Aus der Chirurgischen Klinik Großhadern der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. K.-W. Jauch

ETABLIERUNG EINES VERWACHSUNGSMODELLS AM SCHWEIN UND TESTUNG EINES ADHÄSIONSPROPHYLAKTIKUMS

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Patricia Mercedes Hinske
aus Düsseldorf
2010

Meiner Familie

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Martin H. Kirschner
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Philipe N. Khalil Priv. Doz. Dr. Rolf J. Schauer
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	08. 07. 2010

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG **4**

1.1 Anatomie und Physiologie des Peritoneums 5

1.2 Ätiologie von Verwachsungen 5

1.3 Peritoneale Wundheilung und Pathogenese peritonealer Adhäsionen 6

1.4 Die Problematik von Adhäsionen in der Klinik: Der „Verwachsungsbauch“ 9

1.5 Adhäsionsbarrieren 10

1.6 Klassifizierung von Verwachsungen in der Klinik 11

1.7 Ultraschall als Methode der Adhäsionsdetektion 12

1.7.1 Historische Entwicklung der Adhäsionssonographie 12

1.7.2 Fazit der Adhäsionssonographie 13

2 PROBLEMATIK UND ZIELSETZUNG **14**

2.1 Problemstellung 14

2.2 Ziel der Studien 15

3 MATERIAL UND METHODE **16**

3.1 Modelletablierung 16

3.1.1 Versuchsaufbau der Modelletablierung 17

3.1.2 Allgemeine Daten zur Primäroperation an allen Tieren 19

3.1.3 Allgemeine Haltungsbedingungen der Tiere 20

3.1.4 Perioperatives Vorgehen 20

3.1.5 Klinischer Verlauf 25

3.1.6 Gewichtsverlauf 25

3.1.7 Ablauf der Explantation 25

3.2 Sicherheitsstudie – Produkttestung an Rektumanastomosen 30

3.2.1 Versuchsaufbau der Sicherheitsstudie 31

3.2.2 Durchführung der anterioren Rektumresektion und Anastomosenanlage 31

3.2.3 Ablauf der Explantation 32

3.3 Angaben zur Statistik 38

4 ERGEBNISSE **39**
4.1 Ergebnisse der Modelletablierung 39
4.1.1 Ergebnisse Gruppe A1 (Leberläsion, 6 Wochen postop., n=8) 39
4.1.2 Ergebnisse der Gruppe A2 (Leberläsion, 12 Wochen postop., n=8) 42
4.1.3 Vergleich der Ergebnisse der Gruppen mit Leberläsion (Gr. A1 und A2) 45
4.1.4 Ergebnisse der Gruppe B1 (Rektumdefekt, 6 Wochen postop., n=8) 47
4.1.5 Ergebnisse der Gruppe B2 (Rektumdefekt, 12 Wochen postop., n=6) 51
4.1.6 Vergleich der Ergebnisse der Gruppen mit Rektumläsion (Gruppen B1 und B2) 54
4.1.7 Laparoskopie versus Laparotomie 54
4.1.8 Makroskopische Situsbeurteilung 54
4.1.9 Ergebnisse der Gruppe C (Rektumresektion, 6 Wochen postop., n=7) 57
4.1.10 Ergebnisse der sonographischen 9-Felder-Technik 61
4.2 Sicherheitsstudie – Produktanwendung an Rektumanastomosen 64
4.2.1 Ergebnisse der Rektumanastomosen in Handnaht - Einzelknopftechnik, n = 4 64
4.2.2 Zirkuläre zweireihige Stapler - Anastomosen des Rektums, n = 4 69
4.2.3 Sonographie der Unterbauchlaparotomie 73

5 DISKUSSION **74**
5.1 Modelletablierung 74
5.1.1 Defektsetzung an der Leber und parietalem Peritoneum 75
5.1.2 Defektsetzungen am Rektum 76
5.1.3 Anlage von Rektumanastomosen 77
5.1.4 Laparotomiewunden 78
5.1.5 Explantationszeitpunkt 6 Wochen vs. 12 Wochen 80
5.1.6 Verwachsungssonographie 80
5.1.7 Rektoskopie 81
5.1.8 Adhäsionserfassung 81
5.1.9 Diagnostische Laparoskopie (Filmdokumentation) 82
5.1.10 Flächenbestimmung 82
5.1.11 Tensiometrie 83
5.2 Diskussion der Sicherheitsstudie – Produkttestung an Rektumanastomosen 85
5.2.1 Anastomosenanlage und –dichtigkeit 85
5.2.2 Explantationszeitpunkt 85
5.2.3 Sonographie 86
5.2.4 Diagnostische Laparoskopie 86

5.2.5 Anastomosenweite (Hegarmessung und Anastomosenindex) 87
5.2.6 A-Part Gel® im Bereich der Laparotomiewunden 88
5.2.7 Datenvergleich 88
5.2.8 Adhäsionsbildung unter Anwendung von A-Part Gel® 88
5.2.9 Anastomosendichtigkeit und Berstungsdruck 92
5.2.10 Morphologische Untersuchungen 93
5.2.11 Mikroangiographie 93
5.2.12 Histomorphologie 94
5.2.13 Der Einfluss von A-Part Gel® auf den Heilungsverlauf von Rektumanastomosen . 96

6 ZUSAMMENFASSUNG 97
6.1 Etablierung eines Großtiermodells 97
6.2 Sicherheitsstudie – Produkttestung an acht Rektumanastomosen im Schweinemodell 98

7 LITERATUR 100

8 TABELLARIUM 114

9 LEBENSLAUF 129

10 DANKSAGUNG 130

1 EINLEITUNG

Intraabdominelle Verwachsungen können erhebliche Folgen nach sich ziehen: Unfruchtbarkeitsfälle, Darmverschlüsse und chronische abdominale Schmerzen sind charakteristische verwachsungsbedingte Komplikationen (1, 2, 3, 4, 5). Adhäsionen [*adhere (lat.) = an etwas haften*] und Briden sind fibröse Verklebungen zwischen Organen und/oder der Bauchwand und können u.a. durch Entzündungen im Bauchraum (z. B. Divertikulitis, Adnexitis, Peritonitis) oder ein stumpfes Bauchtrauma verursacht werden (1, 2, 3, 4, 6). Die Mehrzahl der Verwachsungen entsteht nach Bauchoperationen (5). Besonders bei der Laparotomie treten peritoneale und viszerale Verletzungen auf, die bei über 90% der Patienten Adhäsionen induzieren (7). Schmerzen, Verschlechterung der Lebensqualität und Rehospitalisierung sind die Folgen. In einer Studie von Parker et al. wurden 12.584 Patienten, die sich im Jahre 1986 einem offenen chirurgischen Eingriff im unteren Abdomen unterziehen mussten, über einen Zeitraum von 10 Jahren auf adhäsionsbedingte Komplikationen untersucht (8). Es zeigte sich, dass in dieser Dekade 33% der Patienten im Schnitt 2,2 Mal wieder stationär aufgenommen werden mussten. Bezogen auf jeweils 100 initiale Operationen war das Risiko einer adhäsionsbedingten Rehospitalisierung durch eine Kolon-OP mit 8,2% und durch Rektum-OP mit 10,3% am höchsten (8). Die Adhäsiolyse ist bei symptomatischen Verwachsungen noch immer die bevorzugte Therapie (9, 10). Studien haben aber gezeigt, dass die Rezidivrate nach Adhäsiolyse sehr hoch ist (> 80%) und neu gebildete Adhäsionen dazu tendieren, ausgeprägter zu sein als die gelösten Verwachsungen (1, 11). Entgegen vieler Vermutungen konnte gezeigt werden, dass laparoskopische Eingriffe kein geringeres Risiko hinsichtlich adhäsionsbedingter Komplikationen darstellen als offene Eingriffe (12). Die Rehospitalisierungsrate aufgrund von direkten oder möglicherweise adhäsionsbedingten Komplikationen nach gynäkologischen Eingriffen im ersten Jahr nach der Operation betrug sowohl bei Laparotomie als auch Laparoskopie in etwa 5%. Eine ähnliche Rate wurde in den Nachfolgejahren gefunden. Neben den gravierenden Folgen für den Patienten, müssen auch die erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem berücksichtigt werden: Jährlich werden mehr als 440 000 Operationen zum Lösen von Verwachsungen in den USA durchgeführt, die Ausgaben von insgesamt 1,2 Milliarden Dollar verursachen (12). Trotz fortwährender Bemühungen, diese Zahlen einzudämmen, z. B. durch Risikoreduktion bereits am OP-Tisch (Handschuhe ohne Talk, resorbierbares Nahtmaterial) oder die Verwendung von antiadhäsiven Barrieremethoden (z. B. 4% Icodextrin), blieben wesentliche Erfolge aus. „Kaum ein Gebiet der abdominellen Chirurgie verursacht […] in therapeutischer Hinsicht so viele Schwierigkeiten wie das der peritonealen Verwachsungen“ schrieb Naegeli bereits im Jahre 1922 (14). Diese Aussage hat bis heute Gültigkeit und fordert eine weitere intensive Suche nach wirksamen prophylaktischen Maßnahmen.

1.1 Anatomie und Physiologie des Peritoneums

Das menschliche **Peritoneum** (Bauchfell) ist eine seröse Haut mit einer Fläche von etwa 2 m^2 (15). Es kleidet die Bauchhöhle aus und überzieht einen großen Teil der Bauch- und Beckenorgane. Man unterscheidet am Peritoneum zwei "Blätter":

- parietales Blatt (Peritoneum parietale)
  - kleidet die Innenwand der Bauch- und Beckenhöhle aus
  - sehr schmerzempfindlich
- viszerales Blatt (Peritoneum viscerale)
  - überzieht die intraperitoneal gelegenen Organe
  - nahezu schmerzfrei

Histologisch besteht das Peritoneum im Wesentlichen aus 3 Schichten: Das oberflächliche einschichtige Epithel (= Mesothel), das von einer Basalmembran unterbaut ist, liegt einem kräftigen, faserreichen Bindegewebe auf. Dieses beinhaltet ein dichtes Blut- und Lymphgefäßnetz, welches einen ständigen Austausch von Flüssigkeit mit der Bauchhöhle ermöglicht. Das oberflächliche Mesothel ist zudem in der Lage inflammatorische Mediatoren zu produzieren und sie im Falle einer peritonealen Reizung auszuschütten, um die lokale Entzündungsreaktion zu intensivieren. Zwischen dem viszeralen und parietalen Blatt befindet sich ein physiologischer Flüssigkeitsfilm. Dieser ermöglicht ein reibungsarmes Gegeneinandergleiten der vom Peritoneum überzogenen Bauchhöhle und der Organe. Beim Gesunden beträgt das Volumen dieser vom Peritoneum gebildeten Flüssigkeit ca. 20 ml. Darin befinden sich wenige Leukozyten, hauptsächlich ortständige Makrophagen und ein hoher Anteil Fibrinogen (16). Anders als bei der Haut ist die Heilung einer peritonealen Wunde unabhängig von der Größe des Defektes. Denn Mesothelwunden heilen nicht (wie z. B. Hautwunden) vom Rand nach innen: Ausgehend von multiplen Zellinseln, erfolgt die Reepithelisation sowohl vom Rand der Wunde als auch aus deren Mitte heraus (17, 18). Mesotheldefekte sind, weitestgehend unabhängig von ihrer Größe, nach 5 bis 8 Tagen verheilt (17, 18).

1.2 Ätiologie von Verwachsungen

Neben einigen seltenen Fällen von angeborenen Verwachsungen sind intraabdominelle Adhäsionen im Allgemeinen das Resultat chirurgischer oder gynäkologischer Operationen, Entzündungen im Beckenbereich (Blinddarmentzündung, Adnexitis) oder einer Endometriose (19). Schon im 19.

Jahrhundert beschäftigten sich Chirurgen mit der Frage nach der Herkunft und Pathogenese von postoperativen Verwachsungen. „Fremde Körper, Ligaturen mit den entsprechenden Schnürstücken“ vermutete der Operateur von Dembowski im Jahr 1889 und propagierte damit bereits dieselbe Theorie wie zahlreiche Wissenschaftler 100 Jahre später (20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27): So werden auch heute noch Fremdkörper, inkl. Fadenmaterial, Schwämmchen oder Talk chirurgischer Handschuhe als ursächliche Faktoren für die Bildung von Verwachsungen nach chirurgischen Eingriffen angesehen (s. Abb. 1). Durch die hervorgerufene Entzündungsreaktion wird die Entstehung von Adhäsionen begünstigt. Ein entscheidender Aspekt bei chirurgischen Eingriffen ist das Ausmaß der Serosaschädigung (19). Darüber hinaus fördert die während einer Operation im Zuge von Ligaturen oder Gewebedurchtrennungen auftretende Ischämie eine Entzündungsreaktion und im weiteren Verlauf die Ausbildung von Verwachsungen (5, 30).

• **Trauma**	(Chirurgische Eingriffe, Verletzung von Eingeweiden)
• **Ischämie**	(Sauerstoffmangel oder ein verminderter Blutfluss in den Geweben während abdominal-chirurgischer Operationen)
• **Fremdkörper**	(Fadenmaterial, Baumwollbauchtücher oder Talk in Handschuhen)
• **Physikalische und chemische Noxen**	(Austrocknung der Serosa, Insufflationsgas)
• **Entzündung**	(Endometriose, Andexitis, u. a.)

Abbildung 1: Faktoren, die die Entstehung von Verwachsungen fördern können

1.3 Peritoneale Wundheilung und Pathogenese peritonealer Adhäsionen

Voraussetzung für die Entstehung von Verwachsungen ist die Schädigung des Peritoneums. Diese kann sowohl durch traumatische, ischämische aber auch chemische oder physikalische Reize verursacht werden (s. Abb.1). Vor allem eine Läsion zweier einander anliegenden seröser Oberflächen zeigt die Tendenz zu Verklebungen und Verwachsungen (21). Das peritoneale Trauma führt zu einer Entzündungsreaktion. Wie im Rattenmodell gezeigt werden konnte, sind bereits wenige Stunden nach Mesothelschädigung vermehrt neutrophile Leukozyten in die Bauchhöhle eingewandert (16, s. Abb. 2). Sie gehören zu den frühsten inflammatorischen Zellen und ihre Zahl sinkt bei einem normalen Heilungsverlauf nach ca. 2 Tagen. Gleichzeitig erhöht sich dann die Zahl einwandernder Monozyten, die sich zu Makrophagen differenzieren und Bakterien, Zelldetritus und

Fibrinablagerungen eliminieren (28). Im weiteren Verlauf der peritonealen Wundheilung tauchen ab dem 3. Tag Inseln von Mesothelzellen auf (s. Abb. 2), die die Wundoberfläche bedecken und eine Restitutio des Peritoneums gewährleisten.

