

## Regeneratieve geneeskunde en esthetiek: de lipofillingtechniek<sup>1</sup>

F. STILLAERT<sup>2, 3</sup>, N. ROCHE<sup>2</sup>, K. VAN LANDUYT<sup>2</sup>, PH. BLONDEEL<sup>2</sup>, S. MONSTREY<sup>2</sup>

### Samenvatting

Het menselijke vetweefsel is een emotioneel weefsel. Geen ander weefsel is ooit zo veelbesproken geweest binnen de socio-economische context. Het gebruik van eigen weefsel voor reconstructieve en esthetische chirurgie is inherent verbonden aan het „replace-like-with-like”-principe. Vetweefsel is hiervoor het ideale weefsel aangezien het makkelijk bereikbaar is via minimaal invasieve technieken. De lipofillingtechniek heeft een „revival” gekend sinds de ontdekking van een stamcelpopulatie binnen dit onderhuidse mesenchymale bindweefsel. Op een gerichte, minimaal invasieve manier kunnen weefseldefecten gereconstrueerd worden met als doel het bekomen van weefselaugmentatie en een verbetering van de weefselkwaliteit.

### Inleiding

Vetweefsel werd voor het eerst beschreven in 1551 door de Zwitserse bioloog Conrad Gessner (1). Op zowel emotioneel, cultureel, socio-economisch als medisch vlak is geen ander weefsel ooit zo veelbesproken geweest. Vetweefsel – ook wel het „adipeus orgaan” genoemd – wordt aangetroffen in specifieke anatomische regio’s: subcutaan en intraperitoneaal (2). Vetweefsel is een mesenchymaal weefsel met duidelijk omschreven fysische en fysiologische functies. Het beschermt onderliggende lymfatische, neurovasculaire en musculotendineuze structuren en kenmerkt zich door een dynamiek en een plasticiteit met specifieke endocrinologische functies (fig. 1). Deze dynamiek vertaalt zich histopathologisch in een uitgebreide intrinsieke vascularisatie: iedere adipocyt staat in contact met ten minste één capillair en de

vasculaire filtratiecoëfficiënt (bloedstroming per 100 gram vetweefsel per minuut) is opmerkelijk groter in vergelijking met spierweefsel (fig. 2) (3-5). Er is een kritieke interactie tussen de cellulaire en de vasculaire component in vetweefsel.

Uit het mesoderm ontstaat het losmazige mesenchymale bindweefsel waaruit nadien verschillende bindweefsels differentiëren. Het vetweefsel verschijnt nadat er zich aanvankelijk een primitieve vasculaire plexus (het „primitieve vetorgaan”) heeft ontwikkeld (2). De panniculus adiposus bestaat uit twee duidelijk omschreven fracties: enerzijds de mature adipocyten en anderzijds de stromaal-vasculaire fractie (SVF). De SVF bevat interstitiële cellen en de microvasculaire plexus. Beide liggen ingebed in een geometrisch gestructureerde extracellulaire matrix (ECM) (5, 6). De interstitiële celpopulatie is een heterogene groep met cellen in verschillende differentiatiestadia. Hier zijn o.a. endotheelcellen, myocyten, pericyten, fibroblasten, mastcellen en preadipocyten terug te vinden. Preadipocyten zijn de precursor- of de progenitorcellen van adipocyten. In de SVF bevinden zich de pluri- en de multipotente mesenchymale stamcellen (de „adipose tissue-derived mesenchymal stem cells” – ADSC’s), die een regeneratieve functie hebben en een therapeutisch alternatief kunnen bieden voor de stamcellen in het beenmerg. Geschat wordt dat 10% van de mature adipocyten jaarlijks vervangen wordt, waarbij de SVF

<sup>1</sup> Naar aanleiding van een voordracht tijdens de 112de Reeks Avondcolloquia voor de Practicus, georganiseerd door de Vereniging der Geneesheren, Oud-Studenten der Universiteit te Gent (Gent, 28 maart 2012).

<sup>2</sup> Dienst plastische en reconstructieve heelkunde, Universitair Ziekenhuis Gent.

<sup>3</sup> Correspondentieadres: dr. F. Stillaert, dienst plastische en reconstructieve heelkunde, Universitair Ziekenhuis Gent, De Pintelaan 185, 9000 Gent; e-mail: filip.stillaert@ugent.be



