



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

TUM School of Medicine and Health

3-D Analyse der Resorptionsrate von transplantiertem Eigenfett zur Korrektur von Form- und Volumenasymmetrien nach rekonstruktiven Brusteingriffen

Sophia Elisa Kivelitz

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Wolfgang H. Weber

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Maximilian Eder
2. Priv.-Doz. Dr. Moritz Crönlein

Die Dissertation wurde am 28.06.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 13.03.2024 angenommen.

I Inhaltsverzeichnis

II Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung.....	1
1.1 Physiologie des Lipofillings.....	2
1.2 Geschichte des Lipofillings	5
1.3. Technik des Lipofillings.....	9
1.4. Stellenwert des Lipofillings in der Brustregion	15
1.6. Ziel der Arbeit.....	19
2. Material und Methoden	20
2.1. Patientenkollektiv.....	20
2.2. Brustvolumenerfassung mittels 3-D Scanner.....	21
2.3. Erstellung des virtuellen 3D-Brustmodells.....	23
2.4. Objektive Messung der Fettretention.....	30
2.4.1. Einflussfaktor Injektionsvolumen.....	31
2.4.2. Einflussfaktor Radiotherapie	31
2.4.3. Einflussfaktor Nikotinkonsum	31
2.4.4. Einflussfaktor Body-Mass-Index.....	32
2.5. Statistische Datenanalyse.....	32
3. Ergebnisse.....	33
3.1. Gesamtretention	33
3.2. Retention nach Injektionsvolumen	35
3.3. Retention nach Radiotherapie	37
3.4. Retention nach Nikotinkonsum.....	40
3.5. Retention nach BMI.....	42
4. Diskussion	44

5. Zusammenfassung.....	60
III Abbildungsverzeichnis.....	61
V Literaturverzeichnis.....	63
VI Danksagung.....	81

II Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
ASPRS	American Society of Plastic and Reconstructive Surgery
BEAULI™	Berlin Autologous Lipotransfer
BET	Brusterhaltende Therapie
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	Circa
CAL	Zellassistierter Lipotransfer
DGPRÄG	Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgie
DEEP	Deep Inferior Epigastric Perforator Artery-Lappen
G	Gauche
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MSC	Mesenchymal Stem Cells
msTRAM	muskelsparender Transverse Rectus Abdominis Muskel-Lappen
sGAP	superior Gluteal Artery Perforator-Lappen
SVF	stromal-vaskuläre Fraktion
TMG	Transverser Myokutaner Gracilis-Lappen
z.B.	zum Beispiel
µm	Mikrometer

1. Einleitung

Als Methode zur Optimierung operativer Ergebnisse im Rahmen der Rekonstruktion wird dem Lipofilling eine zentrale Rolle im Fachgebiet der Plastischen Chirurgie zugeschrieben. Neben der gesamten Körperoberfläche findet es derzeit besonders häufig Anwendung im Bereich der weiblichen Brust. Da Brustkrebs nach wie vor die häufigste Tumorerkrankung der Frau darstellt und bis zu einem Drittel der Patientinnen im Verlauf der Erkrankung eine Mastektomie erhalten, ist die Brustrekonstruktion von hoher Relevanz (Cordeiro 2008, Donnenberg 2010). Um Form und Volumen der weiblichen Brust in seiner Komplexität rekonstruktiv und kosmetisch gerecht zu werden, stellt das Lipofilling eine vergleichsweise einfache und effektive Option dar. Derzeit werden vor allem die onkologische Sicherheit und die Techniken zur optimalen Überlebensrate der Fettzellen diskutiert. Welche Entnahme-, Aufbereitungs- und Injektionstechnik ist die Effektivste und was kann das Verbleiben des sogenannten Fettgrafts beeinträchtigen? Diesbezüglich soll im Besonderen auf die Resorptionsraten und Langzeitergebnisse des Lipofillings eingegangen werden. Daher ist es mitunter Ziel dieser Arbeit, darzustellen, ab welchem postoperativen Zeitpunkt mit einem stabilen Ergebnis hinsichtlich des aufgebauten Brustvolumens zu rechnen ist.

Bevor in einem kurzen geschichtlichen Rückblick die Entwicklung dieser minimalinvasiven Methode geschildert wird, seien im Folgenden zunächst die wesentlichen physiologischen Grundlagen dargelegt und in einem dritten Abschnitt die wichtigsten Informationen zur Technik des Lipofillings gegeben. Dabei werden Lipofilling, Lipotransfer und autologe Fetttransplantation als Synonyme verwendet.

1.1 Physiologie des Lipofillings

Fettgewebe befindet sich in Form von Depots, im perivaskulären und viszeralen, vor allem aber im subkutanen Gewebe (Spiekman 2016). Als Verbund von Adipozyten kann es nach einer Liposuktion als freies Transplantat in eine andere Körperregion überführt werden, dort neu anwachsen und sich vermehren. Dies liegt in der Abstammung der Adipozyten von Vorläuferzellen, den sogenannten Präadipozyten (Spiekman 2016) begründet, die wiederum von Stammzellen aus dem Knochenmark stammen. Letztere gelangen in den Blutkreislauf und reifen unter bestimmter Stimulation zu Fettzellen heran. Die Reserve an mesenchymalen Stammzellen (MSC) im Fettgewebe, den sogenannten ADSC („adipose derived stem cells“), hat ein unbestimmtes Teilungspotenzial und kann in verschiedene Zelllinien wie Knochen, Knorpel, Muskel, Nerven und Fett differenzieren (Gugerell 2014, Kaufman 2007, Spiekman 2016, Tabit 2012). Studien zeigen, dass die Stammzellichte von Fettgewebe sogar signifikant größer als die des Knochenmarks ist (Cestaro 2015, Zimmerlin 2011). Ein Lipoaspirat verfügt über eine adulte Stammzellichte von 1:100 bis 1:500 Zellen, das 500 - fache von MSC aus dem Knochenmark. Ein Gramm Fettgewebe liefert folglich 5000 ADSC (Tabit 2012). Subkutanes Fettgewebe bietet somit ein vergleichsweise einfach zugängiges Stammzelldepot. Es handelt sich dabei um weißes univakuoläres Fettgewebe, das hauptsächlich im adulten Organismus als Speicher-, Füll- und Kälteschutzgewebe fungiert. Braunes plurivakuoläres Fettgewebe hingegen, kommt vorwiegend im Säuglingsalter vor und dient der Thermogenese mittels Triglyzeriden (Bucky 2008). Adipozyten werden demnach als Energieträger des Organismus angesehen. Mit einer Größe von 50-150 µm zählen sie zu den größten Zellen des Körpers.

Des Weiteren spielt Fettgewebe eine zentrale Rolle als „endokrines Organ“ (Spiekman 2016). Es produziert Hormone, Zytokine, Wachstumsfaktoren und andere Peptide und nimmt somit einen entscheidenden Einfluss auf die metabolische Homöostase. Das Ungleichgewicht von Fettgewebe respektive Über- und Untergewicht ist ein zunehmend verbreitetes Problem weltweit. Zu Grunde liegen unter anderem Störungen des Insulin-Metabolismus sowie der Triglyzerid- und Cholesterolspeicher (Bucky 2008). Im Rahmen der Adipositas führt die Belastung des Körpers mit Fett nicht selten zu Entzündungsreaktionen und in der Folge zu kardiovaskulären Erkrankungen (Spiekman 2016). Hinsichtlich des Lipotransfers konnte Übergewicht und die damit verbundene chronische systemische Inflammation mit einem niedrigeren Transplantatüberleben assoziiert werden. Gleichzeitig konnten bei physiologischen biochemischen Parametern im Blut höhere Retentionsraten erzielt werden

(Gentile 2016). Die komplexe Physiologie des Fettgewebes wirft nach wie vor viele Fragen auf, die anspruchsvolle Studien erfordern und bis heute nicht vollständig beantwortet werden können (Bucky 2008). Auch für die Gewebezüchtung, dem „tissue engineering“ mit Adipozyten und Vorläuferzellen, spielt die Erforschung der Adipogenese eine wichtige Rolle (Bucky 2008). Zellaggregate aus synthetischen und biologischen Verbindungen bieten Materialien für das sogenannte „bioengineered fat“. Das genaue Verständnis physiologischer Interaktionen bei der Ablagerung und Expansion von Fett im menschlichen Körper ist einer der bedeutendsten Schlüssel zum Erfolg mit bioengineered fat (Kaufman 2007).

Als Sonderform des retikulären Bindegewebes, besteht das weiße Fettgewebe neben Adipozyten aus hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen, endothelialen Zellen, Perizyten, Erythrozyten, Fibroblasten, Lymphozyten und Monozyten, der sogenannten stromal-vaskulären Fraktion (SVF) (Cestaro 2015), die die Fettzellen umgibt (Bucky 2008, Spiekman 2016). Der Anteil an Nicht-Adipozyten überwiegt im Verhältnis zu Adipozyten deutlich (Spiekman 2016). Eine extrazelluläre Matrix vernetzt die einzelnen Fettzellen miteinander und formt die Fettläppchen (Bucky 2008).

Als reichlich verfügbares, biokompatibles Material (Gabriel 2017, Bucky 2008, Dolderer 2016), eignet sich Fett als gutes Füllmaterial und Volumenersatz für diverse Weichgewebsdefekte (Keck 2009, Bucky 2008). In Bezug auf die Brustaugmentation kommt die autologe Fetttransplantation dem rekonstruktiven Grundprinzip „replace like with like“ nach (Delay E Fau - Streit 2013). Bietet die Empfängermatrix gleiche oder ähnliche Voraussetzungen, wie das Gewebe, aus dem das Transplantat entnommen wurde, ist das Transplantatüberleben wahrscheinlicher (Herold 2011).

Ab einem Body-Mass-Index (BMI) von 18, stehen in der Regel Depots für eine Liposuktion zur Verfügung. Ideal sind BMIs zwischen 22 und 30 (Ueberreiter 2016). Bemerkenswert sind auch die immunmodulatorischen und regenerativen Eigenschaften von Fett. Lipofilling kann beispielsweise zur Verbesserung der Wundheilung, vor allem chronischer Ulzera, beitragen (Spiekman 2016). Verglichen mit synthetischen Materialien verursacht Eigenfett zudem weniger Fremdkörper- und allergische Reaktionen, im Trägergewebe (Keck 2009, Spear 2016, Tabit 2012) und provoziert nachweislich weniger Granulome als nicht-autologe Materialien (Gabriel 2017, Maas 2001). Injiziertes Fett fühlt sich besonders natürlich an und ermöglicht ein ebenso natürliches Erscheinungsbild (Bucky 2008). Außerdem ist Fett leicht formbar, um es an die ursprüngliche Kontur anzupassen (Gause 2014). Fett wird, ungleich synthetischer Filler, mit der Zeit nicht biologisch abgebaut (Gabriel 2017), ist folglich

langlebig und kann potentiell entfernt werden (Bucky 2008). Längerfristig kann es zwar zum Volumenabbau durch den Verlust von Adipozyten und eine Umwandlung in fibröses Gewebe und Zysten kommen (Tabit 2012). Die Komplikationsrate ist bei korrekter Anwendung des Lipofillings jedoch sehr gering (<1%) (Giunta 2016, Prantl 2016).

Fett ist vergleichsweise einfach zu entnehmen und aufzubereiten, sowie dosiert zu injizieren (Gabriel 2015). Voraussetzung für das bestmögliche Anwachsen des transferierten Gewebes ist eine schonende Gewinnung, ein gut durchblutetes Zielareal sowie die dortige sorgfältige Verteilung (Langer 2002). Gerade bei großen Volumina, die im Empfängergewebe einem hohen interstitiellen Druck unterworfen sind, muss auf das Prinzip „nicht mehr Volumen zu transplantieren, als das Empfängergewebe aufnehmen kann“ geachtet werden (Dolderer 2016). Eine adäquate Gewebepерfusion ist unverzichtbar für die Versorgung mit Sauerstoff, Nährstoffen und den Abtransport von Metaboliten, und damit essentiell für das Überleben des Transplantats (Langer 2002). Eine entsprechende Durchblutung ermöglicht die Transplantation des Fettgewebes ohne einen Gefäßanschluss. In der Anfangsphase nach Transplantation kann das Fett nur durch Diffusion und Inoskulation mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt werden. Inoskulation beschreibt das zufällige Zusammentreffen eines Transplant- und eines Empfängergefäßes, das nach wenigen Stunden beobachtet wird und zur Blutversorgung des Transplantats führt (Dolderer 2016).

Adipozyten sind in dem anfänglich noch hypoxischen Zeitraum besonders gefährdet unterzugehen (Gause 2014, Spiekman 2016). Dies erscheint nicht verwunderlich wenn man bedenkt, dass jeder Adipozyt im natürlichen Fettgewebe von mindestens einer Kapillare durchblutet wird.

Das Einwachsen von Blutgefäßen, die Vaskularisation, setzt erst nach mehreren Tagen ein, nimmt am 7. Tag zu und erreicht sein Maximum am 30. Tag (Dolderer 2016). ADSC hingegen, reagieren auf hypoxische Zustände äußerst robust und steigern ihre Proliferationsrate (Spiekman 2016, Gause 2014). Dank erheblicher angiogener und antiapoptotischer Eigenschaften sowie der Ausschüttung von Zytokinen, den sogenannten Adipokinen, aus den ADSC, gelingt die Kommunikation des Transplantats mit der Empfängerstelle (Gale 2015). Voraussetzung hierfür ist die richtige Größe der Fettpartikel, die sowohl klein genug für die Ernährung durch Diffusion, als auch groß genug für den Gefäßkontakt sein sollte (Dolderer 2016). Untersuchungen von Yoshimura zufolge überleben die injizierten Volumina bis zu einer Größe von einem 1 mm, die jeweils circa 1.000 – 2.000 Adipozyten enthalten. Größere Adipozytenverbände würden hingegen im Verlauf zentrale

Nekrosen bilden (Simonacci 2016, Ueberreiter 2013, Khouri 2014, Tanzella U. 2014). Ueberreiter beschreibt eine ideale Größe von „höchstens 1,5 mm Durchmesser“ der Fettportionen, „um eine möglichst vollständige Einheilung zu gewährleisten“ (Ueberreiter 2016).

ADSC fördern neben der Angiogenese auch die Mitose und wirken antiinflammatorisch (Spiekman 2016). Das könnte dem Transplantat in der Empfängerregion zugutekommen, vor allem wenn die Region durch Voroperationen oder Bestrahlung fibrotisch verändert ist (Tiryaki 2011). Vermutlich könnten ADSC durch ihre Differenzierungskapazität in reife Fettzellen sogar zum Volumen des Transplantates beitragen (Spiekman 2016). Aus diesem Grund ist der „zellassistierte Lipotransfer“ (CAL), also die Zugabe von ADSC zur Förderung des Transplantatüberlebens, zentraler Gegenstand aktueller Forschung und ein vielversprechender Ansatz (Spiekman 2016, Toyserkani 2016, Brayfield 2010). Unter anderem erzielten Yoshimura et al. mit CAL für die ästhetische Brustaugmentation mit großen Volumina sehr gute Ergebnisse (Yoshimura 2008). Limitationen der Methode sind die vergleichsweise höheren Komplikationsraten (Laloze 2017), onkologische Unsicherheiten (Tan 2017, Toyserkani 2016) die Kosten und der Zeitaufwand (Ueberreiter 2010). Die aktuelle Evidenzlage bietet keine eindeutigen Beweise für die Überlegenheit des CALs gegenüber der konventionellen Fetttransplantation (Grabin 2015).

1.2 Geschichte des Lipofillings

Die Idee einer Liposuktion mit anschließendem Transfer des gewonnenen Fettgewebes in andere Körperregionen erweiterte das Spektrum der Plastischen Chirurgie enorm und revolutionierte die Möglichkeiten, Resultate verschiedenster Eingriffe zu optimieren. Die Suche nach Techniken mit möglichst geringer Morbidität bei gleichbleibend zufriedenstellender Ästhetik, begann schon im 19. Jahrhundert. Trotz anfänglich nicht reproduzierbarer, unzuverlässiger Ergebnisse ließen Chirurgen nicht von der Idee der autologen Fetttransplantation ab und unternahmen verschiedenste Versuche, um ihrem Ziel näher zu kommen. Die Meilensteine der Techniken lassen sich abhängig von der Art der Fettgewinnung in drei Phasen einteilen. In der ersten Periode, der sogenannten „offenen Chirurgie“ (Mojallal 2004), wurde das zu transplantierende Fett noch mittels Skalpell exzidiert. Die zweite Phase stellte die „unraffinierte“ Lipoaspiration dar, bei der das Fett unaufbereitet transplantiert wurde

(Mojallal 2004). Geprägt von Coleman, wurde das Fett in der dritten Phase durch eine „nicht-traumatische verfeinerte“ Technik gewonnen (Mojallal 2004).

Der erste beschriebene Eingriff in Richtung humaner Autotransplantation von Fett erfolgte im Jahre 1889 durch van der Meulen in Form einer Verlagerung des freien Omentums zwischen Leber und Zwerchfell (Billings 1989). Im Jahre 1893 stellte Neuber erstmals das Verfahren der „subkutanen Fettimplantation“ vor (Rennekampff 2010). Mit einem autologen Fettgewebstransplantat, einem Lipom (Ueberreiter 2016) aus dem Oberarm, deckte er erfolgreich einen narbigen Defekt im Gesicht (Kontis 2009, Rennekampff 2010, Peer 1950). Angesichts ausgeprägter postoperativer Volumenverluste postulierte Neuber die Überkorrektur mit einer größeren Menge Fett als das Zielareal initial erforderte (Peer 1950). Er wies außerdem darauf hin, möglichst kleine Fettgewebsportionen zu transplantieren, um erfolgreiche Ergebnisse zu erzielen (Peer 1950, Billings 1989). Langzeitergebnisse wurden dazu jedoch noch nicht veröffentlicht (Ueberreiter 2016). Kurz darauf, 1895, unternahm Czerny den ersten Versuch einer autologen Brustrekonstruktion mit einem faustgroßen Lipom vom Gesäß einer Patientin (Novo-Torres 2015, Coleman 2007). Silex berichtete 1896 von guten kosmetischen Ergebnissen bei der Behandlung von Narben mit Eigenfett (Peer 1950). 1911 modifizierte Bruning Neubers Technik des Fetttransfers in injizierbarer Form (Bucky 2008). Daraufhin begann Holländer 1912 mit Fettinjektionen in die Brust zu experimentieren und setzte damit den „eigentlichen Auftakt zur Anwendung im heutigen Sinne“ (Coleman 2015, Ueberreiter 2016). Er führte Korrekturen von Weichteildefekten nach Tumorexzision (Rennekampff 2010) sowie Narbenbehandlungen durch (Coleman 2015). 1919 veröffentlichte Lexer sein Buch „Die freien Transplantationen“, welches die Fetttransplantation für zahlreiche Zwecke beschrieb (Coleman 2015). Lexer versuchte 1931 die Methode mit zahlreichen Veröffentlichungen seiner Ergebnisse zu etablieren (Peer 1950). Es gelang ihm unter anderem die Auspolsterung eines fazialen Defektes nach Kiefergelenksfraktur (Lexer 1914). 1941 unternahm May eine bilaterale Brustrekonstruktion mit großen freien Fetttransplantaten, gefolgt von Schorcher 1957 (Billings 1989).

1950 stellte Peer seine „cell survival theory“ vor, die besagte, *„dass das in einem Transplantat noch spärlich überlebende Fettgewebe aus diesem selbst stammt und daher eine Einwanderung neuer Fettzellen nicht stattfindet. Überlebendes Fettgewebe findet sich demnach im Randbereich und übersteht die Transplantation durch frühzeitig ausgebildete Gefäßanastomosen besser. Die Ergebnisse einer Transplantation mehrerer kleiner Stücke seien daher besser als die eines einzelnen großen“* (Rennekampff 2010). 1956 zeigte Peer

Überlebensraten für Fetttransplantate von bis zu 50 % (Toledo 2006). Durchsetzung erfuhr die Methode jedoch immer noch nicht. Limitierender Faktor war die Schwierigkeit, kleinere Fettpartikel zu gewinnen, anstatt große „Fettbrocken“ zu exzidieren und anschließend zu zerkleinern (Ueberreiter 2016).

Ellenbogen stellte 1986 vorläufige Ergebnisse nach der Anwendung von sogenanntem „pearl fat autografts“ vor, die er zur Korrektur von Aknenarben, posttraumatischen Defekten, Nasolabialfalten, fazialen Atrophien und Falten, hohlen Augenlidern und Kinnaugmentationen nutzte. Mit einem Durchmesser von 4-6 mm wurden die Transplantate mit einer atraumatischen und antiseptischen Technik gewonnen und verpflanzt (Billings 1989). Während Mitte der 1960er Silikon neben Rinderkollagen zur Weichteilaugmentation immer populärer wurde, geriet die autologe Fetttransplantation für Jahre in den Hintergrund (Kontis 2009). Der Wundermittel-Effekt schwand mit unzuverlässigen Überlebensraten und untragbaren Zahlen des Scheiterns der Methode in der Literatur.

Im Jahre 1975 erschien die Erstbeschreibung einer Liposuktion durch Georgio und Arpad Fischer in Rom (Sattler 2005). Als Fournier und Illouz 1982 die Technik der „Mikrolipoinjektion“ (Toledo 2006) entwickelten, blühte das Interesse am Fetttransfer mit dem neuartigen halbflüssigen Lipoaspirat nach Liposuktion erneut auf (Kontis 2009, Coleman 2015, Wang 2011, Coleman 2007, Bircoll 1987). Die Überlebensraten der Fetttransplantate waren in Studien jedoch noch immer nicht zufriedenstellend, ähnlich wie diejenigen des injizierten Kollagens (Tabit 2012). Bircoll präsentierte 1984 seine Technik der autologen Fettinjektion in die Brust nach Fettabsaugung (Bircoll 1987). Noch im selben Jahr wurde die Methode aufgrund niedriger Überlebensraten, Vernarbungen und Verkalkungen, die das Brustkrebs-Screening beeinträchtigen sollten, von der American Society of Plastic and Reconstructive Surgery (ASPRS), verboten (Kasem 2015, Wang 2011, Coleman 2007, Coleman 2015). Ohne zugrundeliegende Referenzen oder Studien (Ueberreiter 2016) wurde die Fettinjektion in die Brust zum Tabu und als Behandlungsfehler deklariert (Coleman 2007). Dabei war zu dieser Zeit durchaus bekannt, dass generell für alle chirurgischen Brusteingriffe ein Risiko für die Bildung von Knoten und Veränderungen in der Mammographie bestand (Coleman 2007). Außerdem war laut Autoren in den meisten Fällen eine zuverlässige Differenzierung zwischen benignen postoperativen Kalzifizierungen und Karzinomen möglich (Coleman 2007). Aufgrund dessen riefen Coleman und Saboeiro 2007 zu einer erneuten Überprüfung der Methode auf, zumal Anfang der 90er zahlreiche Berichte (Bucky 2008, Tabit 2012) von plastischen Chirurgen aus aller Welt über große Patientenzahlen, die in den letzten Jahrzehnten sicher behandelt wurden, auftauchten (Coleman 2007). Mitunter

wurden bis dahin wissenschaftliche Berichte über die Effektivität des Fetttransfers zur Brustrekonstruktion, zur Behandlung von Strahlenschäden, zur Reduktion von Kapselbildung sowie zur Weichgewebsdeckung von Brustimplantaten veröffentlicht (Coleman 2007). Andererseits wurde zeitgleich von verheerenden Komplikationen wie Ölzysten und Verkalkungen durch falsche Techniken und die Injektion zu großer Fetttransplantate in die Brust berichtet, die die Methode unattraktiver machten (Ueberreiter 2016).

Die ASPRS erneuerte erst im Jahre 2009 ihre Empfehlungen für den Gebrauch der Autologen Fetttransplantation an der Brust (Spear 2016). Bereits 1995 hatte Sydney Coleman begonnen von seinen positiven Erfahrungen mit Fetttransplantationen im Gesichts- und Körperbereich zu berichten und dabei die Notwendigkeit der sanften Extraktion des Fettes, der Aufbereitung durch Zentrifugation und der Injektion von winzigen Aliquots zur Maximierung der Vaskularisation unterstrichen (Coleman 2015). Mit seiner Lipostructure Technik konnte das Transplantatüberleben verbessert und die Komplikationsrate reduziert werden (Coleman 1997). Dank Peers Theorie und Colemans Standardisierung des Verfahrens, findet die autologe Fetttransplantation heutzutage eine breite klinische Anwendung (Rennekampff 2010). Die gängigsten Einsatzgebiete der Methode sind derzeit das Gesicht, die Brust, die Glutealregion, die Hände, chronische Wunden, Narben, sowie Arthrosen (Surlemont 2016, Ueberreiter 2016, Ueberreiter 2016, Schubert 2016, Stasch 2016, Rennekampff 2016, Herold 2016).

Neuere Methoden haben den Umgang mit Fettgewebe deutlich einfacher und vorhersagbarer gemacht. Bemerkenswert ist jedoch, dass aktuell nur wenige Studien existieren, die die Volumenveränderungen nach Lipotransfer analysieren (Ueberreiter 2016). Laut aktuellem Konsens der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgie (Arbeitsgemeinschaft der deutschen Gesellschaft der Plastischen) ist die Eigenfett-Transplantation „ein Standardverfahren, welches sich im Prinzip nicht von anderen autologen Gewebetransplantaten [...] unterscheidet. Sie ist ein seit über 100 Jahren geübtes und seit vielen Jahrzehnten weltweit wirkungsvolles und erprobtes unproblematisch angewandtes Behandlungsverfahren“ (Giunta 2016).

1.3. Technik des Lipofillings

Das Lipofilling ist ein minimalinvasiver (Gabriel 2017), vergleichsweise einfacher und kostengünstiger (Strong 2015) chirurgischer Eingriff. Eingeteilt in drei Schritte, beinhaltet es die Entnahme subkutanen Fettgewebes aus einer oder mehreren Regionen des Körpers, dessen Aufbereitung und der Transplantation in die Zielareale (Gabriel 2017, Gause 2014, Rennekampff 2016). Mitunter bedarf es jedoch mehrerer Sitzungen, um das gewünschte Volumen nach einem Lipofilling zu erreichen.

Trotz breitgefächerten Einsatzes, besteht laut Literatur noch kein Konsens über die optimale Technik der drei einzelnen Prozedere (Gabriel 2015, Kaufman 2007, Gabriel 2017, Bucky 2008, Gause 2014, Dolderer 2016). Auch für die Verwendung der Lokalanästhesie zur Entnahme des zu transplantierenden Gewebes in der Spendergeweberegion gibt es derzeit keine eindeutigen Empfehlungen (Kaufman 2007). Auf der Suche nach dem idealen Vorgehen beschäftigen sich seit Jahren sowohl *in vitro* als auch *in vivo* Modelle der Neoadipogenese mit dem Thema Lipofilling (Bucky 2008). Die Coleman Technik (Vertrieb Mentor[®] für Byron Medical[®]) gilt weiterhin als Vergleichsstandard und wird am häufigsten angewandt (Rennekampff 2016). Alternative gängige Entnahme- und Injektionstechniken sind das Lipivage[™] (Hersteller: POLYTECH Health & Aesthetics GmbH), die Shipper Methode (Tissue-Trans[™], Vertrieb: Asclepios Medizintechnik), die Khouri-Technik, die BEAULI[™] Methode (Hersteller: Human-Med AG) und das Stroma- und stammzellangereicherte Fetttransplantat (Celution[®] System, Cytori Therapeutics Inc., San Diego, Ca, USA) (Rennekampff 2010).

