

**Autológ plazmabevonat - új megközelítés háló implantátumok  
biokompatibilitásának javítására**

Holger Gerullis M.D.

Ph.D. tézis

Sebészeti Műtéttani Intézet  
Szegedi Tudományegyetem

2014

### Az értekezés témakörében készült teljes terjedelmű közlemények jegyzéke

- I H. Gerullis**, E. Georgas, C. Eimer, P. Goretzki, B. Lammers, B. Klosterhalfen, M. Boros, M. Wishahi, G. Heusch, T. Otto (2011) Evaluation of biocompatibility of alloplastic materials: development of a tissue culture *in vitro* test system.  
*Surg Technol Int. 2011 Dec 1;XXI:21-27* *IF: 0*
- II H. Gerullis**, B. Klosterhalfen, M. Boros, B. Lammers, C. Eimer, E. Georgas, T. Otto. IDEAL in meshes for prolapse, urinary incontinence and hernia repair.  
*Surg Innov. 2013;20(5):502-8* *IF: 1.537*
- III H. Gerullis**, Georgas E, Eimer C, Arndt C, Barski D, Lammers B, Klosterhalfen B, Boros M, Otto T. Coating with autologous plasma improves biocompatibility of mesh grafts in vitro: development stage of a surgical innovation.  
*Biomed Res Int. 2013;2013:536814. doi: 10.1155/2013/536814* *IF: 2.88*
- IV H. Gerullis**, Georgas E, Boros M, Klosterhalfen B, Eimer C, Arndt C, Otto S, Barski D, Ysebaert D, Ramon A, Otto T. Inflammatory reaction as determinant of foreign body reaction is an early and susceptible event after mesh implantation.  
*Biomed Res Int. 2014;2014:510807. doi: 10.1155/2014/510807* *IF: 2.88*
- V D. Barski**, T. Otto, **H. Gerullis**. Systematic Review and Classification of complications after anterior, posterior, apical, and total vaginal mesh implantation for prolapse repair.  
*Surg Technol Int. 2014 Mar;24:217-24* *IF: 0*

### Az értekezés témakörében készült kivonatok jegyzéke

- 1 H. Gerullis**, C. Eimer, E. Georgas, B. L. Ammers, P. Goretzki, B. Klosterhalfen, M. Boros, A. Ramon, T. Otto. Improved biocompatibility of meshes used for hernia, incontinence and organ prolapse repair by plasma coating-results of *in vitro* and *in vivo* studies. *Eur Urol Suppl 11(1) pp. E1068-U229 (2012)*
- 2 H. Gerullis**, E. Georgas, C. Eimer, B. Lammers, P. Goretzki, B. Klosterhalfen, M. Boros, A. Ramon, T. Otto. Evaluation of biocompatibility of alloplastic materials - development of a tissue culture *in vitro* test system. *Eur Urol Suppl, 11(1), 2012, e807a*
- 3 H. Gerullis**, C. Eimer, J. Bagner, T. Otto. *In vitro* test pattern for determination of biocompatibility of alloplastic materials used for treatment of urinary incontinence. *Urology, Volume 74, Issue 4, Suppl, October 2009, S232*

## ÖSSZEFOGLALÓ

A közelmúltban két figyelmeztetést adott ki az amerikai Food and Drug Administration (FDA) a sebészeti hálók biokompatibilitási követelményeivel és a súlyos mellékhatásokkal kapcsolatos viták után. Célunk az volt, hogy kidolgozzunk egy szabványosított és gyártófüggetlen in vitro vizsgálati rendszert a szövet tapadási teljesítményének klaszterek segítségével (fibroblasztok, endoteliális sejtek és izom-eredetű sejtek) történő vizsgálatára, a kereskedelmi forgalomban kapható hálók biokompatibilitás markereként. Ebben a vizsgálati rendszerben létre lehetett hozni egy megismételhető rangsort a biokompatibilitásra tekintettel. A viselkedés független volt a betegek egyéni jellemzőitől, ami arra utal, hogy a biológiai viselkedés a háló által kondicionált, valószínűleg a bioanyagok szerkezete és / vagy annak kémiai összetétele által és nem az egyes fogadó szervezet jellemzői / funkciói által. Ebben az in vitro vizsgálati rendszerben kimutattuk, hogy megvalósítható a vizsgálati minták, a különböző háló bevonat stratégiák vizsgálati. A bevonat előtti tulajdonságok, például a perifériás vér mononukleáris sejtek (PBMC-k), nem befolyásolja a tapadást pontszámot, míg a vérlemezkék bevonás és a vérplazma megnövekedett a pontszám, ami arra utal, hogy a biokompatibilitás javított in vitro. Plazma bevonat kiállította a legnagyobb esély, hogy javítsa az in vitro tapadás pontszámot. A korábbi rangsor natív szemek maradt következetes után bevonattal, hanem egy magasabb szinten.