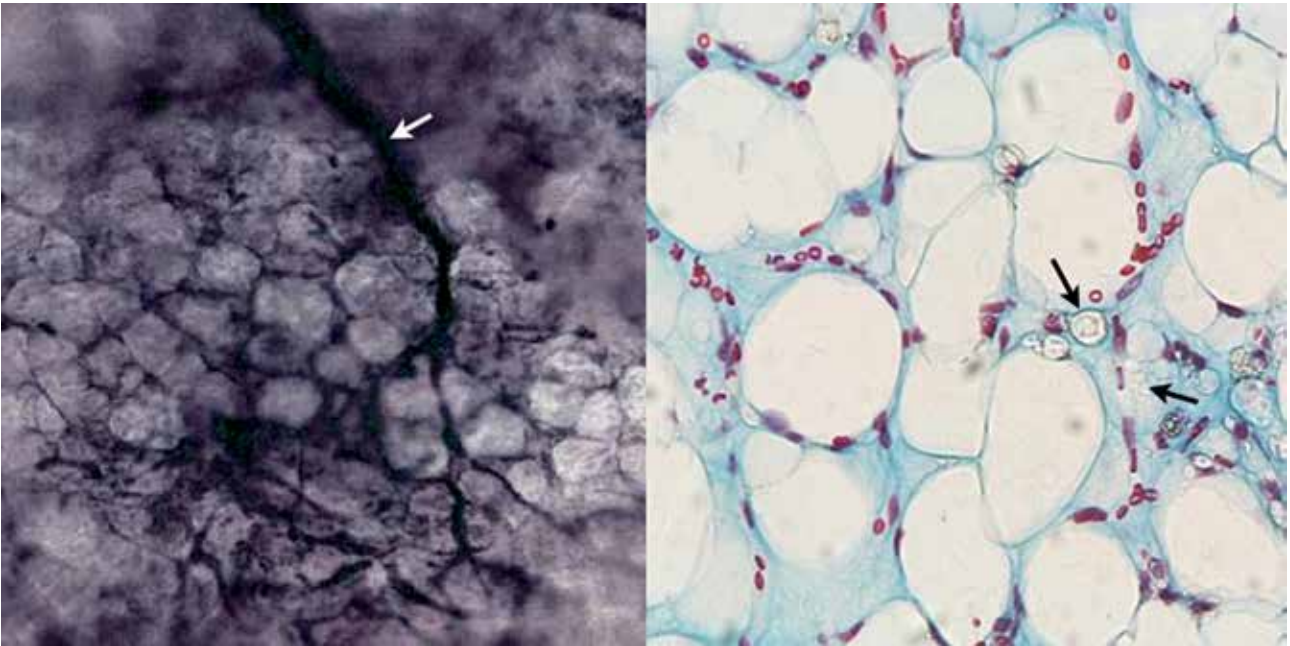
*Fig. 1:* „Deglovement”-trauma van de heup- en de dijregio met een aanzienlijk contourdefect, expositie van het musculoskeletale stelsel en een risico op desquamatie van de onderliggende anatomische structuren. De behandeling bestond uit het aanbrengen van „split thickness”-huidgreffen, maar de bufferfunctie van de onderliggende panniculus adiposus is hiermee niet hersteld.

procentueel afneemt met de leeftijd (7). De ontdekking van de stamcelpopulatie in volwassen vetweefsel heeft een ware hype veroorzaakt, wat o.a. – samen met het „tissue engineering”-onderzoek – geleid heeft tot het ontstaan van de discipline „regeneratieve geneeskunde”. Plastische chirurgie is altijd een discipline geweest waarbij weefsels doelgericht gemanipuleerd en geremodelleerd werden. Sinds de eerste niertransplantatie, uitgevoerd door een plastisch chirurg, is men geëvolueerd van de volledige, functionele orgaantransplantatie naar de transplantatie op cellulair niveau. De beschikbaarheid van een toegankelijke stamcelpopulatie in het subcutane vetweefsel heeft de hoop op „off-the-shelf”-weefsels alleen maar aangewakkerd. De subcutane vetloges

zijn steeds het „werkdomein” geweest van de plastische chirurgie en zorgen er nu voor dat deze discipline steeds meer op de voorgrond treedt aangaande stamcelonderzoek, „tissue engineering” en de verdere uitbouw van het „bench-to bedside”-principe. Het voordeel is dat de stamcelpopulatie in het onderhuidse vetweefsel bereikbaar is via de minimaal invasieve liposuctietechniek en makkelijk herhaald kan worden. Eén gram vetweefsel bevat ongeveer  $5 \times 10^3$  stamcellen, wat ongeveer 400 keer meer is dan het aantal stamcellen dat teruggevonden wordt in één gram beenmerg (8-15). Preadipocyten, in 1926 beschreven door Wasserman, zijn de precursorcellen van de adipocyten. Deze cellen zijn voorbestemd om adipocyt te worden en ontstaan uit de adipoblasten, die op hun beurt ontstaan zijn uit pluripotente stamcellen. In theorie zou men vetweefsel in vitro kunnen genereren om nadien in vivo te transplanteren. Hierbij kan men gebruikmaken van specifieke biocompatibele en bioresorberebare „scaffolds” met een bepaalde vorm (fig. 3). Deze „scaffolds” werden gekopieerd uit „tissue engineering”-onderzoek van kraakbeen en bot.