Bei der Entnahme sind sich Chirurgen noch nicht einig, welche die schonendste Technik hinsichtlich der idealen Kanüle sowie der Zellstabilität des Fetttransplantats ist (Bucky 2008). Zur Diskussion stehen stumpfe oder spitze Kanülen, verschiedene Kanüledurchmesser und –längen sowie Vakuumdrücke (Dolderer 2016), die nach Indikation und Empfängergebiet ausgewählt werden. Kling et al. stellte fest, dass 55% der Chirurgen die manuelle Liposuktion der Vakuum-, Wasserstrahl- und Ultraschallassistierten Liposuktion vorziehen (Kling 2013). Der Eingriff ist sowohl in Vollnarkose als auch Analgosedierung, epiduraler Anästhesie und Lokalanästhesie möglich (Rennekampff 2016). In der Regel erfolgt die Entnahme in Tumescenz-Technik, wobei genauso viel Tumescenz-Lösung verwendet werden soll, wie Fett entnommen wird (Rennekampff 2016). Die häufigsten Entnahmestellen sind das Abdomen, die Oberschenkel, die Gesäßregion und der Kniebereich (Gabriel 2017, Dolderer 2016, Tabit 2012). In der klassischen Fettgewebstransplantation wird mit „macrofat“ gearbeitet und

dementsprechend großen stumpfen Kanülen. Indikationen hierfür sind größere Volumentransfers, vor allem zur Brustaugmentation. Ab einem Volumen von ca. 300 ml, welches innerhalb einer Sitzung injiziert wird, spricht man von „megavolume autologous fat transfer“. Daneben werden „microfat“ und „nanofat“ mit feineren Kanülen für die Fettgewinnung und Transplantation im Gesicht, beispielsweise im Bereich der Orbitaregion und Lippen verwendet (Dolderer 2016).

Aktuell dominiert die Technik mit Mikrokanülen nach Coleman samt Zentrifugation in der Anwendung des Lipofillings (Kurita 2008, Rennekampff 2016). Eine 2-Loch stumpfe 11-G-Kanüle, angeschlossen an eine 10 ml Luer-Lok Spritze wird durch eine 3 mm kleine Inzision in die Spenderregion eingeführt. Durch vorsichtiges Aufziehen der Spritze, wird die Kanüle unter Entstehung eines geringen negativen Drucks, von maximal 0,52 bar, durch das Fettgewebe geführt (Lim 2012, Rennekampff 2016). Generell sollte ein kontinuierlicher Sog von -0,5 bis -0,55 bar berücksichtigt werden, um Zellschäden zu vermeiden. Die herkömmliche Liposuktion per Hand erzielt 75-80% intakte Fettzellen, die wasserstrahlassistierte Absaugung erreicht bis zu 90% Zellviabilität (Prantl 2016). Noch mehr als unter zu hohen Absaugdrücken leidet das gewonnene Fett unter Scherkräften (Dolderer 2016) sobald es zu trocken wird (Rennekampff 2016). Letztere hängen im Wesentlichen von der Flussrate ab, die bei zu engen Kanülenöffnungen ansteigt und zu einem Zellschaden führt (Dolderer 2016). Des Weiteren kann sich der Kontakt zu Raumluft negativ auf die Adipozyten auswirken, sodass geschlossene Systeme empfohlen werden (Rennekampff 2016, Prantl 2016).

Im nächsten Schritt erfolgt die Aufbereitung des gewonnenen Fettes zur Eliminierung von Tumesenzlösung, Blut, Zellfragmenten und freiem Öl (Gutowski 2009, Kurita 2008, Gause 2014, Dolderer 2016), um lebensfähige Adipozyten zu erhalten (Gabriel 2017, Kaufman 2007). Unter anderem wird das Fett entweder mit physiologischen Puffern gewaschen, zentrifugiert, filtriert, dekantiert oder mittels absorbierenden Medien konzentriert (Bucky 2008, Boschert). Da die traditionelle Technik der Aufbereitung, die Zentrifugation, geprägt von Coleman, ursprünglich nur für kleine Fettmengen entwickelt wurde, besteht heutzutage Uneinigkeit über die optimale Handhabung großer Fettvolumina (Coleman 2007). Ueberreiter et al. entwickelten 2007 die BEAULI™ (Berlin Autologous Lipotranfer) Methode, die mittels Wasserstrahl-assistierter Liposuktion und Aufbereitung mit dem sogenannten Lipocollector®, besonders für große Volumen entwickelt wurde (Ueberreiter 2010). Der Lipocollector® trennt die Gewebe-Flüssigkeitsfraktion anhand der Schwerkraft. Andere Systeme wie das

Lipivage™ System und die Shippert Methode entfernen die Öl-Wasser Fraktion in einem integrierten Filter. Das Celution® System reinigt das Fett in mehreren Waschschriften ohne Zentrifugation (Rennekampff 2010). Dennoch stellt Letzteres das am weitesten verbreitetste Verfahren beim Lipofilling in der Brustregion dar (Gabriel 2017, Kaufman 2007). Die Technik konzentriert Adipozyten und trennt sie von Substanzen wie Blutzellen, Lipiden, Proteasen und Lipasen, die möglicherweise zum Abbau des Fettes führen (Kurita 2008). Es wird angenommen, dass Blut und freies Öl die für die Frühphase der Einheilung wichtige bereits erwähnte Inoskulation beeinträchtigen (Dolderer 2016). Das Lipoaspirat wird nach Colemans Empfehlungen bei 3000 Umdrehungen pro Minute in 10 ml Reagenzgläsern drei Minuten lang zentrifugiert (Gabriel 2017, Kaufman 2007, Rennekampff 2016). Es gibt jedoch Nachweise kontrollierter Studien, die mit langsamerer Zentrifugation, bei 2000 Umdrehungen pro Minute (Dolderer 2016), die Ruptur der Adipozyten reduzieren (Yoshimura 2006, Tabit 2012). Boschert et al. fand heraus, dass eine zweiminütige Zentrifugation optimal sei, um lebensfähige Adipozyten zu konzentrieren (Boschert 2002). Bei der Khouri-Technik wird lediglich von Hand zentrifugiert (Rennekampff 2010).

Nach der Zentrifugation bilden sich drei Schichten im Reagenzglas (s. Abbildung 1). Ganz oben schwimmt das Öl der rupturierten Adipozyten, darunter die intakten Zellen und am Boden Blut und Zellrückstände (Kaufman 2007, Lim, Rennekampff 2016, Tabit 2012). Im gewünschten Konzentrat verbleiben idealerweise nur die Adipozyten, extrazelluläre Matrix und ADSC (Kurita 2008). Die Progenitorzellen liegen direkt unterhalb der nutzbaren Fettzellen in einem typischerweise weißlichen, schaumigen Film (Kaufman 2007).



Abbildung 1: Schichten im Reagenzglas. Links nach Dekantieren und rechts nach Zentrifugation (Alexander R. 2016)

Die Zentrifugation kann das Gesamtvolumen des transplantierten Fettes steigern (Coleman 2001), sie kann jedoch auch durch exzessiven Gebrauch intakte Adipozyten beschädigen (Rohrich 2004, Puckett 2004, Dolderer 2016). Außerdem ist sie ein komplexes, zeitaufwendiges Verfahren der Aufbereitung im Operationssaal, gerade wenn große Volumina transplantiert werden sollen (Gabriel 2017, Coleman 2007, Miller 2002, Dolderer 2016). Neuere Verarbeitungssysteme, die die Fettgewinnung, Aufbereitung und Extraktion in einem System integrieren, können die Methode vereinfachen sowie effizienter machen (Gabriel 2017). Zeitaufwand und Instrumentarium sind weitere Aspekte, die mit neueren Methoden minimiert werden (Gabriel 2017, Ansorge 2014). Zu nennen sind, neben den bereits Erwähnten, das Pure Graft und das Revolve-System (Rennekampff 2016). Die Literatur gibt zwar keine einheitlichen Richtlinien vor, jüngste Studien kommen jedoch maßgeblich zu vergleichbaren oder sogar besseren Ergebnissen durch Auswaschen und Filtrationstechniken als durch Zentrifugation (Ansorge 2014, Fisher 2013, Kaufman 2007). Rohrich et al. stellte beispielsweise keinen Unterschied im Fettüberleben von zentrifugiertem und nicht zentrifugiertem Fett fest (Rohrich 2004). Marques et al. erzielten durch das Auswaschen mit Ringer-Laktatlösung ein signifikant besseres Transplantatüberleben. Als Begründung führten sie die Eliminierung inflammatorischer Mediatoren an und die daraus resultierende Reduktion der Immunantwort im Empfängergewebe (Kaufman 2007). Laut Markey et al. bilden sich ohne Zentrifugation nach 5 Minuten Ruhezeit, dieselben drei Schichten im Reagenzglas aus wie nach Zentrifugation (Markey 2000).

Um bestmögliche Resultate zu erhalten, muss das gewonnene Fett bis zur Injektion auf Körpertemperatur warmgehalten werden (Gabriel 2017, Rennekampff 2016). Das ist weiterhin der Grund, die Zeitspanne zwischen Extraktion und Injektion möglichst kurz zu halten (Gabriel 2015, Caletti A. 2017, Dolderer 2016). Von der gekühlten Aufbewahrung des Fettes wird laut Leitlinie und Studien von Lidagoster et al. aufgrund von höheren Nekrose- und Entzündungsraten abgeraten (Kaufman 2007, Lidagoster 2000, Arbeitsgemeinschaft der deutschen Gesellschaft der Plastischen Chirurgen 2015). Andere Autoren beschreiben hingegen in vitro Kryokonservierung von Fettgewebe bis zu 12 Monaten mit gut erhaltener Gewebearchitektur (Tzikas 2004, Bertossi 2003).

Weiterhin gibt es die Möglichkeit der Zugabe von Wachstumsfaktoren (Kaufman 2007). Befürworter berufen sich auf verbesserte Überlebensraten und gesteigertes Zellwachstum (Huss 2002), beispielsweise durch Insulin und Insulin Like Growth Factor (IGF-1) (Yuksel 2000). Coleman lehnte die Addition von Chemikalien, Hormonen und dergleichen ab

(Coleman 1997). Und auch laut Leitlinie der autologen Fetttransplantation soll das gewonnene Fett, wie bei anderen Gewebetransplantationen ohne „Änderung der stofflichen Zusammensetzung zurück [...] übertragen werden“ (Giunta 2016). Auch durchblutungssteigernde Mittel wie Vascular Endothelial Growth Factor und Hypoxia Inducible Factor 1 zeigen in Versuchen vielversprechende Wirkungen auf die Adipogenese (Kaufman 2007). Des Weiteren liegen in vitro Daten vor, die mit der Anwendung von Kollagenase (Piasecki) und dem freie Radikalfänger Coenzym Q10 (Witort 2007) das Adipozytenüberleben verbessern. Die Variation in der Methodik und Kombination von Wirkstoffen dieser Untersuchungen lässt jedoch keine konkreten Schlussfolgerungen für die klinische Anwendbarkeit zu (Kaufman 2007). Nicht nur aus diesem Grund wird die Rolle von Wachstumsfaktoren und Fettgewebstammzellen derzeit im Rahmen des „tissue engineering“ vielfach untersucht (Kaufman 2007).

Je nach Anwender und Indikation, variieren auch die Injektionstechniken, Kanülengrößen und –arten (Kaufman 2007, Bucky 2008, Gause 2014). Verwendet werden sowohl stumpfe, gerade oder gebogene Luerlock - Kanülen mit einem Durchmesser zwischen 1 und 3 mm (Caletti A. 2017). Coleman-Kanülen haben einen Durchmesser von 14 oder 16 G (Rennekampff 2016) und sind an eine 1 ml Spritze angeschlossen. Coleman betonte die Wichtigkeit stumpfer Kanülen zur Prävention von Hämatomen (Coleman 2001) und zur „Platzierung von Fettpartikeln entlang physiologischer Gewebeschichten“ (Dolderer 2016). Das aufbereitete Fett wird je nach Anwendungsbereich in 1-20 ml Spritzen gefüllt und durch 2 mm große Inzisionen (Lim 2012), in kleinen Volumina schrittweise in die Subcutis der zu behandelnden Region injiziert (Tabit 2012). Die Einstichpunkte der Brustregion sind in der Regel lateral unterhalb der Submammarfalte oder am Areolenrand (Ueberreiter 2016). In das Drüsengewebe sollte nicht injiziert werden (Prantl 2016). Bei der Insertion wird ein Gang geschaffen, in den beim Rückzug der Kanüle gleichmäßig Fett injiziert wird (Kaufman 2007, Lim 2012, Tabit 2012). Eine Hand wird der Haut von außen zur Stabilisation aufgelegt (Dolderer 2016). Für eine gleichmäßige Verteilung bei möglichst wenig Einstichstellen, eignet sich eine „ausreichend lange, stumpfe Kanüle“ (Rennekampff 2016) mit möglichst „vielen Austrittslöchern“ (Dolderer 2016). Das Fett kann so in kontrollierten Mengen von ca. 0,5 bis 1 ml pro Sekunde (Caletti A. 2017) in den jeweiligen Kanal eingebracht werden (Gabriel 2017). Beachtenswert dabei ist die fächerförmige Führung der Kanüle sowie die multiplanare und multidirektionale Injektion (Kaufman 2007, Tabit 2012), anstelle einer punktuellen Bolusabgabe. Durch diese sogenannte „fanning-out“ Technik wird die Fläche des

Transplantates, die mit vaskularisiertem Gewebe in Kontakt ist, maximiert (Kaufman 2007). Nordstrom beschrieb die „spaghetti“ Fetttransplantation, bei der kleine Portionen in Tunneln jeweils ohne Kontakt zueinander eingebracht werden (Nordstrom Re Fau - Wang 1997). Die zweite gängige Injektionsmöglichkeit besteht aus dem Vor- und Zurückführen der Kanüle und der gleichzeitigen Abgabe von Fett ins Gewebe (Rennekampff 2016).

Wegen des vorbekannten Volumenverlustes des Transplantates, wird in der Regel etwas überkorrigiert (Harder 2014). Delay et al. empfehlen diesbezüglich die „140 %-Regel“, bei der 140 ml für ein Zielvolumen von 100 ml injiziert werden (Delay 2009). Die Dehnbarkeit des Empfängergewebes sollte jedoch mit Einbringen des Transplantats nicht überschritten werden, um einen zu hohen Gewebedruck zu vermeiden. Denn dieser führt zu einer Beeinträchtigung der Durchblutung und in der Folge zu Nekrosen. Folglich ist es von Vorteil, größere Zielvolumen in mehreren Sitzungen aufzubauen, damit sich das Gewebe schrittweise an das Volumen anpassen kann (Dolderer 2016). Alternativ bieten sich externe Expandersysteme wie beispielsweise BRAVA®, ein Unterdruckexpander-BH, an. Letzterer schafft durch ein Ödem der Subkutis und die Expansion des Hautmantels mehr Platz für Fettinjektionen im Empfängergewebe. Eine potentielle Anregung der Angiogenese könnte sich zudem förderlich auf die Überlebensrate auswirken. Gerade bei verhärtetem, spannungsreichem Narbengewebe, nach Mastektomie und Bestrahlung, bietet sich diese Methode besonders an (Rennekampff 2016).

In unserem Fall erfolgte der Ablauf des Lipofillings nach folgendem Schema: Das abzusaugende Areal wurde mit Tumeszenzlösung nach Klein (1000 ml isotonische Kochsalzlösung mit 9000 mg Natriumchlorid, 500 mg Lidocain, 1 mg Adrenalin, 500 mg Natriumhydrogencarbonat) infiltriert und von Hand mit einer Perfusorspritze (<300 ml) oder mit einem mechanischen Absauggerät abgesaugt. Das gewonnene Fett wurde in 10 ml Spritzen umgefüllt und 2 Minuten bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert. Durch Stichinzisionen wurde es anschließend fächerförmig periglandulär, subglandulär und/oder intramuskulär in die Brustregion eingebracht (Harder 2014).

Erwähnenswert sind weiterhin Fortschritte, die durch den Einfluss adulter Stammzellen auf das Fettgewebstransplantat zustande kommen. Untersucher versprechen sich durch ihren Zusatz (CAL) länger anhaltendere und besser vorhersehbare Resultate (Kaufman 2007). Dasselbe gilt auch für die Zugabe von Plättchenreichem Plasma, welches die

Neoangiogenese, die Fibroblastenaktivität sowie die Induktion von ADSC fördert (Dolderer 2016).

Postoperativ sollte jegliche Kompression, beispielsweise durch zu enge Verbände, mechanische Belastung oder sportliche Aktivitäten unbedingt vermieden werden. Des Weiteren sollte der Eingriff erst nach dreimonatiger Pause wiederholt werden (Caletti A. 2017). Regelmäßige postoperative Kontrollen und der Vorher-Nachher-Vergleich sollten anhand von 3D-Scans, MRT oder Ultraschall durchgeführt werden (Prantl 2016). Festzuhalten ist, dass der Einfluss verschiedener Techniken auf die Langzeitergebnisse und das „fat graft – Überleben“ noch immer Gegenstand aktueller Forschung und Diskussion sind. Ohne Zweifel bleibt, dass „die Patientensicherheit bei der Entwicklung neuer Behandlungsverfahren höchstes Ziel [...] ist (Giunta 2016).

1.4. Stellenwert des Lipofillings in der Brustregion

Als Hauptindikationen der Methode gelten gemäß der Leitlinie für die „Autologe Fetttransplantation“ traumatisch-, krankheits- oder altersbedingte Volumenverluste von Weichteilen sowie ästhetische Indikationen. An erster Stelle steht hier als Indikation der Zustand nach Brustkrebs und Brustrekonstruktion beziehungsweise nach Mastektomie oder nach Brusterhaltender Therapie (Pallua 2015). Es folgen kongenitale und erworbene Brustfehlbildungen und ästhetisch-kosmetische Indikationen (Prantl 2016). Als Kontraindikationen gelten unter anderem die aktive maligne Grunderkrankung des Spender- oder Empfängersitus, Schwangerschaft und Stillzeit, akute Infektionen im Situs, therapeutische Antikoagulation oder schwerwiegende Gerinnungsstörungen. Strengere Indikationen sollen bei BRCA 1- und BRCA 2-Mutationen, positiver Familienanamnese für Brustkrebskrankungen, Immunsuppression und starkem Nikotinkonsum erfolgen (Prantl 2016).

Der Stellenwert des Lipofillings für Brustkrebs - Patientinnen ist von besonders hohem Belang. Denn das Mammakarzinom stellt heutzutage nach wie vor die meist diagnostizierte Krebserkrankung bei Frauen dar (Kamat 2015) und dazu eine der häufigsten Indikationen für eine Operation, um eine Heilung zu ermöglichen. In Anbetracht der Vorgehensweisen den Tumor aus der Brust zu entfernen beziehungsweise zu eliminieren, müssen betroffene Patientinnen mit gravierenden Haut- und Drüsedefekten rechnen. Eine komplette

Mastektomie sowohl ein- als auch beidseits, stellt hier nicht selten die effektivste Tumorbekämpfung dar. Für frühe Brustkrebsstadien gilt die BET in Kombination mit Bestrahlung als Goldstandard (Darby S 2011). In den letzten Jahrzehnten konnten Früherkennungsmaßnahmen die Detektion von Brustkrebs schon in frühen Stadien verbessern. Folglich nimmt der Einsatz der BET zu (bei 60-70 % der Mammakarzinome) (van Turnhout 2017, Janni W 2005) und damit auch die Lebensqualität der Patienten (Kelly 2012). Dazu kommt jedoch die Bestrahlung, die die Wundheilung beeinträchtigt und die Haut fibrotisch und rigide macht (Rowan 2014). Nach Abschluss der Therapie ist es Aufgabe der Plastischen Chirurgie, die Brustform möglichst naturgetreu wieder zu rekonstruieren. Lebensqualitätssicherung und psychosoziale Integration der Patientinnen sind in diesem Zusammenhang nicht zu vernachlässigende Aspekte. Angesichts aktueller Möglichkeiten der plastischen Rekonstruktion steigt die anspruchsvolle Erwartungshaltung der Patienten hinsichtlich einer Wiederherstellung von Form, Größe, Symmetrie und Gewebebeschaffenheit möglichst ohne Fremdkörpergefühl deutlich an (Papadopulos 2006, Damen 2010, Heneghan 2011, Tadiparthi 2013, Krastev 2013). Folglich haben auch die Sekundäreingriffe nach rekonstruktiven Brusteingriffen zahlenmäßig zugenommen (Beahm 2007, Gabriel 2017). Dazu gehören unter anderem die Mamillen-Rekonstruktion, die kontralaterale Angleichung zur Wiederherstellung der Symmetrie und das Lipofilling. Letztgenanntes fungiert dementsprechend häufig als Begleittherapie bei Lappenrekonstruktionen zur Verbesserung von Form und Kontur, sowie zur Behandlung von Lumpektomiedefekten (Gabriel 2017, Kling 2013, Myckatyn 2017, Krastev 2013).

Des Weiteren kann das Lipofilling zur Behandlung von bestrahlten Brüsten eingesetzt werden und potentiell das Bett für eine Implantat-basierte Rekonstruktion bilden. Nach der Brustrekonstruktion mit Implantaten wird es außerdem zur Kaschierung der Ränder und zur Korrektur der Form genutzt (Gabriel 2017). Je nach Beschaffenheit und Verschieblichkeit der Haut, ist nach Mastektomie sogar ein vollständiger Brustaufbau allein aus Eigenfett möglich (Gabriel 2015, Spear 2016, Ueberreiter 2016). Hierfür werden mitunter 4-6 ambulante Sitzungen jeweils im Abstand von 3 Monaten benötigt (Ueberreiter 2013, Tanzella U. 2014). Patientinnen müssen daher mit einer Behandlungszeit von bis zu 2 Jahren rechnen. Unter Umständen muss der Hautmantel der Brust vorher mit Expandersystemen vorgedehnt werden.

Alternativ zu Brustimplantaten, stellt das Lipofilling eine natürliche Aufbaumethode dar und kann sehr gezielt und präzise angewandt werden. Von dem Eingriff können folglich auch Patientinnen mit physiologischen Asymmetrien der Brust oder kongenitalen Fehlbildungen,

wie beispielsweise einer tubulären Brust, dem Poland Syndrom und einer Trichterbrust (Ueberreiter 2016) profitieren. Die Behandlung von Brustasymmetrien mit autologem Fett ist der Behandlung mit Silikonimplantaten meist überlegen, da das Fett keine starre Form hat und individuell modellierbar ist. Dasselbe gilt für die Behandlung tubulärer Brüste. Die zu feste Dermis wird aufgelockert, die zu hohe Submammarfalte aufgelöst und das Fett so eingebracht, dass eine natürliche Form entsteht. Je nach Ausprägung, stellt das Lipofilling allein oder in Kombination mit Implantaten eine vergleichsweise minimalinvasive Lösung in der Korrektur der Brust beim Poland-Syndrom dar. Und auch die sehr häufig auftretende Trichterbrust kann mittels Fett in wenigen Sitzungen erfolgreich ausgeglichen werden (Ueberreiter 2016).

Als minimalinvasive Technik mit niedriger Morbidität (La Marca 2013) und minimal sichtbaren Narben (Tabit 2012) erzielt das Lipofilling eine hohe Patientenzufriedenheit in vielen Studien und systematischen Reviews (Leopardi 2014, Rosing 2011, Biazus 2015, Gutowski 2009, Bucky 2008, Tabit 2012). Nichtsdestotrotz kann es durch die Anwendung falscher Techniken und die insuffiziente Verteilung zu großer Fettansammlungen zu „Ölzystenbildung, Verkalkungen und Gewebeschwund“ kommen. Patienten sollten jedoch im Vorhinein wissen, dass kleinere Ölzysten und Verkalkungen Teil des physiologischen Brustgewebes, bzw. in 50% der Fälle nach Operationen an der Brust vorhanden sind (Ueberreiter 2016). Die Detektion harmloser Veränderungen wie Ölzysten gelingt postoperativ am besten mittels Ultraschall. Die genaue Differenzierung zwischen Ölzysten, Fettgewebnekrosen und Malignomen gelingt vor allem mittels MRT (Herold 2016).

1.5. Computer Assistierte Plastische Chirurgie

Die Computer Assistierte Plastische Chirurgie beinhaltet die dreidimensionale Erfassung, Digitalisierung und Visualisierung der menschlichen Körperoberfläche und der Weichteilgewebe. Um die Anwendung des Lipofillings sowohl zu optimieren als auch zu evaluieren, gewinnt die Computer Assistierte Chirurgie heutzutage immer mehr an Bedeutung. Sie ermöglicht dem Chirurgen eine Analyse der prä- und postoperativen Volumina auf Basis von 3D - Modellen der Brust (Losken 2005). Diese werden entweder mit MRT-Volumetrie-Verfahren oder 3D-Körperoberflächenscannern aufgenommen. 3D-Scanner stellen ein schnelles, zuverlässiges und akkurates Hilfsmittel dar. Es ist kostengünstiger als die Kernspintomographie, nicht invasiv, arbeitet ohne ionisierende Strahlung und ist komfortabel für die Patienten (Howes 2017). Im Gegensatz dazu sind konventionelle Methoden wie das Archimedische Prinzip der Wasserverdrängung, die Mammographie, die Sonographie, die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie invasiv und erfordern mehr Zeit und Aufwand (Kovacs 2007, Chae 2016, O'Connell 2015, Chang 2015, Xi 2014). Mittels exakten Computerberechnungen werden anatomische Dimensionen objektiviert und subtilste Asymmetrien der Brustwand und des Weichteilmantels detektiert (Eder 2011, Losken 2005). Dies hilft bei der Entscheidungsfindung für die individuell benötigte Therapie und Technik und gibt dem Patienten eine Vorstellung von Befund und möglichen Resultaten. Dem Patienten können am Bildschirm operative Voraussetzungen, Behandlungsoptionen und realistische Endergebnisse dargestellt werden. Dieses Vorgehen ermöglicht eine interaktive Einschätzung des Befundes mit Einbeziehung des Patienten (Chang 2015). Nicht zuletzt können durch verbessertes präoperatives Planen potentiell Komplikationen vermieden und Revisionseingriffe reduziert werden (Eder 2012, Lee 2011).