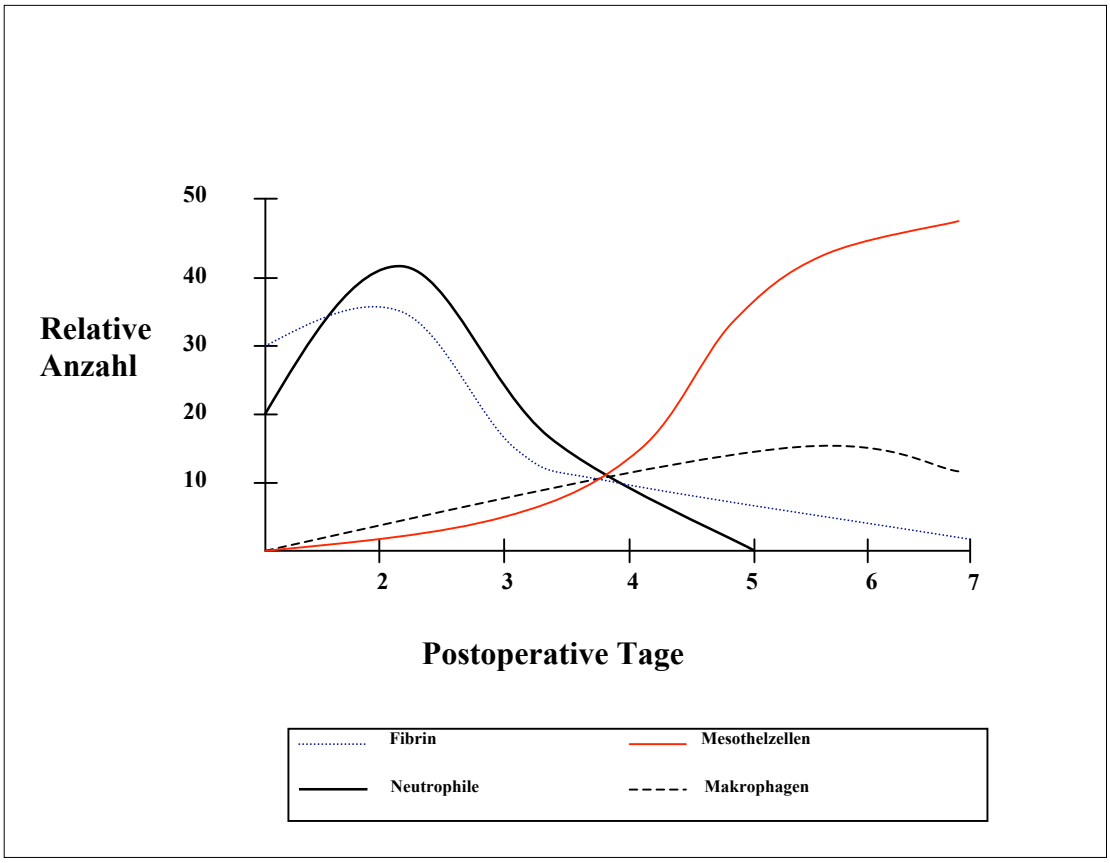

Abbildung 2: Die Veränderungen in der relativen Anzahl von zellulären Bestandteilen und Fibrin in der peritonealen Flüssigkeit während einer normalen peritonealen Wundheilung einer Ratte (16)

Der für die Entstehung von Verwachsungen wichtigste Bestandteil der Entzündungsreaktion ist die lokale Exsudation von Fibrin und die Aktivierung des Gerinnungssystems. Das komplexe Ineinandergreifen von Fibrinkoagulation und Fibrinolyse zur Aufrechterhaltung der Balance im Hämostasesystem entscheidet über die Ausbildung von Koagula und im weiteren Verlauf über die Ausbildung von Adhäsionen. Zu Beginn läuft die Gerinnungskaskade ab bis sich schließlich aus Fibrinogenmolekülen Fibrinmonomere bilden, die durch Faktor XIII kovalent zu einer Fibrinmatrix verbunden werden. Legen sich zwei Areale geschädigten Peritoneums aneinander an, droht eine fibrinöse Verklebung. Dies geschieht vorwiegend innerhalb der ersten 5 Tage nach Operation (18). Fibrinöse Verklebungen können bei ausreichender fibrinolytischer Aktivität aufgelöst werden. Dazu wird Plasminogen in Plasmin umgewandelt, welches wiederum Fibrin in Fibrinspaltprodukte zerlegt (s. Abb. 3). Zwei physiologische Plasminogen-Aktivatoren finden sich im humanen Blut: Der Gewebsplasmin Aktivator (tPA) sowie der Urokinase-Plasminogen-Aktivator (uPA).

Experimentelle Studien zeigten, dass im menschlichen Peritoneum t-PA der hauptsächliche physiologische Aktivator ist (29). Die beträchtliche Anzahl an intraabdominellen Verwachsungen, die nach operativen Eingriffen entstehen, zeigt jedoch, dass es im Verlauf der peritonealen Wundheilung zu einer Störung im Hämostasehaushalt kommen kann. Diese gründet sich auf einer herabgesetzten fibrinolytischen Aktivität (30, 31, 32, 33) und kommt durch eine gesteigerte Produktion von Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren zustande. Die aus Makrophagen im Entzündungsgebiet sezernierten inflammatorischen Zytokine Tumor-Nekrose-Faktor Alpha (TNFα) und Interleukine (IL-1, IL-6) sind hierfür verantwortlich, denn sie führen zu einer deutlich vermehrten Synthese von Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren (PAI-1 und PAI-2) im Mesothel (34, 35). PAI-1 und PAI-2 hemmen die Aktivierung von Plasmin und verhindern damit den Abbau der löslichen fibrösen Verklebungen (s. Abb. 3). Irreversible („fibröse“) Verwachsungen entstehen. Denn statt der Lyse einer anfänglich noch temporären Verklebung erfolgt nun eine Organisation durch Einwanderung von Fibroblasten, Granulozyten, Monozyten und durch Einsprossung von Kapillaren. Fortschreitende Kollagensynthese und bindegewebiger Umbau führen schließlich zu Adhäsionen unterschiedlichster Intensität. Abgeschlossen ist dieser Prozess nach etwa 10 Tagen (36, 37, 38, 39, 40).

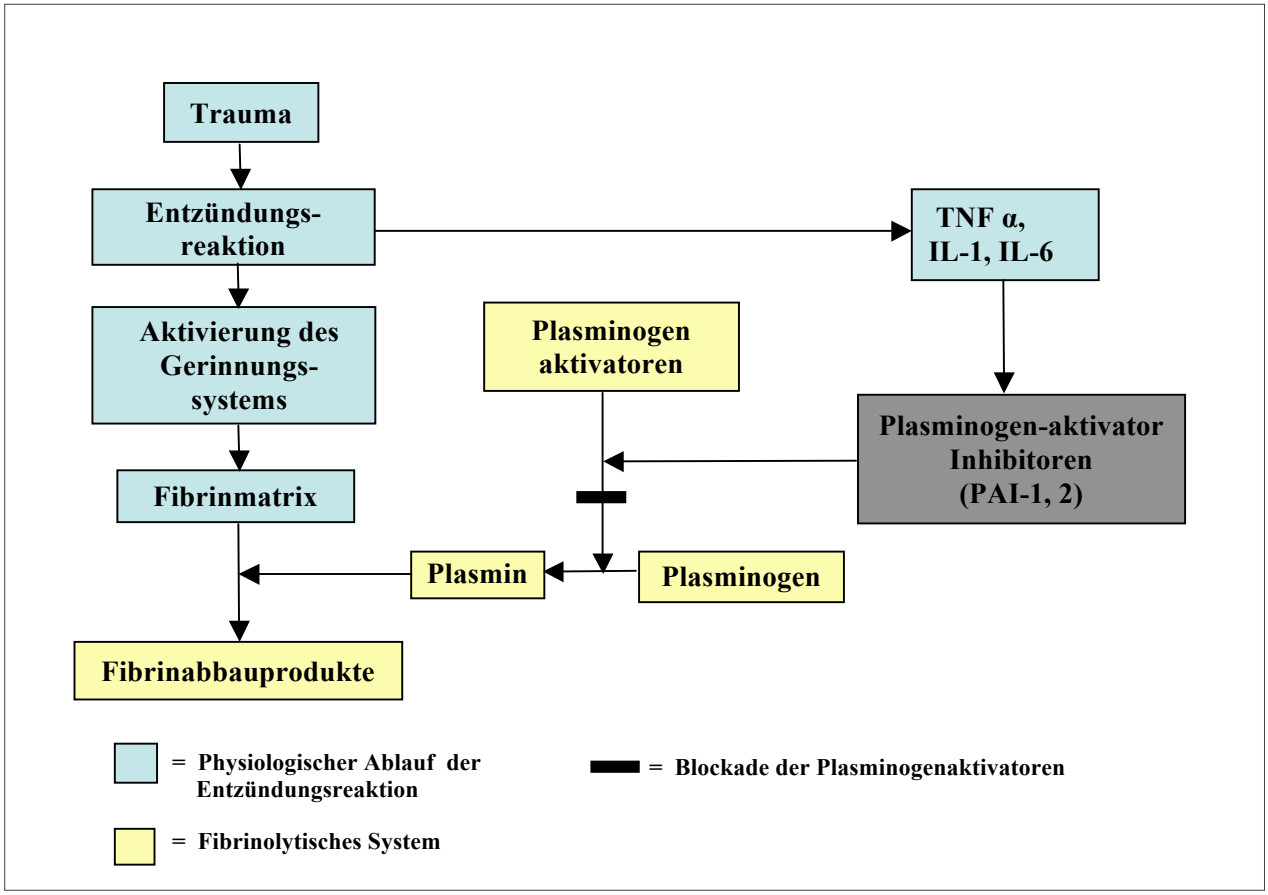

Abbildung 3: Ablauf der Homöostase während einer Entzündungsreaktion im Peritoneum

1.4 Die Problematik von Adhäsionen in der Klinik: Der „Verwachsungsbauch“

93% aller Patienten mit Laparotomie-Eingriffen in ihrer Anamnese sind von intraabdominellen Verwachsungen betroffen (7). Dennoch entwickelt nur ein Teil von ihnen Symptome. Diese treten in einigen Fällen bereits kurz nach der erfolgten OP auf, unter Umständen erst zwanzig Jahre danach. Die Diagnosestellung eines „Verwachsungsbauches“ wird durch ein weites Spektrum an Symptomen erschwert. Ein „Ziehen“ im Narbenbereich, ein unregelmäßiger Stuhlgang oder bloß Übelkeit sind mögliche unspezifische Symptome. Durch Zug an viszeralen Nervenfasern von adhärenten Organen können Adhäsionen chronisch persistierende Bauchschmerzen verursachen, deren Genese oft lange Zeit unerkannt bleibt. Die Lebensqualität ist hierbei erheblich eingeschränkt (40). Verwachsungen können den Darm fixieren und seine Peristaltik beeinträchtigen, so dass die Passage des Darminhaltes erschwert wird. Die Obstruktionen können sich zu einem lebensgefährlichen Darmverschluss ausweiten (42). Sind Eierstöcke und/oder Eileiter durch Verwachsungen verklebt bzw. fixiert, kann es bei weiblichen Patienten durch die eingeschränkte Zilienbeweglichkeit zu einem Ausbleiben des Weitertransports der Eizellen und damit zu Unfruchtbarkeit kommen. Auch durch eine Abschnürung der Eileiterenden kann eine Unfruchtbarkeit hervorgerufen werden. Melingos et al. zeigten, dass bei 15-30% der Patientinnen Adhäsionen für die Infertilität verantwortlich sind (43). Schwierig gestaltet sich immer noch die exakte Diagnosestellung der Verwachsungen. Diagnostische Verfahren wie Blut- oder Röntgenuntersuchungen können Adhäsionen nicht nachweisen. Für die Detektion mittels Ultraschall ist ein erfahrener Arzt erforderlich, der die sogenannte „Verwachsungssonographie“ beherrscht. Verwachsungen tief im Becken bleiben dabei selbst dem Experten verborgen (45, s. Kap.1.7). Der Einsatz der dynamischen Magnetresonanztomographie ist noch in Erprobung, zeigte aber bislang gute Ergebnisse (44). Mit einer Genauigkeit von 90% konnten Steitz et al. Adhäsionen vorraussagen. Eine absolut sichere Diagnose kann aber nur mittels Laparoskopie oder Laparotomie gestellt werden. Die gefundenen Adhäsionen können noch während der gleichen Sitzung gelöst werden. Beide operativen Verfahren sind jedoch invasiv und können durch die wiederholte Traumatisierung des Gewebes neue, unter Umständen noch komplexere Verwachsungen auslösen (45-49). Darüber hinaus besteht beim Vorliegen von Adhäsionen ein hohes Risiko für Verletzungen von intraabominalen Organen (50). Angesichts dieser Schwierigkeiten ist die Einführung eines neuen Medizinproduktes als Adhäsionsprophylaktikum von größtem klinischem Interesse.

1.5 Adhäsionsbarrieren

Eine Reihe von Adhäsionsbarrieren wurde in den vergangen Jahrzehnten entwickelt, um Verwachsungsraten nach chirurgischen und gynäkologischen Eingriffen zu minimieren. Dennoch konnte bislang keine von ihnen einen nachhaltigen Erfolg erzielen (51, 52). Gängige Antiadhäsionspräparate wie HA-CMC und Icodextrin werden zwar bisweilen in der Klinik eingesetzt, zeigen allerdings bezüglich ihrer Biokompatibilität und anti-adhäsiven Wirkung umstrittene Studiendaten. **HA-CMC** (Seprafilm®, Genzyme, Cambridge, MA, USA) ist eine absorbierbare Membran, bestehend aus zwei chemisch veränderten anionischen Polysacchariden: Natrium-Hyaluronat (HA) und Carboxymethylcellulose. HA-CMC verbleibt bis zu 7 Tage vor Ort und sorgt so für die Trennung der Gewebeschichten während der kritischen Phase der Wundheilung. Im Verlauf der ersten beiden Tage verwandelt es sich in ein Gel. Innerhalb von 28 Tagen wird HA-CMC vollständig abgebaut und ausgeschieden. Zwar wurde die Wirksamkeit von HA-CMC in einigen Studien nachgewiesen (53, 54), gleichzeitig zeigte sich aber, dass der Einsatz bei laparoskopischen Eingriffen durch seine feste, unflexible Materialeigenschaft schwierig ist. Darüber hinaus wurden Daten publiziert, die nur eine mittelmäßige Effektivität und Biokompatibilität nachwiesen (55, 56, 57). Es wurden gehäuft Entzündungszeichen und Abszessformationen beschrieben (56, 57), so zeigten sich z. B. nach der Anwendung von Seprafilm in Ratten, die einer Ileumresektion und Anastomosierung unterzogen wurden, in 16 von 18 Fällen (93%) Abszesse im Bereich der Anastomose, signifikant mehr als in der Kontrollgruppe mit 23 %.

