

Aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik  
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie  
an der Universität Tübingen

Systematische Review zur Induzierbarkeit verschiedener  
Differenzierungsrichtungen mesenchymaler Stammzellen durch  
die Applikation biomechanischer Dehnung

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Winter, Alexander Benedict  
2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. B. Rolauffs

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Schenk

Tag der Disputation: 10.12.2018

Für meinen Vater

## **Inhaltsverzeichnis**

Abbildungsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	II
1 Einleitung.....	1
1.1 Stammzellen.....	1
1.2 Stammzellnische.....	2
1.3 adulte Stammzellen des Knochenmarks.....	4
1.4 Differenzierungspotential von MSZ.....	4
1.5 Tissue Engineering.....	5
1.6 die unterschiedlichen Arten der mechanischen Stimulation.....	7
1.7 beispielhafter Aufbau eines Versuchs.....	8
1.8 Ziel der Arbeit.....	8
2 Methoden:.....	10
2.1 Auswahl der relevanten Veröffentlichungen.....	10
2.2 Ausarbeitung der Veröffentlichungen.....	10
2.3 Auswertung der Tabelle.....	11
2.4 statistische Analyse.....	12
3 Ergebnisse.....	13
3.1 Ergebnisse zu allen Veröffentlichungen.....	13
3.2 Ergebnisse zu den speziellen Differenzierungsrichtungen.....	22
3.2.1 Ergebnisse zu der Differenzierungsrichtung „Sehne“.....	22
3.2.2 Ergebnisse zu der Differenzierungsrichtung „Knochen“.....	27
3.2.3 Ergebnisse zu der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“.....	35
3.2.4 Ergebnisse zu der Differenzierungsrichtung „gestreifter Muskel“.....	40
3.2.5 Ergebnisse zu der Differenzierungsrichtung „kardiale Muskel“.....	45
3.2.6 Ergebnisse zu der Differenzierungsrichtung „Knorpel“.....	50
3.2.7 Ergebnisse zu der Differenzierungsrichtung „Fett“.....	55
3.3 Vergleich zwischen den unterschiedlichen Differenzierungsrichtungen.....	60
3.4 Veröffentlichungen mit mehreren Differenzierungsrichtungen.....	65
3.5 Statistik.....	68
3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	72
4 Diskussion.....	73
5 Zusammenfassung.....	77
6 Literaturverzeichnis.....	79
7 Veröffentlichungen.....	83
8 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	95

9	Danksagung .....	96
---	------------------	----

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: möglichen Differenzierungen von MSZ .....	2
Tabelle 1.1: Übersicht bisheriger möglicher Anwendungen des Tissue Engineering.....	6
Abbildung 3.1.1: prozentuale Verteilung der genutzten Zellquellen aller Veröffentlichungen .....	15
Tabelle 3.1.1: sämtliche verwendeten Zellquellen in allen Veröffentlichungen.....	15
Tabelle 3.1.2: sämtliche verwendeten Spezies in allen Veröffentlichungen.....	16
Abbildung 3.1.2: prozentuale Verteilung der Spezies aller Veröffentlichungen .....	16
Abbildung 3.1.3: prozentuale Verteilung der Differenzierungsrichtungen aller Veröffentlichungen .....	16
Abbildung 3.1.4: prozentuale Verteilung der Dimension der Streckung in allen Veröffentlichungen.....	16
Abbildung 3.1.5: prozentuale Verteilung der Art der Streckung aller Veröffentlichungen .....	17
Abbildung 3.1.6: prozentuale Verteilung der Art der Kraftausübung aller Veröffentlichungen .....	17
Tabelle 3.1.3: sämtliche verwendeten Materialien der Membrane in allen Veröffentlichungen .....	17
Abbildung 3.1.7: prozentuale Verteilung der Materialien der Membran aller Veröffentlichungen .....	17
Abbildung 3.1.8: prozentuale Verteilung der Materialien der Matrizen aller Veröffentlichungen .....	18
Tabelle 3.1.4: sämtliche verwendete Beschichtungen in allen Veröffentlichungen.....	18
Abbildung 3.1.9: prozentuale Verteilung der Beschichtung aller Veröffentlichungen. .	18
Abbildung 3.1.10: prozentuale Verteilung der Streckungsfrequenz aller Veröffentlichungen .....	19
Tabelle 3.1.5: sämtliche verwendete Streckungsfrequenzen in allen Veröffentlichungen. .....	19
Abbildung 3.1.11: prozentuale Verteilung der Amplitude der Streckung aller Veröffentlichungen .....	19
Tabelle 3.1.6: sämtliche verwendete Amplituden der Streckungen in allen Veröffentlichungen .....	20
Abbildung 3.1.12: prozentuale Verteilung der Streckungsdauer aller Veröffentlichungen .....	20
Abbildung 3.1.13: prozentuale Verteilung der Ladung aller Veröffentlichungen. .	20
Abbildung 3.1.14: prozentuale Verteilung der Ladungsfrequenz aller Veröffentlichungen .....	21
Abbildung 3.1.15 prozentuale Verteilung der Ladungsdauer aller Veröffentlichungen. . .....	21
Abbildung 3.1.16: prozentuale Verteilung der Zellausrichtung aller Veröffentlichungen. .....	21
Abbildung 3.1.17: prozentuale Verteilung der verwendeten Messmethoden zur Bestimmung der Genexpression. ....	22

Abbildung 3.2.1.1: prozentuale Verteilung der Zellquellen der Differenzierungsrichtung „Sehne“	24
Abbildung 3.2.1.2: prozentuale Verteilung der Spezies der Differenzierungsrichtung „Sehne“	24
Abbildung 3.2.1.3: prozentuale Verteilung der Dimension der Streckung der Differenzierungsrichtung „Sehne“	24
Abbildung 3.2.1.4: prozentuale Verteilung der Beschichtung der Differenzierungsrichtung „Sehne“	25
Abbildung 3.2.1.5: prozentuale Verteilung der Materialien der Matrix der Differenzierungsrichtung "Sehne"	25
Abbildung 3.2.1.6: prozentuale Verteilung der Art der Streckung der Differenzierungsrichtung „Sehne“	25
Abbildung 3.2.1.7: prozentuale Verteilung der Amplitude der Streckung der Differenzierungsrichtung „Sehne“	26
Abbildung 3.2.1.8: prozentuale Verteilung der Streckungsfrequenz der Differenzierungsrichtung „Sehne“	26
Abbildung 3.2.1.9: prozentuale Verteilung der Streckungsdauer der Differenzierungsrichtung „Sehne“	26
Abbildung 3.2.1.10: prozentuale Verteilung der Zellausrichtung der Differenzierungsrichtung „Sehne“	27
Abbildung 3.2.1.11: prozentuale Verteilung der Messmethoden zur Bestimmung der Genexpression der Differenzierungsrichtung „Sehne“	27
Tabelle 3.2.2.1: sämtliche verwendeten Zellquellen zur Differenzierungsrichtung „Knochen“	29
Abbildung 3.2.2.1: prozentuale Verteilung der Zellquellen der Differenzierungsrichtung „Knochen“	29
Abbildung 3.2.2.2: prozentuale Verteilung der Spezies der Differenzierungsrichtung „Knochen“	29
Abbildung 3.2.2.3: prozentuale Verteilung der Dimension der Streckung der Differenzierungsrichtung „Knochen“	30
Tabelle 3.2.2.2: sämtliche verwendeten Materialien der Differenzierungsrichtung „Knochen“	30
Abbildung 3.2.2.4: prozentuale Verteilung des Materials der Membrane der Differenzierungsrichtung „Knochen“	30
Tabelle 3.2.2.3: sämtlichen verwendete Beschichtungn der Differenzierungsrichtung „Knochen“	31
Abbildung 3.2.2.5: prozentuale Verteilung der Beschichtung der Membrane der Differenzierungsrichtung „Knochen“	31
Abbildung 3.2.2.6: prozentuale Verteilung der Materialien der Matrix der Differenzierungsrichtung „Knochen“	31
Abbildung 3.2.2.7: prozentuale Verteilung der Art der Streckung der Differenzierungsrichtung „Knochen“	32
Abbildung 3.2.2.8: prozentuale Verteilung der Kraftausübung der Differenzierungsrichtung „Knochen“	32
Tabelle 3.2.2.4: sämtliche verwendeten Amplituden der Streckung der Differenzierungsrichtung „Knochen“	32
Abbildung 3.2.2.9: prozentuale Verteilung der Amplitude der Streckung der Differenzierungsrichtung „Knochen“	32

Tabelle 3.2.2.5: sämtliche verwendeten Streckungsfrequenzen der Differenzierungsrichtung „Knochen“	33
Abbildung 3.2.2.10: prozentuale Verteilung der Streckungsfrequenz der Differenzierungsrichtung „Knochen“	33
Abbildung 3.2.2.11: prozentuale Verteilung der Streckungsdauer der Differenzierungsrichtung „Knochen“	33
Abbildung 3.2.2.12: prozentuale Verteilung der Ladung der Differenzierungsrichtung „Knochen“	34
Abbildung 3.2.2.13: prozentuale Verteilung der Ladungsfrequenz der Differenzierungsrichtung „Knochen“	34
Abbildung 3.2.2.14: prozentuale Verteilung Ladungsdauer der Differenzierungsrichtung „Knochen“	34
Abbildung 3.2.2.15: prozentuale Verteilung der Zellausrichtung der Differenzierungsrichtung „Knochen“	35
Abbildung 3.2.2.16: prozentuale Verteilung der Messmethoden zur Bestimmung der Genexpression der Differenzierungsrichtung „Knochen“	35
Abbildung 3.2.3.1: prozentuale Verteilung der Zellquellen der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“	37
Abbildung 3.2.3.2: prozentuale Verteilung der Spezies der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“	37
Abbildung 3.2.3.3: prozentuale Verteilung der Dimension der Streckung der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“	37
Abbildung 3.2.3.4: prozentuale Verteilung des Materials der Membrane der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“	38
Abbildung 3.2.3.5: prozentuale Verteilung der Beschichtung der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“	38
Abbildung 3.2.3.6: prozentuale Verteilung der Art der Streckung der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“	38
Abbildung 3.2.3.7: prozentuale Verteilung der Kraftausübung der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“	39
Abbildung 3.2.3.8: prozentuale Verteilung der Amplitude der Streckung der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“	39
Abbildung 3.2.3.9: prozentuale Verteilung der Streckungsdauer der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“	39
Abbildung 3.2.3.10: Die prozentuale Verteilung der Zellausrichtung der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“	40
Abbildung 3.2.3.11: prozentuale Verteilung der Messmethoden zur Bestimmung der Genexpression der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“	40
Abbildung 3.2.4.1: prozentuale Verteilung der Zellquellen der Differenzierungsrichtung „gestreifter Muskel“	41
Abbildung 3.2.4.2: prozentuale Verteilung der Spezies der Differenzierungsrichtung „gestreifter Muskel“	42
Abbildung 3.2.4.3: prozentuale Verteilung des Materials der Membran der Differenzierungsrichtung „gestreifter Muskel“	42
Abbildung 3.2.4.4: prozentuale Verteilung der Beschichtung der Differenzierungsrichtung „gestreifter Muskel“	42
Abbildung 3.2.4.5: prozentuale Verteilung der Kraftausübung der Differenzierungsrichtung „gestreifter Muskel“	43

Abbildung 3.2.4.6: prozentuale Verteilung der Amplitude Streckung der Differenzierungsrichtung „gestreifter Muskel“ . . . . .	43
Abbildung 3.2.4.7: prozentuale Verteilung der Streckungsfrequenz der Differenzierungsrichtung „gestreifter Muskel“ . . . . .	43
Abbildung 3.2.4.8: prozentuale Verteilung der Streckungsdauer der Differenzierungsrichtung „gestreifter Muskel“ . . . . .	44
Abbildung 3.2.4.9: Die prozentuale Verteilung der Zellausrichtung der Differenzierungsrichtung „gestreifter Muskel“ . . . . .	44
Abbildung 3.2.4.10: prozentuale Verteilung der Messmethoden zur Bestimmung der Genexpression der Differenzierungsrichtung „gestreifter Muskel“ . . . . .	44
Abbildung 3.2.5.1: prozentuale Verteilung der Zellquellen der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“ . . . . .	46
Abbildung 3.2.5.2: prozentuale Verteilung der Spezies der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“ . . . . .	46
Abbildung 3.2.5.3: prozentuale Verteilung der Dimension der Streckung der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“ . . . . .	47
Abbildung 3.2.5.4: prozentuale Verteilung der Beschichtung der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“ . . . . .	47
Abbildung 3.2.5.5: prozentuale Verteilung der Materialien der Matrix der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“ . . . . .	47
Abbildung 3.2.5.6: prozentuale Verteilung der Art der Streckung der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“ . . . . .	48
Abbildung 3.2.5.7: prozentuale Verteilung der Kraftausübung der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“ . . . . .	48
Abbildung 3.2.5.8: prozentuale Verteilung der Amplitude Streckung der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“ . . . . .	48
Abbildung 3.2.5.9: prozentuale Verteilung der Streckungsdauer der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“ . . . . .	49
Abbildung 3.2.5.10: Die prozentuale Verteilung der Zellausrichtung der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“ . . . . .	49
Abbildung 3.2.5.11: prozentuale Verteilung der Messmethoden zur Bestimmung der Genexpression der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“ . . . . .	49
Abbildung 3.2.6.1: prozentuale Verteilung der Spezies der Differenzierungsrichtung „Knorpel“ . . . . .	51
Abbildung 3.2.6.2: prozentuale Verteilung der Dimension der Streckung der Differenzierungsrichtung „Knorpel“ . . . . .	51
Abbildung 3.2.6.3: prozentuale Verteilung des Materials der Membrane der Differenzierungsrichtung „Knorpel“ . . . . .	52
Abbildung 3.2.6.4: prozentuale Verteilung der Beschichtung der Differenzierungsrichtung „Knorpel“ . . . . .	52
Abbildung 3.2.6.5: prozentuale Verteilung der Materialien der Matrix der Differenzierungsrichtung „Knorpel“ . . . . .	52
Abbildung 3.2.6.6: prozentuale Verteilung der Art der Streckung der Differenzierungsrichtung „Knorpel“ . . . . .	53
Abbildung 3.2.6.7: prozentuale Verteilung der Kraftausübung der Differenzierungsrichtung „Knorpel“ . . . . .	53
Abbildung 3.2.6.8: prozentuale Verteilung der Amplitude der Streckung der Differenzierungsrichtung „Knorpel“ . . . . .	53

Abbildung 3.2.6.9: prozentuale Verteilung der Streckungsfrequenz der Differenzierungsrichtung „Knorpel“	54
Abbildung 3.2.6.10: prozentuale Verteilung der Streckungsdauer der Differenzierungsrichtung „Knorpel“	54
Abbildung 3.2.6.11: Die prozentuale Verteilung der Zellausrichtung der Differenzierungsrichtung „Knorpel“	54
Abbildung 3.2.6.12: prozentuale Verteilung der Messmethoden zur Bestimmung der Genexpression der Differenzierungsrichtung „Knorpel“	55
Abbildung 3.2.7.1: prozentuale Verteilung der Zellquellen der Differenzierungsrichtung „Fett“	56
Abbildung 3.2.7.2: prozentuale Verteilung der Spezies der Differenzierungsrichtung „Fett“	57
Abbildung 3.2.7.3: prozentuale Verteilung der Dimension der Streckung der Differenzierungsrichtung „Fett“	57
Abbildung 3.2.7.4: prozentuale Verteilung der Art der Streckung der Differenzierungsrichtung „Fett“	57
Abbildung 3.2.7.5: prozentuale Verteilung der Kraftausübung der Differenzierungsrichtung „Fett“	58
Abbildung 3.2.7.6: prozentuale Verteilung der Amplitude der Streckung der Differenzierungsrichtung „Fett“	58
Abbildung 3.2.7.7: prozentuale Verteilung der Streckungsfrequenz der Differenzierungsrichtung „Fett“	58
Abbildung 3.2.7.8: prozentuale Verteilung der Streckungsdauer der Differenzierungsrichtung „Fett“	59
Abbildung 3.2.7.9: Die prozentuale Verteilung der Zellausrichtung der Differenzierungsrichtung „Fett“	59
Abbildung 3.2.7.10: prozentuale Verteilung der Messmethoden zur Bestimmung der Genexpression der Differenzierungsrichtung „Fett“	59
Abbildung 3.3.1: Vergleich der prozentualen Verteilung der Zellquellen aller Differenzierungsrichtungen	61
Abbildung 3.3.2: Vergleich der prozentualen Verteilung der Spezies aller Differenzierungsrichtungen	61
Abbildung 3.3.3: Vergleich der prozentualen Verteilung der Dimension der Streckung aller Differenzierungsrichtungen	62
Abbildung 3.3.4: Vergleich der prozentualen Verteilung der Art der Streckung aller Differenzierungsrichtungen	62
Abbildung 3.3.5: Vergleich der prozentualen Verteilung der Kraftausübung aller Differenzierungsrichtungen	63
Abbildung 3.3.6: Vergleich der prozentualen Verteilung der Streckung aller Differenzierungsrichtungen	63
Abbildung 3.3.7: Vergleich der prozentualen Verteilung der Streckungsfrequenz aller Differenzierungsrichtungen	64
Abbildung 3.3.8: : Vergleich der prozentualen Verteilung der Streckungsdauer aller Differenzierungsrichtungen	64
Tabelle 3.5.1: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Anzahl der Veröffentlichungen	69
Tabelle 3.5.2: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Zellquelle“	69

Tabelle 3.5.3: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Spezies“ .....	69
Tabelle 3.5.4: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Dimension der Streckung“ .....	69
Tabelle 3.5.5: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Material der Membran“ .....	70
Tabelle 3.5.6: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Material der Matrix“ .....	70
Tabelle 3.5.7: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Beschichtung“ .....	70
Tabelle 3.5.8: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Kraftausübung“ .....	70
Tabelle 3.5.9: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Art der Streckung“ .....	70
Tabelle 3.5.10: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Streckung“ .....	70
Tabelle 3.5.11: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Streckungsdauer“ .....	71
Tabelle 3.5.12: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Zellausrichtung“ .....	71
Tabelle 3.5.13: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Messung der Genexpression“ .....	71

### **Abkürzungsverzeichnis:**

Abb.	Abbildung
Tab.	Tabelle
MSZ	mesenchymale Stammzelle
SZ	Stammzelle

# 1 Einleitung

## 1.1 Stammzellen

Stammzellen sind undifferenzierte Zellen, die in der Lage sind, in jede Zellart der drei Keimblätter des Körpers zu differenzieren - dies wird als Pluripotenz bezeichnet. Die Entwicklung eines eigenständigen Organismus ist jedoch nicht möglich, hierzu sind lediglich nur Zellen von sehr frühen Embryonen im Stande – diese Fähigkeit wird als Totipotenz bezeichnet. In der Natur ist dies bei der Entstehung von eineiigen Zwillingen zu beobachten, bei der sich der Embryo zu zwei separaten Embryonen teilt und aus beiden ein komplett eigenständiges Lebewesen entwickelt.

Stammzellen haben die Fähigkeit, unter bestimmten Bedingungen in Zellen unterschiedlicher Spezialisierung zu differenzieren, diese Tatsache ist ein wichtiger Angriffspunkt der Stammzellforschung.

Man unterscheidet zwischen embryonalen-, fetalen- und adulten Stammzellen. Der Unterschied zwischen embryonalen-, fetalen- und adulten Stammzellen ist - neben ihrer Herkunft - das in dieser Reihenfolge reduzierte Entwicklungspotential. Weiterhin ist die Vermehrbarkeit limitiert und somit ihre Lebensdauer begrenzt. Adulte Stammzellen, um die es in dieser Arbeit geht, wurden bislang in 20 Organen des Körpers nachgewiesen.

[1]

Eine Besonderheit von Stammzellen ist die Fähigkeit der sogenannten „asymmetrischen Zellteilung“. Dies bedeutet, dass die Stammzellen in der Lage sind, nach der Zellteilung entweder als Stammzellen zu verbleiben, um den Stammzell-Gehalt aufrechtzuerhalten („self-renewal“) oder eine der beiden Tochterzellen sich in bestimmte Gewebe weiterdifferenziert. [2]

Mesenchymale Stammzellen, im Folgenden als „MSZ“ bezeichnet, sind multipotente Stammzellen des Mesenchyms. MSZ können sich in bestimmte Gewebe des Mesenchyms differenzieren. [3] So sind MSZ in der Lage in u.a. Knochen-, Knorpel-, Fett-, Sehne-, Muskel- und Knochenmarkgewebe zu differenzieren (Abb. 1.1). [4] Der Begriff wurde erstmals 1991 in einer Arbeit von Arnold Caplan erwähnt.[5]

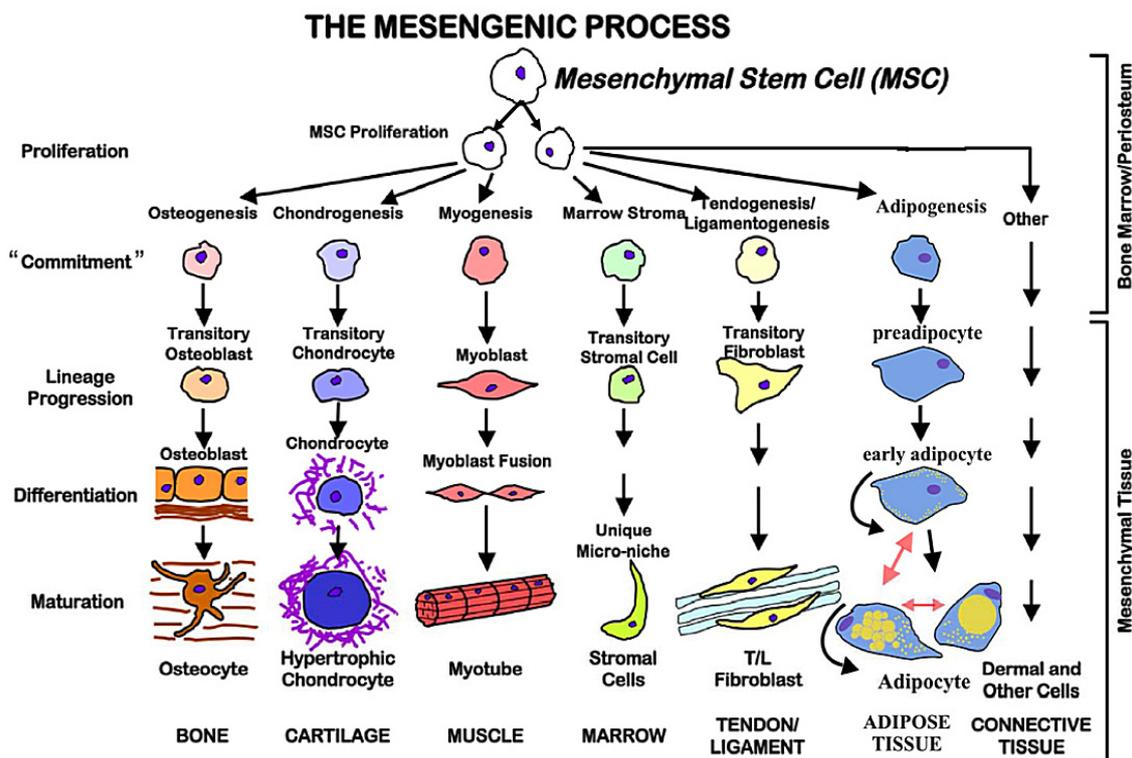


Abbildung 1.1: möglichen Differenzierungen von MSZ.[6]

## 1.2 Stammzellnische

Im Gegensatz zu embryonalen Stammzellen benötigen adulte Stammzellen eine definierte Umgebung im Organismus, in der sie ihren Stammzellcharakter aufrecht halten. Diese Umgebung wird als Stammzellnische bezeichnet. Diese Hypothese wurde erstmals von Roy Schofield 1978 formuliert [7].

In diesen Nischen wird nicht nur der oben genannte Stammzellcharakter aufrechterhalten, sondern es findet hier auch die Stammzellerneuerung und Proliferation statt. Mehrere Mechanismen haben darauf Einfluss. Zum einen werden die Stammzellen durch andere Stammzellen und umliegende Zellen in der Nische verankert, zum anderen können sie durch eine definierte räumliche Beziehung der Stammzellen zu dem umliegenden Gewebe polarisiert werden. Diese Polarisation ermöglicht es den Stammzellen die bereits oben erwähnte asymmetrische Zellteilung durchzuführen, welche existentiell für die Stammzellerneuerung ist. [8]

Eine besondere Rolle kommt hierbei den umliegenden Zellen zu, diese haben entscheidenden Einfluss auf die Stammzellen. Da sie entweder durch

Oberflächenmoleküle wie Cadherine und Integrine oder durch Sekretion von Signalmolekülen regulierend auf die Stammzellen einwirken. Die Zusammensetzung der Zellen variiert stark abhängig vom Typ der adulten Stammzelle und dem Gewebe, in dem die Nische befindet. [9]

Es gibt viele unterschiedliche Zellen und Faktoren, die sich in den unterschiedlichen Nischen befinden. Stromazellen unterstützen Stammzellen innerhalb der Nische durch Expression von Zelladhäsionsmolekülen, die für die Verankerung der Zellen in der Nische bedeutsam sind, und Sekretion löslicher Faktoren, welche starken Einfluss auf den Charakter und das Schicksal der Zellen haben. Ebenfalls wichtig für die Verankerung sind die Proteine der extrazellulären Matrix. Für die Nährstoffversorgung sind die Endothelzellen der Blutgefäße zuständig, außerdem werden über sie systemische Signale aus den Organen und Geweben transportiert und bei Bedarf Stammzellen mittels Homing von der Nische wegtransportiert. Neurone können ebenfalls Signale abgeben, die die Stammzellen zum Verlassen der Nische und zur Differenzierung anregen. Zuletzt ist noch das extrazelluläre Milieu zu nennen, welches ebenfalls durch den pH-Wert, Kalzium- und Sauerstoffkonzentration Einfluss auf die Stammzellen haben. [9] [8]

Die oben genannten Faktoren sind endogener Natur, aber es gibt auch exogene Faktoren, die Einfluss auf das Schicksal einer Stammzelle haben. Wichtigster Faktor, der hier zu nennen ist, ist der mechanische Einfluss. Hierbei sind Steifheit und Elastizität des Gewebes von Bedeutung. Es konnte in in-vitro Versuchen gezeigt werden, dass mesenchymale Stammzellen auf einem elastischen Untergrund, der dem Gewebe des Gehirns ähnelte, sich in die neurale Richtung entwickeln. Hingegen differenzierten Stammzellen auf einem eher festeren Untergrund zu Osteoblasten und auf einem Untergrund von eher mittlerer Elastizität zu einem Skelettmuskel.[10]

Die zielgerichtete Wanderung der Stammzellen in die Peripherie ist nicht nur in der embryonalen Entwicklung wichtig, sondern auch bei der Regeneration von Organen im adulten Organismus. Hierfür gibt es zwei verschiedene Prinzipien. Das oben bereits erwähnte Homing und die interstitielle Migration.

Der Begriff Homing kommt aus dem Englischen und bedeutet Rückkehr, gemeint ist die Rückkehr in das zu reparierende Gewebe, da die Stammzellen ähnlich wie die unterschiedlichen Nischen von Typ zu Typ unterschiedlich sind. So „bevorzugen“ neuronale Stammzelle neuronale Gewebe und mesenchymale Stammzellen eher Gewebe

mesenchymaler Natur. Nachdem Erreichen am Zielgewebe interagieren die Stammzellen mit den Endothelzellen des jeweiligen Gewebes und erkennen gewebespezifische Merkmale und binden fest an diese. Darauf passieren sie die Endothelzellschicht und wandern in das Zielgewebe. Im Gegensatz zum Homing findet die interstitielle Migration nicht über den Blutweg statt. Bei der interstitiellen Migration folgen die Stammzellen einem extravaskulären Signal durch das Interstitium. Hierbei migrieren die Zellen aktiv durch amöboide Bewegungen. [11]

### **1.3 adulte Stammzellen des Knochenmarks**

Im Knochenmark sind mehrere Stammzellarten zu finden. Neben den Blut bildenden hämatopoetischen Stammzellen sind mesenchymale Stammzellen und endothelialen Stammzellen, die die Vorläuferzellen von Blutgefäßen darstellen, zu finden. In dieser Arbeit wird primär auf mesenchymale Stromazellen (MSZ) eingegangen.

### **1.4 Differenzierungspotential von MSZ**

Die Differenzierung von MSZ ist ein Vorgang mit mehreren Schritten, die durch verschiedene Schlüsselfaktoren gesteuert und reguliert werden.

In vielen Versuchen konnte nachgewiesen werden, dass unterschiedliche mechanische Stimulation von MSZ zu unterschiedlichen Zelldifferenzierungen führt. So wurde gezeigt, dass runde MSZ sich eher in Adipozyten differenzieren und, gestreckte MSZ sich eher in Muskelgewebe differenzieren. [12–15]

Diese Faktoren werden teilweise auch in vitro Versuchen zu den MSZ dazugegeben, um die gewünschte Differenzierung zu erreichen.

Für die Differenzierung in Knochengewebe zeigten sich mehrere wichtige Faktoren, der wichtigste Regulator ist RUNX2 (engl. *runt-related transcription factor 2*). Ein weiterer wichtiger Induktor für die Osteoblastendifferenzierung ist Osterix, dieser wirkt zeitlich gesehen nach RUNX2. [16] [17]

Die Chondrozytendifferenzierung ist maßgeblich reguliert durch den Transkriptionsfaktor Sox9 (engl. *SRY-box 9*), der einen aktivierenden Einfluss auf die Transkriptionsfaktoren Sox5 und Sox6 hat. [18]

Die Differenzierung zur Skelettmuskulatur ist durch den Transkriptionsfaktor MyoD reguliert.[19] Die Differenzierung zu Adipozyten ist abhängig von den Transkriptionsfaktoren PPAR $\gamma$  (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$* ) und Moleküle der C/EBP-Familie (engl. *CCAAT/enhancer binding protein*). [20] Die Differenzierung zu kardialen Muskelzellen und zu Neuronen ist momentan noch Gegenstand der Forschung.

### **1.5 Tissue Engineering**

Das Tissue Engineering ist die künstliche Herstellung biologischer Gewebe. Hierbei werden Patienten mit patienteneigenen Zellen / Geweben, die außerhalb des Körpers kultiviert wurde, therapiert. Besonders im Zeitalter der degenerativen Krankheiten bekommt das Tissue Engineering eine immer größere Bedeutung in derer Behandlung. Aber auch beim Versagen eines ganzen Organs kann eine Allotransplantation mit einem artifiziellen Organ das Leben eines Patienten retten oder zumindest es für mehrere Jahre noch lebenswert machen. Das größte Problem der Allotransplantation bleibt wie auch bei gespendeten Organen die Abstoßungsreaktion, wobei entweder das Transplantat komplett abgestoßen wird oder der Patient eine lebenslange Immunsuppression benötigt, welche zu malignen Entartungen oder zu schwer kontrollierbaren Infektionen führen kann.

Die Herstellung von biologischen Geweben ist vielfältig. Notwendig ist das Vorhandensein von proliferationsfähigen humanen Zellen, die nach Isolation des Zelltyps durch Monolayerkulturen vermehrt werden, bis ausreichend viele Zellen vorhanden sind, um eine Matrixstruktur zu besiedeln. Die Matrixstrukturen werden meistens in Form von grobmaschigen Netzwerken aus Fibrin, Kollagen oder anderen Bestandteilen der natürlichen extrazellulären Matrix (EZM) hergestellt. Es gibt aber auch synthetische Materialien, die aus Kunststoffen wie PTFE bestehen oder andere biologisch abbaubare Materialien. Nach der Vermehrung können die gewonnen Gewebe in biologische oder synthetische Maschengewebe eingewachsen werden, hierbei wird das Matrixgewebe von den Zellen resorbiert. Die Stabilität und Langzeitfunktion ist momentan noch Gegenstand der Forschung.

Im Gegensatz zu Spenderorganen oder Xenotransplantationen könnte Tissue Engineering mit artifiziellen Geweben und Organen Transplantate in unbegrenzter Menge zur Verfügung stellen.

Zielorgan	Zelltyp transplantiert	Transplantationsart
Gehirn/neuronale Gewebe	Neuronale Stammzellen	Zelltransplantation
Herz	Kardiomyozyten, Stromazellen	Zelltransplantation
Herzklappe	Endothelzellen, Myofibroblasten	Prothese – biologische Matrix
Gefäße	Endothelzelle, Myofibroblasten	Prothese – biologische Matrix
Lunge	Pneumozyten	Prothese– Zelltransplantation
Leber	porcine Hepatozyten, Hepatozyten, Inselzellen	Überbrückungssystem, Zelltransplantation
Niere	Mesangiumzellen	Zelltransplantation
Harnblase/Harnleiter	Urethelzellen	Prothese
Pankreas	Inselzellen	Prothese – Zelltransplantation
Darm	Enterozyten	Prothese – Zelltransplantation
Haut	Epithelzellen	Prothese und Zelltransplantation
Knochen	Osteoblasten	Prothese und Zelltransplantation
Knorpel	Chondrozyten	Zelltransplantation
Bindegewebe	Fibroblasten	Zelltransplantation

**Tabelle 1.1: Übersicht bisheriger möglicher Anwendungen des Tissue Engineering. Zum größten Teil noch nicht im klinischen Alltag angewandt.**

Physikalische Faktoren haben einen starken Einfluss auf Zellen. So kann sich die Gestalt und Geometrie durch mechanische Kräfte oder mechanische Matrizes verändern. Stammzellen reagieren auf diese Signale mit Integrin-vermittelten Adhäsionen. Sie reagieren auf das verschobene Kräftegleichgewicht zwischen der intrazellulären zytoskeletalen Kontraktilität und der beständigen Kraft der extrazellulären Matrix. [21]

Oft sind diese Mechanotransduktionen mit anderen zellregulatorischen Signalwegen gekoppelt.

