



Letter from Zürich

Schliessmuskel- und Darmregeneration mittels Tissue Engineering

Erste ermutigende Resultate zur Schliessmuskel- und Darmregeneration mittels Tissue Engineering und Stammzellentherapie zeigen sich in Vorversuchen und werden nun in Tierversuchen weiter erprobt. Einzelne Schritte auf diesem Weg sind die Anwendung von Vorläuferzellen, die auf einer Biomatrix zu parallel ausgerichteten Muskelzellen heranwachsen, und die Evaluation spezieller Materialien, die die Sauerstoffversorgung und damit potenziell das Wachstum des Zuchtgewebes verbessern können.

Etwa 10–15% der erwachsenen Bevölkerung leiden an einer Stuhlinkontinenz oder einem obstruktiven Defäkationssyndrom, meist als Folge von Geburtstraumata, von degenerativen Veränderungen im Alter oder von chirurgischen Eingriffen. Insbesondere onkologische Operationen führen aufgrund (neo)adjuvanter Therapiekonzepte und sphinktererhaltender Techniken zu erhöhten Stuhlinkontinenzraten. In Europa und den USA ist zudem pro Jahr bei etwa 30 000 Rektumkarzinom-Patienten eine totale Resektion mit definitiver Stomaanlage nötig.

Die Züchtung von künstlichem Gewebe (Tissue Engineering) und die Stammzellentherapie eröffnen neue Optionen für die Behandlung funktioneller Beckenbodenstörungen bzw. die Wiederherstellung einer kontinenten, perinealen Darmkontinuität nach Rektumamputation. Basierend auf diesen Technologien möchten wir unserer Vision eines gezüchteten, funktionellen, integrierbaren Kontinenzorgans in verschiedenen Teilprojekten näher kommen.

(Fortsetzung auf Seite 10)

(Fortsetzung von Seite 8)

Adipositas keine Kontraindikation für die Laparoskopie

Oft werde ich gefragt, ob denn die minimalinvasive Technik auch bei übergewichtigen Patienten mit kolorektalem Karzinom angewendet werden soll. Meines Erachtens ist die Adipositas keine Kontraindikation für die Laparoskopie, im Gegenteil: Adipöse Patienten profitieren oft am meisten von einer laparoskopischen Resektion, da damit die mit einer grossen medianen Laparotomie assoziierten Komplikationen (z.B. postoperative Wundinfekte, Narbenhernien, Platzbauch) vermieden werden können.

In diesem Kontext muss festgehalten werden, dass ein guter laparoskopischer Chirurg jener ist, welcher die laparoskopische respektive die offen konventionelle Methode selektiv bei den «richtigen» Patienten anwendet. Ein Chirurg, der jede Tumorsektion laparoskopisch durchführen will, handelt häufig nicht patientengerecht. Zudem ist ein Umstieg von der laparoskopisch begonnenen auf eine offene Methode keinesfalls als Niederlage oder Komplikation zu werten. Sollten gewisse Umstände, z.B. ausgedehnte Adhäsionen oder eine auf der präoperativen Bildgebung nicht erkannte Infiltration des Karzinoms in ein anderes Organ,

eine Konversion zur Laparotomie notwendig machen, gilt es jedoch, diese Entscheidung möglichst frühzeitig und präemptiv zu treffen, um die Gesamtdauer des Eingriffs für den Patienten so kurz wie möglich zu halten. Dies ist für den Patienten und das Operationsteam vorteilhafter, als einen Strategiewechsel erst nach mehreren Stunden erschwerter laparoskopischer Präparation oder aber reaktiv zum Beispiel wegen einer nicht kontrollierbaren Blutung oder einer Darmverletzung vorzunehmen.

Zusammengefasst weist die laparoskopische Chirurgie beim kolorektalen Karzinom relevante Vorteile gegenüber der offenen Methode auf. Diese sind: weniger postoperative Schmerzen, rascheres Ingangkommen der Darmtätigkeit, kürzerer Spitalaufenthalt und geringeres Risiko für Narbenhernien und Adhäsionen. Die wichtigsten Qualitätsmerkmale der kolorektalen Karzinomchirurgie sind jedoch die komplette Entfernung des Tumors (R0 Resektion) sowie die adäquate Lymphadenektomie. Falls diese Ziele bei einem Patienten besser mit einer konventionellen Laparotomie als laparoskopisch erreicht werden können, sollte ein offener Zugang gewählt werden.

Künstlicher Analsphinkter

Am Kleintiermodell studieren wir die Regeneration geschädigter Schliessmuskeln mittels in den Analsphinkter injizierter, vorgängig aus Eigengewebe kultivierter Muskelvorläuferzellen (MPCs), auch Satellitenzellen genannt. Neben der histologischen und immunhistochemischen Charakterisierung der gezüchteten Muskelzellen wird deren Funktion in vivo beurteilt. In einer zweiten tierexperimentellen Studie untersuchen wir Histologie und Funktionalität eines vollständigen, vor der Implantation künstlich gezüchteten Muskelrings, bestehend aus einer Biomaterial-Matrix aus Polyglykolsäure (PLGA), beimpft mit MPCs. Wir konnten im Vorversuch zeigen, dass die Muskelzellen entlang ausgerichteter Matrix-Fasern wachsen, was die Grundvoraussetzung für eine koordinierte Muskelkontraktion ist (s. Abbildung 1).