Annak érdekében, hogy feltárja a prediktív értékét és érvényességét, a vizsgálati rendszer, valamint az újonnan tesztelt bevonat stratégiák, lefordítottuk az előzetes in vitro eredmények in vivo körülmények között, és végzett egy nagy állat kísérletet juhokon. A teljes kísérleti megközelítés a nemrégiben kidolgozott ajánlásait az ideális (Innováció, Fejlesztés Kutatás, Értékelés és Hosszú távú) tanulmány sebészeti újítások. Ebben a hosszú távú állat tanulmány azt bizonyította, hogy a közelmúltban kifejlesztett in vitro vizsgálati rendszerben előre jelezheti az in vivo előadások a szemek. Ez a hatás független volt a hely, a háló a szervezetben, annak ellenére, hogy bizonyos mértékben függ az implantáció helyén való. A bevonat szemek autológ plazma beültetés előtt pozitív hatással van a biokompatibilitását szemek in vivo. Vizsgálata ultra-rövid távú meghatározói idegentest-reakció (FBR) az implantáció helyén in vivo kiderült, hogy a helyi gyulladásos reakció korai és érzékeny esemény után háló implantáció. Ez nem befolyásolja a korábbi plazma bevonat, és nem függ a lokalizáció implantáció. A projekt folytatódik, a módszer jelenleg hajtják végre embereken.

## BEVEZETÉS

Biokompatibilitás meghatározása: "képes egy anyag végre a megfelelő vendég reakció egy adott helyzetben", ami a szimbiotikus kapcsolat az elfogadás a gazda és a megfelelő beültetett anyag. Ahhoz, hogy egy anyagot, hogy végre a legjobb, meg kell integrálni megfelelően a szövetet, hogy létrehoz egy megfelelő gyulladási válasz és fenntartása a mechanikai integritását. Mint biokompatibilitási által leírt idegentest-reakció (FBR) a host-tissue / bioanyag felület, három alapvető lépést azonosítottak, amelyek leírják az idő során FBR: fehérje felszívódás, sejttoborzást és végül fibrotikus tokozás és az extracelluláris mátrix kialakulását. A dinamika a FBR nagyban befolyásolja a bioanyag összetételét, és különösen a polimer típusától, az anyag súlya, az izzószál szerkezete és a pórusok méretét. Megfelelően korai eredmények, a jelenleg elfogadott tény, hogy a nagy porózus háló vezet a legjobb szövet integráció és, hála a csökkentett felületű, készítsen a legkevésbé FBR, gyulladás és fibrosis. Kis pórusú vagy mikropórusos és fólia-réteg vagy hálós-szerű módosítások azonban társított FBR lényegesen nagyobb és a gyulladás gyakran összefügg a jelenség az áthidaló, amely végül okozhat jelentős összehúzódása vagy zsugorodása a háló.

Polipropilén (PP), polietilén-tereftalát (PET) és a politetrafluor-etilén (PTFE) jelenleg a leggyakrabban használt hálós anyagok, mivel úgy tűnik, hogy a PP a polimer leggyakrabban használt az építési sebészeti hálók. Úgy tűnik, hogy a trend a jelenlegi fejlesztés irányába hálós minimalizálásával a sűrűség és a háló használata makropórusos sző minták monofil PP. Egy felülvizsgálat elemzésekor mechanikai tulajdonságait, és a tolerancia szintetikus implantátumok stressz vizelet inkontinencia (SUI) és kismencedei szervi prolapsed (POP), Cosson mtsai. azonosított PP (ismert kínál a tartósság és rugalmasság), mint a legígéretesebb anyag e jelek.