Im Bereich des Tissue Engineering sind im Lauf der Entwicklung immer mehr Geräte produziert worden, um sich diese physiologischen Mechanismen zu Nutze zu machen.

Durch Wachstums-Faktoren und Manipulation der physikalischen Gegebenheiten, ist es gelungen Stammzellen in ihrer Entwicklung und Form zu beeinflussen.

Die Gestalt einer Zelle ist ein wichtiger Regulator für das Wachstum und Physiologie der Zelle.[22] Zum Beispiel ist ein Adipozyt kugelförmiger Gestalt, um möglichst viele Lipide speichern zu können. Hingegen haben Neurone lange Axone, um schnell Signale über lange Distanzen übertragen zu können. Die Stammzellendifferenzierung während der embryonalen Entwicklung und während der Geweberegeneration sind mit Veränderung der Gestalt verbunden, und diese Veränderungen können die Gewebestruktur und Funktion beeinflussen. [15,23,24] Daraus lässt sich schließen, dass das Schicksal einer Zelle unter anderem von der intrinsischen und dynamischen Zellgestalt abhängig ist.

Es konnte in Studien gezeigt werden, dass humane MSZ in der Lage sind, in unterschiedliche mesenchymale Gewebe durch unterschiedliche mechanische Reize zu differenzieren. [25]

### **1.6 die unterschiedlichen Arten der mechanischen Stimulation**

Es gibt mehrere Möglichkeiten, Stammzellen mechanisch zu stimulieren, z. B. anhand von Streckung, zyklischem Druck und Kompression. Für die Streckung stehen zwei unterschiedliche Arten zur Verfügung: einerseits zyklische Streckung und andererseits Scher-Streckung. Hierfür sind im Versuchsaufbau unterschiedliche Geräte von Nöten. In Veröffentlichungen konnte z. B. gezeigt werden, dass nach zyklischem Druck und zyklischer Streckung die Stammzellen signifikant kleiner waren als nach Scher-Streckung. Ähnliche Ergebnisse gab es bei der Form, unter Scher-Streckung zeigte sich ein eher spindelförmiger Phänotyp, hingegen waren die Stammzellen nach zyklischer Streckung und Druck eher rund. Entscheidend ist z. B. die Genexpression unter den unterschiedlichen Stimuli. In derselben Studie konnte gezeigt werden, dass nach unterschiedlichen Stimulationen verschiedene Gene unterschiedlich stark exprimiert

werden [26]. In dieser Arbeit wurde der Fokus auf die zyklische biomechanische Streckung gelegt.

### **1.7 beispielhafter Aufbau eines Versuchs**

Für ein besseres Verständnis wird im Folgenden ein exemplarischer Versuchsaufbau dargestellt:

In den meisten Versuchen wird im Vornherein festgelegt, welches Zielgewebe generiert werden soll. Im gleichen Zug wird sich für eine Zellquelle (Stammzelle) entschieden. Je nach Art der Stammzelle wird sich für einen Spender entschieden, aus dem die Stammzellen gewonnen werden können. Entweder werden Analysen durchgeführt, um die Expression bestimmter Marker und Gene zu bestimmen, und es wird eine Kontrollgruppe neben der zu untersuchenden Gruppe erstellt, um Vergleiche zwischen beiden Zellkulturen treffen zu können. Nach der Analyse folgt nun die Kultivierung der Zellen auf bestimmten Medien. In vielen Studien ist es das Silikon mit einer Kollagen Typ I Beschichtung. Oft werden Wachstumsfaktoren zu den Zellen gegeben. Nachdem man sich für einen dreidimensionalen oder zweidimensionalen Versuch entschieden hat, folgt die Entscheidung über die Art der Streckung. In vielen Studien wird die einachsige Streckung gewählt. Im gleichen Schritt entscheidet man sich nun, auf welche Art die Kraft ausgeübt werden soll, entweder Weg-gesteuert oder Kraft-gesteuert. Weiterhin wird die Frequenz der Streckung festgelegt, und über welchen Zeitraum dies geschehen soll. Oft wird z. B. 1 Hz und eine Dauer von 1h-4h genutzt. Anschließend wird die Genexpression gemessen.

### **1.8 Ziel der Arbeit**

Das Ziel der Arbeit war es, durch eine systematische Literaturrecherche zu beantworten,

- für welche Tissue-Engineering-Ziele die biomechanische Streckung von MSZs eingesetzt wurde,
- welche Streckungsprotokolle hauptsächlich verwendet wurden,

- mit welchen anderen Faktoren die biomechanische Streckung kombiniert wurde,
- und ob durch die Verwendung derselben Streckungsprotokolle (in unterschiedlichem Kontext) verschiedene MSZ-Differenzierungsrichtungen induziert werden können.

Eine systematische, umfassende Beantwortung dieser Fragen ist wichtig, um die Rolle der biomechanischen Streckung als ein Induktor der MSZ-Differenzierung besser einschätzen zu können.

## **2 Methoden:**

### **2.1 Auswahl der relevanten Veröffentlichungen**

Sämtliche in dieser Arbeit berücksichtigten Veröffentlichungen wurden mit Hilfe der Datenbank pubmed.com identifiziert. Veröffentlichungen, die nicht in dieser Datenbank zu finden waren, wurden nicht eingeschlossen. Alle berücksichtigten Veröffentlichungen wurden bis Ende 2017 auf pubmed.com publiziert.

Für die erste Auswahl an Veröffentlichungen wurden die Suchbegriffe „stem cell“ (engl. „Stammzelle“) und „stretch“ (engl. „dehnen“) benutzt. Dies waren Ende 2017 ca. 483 Veröffentlichungen. Nach Auswertung der Zusammenfassung (Abstract) und beim Lesen des Volltextes reduzierte sich die Anzahl der relevanten Veröffentlichungen auf 112. Eine Liste mit allen relevanten Veröffentlichungen ist im Anhang zu finden.

### **2.2 Ausarbeitung der Veröffentlichungen**

Die Informationen und Vorgehen der 112 Veröffentlichungen wurden zur besseren Vergleichbarkeit in mehrere Kategorien eingeteilt. Verglichen wurden lediglich Angaben, die in mehr als 5% der Veröffentlichungen angegeben wurden. Alle anderen Angaben wurden in „andere“ zusammengefasst, eine Liste mit allen Angaben kann im Ergebnisteil nachgelesen werden.

Zuerst wurden die Zellquelle, die Spezies und die gewünschte Differenzierungsrichtung kategorisiert. Diese waren „Knochenmark MSZ“, „Fett MSZ“ und „embryonale SZ“. Die Kategorien für die Spezies waren „Mensch“, „Ratte“ und „Maus“. Die gewünschten Differenzierungsrichtungen wurden in „Sehne“, „Knochen“, „glatter Muskel“, „gestreifter Muskel“, „Herzmuskel“, „Knorpel“ und „Fett“ eingeteilt.

Für die Streckung wurden zum einen die Dimension der Streckung, zum anderen die Art der Streckung mit den Kategorien „einachsig“, „zweiachsig“ und „radial-/equiachsial“ herausgearbeitet. Weiterhin wurde die Art der Kraftausübung in „Weg-gesteuert“ und in „Kraft-gesteuert“ kategorisiert. Die Ausrichtung der Zellen nach Durchführung der Streckung wurde mit „parallel“ und „senkrecht“ zur Streckung kategorisiert.

Zur Vergleichbarkeit des Aufbaus der Versuche wurden das Material des Streckungsapparates bzw. bei dreidimensionalen Versuchen der Matrix und die Beschichtung dieser herausgearbeitet.

Als weitere Parameter wurden bei Weg-gesteuerten Versuchen die Streckung, die Streckungsfrequenz und die Streckungsdauer bzw. bei Kraft-gesteuerten Versuchen die Ladung, die Ladungsfrequenz und Ladungsdauer herangezogen.

Die Messung der Genexpression wurde ebenfalls herausgearbeitet.

### **2.3 Auswertung der Tabelle**

Um die Veröffentlichungen zu analysieren, wurden die oben genannten Kategorien ausgezählt und in ihre jeweiligen prozentualen Anteile umgerechnet. Diese Informationen wurden in Graphen visualisiert.

Dabei variierte die Maximalzahl der jeweils zugrunde gelegten Anzahl. Dies ist dadurch zu erklären, dass zum einen nicht alle gesuchten Informationen in jeder Veröffentlichung vorhanden waren, zum anderen enthalten einige Veröffentlichungen mehrere Messungen, die jeweils einzeln gewertet wurden, sodass eine Veröffentlichung z.B. mit drei Messungen mit unterschiedlichen Zeiten dreifach in einen Graphen eingegangen ist. Dadurch kann es sein, dass z.B. bei der Dauer die Gesamtzahl der Veröffentlichungen nicht 112 (Anzahl der Veröffentlichungen), sondern 153 beträgt.

Um für alle Differenzierungsrichtungen klare Aussagen über die verwendeten Parameter machen zu können, wurden für alle Differenzierungsrichtungen separate Graphen erstellt. Für die wichtigsten Parameter (Zellquelle, Spezies, Dimension der Streckung, Art der Streckung, Kraftausübung, Streckung, Streckungsfrequenz und Streckungsdauer) wurden dann vergleichende Graphen erstellt, um die Unterschiede zwischen den verwendeten Parametern der jeweiligen Differenzierungsrichtungen besser erkennen zu können.

## 2.4 statistische Analyse

Für die folgenden Kategorien wurde ein Chi<sup>2</sup>-Test durchgeführt,

Um festzustellen, ob zwischen den Differenzierungsrichtungen signifikante Unterschiede in den Verteilungen bestanden, wurde in den Kategorien „Zellquelle“, „Spezies“, „Dimension der Streckung“, „Material der Membran“, „Material der Matrix“, „Beschichtung“, „Art der Kraftausübung“, „Art der Streckung“, „Streckung“, „Streckungsfrequenz“, „Streckungsdauer“, „Zellausrichtung“ und „Messung der Genexpression“ ein Chi<sup>2</sup>-Test durchgeführt

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm „R“ in der Version 3.2.4 benutzt.

Hierbei wurde das Signifikanzniveau auf 0.05 festgelegt. Die sich daraus ergebenden p-Werte wurden in einer Tabelle festgehalten. Die Grün markierten Werte zeigen eine Signifikanz.

### **3 Ergebnisse**

Die Ergebnisse werden in vier Abschnitte eingeteilt. In dem ersten Teil werden die Ergebnisse zu allen Veröffentlichungen vorgestellt. Im zweiten Teil werden die für die unterschiedlichen Differenzierungsrichtungen spezifischen Ergebnisse dargestellt. Im dritten Teil soll ein Vergleich der wichtigsten Kategorien zwischen den unterschiedlichen Differenzierungen dargestellt werden. Der vierte Teil beschäftigt sich mit Veröffentlichungen, die sich auf mehr als eine Differenzierungsrichtung konzentriert haben. Der fünfte Teil beinhaltet die Statistik.

Insgesamt wurden 112 Veröffentlichungen in die Auswertung aufgenommen

#### **3.1 Ergebnisse zu allen Veröffentlichungen.**

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu sämtlichen Veröffentlichungen dargestellt. Hier erwähnt werden alle Ergebnisse, die in mehr als 5% der dargestellten Veröffentlichungen benutzt wurden. Eine Liste aller verwendeten Ergebnisse wird in Tabellen dargestellt. Bei Kategorien bei denen es keine Ergebnisse unter <5% gibt, wird die absolute Anzahl in den Graphen in Klammern dargestellt.

In den 112 Veröffentlichungen wurden 113 Zellquellen angegeben. Hierbei dienten bei mehr als der Hälfte Knochenmark MSZ als Zellquelle (56,6%). Die am zweithäufigste verwendete Zellquelle waren embryonale Stammzellen mit 11,5%. Darauf folgen Fett MSZ (8%). 23,8% nutzten Zellquellen, die entweder nicht kategorisierbar waren oder weniger als 5% benutzt wurden. (s. Tab. 3.1.1) (Abb. 3.1.1)

Es wurden 113 Spezies angegeben, aus denen die Zellen gewonnen wurden. Dabei stammten zu 47,8% von Menschen, 25,7% von Ratten und 20,4% von Mäusen. 6,2% benutzten andere Spezies. (Tab.3.1.2)

Die Differenzierungsrichtungen, die in den Veröffentlichungen verfolgt wurden, sind 127. Davon sind 33,9% Knochen, 10,2% Herzmuskel, 9,4% Sehngewebe, jeweils zu 6,3% Knorpel, Fett und glatter Muskel und 5,5% gestreifter Muskel. 22% der Veröffentlichungen waren nicht kategorisierbar, da diese keine konkreten Gewebe erzeugen wollten, sondern andere Reaktionen von Zellen untersuchten. (Abb.3.1.3)

In 109 Veröffentlichungen wurden Angaben zur geometrischen Dimension der Streckung gemacht. Zum größten Teil wurden zweidimensionale Versuche durchgeführt (84,4%). 15,6% nutzten dreidimensionale Versuche. (Abb. 3.1.4)

Die Art der Streckung war zu 80% einachsig, zu 14,5% radial/equiachial und zu 5,5% zweiachsig. (Abb.3.1.5)

Die Kraftausübung war zu 88,6% Weg-gesteuert und zu 8,6 % Kraft-gesteuert. (Abb. 3.1.6)

Das Material der Membran wurde in 69 Veröffentlichungen beschrieben. Der größte Teil (69%) nutzten Silikon. 7,2% nutzten Polydimethylsiloxan und 5,8% Polyethylen. 17,4% der Veröffentlichungen nutzten andere Materialien. (Tab. 3.1.3) (Abb. 3.1.7)

In 17 Veröffentlichungen wurden Angaben zu dem Material der Matrix gemacht. Diese bestand zu 57,1% aus Kollagen Typ I, zu jeweils 14,3% aus Polydimethylsiloxan und Fibrin und zu jeweils 7,1% aus Alginat und Polyglycolsäure & Polyactid. (Abb. 3.1.8)

In 64 Veröffentlichungen wurden die Beschichtungen der Membrane beschrieben. 70,3% nutzten hierbei Kollagen Typ I, 15,6% Fibronectin und 7,8% Gelatine. 6,3% waren nicht kategorisierbare Beschichtungen. Diese bestanden zumeist aus unterschiedlichen Zellbestandteilen. (Tab. 3.1.4) (Abb. 3.1.9)

In 92 Veröffentlichungen wurde die Streckungsfrequenz angegeben. 50% nutzten 1 Hz, 17,4% 0,5 Hz. und 32,6% nutzten andere Frequenzen, die in weniger als 5% der Veröffentlichungen verwendet wurden. (Tab. 3.1.5) (Abb.3.1.10)

113 unterschiedliche Amplituden der Streckung wurden in den Veröffentlichungen verwendet. 44,2% nutzten 10%ige-, 8,8% 15%ige-, 7,1% 20%ige-, 6,2% 5%ige Streckungen. 33,6% der Veröffentlichungen nutzten Streckungen, die in weniger als 5% der Veröffentlichungen verwendet wurden. (Tab. 3.1.6) (Abb. 3.1.11)

In den Veröffentlichungen wurden insgesamt 153 Zeitangaben über die Streckungsdauer angegeben. Um die Darstellung zu erleichtern wurden Zeiten zusammengefasst. 1 – 4 Stunden wurden in 21,6% der Durchführungen genutzt. 24 Stunden und 25 – 96 Stunden wurden jeweils zu 18,3% genutzt. Mehr als 96 Stunden wurden in 11,8% der Versuche verwendet. 11 bis 20 Stunden nutzten 9,8% und weniger als eine Stunde 8,5%. (Abb. 3.1.12)

In 9 Veröffentlichungen wurden Kraft-gesteuerte Protokolle genutzt. In keiner Veröffentlichung wurde die gleiche Kraft verwendet. Zu jeweils 11,1% wurden 3.75 kPa, 6 kPa, 21 kPa, 15 kPa, 130 Dyn, 100 pN, 15 pN/Zelle, 2N und 5N. (Abb. 3.1.13)

Von diesen 9 Veröffentlichungen gaben nur fünf die verwendete Frequenz an. 60% nutzten eine Frequenz von 1 Hz, jeweils 20% nutzten 1,66 Hz und 0,8 Hz. (Abb. 3.1.14)

In 7 Veröffentlichungen, die Kraft-gesteuerte Protokolle nutzten, wurde die Ladungsdauer angegeben. Jeweils zu 14,3% nutzten 1-, 108-, 120-, 144-, 168 Stunden. Jeweils weitere 14,3% nutzten 3 Minuten und 30 Minuten. (Abb. 3.1.14)

In 39 Veröffentlichungen wurde die Zellausrichtung nach Durchführung der Versuche beschrieben. Diese war in 59% parallel und 41% senkrecht zur Streckung. (Abb. 3.1.15)

In den 113 Veröffentlichungen wurden 136 Methoden zur Messung der Genexpression angegeben. 47,8% nutzten PCR, 33,1% Western Blot und 19,1% Immunhistochemie. (Abb. 3.1.16)

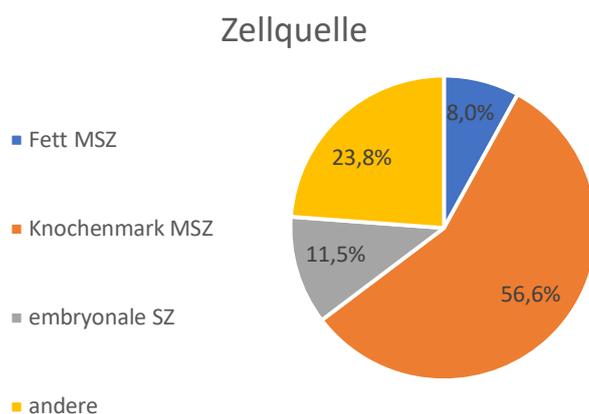


Abbildung 3.1.1: prozentuale Verteilung der genutzten Zellquellen aller Veröffentlichungen

Zellquelle	Anzahl
Fett MSZ	9
Knochenmark MSZ	64
Embryonale SZ	13
Muskel MSZ	5
kardiale MSZ	1
Peridontale MSZ	3
Zahnpulpa MSZ	3
Sehnen MSZ	3
Induziert pluripotente SZ	2
„MSZ“ nicht näher beschrieben	7
C3H10T1/2	2
Nabelschnur MSZ	1
	113

Tabelle 3.1.1: sämtliche verwendeten Zellquellen in allen Veröffentlichungen.

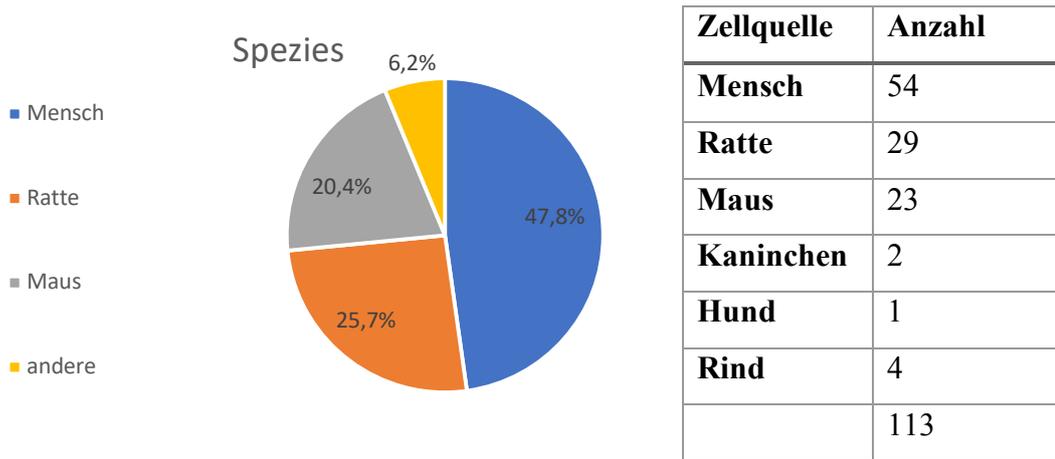


Abbildung 3.1.2: prozentuale Verteilung der Spezies aller Veröffentlichungen

Tabelle 3.1.2: sämtliche verwendeten Spezies in allen Veröffentlichungen.

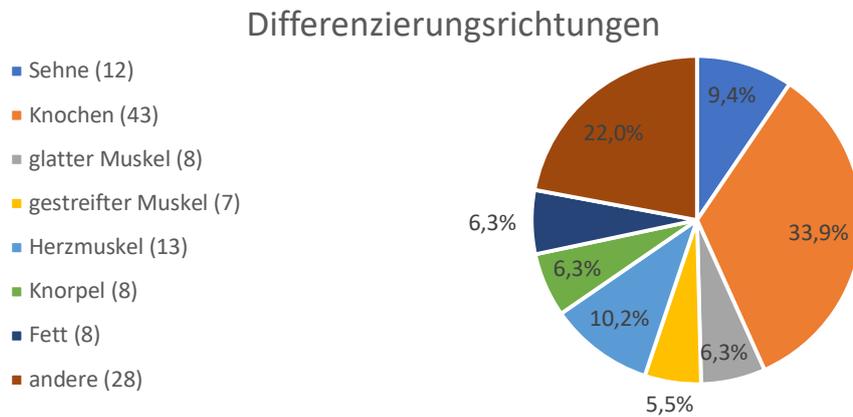


Abbildung 3.1.3: prozentuale Verteilung der Differenzierungsrichtungen aller Veröffentlichungen. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

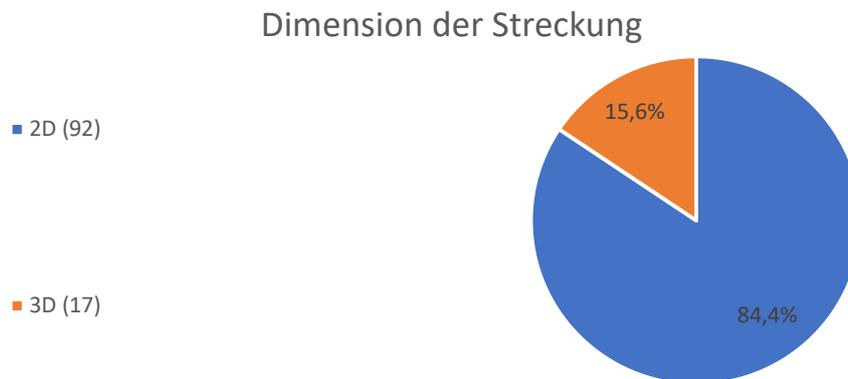


Abbildung 3.1.4: prozentuale Verteilung der Dimension der Streckung in allen Veröffentlichungen. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

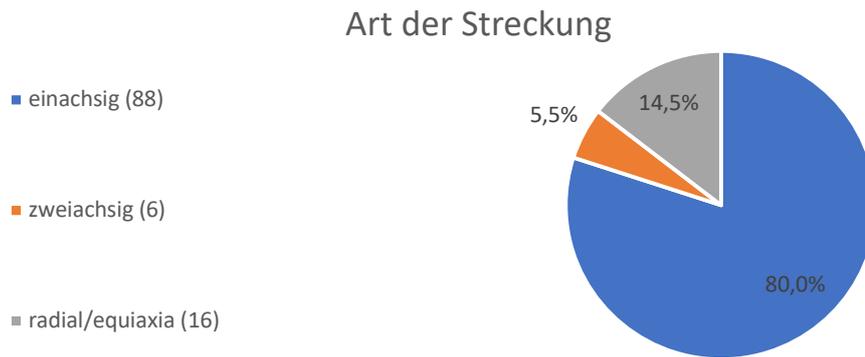


Abbildung 3.1 5: prozentuale Verteilung der Art der Streckung aller Veröffentlichungen. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

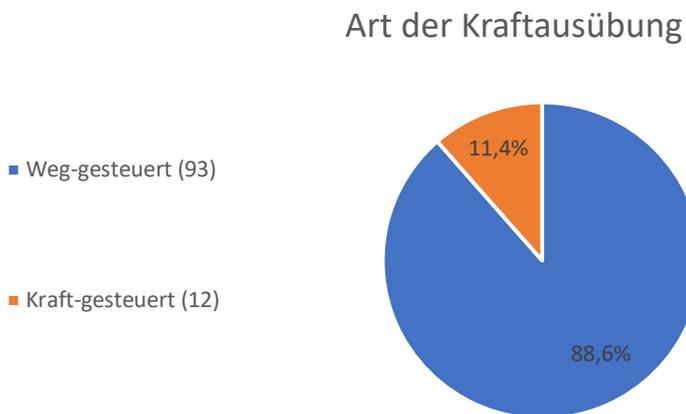
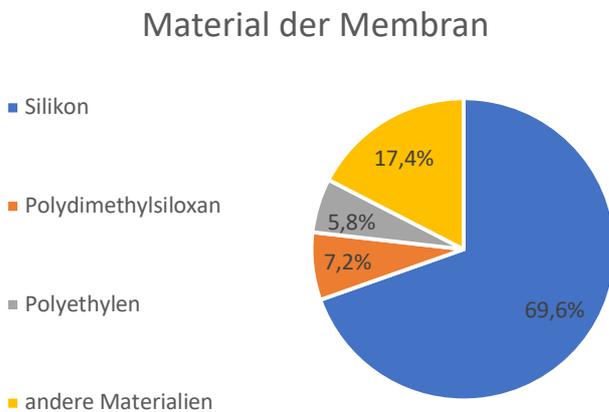


Abbildung 3.1.6: prozentuale Verteilung der Art der Kraftausübung aller Veröffentlichungen. Die absolute Anzahl in steht in Klammern.



Material der Membran	Anzahl
Silikon	48
Polydimethylsiloxan	5
Polyethylen	4
Polycaprolacton	3
Plastik	3
	69

Abbildung 3.1.7: prozentuale Verteilung der Materialien der Membran aller Veröffentlichungen.

Tabelle 3.1 3: sämtliche verwendeten Materialien der Membrane in allen Veröffentlichungen

### Material der Matrix

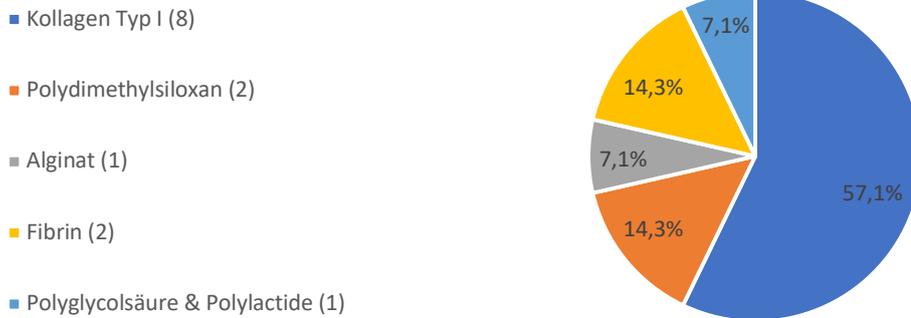
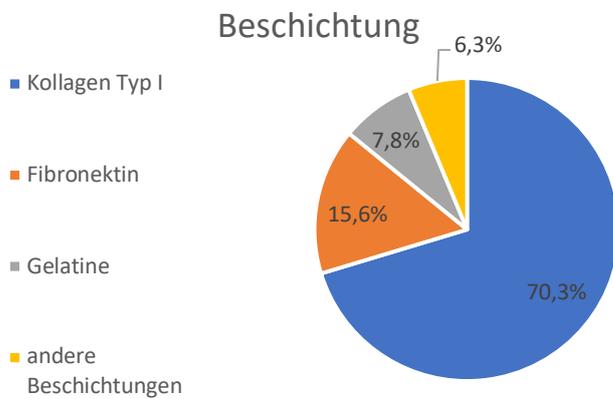


Abbildung 3.1 8: prozentuale Verteilung der Materialien der Matrix aller Veröffentlichungen. Die absolute Anzahl steht in Klammern.



Beschichtung	Anzahl
Kollagen Typ I	46
Fibronectin	10
Gelatine	5
Phenylendiamine	1
Polydimethylsiloxan	1
Matrigel	1
Osteoblasten extrazellulär Matrix	1

Abbildung 3.1.9: prozentuale Verteilung der Beschichtung aller Veröffentlichungen.

Tabelle 3.1.4: sämtliche verwendete Beschichtungen in allen Veröffentlichungen.

### Streckungsfrequenz



Abbildung 3.1.10: prozentuale Verteilung der Streckungsfrequenz aller Veröffentlichungen.

Frequenz	Anzahl	Frequenz	Anzahl	Frequenz	Anzahl
1 Hz	46	0.17	2	0.02 Hz	1
0.5 Hz	16	1.25 Hz	2	0.25 Hz	1
0.2 Hz	4	0.1 Hz	3	1.2 Hz	1
0.05 Hz	3	0.01 Hz	2	2 Hz	1
0.6 Hz	2	0.667 Hz	1	10s/10pause	2
0.167 Hz	2	0.3 Hz	1	30/min	1
					92

Tabelle 3.1.5: sämtliche verwendete Streckungsfrequenzen in allen Veröffentlichungen.

### Streckung

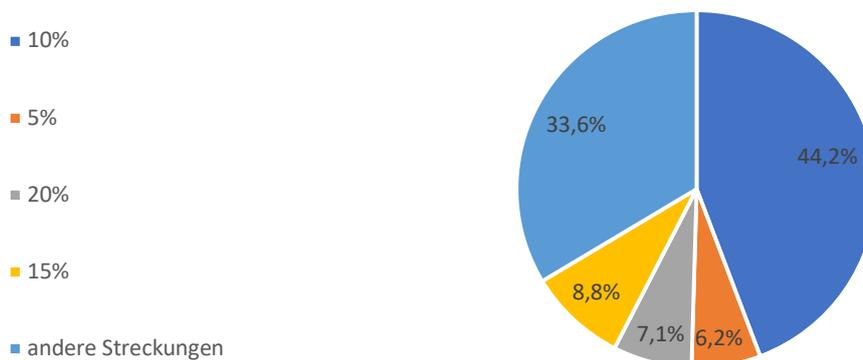


Abbildung 3.1.11: prozentuale Verteilung der Amplitude der Streckung aller Veröffentlichungen.

Amplitude	Anzahl	Amplitude	Anzahl	Amplitude	Anzahl
10,00%	50	15,00%	10	0,80%	1
5,00%	7	8,00%	4	3,00%	4
3,00%	4	25,00%	3	2,00%	1
12,00%	4	24,00%	1	14,00%	1
20,00%	8	4,00%	3	7,50%	1
2,50%	3	1,00%	1	3,20%	1
0,20%	5	0,24%	1		
					113

Tabelle 3.1.6: sämtliche verwendete Amplituden der Streckungen in allen Veröffentlichungen.