Künstlicher Dickdarm und Sauerstoffproduzierendes Nahtmaterial

Sogenannte «Composite Biomaterials», die aus einer dezellularisierten Basalmembran und einer darauf aufgetragenen Schicht aus PLGA-Fasern bestehen, kommen für die Züchtung einer künstlichen Darmwand in Frage. Die Literatur zeigt, dass der Einbau von Fremdmaterial in die Darmwand – vermutlich wegen der Darmflora – mit Komplikationen wie Leckage, Peritonitis und Strikturen vergesellschaftet sein kann. Wir implantieren deshalb das Composite Biomaterial in den Darm von axenen (völlig keimfreien) Mäusen und beobachten dessen Einheilung. Durch Besiedelung des Biomaterials mit glatten Muskelzellen bzw. Kolon-Epithelzellen vor der Implantation ins Versuchstier soll in einem weiteren Schritt die Einheilung des Kunstgewebes und die Differenzierung zum ursprünglichen Organ begünstigt werden.

Die Sauerstoffversorgung des Zuchtgewebes ist im Anfangsstadium des Wachstums mangels Vaskularisation auf die Diffusion beschränkt (Distanz: 200 µm). Im Bestreben, diese Limitierung zu überbrücken, wurde ein Material entwickelt, das bei Kontakt mit Wasser oder Feuchtigkeit Sauerstoff produziert. Den Einfluss des mit diesem Material beschichteten Fadens auf die Heilung von Dickdarmanastomosen untersuchen wir in einem weiteren Teilprojekt am Tiermodell. Entsprechende Daten aus in vitro Versuchen sind erfolversprechend (s. Abbildung 2).

Beide Verfasser sind Oberärzte unserer Klinik. Sie führen ihre Studien aktuell in Zusammenarbeit mit dem Labor für Tissue Engineering und Stammzellen der Abteilung Urologie, Universität Zürich, durch.

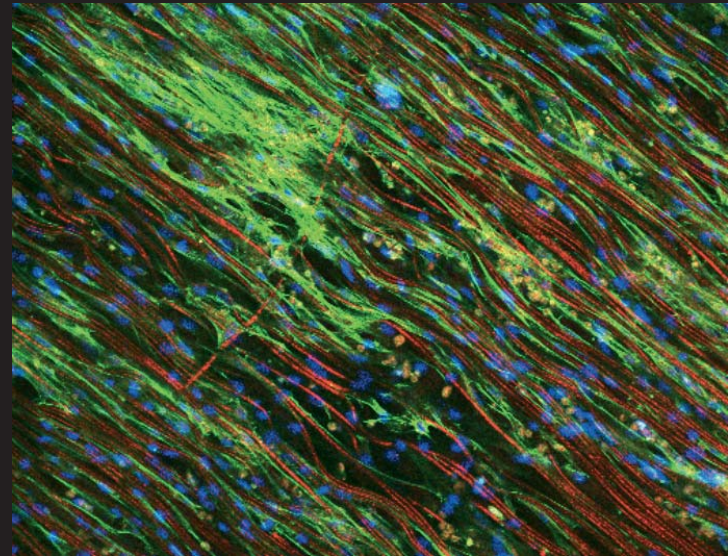


Abbildung 1: Entlang ausgerichteter PLGA-Fasern (rot) wachsende Muskelzellen (Muskeifasern grün, Zellkerne blau), die sich aus vorgängig aus Eigengewebe kultivierten Muskelvorläuferzellen (MPCs) entwickelt haben.

Cell Viability of CPO coated sutures

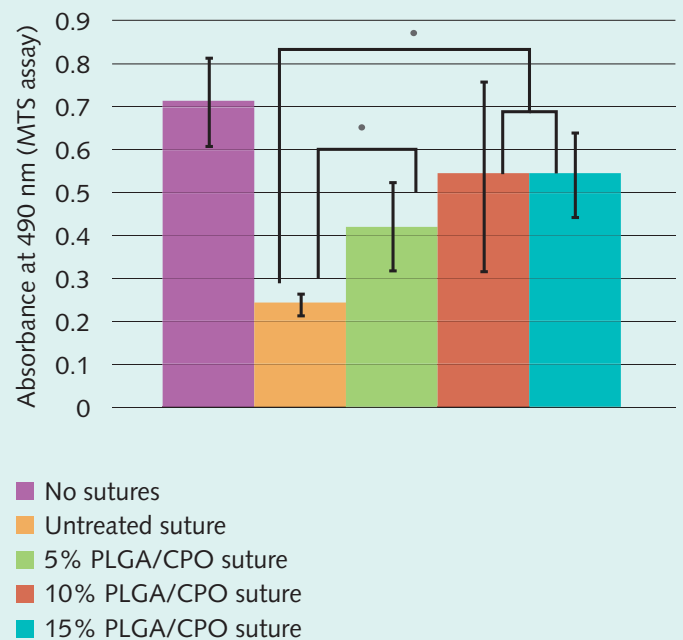


Abbildung 2: Beim sogenannten MTS-Test wird der Farbstoff (MTS) nur von lebenden Zellen (hier: Fibroblasten) in die Mitochondrien aufgenommen und reagiert dann mit dem Reagens mit einem Farbumschlag. Zur Quantifizierung des Zellüberlebens wird die Lichtabsorption des Farbstoffes im Spektrometer gemessen. Es zeigt sich ein signifikant besseres Überleben der mit Sauerstoff-produzierenden Fäden (PLGA/CPO suture) inkubierten Zellen in vitro.