

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Tissue Engineering: Utopie oder
Realität?**

Reichmann E, Gobet R, Schneider J

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2005; 12 (4)

(Ausgabe für Österreich), 24-27

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2005; 12 (3)

(Ausgabe für Deutschland), 24-26

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2005; 12 (4)

(Ausgabe für Schweiz), 26-28

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Tissue Engineering: Utopie oder Realität?

E. Reichmann, R. Gobet, J. Schneider

Eine neue Disziplin ist dabei, sich innerhalb der Biomedizin zu etablieren. Zellbiologen, Biochemiker, Ingenieure und Chirurgen arbeiten im Team an der Herstellung neuer Gewebe und Organe. Diese neue Disziplin nennt sich „Tissue Engineering“. Im Tissue Engineering geht es darum, lebende, meist autologe Zellen aus einem Organismus zu isolieren, im Labor zu expandieren und ein funktionsfähiges Gewebe oder Organteil entstehen zu lassen. Das so hergestellte organotypische Konstrukt soll schließlich ein defektes oder fehlendes Gewebe bei einem Patienten ersetzen. Das Tissue Engineering hat bei einer Reihe von Laboratorien und Firmen Einzug gehalten und sorgt für eine erstaunliche Dynamik in der Forschung und im klinischen Anwendungsbereich. Wirtschaftsprognosen sagen voraus, daß das Tissue Engineering bereits in wenigen Jahrzehnten eine vergleichbare kommerzielle Bedeutung wie die heutige Gentechnologie erreichen wird. Neuere Studien kommen allerdings zu dem Ergebnis, daß nur sehr wenige der bisherigen Errungenschaften des Tissue Engineering besser oder billiger sind als etablierte Produkte. Kaum eines dieser Produkte bringt Gewinn.

A new scientific field is about to be established in bio-medicine. Cell biologists, biochemists, engineers and surgeons work together trying to create new tissues and organs in the laboratory. This new discipline is commonly referred to as "tissue engineering". Tissue engineering is the attempt to isolate preferably autologous cells, which are manipulated in the culture dish to develop into tissue grafts that can substitute for defected or missing tissues in the human organism. Numerous laboratories and companies went into tissue engineering creating remarkable dynamics in research and clinical applications. Commercial prognoses suggest that in a few decades tissue engineering will reach a commercial impact that will be comparable to that of gene technology today. Current analyses, however, come to the conclusion that almost none of the products of tissue engineering are significantly better or cheaper than the established ones. Hardly any product has gained profits so far. J Urol Urogynäk 2005; 12 (4): 24–27.

Traumata, Infektionen und Tumoren können zu Organschädigungen bis hin zum vollständigen Organverlust führen. Geschädigte Gewebe werden auch heute noch durch chirurgische Methoden unter Verwendung von meist körpereigenem Gewebe ersetzt. Durch die Technologie des Tissue Engineering soll nun – ausgehend von einer relativ kleinen Zellmenge – ein voll- und dauerhaft funktionsfähiges Gewebe oder Organteil hergestellt werden. Innerhalb des Tissue Engineerings am weitesten fortgeschritten ist die Herstellung von vitalem Hautersatz für Patienten mit tiefen und großflächigen Hautdefekten. Es folgt die Generierung von patienteneigenen Knorpel- und Knochen- transplantaten, sowie die Herstellung von Herzklappen- substituten. Zur besseren Verträglichkeit synthetischer Implantate können diese mit Zellen beschichtet werden („coating“), wodurch die immunologische Abstoßung deutlich verringert wird. Durch die Verwendung einer bioresorbierbaren Trägermatrix können im Labor dreidimensionale Knorpelstrukturen (z. B. Ohrmuschel) gezüchtet werden. Durch „Leitschienen“ aus bioorganischen Materialien oder resorbierbaren Kunststoffen sollen in Zukunft wachsende Nerven zu den Zielmuskeln geleitet werden können. Weitere zukünftige Herausforderungen sind die Herstellung artifizieller Leberorganoide zur Überbrückung von Komazuständen oder die Entwicklung eines Harnblasen- oder Nierenersatzes.