### **Van vettransplantatie tot lipofilling**

Het menselijke lichaam wordt voortdurend blootgesteld aan acute of chronisch degeneratieve invloeden te wijten aan ziekte, het verouderingsproces of een traumatisch incident. Hoewel één gram levend weefsel ongeveer één biljoen cellen bevat, blijft het regeneratieve vermogen van het menselijke lichaam zwak (6). Een specifiek helingsproces zal weliswaar het organisme in zijn geheel sparen, maar het specifieke betrokken orgaan kan definitief beschadigd worden (fig. 4). Het „replace-like-with-like”-principe blijft een dogmatisch basisprincipe binnen de plastische chirurgie waarbij er een evenwicht of homeostase wordt nagestreefd tussen de donor of de weefselent en het recipiëntweefsel of de wondbodem (fig. 5). De klinische impetus om de chirurgiegerelateerde morbiditeit te verbeteren en de chirurgische technieken verder te verfijnen, heeft ertoe geleid dat het adipeus orgaan als donorweefsel sterk op de voorgrond is getreden. Vettransplantatie werd al toegepast in 1601 bij de slag van Oostende. Chirurgen verzamelden het vetweefsel van gesneuvelde om wonden mee te behandelen (16). Het bleek toen al een van de beste remedies te zijn om de wondgenezing te bespoedigen. Dit was vooral te danken aan het vermogen van vetweefsel om de



*Fig. 2:* Macroscopisch beeld van de vascularisatie, waarbij een vasculaire plexus iedere adipocyt incorporeert (pijl). Het morfologische uitzicht van vetweefsel wordt vergeleken met een maanlandschap of een „cobble stone”-voorkomen (links). Microscopisch beeld van de microvasculaire plexus, die de appositie aantoonst van de adipocyten met de capillairen. Nieuwe adipocyten (pijlen) ontwikkelen zich dicht tegen deze capillairen en ontstaan uit preadipocyten (rechts).



*Fig. 3:* Preadipocyten zijn de precursorcellen van gedifferentieerde adipocyten. Zij hebben een fibroblast-achtige morfologie (links). In theorie kunnen deze cellen, geïsoleerd uit het subcutane vetweefsel, ingeplant of geïnoculeerd worden op specifiek ontworpen „scaffolds” (rechts). Op die manier zou er een vetweefselconstructie gegenereerd kunnen worden die nadien opnieuw ingeplant kan worden in de patiënt.

angiogenese te stimuleren. In 1889 beschreef Van Der Meulen de eerste autologe vettransplantatie, waarbij een diaframadefect gereconstrueerd werd met

omentum en subcutaan vetweefsel (16). Neuber gebruikte nadien (1893) kleine vetenten om een gelaatsdefect op te vullen en benadrukte het belang



*Fig. 4:* Een traumatisch incident leidt tot een helingsproces dat weliswaar het organisme in zijn geheel spaart, maar het getroffen orgaan kan definitief beschadigd raken. Status na tumorectomie en adjuvante radiotherapie van de rechterborst met verlittekening en definitieve contourdeformiteit, alsook volumeverlies met verlies van asymmetrie (links). Status na faciale brandwonde met hypertrofische littekenvorming en contourdeformiteit (rechts).



*Fig. 5:* Herhaalde injecties met commerciële fillers van de infraorbitale en de malaire regio hebben geleid tot verlittekening en weefselatrofie (A). Lipofilling van deze zones kan eveneens zorgen voor ontgoochelende resultaten wegens resorptie en fibrosering van de veten. Dit kan leiden tot afkapseling en onregelmatigheden zichtbaar onder de huid (B). Wanneer lipofilling niet leidt tot het tot stand brengen van een „equilibrium” tussen de ent en de recipiëntzone, is homeostase niet mogelijk, met uiteindelijk resorptie, cystevorming en verlittekening (C).

van de grootte van de ent. Hij besloot dat „vetenten groter dan een amandelnoot weinig kans op succes hadden” (17). Nadien volgden er meerdere publicaties over het gebruik van vetweefsel als vrije ent voor verschillende indicaties. Het „resorptiefenomeen”, inherent verbonden aan vettransplantatie, werd in 1957 beschreven door Schorcher. Dit biologische, onvoorspelbare proces blijft zelfs tot op vandaag de grootste uitdaging om op langere termijn stabiele klinische resultaten te bekomen (fig. 5). Schorcher beschreef hoe er een volumeverlies optrad van maar liefst 75% na een postoperatieve follow-up van negen maanden. Het „resorptiefenomeen” heeft te maken met de laattijdige revascularisatie van de ent, waarbij een deel van de ent slecht of laattijdig gerevasculariseerd wordt. Peer (1956) beschreef dit revascularisatieproces en ging dieper in op de neoangiogenese (17). Vrij getransplanteerde cellen overleven aanvankelijk via plasmatische imbibitie: de vetent „drinkt” als het ware plasma vanuit de omgeving. Dit vindt plaats gedurende de onmiddellijke postoperatieve periode, waarin de ent zich in een ischemische toestand bevindt en overleeft door voedingsstoffen op te nemen via imbibitie. De diffusiegrens voor plasmatische imbibitie bedraagt 150 µm. Dit is de maximale afstand tussen een cel en een capillair om de cel te laten overleven via imbibitie (18). De revascularisatie zal uiteindelijk de ent verder voorzien van de nodige voedingsstoffen en het hypoxische milieu opheffen. De postoperatieve, ischemische