Icodextrin 4% (Adept®, ML Laboratories PLC, Hampshire UK) ist eine flüssige Adhäsionsbarriere, die seit dem Jahr 2000 in Europa zugelassen ist. Sie wird nach dem operativen Eingriff in die Abdominalhöhle gegeben und persistiert hier für 3-5 Tage bis sie vom Lymphsystem absorbiert wird. Es folgt ein metabolischer Abbau zu Glucose (58). Icodextrin 4% galt in den letzten Jahren weltweit als Standardpräparat in der Adhäsionsprophylaxe. Dennoch ist die Datenlage nicht eindeutig. In der heutigen Literatur wird die Effektivität und Biokompatibilität zunehmend kontrovers diskutiert, da zahlreiche Fälle von Abdominalschmerzen und steriler chemischer Peritonitis im Zusammenhang mit Icodextrin 4% gesehen werden (59-64). Neben HA-CMC und Icodextrin 4% werden weiterhin Präparate wie **Ringerlaktat** und **NaCl-Lösung** als Adhäsionsprophylaxe nach abdominellen Eingriffen verwendet. Aufgrund ihrer sehr kurzen intraperitonealen Verweildauer wird ihnen allerdings keine antiadhäsive Wirkung zugesprochen (65, 66). Um eine Adhäsionsbarriere zu schaffen, die für den Operateur einfach zu handhaben ist, effektiv Verwachsungsformationen unterbindet und für den Patienten gut verträglich ist, wurde in den vergangenen 5 Jahren ein Adhäsionsprophylaktikum namens A-Part Gel® durch die Firma

B.Braun Aesculap (Tuttlingen, Deutschland) entwickelt, das sich aus **PVA** (Polyvinylalkohol) und **CMC** (Carboxymethylierte Cellulose) zusammensetzt. Es handelt sich hierbei um ein Präparat in Gelform, das intraoperativ in die Bauchhöhle eingebracht werden kann. Es bildet einen schützenden Mantel um das traumatisierte Gewebe und soll dadurch die Verklebung mit umliegenden Organen verhindern. Innerhalb von 3 Wochen werden die Polymere unverändert über den Urin ausgespült (67). In den bislang präklinisch durchgeführten Untersuchungen im Bauchwandabrasionsmodell am Kaninchen zeigte das Produkt A-Part Gel® hervorragende Ergebnisse. Es konnte eine Reduktion der Verwachsungen um mehr als 75% gegenüber der Kontrollgruppe bei ausgezeichneter Biokompatibilität erzielt werden (68, 69).

1.6 Klassifizierung von Verwachsungen in der Klinik

Das Ausmaß von Adhäsionen wird im Allgemeinen nach der „Zühlke-Klassifikation“ beurteilt (40, s. Abb. 4). Sie wird in der Literatur häufig beschrieben und sowohl in der Klinik als auch in Verwachsungsmodellen verwendet (19, 70). Dabei wird die Verwachsung bei konventionellen oder laparoskopischen Eingriffen makroskopisch befundet und nach Adhäsiolyse in Schweregrade eingeteilt (s. Abb. 4). In der Humanmedizin können Verwachsungen ab Grad II klinisch relevant, d.h. symptomatisch für den Patienten werden.

Grad der Verwachsung	Intraoperativer Befund	stadiengerechte Adhäsiolyse
0	Keine Verwachsung vorhanden	/
I	Filiforme Stränge sowie lockere dünnschichtige Verwachsungen	Stumpfes Lösen
II	Beginnende Vaskularisation, filiforme und breite Stränge	Stumpfes, teilweise scharfes Lösen
III	Breite Stränge und flächige Verwachsungen	Scharfes Lösen
IV	Flächige zu einem Organpaket verschmolzene Verwachsungen	Scharfes Lösen unter Organverletzung bzw. -resektion

Abbildung 4: Qualitative Einteilung von Verwachsungen nach Zühlke (40)

1.7 Ultraschall als Methode der Adhäsionsdetektion

1.7.1 Historische Entwicklung der Adhäsionssonographie

Ein Problem von Verwachsungen stellt deren exakte Erfassung ohne invasive Diagnostik dar. Verfahren wie Blut- oder Röntgenuntersuchungen können Adhäsionen nicht nachweisen. **Marin et al.** entwickelten 1987 erstmals eine Methode zur Identifizierung und Lokalisierung abdomineller Adhäsionen (71). Sie basiert auf einer prä-laparoskopischen Echographie, die nach Luftinsufflation ins Abdomen durchgeführt wird. Die Luftkammer des Pneumoperitoneums zeigt, wenn keine Verwachsungen vorhanden sind, charakteristische große konische Schatten mit dichten horizontalen hyperechogenen Linien, die vermutlich durch Reflektionen der Echos an den Wänden entstehen. Im Falle von vorhandenen Adhäsionen, zeigt die Sonographie ein amorphes, irreguläres Bild, verursacht durch mehr oder weniger reflektierende Echos. Die Technik wurde an 39 Patienten getestet und zeigte ausgezeichnete Resultate. Fast alle Echographieergebnisse konnten in der Laparoskopie bestätigt werden. Selbst geringfügige Verwachsungen an der Bauchwand konnten vorab erfasst werden. Nachteil dieser Methode ist die Invasivität mit der Gefahr von Darmperforationen durch den Trokar. Eine nicht-invasive Technik wurde schon 4 Jahre später von **Sigel et al.** beschrieben (72). Er beobachtete im Ultraschall das sogenannte „viscera sliding“, eine kranio-kaudale Verschieblichkeit der Abdominalorgane gegenüber der Bauchwand, die spontan durch Atemtätigkeit (Atemexkursionen) oder induziert durch manuellen Druck auf das Abdomen ausgelöst wird. Normale und abnorme viszerale Verschiebungen können durch das Messen der Distanz quantitativ analysiert werden. Von einer eingeschränkten Verschieblichkeit sprach Sigel bei Bewegungen <1cm, gemessen an einem bestimmten Punkt des Abdomens (longitudinale Sonographie) während tiefer Respiration und mit längs- und quergerichteten Scans bei manueller Kompression. Es zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen einer eingeschränkten Verschiebbarkeit und der Prävalenz von Verwachsungen zur Bauchwand und ihrem Verwachsungsausmaß. Weitere Studien (74, 75) verifizierten, dass die „spontane atemmodulierte Verschieblichkeit“ ein sensitiverer Indikator für Verwachsungen zu sein scheint als die „druckinduzierte Verschieblichkeit“: Einschränkungen im spontanen „viscera slide“ bei gleichzeitigem Auftreten von normale Werten im induzierten „viscera slide“ sprechen für dünne, geringfügige Verwachsungen. Vereinzelte bridenartige Verwachsungsfäden, die den Darm und/oder die Bauchwand nicht direkt involvieren, sind schwer nachzuweisen (77). Bei einer reduzierten spontanen Verschieblichkeit muss differentialdiagnostisch auch an eine Lungenerkrankung (z. B. Lungenemphysem) gedacht werden. Seit nunmehr 15 Jahren propagiert die Arbeitsgruppe um Steitz et al. – basierend auf den Studien von Sigel et al., Kodama et al. und Borzellino et al. (72, 73, 74) – den sonographischen Nachweis von Adhäsionen zwischen

Abdominalorganen und Bauchdecke auf der Basis der eingeschränkten kraniokaudalen Verschieblichkeit (45, 76). Mit longitudinalen Scans wird in der „9-Felder-Technik“ bei normaler und forcierter Inspiration diese Verschiebung quantitativ bestimmt (s. Abb. 5).

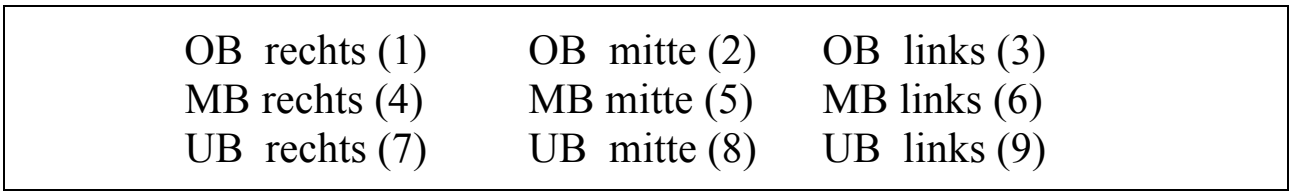

Abbildung 5: Ultraschallpositionen auf dem Abdomen, OB = Oberbauch, MB=Mittelbauch, UB=Unterbauch (76)

In einer Studie mit über 500 Patienten wurde diese Form des Adhäsionsultraschall (AUS) eingesetzt und die Befunde konnten bei über 380 Patienten operativ, davon bei über 200 Patienten laparoskopisch verifiziert werden (45). Bei einer Prävalenz von 78% hatte AUS eine Sensitivität von 93% bei einer Spezifität von 95% und einem positiven Vorhersagewert von 98%. Steitz et al. beschreiben in dieser Studie auch eine dreistufige sonographische Klassifikation, die sehr gut mit der von Zühlke et al. publizierten klinischen und histologischen Klassifikation korreliert, wobei die klinisch irrelevanten geringgradigen Verwachsungen sonographisch nicht erkannt werden. Mittelgradige Adhäsionen erscheinen im Ultraschallbild als „geringgradig“ und stellen keine Indikation zur Adhäsiolyse dar. Klinisch hochgradige Verwachsungen erscheinen sonographisch je nach Ausdehnung als „mittel-“ oder „hochgradig“ und können bei entsprechender Symptomatik adhäsiolysiert werden. Klinisch höchstgradige Adhäsionen stellen sich sonographisch immer als „hochgradig“ dar und bedürfen einer Präparation im Rahmen der Adhäsiolyse.

1.7.2 Fazit der Adhäsionssonographie

Ziel einer Adhäsionssonographie ist die Detektion und Visualisierung von Verwachsungen bei Patienten mit unklaren abdominellen Bauchschmerzen oder anderen Symptomen, die möglicherweise die Folge von Verwachsungen sein können. Je nach Ergebnis werden weitere Schritte, zum Beispiel eine Adhäsiolyse, eingeleitet. Da jede Adhäsiolyse intraabdominaler Verwachsungen Rezidivadhäsionen induzieren kann (1, 11), muss die Indikation streng gestellt werden. Es ist deshalb wichtig, sich die Vor- und Nachteile der Adhäsionssonographie klarzumachen. Die Adhäsionssonographie zeigte bislang eine Spezifität von ca. 95%. Geringgradigen Verwachsungen konnten mit einer Sensitivität von 89%, mittel- und hochgradige Adhäsionen mit einer Sensitivität von 94% bzw. 98% diagnostiziert werden (45). Trotz dieser guten Ergebnisse, ziehen zahlreiche Studien folgenden Schlüsse (71, 72, 73, 74, 77): Ultraschall eignet sich zwar besonders zur Verwachsungsdetektion im oberen und mittleren Drittel des Abdomens,

bauchwandferne und im Becken gelegene Verwachsungen können mit der Methode allerdings nicht evaluiert werden, da die Verschieblichkeit des Darms im Beckenbereich aufgrund der Anatomie eingeschränkt ist. Hier wird in den letzten Jahren vermehrt die Durchführung der cine-Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verwachsungsdetektion propagiert, um die klinisch unsichere Verdachtsdiagnose einer pelvinen Adhäsionen objektivierbar zu machen (78, 79). Daten belegten mit diesem Verfahren eine Genauigkeit von 97%, eine Sensitivität von 97% und einen positiven Vorhersagewert von 100%. Nachteil dieser Methode sind die Kosten. Die Preise für ein Abdomen-MRT richten sich in Deutschland nach der Gebührenordnung (Stand: 1. Februar 2002) für Ärzte und liegen bei 260 Euro. Eine Sonographie des Abdomens kostet hingegen nur ca. 20-30 Euro.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Sonographie vor allem durch ihre rasche ubiquitäre Verfügbarkeit, fehlende Nebenwirkungen und geringe Kosten auszeichnet. Die Adhäsionsonographie ist ein einfach auszuführendes, nicht-invasives Verfahren, das jeder Zeit durchgeführt werden kann. Therapeutisch ist es in soweit von Bedeutung, als bei laparoskopisch durchgeführten Adhäsiolysen die Trokare an verwachsungsfreien Lokalisationen der Bauchwand eingeführt werden können, um iatrogene Schäden zu vermeiden (83).

2 PROBLEMATIK UND ZIELSETZUNG

2.1 Problemstellung

Trotz zahlreicher Studien ist die derzeitige Diagnostik, Therapie und Prävention von intraabdominellen Verwachsungen nicht zufriedenstellend. Chronische Unterleibsschmerzen werden oft nicht auf Adhäsionen zurückgeführt, obwohl diese in 25-40% dafür verantwortlich sind (80, 81, 82). Seit langem gilt die Laparoskopie als Goldstandard der Diagnosestellung, obwohl inzwischen bekannt ist, dass selbst endoskopische Eingriffe allein zu Adhäsionen führen können (125, 132, 133). Die Bildgebung (Sonographie und MRT) zur Darstellung von Adhäsionen ist noch in Erprobung. Sind Adhäsionen ersteinmal erkannt worden, so bleibt die Frage nach einer optimalen Therapie nach wie vor ungeklärt. Auf dem Markt existierende Antiadhäsionsprodukte zeigten bisher unzureichend fortschrittliche Ergebnisse (vgl. Kap. 1.5).

Einen neuen Ansatz liefert die Adhäsionsbarriere A-Part Gel®, die in den vergangenen Jahren von der Firma B.Braun Aesculap (Tuttlingen, Deutschland) entwickelt wurde (vgl. Kap. 1.5). Vor dem Einsatz in der Klinik sollte das Präparat im Großtier (z. B. am Schwein) evaluiert werden. In der Literatur wurden hierzu bislang nur wenige Adhäsionsuntersuchungen beschrieben. Die Studien am Großtier sind meist vom Kaninchenmodell abgeleitet und nur eingeschränkt übertragbar und

aussagekräftig (85, 95, 96). So wurden beispielsweise in zwei Studien nach Dissektion (95) bzw. Resektion (96) der beiden Uterushörner im Schwein je eine Seite mit einem Adhäsionsprophylaktikum getestet, wobei die andere Seite in demselben Tier unbehandelt blieb und aufgrund des geringen Abstandes in vivo als fragwürdige Kontrollgruppe diente. Um in tierexperimentellen, präklinischen Adhäsionsstudien akkurate Aussagen über die Wirksamkeit eines Adhäsionsprophylaktikums treffen zu können, spielt die Evaluation der Verwachsungen bei der Epxlantation eine essentielle Rolle. In der Literatur gehen die Meinungen auseinander, so dass diverse Evaluationsmethoden zur Beurteilung von Verwachsungen beschrieben (Planimetrie, Tensiometrie, etc.) – kaum eine jedoch standardisiert wurde (19). Dies macht einen Vergleich der Publikationsergebnisse untereinander nahezu unmöglich.

2.2 Ziel der Studien

Das Ziel der *ersten Studie* war, ein Großtiermodell zu entwerfen und zu etablieren, das Operationen in derselben Technik wie am Menschen zulässt und für künftige Adhäsionsstudien eingesetzt werden kann, um den Erfolg des Einsatzes von Anti-Adhäsiva messen zu können (s. Abb. 6). Beste Voraussetzung aufgrund der abominellen Größenverhältnisse liefert das Hausschwein mit einem Gewicht von 20-30 kg (93, 94).

Weiteres Ziel der *ersten Studie* war im Rahmen der Explantationsoperationen die Erprobung unterschiedlicher Untersuchungsmethoden zur Adhäsionsdiagnose und -klassifizierung.

In einer anschließenden *zweiten Studie* sollten die Einflüsse des Anti-Adhäsivums A-Part Gel® (s. Kap. 3.1) auf den Heilungsprozess von Rektumanastomosen überprüft sowie die Bioverträglichkeit und die Anwendbarkeit des Präparates an vier handgenähten Anastomosen und vier Stapleranastomosen untersucht werden.