Extrazelläre Matrizen und Scaffolds

Eine zentrale Rolle im Tissue Engineering spielen Trägermaterialien, die den Zellen außerhalb des Organismus eine gewebstypische Umgebung bieten und somit den Gewebsaufbau in vitro maßgeblich unterstützen. Diese Trägermaterialien werden als Scaffolds oder Matrizen bezeichnet. Eine solche Matrix gibt meist die Form und Struktur des herzustellenden Gewebes oder Organs vor. Sie weist eine definierte Porosität auf, so daß die Matrixzwischenräume nach der Zellbesiedlung einerseits den Transport von Nährsubstanzen in die Matrix, andererseits

aber auch den Abtransport von Stoffwechselendprodukten aus dem Neogewebe erlauben.

Trägermaterialien setzen sich in der Regel aus biokompatiblen Substanzen zusammen, die beim Patienten möglichst keine immunologischen Abwehrreaktionen hervorrufen. Wesentlich ist auch, daß Trägermaterialien biodegradierbar sind. Idealerweise dient das Trägermaterial als Startermatrix, die solange erhalten bleibt, bis die Zellen eine eigene und somit autologe extrazelluläre Matrix deponiert haben. Bis zu diesem Zeitpunkt soll die Matrix die gewünschte Organstruktur vorgeben und aufrechterhalten. Die Biodegradierbarkeit des Trägermaterials kann durch seine Dichte bzw. durch die Art seiner Quervernetzung (reversibel, irreversibel) bestimmt werden. Trägermaterialien können auch als reine extrazelluläre Vorlage, d. h. ohne vorherige Zellbesiedlung zum Einsatz kommen. Das wohl bekannteste Beispiel für eine solche Matrix ist eine als „Integra Artificial Skin“ bezeichnete Kunsthaut (Abb. 1). Integra kommt bei tiefen Hautläsionen als transiente Wunddeckung, die gleichzeitig den Aufbau einer Neodermis bewirkt, zum Einsatz. Hierbei dient eine aus Rinderkollagen und Chondroitin-6-Sulfat (Proteoglykan) sich zusammensetzende Matrix als dermale Komponente (Abb. 1). Die Matrix erhält ihre Festigkeit durch die irreversible Quervernetzung des Kollagens durch Glutaraldehyd. Auch seine Biodegradierbarkeit wird durch diese Quervernetzung auf das gewünschte Maß verzögert. Die Funktion der epidermalen Komponente wird durch eine auf die Kollagenschicht aufgebraute Silikonmembran übernommen (Abb. 1). Integra Artificial Skin stellt somit eine heute schon sehr konkrete Anwendung dar. Am Beispiel der Integra Artificial Skin wird deutlich, daß in Teilbereichen das Tissue Engineering nicht mehr als Utopie anzusehen ist, sondern zur Realität geworden ist.

Die heute verfügbaren Trägermaterialien lassen sich in natürliche und synthetische Biomaterialien, sowie in biodegradierbare und nicht biodegradierbare Biomaterialien einteilen. Für das Tissue Engineering in der Urologie sind heute Kollagenmatrizen und Polyester von natürlich vorkommenden alpha-Hydroxysäuren [1] von besonderer Bedeutung. Eine Auswahl und Zuordnung dieser Materialien ist in Tabelle 1 dargestellt.

Korrespondenzadresse: PD Dr. rer. nat. Ernst Reichmann, Kinderspital Zürich, Chirurgische Klinik, CH-8032 Zürich, Steinwiesstraße 75, E-mail: Ernst.Reichmann@kispi.unizh.ch

Tabelle 1: Die heute verfügbaren Trägermaterialien lassen sich in natürliche und synthetische, sowie in biodegradierbare und nicht biodegradierbare Biomaterialien einteilen.