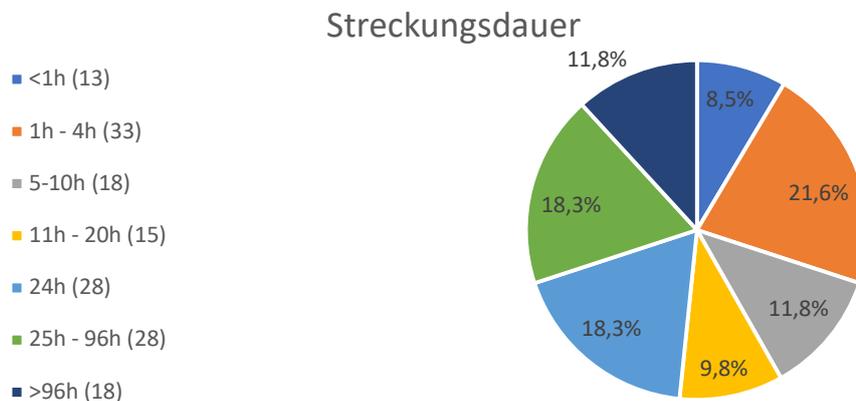


Abbildung 3.1.12: prozentuale Verteilung der Streckungsdauer aller Veröffentlichungen. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

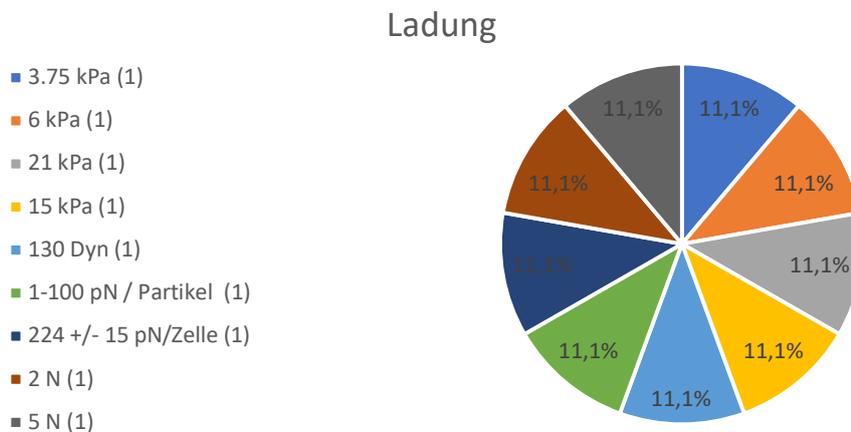


Abbildung 3.1.13: prozentuale Verteilung der Ladung aller Veröffentlichungen. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Ladungsfrequenz



Abbildung 3.1.14: prozentuale Verteilung der Ladungsfrequenz aller Veröffentlichungen. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Ladungsdauer

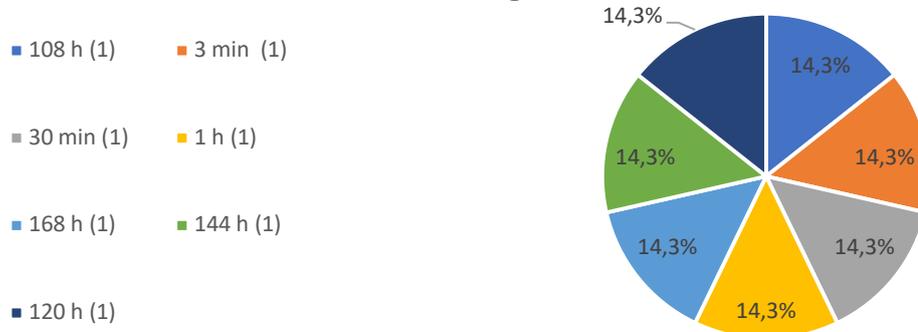


Abbildung 3.1.15: prozentuale Verteilung der Ladungsdauer aller Veröffentlichungen. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Zellausrichtung



Abbildung 3.1.16: prozentuale Verteilung der Zellausrichtung aller Veröffentlichungen. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

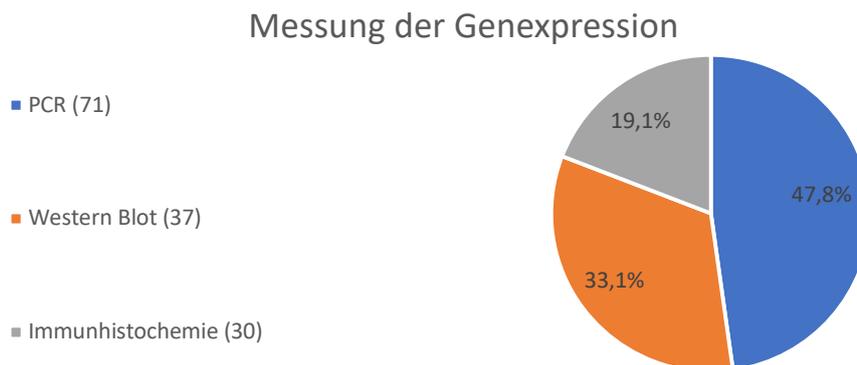


Abbildung 3.1.17: prozentuale Verteilung der verwendeten Messmethoden zur Bestimmung der Genexpression. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### 3.2 Ergebnisse zu den speziellen Differenzierungsrichtungen

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den jeweiligen Differenzierungsrichtungen dargestellt. Diese sind „Sehne“, „Knochen“, „glatter Muskel“, „gestreifter Muskel“, „glatter Muskel“, „Herzmuskel“, „Knorpel“ und „Fett“.

#### 3.2.1 Ergebnisse zu der Differenzierungsrichtung „Sehne“

Von den 112 Veröffentlichungen konzentrierten sich 12 Veröffentlichungen auf die Differenzierungsrichtung „Sehne“.

Diese nutzten als Zellquelle zu 58,3% Knochenmark MSZ. Darauf folgen Sehnen MSZ und embryonale SZ zu jeweils 16,7%. Fett MSZ wurden zu 8,3% genutzt. (Abb. 3.2.1.1)

Die Spezies waren zu 33,3% Mensch, 25% Maus, jeweils 16,7% Kaninchen und Ratte und 8,3% Hund. (Abb. 3.2.1.2)

In den Versuchen wurde zu 83,3% zweidimensionale- und zu 16,7% dreidimensionale Streckungen verwendet. (Abb. 3.2.1.3)

In 10 Veröffentlichungen wurde das Material der Membran angegeben. Diese bestand in allen Veröffentlichungen (100%) aus Silikon.

Die Beschichtung wurde in 8 Veröffentlichungen angegeben, diese war zu 50% aus Kollagen Typ I, 37,5% aus Fibronectin und zu 12,5% aus Gelatine. (Abb. 3.2.1.4)

In den zwei dreidimensionalen Versuchen wurde das Material der Matrix angegeben. Diese war zu 50% aus Polyglycolsäure und Polylactide und zu 50% aus Kollagen Typ I. (Abb. 3.2.1.5)

Die Art der Streckung war in 91,7% der Veröffentlichungen einachsig und in 8,3% radial-/equiachsial. (Abb. 3.2.1.6)

Die Art der Kraftausübung war in allen 12 Veröffentlichungen Weg-gesteuert. Die Amplitude der Streckung war in 50% der Veröffentlichungen 10%. In 16,7% war diese 4% und in jeweils 8,3% der Veröffentlichungen war die Amplitude der Streckung 3%, 30%, 5% und 15%. (Abb. 3.2.1.7)

Die Frequenz wurde in 12 Veröffentlichungen angegeben. 1 Hz wurde in 41,7% der Veröffentlichungen verwendet. 0,5 Hz nutzten 16,7% der Veröffentlichungen. Jeweils 8,3% nutzten 0,3 Hz, 0,1 Hz und 0,2 Hz. Eine Veröffentlichung nutzte nicht Hertz als Frequenz, sondern beschrieb die Frequenz mit „10 Sekunden Streckung, 10 Sekunden Pause“. (Abb. 3.2.1.8)

In den 12 Veröffentlichungen wurden 18 Angaben zur Streckungsdauer gemacht. 38,9% nutzten 25 – 96 Stunden. 22,2% verwendeten 6 – 15 Stunden, 16,7% 24 Stunden und jeweils 11,1% nutzten weniger als 1 Stunde und 1 – 5 Stunden. (Abb. 3.2.1.9).

Die Zellausrichtung nach Durchführung der Versuche wurde in 6 Veröffentlichungen beschrieben. Diese war zu 66,7% parallel und zu 33,3% senkrecht zur Streckung. (Abb. 3.2.1.10).

In den 12 Veröffentlichungen wurden 15 Angaben zur Messung der Genexpression gemacht. 53,3% nutzten PCR, 26,7% Western Blot und 20% Immunhistochemie zur Messung der Genexpression. (Abb. 3.2.1.11)

### Zellquelle

- Knochenmark MSZ (5)
- Sehnen MSZ (1)
- embryonale SZ (2)
- Fett MSZ (1)

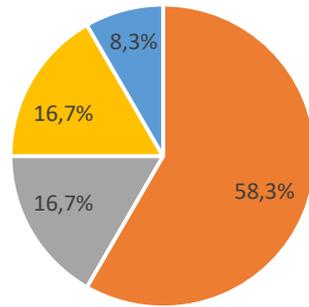


Abbildung 3.2.1.1: prozentuale Verteilung der Zellquellen der Differenzierungsrichtung „Sehne“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Spezies

- Mensch (4)
- Maus (3)
- Kaninchen (2)
- Ratte (2)
- Hund (1)

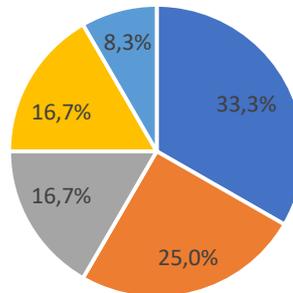


Abbildung 3.2.1.2: prozentuale Verteilung der Spezies der Differenzierungsrichtung „Sehne“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Dimension der Streckung

- 2D (10)
- 3D (2)

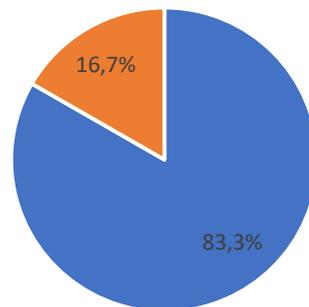


Abbildung 3.2.1.3: prozentuale Verteilung der Dimension der Streckung der Differenzierungsrichtung „Sehne“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

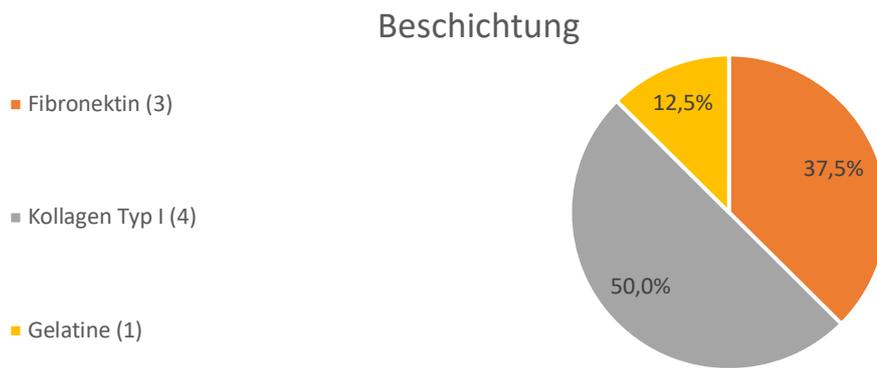


Abbildung 3.2.1.4: prozentuale Verteilung der Beschichtung der Differenzierungsrichtung „Sehne“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

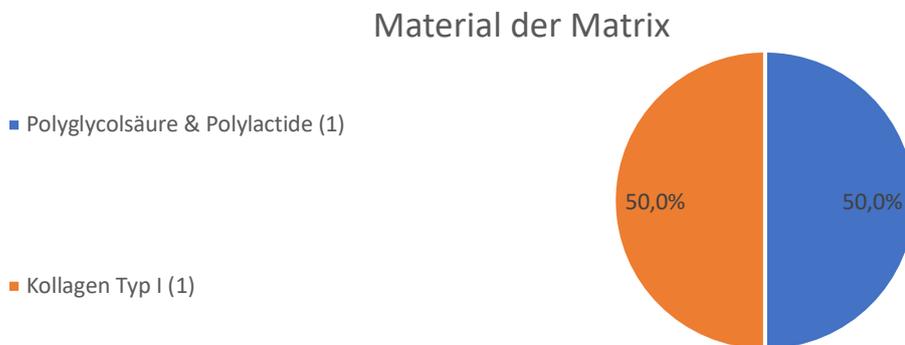


Abbildung 3.2.1.5: prozentuale Verteilung der Materialien der Matrix der Differenzierungsrichtung „Sehne“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

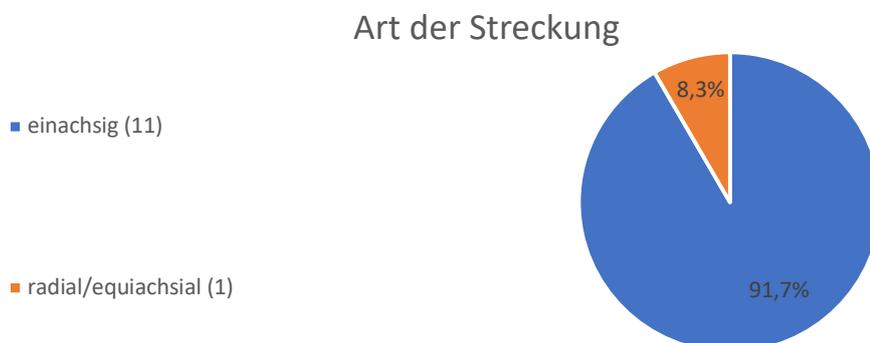


Abbildung 3.2.1.6: prozentuale Verteilung der Art der Streckung der Differenzierungsrichtung „Sehne“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Streckung



Abbildung 3.2.1.7: prozentuale Verteilung der Amplitude der Streckung der Differenzierungsrichtung „Sehne“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Streckungsfrequenz



Abbildung 3.2.1.8: prozentuale Verteilung der Streckungsfrequenz der Differenzierungsrichtung „Sehne“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Streckungsdauer



Abbildung 3.2.1.9: prozentuale Verteilung der Streckungsdauer der Differenzierungsrichtung „Sehne“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

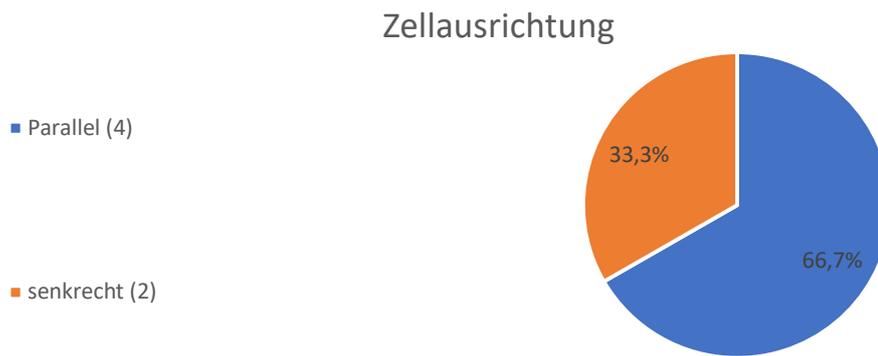


Abbildung 3.2.1.10: prozentuale Verteilung der Zellausrichtung der Differenzierungsrichtung „Sehne“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

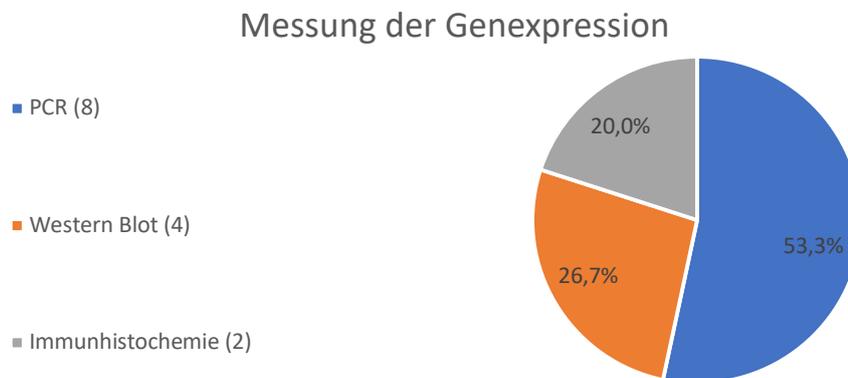


Abbildung 3.2.1.51: prozentuale Verteilung der Messmethoden zur Bestimmung der Genexpression der Differenzierungsrichtung „Sehne“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### 3.2.2 Ergebnisse zu der Differenzierungsrichtung „Knochen“

Von den 112 Veröffentlichungen konzentrierten sich 43 Veröffentlichungen auf die Differenzierungsrichtung „Knochen“.

Diese nutzten als Zellquelle zu 72,1% Knochenmark MSZ. Darauf folgen Zahnpulpa MSZ mit 11,6% und Fett MSZ mit 9,3%. 7% der Veröffentlichungen nutzten andere Zellquellen. (Tab. 3.2.2.1) (Abb. 3.2.2.1)

Die genutzten Spezies sind zu 41,9% Mensch, zu 34,9% aus Ratte, zu 18,3% aus Maus und 4,7% aus Rind. (Abb. 3.2.2.2)

In den Versuchen wurde zu 90,7% zweidimensionale- und zu 9,7% dreidimensionale Streckungen verwendet. (Abb. 3.2.2.3)

In 37 Veröffentlichungen wurde das Material der Membran angegeben. 37% der Veröffentlichungen nutzten Silikon, 10,8% Polyethylen und 8,1% Plastik als Material. 8,1% nutzten andere Materialien. (Tab. 3.2.2.2) (Abb. 3.2.2.4)

Die Beschichtung wurde in 25 Veröffentlichungen angegeben, diese war zu 83,3% aus Kollagen Typ I und zu 8,3% aus Fibronectin. 8,4% der Veröffentlichungen nutzten andere Beschichtungen. (Tab. 3.2.2.3) (Abb. 3.2.2.6)

In drei Veröffentlichungen wurde das Material der Matrix angegeben. Diese waren zu jeweils 33,3% der Veröffentlichungen aus Polydimethylsiloxan, Alginate und Kollagen Typ I. (Abb. 3.2.2.7)

Die Art der Streckung war in 86% der Veröffentlichungen einachsig, in 11,6% radial-/equiachsial und in 2,3 % zweiachsig. (Abb. 3.2.2.7)

Die Art der Kraftausübung war in 88,4% der Veröffentlichung Weg-gesteuert und 11,6% Kraft-gesteuert. (Abb. 3.2.2.8).

Von den 38 Veröffentlichung, die Weg-gesteuerte Kraftausübung nutzten, verwendeten 42,1% eine 10%ige Amplitude der Streckung. Jeweils 10,5% nutzten 8%ige- und 0,2%ige Amplituden der Streckung. 15%ige-, 2%ige-, 2,5%ige- und 3%ige Amplituden wurden in jeweils 5,3% der Veröffentlichungen verwendet. 15,8% nutzten andere Amplituden. (Tab. 3.2.2.4) (Abb. 3.2.2.9)

Die Frequenz wurde in 34 Veröffentlichungen angegeben. 1 Hz wurde in 52,9% der Veröffentlichungen verwendet. 0.5 Hz nutzten 26,5% der Veröffentlichungen. 14,7% nutzten 0.2 Hz. 5,9% nutzten andere Frequenzen. (Tab. 3.2.2.5) (Abb. 3.2.2.10)

In den 43 Veröffentlichungen wurden 57 Angaben zur Streckungsdauer gemacht. 22,8% nutzten eine Dauer von weniger als 1 Stunde. 17,5% nutzten 5 – 10 Stunden. Jeweils 15,8% nutzten mehr als 96 Stunden und 1 – 4 Stunden. 10,5% nutzten 25 – 96 Stunden und jeweils 8,8% nutzten 11 – 20 Stunden und 24 Stunden. (Abb. 3.2.2.11)

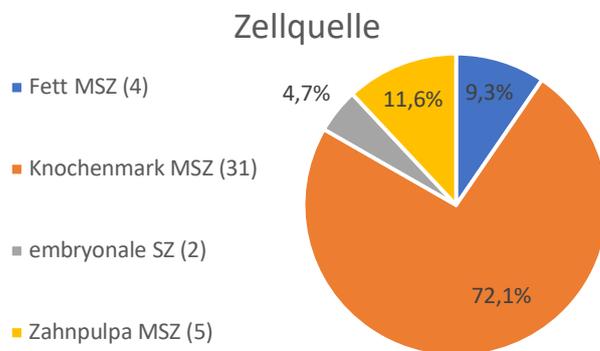
In den 5 Veröffentlichungen, die mit Kraft-gesteuerten Protokollen gearbeitet haben, wurden alle Ladungen jeweils zu 20% verwendet. Diese sind 2N, 5 pN, 100 pN, 2,5 N und 3,75 kPa. (Abb. 3.2.2.12)

Die Ladungsfrequenz wurde von zwei Veröffentlichungen angegeben. Zu jeweils 50% wurde 0.8 Hz und 1 Hz verwendet. (Abb. 3.2.2.13)

Die Ladungsdauer unterschieden sich in allen 5 Veröffentlichungen, in denen diese angegeben war. Zu jeweils 20% wurde 120 Stunden, 108 Stunden, 1 Stunde, 30 Minuten und 3 Minuten verwendet. (Abb. 3.2.2.14)

Die Zellausrichtung nach Durchführung der Versuche wurde in 13 Veröffentlichungen beschrieben. Diese war zu 76,9% parallel- und zu 23,1% senkrecht zur Streckung. (Abb. 3.2.2.15).

In den 43 Veröffentlichungen wurden 76 Angaben zur Messung der Genexpression gemacht. 47,9% nutzten PCR, 40,8% Western Blot und 11,3% Immunhistochemie zur Messung der Genexpression. (Abb. 3.2.2.16)



Zellquelle	Anzahl
Fett MSZ	4
Knochenmark MSZ	31
Zahnpulpa	5
Sehnen MSZ	1
embryonale SZ	2
	43

Abbildung 3.2.2.1: prozentuale Verteilung der Zellquellen der Differenzierungsrichtung „Knochen“.

Tabelle 3.2.2.1: sämtliche verwendeten Zellquellen zur Differenzierungsrichtung „Knochen“.

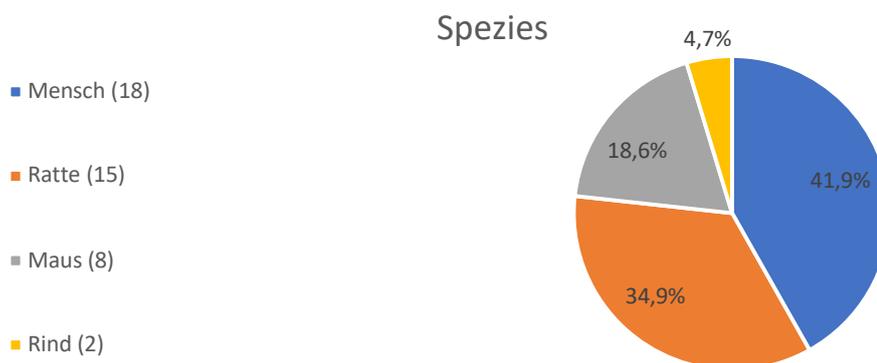


Abbildung 3.2.2.2: prozentuale Verteilung der Spezies der Differenzierungsrichtung „Knochen“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

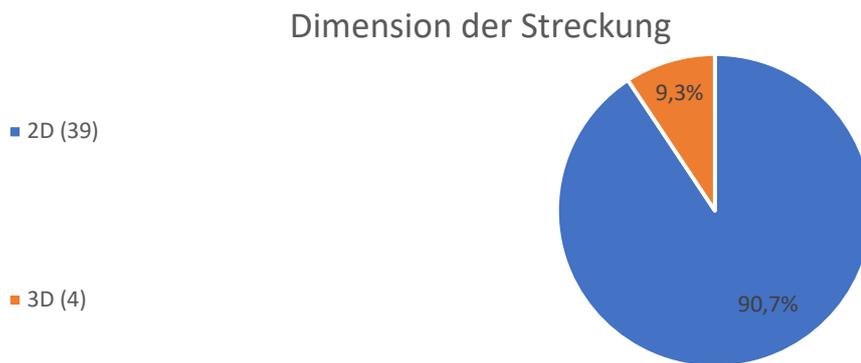
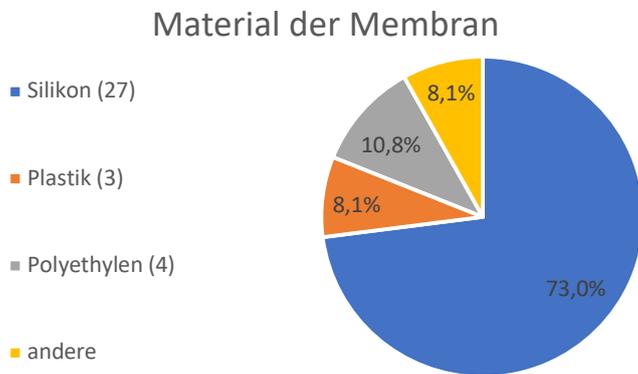


Abbildung 3.2.2.3: prozentuale Verteilung der Dimension der Differenzierungsrichtung „Knochen“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.



Material	Anzahl
Silikon	27
Plastik	3
Polyethylen	4
Polystyren	1
Stahl	1
Parafilm	1
	37

Abbildung 3.2.2.4: prozentuale Verteilung des Materials der Membrane der Differenzierungsrichtung „Knochen“.

Tabelle 3.2.2.2: sämtliche verwendeten Materialien der Differenzierungsrichtung „Knochen“

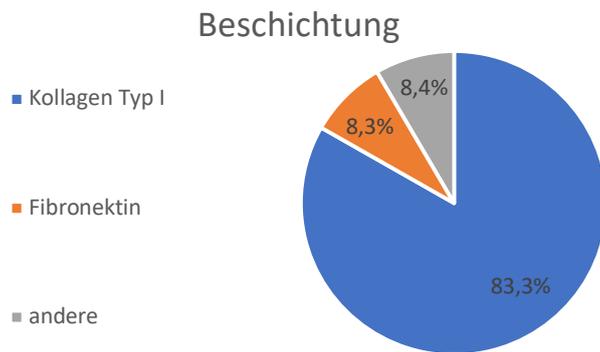


Abbildung 3.2.2.5: prozentuale Verteilung der Beschichtung der Membrane der Differenzierungsrichtung „Knochen“.

Beschichtung	Anzahl
Kollagen Typ I	20
Fibronectin	2
Gelatine	1
Phenylendiamine	1
Osteoblasten extrazellulär Matrix	1
	25

Tabelle 3.2.2.3: sämtlichen verwendete Beschichtungen der Differenzierungsrichtung „Knochen“.

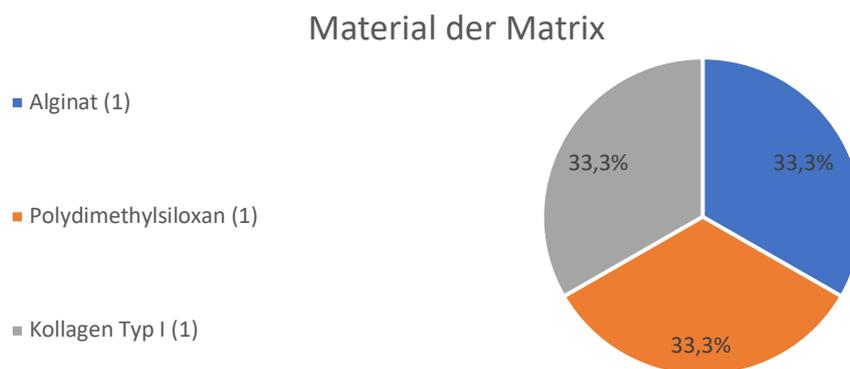


Abbildung 3.2.2.6: prozentuale Verteilung der Materialien der Matrix der Differenzierungsrichtung „Knochen“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

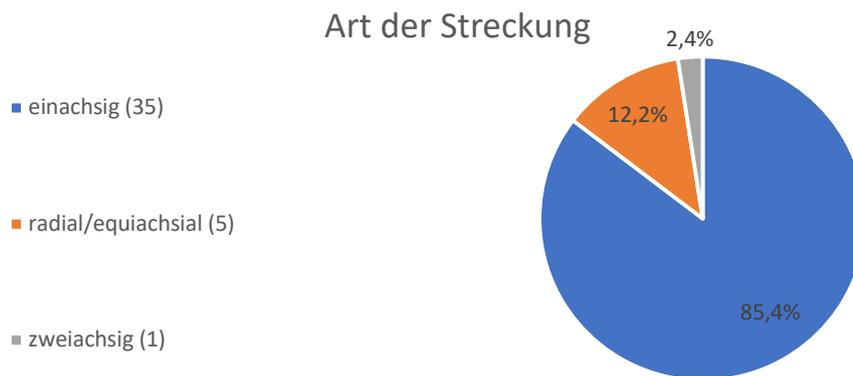
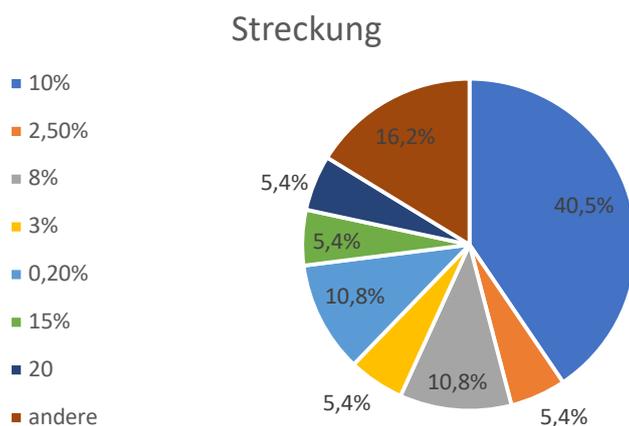


Abbildung 3.2.2.7: prozentuale Verteilung der Art der Streckung der Differenzierungsrichtung „Knochen“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.



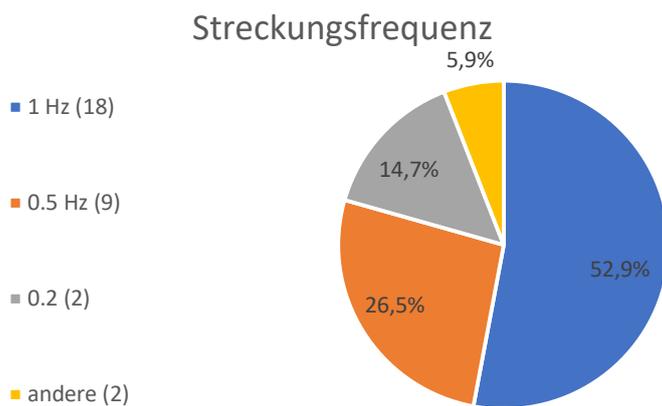
Abbildung 3.2.2.8: prozentuale Verteilung der Kraftausübung der Differenzierungsrichtung „Knochen“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.



Amplitude	Anzahl
10,0%	16
2,5%	2
8,0%	4
3,0%	2
0,2%	4
15,0%	2
2,0%	2
0,24%	1
0,8%	1
24%	1
1%	1
5%	1
12%	1
	38

Abbildung 3.2.2.9: prozentuale Verteilung der Amplitude der Streckung der Differenzierungsrichtung „Knochen“.

Tabelle 3.2.2.4: sämtliche verwendeten Amplituden der Streckung der Differenzierungsrichtung „Knochen“.



Frequenz	Anzahl
1 Hz	18
0.5 Hz	9
0.2 Hz	5
10 s Streckung / 10 s Pause	1
30 Zyklen / min	1
	34

Abbildung 3.2.2.10: prozentuale Verteilung der Streckungsfrequenz der Differenzierungsrichtung „Knochen“.

Tabelle 3.2.2.5: sämtliche verwendeten Streckungsfrequenzen der Differenzierungsrichtung „Knochen“.

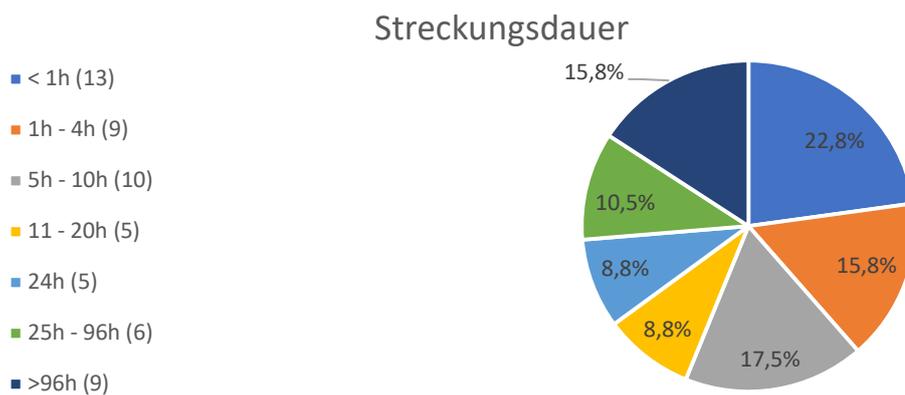


Abbildung 3.2.2.11: prozentuale Verteilung der Streckungsdauer der Differenzierungsrichtung „Knochen“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Ladung

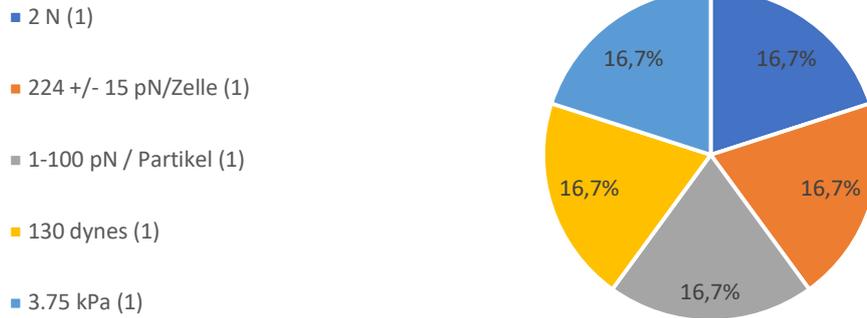


Abbildung 3.2.2.12: prozentuale Verteilung der Ladung der Differenzierungsrichtung „Knochen“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Ladungsfrequenz



Abbildung 3.2.2.13: prozentuale Verteilung der Ladungsfrequenz der Differenzierungsrichtung „Knochen“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Ladungsdauer



Abbildung 3.2.2.14: prozentuale Verteilung Ladungsdauer der Differenzierungsrichtung „Knochen“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.



Abbildung 3.2.2.15: prozentuale Verteilung der Zellausrichtung der Differenzierungsrichtung „Knochen“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

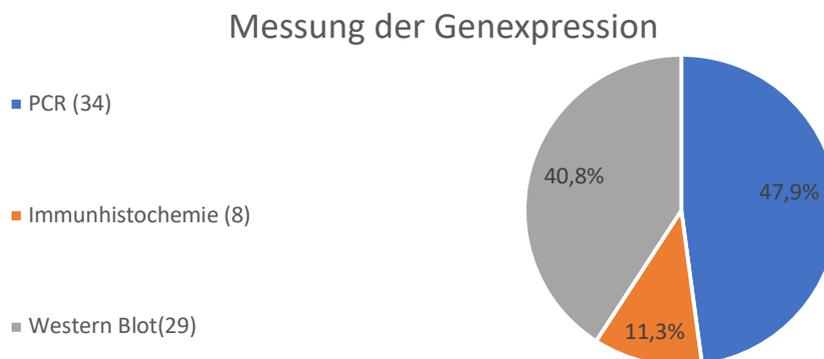


Abbildung 3.2.2.16: prozentuale Verteilung der Messmethoden zur Bestimmung der Genexpression der Differenzierungsrichtung „Knochen“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### 3.2.3 Ergebnisse zu der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“

Von den 112 Veröffentlichungen konzentrierten sich 9 Veröffentlichungen auf die Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“.