1.6. Ziel der Arbeit

Bisherigen Ergebnissen zufolge variieren die Resorptionsraten nach Eigenfetttransplantationen in der Brustregion immer noch deutlich in der Literatur (Gir 2012). Begründet wird dies vor allem durch die Vielzahl der verschiedenen Anwendungsformen und die jeweilige Erfahrung des Chirurgen, wie normalerweise bei allen chirurgischen Interventionen (Simonacci 2016). Inwiefern sich auch andere Faktoren auf das Transplantatüberleben auswirken können ist derzeit noch weitgehend unklar. Fest steht, dass die Resorptionsraten immer noch vergleichsweise unvorhersehbar sind (Herly 2017) und einen limitierenden Faktor des Fetttransfers darstellen (Nelissen 2015, Toyserkani 2016). Denn im Hinblick auf ein zufriedenstellendes, symmetrisches Ergebnis im Rahmen der Brustrekonstruktion wollen Chirurgen und Patienten das Outcome möglichst gut antizipieren können (Ho Quoc 2015). Vor diesem Hintergrund ist die Suche nach konkreten Abhängigkeiten der Resorptionsrate von großem Interesse. Dabei muss die Variabilität der Ergebnisse auch mit den individuellen Voraussetzungen jedes einzelnen Patienten in Verbindung gebracht werden (Strong 2015). Um dies zu erreichen, zielt die Fragestellung dieser Arbeit auf einen Zusammenhang des Transplantatüberlebens mit folgenden Einflussfaktoren ab: dem zeitlichen Verlauf nach dem Lipofilling und dem Injektionsvolumen, der möglichen strahlentherapeutischen Vorbehandlung, dem Nikotinkonsum und dem BMI der Patientinnen. Anhand der Auswertung prä- und postoperativer dreidimensionaler Volumina der behandelten Brüste, soll ein Überblick über das Resorptionsverhalten der Fetttransplantate unter Berücksichtigung der genannten Einflussfaktoren gegeben werden. Dazu wurde eine retrospektive statistische Analyse mit den notwendigen Patienteninformationen aus der zur Verfügung stehenden Datenbank durchgeführt. Fettresorptionsraten sollen auf diese Weise vorhersehbarer gemacht werden. Hiermit soll die Studie einen Beitrag zur Objektivierung des Eigenfetttransfers in der Brust leisten.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste 69 Patientinnen in einem durchschnittlichen Alter von 43,3 +/- 12,2 Jahren, die sich im Zeitraum von 2010 bis 2014 in der Klinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, behandeln ließen. Die für die vorliegende Arbeit relevanten klinischen Daten der Patientinnen umfassten das Geburtsdatum, Diagnose, Größe und Gewicht, sowie der abgeleitete BMI, Nikotinkonsum, Vorbestrahlung, Art des Eingriffes, Brustseite, Injektionsmenge des transplantierten Eigenfettes und alle Follow-up Daten. Alle Teilnehmerinnen wurden über die Handhabung der Daten sachgemäß aufgeklärt. Die Erklärung der Helsinki-Protokolle wurde befolgt und alle Patientinnen gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung zu allen chirurgischen und nicht-chirurgischen Eingriffen gemäß der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (genehmigtes Ethikvotum Projekt-Nr.: 5288/12).

Das Lipofilling wurde bei 44 Patientinnen (n = 88 Brüste) beidseits und bei 25 Patientinnen (n = 25 Brüste) nur an einer Brust durchgeführt. Von den 44 Patientinnen, die ein bilaterales Lipofilling erhielten, bestand bei 32 Patientinnen eine Mammahypoplasie und sie erhielten eine ästhetische Brustvergrößerung mittels Eigenfett. 12 Patienten aus der bilateralen Lipofilling Gruppe hatten im Vorfeld eine Brustrekonstruktion erhalten und wurden mit unterschiedlichen frei transplantierten Eigengewebemethoden rekonstruiert (2 ms-TRAM, 10 DIEP). Von den 25 Patienten, die ein unilaterales Lipofilling erhielten, wurde bei 3 Patientinnen ein gestielter LDM Lappen, bei einer Patientin ein freier S-GAP Lappen, bei einer Patientin ein freier TMG Lappen, bei 3 Patientinnen ein freier ms-TRAM Lappen, bei 8 Patientinnen ein freier DIEP Lappen und bei 3 Patientinnen eine implantatbasierte Rekonstruktion der Brust vorgenommen. Bei 9 Patientinnen aus der unilateralen Lipofilling Gruppe wurde vorab eine BET durchgeführt.

2.2. Brustvolumenerfassung mittels 3-D Scanner

Mithilfe des berührungslosen (non-contact) Oberflächen - Linearlaserscanners des Typs Minolta 3D Vivid 910® (Konica Minolta Co., Ltd., Osaka, Japan, s. Abbildung 2) wurden im Fotolabor der Klinik und Poliklinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie des Klinikums rechts der Isar, Technische Universität München, die Brustregion der Patientinnen gemäß eines standardisierten Aufnahmeprotokolls erfasst (Kovacs, 2006). Die Funktion des Scanners basiert auf dem Prinzip der Lasertriangulation, bei dem mit Hilfe von Dreiecksberechnungen, Entfernungen zwischen Fixpunkten gemessen werden. Die Objekte werden mit einem Laserlichtstrahl gescannt, der durch eine zylindrische Linse geleitet wird. Der entstandene horizontale Lichtstrahl wird mit Hilfe eines Galvano Spiegels auf das Zielobjekt projiziert und tastet das Objekt vollständig ab. Die Reflektion des Lichtstrahls trifft dann auf die CCD-Kamera (charge-coupled device), die den Bildsensor darstellt. Mittels Triangulation berechnet der lichtempfindliche Sensor die Objektentfernung. Anhand von Strecken- und Winkelmessungen zwischen jeweils zwei Fixpunkten, dessen Entfernungen vom Laser erkannt werden, und dem zu ermittelnden dritten Fixpunkt, können die drei Winkel eines Dreiecks bestimmt werden (Eder 2006). Auf diese Weise kann die Position des gescannten Objektes im Raum kontinuierlich ermittelt werden, auch bei einer Positionsänderung (Konica Minolta Sensing Americas 2011).



Abbildung 2: KONICA MINOLTA Vivid 910® 3D Linearlaserscanner

Sowohl jeweils einmal präoperativ als auch in regelmäßigen Intervallen postoperativ wurden Laser-Aufnahmen von den behandelten Brüsten gemacht. Die Aufnahmen erfolgten gemäß eines standardisierten Protokolls (Kovacs 2006). In einem Abstand von 1,5 m vom Objekt wurde aus drei verschiedenen Perspektiven im Stehen bei konstanten Lichtverhältnissen (350-400 Lux) gescannt. Zunächst wurde aus einer frontalen anterior - posterior Perspektive (0°), anschließend mit 30° nach rechts gedrehtem Oberkörper und mit 30° nach links gedrehtem Oberkörper aufgenommen (s. Abbildung 3). Die Arme der Patientinnen sollten bei den Aufnahmen stets hinter dem Rücken verschränkt sein (Kovacs 2006) und der Atem angehalten werden, um Bewegungsartefakte zu minimieren und eine optimale Bildauswertung zu gewährleisten (Liu 2012).

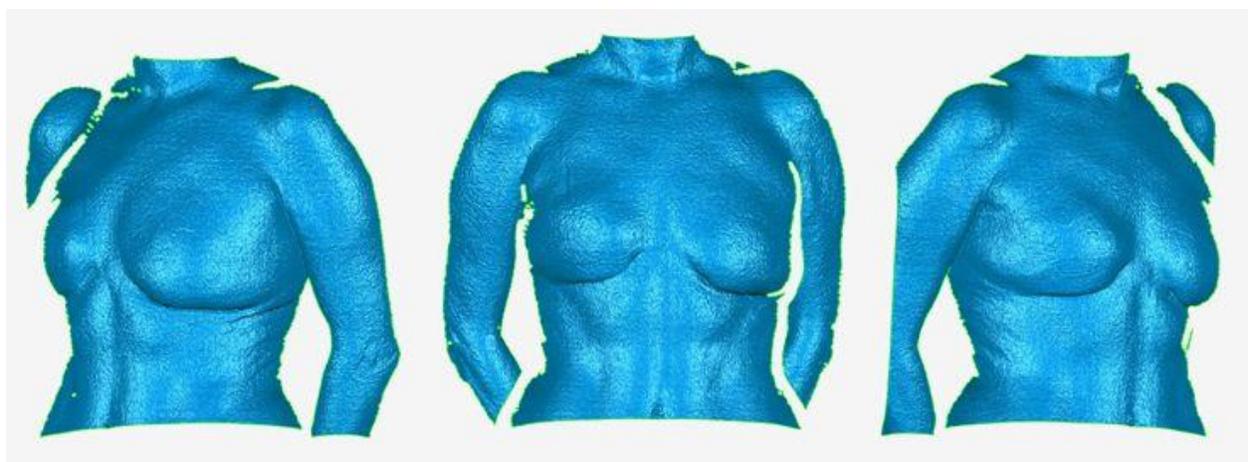


Abbildung 3: Aufnahmeposition -30° nach rechts (links), 0° (Mitte) und 30° nach links gedreht (rechts)

Eine Objektaufnahme dauerte ca. 2,5 Sekunden, bei einer Auflösung von 640×480 (Eder 2006). Hinsichtlich der Validität und Reproduzierbarkeit wurde das Laserscanverfahrens bereits mehrfach untersucht (Kovacs 2006, Kovacs 2006, Kovacs 2007) und als zuverlässige und effiziente Methode evaluiert (Chae 2016, Chang 2015, Howes 2017, Herold 2013, Eder 2008).

2.3. Erstellung des virtuellen 3D-Brustmodells

Die Einzelscans wurden im .cdm- Format in der Konica Minolta Software (Polygon Editing Tool[®], 1.22, Konica-Minolta Sensing, Inc., Osaka, Japan) gespeichert und anschließend als .stl- (stereolithographisch) Datei exportiert, um sie weiter mit der Geomagic Studio 2014 Software[®] (3D Systems, Morrisville, NC) nach einem standardisierten Protokoll bearbeiten zu können (Eder 2012, Kovacs 2006). Mit Geomagic[®] wurde der entscheidende Schritt des Mergens getätigt. Mergen ist das Übereinanderlegen der Scans aus den drei verschiedenen Einzelperspektiven an festgelegten Markierungen, so dass ein drei-dimensionales Bild entsteht (s. Abbildung 6). Dies geschah in den folgenden Schritten:

Zunächst wurden die drei Bilder jeder Patientin einzeln so vorbereitet, dass so viele Fehlerquellen wie möglich ausgeschlossen werden konnten. Dies implizierte zunächst das Löschen und Ausschneiden von Kopf-, Hals-, Arm- und Unterbauchpartien, die für das Volumen-Bestimmungsfeld der Brust überflüssig waren (s. Abbildung 4).



Abbildung 4: 3D Brust-Scans nach Bearbeitung in Geomagic[®] als Vorbereitung zum Mergen

Anschließend erfolgte die *manuelle Registrierung*, in der per Mausklick anatomische Anhaltspunkte, sogenannte Landmarks, auf unter anderem Jugulum, Xiphoid, Mitte der Klavikulae, medialem und lateralem Ende der Unterbrustfalte, Mamillen und Akromion auf jeweils zwei der drei verschiedenen Scans markiert wurden. Das hieß also einmal für die Frontalaufnahme und die Aufnahme von rechts und ein zweites Mal für die Frontalaufnahme und die Aufnahme von links (s. Abbildung 5). Zweck dieses Arbeitsschrittes war das Annähern beziehungsweise Übereinanderlegen der einzelnen Scans, um ein 3D Brustmodell zu erschaffen.

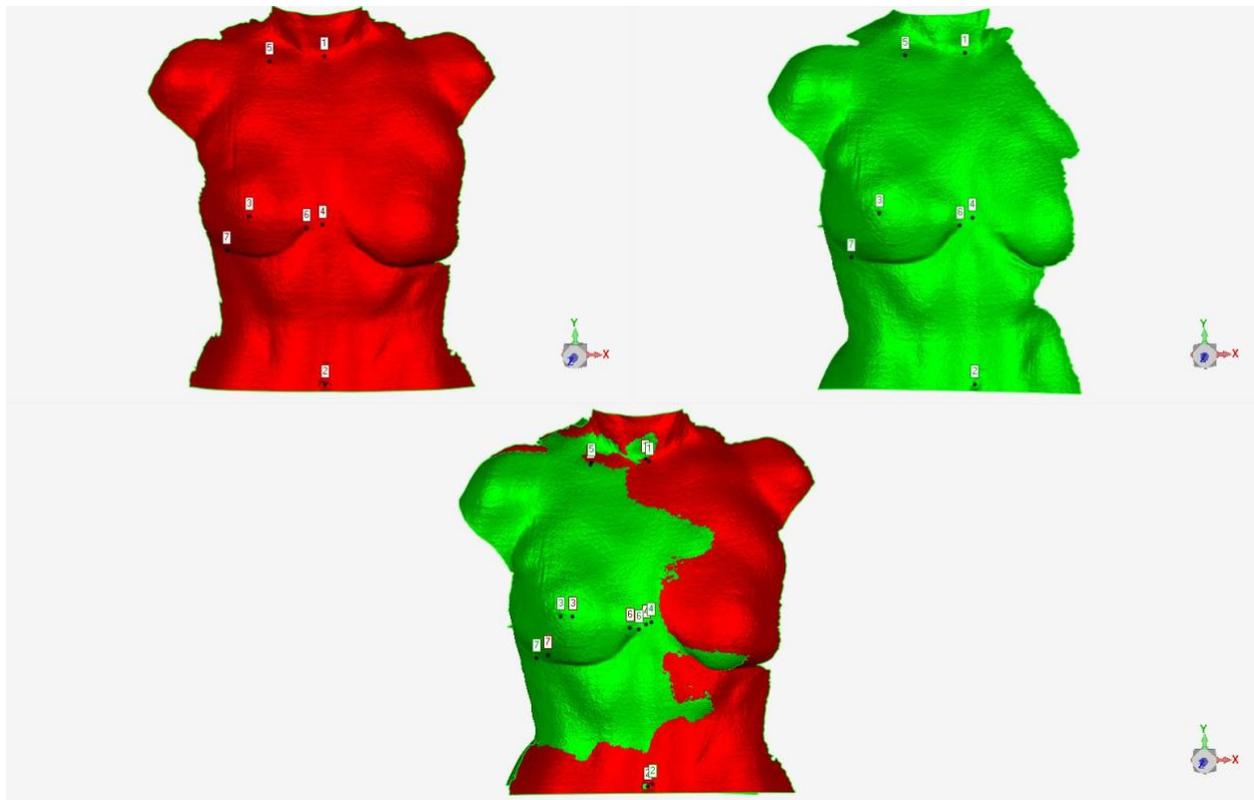


Abbildung 5: Manuelle Registrierung: Markierung von Landmarks auf der Frontalaufnahme (oben links) und der um 30° nach links gedrehten Aufnahme (oben rechts), so dass beide Modelle übereinandergelegt registriert werden können (unten).

Danach erfolgt dasselbe mit der Frontalaufnahme und der um 30° nach rechts gedrehten Aufnahme. Hiernach konnte der Merging-Prozess aktiviert werden, um das Brustmodell zu vervollständigen.



Abbildung 6: Fertiges Brustmodell nach Merging-Prozess in Geomagic®

Im letzten Schritt wurden die gemergten 3D Bilder in die SINUS® Software, einer weiteren Bildbearbeitungssoftware, transferiert. SINUS® wurde von der Forschungsgruppe CAPS (Computer Aided Plastic Surgery) in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Informatik an der TUM und der Firma CADFEM® entwickelt. Sie ermöglicht eine schnelle und einfache Analyse der 3D Brustmodelle und die Messung der Brustvolumina.

Es wurden erneut 12 anatomische Landmarks auf dem 3D Model des Torso per Mausclick markiert (s. Tabelle 1 und Abbildung 7).

Tabelle 1: Landmarks am Brustmodell

Landmark- nummer	Mittellinie/ beidseits	Anatomisches Korrelat
1	b	Mitte der rechten Klavikula
2	M	Jugulum
3	b	Mitte der linken Klavikula
4	b	Laterale Unterbrustfalte links
5	b	Linke Mammille
6	b	Tiefster Punkt der linken Unterbrustfalte
7	b	Mediale Unterbrustfalte links
8	M	Processus xiphoideus des Sternums
9	b	Mediale Unterbrustfalte rechts
10	b	Tiefster Punkt der rechten Unterbrustfalte
11	b	Rechte Mammille
12	b	Laterale Unterbrustfalte rechts

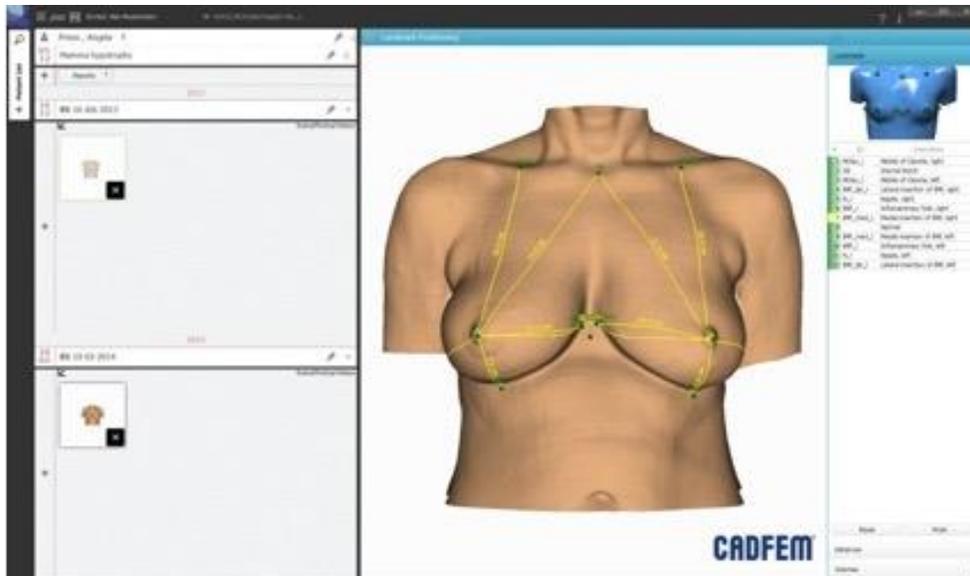


Abbildung 7: Markierung der gemergten Scans mittels 12 vorgegebenen Landmarks (grüne Markierungen) und kalkulierten Distanzen zwischen den Markierungen (gelbe Linien) in der Sinussoftware zur Volumenberechnung

Die Markierung der Landmarks, ermöglichte dem Programm die automatische Kalkulierung von Distanzen, wie z.B. dem Jugulum-Mammillen-Abstand und dem Abstand der Mammillen zum Xiphoid. Anschließend wurde der zu messende Bereich der Brust auf Basis der markierten Landmarks automatisiert von der Software definiert und konnte entlang der festgelegten Landmarks flexibel vom Untersucher eingegrenzt und ggf. korrigiert werden (s. Abbildung 8). Dabei wurde bei jeder Brust so uniform wie möglich auf eine enge Begrenzung der Markierung unter Einbezug der axillaren Partie der Brust geachtet.

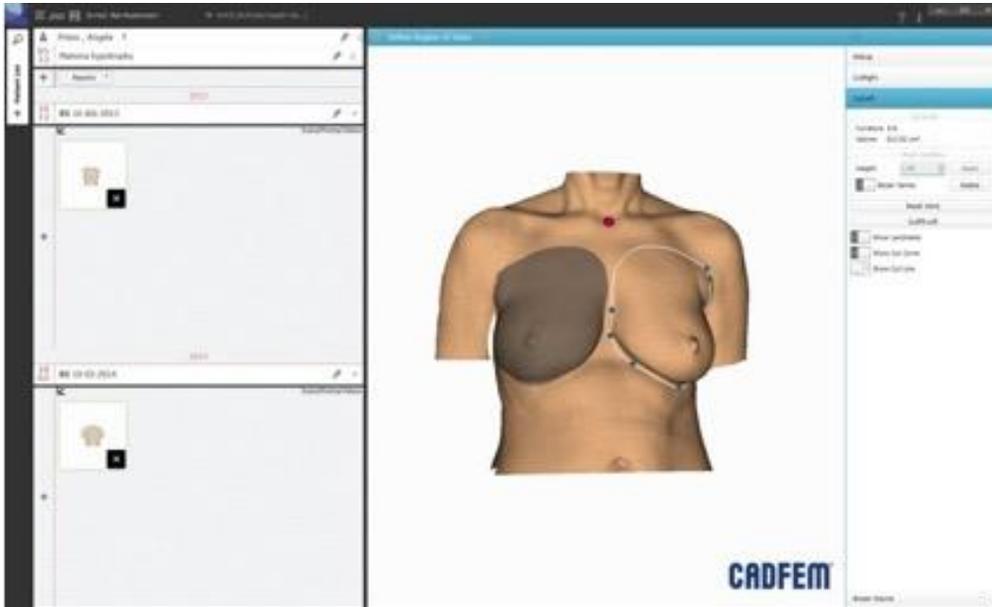


Abbildung 8: Markierung des Brustbereiches zur Volumenbestimmung mit Hilfe der anatomisch festgelegten Landmarks

Waren diese beiden Schritte getan, kalkulierte SINUS® das Volumen des markierten Bereichs. Dazu wurde anhand spezifischer Algorithmen die Brustwandkrümmung im Sinne der hinteren Abgrenzung der Brust interpoliert, um eine geschlossene Fläche zu erhalten. Es resultierten unter anderem Messgrößen wie die Oberfläche und das Volumen mit einer Genauigkeit von wenigen Kubikmillimetern. Dies lieferte die Voraussetzung zur Messung des absoluten Brustvolumens in cm^3 (s. Abbildung 9).

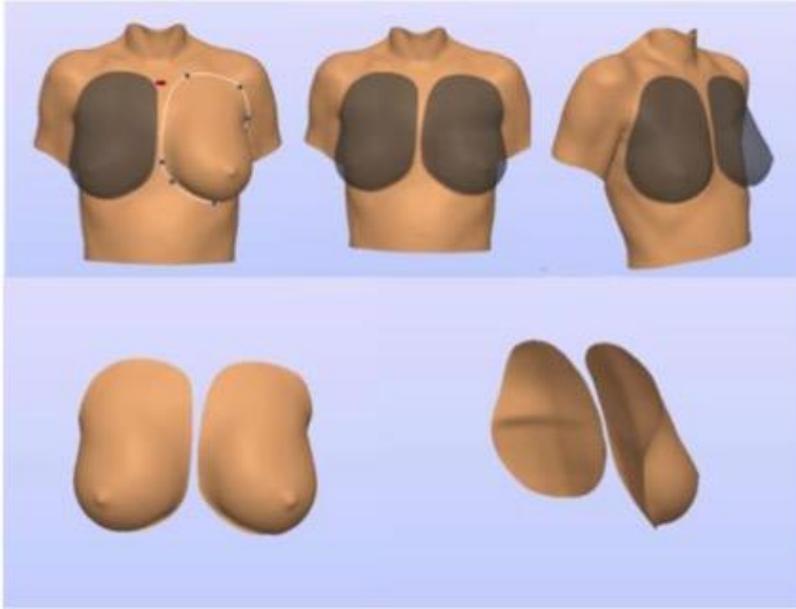


Abbildung 9: Zirkuläre Markierung und Ausschneiden der Brustareale; Interpolierung der Brustwand; Geschlossenes Brustmodell zur absoluten Volumenbestimmung

2.4. Objektive Messung der Fettretention

Zunächst wurde die Gesamtreention des injizierten Fettes aller Patientinnen evaluiert, um die Volumenänderungen zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Intervention und damit eine mögliche Abhängigkeit zwischen Retention und Zeit festzustellen. Dafür wurden die oben genannten fünf Follow-up-Zeitpunkte festgelegt (s. Abbildung 10).

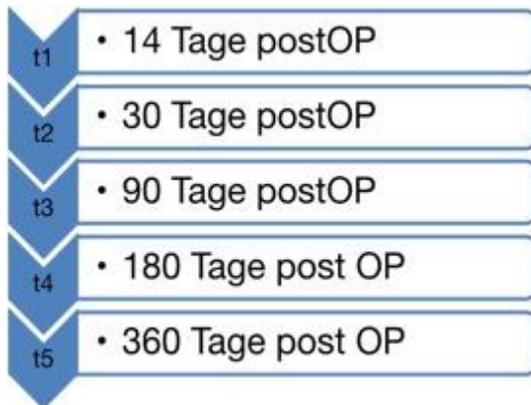


Abbildung 10: Zuordnung der Follow-up-Zeitpunkte t1-t5 zu den jeweiligen postoperativen Kontrollen

Zur Berechnung der Gesamtreention wurde davon ausgegangen, dass das ideale postoperative Brustvolumen die Summe aus dem präoperativen Volumen und dem Injektionsvolumen ist. Die Differenz zwischen dem idealen postoperativen Volumen und dem jeweils gemessenen Volumen aus den SINUS® 3-D Modellen ergab folglich das Resorptionsvolumen. Dieses Fettdefizit wurde zur genaueren Vergleichbarkeit als Anteil des gesamten eingespritzten Fettes in einen Prozentsatz umgerechnet. Die durchschnittlichen Prozentsätze der Fettretention, der Mittelwert und die Standardabweichung wurden für jede der fünf Gruppen errechnet.

2.4.1. Einflussfaktor Injektionsvolumen

Als nächstes wurden die Daten unter dem Aspekt des Injektionsvolumens analysiert. Von Interesse war, ob die Menge an Fett, die injiziert wurde, mit dem Transplantatüberleben korreliert. Dafür wurden drei Volumen-Gruppen festgelegt. Die 1. Gruppe bestand aus Patientinnen, die ein Volumen von bis zu 150 ml injiziert bekamen. Die Patientinnen, die 150 ml – 300 ml Fett erhielten, wurden der 2. Gruppe zugeordnet und diejenigen, die eine größere Menge als 300 ml injiziert bekamen, zur 3. Gruppe. Die drei Gruppen wurden bezüglich der Fettretention zu den oben erwähnten fünf postoperativen Follow-up Terminen verglichen. Der Mittelwert und die Standardabweichung des Prozentsatzes der Fettretention wurde in allen drei Gruppen zu den fünf Follow-up Terminen berechnet. Um eine mögliche Abhängigkeit zwischen der Injektionsmenge und der Retentionsmenge des Fettes zu überprüfen, wurde der Welsch-t Test durchgeführt. Dieser verglich die drei verschiedenen Volumengruppen miteinander zu jedem der fünf Zeitpunkte. Die Ergebnisse wurden mit einem Ablehnungskoeffizienten $\alpha = 0.05$ verglichen.

2.4.2. Einflussfaktor Radiotherapie

Des Weiteren wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen Fettresorption und Vorbestrahlung der weiblichen Brust untersucht. Die Frage war, ob sich ein Unterschied in der Fettresorption in vorbestrahltem und nicht vorbestrahltem Brustgewebe zeigt. In zwei Gruppen, bestrahlt und nicht bestrahlt, wurden die Brustscans den fünf Follow-up Zeiträumen zugeteilt. Der Mittelwert und die Standardabweichung des Prozentsatzes der Fettretention wurde in beiden Gruppen zu allen fünf Zeitpunkten errechnet. In allen fünf Zeitgruppen wurde der Welsch-t-Test durchgeführt, um eine statistische Korrelation zwischen Radiotherapie und Lipidretention zu detektieren. Die Resultate wurden mit einem Ablehnungskoeffizienten $\alpha = 0.05$ verglichen.

2.4.3. Einflussfaktor Nikotinkonsum

Außerdem wurden die Resultate des Lipofillings bei Raucherinnen und Nichtraucherinnen untersucht. Von Interesse war, ob sich Nikotinkonsum auf die Fettresorption auswirken kann. Die Brustscans wurden einer Raucher- und einer Nichtraucher-Gruppe zugeteilt und zu den fünf verschiedenen Zeitpunkten verglichen. Der Mittelwert und die Standardabweichung des Prozentsatzes der Lipidretention wurde in beiden Gruppen für alle Zeitpunkte berechnet. In allen

fünf Zeiträumen wurde der Welsch-t-Test durchgeführt, um eine statistische Korrelation zwischen Nikotinkonsum und Lipidretention zu detektieren. Die Resultate wurden mit einem Ablehnungskoeffizienten $\alpha = 0.05$ verglichen.

2.4.4. Einflussfaktor Body-Mass-Index

Zuletzt wurde die Resorptionsrate der Fetttransplantate unter dem Aspekt des Body-Mass-Indexes beleuchtet. Es wurden wiederum 2 Gruppen verglichen. Der 1. Gruppe wurden Patientinnen mit einem BMI von 25 oder weniger zugeteilt. In die 2. Gruppe wurden Patientinnen mit einem BMI von mehr als 25 aufgenommen. Der Mittelwert und die Standardabweichung des Prozentsatzes der Lipidretention wurde in beiden Gruppen für alle Zeitpunkte berechnet. In allen fünf Zeiträumen wurde der Welsch-t-Test durchgeführt, um eine statistische Korrelation zwischen dem BMI und der Lipidretention zu detektieren. Die Resultate wurden mit einem Ablehnungskoeffizienten $\alpha = 0.05$ verglichen.