periode varieert normaal gezien tussen twaalf en achteventig uur, maar kan in geval van grotere volumes uitlopen tot drie à vijf dagen (18). Laattijdige revascularisatie leidt tot celnecrose en -apoptose met volumeresorptie. De „cell survival theory” beschrijft hoe een deel van de getransplanteerde cellen overleeft en het uiteindelijke volume bepaalt. De „host replacement theory” schuift anderzijds de hypothese naar voren dat een deel van de celpopulatie in de ent vervangen wordt door cellen die migreren vanuit de recipiëntzone. Een combinatie van beide theorieën speelt vermoedelijk een rol in de postoperatieve fase van vettransplantaties (17, 19). De moeilijk in te schatten resorptiegraad deed de interesse voor vrije vettransplantatie sterk verminderen, tot in de jaren 1970 de liposuctietechniek geïntroduceerd werd door de gynaecoloog Fischer. Hierbij maakte men gebruik van aspiratiecanules om vetweefsel selectief te verwijderen. De techniek werd in 1978 geïntroduceerd in de kliniek door Illouz en Fournier. Op die manier kon er in feite een driedimensionaal vast orgaan gepreleveerd worden via een liquefactieprocedure (fig. 6). Sydney Coleman introduceerde de lipofillingtechniek (20). Het lipoaspiraats werd nu gebruikt als filler en kon op een gerichte manier geïnjecteerd worden voor de behandeling van wekeweefseldefecten (fig. 7). Deze injectie gebeurt laminair in meerdere lagen op verschillende niveaus in het onderhuidse weefsel waarbij er telkens een klein volume geïnjecteerd wordt. Het weefseldefect wordt

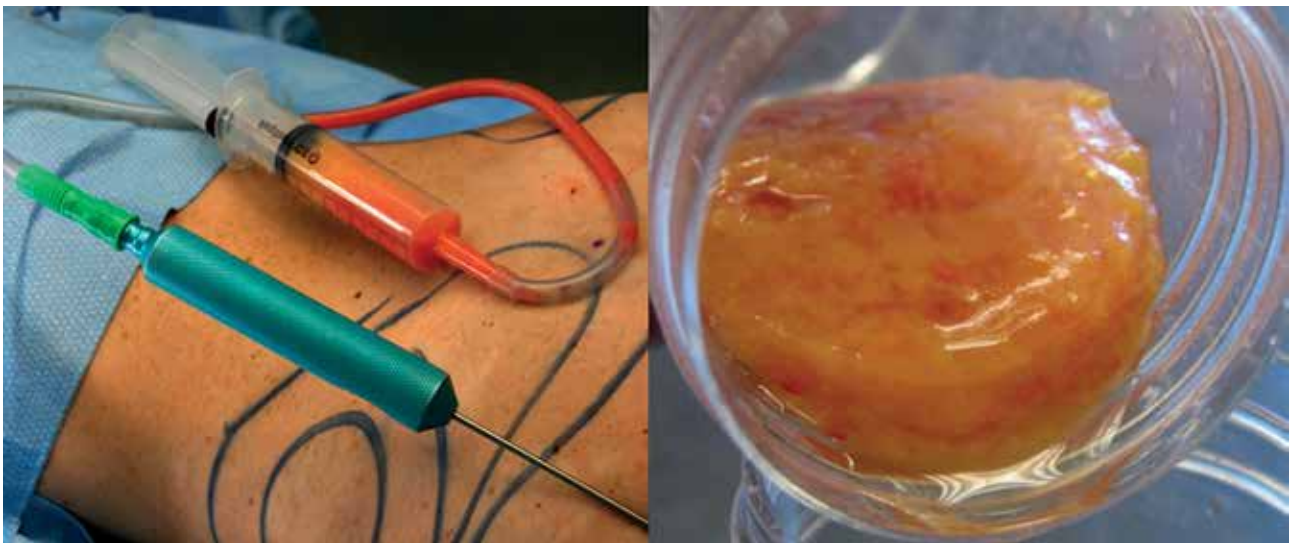


Fig. 6: Met de liposuctietechniek werd het mogelijk om een driedimensionaal orgaan te preleveren via een liquefactieprocedure met een minimaal invasieve techniek (links). Het bekomen lipoaspiraats kan dan gebruikt worden als een injecteerbare filler (rechts).

hersteld met meerdere „geëtagerde” injecties. De rationale is om het geïnjecteerde lipoaspiraateen maximale kans op overleving te bieden aangezien kleinere volumes makkelijker overleven door diffusie. Na liposuctie wordt het bekomen lipoaspiraate gedurende drie minuten gecentrifugeerd aan 3.000 toeren per minuut (1.200 G). Centrifugatie zorgt voor een

duidelijke scheiding van het lipoaspiraate met celdebris, liposuctievloeistof, oliecomponenten, bloed en plasma (fig. 8). Er bestaan verschillende ideeën en meningen over de vraag of centrifugatie al dan niet nodig is. Het blijft echter een doeltreffende methode om de olie-substantie te verwijderen aangezien deze bij injectie kan leiden tot het ontstaan van cysten.