Das Ziel *beider Studien* bestand darin, die Validität von Ultraschall als Methode zur Verwachsungsdetektion im Tier zu testen. In anerkannten tierexperimentellen Verwachsungs-modellen wurde bislang keine sonographische Adhäsionsdetektion beschrieben. Es sollte die in der Klinik häufig angewandte Methode nach Sigel et al., Kodama et al. und Steitz et al. am Schwein erprobt werden (45, 71). Im Hinblick auf die Etablierung von Anti-Adhäsiva ist die Etablierung einer Ultraschaltechnik von besonderem wissenschaftlichem und klinischem Interesse, weil sie die Grundlage zur Bewertung der Wirksamkeit solcher Adhäsionsbarrieren liefert.

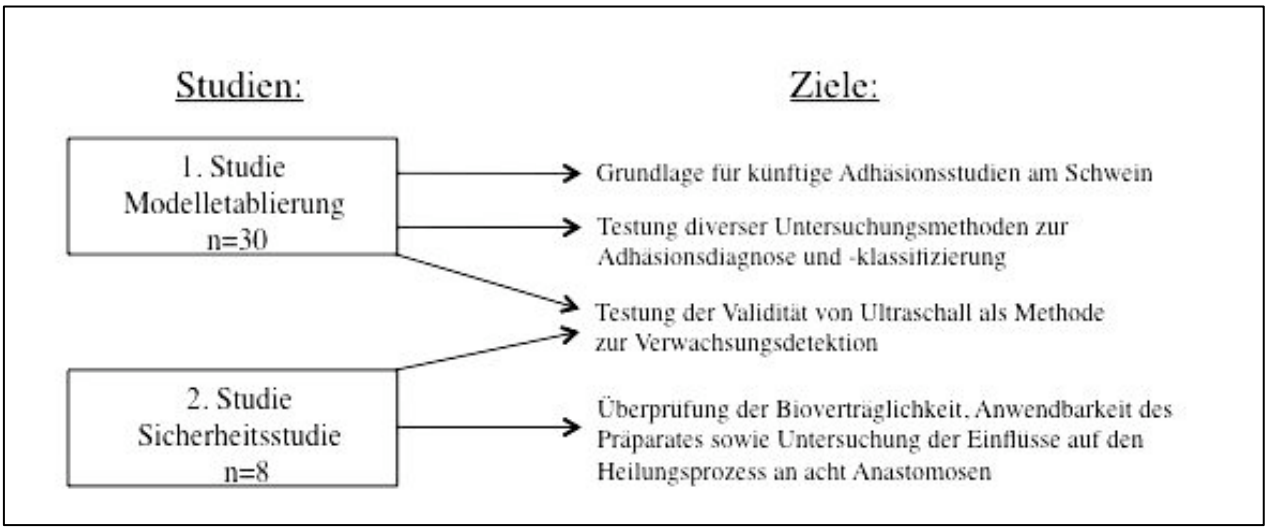

Abbildung 6 Übersicht der Studien und ihrer Ziele

3 MATERIAL UND METHODE

3.1 Modelletablierung

In der vorliegenden Studie sollte ein grundlegendes Großtiermodell am Hausschwein entwickelt werden, das im Anschluss valide Aussagen über Adhäsionsprodukte ermöglichen und als Modell für zukünftige Untersuchungen am Schwein dienen kann. Dazu sollten Gewebedefekte gesetzt werden, die entweder eine möglichst starke Verwachsung hervorrufen oder sich durch eine möglichst hohe klinische Relevanz auszeichnen. Nur durch eine Methode, die mit hoher Treffsicherheit Adhäsionen induziert, könnten in Folgestudien glaubwürdige Aussagen über Adhäsionsprophylaktika gemacht werden. Zukünftige Kontrollgruppen sollten also möglichst 100% Verwachsungen entwickeln, damit die Wirkung des zu testenden Produktes deutlich wird. Um solche massiven Verwachsungen hervorzurufen, sollten in dieser Studie Leber- und Rektumdefekte verursacht werden, deren Verwachsungstendenz hoch eingeschätzt wurde. Gerade nach einer Schädigung der Leber, eines der am besten durchbluteten Organe von Säugetieren und Produzent von Proteinen und Gerinnungsfaktoren, war aus rein physiologischer Sicht ein großes Verwachsungsausmaß zu erwarten. In der Humanmedizin treten Leberverwachsungen z. B. nach einer Leberresektion (90, 91) oder im Rahmen anderer Erkrankungen auf z.B. im Fitz-Hugh-Curtis Syndrom, einer lokalen perihepatischen, eitrig-fibrinösen Peritonitis, die Adhäsionen zwischen der Leber und der Bauchwand respektive des Zwerchfells entstehen lassen kann. Darüber hinaus sollten Rektumresektionen durchgeführt werden, um den Einfluss einer Anastomosierung auf die Entstehung von Verwachsungen zu untersuchen und die Dichtigkeit der Anastomosen zu prüfen. Da

bis zu Beginn der Studie noch keine Daten oder Studien über den Zeitverlauf der Verwachsungsgenese am Schwein vorlagen, wurde das Ausmaß der Verwachsung zum einen sechs Wochen zum anderen zwölf Wochen nach Adhäsionsprovokation überprüft.

Leberdefekt: Auf der Leberoberfläche wurde ein etwa 4 x 4 cm großer Defekt des Leberparenchyms durch Elektro-Kauter-Anwendung gesetzt. Das direkt über dem Leberdefekt befindliche parietale Peritoneum wurde auf gleicher Größe der Fläche mit dem Skalpell bzw. der Schere exzidiert.

Rektumdefekt: Die Serosa des Rektums wurde auf einer Strecke von 10 cm in der gesamten Darmzirkumferenz drei Minuten lang mit einem sterilen Schleifpapier (Kautery Tip, Cleaner, Ref. 01.3950, Dispomedica, Hamburg) bearbeitet bis multiple punktuelle Blutungen aus der nächst tiefergelegenen gefäßtragenden Darmschicht der Subserosa austraten.

Rektumresektion:

Es wurden 12 cm Dickdarm reseziert. Die Anastomisierung erfolgte mit Hilfe eines Staplers.

3.1.1 Versuchsaufbau der Modelletablierung

Zur Etablierung des porkinen Verwachsungsmodells wurden 30 Deutsche Hausschweine, weiblichen Geschlechts, 3 Monate alt, Körpergewicht 30,6 ± 2,1 kg operiert (s. Tab. 1, s. Abb. 7). Aus ethischen Gründen wurden, um die Anzahl der Versuchsschweine möglichst gering zu halten, in den meisten Fällen mehrere Defekte innerhalb desselben Tieres gesetzt. Bei 5 Tiergruppen á 8 Tieren wurden anstelle von 40 auf diese Weise nur 30 Tiere operiert. Die Defekte konnten aufgrund der anatomischen Lage zu keinerlei Interaktionen führen. Die Lokalisationen und Tiernummern mit entsprechend mehrfachen Defekten sind in Tab. 2 aufgeführt.

An 16 Schweinen (Gruppen A1 und A2) wurde ein Leberdefekt gesetzt, in 16 weiteren Schweinen (Gruppen B1 und B2) eine Rektumläsion. In 8 Tieren wurde eine Rektumresektion mit anschließender Anastomisierung durchgeführt (Gruppe C). Die Tiere der Gruppen A1, B1 und C wurden nach 6 Wochen, die Tiere der Gruppen A2 und B2 nach 12 Wochen ein zweites Mal narkotisiert. Eine Verwachsungssonographie (s. Kap. 3.1.7) mit anschließender Laparoskopie der Schweine in Rückenlage wurde zur Verwachsungsdetektion durchgeführt. Es folgte eine mediane Laparotomie zur schriftlichen und photographischen Dokumentationen der Verwachsungen und zur Entnahme der Verwachsungsproben. Mittels Planimetrie und Tensiometrie (s. Kap. 3.1.7) konnten Aussagen über Qualität und Quantität der Adhäsionen getroffen werden. Während der OP wurden die Tiere schmerzlos mit T61 (Embutramid, Mebezoniumiodid, Tetracain; Intervet Deutschland GmbH, Feldstrasse 1a, D-85716 Unterschleißheim) getötet.

Tabelle 1: Modelletablierung: Übersicht über den Versuchsablauf

	Gesamt	Explantation nach 6 Wo.	Explantation nach 12 Wo.
Anzahl der Tiere mit Leberdefekt (Gruppe A)	n=16	n=8 (Gruppe A1)	n=8 (Gruppe A2)
Anzahl der Tiere mit Rektumläsion (Gruppe B)	n=16	n=8 (Gruppe B1)	n=8 (Gruppe B2)
Anzahl der Tiere mit Rektumanastomose (Gruppe C)	n=8	n=8 (Gruppe C)	Ø

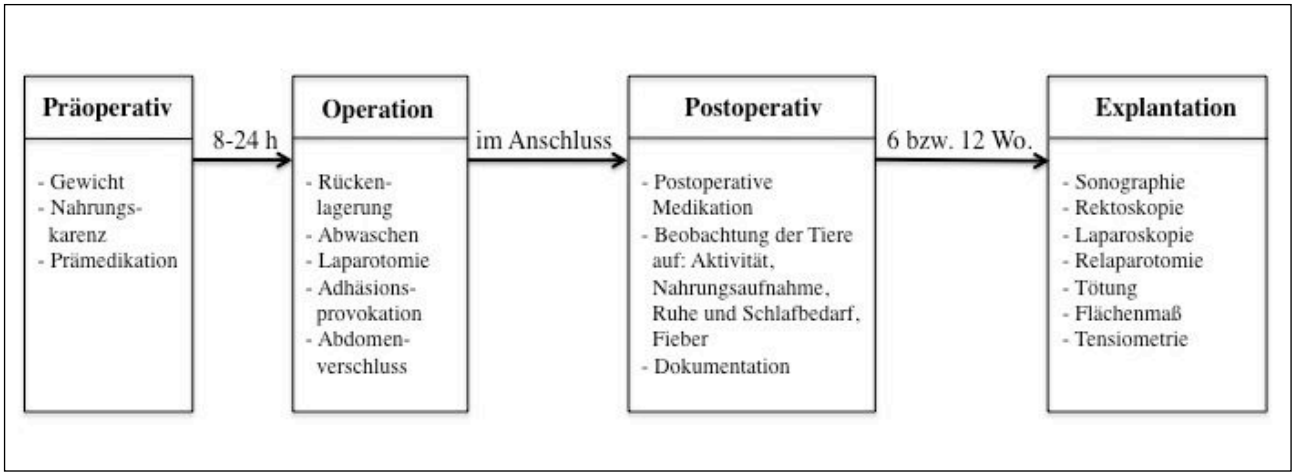

Abbildung 7: Schematischer Ablauf der Modelletablierung

3.1.2 Allgemeine Daten zur Primäroperation an allen Tieren

Tabelle 2: Etablierung des Verwachsungsmodells: Allgemeine Daten zur Primäroperation; n=30, R=Rektumläsion, L=Leberdefekt

Tier Nr.	Gewicht (kg)	Alter (Monate)	OP (min)	Schnittlänge (cm)	Provokations-lokalisation	Blut-verlust	Allgemeine Kompl.
1	32	3	60	15	R	0	Nein
2	30	3	60	13	R	0	Nein
3	30	3	55	12	R	0	1x Elektrokoagulation (kleine Darmblutung)
4	32	3	60	21	L	0	Nein
5	31	3	70	14	L	0	1x Elektrokoagulation (kleine Darmblutung)
6	32	3	70	14,5 cranial 12,5 caudal	L, R	0	4x Koagulation am Mesenterium (Blutung)
7	32	3	70	13,5 cranial	L	0	Nein
8	30,5	3	70	14,5 cranial 11,5 caudal	L, R	0	Nein
9	32	3	70.	13 cranial	L	0	Nein
10	32	3	70	13,5 cranial 10 caudal	R, L	0	Serosaübernähung am Colon (Deserosierung)
11	29,5	3	58	11	L	0	Nein
12	32,5	3	50	14,5	R	0	Nein
13	27	3	65	11 cranial, 10 caudal	L, R	0	Nein
14	34	3	50	10,5 cranial	L	0	Nein
15	32	3	50	14	R	0	Nein
16	29	3	60	18	Rektumresektion	15ml	Nein
17	32,5	3	90	16	Rektumresektion	0	Nein
18	28,5	3	55	10 cranial, 10,5 caudal	R, L	0	Nein
19	28	3	60	15	Rektumresektion	0	Nein
20	28,5	3	60	12	Rektumresektion	0	Nein
21	28	3	50.	13	Rektumresektion	0	Nein
22	34	3	90	12 cranial, 16 caudal,	R, L	0	Nein
23	32	3	70	12 cranial, 13,5 caudal	R, L	0	Nein
24	30	3	60.	12,5	Rektumresektion	0	Nein
25	29	3	50	14	Rektumresektion	0	Nein
26	29	3	50.	9,5 cranial 11,5 caudal	R, L	0	Nein
27	28	3	70.	11	Rektumresektion	0	Nein
28	35	3	60	11 cranial, 11,5 caudal	R, L	5ml	Nein
29	28,5	3	65	10 cranial, 11caudal	R, L	0	Nein
30	28,5	3	35	11,5	R	15ml	Nein

3.1.3 Allgemeine Haltungsbedingungen der Tiere

Der Tierversuchsantrag wurde mit dem Schreiben vom 12. Juli 2005 durch das Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz genehmigt. Die Versuche wurden am Institut für Innovative Medizin FIM (Leitung: Dr. med. vet. Frank Pölzing) durchgeführt. Die Tiere (n = 30) wurden vor und nach dem Eingriff in Boxen gehalten, die der Art und der Anzahl der Tiere angepasst sind. Größe: 4m x 5m. Besatzdichte: 8-10 Tiere pro Box auf Stroh.

3.1.4 Perioperatives Vorgehen

3.1.4.1 OP-Vorbereitung und Narkose

Die Tiere erhielten 24 bis 8 Stunden vor Versuchsbeginn einen Milchaustauscher, die letzten 8 Stunden vor der Operation standen die Tiere unter Nahrungskarenz, der Zugang zu Trinkwasser blieb bis zur Operation frei. Die Prämedikation erfolgte mittels einmaliger subkutaner Injektion. Nach anschließend erfolgter intravenöser Narkoseeinleitung wurden die Tiere orotracheal intubiert und erhielten einen peripheren Venenkatheter am Ohr. Während des nachfolgenden Eingriffs erhielten die Tiere intravenöse Infusionen von isotonischer Kochsalzlösung (0,9% NaCl) bzw. Vollelektrolytlösung (z. B. Tutofusin).