Biokompatibilitási értékelését alloplasztikus anyagok használata révén a megfelelő in vitro sejtenyészetek egy érvényes és elfogadott módszer, amely információkat szolgáltat a toxicitása a vizsgált anyagot, valamint a lehetséges hatásokat az anyagcserét és a sejtek növekedését. Bár a sejtek érzékenyen jellemezhető ezzel a módszerrel, és azok a feltételek könnyen szabványosított, nem komplex szöveti képviselője az emberi test még nem vizsgálták.

Ha beültetett adott indikáció számára, egy hálós képvisel, amely egy idegen test FBR indukál, ami fontos annak helyettesítő biokompatibilitás teljesítményét. Egy jelentős befolyása van a dinamika a FBR fejtünk a bioanyag összetételét, és különösen a polimer típusától, az anyag súlya, az izzószál szerkezete és a pórusok méretét. A pontos mechanizmus, valamint a megfelelő FBR áramlási időt in vivo nem teljesen ismert, de a

gyors felhalmozódása nagyszámú fagocita sejtek, monociták és különösen a vér-és szöveti eredetű makrofágok, döntő szerepet játszanak benne.

### **Sebészeti hálók alkalmazása és a jelenlegi viták**

A közegészségügyi bejelentése 2008-ban kiadott, az FDA számolt kell több mint 1000 nem várt, súlyos mellékhatások, leginkább kapcsolódó transzvaginális elhelyezése sebészeti háló. 2011-ben egy második FDA figyelmeztetést jelentettek alapján 2874 újonnan azonosított Medical Device jelentés: 1503 Kapcsolódó POP javítás és 1371 kapcsolódó SUI javításokat. Ez a két FDA figyelmeztetést vezettek több szabályozási változások sebészeti hálók, beleértve a korszerűsítés a besorolásokat, Követelmények klinikai vizsgálatok, hogy foglalkozzon a kockázatokat és előnyöket szemek kezelésére használják a POP és SUI és a kibővített forgalomba hozatalt követő felügyeleti készülék teljesítményét. Az értékelés a Minőségi Szabványok sebészeti hálók, összehasonlíthatóság más szemek tekintetében a minőség és a fejlettségi lehetővé kell tenni. Annak ellenére, hogy több modell értékelésére különböző szemek, tekintettel azok sajátos biomechanikai jellemzőit, jelenleg gyakorlatilag nem szabványos eljárások közötti összehasonlítás szemek. Sok alloplastikus még mindig használják anélkül, hogy megfelelő kísérletek és a gyártók által ajánlott, nem pedig az adatok alapján származó in vitro vagy in vivo körülmények között tapasztalatokat.

2009-ben a Lancet szentelt sorozatot a témának a "Sebészeti innováció és értékelés" és annak aktuális állapotáról. Öt szakaszában leírását műtéti fejlesztési folyamat javasolták, az IDEAL modellt, amely lehetővé teszi a feladat minden sebészeti innováció, például műtéti technika, alloplastikus, stb, hogy a készített saját megfelelő lépés a fejlődés. Az IDEAL keretet, eddig használt retrospektív vizsgálatok és különösen a leírását sebészeti eljárásokat. Azonban ez a keret erősen ajánlott az alkalmazás fejlesztése sebészeti innováció különbözik a műtétek.