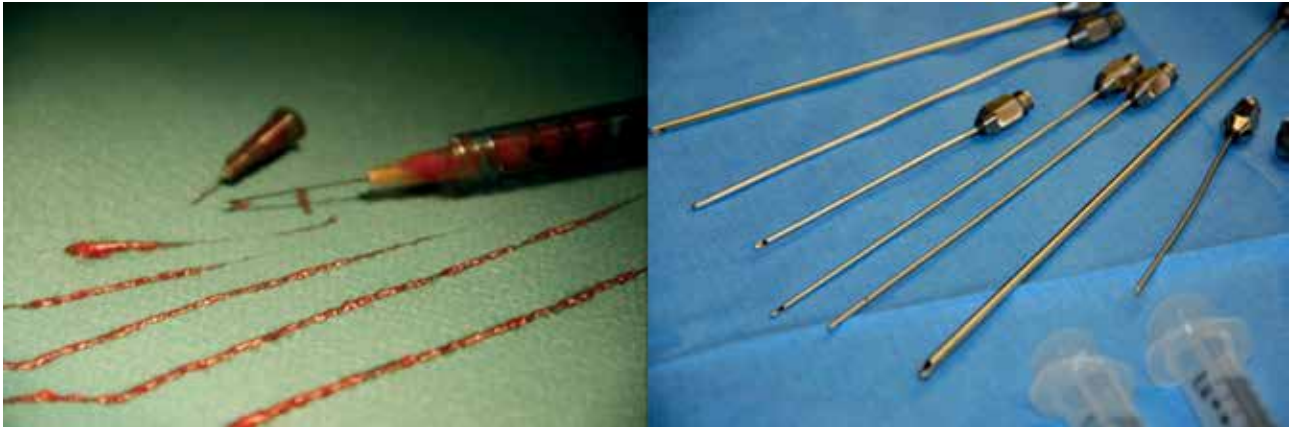


Fig. 7: Het lipoaspiraate wordt geïnjecteerd via de lipofillingtechniek van Coleman. Men spreekt van een „structurele lipofillingprocedure”: het lipoaspiraate wordt op verschillende weefselniveaus geïnjecteerd, telkens in fijne lamellaire volumes (links). Bij de lipofillingtechniek worden canules gebruikt met verschillende diameters, zowel voor de aspiratie als voor de injectie. Het type canule hangt af van de grootte van het weefseldefect of de te behandelen recipiëntzone (rechts).



Fig. 8: Centrifugatie levert een geconcentreerd lipoaspiraate op. De infiltratievloeistof en de bloedcomponenten worden gescheiden van het lipoaspiraate. De hoogste concentratie aan viabele cellen bevindt zich in het onderste derde van het lipoaspiraate: (1) =  $7,9 \times 10^6$  cellen/cc, (2) =  $5,7 \times 10^6$  cellen/cc en (3) =  $3,18 \times 10^6$  cellen/cc (links). Het geconcentreerde lipoaspiraate wordt nadien verzameld in injectiespuiten (rechts).

## De kliniek

Het beogen van weefselaugmentatie is een van de primaire indicaties voor een lipofillingprocedure. De technische vooruitgang en de betere kennis van wat er zich na de transplantatie afspeelt op microscopisch niveau, hebben ertoe geleid dat steeds grotere volumedeficiënties gereconstrueerd kunnen worden. De lipofillingtechniek is in een fase gekomen waarin deze enerzijds de klassieke chirurgische procedures geleidelijk aan begint te vervangen en zich anderzijds

profileert als nieuwe techniek voor zowel chirurgische als niet-chirurgische indicaties (fig. 9-13). De resorptiegraad van het getransplanteerde vetweefsel zal in grote mate afhangen van de levensstijl van de patiënt en de kwaliteit van de recipiëntzone. Patiënten met atrofische, verlittekende of bestraalde recipiëntzones zullen bv. baat hebben bij verscheidene lipofillingprocedures om het beoogde resultaat te bereiken. Lipofilling kan eveneens gebruikt worden als bijkomende chirurgische strategie. Een voorbeeld is de klassieke borstaugmentatie, waarbij de



Fig. 9: Lipofilling van de malaire regio om volumeaugmentatie en rejuvenatie te bekomen. Resultaat postoperatief na zes maanden (rechts).



*Fig. 10:* Tubereuze borstpathologie rechts, behandeld met initieel het plaatsen van een expander om de huidenvelop te expanderen met nadien vier lipofillingsessies. De expander werd uiteindelijk verwijderd en de borstcontour werd hersteld met autoloog weefsel door middel van lipofilling. Resultaat postoperatief achttien maanden na de laatste lipofillingsessie (onderaan).

combinatie van een implantaat met lipofilling van specifieke zones zoals het decolleté of de bovenpolen zorgt voor een natuurlijker ogend resultaat (fig. 11). Bovendien kan een retropectorale (achter de borstspier) plaatsing van het implantaat vermeden worden dankzij een bijkomende lipofillingprocedure bij uitgesproken hypotrofie van beide borsten. Lipofilling

vergroot de subdermale loges, waardoor de prothesen minder zicht- en voelbaar worden. De morbiditeit van een retropectorale dissectie wordt hierbij vermeden.