Diese nutzten als Zellquelle zu 77,8% Knochenmark MSZ. 22,2% waren nicht näher bezeichnet. (Abb. 3.2.3.1)

Die Spezies waren zu 77,8% Mensch und zu 22,2% Ratte (Abb. 3.2.3.2)

In den Versuchen wurde zu 88,9% zweidimensionale- und zu 11,1% dreidimensionale Streckungen verwendet. (Abb. 3.2.3.3)

In 8 Veröffentlichungen wurde das Material der Membran angegeben. Diese bestand in 62,5% der Veröffentlichungen aus Silikon und in 37,5% aus Polydimethylsiloxan. (Abb. 3.2.3.4).

Die Beschichtung wurde in 7 Veröffentlichungen angegeben, diese war zu 71,4% aus Kollagen Typ I, 14,3% aus Fibronectin und zu 14,3% aus Gelatine. (Abb. 3.2.3.5)

In der einen Veröffentlichung, die dreidimensionale Dimensionen verwendeten, wurde Fibrin als Material der Matrix angegeben.

Die Art der Streckung wurde in 8 Veröffentlichungen angegeben, diese war in 75% der Veröffentlichungen einachsiger und in 25% radial-/equiachsial. (Abb. 3.2.3.6)

In 9 Veröffentlichungen wurde die Kraftausübung angegeben, 88,9% nutzten Weg-gesteuert und 11,1% Kraft-gesteuert. (Abb. 3.2.3.7)

In 7 Veröffentlichungen wurde die Amplitude der Streckung angegeben. In 42,9% war diese 10% und in jeweils 28,6% der Veröffentlichungen war die Amplitude 5% und 15%. (Abb. 3.2.3.8)

Die Frequenz war in allen 7 Veröffentlichungen (100%) 1 Hz.

Es wurde in den Veröffentlichungen 14 Angaben bezüglich der Streckungsdauer gemacht. 42,9% nutzten 1 – 4 Stunden. 24,4% nutzten 24 Stunden und 14,3% 72 Stunden. Jeweils 7,1% der Veröffentlichungen nutzten 48-, 96- und 144 Stunden. (Abb. 3.2.1.9)

Die Veröffentlichung, in der Kraft-gesteuerte Protokolle verwendet wurden, verwendete 21 kPa mit 1 Hz über 144 Stunden verwendet.

Die Zellausrichtung nach Durchführung der Versuche wurde in 8 Veröffentlichungen beschrieben. Diese war zu 50% parallel und zu 50% senkrecht zur Streckung. (Abb. 3.2.3.10).

In den 12 Veröffentlichungen wurden 8 Angaben zur Messung der Genexpression gemacht. Es wurde zu 57,1% PCR, 42,9% Immunhistochemie und zu 14,3% Western Blott zur Messung der Genexpression verwendet. (Abb. 3.2.3.11)

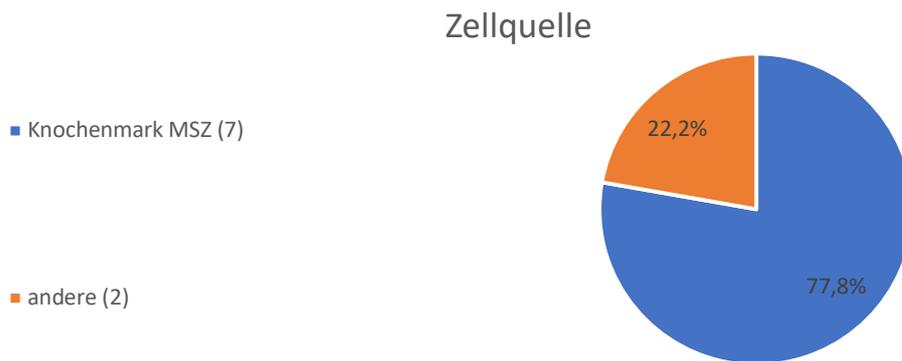


Abbildung 3.2.3.1: prozentuale Verteilung der Zellquellen der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

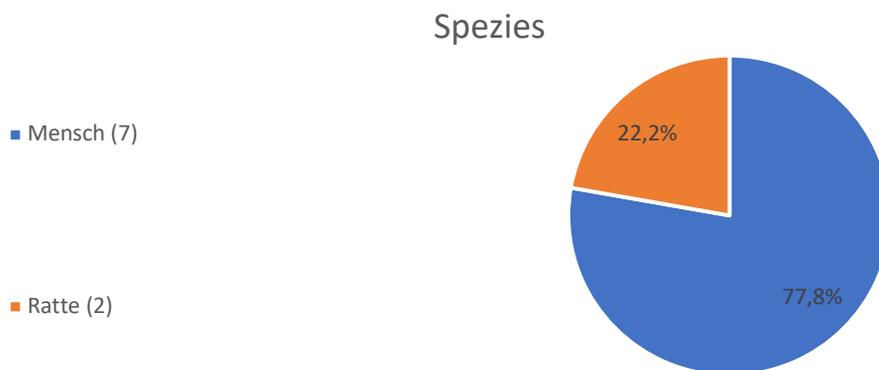


Abbildung 3.2.3.2: prozentuale Verteilung der Spezies der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

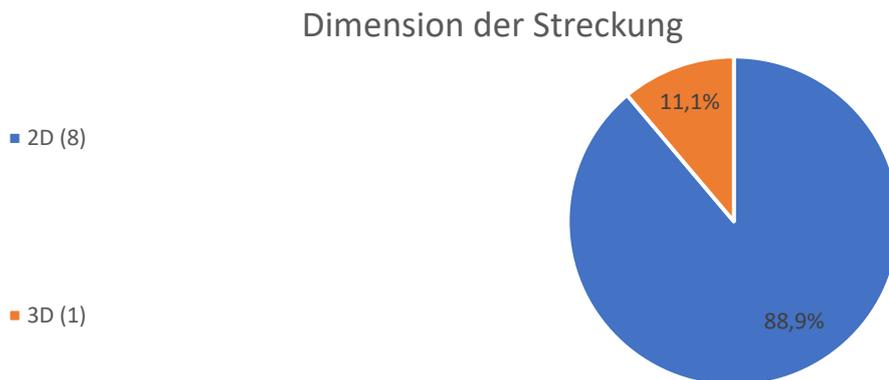


Abbildung 3.2.3.3: prozentuale Verteilung der Dimension der Streckung der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Material der Membran



Abbildung 3.2.3.4: prozentuale Verteilung des Materials der Membrane der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Beschichtung

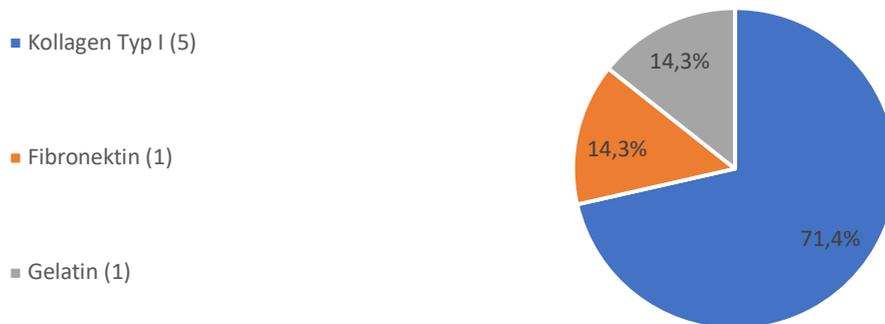


Abbildung 3.2.3.5: prozentuale Verteilung der Beschichtung der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Art der Streckung



Abbildung 3.2.3.6: prozentuale Verteilung der Art der Streckung der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

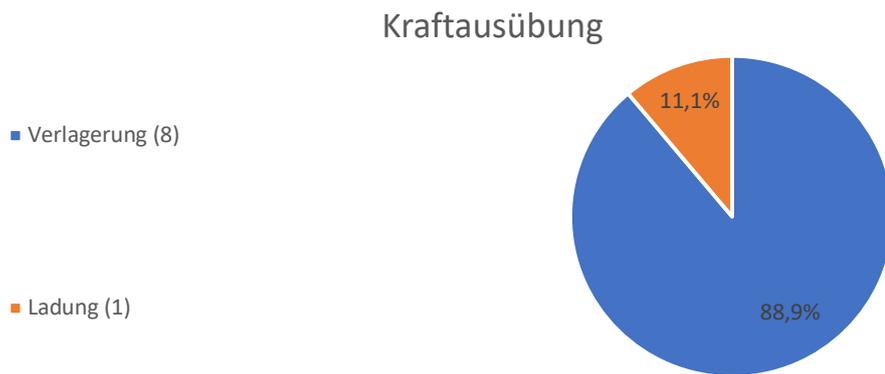


Abbildung 3.2.3.7: prozentuale Verteilung der Kraftausübung der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

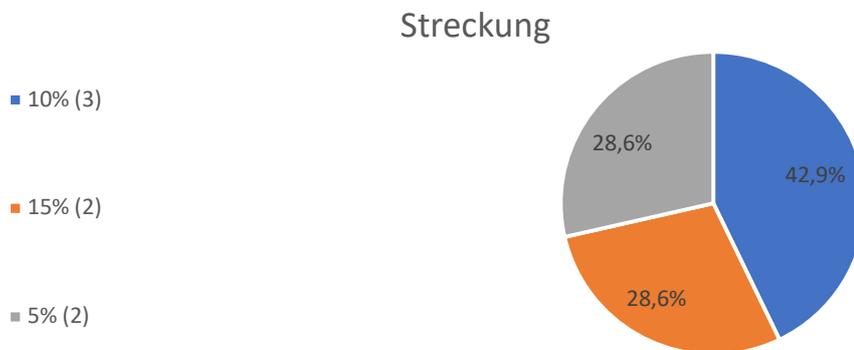


Abbildung 3.2.3.8: prozentuale Verteilung der Amplitude der Streckung der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

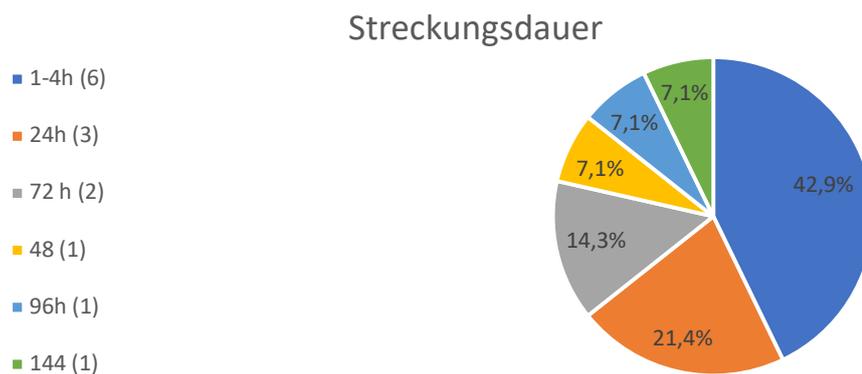


Abbildung 3.2.3.9: prozentuale Verteilung der Streckungsdauer der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

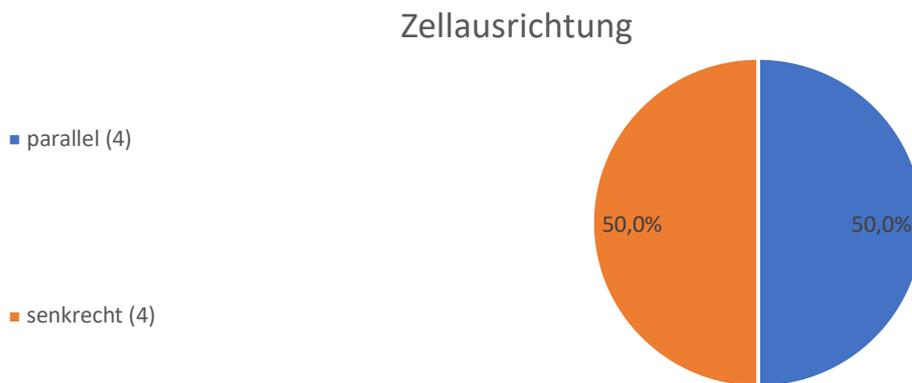


Abbildung 3.2.3.10: Die prozentuale Verteilung der Zellausrichtung der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

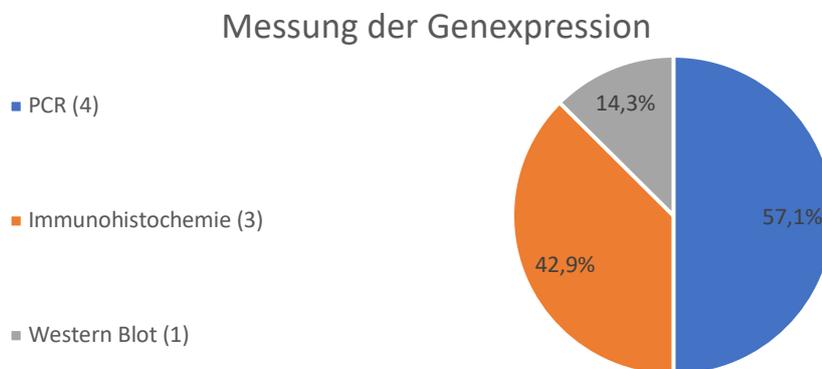


Abbildung 3.2.3.11: prozentuale Verteilung der Messmethoden zur Bestimmung der Genexpression der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### 3.2.4 Ergebnisse zu der Differenzierungsrichtung „gestreifter Muskel“

Von den 112 Veröffentlichungen konzentrierten sich 7 Veröffentlichungen auf die Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“.

Diese nutzten als Zellquelle zu 57,1% Muskel MSZ und zu 42,9% Knochenmark MSZ. (Abb. 3.2.4.1)

Die Spezies waren zu 42,9% Mensch und zu jeweils 28,6% Ratte und Maus. (Abb. 3.2.4.2)

In den Versuchen wurden ausschließlich zweidimensionale Versuche verwendet.

In 6 Veröffentlichungen wurde das Material der Membran angegeben. Diese bestand in 83,3% der Veröffentlichungen aus Silikon und in 16,7% aus „VHB Tape“. (Abb. 3.2.4.3)

Die Beschichtung wurde in 4 Veröffentlichungen angegeben, diese war zu 50% aus Kollagen Typ I, 25% aus Fibronectin und zu 25% aus Polydimethylsiloxan. (Abb. 3.2.4.4)

Die Art der Streckung wurde in 6 Veröffentlichungen angegeben, diese war in 100% der Veröffentlichungen einachsig.

In 6 Veröffentlichung wurde die Kraftausübung angegeben, 71,4% nutzten Weg-gesteuert und 28,6% Kraft-gesteuert. (Abb. 3.2.4.5)

In 7 Veröffentlichungen wurde die Amplitude der Streckung angegeben. In jeweils 42,9% war diese 20% und 10% und in 14,3% der Veröffentlichungen 15%. (Abb. 3.2.4.6)

Die Streckungsfrequenz wurde in 5 Veröffentlichungen angegeben. In 40% der Veröffentlichungen war diese 1 Hz und zu jeweils 20% 0.1 Hz, 0.17 Hz und 0.05 Hz. (Abb. 3.2.4.7)

Es wurde in den Veröffentlichungen 7 Angaben bezüglich der Streckungsdauer gemacht. 28,6% und jeweils 14,3% nutzten 4-, 12-, 48-, 60- und 72 Stunden. (Abb. 3.2.4.8)

Die Veröffentlichung, in der mit Ladung gearbeitet wurde, verwendete 0.1 N mit 1,66 Hz über 144 Stunden.

Die Zellausrichtung nach Durchführung der Versuche wurde in 3 Veröffentlichungen beschrieben. Diese war zu 33,3% parallel und zu 66,7% senkrecht zur Streckung. (Abb. 3.2.4.9).

In den 7 Veröffentlichungen wurden 9 Angaben zur Messung der Genexpression gemacht. 33,3 % nutzten PCR, 33,3% Western Blot und 33,3% Immunhistochemie zur Messung der Genexpression. (Abb. 3.2.4.10)

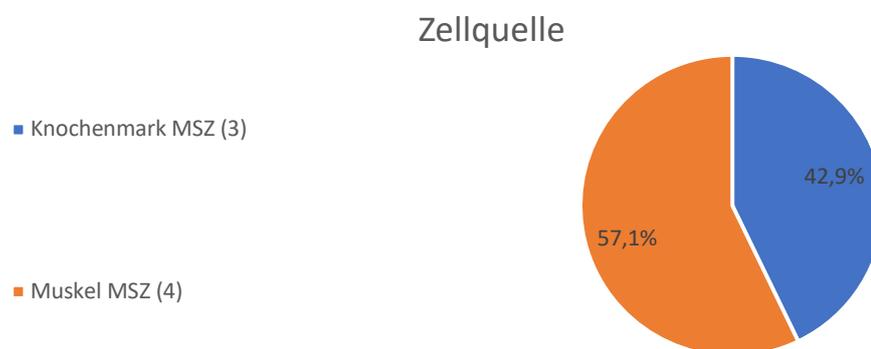


Abbildung 3.2.4.1: prozentuale Verteilung der Zellquellen der Differenzierungsrichtung „gestreiften Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

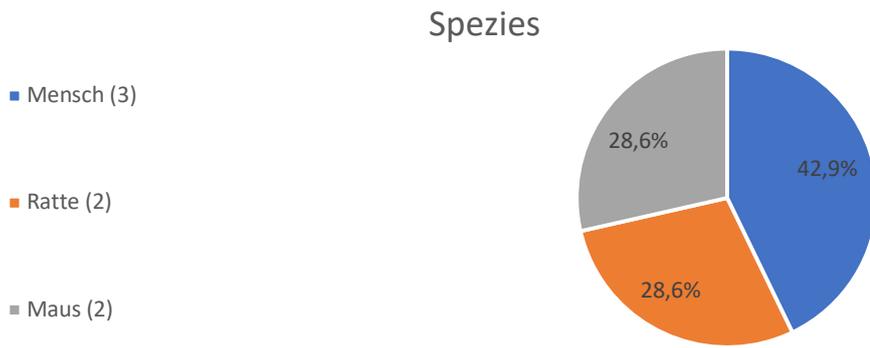


Abbildung 3.2.4.2: prozentuale Verteilung der Spezies der Differenzierungsrichtung „gestreifter Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

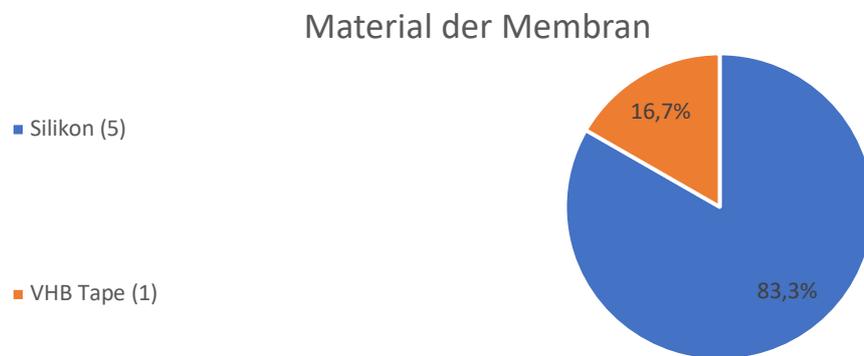


Abbildung 3.2.4.3: prozentuale Verteilung des Materials der Membran der Differenzierungsrichtung „gestreifter Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

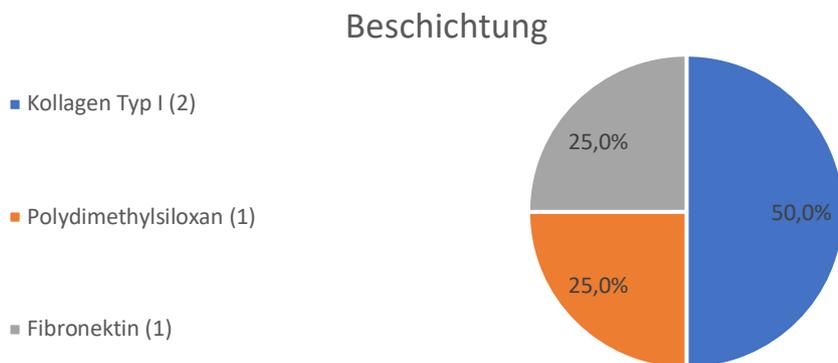


Abbildung 3.2.4.4: prozentuale Verteilung der Beschichtung der Differenzierungsrichtung „gestreifter Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

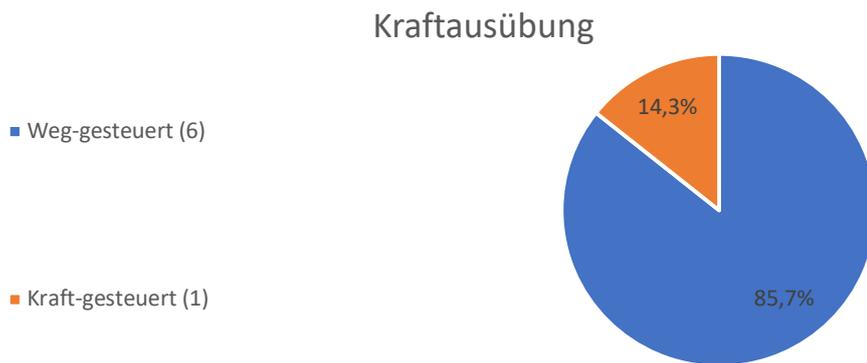


Abbildung 3.2.4.5: prozentuale Verteilung der Kraftausübung der Differenzierungsrichtung „gestreifter Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

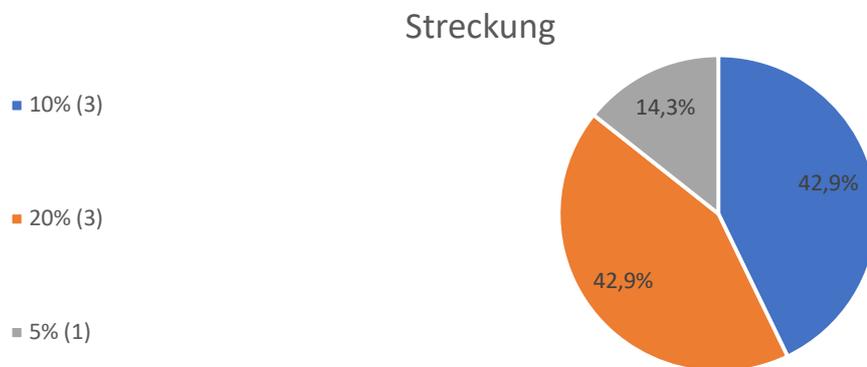


Abbildung 3.2.4.6: prozentuale Verteilung der Amplitude der Streckung der Differenzierungsrichtung „glatter Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

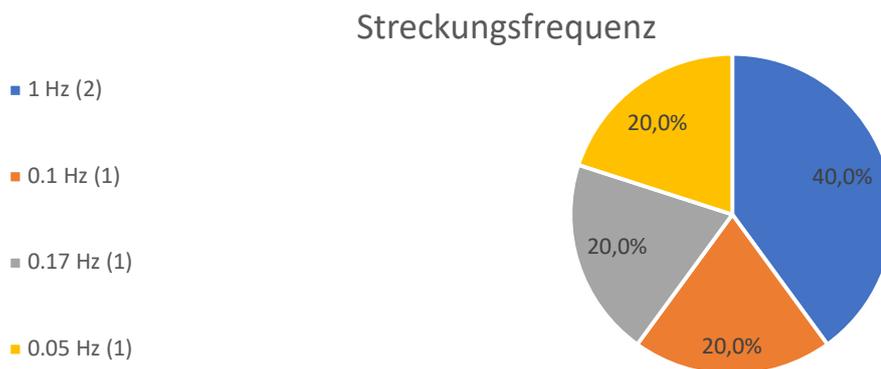


Abbildung 3.2.4.7: prozentuale Verteilung der Streckungsfrequenz der Differenzierungsrichtung „gestreifter Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Streckungsdauer

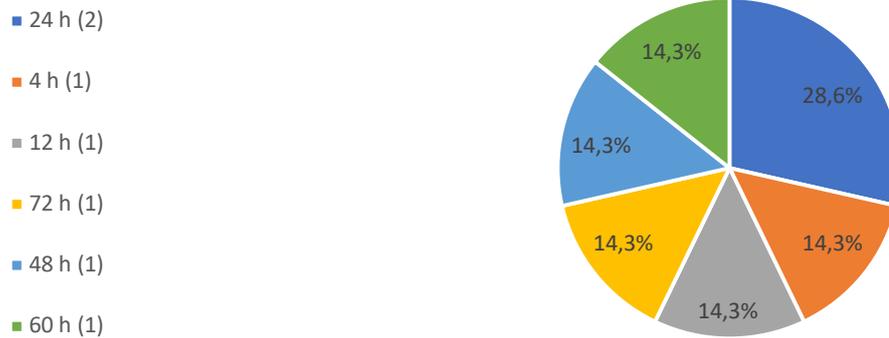


Abbildung 3.2.4.8: prozentuale Verteilung der Streckungsdauer der Differenzierungsrichtung „gestreifter Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Zellausrichtung



Abbildung 3.2.4.9: Die prozentuale Verteilung der Zellausrichtung der Differenzierungsrichtung „gestreifter Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Messung der Genexpression

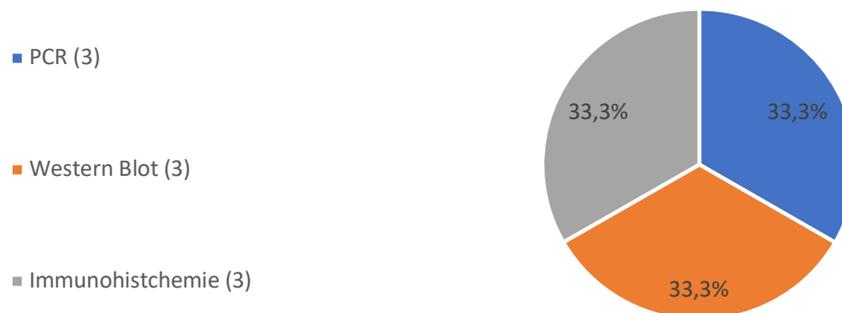


Abbildung 3.2.4.10: prozentuale Verteilung der Messmethoden zur Bestimmung der Genexpression der Differenzierungsrichtung „gestreifter Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### 3.2.5 Ergebnisse zu der Differenzierungsrichtung „kardiale Muskel“

Von den 112 Veröffentlichungen konzentrierten sich 13 Veröffentlichungen auf die Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“.

Diese nutzten als Zellquelle zu 69,2% embryonale SZ, 15,4% induziert pluripotente SZ und jeweils 7,7% kardiale MSZ und Muskel MSZ. (Abb. 3.2.5.1)

Die Spezies waren zu 53,8% Mensch und zu 46,2% Maus. (Abb. 3.2.5.2)

In den Versuchen wurde zu 46,2% zweidimensionale- und zu 53,8% dreidimensionale Streckungen verwendet. (Abb. 3.2.5.3)

In 5 Veröffentlichungen wurde das Material der Membran angegeben. Diese bestand in allen Veröffentlichungen (100%) aus Silikon.

Die Beschichtung wurde in 6 Veröffentlichungen angegeben, diese war zu jeweils 33,3% aus Kollagen Typ I und Gelatine und zu jeweils 16,7% aus Fibronectin und Polydimethylsiloxan. (Abb. 3.2.5.4)

In 6 Veröffentlichungen, die dreidimensionale Versuche verwendeten, wurde als Material der Matrix zu 83,3% Kollagen Typ I und zu 16,7% Polydimethylsiloxan angegeben. (Abb. 3.2.5.5)

Die Art der Streckung wurde in 12 Veröffentlichungen angegeben, diese war in 83,3% der Veröffentlichungen einachsiger und in 16,7% radial-/equiachsig. (Abb. 3.2.5.6)

In 13 Veröffentlichungen wurde die Kraftausübung angegeben, 92,3% nutzten Weg-gesteuert und 16,7% Kraft-gesteuert. (Abb. 3.2.5.7)

In den 13 Veröffentlichungen wurden 17 Amplituden der Streckungen angegeben. In 47,1% war diese 10%. 17,6% nutzten 25% und in jeweils 11,8% der Veröffentlichungen wurde eine Streckung von 20%, 12% und 30% genutzt. (Abb. 3.2.5.8)

11 Streckungsfrequenzen wurden angegeben. 54,5% nutzten eine Frequenz von 1 Hz. Jeweils 18,2% nutzten 1.25 Hz und 0.5 Hz. 2 Hz wurde zu 9,1% genutzt. (Abb. 3.2.5.9)

Es wurde in den Veröffentlichungen 13 Angaben bezüglich der Streckungsdauer gemacht. 35,7% nutzten 24 Stunden. 28,6% nutzten 72 Stunden und 14,3% 168 Stunden. Jeweils 7,1% der Veröffentlichungen nutzten 4-, 12- und 10 Stunden. (Abb. 3.2.5.10)

Die Veröffentlichung, die Kraft-gesteuerte Protokolle verwendete, nutzte 15 kPa mit 1 Hz.

Die Zellausrichtung nach Durchführung der Versuche wurde in 5 Veröffentlichungen beschrieben. Diese war zu 40% parallel und zu 60% senkrecht zur Streckung. (Abb. 3.2.5.11).

In den 13 Veröffentlichungen wurden 15 Angaben zur Messung der Genexpression gemacht. 40% nutzten PCR, 20% Western Blot und 40% Immunhistochemie zur Messung der Genexpression. (Abb. 3.2.5.12)

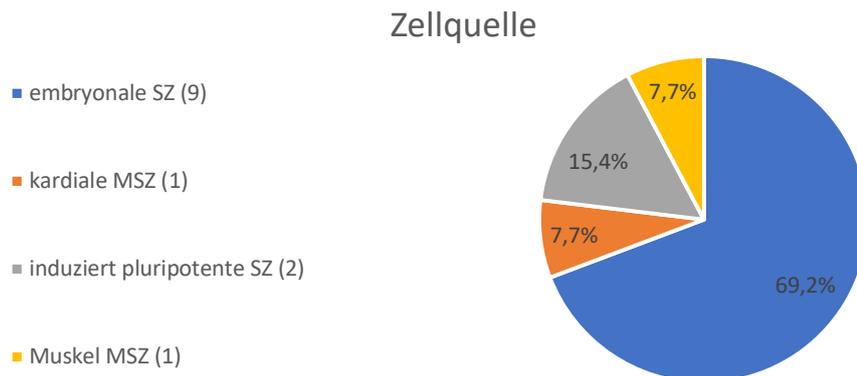


Abbildung 3.2.5.1: prozentuale Verteilung der Zellquellen der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.