Biomaterialien im Tissue Engineering			
Biodegradierbar natürlich vorkommend	Biodegradierbar synthetisch	Nicht biodegradierbar natürlich vorkommend	Nicht biodegradierbar synthetisch
Kollagen I, IV	Poly-milchsäure	Alginat	Silikon
Small intestinal submucosa (SIS)	Poly-L-milchsäure	Chitin, Chitosan	Teflon
Blasen-Submukosa	Poly-D,L-milchsäure	Hydroxyapatit	Latex
Dura	Poly-glycolsäure		Polyethylen
Amniotische Membran	Poly-e-caprolacton		Dracon
Fibrin	Poly-p-dioxanon		
Albumin	Tri-methylen-carbonat		
Fibronectin	Poly-ortho-ester		
Laminin 1, 5, (10/11)	Poly-aminosäuren		
Matrigel	Poly-b-maleinsäure		

Vaskularisierung

Eines der immer noch wichtigsten Probleme im Tissue Engineering ist die schnelle und effiziente Blutversorgung eines in vitro hergestellten Gewebe- oder Organsubstituts nach dessen Transplantation. In aller Regel ist ein solches Substitut nicht mit Blutgefäßen versehen. Während der Kulturphase ist das Transplantat von allen Seiten von Kulturmedium umgeben. Seine Versorgung mit Nährstoffen, Wachstumsfaktoren, Hormonen, Vitaminen und Mineralstoffen ist somit gewährleistet. Nach der Transplantation ist ein solches Transplantat jedoch ausschließlich auf die Diffusion der umgebende Gewebsflüssigkeit angewiesen. Diese Diffusion reicht jedoch nicht aus, um größere Gewebsteile ($> 3 \text{ mm}^3$) oder das Epithel in einem epithelio-mesenchymalen Gewebekomposit ausreichend zu versorgen. Es ist also ein zentrales Anliegen des Tissue Engineerings, das Problem der schnellen und ausreichenden Vaskularisierung eines in vitro hergestellten Gewebstransplantats zu lösen.

Entsprechende Lösungsversuche wurden bisher bei der Herstellung von dermo-epidermalen Hautsubstituten [2], bei der Produktion von Muskelsubstituten [3] und bei der Entwicklung von Blasenersatzgewebe [4] unternommen. Ein möglicher Ansatz ist dabei das „Genetic Engineering“, durch das die Induktion einer entsprechenden Gefäßversorgung im neu geformten Gewebe erreicht werden soll. So können z. B. DNA-Sequenzen, die für bestimmte angiogene Faktoren kodieren, durch spezielle Methoden des Gentransfers (Transfektion, Lipofektion, Elektroporation oder viralen Gentransfer) in die Zelle eingebracht werden. Für eine stabile Integration eines solchen Gens in das Genom der Rezipientenzelle eignet sich besonders der Gentransfer durch Retroviren.

Folgenden angiogenen Faktoren kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu:

- Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) [5, 6]
- Angiopoetin [7]
- Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) [8]
- Platelet Derived Growth Factor (PDGF) [6]
- Mitgliedern der Transforming Growth Factor Familie (TGF-beta) [9]

Eine weitere Methode zur Erreichung einer effizienten Gefäßversorgung ist die Vaskularisierung einer Matrix in vitro. Hierzu werden autologe Endothelzellen eines Patienten in einer Matrix eingeschlossen, um sich dann zu organ-