De toenemende expertise en de postoperatieve langetermijnbevindingen hebben aangetoond dat een lipofillingprocedure eveneens een impact heeft op de weefselkwaliteit (21-24). In-vitro-onderzoek laat zien dat





*Fig. 11:* Preoperatieve situatie van een patiënte die zich aanbiedt voor een borstaugmentatie (links). Klinisch is er een thoraxdeformatie te vermelden. Gezien de uitgesproken mammaire hypoplasie is een retropectorale plaatsing van de borstprothesen normaal gezien aangewezen. Gezien de thoraxdeformiteit kan dit leiden tot een ontgoochelend postoperatief resultaat. Men heeft er daarom voor gekozen om de prothesen in een prepectorale positie te plaatsen (295 cc), met een bijkomende lipofillingprocedure van de huidenvelop om de zichtbaarheid en het aanvoelen van de prothesen te maskeren. Dit geeft een zeer natuurlijk voorkomen van beide „gereconstrueerde” borsten, met een stabiel resultaat achttien maanden postoperatief (rechts).

de stamcelpopulatie in het vetweefsel (ADSC) de fibroblastproliferatie niet alleen stimuleert via een rechtstreekse cel-celinteractie, maar ook via een paracrine interactie. De stamcellen zouden verantwoordelijk zijn voor de secretie van collageen, fibronectine en groeifactoren. De adipocytokinen stimuleren de productie van specifieke componenten van de ECM. Zo zou adiponec-tine de collageen type I- en de hyaluronzuurproductie door fibroblasten stimuleren. Leptine zou verantwoordelijk zijn voor de aanmaak van hyaluronzuur door deze cellen. Beide glycoproteïnen zijn verantwoordelijk voor een verbetering van de elasticiteit en de flexibiliteit van de huid (21-24). Daarnaast stimuleren de stamcellen of de preadipocyten de epidermale regeneratie en de keratinocytenproliferatie. De keratinocytenapoptose wordt op zijn beurt geremd (fig. 13) (21-24). Patiënten met brandwonden zouden baat kunnen hebben bij lipofillingbehandelingen om hypertrofievorming tegen te gaan of doeltreffend te behandelen. De passage van de

injectiecanule zorgt tevens voor interne adhesiolyse van het littekenweefsel, waarbij het lipoaspiraatsysteem tijdens dezelfde procedure wordt geïnjecteerd om de subdermale lagen te reconstrueren. Hierdoor neemt de weefselmobiliteit toe, met een verminderde morbiditeit voor de patiënt (fig. 14 en 15).

### „Tissue engineering”

De enorme vooruitgang van de geneeskunde op het gebied van kennis en techniek in de twintigste eeuw zorgde voor een sterk verminderde chirurgie-gerelateerde morbiditeit voor de patiënt en een betere levenskwaliteit. Het trachten onder controle te krijgen van een destructieve of een mutilerende pathologie wordt gedreven door het „replace-like-with-like”-principe. Weefsels kunnen momenteel uit een bepaalde regio binnen het menselijke lichaam verwijderd en



*Fig. 12:* Lipofilling bij een patiënte met sclerodermie met een follow-up van twaalf maanden. Er werd een lipofilling uitgevoerd van de malaire en de periorbitale regio's. Er werd volumeherstel bekomen ter hoogte van de malaire regio's en de periorbitale regio (projectie van de bovenlip in profiel). Opmerkelijk zijn ook de verbetering van de huidkwaliteit en de verbeterde mobiliteit van de gelaatsmimiek en de periorbitale regio (onderaan).

getransplanteerd worden naar een zone die gereconstrueerd moet worden (fig. 16). In de jaren 1960 ontstond de weefselbiologie, hetgeen uiteindelijk leidde tot het opstarten van organotypische kweken, waarbij meerdere celtypen samen in kweek werden gebracht (25). Op die manier kon hun interactie bestudeerd

worden. De term „tissue engineering” ontstond in de jaren 1980 en werd omschreven als het toepassen en het samenbrengen van de principes en de methodiek afgeleid uit de fysische en de humane wetenschappen, met als doel de structurele en de functionele eigenschappen van normale en pathologische weefsels in



*Fig. 13:* Chronische wonde bij een vasculair belaste patiënt gekend met diabetes mellitus type 1 (links). Lipofilling met een injectie van 8 cc lipoasiraat in de subdermale regio leidde tot een verbetering van de huidkwaliteit drie maanden postoperatief (rechts).



*Fig. 14:* Brandwondenpatiënte behandeld met een lipofillingprocedure. Er ontstaat een verbeterde mobiliteit van de mimische gelaatsspieren, waarbij er eveneens een versoepeling van de huid optreedt met een toegenomen elasticiteit (rechts).



*Fig. 15:* Een patiënt biedt zich aan met sequellae van ernstige doorgemaakte acne met chronische subcutane fistelvorming, alsook progressieve verlittekening en atrofie van de huid (links). Een panfaciale lipofilling werd uitgevoerd, met een duidelijke verbetering van de huidkwaliteit, het uitblijven van fistelvorming en volumeherstel achttien maanden postoperatief (rechts).