### **FŐ CÉLOK**

Az első célja a tanulmányok kidolgozása volt, és egységesítsék az in vitro vizsgálati rendszerben, amellyel vizsgálja biokompatibilitási jellemzői sebészeti hálók. Ha egyszer fejlesztette ki ezt a tesztet rendszer, amelynek célja, hogy végre hálós bevonat stratégiák és ezt követően vizsgálja meg a hatást biokompatibilitásuk in vitro teljesítmény. Annak érdekében, hogy feltárja a prediktív értékét és érvényességét, a vizsgálati rendszer, valamint az újonnan tesztelt bevonat stratégiák, végeztünk egy nagy állat kísérlet a juhok. Az egész megközelítés a közelmúltban kifejlesztett ajánlásait ideális sebészeti innovációk összehasonlíthatóság biztosítása érdekében, a láthatóságot és a konformabilitást

1. Tanulmány. A fő cél az volt, hogy vizsgálja meg, és dolgozzon ki egy in vitro megközelítés értékelését biokompatibilitásának funkciók sebészeti hálók. Hét különböző típusú hálós, jelenleg használt különböző javallatok, véletlenszerűen kiválasztott, és mikroszkopikusan vizsgáltuk inkubálás után 6 hétig, tekintettel azok tapadását teljesítményt, egy szövettényesztő megközelítéssel, a szövetek képviselője fibroblasztok, izomsejtek és endothelsejtek származó, 10 különböző betegek.

2. Tanulmány. Célunk az volt, hogy vizsgálja meg a különböző hálós bevonat módozatait autológ vér alkotóelemeit és azok hatása a biokompatibilitása teljesítményét a szemek in vitro, a korábban kifejlesztett tesztrendszer. Hét különböző típusú hálós bevonattal ezért előtt autológ PBMC termesztésre, a vérlemezkék és a vérplazma, és ezt követően 6 hétig inkubáltuk egy szövetben darált esszében. A tapadását teljesítményét a szövetek a hálószemek mikroszkopikusan vizsgáltuk, szemikvantitatív értékelni, és összehasonlítják a natív társaik, egy korábban kidolgozott pontozási rendszer.

3. A célok a III. és IV. tanulmány vizsgálatban volt lefordítani az előzetes in vitro eredmények egy állat modellt annak érdekében, hogy érvényesítse az in vitro vizsgálati rendszerben, és fedezze fel a prediktív értéke az in vivo környezetben. Három különböző hálók [TVT (feszültségtől mentes Hüvelyi Tape), ultrapro<sup>®</sup> és polivinilidén fluorid PVDF] különböző korábbi in vitro teljesítmény pontszámok ültettünk nőstény juhok egy natív vagy plazma bevonatú változat. Az ultra-rövid távú vizsgálatban kerültek hálószemek explantált hisztokémiai és vizsgálták a gyulladással beszűrődés, makrofág infiltráció, edény képződés, miofibroblaszt invázió és a kötőszövet felhalmozódása az implantáció helyén, 5 perc, 20 perc, 60 perc és 120 perc. A hosszú távú vizsgálat, hálók voltak explantált után 3, 6, 12 vagy 24 hónapos és feldolgozni.

## **ANYAG ÉS MÓDSZER**

### **In vivo kísérletekben hálószemek / betegek**

Véletlenszerűen azonosított alloplastikus anyagok jelenleg alkalmazott, mint implantátumok műtéti indikációk amely sérv javítás, POP és SUI. Összesen 7 különböző szemek vizsgálták. A alloplastikus anyagokat állítottuk elő 2 x 2 cm-fragmentumok további vizsgálatok céljából. Továbbá, mi betakarított szövet szondák izom, fascia és a vese véna 10 átesett betegek jobb oldali nephrectomia. Minden beteg egyezett korábban. A szöveteket és a sejteket azonos feldolgozott minden betegnél. Mindegyik háló teszteltük a szövetek és sejtek minden egyes beteg összehasonlítási célokra.

### **Szöveti előkészítés és háló inkubációs**

Mi extrahált szövetet származó próbák izom-, vese véna és a fascia egy hossza 0,5-1,0 cm egyenként 10 különböző betegeknél. Zúzás után, mi inkubáltuk a szövetet foszfáttal pufferolt sóoldatban, és miután további 2 mosási eljárások, inkubálást végeztünk DMEM/F12 plusz 10% szérumot és 1% glutamint + 1% penicillin / stretomycin. A sikeres terjeszkedés és a növekedés (80-90% híve növekedés) a szövet pellet, a különböző alloplastikus anyagokat adtak hozzá. Ily módon, az előkészített és kibővített szöveti szondák álló mioblaszt, endoteliális sejtek és fibroblasztok bemutató releváns szövetekben a medencefenék használtuk in vitro létrehozása érdekében egy modellt vizsgálatot a integritását a háló különböző típusok. Mioblasztok találtak az  $\alpha$ -szarkomer aktin és a desmin markerek a myogene differenciálás. Fibroblasztokat festettük vimentin célzó ellenanyagok, míg elleni antitestek 34 differenciálódási klaszter (CD34) adunk ellenőrzéséhez használt endoteliális sejtekben. Mi reprodukálható minden egyes megközelítés 10-szer szöveti szonda 10 különböző betegek.

