], immunmodulatorische [64] und pro-regenerative [30] Eigenschaften besitzen, sowie ein großes Potenzial für klinische Erfolge in der Therapie schwerer Erkrankungen – wie oben beschrieben – aufzeigen.

## 1.6. Ziel der Arbeit

Um nun die Prozessierung dieser Zellen für die klinische Anwendung sicher und effektiv zu gestalten, sind eine Reihe an Voruntersuchungen und Prozessevaluierungen nötig.

Eine erste Voruntersuchung im Rahmen der Erlangung einer Herstellungserlaubnis im Konsens mit § 20b des deutschen Arzneimittelgesetzes [77] für modernes Tissue-Engineering beinhaltet die Evaluation der Lipoaspirate. So sollten in dieser Arbeit Einflussfaktoren auf die absolute Zellzahl der isolierten, kernhaltigen Zellen und deren Vitalität bestimmt werden. Diese Evaluation der Lipoaspirate beinhaltet vor allem den Einfluss der Parameter Alter, BMI, Geschlecht, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Nikotinkonsum, Allergien, Vor-Liposuktion, Gewichtsabnahme und die Operateure.

## 2. PATIENTEN UND METHODEN

### 2.1. Patientenkollektiv

Die folgende Studie wurde in der Abteilung für Plastische Chirurgie und Handchirurgie im Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München unter der Leitung von Prof. Dr. med. Hans-Günther Machens durchgeführt.

Es wurden 44 Lipoaspirate von insgesamt 17 Patienten, davon 14 weiblichen und drei männlichen Geschlechts, gesammelt, bei welchen aus ästhetischen oder medizinischen Gründen eine Fettabsaugung mit Tumeszenz-Lösung an verschiedenen Lokalisationen durchgeführt wurde. Je nach Indikation und Wunsch des Patienten wurden verschiedene Körperregionen behandelt: Abdomen (n=11), Flanke (n=13), Gesäß (n=4), Oberschenkel (n=12), Knie (n=2) oder die paravertebrale Region (n=2). Eine Übersicht über das Patientenkollektiv zeigen Tabelle 1, Seite 26, und Tabelle 2, Seite 27.

Für jeden Patienten wurde ein Liposuktions-Protokoll angefertigt (siehe Anhang, Seite 91), in dem die demographischen, biometrischen sowie medizinischen Daten zur Indikation, Operation und Durchführung der Entnahme dokumentiert wurden. Außerdem wurden bei jedem Patienten Vorerkrankungen, Allergien, Medikamenteneinnahme, Nikotinkonsum und die Art der Vorbehandlung erfragt.

Die am häufigsten genannten Vorerkrankungen waren hierbei Stoffwechselstörungen (n=4; Hypothyreose), eine allergische Rhinitis (n=3), Asthma bronchiale (n=3), kardiologische Krankheiten (n=3) wie atriale Tachykardien, Vorhofflimmern und Long QT-Syndrom, Krebserkrankungen (n=2; Portio- und Mamma-Ca), Neurodermitis (n=1) und psychiatrischen Störungen (n=1; posttraumatische Belastungsstörung, bipolare Panikstörung).

An Medikamenten wurden am häufigsten Asthma-Sprays (n=2), Schilddrüsenhormone (n=2), Kontrazeptiva (n=2) und kardiologische Medikamente (Betablocker, Diuretika, n=2) eingenommen, gefolgt von Antihistaminika (n=1), Antitussiva (n=1) und Psychopharmaka (n=1). Allergien bestanden am häufigsten gegen Umweltallergene (n=3), Medikamente (n=3) oder Nahrungsmittel (n=2).

Nikotinkonsum (n=2) wurde als ordinal-skalierte Variable beurteilt. Die Menge/Dosis oder der Zeitfaktor blieb von dieser Analyse unberücksichtigt.

Fünf Patienten gaben an, bereits mittels Liposuktion an derselben Körperregion vorbehandelt gewesen zu sein. Zwei Patienten gaben eine starke Gewichtsreduktion präoperativ an.

**Tabelle 1: Patientenkollektiv – Aufstellung als Einzelparameter**

Patienten-Nr.	Entnahme-System	Lokalisation	Geschlecht	Alter (Jahre)	BMI (kg/qm)	Vitale Zellen/g	Vitalität (%)
1	LV	Flanke	W	36	23,71	2703,00	43,00
	TTF	Flanke				8475,00	9,00
2	LV	Oberschenkel	W	33	22,39	68350,00	44,00
	TTF	Oberschenkel				113216,00	69,67
3	LV	Abdomen	M	22	24,69	8705,00	14,50
	LV	Flanke				24155,00	58,82
	TTF	Abdomen				54276,00	58,30
	TTF	Flanke				100512,00	41,68
4	LV	Abdomen	M	48	24,33	94222,00	74,39
	LV	Flanke				67500,00	67,84
	TTF	Abdomen				118444,00	75,60
	TTF	Flanke				67513,00	71,50
5	LV	Abdomen	M	36	24,57	154667,00	80,50
	TTF	Abdomen				109667,00	60,00
6	LV	Abdomen	W	43	25,95	186667,00	79,50
	LV	Oberschenkel				120625,00	80,00
	TTF	Oberschenkel				130294,00	82,00
7	LV	Oberschenkel	W	21	31,49	58500,00	21,20
	TTF	Oberschenkel				217833,00	53,96
8	LV	Oberschenkel	W	19	19,72	52381,00	17,00
	LV	Knie				64727,00	48,00
9	LV	Paravertebral	W	38	33,09	480268,00	64,80
	TTF	Paravertebral				405750,00	66,50
10	LV	Oberschenkel	W	34	29,69	51167,00	67,00
	TTF	Oberschenkel				38000,00	55,00
11	TTF	Flanke	W	52	22,21	21947,00	80,40
12	LV	Gesäß	W	25	21,00	79300,00	81,00
	TTF	Gesäß				42400,00	82,08
	TTF	Gesäß				59000,00	56,00
	TTF	Oberschenkel				77400,00	66,00
13	LV	Flanke	W	30	22,84	120000,00	52,89
	TTF	Flanke				102000,00	55,70
14	LV	Abdomen	W	43	20,70	254000,00	72,00
	TTF	Abdomen				420000,00	79,00
	TTF	Flanke				190000,00	95,00
15	TTF	Flanke	W	38	22,06	156000,00	46,00
	TTF	Gesäß				302000,00	54,00
	TTF	Knie				240000,00	49,00
16	LV	Abdomen	W	30	20,05	143000,00	59,00
	LV	Flanke				130000,00	54,00
	TTF	Abdomen				650000,00	79,00
	TTF	Flanke				670000,00	75,00
17	LV	Oberschenkel	W	30	20,91	500000,00	45,00
	TTF	Oberschenkel				414000,00	65,00

LV: LipiVage™-System, TTF: TissueTransFiltron-System

**Tabelle 2: Patientenkollektiv – gemittelte Werte der einzelnen Patienten**

Patienten-Nr.	Geschlecht	Mittlere Zellzahl/g Gewebe	Mittlere Vitalität (%)	Anzahl der Lipoaspirate	Liposuktion i. d. Vorgeschichte
1	W	5589,00	26,00	2	X
2	W	90783,00	56,84	2	X
3	M	46912,00	43,33	4	
4	M	86920,00	72,33	4	
5	M	132167,00	70,25	2	X
6	W	145862,00	80,50	3	X
7	W	138167,00	37,58	2	
8	W	58554,00	32,50	2	
9	W	443018,00	66,15	2	
10	W	44584,00	61,00	2	
11	W	21947,00	80,40	1	
12	W	64525,00	71,27	4	
13	W	111000,00	54,30	2	
14	W	288000,00	82,00	3	
15	W	232667,00	49,67	3	
16	W	398250,00	66,75	4	
17	W	457000,00	55,00	2	X
<b>Total</b>		<b>167492,77</b>	<b>60,25</b>	<b>44</b>	<b>5</b>

## 2.2. Gewinnung von Fettgewebe

Die Operationen wurden entweder unter Allgemein- oder Lokalanästhesie von sechs verschiedenen Operateuren durchgeführt.

Die Chirurgen wählten die Einstichstellen für die Absaugkanülen und spritzten dort zunächst eine Tumescenz-Lösung ein (Tabelle 3). Nach einer Wartezeit von ca. 15 Minuten konnte mit der Fettabsaugung an den gewünschten Stellen begonnen werden. Die Chirurgen arbeiteten je nach ästhetisch gewünschtem Ergebnis mit unterschiedlich dicken Absaugkanülen. Es konnte nicht durchgesetzt werden, einheitliche Kanülen-Dicken zu verwenden.

**Tabelle 3: Zusammensetzung der Tumescenz-Lösung**

Inhaltsstoff	Konzentration	Menge
Natrium-Chlorid	0,9%	1000 ml
Natrium-Hydrogen-Carbonat	8,4%	10 ml
Ultracain	1%	50 ml
Suprarenin	0,006 mg/ml	1 ml
Betamethason	4 mg/ml	1 ml

**Abbildung 5:** Das LipiVage™-System der Firma Polytech Health & Aesthetics GmbH



Das Fettgewebe wurde mittels zweier verschiedener Entnahmesysteme gesammelt, die Gewebewaschung, Filterung und Reinjektion erleichtern sollen:

Das LipiVage™-System (Polytech Health & Aesthetics GmbH, Dieburg, Deutschland, Abbildung 5) ähnelt einer Perfusorspritze, in deren Lumen ein feinmaschiges Netz als Filter eingebracht ist. Zwischen Handstück des Chirurgen und Absauggerät geschaltet, filtert es gewonnene Fettzellen ab, Flüssigkeiten werden in das nachfolgende

Absauggerät weitergeleitet. Hier ist ein Sammelvolumen von 50 cm<sup>3</sup> möglich (siehe Abbildung 7, Seite 29).

Das TTF-System (TissueTrans-Filtron 500, Asclepios Medizintechnik, Gutach, Deutschland, Abbildung 6) dagegen sammelt bis zu 500 cm<sup>3</sup> Fettgewebe. Im Inneren des Kollektors befindet sich analog zum LipiVage™-System ein feinmaschiges Gitter, in dem die Fettzellen verbleiben. Die Flüssigkeiten werden auch hier wieder filtriert.

Diese Systeme wurden jeweils mit ihrem zuführenden Schlauchsystem an das Handstück des Chirurgen und mit ihrem abführenden Schlauchsystem an das Absauggerät angeschlossen.

Es bestand somit ein Unterdruck-

System bestehend aus der Absaugkanüle, dem Handstück des Chirurgen, des dazwischengeschalteten Kollektors und des Absauggerätes (Abbildung 7, Seite 29).

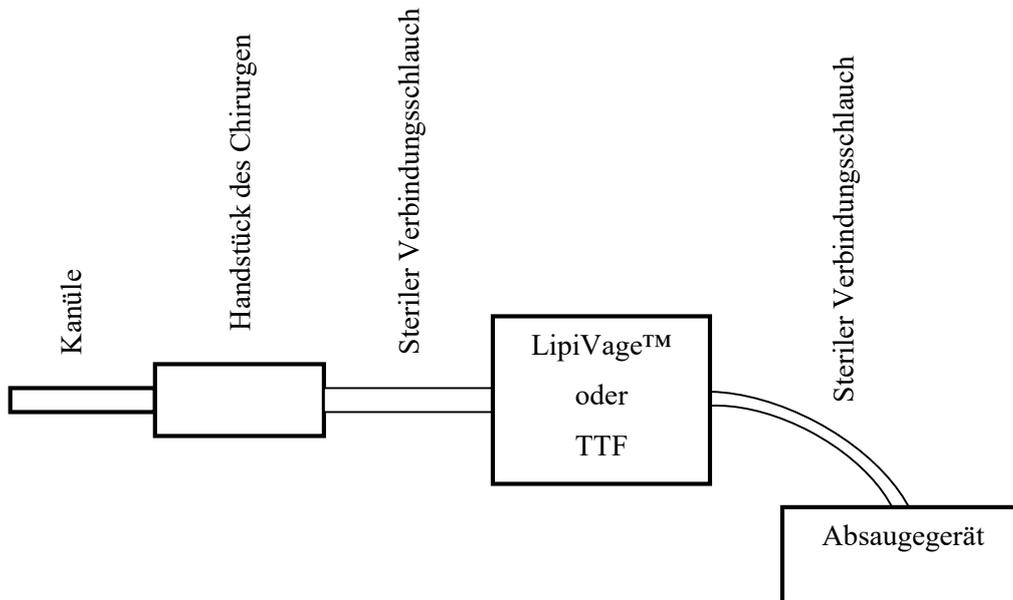
Je nach Masse des abzusaugenden Fettgewebes wurden an einer Lokalisation eines Patienten entweder nur ein System oder beide Systeme angewandt.

**Abbildung 6:** Das TissueTransFiltron-System (TTF) der Firma Asclepios Medizintechnik



Wenn die Kapazität eines Entnahmesystems ausgeschöpft war oder die Liposuktion an einer Körperregion beendet war, wurde es aus dem Unterdruck-System für die weitere Verarbeitung herausgenommen.

Abbildung 7: Schema der Verbindungen von Kanüle, Entnahmesystemen und Absaugegerät



### 2.3. Überführung und Transport

Es folgte die sterile Überführung des Fettgewebes aus dem Entnahmesystem in eine Perfusorspritze.

Die Spitze des LipiVage™-Systems stellte die Verbindung zu einer handelsüblichen Perfusorspritze her, somit konnte das Fettgewebe durch einerseits Druck-Ausübung auf Seiten des LipiVage™-Systems und andererseits Sog-Ausübung durch die Perfusorspritze in diese überführt werden.

Im Falle des TTF-Systems wurden mittels eines Verbindungsschlauches die Konnektion von Kollektor und Perfusorspritze hergestellt. Durch Sog-Ausübung an der Spritze konnte das gesammelte Fettgewebe dann in die Perfusorspritze gelangen.

Die gefüllten Perfusorspritzen wurden steril verschlossen und eindeutig mit Patientenummer, Lokalisation und Art des Entnahmesystems beschriftet.

Das gewonnene Gewebe wurde in speziellen Transportboxen (MT4-Box) zusammen mit einem Daten-Kollektor, der Zeitangaben und Temperaturverläufe speichert, sicher verpackt und mittels eines Kuriers bei Raumtemperatur in das Institut für Transfusionsmedizin der Univer-

sität Heidelberg nach Mannheim geschickt. Dort wurden nach Auswertung des Datenkollektors die Transportbedingungen evaluiert (Soll-Temperatur des gesamten Transports 16-24°C) und mit der Prozessierung des Gewebes begonnen.

#### 2.4. Prozessierung im Labor

Im Institut für Transfusionsmedizin der Universität Heidelberg in Mannheim wurde unter der Leitung von Prof. Dr. med. Harald Klüter nach Waschung des Gewebes und der Isolation der „stromalen vasculären Fraktion (SVF)“ durch Andauung mittels einer GMP-konformen Kollagenase (GMP: good manufacturing practice) und anschließender Zentrifugation das Gewebe mittels Propidium-Iodid und Calzein gefärbt. Somit konnten unter dem Fluoreszenzmikroskop mit Propidium-Iodid als Marker für die toten Zellen und Calzein für die vitalen Zellen, diese getrennt ausgezählt werden.

Unter den gezählten vitalen Zellen befinden sich als kernhaltige Zellen nicht nur Adipozyten und deren Vorläufer, sondern auch insbesondere Abwehrzellen, Bindegewebszellen und endotheliale Zellen [76]. Erythrozyten dagegen können anhand ihrer Größe von der Zählung ausgeschlossen werden.

Folglich befasst sich diese Arbeit mit dem Vergleich der Anzahl von kernhaltigen Zellen und deren Vitalität anhand verschiedener Parameter.

Die Angabe „Vitale Zellen pro Gramm Gewebe“ stellt die absolut gezählten Zellzahlen dar, die Vitalität (%) dagegen errechnet sich aus folgendem Quotienten:

$$\text{Vitalität (\%)} = \frac{\text{Anzahl der vitalen Zellen pro Gramm Gewebe}}{\text{Anzahl der gesamten Zellen pro Gramm Gewebe}} \times 100$$

Die Ergebnisse der Zellzählung und die Berechnungen der Vitalität wurden aus dem Labor des Instituts für Transfusionsmedizin der Universität Heidelberg in Mannheim zur statistischen Auswertung freundlicherweise zur Auswertung nach München übermittelt.

#### 2.5. Statistische Werkzeuge

Die Eingabe der Daten erfolgte in eine Datenbank mittels IBM SPSS Statistics 24 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

Statistische Analysen wurden nach Beratung im Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München, insbesondere bei Herrn Dipl. stat. Bernhard Haller, eigenhändig mittels des Programms IBM SPSS Statistics 24 durchgeführt.

Zur Darstellung der deskriptiven Statistik wurden Häufigkeiten, Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen herangezogen.

Datenkorrelationen wurden nach Pearson berechnet. Gruppenvergleiche bzw. Unterschiedstestungen wurden mit der Annahme eines nicht-normalverteilten Datensatzes in zwei nicht-parametrischen Testverfahren untersucht: zwei unabhängige Stichproben bei ordinalskalierten oder intervallskalierten Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test und mehrere unabhängige Stichproben mittels Kruskal-Wallis-Test .

Als Signifikanz-Niveau wurde in allen Tests  $p < 0,050$  festgelegt.

Zunächst wurde der Mittelwert aus allen von einem Patienten gelieferten Zellerträge und Vitalitäten gebildet und die Anzahl vitaler Zellen pro Gramm Gewebe sowie die Vitalität der Zellen (%) im Gesamtkollektiv bei verschiedenen abhängigen Variablen (Geschlecht, Alter, BMI, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Nikotinkonsum, Allergien, Gewichtsreduktion vor der OP, Operateur und Vor-Liposuktion) bestimmt. Bei den Parametern Lokalisation und Entnahmesystem wurden die einzelnen Zellerträge und Vitalitäten der Präparate der verschiedenen Patienten statistisch mit oben beschriebenen Testverfahren ausgewertet.

Zusätzlich wurde eine Multivariatanalyse mit Hilfe von Dipl. stat. Dr. Christian Seiler (München) durchgeführt. Es wurde zunächst ein einfaches lineares Regressionsmodell errechnet. Die Modellgleichung lautet:

$$y = \alpha + \beta_1 \text{ Entnahmeart} + \beta_2 \text{ Geschlecht} + \beta_3 \text{ Nikotin} + \beta_4 \text{ Alter} + \beta_5 \text{ BMI} + \beta_6 \text{ Gewicht} + \epsilon$$

Für  $y$  werden die beiden interessierenden Variablen Vitalität und vitale Zellen untersucht.

Anschließend wurde ein schrittweises lineares Regressionsmodell angefügt unter Selektion von Variablen. Hierbei können potenzielle Effektüberlagerungen noch besser herausgefiltert werden, da „unnütze“ Variablen durch das Akaike Informationskriterium (AIC) dem Modell entnommen werden. Es wird dabei zunächst ein Modell mit allen Variablen geschätzt und dann über das AIC sukzessive entschieden, ob jene Variable, welches im reduzierten Modell die schlechteste Erklärungseigenschaft besitzt, verbleibt oder nicht. So erhält man am Ende ein Modell mit den wesentlichen Einflussgrößen.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Gemittelte Zellerträge und Vitalitäten aller Patienten

##### 3.1.1. Übersicht Patientenkollektiv

Im Mittel konnten aus 44 Lipoaspiraten von 14 weiblichen und 3 männlichen Patienten  $167492,77 \pm 167857,26$  kernhaltige, vitale Zellen pro Gramm Gewebe herausgefiltert werden. Das Minimum lag bei 2703,00 Zellen, das Maximum bei 670000,00 Zellen pro Gramm Gewebe.

Die Vitalität der Zellen lag im Mittel bei  $60,25\% \pm 19,34\%$ . Minimal betrug diese lediglich 9,00%, maximal 95,00%.

Im folgenden Text werden sowohl weibliche als auch männliche Probanden der Einfachheit halber als „Patienten“ betitelt. Sollte es erwähnenswerte Unterschiede im Geschlecht geben, wird dies explizit betont.

##### 3.1.2. Geschlecht

Die gemittelten Werte der absoluten Zellzahl der Lipoaspirate von 14 Frauen erbrachten mit 178567,48 Zellen pro Gramm Gewebe im Mittel deutlich mehr vitale Zellen als die gemittelten Werte der absoluten Zellzahl der Lipoaspirate der drei Männer mit 88666,25 Zellen pro Gramm Gewebe. Bei der Vitalität war dieser Trend invers: Lipoaspirate von Männern lagen mit 61,97% im Mittel etwas höher in der Vitalität, als die von Frauen mit 58,57% (Tabelle 4, Abbildung 8, Abbildung 9). Beide Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,509$  bei der Zellzahl,  $p=0,768$  bei der Vitalität).

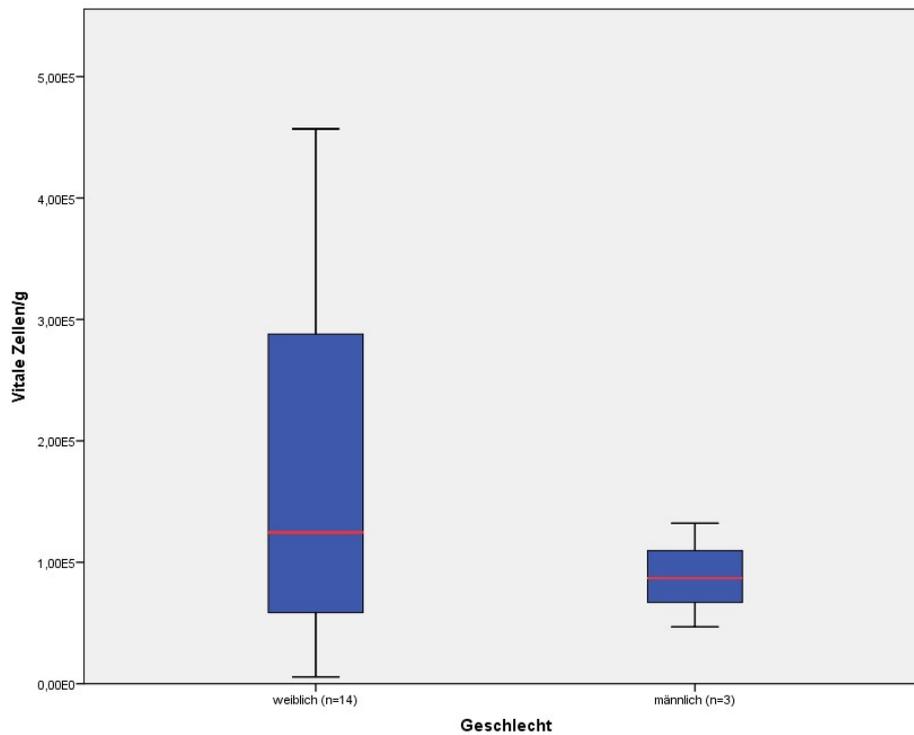
Die Streuung der Ergebnisse – sichtbar an der hohen Zahl der Standardabweichung (SD) – war sowohl bei der Zellzahl, als auch bei der Vitalität sehr hoch.