3.1.4.2 Pharmaka

Die Tiere wurden mit Azaperon 1-2mg/kg KG (Janssen, Neuss, Deutschland), Atropin 0,05mg/kg KG (B.Braun Melsungen AG, Deutschland) und Ketamin 20mg/kg KG (Serumwerk Bernburg, Deutschland) prämediziert. Als Inhalationsnarkose wurde ein Sauerstoff-Lachgas-Gemisch (Linde AG, München, Deutschland) eingesetzt. Zur Analgesie erhielten die Tiere Fentanyl i.v. 0,005mg/kg KG (Janssen, Neuss, Deutschland), Droperidol i.v. 0,2mg/kg KG (Sintetica, Mendrisio, Schweiz), Diazepam (Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) und Xylazin 2mg/kg KG (Serumwerk Bernsburg, Deutschland) nach Indikation. Eine Muskelrelaxation wurde erreicht durch Pancuronium organon 0,1-0,3 mg/kg KG (Organon, Oberschleißheim, Deutschland). Zur perioperative Antibiose wurde eine 1 x 1 Kurzinfusion nach Narkoseeinleitung (Enrofloxacin, Bayer AG, Leverkusen, Deutschland) verabreicht. Postoperativ erhielten die Tiere eine Analgesie mit Metamizol (Serumwerk Bernsburg, Deutschland) parenteral fest für 3 Tage, danach nach Bedarf, Antibiotika nach Verlauf.

3.1.4.3 Allgemeines operatives Vorgehen für alle Tiere

Die Schweine wurden in Rückenlage auf dem OP Tisch gelagert und an allen vier Extremitäten fixiert (s. Abb. 8), danach steril gewaschen und abgedeckt. In Intubationsnarkose wurde an den Schweinen eine mediane Oberbauch- (Leberläsion) bzw. Unterbauchlaparotomie (Rektumläsion/-anastomose) durchgeführt. Die Operation wurde von einem Operateur (Facharzt der Chirurgie) und einem Assistenten durchgeführt. Nach Adhäsionsprovokation wurde das Abdomen der Tiere mit einem geflochtenen resorbierbaren Faden Stärke USP 1 (Safil®, B.Braun Melsungen AG, Deutschland) mit einer fortlaufenden Naht verschlossen. Die Subkutannaht wurde durch eine resorbierbare Naht der Stärke USP 2-0 (Safil®, B.Braun Melsungen AG, Deutschland) adaptiert. Nach Hautdesinfektion erfolgte der Verschluss der Kutis durch Hautklammern (Leukoclip SD–Hautklammergerät, Ethicon GmbH, Norderstedt, Deutschland).

Abbildung 8: OP-Lagerung des Schweins

3.1.4.4 Konventionelle Operation und Defektsetzung an der Leber

Nach sterilem Abwaschen und Abdecken erfolgte eine mediane Oberbauchlaparotomie (vom Xiphoid 14 cm nach kaudal). Dabei wurde die Haut mit einem Skalpell scharf durchtrennt, die Eröffnung der Subkutis, der Faszie und des Peritoneums erfolgte mit dem Elektrokauter (Valleylab, Colorado, USA). Es wurde ein Spreitzer eingesetzt, der Assistent elevierte die rechte Bauchwand mit Hilfe eines Bauchdeckenhalters (beide: Aesculap AG, Tuttlingen). Mit einem Abstand von mindestens 7 cm von der Laparotomie nach lateral wurde zunächst ein 4 x 4 cm großes Fenster aus dem Peritoneum der Bauchwand, die sich direkt über der Leber befindet, mit Hilfe einer speziell angefertigten Schablone (Aesculap AG, Tuttlingen) scharf mit der Schere exzidiert (s. Abb. 9). Direkt unterhalb des Peritonealdefektes wurde als Spiegelbild auf der Leberoberfläche zunächst die Umrandung des 4 x 4 cm großen Defektes durch Zuhilfenahme einer Schablone (s. Abb. 10) mit einem Elektrokauter aufgetragen (s. Abb. 11). In diesem 4 x 4 cm großen Areal wurde das viszerale Peritoneum der Leberoberfläche durch Elektrokoagulation mit einer Energie von 360 kJ vollständig elektrokoaguliert (s. Abb. 12). Es wurde darauf geachtet, dass ein Mindestabstand von 7 cm zwischen Laparotomie und medialem Rand des Leberdefekts eingehalten wurde. Danach wurde das Abdomen verschlossen (s. Kap. 3.1.4.3).

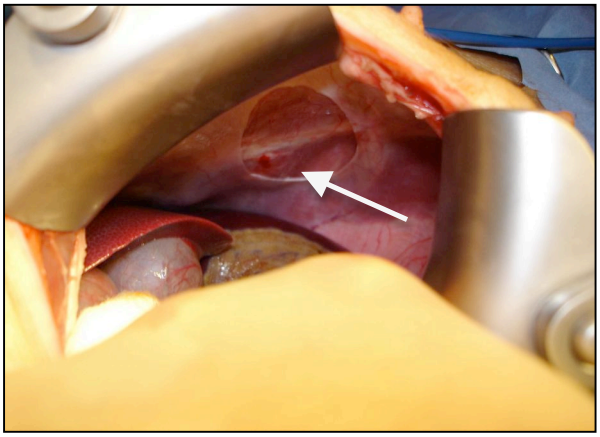

Abbildung 9: 4 x 4 cm großer Leberdefekt des parietalen Peritoneums (s. Pfeil) nach Scherenexzisision (Tier Nr. 6)

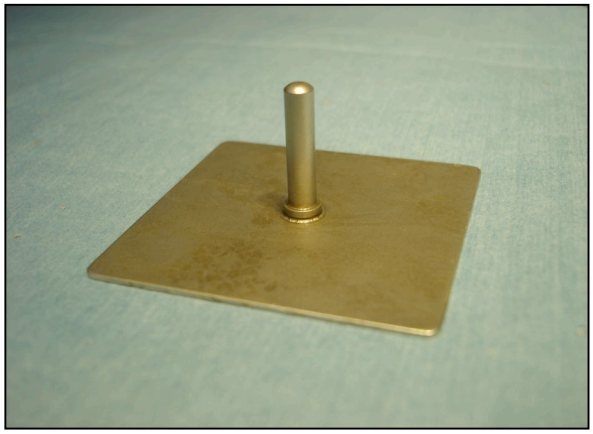

Abbildung 10: Schablone für Leberdefekt

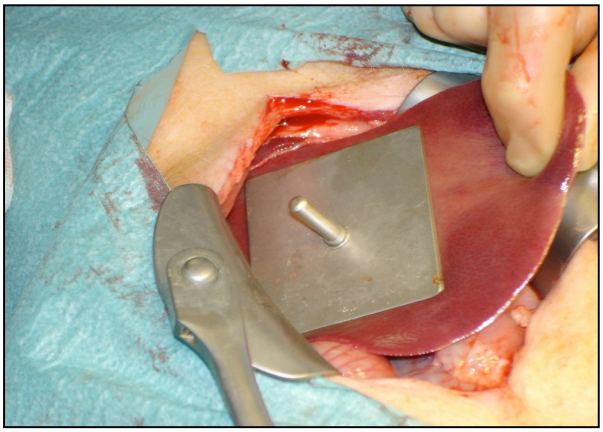

Abbildung 11: Schablone auf einer Leber anliegend vor Elektrokoagulation (Tier Nr. 5)

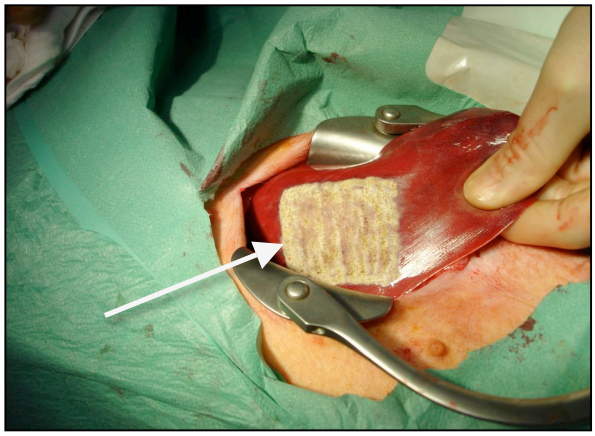

Abbildung 12: Leberdefekt (s. Pfeil) nach Elekrokoagulation (Tier Nr. 26)

3.1.4.5 Konventionelle Operation und Defektsetzung am Rektum

Die Tiere wurden in Rückenlage an allen vier Extremitäten fixiert. Der Operationstisch wurde in eine Kopftief-Lage gebracht. Hierdurch wird das Rektum für das operative Vorgehen besser zugänglich, da das gesamte Dünn- und Dickdarmkonvolut in den Oberbauch gleitet.

Nach sterilem Abwaschen und Abdecken erfolgte eine mediane Unterbauchlaparotomie, die sich von der Symphyse 14 cm nach kranial erstreckte. Dabei wurde die Haut mit einem Skalpell scharf durchtrennt, die Eröffnung der Subkutis, der Faszie und des Peritoneums erfolgte mit dem Elektrokauter. Es wurde ein Spreitzer (Bauchdeckenhalter N. Ricard KSV.KPL, Aesculap AG Tuttlingen) eingesetzt. Die Blase wurde vor das Abdomen luxiert und nach kaudal verdrängt. Nach Auffinden des Rektums wurde mit einem sterilen Schleifpapier (Kautery Tip Cleaner, Ref. 01.3950, Dispomedica, Hamburg) die Serosa zirkulär auf eine Strecke von 10 cm für 3 Minuten vollständig aufgeraut bis multiple punktuelle Blutungen aus der nächst tiefergelegenen gefäßtragenden Darmschicht der Subserosa austraten (s. Abb. 13 + 14). Das Rektum wurde in seine korrekte anatomische Position zurückverlagert und das Abdomen verschlossen (s. Kap. 3.1.4.3).

Abbildung 13: Längenmessung der zirkulären Adhäsionsprovokation am Rektum (Tier Nr. 8)

Abbildung 14: Punktuelle Blutung am Rektum nach Adhäsionsprovokation (Tier Nr. 2)

3.1.4.6 Konventionelle Operation und Rektumresektion

Die Lagerung und Eröffnung des Abdomens bei den acht Tieren wurde, wie in Kap. 3.1.4.5 beschrieben, durchgeführt. Die Blase wurde vor das Abdomen luxiert und nach kaudal verdrängt. Entsprechend der Rektumresektion beim Menschen wurde zunächst die Arteria und Vena mesenterica inferior ligiert (Ligatur 3-0 DEXON „S“). Es wurde etwa 12 cm Dickdarm im Bereich des Rektums reseziert. Für die End-zu-End-Anastomisierung (zirkuläre Darmnaht) wurde ein CEEA-Stapler (Endo GIA 30 Auto Suture) der Größe 21 mm verwendet (s. Abb. 15 + 16). Der Stapler wurde bei etwa 15 cm ab ano ausgelöst und entfernt. Die Darmringe, die während der Anastomisierung im Instrument verbleiben, wurden im Stapler auf Vollständigkeit überprüft. Die Anastomose wurde rektoskopisch kontrolliert. Es folgte eine Dichtigkeitskontrolle mit NaCl-Lösung 0,9%ig („Wasser-Probe“). Das Abdomen wurde verschlossen (siehe Kapitel 3.1.4.3).

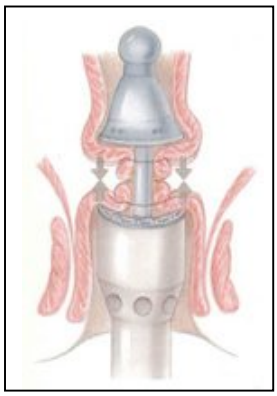

Abbildung 15:
Skizze eines zirkulären Klammernaht-schneideinstruments (CEEA-Stapler)

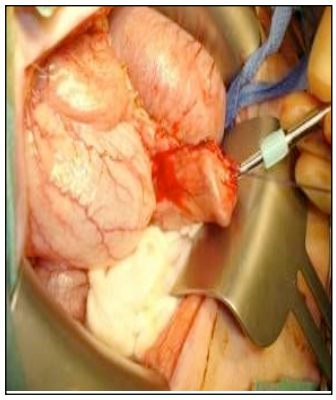

Abbildung 16:
Tabaksbeutelnaht um den CEEA-Stapler-Kopf, Tier Nr. 24

3.1.5 Klinischer Verlauf

In dem Zeitraum zwischen erster und zweiter Operation wurden die Tiere betreffend ihres klinischen Zustands, der Nahrungsaufnahme, des Ruhe- oder Schlafbedarfs, der Aktivität und Fiebers beobachtet und dokumentiert.

3.1.6 Gewichtsverlauf

Das Gewicht der Tiere wurde am Tag der ersten Operation (Tag 0), sowie am Tag der zweiten Operation (Tag 44 oder Tag 90) gemessen.

3.1.7 Ablauf der Explantation

Die Tiere der Gruppe A1 (Leberdefekt, n=8), der Gruppe B1 (Rektumläsion, n=8) und der Gruppe C (Rektumresektion, n=8) wurden 6 Wochen postoperativ zunächst sonographiert, dann laparoskopisch untersucht und anschließend laparotomiert. Vor Entnahme von Verwachsungsproben für die planimetrische und tensiometrische Untersuchung erfolgte die Tötung der narkotisierten Tiere unter Anwendung von T61 (Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland). Das gleiche Procedere erfolgte bei den Tieren der Gruppen A2 (Leberdefekt, n=8) und B2 (Rektumläsion, n=8) 12 Wochen postoperativ. Eine Rektoskopie wurde bei allen Tieren durchgeführt, bei denen eine Rektumanastomose angelegt oder eine Rektumläsion gesetzt wurde.

Übersicht über den Ablauf der Explantation:

1. Verwachsungssonographie
2. Rektoskopie (nur bei Tieren mit Ahäsionsprovokation am Rektum bzw. Resektion)
3. Diagnostische Laparoskopie (Filmdokumentation)
4. Mediane Relaparotomie, Anzahl und Art der adhärenten Organe (nach Zühlke)
5. Schmerzlose Tötung und Entnahme der Verwachsungen
6. Flächenmessung der Adhäsion
7. Tensiometrie

Tabelle 3: Übersicht über die Untersuchungen und Auswertungsparameter der einzelnen Versuchsgruppen

Auswertungs-parameter der Modellgruppen	**Gruppe A1** (Leber, 6 Wochen pop.)	**Gruppe A2** (Leber , 12 Wochen pop.)	**Gruppe B1** (Rektum, 6 Wochen pop.)	**Gruppe B2** (Rektum, 12 Wochen pop.)	**Gruppe C:** (Rektum-resektion, 6 Wochen pop.)
KlinischerVerlauf	X	X	X	X	X
Rektoskopie			X	X	X
Verwachsungs-sonographie	X	X	X	X	X
Laparoskopie und Laparotomie	X	X	X	X	X
Anzahl Verwachsungen	X	X	X	X	X
Zühlke Klassifikation	X	X	X	X	X
Planimetrie	X	X	X	X	X
Tensiometrie			X	X	X

3.1.7.1 Untersuchung: Verwachsungssonographie

Abbildung 17: Neun-Felder-Sonographie am Abdomen des Schweins

Die Verwachsungssonographie wurde mit einem linearen Schallkopf 6/8 MHZ durchgeführt (Sonographiegerät: ESAOTE PIE medical, Aquila). Gemessen wurde die kranio-kaudale Verschieblichkeit der Intraabdominalorgane im Verhältnis zur Bauchdecke zwischen tiefer In- und Exspiration (71, 73, 45). Dazu wurde in Narkose die Lunge bis 4 kPa gebläht. Ein linearer Schallkopf wurde longitudinal auf 9 Untersuchungspunkte aufgesetzt (s. Abb. 17). Neun Felder, 3 im Oberbauch (Untersuchungspunkte 1-3), 3 im Mittelbauch (4-6) und 3 im Unterbauch (7-9) wurden untersucht. Die Weite der Verschieblichkeit wurde in cm gemessen und dokumentiert.