Abbildung 3.2.5.2: prozentuale Verteilung der Spezies der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Dimension der Streckung

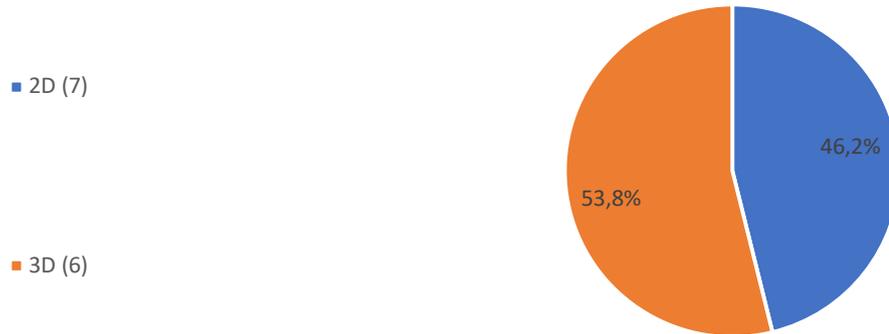


Abbildung 3.2.5.3: prozentuale Verteilung der Dimension der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Beschichtung

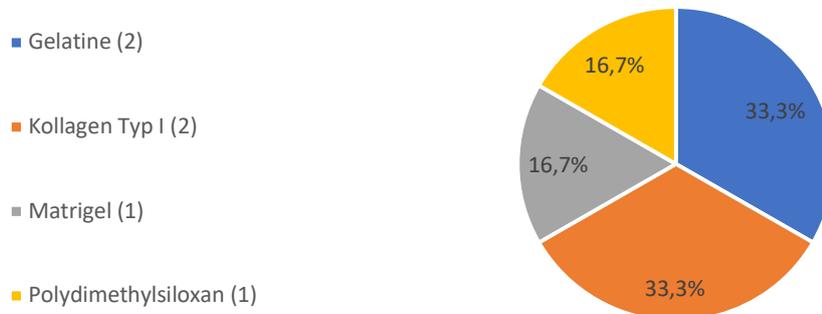


Abbildung 3.2.5.4: prozentuale Verteilung der Beschichtung der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Material der Matrix



Abbildung 3.2.5.5: prozentuale Verteilung der Materialien der Matrix der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

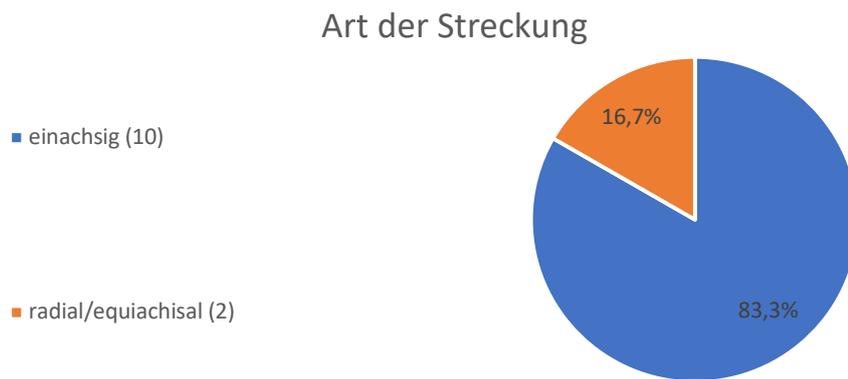


Abbildung 3.2.5.6: prozentuale Verteilung der Art der Streckung der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

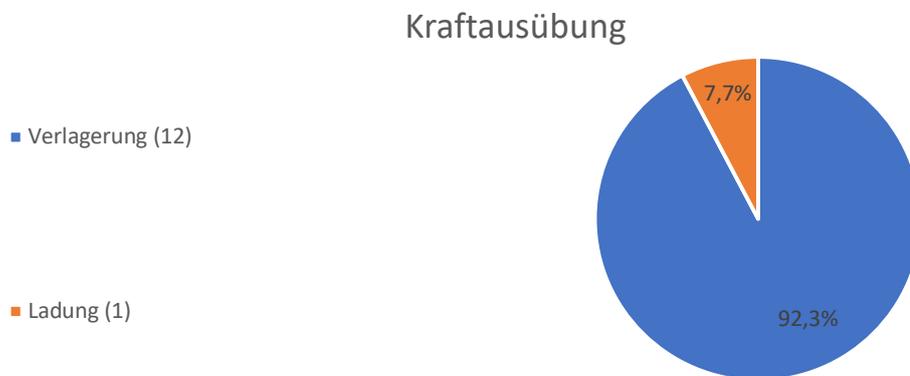


Abbildung 3.2.5.7: prozentuale Verteilung der Kraftausübung der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

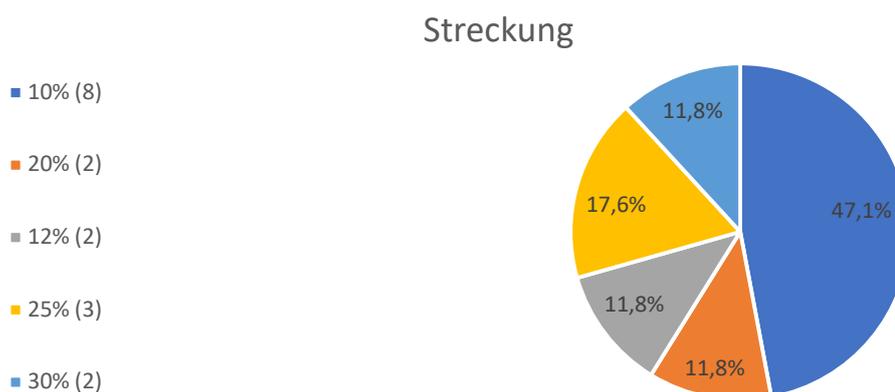


Abbildung 3.2.5.8: prozentuale Verteilung der Amplitude der Streckung der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

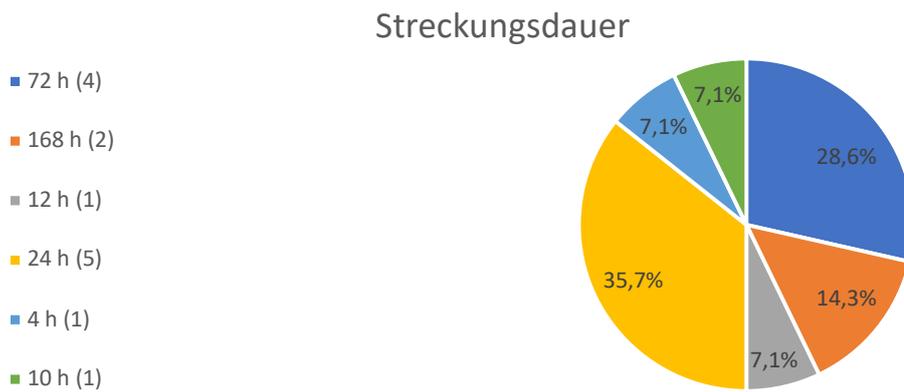


Abbildung 3.2.5.9: prozentuale Verteilung der Streckungsdauer der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

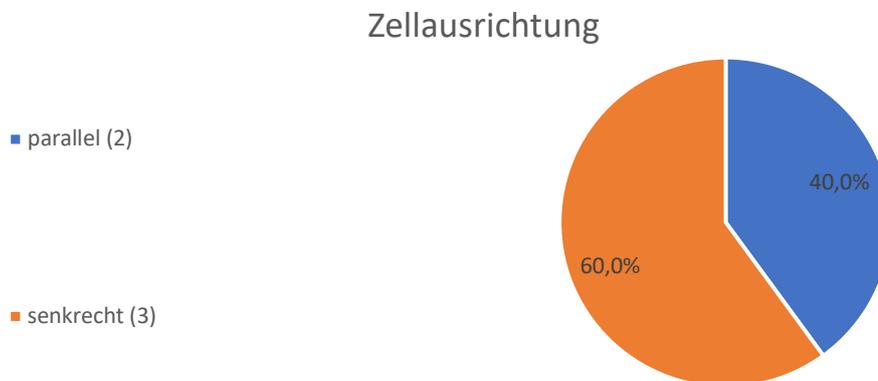


Abbildung 3.2.5.10: Die prozentuale Verteilung der Zellausrichtung der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

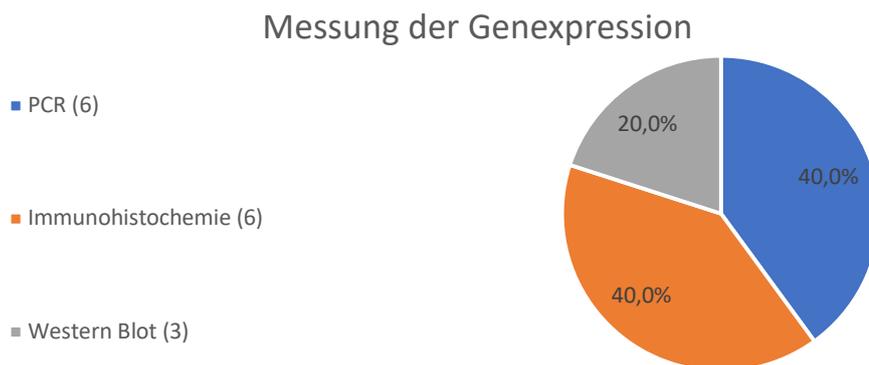


Abbildung 3.2.5.11: prozentuale Verteilung der Messmethoden zur Bestimmung der Genexpression der Differenzierungsrichtung „kardialer Muskel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### 3.2.6 Ergebnisse zu der Differenzierungsrichtung „Knorpel“

Von den 112 Veröffentlichungen konzentrierten sich 8 Veröffentlichungen auf die Differenzierungsrichtung „Knorpel“.

Diese nutzten als Zellquelle zu 100% Knochenmark MSZ.

Die Spezies waren zu 37,5% Mensch, zu 25% Maus, zu 25% Ratte und zu 12,5% Rind. (Abb. 3.2.6.1)

In den Versuchen wurde zu 50% zweidimensionale- und zu 50% dreidimensionale Streckungen verwendet. (Abb. 3.2.6.2)

In 4 Veröffentlichungen wurde das Material der Membran angegeben. Diese bestand zu 80% aus Silikon und 40% aus Phosphorchlorid. (Abb. 3.2.6.3)

Die Beschichtung wurde in 2 Veröffentlichungen angegeben, diese war zu 50% aus Kollagen Typ I und zu 50% Fibronectin. (Abb. 3.2.6.4)

In 4 Veröffentlichungen, die dreidimensionale Dimensionen verwendeten, wurde als Material der Matrix zu 75% Kollagen Typ I und zu 25% Alginate angegeben. (Abb. 3.2.6.5)

Die Art der Streckung wurde in 8 Veröffentlichungen angegeben, diese war in 75% der Veröffentlichungen einachsig und in jeweils 12,5% radial-/equiachsial und zweiachsig. (Abb. 3.2.6.6)

In 8 Veröffentlichungen wurde die Kraftausübung angegeben, 75% nutzten Weg-gesteuert und 25% Kraft-gesteuert. (Abb. 3.2.6.7)

In den 8 Veröffentlichungen wurden 5 Streckungen angegeben. In 40% war diese 10%. Jeweils 20% nutzten eine Streckung von 80%, 15% und 4%. (Abb. 3.2.6.8)

5 Streckungsfrequenzen wurden angegeben. 80% nutzten eine Frequenz von 1 Hz und 20% nutzten eine von 0.02 Hz. (Abb. 3.2.6.9)

Es wurde in den Veröffentlichungen 9 Angaben bezüglich der Streckungsdauer gemacht. Jeweils 22,2% nutzten 24-, 48- und 168 Stunden. Jeweils 11,1% nutzten 4 Minuten, 6- und 72 Stunden. (Abb. 3.2.6.10)

Die Veröffentlichung, die Kraft-gesteuerte Protokolle verwendete, nutzte 130 dyn mit 1 Hz über 3 Minuten.

Die Zellausrichtung nach Durchführung der Versuche wurde in 3 Veröffentlichungen beschrieben. Diese war zu 33,3% parallel und zu 66,7% senkrecht zur Streckung. (Abb. 3.2.6.11).

In den 8 Veröffentlichungen wurden 8 Angaben zur Messung der Genexpression gemacht. 50% nutzten PCR, 12,5% Western Blot und 40% zur Immunhistochemie Messung der Genexpression. (Abb. 3.2.6.12)

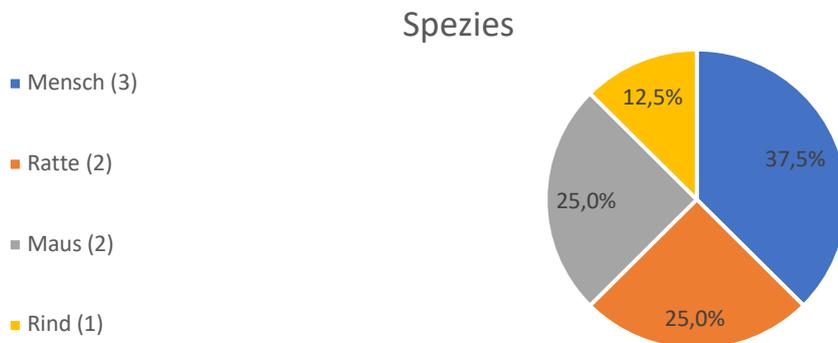


Abbildung 3.2.6.1: prozentuale Verteilung der Spezies der Differenzierungsrichtung „Knorpel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

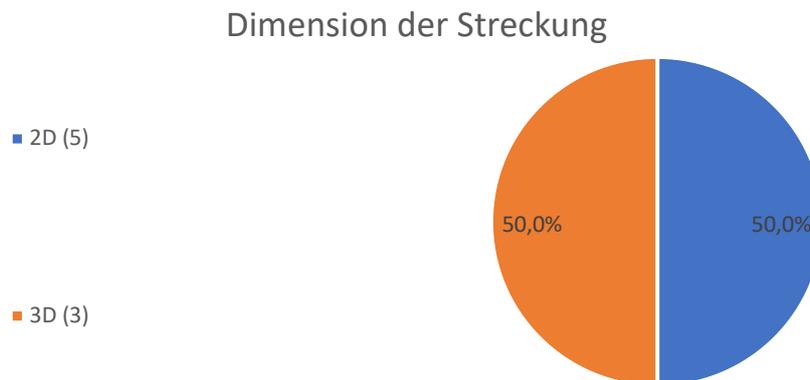


Abbildung 3.2.6.2: prozentuale Verteilung der Dimension der Streckung der Differenzierungsrichtung „Knorpel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Material der Membran

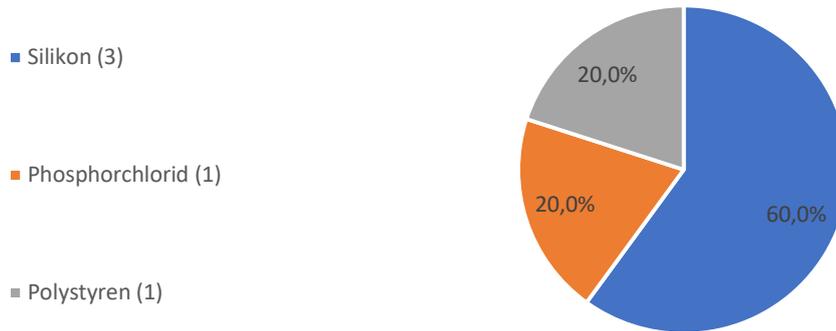


Abbildung 3.2.6.3: prozentuale Verteilung des Materials der Membrane der Differenzierungsrichtung „Knorpel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Beschichtung



Abbildung 3.2.6.4: prozentuale Verteilung der Beschichtung der Differenzierungsrichtung „Knorpel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### Material der Matrix



Abbildung 3.2.6.5: prozentuale Verteilung der Materialien der Matrix der Differenzierungsrichtung „Knorpel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

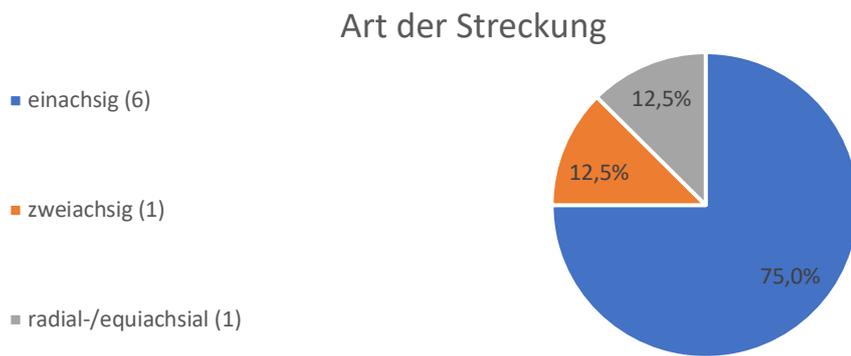


Abbildung 3.2.6.6: prozentuale Verteilung der Art der Streckung der Differenzierungsrichtung „Knorpel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

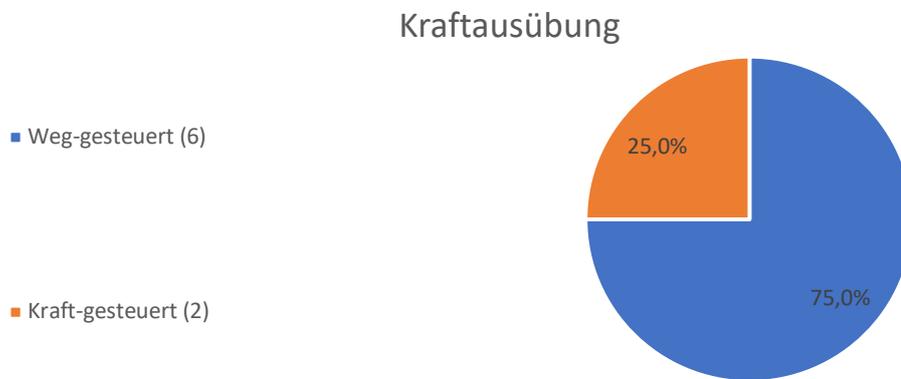


Abbildung 3.2.6.7: prozentuale Verteilung der Kraftausübung der Differenzierungsrichtung „Knorpel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

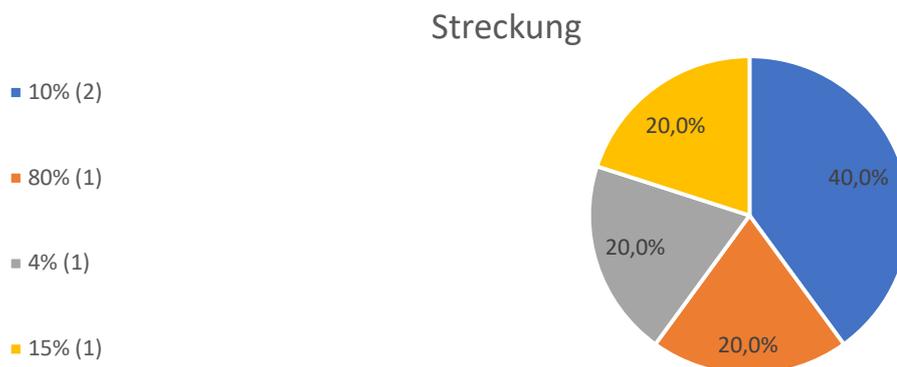


Abbildung 3.2.6.8: prozentuale Verteilung der Amplitude der Streckung der Differenzierungsrichtung „Knorpel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

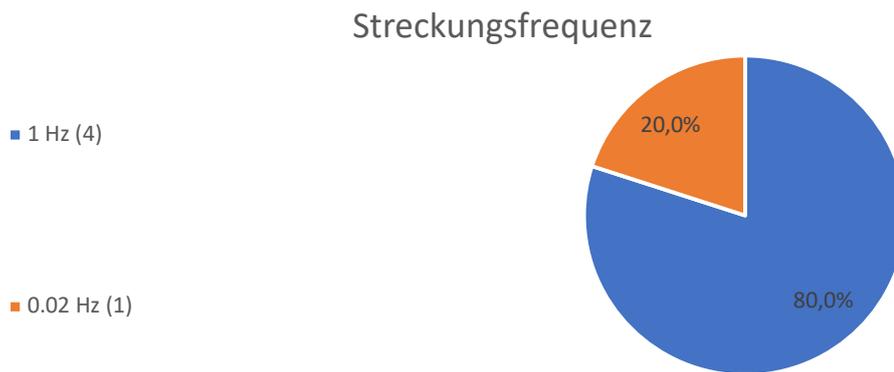


Abbildung 3.2.6.9: prozentuale Verteilung der Streckungsfrequenz der Differenzierungsrichtung „Knorpel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

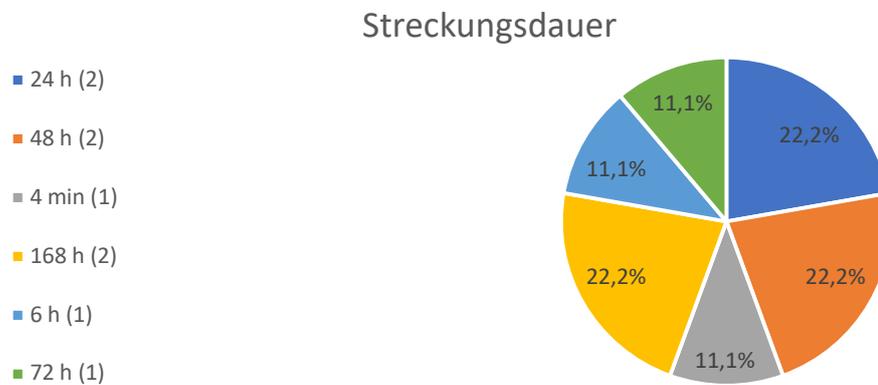


Abbildung 3.2.6.10: prozentuale Verteilung der Streckungsdauer der Differenzierungsrichtung „Knorpel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

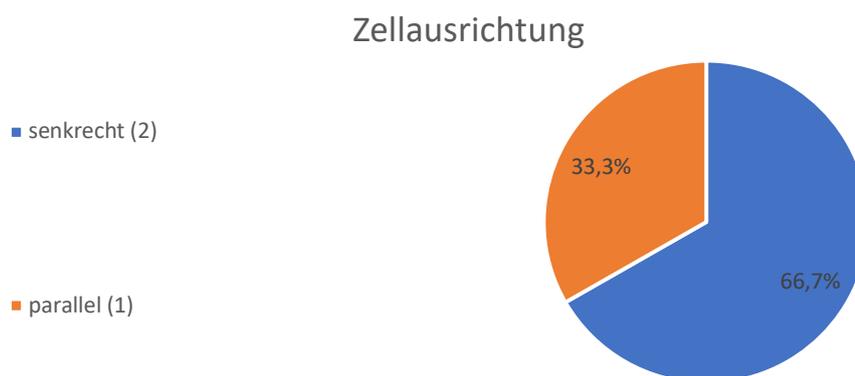


Abbildung 3.2.6.11: Die prozentuale Verteilung der Zellausrichtung der Differenzierungsrichtung „Knorpel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

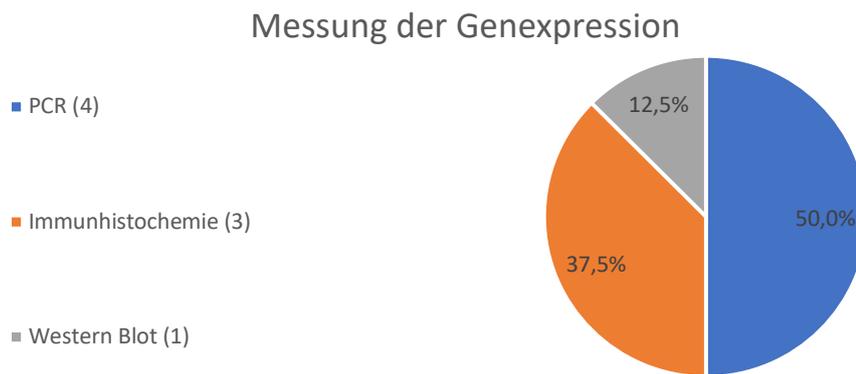


Abbildung 3.2.6.12: prozentuale Verteilung der Messmethoden zur Bestimmung der Genexpression der Differenzierungsrichtung „Knorpel“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### 3.2.7 Ergebnisse zu der Differenzierungsrichtung „Fett“

Von den 112 Veröffentlichungen konzentrierten sich 8 Veröffentlichungen auf die Differenzierungsrichtung „Fett“.

Diese nutzten als Zellquelle zu 62,5% Knochenmark MSZ, zu 25% embryonale SZ und zu 12,5% Zahnpulpa. (Abb. 3.2.7.1)

Die Spezies waren zu jeweils 37,5% Mensch und Maus und zu 25% Ratte (Abb. 3.2.7.2)

In den Versuchen wurde zu 87,5% zweidimensionale- und zu 12,5% dreidimensionale Streckungen verwendet. (Abb. 3.2.7.3)

In 6 Veröffentlichungen wurde das Material der Membran angegeben. Diese bestand in 100% der Veröffentlichungen aus Silikon.

Die Beschichtung wurde in 5 Veröffentlichungen angegeben, diese war in allen Veröffentlichungen (100%) Kollagen Typ I.

In der einen Veröffentlichung, die dreidimensionale Dimensionen verwendeten, wurde Kollagen Typ I als Material der Matrix angegeben.

Die Art der Streckung wurde in 7 Veröffentlichungen angegeben, diese war in 71,4% der Veröffentlichungen einachsige und 14,3% radial-/equiachsial. (Abb. 3.2.7.4)

In 8 Veröffentlichungen wurde die Kraftausübung angegeben, 85,7% nutzten Weg-gesteuert und 14,3% Kraft-gesteuert. (Abb. 3.2.7.5)

In 6 Veröffentlichungen wurde die Amplitude der Streckung angegeben. In 66,7% war diese 10% und in jeweils 16,7% der Veröffentlichungen 5% und 80%. (Abb. 3.2.7.6)

Die Streckungsfrequenz wurde in 4 Veröffentlichungen angegeben, diese war zu 40% 1 Hz und zu jeweils 20% der Veröffentlichungen 0.01 Hz, 0.25 Hz und 0.167 Hz. (Abb. 3.2.7.7)

Es wurde in den Veröffentlichungen 9 Angaben bezüglich der Streckungsdauer gemacht. 33,3% nutzten 6 Stunden und jeweils 11,1% nutzten 1-, 2-, 18,5-, 24-, 48- und 72 Stunden. (Abb. 3.2.7.8)

Die Veröffentlichung, in der Kraft-gesteuerte Protokolle verwendet wurden, verwendete 130 dyn über 3 Minuten.

Die Zellausrichtung nach Durchführung der Versuche wurde in 3 Veröffentlichungen beschrieben. Diese war zu 33,3% parallel und zu 66,7% senkrecht zur Streckung. (Abb. 3.2.7.9).

In den 8 Veröffentlichungen wurden 11 Angaben zur Messung der Genexpression gemacht. 54,5 % nutzten PCR, 36,4% Western Blot und 9,1% Immunhistochemie zur Messung der Genexpression. (Abb. 3.2.7.10)

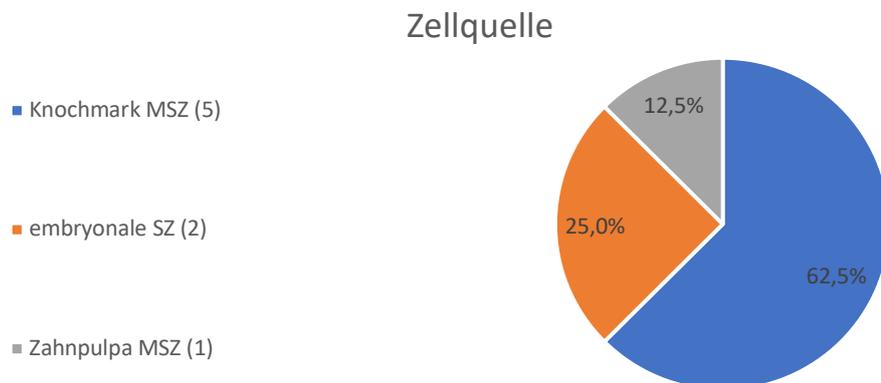


Abbildung 3.2.7.1: prozentuale Verteilung der Zellquellen der Differenzierungsrichtung „Fett“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

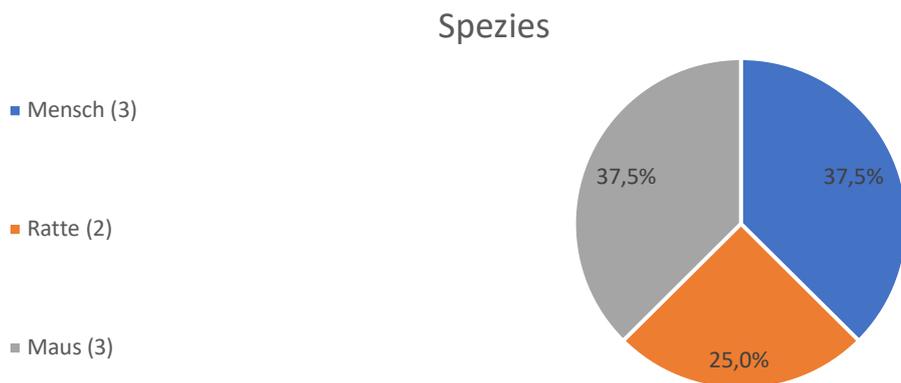


Abbildung 3.2.7.2: prozentuale Verteilung der Spezies der Differenzierungsrichtung „Fett“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

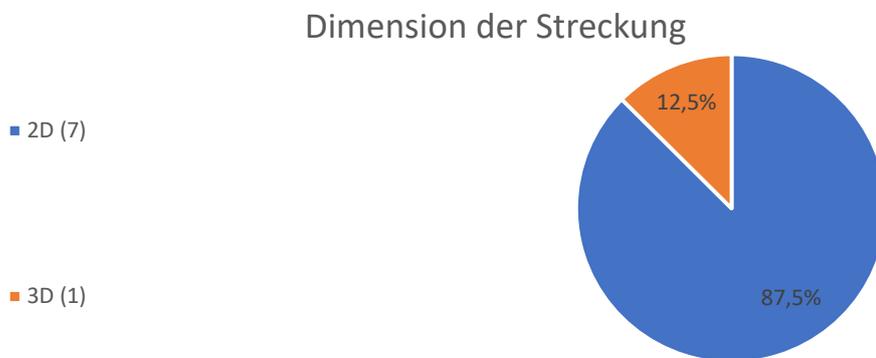


Abbildung 3.2.7.3: prozentuale Verteilung der Dimension der Differenzierungsrichtung „Fett“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

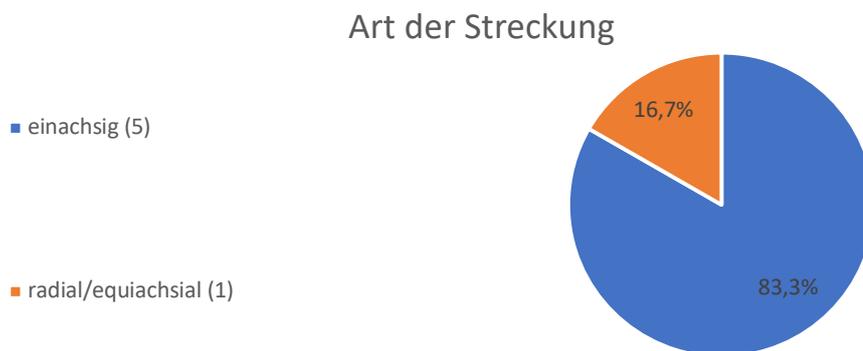


Abbildung 3.2.7.4: prozentuale Verteilung der Art der Streckung der Differenzierungsrichtung „Fett“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

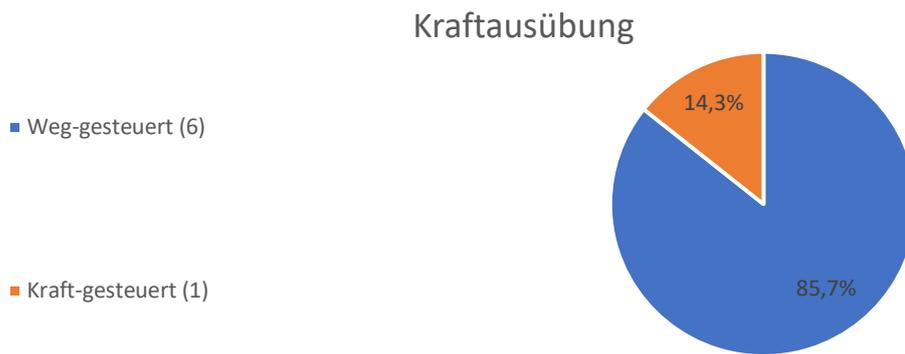


Abbildung 3.2.7.5: prozentuale Verteilung der Kraftausübung der Differenzierungsrichtung „Fett“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

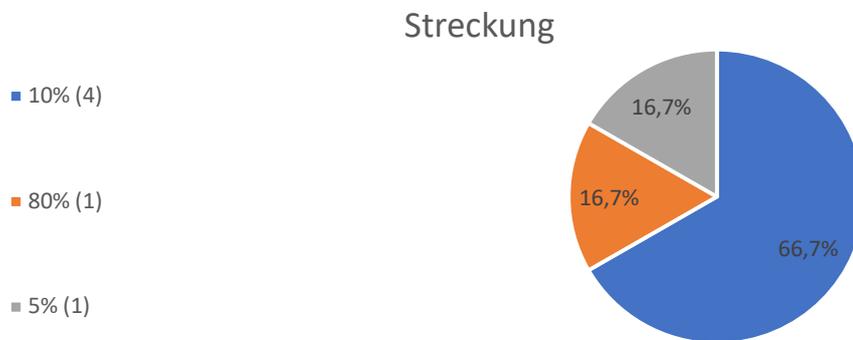


Abbildung 3.2.7.6: prozentuale Verteilung der Amplitude der Streckung der Differenzierungsrichtung „Fett“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

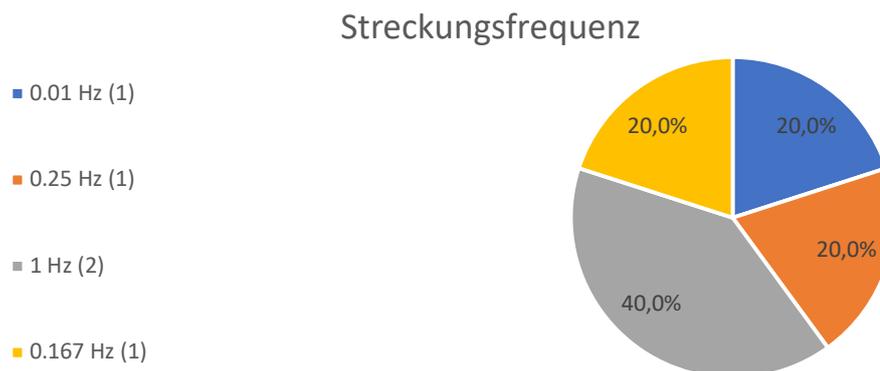


Abbildung 3.2.7.7: prozentuale Verteilung der Streckungsfrequenz der Differenzierungsrichtung „Fett“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

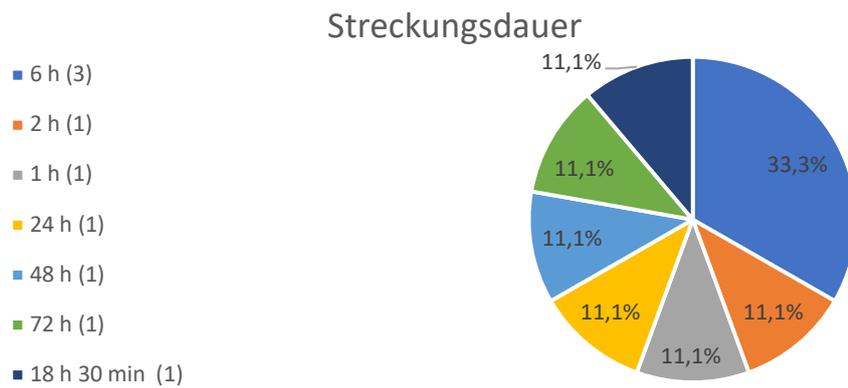


Abbildung 3.2.7.8: prozentuale Verteilung der Streckungsdauer der Differenzierungsrichtung „Fett“. Die absolute Anzahl steht in Klammern

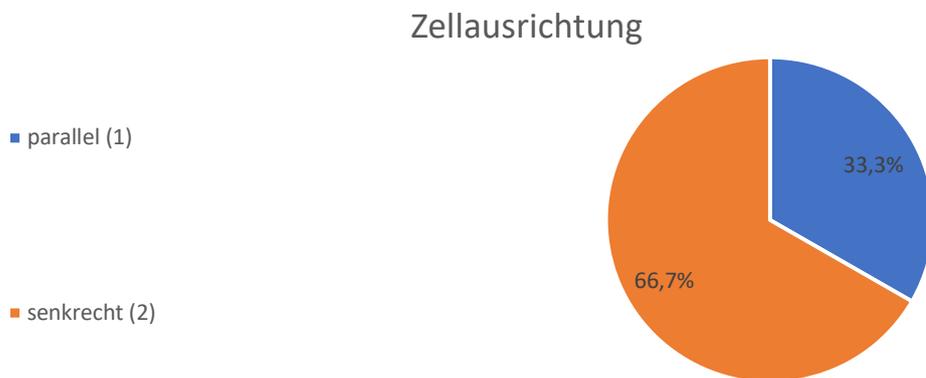


Abbildung 3.2.7.9: Die prozentuale Verteilung der Zellausrichtung der Differenzierungsrichtung „Fett“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

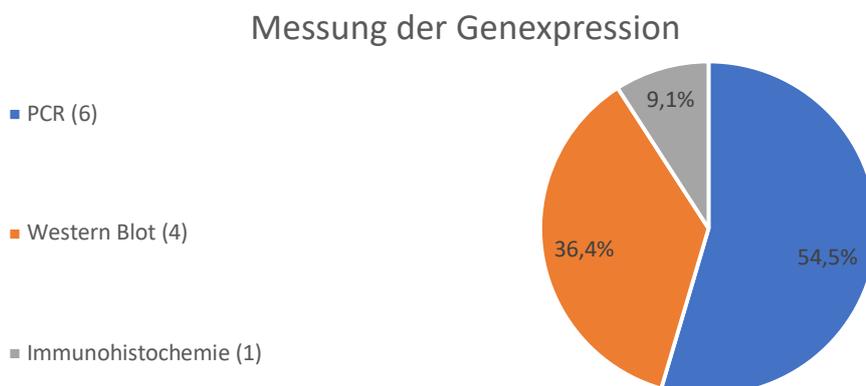


Abbildung 3.2.7.10: prozentuale Verteilung der Messmethoden zur Bestimmung der Genexpression der Differenzierungsrichtung „Fett“. Die absolute Anzahl steht in Klammern.