**Tabelle 4: Geschlechtsabhängige Anzahl vitaler Zellen pro Gramm und Vitalitäten (%)**

Parameter	Geschlecht	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p <sup>1</sup>
VZ/g	Weiblich	14	178567,48	158212,83	124583,25	5589,00	457000,00	0,509
	Männlich	3	88666,25	42654,33	86919,75	46912,0	132167,00	
Vit. (%)	Weiblich	14	58,57	17,74	58,92	26,00	82,00	0,768
	Männlich	3	61,97	16,18	70,25	43,33	72,33	

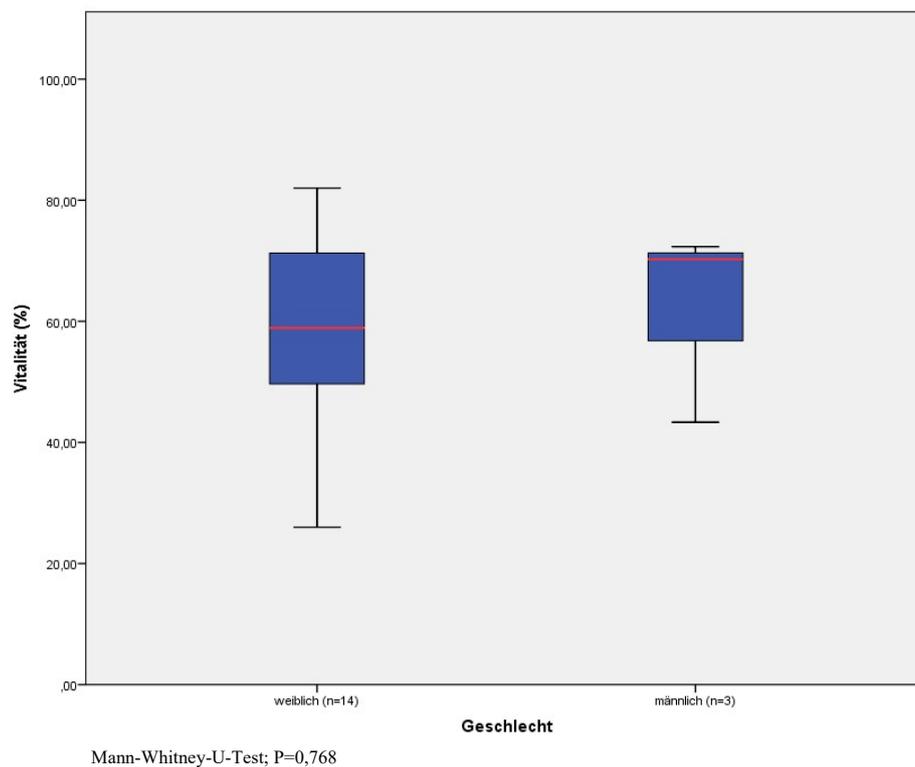
<sup>1</sup>Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveau: P<0,050

**Abbildung 8: Geschlechtsabhängige Anzahl vitaler Zellen pro Gramm**



Mann-Whitney-U-Test; P=0,509

Abbildung 9: Geschlechtsabhängige Vitalität der Zellen (%)



### 3.1.3. BMI

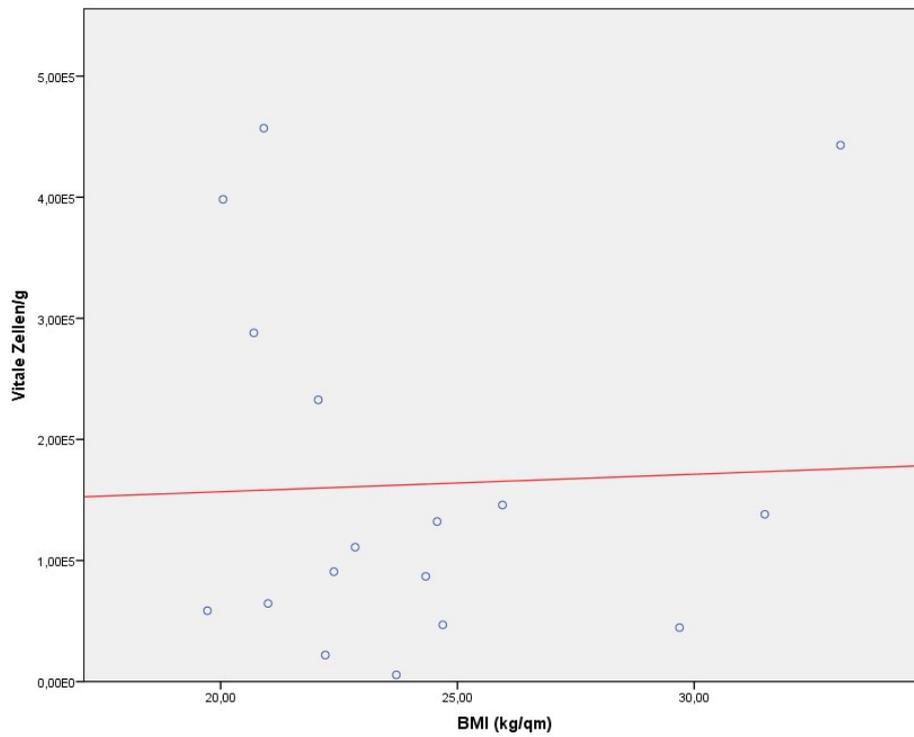
Der BMI berechnet sich aus folgender allgemein gültiger Formel:

$$\text{BMI} \left( \frac{\text{kg}}{\text{qm}} \right) = \frac{\text{Gewicht (kg)}}{\text{Größe (m)}^2}$$

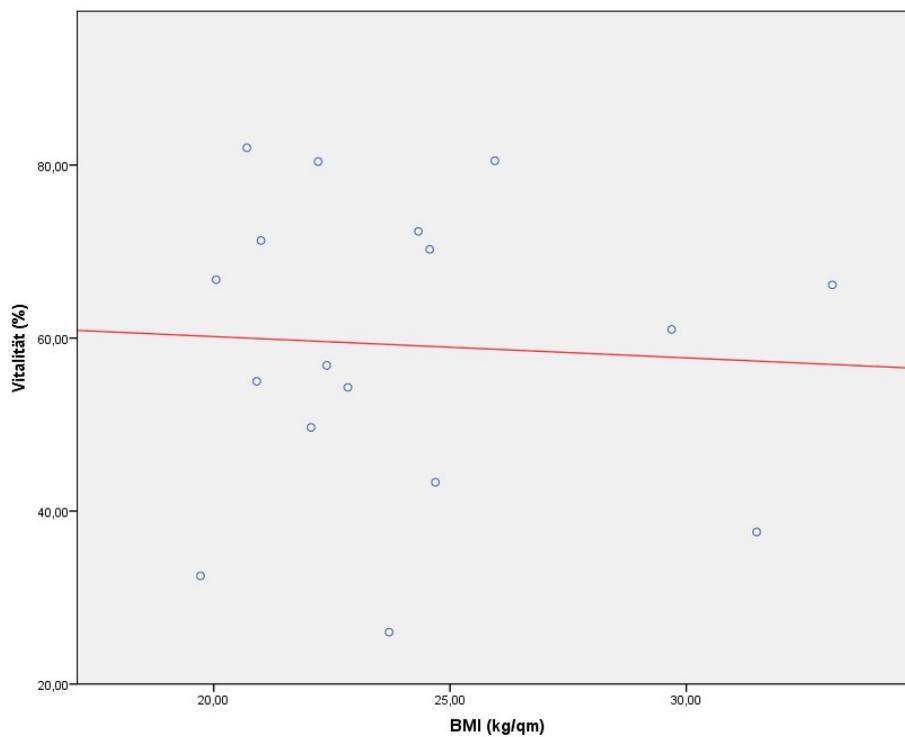
Im Mittel betrug der BMI aller Patienten  $24,08 \text{ kg/qm} \pm 3,95 \text{ kg/qm}$ . Das Minimum lag bei  $19,72 \text{ kg/qm}$ , das Maximum bei  $33,09 \text{ kg/qm}$ .

Bei der Korrelation nach Pearson zeigte sich bei Auswertung der vitalen Zellen pro Gramm Gewebe ein leicht positiver, bei Auswertung der Vitalität ein leicht negativer Trend. Allerdings konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Abbildung 10, Abbildung 11).

**Abbildung 10: Korrelation zwischen BMI und Anzahl vitaler Zellen pro Gramm**



**Abbildung 11: Korrelation von BMI und Vitalität der Zellen (%)**



Nach Einteilung der Lipoaspirate in klinische BMI-Gruppen (BMI <20, 20-25, >25 kg/qm) befanden sich die meisten Patienten im Normbereich (n=12). Nur wenige Lipoaspirate wurden von untergewichtigen (n=1) oder übergewichtigen (n=4) Patienten gewonnen.

Hier lieferte die Gruppe von Übergewichtigen mit im Mittel 192907,50 am meisten Zellen pro Gramm Gewebe, gefolgt von den Normalgewichtigen mit 161313,29 und des Untergewichtigen mit 58554,00. Allerdings erbrachte diese Einteilung keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 5, Abbildung 12, Abbildung 13). Die Gruppe der normal- und übergewichtigen Patienten zeigt vergleichbare Vitalitätswerte von 60,68% und 61,31% im Gegensatz zu der Vitalität des Präparates des untergewichtigen Patienten (32,50%).

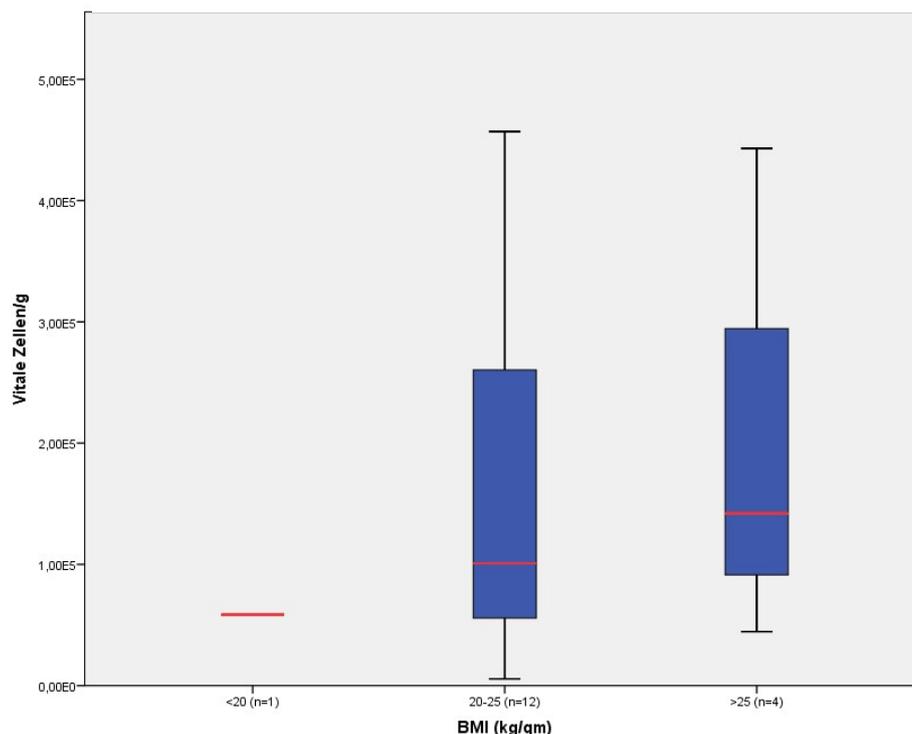
Auch hier ist die Streuung sowohl bei der Zellzahl, als auch bei der Vitalität sehr groß.

**Tabelle 5: Vitale Zellen pro Gramm und Vitalität in verschiedenen BMI-Klassen (kg/qm)**

Parameter	BMI	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p <sup>1</sup>
VZ/g	<20	1	58554,00	-	58554,00	58554,00	58554,00	0,609
	20-25	12	161313,29	149157,93	100891,50	5589,00	457000,00	
	>25	4	192907,50	172978,93	142014,25	44583,50	443018,00	
Vit. (%)	<20	1	32,50	-	32,50	32,50	32,50	0,360
	20-25	12	60,68	16,32	61,80	26,00	82,00	
	>25	4	61,31	17,84	63,58	37,58	80,50	

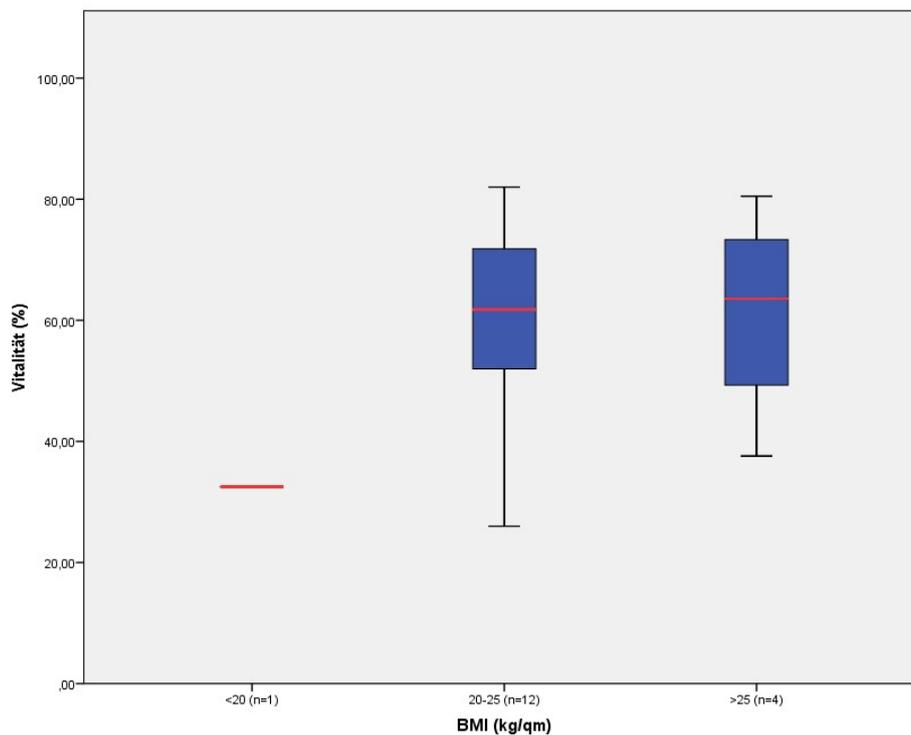
<sup>1</sup> Kruskal-Wallis-Test; Signifikanzniveau P<0,050

**Abbildung 12: Anzahl vitaler Zellen pro Gramm bei klinischer BMI-Einteilung (kg/qm)**



Kruskall-Wallis-Test; P=0,609

Abbildung 13: Vitalität (%) bei klinischer BMI-Einteilung (kg/qm)



Kruskall-Wallis-Test; P=0,360

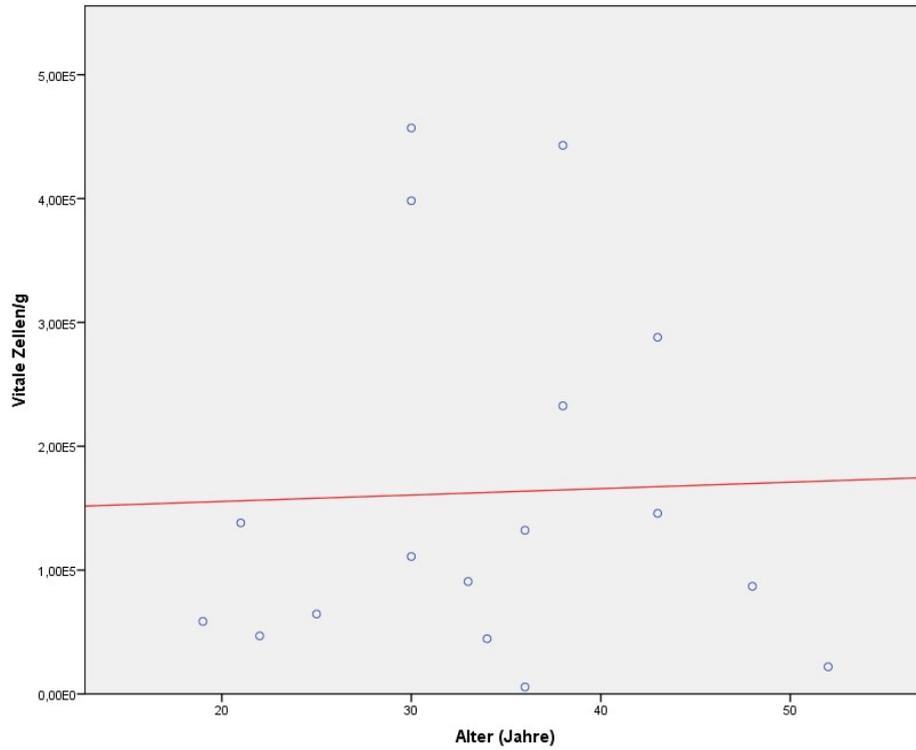
### 3.1.4. Alter

Die Patienten waren im Durchschnitt  $34 \pm 9,32$  Jahre alt. Der jüngste Patient war lediglich 19, der älteste 52 Jahre.

Die Korrelation nach Pearson erbrachte zwar keinen Zusammenhang bei der Anzahl der vitalen Zellen pro Gramm Gewebe (Abbildung 14), aber es zeigte sich ein signifikanter Vorteil für ältere Patienten bei der Vitalität. Hier war eine deutlich positive Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,661 und einem p-Wert von 0,004 nachweisbar (Abbildung 15).

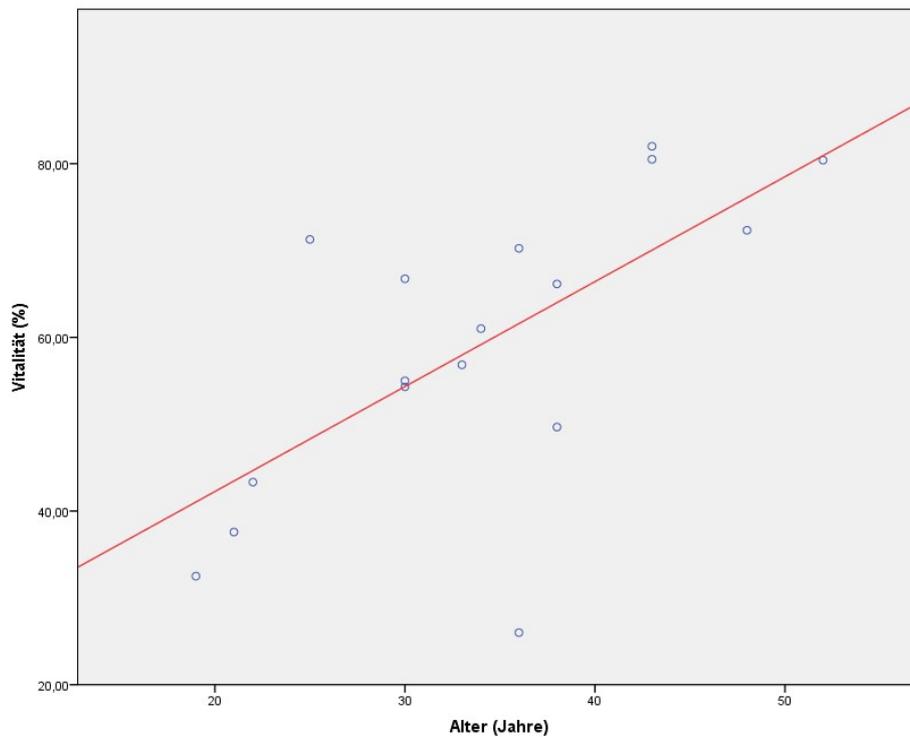
Die Einteilung der Patienten in zwei Altersgruppen ( $\leq 40$  und  $> 40$  Jahre) ergaben folgende Ergebnisse: Patienten, die jünger als 40 Jahre alt waren, lieferten mit 171016,51 Zellen pro Gramm Gewebe eine leicht höhere Zellzahl als Patienten über 40 Jahre mit 135682,19. Dagegen konnten bei Patienten über 40 Jahre eine um 25,68% signifikant höhere Vitalität nachgewiesen werden als bei Patienten unter 40 ( $p=0,001$ ; Tabelle 6, Abbildung 16, Abbildung 17). Die Standardabweichung betrug hier lediglich 4,38% bei denjenigen Patienten, die älter als 40 Jahre waren, was auf eine geringe Streuung und somit validere Aussage der Daten hinweist.

**Abbildung 14: Korrelation zwischen Alter (Jahre) und Anzahl vitaler Zellen pro Gramm**



Korrelation nach Pearson; P=0,901; Korrelationskoeffizient 0,033

**Abbildung 15: Korrelation zwischen Alter (Jahre) und Vitalität (%)**



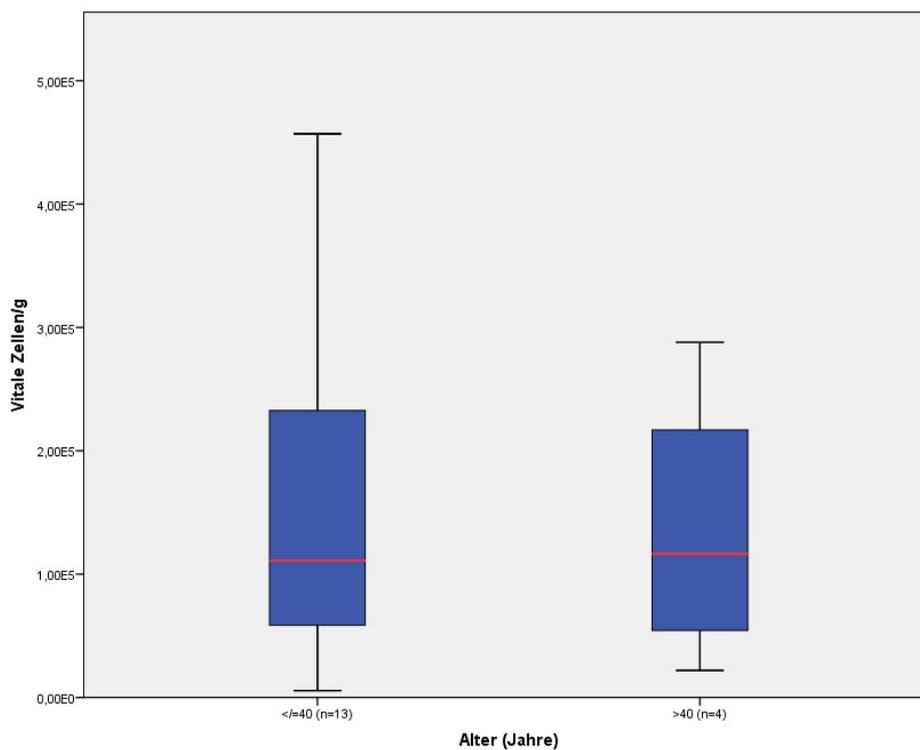
Korrelation nach Pearson; P=0,004; Korrelationskoeffizient 0,661

**Tabelle 6: Vitale Zellen pro Gramm und Vitalität in verschiedenen Altersklassen (Jahren)**

Parameter	Alter	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p <sup>1</sup>
VZ/g	</=40	13	171016,51	159837,61	111000,00	5589,00	457000,00	0,956
	>40	4	135682,19	113457,50	116390,88	21947,00	288000,00	
Vit. (%)	</=40	13	53,13	14,63	55,00	26,00	71,27	0,001
	>40	4	78,81	4,38	80,45	72,33	82,00	

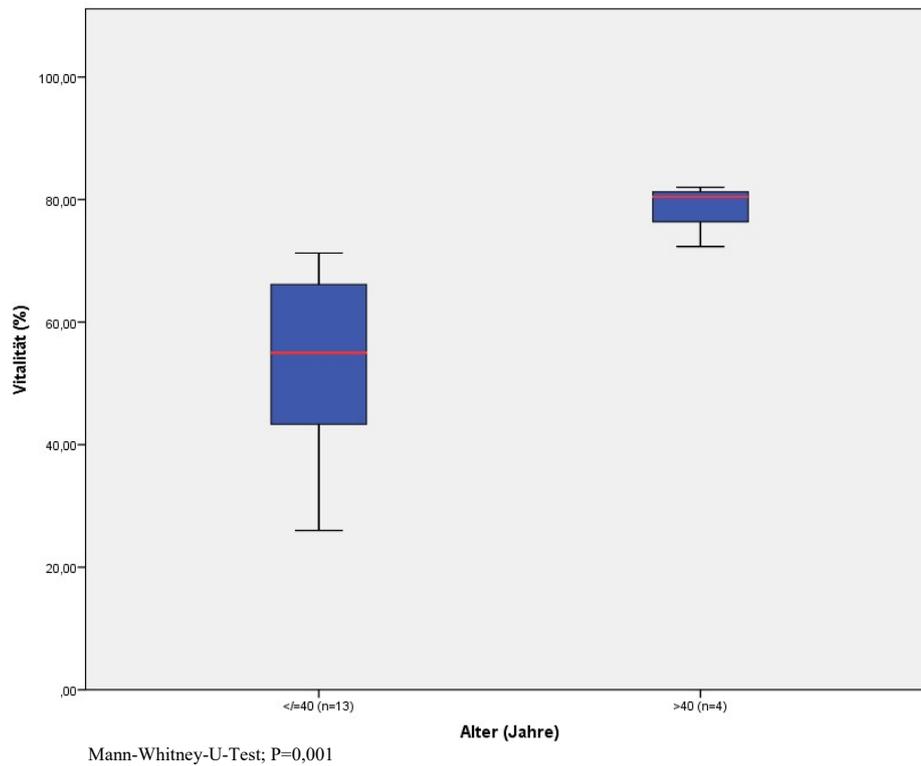
<sup>1</sup>Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveau: P<0,050

**Abbildung 16: Anzahl vitaler Zellen pro Gramm in verschiedenen Altersklassen (Jahre)**



Mann-Whitney-U-Test; P=0,956

Abbildung 17: Vitalität (%) in verschiedenen Altersklassen (Jahre)



### 3.1.5. Vorerkrankungen

Acht Patienten berichteten im Fragebogen von Vorerkrankungen jeglicher Art, 9 Patienten gaben an, gesund zu sein (siehe auch Kapitel 2.1, Seite 25).