2.5. Statistische Datenanalyse

Die Messwerte wurden gemittelt und die Standardabweichung bestimmt. Um die möglichen Einflussfaktoren Zeit, Injektionsvolumen, Radiotherapie, Nikotinkonsum und BMI zu untersuchen, wurden Welsch-t-Tests durchgeführt. Diese sollten Auskunft darüber geben, wie wahrscheinlich das Auftreten einer Differenz zwischen den errechneten Mittelwerten der jeweiligen Gruppe ist. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 5\%$ für alle Tests angesehen.

Zur statistischen Analyse wurde die Version 13 des SPSS[®] Statistik-Programmes für Windows (SPSS Inc., Chicago IL, USA) sowie die Version 15 von MS Excel[®] 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) herangezogen.

3. Ergebnisse

3.1. Gesamtreention

In Tabelle 2 werden die Ergebnisse der durchschnittlichen Lipidretention aller Patientinnen dargestellt. Um die Fettresorption unter dem Aspekt des zeitlichen Verlaufes zu analysieren wurde der Mittelwert und die Standardabweichung der Fettretentionsraten zu den fünf Follow-up Terminen berechnet.

In manchen Fällen fiel das ideale Brustvolumen direkt nach der Behandlung höher aus als erwartet. Dies ließ sich auf eine Schwellung aufgrund von Ödembildung zurückführen, die gewöhnliche Folgen des Lipofillings darstellen (Dos Anjos 2015). Sobald diese unmittelbaren Reaktionen abgeklungen waren, ließen sich die Veränderungen des Brustvolumens mit der oben beschriebenen Berechnung vereinbaren.

In den ersten 14 Tagen nach dem Lipofilling zeigte sich eine vergleichsweise rapide Resorption von 100 % auf 83,7 %, entsprechend einem Verlust von 16,3 %. Bis zum 30. Tag wurden weitere 10 % resorbiert und nach 90 Tagen noch einmal 16,5 %. Der Großteil der Fettresorption fand somit in den ersten 3 Monaten nach Lipofilling statt. Anschließend folgte die Resorptionsrate einem weniger steilen Verlauf mit relativ konstant geringen Verlusten von 0,4 % nach 180 Tagen und 2 % nach 360 Tagen. Bis zur letzten Messung nach 360 Tagen verblieb ein Restvolumen von 54.8 %, entsprechend einer Resorptionsrate von insgesamt 45.2 %. Statistisch signifikante Resorptionsraten ließen sich folglich bis zum 90. Tag feststellen. Danach zeigten sich keine weiteren statistisch signifikanten Volumenverluste mehr, sodass nach ca. 3 Monaten von stabilen Ergebnissen ausgegangen werden konnte.

Tabelle 2 : Postoperative Lipidretention des Gesamtkollektivs anhand der Mittelwerte einschließlich der Standardabweichung zu den fünf Follow-up Zeitpunkten (1-5)

Follow-up Zeitpunkte	Tage nach Lipofilling	Mittelwert der Fettretention in Prozent	Standardabweichung der Fettretention	Anzahl der Scans
1	14	83.7	6.27	113
2	30	73.7	4.5	113
3	90	57.2	3.8	113
4	180	56.8	9.51	108
5	360	54.8	9.76	88

Der Graph in Abbildung 11 zeigt den Verlauf der Lipidretention im postoperativen Zeitraum.

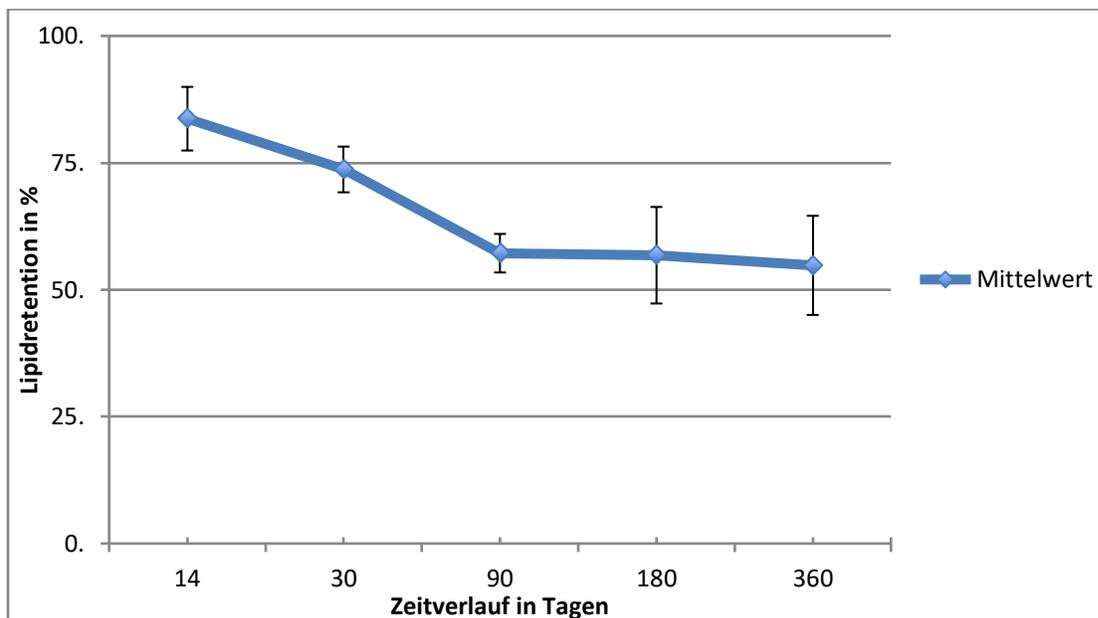


Abbildung 11: Mittlere Lipidretention des Gesamtkollektivs anhand der Mittelwerte einschließlich der Standardabweichung zu den fünf Follow-up Zeitpunkten (t1-t5)

3.2. Retention nach Injektionsvolumen

Eingeteilt in drei Volumen-Gruppen (1: max. 150 ml, 2: 150 - 300 ml, 3: 300 + ml) wurde die Fettretention zu den fünf Follow-up Zeiträumen postoperativ verglichen, um eine Abhängigkeit der Retention vom injizierten Volumen zu untersuchen. Von den Brustscans wurden 172 der 1. Gruppe, 171 der 2. Gruppe und 143 der 3. Volumengruppe zugeordnet.

Die Mittelwerte und die Standardabweichungen der Lipidretention werden in Tabelle 3 dargestellt. Die Gruppe 1 erhielt die geringste Menge an Fett und verzeichnete nach 14 Tagen 78.2 %, nach 30 Tagen 70.4 %, nach 90 Tagen 55.4 %, nach 180 Tagen 52.5 % und nach 360 Tagen 49.1% des Injektionsvolumen. Im Vergleich hierzu erhielt die Gruppe 2 eine mittelgroße Menge an Fett und erzielte nach 14 Tagen 80.5 %, nach 30 Tagen 71.9 %, nach 90 Tagen 58.8 %, nach 180 Tagen 55.2 % und nach 360 Tagen 53.2 % des Injektionsvolumen. Die Gruppe 3 erhielt die größte Menge an Fett und zeigte Retentionen von 77.2 % nach 14 Tagen, 66.2 % nach 30 Tagen, 57.2 % nach 90 Tagen, 53.2 nach 180 Tagen und 47.7 % nach 360 Tagen. Vergleicht man die Mittelwerte miteinander, fällt auf, dass nach 14 Tagen noch ähnlich viel Fett in allen drei Volumengruppen (78.2 % vs. 80.5 % vs. 77.2 %) und nach 30 Tagen schon deutlich mehr Fett in Volumengruppe 1 (70.4 %) und 2 (71.9 %) verblieb als in Volumengruppe 3 (66.2 %). Zum Zeitpunkt der dritten Messung nach 90 Tagen und vierten Messung nach 270 Tagen näherten sich alle drei Volumengruppen wieder ähnlichen Werten an (52.5 % vs. 55.2 % vs. 53.2 %). Zur letzten Messung nach 360 Tagen verblieb schließlich am meisten Fett in der Gruppe mit mittlerem Injektionsvolumen (53.2 %), gefolgt von der Gruppe mit kleinem Injektionsvolumen (49.1 %). In der Gruppe mit großem Injektionsvolumen verblieb am wenigsten Fett (47.7 %). In Abbildung 12 wird die Entwicklung der Lipidretention im postoperativen Zeitverlauf dargestellt.

Tabelle 3: Lipidretention für drei verschiedene Injektionsvolumina anhand der Mittelwerte einschließlich der Standardabweichung zu den fünf Follow-up Zeitpunkten (t1-t5)

Follow-up Zeitpunkt	Mittelwerte			Standardabweichung			Anzahl der Scans		
	< 150ml	150 - 300ml	> 300ml	< 150ml	150 - 300ml	> 300ml	< 150ml	150 - 300ml	> 300ml
1	78.2	80.5	77.2	6.1	3.8	7.3	39	44	30
2	70.4	71.9	66.2	4.3	4.7	8.4	39	44	30
3	55.4	58.8	57.2	5.9	6.9	9.2	36	38	30
4	52.5	55.2	53.2	8.1	7.7	10.6	29	25	28
5	49.1	53.2	47.7	10.7	9.5	11.4	29	20	25

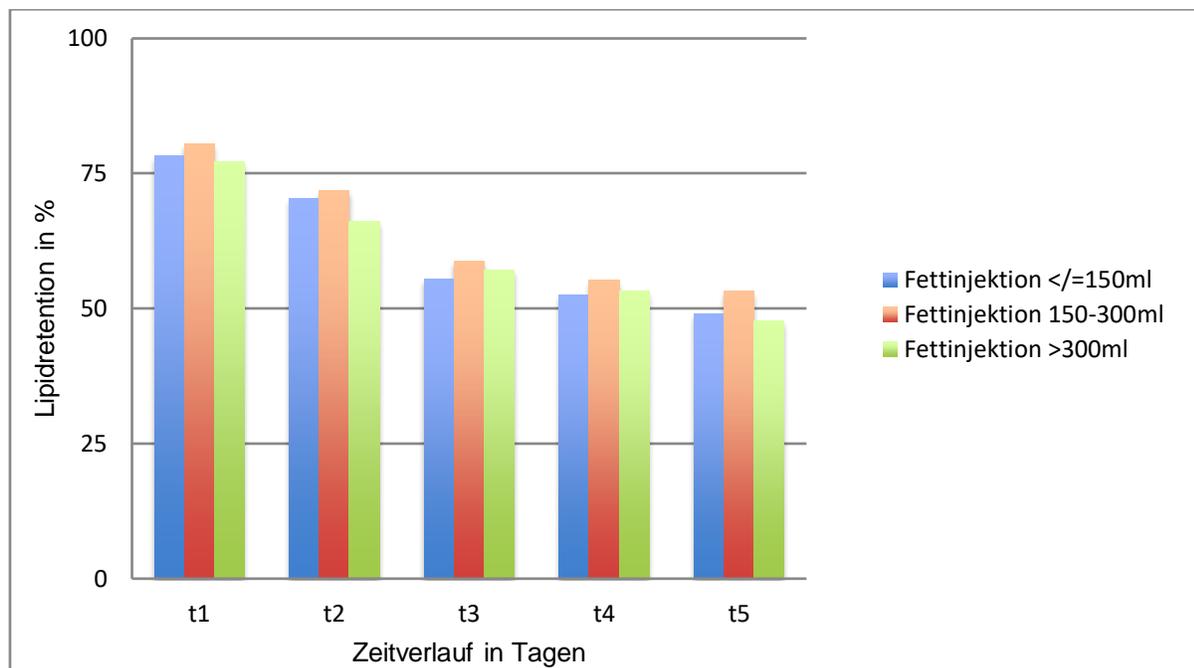


Abbildung 12: Lipidretentionen der 3 Volumengruppen im Vergleich anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen zu den fünf Follow-up Zeiträumen (t1-t5)

Der angewandte Welsch t-Test verglich die drei unterschiedlichen Volumengruppen und ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied für die durchschnittliche Lipidretention (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnisse des Welsch-t Test zum Vergleich der Volumengruppen 1, 2 und 3

Follow-up	Welsch t-Test	Ablehnung 0.05-t
1	1.17616	2.692
2	1.1789	2.79
3	1.40471	2.695
4	0.31102	2.71
5	0.32402	3.012

3.3. Retention nach Radiotherapie

Tabelle 5 zeigt die Lipidretentionen von Bestrahlten und Nicht-Bestrahlten Patientinnen. Von den Brustscans wurden 164 den Bestrahlten und 357 den Nicht-Bestrahlten zugeordnet. Nach 14 Tagen wiesen die bestrahlten Patientinnen 82.5 % und nach 30 Tagen 70.3 % Retentionsvolumen auf. Auf Seiten der nicht-bestrahlten Patientinnen zeigten sich nur geringfügig höhere Retentionen von 84.4 % nach 14 Tagen und 72.7 % nach 30 Tagen.

Zu den Follow-up Zeiträumen 3, 4 und 5 ließ sich hingegen eine deutlich höhere mittlere Lipidretention auf Seiten des nicht bestrahlten Gewebes feststellen (47.65 % vs. 59.9 %, 41.9 % vs. 53.2 %, 42.3 % vs. 54.4 %). Nach 90 Tagen wurden durchschnittlich 12,25 %, nach 180 Tagen noch 10,9 % und nach 360 Tagen 12,1 % mehr Fett in nicht bestrahltem Gewebe beibehalten. Eindrücklich wird der Verlauf beider Lipidretentionen im Vergleich in Abbildung 13.

Tabelle 5: Lipidretention bestrahlter (Rx) und nicht-bestrahlter (non-Rx) Patientinnen anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen zu den fünf Follow-up Zeiträumen (t1-t5)

Follow-up Zeitpunkt	Mittelwerte		Standardabweichung		Anzahl der Scans	
	Rx	non-Rx	Rx	non-Rx	Rx	non-Rx
1	82.5	84.4	7.9	7.1	34	79
2	70.3	72.7	8.1	5.8	34	79
3	47.65	59.9	11.2	5.5	34	79
4	41.9	53.2	14.7	7.2	32	60
5	42.3	54.4	15.9	9.9	30	60

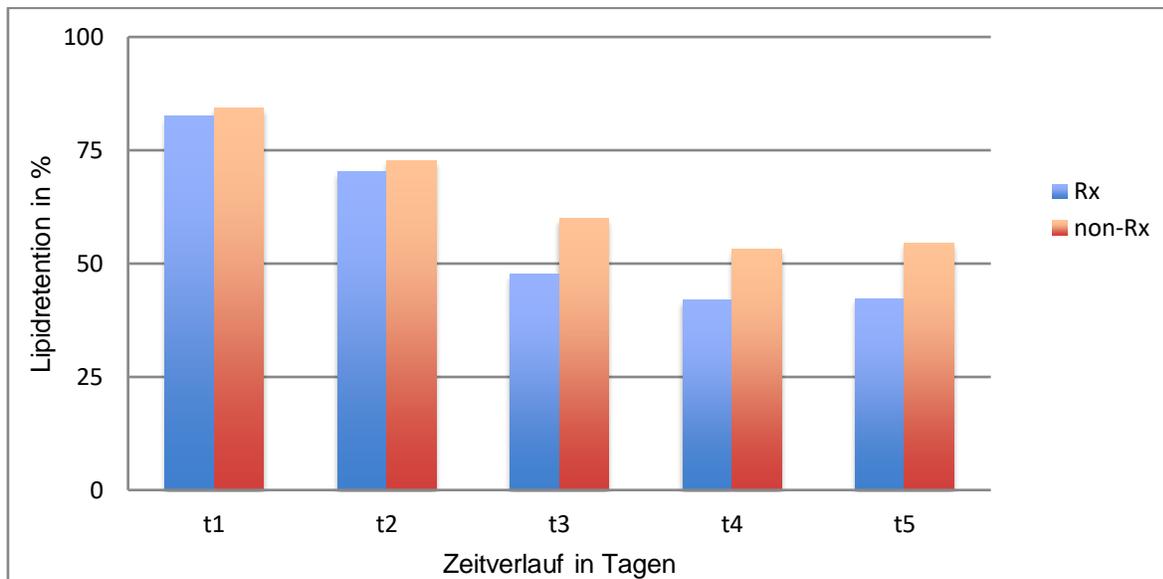


Abbildung 13: Fettretention bestrahlter (Rx) und nicht-bestrahlter (non-Rx) Patientinnen im Vergleich anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen zu den fünf Follow-up Zeiträumen (t1-t5)

Tabelle 6 stellt die Ergebnisse des angewandten Welsch-t-Tests dar. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt der Radiotherapie im Sinne einer reduzierten Lipidretention in den Follow-up Zeiträumen 3, 4 und 5.

Tabelle 6: Ergebnisse des Welsch-t Tests zum Vergleich Bestrahlter und Nicht-bestrahlter Patientinnen

Follow-up	Welsch t-Test	Ablehnung 0.05-t
1	0.29651	2.0167
2	2.79169	2.069
3	1.88283	2.0167
4	2.20255	2.0141
5	0.2331	2.119

3.4. Retention nach Nikotinkonsum

Tabelle 7 zeigt die Lipidretentionen bei Raucherinnen und Nicht-Raucherinnen. Von den Brustscans wurden 215 der Raucher- und 290 der Nichtraucher-Gruppe zugeteilt. Die Retentionsraten waren zu allen 5 Messungen auf Seiten der Nichtraucherinnen höher als auf Seiten der Raucherinnen. Der anfänglich geringe Unterschied von nur 3 % nach 14 Tagen zwischen den beiden Populationen (78.2 % vs. 81.2 %), vergrößerte sich nach 30 Tagen auf eine Differenz von 5.9 % (66.2 % vs. 72.1 %). Nach 90 Tagen verblieb unter den Raucherinnen noch 39.4 %, nach 180 Tagen 37.2 % und nach 360 Tagen 33.3 % des Volumens. Im Vergleich hierzu verblieb unter den Nicht-Raucherinnen nach 90 Tagen 56.4 %, nach 180 Tagen 56.0 % und nach 360 Tagen 52.9 % des Volumens. Nach 90, 180 und 360 Tagen konnte folglich eine statistisch signifikant höhere Lipidretention in der Nichtraucher-Gruppe festgestellt werden. Erkennlich wird dies besonders in Abbildung 14.

Tabelle 7: Lipidretention bei Raucherinnen und Nichtraucherinnen anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen zu den fünf Follow-up Zeiträumen (t1-t5)

Follow-up Zeitpunkt	Mittelwerte		Standardabweichung		Anzahl der Scans	
	Nikotin	kein Nikotin	Nikotin	kein Nikotin	Nikotin	kein Nikotin
1	78.2	81.2	7.9	5.6	49	64
2	66.2	72.1	6.2	6.3	49	64
3	39.4	56.4	5.3	4.5	44	64
4	37.2	56.0	9.4	8.2	37	51
5	33.3	52.9	10.3	9.1	36	47

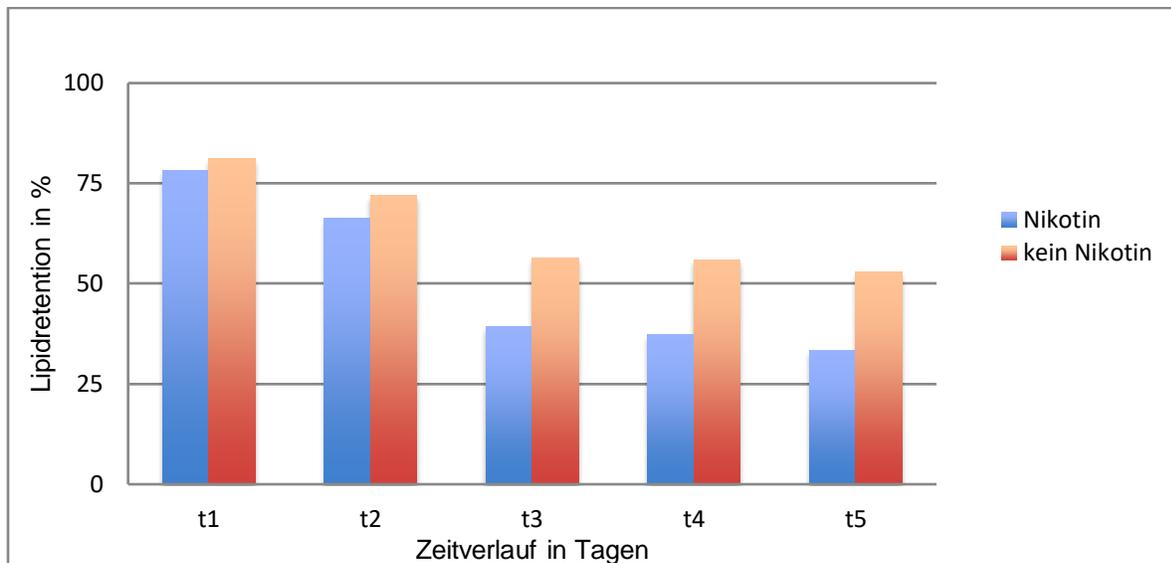


Abbildung 14: Fettretention von Raucherinnen und Nichtraucherinnen im Vergleich anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen zu den fünf Follow-up Zeiträumen (t1-t5)

Mit dem Welsch-t Test konnte für die Follow-up Zeiträume 3, 4 und 5 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Raucherinnen und Nicht-Raucherinnen bezüglich der Lipidretention festgestellt werden (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Ergebnisse des Welsch-t Tests zum Vergleich von Raucherinnen und Nicht-Raucherinnen

Follow-up	Welsch t-Test	Ablehnung 0.05-t
1	2.829035	2.0167
2	0.779239	2.0595
3	0.279937	2.0167
4	1.408332	2.014
5	0.521319	2.119

3.5. Retention nach BMI

Tabelle 9 zeigt die Lipidretentionen normalgewichtiger (BMI \leq 25) und übergewichtiger (BMI $>$ 25) Patientinnen. Von den Brustscans wurden 391 den Normalgewichtigen und 125 den Übergewichtigen zugeordnet. Nach 14 Tagen lag die Lipidretention auf Seiten der Normalgewichtigen bei 85.1 %, nach 30 Tagen bei 74.5 %, nach 90 Tagen bei 59.9 %, nach 180 Tagen bei 58.1 % und nach 360 Tagen bei 55.9 %. Die Retention der Übergewichtigen betrug nach 14 Tagen 81.9 %, nach 30 Tagen 70.5 %, nach 90 Tagen 55.2 %, nach 180 Tagen 54.6 % und nach 360 Tagen 53.2 %. Damit wurde zu den 5 Messungen durchschnittlich 3,62 % mehr Fett in der Gruppe der Normalgewichtigen beibehalten. Obwohl die Retentionsraten zu allen Zeitpunkten auf Seiten der normalgewichtigen Patientinnen höher ausfielen, war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Der Vergleich beider Gruppen wird auch in Abbildung 15 dargestellt.

Tabelle 9: Lipidretention für Patientinnen mit BMI \leq 25 und BMI $>$ 25 anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen zu den fünf Follow-up Zeiträumen (t1-t5)

Follow-up Zeitpunkt	Mittelwerte		Standardabweichung		Anzahl der Scans	
	BMI \leq 25	BMI $>$ 25	BMI \leq 25	BMI $>$ 25	BMI \leq 25	BMI $>$ 25
1	85.1	81.9	6.3	7.1	85	28
2	74.5	70.5	5.2	8.9	85	28
3	59.9	55.2	5.9	7.3	85	28
4	58.1	54.6	8.7	10.9	72	20
5	55.9	53.2	9.5	12.2	64	21

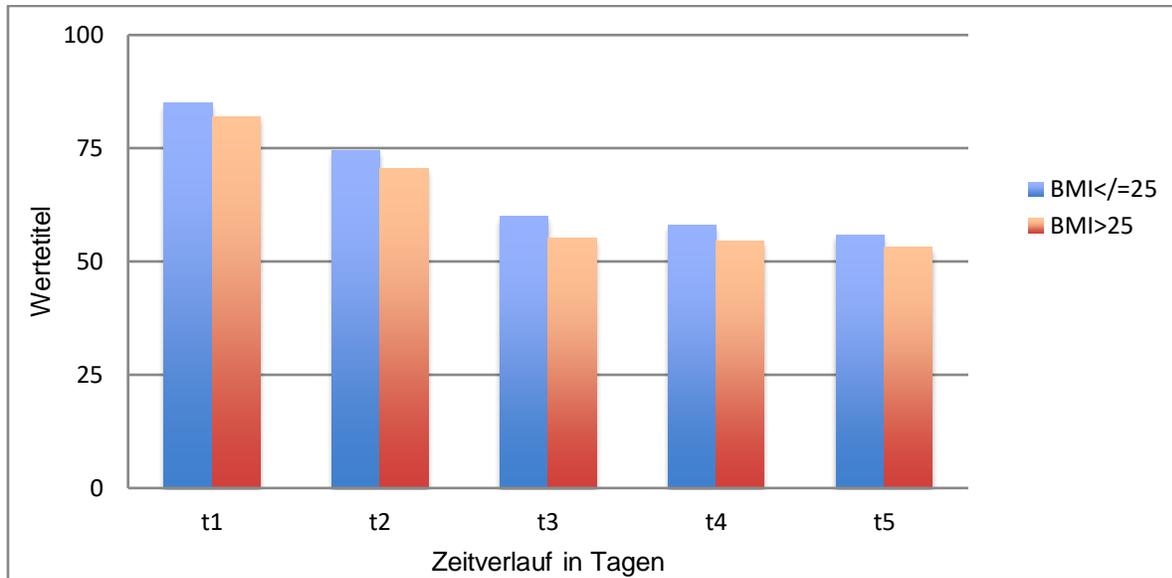


Abbildung 15: Fettretention von Patientinnen mit BMI ≤ 25 und BMI > 25 im Vergleich anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen zu den fünf Follow-up Zeiträumen (t1-t5)

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse des angewandten Welsch-t Test. Es ergab sich zu keinem der fünf Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied beider Gruppen. Demzufolge hatte der BMI der Patientinnen keinen signifikanten Effekt auf die durchschnittliche Lipidretention.