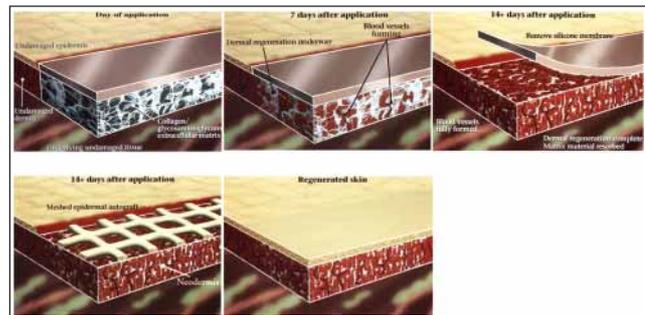


Abbildung 1: Nach dem vollständigen Entfernen der zerstörten Haut wird Integra Artificial Skin auf den intakten Wundgrund aufgebracht. (A) Integra Artificial Skin besteht aus einer Kollagenschicht und aus einer vor dem Außenmilieu schützenden Silikonschicht. (B) Mesenchymale Zellen beginnen mit dem Umbau der vorgegebenen Kollagenmatrix und erste Blutgefäße wachsen in die Integra ein. (C) Nachdem sich eine vaskularisierte Neodermis entwickelt hat, kann die Silikonschicht entfernt werden. (D) Eine dünne Spalthaut wird aufgebracht. (E) Die zerstörte Haut ist durch eine regenerierte Haut ersetzt.

typischen Strukturen zu entwickeln und schließlich ein vaskuläres Netzwerk zu formieren. Die so in der Kulturschale entstandenen Kapillaren können dann relativ bald nach der Transplantation Anschluß an die bereits bestehenden, das Transplantat umgebenden Gefäße finden. Dieser als Inoskulation bezeichnete Prozeß soll eine schnelle Perfusion der neuen Gefäßstrukturen und somit eine möglichst frühe Versorgung des transplantierten Gewebes bewirken.

Stammzellen

Die Stammzellforschung ist zu einem der meist diskutierten Themen des neuen Jahrtausends geworden. Die erfolgreiche Kultivierung embryonaler menschlicher Stammzellen hat nicht nur völlig neue Perspektiven für die Forschung eröffnet, sondern auch eine heftige ethische Diskussion ausgelöst.

Embryonale Stammzellen

Embryonale Stammzellen werden aus der inneren Zellmasse eines frühen Embryonalstadium, der sog. Blastozyste, wenige Tage nach der Befruchtung isoliert. Einmal gewonnen, lassen sie sich uneingeschränkt im Labor vermehren. Embryonale Stammzellen können zwar im Gegensatz zur befruchteten Eizelle nicht mehr zu einem kompletten Organismus heranwachsen (Totipotenz), sie sind aber in der Lage, noch sämtliche Zelltypen zu bilden (Pluripotenz).

Theoretisch ist es also möglich, im Labor aus embryonalen Stammzellen jeden gewünschten Zelltyp in großer Anzahl zu erzeugen. Die Schwierigkeit dabei ist allerdings, die individuellen Bedingungen und Faktoren zu entschlüsseln, die eine embryonale Stammzelle zu einer Herz-, Nerven-, Epidermis- oder Knorpelzelle werden lassen. Probleme ergeben sich auch durch das starke Proliferationspotential embryonaler Stammzellen und der daraus resultierenden Tumorgefahr durch undifferenzierte Zellen nach der Transplantation. Nicht zuletzt stellt sich die ethische Frage, inwieweit das Blastozystenstadium eines menschlichen Embryos bereits als menschliches Individuum angesehen werden muß.

Adulte Stammzellen

Neben den embryonalen Stammzellen stellen aber auch adulte Stammzellen ein wichtiges und ethisch unproblematischeres Forschungsfeld dar. Adulte Stammzellen sind noch unspezialisierte (undifferenzierte) Zellen, die in spezialisierten Geweben vorkommen und sich hier lebenslang teilen („self-renewal“). Sie dienen somit der Gewebenerneuerung. Erwachsene Menschen haben etwa zwanzig verschiedene Stammzelltypen, die als eine Art „Reparaturpool“ oder „Nachschublager“ dienen. So bilden Stammzellen im Knochenmark ständig neue Blutzellen. Mesenchymale Stammzellen können Muskeln und Bindegewebe erneuern. Wenngleich adulte Stammzellen im Gegensatz zu embryonalen Stammzellen nicht mehr pluripotent sind, sich also nicht von einer Einzelzelle ausgehend in sämtliche andere Gewebetypen differenzieren können, so stellen sie doch in vielen Fällen eine alternative Quelle für die regenerative Zelltherapie dar. Bei der Therapie bestimmter Blutkrebsarten etwa werden bereits seit längerer Zeit adulte Stammzellen aus dem blutbildenden Knochenmark eines Spenders erfolgreich genutzt.