3.1.7.2 Untersuchung: Rektoskopie

Eine Rektoskopie wurde bei allen Tieren durchgeführt, bei denen eine Rektumanastomose angelegt oder eine Rektumläsion gesetzt worden war. Es wurde eine Kaltlichtquelle (Xenon 175, Fa. Karl Storz, Tuttlingen) eingesetzt. Nach rektaler, digitaler Austastung wurde ein reguläres 20 mm Standard-rektoskop von 20 cm Länge (Fa. Karl Storz, Tuttlingen) verwendet (s. Abb. 18). Das Rektum war bis etwa 25 cm ab ano beurteilbar. Dabei wurden Schleimhautveränderungen (Rötungen, Entzündungen, Schleimhautdefekte, intraluminale Klammern), Stenosen sowie Impressionen von extraluminal untersucht.

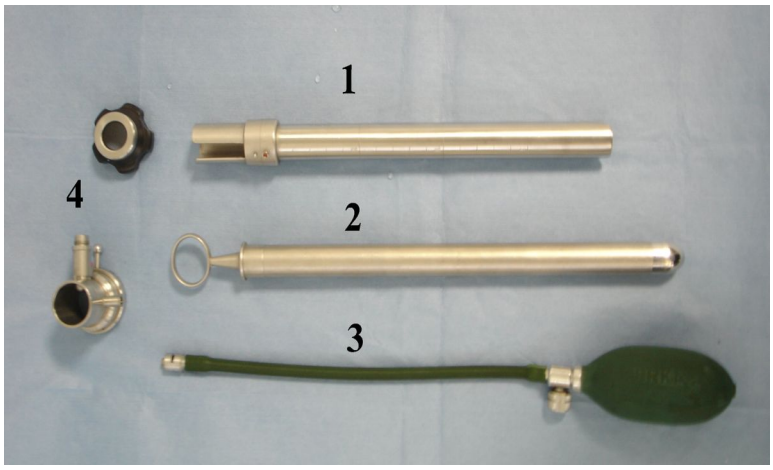

Abbildung 18: Rektoskopieset (1-Rektoskop, 2- Mandrain, 3-Blasebalg, 4- Sichtfenster)

3.1.7.3 Untersuchung: Laparoskopie

Oberhalb des Bauchnabels erfolgte eine ca. 1,5 cm lange Hautinzision mit dem Skalpell. Der obere und untere Inzisionsrand wurde mit je einer Backhausklemme (Aesculap AG Tuttlingen) gefasst. Das Abdomen wurde angehoben und eine Veresskanüle blind eingebracht. Nach unauffälliger Wasserprobe wurde das Abdomen mit CO_2-Gas mit max. Druck 12mmHg sowie max. Flow von 6 l/min gebläht (Storz Electronic Endoflator 26430520). Nach vollständiger CO_2-Gasinsufflation erfolgte das Penetrieren der Bauchhöhle mit einem 11 mm Sicherheitstrokar. Im Folgenden wurde das Laparoskop, bestehend aus 30°-Winkeloptik (Karl Storz 26033), einer gängigen Dreichip-Kamera sowie der oben beschriebenen BPA Lichtquelle in die Bauchhöhle eingeführt (s. Abb. 19). Danach erfolgte der diagnostische Rundumblick in der gesamten Bauchhöhle, bei dem sowohl Verwachsungen zur Bauchdecke als auch Interorganverwachsungen detektiert wurden. In der ersten Studie wurden Verwachsungen ausschließlich durch eine rein diagnostische Laparoskopie ohne Zuhilfenahme eines weiteren Arbeitstrokars durchgeführt und die einzelnen Verwachsungsgrade nach Zühlke durch Videoaufnahme sowie schriftlich dokumentiert. Die Videoaufnahmen wurden archiviert.

Abbildung 19: Laparoskopie mit Optiktrokar

3.1.7.4 Laparotomie

Die Relaparotomie wurde parallel, im Abstand von ca. 3 cm zum vormaligen Schnitt durchgeführt, um potentielle Adhäsionen an die erste Laparotomie beurteilen zu können. Nach Eröffnung des Abdomens wurden alle Verwachsungen zur Bauchdecke und zwischen den Organen nach Zühlkes Einteilung (40, s. Kap. 1.6) erfasst, dokumentiert und foto-dokumentiert.

3.1.7.5 Klinische Adhäsionsklassifikation

Nach der Längslaparotomie wurde schriftlich sowie fotografisch die Anzahl der mit dem adhäsionsprovozierten Areal verwachsenen Organe festgehalten. Darüber hinaus wurden alle vorhandenen Adhäsionen (sowohl zum gesetzten Defekt als auch zur Laparotomiewunde) makroskopisch evaluiert. Hierzu wurde der von Zühlke eingeführte Index verwendet (40, s. Kap. 1.6). Der maximale Verwachsungsgrad bezeichnet dabei den höchsten vorliegenden Verwachsungsgrad.

3.1.7.6 Schmerzlose Tötung in Narkose

Es erfolgte die Tötung der Tiere in Vollnarkose unter Anwendung von T61 (Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland). Anschließend wurden die Verwachsungen der adhäsionsprovozierten Organe mit einem Skalpell bzw. Schere exzidiert und entnommen.

3.1.7.7 Flächenmessung der Adhäsionen in cm²

Die Fläche der Adhäsionsoberfläche wurde durch Auftragen auf Folie und indirekte

Flächenbestimmung bestimmt. Hierzu wurden die Verwachsungsstränge auf einem Bauchtuch ausgebreitet. Die Fläche der Adhäsionsoberfläche wurde bei Leberadhäsionen anhand des anhaftenden Peritoneums direkt auf Folie übertragen (100, 101, s. Abb. 20). Bei meist komplexeren zirkulären Adhäsionen der übrigen Organe erfolgte die Flächenbestimmung durch Auftragen der verschieden lokalisierten Adhäsionsstrukturen auf die Folie. Die gezeichneten Skizzen wurden über ein an einem Computer angeschlossenes Pad in ein Computerprogramm übertragen. Hier wurde die Gesamtfläche der Adhäsionen in cm² berechnet und dokumentiert.

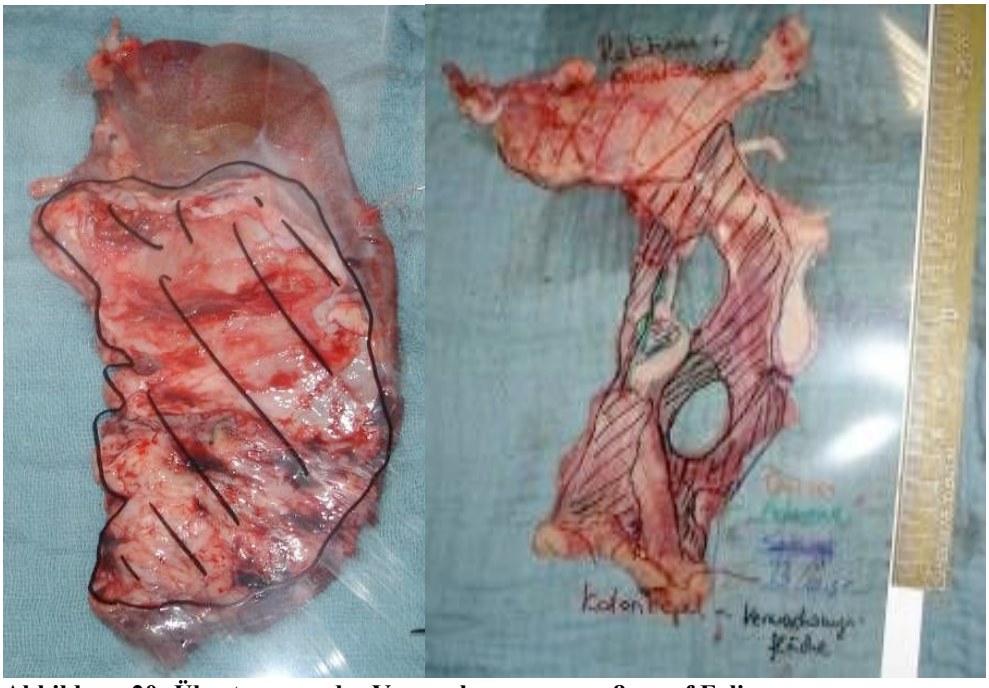

Abbildung 20: Übertragung des Verwachsungsausmaßes auf Folie.
Links: Adhäsion Grad IV zwischen Leber und Peritoneum (Tier Nr. 8),
Rechts: Komplexe Adhäsionsstruktur nach Rektumresektion (Tier Nr. 25)

3.1.7.8 Zugkraftmessung

Abbildung 21: Durchführung der Zugkraftmessung einer drittgradigen Verwachsung zwischen Uterus und Rektum (Tier Nr. 26)

Nach Explantation eines vollständigen Verwachsungsstranges in Verbindung mit den angrenzenden Organen wurde mit einem Tensiometer die mechanische Zugkraft bis zum Zerreißen der Adhäsionen/des Gewebes aller zirkulär gefassten Adhäsionen gemessen (19, s. Abb. 21). Dafür wurde die Gesamtheit der adhärenten Strukturen mit dem Tensiometer verbunden. Die vormals adhäsionsprovozierte Struktur wurde dabei am Tisch mithilfe eines Schraubstockes fixiert. Mit zunächst kontinuierlich zunehmender Zugkraft wurde der Tensiometer bis zum Zerreißen des Gewebes gespannt. Durch einen roten Kontrollzeiger wurde die maximal gemessene Zugkraft am Tensiometer festgehalten, abgelesen und dokumentiert. Erstgradige Adhäsionen waren in der Regel nicht tensiometrisch erfassbar, da sie sich während der Präparation häufig durch minimalen Zug lösten.

3.2 Sicherheitsstudie – Produkttestung an Rektumanastomosen

Für die Sicherheitsstudie des bisher in der Humanmedizin nicht eingeführten Produktes A-Part Gel® (s. Kap. 1.5) wurde in dieser tierexperimentellen Studie die Anwendung an Rektumanastomosen getestet. Als Adhäsionsbarriere sollte das Produkt zwar überschießende pathologische Verwachsungen verhindern, nicht jedoch in den physiologischen Heilungsprozess im Bereich der Anastomosenränder eingreifen. Es wurde daher besonders auf die Bioverträglichkeit (definiert als Gewebeverträglichkeit eines in den Körper eingesetzten oder mit seiner Oberfläche in Kontakt kommenden Wirkstoffes bzw. Medikamentes) geachtet: Durch makroskopische und mikroskopische Untersuchung wurden Entzündungsreaktionen evaluiert, auf Dehiszenzen, Nekrosen und Abszessen an der Darmwand, Fistelverbindungen und Epitheldefekte oder Granulombildungen als Zeichen für eine unzureichende Anastomosenheilung geachtet sowie denkbare unerwünschte Wirkungen des Gels auf Anastomose, Nahtmaterial und Klammern untersucht. Darüberhinaus wurden zur Prüfung der Sicherheit die Darmabschnitte im Bereich der Anastomose reseziert und einer Dichtigkeitsprüfung und Berstungsmessung unterzogen. Im

weiteren galt es die Anwendbarkeit des Produktes zu erproben. Wie in der Modelletablierung wurde auch in dieser Untersuchung als Versuchstier das Schwein gewählt, da es in der Literatur das anerkannteste Modell zur Testung von Anastomosen bzw. von Nahtmaterialien und Staplerklammern im Bereich des Darms darstellt (93, 94, 97-99). Die Makro- und die Mikroanatomie und damit auch der Operationssitus des Schweins sind mit dem Menschen vergleichbar.

3.2.1 Versuchsaufbau der Sicherheitsstudie

In acht Tieren wurden 12 cm Darm reseziert. Anschließend wurden vier handgenähte Anastomosen und vier Stapleranastomosen hergestellt und mit A-Part Gel® bedeckt. Es wurde in diesem Falle ein zweiwöchiger und nicht der aus der Modellplanung postulierte sechswöchige postoperative Nachbeobachtungszeitraum gewählt, da es sich hierbei primär um eine Sicherheitstestung und nur sekundär um eine Verwachsungsstudie handelte. Gründe dafür sind postoperative Entzündungsreaktionen und Reparaturmechanismen, die in den ersten zwei Wochen stattfinden. Im selben Intervall manifestieren sich auch eventuelle Anastomoseninsuffizienzen, so dass entsprechend anderer Arbeitsgruppen ein Nachbeobachtungszeitraum von 14 Tagen gewählt wurde (105-107).

3.2.2 Durchführung der anterioren Rektumresektion und Anastomosenanlage

Die Tierhaltung sowie das präoperative Vorgehen erfolgte analog Kap. 3.1.2 und 3.1.4. An allen acht Schweinen wurde eine mediane Unterbauchlaparotomie (Schnittlänge: 15 cm) durchgeführt. Das Rektum wurde präpariert. Nach Ligatur der Arteria mesenterica inferior wurden 12 cm Darm im Bereich des Rektums reseziert. Die Anastomose wurde bei 15 cm ab ano angelegt. Bei vier Schweinen (Gruppe 1) wurde eine allschichtige **handgenähte Einzelknopfanastomose** (Monosyn USP 4-0, Aesculap AG Tuttlingen) modifiziert nach Albert (s. Abb. 22), (102, 103) durchgeführt, um die Wirkung von A-Part Gel® auf die einzelnen Knoten zu testen. In vier weiteren Schweinen wurde eine **zirkuläre Klammernahtanastomose** mit einem Durchmesser von 21 mm (PREMIUM PLUS CEEA 21 Einweg-Klammerinstrument, Tyco Healthcare Deutschland GmbH, Neustadt an der Donau, Gruppe 2) angelegt.

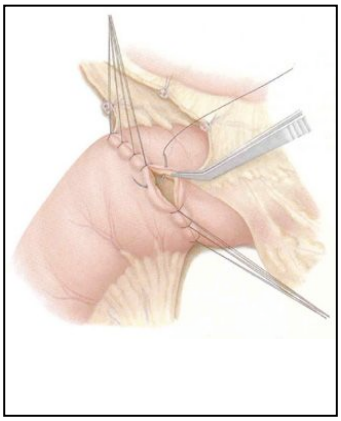

Abbildung 22: Handgenähte Anastomose nach Albert (102, 103)

Die Anastomose entstand hierbei aus einer zweireihig invertierten Klammernahtreihe.

Nach erfolgter Anastomosierung wurde die Dichtigkeit der Darmnaht überprüft. Es folgte eine Spülung des Abdomens mit 200 ml Ringerlaktat. Danach wurden 12 ml A-Part Gel® appliziert bis die Anastomose und die Gewebedefekte, die am dorsalen Peritoneum durch die Darmresektion entstanden waren, vollständig bedeckt waren. Der intraoperative Blutverlust wurde durch Absaugung in einem Sammelgefäß gemessen. Nach Anastomosenanlage wurde das Abdomen der Tiere mit einem multifilen resorbierbaren Faden der Stärke 1 (Safil®, Aesculap AG Tuttlingen) verschlossen. Kurz vor dem endgültigen Verschluss wurde die Laparotomiewunde mit 7 ml A-Part Gel® behandelt. Dabei wurde die mit Gel gefüllte Spritze durch die verbliebene Öffnung in das Abdomen geführt und die Adhäsionsbarriere – unter manuellem Druck auf die Laparotomienaht – von innen aufgetragen. Die Subkutis wurde durch eine resorbierbare Naht der Stärke USP 2-0 (Safil®, Aesculap AG Tuttlingen) adaptiert. Nach Hautdesinfektion erfolgte der Verschluss der Kutis durch Einzelklammern (Leukoclip SD–Hautklammergerät, Ethicon GmbH, Norderstedt, Deutschland).