Tabelle 10: Ergebnisse des Welsch-t Tests zum Vergleich der Patientinnen mit BMI ≤ 25 und BMI > 25

Follow-up Gruppen	Welsch t-Test	Ablehnung 0.05-t
1	0.0941	2.0167
2	1.0818	2.0595
3	1.6538	2.0167
4	0.7154	2.014
5	1.3605	2.131

4. Diskussion

Die Mechanismen und Faktoren, die das Transplantatüberleben nach Lipofilling beeinflussen, sind noch weitgehend unbekannt (Gause 2014, Small 2014). Aus derzeitigen Studien zur Fettresorption geht hervor, dass es kein ausreichend einheitliches Assessment ohne Bias und Voreingenommenheit gibt (Kaufman 2007). Weltweit haben die meisten Studien zur ästhetischen Brustvergrößerung mittels Lipofilling niedrige Evidenzgrade und schließen Patientinnen mit Brustrekonstruktion nach Brustkrebs oft von vorne herein aus (Voglimacci 2015, Rennekampff 2010). Das Transplantatüberleben wird zum Teil nur auf Basis der Patientenzufriedenheit und der chirurgischen Expertise evaluiert (Gentile 2016). Die Variabilität der Evaluierung sowie unterschiedliche Behandlungsmethoden der Operateure erschweren die Vergleichbarkeit (Hivernaud 2015, Voglimacci 2015, Rennekampff 2010). Der Mangel an einem universellen klinischen Leitfadens für die Methode (Strong 2015) ist der Grund dafür, dass sich zahlreiche Studien mit der Suche nach Techniken des Lipofillings beschäftigen, die die bestmöglichen Resultate mit den geringsten Resorptionsraten erzielen (Fisher 2013, Moore 1995, Keck 2010, Chan 2008). Viele Versuche aktueller Forschung zielen darauf ab, neue Ansätze zur Aufbereitung des Fettes vor der Reinjektion zu entwickeln (Hivernaud 2015). Auch die Rolle der Stammzellen des Fettgewebes wird vielfach im Zusammenhang mit dem Transplantatüberleben beleuchtet (Bertolini 2015). In jüngsten Studien werden zudem patientenindividuelle Einflussfaktoren als möglicherweise entscheidend angesehen. Dabei werden vor allem Einflüsse wie Vorerkrankungen, Voroperationen (Petit 2013), Bestrahlung (van Turnhout 2017), Patientenalter und Spenderseite (Longaker 2014) untersucht (Alderman 2014). Außerdem könnten das Körpergewicht, die Fettverteilung sowie biochemische Parameter im Blut eine entscheidende Rolle spielen (Gentile 2016). Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll und klinisch von großem Nutzen, die Abhängigkeiten der Fettresorption weitergehend zu untersuchen.

Neben dem zeitlichen Verlauf und der Injektionsmenge wurden in dieser Studie der Einfluss von Bestrahlung, Nikotin und BMI auf die Resorptionsraten untersucht. Ziel der Untersuchung war, die Resorption des injizierten Fettes vorhersehbarer zu machen und damit einen Beitrag zur Qualitätssicherung der Methode zu leisten.

Insgesamt liegen die Daten für 113 Brüste vor, die zwischen 2010 und 2014 in München behandelt wurden. Für die Analyse wurden 3D-Scans vor und nach dem Eingriff aufgenommen und volumetrisch ausgewertet. Die postoperativen Nachbeobachtungstermine erstreckten sich über 1,5 Jahre. Während für die Resorptionsraten eine signifikante Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf nach Fetttransplantation festgestellt werden konnte, ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Resorptionsraten und Injektionsvolumen, Radiotherapie, Nikotinkonsum und BMI. Hinsichtlich des Transplantatüberlebens schienen die ersten Tage nach Fettinjektion von entscheidender Bedeutung zu sein, da die Verluste hier am höchsten waren. Nach 3 Monaten zeigten sich vergleichsweise stabile Ergebnisse ohne eine weitere statistisch relevante Volumenabnahme. Die Endergebnisse zeigten eine durchschnittliche Retentionsrate von ca. 55 % des injizierten Fettes nach einem Jahr (Mittelwert 54.8; SD 9.76).

Die Volumenbestimmungen in dieser Studie wurden mit einem 3D – Laserscanner und 3D - Software durchgeführt, die sich in vorangegangenen Studien als objektive und zuverlässige Methode erwiesen haben (Chang 2015, Kovacs 2006, Losken 2005, O'Connell 2015, Herold 2016, Kovacs 2006, Kovacs 2007). Limitierender Faktor der Volumenbestimmung war die Teilnahme der Patientinnen zu den festgelegten follow-up Terminen. Ursprünglich wurden die Patientinnen zu 11 postoperativen Volumenmessungen einbestellt, die jedoch nicht von allen Teilnehmerinnen wahrgenommen wurden. Daher wurden die vorhandenen Scans aus 11 Terminen auf 5 Zeiträume verteilt. Für eine noch genauere Volumenberechnung wäre ein engerer Abstand der Messungen wünschenswert gewesen, der in der Praxis jedoch schwer zu erreichen ist. Letzteres lässt sich anhand der meisten vergleichbaren Studien bestätigen (Nelissen 2015). Da jede behandelte Brust, auch von derselben Patientin, für jedes Lipofilling als unabhängiger Fall gewertet wurde, könnten hier patientenabhängige Bias entstanden sein. Außerdem könnten während des Beobachtungszeitraumes, Gewichtsschwankungen der Patientinnen im Verlauf die Werte beeinflusst haben. Es ist jedoch anzunehmen, dass dieses Problem in jeder Studie auftritt und unvermeidbar ist.

Betrachtet man zunächst die ermittelte durchschnittliche Fettretentionsrate von ca. 55 % nach 520 Tagen, liegt diese im Bereich der Retentionsraten vergleichbarer Studien (Delay 2009). Hivernaud et al. verglichen die Ergebnisse verschiedener aktuell eingesetzter Methoden des Lipotransfers in die Brustregion und stellten bei fast allen eine Überlebensrate von circa 50 %

fest. Besonders auffällig waren die Unterschiede in der Fettgewinnung und der Aufbereitung (Hivernaud 2015). Daneben variierten auch die Patientenzahlen, Voroperationen, Injektionsmengen sowie die Methoden zur Volumenerfassung und die Nachbeobachtungszeiträume. Einheitlich war nur die Injektion kleiner Fettaliquote zur Sicherstellung der Durchblutung (Hivernaud 2015). In den Vergleich wurde neben dem konventionellen Lipotransfer auch der CAL mit RSV und PRP miteinbezogen (Gentile 2012, Pérez-Cano 2012, Fiaschetti 2013, Peltoniemi 2013). Annähernd vergleichbar mit unserer Studie war zudem diejenige von Delay et al. mit etwas geringeren Resorptionsraten von 30 – 40 % (Delay 2009) und Small et al. mit 45 % Resorptionsrate (Small 2014).

Mit der bereits erwähnten BEAULI Methode für größere Volumentransfers konnten Ueberreiter et al. Volumenzunahmen von 50 %, sprich 100 – 120 ml, erreichen (Ueberreiter 2010). In die Studie mitaufgenommen wurden, im Vergleich zu unserer Studie, allerdings nur Nichtraucherinnen mit einem BMI zwischen 20 und 30. Durchschnittlich wurden 184,4 ml injiziert, in unserer Studie waren es ca. 151,6 ml. Außerdem wurde die Volumenauswertung nur bei Patientinnen mit ästhetischen Indikationen durchgeführt, da die Patientinnen nach Rekonstruktion „zu viele individuelle Faktoren aufwiesen“ (Ueberreiter 2010). Die volumetrische Auswertung erfolgte mittels MRT einmal vor und einmal 6 Monate postoperativ. Um den genauen Verlauf der Fettresorption und patientenabhängigen Einflussfaktoren zu analysieren, ist jedoch eine engmaschigere, längere Beobachtung erforderlich.

In der Studie von Nelissen et al. wurde mit Hilfe des Adip'sculpt MACROFILL Set ein Fettverlust von nur 29,1 % erzielt. Empfohlen wurden minimale Vakuumdrücke während der Absaugung, kleine Kanüledurchmesser und Absauglöcher, multiple Auswaschungen und moderate Zentrifugation. Der follow-up Zeitraum betrug allerdings nur zwischen 4 und 8 Monaten (Nelissen 2015).

Die Metaanalyse von Laloze et al. verglich die Ergebnisse von 16 CAL Studien, die zwischen 2008 und 2016 veröffentlicht wurden. Für kleine Volumina unter 100 ml war das Transplantatüberleben mit CAL signifikant höher als mit der konventionellen Methode (66 % vs. 44 %, $p < 0.0001$). Gleichzeitig war CAL jedoch auch mit einer höheren Komplikationsrate vergesellschaftet (8.4 % vs. 1.5 %, $p = 0.0019$) (Laloze 2017). Da das Lipofilling in der

Brustregion meist größere Volumina als 100 ml erfordert und Komplikationen möglichst vermieden werden sollen, ist die Methode des CAL hier durchaus diskussionswürdig.

In der Studie von Ho Quoc et al., bei der das Fett intramuskulär in die rekonstruierte Brust eingebracht wurde, betrug die Resorptionsrate nach 3 Monaten durchschnittlich nur 21.5 % (Ho Quoc 2015). Dieses Ergebnis gab Anlass zur Annahme, dass Muskelgewebe eine effiziente Aufnahmematrix für Lipofilling darstellt. Andere Studien bestätigen dies (Guerrerosantos J Fau - Gonzalez-Mendoza 1996, Peren 2000). Auch Coleman injizierte Fett sowohl in den Musculus Pectoralis als auch prä- und retropectoral (Coleman, S. R. 2009). Herold et al. schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass das Transplantatüberleben in der periglandulären subkutanen Ebene im Vergleich zur muskulären Ebene 6 Monate postoperativ zwar überwiegt (81% vs. 64%). Dennoch stelle der Muskel ein nützliches Aufnahmemedium dar, das wesentlich zum Gesamtvolumen der Brust beitragen könne. Nachteilig für die Einheilung des Transplantates sei jedoch der höhere Gewebedruck innerhalb des straffen Brustmuskels sowie die postoperative Muskelbewegung im Vergleich zum Mammagewebe (Herold 2011).

Bezüglich der Resorptionsraten ist weiterhin interessant, inwiefern die Dissipation transplantierten Fettes tatsächlich mit dem Verlust der Augmentation korreliert. Möglicherweise nekrotisiert das injizierte Fett und stattdessen sorgen Narbengewebe, eingewachsenes natives Fett oder ein Einstrom von Fettstammzellen für die Volumensteigerung (Kaufman 2007).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aktueller Literatur korreliert die Fettresorption unserer Studie mit dem postoperativen Zeitverlauf (Choi 2013). Nach 14, 30, und 90 Tagen konnten Werte von rund 84 %, 74 % und 57 % ermittelt werden. Im Vergleich hierzu maßen Nelissen et al. nach 2 Wochen Fettretentionen von 77.7 % und nach 4 Monaten 72.4 %. Small et al. maß die postoperativen Volumen nach 16, 49 und 140 Tagen und stellte zu diesen Zeitpunkten Volumenretentionen von 82 %, 63 % und 45 % fest (Small 2014). Damit machen die ersten 2 Wochen, mit 22.3 % im Fall von Nelissen et al., 18 % im Fall von Small et al. und 16.3 % Volumenverlust in unserem Fall, einen großen Anteil der Resorption aus. Dies ist höchstwahrscheinlich auf anfängliche Durchblutungsdefizite zurückzuführen. Nach den ersten 2 Wochen flachte die Verlustrate ab, so dass unseren Ergebnissen zufolge nach 6 Monaten noch circa 57 %, nach 9 Monaten noch circa 56.8 % und nach 12 Monaten circa 55 % des Fettes übrig waren. Choi et al. registrierten nach 6 Monaten Resorptionsraten zwischen 48 und 73 %, sprich

Retentionsraten von 27 bis 52 % (Choi 2013). Amar et al. stellten nach 9 Monaten eine Retentionsrate von 52.5 % fest (Amar 2008). Gentile et al. dokumentierten im Vergleich dazu, mit SVF- und PRP- angereichertem Fett, Retentionsraten von 84.64 % nach 6 Monaten und 71.77 % nach 12 Monaten (Gentile 2016). Das meiste Fett wird maßgeblich in den ersten 3 - 6 Monaten resorbiert (Hivernaud 2015, Nelissen 2015). Coleman, Delay und Nelissen et al. berichten von stabilen Volumina schon nach 3 – 4 Monaten (Nelissen 2015, Coleman 2007), solange keine Gewichtsschwankungen stattfinden. Delays Untersuchungen zufolge war die Fettresorption höher (40 % - 50 %) und dauerte bis zu 6 Monaten an, je größer der Ölanteil nach Zentrifugation war. Interessanterweise wurde nach den 2. Sitzungen jeweils deutlich weniger Fett (20 % - 30 %) resorbiert (Delay E Fau - Streit 2013). In der Studie von Harder et al. hält der Resorptionsvorgang etwas länger an, als in der übrigen Literatur proklamiert wird. Ein fast konstantes Plateau mit 60 % Fettretention wird in seiner Studie erst nach 9 Monaten erreicht. Ein Volumenverlust von ca. 5 % zwischen 6. und 9. Monat wäre an der Brust kaum mehr sichtbar (Harder 2014). In unserer Studie beträgt die Fettretention nach 9 Monaten 56.8 % und fällt nur noch um weitere 2 % bis zum 17. Monat. Dennoch gibt das Ergebnis von Harder et al. Anlass zu der Vermutung, dass die Mehrzahl vergleichbarer Studien zu kurze Nachkontrollzeiträume aufweisen, um die tatsächliche Fettresorption im Verlauf der Zeit zu erfassen. Die Mehrheit der anderen Studien schließen ihre postoperativen Messungen früher ab oder sobald nur noch geringfügige Resorptionsverluste vorliegen (Nelissen 2015). So sind die Ergebnisse von Nelissen et al. nur bis zum 120. Tag datiert (Nelissen 2015), die Ergebnisse von Small et al. bis zum 140. Tag (Small 2014) und der Beobachtungszeitraum von Delay et al. ist nicht explizit angegeben, obwohl von Langzeiterfahrungen die Rede ist (Delay E Fau - Streit 2013). In den meisten Fällen werden die Resorptionsraten innerhalb des 1. Jahres nach Lipofilling angegeben, ohne genauere Eingrenzung der Zeiträume. Dementsprechend liegen in der Literatur aktuell Zahlen zwischen 20 % und 90 % Fettresorption nach einem Jahr vor (Gentile 2016). Eine der wenigen vergleichbaren Studien mit einem längeren Nachbeobachtungszeitraum (ca. 22 Monate) von Harder et al. protokolliert eine mittlere Resorptionsrate von 41 ± 6 % nach 12 Monaten und konstante Ergebnisse über die weitere Beobachtungszeit von 1 Jahr (Harder 2014).

Obwohl in der vorliegenden Studie kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Injektionsvolumen und der Fettretention festgestellt werden konnte, war die Fettretention in der mittleren Volumengruppe (150 ml-300 ml) mit 53.2 % am höchsten. Dagegen lag die

Überlebensrate in der Gruppe mit weniger als 150 ml Injektionsvolumen bei 49.1 %. Beide Ergebnisse stimmen weitestgehend mit den Ergebnissen von Choi et al. überein, die mit einem durchschnittlichen Injektionsvolumen von 151 ml die maximale Retentionsrate von 52.3 % nach 140 Tagen erreichten. Dagegen erbrachten mittlere Injektionsvolumen von 93 ml eine Fettretention von 38.1 % und geringere Injektionsvolumen von 51 ml nur 27.1 % nach 140 Tagen. Demnach korrelierte die Fettretention laut Choi mit dem Injektionsvolumen und war umso höher, je mehr Fett injiziert wurde (Choi 2013). Dies gilt jedoch lediglich für Chois Ergebnisse, da die größten Volumen in ihrer Studie durchschnittlich nur 151 ml betragen. In der Studie von Herold et al. wurden 19 Brustaugmentationen mit einem Injektionsvolumen zwischen 150 ml und 293 ml durchgeführt, die zu einer mittleren Resorptionsrate von 28 % (72 % Fettretention) führte. Es wurde die BEAULI Methode angewandt (Herold 2010). Die Ergebnisse zeigen, dass Injektionsvolumen zwischen 150 ml und 300 ml für die Brust am geeignetsten scheinen.

Die Transplantation größerer Fettvolumen, der sogenannte „megavolume“ (> 300 ml) Fetttransfer ist noch nicht so genau erforscht wie der „small volume“ Fetttransfer (Katzel 2017). In unserer Studie ist erkennbar, dass die Überlebensraten mit 66.2 % nach 30 Tagen, 53.2 % nach 270 Tagen und 47.7 % nach 520 Tagen geringer ausfallen als in den anderen Volumengruppen. Erklären lässt sich dies mitunter durch das bereits erwähnte „graft to capacity ratio“. Denn die Berücksichtigung des Verhältnisses von transplantiertem Volumen und der Kapazität der Empfängerregion ist im Zusammenhang mit größeren Injektionsvolumen besonders wichtig (Del Vecchio 2014). Um das Transplantatüberleben zu gewährleisten und Fettnekrosen und Zysten zu vermeiden, dürfen nicht zu große Volumen injiziert werden (Katzel 2017). Die Leitlinie verweist auf ein mehrzeitiges Vorgehen in 3-monatigen Intervallen (Rennekampff 2010). Empfohlen wird nicht mehr als ca. das 1,5 fache des Defektvolumens zu transplantieren (Chirappapha 2015). Aus diesem Grund eignet sich vor der Injektion großer Volumen die Aufdehnung der Haut mittels Expandern. Das bereits erwähnte BRAVA System wurde auch in der Studie von Khouri et al. genutzt, in der 476 Fetttransplantationen mit einer durchschnittlichen Menge von 346 ml in die Brustregion durchgeführt wurden. Ca. 6 Monate postoperativ verblieben noch durchschnittlich 266 ml, was einer Resorptionsrate von 23,12 % (Retention 76,88 %) entsprach. Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass der „large-volume“ Fetttransfer nach BRAVA Präexpansion oder Implantatentfernung eine sichere und effektive Alternative zur Brustvergrößerung und

Brustkorrektur darstellt (Khoury 2014). Chang et al. berichten von einer Nekroseinzidenz von 32.9 % bei einem durchschnittlichen Injektionsvolumen von 336.9 ml (100 – 1000 ml) und einem follow-up von 485 Tagen. Volumen über 500 ml und non-BRAVA Rekonstruktionen führten zu höheren Nekroseraten (Chang 2016). Abboud et al. ersetzten Silikonimplantate mit Eigenfettinjektionen zwischen 300 ml und 600 ml innerhalb einer Sitzung. Der vorgedehnte Hautmantel und das leere subkutane Implantatlager ermöglichten die unmittelbare Transplantation großer Fettvolumen. Dies erfolgte mittels multidirektionaler Untertunnelung der Empfängerregion sowie der Fettinjektion mit einem Vibrationsverfahren (Lipomatic) in verschiedenen Schichten. Das Verhältnis des Injektionsvolumens zum Implantatvolumen lag dabei jeweils zwischen 1,5:1 und 2:1, je nach Wunsch der Patientin. Die Veränderung des Brustvolumens wurde zwar über durchschnittlich 2 Jahre verfolgt, die Messungen wurden allerdings vor allem anhand der Körbchengröße durchgeführt. MRT Scans präoperativ und 12 Monate postoperativ wurden nur für einen Teil der Patientinnen zur Resorptionsanalyse gemacht. Daraus resultierte eine durchschnittliche Resorption von 40.6 % (36.8 % - 43.4 %) (Abboud 2015). Die Studie von Laloze et al. konnte für CAL eine signifikante negative Korrelation der Überlebensrate mit dem Injektionsvolumen feststellen, während für den konventionellen Lipotransfer kein Zusammenhang mit der Injektionsmenge bestand. Je größer das Injektionsvolumen war, desto höher fiel die Fettresorption nach CAL aus. Für Volumina von mehr als 100 ml konnte eine höhere Komplikationsrate auf Seiten des CAL verzeichnet werden als für Volumina unter 100 ml. Demnach schlussfolgerten Laloze et al., dass die Indikationen für CAL auf kleine Volumenrekonstruktionen reduziert werden sollten (Laloze 2017).

Entgegengesetzt der Ergebnisse von Choi et al. ergab sich für die Fettresorption vorbestrahlten Gewebes in unserer Studie ab der 3. Messung eine signifikante Differenz zu nicht bestrahltem Gewebe (Choi 2013). In der Studie von Harder et al. konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen bestrahlten und unbestrahlten Patientinnen festgestellt werden ($43\pm 4\%$ vs. $43\pm 6\%$) (Harder 2014). Dies bestätigen auch de Blacam et al., die weder erhöhte Resorptions- noch Komplikationsraten in vorbestrahltem Gewebe verzeichneten (de Blacam 2011). Losken et al. berichten dagegen, dass die Korrektur von Gewebedefekten in vorbestrahltem Gewebe häufigere Lipofillings erforderte als diejenigen in nicht bestrahltem Gewebe (Losken 2011). Objektive Volumenmessung respektive der Resorptionsraten wurden jedoch nicht angegeben. Auch Hoppe et al. benötigten für die Brustaugmentation vorbestrahlter Patientinnen bis zu 8

Sitzungen und größere Fettmengen, während für nicht vorbestrahlte Patientinnen 4 – 6 Sitzungen ausreichend waren (Hoppe 2013). Die ästhetische Evaluierung erfolgte mittels digitaler prä- und postoperativer Fotografie. Objektive Volumenbestimmungen wurden nicht angegeben. In der Studie von Chirappapha et al. wurde zwar fast genauso viel Fett (80 ml) in nicht bestrahlte Brüste injiziert wie in bestrahlte (84.5 ml), es waren aber wiederum signifikant mehr Sitzungen auf Seiten bestrahlter Brüste erforderlich (Chirappapha 2015). Chang et al. stellten eine mit 47.8 % deutlich höhere Rate an Fettnekrosen der bestrahlten Patientinnen fest als die Nekroserate nicht bestrahlter Patientinnen (30.6 %) (Chang 2016). Eine weitere Einschränkung der Bestrahlung im Zusammenhang mit Lipofilling besteht in der erschwerten Aufdehnung des Hautmantels durch Expander-Systeme, aufgrund des Elastizitätsverlustes der Haut. Dies begrenzt in der Folge auch das Injektionsvolumen und das Ergebnis des Lipofillings (Uda 2014). Dennoch können, trotz häufigerer Injektionen, in bestrahltem Brustgewebe exzellente Ergebnisse erzielt werden (Rigotti 2007). Zudem werden in der Literatur vielfach die Benefits des Lipofillings auf bestrahlte Brüste beschrieben, ohne die viele Rekonstruktionseingriffe gar nicht möglich sind (Sarfati 2011, Salgarello 2010, Irani 2012, Ribuffo 2013).

Nikotinkonsum gilt als universeller Risikofaktor für chirurgische Eingriffe und ruft nicht selten peri- und/oder postoperative Komplikationen hervor (Voineskos 2015). Bezüglich der rekonstruktiven Brustchirurgie, treten Nekrosen und Infektionen deutlich häufiger bei Rauchern auf, als bei Nichtrauchern (Goodwin 2005). Daher liegt nahe, dass die Durchblutung eines Fetttransplantates, ähnlich wie diejenige von Haut- und Lappentransplantaten, durch Rauchen eingeschränkt ist. So warnen Ueberreiter et al. vor einer verringerten Einheilung des Fettes bei Rauchern durch eine schlechtere subkutane Sauerstoffversorgung (Ueberreiter 2016). Auch in unserer Studie ergibt sich ab der 3. Messung ein signifikanter Zusammenhang des Nikotinkonsums mit der Fettretention. Die Resorptionsraten auf Seiten der Raucherinnen fielen zu allen Messungen deutlich höher aus als die der Nichtraucherinnen. Viele Kliniker bestätigen zwar eine verringerte Einheilungsrate bei Rauchern, eine eindeutige Sachlage existiert jedoch nicht. Laut Harder et al. gibt es derzeit keine volumetrischen Auswertungen, die für eine Beeinträchtigung des Lipofillings bei Rauchern sprechen (Harder 2014). In seiner Studie ergab sich keine signifikante Differenz der Resorptionsraten von Rauchern und Nichtrauchern ($41 \pm 5\%$ vs. $43 \pm 6\%$ nach 12 Monaten). Die Leitlinie der autologen Fetttransplantation empfiehlt eine

„strenge Indikation“ bei „starkem Nikotinabusus“ (Prantl 2016), listet diesen jedoch nicht als Kontraindikation auf.

Ähnlich wie der Nikotinkonsum ist auch Übergewicht ein Risikofaktor, der mit höheren Komplikationsraten assoziiert wird (Voineskos 2015). Eine beeinträchtigte Wundheilung könnte somit auch im Rahmen des Lipofillings auftreten. Andererseits muss für den autologen Fetttransfer genug absaugbares Fett vorhanden sein. So gibt Ueberreiter als ideale Voraussetzung einen BMI zwischen 22 und 30 an und schließt damit auch übergewichtige Patienten mit ein (Ueberreiter 2016). In unserer Studie war die Retentionsrate der übergewichtigen Patientinnen (BMI>25) zu allen postoperativen Messungen geringer als diejenige der Patientinnen mit einem BMI ≤ 25. Dennoch ließ sich zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Differenz der Mittelwerte feststellen und damit auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und Fettresorption. Auch Geissler et al. bestätigen dies mit ihren Ergebnissen (Geissler 2014). Gentile et al. weisen auf einen möglichen Zusammenhang der Fettresorption mit Übergewicht und dem damit verbundenen chronischen niedrig-gradigen Entzündungszustand des Körpers hin. Auch die Fettverteilung (gynoid vs. android) würde eine wichtige Rolle spielen. Präoperativ sollten laut Gentile et al. die Körperfettverhältnisse sowie inflammatorische Marker im Blut von Patienten bestimmt werden, um die Fettresorption vorhersehbarer zu machen (Gentile 2016).

Neben den von uns untersuchten Einflüssen, stehen einige weitere Faktoren unter Verdacht, einen Einfluss auf das Transplantatüberleben zu haben. Dazu gehören unter anderem die Infiltration von Lokalanästhetikum sowie die verschiedenen Spenderregionen. Die Infiltration von Lokalanästhetikum dient der Analgesie und Vasokonstriktion im Empfängergebiet vor der Liposuktion (Ueberreiter 2016). Die Leitlinie empfiehlt eine Tumescenzlösung mit einem Vasokonstriktor (Adrenalin 1: 200 000) und einem pH-neutralen, zellschonenden Anästhetikum (Prantl 2016). Laut Ueberreiter et al. sollte möglichst wenig oder schmerzabhängig gar kein Lokalanästhetikum im Empfängergebiet infiltriert werden, um die Einheilungsrate zu verbessern (Ueberreiter 2016). Grund dafür sind mögliche toxische Einflüsse, die die Vitalität des Transplantates gefährden. In den *in vitro* Studien von Keck *et al.* (2009, 2010, 2014) wurde der Einfluss einiger gängiger Lokalanästhetika auf das Lipofilling getestet. Zwar wurde kein Einfluss auf reife Adipozyten erkannt, aber es wurde ein signifikanter Unterschied der Überlebensrate von Präadipozyten festgestellt (Keck 2009). Dabei wurde sowohl die Quantität als auch die Qualität

der Vorläuferzellen, sprich ihr Differenzierungsvermögen in reife Adipozyten, berücksichtigt (Keck 2010). Die geringste Adipozytenresorption wurde unter der Infiltration mit Tumescenzlösung (0,9% NaCl, 25ml 1% Articain, Epinephrin 1:200,000, 25ml Bikarbonat) erzielt. Die Behandlung mit Lidocain resultierte in einer akzeptablen Überlebensrate von circa 80%, während Prilocain mit 20% für die niedrigste Vitalität der Fettzellen sorgte (Keck 2009). Auch in der Studie von Wang et al., in der Tumescenzanästhesie (Lidocain/Epinephrin-Lösung) und Lokalanästhesie (Lidocain/Epinephrin) verglichen wurden, ergab die Tumescenzlösung deutlich bessere Ergebnisse respektive des ADSC-Überlebens (Wang 2014). Des Weiteren untersuchten Gugerell et al. den Einfluss von Lidocain und Botulinumtoxin A auf reife Fettzellen, Präadipozyten und Fibroblasten (Gugerell 2014). Lidocain sorgte für eine verringerte Proliferation sowie ein kürzeres Überleben von ADSCs (adipose-derived-stem cells) und Fibroblasten (Gugerell 2014). Botulinumtoxin A, hingegen, zeigte keine statistisch relevante negative Auswirkung auf die drei genannten Zellreihen (Gugerell 2014). Für faziales Lipofilling wurde, gemäß Baek et al., sogar ein äußerst positiver Effekt des Botulinumtoxins festgestellt. In wenige Tage zuvor mit Botulinumtoxin behandeltem Gewebe stellte sich eine erleichterte Durchblutung des über dem Muskel liegenden subkutanen Fettgewebes dar (Baek 2012). Diese ließe sich auf die Muskelrelaxation zurückführen, die das Transplantat im Trägergewebe besser mit dortigen Blutgefäßen in Kontakt kommen ließe (Baek 2012, Gugerell 2014). Daneben wird vermutet, dass die Vasodilatation und die damit verbundene Hämodynamik sich positiv auf eine Revaskularisierung von Fetttransplantaten auswirkt (Baek 2012). Auch nach *Baek et al.* wirke sich Botulinumtoxin A positiv auf Zellintegrität und Überleben des Fetttransplantates aus (Baek 2012). Die Studie von Gabriel *et al.* kommt dennoch zu dem Ergebnis, dass Botulinumtoxin, Lidocain oder andere Lokalanästhetika keinen relevanten Einfluss auf Fetttransplantate haben (Gabriel 2015). Die Konzentration an Lokalanästhetikum in den *in vitro* Studien sei höher als die tatsächlich verwendete, verdünnte *in vivo* Lösung (Gabriel 2015). Außerdem zeigte sich in mehreren *in vitro* Studien von Moore JH Jr et al, Kim IH et al. sowie Shoshani et al. kein signifikanter Einfluss von Lidocain und Epinephrin auf das Fettgewebsüberleben (Moore 1995, Kim 2009, Shoshani 2005). Auch die Studie von Livaoglu et al. bestätigt mit Langzeitergebnissen, dass Lokalanästhetika, mit oder ohne vasokonstriktivem Agenten, keinen signifikanten Effekt auf das Überleben des Fetttransplantates haben (Livaoglu 2012).