### **Mesh bevonat**

PBMC, vérlemezkék és a plazma használtunk. A PBMC-ket elválasztjuk keresztül sűrűség gradiens centrifugálással használatával Ficoll.30 A vérlemezkék izolálását és a megfelelő mediátorok, az Advanced Tissue Regeneration System (ATR ® által Curasan Inc) használtunk (<http://www.curasan.de/de/produkte/fogorvosi/ATR/atr.php>). A plazma-előkészítési eljárás követte a klasszikus módszer Crowley.31 izolálása után a 3 különböző vérkomponensek minden egyes beteg, mi a hálószemek inkubáltuk (2 x 2 cm), 10 ml megfelelő felfüggesztés, és inkubáltuk azokat 12 órán tesztelés előtt a szövettel.

### **Morfológiai tanulmány**

A tapadás és a sejtszám (ha lehetséges), és mikroszkóposan értékeltük használata révén immunhisztokémia együttes inkubálás után a sejteket különböző típusú alloplastikus hálószem. A teszt időtartama 6 hét. Hálószemek vizsgáltuk tekintetében interstructural kapcsolatok és szövet mennyiségét háló-adherens sejteket. Szöveti tenyészeteket tartottunk fenn akár 4 hónap, gyakori változások a közeg, és kiértékelésre ismételni, ha lehetséges. Egy leíró / Szemikvantitatív értékelési minta volt használni annak érdekében, hogy leírja a szövet tapadását a vizsgált hálós anyagok. Az értékelés mintázat alapult maximális beazonosítható mennyiségű hálós tapadó sejteket egy szövetben klaszter jutó látást területen. Betartása teljesítmény volt rangsorolva értékelése után a minősége és mennyisége a szövet klaszterek / sejtek sem, tisztességes, jó vagy kiváló.

### **In vivo kísérletek**

A kísérleti protokoll hagyta jóvá Állatkísérletes Bizottság a Szegedi Tudományegyetem (engedély / engedély szám V01353/2010). Tizennégy 6 hónapos, nőtény juhok 20-25 kg testtömegű elhelyezésére és gondozására szolgálnak az egyetemen gazdaságot állatkísérletek. Mi is 2 állat több mint 12 szükséges biztonsági számítások. Minden állat szabad hozzáférése volt az élelmiszer és a víz, és a volt gondozott egy művelt kapust, rendszeresen ellenőrizni egy állatorvos. Alapján a korábban ismertetett vizsgálati rendszer és a kapott rangsor, kiválasztottunk 3 hálószemek képviselő jó, közbenső és a gyenge teljesítményt az in vitro; PVDF, ultrapro<sup>®</sup> és a TVT. Azért választottuk a 3 különböző helyen a juhok implantátum a háló segítségével nyílt műtét. Annak érdekében, hogy képviselje a különböző in vivo környezetben, 3 hálószemek kerültek a következő lokalizációban: a) a interaperitoneally, b) és c rátét fascia) például az izom-rátét (fascia sublay). Ezután 3 plazma-bevonatú változatban azonos mesh típusú ültettünk azonos lokalizációban az ellenkező oldalán a törzs. Hálószemek kellett autológ plazmában inkubáljuk legalább 12 órán beültetés előtt. Ezt az eljárást hajtottuk végre, 14 állatok, így a 4 állat per mesh típusú (plusz 2 állat TVT PP / PVDF).