3.2.3 Ablauf der Explantation

Entsprechend dem Vorgehen anderer Arbeitsgruppen (105-107) wurden die Tiere zwei Wochen nach der Primäroperation erneut narkotisiert (s. Kap. 3.1.4.1) und in Rückenlage an allen vier Extremitäten fixiert.

Durch folgende Untersuchungen wurden die Anastomosensicherheit und ihre Adhäsiogenität geprüft:

1. Verwachsungssonographie
2. Rektoskopie
3. Diagnostische Laparoskopie (Filmdokumentation)
4. Mediane Oberbauch-Relaparotomie und Dokumentation der Adhäsionen
5. Kontrastmittelgabe und schmerzlose Tötung in Narkose mit T61
6. Entnahme des Dickdarms im Bereich der Anastomose
7. Dichtigkeitsprüfung
8. Anastomosenindex
9. Berstungsdruckmessung
10. Makroskopische Begutachtung (serosa- und mukosaseitig)
11. Mikroangiographie
12. Histologische Aufarbeitung

3.2.3.1 Verwachsungssonographie

Gemessen wurde die kranio-kaudale Verschieblichkeit in Zentimeter der Intraabdominalorgane im Vergleich zur Bauchdecke zwischen tiefer In- und Exspiration (71, 72). Dafür wurde die Lunge des Versuchstiers in Narkose bis 4 kPa gebläht. Aus den Erfahrungen der Modelletablierung (s. Kap. 4.1.10) wurde nun gezielt der Laparotomienarbe entlang am oberen sowie unteren Wundpol die Verschieblichkeit der Intraabdominalorgane in Längsrichtung mit einem linearen Schallkopf erfasst. Dabei wurde die 9-Felder-Technik verlassen, da sich in den Vorversuchen ausschließlich Verwachsungen zur Laparotomie ausgebildet hatten. Adhäsionen zu anderen sonographierbaren Lokalisationen der Bauchdecke waren extrem selten. Um das Augenmerk auf die Adhäsionen zur Laparotomiewunde zu richten, wurde in dieser Studie ein Narbenschall als zielgerechter erachtet.

3.2.3.2 Rektoskopie

S. Kap. 3.1.7.2

3.2.3.3 Diagnostische Laparoskopie

Im Vergleich zur diagnostischen Laparoskopie der Modelletablierung (s. Kap. 3.1.7.3) wurde in dieser zweiten Studie nach Aufblähen des Abdomens in üblicher Weise neben dem obligatorischen Optiktrokar noch ein weiterer 5mm-Arbeitstrokar zur besseren Situsbeurteilung unter Sicht im Bereich des rechten Mittelbauches eingebracht, da sich in der ersten Studie mit einem Optiktrokar alleine einige Adhäsionsstränge nicht darstellen ließen. Über den diagnostischen Rundumblick wurden die intraabdominalen Verwachsungen zur Bauchdecke durch Dokumentation und Videodokumentation festgehalten. In Kopf-tief-Lagerung wurde unter Zuhilfenahme einer laparoskopischen atraumatischen Fasszange der Dünndarm vom Rektum getrennt. Alle Verwachsungen inkl. der Anastomosenregion wurden erfasst und nach dem Zühlke-Score eingestuft (s. Abb. 4, 40). Die Videoaufnahmen wurden archiviert.

3.2.3.4 Dokumentation und Photodokumentation der Adhäsionen

Nach Laparotomie wurden die intraabdominellen Verwachsungen erneut nach Zühlke beurteilt (s. Abb. 4, 40) und durch Dokumentation festgehalten.

3.2.3.5 Kontrastmittelgabe und schmerzlose Tötung in Narkose

Die Aorta abdominalis wurde nach Präparation kanüliert und mit Bariumsulfat-Kontrastmittel perfundiert (Vorbereitung der Mikroangiographie, siehe Kap. 3.2.3.11). Danach erfolgte die Tötung

der Tiere (Angabe der Methode gemäß EU-Empfehlung) in Vollnarkose unter Anwendung von T61 (Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland).

3.2.3.6 Darmresektion im Bereich der Anastomose und Hegarmessung

Der Darm in Höhe der Anastomose wurde ggf. vom umgebenden und adhärenten Gewebe gelöst. Das Darmsegment mit einem Abstand von proximal sowie distal 7 cm zur Anastomose wurde aus dem Situs entfernt. Die anschließende Messung mit Hegarstiften, also Metallstäben mit rundem Querschnitt und definiertem Durchmesser, wurde für die Bestimmung des Innendurchmessers der Anastomose eingesetzt.

3.2.3.7 Dichtigkeitsprüfung

Das entleerte Resektat wurde an beiden Enden durch einen Zylinder abgedichtet. Anschließend erfolgte die Befüllung mit Gastrografin bis zu einem Druck von 40 cm H_2O (109). Es wurde beobachtet, ob sich Flüssigkeit im Bereich der Anastomose entleerte und dadurch eine Leckage zeigte (109).

3.2.3.8 Anastomosenindex (AI)

Zum Ausschluss von Stenosen wurde im Bereich der Anastomose bei einer Füllung des Darmsegments mit Gastrografin von 20 cm H_2O Druck die Anastomose in 2 Ebenen auf einem Röntgenfilm belichtet. Anhand dieses Bildes wurde der Anastomosenindex berechnet. Dieser Index gibt das Verhältnis zwischen Anastomosenweite und dem Lumen des intakten Darms 5 cm beidseits (Referenzdarm mit physiologischem Durchmesser) entfernt von der Anastomose wieder. Die relative Anastomosenweite gibt Auskunft über das Ausmaß einer Einengung im Anastomosenbereich in Bezug auf den Umgebungsdarm. Hierzu wird ein standardisierter Anastomosenindex nach folgender Formel verwendet (109, s. Abb. 23):

$$AI = \frac{2a}{b + c}$$

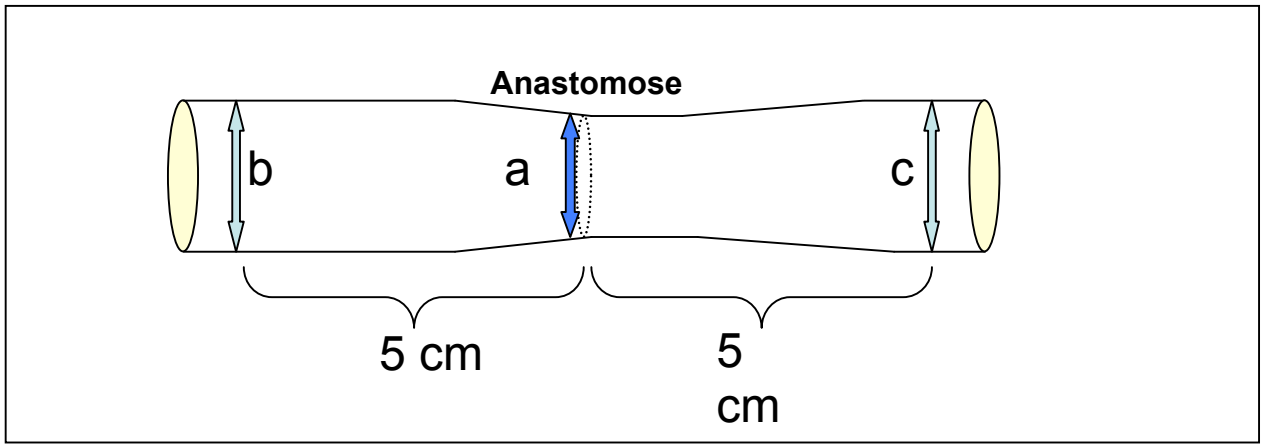

Abbildung 23: Schematische Zeichnung zur Berechnung des Anastomosenindex

3.2.3.9 Berstungsdruckmessung

Zur Testung der Anastomosenfestigkeit wurde das extrahierte Darmsegment an einen Druckabnehmer angeschlossen und mit Ringerlösung kontinuierlich aufgebläht bis das Darmsegment platzte (s. Abb. 24). Die Lokalisation der Perforation (Darm oder Anastomose) wurde notiert und der entsprechende Druck wurden durch einen Druckabnehmer und Drucker dokumentiert (111, 112).

Abbildung 24: Durch Druck perforiertes Darmsegment 2 cm von der Anastomose entfernt (Tier Nr. 2). Die Anastomose blieb intakt.

3.2.3.10 Makroskopische Begutachtung (serosa- und mukosaseitig)

Die Anastomose wurde auf Fisteln, Adhäsionen, Epitheldefekte (Mucosa) und transmurale Anastomosenstärke überprüft und auf Gelreste geachtet.

3.2.3.11 Mikroangiographie

Etwa 10 Minuten nach Verabreichung der Bariumsulfatlösung in die Aorta konnte die allmähliche und später pralle Auffüllung der Darmwandarterien mit dem weißlichen Kontrastmittel makroskopisch mitverfolgt werden (s. Abb. 25). Das venöse System blieb aufgrund des Verschlusses der 20-40 µm großen arteriellen Kapillaren durch die Bariumsulfatpartikel kontrastmittelfrei.

Abbildung 25: Darmwandarterien mit Kontrastmittel gefüllt erschienen makroskopisch weißlich

Anschließend wurden die betreffenden Darmsegmente explantiert und den weiteren Untersuchungen zugeführt. Die Präparate wurden in 4% gepuffertem Formalin fixiert. Zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte die Mikroradiographie der Präparate auf einem Röntgenfilm. Der Gefäßstatus der Anastomosen wurde anhand radiologischer Kriterien erfasst, mit denen Aussagen über Art und Ausmaß der postoperativen Gefäßneubildung gemacht werden können. Als Kriterien wurden die „Neovaskularisation“, die „Parenchymkontrastierung“, die „transanastomotische Gefäßeinsprossung“ und die „Angleichung an das normale Gefäßsystem“ gewählt. Die Bewertung dieser Kriterien erfolgte anhand einer Punkteskala von 0-2 (113-115, s. Abb. 26). Diese sollen Aufschluss über Art, Dauer, Stadium, Qualität und Intensität des Heilungsprozesses geben. Die Beurteilung der Mikroangiographie erfolgte durch einen erfahrenen Oberarzt der Abteilung für Radiologie (Dir.: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Reiser) am Klinikum Großhadern. Folgende Kriterien sollten nach Belichtung der Anastomosen auf einem Röntgenfilm zur Beurteilung der Makro- und Mikrodurchblutung einbezogen werden (113-115):

	PUNKTE		
KRITERIUM	**0**	**1**	**2**
Güte des Angiogramms	Nicht verwertbar	mäßig gelungen	gut gelungen
Avaskuläre Bezirke	Ja	nein	/
Neovaskularisation	Nicht vorhanden	moderat	ausgeprägt
Parenchymkontrastierung	Ausgeprägt	moderat	nicht vorhanden
Transanastomotische Gefäßeinsprossung	Nicht vorhanden	moderat	Ausgeprägt
Angleichung an das normale Gefäßsystem	Nicht vorhanden	nachweisbar	Ausgeprägt
Gesamtscore "%" max. möglicher Punktzahl auswertbarer Angiographien			

Abbildung 26: Kriterien und Bewertung der Gefäße im Anastomosenbereich (113, 114, 115)

3.2.3.12 Histologische Aufarbeitung

Zur histologischen Aufarbeitung wurden die Präparate zum einen mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung, zum anderen mit der Bindegewebsfärbung nach van Gieson bearbeitet.

Die regulär verheilten Anastomosen wurden für die histologische Aufarbeitung und Beurteilung nach unten aufgeführten, quantitativen Kriterien durch eine erfahrene Kollegin des Pathologischen Instituts der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. T. Kirchner) beurteilt (s. Abb. 27). Es wurden für alle Anastomosen 5 Referenzschnitte angefertigt. Bei auffälliger Anastomosenheilung wurde vor allem dieses auffällige Areal bewertet, d. h. in die histologische Bewertung geht jeweils der pathologische Befund der Anastomose ein (116-118).

Histologische Anastomosenareale	Skala-Einteilung (0-3) 0 = nicht vorhanden 1 = geringgradig 2 = mäßiggradig 3 = hochgradig	Ja / Nein-Klassifikation
Epithel:		
Reepithelialisierung		X
Hyperplasie	X	
Entzündung	X	
Submucosa, Muskulatur, Subserosa:		
Entzündung oberflächlich	X	
Entzündung tief	X	
Bindegewebsproliferation	X	
Vaskularisation oberflächlich	X	
Vaskularisation tief	X	
Fistelbildung		X
Schleimhautversprengung		X
Riesenzellreaktion		X
Fremdmaterial		X
Serosa:		
Entzündung	X	

Abbildung 27: Kriterien für die histopathologische Bewertung der Anastomosenqualität

3.3 Angaben zur Statistik

Um die gewonnenen Messwerte übersichtlich darzustellen, miteinander zu korrelieren und statistisch auszuwerten, wurden sie mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft-Excel® Version 7.0 für Windows 95® sowie mit SPSS (SPSS Inc. Chicago, Version 8.0) bearbeitet. Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte, Mediane, Minimum und Maximum berechnet. Zur Ermittlung der Signifikanz zweier unabhängiger Stichproben wurde als nichtparametrischer Test der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

4 ERGEBNISSE

4.1 Ergebnisse der Modelletablierung

4.1.1 Ergebnisse Gruppe A1 (Leberläsion, 6 Wochen postop., n=8)

4.1.1.1 Klinischer Verlauf

Alle acht Tiere hatten über den gesamten sechswöchigen postoperativen Beobachtungszeitraum einen unauffälligen klinischen Verlauf. Am Tag 44 (2. Operation) zeigten sieben Schweine einen Narbenbruch im Bereich der medianen Laparotomie mit einer durchschnittlichen Länge von 15 cm. Das achte Tier (Nr. 4, ohne Bruch) hatte zwei subkutane Abszesse mit einem Durchmesser von je 2,5 cm.

4.1.1.2 Gewichtsverlauf

Alle Tiere nahmen von durchschnittlich 32 ± 2,3 kg in 6 Wochen um 12 kg auf 44 ± 6,2 kg (Median: 45 kg) zu.

4.1.1.3 Verwachsungssonographie

Die Zusammenfassung der Ergebnisse aller Tiere findet sich im Kapitel 4.1.10.