*Fig. 16:* Autologe borstreconstructie met DIEP-flaptechniek (DIEP: „deep inferior epigastric perforator”), waarbij weefsel uit de abdominale regio microchirurgisch getransplanteerd wordt naar de mastectomieregio (rechts).

kaart te brengen en de ontwikkeling van biologische substraten te bevorderen om weefselfuncties te herstellen, te onderhouden of te verbeteren (25). In de praktijk worden reconstructiefchirurgen dikwijls geconfronteerd met een tekort aan kwalitatief goed donorweefsel om bepaalde reconstructies of weefselaugmentaties te kunnen uitvoeren. Een „off-the-shelf”-weefselproduct of een orgaansubstraat zou idealiter de oplossing kunnen bieden om aan deze nood te voldoen. De ontdekking van een stamcelpopulatie in de panniculus adiposus heeft de interesse voor „off-the-shelf”-weefsels alleen maar aangewakkerd. Er zijn twee strategieën om organogenese te induceren via „tissue engineering”-technieken, namelijk histioconductie en histio-inductie (25-28). Histioconductie maakt gebruik van rigide, biologisch afbreekbare „scaffolds” waarop cellen geïnoculeerd of gezaaid kunnen worden. De combinatie van een „scaffold” met geïnoculeerde cellen wordt een „biohybride” genoemd en kan ingeplant worden in de gastheer. Op die manier verwacht men dat deze constructie – met een specifieke vorm en geometrie – verder zal differentiëren in een specifiek organoïd dat de vorm aanneemt van de „scaffold”. Een voorbeeld is de implantatie van precursorcellen van chondrocyten of kraakbeencellen in een rigide „scaffold” om bv. een oorschelp te reconstrueren. Een alternatieve strategie in „tissue engineering” is de histio-inductie. Een bepaalde matrix wordt geïnjecteerd ter hoogte van de receptorzone en zal de aanwezige cellen stimuleren om zich verder te prolifereren en te differentiëren. De grote uitdaging in het „fabriceren” of het „tissue engineeren” van vetweefsel is de noodzaak aan vascularisatie. Zoals hierboven vermeld, is vetweefsel sterk gevasculariseerd.

Om vetweefsel te genereren, moet er hiermee dus rekening gehouden worden en kunnen histioconductieve technieken niet gebruikt worden. Deze technieken gebruiken rigide „scaffolds”, maar worden vooral gebruikt voor het genereren van weefsels die minder afhankelijk zijn van het revascularisatieproces. Om vetweefsel te genereren, moeten het adipogenese- en het angiogeneseproces samen plaatsvinden aangezien de nieuw gevormde adipocyten gevasculariseerd moeten worden. Histio-inductie is hierbij een ideale strategie, maar de ontwikkeling van een histio-inductieve matrix vergt een grote inspanning. Dit verklaart meteen waarom de ECM zo’n belangrijke rol speelt bij het overleven en het goed functioneren van cellen. De natuurlijke ECM is de vector en de coördinator van cellulaire processen, coördineert de cel-matrixinteracties en is een opslagplaats voor moleculen, hormonen en andere bioactieve substraten. „Adipose tissue engineering”-onderzoek heeft voorlopig het volgende uitgewezen: ten eerste moet er ruimte gecreëerd worden om te voorkomen dat getransplanteerde cellen of de organogenese gecompromitteerd worden door externe druk, ten tweede is vascularisatie essentieel om een functioneel organoïd te bekomen, ten derde is de matrix cruciaal om cellen een driedimensionale geometrische structuur te bezorgen die de verdere proliferatie en differentiatie ondersteunt en voedt en ten vierde moeten er potente precursorcellen in aanzienlijke hoeveelheden beschikbaar zijn om de celstructuur op te bouwen (fig. 17). Liposuctie kan op die manier een grote hoeveelheid cellen isoleren die gebruikt kunnen worden voor „tissue engineering”-doeleinden. Wat op dit moment bereikt is met het „adipose tissue



Fig. 17: „Tissue engineering”-onderzoek bij muizen toont aan dat vier voorwaarden vervuld moeten worden om een adipeus weefselorgaan te genereren: een potente celbron, vascularisatie, een ondersteunende matrix en ruimte.

engineering"-onderzoek, is in kaart brengen wat de resorptie van vettransplantaties kan voorkomen of tenminste verminderen. De omgeving of de ECM speelt hierin duidelijk een cruciale rol.

## Besluit

De voordelen van het subcutane vetweefsel als „regeneratief weefsel” zijn dat het autoloog is, gemakkelijk te bereiken is en beschikbaar is in aanzienlijke hoeveelheden, alsook dat de morbiditeit/het invasieve karakter minimaal is voor de patiënt. Dankzij de synergie tussen het „tissue engineering”-onderzoek en de huidige klinische toepassingen met de toenemende expertise op het vlak van lipofilling heeft de plastische chirurgie een weg ingeslagen waarbij deze een voortrekkersrol kan spelen op het gebied van de regeneratieve geneeskunde, met veelbelovende toekomstige klinische toepassingen die een grote impact kunnen hebben op de chirurgie-gerelateerde morbiditeit voor de patiënt.

## Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

De foto's van de „herkenbare” personen in het manuscript zijn gepubliceerd met expliciete toelating van de patiënten.

### Abstract

#### Regenerative medicine and esthetic surgery: the lipofilling technique

Adipose tissue is an emotional tissue. No other tissue has been debated more widely on a socio-economic level. The use of autologous tissue for reconstructive and esthetic purposes is governed by the principle of „replace-like-with-like”.