Noch steckt die Stammzellforschung in ihren Kinderschuhen und bis zur Entwicklung zuverlässiger neuer Therapien wird noch einige Zeit vergehen, da unser Wissen über die zugrundeliegenden zellulären Mechanismen noch sehr begrenzt ist. Trotz aller, zum Teil auch sehr berechtigter ethischer Bedenken sollte jedoch das enorme Potential der Stammzellforschung für die Heilung oder Linderung bestimmter Krankheiten nicht außer acht gelassen werden.

Klinische Implikationen des Tissue Engineerings in der Urologie

Vom Zeitpunkt der fetalen Entwicklung an kann der Urogenitaltrakt durch verschiedenste Schädigungen beeinträchtigt werden. Neben kongenitalen Fehlbildungen können Tumoren, Infektionen oder auch Verletzungen zu massiven Beeinträchtigungen oder Verlusten der Organe des ableitenden Harntraktes und/oder der Genitalorgane führen, die eine Rekonstruktion notwendig machen. Immer wenn natives urologisches Gewebe, welches für diese rekonstruktiven Eingriffe gebraucht würde, fehlt, kann die Rekonstruktion nur mit Hilfe von nicht-urologischem, körpereigenem Gewebe (Gastrointestinaltrakt, Haut, Mukosa von verschiedenen Organen), homologem Gewebe (Faszien, Nieren), heterologem Gewebe (bovines Kollagen) oder artifiziellem Material (Silikon, Teflon, Polyurethan) durchgeführt werden.

Grundsätzlich ist körpereigenes, organotypisches Gewebe am besten geeignet, um fehlendes oder erkranktes urologisches Gewebe zu ersetzen. Aber dieser Ersatz ist nicht immer möglich und meistens auch mit mehr oder weniger deutlichen „Hebedefekten“ verbunden. Als Beispiel ist die Ureterocystoplastik zu nennen, bei der mit Hilfe eines dilatierten Ureters die Blase vergrößert wird. Ob dieser pathologisch veränderte Ureter, der natürlich auch nur in seltenen Fällen überhaupt vorhanden und einsetzbar ist, tatsächlich zu einer langfristigen, zuverlässigen Verbesserung der Blasenfunktion führt, ist zur Zeit noch nicht definitiv geklärt. Es besteht aber eine gewisse Hoffnung, daß engineertes autologes Blasenewebe aus dem Labor das Resultat der Rekonstruktion für den Patienten signifikant verbessern kann.

Noch eindeutiger wird die Situation, wenn organfremdes Material zur Rekonstruktion verwendet werden muß. Ein typisches Beispiel ist die Blasenaugmentation mit Gewebe aus dem Gastrointestinaltrakt. Aufgrund der resorptiven Eigenschaften des Darmgewebes können metabolische Störungen auftreten. Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels und des Längenwachstums sind als Folge davon beschrieben. Die Mukusbildung des Darmes fördert die Infektanfälligkeit und die Steinbildung im Harntrakt. Zudem hat Darmmukosa, die unphysiologischerweise chronisch dem Urin ausgesetzt ist, ein höheres Potential für maligne Entartung. Dazu kommt, daß Darmgewebe in den meisten Fällen nur die Speicherfunktion der Blase übernehmen kann. Die koordinierte, willkürliche Entleerung der augmentierten Blase ist meist nicht mehr möglich. Wünschenswert wäre jedoch ein vollständiger, kompetenter Ersatz aller Organfunktionen, wie er zumindest theoretisch gemäß den Prinzipien des Tissue Engineerings möglich ist.

Tissue Engineering in der Urologie: Was wurde bisher erreicht?

Harnblase

Harnblasengewebe war das erste Gewebe im urologischen Tissue Engineering, zu dessen Herstellung Zellen mit einem Trägermaterial kombiniert wurden [10, 11]. Der zentrale Schritt hierbei war die Möglichkeit, Urothelzellen und glatte Muskelzellen zu isolieren und in großen Mengen zu kultivieren. Durch eine stetig sich verbessernde Zellkulturtechnik wurde es möglich, aus einer Biopsie von 1 cm² innerhalb von 8 Wochen ein entsprechendes Harnblasenkonstrukt herzustellen [12].