A rövid távú vizsgálat, további 3 nőtény juhok súlya 20-25 kg, és legalább 6 hónapos kerültek. A protokoll lakás-és állat-karbantartás volt, mint a hosszú távú vizsgálatban. Minden natív háló implantátum, a megfelelő plazma bevonatú változat beültetett azonos lokalizáció az ellenkező oldalán a törzs. Az inkubálás hossza volt a műtét előtt legalább 12 órán át. Azért választottuk 1 juh egy vizsgált háló is, ami 3 állatokban. A vizsgált szemek ismét PVDF, ultrapro<sup>®</sup> és a TVT.

3, 6, 12 és 24 hónap után, három állat, illetve műtétre háló explantáció. A hálók azonosították, majd a betakarított, mértéke a helyi reakciókat írták le makroszkóposan. Az állatokat leöltük után közvetlenül hálós explantáció és betakarítása szondák parenchima szervek (máj, bél, vese, tüdő, szív). A betakarított anyagot ezután értékelni idegentest reakció, hegeképződés és a gyulladásos reakciót. A rövid távú vizsgálatban explantáció idő pont volt 5 perc, 20 perc, 60 perc, 120 perc, ill.

Minden háló mintákat tanulmányoztuk fénymikroszkóppal melyet immunhisztokémiai által ellenőrzött. A poliklonális antitesteket tartalmazza nyúl anti-humán CD3, 1:50, mint pán-markereként T-limfociták (DAKO, Hamburg, Németország), poliklonális nyúl anti-humán CD138, mint 01:50-pán markereként plazma sejteket (DAKO, Hamburg, Németország), monoklonális egér anti-CD68 sertés, 1:50 (DAKO, Hamburg, Németország), a pán-markereként makrofágok, monoklonális anti-humán CD15, 01:10 (Becton Dickinson, Heidelberg, Németország) markerként polimorfonukleáris granulociták, poliklonális nyúl



anti-aktin fehérje, 1:200 (DAKO, Hamburg, Németország) és az anti-CD34 monoklonális 1:200 (BIOMOL, Hamburg, Németország), az alábbi markerek fibromyocytes, sertés-és CD31 monoklonális, 01:10 ( Dianova, Hamburg, Németország), az endothel sejtek markere. A morfometriai értékelését állt egy sejt kvantitatív elemzést a gyulladási reakció és a lágy-szöveti reakció. A mért paraméterek voltak a gyulladási beszűrődés (um), valamint a kötőszövet (um), hajók (%), makrofágok (%), fehérvérsejtek (%), polimorfonukleáris granulociták (%), és a fibroblasztok (%), és a TUNEL, Ki67 és a HSP 70 expresszáló sejtek (%).

## **EREDMÉNYEK**

Szöveti tenyésztés sikeres volt a 100%-át a próbákkal. 6 hét után, a vizsgált szemek alapján rangsorolták a leíró / szemikvantitatív Melman pontszámot. Érdekes, hogy 4 hónap után a szövet tapadását tenyésztjük teljesítménye hasonló volt az összes hálószem. Az egész kísérletet reprodukálni leírtak Melman és egy módosított pontszám később használt bevonat 3 különböző megközelítések az egyes beteg számára. Elemzés a PBMC-on inkubáljuk jelzett szövet benövését hálószemek összehasonlítható a natív háló. Érdekes, hogy a hálók korábban inkubáltuk ATR ® (Curasan Inc), valamint a plazma bevont szemek mutatott valamivel jobb teljesítményt. Ez a tendencia átvette után 4 hónapos szövettenyésztés. Minden egyén megjelenített hasonló hatásai szövet benövését a natív állapotban, és bevonás után a különböző vérkomponensek.