Die Zellzahl war bei gesunden Patienten um ca. 40700 Zellen pro Gramm Gewebe höher als bei Patienten mit Vorerkrankungen, allerdings nicht signifikant (Tabelle 7).

Patienten mit Vorerkrankungen brachten aber interessanterweise im Mittel mit 66,81% eine um rund 14%-Punkte höhere Vitalität der Zellen auf als gesunde Patienten mit 52,37% (Tabelle 7, Abbildung 18, Abbildung 19). Dieses Ergebnis blieb aber ebenfalls über dem Signifikanzniveau von 5%.

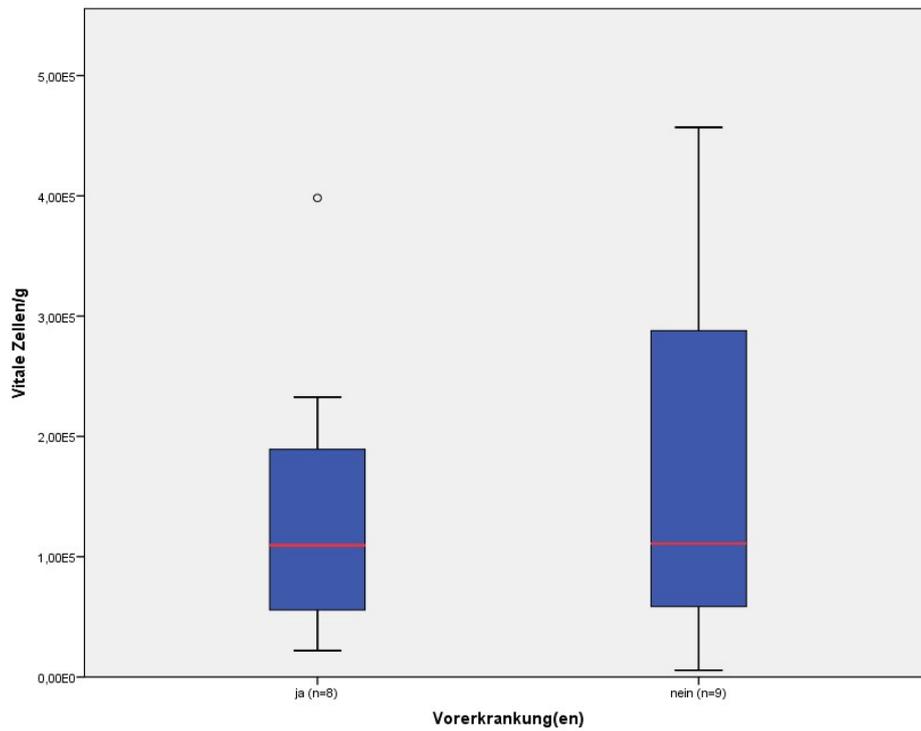
Die Standardabweichung in beiden Bereichen zeigt erneut sehr hohe Zahlen, sodass wieder eine weite Streuung der Ergebnisse vorliegt.

Tabelle 7: Vitale Zellen pro Gramm und Vitalität (%) abhängig von Vorerkrankungen

Parameter	Vorerkr.	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p <sup>1</sup>
VZ/g	Ja	8	141156,18	123335,24	109543,38	21947,00	398250,00	0,815
	Nein	9	181854,89	171579,86	111000,00	5589,00	457000,00	
Vit. (%)	Ja	8	66,81	13,52	70,76	43,33	80,50	0,093
	Nein	9	52,37	17,61	55,00	26,00	82,00	

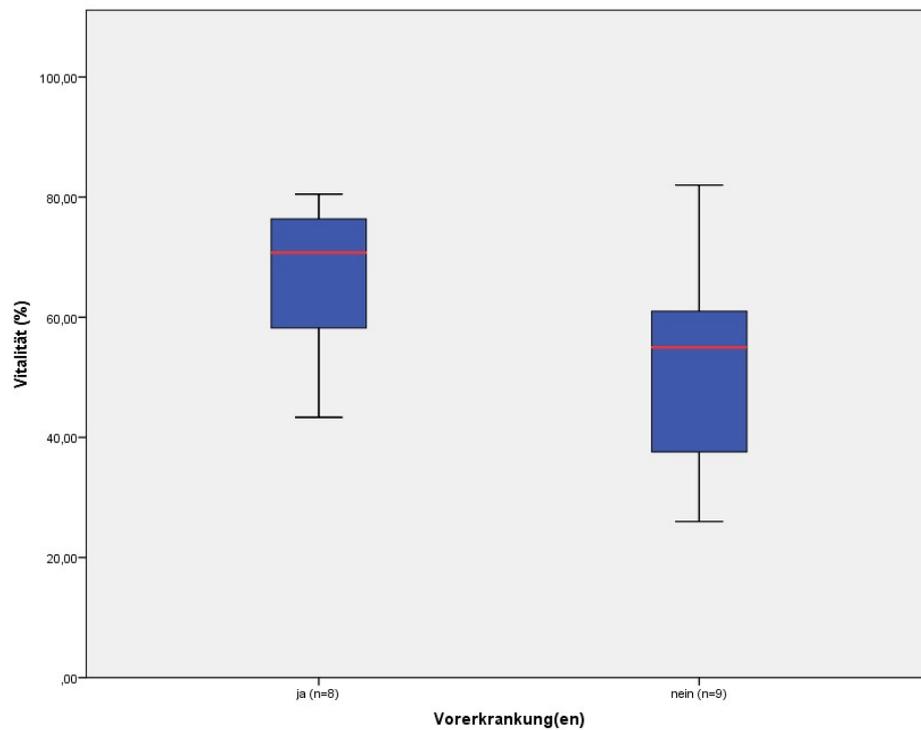
<sup>1</sup>Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveau: P<0,050

**Abbildung 18: Abhängigkeit zwischen Vorerkrankungen und Anzahl vitaler Zellen pro Gramm**



Mann-Whitney-U-Test; P=0,815

**Abbildung 19: Abhängigkeit von Vorerkrankungen und Vitalität (%)**



Mann-Whitney-U-Test; P=0.093

### 3.1.6. Medikamenteneinnahme

Neun Patienten, die regelmäßig Medikamente einnahmen, konnten mit 8 ohne Medikamenteneinnahme verglichen werden.

Patienten ohne regelmäßige Medikamenteneinnahme zeigten mit im Mittel 219096,46 pro Gramm Gewebe eine knapp doppelt so hohe Anzahl vitaler Zellen als Patienten mit Medikamenteneinnahme. Die Vitalität unterschied sich dagegen nicht wesentlich. Patienten mit Medikamenteneinnahme hatten hier nur einen leichten Vorteil (Tabelle 8, Abbildung 20, Abbildung 21).

Tabelle 8: Vitale Zellen pro Gramm und Vitalität (%) abhängig von Medikamenteneinnahme

Param.	Med.Ein.	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p <sup>1</sup>
VZ/g	Ja	9	112574,64	117283,11	86919,75	5589,00	398250,00	0,167
	Nein	8	219096,46	165146,45	185416,59	44583,50	457000,00	
Vit. (%)	Ja	9	62,79	18,24	70,25	26,00	80,50	0,321
	Nein	8	55,09	15,72	55,92	32,50	82,00	

<sup>1</sup>Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveau: P<0,050

Abbildung 20: Abhängigkeit von Medikamenteneinnahme und Anzahl vitaler Zellen pro Gramm

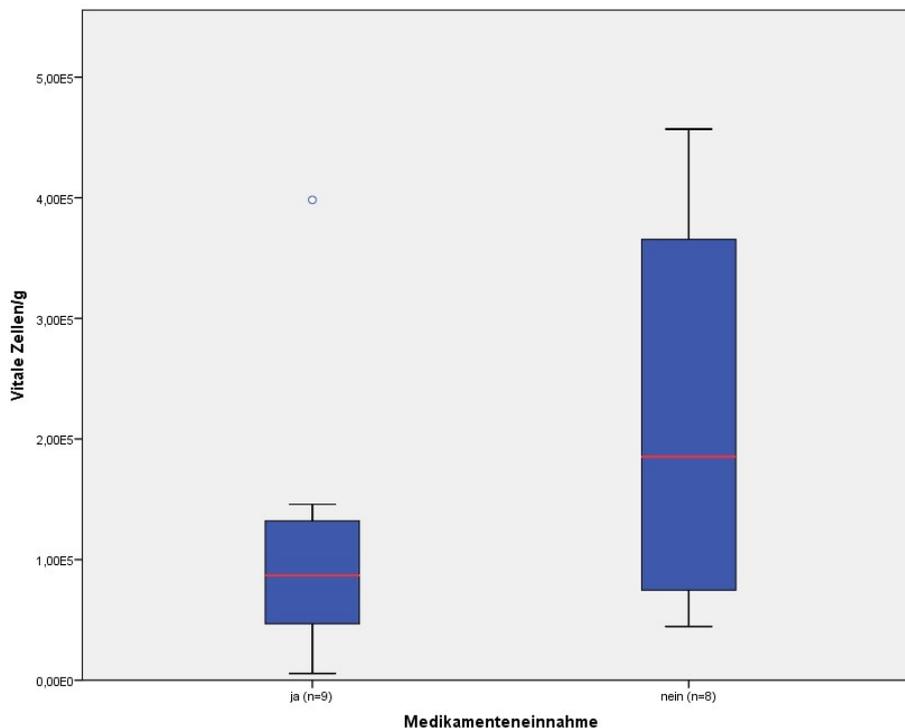
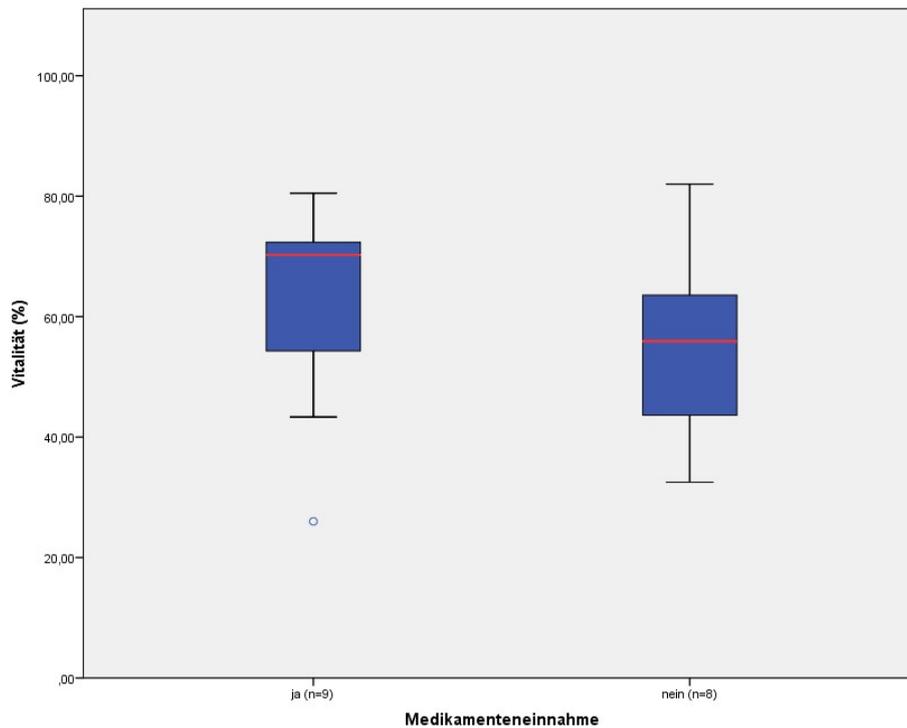


Abbildung 21: Abhängigkeit von Medikamenteneinnahme und Vitalität (%)



Mann-Whitney-U-Test; P=0,321

### 3.1.7. Behandelte Hypothyreose und LipiVage™-System

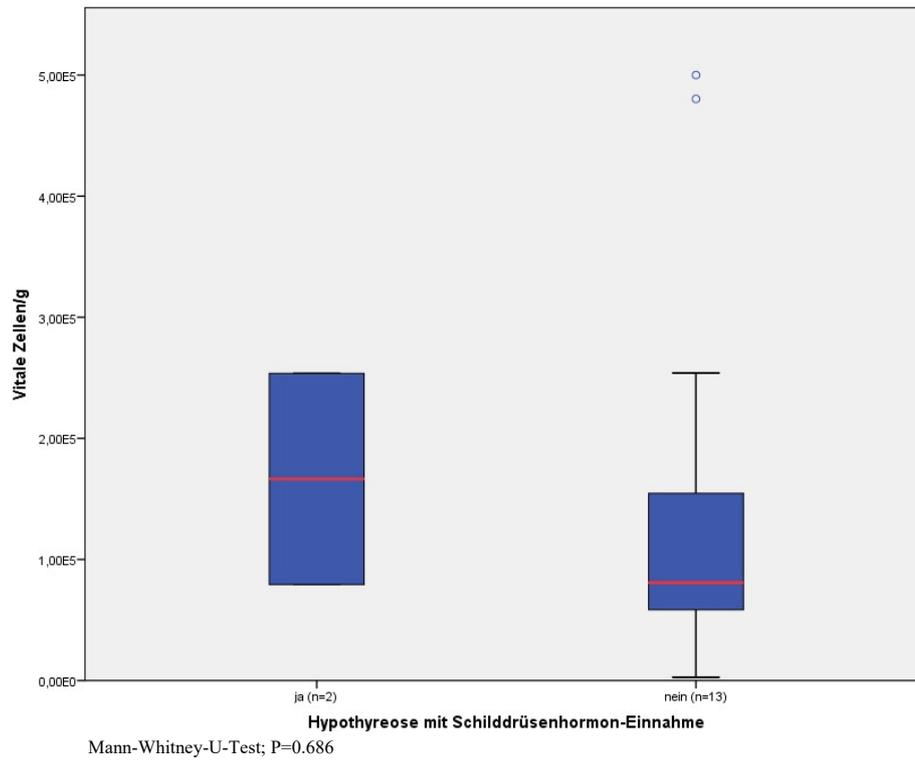
Zwei Patienten gaben an, an einer behandlungsbedürftigen Hypothyreose zu leiden. Hier ergab sich für all diejenigen Patienten, die mittels des LipiVage™-Systems behandelt wurden, ein signifikanter Vorteil im Bereich der Vitalität (Tabelle 9, Abbildung 23). Zu beachten ist hier, dass die Standardabweichung im Bereich der Vitalität bei Hypothyreose mit 0,88 sehr gering ausfällt, auch wenn die Fallzahl natürlich nur bei n=2 liegt.

Tabelle 9: Behandelte Hypothyreose bei Entnahme mit dem LipiVage™-System

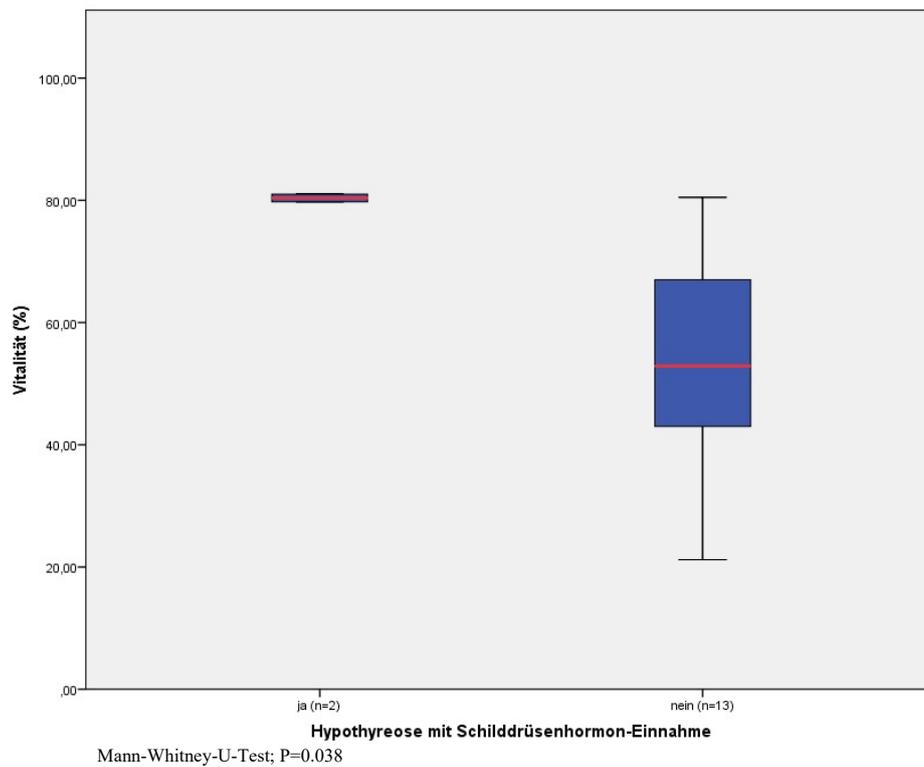
Param.	Hypothyreose	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p <sup>1</sup>
VZ/g	Ja	2	166473,00	123281,24	166473,00	79300,00	253646,00	0,686
	Nein	13	152462,92	163533,09	80861,00	2703,00	500000,00	
Vit. (%)	Ja	2	80,38	0,88	80,38	79,75	81,00	0,038
	Nein	13	52,94	17,70	52,89	21,20	80,50	

<sup>1</sup>Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveau: P<0,050

**Abbildung 22: Behandelte Hypothyreose und vitalen Zellen pro Gramm mit LipiVage™-System**



**Abbildung 23: Behandelte Hypothyreose und Vitalität (%) mit LipiVage™-System**



### 3.1.8. Nikotinkonsum

Das Kollektiv der Raucher stellte mit nur zwei Personen eine Minderheit dar. Im gesamten Patientenkollektiv bestand weder ein Unterschied bei den vitalen Zellen pro Gramm Gewebe noch bei der Vitalität, wenn man Raucher und Nicht-Raucher verglich (Tabelle 10, Abbildung 24, Abbildung 25). Erstaunlicherweise war die absolute Zellzahl bei den Rauchern aber deutlich höher als bei den Nicht-Rauchern. Die Vitalität dagegen erbrachte bei den Nicht-Rauchern höhere Werte.

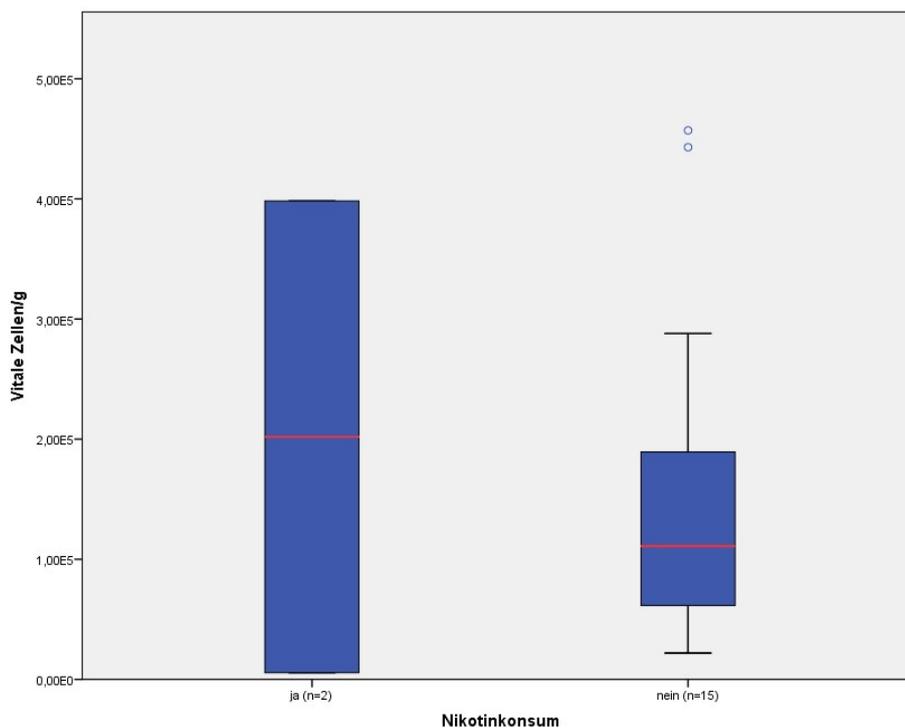
Bei nur zwei Rauchern zeigte sich eine sehr hohe Standardabweichung, d.h. die Ergebnisse dieser beiden Patienten divergieren sehr stark.

Tabelle 10: Vitale Zellen pro Gramm und Vitalität (%) abhängig von Nikotinkonsum

Parameter	Nikotin	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p <sup>1</sup>
VZ/g	Ja	2	201919,50	277653,26	201919,50	5589,00	398250,00	0,824
	Nein	15	157473,63	138470,25	111000,00	21947,00	457000,00	
Vit. (%)	Ja	2	46,38	28,81	46,38	26,00	66,75	0,441
	Nein	15	60,87	15,68	61,00	32,50	82,00	

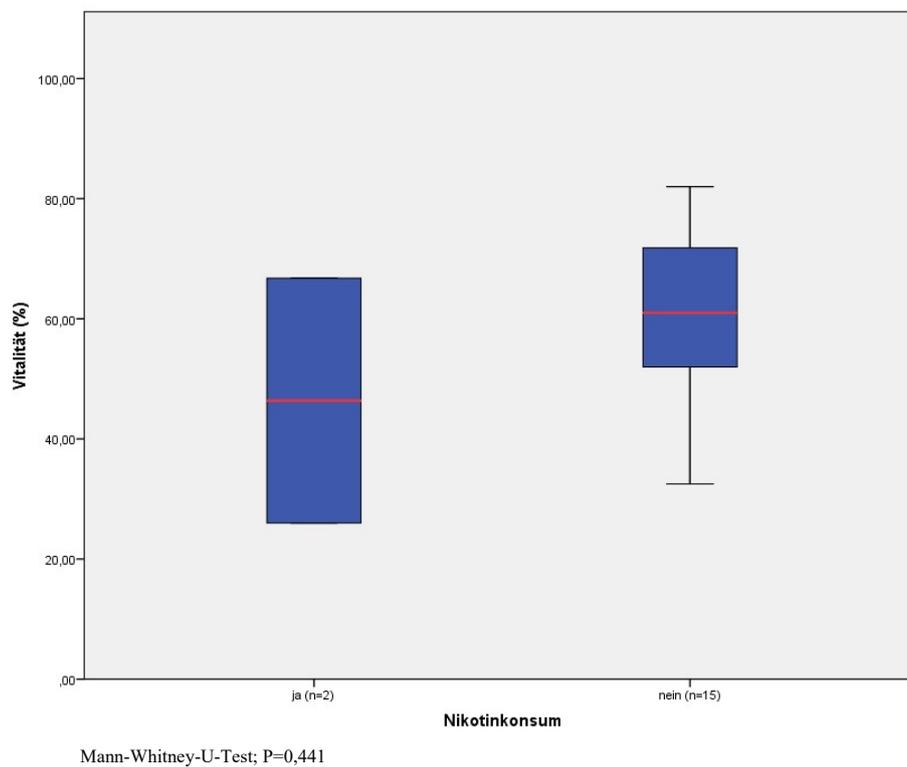
<sup>1</sup> Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveau: P<0,050

Abbildung 24: Abhängigkeit von Nikotinkonsum und Anzahl vitaler Zellen pro Gramm



Mann-Whitney-U-Test; P=0,824

Abbildung 25: Abhängigkeit von Nikotinkonsum und Vitalität (%)



### 3.1.9. Allergien

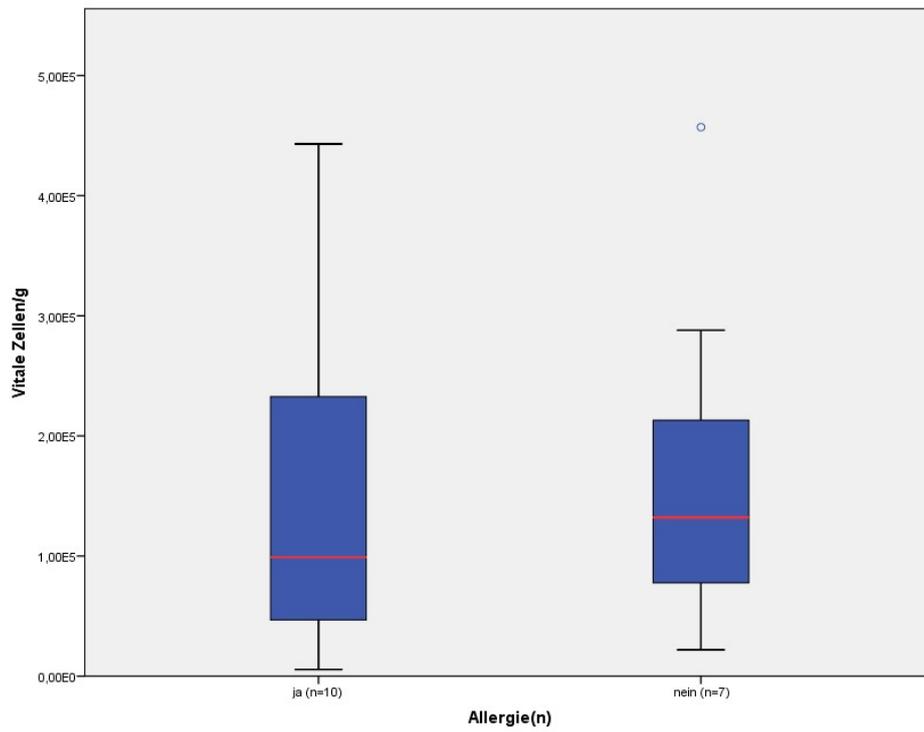
10 Patienten gaben im Fragebogen an, unter Allergien zu leiden. Tendenziell lieferten Allergiker weniger Zellen pro Gramm Gewebe mit einer schlechteren Vitalität als diejenigen von Patienten ohne Allergien (Tabelle 11, Abbildung 26, Abbildung 27). Beide Ergebnisse waren nicht signifikant, die Standardabweichungen lagen erneut bei sehr hohen Werten.