Durch In vitro-Studien und In vivo-Vorstudien an Mäusen konnte zunächst die prinzipielle Möglichkeit eines weitgehend normal organisierten Blasenwandaufbaus auf einem Polymer aus Polyglykolsäure (PGA) demonstriert werden [13, 14]. Es folgte dann eine Studie an Beagle-Hunden [1], bei der die Blase durch ein engineertes Gewebskonstrukt ersetzt wurde. Hierzu wurden 4–8 Wochen vor der Zystektomie Urothelzellen und glatte Muskelzellen von einer autologen Blasenbiopsie isoliert, in der Kulturschale expandiert und auf einer Trägermatrix zu einem Blasen-ähnlichen Gewebekonstrukt entwickelt. Diese Studien zeigten, daß humane Urothelzellen und glatte Muskelzellen auf einem geeigneten Trägermaterial überleben und sich zu einem weitgehend normalen histomorphologischen Muster anordnen. Im Tier übernahmen diese Konstrukte weitgehend die Funktion der Harnblase. Über vergleichbare Studien in einem klinischen Setting an hu-

manen Patienten liegen unseres Wissens bisher aber keine Daten vor.

Ureter, Urethra

Die tubulären ableitenden Strukturen des Harntraktes besitzen eine ähnliche Histologie wie die Harnblase. Beim Tissue Engineering dieser Strukturen können deshalb die gleichen Prinzipien und Vorgehensweisen angewendet werden.

Im Bereich der Urethra konzentriert sich die Forschung auf zwei Bereiche: Einerseits steht der Ersatz der Urethra bei ausgedehnten Verlusten im Vordergrund, andererseits wird intensiv am Ersatz oder der Verbesserung der Sphinktermuskulatur geforscht. Beim Ersatz der Harnröhre wurden mit körperfremden Materialien wie Dacron, Silikon und Teflon nur unbefriedigende Resultate erzielt [15]. Mit Hilfe der Methoden des Tissue Engineerings soll nun körpereigenes Ersatzgewebe entwickelt werden. Momentan konzentriert sich die Forschung vor allem auf azelluläre Matrizen. Diese werden entweder vom Patienten selbst, von Leichenspendern oder von Tieren gewonnen. Erste erfolgreiche Versuche mit dermalen Matrix beim Menschen wurden berichtet [16].

Die Injektion sogenannter „Bulking Agents“ in die Sphinktermuskulatur zur Behandlung der Stressinkontinenz wird schon seit längerem versucht. Dabei kommen wiederum sowohl natürliche Biomaterialien (z. B. Kollagen), wie auch synthetische Komponenten (z. B. Teflon) in Frage. Es wurde jedoch von Problemen, wie etwa Migration, Abstoßung oder Degradation dieser Materialien berichtet. Versuche neueren Datums zielen auf die Anwendung von glatten Muskelzellvorläufern. Diese werden aus Muskelbiopsien isoliert, kultiviert und anschließend in die Sphinktermuskulatur injiziert [17]. Erste klinische Versuche zeigen vielversprechende Erfolge [18]. Die Langzeitresultate bleiben jedoch noch abzuwarten.

Fazit

Der ständig steigende Bedarf an sicheren Ersatzgeweben und Organen hat das Tissue Engineering in den letzten Jahren zu einer vielbeachteten Disziplin werden lassen. Tatsächlich ist Tissue Engineering in einigen Teilbereichen (von der Utopie) zu einer Realität geworden. Ob und wann wir jedoch in der Lage sein werden, dem immer lauter werdenden Ruf nach stets verfügbaren „Ersatzteilen“ nachzukommen, bleibt abzuwarten. Wenig von dem, was

wir uns wünschen, wird wohl in naher Zukunft verfügbar sein und das, was bald erhältlich sein wird, wird teuer sein.