### **In vivo kísérletek**

Miután a sebészeti implantációs eljárás nem láttunk komoly komplikációk az állatok a hosszú távú vizsgálat során 24 hónap. A mikroszkopikus vizsgálata különböző szembőségű reakciók explantáció, a fő hangsúly a mért paraméterek a gyulladási beszűrődés, kötőszövet és a makrofágok (CD68). Magas kötőszöveti reakció és gyulladási reakció azt feltételezték, jelezheti a csökkentett biokompatibilitást. A rangsor származó in vitro vizsgálati rendszerben reprodukálható volt, mivel a jellemző PVDF háló (többek között a vizsgált szemek 3) a legkisebb FBR, hegképződés és gyulladási reakció minden egyes időpontban. Megerősített PP (ultrapro ®) volt, a második és a PP (TVT) a harmadik helyen. Ez az állandó rangsor megismételtük az egész kísérlet során. Továbbá, a módosított változatban a bevont 3 hálószemek feltárta ugyanazt az eredményt alacsonyabb szinten az adott reakciók, az egész kísérlet javasolt jótékony hatása a plazma bevonat a beültetés előtt.

Az ultra-rövid távú vizsgálatban, magas szintű a kötőszövet gyulladási reakció és a reakció is feltételezzük, hogy jelzi, hogy a csökkentett biokompatibilitás. Ezen belül az első 2 óra a

beültetés után, egy korai invázió makrofágok egy összehasonlítható mértékű volt megfigyelhető az összes háló, amelynek végén 120 perc után. Az indukált gyulladással reakció kifejezett mértéke gyulladással beszűrődés kiderült, ugyanaz a tendencia, de lassan növekedett. Makrofág invázió kimutatható volt 20 perc után egy viszonylag magas szinten, körülbelül 50%-os, és enyhén növekedett akár 70%. Érdekes, hogy a makrofágok invázió volt a legmagasabb a PVDF háló, amely a hosszú távú megközelítés nyújtotta a legjobb teljesítményt a legalacsonyabb a krónikus gyulladást. A megfelelő korai gyulladással beszűrődés folyamatosan növekedett az első 60 perc az összes vizsgált szemek. Azonban a 120 perc után ez a trend megfordult, a PVDF szemek. Ezzel szemben a TVT és ultrapro® a gyulladással beszűrődés még mindig növekszik 120 min. Nem meglepő, hogy nem volt megfigyelhető a kötőszövet 120 perc után. Továbbá mért endothel sejtek képviselője hajó integráció és myofibroblastok mind negatív a kezdeti 120 perc a beültetés után. Két markerek reprezentatív korai FBR jelek, nem mutat lényeges tevékenység az első 2 óra után a háló implantáció. Azoknak markerek, ezért és a makrofág gyulladással szöveti invázió, összehasonlítva a bevonatos szemben a bevonat nélküli változata a mindenkori hálószemek volt lehetséges, de nem jelzi lényeges különbségeket.

Minden háló (bevonat és bevonat nélküli) került, és vizsgáltuk 3 különböző pozíciókban a törzs. Különbségek a reakció a FBR meghatározó a szemek nem tartották sem a rövid távú vagy hosszú távú szemlélet, amikor a különböző implantátum helyszíneken hasonlítottuk össze. Továbbá, a plazma bevonat nem befolyásolja a háló teljesítményét a különböző régiókban a szervezetben.

## **AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA**

A lépések a bemutatott kísérletek és a fejlesztés ezen sebészeti innováció (a plazma bevonat hálószemszámig beültetés előtt), szigorúan követte a IDEAL ajánlások minden lépést annak érdekében, hogy az összehasonlíthatóság és az átláthatóság.

1. Kifejlesztettünk egy gyártó-független in vitro vizsgálati rendszerben a szövet tapadását teljesítményének klaszterek (fibroblasztok, endoteliális sejtek és az izom-eredetű sejtek), mint a biokompatibilitás markere a kereskedelmi forgalomban kapható hálószem. Ebben a vizsgálati rendszer, akkor létre megismételhető rangsor szemek, tekintettel a biokompatibilitást. A ragaszkodás viselkedése független volt a beteg egyéni jellemzők, ami arra utal, hogy a biológiai viselkedését egy háló által kondicionált valószínűleg a szerkezet a bioanyagok és / vagy annak kémiai összetétele, mint az egyes fogadó jellemzők / funkciók.