Tabelle 11: Vitale Zellen pro Gramm und Vitalität (%) abhängig von Allergien

Parameter	Allergien	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p <sup>1</sup>
VZ/g	Ja	10	157335,49	152846,04	98959,88	5589,00	443018,00	0,669
	Nein	7	170369,79	151688,69	132149,00	21947,00	457000,00	
Vit. (%)	Ja	10	55,25	17,51	57,65	26,00	80,50	0,270
	Nein	7	64,76	15,87	70,25	37,58	82,00	

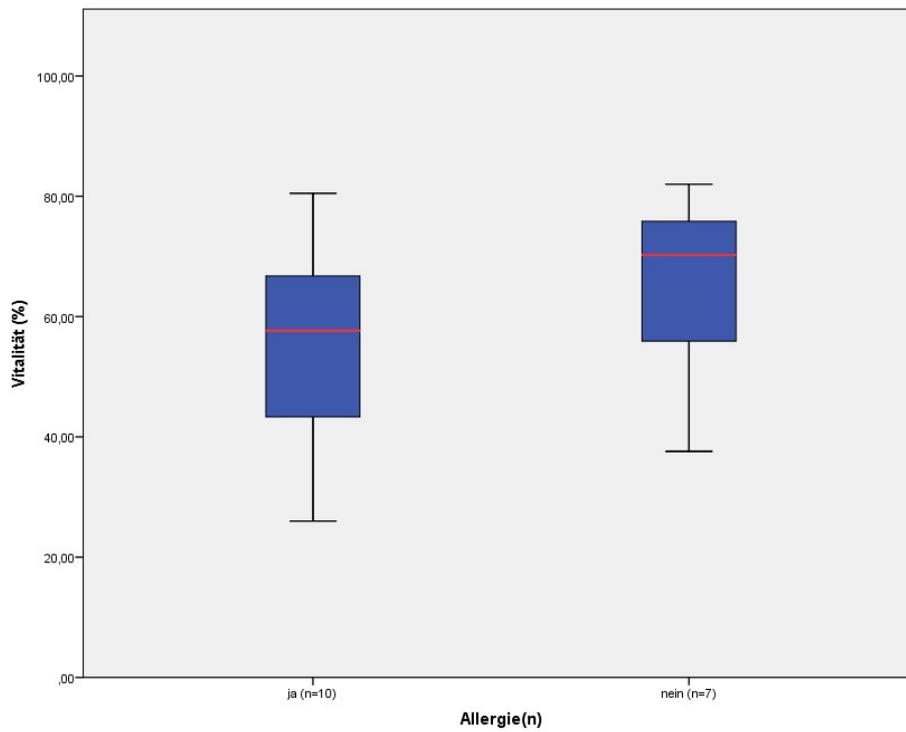
<sup>1</sup> Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveau: P<0,050

Abbildung 26: Anzahl vitaler Zellen pro Gramm bei Allergien



Mann-Whitney-U-Test; P=0,669

Abbildung 27: Vitalität (%) bei Allergien



Mann-Whitney-U-Test; P=0,270

### 3.1.10. Gewichtsreduktion

Eine starke Gewichtsreduktion wurde in dieser Arbeit definiert über einen absichtlichen Verlust von mehr als 30% des Körpergewichts im vorangegangenen Jahr. Lediglich zwei Patienten reduzierten vor der Liposuktion ihr Gewicht stark, gegenüber 15, die ihr Gewicht annähernd gehalten haben. Patienten nach starker Gewichtsreduktion lieferten deutlich weniger Zellen mit einer schlechteren Vitalität als Patienten ohne Gewichtsreduktion (Tabelle 12, Abbildung 28, Abbildung 29). Dieses Ergebnis fiel nicht unter das Signifikanzniveau von 5%. Die Standardabweichung war bei der Vitalität und den Patienten, die ihr Gewicht hielten, erneut hoch, bei denen, die präoperativ abgenommen hatten, etwas niedriger.

Tabelle 12: Vitale Zellen pro Gramm und Vitalität (%) abhängig von Gewichtsreduktion

Parameter	Gew.-Red.	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p <sup>1</sup>
VZ/g	Ja	2	114474,75	33505,19	114474,75	90783,00	138166,50	0,941
	Nein	15	169132,93	156437,77	111000,00	5589,00	457000,00	
Vit. (%)	Ja	2	47,21	13,62	47,21	37,58	56,84	0,368
	Nein	15	60,76	17,18	66,15	26,00	82,00	

<sup>1</sup>Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveau: P<0,050

Abbildung 28: Abhängigkeit von Gewichtsreduktion und Anzahl vitaler Zellen pro Gramm

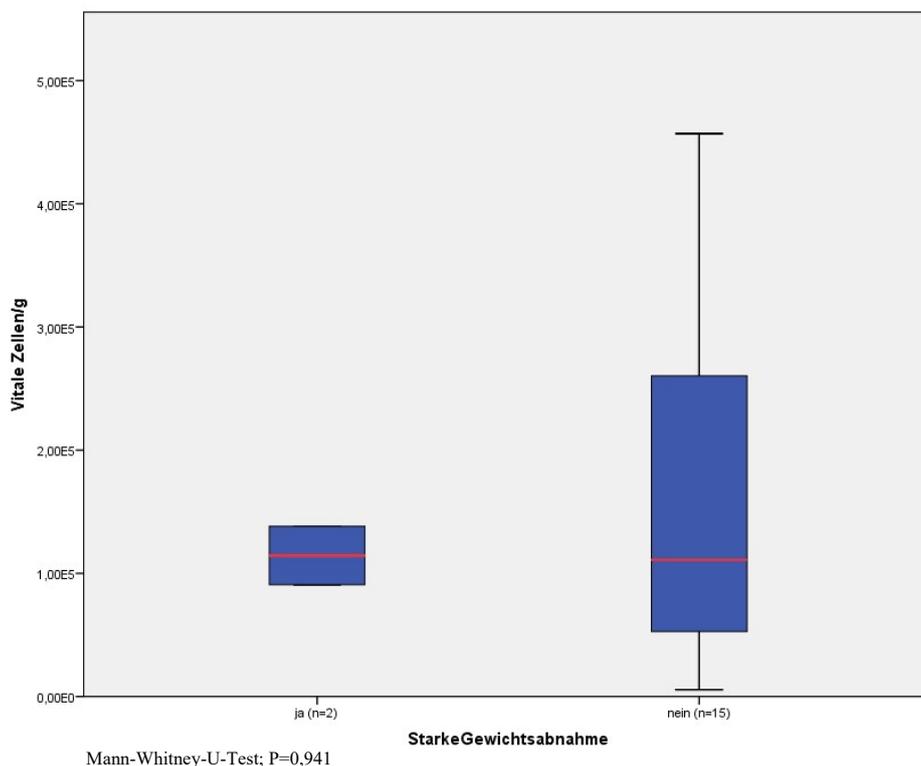
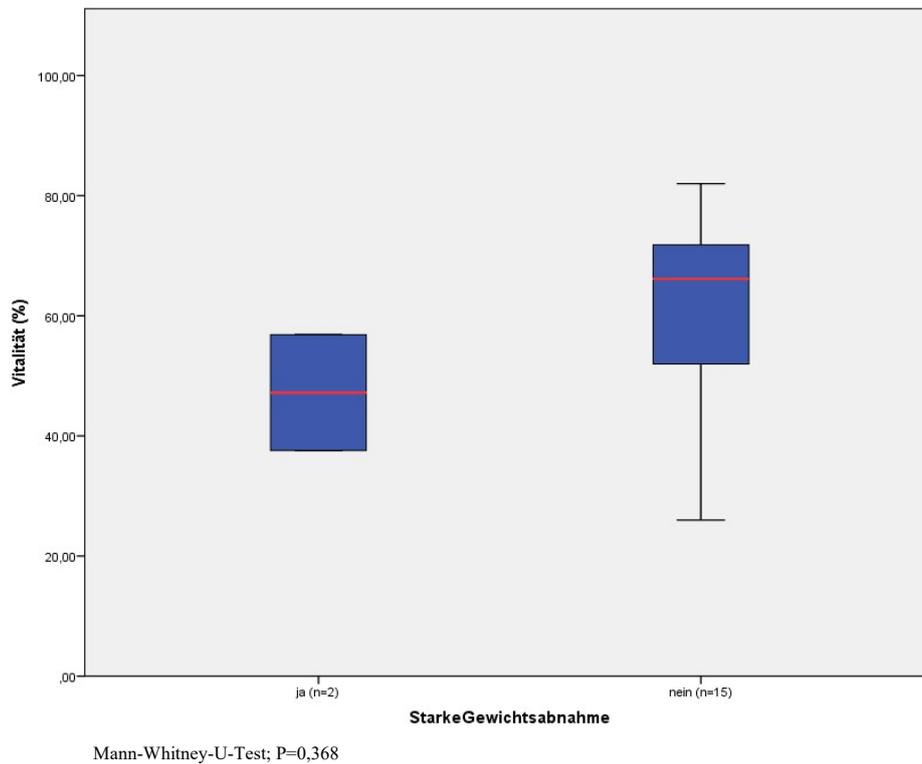


Abbildung 29: Abhängigkeit von Gewichtsreduktion und Vitalität (%)



### 3.1.11. Operateure

Sechs verschiedene Operateure waren an den Liposuktionen in der Klinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie des Klinikums Rechts der Isar beteiligt. Die Anzahl vitaler Zellen pro Gramm Gewebe variiert hier stark. Im Mittel wurden minimal von Operateur 2 56365,00 Zellen pro Gramm Gewebe isoliert, maximal von Operateur 5 343125,00 Zellen pro Gramm. Die Vitalitäten sind ebenfalls weit gestreut. Hier geht die Spanne von knapp 50% bei Operateur 6 bis hin zu 74,38% bei Operateur 5 (Tabelle 13). Es konnten keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden. Auch hier divergieren alle Ergebnisse sehr stark, einzig Operateur 4 konnte bei der Vitalität eine geringe Streuung erzielen.

**Tabelle 13: Anzahl vitaler Zellen pro Gramm und Vitalität (%) bei verschiedenen Operateuren**

Parameter	Operateur	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p <sup>1</sup>
VZ/g	1	3	79456,92	70433,65	86919,75	5589,00	145862,00	0,262
	2	2	56365,00	48674,40	56365,00	21947,00	90783,00	
	3	6	132626,50	155946,57	61539,50	44583,50	443018,00	
	4	3	233389,00	193941,80	132167,00	111000,00	457000,00	
	5	2	343125,00	77958,52	343125,00	288000,00	398250,00	
	6	1	232666,67	-	232666,67	232666,67	232666,67	
Vit. (%)	1	3	59,61	29,39	72,33	26,00	80,50	0,487
	2	2	68,62	16,66	68,62	56,84	80,40	
	3	6	51,97	16,22	52,17	32,50	71,27	
	4	3	59,85	9,01	55,00	54,30	70,25	
	5	2	74,38	10,78	74,38	66,75	82,00	
	6	1	49,67	-	49,67	49,67	49,67	

<sup>1</sup>Kruskall-Wallis-Test; Signifikanzniveau: P<0,050

### 3.1.12. Liposuktion in der Vorgeschichte

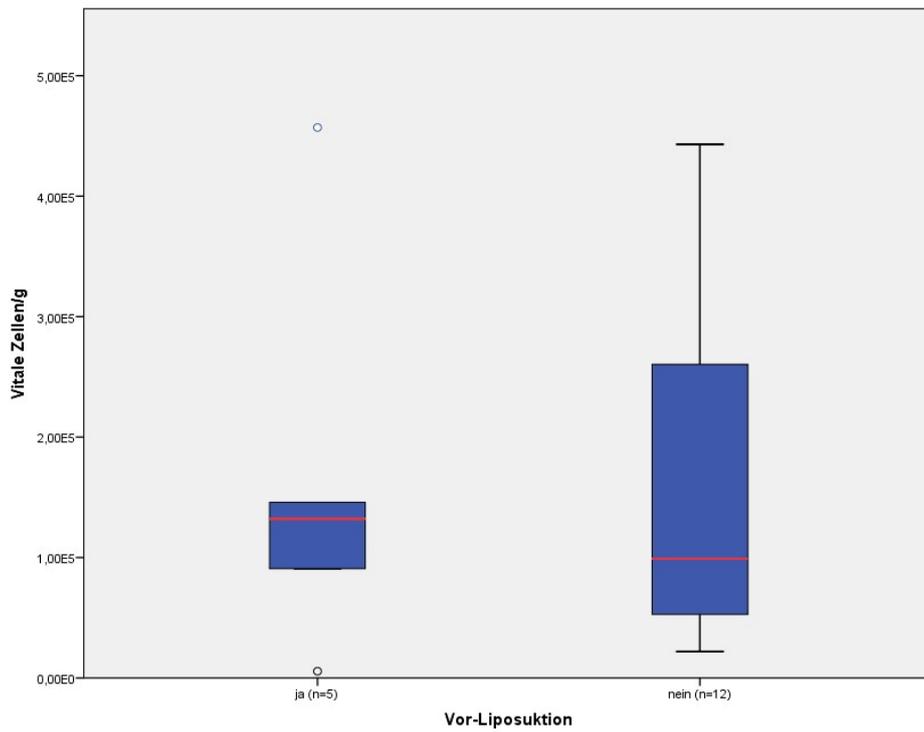
Fünf Patienten unterzogen sich bereits vor Beginn dieser Studie oder während der Studie einer ersten Liposuktion, sodass einige Daten bei einer zweiten Absaugung gewonnen wurden (siehe auch Tabelle 2, Seite 27). Die Anzahl der vitalen Zellen pro Gramm Gewebe und die Vitalitäten waren hier bei beiden Untergruppen sehr ähnlich, auch wenn die Aspirate von bereits vorbehandelten Patienten eine leicht höhere Zellzahl erbrachten. Diese Unterschiede waren aber bei Weitem nicht signifikant (Tabelle 14, Abbildung 30, Abbildung 31).

**Tabelle 14: Vitale Zellen pro Gramm und Vitalität (%) nach Vor-Liposuktion**

Parameter	Vor-Lipo.	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p <sup>1</sup>
VZ/g	Ja	5	166280,20	171478,94	132167,00	5589,00	457000,00	0,799
	Nein	12	161211,87	145008,70	98959,88	21947,00	443018,00	
Vit. (%)	Ja	5	57,72	20,56	56,84	26,00	80,50	0,959
	Nein	12	59,77	16,35	63,58	32,50	82,00	

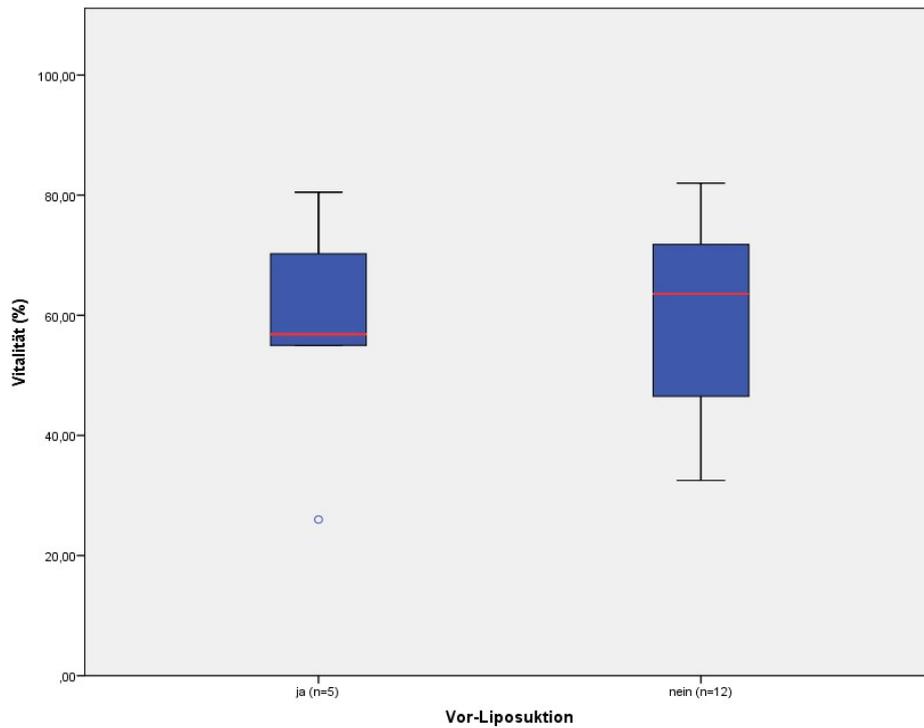
<sup>1</sup>Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveau: P<0,050

**Abbildung 30: Anzahl vitaler Zellen pro Gramm nach Vor-Liposuktion**



Mann-Whitney-U-Test; P=0,799

**Abbildung 31: Vitalität (%) nach Vor-Liposuktion**



Mann-Whitney-U-Test; P=0,959

### 3.2. Auswertung nach Präparaten

Die Parameter Entnahmesystem und Lokalisation lassen sich nicht mit gemittelten Zellzahlen und Vitalitäten pro Patient auswerten. Hierfür wurden die einzelnen Ergebnisse jedes Lipoaspirates verwendet. Das heißt, es wurden unter Umständen mehrere Lipoaspirate von einem Patienten miteinander verglichen.

#### 3.2.1. Entnahmesysteme LipiVage™ und TTF

Von 17 Patienten wurden insgesamt 44 Lipoaspirate gewonnen, davon konnten 20 mittels des LipiVage™-Systems (Abbildung 5, Seite 28) und 24 mittels des TTF-Systems (Abbildung 6, Seite 28) gewonnen werden.

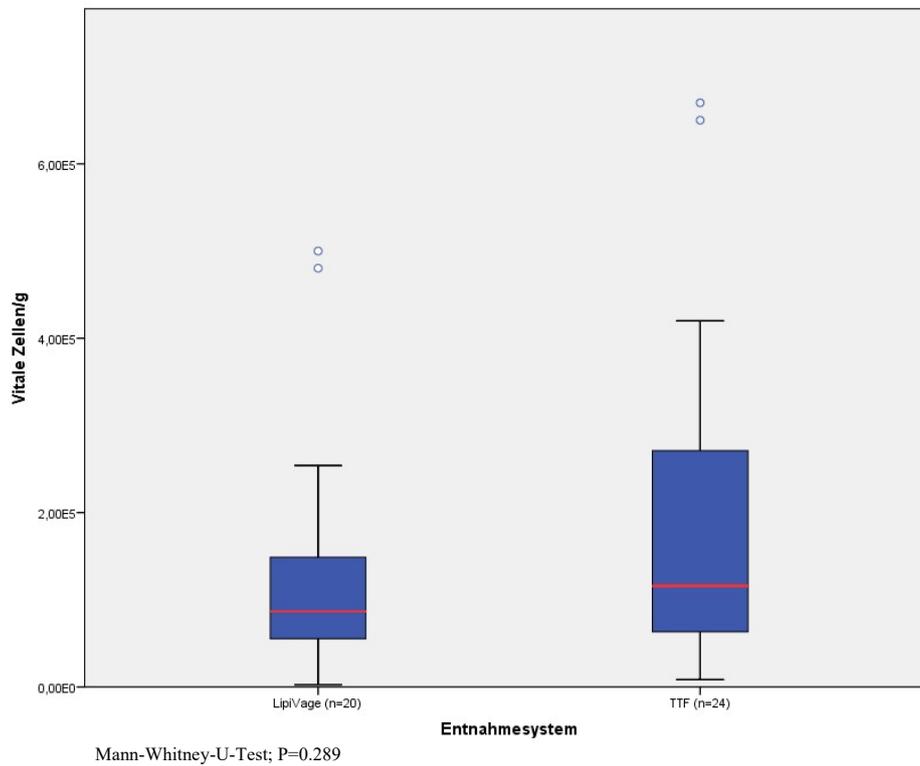
Das TTF-System lieferte mit 196196,96 Zellen pro Gramm Gewebe tendenziell sowohl eine höhere Anzahl an vitalen Zellen als auch mit 63,56% eine bessere Vitalität als das LipiVage™-System mit 133047,75 Zellen pro Gramm Gewebe mit einer Vitalität von 56,27%. Diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant (Tabelle 15, Abbildung 32, Abbildung 33). Auch bei dieser Auswertung streuten die Werte bei beiden untersuchten Parametern stark.

**Tabelle 15: Vitale Zellen pro Gramm und Vitalität (%) mit verschiedenen Entnahmesystemen**

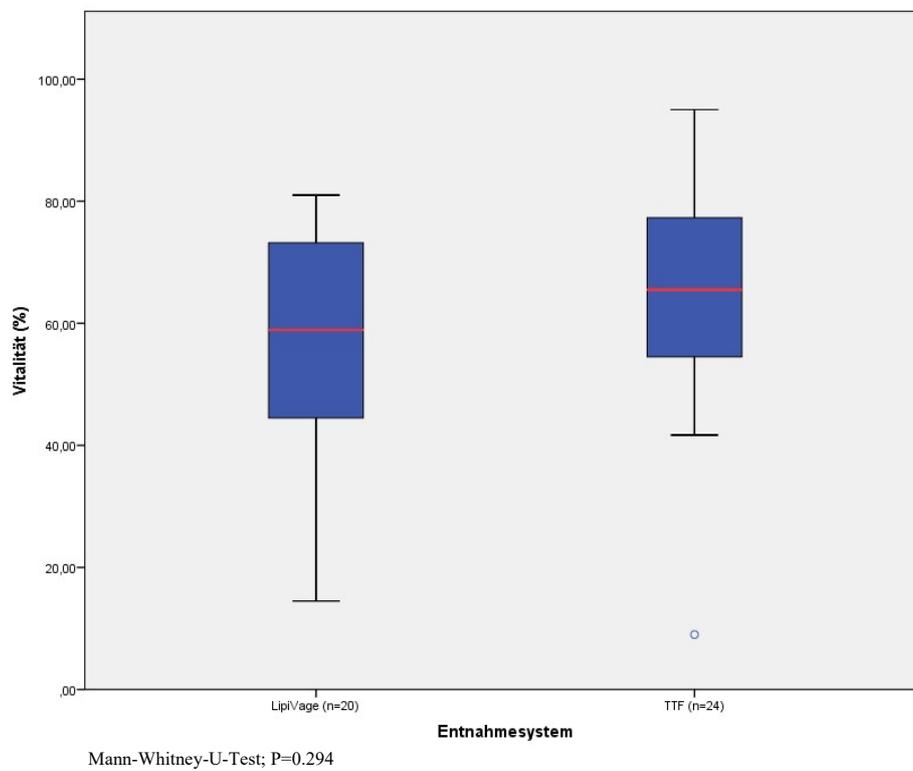
Parameter	System	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p <sup>1</sup>
VZ/g	LipiVage™	20	133047,75	136547,06	86761,00	2703,00	500000,00	0,289
	TTF	24	196196,96	188103,83	115830,00	8475,00	670000,00	
Vit. (%)	LipiVage™	20	56,27	20,88	58,91	14,50	81,00	0,294
	TTF	24	63,56	17,71	65,50	9,00	95,00	

<sup>1</sup> Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveau P<0,050

**Abbildung 32: Anzahl vitaler Zellen pro Gramm mit verschiedenen Entnahmesystemen**



**Abbildung 33: Vitalität (%) mit verschiedenen Entnahmesystemen**



### 3.2.2. Lokalisationen

Die Flanken stellten mit 13 Aspiraten den größten Anteil der Lokalisationen, gefolgt von den Oberschenkeln mit 12 und dem Abdomen mit 11 Lipoaspiraten. Deutlich geringere Zahlen ließen sich beim Gesäß (n=4), den Knien und der paravertebralen Region (bei beiden n=2) sammeln. Die meisten Zellen erbrachte die paravertebrale Region. Hier fanden sich mit im Mittel 443018,00 Zellen pro Gramm Gewebe mehr als doppelt so viele Zellen als bei den Lokalisationen Abdomen, Oberschenkel und Knie. Die letzten Plätze belegten die Flanke mit 127754,23 und das Gesäß mit 120675,00 Zellen pro Gramm Gewebe im Mittel. Die mittlere Vitalität lag am höchsten in der Gesäß-Region (68,17%), dicht gefolgt vom Abdomen (66,53%) und der paravertebralen Region (66,15%). Es folgten Flanke (57,76%), Oberschenkel (55,49%) und Knie (48,50%).