Literatur:

1. Oberpenning F, Meng J, Yoo JJ, Atala A. De novo reconstruction of a functional mammalian urinary bladder by tissue engineering. *Nat Biotechnol* 1999; 17: 149–55.
2. Tremblay PL, Hudon V, Berthod F, Germain L, Auger FA. Inoculation of tissue-engineered capillaries with the host's vasculature in a reconstructed skin transplanted on mice. *Am J Transplant* 2005; 5: 1002–10.
3. Levenberg S, Rouwkema J, Macdonald M, et al. Engineering vascularized skeletal muscle tissue. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 879–84.
4. Schultheiss D, Gabouev AI, Cebotari S, et al. Biological vascularized matrix for bladder tissue engineering: matrix preparation, reseeding technique and short-term implantation in a porcine model. *J Urol* 2005; 173: 276–80.
5. Nomi M, Atala A, Coppi PD, Soker S. Principles of neovascularization for tissue engineering. *Mol Aspects Med* 2002; 23: 463–83.
6. Richardson TP, Peters MC, Ennett AB, Mooney DJ. Polymeric system for dual growth factor delivery. *Nat Biotechnol* 2001; 19: 1029–34.
7. Davis S, Yancopoulos GD. The angiopoietins: Yin and Yang in angiogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 237: 173–85.
8. Soker S, Machado M, Atala A. Systems for therapeutic angiogenesis in tissue engineering. *World J Urol* 2000; 18: 10–8.
9. Pepper MS. Transforming growth factor-beta: vasculogenesis, angiogenesis, and vessel wall integrity. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997; 8: 21–43.
10. Kelami A. Lyophilized human dura as a bladder wall substitute: experimental and clinical results. *J Urol* 1971; 105: 518–22.
11. Kelami A, Dustmann HO, Ludtke-Handjery A, Carcamo V, Herlold G. Experimental investigations of bladder regeneration using teflon-felt as a bladder wall substitute. *J Urol* 1970; 104: 693–8.
12. Cilento BG, Freeman MR, Schneck FX, Retik AB, Atala A. Phenotypic and cytogenetic characterization of human bladder urothelia expanded in vitro. *J Urol* 1994; 152: 665–70.
13. Atala A, Vacanti JP, Peters CA, Mandell J, Retik AB, Freeman MR. Formation of urothelial structures in vivo from dissociated cells attached to biodegradable polymer scaffolds in vitro. *J Urol* 1992; 148: 658–62.
14. Atala A, Freeman MR, Vacanti JP, Shepard J, Retik AB. Implantation in vivo and retrieval of artificial structures consisting of rabbit and human urothelium and human bladder muscle. *J Urol* 1993; 150: 608–12.
15. Anwar H, Dave B, Seebode JJ. Replacement of partially resected canine urethra by polytetrafluoroethylene. *Urology* 1984; 24: 583–6.
16. Lin J, Hao JR, Jin J, Deng SM, Hu J, Na YQ. [Homologous dermal acellular matrix graft for urethral reconstruction in man (report of 16 cases)]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005; 85: 1057–9.
17. Cannon TW, Lee JY, Somogyi G, et al. Improved sphincter contractility after allogenic muscle-derived progenitor cell injection into the denervated rat urethra. *Urology* 2003; 62: 958–63.
18. Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, et al. [Stem cell therapy for urinary incontinence]. *Urologe A* 2004; 43: 1237–41.

PD Dr. Ernst Reichmann

Geboren 1955 in Camberg im Taunus, Deutschland. Studium der Biologie an der Justus-Liebig-Universität in Gießen. Promotion zum Dr. rer. nat. (PhD) 1989 in Gießen und Bern. Von 1989–1994 Postdoc und Staff Scientist am Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie in Wien. Von 1994–2000 Gruppenleiter am Schweizerischen Institut für Experimentelle Krebsforschung (ISREC) in Lausanne. Seit 2001 Leiter der Forschungsabteilung der Chirurgischen Klinik des Universitäts-Kinderspitals in Zürich.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)