### 3.3 Vergleich zwischen den unterschiedlichen Differenzierungsrichtungen

Im Folgenden wird ein Vergleich zwischen den unterschiedlichen Differenzierungsrichtungen in den wichtigsten Kategorien dargestellt.

Im Vergleich der unterschiedlichen Differenzierungen zueinander, zeigt sich, dass bei allen Differenzierungen bis auf „kardialer Muskel“ am häufigsten Knochenmark MSZ als Zellquelle verwendet wurde. In Veröffentlichungen, die als Differenzierungsrichtung „Kardialer Muskel“ nutzten, wurde hauptsächlich mit embryonalen SZ gearbeitet, eine Zellquelle, die bei kaum anderen Differenzierungsrichtungen vorkam. (Abb. 3.3.1)

Bei den Spezies zeigt sich anderes ein Bild, hier werden vor allem „Mensch“, „Ratte“ und „Maus“ verwendet, diese aber in allen Differenzierungsrichtungen ungefähr ähnlich oft. Wobei die Spezies „Mensch“ durchweg am häufigsten verwendet wurde. (Abb. 3.3.2)

Im Vergleich der Dimensionen, wurden zweidimensionale Versuche, in allen Differenzierungsrichtungen bevorzugt. In Relation wurde bei „kardialer Muskel“ und bei „Knorpel“ verhältnismäßig häufiger dreidimensionale Versuche durchgeführt. (Abb. 3.3.3)

Die Art der Streckung war bei allen Differenzierungsrichtungen vor allem einachsig. Radial-/equiachsiale Streckungen wurde außer bei „gestreifter Muskel“ am zweithäufigsten verwendet. Zweiachsige Streckungen wurden lediglich in ein paar wenigen Veröffentlichungen von „Knorpel“ und „Knochen“ verwendet. (Abb. 3.3.4)

Für die Kraftausübung wurde in allen Differenzierungsrichtungen vorwiegend Weg-gesteuert verwendet, wobei Kraft-gesteuert bei allen Differenzierungsrichtungen bis auf „Sehne“ ebenfalls verwendet wurde. (Abb. 3.3.5)

Bei allen Differenzierungsrichtungen wurde hauptsächlich eine Amplitude der Streckung von 10% genutzt. Für die Differenzierungsrichtung „gestreifter Muskel“ wurde zu 50% auch eine Streckung von 20% verwendet, eine Streckung, die in keiner anderen Differenzierungsrichtung so häufig verwendet wurde. Ein hoher Anteil haben auch „andere“ auf Grund der vielen unterschiedlichen verwendeten Amplituden. (Abb. 3.3.6)

Ein ähnliches Bild erhielt man bei der Frequenz. Hauptsächlich wurde eine Frequenz von 1 Hz verwendet. Bei den Differenzierungsrichtungen „Sehne“, „Knochen“ und „kardialer Muskel“ wurde auch 0.5 Hz häufiger verwendet. Der Anteil an „anderen“ ist auch hier

relativ groß auf Grund der vielen unterschiedlichen verwendeten Frequenzen. (Abb. 3.3.7)

Die Streckungsdauer zeigt ein sehr gemischtes Bild. Keine Dauer sticht so hervor wie andere Parameter anderer Kategorien. 25 – 96 Stunden wurde bei den meisten Differenzierungsrichtungen am häufigsten verwendet. (Abb. 3.3.8)

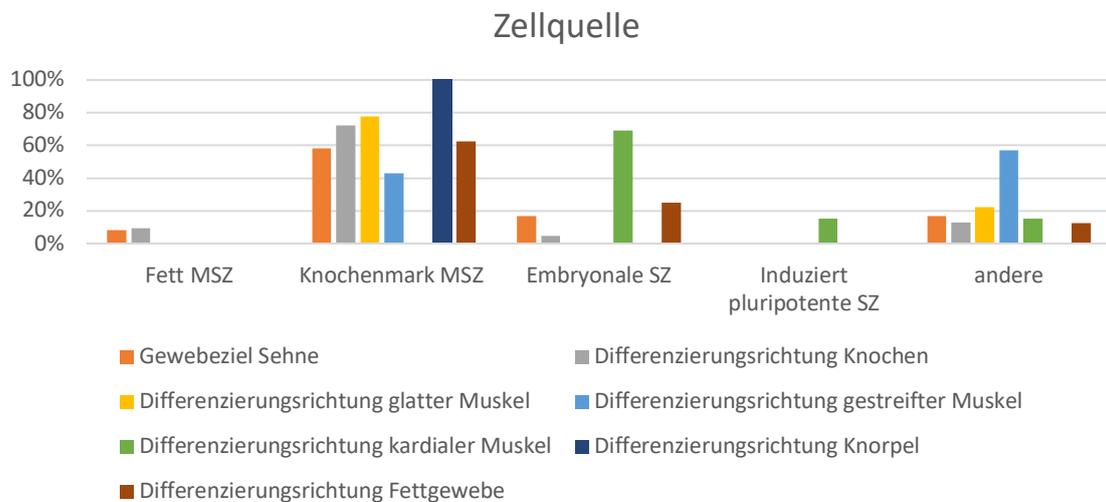


Abbildung 3.3.1: Vergleich der prozentualen Verteilung der Zellquellen aller Differenzierungsrichtungen.

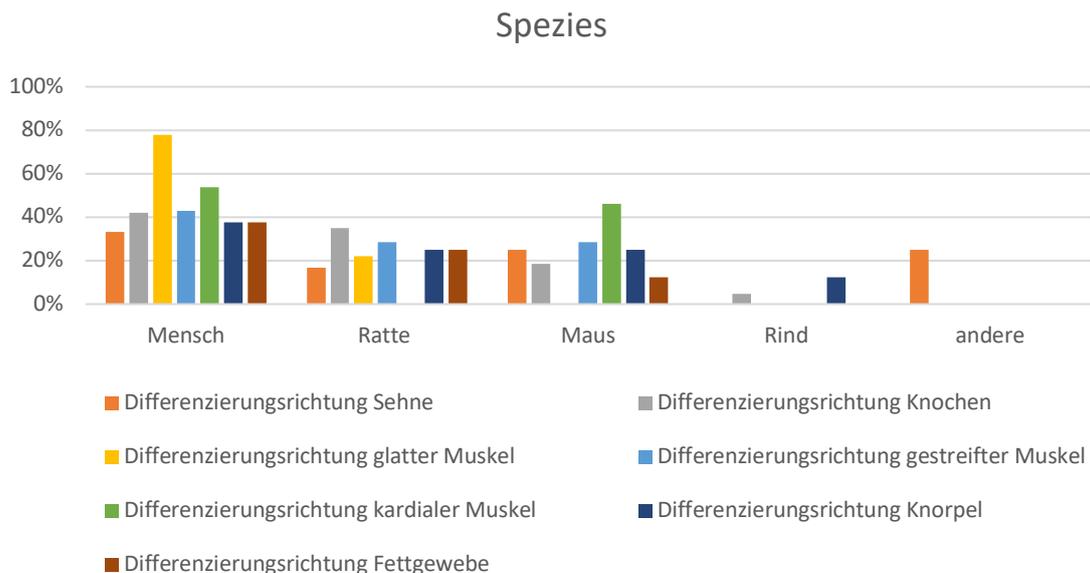


Abbildung 3.3.2: Vergleich der prozentualen Verteilung der Spezies aller Differenzierungsrichtungen.

### Dimension der Streckung

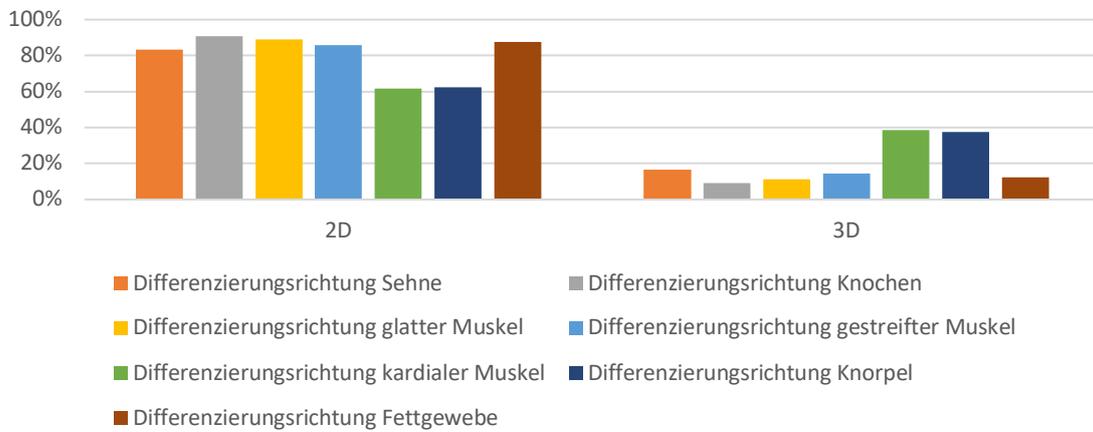


Abbildung 3.3.3: Vergleich der prozentualen Verteilung der Dimension der Streckung aller Differenzierungsrichtungen

### Art der Streckung

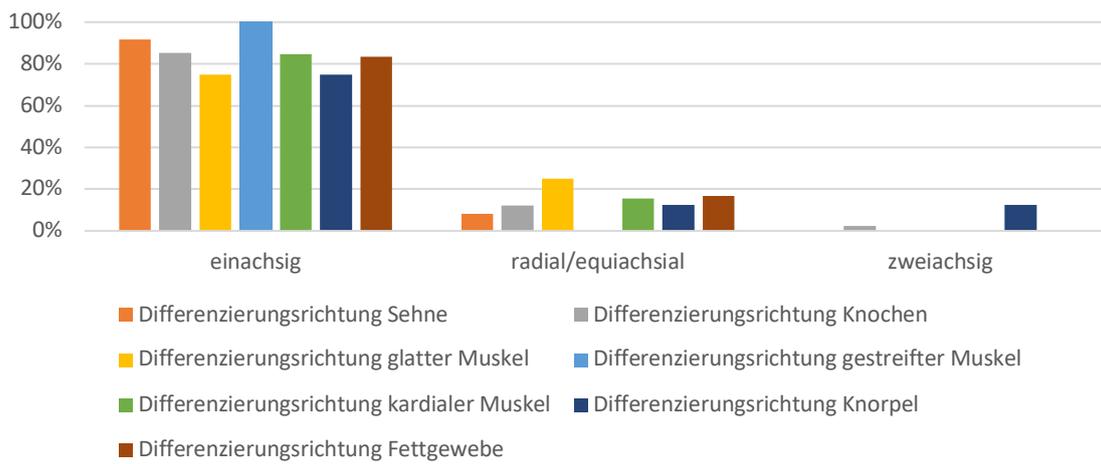


Abbildung 3.3.4: Vergleich der prozentualen Verteilung der Art der Streckung aller Differenzierungsrichtungen.

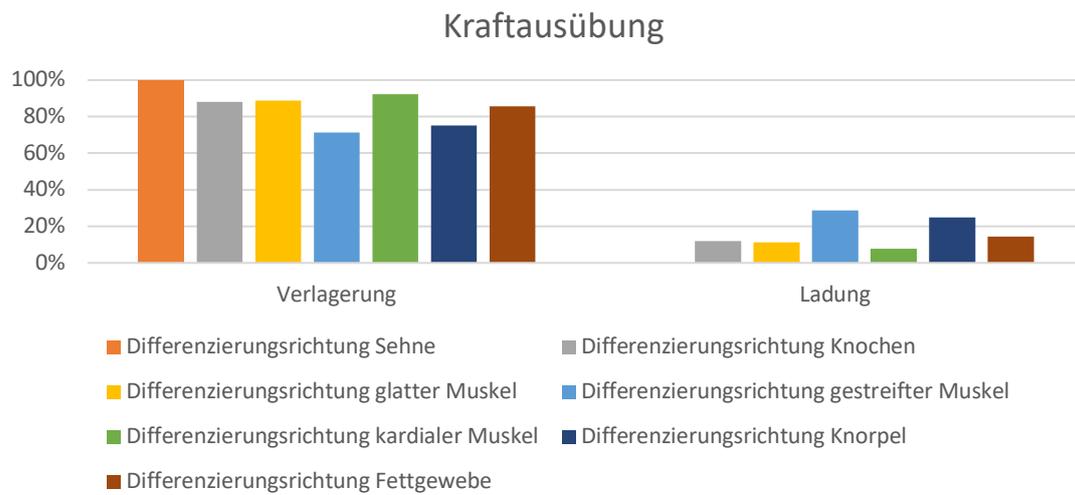


Abbildung 3.3.5: Vergleich der prozentualen Verteilung der Kraftausübung aller Differenzierungsrichtungen.

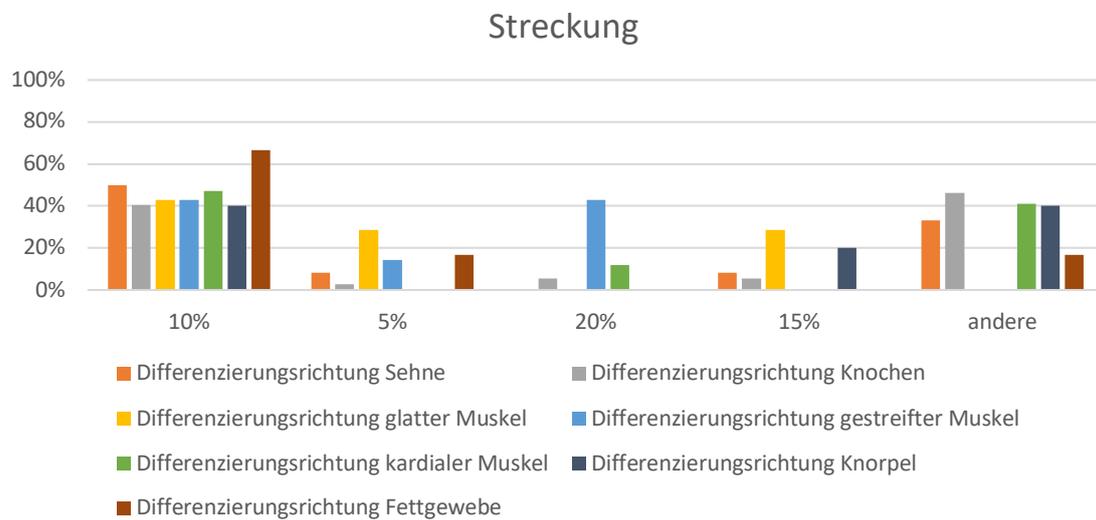


Abbildung 3.3.6: Vergleich der prozentualen Verteilung der Amplitude der Streckung aller Differenzierungsrichtungen.

## Streckungsfrequenz

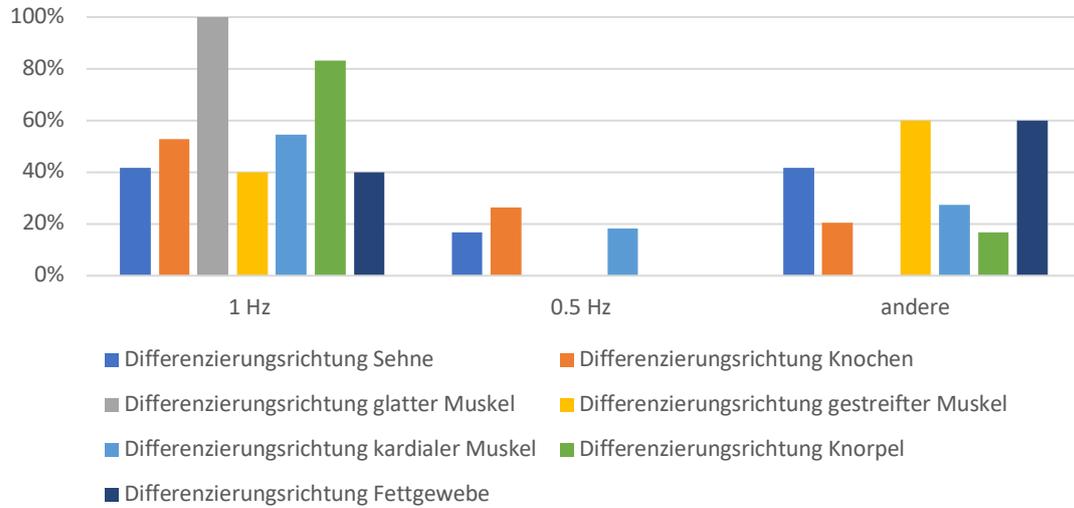


Abbildung 3.3.7: Vergleich der prozentualen Verteilung der Streckungsfrequenz aller Differenzierungsrichtungen.

## Streckungsdauer

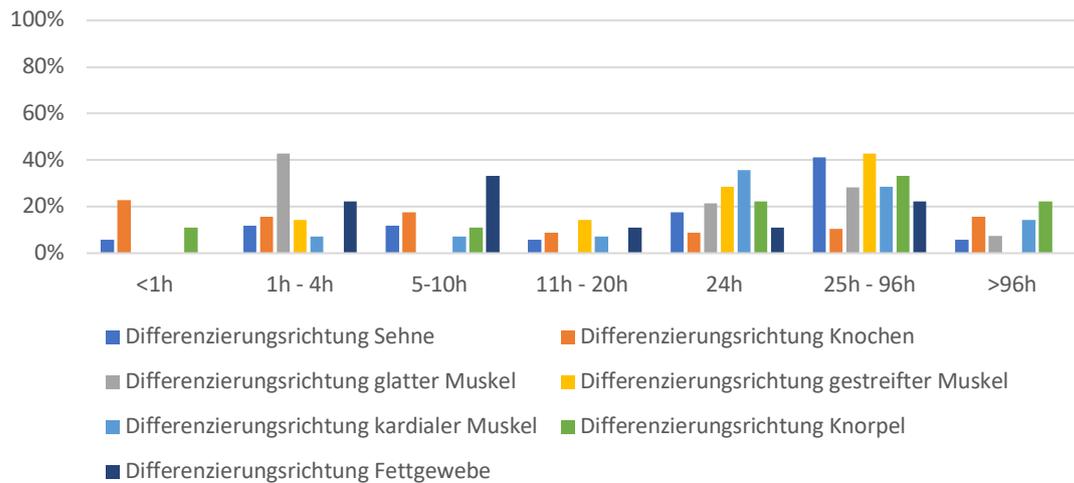


Abbildung 3.3.8: Vergleich der prozentualen Verteilung der Streckungsdauer aller Differenzierungsrichtungen.

### 3.4 Veröffentlichungen mit mehreren Differenzierungsrichtungen

Von den 112 eingeschlossenen Studien beinhalteten 6 Veröffentlichungen die Analyse mehrerer Differenzierungsrichtungen. Auf diese 6 Veröffentlichungen wird im Folgenden näher eingegangen.

1) In vitro mesenchymal stem cell differentiation after mechanical stimulation. Sarraf CE, Otto WR, Eastwood M. Cell Prolif. 2011 Feb;44(1):99-108.

Diese Veröffentlichungen nutzte Knochenmark MSZ von Mäusen auf einem Kollagen Typ I Medium mit einer Kraft-gesteuerten einachsigen Streckung, um eine zunehmende Zugbelastung über eine Zeit von 3 Minuten zu erreichen, auf die eine 15-minütige Pause und eine dreiminütige abnehmenden Zugbelastung folgte. Dieser Zyklus wurde 22-mal wiederholt. Es wurde gezeigt, dass nicht gestreckte Knochenmark MSZ in die adipogene, chondrogene und osteogene Richtung differenzierten und dass die applizierte Zugbelastung einen Fibroblasten-ähnlichen Phänotypen induzierte. Diese Studie quantifizierte jedoch keine Marker der adipogenen, chondrogenen und osteogenen Richtung nach Streckung, so dass keine Aussage darüber getroffen werden kann, welchen Einfluss die applizierte Streckung auf verschiedene Differenzierungsrichtungen hatte.

2) Directing the Differentiation of Parthenogenetic Stem Cells Into Tenocytes for Tissue-Engineered Tendon Regeneration Liu W, Yin L, Yan X, Cui J, Liu W, Rao Y, Sun M, Wei Q, Chen F. Stem Cells Transl Med. 2017 Jan;6(1):196-20

Diese Veröffentlichung nutzte parthenogenetische MSZ von Mäusen auf einem mit Kollagen Typ I beschichteten Silikon-Membran und applizierte eine Streckung von 10% über 24 Stunden oder über 10 Tage mit 16 Stunden Streckung pro Tag. Die Streckung wurde dabei über 10 Sekunden mit anschließenden 10 Sekunden Pause durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass parthenogenetische MSZ in der Lage sind, in die adipogene, chondrogene und osteogene Richtung zu differenzieren, und dass die Streckung einen Tenozyten-Phänotypen induzierte. Andere Differenzierungsmarker nach der Streckung wurden nicht gemessen.

3) Reorganization of Cytoskeleton and Transient Activation of Ca<sup>2+</sup> Channels in Mesenchymal Stem Cells Cultured on Silicon Nanowire Arrays Liu D, Yi C, Wang K, Fong CC, Wang Z, Lo PK, Sun D, Yang M. ACS Appl Mater Interfaces. 2013 Dec 26;5(24):13295-304

Diese Veröffentlichung nutzte Knochenmark MSZ von Mäusen auf einem Silikon-Nanogeflecht. Die Streckung wurde mit Hilfe eines Lasers mit 1, 1.5, 2, 2.5 und 3 Watt durchgeführt. Das Ziel der Veröffentlichung war, herauszufinden, ob durch das Nanogeflecht die Differenzierung der MSZ anders verläuft als unter üblichen Materialien. Es konnte gezeigt werden, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen dem Geflecht und anderen Materialien gibt und, dass die MSZ eher zu Knochen und Knorpel aber nicht zu Fett differenzieren. Es wurde gezeigt, dass die MSZ nach mechanischer Streckung steifer wurden, aber Differenzierungsmarker nach der Streckung wurden nicht gemessen.

4) Effects of Cyclic Mechanical Stretching on the mRNA Expression of Tendon/Ligament- Related and Osteoblast-Specific Genes in Human Mesenchymal Stem Cells. Chen YJ1, Huang CH, Lee IC, Lee YT, Chen MH, Young TH. Connect Tissue Res. 2008;49(1):7-14

Diese Veröffentlichung nutzte humane Knochenmark MSZ auf einer Kollagen Typ I-beschichteten Silikon-Membran. Es wurde eine Streckung von 3% und 10% über 8- und 48 Stunden genutzt und es konnte gezeigt werden, dass eine 3%ige Streckung zu einer stärkeren Expression von Knochen-Markern führte und eine 10%ige Streckung zu einer stärkeren Expression von Sehnen-Markern führte. Das Streckprotokoll von 10% über 48 Stunden erreichte eine Erhöhung der Expression von Typ I Kollagen, Typ III Kollagen, und Tenascin-C als tenozytäre Differenzierungsmarker. Andere Differenzierungsmarker nach der Streckung wurden nicht gemessen.

5) Mechanical stimuli differentially control stem cell behavior: morphology, proliferation, and differentiation. Maul TM, Chew DW, Nieponice A, Vorp DA. Biomech Model Mechanobiol. 2011 Dec;10(6):939-53

Diese Veröffentlichung nutzte Knochenmark MSZ von Ratten auf einer Kollagen Typ I beschichteten Silikon Membran. Neben zyklischen Druck und Scherung wurde eine 10%ige Streckung bei 1 Hz genutzt. In dieser Veröffentlichung ging es um die Differenzierung in Richtung glatter Muskulatur und Endothel. Diese Arbeit schlussfolgerte, dass MSZ unter mechanischer Stimulation Gene multipler Differenzierungsrichtungen exprimieren.

6) The Effects of Mechanical Stress on the Growth, Differentiation, and Paracrine Factor Production of Cardiac Stem Cells. Kurazumi H, Kubo M, Ohshima M, Yamamoto Y, Takemoto Y, Suzuki R, Ikenaga S, Mikamo A, Udo K, Hamano K, Li TS. PLoS One. 2011;6(12):e28890

In dieser Veröffentlichung wurden kardiale MSZ von Menschen auf einer mit Fibronectin beschichteten Silikon Membran verwendet. Es wurde eine Streckung von 20% bei 60 Zyklen/Minute. Diese Veröffentlichung hatte das Ziel, herauszufinden, wie sich mechanischer Stress auf die Differenzierung von kardialen MSZ auswirkt und es wurde gezeigt, dass bei mechanischem Stress mehr Marker von kardialen und glatten Muskelzellen produziert werden.

Abschließend kann gesagt werden, dass von den 112 eingeschlossenen Studien 6 Veröffentlichungen die Analyse mehrerer Differenzierungsrichtungen beinhalteten. Von diesen schlussfolgerten 2 Studien, dass die mechanische Stimulation die Genexpression mehrerer Differenzierungsrichtungen induzieren kann.

### 3.5 Statistik

Signifikante Unterschiede zwischen den Differenzierungsrichtungen bestanden nur im Vergleich zwischen „kardialer Muskel“ und „glatter Muskel“ ( $p=0.0002$ ), „gestreifter Muskel“ ( $p=0.0062$ ), „Knorpel“ ( $p=0.0001$ ) und „Fett“ ( $p=0.0225$ ) in der Kategorie Zellquelle. Sonst gab es zwischen den Differenzierungsrichtungen in allen anderen Kategorien keine signifikanten Unterschiede. (Tab. 3.5.1)

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Zellquellen bestand zwischen „Knochenmark MSZ“ und „anderen MSZ“ ( $p=0.0053$ ), „anderen MSZ“ und „embryonalen SZ“ ( $p=0.0415$ ) und „Fett MSZ“ und „embryonalen SZ“ ( $p=0.0053$ ). (Tab. 3.5.2)

Im Vergleich der Spezies und der Dimension gab es keine signifikanten Unterschiede. (Tab. 3.5.3) (Tab. 3.5.4)

Zwischen den Materialien für die Membrane bestand ein signifikanter Unterschied zwischen Silikon und Polydimethylsiloxan ( $p=0.033$ ) und zwischen Polydimethylsiloxan zu „anderen“ ( $p=0.033$ ). (Tab. 3.5.5)

Zwischen den Materialien der Matrix gab es keine signifikanten Unterschiede. (Tab. 3.5.5)

Ebenfalls gab es keine signifikanten Unterschiede in den Kategorien „Kraftausübung“, „Art der Streckung“ und „Streckung“. (Tab. 3.5.6) (Tab. 3.5.7) (Tab. 3.5.8)

Signifikante Unterschiede in der Kategorie „Streckungsdauer“ gab es zwischen 24h zu <1h und 25h-96h zu <1h. (Tab. 3.5.9)

Keinen signifikanten Unterschied gab es im Vergleich der Zellausrichtung. (Tab. 3.5.10)

In der Kategorie „Messung der Genexpression“ bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied. (Tab. 3.5.11)

	Zellquelle	Spezies	Dimension	Material der Membran	Material der Matrix	Beschichtung	Kraftausübung	Art der Streckung	Amplitude der Streckung	Streckungsfrequenz	Dauer	Zellausrichtung	Messung der Genexpression
Sehne vs. Knochen	0.6459	0.3900	1	0.8571	1	0.5000	1	1	0.9078	0.6126	0.5791	1	0.9927
Sehne vs. Glatter Muskel	0.7164	0.3900	1	0.7206	1	1	1	1	0.4202	0.4244	0.7602	1	0.9927
Sehne vs. Gestreifter Muskel	0.5326	0.9692	1	0.9333	1	0.9848	1	1	0.1887	1	1	1	0.9927
Sehne vs. Kardialer Muskel	0.0011	0.3900	0.9929	1	1	0.7699	1	1	0.6511	1	1	1	0.8240
Sehne vs. Knorpel	0.5737	1	0.9929	0.8571	1	0.7699	1	1	0.4202	0.5762	1	1	0.8240
Sehne vs. Fett	0.7164	0.9692	1	1	1	0.7343	1	1	0.9143	1	1	1	1
Knochen vs. Glatter Muskel	0.7387	0.5479	1	0.1603	1	0.8246	1	1	0.1887	0.5340	0.1773	0.6766	0.7781
Knochen vs. Gestreifter Muskel	0.2175	1	1	1	1	0.5026	1	1	0.0889	0.5657	0.5791	0.6766	0.8240
Knochen vs. Kardialer Muskel	0.000	0.2143	0.5034	1	1	0.3333	1	1	0.6527	1	0.3483	0.6766	0.4628
Knochen vs. Knorpel	0.7164	0.9692	0.7098	1	1	0.3333	1	1	0.4202	0.6126	1	0.6766	0.4628
Knochen vs. Fett	0.3440	1	1	1	1	1	1	1	0.4202	0.5657	0.7602	0.6766	1
glatter Muskel vs. Knorpel	0.5293	0.3900	1	0.8571	1	1	1	1	0.4202	0.4244	0.9335	1	0.9927
glatter Muskel vs. Kardialer Muskel	0.0002	0.2143	0.9929	1	1	0.8246	1	1	0.0889	0.5657	0.7602	1	1
glatter Muskel vs. Knorpel	0.6176	0.3900	0.9929	0.8571	1	0.5000	1	1	0.4202	0.6126	0.7602	1	1
glatter Muskel vs. Fett	0.6176	0.6633	1	0.8571	1	1	1	1	0.6527	0.4244	0.6610	1	0.8240
gestreifter Muskel vs. Kardialer Muskel	0.0062	0.4002	0.9929	1	1	1	1	1	0.1887	0.6126	1	1	0.9927
gestreifter Muskel vs. Knorpel	0.0769	1	1	1	1	1	1	1	0.4202	0.5657	1	1	0.9650
gestreifter Muskel vs. Fett	0.3818	1	1	1	1	0.5000	1	1	0.4202	1	0.9725	1	0.9090
kardialer Muskel vs. Knorpel	0.0001	0.3900	1	1	1	1	1	1	0.4202	0.6126	1	1	0.9927
kardialer Muskel vs. Fett	0.0225	0.3900	0.9929	1	1	0.5000	1	1	0.4202	0.6126	0.7602	1	0.8240
Knorpel vs. Fett	0.3818	1	1	0.9333	1	0.3333	1	1	1	0.5657	1	1	0.7692

Tabelle 3.5.1: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Anzahl der Veröffentlichungen.

Zellquelle	andere MSZ	Fett MSZ	embryonale SZ
Knochenmark MSZ	0.0053	0.6998	0.000
andere MSZ	/	0.3406	0.0415
Fett MSZ	0.3406	/	0.0053

Tabelle 3.5.2: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Zellquelle“.