2. Az *in vitro* tesztrendszer egy lehetséges minta a vizsgálat különböző bevonat stratégiák mentén. A bevonat a hálószemek előtt természetesen a PBMC-k, például, nem befolyásolja a tapadást pontszámot, míg a vérlemezkék bevonás és a vérplazma megnövekedett a pontszám, ami arra utal, biokompatibilitás javított *in vitro*. A plazma bevonat jelenik meg a legnagyobb esélye, hogy javítsa az *in vitro* tapadás pontszámot. A korábbi rangsor a natív szemek maradt következetes után bevonattal, de egy magasabb szinten.

3. Egy hosszú távú vizsgálatban állatot juh, kimutattuk, hogy a fejlett *in vitro* vizsgálati rendszerben a hálószemek biokompatibilitásának lehet megjósolni az *in vivo* teljesítmény a hálószem. Ez a hatás független a helyét a háló a szervezetben, annak ellenére, hogy különösen mértékben függ a beültetés helyén. A bevonat a hálószemek autológ plazmában a beültetés előtt, hogy úgy tűnik, hogy pozitív hatást gyakorol a biokompatibilitás hálószemek *in vivo*.

4. Laboratóriumi vizsgálatok az ultra-rövid távú meghatározói a FBR az implantáció helyén *in vivo* körülmények között kiderült, hogy a helyi gyulladásos reakció és egy korai esemény után fogékony háló beültetés. Ez nem befolyásolja a korábbi plazma bevonat, és nem függ a lokalizáció implantáció.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni legmélyebb hálámat a tudományos és a klinikai mentor, professzor Thomas Otto, vezetője Urológiai Osztályának Lukas Kórház Neuss, az ő tudományos iránymutatásokat és ugyanabban az időben, amelyek az ilyen hatalmas tudományos lehetőségek. Megvitatása, kiálló és megvalósítása az új tudományos ötletek vele, mindig is egy mély kút az ihlet.

Én nagyon különösen hálás professzor Boros Mihály, a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Műtéttani Intézet vezetője, az ő folyamatos támogatást és bátorítást az egész az egész projektet. Az optimista és gyümölcsöző hozzáállás segített alapvetően, hogy létrehozza és megkötik ezt a nemzetközi együttműködésen alapuló projekt.

Szeretném kifejezni köszönetemet, hogy a teljes személyzet, a Sebészeti Műtéttani Intézet a Szegedi Tudományegyetem a kiváló technikai segítségnyújtás és a baráti együttműködés a kísérletek során. Különösen docens Kaszaki József és Szabó Andrea mindig is rendkívül együttműködő az állatkísérletek.

Nagy elismerés annak köszönhető, hogy professzor Bernd Klosterhalfen az ő technikai segítséget és folyamatos tudományos input során a teljes projekt.

Én is nagyon hálás, hogy a munkatársak és a barátok, Christoph Eimer és Evangelos Georgas, a kiemelkedő segítséget és értékes javaslatokat, amelyek jelentősen hozzájárultak a javulás a tudományos értékét a tanulmányok ebbe a doktori értekezés.

Külön elismeréssel kell fordítani Albert Ramon az ITERA az ő felbecsülhetetlen hálózati támogatás az elmúlt évtizedben, és különösen a projekt során. Nagyon hálás vagyok, hogy Dieter Obolenski és Andreas Mullen, akik segítettek azáltal, hogy anyagi és támogatott engem betekintést a gyártó / mérnök szempontjából.

Nagyon értékelik a folyamatos segítséget és a klinikai és tudományos adatokat egy általános sebész szemszögéből Peter Goretzki és Bernhard Lammers.

Annette Wiggen-Krämer érdemel külön hála neki tartós motiváció és a kiváló teljesítmény a legtöbb az in vitro kísérletekben.

Általában azt megköszönni minden doktorjelöltek számára, akik részt vettek ebben a projektben a megbízhatóság, a támogatás és a kitartás. Külön köszönet vannak fenntartva a feleségem Camila és gyermekeink Maria és Gael. Anélkül, hogy folyamatos támogatást, a türelem, optimista hozzáállás és a szeretet, ez a PhD tanulmány aligha befejeződtek. Végül, de nem utolsó sorban, szeretném megköszönni a szülők a szeretet, a türelem és a bizalom.

Ezt a munkát a DAAD / DFG (Német Kutatási Alapítvány) ID50753662 támogatta.