Bei diesen sechs betrachteten Lokalisationen ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Zellzahl oder der Vitalität nachweisen (Tabelle 16, Abbildung 34, Abbildung 35).

Vergleicht man die drei häufigsten Regionen immer paarweise, so ließen sich auch hier keine signifikanten Unterschiede nachweisen (Tabelle 17).

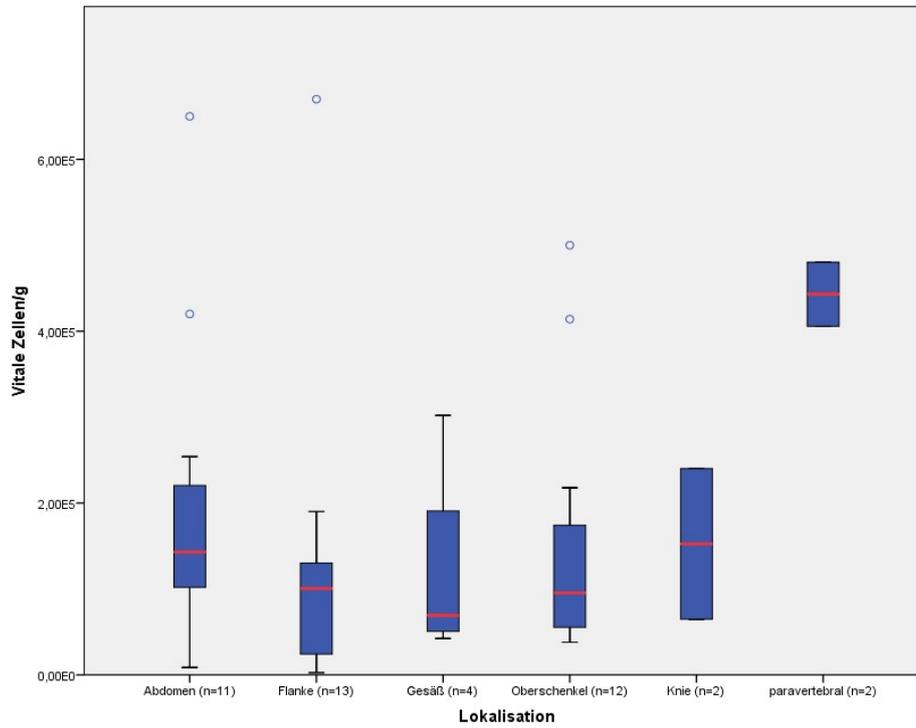
Die Standardabweichungen zeigten bei allen Lokalisationen im Bereich der vitalen Zellen hohe Werte, im Bereich der Vitalitäten betrug sie einzig bei den Knien und der paravertebralen Region extrem niedrige Werte. Hier ist allerdings zu beachten, dass es jeweils nur zwei Präparate an diesen Lokalisationen gab.

**Tabelle 16: Vitale Zellen pro Gramm und Vitalität (%) in verschiedenen Lokalisationen**

Parameter	Lok.	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p <sup>1</sup>
VZ/g	Abdomen	11	199422,55	185236,03	143000,00	8705,00	650000,00	0,299
	Flanke	13	127754,23	173018,86	100512,00	2703,00	670000,00	
	Gesäß	4	120675,00	121821,49	69150,00	42400,00	302000,00	
	Obersch.	12	153480,50	151179,42	95308,00	380000,00	500000,00	
	Knie	2	152363,50	123936,73	152363,50	64727,00	240000,00	
	Paraverteb.	2	443018,00	52704,91	443018,00	405750,00	480286,00	
Vit.(%)	Abdomen	11	66,53	19,29	74,39	14,50	80,50	0,294
	Flanke	13	57,76	21,45	55,70	9,00	95,00	
	Gesäß	4	68,27	15,35	68,50	54,00	82,08	
	Obersch.	12	55,49	20,76	60,00	17,00	82,00	
	Knie	2	48,50	0,71	48,50	48,00	49,00	
	Paraverteb.	2	66,15	0,49	66,15	65,80	66,50	

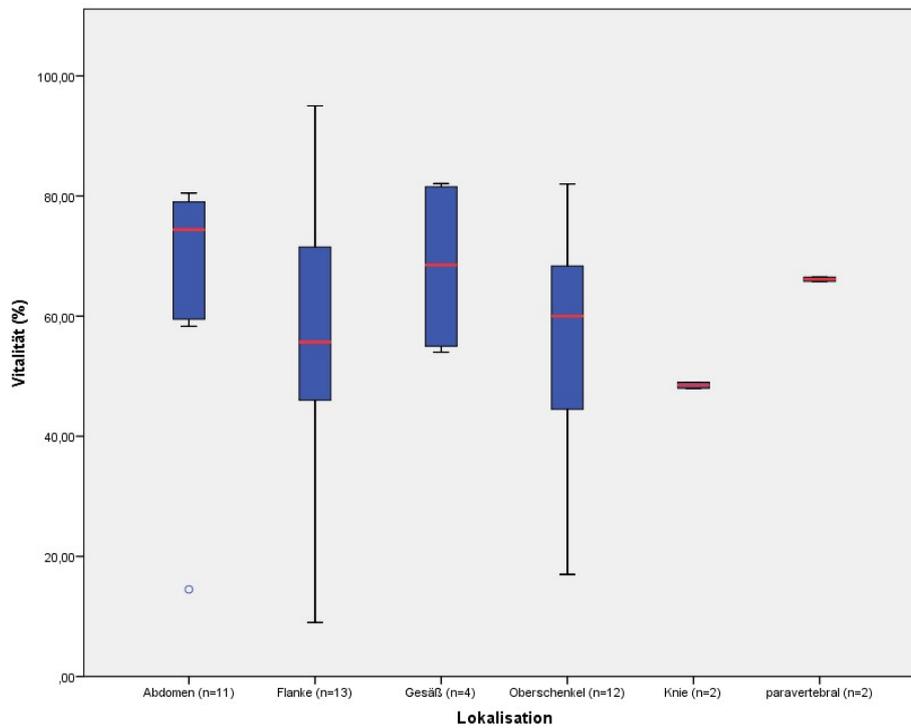
<sup>1</sup>Kruskall-Wallis-Test; Signifikanzniveau P<0,050

Abbildung 34: Vitale Zellen pro Gramm in verschiedenen Lokalisationen



Kruskall-Wallis-Test; P=0.299

Abbildung 35: Vitalität (%) in verschiedenen Lokalisationen



Kruskall-Wallis-Test; P=0.294

**Tabelle 17: Analyse der häufigsten Lokalisationen in Paaren**

Parameter	Lokalisation	N	p <sup>1</sup>
VZ/g	Abdomen	11	0,186
	Flanke	13	
	Abdomen	11	0,347
	Oberschenkel	12	
	Oberschenkel	12	0,503
	Flanke	13	
Vit. (%)	Abdomen	11	0,106
	Flanke	13	
	Abdomen	11	0,169
	Oberschenkel	12	
	Oberschenkel	12	0,894
	Flanke	13	

<sup>1</sup>Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveau P<0,050

### 3.3. Zusammenfassung Einzelparameter

Die in diesem Kapitel durchgeführten Analysen zeigen, dass statistische Signifikanzen sich nur altersabhängig im Bereich der Vitalität nachweisen lassen. Je höher das Patientenalter, desto höher zeigte sich die Vitalität der Zellen (Kapitel 3.1.4, Seite 37).

Auch scheint die mit Schilddrüsenhormonen behandelte Hypothyreose einen Einflussfaktor auf die Vitalität zu haben. Patienten, die mit dem LipiVage™-System behandelt wurden und aufgrund einer Hypothyreose Schilddrüsenhormone regelmäßig einnahmen, zeigten auch hier einen signifikanten Vorteil bei der Vitalität (Kapitel 3.1.7, Seite 43).

Signifikante Unterschiede im Bereich der weiteren untersuchten Parameter oder der absoluten Zellzahlen pro Gramm Gewebe ergaben sich nicht.

### 3.4. Multivariatanalyse

Die in Kapitel 3.1 und 3.2 durchgeführten statistischen Tests zeigen signifikante Unterschiede im Bereich des Patientenalters, des Entnahmesystems und der Vorerkrankun-

gen/Medikamenteneinnahme. Jedoch bieten sie keine Möglichkeit, alle potenziellen Effekte gleichzeitig zu kontrollieren und so Effektüberlagerungen, die durch mögliche Korrelationen von erklärenden Variablen entstehen, auseinander zu halten. Daher werden im Folgenden zwei multivariate Analysen durchgeführt.

### 3.4.1. Einfaches lineares Regressionsmodell

Im ersten Schritt wird ein sogenanntes lineares Regressionsmodell verwendet. Die Modellgleichung lautet:

$$y = \alpha + \beta_1 \text{ Entnahmeart} + \beta_2 \text{ Geschlecht} + \beta_3 \text{ Nikotin} + \beta_4 \text{ Alter} + \beta_5 \text{ BMI} + \beta_6 \text{ Gewicht} + \epsilon$$

Für  $y$  werden die beiden interessierenden Variablen vitale Zellen pro Gramm Gewebe und Vitalität untersucht. Tabelle 18 und Tabelle 19 zeigen die Übersicht für die geschätzten Effekte  $\alpha$  (Intercept) und die  $\beta$ -Koeffizienten.

Für die Variable vitale Zellen pro Gramm Gewebe zeigt sich kein signifikanter Unterschied, wie die hohen  $p$ -Werte zeigen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 zu finden. Die hohen Standardfehler deuten allerdings auf eine schlechte Modellanpassung hin, das  $R^2$  – also wie gut das Modell die Daten beschreibt – liegt hier zudem nur bei 0,156 (bei einem Maximalwert von 1).

**Tabelle 18: Lineares Regressionsmodell für vitale Zellen pro Gramm**

Parameter	Schätzwert	Standardfehler	t-Wert	$p^1$
Intercept	-80223	214178	-0,375	0,710
Entnahmeart	59187	51078	1,159	0,254
Geschlecht	-187510	126323	-1,484	0,146
BMI	-14454	17712	-0,816	0,420
Alter	4507	3445	1,308	0,199
Nikotinkonsum	129295	78349	1,650	0,107
Gewicht	5705	5876	0,971	0,338

<sup>1</sup> Signifikanzniveau  $P < 0,050$

Für die Variable Vitalität (%) wird das gleiche Modell mit denselben erklärenden Variablen geschätzt. Der einzige signifikante Effekt ist die Variable Alter mit einem  $p$ -Wert von 0,006 wie Tabelle 19 zeigt. Die Modellanpassung  $R^2$  liegt bei 0,308.

**Tabelle 19: Lineares Regressionsmodell für Vitalität (%)**

Parameter	Schätzwert	Standardfehler	t-Wert	p <sup>1</sup>
Intercept	41,840	22,339	1,873	0,069
Entnahmeart	4,737	5,327	0,889	0,380
Geschlecht	1,779	13,176	0,135	0,893
BMI	-0,396	1,847	-0,214	0,831
Alter	1,042	0,359	2,899	0,006
Nikotinkonsum	-8,119	8,172	-0,994	0,327
Gewicht	-0,130	0,613	-0,212	0,833

<sup>1</sup> Signifikanzniveau  $P < 0,050$

### 3.4.2. Schrittweise lineares Regressionsmodell

Da viele der untersuchten Variablen keine signifikanten Effekte aufweisen, wird in diesem Abschnitt mit Hilfe einer schrittweisen Regression eine Variablenselektion durchgeführt. Hierbei können potenzielle Effektüberlagerungen noch besser herausgefiltert werden.

Tabelle 20 enthält die Ergebnisse für die Variable vitale Zellen. Als einziger Effekt verbleibt im endgültigen Modell die Variable Nikotin, allerdings nicht einmal unter dem 10%-Signifikanzniveau. Die Modellanpassung reduzierte sich zudem auf  $R^2 = 0,057$ . Weiterhin sind die Parameterschätzungen sehr hoch.

**Tabelle 20: Schrittweises lineares Regressionsmodell für vitale Zellen pro Gramm**

Parameter	Schätzwert	Standardfehler	t-Wert	P <sup>1</sup>
Intercept	151724	26753	5,671	0,000
Nikotin	115639	72447	1,596	0,118

<sup>1</sup> Signifikanzniveau  $P < 0,050$

In Tabelle 21 wird die schrittweise Regression für die Variable Vitalität aufgezeigt. Neben dem Intercept bleibt erwartungsgemäß nur die Variable Alter im Modell enthalten. Sie besitzt einen ähnlichen Schätzwert wie in Tabelle 19, ist allerdings höher signifikant. Die Modellanpassung reduzierte sich jedoch etwas auf  $R^2 = 0,260$ .

**Tabelle 21: Schrittweises lineares Regressionsmodell für Vitalität (%)**

Parameter	Schätzwert	Standardfehler	t-Wert	P <sup>1</sup>
Intercept	23,325	9,886	2,360	0,069
Alter	1,092	0,284	3,838	0,000

<sup>1</sup> Signifikanzniveau  $P < 0,050$

### 3.5. Zusammenfassung der Multivariatanalyse

Die in diesem Kapitel durchgeführten Analysen zeigen, dass einzig die Altersvariable – gegeben aller anderen Variablen – auf die Vitalität einen signifikanten Einfluss besitzt. Hinsichtlich der Anzahl der vitalen Zellen, der Entnahmesysteme oder auch aufgrund der geringen Fallzahlen ausgeschlossenen Parameter Vorerkrankung/Medikamenteneinnahme ließen sich keine signifikanten Effekte finden und insgesamt war die Modellanpassung auch deutlich schlechter. Weitere Möglichkeiten zur Datenmodellierung stellen gemischte Modelle wie z.B. Random- oder Fixed-Effekts-Modelle dar, die aufgrund des geringen Beobachtungsumfangs leider nicht schätzbar sind.

## 4. DISKUSSION

### 4.1. Absolute Zellzahlen im Vergleich

#### 4.1.1. Variabilität der Zellzahlen

Die absoluten Zellzahlen variieren in den Studienergebnissen stark. Minimal wurden lediglich 2703,00 Zellen pro Gramm Gewebe gemessen, maximal dagegen 670000,00 pro Gramm.

Möglicherweise liegt der Grund dafür in der Beschaffenheit des Gewebes. Bei dem Patienten mit besonders wenigen Zellen wurde bereits zu einem vorherigen Zeitpunkt eine Liposuktion durchgeführt, bei dem anderen dagegen nicht. Allerdings kann man nicht generell sagen, dass Patienten, die bereits eine Liposuktion erhalten haben, weniger Zellen in ihrem Fettgewebe besitzen (Tabelle 14, Seite 50). Der Vergleich der beiden Gruppen brachte keinen signifikanten Unterschied ( $P=0,799$ ). Hier kommt es natürlich auch auf die exakt gleiche Lokalisation und die Menge an, die bei der ersten Liposuktion abgesaugt wurde. Außerdem hinterlässt ein solcher Eingriff im Operationsgebiet bekanntermaßen Narbengewebe. Da in diesem dann möglicherweise weniger Zellen enthalten sind, könnte dies eine Erklärung sein, warum nach einer bereits erfolgten Operation weniger Zellen gezählt werden konnten als bei einer ersten Absaugung.

Die konstitutionellen Parameter der Patienten mit Voroperation differieren nicht wesentlich. BMI und Alter waren vergleichbar, aber die Patienten wurden durch unterschiedliche Operateure behandelt und hier variiert die Anzahl der Zellen stark (Tabelle 13, Seite 50, siehe auch Kapitel 4.1.9, Seite 66).

Zuzuschreiben ist dieser Effekt möglicherweise den verschiedenen Absaug-Kanülen und den verschiedenen Absaugtechniken der unterschiedlichen Operateure. Bei der Verwendung unterschiedlicher Kanülen-Dicken werden abhängig vom Durchmesser mehr oder weniger Zellen zerstört [78]. Dies könnte eine mechanische Alteration der Zellen bedeuten. Bei sehr dünnen Kanülen werden die Zellen regelrecht durch das Lumen gequetscht, dickere Kanülen dagegen sind leichter passierbar. Je nach ästhetisch gewünschtem Ergebnis wurden aber verschiedene Kanülen-Kaliber eingesetzt, was durchaus zu dieser Streuung der Ergebnisse beitragen kann. Tendenziell wurden in dem Bereich der wenigen Zellzahlen eher die dünneren oder mittleren Kanülen verwendet, bei hoher Zellzahl dagegen dickere. Allerdings kann man

dies nicht vereinheitlichen, da es durchaus sinnvoll sein kann, an einer Lokalisation verschiedene Kanülen-Kaliber zu verwenden, was so in der Praxis auch geschehen ist.

Ebenfalls wurde bei der Entnahme nicht auf die Höhe des Absaugdrucks geachtet, den die Operateure je nach gewünschtem ästhetischem Ergebnis bei den Patienten variierten. Es gibt allerdings eine Untersuchung, die den Einfluss des Absaugdruckes auf den Zellertrag und die Funktionalität der Zellen belegt [79].

In der Literatur schwanken die absoluten Zellzahlen ebenfalls enorm. Der Bereich erstreckt sich von Zahlen um  $10^3/\text{ml}$  [34] bis hin zu  $10^9/\text{ml}$  [2]. Einen Grund dafür sieht Suga et al. unter anderem bei der Auswertung in der Verwechslung von Fetttropfchen mit Adipozyten [80], die bei der Zellzählung fälschlicherweise als Zellen gezählt werden, obwohl sie das Ergebnis nur zu Gunsten von höheren Zellzahlen verzerren.

Zudem werden je nach Labor-Protokoll verschiedene chemische Medien benutzt ([34], [36], [81], [82], [83]), um die Zellen zu isolieren. Vorstellbar ist, dass nicht nur diese Prozesse einen Einfluss auf den wahren Wert der Zellzählung haben, sondern auch die Qualität der Zählweise. So kann man sagen, dass im Laufe der Prozessierung etliche Fehlerquellen vorhanden sind, sodass man sicherlich nicht nur einen Faktor angeben kann, der die differierenden Ergebnisse ausmacht.

#### 4.1.2. Geschlecht

Wie bei den meisten Studien überwiegt die Anzahl der Lipoaspirate von Frauen deutlich. Es konnten Lipoaspirate von 14 Frauen und drei Männern gewonnen werden. Einige Studien schließen nur Patientinnen ein ([35], [84], [85], [86]), andere auch Patienten, jedoch bleibt die größte Anzahl der Lipoaspirate stets bei den Frauen ([34], [36], [87], [88]).

Analog zu dieser Arbeit führten nur wenige Studien Untersuchungen bezüglich des Geschlechts durch. Torio-Padron et al. und West et al. stimmen mit diesen Studienergebnissen überein, dass es keinen signifikanten Unterschied in der absoluten Zellzahl gibt ([87], [88]), wobei das Patientenkollektiv von West et al. mit 131 Patienten, davon 112 weiblichen und 19 männlichen eines der Größten sein dürfte [87]. Eine Bias zugunsten der weiblichen Patienten darf hier sicherlich angenommen werden.

### 4.1.3. BMI

Der Hauptteil der Lipoaspirate kam von Patienten mit einem BMI im Normalbereich ( $n=12$ ; BMI 20-25 kg/m<sup>2</sup>), nur wenige Ausnahmen wurden von über- ( $n=4$ ; BMI >25 kg/m<sup>2</sup>) bzw. untergewichtigen Patienten ( $n=1$ ; BMI <20 kg/m<sup>2</sup>) gestellt. Eine Bias ist hier natürlich zu erwarten, da die Indikation für eine Liposuktion bei normal oder untergewichtige Patienten eher selten gestellt wird und wenn, dann auch nur an ausgewählten Körperpartien.

Die Daten in der Korrelation zeigten, je höher der BMI der Patienten, desto höher ist die Anzahl vitaler Zellen (Abbildung 10, Seite 35 und Abbildung 11, Seite 35). Statistisch gesehen ist diese Behauptung allerdings nicht signifikant.

Die Aufschlüsselung dieser Daten in BMI-Klassen zeigt ebenfalls, dass höhere BMI-Werte eine höhere Anzahl vitaler Zellen pro Gramm Gewebe bedingen. Die Streuung der Ergebnisse ist – gesehen an den hohen Standardabweichungen – enorm (Tabelle 5, Seite 36).

In der Literatur werden die Ergebnisse dieser Studie nur teilweise unterstrichen. Während einige Studien eine leichte Regression ohne signifikanten Unterschied zwischen BMI und Zellertrag fanden [82], konnten andere bei verschiedenen BMI-Klassen ebenfalls keine Signifikanz nachweisen ([83], [87], [88]). Lediglich eine Arbeit konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen BMI und Zellertrag nachweisen, allerdings mit einer deutlich niedrigeren Fallzahl, als in dieser Studie [81].

Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie existiert eine experimentelle Tier-Studie, die diese Ergebnisse noch unterstreicht. Fettleibige Mäuse liefern eine höhere Anzahl ASCs als normalgewichtige. Das Gewicht beeinflusst hier sogar die weitere Differenzierung. So ist das osteogene und adipogene Potenzial bei diesen Zellen höher als in der Vergleichsgruppe [89].

Außerdem korreliert der BMI mit der Dicke der subkutanen Fettschicht. Je mehr ein Patient wiegt, desto dicker ist sein subkutanes Fettgewebe [90].

Ob diese Einflüsse wirklich relevant sind, kann im Folgenden nur eine Studie mit höheren Fallzahlen klären. Auch West et al. mit 131 eingeschlossenen Patienten sieht keinen statistischen Unterschied bezüglich BMI und Zellertrag [87].

### 4.1.4. Alter

Die Patienten waren im Mittel  $34 \pm 9,32$  Jahre alt, die Spannweite lag zwischen 19 und 52 Jahren. Betrachtet man die Korrelation nach Pearson, so stellt sich diese leicht positiv im Be-

zug auf die Zellzahl dar. Je höher das Patientenalter, desto mehr Zellertrag war nachweisbar (Abbildung 14, Seite 38).

Die meisten Studien bestätigen auch hier die Ergebnisse dieser Studie, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Zellzahl gibt ([81], [82], [83], [87], [88]). Während in dieser und auch in den meisten anderen Studien das Alter in  $\leq 40$  Jahre und  $> 40$  Jahre eingeteilt wurde oder eine Korrelation von Alter und Zellzahl angestrebt wurde, zeigte nur eine Studie mit einer anderen Alterseinteilung einen signifikanten Unterschied. Hier wiesen die unter 35-Jährigen signifikant weniger Zellen auf als die über 45-Jährigen [91]. Nach der aktuellen Datenlage und umfassender Betrachtung beeinflusst aber das Alter analog zu meinen Ergebnissen die Zellzahl nicht [87].

#### 4.1.5. Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme

Es wurden Patienten mit diversen Vorerkrankungen wie atopische und kardiologische Erkrankungen, psychiatrische Störungen, Krebserkrankungen und Stoffwechselstörungen eingeschlossen (siehe Kapitel 2.1, Seite 25). Eine der am häufigsten genannten Vorerkrankung war die Hypothyreose bei vier Patienten. Insgesamt gaben 8 Patienten an, unter Vorerkrankungen zu leiden.

Medikamente wurden regelmäßig von 8 Patienten eingenommen, davon substituierten zwei Patienten Schilddrüsenhormone bei Hypothyreose.

Es existiert bisher noch keine Studie, in der der Zellertrag auf dem Boden von Vorerkrankungen oder Medikamenteneinnahme untersucht wurde.

Trotzdem soll an dieser Stelle noch auf die substituierte Hypothyreose eingegangen werden. Zwar ließ sich bei der absoluten Zellzahl kein signifikanter Unterschied nachweisen, allerdings fällt auf, dass die Zellerträge bei Substitution von Schilddrüsenhormonen erheblich höher ausfallen als bei dem Rest des Kollektivs.