Außerdem wird diskutiert, ob sich verschiedene Entnahmestellen am Körper hinsichtlich der Konzentration an Adipozyten-Stammzellen unterscheiden. Man geht davon aus, dass eine höhere Dichte an Stammzellen wesentlich zum Überleben eines Fetttransplantats beiträgt. So zeigte die *in vitro* Studie von Padoin *et al.*, dass Fettgewebe von Unterbauch und Oberschenkelinnenseiten mehr Stammzellen enthalten als beispielsweise in der Oberbauch-, Trochanter, Knie- und Flankenregion (Gabriel 2015). Andere *in vitro* Studien von Rohrich *et al.*, *in vivo* Studien von Ullmann *et al.* und Li *et al.* sowie die klinische Studie von Small *et al.* berichten gegenteilig von keinem statistisch relevanten Einfluss der sog donor site, bezüglich der Überlebensrate des Fettes (Gabriel 2015). Bei allen genannten Studien, wurde jedoch die individuelle Konstitution der Patienten nicht berücksichtigt, die einen möglichen Einfluss auf das Fettgewebsüberleben haben könnte (Gabriel 2015). Geissler *et al.* schlussfolgerte beispielsweise aus seinen Ergebnissen, dass das Alter der Patienten bei der Auswahl der Spenderregion eine Rolle spielt. Während bei Patienten unter 45 Jahren die Überlebensrate des Unterbauchfettgewebes höher war als die der Flankenregion, konnte bei Patienten über 46 Jahren eine im Vergleich zu den Jüngeren höhere Überlebensrate der Flankenregion festgestellt werden (Gabriel 2015). Trotz unklarer Datenlage gilt weiterhin, die Spenderregion nach Verfügbarkeit und Patientenwunsch auszuwählen (Rennekampff 2010).

Erwähnenswert sind weiterhin Überlegungen bezüglich der onkologischen Sicherheit des Verfahrens (Myckatyn 2017, Bertolini 2015). Bei einer Brustkrebs-Rezidivrate von bis zu 20% in den ersten 10 Jahren nach adjuvanter Therapie ist dies besonders von Belang (Zimmerlin 2011). Denn in der Literatur wird der Fetttransfer mit onkogenen Effekten und einem Risiko für lokales Tumorwachstum in Verbindung gebracht (Prantl 2016, Kamat 2015). Das eingebrachte Fett ist ein endokrin aktives Material, das mit seiner Umgebung kommuniziert. Gegenstand der Diskussion sind die Einwirkungen endothelialer Progenitorzellen und mesenchymaler Stammzellen, den ADSC, im Fettgewebstransplantat auf die Empfängerregion. ADSC haben nicht nur die Kapazität zur vielfältigen Differenzierung sondern auch ein einzigartiges Sekretom (Zimmerlin 2011), womit sie Einfluss auf Immunmodulation, Antiapoptose, Angiogenese und Regeneration nehmen (Kamat 2015). Mesenchymale Stammzellen werden physiologisch im Falle eines Zellschaden beziehungsweise einer Verletzung aktiviert, um die Gewebeintegrität wieder herzustellen (Charvet 2015). Noch ist nicht endgültig geklärt, ob letzteres mehr Fluch oder Segen im Rahmen des Lipotransfers darstellt. Denn die positiven regenerativen Effekte mesenchymaler

Fettstammzellen auf Hautzellen stehen der Interaktion der ADSC mit Tumorzellen gegenüber (Koellensperger 2014, Kucerova 2013). Diejenigen stabilisierenden Faktoren, wie verstärkte Angiogenese und Wachstumshormonsekretion durch ADSC, scheinen auch das Überleben von Tumorzellen zu unterstützen (Zimmerlin 2011, Donnenberg 2010, Massa 2016). So kreieren die mesenchymalen Stammzellen eine passende Mikroumgebung für eine verstärkte Tumorgenese (Charvet 2015).

Die aktuelle Datenlage besagt, dass die Fettgewebs-Progenitor-Zellen sowohl in vitro als auch in Tierversuchen Brustkrebs fördern können (Dirat 2011, Muehlberg 2009, Yu 2008, Zhang 2009, Weigand 2016, Kamat 2015, Orecchioni). Sowohl ADSC als auch die phänotypisch ähnlichen mesenchymalen Stammzellen des Knochenmarks (BM-MSc) stehen im Verdacht, maligne Zellen zu reaktivieren (Karnoub 2007, Martin 2010, Lee 2004, Kucerova 2013). Denn beide Stammzellreservoirs werden als mögliche Ursprünge der sogenannten Tumor-assoziierten Fibroblasten (Cancer associated fibroblasts, CAFs) angesehen, die Wachstumsfaktoren, Zytokine und Proteasen in die Mikroumgebung des Tumors sezernieren (Kucerova 2013, Massa 2016, Zhang 2009, Cirri 2011, Jotzu 2011). Auf endokrinem, parakrinem und autokrinem Weg können ADSC das Wachstum proliferierender Tumoren fördern (Lohsiriwat 2011, Petit 2012) und die Immunantwort gegen Tumorzellen abschwächen (Bertolini 2015, Karnoub 2007). Zudem kann ihre Fähigkeit der selbstständigen Vaskularisierung und Vermehrung des transplantierten Fettgewebes zur Stimulation okkulten Tumorzellen führen (Donnenberg 2010, Zimmerlin 2011). Werden ADSC mit Brustkrebszellen zusammen kultiviert, kann das möglicherweise die Metastasierung erleichtern (Zimmerlin 2011, Eterno 2014, Rowan 2014). In der Literatur wird sowohl von direkten (Gehmert 2010) als auch indirekten (Zimmerlin 2011) Interaktionen via Wachstumsfaktoren der beiden Zellpopulationen miteinander berichtet. Kuhbier et al. stellten fest, dass der direkte interzelluläre Kontakt von ADSC und Brustkrebszellen zu morphologischen Veränderungen und einer gesteigerten Genexpression typischer Tumormarker führt (Kuhbier 2014). Das unbeabsichtigte Einbringen von ADSC in die Nähe subklinischer Tumorzellen in der Haut könnte folglich ein Rezidiv provozieren (Koellensperger 2014). Fraglich ist jedoch, inwiefern jene Untersuchungen unter anderem an immunkompromittierten Nacktmäusen mit purifizierten ADSC Kulturen (Rowan 2014) auf immunkompetente Patienten, die nur mit einer 2 % - 8 % - Fraktion an ADSC in Fetttransplantaten behandelt werden (Philips 2013), übertragen werden kann. Sogar beim Zell-assistierten Lipotransfer ist die ADSC Konzentration sehr viel

geringer als in den Studien der Grundlagenforschung (Yoshimura 2008, Yoshimura 2006). Das könnte auch erklären, warum in klinischen Studien kaum Unterschiede zwischen den Rezidivraten bei Brustkrebspatientinnen mit Fetttransfer und ohne Fetttransfer – außer bei intraepithelialen Neoplasien - festgestellt werden. Charvet et al. ermitteln aus aktuellen Daten eine lokale Rezidivrate von 2.2 % im Vergleich zu 5.2-10.6 % bei Patienten ohne Lipofilling (Petit 2008). In Gegenwart von duktalem oder lobulären intraepithelialen Neoplasien läge die Rate bei 18 % innerhalb der ersten 5 Jahre (Charvet 2015).

Entscheidend scheint die Differenzierung zwischen der Beeinflussung von aktiven, proliferierenden und inaktiven, ruhenden Tumorzellen zu sein. Einige Studien kommen zu dem Schluss, dass ADSCs ausschließlich aktive Tumorzellen zum Wachstum anregen, die inaktiven Zellen jedoch nicht beeinflussen (Koellensperger 2014, Donnerberg 2010, Zimmerlin 2011, Tabit 2012). Unter diesem Aspekt wird der Zustand nach Mastektomie, wo weniger bis gar kein Brustgewebe belassen wird, als weniger problematisch für das Lipofilling angesehen als nach BET. Denn unter dem verbleibenden Gewebe nach partieller Mastektomie und BET könnten sich noch Tumorzellen verstecken, die durch das Einbringen von Fettgewebe aktiviert werden könnten (Myckatyn 2017). Teilweise konnte eine geringe statistische Signifikanz für mehr Rezidive unter BET- Patientinnen verzeichnet werden (Rigotti 2010, Petit 2012, Petit 2013), weshalb einige Kliniker sehr zögerlich mit Lipofilling nach BET umgehen. Dennoch gehört der Fetttransfer zur Standardtherapie der Brustrekonstruktion nach BET. Letztere führt in Kombination mit Bestrahlung häufig zu fortschreitenden Deformitäten, die mit Fett sehr gut behandelt werden können. In der prospektiven Studie von Mestak et al. konnte keine signifikante Differenz zwischen Rezidivraten bei BET Patientinnen mit und ohne Fetttransfer festgestellt werden (Mestak 2016). Auch die Studien von unter anderem Delay et al., Illouz und Sterodimas et al. zeigen keine klinische Evidenz für höhere Rezidivraten (Delay 2009, Illouz 2009, Krastev 2013). Gemäß der aktuellen Leitlinie für „Autologe Fetttransplantation“ stellt die aktive maligne Grunderkrankung des Spender- oder Empfängersitus eine Kontraindikation dar. Eine besonders strenge Indikationsstellung soll bei BRCA 1- und BRCA 2-Mutationen und positiver Familienanamnese für Brustkrebs erfolgen (Prantl 2016, Krumboeck 2013, Gutowski 2009). Denn es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Lokalrezidive bei Patientinnen mit Hormontherapie (Kronowitz 2016) sowie bei vorangegangener intraepithelialer *high grade* Neoplasie (Prantl 2016). Petit et al. stellten in ihrer kontrollierten Studie eine signifikant höhere

Anzahl an Rezidiven nach Lipofilling bei intraepithelialen Neoplasien fest (Petit 2013, Petit 2012). Zudem wurde eine höhere Rezidivrate bei Patientinnen unter 50 Jahren und Werten des Proliferationsmarkers Ki-67 ≥ 14 festgestellt (Petit 2013). Dies ist durch andere Studien (Bertolini 2015, Gale 2015, Simorre 2015) zwar nicht reproduzierbar, lässt sich jedoch keineswegs vom Tisch weisen. Die DCIS Patientinnen von Petit et al. wurden durchschnittlich nach 25 Monaten Abstand zur Tumorsektion mit teilweise positiven oder sehr schmalen Resektionsrändern behandelt (Petit 2013). Gale et al. stellten dagegen keine Mehrzahl an Rezidiven nach Fetttransfer bei DCIS Patientinnen fest (Gale 2015). Im Gegensatz zu Petit et al. wurde hier das Lipofilling erst 54 Monate nach Tumorsektion und nur bei Patientinnen mit deutlichen Resektionsrändern im Gesunden durchgeführt. Tumorfremde Resektionsränder (Petit 2013) sowie ein längeres Abwarten nach Therapie erscheinen somit vorteilhafter für die Methode. Demnach wird eine vollständige Remission des Patienten vor der Einbringung von mit ADSC angereichertem Fett als essentiell angesehen. Mittels sorgfältigen Screenings muss sichergestellt werden, dass kein Anhalt für eine aktive Erkrankung besteht (Koellensperger 2014, Zimmerlin 2011, Donnenberg 2010, Bielli 2015). Nach BET eines DCIS oder invasiven „Mucin-like Cancer-associated Antigen“ (MCA) soll die Behandlung mit Fetttransplantation laut Leitlinie nur bei Rezidivfreiheit erfolgen, und zwar frühestens 2 Jahre nach Karzinombehandlung inklusive Nachsorge (Prantl 2016). Im Falle eines höheren Rezidivrisikos plädieren internationale Richtlinien sogar für einen Abstand von mindestens 3-5 Jahren (Massa 2016). Die Abteilung für Food and Drug Administration des US Department of Health and Human Services publizierte 2014 aufsichtsrechtliche Überlegungen zur klinischen Anwendung des autologen Fetttransfers. Demnach soll das Fett möglichst keine Manipulation erfahren, ausschließlich homolog angewendet werden und nur mit Stoffen kombiniert werden, die keine klinischen Sicherheitsbedenken aufweisen (FDA 2014). Gründliche Kontrollen nach dem Lipofilling werden zur Gewährleistung onkologischer Sicherheit vorausgesetzt (Massa 2016).

Interessanterweise sollen ADSCs, Studien zufolge, auch zur Reduktion eines Tumorprogresses beitragen können (Rietjens 2011, Kucerova 2013, Cousin 2009, Khakoo 2006, Otsu, Silva-Vergara 2016, Rosing 2011, Dieudonne 2006). Experimentelle Studien beschreiben inhibitorische, antiangiogenetische und zytotoxische Effekte auf Brustkrebszellen sowie die Induktion von Apoptose (Sun 2009). Darüber hinaus sollen sie den Zelltod in Pankreas-, Hepato-, Kolon- und Prostatakarzinomen über einen G1-Phase-Block induzieren (Cousin 2009).

Zurzeit kommen die meisten klinischen Studien zu dem Ergebnis, dass Lipofilling weder zur de novo Krebsentstehung noch zu Rezidiven beiträgt (Delay 2009, Gale 2015, Gutowski 2009, Kronowitz 2016, Rigotti 2010, Saint-Cyr 2012, Chan 2008, Coleman 2007, Cotrufo S Fau - Mandal 2008, Hyakusoku 2009, Illouz 2009, Kroll 1999, Manabe 2003, Pulagam 2006, Missana Mc Fau - Germain 2014). Die ASPS Fat Graft Task Force erklärte 2012, dass bisher keine Berichte über erhöhte Malignitätsrisiken mit Fetttransfer assoziiert werden konnten (Hivernaud 2015). Auch die Leitlinie bestätigt, dass Lipofilling in keiner retrospektiven klinischen Studie für lokoregionäre oder systemische Rezidive, weder bei Karzinompatientinnen noch bei gesunden Patientinnen verantwortlich gemacht werden kann (Prantl 2016). Da statistisch jede 10. Frau im Verlauf ihres Lebens an Brustkrebs erkrankt, kann der Erkrankungszeitpunkt mit hoher Wahrscheinlichkeit auch nach einem Lipofilling eintreten, ohne dass ein Zusammenhang bestehen muss (Ueberreiter 2016). Dasselbe gilt auch für ein Rezidivgeschehen, das zufällig nach einem Fetttransfer stattfindet. Auch wenn die bildgebende Mammakarzinom-Diagnostik nach Fetttransfer zum Teil kompromittiert ist, gibt es keine Hinweise auf unentdeckte Brusttumore (Rennekampff 2010, Pulagam 2006, Veber 2011). Zudem ist eine Mammographie bereits 6 Wochen postoperativ zur Diagnostik möglich (Ueberreiter 2016).

Zusammenfassend nehmen die Stammzellen des Fettgewebes bidirektional Einfluss auf Tumorzellen, indem sie diese sowohl anregen als auch hemmen (Kucerova 2013, Donnenberg 2010, Sun 2009). Insgesamt schlussfolgert die Mehrheit der Untersucher, dass das Lipofilling ein sicherer Eingriff für Brustkrebspatientinnen ist (Petit 2012, Kronowitz 2016). Strittig bleibt jedoch, inwiefern experimentelle *in vitro* und *in vivo* Tumormodelle auf komplexe klinische *in vivo* Modelle übertragen werden können (Lohsiriwat 2011, Donnenberg 2010, Zimmerlin 2011, Bielli 2015, Massa 2016, Zhang 2009). Die Rarität an Rezidiven nach einer Mastektomie macht die Evaluierung der onkologischen Sicherheit des Lipofillings zu einer anspruchsvollen Untersuchung (Bouganim 2013), die eine langjährige Nachbeobachtung erfordert (Braun 2005). Dies wiederum ist schwierig, da die Methode noch nicht lange als Standardeingriff etabliert ist (Mykatyn 2017). Die aktuelle Datenlage lässt keine definitiven Schlüsse zu, da keine standardisierte chirurgische Technik existiert, inadäquate Kontrollgruppen angewandt werden und größtenteils retrospektiv analysiert wird (Charvet 2015). Unter den wenigen Studien, die sich mit der onkologischen Sicherheit des Fetttransfers beschäftigen, gibt es noch weniger, die tatsächlich suffiziente Daten und Follow-up Zeiträume aufweisen (Gale 2015, Mestak 2016).

Außerdem fehlt eine vergleichbare alternative Behandlungsform, die einer Kontrollgruppe zugewiesen werden könnte (Krastev 2013). Bisher konnte noch kein geeigneter Filler bzw. anderweitiger Gewebeersatz zum Vergleich herangezogen werden (Myckatyn 2017). Folglich sollten zukünftig prospektiv randomisierte, kontrollierte Studien mit Langzeit-Follow-ups erfolgen, um das Verständnis für die Stammzellinteraktion und die damit verbundene onkologische Sicherheit zu vertiefen (Silva-Vergara 2016, Agha 2015, Petit 2011, Rennekampff 2010, Tabit 2012, Petit 2012). Um die Studien klinisch zuordenbarer zu machen, sollten Brustkrebsbiopsien und ADSC von denselben Patientinnen für eine akkuratere Korrelation verwendet werden. Patientinnen mit bekannten intraepithelialen Brusttumoren und junge Hoch-Risiko-Patientinnen mit familiärer Disposition sollten vor einem Fetttransfer über die bestehenden Risiken und die mangelnde Datenlage zur onkologischen Sicherheit aufgeklärt werden (Charvet 2015).

Schlussendlich ist das Lipofilling – solange es leitliniengerecht eingesetzt wird- als eine für die Plastische Chirurgie wichtige und sichere Methode anzusehen, sowohl in der Rekonstruktion als auch für ästhetische Zwecke (Ueberreiter 2016, Dolderer 2016).

5. Zusammenfassung

Das Lipofilling wird heutzutage besonders im Rahmen der Brustrekonstruktion eingesetzt, die angesichts der Häufigkeit von Brustkrebs von großer Bedeutung ist. Obwohl die Methode seit Jahren als Standardverfahren etabliert ist, existiert nach wie vor die Notwendigkeit eines einheitlichen klinischen Leitfadens, um eine objektive Evaluierung zu gewährleisten. Größter Schwachpunkt ist die Unvorhersehbarkeit des Fett-Überlebens, mangels Evidenz in der Literatur. Es fehlen wichtige Informationen über die postoperative Fettresorption und ihre Abhängigkeiten. Ziel der durchgeführten Untersuchungen war daher, mögliche Einflussfaktoren auf die Resorptionsraten nach Lipofilling zu detektieren und zu analysieren.

Die durchschnittliche Fettretention lag insgesamt bei knapp 55 % des injizierten Volumens. Nach ca. 3 Monaten zeigten sich erste stabile Brustvolumen ohne statistisch relevante Volumenverluste im weiteren Beobachtungszeitraum. Eine statistisch signifikante Korrelation der Fettresorption ergab sich mit dem postoperativen zeitlichen Verlauf, der Radiotherapie und dem Nikotinkonsum. Das Injektionsvolumen und der BMI hatten keine statistisch relevanten Einflüsse auf das Transplantatüberleben. Diese Befunde bedürfen einer Bestätigung mittels klinisch prospektiver und kontrollierter Studien, um die Resorptionsraten in der Brustregion noch vorhersehbarer zu machen.

Eine zuverlässige und reproduzierbare Analyse der Resorptionsrate nach Lipofilling gelingt unter Berücksichtigung patientenindividueller Voraussetzungen sowie einem engmaschigen und suffizienten Follow-up. Für die Weiterentwicklung der Vorhersehbarkeit sind zukünftig weitere Fortschritte bezüglich der Standardisierung des Verfahrens und der Objektivierung der Evaluierung nötig.

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schichten im Reagenzglas. Links nach Dekantieren und rechts nach Zentrifugation (Alexander R. 2016).....	11
Abbildung 2: KONICA MINOLTA Vivid 910@ 3D Linearlaserscanner	21
Abbildung 3: Aufnahmeposition -30° nach rechts (links), 0° (Mitte) und 30° nach links gedreht (rechts).....	22
Abbildung 4: 3D Brust-Scans nach Bearbeitung in Geomagic® als Vorbereitung zum Mergen.....	23
Abbildung 5: Manuelle Registrierung: Markierung von Landmarks auf der Frontalaufnahme (oben links) und der um 30° nach links gedrehten Aufnahme (oben rechts), so dass beide Modelle übereinandergelegt registriert werden können (unten).....	24
Abbildung 6: Fertiges Brustmodell nach Merging-Prozess in Geomagic®.....	25
Abbildung 7: Markierung der gemergten Scans mittels 12 vorgegebenen Landmarks (grüne Markierungen) und kalkulierten Distanzen zwischen den Markierungen (gelbe Linien) in der Sinussoftware zur Volumenberechnung.....	27
Abbildung 8: Markierung des Brustbereiches zur Volumenbestimmung mit Hilfe der anatomisch festgelegten Landmarks	28
Abbildung 9: Zirkuläre Markierung und Ausschneiden der Brustareale; Interpolierung der Brustwand; Geschlossenes Brustmodell zur absoluten Volumenbestimmung.....	29
Abbildung 10: Zuordnung der Follow-up-Zeitpunkte t1-t5 zu den jeweiligen postoperativen Kontrollen	30
Abbildung 11: Mittlere Lipidretention des Gesamtkollektivs anhand der Mittelwerte einschließlich der Standardabweichung zu den fünf Follow-up Zeitpunkten (t1-t5).....	34
Abbildung 12: Lipidretentionen der 3 Volumengruppen im Vergleich anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen zu den fünf Follow-up Zeiträumen (t1-t5).....	36
Abbildung 13: Fettretention bestrahlter (Rx) und nicht-bestrahlter (non-Rx) Patientinnen im Vergleich anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen zu den fünf Follow-up Zeiträumen (t1-t5).....	38
Abbildung 14: Fettretention von Raucherinnen und Nichtraucherinnen im Vergleich anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen zu den fünf Follow-up Zeiträumen (t1-t5)	41
Abbildung 15: Fettretention von Patientinnen mit BMI \leq 25 und BMI $>$ 25 im Vergleich anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen zu den fünf Follow-up Zeiträumen (t1-t5)	43

IV Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Landmarks am Brustmodell	26
Tabelle 2 : Postoperative Lipidretention des Gesamtkollektivs anhand der Mittelwerte einschließlich der Standardabweichung zu den fünf Follow-up Zeitpunkten (1-5).....	34
Tabelle 3: Lipidretention für drei verschiedene Injektionsvolumina anhand der Mittelwerte einschließlich der Standardabweichung zu den fünf Follow-up Zeitpunkten (t1-t5).....	36
Tabelle 4: Ergebnisse des Welsch-t Test zum Vergleich der Volumengruppen 1, 2 und 3	37
Tabelle 5: Lipidretention bestrahlter (Rx) und nicht-bestrahlter (non-Rx) Patientinnen anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen zu den fünf Follow-up Zeiträumen (t1-t5)	38
Tabelle 6: Ergebnisse des Welsch-t Tests zum Vergleich Bestrahlter und Nicht-bestrahlter Patientinnen	39
Tabelle 7: Lipidretention bei Raucherinnen und Nichtraucherinnen anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen zu den fünf Follow-up Zeiträumen (t1-t5)	40
Tabelle 8: Ergebnisse des Welsch-t Tests zum Vergleich von Raucherinnen und Nicht-Raucherinnen.....	41
Tabelle 9: Lipidretention für Patientinnen mit BMI \leq 25 und BMI $>$ 25 anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen zu den fünf Follow-up Zeiträumen (t1-t5)	42
Tabelle 10: Ergebnisse des Welsch-t Tests zum Vergleich der Patientinnen mit BMI \leq 25 und BMI $>$ 25	43

V Literaturverzeichnis

1. Cordeiro PG. Breast Reconstruction after Surgery for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(15):1590-601.
2. Donnenberg VS, Zimmerlin L, Rubin JP, Donnenberg AD. Regenerative Therapy After Cancer: What Are the Risks? *Tissue Engineering Part B, Reviews*. 2010;16(6):567-75.
3. Spiekman M, Harmsen MC. Basiswissen. In: Ueberreiter K, editor. *Autologe Fettgewebstransplantation*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 7-13.
4. Gugerell A, Kober J, Schmid M, Nickl S, Kamolz LP, Keck M. Botulinum toxin A and lidocaine have an impact on adipose-derived stem cells, fibroblasts, and mature adipocytes in vitro. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2014;67(9):1276-81.
5. Kaufman MR, Miller Ta Fau - Huang C, Huang C Fau - Roostaeian J, Roostaeian J Fau - Wasson KL, Wasson Kl Fau - Ashley RK, Ashley Rk Fau - Bradley JP, et al. Autologous fat transfer for facial recontouring: is there science behind the art? *Plastic and reconstructive surgery*. 2007;119(7):2287-96.
6. Tabit CJ, Slack GC, Fan K, Wan DC, Bradley JP. Fat Grafting Versus Adipose-Derived Stem Cell Therapy: Distinguishing Indications, Techniques, and Outcomes. *Aesthetic plastic surgery*. 2012;36(3):704-13.
7. Cestaro G, De Rosa M, Massa S, Amato B, Gentile M. Intersphincteric anal lipofilling with micro-fragmented fat tissue for the treatment of faecal incontinence: preliminary results of three patients. *Videosurgery and other Miniinvasive Techniques*. 2015;10(2):337-41.
8. Zimmerlin L, Donnenberg AD, Rubin JP, Basse P, Landreneau RJ, Donnenberg VS. Regenerative Therapy and Cancer: In Vitro and In Vivo Studies of the Interaction Between Adipose-Derived Stem Cells and Breast Cancer Cells from Clinical Isolates. *Tissue Engineering Part A*. 2011;17(1-2):93-106.
9. Bucky LP, Percec I. The science of autologous fat grafting: views on current and future approaches to neoadipogenesis. *Aesthetic Surgery Journal*. 2008;28(3):313-21.
10. Gentile P, Sarlo F, De Angelis B, De Lorenzo A, Cervelli V. Obesity phenotypes and resorption percentage after breast autologous fat grafting: Rule of low-grade inflammation. *Advanced Biomedical Research*. 2016;5:134.
11. Gabriel A, Maxwell GP, Griffin L, Champaneria MC, Parekh M, Macarios D. A Comparison of Two Fat Grafting Methods on Operating Room Efficiency and Costs. *Aesthetic Surgery Journal*. 2017;37(2):161-8.
12. Dolderer JH, von Heimburg D, Heine N. Grundlagen der Transplantation. In: Ueberreiter K, editor. *Autologe Fettgewebstransplantation*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 15-34.