Spezies	Ratte	Maus	andere
Mensch	0.4638	0.4651	0.3993
Ratte	/	0.3961	0.3993
Maus	0.3961	/	0.4638

Tabelle 3.5.3: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Spezies“.

Dimension	3D
2D	0.1531

Tabelle 3.5.4: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Dimension“.

<b>Material der Membran</b>	Polydimethylsiloxan	Polythethylen	andere
Silikon	0.0330	1	0.8379
Polydimethylsiloxan	/	0.0571	0.0330
Polythethylen	0.0571	/	1

Tabelle 3.5.5: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Material der Membran“.

<b>Material der Matrix</b>	Polydimethylsiloxan	Alginat	Fibrin	Polyglycolsäure & Polylactide
Kollagen Typ I	1	1	1	1
Polydimethylsiloxan	/	1	1	1
Alginat	1	/	1	1
Fibrin	1	1	/	1

Tabelle 3.5.6: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Material der Matrix“.

<b>Beschichtung</b>	Fibronektin	Gelatine	andere
Kollagen Typ I	0.2171	1	1
Fibronektin	/	0.2250	0.1380
Gelatine	0.2250	/	1

Tabelle 3.5.7: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Beschichtung“.

<b>Kraftausübung</b>	Kraft-gesteuert
Weg-gesteuert	0.5916

Tabelle 3.5.8: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Kraftausübung“.

<b>Art der Streckung</b>	zweiachsig	radial/equiachsig
einachsig	0.6720	0.2331
zweiachsig	/	0.1818

Tabelle 3.5.9: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Art der Streckung“.

<b>Streckung</b>	5%	20%	15%	andere
10%	0.3221	0.3221	0.3952	0.3472
5%	/	0.3600	0.3600	0.416
20%	0.3600	/	0.1316	0.0416
15%	0.3600	0.1316	/	0.1374

Tabelle 3.5.10: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Streckung“.

<b>Streckungsdauer</b>	25h - 96h	>96h	<1h	1h - 4h	5h - 10h	11h - 20h
24 h	0.9684	0.7917	0.0482	0.7517	0.3460	0.7917
25h - 96h	/	0.7272	0.0482	0.7517	0.3460	0.8455
>96 h	0.7272	/	0.7517	0.7517	0.7917	0.8455
< 1h	0.0482	0.7517	/	0.3242	0.7517	0.3460
1h - 4h	0.7517	0.7517	0.3242	/	0.7065	0.7515
5h - 10h	0.3460	0.7917	0.7517	0.7065	/	0.8455

Tabelle 3.5.11: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Streckungsdauer“.

<b>Zellausrichtung</b>	parallel
senkrecht	0.3495

Tabelle 3.5.12: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Zellausrichtung“.

<b>Messung der Genexpression</b>	Western Blot	Immunhistochemie
PCR	0.9212	0.3627
Western Blot	/	0.1873

Tabelle 3.5.13: farb-kodierte statistisch signifikante Unterschiede der Kategorie „Messung der Genexpression“.

### 3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend wurde eine hohe Anzahl von Studien zur Induktion einer spezifischen Differenzierungsrichtung durch die zyklische Streckung veröffentlicht. Betrachtet man alle eingeschlossenen Studien unabhängig von der induzierten Differenzierungsrichtung, zeigte sich, dass signifikante Unterschiede in der Anzahl der Studien bestanden, welche Knochenmark MSZ im Vergleich zur Kategorie „andere MSZ“ und welche embryonale MSZ im Vergleich zu Fett MSZ und anderen MSZ verwendeten. Ebenso lagen signifikante Unterschiede in der Häufigkeit vor, mit der Polydimethylsiloxan im Vergleich zu Silikon und im Vergleich zu anderen Materialien verwendet wurde. Im Vergleich aller Studien zeigte sich auch, dass signifikant weniger Studien eine Streckungs-Dauer von <1h im Vergleich zu 24h und 25-96h anwendeten. Weitere signifikante Unterschiede in der Häufigkeit wurden nicht gefunden.

Die statistische Analyse anhand des Chi<sup>2</sup>-Tests zeigte, dass im paarweisen Vergleich von je zwei induzierten Differenzierungsrichtungen weder bestimmte Amplituden, Frequenzen oder Dauer der Streckung signifikant häufiger eingesetzt wurden, noch dass signifikante Unterschiede in der Häufigkeit vorlagen, mit der bestimmte Zellquellen-Spezies oder 2D- und 3D-Materialien verwendet wurden. Interessanterweise war die Häufigkeit, mit der embryonale Stammzellen verwendet wurden, signifikant höher in Studien, welche eine Differenzierung zu kardialen Muskel biomechanisch induzierten, während zwischen anderen Differenzierungsrichtungen keine Unterschiede in der Häufigkeit vorlagen, mit der bestimmte Zellquellen verwendet wurden.

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass die verwendeten Protokolle zur biomechanischen Induktion der Stammzelldifferenzierung vielfältig sind, aber dass für die Induktion einer spezifischen Differenzierungsrichtung kein Protokoll signifikant häufiger angewendet wurde. Dies heißt im Umkehrschluss, dass bestimmte Protokolle zur biomechanischen Streckung nicht spezifisch für die Induktion einer bestimmten Differenzierungsrichtung eingesetzt wurden.

## 4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, herauszuarbeiten, für welche Tissue-Engineering-Ziele die biomechanische Streckung von MSZ bisher eingesetzt wurde, welche Streckungsprotokolle hauptsächlich verwendet wurden, mit welchen anderen Faktoren die biomechanische Streckung kombiniert wurde, und ob die Verwendung spezifischer Streckungsprotokolle signifikant häufiger mit der Induktion bestimmter MSZ-Differenzierungsrichtungen assoziiert war. Um diese Fragen beantworten zu können, wurden 112 Veröffentlichungen, die bis Ende 2017 publiziert wurden, ausgewertet.

Die Ergebnisse zeigten insgesamt, dass weltweit die am weitest häufigsten verwendete Zellquelle für die biomechanische Streckung im Rahmen des Tissue Engineerings Knochenmarks-MSZ waren. Die am häufigsten induzierte Differenzierungsrichtung war der Knochen, während andere Differenzierungsrichtungen wie z. B. Sehne, glatter-, kardialer- und gestreifter Muskel sowie Knorpel und Fett seltener und im Vergleich untereinander ähnlich selten induziert wurden. Die Stammzellen wurden in den meisten Fällen aus menschlichem Gewebe gewonnen, am zweithäufigsten dienten Ratten als Spender. Am häufigsten wurde Silikon als Substrat und Kollagen Typ 1 als Beschichtung verwendet. Die Stammzellen wurden in den meisten Fällen einachsiger mit einer Streckung von 10% und einer Frequenz von 1 Hz für 1-4 Stunden gestreckt. Als Auswertung der Studien wurde in den überwiegenden Fällen die Gen-Expression anhand der PCR analysiert. Diese Ergebnisse beziehen sich auf die Gesamtheit aller Veröffentlichungen zum Thema der biomechanisch durch Streckung induzierten Differenzierung, aber diese Ergebnisse sind nicht für alle induzierten Differenzierungsrichtungen als repräsentativ zu verstehen, da Veröffentlichungen mit dem Ziel einer Knochengenerierung mit Abstand am häufigsten waren. Aus diesem Grunde war es sinnvoll, die Induktion spezifischer Differenzierungsrichtungen individuell auszuwerten.

Für die biomechanische Generierung unterschiedlicher Differenzierungsrichtungen wurden unterschiedliche Parameter benutzt und häufig variierte Parameter waren Streckamplitude, -Frequenz und -Dauer. Interessanterweise zeigte die vorliegende Arbeit, dass für die Induktion aller Differenzierungsrichtungen am häufigsten eine Amplitude von 10% und eine Frequenz von 1 Hz verwendet wurden, um humane MSZ auf oder in Typ I Kollagen-Biomaterialien zyklisch zu strecken. Variationen zur Induktion aller Differenzierungsrichtungen betrafen vor allem die Dauer, mit der eine

Streckung appliziert wurde. Einschränkender Weise sollte erwähnt werden, dass für die Generierung von gestreiften Muskelzellen ebenso häufig eine Amplitude von 10% wie von 20% verwendet wurde. Des Weiteren fiel auf, dass für die Differenzierung zu kardialen Muskelzellen keine Amplitude unter 10% genutzt wurde. Für die Differenzierung zur glatten Muskelzelle wurde ausschließlich eine Frequenz von 1 Hz genutzt, aber diese Frequenz wurde auch zur Generierung anderer Gewebearten angewendet. Im Vergleich der verwendeten biomechanischen Stimulationsdauer zeigten sich größere Unterschiede. So wurden für die Generierung von glatter Muskulatur Zeiten zwischen einer und fünf Stunden genutzt, während zur Induktion einer Differenzierung zur quergestreiften Muskelzelle Zeiten von über 24 Stunden in der Hälfte der Studien verwendet. Studien mit dem Ziel der Generierung von Knochen nutzten alle Zeitintervalle, wobei Zeiten unter einer Stunde am häufigsten verwendet werden. Für die Generierung von kardialem Muskel und Sehne wurde am häufigsten eine Streckdauer von mehr als 24 Stunden verwendet.

Obwohl die so herausgearbeiteten Daten einen guten Überblick über die Häufigkeit der angewendeten Streckprotokolle ergaben, stellte sich als nächstes die Frage, ob bestimmte Rahmenbedingungen signifikant häufiger als andere eingesetzt wurden. Die statistische Analyse der Häufigkeiten, mit denen bestimmte Streckcharakteristika verwendet wurden, ergab, dass weder bestimmte Amplituden, Frequenzen oder Streckungsdauer signifikant häufiger als andere eingesetzt wurden, noch dass signifikante Unterschiede in der Häufigkeit vorlagen, mit der bestimmte Zellquellen-Spezies oder 2D- und 3D-Materialien verwendet wurden. Lediglich die Häufigkeit, mit der embryonale Stammzellen verwendet wurden, war signifikant höher in Studien zur Induktion kardialer Muskelzellen als in Studien zu anderen Differenzierungsrichtungen. Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass für die Induktion einer spezifischen Differenzierungsrichtung kein Protokoll signifikant häufiger angewendet wurde und - im Umkehrschluss - dass zur Induktion einer bestimmten Differenzierungsrichtung kein bestimmtes Protokoll spezifisch eingesetzt wurde.

Hieraus ergab sich die Frage, ob durch die Anwendung eines spezifischen Protokolls zur biomechanischen Streckung eine bestimmte Differenzierungsrichtung erzeugt werden könnte, oder ob die Anwendung eines spezifischen Protokolls die frühen Marker verschiedener Differenzierungsrichtungen induziert würden. Obwohl diese Frage wichtig

ist, kann sie nicht einfach beantwortet werden, da nur sehr wenige Studien zur biomechanischen Induktion der Stammzell-Differenzierung vorliegen. Von den eingeschlossenen Studien untersuchte die Mehrheit der Studien nur eine Differenzierungsrichtung, so dass Marker für andere Differenzierungsrichtungen nicht erfasst wurden und es unklar bleibt, ob Marker anderer Differenzierungsrichtungen messbar gewesen wären. Mit den hier verwendeten Suchbegriffen wurden sechs Studien identifiziert, die mehr als eine Differenzierungsrichtung analysierten. [26–31] Die Analyse dieser sechs Studien mit mehr als einer Differenzierungsrichtung zeigte, dass keine dieser Studien gezielt einen systematischen Vergleich der Effekte desselben Streckprotokolls auf unterschiedliche Differenzierungsrichtungen durchgeführt hatte. Trotzdem konnten 2 Studien schlussfolgern, dass die mechanische Stimulation die Genexpression mehrerer Differenzierungsrichtungen in MSZ induzieren kann. Obwohl diese 2 Studien nicht direkt untersuchten, ob dasselbe Streckprotokoll unterschiedliche Differenzierungsrichtungen induzieren könnte, liegen hierzu die ersten experimentellen Hinweise vor.

Mit dem Ziel, die Frage - ob die Anwendung eines spezifischen Protokolls molekulare Marker verschiedener Differenzierungsrichtungen induzieren könnte - indirekt zu beantworten, wurden aus der Gesamtheit aller Studien diejenigen Studien identifiziert, in denen ein identisches Streckprotokoll angewendet wurde. Die einachsige Streckung in Wege-gesteuerter Kraftausübung mit einer Amplitude von 10% und einer Frequenz mit 1 Hz wurde in 19 Studien verwendet[26,30,32–48] . Von diesen 19 Studien induzierten fünf Studien eine Differenzierung in Richtung Sehne, vier Studien eine Differenzierung in Richtung Knochen, zwei Studien eine Differenzierung in Richtung glatter Muskel, eine Studie eine Differenzierung in Richtung gestreifter Muskel, fünf Studien eine Differenzierung in Richtung kardialer Muskel und zwei Studien eine Differenzierung in Richtung Knorpel. Diese Studien wiesen kollektiv darauf hin, dass in unterschiedlichen Studien durch die Verwendung desselben Streckprotokolls die Stammzell-Differenzierung in unterschiedliche Richtungen erfolgreich induziert wurde. Erwähnt werden sollte, dass neben der Verwendung desselben Streckprotokolls sich die übrigen experimentellen Rahmenbedingungen in diesen 19 Studien unterschieden.

In diesem Kontext stellt sich die Frage, wie effektiv die Induktion einer bestimmten Differenzierungsrichtung durch dasselbe Streckprotokoll war. Obwohl in diesem Kontext

19 Studien über eine erfolgreiche Induktion verschiedener Differenzierungsrichtungen durch dasselbe Streckprotokoll berichteten, sollte einschränkender Weise erläutert werden, dass es keine etablierten Kriterien gibt, anhand derer die „Effektivität“ einer erfolgreichen Induktion verschiedener Differenzierungsrichtungen verglichen werden kann. Verschiedene Differenzierungsrichtungen werden anhand unterschiedlicher Marker quantifiziert und ein statistischer Vergleich der Expressionshöhe dieser unterschiedlichen Marker liefert keine Aussage, die für diesen Vergleich sinnvoll wäre. In Zusammenschau kann festgehalten werden, dass durch die Verwendung desselben biomechanischen Streckprotokolls die Stammzell-Differenzierung in unterschiedliche Richtungen möglicherweise induziert werden könnte und die experimentellen Hinweise liegen hierzu vor. Zur Beantwortung dieser Frage bedarf es jedoch einer experimentellen Studie, die speziell auf diese Frage abgestimmt wurde.

Die vorliegende Arbeit hatte insgesamt das Ziel, herauszuarbeiten, für welche Tissue-Engineering-Ziele die biomechanische Streckung von MSZ bisher eingesetzt wurde. Die Analyse aller eingeschlossenen Studien ergab, dass 7 verschiedene Differenzierungsrichtungen biomechanisch induzierbar waren. Die Frage, welche Streckungsprotokolle hauptsächlich verwendet wurden, ergab, dass in den meisten Fällen einachsige mit einer Streckung von 10% und einer Frequenz von 1 Hz für 1-4 Stunden gestreckt wurde, aber die Induktion bestimmter MSZ-Differenzierungsrichtungen war nicht mit einer signifikant gehäuftten Verwendung spezifischer Streckungsprotokolle assoziiert. Die hieraus resultierende Frage, ob durch die Verwendung desselben biomechanischen Streckprotokolls die Stammzell-Differenzierung in unterschiedliche Richtungen möglicherweise induziert werden könnte, ist nicht direkt zu beantworten, da erste experimentellen Hinweise zwar vorliegen, aber entsprechend für diese Fragestellung geplante experimentelle Studien nicht zur Verfügung stehen.

## 5 Zusammenfassung

In einer Zeit, in der wir Menschen immer älter werden und die Bedeutung chronischer Krankheiten immer größer wird, kommt der Entwicklung biologischer Gewebeersatzmaterialien eine immer größer werdende Bedeutung zu und innovative Lösungen im Rahmen des Tissue Engineerings oder der in-vivo-Regeneration sind vielversprechend. Ein möglicher Ansatz, um relevante Mechanismen zur Herstellung moderner Gewebeersatzmaterialien besser zu verstehen, liegt in Untersuchungen zur biomechanischen Stimulation körpereigener Stammzellen, da diese in vivo ständig dynamischen biomechanischen Kräften ausgesetzt sind. Neben löslichen Faktoren sind biophysikalische Stimuli wie z. B. biomechanische Kräfte besonders relevant, da sie einen wichtigen Einfluss auf die Stammzell-Differenzierung haben. In der vorliegenden Arbeit sollte die Frage beantwortet werden, für welche Tissue-Engineering-Ziele die biomechanische Streckung von MSZ eingesetzt wurde, welche Streckungsprotokolle hauptsächlich verwendet wurden, mit welchen anderen Faktoren die biomechanische Streckung kombiniert wurde, und ob durch die Verwendung derselben Streckungsprotokolle (in unterschiedlichem Kontext) verschiedene MSZ-Differenzierungsrichtungen induziert werden können.

Hierfür wurden 112 themenrelevante Veröffentlichungen, die bis Ende 2017 publiziert wurden, identifiziert und in der vorliegenden Arbeit systematisch analysiert. Um die eingeschlossenen Veröffentlichungen vergleichen zu können, wurde eine sortier- und filterbare Tabelle angefertigt, in der alle themenrelevanten Parameter aufgeführt und kategorisiert wurden. Die erhobenen Daten wurden für deskriptive Analysen verwendet, deren Resultate grafisch visualisiert und für die jeweiligen Ziel-Gewebearten farbkodiert wurden. Ein Chi<sup>2</sup>-Test wurde zur Errechnung des Signifikanzniveaus verwendet, um beantworten zu können, ob bestimmte Amplituden, Frequenzen oder Dauer der Streckung oder bestimmte Zellquellen-Spezies oder 2D- und 3D-Materialien signifikant häufiger eingesetzt wurden, um eine bestimmte Differenzierungsrichtung biomechanisch durch eine zyklische Streckung zu induzieren.

Die weltweit die am weitest häufigsten verwendete Zellquelle für die biomechanische Streckung waren Knochenmarks-MSZ. Im Vergleich verschiedener Differenzierungsrichtungen zeigte sich, dass für die Induktion aller Differenzierungsrichtungen am häufigsten eine Amplitude von 10% und eine Frequenz

von 1 Hz verwendet wurden, um humane MSZ auf oder in Typ I Kollagen-Biomaterialien zyklisch zu strecken. Variationen zur Induktion aller Differenzierungsrichtungen betrafen vor allem die Dauer, mit der eine Streckung appliziert wurde. Die statistische Analyse der Häufigkeiten, mit denen bestimmte Streckcharakteristika zur Induktion einer bestimmten Differenzierungsrichtung verwendet wurden, ergab, dass weder bestimmte Amplituden, Frequenzen oder Dauer der Streckung signifikant häufiger als andere eingesetzt wurden, noch dass signifikante Unterschiede in der Häufigkeit vorlagen, mit der bestimmte Zellquellen-Spezies oder 2D- und 3D-Materialien verwendet wurden, um eine bestimmte Differenzierungsrichtung zu erreichen. Lediglich die Häufigkeit, mit der embryonale Stammzellen verwendet wurden, war signifikant höher in Studien zur Induktion kardialer Muskelzellen als in Studien zu anderen Differenzierungsrichtungen.

Hieraus ergab sich die Frage, ob durch die Anwendung eines spezifischen Protokolls zur biomechanischen Streckung eine bestimmte Differenzierungsrichtung erzeugt werden könnte, oder ob die Anwendung eines spezifischen Protokolls die frühen Marker verschiedener Differenzierungsrichtungen induziert würden. Aus den eingeschlossenen 112 Studien wurden 2 Studien identifiziert, welche die Induzierbarkeit mehrerer Differenzierungsrichtungen durch die biomechanische Streckung untersuchten. Diese schlussfolgerten, dass biomechanisch die Genexpression mehrerer Differenzierungsrichtungen induziert werden kann, aber diese 2 Studien untersuchten diese Fragestellung nicht systematisch. In einem nächsten Schritt wurden aus der Gesamtheit aller Studien diejenigen Studien identifiziert, in denen ein identisches Streckprotokoll angewendet wurde. Interessanterweise wurde die einachsige Streckung in Wege-gesteuerter Kontrolle mit einer Amplitude von 10% und einer Frequenz mit 1 Hz in 19 Studien verwendet und hierdurch konnten 7 verschiedene Differenzierungsrichtungen induziert werden. Dementsprechend erscheint es möglich, dass die biomechanische Streckung Effekte auf multiple Differenzierungsrichtungen haben kann und erste experimentelle Hinweise hierauf liegen vor. Zur Beantwortung der Frage, ob spezifische Stimulationsprotokolle für spezifische Differenzierungsrichtungen erarbeitet werden können, oder ob andere Co-Faktoren in diesem Kontext über die Differenzierungsrichtung entscheiden, sollte in einer entsprechend geplanten experimentellen Studie untersucht werden, die speziell auf diese Frage abgestimmt wurde.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Yamanaka S, Li J, Kania G, Elliott S, Wersto RP, Van Eyk J, et al. Pluripotency of embryonic stem cells. *Cell Tissue Res* 2008;331:5–22. doi:10.1007/s00441-007-0520-5.
- [2] Serafini M, Verfaillie CM. Pluripotency in adult stem cells: state of the art. *Semin Reprod Med* 2006;24:379–88. doi:10.1055/s-2006-952153.
- [3] Ramalho-santos M, Yoon S, Matsuzaki Y, Mulligan RC, Melton D a, Signature I. Transcriptional Profiling of Embryonic and Adult Stem Cells ” 2003;302:597–600.
- [4] Pittenger MF, Mackay a M, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science (80- )* 1999;284:143–7. doi:10.1126/science.284.5411.143.
- [5] Caplan a I. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 1991;9:641–50. doi:10.1002/jor.1100090504.
- [6] Bonfield TL, Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells: an innovative therapeutic for lung diseases. *Discov Med* 2010;9:337–45.
- [7] Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells* 1978;4:7–25. doi:Chronic ischaemic mitral regurgitation. Current treatment results and new mechanism-based surgical approaches☆.
- [8] Scadden DT. The stem-cell niche as an entity of action. *Nature* 2006;441:1075–9. doi:10.1038/nature04957.
- [9] Jones DL, Wagers AJ. No place like home: Anatomy and function of the stem cell niche. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9:11–21. doi:10.1038/nrm2319.
- [10] Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, Discher DE. Matrix Elasticity Directs Stem Cell Lineage Specification. *Cell* 2006;126:677–89. doi:10.1016/j.cell.2006.06.044.
- [11] Vermeulen M, Le Pesteur F, Gagnerault MC, Mary JY, Sainteny F, Lepault F. Role of adhesion molecules in the homing and mobilization of murine hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood* 1998;92:894–900.
- [12] Hamilton DW, Maul TM, Vorp DA. Characterization of the Response of Bone Marrow-Derived Progenitor Cells to Cyclic Strain: Implications for Vascular Tissue-Engineering Applications. *Tissue Eng* 2004;10:361–9. doi:10.1089/107632704323061726.
- [13] Nieponice A, Maul TM, Cumer JM, Soletti L, Vorp DA. Mechanical stimulation induces morphological and phenotypic changes in bone marrow-derived progenitor cells within a three-dimensional fibrin matrix. *J Biomed Mater Res - Part A* 2007;81:523–30. doi:10.1002/jbm.a.31041.
- [14] Maul TM, Chew DW, Nieponice A, Vorp DA. Mechanical stimuli differentially control stem cell behavior: Morphology, proliferation, and differentiation. *Biomech Model Mechanobiol* 2011;10:939–53. doi:10.1007/s10237-010-0285-8.

- [15] Yang Y, Relan NK, Przywara D a, Schuger L. Embryonic mesenchymal cells share the potential for smooth muscle differentiation: myogenesis is controlled by the cell's shape. *Development* 1999;126:3027–33.
- [16] Deguchi K, Yagi H, Inada M, Yoshizaki K, Kishimoto T, Komori T. Excessive extramedullary hematopoiesis in Cbfa1-deficient mice with a congenital lack of bone marrow. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;255:352–9. doi:10.1006/bbrc.1999.0163.
- [17] Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR, et al. The novel zinc finger-containing transcription factor Osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell* 2002;108:17–29. doi:10.1016/S0092-8674(01)00622-5.
- [18] Bi W, Deng JM, Zhang Z, Behringer RR, De Crombrughe B. Sox9 is required for cartilage formation. *Nat Genet* 1999;22:85–9. doi:10.1038/8792.
- [19] Tapscott SJ. The circuitry of a master switch: MyoD and the regulation of skeletal muscle gene transcription. *Development* 2005;132:2685–95. doi:10.1242/dev.01874.
- [20] Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes* 2005;54:2460–70. doi:10.2337/diabetes.54.8.2460 [pii].
- [21] Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science* 1993;260:920–6. doi:10.1126/science.8493529.
- [22] Folkman J, Moscona a. Role of cell shape in growth control. *Nature* 1978;273:345–9. doi:10.1038/273345a0.
- [23] Ingber D. Extracellular matrix and cell shape: potential control points for inhibition of angiogenesis. *J Cell Biochem* 1991;47:236–41. doi:10.1002/jcb.240470309.
- [24] MANASEK F. Myocardial cell shape change as a mechanism of embryonic heart looping\*1. *Dev Biol* 1972;29:349–71.
- [25] McBeath R, Pirone DM, Nelson CM, Bhadriraju K, Chen CS. Cell shape, cytoskeletal tension, and RhoA regulate stem cell lineage commitment. *Dev Cell* 2004;6:483–95. doi:10.1016/S1534-5807(04)00075-9.
- [26] Maul TM, Chew DW, Nieponice A, Vorp D a. Mechanical stimuli differentially control stem cell behavior: Morphology, proliferation, and differentiation. *Biomech Model Mechanobiol* 2011;10:939–53. doi:10.1007/s10237-010-0285-8.
- [27] Sarraf CE, Otto WR, Eastwood M. In vitro mesenchymal stem cell differentiation after mechanical stimulation. *Cell Prolif* 2011;44:99–108. doi:10.1111/j.1365-2184.2010.00740.x.
- [28] Liu W, Yin L, Yan X, Cui J, Liu W, Rao Y, et al. Directing the Differentiation of Parthenogenetic Stem Cells into Tenocytes for Tissue-Engineered Tendon Regeneration. *Stem Cells Transl Med* 2017;6:196–208. doi:10.5966/sctm.2015-0334.
- [29] Liu D, Yi C, Wang K, Fong CC, Wang Z, Lo PK, et al. Reorganization of cytoskeleton and transient activation of Ca<sup>2+</sup> channels in mesenchymal stem cells cultured on silicon nanowire arrays. *ACS Appl Mater Interfaces*

- 2013;5:13295–304. doi:10.1021/am404276r.
- [30] Chen Y-J, Huang C-H, Lee I-C, Lee Y-T, Chen M-H, Young T-H. Effects of Cyclic Mechanical Stretching on the mRNA Expression of Tendon/Ligament-Related and Osteoblast-Specific Genes in Human Mesenchymal Stem Cells. *Connect Tissue Res* 2008;49:7–14. doi:10.1080/03008200701818561.
- [31] Kurazumi H, Kubo M, Ohshima M, Yamamoto Y, Takemoto Y, Suzuki R, et al. The effects of mechanical stress on the growth, differentiation, and paracrine factor production of cardiac stem cells. *PLoS One* 2011;6. doi:10.1371/journal.pone.0028890.
- [32] Wei F, Liu D, Feng C, Zhang F, Yang S, Hu Y, et al. microRNA-21 Mediates Stretch-Induced Osteogenic Differentiation in Human Periodontal Ligament Stem Cells. *Stem Cells Dev* 2015;24:312–9. doi:10.1089/scd.2014.0191.
- [33] Kensah G, Lara AR, Dahlmann J, Zweigerdt R, Schwanke K, Hegermann J, et al. Murine and human pluripotent stem cell-derived cardiac bodies form contractile myocardial tissue in vitro. *Eur Heart J* 2013;34:1134–46. doi:10.1093/eurheartj/ehs349.
- [34] Haghhighipour N, Heidarian S, Shokrgozar MA, Amirizadeh N. Differential effects of cyclic uniaxial stretch on human mesenchymal stem cell into skeletal muscle cell. *Cell Biol Int* 2012;36:669–75. doi:10.1042/CBI20110400.
- [35] Xu B, Song G, Ju Y, Li X, Song Y, Watanabe S. RhoA/ROCK, cytoskeletal dynamics, and focal adhesion kinase are required for mechanical stretch-induced tenogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol* 2012;227:2722–9. doi:10.1002/jcp.23016.
- [36] Xu B, Song G, Ju Y. Effect of focal adhesion kinase on the regulation of realignment and tenogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by mechanical stretch. *Connect Tissue Res* 2011;52:373–9. doi:10.3109/03008207.2010.541961.
- [37] Wan CR, Chung S, Kamm RD. Differentiation of embryonic stem cells into cardiomyocytes in a compliant microfluidic system. *Ann Biomed Eng* 2011;39:1840–7. doi:10.1007/s10439-011-0275-8.
- [38] McMahon LA, Campbell VA, Prendergast PJ. Involvement of stretch-activated ion channels in strain-regulated glycosaminoglycan synthesis in mesenchymal stem cell-seeded 3D scaffolds. *J Biomech* 2008;41:2055–9. doi:10.1016/j.jbiomech.2008.03.027.
- [39] Shimko VF, Claycomb WC. Effect of Mechanical Loading on Three-Dimensional Cultures of Embryonic Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Tissue Eng Part A* 2008;14:49–58. doi:10.1089/ten.a.2007.0092.
- [40] McMahon L a., Reid AJ, Campbell V a., Prendergast PJ. Regulatory effects of mechanical strain on the chondrogenic differentiation of MSCs in a collagen-GAG scaffold: Experimental and computational analysis. *Ann Biomed Eng* 2008;36:185–94. doi:10.1007/s10439-007-9416-5.
- [41] Park JS, Chu JSF, Cheng C, Chen F, Chen D, Li S. Differential effects of equiaxial and uniaxial strain on mesenchymal stem cells. *Biotechnol Bioeng* 2004;88:359–68. doi:10.1002/bit.20250.

- [42] Zhang L, Kahn CJF, Chen HQ, Tran N, Wang X. Effect of uniaxial stretching on rat bone mesenchymal stem cell: Orientation and expressions of collagen types I and III and tenascin-C. *Cell Biol Int* 2008;32:344–52. doi:10.1016/j.cellbi.2007.12.018.
- [43] Zhao B, Hu M, Wu H, Ren C, Wang J, Cui S. Tenascin-C expression and its associated pathway in BMSCs following co-culture with mechanically stretched ligament fibroblasts. *Mol Med Rep* 2017;15:2465–72. doi:10.3892/mmr.2017.6329.
- [44] Parandakh A, Tafazzoli-Shadpour M, Khani MM. Stepwise morphological changes and cytoskeletal reorganization of human mesenchymal stem cells treated by short-time cyclic uniaxial stretch. *Vitr Cell Dev Biol - Anim* 2017;53:547–53. doi:10.1007/s11626-017-0131-8.
- [45] Zhang W, Kong CW, Tong MH, Chooi WH, Huang N, Li RA, et al. Maturation of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes (hESC-CMs) in 3D collagen matrix: Effects of niche cell supplementation and mechanical stimulation. *Acta Biomater* 2017;49:204–17. doi:10.1016/j.actbio.2016.11.058.
- [46] Liu L, Liu M, Li R, Liu H, Du L, Chen H, et al. MicroRNA-503-5p inhibits stretch-induced osteogenic differentiation and bone formation. *Cell Biol Int* 2017;41:112–23. doi:10.1002/cbin.10704.
- [47] Qi Y, Li Z, Kong CW, Tang NL, Huang Y, Li RA, et al. Uniaxial cyclic stretch stimulates TRPV4 to induce realignment of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2015;87:65–73. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.08.005.
- [48] Zhang B, Luo Q, Chen Z, Sun J, Xu B, Ju Y, et al. Cyclic mechanical stretching promotes migration but inhibits invasion of rat bone marrow stromal cells. *Stem Cell Res* 2015;14:155–64. doi:10.1016/j.scr.2015.01.001.