Es existieren Studien, die einen positiven Einfluss des Hormons Thyroxin auf Wachstumsfaktoren und spezifische Proteine im Tiermodell beschreiben ([92], [93]), sowie eine erhöhte Anzahl von Schilddrüsenhormonrezeptoren im subkutanen gegenüber viszeralen Fettgewebe [94]. Möglicherweise lassen sich hieraus Rückschlüsse ziehen, dass die Schilddrüsenhormonsubstitution die Zellzahl der kernhaltigen Zellen in Fettgewebe beeinflusst. Um diesen Effekt aber genauer zu prüfen, ist eine Studie mit deutlich höheren Fallzahlen nötig.

#### 4.1.6. Nikotinkonsum

In dieser Studie wurden lediglich zwei Raucher eingeschlossen im Gegensatz zu 15 Nicht-Rauchern. Auch wurde, wie oben bereits erwähnt (siehe Kapitel 2.1, Seite 25), keine Mengenangabe oder Dauer des Nikotinkonsums bei den Patienten erfragt. Das Alter der Raucher betrug 30 und 36 Jahre.

Die absolute Zellzahl lag bei den beiden Rauchern deutlich höher als bei den Nicht-Rauchern. Nach umfangreichen Recherchen wurden leider keine Studien gefunden, die sich mit dem Einfluss von Nikotin auf Fettgewebe beschäftigen, aber diskutieren kann man meine Aussagen anhand einer Arbeit über den Einfluss von Nikotin auf Stammzellen aus Knochenmark. Hier wird behauptet, dass Nikotin dosisabhängig die Zellen aus dem Knochenmark beeinflusst. Eine niedrige Dosis Nikotin scheint einen positiven Einfluss auf diese Zellen zu haben, indem sie Proliferation und Differenzierung fördern. Eine hohe Dosis dagegen hemmt wohl genau diese beiden Faktoren. Außerdem wurde der schädliche Effekt von hoher Nikotinkonzentration mittels Vitamin C als Antioxidans teilweise wieder aufgehoben [95]. Überträgt man jetzt oben genannte Erkenntnisse auf diese Studie, ist es möglich, dass jüngere Leute, die noch nicht so lange rauchen (die Raucher waren mit 30 Jahren unter dem Altersdurchschnitt und mit 36 Jahren nur knapp darüber) und somit kumuliert im Leben eine niedrigere Menge an Nikotin eingenommen haben als ältere, eine höhere Zellzahl erreichen. Bei älteren Patienten mit langjährigem Nikotinkonsum wäre dann eine Schädigung der Zellen und somit eine verringerte Anzahl zu erwarten. Um diesen Effekt besser bewerten zu können, sind weitere detaillierte Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv nötig.

#### 4.1.7. Allergien

Die häufigsten angegebenen Allergien bezogen sich auf Umweltallergene wie die klassischen Pollen und tierische Allergene wie Hausstaubmilben oder Tierhaare. Seltener wurden auch Allergien gegen Medikamente oder Nahrungsmittel genannt (siehe Kapitel 2.1, Seite 25). Es wurden zehn Allergiker in die Studie eingeschlossen, sieben Patienten gaben an, keine Allergien zu haben.

Im Ganzen gesehen haben Allergien keinen Einfluss auf die absolute Anzahl vitaler Zellen. Es gibt zwar einen leichten Trend, dass Allergien die Zellzahl herabsetzen, dies ist aber nicht statistisch signifikant (Tabelle 11, Seite 46).

Die hier angegebenen Allergien sind hauptsächlich Sofortreaktionen vom Typ 1 nach Coombs und Gell, die mit einer IgE vermittelten Überreaktion des Immunsystems einhergehen [96]. Es ist möglich, dass eine solche Veränderung, die ja häufig Entzündungsvorgänge hervorruft, den Organismus generell einschränkt. So könnte man sich erklären, dass Allergien einen kleinen Teil dazu beitragen, dass sich der Zellertrag vermindert. Vergleichbare Studien gibt es leider nicht zu diesem Thema, sodass die Gründe für dieses Ergebnis nicht endgültig aufgeklärt werden können. Da der Trend, den diese Ergebnisse zeigen, auch nur sehr gering ausgeprägt ist, ist davon auszugehen, dass Allergien keinen Einfluss haben auf die Zellzahl und somit für eine Zelltherapie unerheblich sind.

#### **4.1.8. Gewichtsreduktion**

Eine gewollte, erhebliche Gewichtsabnahme von Patienten beeinflusste die Daten nur leicht negativ. Die Anzahl vitaler Zellen war nach einer Körpergewichtsreduktion niedriger als in der Vergleichsgruppe, der Unterschied war aber nicht signifikant (Tabelle 12, Seite 48). Allerdings ließen sich hier nur zwei Patienten in die Gruppe der Gewichtsreduktion einschließen.

Es ist bekannt, dass eine Gewichtsreduktion sowohl das Gewicht der Fettzellen, als auch deren Anzahl vermindert [97], was anhand der Daten dieser Studie nur bestätigt werden kann. Andererseits wird aber auch von einer makroskopisch gestörten Architektur des Fettgewebes berichtet, die vor allem nach massivem Gewichtsverlust auftritt [98], sowie von Stoffwechselveränderungen, deren Bedeutung noch nicht endgültig geklärt ist [99].

Die niedrigen Fallzahlen bedingen wie oben erwähnt leider keinen signifikanten Unterschied in der Zellzahl, aber könnte man eine derartige Studie mit mehr Patienten nach Gewichtsreduktion durchführen, so würde sich möglicherweise – mit dem Verweis auf die genannten vergleichbaren Studien – ein deutlicheres Ergebnis darstellen.

Erwähnenswert ist ebenfalls, dass nach Gewichtsreduktion nicht nur das subkutane Fettgewebe an Masse abnimmt, sondern auch das viszerale Fettgewebe [100], das als Hauptrisikofaktor für ein metabolisches Syndrom gilt. Somit kann kardiovaskulären Erkrankungen durch Gewichtsreduktion vorgebeugt werden. Im Gegensatz dazu wird aber auch berichtet, dass nach Anwendung einer Liposuktion kompensatorisch das viszerale Fettgewebe wieder an Masse zunimmt [100]. Daher könnte man behaupten, dass eine alleinige Gewichtsreduktion

der Kombination aus Gewichtsreduktion mit zusätzlichem ästhetischem Eingriff im Sinne einer Fettabsaugung vorzuziehen ist.

Für eine Zelltherapie ist eine Gewichtsreduktion vor einer Liposuktion aus oben genanntem Grund nicht anzuraten, da nach einer solchen diätetischen Maßnahme eine Reduktion der Zellzahl festgestellt wurde, wenn auch noch detailliertere Untersuchungen zu diesem Thema fehlen.

#### 4.1.9. Operateure

Sechs verschiedene Operateure beteiligten sich an der Entnahme von Fettgewebe mittels Liposuktion im Klinikum rechts der Isar, München.

Die Streuung der absoluten Zellzahlen reicht von im Mittel 56365,00 Zellen pro Gramm Gewebe bis hin zu rund 343000,00 pro Gramm. Die Standardabweichungen sind sehr hoch, so dass von einer weiten Streuung der Ergebnisse auszugehen ist (Tabelle 13, Seite 50).

Die Literatur gibt keinen Aufschluss über den Zusammenhang zwischen Operateur und Anzahl vitaler Zellen. Es spielen hier verschiedene Einflussfaktoren eine erhebliche Rolle, die natürlich nicht nur für diesen Unterpunkt gelten, sondern für die Ergebnisse der gesamten Studie. Diese sind im Folgenden dargestellt.

Erstens spielt die Erfahrung der Chirurgen eine wesentliche Rolle. Je länger ein Chirurg an Liposuktionen beteiligt war, desto ertragreicher wird das Ergebnis erwartet. Außerdem wird durchaus vermutet, der Zellertrag hänge davon ab, mit welcher Frequenz und welcher Kraft die Absaugkanüle durch das Fettgewebe geschoben wird. Diese beiden Faktoren sind natürlich nicht messbar und können somit nicht objektiviert und standardisiert werden.

Kurz erwähnt wurden bereits die Dicke der Absaugkanüle, die in dieser Studie nicht einheitlich gewählt werden konnte, da der ästhetische Anspruch der Patienten jederzeit im Vordergrund stand und deshalb verschiedene Kanülen-Dicken bei einem Patienten verwendet wurden. Kirkham et al. belegten, dass die Kanülen-Dicke durchaus die Zellzahl nach Liposuktion beeinflusst. Eine größere Kanüle erbrachte einen höheren Zellertrag [78].

Des Weiteren wurde bereits über den Druck des Absauggerätes gesprochen. Es konnte ebenfalls aus ästhetischen Gründen keine einheitliche Regelung getroffen werden, einen kontinuierlichen negativen Druck zu verwenden. Die Druckintensität wurde nach Erfahrung der Chirurgen bei jedem Patienten variiert. Es ist somit nicht nur logisch vorstellbar sondern auch wissenschaftlich belegt, dass der Absaugdruck den Zellertrag beeinflusst [79].

Zusammenfassend bleibt eine Reihe an nicht messbaren Unsicherheitsfaktoren, die die Ergebnisse in jede Weise beeinflussen können. Deshalb ist es nur logisch, dass die Zellerträge unter den verschiedenen Chirurgen sehr divergieren.

#### 4.1.10. Entnahmesystem

Wie bereits oben erwähnt, arbeiten die untersuchten Entnahmesysteme LipiVage™ und TTF nach dem gleichen Prinzip. An die Absaugmaschine angeschlossen, filtern sie Gewebe heraus, während Flüssigkeiten weitergeleitet werden. Der Unterschied liegt nur in der Größe der Kollektoren. Das LipiVage™-System hat eine Kapazität von 50 cm<sup>3</sup>, das TTF-System kann dagegen 500 cm<sup>3</sup> aufnehmen (Abbildung 5, Seite 28 und Abbildung 6, Seite 28).

Zu letzterem existieren noch keinerlei Daten in der Literatur. Es gibt lediglich eine Studie, die das LipiVage™-System mit der konventionellen Liposuktion vergleicht. Hier erbringt das LipiVage™-System eine signifikant höhere Anzahl vitaler Zellen als die konventionelle Liposuktion [84]. Aufgrund desselben Prinzips ist anzunehmen, dass das TTF-System ebenfalls besser abschneidet als das konventionelle Verfahren. Dies ist jedoch nur eine Vermutung, die in weiteren Studien bestätigt werden müsste. Generell existieren mehrere Techniken für die Entnahme des Fettgewebes, die uneinheitliche Ergebnisse liefern ([36], [101], [102]).

Bei vergleichbaren Fallzahlen (LipiVage™-System n=20, TTF-System n=24) erbringt das TTF-System in dieser Studie im Mittel sogar noch höhere Zellzahlen als das LipiVage™-System, allerdings sind die Ergebnisse bei beiden Verfahren sehr weit gestreut, sodass der Mittelwert hier nicht besonders aussagekräftig ist (Tabelle 15, Seite 52). Hier spielen natürlich auch wieder demographische, biometrische und medizinische Faktoren der Patienten eine große Rolle, die diese Ergebnisse in beide Richtungen beeinflussen können.

#### 4.1.11. Lokalisation

Betrachtet man die sechs verschiedenen Lokalisationen, von denen Lipoaspirate entnommen wurden, so zeigt sich eindeutig, dass Abdomen, Oberschenkel und Knie höhere Zellzahlen liefern als Flanke und Gesäß. Diese Unterschiede sind aber nicht signifikant (Tabelle 16, Seite 54). Alles übertroffen werden diese Zahlen von zwei Lipoaspiraten, die aus der paravertebralen Region stammen. Sie führen die Liste mit mehr als doppelt so vielen Zellen als die abdo-

minale Region an. Leider sind dies aber zu wenige Fallzahlen, als dass sich ein Vergleich anstellen ließe. Auch in anderen Studien wurde diese Region nicht benannt, eine Liposuktion paravertebral scheint wohl eher ungewöhnlich zu sein.

In der Literatur gibt es unterschiedliche Meinungen, ob die Lokalisation die Zellzahl beeinflusst. Einige Studien beschreiben keinen Unterschied in der Zellzahl je nach Region [36], andere dagegen schreiben abdominalem Fettgewebe eine höhere Zellzahl zu als zum Beispiel den Hüften [103]. Die Aussage von Padoin et al., dass nach dem Abdomen die zweitmeisten Zellen am Oberschenkel und den Knien zu finden seien [83], kann hier nur bestätigt werden. Nach diesen Auswertungen – die paravertebrale Region ausgenommen – finden sich ebenfalls die meisten Zellen im Abdomen gefolgt von den Oberschenkeln und den Knien (Tabelle 16, Seite 54). Es ist durchaus möglich, dass die Lokalisation also den Zellgehalt beeinflusst.

Andererseits wäre es nur logisch, wenn der Zellertrag an verschiedenen Körperregionen von dem Körperbau des Patienten abhängt. Die hier betrachteten Lipoaspirate stammen überwiegend von Frauen, die am meisten Fettgewebe an den Hüften und den Oberschenkeln ablagern [1]. Allerdings kann man nach diesen Daten keinen Rückschluss ziehen, dass dann auch diese Regionen die besten sind. Nach der paravertebralen Region liefert immer noch das Abdomen eindeutig am meisten Zellen. Es sind zwar Lipoaspirate von Männern eingeschlossen, die Fetteinlagerungen am häufigsten am Bauch zeigen [1], allerdings steht hier eine sehr geringe Fallzahl derjenigen der Frauen gegenüber, sodass nicht anzunehmen ist, dass diese wenigen Aspirate die Ergebnisse in derartigem Stil beeinflussen. Um hier Licht in die Vermutungen zu bringen, sind sicherlich höhere Fallzahlen nötig. Damit könnte auch die enorme Streuung der Daten gedrosselt werden.

## 4.2. Vitalität

### 4.2.1. Einfluss der Tumescenz

Die Vitalität der Zellen nach diesen Entnahmen lag im Mittel bei  $60,25\% \pm 19,34\%$ . Minimal betrug diese  $9,00\%$ , maximal  $95,00\%$ . Über die Vitalität an lassen sich in der Literatur nur wenige Daten finden. Es wird von Vitalitäten berichtet, die sich im Bereich zwischen  $81\%$  [36] und über  $94\%$  bewegen [102]. Allerdings bedienten sich alle Studien einer geringeren Fallzahl als diese. Mit 44 Aspiraten von 17 Patienten liegt diese Studie immer noch deutlich

über der Anzahl von anderen Studien ([34], [36], [81], [102]). Die bereits mehrfach zitierte Studie von West et al. fand bei ihren 131 Patienten eine mittlere Vitalität von  $84\% \pm 12\%$  [87]. Hinzu kommt, dass dieses Patientenkollektiv gut gemischt ist. Es sind beide Geschlechter vertreten, Patienten in unterschiedlichem Alter, mit einer weiten BMI-Spanne. Dazu noch alle anderen klinischen Parameter, die die Vitalität sicherlich beeinflussen können. Über die Beschaffenheit der anderen Kollektive wird nur sehr wenig berichtet.

Allerdings fällt trotzdem auf, dass die Vitalitätswerte dieser Untersuchung im Mittel fast 20%-Punkte unter denen der Literatur liegen. Möglicherweise ist die Beschaffenheit der Tumescenzlösung, mit der die Patienten vorbehandelt wurden (Tabelle 3, Seite 27), ein Grund dafür. Es existieren Daten, die eine Abnahme der Vitalität von Präadipozyten nach der Behandlung mit Lokalanästhetika und Epinephrin beschreiben [104]. Inwieweit korrespondierende Studiendesigns diese Stoffe einsetzen, ist nicht ganz klar, da dies häufig nicht im Detail beschrieben wurde ([81], [102]). Oft ist die Rede nur von Tumescenz-Liposuktion [35]. Lediglich eine Studie beschreibt genau die Zusammensetzung [36], die vergleichbar mit der Lösung aus dieser Studie ist. Möglich wäre hier ein Einfluss der Tumescenz auf die Vitalitätswerte. Ob dies aber der alleinige Grund für die niedrigen Werte ist, bleibt offen und müsste anhand einer Kontrollgruppe ohne Tumescenz verifiziert werden.

#### **4.2.2. Geschlecht**

Männer liefern im Vergleich zu Frauen eine etwas höhere Vitalität (Tabelle 4, Seite 33), die bei Weitem nicht signifikant ausfällt. Bei niedrigen Fallzahlen und einer geringen Anzahl männlicher Probanden ist es hier nicht sinnvoll einen Rückschluss auf die Gründe zu ziehen, insbesondere, weil auch in der Literatur keine Unterschiede bei beiden Geschlechtern im Bezug auf die Vitalität gefunden werden konnte [87].

#### **4.2.3. BMI**

In der Korrelation nach Pearson zeigte sich ein leicht negativer Zusammenhang zwischen steigendem BMI und Vitalität (Abbildung 11, Seite 35), obwohl beim nicht-parametrischen Kruskal-Wallis Testverfahren die Vitalität zugunsten eines höheren BMI ansteigt (Abbildung 13, Seite 37). Dies lässt sich durch die Spannweite der Ergebnisse und die Fallzahlen in den

höheren BMI-Klassen gut erklären. Die Spannweite reicht in der Klasse von 20-25 kg/qm von 26,00% bis 82,00% mit 12 Patienten und in der Klasse über 25 kg/qm von 37,58% bis 80,50% mit 4 Patienten. Dagegen lieferte nur ein untergewichtiger Patient eine Vitalität von 32,50% (Tabelle 5, Seite 36).

Auch hier fehlen leider überwiegend die Angaben aus der Literatur. Einzig West et al. beschreiben keinen Einfluss des BMI auf die Vitalität der Zellen [87] und äußern sich somit kongruent zu den Ergebnissen der statistischen Auswertung dieser Studie, auch wenn im ersten Moment die Korrelation und das nicht-parametrische Testverfahren nicht zusammen zu passen scheinen.

#### 4.2.4. Alter

Die Korrelation nach Pearson zeigte einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen dem Alter und der Vitalität (Abbildung 15, Seite 38). Je älter der Patient, desto höher die Vitalität der Zellen. Dies bestätigt sich auch in den Zahlen: die älteren Patienten lieferten im Mittel eine Vitalität, die rund 25%-Punkte über der der jüngeren Patienten lag mit einer überdurchschnittlich geringen Standardabweichung von 4,38% (Tabelle 6, Seite 39).

Dies überraschte zunächst etwas, da man weiß, dass in Knochenmark die Qualität der Stammzellen mit dem Patientenalter abzunehmen scheint [105].

Die Gruppe der über 40-jährigen bildet einen guten Querschnitt durch das gesamte Patientenkollektiv, sodass man nicht einen Parameter beschuldigen könnte, er würde die Ergebnisse verfälschen. Da es über die Vitalität der Zellen aber leider kaum Daten in der Literatur gibt, lassen sich hier über die Gründe dieses klaren Ergebnisses nur Vermutungen anstellen: Die Zahlen der Vitalitäten nach Operateuren aufgeschlüsselt variieren sehr stark. Erstens operierten nicht alle Ärzte ältere Patienten und zweitens fällt auf, dass die Diskrepanz der Zahlen in den verschiedenen Altersgruppen insbesondere bei Operateur 1 sehr auffällig ist. So erlangte dieser bei der jüngeren Gruppe lediglich eine Vitalität von 26% gegenüber einer Vitalität von fast 76% bei den Älteren. Auch die Operateure 2 und 5 erbrachten eine höhere Vitalität der Zellen bei älteren Patienten, jedoch nicht in dieser Deutlichkeit (Tabelle 13, Seite 50).

Ein Erklärungsansatz für dieses Phänomen wäre wiederum die Kanülen-Dicke [78]. Je nach ästhetisch gewünschtem Ergebnis wurden Kanülen mit unterschiedlichem Durchmesser verwendet. Es ist möglich, dass der Durchmesser ein Grund ist, warum die Zellen in ihrer Vitalität so schwanken. Dies lässt sich aber im Nachhinein leider nicht genau auswerten, da die

Chirurgen wie oben bereits erwähnt für eine Lokalisation meist mehrere verschiedene Kanülen-Durchmesser verwendeten.

Andererseits kann man aber auch vermuten, dass die Zellen von älteren Patienten schon stressresistenter sind als die von jüngeren. Durch ihr längeres Leben könnten sie gelernt haben, mit Stress besser umzugehen und wären somit widerstandsfähiger. Dies steht allerdings im Widerspruch zu [106], wo eine negative Korrelation zwischen Alter und ASCs gesehen wurde.

All diese aufgeführten Thesen bleiben allerdings Vermutungen und letztendlich kann nur eine Studie mit deutlich höheren Fallzahlen den Trend bestätigen, insbesondere, weil die letzte große Studie zwar einen positiven Effekt zwischen Vitalität und Alter beschreiben konnte, allerdings nicht signifikant und nicht in der Deutlichkeit und mit einer derart geringen Standardabweichung wie in dieser Untersuchung [87].

Ebenfalls war ein statistischer Vorteil von älteren Patientinnen (>40 Jahre) bezüglich der Vitalität bei Erst-Liposuktionen sichtbar. Das Alter war der einzige Parameter, der in der Multivariatanalyse in beiden Modellen ebenfalls einen signifikanten Einfluss zeigte. Hier ist davon auszugehen, dass die statistische Überlegenheit des Parameters „Alter“ so immens ist, dass auch die Kombination aus Erst-Liposuktion und Geschlecht ausschlaggebend zu sein scheint.

#### **4.2.5. Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme**

Es zeigte sich bei jeder möglichen Kombination von Vorerkrankung und Medikamenteneinnahme bei der Vitalität ein Vorteil gegenüber den Patienten ohne Vorerkrankung und ohne regelmäßige Medikation. Im besten Fall erbrachten Patienten mit einer substituierten Hypothyreose, deren Lipoaspirate mit dem LipiVage™-System gesammelt wurden, eine um rund 17% höhere Vitalität als der Rest des Patientenkollektivs und somit einen klaren signifikanten Vorteil ( $P=0,038$ ; Tabelle 9, Seite 43). Die Vitalität scheint also eng gekoppelt mit Schilddrüsenerkrankungen und Schilddrüsenhormon-Einnahme sowie dem LipiVage™-System.

Denkt man jetzt an die normale Funktion der Schilddrüse, die für Wachstum, Differenzierung und Stoffwechselregulation steht, so wäre es möglich, dass synthetische Hormone diese Funktion überschießend nachahmen und somit eine bessere Vitalität bedingen.

Leider gibt es keine Studien bezüglich des Einflusses von Schilddrüsenerkrankungen oder -hormonen auf Fettgewebe in der Literatur. Eine annähernd vergleichbare Untersuchung beschäftigt sich allerdings mit dem Einfluss von Thyroxin auf Präadipozyten in Schweine-

Föten. Hier zeigt sich morphologisch eine Größenzunahme der Zellen nach Gabe von Thyroxin und ein positiver Einfluss des Hormons auf Wachstumsfaktoren und spezifische Proteine ([92], [93]). Diese Studien untersuchen zwar nicht die Vitalität direkt, aber möglicherweise sind diese Ergebnisse auf diese Daten übertragbar. Der positive Einfluss von Thyroxin durch Hochregulation von Wachstumsfaktoren und Proteinen lässt diese Zellen profitieren. Sie wachsen, werden widerstandsfähiger und können in Stresssituationen, welche ja sicherlich auch eine Liposuktion für diese Zellen darstellt, besser überleben. Resultat daraus ist, dass Patienten mit einer Einnahme von Thyroxin eine höhere Vitalität erbringen als Patienten ohne eine Einnahme eines solchen Hormons.

#### **4.2.6. Nikotinkonsum**

Wie bei der Diskussion um den Einfluss von Nikotin auf die vitalen Zellen bereits erwähnt, scheint Nikotin einen dosis abhängigen Einfluss auf Zellen zu besitzen [95].

Die Vitalität der Zellen von Rauchern zeigt einen deutlich niedrigeren Wert als die der Nicht-Raucher (Tabelle 10, Seite 45).

Die gängige Meinung, dass Rauchen schädlich für die Gesundheit ist, kann hier im Bereich der Vitalität belegt werden, jedoch fehlt die statistische Aussagekraft und es mischen sich auch Zweifel in die Qualität der Ergebnisse, da nur zwei Raucher im Gegensatz zu 15 Nicht-Rauchern untersucht wurden.

Weitere vergleichbare Studien bezüglich des Einflusses von Nikotin auf die Vitalität der Zellen gibt es derzeit noch nicht, deshalb fällt es schwer, hier fundierte Aussagen treffen zu können.