13. Keck MMD, Janke JPHD, Ueberreiter KMD. Viability of Preadipocytes In Vitro: The Influence of Local Anesthetics and pH. . *Dermatologic Surgery*. 2009;35(8):1251-7.
14. Delay E Fau - Streit L, Streit L Fau - Toussoun G, Toussoun G Fau - La Marca S, La Marca S Fau - Ho Quoc C, Ho Quoc C. Lipomodelling: an important advance in breast surgery. *Acta chirurgiae plasticae*. 2013;55(2):34-43.
15. Herold C, Ueberreiter K, Cromme F, Grimme M, Vogt PM. Ist eine intramuskuläre Injektion bei autologer Fetttransplantation zur Mamma sinnvoll ? – Eine MRT-volumetrische Studie. *Handchir Mikrochir plast Chir*. 2011;43(02):119-24.
16. Ueberreiter K. Voraussetzungen seitens der Patienten. In: Ueberreiter K, editor. *Autologe Fettgewebstransplantation*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 35-6.
17. Spear SL, Coles CN, Leung BK, Gitlin M, Parekh M, Macarios D. The Safety, Effectiveness, and Efficiency of Autologous Fat Grafting in Breast Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. 2016;4(8):e827.
18. Maas CS, Denton AB. Synthetic soft tissue substitutes: 2001. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2001;9(2):219-27, viii.
19. Gause TM, 2nd, Kling RE, Sivak WN, Marra KG, Rubin JP, Kokai LE. Particle size in fat graft retention: A review on the impact of harvesting technique in lipofilling surgical outcomes. *Adipocyte*. 2014;10(4):273-9.
20. Giunta RE, Horch RE, Prantl L, Baur EM, Herold C, Kamolz L, et al. [Consensus of the Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRAC) on Autologous Fat Grafting]. *Handchir Mikrochir plast Chir*. 2016;48(6):337-9.
21. Prantl L, Rennekampff HO, Giunta RE, Harder Y, von Heimburg D, Heine N, et al. [Current Perceptions of Lipofilling on the Basis of the New Guideline on "Autologous Fat Grafting"]. *Handchir Mikrochir plast Chir*. 2016;48(6):330-6.
22. Gabriel A, Champaneria MC, Maxwell GP. Fat grafting and breast reconstruction: tips for ensuring predictability. *Gland surgery*. 2015;4(3):232-43.
23. Langer S, Sinitsina I Fau - Biberthaler P, Biberthaler P Fau - Krombach F, Krombach F Fau - Messmer K, Messmer K. Revascularization of transplanted adipose tissue: a study in the dorsal skinfold chamber of hamsters. *Annals of Plastic Surgery*. 2002;48(1):53-9.
24. Gale KLFRC, Rakha EAMSPDFRCP, Ball GBSCPD, Tan VKFRCS, McCulley SJFCSPFRCS, Macmillan RDFRCS. A Case-Controlled Study of the Oncologic Safety of Fat Grafting. . *Plastic and reconstructive surgery*. 2015;135(5):1263-75.
25. Simonacci F, Bertozzi N, Grieco MP, Grignaffini E, Raposio E. Autologous fat transplantation for breast reconstruction: A literature review. *Annals of Medicine and Surgery*. 2016;12:94-100.
26. Ueberreiter K, Tanzella U, Cromme F, Doll D, Krapohl BD. One stage rescue procedure after capsular contracture of breast implants with autologous fat grafts collected by

water assisted liposuction (“BEAULI Method”). *GMS Interdisciplinary Plastic and Reconstructive Surgery DGPW*. 2013;2:Doc03.

27. Khouri RK, Khouri R-ER, Lujan-Hernandez JR, Khouri KR, Lancerotto L, Orgill DP. Diffusion and Perfusion: The Keys to Fat Grafting. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. 2014;2(9):e220.

28. Tanzella U. UK. Eigenfetttransplantation in der rekonstruktiven Brustchirurgie. face and body. 2014 03.07.2014.

29. Ueberreiter K. Einführung. In: Ueberreiter K, editor. *Autologe Fettgewebstransplantation*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 1-2.

30. Tiryaki T, Findikli N Fau - Tiryaki D, Tiryaki D. Staged stem cell-enriched tissue (SET) injections for soft tissue augmentation in hostile recipient areas: a preliminary report. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2011;35(6):965-71.

31. Toyserkani NM, Quaade ML, Sørensen JA. Cell-Assisted Lipotransfer: A Systematic Review of Its Efficacy. *Aesthetic plastic surgery*. 2016;40:309-18.

32. Brayfield C, Marra K Fau - Rubin JP, Rubin JP. Adipose stem cells for soft tissue regeneration. *Handchir Mikrochir plast Chir*. 2010;42(2):124-8.

33. Yoshimura K, Sato K, Aoi N, Kurita M, Hirohi T, Harii K. Cell-Assisted Lipotransfer for Cosmetic Breast Augmentation: Supportive Use of Adipose-Derived Stem/Stromal Cells. *Aesthetic plastic surgery*. 2008;32(1):48-55.

34. Laloze J, Varin A, Gilhodes J, Bertheuil N, Grolleau JL, Brie J, et al. Cell-assisted lipotransfer: friend or foe in fat grafting? Systematic review and meta-analysis. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2017(1932-7005 (Electronic)).

35. Tan SS, Loh W. The utility of adipose-derived stem cells and stromal vascular fraction for oncologic soft tissue reconstruction: Is it safe? A matter for debate. *The Surgeon*. 2017;15(4):186-9.

36. Ueberreiter K, von Finckenstein JG, Cromme F, Herold C, Tanzella U, Vogt PM. BEAULI™ – eine neue Methode zur einfachen und zuverlässigen Fettzell-Transplantation. *Handchir Mikrochir plast Chir*. 2010;42(06):379-85.

37. Grabin S, Antes G, Stark G, Motschall E, Buroh S, Lampert F. Cell-assisted lipotransfer - a critical appraisal of the evidence. *Dtsch Arztl Int* 2015. 2015;112:255-61.

38. Mojallal A, Foyatier JL. Historique de l'utilisation du tissu adipeux comme produit de comblement en chirurgie plastique. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2004;49(5):419-25.

39. Billings E, Jr., May JW, Jr. Historical Review and Present Status of Free Fat Graft Autotransplantation in Plastic and Reconstructive Surgery. *Plastic and reconstructive surgery*. 1989;83(2):368-81.

40. Rennekampff HO, Reimers K Fau - Gabka CJ, Gabka Cj Fau - Germann G, Germann G Fau - Giunta RE, Giunta Re Fau - Knobloch K, Knobloch K Fau - Machens HG, et al. [Current perspective and limitations of autologous fat transplantation--"consensus meeting" of the German Society of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons at Hannover; September 2009]. *Handchir Mikrochir plast Chir.* 2010;42(2):137-42.
41. Ueberreiter K. Geschichte der autologen Fettgewebstransplantation. In: Ueberreiter K, editor. *Autologe Fettgewebstransplantation.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 3-5.
42. Kontis TC, Rivkin A. The history of injectable facial fillers. *Facial plastic surgery* 2009;25(2):67-72.
43. Peer LA. LOSS OF WEIGHT AND VOLUME IN HUMAN FAT GRAFTS: WITH POSTULATION OF A "CELL SURVIVAL THEORY". *Plastic and reconstructive surgery.* 1950;5(3):217-30.
44. Novo-Torres A, Fakh I, Aparicio-Alcazar JJ, Garcia-Juarranz J, Navarro-Sempere L, Lorda-Barraguer E. Breast sharing: New perspectives on an old method. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015;68(12):1727-32.
45. Coleman SR, Saboeiro AP. Fat grafting to the breast revisited: safety and efficacy. *Plastic and reconstructive surgery.* 2007;119(3):775-85.
46. Coleman SR, Saboeiro AP. Primary Breast Augmentation with Fat Grafting. *Clinics in Plastic Surgery.* 2015;42(3):301-6.
47. Lexer E. FREE TRANSPLANTATION. *Annals of Surgery.* 1914;60(2):166-94.
48. Toledo LS, Mauad R. Fat Injection: A 20-Year Revision. *Clinics in Plastic Surgery.* 2006;33(1):47-53.
49. Sattler G. Advances in liposuction and fat transfer. *Dermatology nursing.* 2005;17(2):133-9.
50. Wang CF, Zhou Z Fau - Yan Y-J, Yan Yj Fau - Zhao D-M, Zhao Dm Fau - Chen F, Chen F Fau - Qiao Q, Qiao Q. Clinical analyses of clustered microcalcifications after autologous fat injection for breast augmentation. *Plastic and reconstructive surgery.* 2011;127(4):1669-73.
51. Bircoll M. Cosmetic Breast Augmentation Utilizing Autologous Fat and Liposuction Techniques. *Plastic and reconstructive surgery.* 1987;79(2):267-71.
52. Kasem A, Wazir U, Headon H, Mokbel K. Breast Lipofilling: A Review of Current Practice. *Archives of Plastic Surgery.* 2015;42(2):126-30.
53. Coleman SR. Facial recontouring with lipostructure. *Clinics in Plastic Surgery.* 1997;24(0094-2 (Print)):347-67.
54. Surlemont Y. Gesicht. In: Ueberreiter K, editor. *Autologe Fettgewebstransplantation.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 61-73.

55. Ueberreiter K, Meyer H, Surlumont Y, Heine N, Hoppe DL. Brust. In: Ueberreiter K, editor. Autologe Fettgewebstransplantation. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 75-97.
56. Ueberreiter K. Gluteale Augmentation. In: Ueberreiter K, editor. Autologe Fettgewebstransplantation. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 99-104.
57. Schubert CD, Eder M, Kowacs L, Giunta R. Ästhetische Verjüngung der Hand – Möglichkeiten der autologen Fettgewebstransplantation mittels Lipofilling. In: Ueberreiter K, editor. Autologe Fettgewebstransplantation. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 105-12.
58. Stasch T. Chronische Wunden. In: Ueberreiter K, editor. Autologe Fettgewebstransplantation. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 119-25.
59. Rennekampff HO, Pallua N. Narben. In: Ueberreiter K, editor. Autologe Fettgewebstransplantation. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 127-32.
60. Herold C. Arthrosen. In: Ueberreiter K, editor. Autologe Fettgewebstransplantation: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 137-9.
61. Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Gesellschaft der Plastischen RuÄCD. Leitlinie "Autologe Fetttransplantation" 2015 [updated 11/2015. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/009-017l_S2k_Autologe-Fetttransplantation_2016-07.pdf.
62. Strong AL, Cederna Ps Fau - Rubin JP, Rubin Jp Fau - Coleman SR, Coleman Sr Fau - Levi B, Levi B. The Current State of Fat Grafting: A Review of Harvesting, Processing, and Injection Techniques. Plastic and reconstructive surgery. 2015;136(4):897-912.
63. Rennekampff HO, Herold C, Heine N, Ueberreiter K. Gängige Techniken. In: Ueberreiter K, editor. Autologe Fettgewebstransplantation. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 37-54.
64. Kaufman MR, Bradley Jp Fau - Dickinson B, Dickinson B Fau - Heller JB, Heller Jb Fau - Wasson K, Wasson K Fau - O'Hara C, O'Hara C Fau - Huang C, et al. Autologous fat transfer national consensus survey: trends in techniques for harvest, preparation, and application, and perception of short- and long-term results. Plastic and reconstructive surgery. 2007;119(1):323-31.
65. Kling RE, Mehrara Bj Fau - Pusic AL, Pusic Al Fau - Young VL, Young Vl Fau - Hume KM, Hume Km Fau - Crotty CA, Crotty Ca Fau - Rubin JP, et al. Trends in autologous fat grafting to the breast: a national survey of the american society of plastic surgeons. Plastic and reconstructive surgery. 2013;132(1):35-46.
66. Kurita M, Matsumoto D Fau - Shigeura T, Shigeura T Fau - Sato K, Sato K Fau - Gonda K, Gonda K Fau - Harii K, Harii K Fau - Yoshimura K, et al. Influences of centrifugation on cells and tissues in liposuction aspirates: optimized centrifugation for lipotransfer and cell isolation. Plastic and reconstructive surgery. 2008;121(3):1033-41.

67. Lim AA, Fan K Fau - Allam KA, Allam Ka Fau - Wan D, Wan D Fau - Tabit C, Tabit C Fau - Liao E, Liao E Fau - Kawamoto HK, et al. Autologous fat transplantation in the craniofacial patient: the UCLA experience. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2012;23(4):1061-6.
68. Gutowski KA. Current applications and safety of autologous fat grafts: a report of the ASPS fat graft task force. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009;124(1):272-80.
69. Boschert MT, Beckert Bw Fau - Puckett CL, Puckett Cl Fau - Concannon MJ, Concannon MJ. Analysis of lipocyte viability after liposuction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2002;109(2):761-5.
70. Yoshimura K, Shigeura T, Matsumoto D, Sato T, Takaki Y, Aiba-Kojima E, et al. Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates. *Journal of Cellular Physiology*. 2006;208(1):64-76.
71. Coleman SR. Structural fat grafts: the ideal filler? *Clinics in plastic surgery*. 2001;28(1):111-9.
72. Rohrich RJ, Sorokin ES, Brown SA. In Search of Improved Fat Transfer Viability: A Quantitative Analysis of the Role of Centrifugation and Harvest Site. *Plastic and reconstructive surgery*. 2004;113(1):391-5.
73. Puckett CL, Beckert BW. In Search of Improved Fat Transfer Viability: A Quantitative Analysis of the Role of Centrifugation and Harvest Site. *Plastic and reconstructive surgery*. 2004;113(1):396-7.
74. Miller JJ, Popp JC. Fat hypertrophy after autologous fat transfer. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 2002;18(3):228-31.
75. Ansoorge H, Garza Jr Fau - McCormack MC, McCormack Mc Fau - Leamy P, Leamy P Fau - Roesch S, Roesch S Fau - Barere A, Barere A Fau - Connor J, et al. Autologous fat processing via the Revolve system: quality and quantity of fat retention evaluated in an animal model. *Aesthetic Surgery Journal*. 2014;34(3):438-47.
76. Fisher C, Grahovac Tl Fau - Schafer ME, Schafer Me Fau - Shippert RD, Shippert Rd Fau - Marra KG, Marra Kg Fau - Rubin JP, Rubin JP. Comparison of harvest and processing techniques for fat grafting and adipose stem cell isolation. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;132(2):351-61.
77. Markey AC, Glogau RG. Autologous fat grafting: comparison of techniques. *Dermatologic Surgery*. 2000;26(12):1135-9.
78. Caletti A. MBM, Dornberger J. E. Lipotransfer zur Narbenregeneration. *HAUT*. 2017:124-31.
79. Lidagoster MI, Cinelli Pb Fau - Levee EM, Levee Em Fau - Sian CS, Sian CS. Comparison of autologous fat transfer in fresh, refrigerated, and frozen specimens: an animal model. *Annals of Plastic Surgery*. 2000;44(5):512-5.

80. Tzikas TL. Lipografting: autologous fat grafting for total facial rejuvenation. *Facial plastic surgery*. 2004;20(2):135-43.
81. Bertossi D, Zancanaro C Fau - Trevisiol L, Trevisiol L Fau - Albanese M, Albanese M Fau - Ferrari F, Ferrari F Fau - Nocini PF, Nocini PF. Lipofilling of the lips: ultrastructural evaluation by transmission electron microscopy of injected adipose tissue. *Archives of Facial Plastic Surgery*. 2003;5(5):392-8.
82. Huss FR, Kratz G. Adipose tissue processed for lipoinjection shows increased cellular survival in vitro when tissue engineering principles are applied. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*. 2002;36(3):166-71.
83. Yuksel E, Weinfeld Ab Fau - Cleek R, Cleek R Fau - Wamsley S, Wamsley S Fau - Jensen J, Jensen J Fau - Boutros S, Boutros S Fau - Waugh JM, et al. Increased free fat-graft survival with the long-term, local delivery of insulin, insulin-like growth factor-I, and basic fibroblast growth factor by PLGA/PEG microspheres. *Plastic and reconstructive surgery*. 2000;105(5):1712-20.
84. Piasecki JH, Gutowski Ka Fau - Lahvis GP, Lahvis Gp Fau - Moreno KI, Moreno KI. An experimental model for improving fat graft viability and purity. *Plastic and reconstructive surgery*. 2007;119(5):1571-83.
85. Witort EJ, Pattarino J Fau - Papucci L, Papucci L Fau - Schiavone N, Schiavone N Fau - Donnini M, Donnini M Fau - Lapucci A, Lapucci A Fau - Lulli M, et al. Autologous lipofilling: coenzyme Q10 can rescue adipocytes from stress-induced apoptotic death. *Plastic and reconstructive surgery*. 2007;119(4):1191-9.
86. Nordstrom Re Fau - Wang J, Wang J Fau - Fan J, Fan J. "Spaghetti" fat grafting: a new technique. *Plastic and reconstructive surgery*. 1997;99(3):917-8.
87. Harder Y, Allan AA, Eder M, Kovacs L, Schantz J-T, Machens H-G. Eigenfetttransfer zur Korrektur von erworbenen Konturdefekten und Volumenassymmetrien nach rekonstruktiven Brusteingriffen. *Plastische Chirurgie*. 2014.
88. Delay E, Garson S Fau - Tousson G, Tousson G Fau - Sinna R, Sinna R. Fat injection to the breast: technique, results, and indications based on 880 procedures over 10 years. *Aesthetic Surgery Journal*. 2009;29(5):360-76.
89. Losken AMD, Seify HMD, Denson DDPFCP, Paredes AAJMD, Carlson GWMD. Validating Three-Dimensional Imaging of the Breast. *Annals of Plastic Surgery*. 2005;54(5):471-6.
90. Howes BH, Watson Di Fau - Fosh B, Fosh B Fau - Yip JM, Yip Jm Fau - Kleinig P, Kleinig P Fau - Dean NR, Dean NR. Magnetic Resonance Imaging Versus 3-Dimensional Laser Scanning for Breast Volume Assessment After Breast Reconstruction. *Annals of Plastic Surgery*. 2017;78(4):455-9.
91. Kovacs L, Eder M, Hollweck R, Zimmermann A, Settles M, Schneider A, et al. Comparison between breast volume measurement using 3D surface imaging and classical techniques. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2007;16(2):137-45.

92. Chae MP, Rozen WM, Spychal RT, Hunter-Smith DJ. Breast volumetric analysis for aesthetic planning in breast reconstruction: a literature review of techniques. *Gland surgery*. 2016;5(2):212-26.
93. O'Connell RL, Stevens RJG, Harris PA, Rusby JE. Review of three-dimensional (3D) surface imaging for oncoplastic, reconstructive and aesthetic breast surgery. *The Breast*. 2015;24(4):331-42.
94. Chang JB, Small KH, Choi M, Karp NS. Three-dimensional surface imaging in plastic surgery: foundation, practical applications, and beyond. *Plastic and reconstructive surgery*. 2015;135(5):1295-304.
95. Xi W, Perdanasari AT, Ong Y, Han S, Min P, Su W, et al. Objective breast volume, shape and surface area assessment: a systematic review of breast measurement methods. *Aesthetic plastic surgery*. 2014;38(6):1116-30.
96. Eder M, Waldenfels Fv, Sichtermann M, Schuster T, Papadopoulos NA, Machens H-G, et al. Three-dimensional evaluation of breast contour and volume changes following subpectoral augmentation mammoplasty over 6 months. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2011;64(9):1152-60.
97. Eder M, Waldenfels Fv, Swobodnik A, Klöppel M, Pape A-K, Schuster T, et al. Objective breast symmetry evaluation using 3-D surface imaging. *The Breast*. 2012;21(2):152-8.
98. Lee J, Kawale M, Merchant FA, Weston J, Fingeret MC, Ladewig D, et al. Validation of stereophotogrammetry of the human torso. *Breast cancer : basic and clinical research*. 2011;5:15-25.
99. Gir P, Brown Sa Fau - Oni G, Oni G Fau - Kashefi N, Kashefi N Fau - Mojallal A, Mojallal A Fau - Rohrich RJ, Rohrich RJ. Fat grafting: evidence-based review on autologous fat harvesting, processing, reinjection, and storage. *Plastic and reconstructive surgery*. 2012;130(1):249-58.
100. Herly M, Orholt M Fau - Glovinski PV, Glovinski Pv Fau - Pipper CB, Pipper Cb Fau - Broholm H, Broholm H Fau - Poulsgaard L, Poulsgaard L Fau - Fugleholm K, et al. Quantifying Long-Term Retention of Excised Fat Grafts: A Longitudinal, Retrospective Cohort Study of 108 Patients Followed for Up to 8.4 Years. *Plastic and reconstructive surgery*. 2017;139(5):1223-32.
101. Nelissen X, Lhoest F, Preud'Homme L. Refined Method of Lipofilling following DIEP Breast Reconstruction: 3D Analysis of Graft Survival. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015;3(9):e526.
102. Ho Quoc C, Taupin T, Guerin N, Delay E. Volumetric evaluation of fat resorption after breast lipofilling. *Annales de chirurgie plastique et esthetique*. 2015;60(6):495-9.
103. Hoevenaren IA, Wagenmakers MAEM, Roerink SHPP, Netea-Maier RT, Ulrich DJO, Maal TJJ. Three-dimensional soft tissue analysis of the hand: a novel method to investigate effects of acromegaly. *European Journal of Plastic Surgery*. 2016;39(6):429-34.

104. Eder M. Bestimmung der Brustvolumina durch die dreidimensionale Körperoberflächenerfassung mit Hilfe von Body-Scannern: eine kritische Analyse der Methode und ein Vergleich mit herkömmlichen Methoden zur Brustvolumenberechnung. München: Technische Universität München; 2006.
105. Konika Minolta Sensing Americas I. 3D Digitization Konika Minolta 3D Laser Scanner: Applications In Medical Science 2011 [Available from: http://sensing.konicaminolta.asia/wp-content/uploads/2011/05/Medical_Brochure_03.pdf].
106. Kovacs L, Yassouridis A, Zimmermann A, Brockmann G, Wohln A, Blaschke M, et al. Optimization of 3-dimensional imaging of the breast region with 3-dimensional laser scanners. *Ann Plast Surg.* 2006;56(3):229-36.
107. Liu C, Luan J, Ji K, Sun J. Measuring Volumetric Change After Augmentation Mammoplasty Using a Three-Dimensional Scanning Technique: An Innovative Method. *Aesthetic plastic surgery.* 2012;36(5):1134-9.
108. Kovacs L, Eder M, Hollweck R, Zimmermann A, Settles M, Schneider A, et al. New Aspects of Breast Volume Measurement Using 3-Dimensional Surface Imaging. *Annals of Plastic Surgery.* 2006;57(6).
109. Herold C, Ueberreiter K, Fau - Busche MN, Busche Mn Fau - Vogt PM, Vogt PM. Autologous fat transplantation: volumetric tools for estimation of volume survival. A systematic review. *Aesthetic Plastic Surgery.* 2013;37(2):380-7.
110. Eder M, Schneider A, Fau - Feussner H, Feussner H Fau - Zimmermann A, Zimmermann A Fau - Hohnke C, Hohnke C Fau - Papadopoulos NA, Papadopoulos Na Fau - Kovacs L, et al. [Breast volume assessment based on 3D surface geometry: verification of the method using MR imaging]. *Biomedizinische Technik Biomedical engineering.* 2008;53(3):112-21.
111. Dos Anjos S, Matas-Palau A, Mercader J, Katz AJ, Llull R. Reproducible Volume Restoration and Efficient Long-term Volume Retention after Point-of-care Standardized Cell-enhanced Fat Grafting in Breast Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open.* 2015;3(10):e547.
112. Small K, Choi M, Fau - Petruolo O, Petruolo O Fau - Lee C, Lee C Fau - Karp N, Karp N. Is there an ideal donor site of fat for secondary breast reconstruction? *Aesthetic Surgery Journal.* 2014;34(4):545-50.
113. Voglimacci M, Garrido I, Mojallal A, Vaysse C, Bertheuil N, Michot A, et al. Autologous Fat Grafting for Cosmetic Breast Augmentation: A Systematic Review. *Aesthetic Surgery Journal.* 2015;35(4):378-93.
114. Hivernaud V, Lefourn B, Guicheux J, Weiss P, Festy F, Girard A-C, et al. Autologous Fat Grafting in the Breast: Critical Points and Technique Improvements. *Aesthetic plastic surgery.* 2015;39(4):547-61.
115. Moore JH, Jr., Kolaczynski JW, Morales LM, Considine RV, Pietrzkowski Z, Noto PF, et al. Viability of fat obtained by syringe suction lipectomy: effects of local anesthesia with lidocaine. *Aesthetic Plastic Surgery.* 1995;19(4):335-9.

116. Keck MMD, Zeyda MPD, Gollinger K, Burjak S, Kamolz L-PPD, Frey MPD, et al. Local Anesthetics Have a Major Impact on Viability of Preadipocytes and Their Differentiation into Adipocytes. . *Plastic and reconstructive surgery*. 2010;126(5):1500-5.
117. Chan CW, McCulley S, Fau - Macmillan RD, Macmillan RD. Autologous fat transfer-- a review of the literature with a focus on breast cancer surgery. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2008;61(12):1438-48.
118. Bertolini F, Petit JY, Kolonin MG. Stem cells from adipose tissue and breast cancer: hype, risks and hope. *British Journal of Cancer*. 2015;112(3):419-23.
119. Petit JY, Rietjens M, Botteri E, Rotmensz N, Bertolini F, Curigliano G, et al. Evaluation of fat grafting safety in patients with intra epithelial neoplasia: a matched-cohort study. *Annals of Oncology*. 2013;24(6):1479-84.
120. van Turnhout AA, Fuchs S, Lisabeth-Broné K, Vriens-Nieuwenhuis EJC, van der Sluis WB. Surgical Outcome and Cosmetic Results of Autologous Fat Grafting After Breast Conserving Surgery and Radiotherapy for Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study of 222 Fat Grafting Sessions in 109 Patients. *Aesthetic plastic surgery*. 2017:1-8.
121. Longaker MT, Aston S, Fau - Baker DC, Baker Dc Fau - Rohrich RJ, Rohrich RJ. Fat transfer in 2014: what we do not know. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;133(5):1305-7.
122. Alderman A, Gutowski K, Fau - Ahuja A, Ahuja A Fau - Gray D, Gray D. ASPS clinical practice guideline summary on breast reconstruction with expanders and implants. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;134(4):648e-55e.
123. Herold C. Dokumentation und Radiologie. In: Ueberreiter K, editor. *Autologe Fettgewebstransplantation*: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 57-60.
124. Gentile P, Orlandi A, Scioli MG, Di Pasquali C, Bocchini I, Curcio CB, et al. A Comparative Translational Study: The Combined Use of Enhanced Stromal Vascular Fraction and Platelet-Rich Plasma Improves Fat Grafting Maintenance in Breast Reconstruction. *STEM CELLS Translational Medicine*. 2012;1(4):341-51.
125. Pérez-Cano R, Vranckx JJ, Lasso JM, Calabrese C, Merck B, Milstein AM, et al. Prospective trial of Adipose-Derived Regenerative Cell (ADRC)-enriched fat grafting for partial mastectomy defects: The RESTORE-2 trial. *European Journal of Surgical Oncology*. 2012;38(5):382-9.
126. Fiaschetti V, Pistolese Ca, Fau - Fornari M, Fornari M Fau - Liberto V, Liberto V Fau - Cama V, Cama V Fau - Gentile P, Gentile P Fau - Floris M, et al. Magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation after breast autologous fat grafting combined with platelet-rich plasma. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;132(4):498e-509e.
127. Peltoniemi HH, Salmi A, Fau - Miettinen S, Miettinen S Fau - Mannerstrom B, Mannerstrom B Fau - Saariniemi K, Saariniemi K Fau - Mikkonen R, Mikkonen R Fau - Kuokkanen H, et al. Stem cell enrichment does not warrant a higher graft survival in lipofilling of the breast: a prospective comparative study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013;66(11):1494-503.