Adipose tissue is the ideal tissue substitute: it is easily available and its prelevation does not inflict any donor site morbidity. The revival of the well-known lipofilling technique has been achieved by the discovery of a population of multipotential precursor cells in this subcutaneous mesenchymal tissue. This is promising for future tissue engineering research and its applications. Lipofilling is a minimally invasive technique to address soft-tissue deficiencies in a targeted way to achieve tissue augmentation and an improvement of the tissue quality.

## Literatuur

1. CANNON B, NEDERGAARD J. Developmental biology: neither fat nor flesh. *Nature* 2008; *454*: 947-948.
2. CRANDALL DL, HAUSMAN GJ, KRAL JG. A review of the microcirculation of adipose tissue: anatomic, metabolic, and angiogenic perspectives. *Microcirculation* 1997; *4*: 211-232.
3. CRANDALL DL, DIGIROLAMO M. Hemodynamic and metabolic correlates in adipose tissue: pathophysiological considerations. *FASEB J* 1990; *4*: 141-147.
4. DIGIROLAMO M, SKINNER NS JR, HANLEY HG, SACHS RG. Relationship of adipose tissue blood flow to fat cell size and number. *Am J Physiol* 1971; *220*: 932-937.
5. ALEXANDER JK, DENNIS EW, SMITH WG, AMAD KH, DUNCAN WC, AUSTIN RC. Blood volume, cardiac output, and distribution of systemic blood flow in extreme obesity. *Cardiovasc Res Cent Bull* 1962; *1*: 39-44.
6. LANGER R, VACANTI JP. Tissue engineering. *Science* 1993; *260*: 920-926.
7. SPALDING KL, ARNER E, WESTERMARK PO, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008; *453*: 783-787.
8. HUTMACHER DW. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials* 2000; *21*: 2529-2543.
9. YANG YS, SONG HD, LI RY, et al. The gene expression profiling of human visceral adipose tissue and its secretory functions. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; *300*: 839-846.
10. DEMARTINIS FD, FRANZENDESE A. Very small fat cell populations: mammalian occurrence and effect of age. *J Lipid Res* 1982; *23*: 1107-1120.
11. ATANASSOVA PK. Formation of the basal lamina in human embryonal adipose cells--immunohistochemical and ultrastructural evidence. *Folia Med* 2003; *45*: 31-35.
12. GIMBLE JM, KATZ AJ, BUNNELL BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res* 2007; *100*: 1249-1260.
13. ZUK PA, ZHU M, ASHJIAN P, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* 2002; *13*: 4279-4295.
14. ZUK PA, ZHU M, MIZUNO H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001; *7*: 211-228.
15. YANNAS IV. History of regenerative medicine: looking backwards to move forwards. New York: Springer, 2005.
16. SILVERMAN KJ, LUND DP, ZETTER BR, et al. Angiogenic activity of adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; *153*: 347-352.
17. BILLINGS E JR, MAY JW JR. Historical review and present status of free fat graft autotransplantation in plastic and reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg* 1989; *83*: 368-381.
18. LANGER S, SINITSINA I, BIBERTHALER P, KROMBACH F, MESSMER K. Revascularization of transplanted adipose tissue: a study in the dorsal skinfold chamber of hamsters. *Ann Plast Surg* 2002; *48*: 53-59.
19. ETO H, KATO H, SUGA H, et al. The fate of adipocytes after nonvascularized fat grafting: evidence of early death and replacement of adipocytes. *Plast Reconstr Surg* 2012; *129*: 1081-1092.
20. COLEMAN SR. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plast Reconstr Surg* 2006; *118* (3 Suppl): 108S-120S.
21. KIM WS, PARK BS, KIM HK, et al. Evidence supporting antioxidant action of adipose-derived stem cells: protection of human dermal fibroblasts from oxidative stress. *J Dermatol Sci* 2008; *49*: 133-142.

22. KIM WS, PARK BS, SUNG JH, et al. Wound healing effect of adipose-derived stem cells: a critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci* 2007; *48*: 15-24.
23. RIGOTTI G, MARCHI A, GALIÈ M, et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast Reconstr Surg* 2007; *119*: 1409-1422.
24. SULTAN SM, STERN CS, ALLEN RJ JR, et al. Human fat grafting alleviates radiation skin damage in a murine model. *Plast Reconstr Surg* 2011; *128*: 363-372.
25. BADYLAK SF. Regenerative medicine and developmental biology: the role of the extracellular matrix. *Anat Rec B New Anat* 2005; *287*: 36-41.
26. DOORNAERT MA, BLONDEEL PN, STILLAERT FB. Inclusion of basic adipose tissue engineering research in a lipofilling procedure. *Plast Reconstr Surg* 2011; *127*: 80e-82e.
27. STILLAERT FB, DI BARTOLO C, HUNT JA, et al. Human clinical experience with adipose precursor cells seeded on hyaluronic acid-based spongy scaffolds. *Biomaterials* 2008; *29*: 3953-3959.
28. STILLAERT F, FINDLAY M, PALMER J, et al. Host rather than graft origin of Matrigel-induced adipose tissue in the murine tissue-engineering chamber. *Tissue Eng* 2007; *13*: 2291-2300.