#### **4.2.7. Einfluss von Allergien**

Ebenso verhält es sich mit Allergien. Zwar zeigten Allergiker eine leicht verminderte Vitalität im Vergleich zu Patienten ohne Allergien, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant. Ob sich hier ein Zusammenhang ergeben kann, können in Zukunft nur weitere, größere Studien klären. Vergleichbare Untersuchungen wurden in der Literatur nicht gefunden.

#### 4.2.8. Gewichtsreduktion

Analog zu Kapitel 3.1.10, Seite 48, welches den Einfluss einer Gewichtsreduktion vor einer Liposuktion behandelte, finden sich hier ungleiche Gruppen. Nur zwei Patienten berichteten über eine Gewichtsreduktion im Vorfeld.

In der Literatur ließen sich hier ebenfalls keine Studien zu diesem Thema, insbesondere zur Vitalität, finden. Es können weiterhin nur die morphologischen und physiologischen Veränderungen beschrieben werden ([97], [98], [99]).

#### 4.2.9. Operateur

Die Vitalitäten bei den sechs verschiedenen Operateuren befinden sich zwischen 49,67% und 74,38%. Die geringste Streuung der Ergebnisse wiesen Operateur 4 und 5 auf, die mit einer Standardabweichung von 9,01% bzw. 10,78% passable Werte erreichten.

Auch hier spielen wieder viele verschiedene Einflussfaktoren, die die Chirurgen betreffen, eine Rolle, die bereits mehrfach vor allem in Kapitel 4.1.9, Seite 66, detailliert beschrieben wurden.

Auch bei diesem Themenbereich ließ sich in der Literatur keine vergleichbare Studie eruieren, was die Bewertung und den Vergleich unmöglich macht.

#### 4.2.10. Entnahmesystem

In dieser Studie ist die Vitalität der Zellen beim TTF-System tendenziell etwas höher als beim LipiVage™-System, allerdings ohne Signifikanz (Tabelle 15, Seite 52). Aufgrund der Arbeitsweise dieser Systeme würde man auch keinen signifikanten Unterschied bei den Vitalitäten erwarten. Vergleichbare Studien liegen allerdings bezüglich der beiden hier verwendeten Systeme nicht vor.

Über die Art der Gewinnung von Zellen aus Fettgewebe und deren Vitalität sind kontroverse Daten in der Literatur vorhanden. Es werden verschiedene Entnahme-Techniken für die SVF beschrieben([36], [101], [102]). Teilweise wird von keinerlei Unterschied in der Entnahme-Technik berichtet ([36], [101], [102]) andere fanden aber wiederum einen signifikanten Unterschied zugunsten der Liposuktion [34].

Analog zu Kapitel 4.2.1, Seite 68, fällt auf, dass die meisten Studien über Vitalitäten jenseits der 80% berichten ([34], [36], [81], [102]), hier konnten allerdings lediglich rund 60% mit den verschiedenen Entnahmesystemen erreicht werden.

Der mögliche Einfluss der Tumescenz-Lösung wurde bereits im vorangegangenen Kapitel beschrieben (Kapitel 4.2.1, Seite 68). Ebenfalls stehen hier erneut die Einflussfaktoren Kanülen-Dicke [78], Absaugdruck [79] und Effektivität der Operateure, die bereits mehrfach in den vorangehenden Kapiteln diskutiert wurden, im Raum. Problematisch wurde in all den zitierten Studien empfunden, dass das Patientenkollektiv nie so detailliert beschrieben wurde wie in dieser Untersuchung. Dies macht den Vergleich oder die Unterstützung der hier aufgestellten Hypothesen nahezu unmöglich.

#### **4.2.11. Lokalisation**

Die Vitalitäten der Zellen zeigt eine Spanne von  $48,50\% \pm 0,71\%$  an den Knien bis hin zu  $68,27\% \pm 15,35\%$  am Gesäß (Tabelle 16, Seite 54). Bei nur vier Lipoaspiraten vom Gesäß ist aber zu den anderen fünf Lokalisationen kein signifikanter Vorteil zu finden. Die Literatur beschäftigt sich generell sehr wenig mit Vitalitäten, das Hauptaugenmerk liegt häufig nur auf der absoluten Zellzahl. Es wurde sodann nur eine Studie gefunden, die sich mit dem Vergleich der Zell-Vitalität von Adipozyten der Brust gegenüber der des Abdomens beschäftigt [102]. Hier konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden, analog zu diesen Ergebnissen, auch wenn natürlich anstatt der Brust mehrere andere Lokalisationen eingeschlossen wurden. Leider sind hier aber in der Literatur zu wenige Daten vorhanden, mit denen diese Ergebnisse verglichen werden könnten.

#### **4.3. Limitationen der Studie**

Auch wenn versucht wurde, möglichst viele Einflussfaktoren auf die absolute Zellzahl pro Gramm Gewebe und die Qualität der Zellen – gemessen an der Vitalität – statistisch auszuwerten, sollen schließlich noch Limitationen dieser Studie aufgezeigt werden.

Ein generelles Problem bei Untersuchungen dieser Art ist es, genügend Patienten einzuschließen. Die Studie wurde in der Klinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie des Uniklinikums der Technischen Universität München durchgeführt. Das Augenmerk dieser Abteilung

liegt nun maßgeblich nicht in der ästhetischen Chirurgie sondern in rekonstruktiven Verfahren bei schwerkrankem Patientengut. Patienten, die eine Liposuktion aus ästhetischen Gründen durchführen lassen wollen, vereinbaren häufiger Termine bei niedergelassenen plastischen Chirurgen in „Schönheitskliniken“ als an einem Uniklinikum. Es konnten zwar 44 verschiedene Lipoaspirate gewonnen werden, doch stammten diese von lediglich 17 Patienten, davon 14 weiblichen und drei männlichen Geschlechts.

Des Weiteren ist häufig die Last der Kosten vom Patienten selbst zu tragen, die Krankenkassen übernehmen diese nicht, wenn es keine medizinische Indikation für eine Liposuktion gibt [107]. Dies erschwerte die Materialgewinnung zu Beginn dieser Studie, da eine zu geringe Dichte der Operationen im Operationsplan zu bemängeln war.

Des Weiteren war es nicht möglich, alle Prozesse während der Operation einheitlich zu gestalten. Aufgrund ästhetischer Indikationen stand das Ergebnis für den Patienten im Vordergrund, da konnte von Seiten der Chirurgen nicht jedem Wunsch entsprochen werden, wie zum Beispiel einheitliche Kanülen-Größen zu verwenden oder den Druck des Absauggeräts konstant zu halten. Die Auswirkungen dieser beiden Einflussgrößen wurden im Laufe dieser Arbeit bereits mehrfach beschrieben ([78], [79]).

Außerdem besteht eine nicht zu vernachlässigende, aber leider nicht vermeidbare, Unbekannte in der Erfahrung des Chirurgen sowie in der Kraft und Frequenz, mit der die Kanüle durch das Fettgewebe bewegt wird. Dies wird auch in zukünftigen Studien schwer zu standardisieren sein, in denen mehrere Chirurgen bei den Liposuktionen beteiligt sind.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die Gewinnung von Stammzellen aus Fettgewebe wird heutzutage aufgrund häufiger bereits erfolgreicher klinischer Anwendung immer populärer. Jedoch fehlt bisher noch eine standardisierte Methode, um die Entnahme und Prozesse im Labor sicher und effektiv zu gestalten, sowie zu vereinheitlichen.

Auf Grund dessen sollten in dieser Studie in einem ersten Schritt für eine Herstellungserlaubnis von stromalen Zellen aus Fettgewebe zur Zelltherapie die Einflussfaktoren von Patientendaten auf die SVF des Lipoaspirates eingeordnet werden, um besser verstanden werden zu können.

Aus einem gemischten Patientenkollektiv von 14 Patientinnen und drei Patienten konnten 44 Lipoaspirate gewonnen und anhand verschiedener Parameter ausgewertet werden.

Die Vitalität der Zellen der SVF bei älteren Patienten (> 40 Jahre) war der von jüngeren Patienten ( $\leq$  40 Jahre) überlegen.

Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass Zellen von Patienten mit substituierter Hypothyreose, die mit dem LipiVage™-System behandelt wurden, eine signifikant höhere Vitalität besaßen als Zellen des übrigen Kollektivs.

Bei doch einigen limitierenden Faktoren sollten die Ergebnisse der Studie kritisch eingeordnet werden und in Zukunft noch größere, besser standardisierte und detaillierte Studien zur genaueren Einschätzung von Einflussfaktoren auf die Zellzahl und die Vitalität der Zellen der SVF durchgeführt werden, um letztendlich eine sichere Basis für eine Zelltherapie in Zukunft zu bilden.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Welsch U, Lehrbuch Histologie, München: Elsevier GmbH, 2003, pp. 133-136.
- [2] Yoshimura K, Shigeura T, Matsumoto D, Sato T, Takaki Y, Aiba-Kojima E, Sato K, Inoue K, Nagase T, Koshima I, Gonda K, „Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates,“ *Journal of Cellular Physiology*, Nr. 208 (1), pp. 64-76, 7/ 2006.
- [3] Gaiba S, França LP, França JP, Ferreira LM, „Characterization of human adipose-derived stem cells,“ *Acta Cirúrgica Brasileira*, Nr. 27 (7), pp. 471-476, 7/ 2012.
- [4] Mojallal A, Foyatier JL, „Historique de l'utilisation du tissu adipeux comme produit de comblement en chirurgie plastique,“ *Annales de chirurgie plastique esthétique*, Nr. 49 (5), pp. 419-425, 10/ 2004.
- [5] Van der Meulen, „Considérations générales sur les greffes graisseuses et sérograisseuses épiploïques et leurs principales applications,“ *Thèse Médecine, Paris*, 1919.
- [6] Wikipedia, [Online]. Available: [http://de.wikipedia.org/wiki/Gustav\\_Adolf\\_Neuber](http://de.wikipedia.org/wiki/Gustav_Adolf_Neuber). [Zugriff am 13 06 2013].
- [7] Neuber GA, „Fettimplantation,“ *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie*, 1893.
- [8] Lexer E, „Freie Fett Transplantation,“ *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, Nr. 36, p. 640, 1910.
- [9] Lexer E, „Zwanzig Jahre Transplantationsforschung in der Chirurgie,“ *Archiv für klinische Chirurgie*, 1925.
- [10] von Brandis HJ, „Über freie Fettgewebsverpflanzung in der plastischen Gesichtschirurgie,“ *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, Bd. 244, pp. 228-232, 1934-35.
- [11] Brunning P, „Contribution à l'étude des greffes adipeuses,“ *Bulletin et Mémoires de l'académie royale de médecine de belgique*, 1919.
- [12] Czerny V, „Plastischer Ersatz der Brustdrüse durch ein Lipom,“ *Zentralblatt für Chirurgie*, Bd. 27, p. 72, 1895.
- [13] Lauber H, „Über E nukleation mit Fettimplantation,“ *Zeitschrift für Augenheilkunde*, Bd. 23, pp. 426-231, 1910.
- [14] Koll IS, „The transplantation of fat in prostatic and kidney surgery,“ *Journal of the American Medical Association*, Bd. 68 (7), pp. 536-538, 1917.

- [15] Lambert L, „Un cas de greffe graisseuse extra-pleurale,“ *Bulletin et Mémoires de la Société Impériale de Chirurgie de Paris*, 1913.
- [16] Neuhof H, „Free transplantation of fat for bronchopulmonary cavity,“ *Journal of thoracic surgery*, Bd. 113 (1), 1937.
- [17] Green JR, „Repairing bones defects in cranium and tibia,“ *Southern Medical Journal*, Bd. 40 (4), pp. 289-96, 4/ 1947.
- [18] Billings E Jr, May JW Jr, „Historical review and present status of free fat graft autotransplantation in plastic and reconstructive surgery,“ *Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, Bd. 83 (2), pp. 368-381, 2/ 1989.
- [19] Illouz YG, „Adipoaspiration and "filling" in the face,“ *Facial Plastic Surgery*, p. 59, 8/ 1992.
- [20] Illouz YG, „The fat cell "graft": A new technique to fill depressions,“ *Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, Bd. 78 (1), pp. 122-123, 7/ 1986.
- [21] Ellenbogen R, „Free autogenous pearl fat grafts in the face - a preliminary report of a rediscovered technique,“ *Annals of Plastic Surgery*, Bd. 16 (3), pp. 179-194, 3/ 1986.
- [22] Birkoll M, Novack BH, „Autologous fat transplantation employing liposuction techniques,“ *Annals of Plastic Surgery*, Bd. 18 (4), pp. 327-329, 4/ 1987.
- [23] Coleman SR, „Structural fat grafts: The Ideal Filler?,“ *Clinics in Plastic Surgery*, Bd. 28 (1), pp. 111-119, 1/ 2001.
- [24] Coleman SR, „TriBeCa Plastic Surgery,“ 2013. [Online]. Available: [www.lipostructure.com](http://www.lipostructure.com). [Zugriff am 21 01 2013].
- [25] Pu LL, Coleman SR, Cui X, Ferguson RE Jr., Vasconez HC, „Autologous fat grafts harvested and refined by the Coleman technique: a comparative study,“ *Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, Bd. 122 (3), pp. 932-937, 9/ 2008.
- [26] Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Loren HP, Hedrick MH, „Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies,“ *Tissue Engineering*, Bd. 7 (2), pp. 211-228, 4/ 2001.
- [27] Wikipedia, Januar 2012. [Online]. Available: <http://de.wikipedia.org/wiki/Stammzellen>. [Zugriff am 31 Januar 2012].
- [28] Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K, „Comparative analysis of mesenchymal stem cells

- from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue," *Stem Cells*, Bd. 24 (5), pp. 1294-1301, 5/ 2006.
- [29] Caplan AI, „Mesenchymal stem cells," *Journal of Orthopaedic Research*, Bd. 9 (5), pp. 641-650, 9/ 1991.
- [30] Zhu Y, Liu T, Song K, Fan X, Ma X, Cui Z, „Adipose-derived stem cell: a better stem cell than BMSC," *Cell biochemistry and function*, Bd. 26 (6), pp. 664-675, 8/ 2008.
- [31] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR, „Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells," *Science*, Bd. 284 (5411), pp. 143-147, 4/ 1999.
- [32] Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, Koo WW, Gordon PL, Neel M, Sussman M, Orchard P, Marx JC, Pyeritz RE, Brenner MK, „Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta," *Nature Medicine*, Bd. 5 (3), pp. 309-313, 3/ 1999.
- [33] Hoyer-Kuhn H, Semler O, „Osteogenesis imperfecta: neues zur Pathogenese und Therapie," *Pädiatrie Hautnah*, Nr. 25 (1), pp. 28-32, 2013.
- [34] Schreml S, Babilas P, Fruth S, Orsó E, Schmitz G, Mueller MB, Nerlich M, Prantl L, „Harvesting human adipose tissue-derived adult stem cells: resection versus liposuction," *Cytotherapy*, Nr. 11 (7), pp. 947-957, 2009.
- [35] Jurgens WJFM, Oedayrajsingh-Varma MJ, Helder MN, Zandieh Doulabi B, Schouten TE, Kuik DJ, „Effect of tissue-harvesting site on yield of stem cells derived from adipose tissue: implications for cell based therapies," *Cell and Tissue Research*, Nr. 332 (3), pp. 415-426, 6/ 2008.
- [36] Oedayrajsingh-Varma MJ, van Ham SM, Knippenberg M, Helder MN, Klein-Nulend J, Schouten TE, Ritt MJ, van Milligen FJ, „Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell yield and growth characteristics are affected by the tissue-harvesting procedure," *Cytotherapy*, Nr. 8 (2), pp. 166-177, 2006.
- [37] Buckwalter JA, Mankin HJ, „Articular cartilage repair and transplantation," *Arthritis and Rheumatology*, Nr. 41 (8), pp. 1331-1342, 8/ 1998.
- [38] Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L, „Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation," *The New England Journal of Medicine*, Nr. 331 (14), pp. 889-895, 10/ 1994.

- [39] Meric A, Yenigun A, Yenigun VB, Dogan R, Ozturan O, „Comparison of chondrocytes produced from adipose tissue-derived stem cells and cartilage tissue.,” *Journal of Craniofacial Surgery*, Nr. 24 (3), pp. 830-833, 5/ 2013.
- [40] ter Huurne M, Schelbergen R, Blattes R, Blom A, de Munter W, Grevers LC, Jeanson J, Noel D, Casteilla L, Jorgensen C, van den Berg W, van Lent PL, „Antiinflammatory and chondroprotective effects of intraarticular injection of adipose-derived stem cells in experimental osteoarthritis.,” *Arthritis and Rheumatology*, Nr. 64 (11), pp. 3604-3613, 11/ 2012.
- [41] Statistisches Bundesamt, „Statistisches Bundesamt,” [Online]. Available: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400117004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400117004.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am 27 06 2013].
- [42] Eurotransplant, [Online]. Available: <http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR2012.pdf>. [Zugriff am 27 06 2013].
- [43] Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, Byrne BJ, Kessler PD, „Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart,” *Circulation*, Nr. 105 (1), pp. 93-98, 1/ 2002.
- [44] Chang W, Lim S, Song BW, Lee CY, Park MS, Chung YA, Yoon C, Lee SY, Ham O, Park JH, Choi E, Maeng LS, Hwang KC, „Phorbol myristate acetate differentiates human adipose-derived mesenchymal stem cells into functional cardiogenic cells,” *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Nr. 424 (4), pp. 740-746, 8/ 2012.
- [45] Bagno LLS, Werneck-de-Castro JPS, Oliveira PF, Cunha-Abreu MS, Rocha NN, Kasai-Brunswick TH, „Adipose-derived stromal cell therapy improves cardiac function after coronary occlusion in rats,” *Cell Transplantation*, Nr. 21 (9), pp. 1985-1996, 2012.
- [46] Schenke-Layland K, Strem BM, Jordan MC, Deemedio MT, Jedrick MH, Roos KP, Fraser JK, Maclellan WR, „Adipose tissue-derived cells improve cardiac function following myocardial infarction,” *Journal of surgical research*, Bd. 153 (2), pp. 217-223, 5/ 2005.
- [47] Wang L, Deng J, Tian W, Xiang B, Yang T, Li G, Wang J, Gruwel M, Kashour T, Rendell J, Glogowski M, Tomanek B, Freed D, Deslauriers R, Arora RC, Tian G, „Adipose-derived stem cells are an effective cell candidate for treatment of heart failure: an MR imaging study of rat hearts,” *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Bd. 297(3), pp. H1020-H1031, 9/ 2009.
- [48] Yang J, Song T, Wu P, Chen Y, Fan X, Chen H, Zhang J, Huang C, „Differentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from adipose tissue and bone marrow to sinus node-like cells,” *Molecular Medicine Reports*, Nr. 5 (1), pp. 108-113, 1/ 2012.

- [49] Soemohardjo S, „New options in the treatment of chronic hepatitis,“ *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Nr. 531, pp. 191-198, 2003.
- [50] Strassburg CP, Vogel A, Manns MP, „Autoimmunity and hepatitis C,“ *Autoimmunity Reviews*, Nr. 2 (6), pp. 322-331, 10/ 2003.
- [51] Zhu AX, „Hepatocellular carcinoma: are we making progress?,“ *Cancer Investigation*, Nr. 21 (3), pp. 418-428, 6/ 2003.
- [52] Ballas CB, Zielske SP, Gerson SL, „Adult bone marrow stem cells for cell and gene therapies: implications for greater use,“ *Journal of Cellular Biochemistry*, Nr. 38, pp. 20-28, 2002.
- [53] Gill RQ, Sterling RK, „Acute liver failure,“ *Journal of Clinical Gastroenterology*, Nr. 33 (3), pp. 191-198, 2001.
- [54] Seo MJ, Suh SY, Bae YC, Jung JS, „Differentiation of human adipose stromal cells into hepatic lineage in vitro and in vivo,“ *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Nr. 328 (1), pp. 258-264, 3/ 2005.
- [55] Robert-Koch-Institut, 14 06 2012. [Online]. Available: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/degs\\_w1/Symposium/degs\\_diabetes.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/degs_w1/Symposium/degs_diabetes.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am 27 06 2013].
- [56] Shi Q, Luo S, Jin H, Cai J, Jia H, Feng L, Lu X, „Insulin-producing cells from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells detected by atomic force microscope,“ *Applied Microbiology and Biotechnology*, Nr. 94 (2), p. 479–486, 4/ 2012.
- [57] Marappagounder D, Somasundaram I, Dorairaj S, Sankaran RJ, „Differentiation of mesenchymal stem cells derived from human bone marrow and subcutaneous adipose tissue into pancreatic islet-like clusters in vitro,“ *Cellular and Molecular Biology Letters*, Nr. 18 (1), pp. 75-88, 3/ 2013.
- [58] Lüllmann-Rauch R, in s *Taschenlehrbuch Histologie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG, 2006, pp. 170-171.
- [59] Zhang HT, Liu ZL, Yao XQ, Yang ZJ, Xu RX, „Neural differentiation ability of mesenchymal stromal cells from bone marrow and adipose tissue: a comparative study,“ *Cytotherapy*, Nr. 14 (10), pp. 1203-1214, 11/ 2012.
- [60] Arboleda D, Forostyak S, Jendelova P, Marekova D, Amemori T, Pivonkova H, Masinova K, Sykova E, „Transplantation of predifferentiated adipose-derived stromal cells for the treatment of spinal cord injury,“ *Cellular and Molecular Neurobiology*, Nr. 31 (7), pp. 1113-1122, 10/ 2011.