128. Guerrerosantos J Fau - Gonzalez-Mendoza A, Gonzalez-Mendoza A Fau - Masmela Y, Masmela Y Fau - Gonzalez MA, Gonzalez Ma Fau - Deos M, Deos M Fau - Diaz P, Diaz P. Long-term survival of free fat grafts in muscle: an experimental study in rats. *Aesthetic Plastic Surgery*. 1996;20(5):403-8.
129. Peren PA, Gomez JB, Guerrerosantos J. Gluteus augmentation with fat grafting. *Aesthetic plastic surgery*. 2000;24:412-7.
130. Coleman SR. Augmentation of the breast with structural fat. Quality Medical Publishing Inc. 2009.
131. Choi M, Small K Fau - Levovitz C, Levovitz C Fau - Lee C, Lee C Fau - Fadl A, Fadl A Fau - Karp NS, Karp NS. The volumetric analysis of fat graft survival in breast reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;131(2):185-91.
132. Amar O, Bruant-Rodier C Fau - Lehmann S, Lehmann S Fau - Bollecker V, Bollecker V Fau - Wilk A, Wilk A. [Fat tissue transplant: restoration of the mammary volume after conservative treatment of breast cancers, clinical and radiological considerations]. *Annales de chirurgie plastique et esthetique*. 2008;53(2):169-77.
133. Herold C, Ueberreiter K Fau - Cromme F, Cromme F Fau - Busche MN, Busche Mn Fau - Vogt PM, Vogt PM. [The use of mamma MRI volumetry to evaluate the rate of fat survival after autologous lipotransfer]. *Handchir Mikrochir plast Chir*. 2010;42(2):129-34.
134. Katzel EB, Bucky LP. Fat Grafting to the Breast: Clinical Applications and Outcomes for Reconstructive Surgery. *Plastic and reconstructive surgery*. 2017;140(5S):69S-76S.
135. Del Vecchio DA, Del Vecchio SJ. The graft-to-capacity ratio: volumetric planning in large-volume fat transplantation. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;133(3):561-9.
136. Chirappapha P, Rietjens M, De Lorenzi F, Andrea M, Hamza A, Petit JY, et al. Evaluation of Lipofilling Safety in Elderly Patients with Breast Cancer. *Plast Reconstr Surg Global open*. 2015;3(7):e441.
137. Khouri RK, Khouri Rk Jr Fau - Rigotti G, Rigotti G Fau - Marchi A, Marchi A Fau - Cardoso E, Cardoso E Fau - Rotemberg SC, Rotemberg Sc Fau - Biggs TM, et al. Aesthetic applications of Brava-assisted megavolume fat grafting to the breasts: a 9-year, 476-patient, multicenter experience. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;133(4):796-807.
138. Chang CS, Lanni MA, Lamelas AM, Tecce MG, Bucky LP. Abstract: Identifying Risk Factors for Fat Necrosis After Autologous Fat Transplantation to the Breast. *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*. 2016;4(9S).
139. Abboud MH, Dibo SA. Immediate Large-Volume Grafting of Autologous Fat to the Breast Following Implant Removal. *Aesthetic Surgery Journal*. 2015;35(7):819-29.
140. de Blacam C, Momoh Ao Fau - Colakoglu S, Colakoglu S Fau - Tobias AM, Tobias Am Fau - Lee BT, Lee BT. Evaluation of clinical outcomes and aesthetic results after autologous fat grafting for contour deformities of the reconstructed breast. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011;128(5):411e-8e.

141. Losken A, Pinell Xa Fau - Sikoro K, Sikoro K Fau - Yezhelyev MV, Yezhelyev Mv Fau - Anderson E, Anderson E Fau - Carlson GW, Carlson GW. Autologous fat grafting in secondary breast reconstruction. *Annals of Plastic Surgery*. 2011;66(5):518-22.
142. Hoppe DL, Ueberreiter K, Surlemont Y, Peltoniemi H, Stabile M, Kauhanen S. Breast reconstruction de novo by water-jet assisted autologous fat grafting – a retrospective study. *GMS German Medical Science*. 2013;11:Doc17.
143. Uda H, Sugawara Y Fau - Sarukawa S, Sarukawa S Fau - Sunaga A, Sunaga A. Brava and autologous fat grafting for breast reconstruction after cancer surgery. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;133(2):203-13.
144. Rigotti G, Marchi A Fau - Galie M, Galie M Fau - Baroni G, Baroni G Fau - Benati D, Benati D Fau - Krampera M, Krampera M Fau - Pasini A, et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plastic and reconstructive surgery*. 2007;119(5):1409-22.
145. Sarfati I, Ihrai T, Kaufman G, Nos C, Clough KB. Adipose-tissue grafting to the post-mastectomy irradiated chest wall: preparing the ground for implant reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64(9):1161-6.
146. Salgarello M, Visconti G, Farallo E. Autologous fat graft in radiated tissue prior to alloplastic reconstruction of the breast: report of two cases. *Aesthetic plastic surgery*. 2010;34(1):5-10.
147. Irani Y, Casanova D, Amar E. [Autologous fat grafting in radiated tissue prior to breast prosthetic reconstruction: is the technique reliable?]. *Annales de chirurgie plastique et esthetique*. 2012;57(1):59-66.
148. Ribuffo D, Atzeni M, Guerra M, Bucher S, Politi C, Deidda M, et al. Treatment of irradiated expanders: protective lipofilling allows immediate prosthetic breast reconstruction in the setting of postoperative radiotherapy. *Aesthetic plastic surgery*. 2013;37(6):1146-52.
149. Voineskos SH, Frank SG, Cordeiro PG. Breast reconstruction following conservative mastectomies: predictors of complications and outcomes. *Gland surgery*. 2015;4(6):484-96.
150. Goodwin SJ, McCarthy CM, Pusic AL, Bui D, Howard M, Disa JJ, et al. Complications in smokers after postmastectomy tissue expander/implant breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2005;55(1):16-9; discussion 9-20.
151. Geissler PJ, Davis K, Roostaeian J, Unger J, Huang J, Rohrich RJ. Improving fat transfer viability: the role of aging, body mass index, and harvest site. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;134(2):227-32.
152. Wang W, Fang X-H, Williams S, Stephenson L, Baynosa R, Khiabani K, et al. Lidocaine-Induced ASC Apoptosis (Tumescent vs. Local Anesthesia). *Aesthetic Plastic Surgery*. 2014;38(5):1017-23.
153. Baek R, Park S, Jeong E, Sik Oh H, Kim S, Minn K, et al. The Effect of Botulinum Toxin A on Fat Graft Survival. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2012;36(3):680-6.

154. Kim IH, Yang JD, Lee DG, Chung HY, Cho BC. Evaluation of centrifugation technique and effect of epinephrine on fat cell viability in autologous fat injection. *Aesthetic Surgery Journal*. 2009;29(1):35-9.
155. Shoshani O, Berger J, Fodor L, Ramon Y, Shupak A, Kehat I, et al. The effect of lidocaine and adrenaline on the viability of injected adipose tissue--an experimental study in nude mice. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2005;4(3):311-6.
156. Livaoglu MMD, Buruk CKP, Uraloglu MMD, Ersoz SMD, Livaoglu AMD, Sozen EMD, et al. Effects of Lidocaine Plus Epinephrine and Prilocaine on Autologous Fat Graft Survival. [Article]. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2012;23(4):1015-8.
157. Pallua N, Paul Ne Fau - Burghardt B, Burghardt B Fau - Fuchs P, Fuchs P Fau - Kim B-S, Kim BS. Adipose Tissue Increases the Proliferation of Melanoma Cell Lines In Vitro. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2015;26(4):1403-7.
158. Kamat P, Schweizer R Fau - Kaenel P, Kaenel P Fau - Salemi S, Salemi S Fau - Calcagni M, Calcagni M Fau - Giovanoli P, Giovanoli P Fau - Gorantla VS, et al. Human Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells May Promote Breast Cancer Progression and Metastatic Spread. *Plastic and reconstructive surgery*. 2015;136(1):76-84.
159. Darby S MP, Correa C, Taylor C, Arriagada R et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*. 2011;378(9804):1707-16.
160. Janni W GB, Sommer H, et al. Die primäre Therapie des Mammakarzinomes. *Deutsches Ärzteblatt*. 2005:2795-804.
161. Kelly DA, Wood Bc Fau - Knoll GM, Knoll Gm Fau - Chang SC, Chang Sc Fau - Crantford JC, Crantford Jc Fau - Bharti GD, Bharti Gd Fau - Levine EA, et al. Outcome analysis of 541 women undergoing breast conservation therapy. *Annals of Plastic Surgery*. 2012;68(5):435-7.
162. Rowan BG, Gimble JM, Sheng M, Anbalagan M, Jones RK, Frazier TP, et al. Human Adipose Tissue-Derived Stromal/Stem Cells Promote Migration and Early Metastasis of Triple Negative Breast Cancer Xenografts. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e89595.
163. Papadopoulos NA, Kovacs L Fau - Baumann A, Baumann A Fau - Ali S, Ali S Fau - Herschbach P, Herschbach P Fau - Henrich G, Henrich G Fau - Biemer E, et al. [Quality of life and patient satisfaction after breast reconstruction]. *Der Chirurg*. 2006;77(7):610-5.
164. Damen THC, Timman R, Kunst EH, Gopie JP, Bresser PJC, Seynaeve C, et al. High satisfaction rates in women after DIEP flap breast reconstruction. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2010;63(1):93-100.
165. Heneghan HM, Prichard RS, Lyons R, Regan PJ, Kelly JL, Malone C, et al. Quality of life after immediate breast reconstruction and skin-sparing mastectomy – A comparison with patients undergoing breast conserving surgery. *European Journal of Surgical Oncology*. 2011;37(11):937-43.

166. Tadiparthi S, Staley H Fau - Collis N, Collis N Fau - O'Donoghue JM, O'Donoghue JM. An analysis of the motivating and risk factors for conversion from implant-based to total autologous breast reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;132(1):23-33.
167. Krastev TK, Jonasse Y, Kon M. Oncological Safety of Autologous Lipoaspirate Grafting in Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *Annals of Surgical Oncology*. 2013;20(1):111-9.
168. Beahm EK, Walton RL. Revision in autologous breast reconstruction: principles and approach. *Clinics in Plastic Surgery*. 2007;34(1):139-62.
169. Myckatyn TM, Wagner IJ, Mehrara BJ, Crosby MA, Park JE, Qaqish BF, et al. Cancer Recurrence After Fat Transfer (CRAFT)- A Multicenter Case-Cohort Study. *Plastic and reconstructive surgery*. 2017;139(1):11-8.
170. La Marca S, Delay E, Toussoun G, Ho Quoc C, Sinna R. [Treatment of Poland syndrome thorax deformity with the lipomodeling technique: about ten cases]. *Annales de chirurgie plastique et esthetique*. 2013;58(1):60-8.
171. Leopardi D, Thavaneswaran P Fau - Mutimer KLA, Mutimer KI Fau - Olbourne NA, Olbourne Na Fau - Maddern GJ, Maddern GJ. Autologous fat transfer for breast augmentation: a systematic review. *ANZ Journal of Surgery*. 2014;84(4):225-30.
172. Rosing JH, Wong G Fau - Wong MS, Wong Ms Fau - Sahar D, Sahar D Fau - Stevenson TR, Stevenson Tr Fau - Pu LLQ, Pu LL. Autologous fat grafting for primary breast augmentation: a systematic review. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2011;35(5):882-90.
173. Biazus JV, Falcao Cc Fau - Parizotto AC, Parizotto Ac Fau - Stumpf CC, Stumpf Cc Fau - Cavalheiro JAC, Cavalheiro Ja Fau - Schuh F, Schuh F Fau - Cericatto R, et al. Immediate Reconstruction with Autologous fat Transfer Following Breast-Conserving Surgery. *The Breast Journal*. 2015;21(3):268-75.
174. Ueberreiter K. Patientenaufklärung. In: Ueberreiter K, editor. *Autologe Fettgewebstransplantation*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 55-6.
175. Bertolini F, Petit JY, Kolonin MG. Stem cells from adipose tissue and breast cancer: hype, risks and hope. *British Journal of Cancer*. 2015;112(3):419-23.
176. Charvet HJ, Orbay H, Wong MS, Sahar DE. The oncologic safety of breast fat grafting and contradictions between basic science and clinical studies: A systematic review of the recent literature. *Annals of Plastic Surgery*. 2015;75(4):471-9.
177. Koellensperger E, Gramley F, Preisner F, Leimer U, Germann G, Dexheimer V. Alterations of gene expression and protein synthesis in co-cultured adipose tissue-derived stem cells and squamous cell-carcinoma cells: consequences for clinical applications. *Stem Cell Research & Therapy*. 2014;5(3):65-.
178. Kucerova L, Skolekova S, Matuskova M, Bohac M, Kozovska Z. Altered features and increased chemosensitivity of human breast cancer cells mediated by adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells. *BMC Cancer*. 2013;13:535-.

179. Massa M, Gasparini S, Baldelli I, Scarabelli L, Santi P, Quarto R, et al. Interaction Between Breast Cancer Cells and Adipose Tissue Cells Derived from Fat Grafting. *Aesthetic Surgery Journal*. 2016;36(3):358-63.
180. Dirat B, Bochet L, Dabek M, Daviaud D, Dauvillier S, Majed B, et al. Cancer-Associated Adipocytes Exhibit an Activated Phenotype and Contribute to Breast Cancer Invasion. *Cancer Research*. 2011;71(7):2455.
181. Muehlberg FL, Song Y-H, Krohn A, Pinilla SP, Droll LH, Leng X, et al. Tissue-resident stem cells promote breast cancer growth and metastasis. *Carcinogenesis*. 2009;30(4):589-97.
182. Yu JM, Jun Es Fau - Bae YC, Bae Yc Fau - Jung JS, Jung JS. Mesenchymal stem cells derived from human adipose tissues favor tumor cell growth in vivo. *Stem Cells and Development*. 2008;17(3):463-73.
183. Zhang Y, Daquinag A, Traktuev DO, Amaya-Manzanares F, Simmons PJ, March KL, et al. White Adipose Tissue Cells Are Recruited by Experimental Tumors and Promote Cancer Progression in Mouse Models. *Cancer Research*. 2009;69(12):5259.
184. Weigand A, Boos AM, Tasbihi K, Beier JP, Dalton PD, Schrauder M, et al. Selective isolation and characterization of primary cells from normal breast and tumors reveal plasticity of adipose derived stem cells. *Breast Cancer Research : BCR*. 2016;18:32.
185. Orecchioni S, Gregato G Fau - Martin-Padura I, Martin-Padura I Fau - Reggiani F, Reggiani F Fau - Braidotti P, Braidotti P Fau - Mancuso P, Mancuso P Fau - Calleri A, et al. Complementary populations of human adipose CD34+ progenitor cells promote growth, angiogenesis, and metastasis of breast cancer. *Cancer Research*. 2013;73(19):5880-91.
186. Karnoub AE, Dash Ab Fau - Vo AP, Vo Ap Fau - Sullivan A, Sullivan A Fau - Brooks MW, Brooks Mw Fau - Bell GW, Bell Gw Fau - Richardson AL, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature*. 2007;4(7162):557-63.
187. Martin FT, Dwyer Rm Fau - Kelly J, Kelly J Fau - Khan S, Khan S Fau - Murphy JM, Murphy Jm Fau - Curran C, Curran C Fau - Miller N, et al. Potential role of mesenchymal stem cells (MSCs) in the breast tumour microenvironment: stimulation of epithelial to mesenchymal transition (EMT). *Breast Cancer Research and Treatment*. 2010;124(2):317-26.
188. Lee RH, Kim B Fau - Choi I, Choi I Fau - Kim H, Kim H Fau - Choi HS, Choi Hs Fau - Suh K, Suh K Fau - Bae YC, et al. Characterization and expression analysis of mesenchymal stem cells from human bone marrow and adipose tissue. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry and Pharmacology*. 2004;14(4-6):311-24.
189. Cirri P, Chiarugi P. Cancer associated fibroblasts: the dark side of the coin. *American journal of cancer research*. 2011;1(4):482-97.
190. Jotzu C, Alt E Fau - Welte G, Welte G Fau - Li J, Li J Fau - Hennessy BT, Hennessy Bt Fau - Devarajan E, Devarajan E Fau - Krishnappa S, et al. Adipose tissue derived stem cells differentiate into carcinoma-associated fibroblast-like cells under the influence of tumor derived factors. *Cellular oncology (Dordrecht)*. 2011;34(1):55-67.

191. Lohsiriwat V, Curigliano G, Rietjens M, Goldhirsch A, Petit JY. Autologous fat transplantation in patients with breast cancer: “silencing” or “fueling” cancer recurrence? *The Breast*. 2011;20(4):351-7.
192. Petit JY, Botteri E, Lohsiriwat V, Rietjens M, De Lorenzi F, Garusi C, et al. Human Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells May Promote Breast Cancer Progression and Metastatic Spread. *Annals of Oncology*. 2012;23(3):582-8.
193. Eterno V, Zambelli A, Pavesi L, Villani L, Zanini V, Petrolo G, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (ASCs) may favour breast cancer recurrence via HGF/c-Met signaling. *Oncotarget*. 2014;5(3):613-33.
194. Gehmert S, Gehmert S Fau - Prantl L, Prantl L Fau - Vykoukal J, Vykoukal J Fau - Alt E, Alt E Fau - Song Y-H, Song YH. Breast cancer cells attract the migration of adipose tissue-derived stem cells via the PDGF-BB/PDGFR-beta signaling pathway. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010;398(3):601-5.
195. Kuhbier JW, Bucan V Fau - Reimers K, Reimers K Fau - Strauss S, Strauss S Fau - Lazaridis A, Lazaridis A Fau - Jahn S, Jahn S Fau - Radtke C, et al. Observed changes in the morphology and phenotype of breast cancer cells in direct co-culture with adipose-derived stem cells. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;134(3):414-23.
196. Philips BJ, Grahovac TL, Valentin JE, Chung CW, Bliley JM, Pfeifer ME, et al. Prevalence of Endogenous CD34(+) Adipose Stem Cells Predicts Human Fat Graft Retention in a Xenograft Model. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;132(4):845-58.
197. Petit JY, Gentilini O Fau - Rotmensz N, Rotmensz N Fau - Rey P, Rey P Fau - Rietjens M, Rietjens M Fau - Garusi C, Garusi C Fau - Botteri E, et al. Oncological results of immediate breast reconstruction: long term follow-up of a large series at a single institution. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008;112(3):545-9.
198. Rigotti G, Marchi A Fau - Stringhini P, Stringhini P Fau - Baroni G, Baroni G Fau - Galie M, Galie M Fau - Molino AM, Molino Am Fau - Mercanti A, et al. Determining the oncological risk of autologous lipoaspirate grafting for post-mastectomy breast reconstruction. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2010;34(4):475-80.
199. Petit JY, Botteri E Fau - Lohsiriwat V, Lohsiriwat V Fau - Rietjens M, Rietjens M Fau - De Lorenzi F, De Lorenzi F Fau - Garusi C, Garusi C Fau - Rossetto F, et al. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients. *Annals of Oncology*. 2012;23(3):582-8.
200. Mestak O, Hromadkova V, Fajfrova M, Molitor M, Mestak J. Evaluation of Oncological Safety of Fat Grafting After Breast-Conserving Therapy: A Prospective Study. *Annals of Surgical Oncology*. 2016;23(3):776-81.
201. Illouz YG, Sterodimas A. Autologous fat transplantation to the breast: a personal technique with 25 years of experience. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2009;33(5):706-15.
202. Krumboeck A, Giovanoli P Fau - Plock JA, Plock JA. Fat grafting and stem cell enhanced fat grafting to the breast under oncological aspects--recommendations for patient selection. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2013;22(5):579-84.

203. Kronowitz SJ, Mandujano Cc Fau - Liu J, Liu J Fau - Kuerer HM, Kuerer Hm Fau - Smith B, Smith B Fau - Garvey P, Garvey P Fau - Jagsi R, et al. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. *Plastic and reconstructive surgery*. 2016;137(2):385-93.
204. Simorre M, Chaput B, Voglimacci Stephanopoli M, Garrido I, Soule-Tholy M, Leguevaque P, et al. [Lipofilling in breast reconstruction: is there any population with higher risk of local recurrence? Literature systematic review]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2015;43(4):309-18.
205. Bielli A, Scioli MG, Gentile P, Cervelli V, Orlandi A. Adipose Tissue-Derived Stem Cell Therapy for Post-Surgical Breast Reconstruction--More Light than Shadows. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*. 2015;24(3):545-8.
206. Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) from Adipose Tissue: Regulatory Considerations; Draft Guidance, (2014).
207. Rietjens M, De Lorenzi F, Rossetto F, Brenelli F, Manconi A, Martella S, et al. Safety of fat grafting in secondary breast reconstruction after cancer. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2011;64(4):477-83.
208. Cousin B, Ravet E, Poglio S, De Toni F, Bertuzzi M, Lulka H, et al. Adult Stromal Cells Derived from Human Adipose Tissue Provoke Pancreatic Cancer Cell Death both In Vitro and In Vivo. *PLoS ONE*. 2009;4(7):e6278.
209. Khakoo AY, Pati S, Anderson SA, Reid W, Elshal MF, Rovira II, et al. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma. *The Journal of Experimental Medicine*. 2006;203(5):1235-47.
210. Otsu K, Das S Fau - Houser SD, Houser Sd Fau - Quadri SK, Quadri Sk Fau - Bhattacharya S, Bhattacharya S Fau - Bhattacharya J, Bhattacharya J. Concentration-dependent inhibition of angiogenesis by mesenchymal stem cells. (1528-0020 (Electronic)).
211. Silva-Vergara C, Fontdevila J, Descarrega J, Burdio F, Yoon T-S, Grande L. Oncological outcomes of lipofilling breast reconstruction: 195 consecutive cases and literature review. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2016;69(4):475-81.
212. Dieudonne M-N, Bussiere M, Dos Santos E, Leneveu M-C, Giudicelli Y, Pecquery R. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006;345(1):271-9.
213. Sun B, Roh Kh Fau - Park J-R, Park Jr Fau - Lee S-R, Lee Sr Fau - Park S-B, Park Sb Fau - Jung J-W, Jung Jw Fau - Kang S-K, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells in a mouse breast cancer metastasis model. *Cytotherapy*. 2009;11(3):289-98.
214. Saint-Cyr M, Rojas K Fau - Colohan S, Colohan S Fau - Brown S, Brown S. The role of fat grafting in reconstructive and cosmetic breast surgery: a review of the literature. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 2012;28(2):99-110.

215. Cotrufo S Fau - Mandal A, Mandal A Fau - Mithoff EMW, Mithoff EM. Fat grafting to the breast revisited: safety and efficacy. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008;121(2):701.
216. Hyakusoku H, Ogawa R Fau - Ono S, Ono S Fau - Ishii N, Ishii N Fau - Hirakawa K, Hirakawa K. Complications after autologous fat injection to the breast. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009;123(1):360-70.
217. Kroll SS, Khoo A Fau - Singletary SE, Singletary Se Fau - Ames FC, Ames Fc Fau - Wang BG, Wang Bg Fau - Reece GP, Reece Gp Fau - Miller MJ, et al. Local recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomy: a 6-year follow-up. *Plastic and reconstructive surgery*. 1999;104(2):421-5.
218. Manabe Y, Toda S Fau - Miyazaki K, Miyazaki K Fau - Sugihara H, Sugihara H. Mature adipocytes, but not preadipocytes, promote the growth of breast carcinoma cells in collagen gel matrix culture through cancer-stromal cell interactions. *The Journal of Pathology*. 2003;201(2):221-8.
219. Pulagam SR, Poulton T Fau - Mamounas EP, Mamounas EP. Long-term clinical and radiologic results with autologous fat transplantation for breast augmentation: case reports and review of the literature. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2006;12(1):63-5.
220. Missana Mc Fau - Germain MA, Germain MA. Oncologic outcome of 11.6 lipofilling procedures for reconstructive breast surgery. *Bulletin de l'Academie nationale de medecine*. 2014;198(4-5):767-79.
221. Veber M, Tourasse C Fau - Toussoun G, Toussoun G Fau - Moutran M, Moutran M Fau - Mojallal A, Mojallal A Fau - Delay E, Delay E. Radiographic findings after breast augmentation by autologous fat transfer. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011;127(3):1289-99.
222. Bouganim N, Tsvetkova E Fau - Clemons M, Clemons M Fau - Amir E, Amir E. Evolution of sites of recurrence after early breast cancer over the last 20 years: implications for patient care and future research. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013;139(2):603-6.
223. Braun S, Vogl Fd Fau - Naume B, Naume B Fau - Janni W, Janni W Fau - Osborne MP, Osborne Mp Fau - Coombes RC, Coombes Rc Fau - Schlimok G, et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *The New England journal of medecine*. 2005;25(353):793-802.
224. Agha RA, Fowler AJ, Herlin C, Goodacre TEE, Orgill DP. Use of autologous fat grafting for breast reconstruction: A systematic review with meta-analysis of oncological outcomes. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2015;68(2):143-61.
225. Petit JY, Lohsiriwat V Fau - Clough KB, Clough Kb Fau - Sarfati I, Sarfati I Fau - Ihrai T, Ihrai T Fau - Rietjens M, Rietjens M Fau - Veronesi P, et al. The oncologic outcome and immediate surgical complications of lipofilling in breast cancer patients: a multicenter study--Milan-Paris-Lyon experience of 646 lipofilling procedures. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011;128(2):341-6.

VI Danksagung

Mein Dank gilt allen, die das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglicht haben. Insbesondere danke ich Herrn Prof. Dr. med. Laszlo Kovacs, Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie und Leiter der Forschungsgruppe CAPS - „Computer Aided Plastic Surgery“ am Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München für die Idee und die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit.

Vor allem aber danke ich Herrn PD Dr. med. Maximilian Eder, Facharzt für Plastische und Ästhetische Chirurgie und Privatdozent der Technischen Universität München in der Klinik und Poliklinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie für die ausgezeichnete Betreuung und kontinuierliche Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich allen Mitarbeitern der Forschungsgruppe CAPS der Technischen Universität München danken, die dazu beigetragen haben, dass ich dieses Thema mit Freude bearbeiten konnte.

Mein besonderer Dank gilt allen Mitarbeitern der Studie in München sowie allen Probandinnen, die durch ihre Teilnahme diese Studie erst ermöglicht haben.

Meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Partner danke ich für ihre Unterstützung und Motivation sowohl in Studienzeiten als auch während der Verfassung dieser Arbeit.