## 7 Veröffentlichungen

- Park, J. S., Chu, J. S. F., Cheng, C., Chen, F., Chen, D., & Li, S. (2004). Differential effects of equiaxial and uniaxial strain on mesenchymal stem cells. *Biotechnology and Bioengineering*, 88(3), 359–368. <https://doi.org/10.1002/bit.20250>
- Kurpinski, K., Chu, J., Hashi, C., & Li, S. (2006). Anisotropic mechanosensing by mesenchymal stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(44), 16095–16100. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604182103>
- Ku, C.-H., Johnson, P. H., Batten, P., Sarathchandra, P., Chambers, R. C., Taylor, P. M., ... Chester, A. H. (2006). Collagen synthesis by mesenchymal stem cells and aortic valve interstitial cells in response to mechanical stretch. *Cardiovascular Research*, 71(3), 548–556. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.03.022>
- Nieponice, A., Maul, T. M., Cumer, J. M., Soletti, L., & Vorp, D. A. (2007). Mechanical stimulation induces morphological and phenotypic changes in bone marrow-derived progenitor cells within a three-dimensional fibrin matrix. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 81(3), 523–530. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31041>
- Song, G., Ju, Y., Shen, X., Luo, Q., Shi, Y., & Qin, J. (2007). Mechanical stretch promotes proliferation of rat bone marrow mesenchymal stem cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 58(2), 271–277. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2007.04.001>
- Payne, T. R., Oshima, H., Okada, M., Momoi, N., Tobita, K., Keller, B. B., ... Huard, J. (2007). A Relationship Between Vascular Endothelial Growth Factor, Angiogenesis, and Cardiac Repair After Muscle Stem Cell Transplantation Into Ischemic Hearts. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(17), 1677–1684. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.100>
- Song, G., Ju, Y., Soyama, H., Ohashi, T., & Sato, M. (2007). Regulation of cyclic longitudinal mechanical stretch on proliferation of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Mol Cell Biomech*, 4(4), 201–210. Retrieved from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18437917](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18437917)
- Thomasson, E., Aschwanden, M., Ilinca, R., Enning, R., Stemmer, A., Vörös, J., & Franco-Obregón, A. (2008). Stretch induced cell sheet alignment. In *European Cells and Materials* (Vol. 16, p. 3).
- O’Cearbhaill, E. D., Punchard, M. A., Murphy, M., Barry, F. P., McHugh, P. E., & Barron, V. (2008). Response of mesenchymal stem cells to the biomechanical environment of the endothelium on a flexible tubular silicone substrate. *Biomaterials*, 29(11), 1610–1619. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.11.042>

- Zhang, L., Kahn, C. J. F., Chen, H. Q., Tran, N., & Wang, X. (2008). Effect of uniaxial stretching on rat bone mesenchymal stem cell: Orientation and expressions of collagen types I and III and tenascin-C. *Cell Biology International*, 32(3), 344–352. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2007.12.018>
- McMahon, L. A., Reid, A. J., Campbell, V. A., & Prendergast, P. J. (2008). Regulatory effects of mechanical strain on the chondrogenic differentiation of MSCs in a collagen-GAG scaffold: experimental and computational analysis. *Ann Biomed Eng*, 36(2), 185–194. <https://doi.org/10.1007/s10439-007-9416-5>
- Chen, Y.-J., Huang, C.-H., Lee, I.-C., Lee, Y.-T., Chen, M.-H., & Young, T.-H. (2008). Effects of Cyclic Mechanical Stretching on the mRNA Expression of Tendon/Ligament-Related and Osteoblast-Specific Genes in Human Mesenchymal Stem Cells. *Connective Tissue Research*, 49, 7–14. <https://doi.org/10.1080/03008200701818561>
- Shimko, V. F., & Claycomb, W. C. (2008). Effect of Mechanical Loading on Three-Dimensional Cultures of Embryonic Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Tissue Engineering Part A*, 14(1), 49–58. <https://doi.org/10.1089/ten.a.2007.0092>
- McMahon, L. A., Campbell, V. A., & Prendergast, P. J. (2008). Involvement of stretch-activated ion channels in strain-regulated glycosaminoglycan synthesis in mesenchymal stem cell-seeded 3D scaffolds. *Journal of Biomechanics*, 41(9), 2055–2059. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2008.03.027>
- Kurpinski, K., Chu, J., Wang, D., & Li, S. (2009). Proteomic profiling of mesenchymal stem cell responses to mechanical strain and TGF- $\beta$ 1. In *Cellular and Molecular Bioengineering* (Vol. 2, pp. 606–614). <https://doi.org/10.1007/s12195-009-0090-6>
- Ghazanfari, S., Tafazzoli-Shadpour, M., & Shokrgozar, M. A. (2009). Effects of cyclic stretch on proliferation of mesenchymal stem cells and their differentiation to smooth muscle cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 388(3), 601–605. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.08.072>
- Kuang, W., Tan, J., Duan, Y., Duan, J., Wang, W., Jin, F., ... Liu, Y. (2009). Cyclic stretch induced miR-146a upregulation delays C2C12 myogenic differentiation through inhibition of Numb. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 378(2), 259–263. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.11.041>
- Ghazanfari, S., Tafazzoli-Shadpour, M., & Shokrgozar, M. A. (2009). Effects of cyclic stretch on proliferation of mesenchymal stem cells and their differentiation to smooth muscle cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 388(3), 601–605. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.08.072>
- Qi, M., Zou, S., Han, L., Zhou, H., & Hu, J. (2009). Expression of bone-related genes in bone marrow MSCs after cyclic mechanical strain: implications for distraction osteogenesis. *International Journal of Oral Science*, 1(3), 143–150. <https://doi.org/10.4248/IJOS.09021>

- Thakar, R. G., Cheng, Q., Patel, S., Chu, J., Nasir, M., Liepmann, D., ... Li, S. (2009). Cell-shape regulation of smooth muscle cell proliferation. *Biophysical Journal*, 96(8), 3423–3432. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2008.11.074>
- Jansen, J. H. W., Eijken, M., Jahr, H., Chiba, H., Verhaar, J. A. N., Van Leeuwen, J. P. T. M., & Weinans, H. (2010). Stretch-induced inhibition of Wnt/??-catenin signaling in mineralizing osteoblasts. *Journal of Orthopaedic Research*, 28(3), 390–396. <https://doi.org/10.1002/jor.20991>
- Kearney, E. M., Farrell, E., Prendergast, P. J., & Campbell, V. A. (2010). Tensile strain as a regulator of mesenchymal stem cell osteogenesis. *Annals of Biomedical Engineering*, 38(5), 1767–1779. <https://doi.org/10.1007/s10439-010-9979-4>
- Yang, X., Gong, P., Lin, Y., Zhang, L., Li, X., Yuan, Q., ... Tang, H. (2010). Cyclic tensile stretch modulates osteogenic differentiation of adipose-derived stem cells via the BMP-2 pathway. *Archives of Medical Science*, 6(2), 152–159. <https://doi.org/10.5114/aoms.2010.13886>
- Kanczler, J. M., Sura, H. S., Magnay, J., Green, D., Oreffo, R. O. C., Dobson, J. P., & El Haj, A. J. (2010). Controlled Differentiation of Human Bone Marrow Stromal Cells Using Magnetic Nanoparticle Technology. *Tissue Engineering Part A*, 16(10), 3241–3250. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2009.0638>
- Lü, S., Li, Y., Gao, S., Liu, S., Wang, H., He, W., ... Wang, C. (2010). Engineered heart tissue graft derived from somatic cell nuclear transferred embryonic stem cells improve myocardial performance in infarcted rat heart. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14(12), 2771–2779. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01112.x>
- Song, G., Luo, Q., Xu, B., & Ju, Y. (2010). Mechanical stretch-induced changes in cell morphology and mRNA expression of tendon/ligament-associated genes in rat bone-marrow mesenchymal stem cells. *Molecular & Cellular Biomechanics : MCB*, 7(3), 165–174. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21141679>
- Yourek, G., McCormick, S. M., Mao, J. J., & Reilly, G. C. (2010). Shear stress induces osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Regenerative Medicine*, 5(5), 713–724. <https://doi.org/10.2217/rme.10.60>
- Sarraf, C. E., Otto, W. R., & Eastwood, M. (2011). In vitro mesenchymal stem cell differentiation after mechanical stimulation. *Cell Proliferation*, 44(1), 99–108. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2010.00740.x>
- Cai, X., Zhang, Y., Yang, X., Grottkau, B. E., & Lin, Y. (2011). Uniaxial cyclic tensile stretch inhibits osteogenic and odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 5(5), 347–353. <https://doi.org/10.1002/term.319>

- Johnston, A. P. W., Baker, J., De Lisio, M., & Parise, G. (2011). Skeletal muscle myoblasts possess a stretch-responsive local angiotensin signalling system. *JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, *12*(2), 75–84. <https://doi.org/10.1177/1470320310381795>
- Földes, G., Mioulane, M., Wright, J. S., Liu, A. Q., Novak, P., Merkely, B., ... Harding, S. E. (2011). Modulation of human embryonic stem cell-derived cardiomyocyte growth: A testbed for studying human cardiac hypertrophy? *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *50*(2), 367–376. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.10.029>
- Colazzo, F., Sarathchandra, P., Smolenski, R. T., Chester, A. H., Tseng, Y. T., Czernuszka, J. T., ... Taylor, P. M. (2011). Extracellular matrix production by adipose-derived stem cells: Implications for heart valve tissue engineering. *Biomaterials*, *32*(1), 119–127. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.09.003>
- Li, R., Chen, B., Wang, G., Yu, B., Ren, G., & Ni, G. (2011). Effects of mechanical strain on oxygen free radical system in bone marrow mesenchymal stem cells from children. *Injury*, *42*(8), 753–757. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.11.015>
- Maul, T. M., Chew, D. W., Nieponice, A., & Vorp, D. A. (2011). Mechanical stimuli differentially control stem cell behavior: Morphology, proliferation, and differentiation. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, *10*(6), 939–953. <https://doi.org/10.1007/s10237-010-0285-8>
- Wan, C. R., Chung, S., & Kamm, R. D. (2011). Differentiation of embryonic stem cells into cardiomyocytes in a compliant microfluidic system. *Annals of Biomedical Engineering*, *39*(6), 1840–1847. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0275-8>
- Xu, B., Song, G., & Ju, Y. (2011). Effect of focal adhesion kinase on the regulation of realignment and tenogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by mechanical stretch. *Connective Tissue Research*, *52*(5), 373–379. <https://doi.org/10.3109/03008207.2010.541961>
- Li, Y., Chu, J. S., Kurpinski, K., Li, X., Bautista, D. M., Yang, L., ... Li, S. (2011). Biophysical regulation of histone acetylation in mesenchymal stem cells. *Biophysical Journal*, *100*(8), 1902–1909. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2011.03.008>
- Heo, S. J., Nerurkar, N. L., Baker, B. M., Shin, J. W., Elliott, D. M., & Mauck, R. L. (2011). Fiber stretch and reorientation modulates mesenchymal stem cell morphology and fibrous gene expression on oriented nanofibrous microenvironments. *Annals of Biomedical Engineering*, *39*(11), 2780–2790. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0365-7>
- Quinlan, A. M., Sierad, L. N., Capulli, A. K., Firstenberg, L. E., & Billiar, K. L. (2011). Combining dynamic stretch and tunable stiffness to probe cell mechanobiology in vitro. *PLoS ONE*, *6*(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023272>

- Goli-Malekabadi, Z., Tafazzoli-Shadpour, M., Rabbani, M., & Janmaleki, M. (2011). Effect of uniaxial stretch on morphology and cytoskeleton of human mesenchymal stem cells: Static vs. dynamic loading Zahra Goli-Malekabadi. *Biomedizinische Technik*, *56*(5), 259–265. <https://doi.org/10.1515/BMT.2011.109>
- Kurazumi, H., Kubo, M., Ohshima, M., Yamamoto, Y., Takemoto, Y., Suzuki, R., ... Li, T. S. (2011). The effects of mechanical stress on the growth, differentiation, and paracrine factor production of cardiac stem cells. *PLoS ONE*, *6*(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028890>
- Xu, B., Song, G., Ju, Y., Li, X., Song, Y., & Watanabe, S. (2012). RhoA/ROCK, cytoskeletal dynamics, and focal adhesion kinase are required for mechanical stretch-induced tenogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Journal of Cellular Physiology*, *227*(6), 2722–2729. <https://doi.org/10.1002/jcp.23016>
- Kang, M. N., Yoon, H. H., Seo, Y. K., & Park, J. K. (2012). Effect of mechanical stimulation on the differentiation of cord stem cells. *Connective Tissue Research*. <https://doi.org/10.3109/03008207.2011.619284>
- Yang, X., Cai, X., Wang, J., Tang, H., Yuan, Q., Gong, P., & Lin, Y. (2012). Mechanical stretch inhibits adipogenesis and stimulates osteogenesis of adipose stem cells. *Cell Proliferation*, *45*(2), 158–166. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2011.00802.x>
- Lee, J. S., Ha, L., Park, J. H., & Lim, J. Y. (2012). Mechanical stretch suppresses BMP4 induction of stem cell adipogenesis via upregulating ERK but not through downregulating Smad or p38. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *418*(2), 278–283. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.01.010>
- Cassino, T. R., Drowley, L., Okada, M., Beckman, S. A., Keller, B., Tobita, K., ... Huard, J. (2012). Mechanical Loading of Stem Cells for Improvement of Transplantation Outcome in a Model of Acute Myocardial Infarction: The Role of Loading History. *Tissue Engineering Part A*, *18*(11–12), 1101–1108. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2011.0285>
- Khayat, G., Rosenzweig, D. H., & Quinn, T. M. (2012). Low frequency mechanical stimulation inhibits adipogenic differentiation of C3H10T1/2 mesenchymal stem cells. *Differentiation*, *83*(4), 179–184. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2011.12.004>
- Kim, J. A., Jang, E. Y., Kang, T. J., Yoon, S., Ovalle-Robles, R., Rhee, W. J., ... Park, T. H. (2012). Regulation of morphogenesis and neural differentiation of human mesenchymal stem cells using carbon nanotube sheets. *Integrative Biology*, *4*(6), 587. <https://doi.org/10.1039/c2ib20017a>
- Du, H. M., Zheng, X. H., Wang, L. Y., Tang, W., Liu, L., Jing, W., ... Long, J. (2012). The osteogenic response of undifferentiated human adipose-derived stem cells

under mechanical stimulation. *Cells Tissues Organs*, 196(4), 313–324.  
<https://doi.org/10.1159/000335905>

- Haghighipour, N., Heidarian, S., Shokrgozar, M. A., & Amirizadeh, N. (2012). Differential effects of cyclic uniaxial stretch on human mesenchymal stem cell into skeletal muscle cell. *Cell Biology International*, 36(7), 669–675.  
<https://doi.org/10.1042/CBI20110400>
- Zheng, W., Jiang, B., Wang, D., Zhang, W., Wang, Z., & Jiang, X. (2012). A microfluidic flow-stretch chip for investigating blood vessel biomechanics. *Lab on a Chip*, 12(18), 3441. <https://doi.org/10.1039/c2lc40173h>
- Wu, Y., Zhang, X., Zhang, P., Fang, B., & Jiang, L. (2012). Intermittent traction stretch promotes the osteoblastic differentiation of bone mesenchymal stem cells by the ERK1/2-activated Cbfa1 pathway. *Connective Tissue Research*, 53(6), 451–459.  
<https://doi.org/10.3109/03008207.2012.702815>
- Ye, Y., Du, Y., Guo, F., Gong, C., Yang, K., & Qin, L. (2012). Comparative study of the osteogenic differentiation capacity of human bone marrow- and human adipose-derived stem cells under cyclic tensile stretch using quantitative analysis. *International Journal of Molecular Medicine*, 30(6), 1327–1334.  
<https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1123>
- Zhou, J., & Niklason, L. E. (2012). Microfluidic artificial “vessels” for dynamic mechanical stimulation of mesenchymal stem cells. *Integrative Biology*, 4(12), 1487. <https://doi.org/10.1039/c2ib00171c>
- Park, S. H., Sim, W. Y., Min, B. H., Yang, S. S., Khademhosseini, A., & Kaplan, D. L. (2012). Chip-Based Comparison of the Osteogenesis of Human Bone Marrow- and Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells under Mechanical Stimulation. *PLoS ONE*, 7(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046689>
- Kensah, G., Lara, A. R., Dahlmann, J., Zweigerdt, R., Schwanke, K., Hegermann, J., ... Martin, U. (2013). Murine and human pluripotent stem cell-derived cardiac bodies form contractile myocardial tissue in vitro. *European Heart Journal*, 34(15), 1134–1146. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs349>
- Hata, M., Naruse, K. K., Ozawa, S., Kobayashi, Y., Nakamura, N., Kojima, N., ... Matsubara, T. (2013). Mechanical stretch increases the proliferation while inhibiting the osteogenic differentiation in dental pulp stem cells. *Tissue Engineering. Part A*, 19(5–6), 625–633. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2012.0099>
- Driscoll, T. P., Nakasone, R. H., Szczesny, S. E., Elliott, D. M., & Mauck, R. L. (2013). Biaxial mechanics and inter-lamellar shearing of stem-cell seeded electrospun angle-ply laminates for annulus fibrosus tissue engineering. *Journal of Orthopaedic Research*, 31(6), 864–870. <https://doi.org/10.1002/jor.22312>

- Yu, T., Miyagawa, S., Miki, K., Saito, A., Fukushima, S., Higuchi, T., ... Matsuura, N. (2013). In vivo differentiation of induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 77(5), 1297–1306. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-0977>
- Wallace, L., & Reichelt, J. (2013). Using 3D culture to investigate the role of mechanical signaling in keratinocyte stem cells. *Methods in Molecular Biology*, 989, 153–164. <https://doi.org/10.1007/978-1-62703-330-5-13>
- Wang, W., Deng, D., Li, J., & Liu, W. (2013). Elongated cell morphology and uniaxial mechanical stretch contribute to physical attributes of niche environment for MSC tenogenic differentiation. *Cell Biology International*, 37(7), 755–760. <https://doi.org/10.1002/cbin.10094>
- Li, M., Li, X., Meikle, M. C., Islam, I., & Cao, T. (2013). Short periods of cyclic mechanical strain enhance triple-supplement directed osteogenesis and bone nodule formation by human embryonic stem cells in vitro. *Tissue Engineering. Part A*, 19(19–20), 2130–2137. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2012.0308>
- Peñuelas, O., Melo, E., Sánchez, C., Sánchez, I., Quinn, K., Ferruelo, A., ... Farré, R. (2013). Antioxidant effect of human adult adipose-derived stromal stem cells in alveolar epithelial cells undergoing stretch. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 188(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.04.007>
- Morita, Y., Watanabe, S., Ju, Y., & Yamamoto, S. (2013). In Vitro Experimental Study for the Determination of Cellular Axial Strain Threshold and Preferential Axial Strain from Cell Orientation Behavior in a Non-uniform Deformation Field. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 67(3), 1249–1259. <https://doi.org/10.1007/s12013-013-9643-3>
- Zhou, S. B., Wang, J., Chiang, C. A., Sheng, L. L., & Li, Q. F. (2013). Mechanical stretch upregulates SDF-1 $\alpha$  in skin tissue and induces migration of circulating bone marrow-derived stem cells into the expanded skin. *Stem Cells*, 31(12), 2703–2713. <https://doi.org/10.1002/stem.1479>
- Wu, Y., Zhang, P., Dai, Q., Yang, X., Fu, R., Jiang, L., & Fang, B. (2013). Effect of mechanical stretch on the proliferation and differentiation of BMSCs from ovariectomized rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 382(1–2), 273–282. <https://doi.org/10.1007/s11010-013-1744-1>
- Shojaei, S., Tafazzoli-Shahdpour, M., Shokrgozar, M. A., & Haghhighipour, N. (2013). Effects of mechanical and chemical stimuli on differentiation of human adipose-derived stem cells into endothelial cells. *International Journal of Artificial Organs*, 36(9), 663–673. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84885065040&partnerID=40&md5=10ea42d924ef772e675147fabde2b2df>
- Kuo, Y.-C., Li, Y.-S. J., Zhou, J., Shih, Y.-R. V., Miller, M., Broide, D., ... Chien, S. (2013). Human Mesenchymal Stem Cells Suppress the Stretch-Induced

- Inflammatory miR-155 and Cytokines in Bronchial Epithelial Cells. *PLoS ONE*, 8(8), e71342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071342>
- Morita, Y., Mukai, T., Ju, Y., & Watanabe, S. (2013). Evaluation of Stem Cell-to-Tenocyte Differentiation By Atomic Force Microscopy to Measure Cellular Elastic Moduli. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 66(1), 73–80. <https://doi.org/10.1007/s12013-012-9455-x>
- Liu, D., Yi, C., Wang, K., Fong, C. C., Wang, Z., Lo, P. K., ... Yang, M. (2013). Reorganization of cytoskeleton and transient activation of Ca<sup>2+</sup> channels in mesenchymal stem cells cultured on silicon nanowire arrays. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 5(24), 13295–13304. <https://doi.org/10.1021/am404276r>
- Wu, Y., Zhang, P., Dai, Q., Fu, R., Yang, X., Fang, B., & Jiang, L. (2013). Osteoclastogenesis accompanying early osteoblastic differentiation of BMSCs promoted by mechanical stretch. *Biomedical Reports*, 1(3), 474–478. <https://doi.org/10.3892/br.2013.84>
- Wei, F. L., Wang, J. H., Ding, G., Yang, S. Y., Li, Y., Hu, Y. J., & Wang, S. L. (2014). Mechanical force-induced specific MicroRNA expression in human periodontal ligament stem cells. *Cells Tissues Organs*, 199(5–6), 353–363. <https://doi.org/10.1159/000369613>
- Kim, T.-J., Sun, J., Lu, S., Qi, Y.-X., & Wang, Y. (2014). Prolonged Mechanical Stretch Initiates Intracellular Calcium Oscillations in Human Mesenchymal Stem Cells. *PLoS ONE*, 9(10), e109378. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109378>
- Govoni, M., Lotti, F., Biagiotti, L., Lannocca, M., Pasquinelli, G., Valente, S., ... Giordano, E. (2014). An innovative stand-alone bioreactor for the highly reproducible transfer of cyclic mechanical stretch to stem cells cultured in a 3D scaffold. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 8(10), 787–793. <https://doi.org/10.1002/term.1578>
- Saldaña, L., Crespo, L., Bensiamar, F., Arruebo, M., & Vilaboa, N. (2014). Mechanical forces regulate stem cell response to surface topography. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 102(1), 128–140. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34674>
- Wang, Z. Y., Lim, J., Ho, Y. S., Zhang, Q. Y., Chong, M. S. K., Tang, M., ... Thian, E. S. (2014). Biomimetic three-dimensional anisotropic geometries by uniaxial stretching of poly( $\epsilon$ -caprolactone) films: Degradation and mesenchymal stem cell responses. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 102(7), 2197–2207. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34899>
- Mihic, A., Li, J., Miyagi, Y., Gagliardi, M., Li, S. H., Zu, J., ... Li, R. K. (2014). The effect of cyclic stretch on maturation and 3D tissue formation of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes. *Biomaterials*, 35(9), 2798–2808. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.12.052>

- Liu, C., Baek, S., Kim, J., Vasko, E., Pyne, R., & Chan, C. (2014). Effect of static pre-stretch induced surface anisotropy on orientation of mesenchymal stem cells. *Cellular and Molecular Bioengineering*, 7(1), 106–121. <https://doi.org/10.1007/s12195-013-0300-0>
- Lohberger, B., Kaltenecker, H., Stundl, N., Payer, M., Rinner, B., & Leithner, A. (2014). Effect of cyclic mechanical stimulation on the expression of osteogenesis genes in human intraoral mesenchymal stromal and progenitor cells. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/189516>
- Girão-Silva, T., Bassaneze, V., Campos, L. C. G., Barauna, V. G., Dallan, L. A. O., Krieger, J. E., & Miyakawa, A. A. (2014). Short-term mechanical stretch fails to differentiate human adipose-derived stem cells into cardiovascular cell phenotypes. *BioMedical Engineering Online*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1475-925X-13-54>
- Shi, X., Li, L., Ostrovidov, S., Shu, Y., Khademhosseini, A., & Wu, H. (2014). Stretchable and micropatterned membrane for osteogenic differentiation of stem cells. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 6(15), 11915–11923. <https://doi.org/10.1021/am5029236>
- Deng, D., Wang, W., Wang, B., Zhang, P., Zhou, G., Zhang, W. J., ... Liu, W. (2014). Repair of Achilles tendon defect with autologous ASCs engineered tendon in a rabbit model. *Biomaterials*, 35(31), 8801–8809. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.06.058>
- Tondon, A., & Kaunas, R. (2014). The direction of stretch-induced cell and stress fiber orientation depends on collagen matrix stress. *PLoS ONE*, 9(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089592>
- Zhang, B., Luo, Q., Chen, Z., Sun, J., Xu, B., Ju, Y., & Song, G. (2015). Cyclic mechanical stretching promotes migration but inhibits invasion of rat bone marrow stromal cells. *Stem Cell Res*, 14(2), 155–164. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2015.01.001>
- Qin, T. W., Sun, Y. L., Thoreson, A. R., Steinmann, S. P., Amadio, P. C., An, K. N., & Zhao, C. (2015). Effect of mechanical stimulation on bone marrow stromal cell-seeded tendon slice constructs: A potential engineered tendon patch for rotator cuff repair. *Biomaterials*, 51, 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.01.070>
- Liu, X., Chen, W., Zhou, Y., Tang, K., & Zhang, J. (2015). Mechanical tension promotes the osteogenic differentiation of rat tendon-derived stem cells through the Wnt5a/Wnt5b/JNK signaling pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 36(2), 517–530. <https://doi.org/10.1159/000430117>
- Driscoll, T. P., Cosgrove, B. D., Heo, S. J., Shurden, Z. E., & Mauck, R. L. (2015). Cytoskeletal to Nuclear Strain Transfer Regulates YAP Signaling in Mesenchymal Stem Cells. *Biophysical Journal*, 108(12), 2783–2793. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2015.05.010>

- Qi, Y., Li, Z., Kong, C. W., Tang, N. L., Huang, Y., Li, R. A., & Yao, X. (2015). Uniaxial cyclic stretch stimulates TRPV4 to induce realignment of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *87*, 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.08.005>
- Tan, J., Xu, X., Tong, Z., Lin, J., Yu, Q., Lin, Y., & Kuang, W. (2015). Decreased osteogenesis of adult mesenchymal stem cells by reactive oxygen species under cyclic stretch: A possible mechanism of age related osteoporosis. *Bone Research*, *3*. <https://doi.org/10.1038/boneres.2015.3>
- Li, R., Liang, L., Dou, Y., Huang, Z., Mo, H., Wang, Y., & Yu, B. (2015). Mechanical stretch inhibits mesenchymal stem cell adipogenic differentiation through TGF $\beta$ 1/Smad2 signaling. *Journal of Biomechanics*, *48*(13), 3665–3671. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.08.013>
- Zhu, Z., Gan, X., Fan, H., & Yu, H. (2015). Mechanical stretch endows mesenchymal stem cells stronger angiogenic and anti-apoptotic capacities via NF $\kappa$ B activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *468*(4), 601–605. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.10.157>
- Guo, Y., Wang, Y., Liu, Y., Wang, H., Guo, C., Zhang, X., & Bei, C. (2015). Effect of the same mechanical loading on osteogenesis and osteoclastogenesis in vitro. *Chinese Journal of Traumatology - English Edition*, *18*(3), 150–156. <https://doi.org/10.1016/j.cjte.2014.09.004>
- Monnouchi, S., Maeda, H., Yuda, A., Hamano, S., Wada, N., Tomokiyo, A., ... Akamine, A. (2015). Mechanical induction of interleukin-11 regulates osteoblastic/cementoblastic differentiation of human periodontal ligament stem/progenitor cells. *Journal of Periodontal Research*, *50*(2), 231–239. <https://doi.org/10.1111/jre.12200>
- Dado-Rosenfeld, D., Tzchori, I., Fine, A., Chen-Konak, L., & Levenberg, S. (2015). Tensile Forces Applied on a Cell-Embedded Three-Dimensional Scaffold Can Direct Early Differentiation of Embryonic Stem Cells Toward the Mesoderm Germ Layer. *Tissue Engineering Part A*, *21*(1–2), 124–133. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2014.0008>
- Zhou, S. B., Chiang, C. A., Liu, K., & Li, Q. F. (2015). Intravenous transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells could effectively promote vascularization and skin regeneration in mechanically stretched skin. *British Journal of Dermatology*, *172*(5), 1278–1285. <https://doi.org/10.1111/bjd.13251>
- Wei, F., Liu, D., Feng, C., Zhang, F., Yang, S., Hu, Y., ... Wang, S. (2015). microRNA-21 Mediates Stretch-Induced Osteogenic Differentiation in Human Periodontal Ligament Stem Cells. *Stem Cells and Development*, *24*(3), 312–319. <https://doi.org/10.1089/scd.2014.0191>

- Qin, T. W., Sun, Y. L., Thoreson, A. R., Steinmann, S. P., Amadio, P. C., An, K. N., & Zhao, C. (2015). Effect of mechanical stimulation on bone marrow stromal cell-seeded tendon slice constructs: A potential engineered tendon patch for rotator cuff repair. *Biomaterials*, *51*, 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.01.070>
- Zhang, B., Luo, Q., Chen, Z., Sun, J., Xu, B., Ju, Y., & Song, G. (2015). Cyclic mechanical stretching promotes migration but inhibits invasion of rat bone marrow stromal cells. *Stem Cell Res*, *14*(2), 155–164. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2015.01.001>
- Liu, H., Simmons, C. A., & Sun, Y. (2016). A microfabricated platform with on-chip strain sensing and hydrogel arrays for 3D mechanical stimulation of cells. In *Proceedings of the IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS)* (Vol. 2016–February, pp. 267–270). <https://doi.org/10.1109/MEMSYS.2016.7421611>
- Wang, J., Wang, C. D., Zhang, N., Tong, W. X., Zhang, Y. F., Shan, S. Z., ... Li, Q. F. (2016). Mechanical stimulation orchestrates the osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells by regulating HDAC1. *Cell Death & Disease*, *7*, e2221. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.112>
- Campillo, N., Jorba, I., Schaedel, L., Casals, B., Gozal, D., Farré, R., ... Navajas, D. (2016). A novel chip for cyclic stretch and intermittent hypoxia cell exposures mimicking obstructive sleep apnea. *Frontiers in Physiology*, *7*(JUL). <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00319>
- Liu, L., Liu, M., Li, R., Liu, H., Du, L., Chen, H., ... Liu, D. (2017). MicroRNA-503-5p inhibits stretch-induced osteogenic differentiation and bone formation. *Cell Biology International*, *41*(2), 112–123. <https://doi.org/10.1002/cbin.10704>
- Zhang, W., Kong, C. W., Tong, M. H., Chooi, W. H., Huang, N., Li, R. A., & Chan, B. P. (2017). Maturation of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes (hESC-CMs) in 3D collagen matrix: Effects of niche cell supplementation and mechanical stimulation. *Acta Biomaterialia*, *49*, 204–217. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.11.058>
- Liu, W., Yin, L., Yan, X., Cui, J., Liu, W., Rao, Y., ... Chen, F. (2017). Directing the Differentiation of Parthenogenetic Stem Cells into Tenocytes for Tissue-Engineered Tendon Regeneration. *Stem Cells Translational Medicine*, *6*(1), 196–208. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0334>
- Parandakh, A., Tafazzoli-Shadpour, M., & Khani, M. M. (2017). Stepwise morphological changes and cytoskeletal reorganization of human mesenchymal stem cells treated by short-time cyclic uniaxial stretch. *In Vitro Cellular and Developmental Biology - Animal*, *53*(6), 547–553. <https://doi.org/10.1007/s11626-017-0131-8>

- Wang, C., Shan, S., Wang, C., Wang, J., Li, J., Hu, G., ... Zhang, X. (2017). Mechanical stimulation promote the osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells through epigenetic regulation of Sonic Hedgehog. *Experimental Cell Research*, 352(2), 346–356. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.02.021>
- Shi, G. X., Zheng, X. F., Zhu, C., Li, B., Wang, Y. R., Jiang, S. D., & Jiang, L. S. (2017). Evidence of the role of R-spondin 1 and its receptor Lgr4 in the transmission of mechanical stimuli to biological signals for bone formation. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3). <https://doi.org/10.3390/ijms18030564>
- Zhao, B., Hu, M., Wu, H., Ren, C., Wang, J., & Cui, S. (2017). Tenascin-C expression and its associated pathway in BMSCs following co-culture with mechanically stretched ligament fibroblasts. *Molecular Medicine Reports*, 15(5), 2465–2472. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6329>
- Liu, Y., Xu, J., Xu, L., Wu, T., Sun, Y., Lee, Y. W., ... Li, G. (2017). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mediates tenogenic differentiation of tendon-derived stem cells and tendon repair: Accelerating tendon injury healing by intervening in its downstream signaling. *FASEB Journal*, 31(9), 3800–3815. <https://doi.org/10.1096/fj.201601181R>
- Shradhanjali, A., Riehl, B. D., Lee, J. S., Ha, L., & Lim, J. Y. (2017). Enhanced cardiomyogenic induction of mouse pluripotent cells by cyclic mechanical stretch. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 488(4), 590–595. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.05.092>
- Nam, H. Y., Raghavendran, H. R. B., Pingguan-Murphy, B., Abbas, A. A., Merican, A. M., & Kamarul, T. (2017). Fate of tenogenic differentiation potential of human bone marrow stromal cells by uniaxial stretching affected by stretch-activated calcium channel agonist gadolinium. *PLoS ONE*, 12(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178117>
- Lu, J., Lee, Y. K., Ran, X., Lai, W. H., Li, R. A., Keung, W., ... Yao, X. (2017). An abnormal TRPV4-related cytosolic Ca<sup>2+</sup> rise in response to uniaxial stretch in induced pluripotent stem cells-derived cardiomyocytes from dilated cardiomyopathy patients. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1863(11), 2964–2972. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.07.021>

## **8 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde am Siegfried Weller Institut für unfallmedizinische Forschung unter der Betreuung von Prof. Dr. Bernd Rolauffs durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Einarbeitung durch Prof. Dr. Bernd Rolauffs durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Lüneburg, den 07.01.2019

## **9 Danksagung**

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater Univ.-Prof. Dr. Bernd Rolauffs und meinem Betreuer Brandan Walters, die mich immer hilfsbereit und freundlich unterstützt haben. Die Kommunikation war immer auf Augenhöhe und freundschaftlich, dafür möchte ich mich sehr bedanken.

Des Weiteren danke ich meinem Bruder Johannes Winter für die Korrektur.

Ebenso möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir das Medizin-Studium ermöglicht haben und mir damit die Möglichkeit gegeben haben, diese Arbeit zu verfassen