- [61] Jack GS, Almeida FG, Zhang R, Alfonso ZC, Zuk PA, Rodríguez LV, „Processed lipoaspirate cells for tissue engineering of the lower urinary tract: implications for the treatment of stress urinary incontinence and bladder reconstruction,“ *Journal of Urology*, Nr. 174 (5), pp. 2041-2045, 11/ 2005.
- [62] Villanueva S, Carreño JE, Salazar L, Vergara C, Strodthoff R, Fajre F, Céspedes C, Sáez PJ, Irrarázabal C, Bartolucci J, Figueroa F, Vio CP, „Human mesenchymal stem cells derived from adipose tissue reduce functional and tissue damage in a rat model of chronic renal failure.,“ *Clinical Science*, Nr. 125 (4), pp. 199-210, 8/ 2013.
- [63] Frassoni F, Labopin M, Bacigalupo A, Gluckman E, Rocha V, Bruno B, Lazarus H, Devine SM, Holland K, McCarthy P, Curtin P, Maziarz R, Shpall E, Mosely AM, „Expanded mesenchymal stem cell (MSC), co-infused with HLA-identical hematopoietic stem cell transplants, reduced acute and chronic graft-versus-host-disease: a matched pair analysis,“ *Bone Marrow Transplantation*, Bd. 29 (suppl. 2), 2002.
- [64] LeBlanc K, Rasmusson I, Sundberg B, Götherström C, Hassan M, Uzunel M, Ringdén O, „Treatment of severe acute graft-versus-host-disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells,“ *Lancet*, Bd. 363 (9419), pp. 1439-1441, 5/ 2004.
- [65] Fang B, Song YP, Liao LM, Han Q, Zhao RC, „Treatment of severe therapy-resistant acute graft-versus-host disease with human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells,“ *Bone Marrow Transplantation*, Bd. 38 (5), pp. 389-390, 9/ 2006.
- [66] LeBlanc K, Tammik L, Sundberg B, Hayesworth SE, Ringdén O, „Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex,“ *Scandinavian Journal of Immunology*, Bd. 57 (1), pp. 11-20, 1/ 2003.
- [67] Deng W, Han Q, Liao L, Li C, Ge W, Zhao Z, You S, Deng H, Murad F, Zhao RC, „Engrafted bone marrow-derived flk-(1+) mesenchymal stem cells regenerate skin tissue,“ *Tissue engineering*, Bde. %1 von %211 (1-2), pp. 110-119, 1-2/ 2005.
- [68] Fang B, Song Y, Liao L, Zhang Y, Zhao RC, „Favorable response to human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in steroid-refractory acute graft-versus-host disease,“ *Transplantation Proceedings*, Bd. 39 (10), pp. 3358-3362, 12/ 2007.
- [69] Nakagami H, Maeda K, Morishita R, Iguchi S, Nishikawa T, Takami Y, Kikuchi Y, Saito Y, Tamai K, Ogihara T, Kaneda Y, „Novel autologous cell therapy in ischemic limb disease through growth factor secretion by cultured adipose tissue-derived stromal cells,“ *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, Bd. 25 (12), pp. 2542-2547, 12/ 2005.
- [70] Parker AM, Rodeheaver G, Salopek L, Shang H, Khurgel M, Katz A, „Accelerated diabetic wound healing in a murine model with the application of multipotent human adipose derived stem cells,“

- Journal of the American College of Surgeons*, Bd. 203, Nr. 3S, p. 43, 2006.
- [71] Rigotti G, Marchi A, Galiè M, Baroni G, Benati D, Krampera M, Pasini A, Sbarbati A, „Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells,“ *Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, Bd. 119 (5), pp. 1409-1422, 4/ 2007.
- [72] Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA, „Adipose-derived stem cells for regenerative medicine,“ *Circulation Research*, Nr. 100 (9), pp. 1249-1260, 5/ 2007.
- [73] Bailey AM, Kapur S, Katz AJ, „Characterization of adipose-derived stem cells: an update,“ *Current Stem Cell Research and Therapy*, Nr. 5 (2), p. 95–102, 6/ 2010.
- [74] Van RLR, Bayliss CE, Roncari DAK, „Cytological and enzymological characterization of adult human adipocyte precursors in culture,“ *Journal of Clinical Investigation*, Nr. 58 (3), pp. 699-704, 9/ 1976.
- [75] Hollenberg CH, Vost A, „Regulation of DNA synthesis in fat cells and stromal elements from rat adipose tissue,“ *Journal of Clinical Investigation*, Nr. 47 (11), pp. 2485-2498, 11/ 1969.
- [76] Riordan NH, Ichim TE, Min WP, Wang H, Solano F, Lara F, Alfaro M, Rodriguez JP, Harman RJ, Patel AN, Murphy MP, Lee RR, Minev B, „Non-expanded adipose stromal vascular fraction cell therapy for multiple sclerosis,“ *Journal of Translational Medicine*, Nr. 7, p. 29, 4/ 2009.
- [77] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, „Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG),“ 12 2005. [Online]. Available: [https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/BJNR024480976.html](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html). [Zugriff am 20 07 2017].
- [78] Kirkham JC, Lee JH, Medina MA 3rd, McCormack MC, Randolph MA, Austen WG Jr, „The impact of liposuction cannula size on adipocyte viability,“ *Annals of Plastic Surgery*, Nr. 69 (4), pp. 479-481, 10/ 2012.
- [79] Chen YW, Wang JR, Liao X, Li SH, Xiao LL, Cheng B, Xie GH, Song JX, Liu HW, „Effect of suction pressures on cell yield and functionality of the adipose-derived stromal vascular fraction,“ *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, Nr. 70 (2), pp. 257-266, 2/ 2017.
- [80] Suga H, Matsumoto D, Inoue K, Shigeura T, Eto H, Aoi N, Kato H, Abe H, Yoshimura K, „Numerical measurement of viable and nonviable adipocytes and other cellular components in aspirated fat tissue,“ *Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, Nr. 122 (1), pp. 103-114, 7/ 2008.
- [81] Aust L, Devlin B, Foster SJ, Halvorsen YDC, Hicok K, du Laney T, Sen A, Willingmyre GD, Gimble JM, „Yield of human adipose-derived adult stem cells from liposuction aspirates,“ *Cytotherapy*, Nr. 6

- (1), pp. 7-14, 2004.
- [82] Mojallal A, Lequeux C, Shipkov C, Duclos A, Braye F, Rohrich R, Brown S, Damour O, „Influence of age and body mass index on the yield and proliferation capacity of adipose-derived stem cells,“ *Aesthetic and Plastic Surgery*, Nr. 35 (6), pp. 1097-1105, 12/ 2011.
- [83] Padoin AV, Braga-Silva J, Martins P, Rezende K, Rezende AR, Grechi B, Gehlen D, Machado DC, „Sources of processed lipoaspirate cells: influence of donor site on cell concentration,“ *Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, Nr. 122 (2), pp. 614-618, 8/ 2008.
- [84] Ferguson RE, Cui X, Fink BF, Vasconez HC, Pu LL, „The viability of autologous fat grafts harvested with the LipiVage System: a comparative study,“ *Annals of Plastic Surgery*, Nr. 60 (5), pp. 594-597, 5/ 2008.
- [85] Crawford JL, Hubbard BA, Colbert SH, Puckett CL, „Fine tuning lipoaspirate viability for fat grafting,“ *Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, Nr. 126 (4), pp. 1342-1348, 10/ 2010.
- [86] Pu LL, Cui X, Fink BF, Cibull ML, Gao D, „The viability of fatty tissues within adipose aspirates after conventional liposuction: a comprehensive study,“ *Annals of Plastic Surgery*, Nr. 54 (3), pp. 288-292, 3/ 2005.
- [87] West CC, Hardy WR, Murray JR, James AW, Corselli M, Oang S, Black C, Lobo SE, Sukhija K, Liang P, Lagishetty V, Hay DC, March KL, Ting K, Soo C, Péault B, „Prospective purification of perivascular presumptive mesenchymal stem cells from human adipose tissue: process optimization and cell population metrics across a large cohort of diverse demographics,“ *Stem Cell Research and Therapy*, Bd. 7, p. 47, 3/ 2016.
- [88] Torio-Padron N, Huotari AM, Eisenhardt SU, Borges J, Stark GB, „Comparison of pre-adipocyte yield, growth and differentiation characteristics from excised versus aspirated tissue,“ *Cells, Tissues, Organs*, Nr. 191 (5), pp. 365-371, 2010.
- [89] Wu CL, Diekman BO, Jain D, Guilak F, „Diet-induced obesity alters the differentiation potential of stem cells isolated from bone marrow, adipose tissue and infrapatellar fat pad: the effects of free fatty acids,“ *International Journal of Obesity*, Bd. 37 (8), pp. 1079-1087, 8/ 2013.
- [90] Johnson D, Cormack GC, Abrahams PH, Dixon AK, „Computed tomographic observations on subcutaneous fat: implications for liposuction,“ *Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, Nr. 97 (2), pp. 387-396, 2/ 1996.
- [91] de Girolamo L, Lopa S, Arrigoni E, Sartori MF, Baruffaldi Preis FW, Brini AT, „Human adipose-derived stem cells isolated from young and elderly women: their differentiation potential and scaffold

- interaction during in vitro osteoblastic differentiation," *Cytotherapy*, Nr. 11 (6), pp. 793-803, 2009.
- [92] Hausmann GJ, Yu ZK, „Influence of thyroxine and hydrocortisone in vivo on porcine preadipocyte recruitment, development and expression of C/EBP binding proteins in fetal stromal vascular (S-V) cell cultures," *Growth Development, and Aging*, Nr. 62 (3), pp. 107-118, 1998.
- [93] Chen NX, Hausman GJ, Wright JT, „Influence of thyroxine in vivo on preadipocyte development and insulin-like growth factor-I and IGF binding protein secretion in fetal stromal vascular cell cultures," *Obesity Research*, Nr. 4 (4), pp. 357-366, 7/ 1996.
- [94] Ortega FJ, Moreno-Navarrete JM, Ribas V, Esteve E, Rodriguez-Hermosa JI, Ruiz B, Peral B, Ricart W, Zorzano A, Fernández-Real JM, „Subcutaneous fat shows higher thyroid hormone receptor-alpha 1 gene expression than omental fat," *Obesity*, Nr. 17 (12), pp. 2134-2141, 12/ 2009.
- [95] Shen Y, Liu HX, Ying XZ, Yang SZ, Nie PF, Cheng SW, Wang W, Cheng XJ, Peng L, Xu HZ, „Dose-dependent effects of nicotine on proliferation and differentiation of human bone marrow stromal cells and the antagonistic action of vitamin C," *Journal of Cellular Biochemistry*, Nr. 114 (8), pp. 1720-1728, 8/ 2013.
- [96] Wikipedia, [Online]. Available: [https://de.wikipedia.org/wiki/Allergie#Klinische\\_Einteilung\\_von\\_Immunreaktionen](https://de.wikipedia.org/wiki/Allergie#Klinische_Einteilung_von_Immunreaktionen). [Zugriff am 10 07 2013].
- [97] Näslund I, Hallgren P, Sjöström L, „Fat cell weight and number before and after gastric surgery for morbid obesity in women," *International Journal of Obesity*, Nr. 12 (3), pp. 191-197, 1988.
- [98] Levy S, Gomes FR, Sterodimas A, „Macroscopic anatomic changes of subcutaneous fat tissue in massive-weight-loss patients," *Aesthetic Plastic Surgery*, Nr. 35 (5), pp. 814-819, 10/ 2011.
- [99] Aubin D, Gagnon AM, Grunder L, Dent R, Allen M, Sorisky A, „Adipogenic and antiapoptotic protein levels in human adipose stromal cells after weight loss," *Obesity Research*, Nr. 12 (8), pp. 1231-1234, 8/ 2004.
- [100] Chaston TB, Dixon JB, „Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: findings from a systematic review," *International Journal of Obesity*, Nr. 32 (4), pp. 619-628, 4/ 2008.
- [101] Van Dongen JA; Tuin AJ, Spiekman M, Jansma J, van der Lei B, Harmsen MC, „Comparison of intraoperative procedures for isolation of clinical grade stromal vascular fraction for regenerative purposes: a systematic review," *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 1/ 2017, doi: 10.1002/term.2407, Epub ahead of print.

- [102] von Heimburg D, Hemmrich K, Haydarlioglu S, Staiger H, Pallua N, „Comparison of viable cell yield from excised versus aspirated adipose tissue,“ *Cells, Tissues, Organs*, Nr. 178 (2), pp. 87-92, 2004.
- [103] Fraser JK, Wulur I, Alfonso Z, Zhu M, Wheeler ES, „Differences in stem and progenitor cell yield in different subcutaneous adipose tissue depots,“ *Cytotherapy*, Nr. 9 (5), pp. 459-467, 2007.
- [104] Keck M, Zeyda M, Gollinger K, Burjak S, Kamolz LP, Frey M, Stulnig TM, „Local anesthetics have a major impact on viability of preadipocytes and their differentiation into adipocytes,“ *Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, Nr. 126 (5), pp. 1500-1505, 11/ 2010.
- [105] Siegel G, Kluba T, Hermanutz-Klein U, Bieback K, Northoff H, Schäfer R, „Phenotype, donor age and gender affect function of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells,“ *BMC Medicine*, Nr. 11, p. 146, 6/ 2013.
- [106] Madonna R, Renna FV, Cellini C, Cotellesse R, Picardi N, Francomano F, Innocenti P, De Caterina R, „Age-dependent impairment of number and angiogenetic potential of adipose tissue-derived progenitor cells,“ *European Journal of Clinical Investigation*, Nr. 41 (2), pp. 126-133, 2/ 2011.
- [107] Deutsche Gesellschaft für Ästhetisch-Plastische Chirurgie, [Online]. Available: <https://www.dgaepc.de/wp-content/uploads/2015/04/Fettabsaugung.pdf>. [Zugriff am 26 07 2017].

**7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1: Gustav Adolf Neuber (1850-1932) ..... 11

Abbildung 2: Erich Lexer (1867-1937)..... 12

Abbildung 3: Yves-Gerard Illouz..... 13

Abbildung 4: Sydney R. Coleman ..... 14

Abbildung 5: Das LipiVage™-System der Firma Polytech Health &Aesthetics GmbH ..... 28

Abbildung 6: Das TissueTransFiltron-System (TTF) der Firma Asclepios Medizintechnik ..... 28

Abbildung 7: Schema der Verbindungen von Kanüle, Entnahmesystemen und Absaugegerät ..... 29

Abbildung 8: Geschlechtsabhängige Anzahl vitaler Zellen pro Gramm..... 33

Abbildung 9: Geschlechtsabhängige Vitalität der Zellen (%)...... 34

Abbildung 10: Korrelation zwischen BMI und Anzahl vitaler Zellen pro Gramm..... 35

Abbildung 11: Korrelation von BMI und Vitalität der Zellen (%)...... 35

Abbildung 12: Anzahl vitaler Zellen pro Gramm bei klinischer BMI-Einteilung (kg/qm)..... 36

Abbildung 13: Vitalität (%) bei klinischer BMI-Einteilung (kg/qm)..... 37

Abbildung 14: Korrelation zwischen Alter (Jahre) und Anzahl vitaler Zellen pro Gramm ..... 38

Abbildung 15: Korrelation zwischen Alter (Jahre) und Vitalität (%) ..... 38

Abbildung 16: Anzahl vitaler Zellen pro Gramm in verschiedenen Altersklassen (Jahre) ..... 39

Abbildung 17: Vitalität (%) in verschiedenen Altersklassen (Jahre) ..... 40

Abbildung 18: Abhängigkeit zwischen Vorerkrankungen und Anzahl vitaler Zellen pro Gramm ..... 41

Abbildung 19: Abhängigkeit von Vorerkrankungen und Vitalität (%) ..... 41

Abbildung 20: Abhängigkeit von Medikamenteneinnahme und Anzahl vitaler Zellen pro Gramm ..... 42

Abbildung 21: Abhängigkeit von Medikamenteneinnahme und Vitalität (%)..... 43

Abbildung 22: Behandelte Hypothyreose und vitalen Zellen pro Gramm mit LipiVage™-System ..... 44

Abbildung 23: Behandelte Hypothyreose und Vitalität (%) mit LipiVage™-System ..... 44

Abbildung 24: Abhängigkeit von Nikotinkonsum und Anzahl vitaler Zellen pro Gramm ..... 45

Abbildung 25: Abhängigkeit von Nikotinkonsum und Vitalität (%) ..... 46

Abbildung 26: Anzahl vitaler Zellen pro Gramm bei Allergien ..... 47

Abbildung 27: Vitalität (%) bei Allergien..... 47

Abbildung 28: Abhängigkeit von Gewichtsreduktion und Anzahl vitaler Zellen pro Gramm..... 48

Abbildung 29: Abhängigkeit von Gewichtsreduktion und Vitalität (%)..... 49

Abbildung 30: Anzahl vitaler Zellen pro Gramm nach Vor-Liposuktion ..... 51

Abbildung 31: Vitalität (%) nach Vor-Liposuktion ..... 51

Abbildung 32: Anzahl vitaler Zellen pro Gramm mit verschiedenen Entnahmesystemen ..... 53

Abbildung 33: Vitalität (%) mit verschiedenen Entnahmesystemen..... 53

Abbildung 34: Vitale Zellen pro Gramm in verschiedenen Lokalisationen..... 55

Abbildung 35: Vitalität (%) in verschiedenen Lokalisationen ..... 55

## 8. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Patientenkollektiv – Aufstellung als Einzelparameter .....	26
Tabelle 2: Patientenkollektiv – gemittelte Werte der einzelnen Patienten .....	27
Tabelle 3: Zusammensetzung der Tumescenz-Lösung .....	27
Tabelle 4: Geschlechtsabhängige Anzahl vitaler Zellen pro Gramm und Vitalitäten (%) .....	33
Tabelle 5: Vitale Zellen pro Gramm und Vitalität in verschiedenen BMI-Klassen (kg/qm) .....	36
Tabelle 6: Vitale Zellen pro Gramm und Vitalität in verschiedenen Altersklassen (Jahren) .....	39
Tabelle 7: Vitale Zellen pro Gramm und Vitalität (%) abhängig von Vorerkrankungen.....	40
Tabelle 8: Vitale Zellen pro Gramm und Vitalität (%) abhängig von Medikamenteneinnahme.....	42
Tabelle 9: Behandelte Hypothyreose bei Entnahme mit dem LipiVage™-System .....	43
Tabelle 10: Vitale Zellen pro Gramm und Vitalität (%) abhängig von Nikotinkonsum .....	45
Tabelle 11: Vitale Zellen pro Gramm und Vitalität (%) abhängig von Allergien.....	46
Tabelle 12: Vitale Zellen pro Gramm und Vitalität (%) abhängig von Gewichtsreduktion.....	48
Tabelle 13: Anzahl vitaler Zellen pro Gramm und Vitalität (%) bei verschiedenen Operateuren .....	50
Tabelle 14: Vitale Zellen pro Gramm und Vitalität (%) nach Vor-Liposuktion .....	50
Tabelle 15: Vitale Zellen pro Gramm und Vitalität (%) mit verschiedenen Entnahmesystemen.....	52
Tabelle 16: Vitale Zellen pro Gramm und Vitalität (%) in verschiedenen Lokalisationen .....	54
Tabelle 17: Analyse der häufigsten Lokalisationen in Paaren .....	56
Tabelle 18: Lineares Regressionsmodell für vitale Zellen pro Gramm.....	57
Tabelle 19: Lineares Regressionsmodell für Vitalität (%) .....	58
Tabelle 20: Schrittweises lineares Regressionsmodell für vitale Zellen pro Gramm.....	58
Tabelle 21: Schrittweises lineares Regressionsmodell für Vitalität (%) .....	59

## 9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AIC	Akaike Informationskriterium
ASC	Adipose Derived Stem Cells
BMI	Body-Mass-Index
ca.	circa
cm H <sub>2</sub> O	Zentimeter-Wassersäule
Dipl. Stat.	Diplomstatistiker
Dr. med.	Doktor der Medizin
Gew.-Red.	Gewichtsreduktion
GMP	Good Manufacturing Practice
GVHD	Graft-Versus-Host-Erkrankung
HLA	Human Leucocyte Antigen
kg/qm	Kilogramm pro Quadratmeter
Lok.	Lokalisation
LV	LipiVage™-System
M	männlich
MHC	Major Histocompatibility Complex
Min.	Minute
mmol/l	Millimolar pro Liter
N/n	Anzahl
OP	Operation
P	P-Wert, Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert
Param.	Parameter
PLA	Processed-Lipoaspirate
Prof.	Professor
SD	Standardabweichung
SVF	Stromal Vascular Fraction
TTF	Tissue Trans Filtron-System
TU	Technische Universität
t-Wert	Testprüfgröße in der Statistik
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
Vit.	Vitalität
Vorerkr.	Vorerkrankung
Vor-Lipo.	Vor-Liposuktion
VZ	vitale Zellen
VZ/g	vitale Zellen pro Gramm
W	weiblich

## 10. VERÖFFENTLICHUNG

Teile dieser Arbeit wurden im Mai 2019 in der Zeitschrift “The Journal of Craniofacial Surgery” unter dem Titel “The Impact of harvesting Systems and Donor Characteristics on Viability of nucleated Cells in adipose Tissue - A first Step towards a manufacturing Process” veröffentlicht (The Journal of Craniofacial Surgery; Volume 30, Number 3, May 2019, Seiten 716-720).

## 11. ANHANG

## Entnahmeprotokoll

## Allgemeine Angaben

<b>Datum</b>			<b>Operateur</b>		
<b>Anästhesie</b>		Uhr			
<b>Ende</b>		Uhr			
<b>Geschlecht</b>	männlich	<input type="checkbox"/>		weiblich	<input type="checkbox"/>
<b>Alter</b>					
<b>Größe</b>		cm			
<b>Gewicht</b>		kg			
<b>Indikation</b>					
<b>Operation</b>				<b>Entnahmestelle</b>	
<b>Desinfektion</b>	Sprüh-	<input type="checkbox"/>		Wisch-	<input type="checkbox"/>

## Anamnestische Angaben

<b>Gefäßerkrankungen</b>	nein	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>
<b>Diabetes mellitus</b>	nein	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>
<b>endokrin. Erkrank.</b>	nein	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>
<b>Herzerkrankungen</b>	nein	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>
<b>Lungenerkrankung</b>	nein	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>
<b>Nierenerkrankung</b>	nein	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>
<b>Lebererkrankung</b>	nein	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>
<b>Tumoren/Leukämien</b>	nein	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>
<b>Medikamente</b>	nein	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>
<b>Allergien</b>	nein	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>
<b>Alkohol</b>	nein	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>
<b>Nikotin</b>	nein	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>
<b>Weitere</b>				

**Verwendete Materialien**

	Firma	Charge	Verfallsdatum
TTF			
Schläuche			
LipiVage			
Perfusorspr.			
Rote Kappen			
Tumeszenz			

**Liposuktion**

Absaugstelle		Abnahme mittels	Zeit			
			von		bis	
1	Bauch	LipiVage		h		h
		TTF		h		h
2	Flanken	LipiVage		h		h
		TTF		h		h
3	Gesäß	LipiVage		h		h
		TTF		h		h
4	OS prox.-med.	LipiVage		h		h
		TTF		h		h
5	OS prox.-lat.	LipiVage		h		h
		TTF		h		h
6	OS dist.-med.	LipiVage		h		h
		TTF		h		h
7	OS dist.-lat.	LipiVage		h		h
		TTF		h		h
8		LipiVage		h		h
		TTF		h		h
9		LipiVage		h		h
		TTF		h		h
10		LipiVage		h		h
		TTF		h		h

**Laborbefunde**

	o.p.Befund	pathologische Werte	Referenzwerte
Hb			
HK			
MCHC			
MCH			
MCV			
Erythrozyten			
Thrombozyten			
Leukozyten			
Quick			
PTT			
BZ			
HbA1c			
Na+			
K+			
Alkalische Phosphatase			
Bilirubin			
Gamma-GT			
GPT			
GOT			
Cholesterinesterase			
ft3			
ft4			
TSH			
GFR			
Eiweiß gesamt			
Cholesterin			
Triglyceride			
HDL			
LDL			

**Kontrolle**

Ausgeführte Tätigkeit	Datum	Uhrzeit	Handzeichen
Aufklärung durchgeführt, Einverständniserklärung & Anamnesebogen auf Vollständigkeit geprüft & abgezeichnet			
Spender Blutproben entnommen, beschriftet und etikettiert			
Lipoaspiration durchgeführt, Entnahmesystem, sämtliche Blutproben und Dokumente beschriftet und etikettiert			
Entnahmesystem, Probenröhrchen, Dokumente verpackt, in Transportbox verbracht und Transportprotokoll ausgefüllt			
Verschluss MT4Box			

## 12. DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Nikolaos Papadopoulos möchte ich herzlich danken für die freundliche Überlassung dieses hochinteressanten Themas. Ich verdanke ihm darüber hinaus jede professionelle und hilfreiche Unterstützung dieser Studie. Sein kompetenter Rat kam mir in vielen Angelegenheiten sehr zugute.

Besonders möchte ich mich auch bei Frau Dr. Marianna Karagianni bedanken, die mir vor allem während der Patienten-Akquise und zur Gewebeprozessierung in Heidelberg mit außerordentlicher Sachkunde, Erfahrung und als wertvolle Unterstützung bei der Organisation und Kommunikation zwischen München und Heidelberg zur Seite stand.

Mein herzlicher Dank gilt dem Team des Labors in Heidelberg unter der Leitung von Herrn Prof. Klüter sowie dem Team des Plastischen OPs der TU München unter der Leitung von Prof. Dr. Machens, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Besonders ist die Arbeit von Frau Dr. Karen Bieback, Mandy Schwalbe und Steffi Brechtel hervorzuheben, die nicht nur im Labor unabkömmlich waren, sondern auch maßgeblich die noch laufende Publikation der Daten unterstützt haben.

Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung möchte ich mich sehr herzlich bei Dr. Bernhard Haller und Dr. Christian Seiler bedanken, die mir fachkundig bei statistischen Fragestellungen zur Seite standen.

Meiner Mit-Doktorandin Marion Piringer gilt ein besonderer Dank für die Zusammenarbeit bei der Materialgewinnung. Auch in schwierigen Zeiten wurde ich durch sie immer wieder motiviert, weiterzumachen.

Ebenfalls bedanke ich mich bei allen Probanden, die bereit waren für meine Doktorarbeit Gewebe zu spenden und somit erst diese Arbeit ermöglicht haben.

Allen meinen lieben Freunden danke ich für die Ausdauer, Ruhe und Geduld, mit der sie mir stets zur Seite standen und mich immer wieder aufgemuntert haben. Insbesondere geht ein herzlicher Dank an Sonja Lampl und Vanessa Thurm für die Korrektur meiner Arbeit. Auch meiner Tante „Huhu“ danke ich für die kritische Korrektur.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten und mir auch während der Anfertigung der Doktorarbeit immerzu unterstützend und liebevoll zur Seite standen. Ganz besonderen Dank dafür, dass sie immer das Beste für mich und meine Familie tun und alles Erdenkliche bereit sind, dafür zu geben. Auch meiner Schwester und ihrer Familie sowie meinen Schwiegereltern danke ich von Herzen für den

immerwährenden treuen Beistand und dass mir ab und an spontan der Rücken freigehalten wurde.

Der allergrößte Dank geht an meine eigene Familie, insbesondere an meinen Ehemann Jan und meine zwei Schätze Lukas und Felix, die mit Geduld alle Höhen und Tiefen mitgetragen haben und mich immer wieder aufs neue motiviert haben.

Vielen Dank für alles!