4.1.1.4 Vergleich Laparoskopie versus Laparotomie: Anzahl und Klassifizierung der Verwachsungen

In der laparoskopischen Untersuchung mit nur einem Optiktrokar konnten in den acht Tieren insgesamt 15 Adhäsionen gefunden werden, nach Laparotomie erhöhte sich die Zahl auf 25 (s. Tab. 4). Tief gelegene und von anderen anatomischen Strukturen bedeckte Verwachsungen blieben unerkannt. Wurde eine Verwachsung in der Laparoskopie gefunden, so konnte der Verwachsungsgrad – wie sich nach Laparotomie später zeigte – zuverlässig vom Operateur eingeschätzt und klassifiziert werden: in der Laparoskopie wurde ein durchschnittlicher maximaler Verwachsungsgrad (nach Zühlke) von 2,8 ± 1,0 (Median: 2) und in der Laparotomie von 2,9 ± 1,0 (Median: 2,5) gefunden.

4.1.1.5 Mit dem Primärdefekt verwachsene Organe

Jedes Tier zeigte Verwachsungen zwischen Leber und Bauchwanddefekt (s. Tab. 5). Vier Tiere

(Nr. 4, 6, 14, 22) wiesen überdies Verwachsungen zu einem weiteren Organ (z. B. Netz, Laparotomiewunde) auf. Durchschnittlich zeigten sich 1,5 ± 0,53 (Median: 1,5) an der Leber adhärente Organe. Die Verwachsungen, die sich zwischen der Leber und dem Bauchwanddefekt gebildet hatten, waren flächig und in allen Fällen nur scharf zu lösen. Im Durchschnitt betrug der maximale Verwachsungsgrad 3,0 ± 0,9 (Median: 3).

4.1.1.6 Mit der Laparotomienarbe verwachsene Organe

Auffällig waren die Verwachsungen zwischen Netz und oberem Laparotomiepol in 6 Schweinen (75%) (s. Tab. 6). In 3 Tieren (Nr. 4, 9, 14) waren zweitgradige Adhäsionsstränge zwischen Milz und Laparotomie vorhanden. Im Durchschnitt betrug der maximale Verwachsungsgrad 1,9 ± 0,35 (Median: 2).

4.1.1.7 Adhäsionsfläche

Die von der Leber mit der Bauchwand verwachsene Fläche erreichte ein Flächenmaß von 60 ± 32 cm² (Median: 59 cm²) bei einer ursprünglich auf der Leber generierten Fläche von 16 cm².

Tabelle 4: Adhäsionsmodell – Leber, 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n = 8
Anzahl an Verwachsungen, Vergleich Laparoskopie vs. Laparotomie

Tier Nr.	Anzahl der Verwachsungen in der Laparoskopie sichtbar	Laparotomie			Maximaler Verwachsungsgrad in der Laparoskopie	Maximaler Verwachsungsgrad nach Eröffnung durch Laparotomie
		Anzahl der Verwachsungen nach Eröffnung durch Laparotomie	Davon: Verwachsungen zur Leber	Davon: Verwachsungen zur Laparotomiewunde		
4	1	3	2	1	2	3
6	2	3	2	1	4	4
7	1	2	1	1	2	2
8	4	4	3	1	4	4
9	2	4	1	3	2	2
13	2	2	1	1	2	2
14	1	3	2	1	4	4
22	2	4	2	2	2	2

Tabelle 5: Adhäsionsmodell – Leber, 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n = 8
Verwachsungen von der Leber ausgehend

Tier Nr.	Anzahl verw. Organe	Verwachsungen von Leber zu adhärenten Organen	Maximaler Verwachsungsgrad
4	2	Leber => Netz 1° Leber => Bauchwanddefekt 3°	3
6	2	Leber => Zwerchfell 1° Leber => Bauchwanddefekt 4°	4
7	1	Leber => Bauchwanddefekt 2°	2
8	3	Leber => Bauchwanddefekt 4° Leber => Netz 2° Netz => rechte Bauchwand 2°	4
9	1	Leber => Bauchwanddefekt 3°	3
13	1	Leber => Bauchwanddefekt 2°	2
14	2	Leber => Oberbauch 4° Leber => Bauchwanddefekt 4°	4
22	2	Leber => mit sich selbst 2° Leber => Bauchwanddefekt 2°	2

Tabelle 6: Adhäsionsmodell – Leber, 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n = 8
Verwachsungen der Laparotomie

Tier Nr.	Anzahl verw. Organe	Verwachsungen der Laparotomie	Maximaler Verwachsungsgrad
4	1	Laparotomie => Milz 2°	2
6	1	Laparotomie => Netz 1°	1
7	1	Laparotomie => Netz 2°	2
8	1	Laparotomie => Netz 2°	2
9	3	Laparotomie => Netz 2° Laparotomie => Milz 2° Laparotomie => Netz 2°	2
13	1	Laparotomie => Netz 2°	2
14	1	Laparotomie => Milz 2°	2
22	2	Laparotomie => Netz 2° Laparotomie => Leber 2°	2

4.1.2 Ergebnisse der Gruppe A2 (Leberläsion, 12 Wochen postop., n=8)

4.1.2.1 Klinischer Verlauf

Die übrigen Tiere hatten über den gesamten zwölfwöchigen postoperativen Beobachtungszeitraum einen unauffälligen klinischen Verlauf. Zwei der acht Tiere (Nr. 10 und 23) erlagen in der 1. postoperativen Woche den Folgen einer Peritonitis. Am Tag 90 (2. Operation) zeigten 5 Schweine einen Narbenbruch im Bereich der medianen Laparotomie mit einer durchschnittlichen Länge von 10,4 ± 3,2 cm (Median: 12 cm).

4.1.2.2 Gewichtsverlauf

Die sechs überlebenden Schweine hatten im Laufe der 12 Wochen ihr Gewicht verdoppelt. Im Alter von 3 Monaten betrug das Körpergewicht durchschnittlich 30 ± 2,5 kg (Median: 29,3 kg), nach weiteren 3 Monaten 63 ± 5,5 kg (Median: 63,5 kg).

4.1.2.3 Verwachsungssonographie

Die Zusammenfassung der Ergebnisse aller Tiere findet sich im Kapitel 4.1.10.

4.1.2.4 Laparoskopie versus Laparotomie: Anzahl und Klassifizierung der Verwachsungen

Laparoskopisch wurden 8 Verwachsungen gesehen (s. Tab. 7). Zwei der nach Laparotomie insgesamt 11 diagnostizierten Verwachsungen unentdeckt gebliebenen Adhäsionen waren anatomisch versteckte Verklebungen zwischen Leber und Netz, die in der rein explorativen Laparoskopie mit dem alleinigen Optiktrokar nicht einsehbar waren. In der Beurteilung der Verwachsungsgrade nach Zühlke zeigte sich, dass die rein diagnostische Laparoskopie ohne scharfe und stumpfe Präparation der Diagnostik am offenen Abdomen gerade bei der Identifikation höherer Verwachsungsgrade (ab Grad 3) ungenauer war. In 4 von 6 Fällen konnte der Verwachsungsgrad zwischen Leber und Bauchwanddefekt nicht exakt determiniert werden und schwankte zwischen Grad 3 und Grad 4.

In der Laparoskopie ergab sich ein durchschnittlicher maximaler Verwachsungsgrad von 3,3 ± 1,6 (Median: 4). In der Laparotomie zeigte sich ein durchschnittlicher maximaler Verwachsungsgrad von 3,0 ± 1,5 (Median: 3,5) gefunden.

4.1.2.1 Mit dem Primärdefekt verwachsene Organe

Fünf der 6 Schweine wiesen deutliche Verwachsungen zwischen Bauchwanddefekt und Leber auf (s. Tab. 8). In 2 Tieren (Nr. 5, 29) wurden zudem filiforme Stränge zwischen Leber und Netz gefunden. In einem Tier (Nr. 18) hatten sich keinerlei Adhäsionen gebildet. Insgesamt fanden sich 1,16 ± 0,75 adhärente Organe (Median: 1). Der durchschnittliche maximale Verwachsungsgrad betrug 3,0 ± 1,5 (Median: 3,5).

4.1.2.2 Mit der Laparotomienarbe verwachsene Organe

Auch in der 12 Wochen Gruppe hatten sich von der Laparotomie ausgehend 4, überwiegend milde Verwachsungen zum Netz gebildet (67%) (s. Tab. 9). Zwei Tiere (Nr. 18, 26) zeigten keinerlei Adhäsionen zur Laparotomiewunde. Der durchschnittliche maximale Verwachsungsgrad betrug 1,3 ± 1,0 (Median: 2).

4.1.2.3 Adhäsionsfläche

Nach Übertragung der Verwachsungen auf eine Folie und planimetrischer Messung konnte eine Gesamtfläche von 36 ± 34 cm² (Median: 32 cm²) erfasst werden. Die ursprünglich auf der Leber koagulierte Fläche betrug 16 cm².

Tabelle 7: Adhäsionsmodell – Leber, 12 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n = 6
Anzahl der Verwachsungen, Vergleich Laparoskopie vs. Laparotomie

Tier nr.	Anzahl der Verwachs-ungen in der Laparoskopie sichtbar	Laparotomie			Maximaler Verwachsungs-grad in der Laparoskopie	Maximaler Verwachsungsgrad nach Eröffnung durch Laparotomie
		Anzahl der Verwachsungen nach Eröffnung durch Laparotomie	Davon: Verwachsungen zur Leber	Davon: Verwachsungen zur Laparotomie-wunde		
5	2	3	2	1	4	4
11	1	2	1	1	4	4
18	0	0	0	0	0	0
26	1	1	1	0	3	3
28	2	2	1	1	4	3
29	2	3	2	1	4	4

Tabelle 8: Adhäsionsmodell – Leber, 12 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n = 6
Verwachsungen von der Leber ausgehend

Tier nr.	Anzahl verw. Organe	Verwachsungen von Leber zu adhärenten Organen	Maximaler Verwachsungsgrad
5	2	Leber => Bauchwanddefekt 4° Leber => Netz 2°	4
11	1	Leber => Bauchwanddefekt 4°	4
18	0	Keine Verwachsungen	0
26	1	Leber => Bauchwanddefekt 3°	3
28	1	Leber => Bauchwanddefekt 3°	3
29	2	Leber => Bauchwanddefekt 4° Leber => Netz 2°	4

Tabelle 9: Adhäsionsmodell – Leber, 12 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n = 6
Verwachsungen der Laparotomie

Tier nr.	Anzahl verw. Organe	Verwachsungen der Laparotomie	Maximaler Verwachsungsgrad
5	1	Laparotomie => Netz 2°	2
11	1	Laparotomie => Netz 2°	2
18	0	Keine Verwachsungen	0
26	0	Keine Verwachsungen	0
28	1	Laparotomie => Netz 2°	2
29	1	Laparotomie => Netz 2°	2

4.1.3 Vergleich der Ergebnisse der Gruppen mit Leberläsion (Gr. A1 und A2)

4.1.3.1 Allgemeine Klinik

Alle acht Tiere der Gruppe A1 (Leberläsion mit sechswöchiger Nachuntersuchungszeit) haben den postoperativen Beobachtungszeitraum überlebt, während in Gruppe A2 (Leberläsion mit zwölfwöchiger Nachuntersuchungszeit) zwei der acht Schweine eine Woche postoperativ an den Folgen einer Peritonitis verstorben sind.

4.1.3.2 Gewichtsverlauf

Innerhalb von 6 Wochen zeigte sich eine Gewichtszunahme um ca. 1/3 des Ausgangsgewichtes. Die ca. 32 kg schweren Tiere der Gruppe A wogen am Tag der 2. Operation (Tag 44) durchschnittlich 44 kg. Die Tiere, bei denen nach 12 Wochen die Explantation durchgeführt wurde, hatten ihr Gewicht bis zum Tag 90 (2. Operation) verdoppelt (s. Abb. 27).

4.1.3.1 Mit dem Primärdefekt verwachsene Organe

Nach 6 Wochen waren 1,5 ± 0,53 Organe (Median: 1,5), nach 12 Wochen 1,16 ± 0,75 Organe (Median: 1) an der Leber adhärent. Nach 6 Wochen zeigten sich also lediglich geringfügig mehr Verwachsungsstränge, die von der Leber ausgingen, als nach 12 Wochen.
Im maximalen Verwachsungsgrad zeigten die beiden Gruppen weitesgehende Übereinstimmung (s. Abb. 28). In allen Tieren war der durchschnittliche maximale Verwachsungsgrad 3 (Gruppe A1: 3,0 ± 0,9; Gruppe A2: 3,0 ± 1,5).

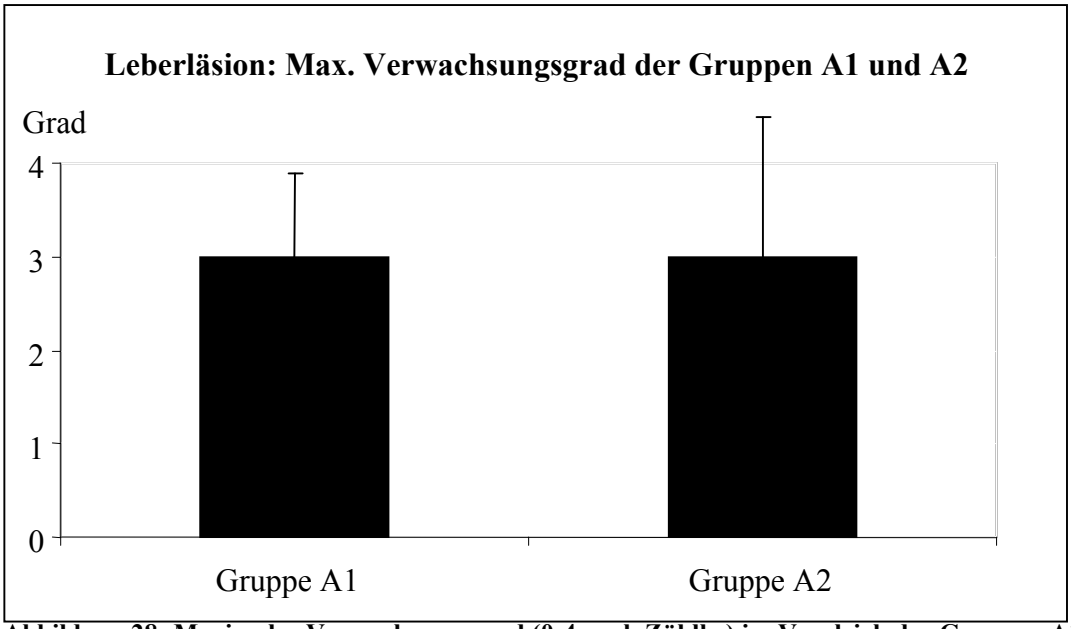

Abbildung 28: Maximaler Verwachsungsgrad (0-4 nach Zühlke) im Vergleich der Gruppen A1 (Leberläsion mit sechswöchiger Nachuntersuchungszeit) und A2 (Leberläsion mit zwölfwöchiger Nachuntersuchungszeit)

4.1.3.2 Adhäsionsfläche

Die ursprünglich generierte Fläche betrug in allen Tieren jeweils exakt 16 cm² ± 0 bei Verwendung einer Schablone. Diese Fläche hat sich durch die Verwachsungen der Leber mit der Bauchwand nach 6 Wochen vervierfacht (60 cm² ± 32 cm²). Nach 12 Wochen ist die Fläche tendenziell kleiner, sie hat sich in diesem Zeitraum lediglich verdoppelt (36 ± 34 cm²) (s. Abb. 29).

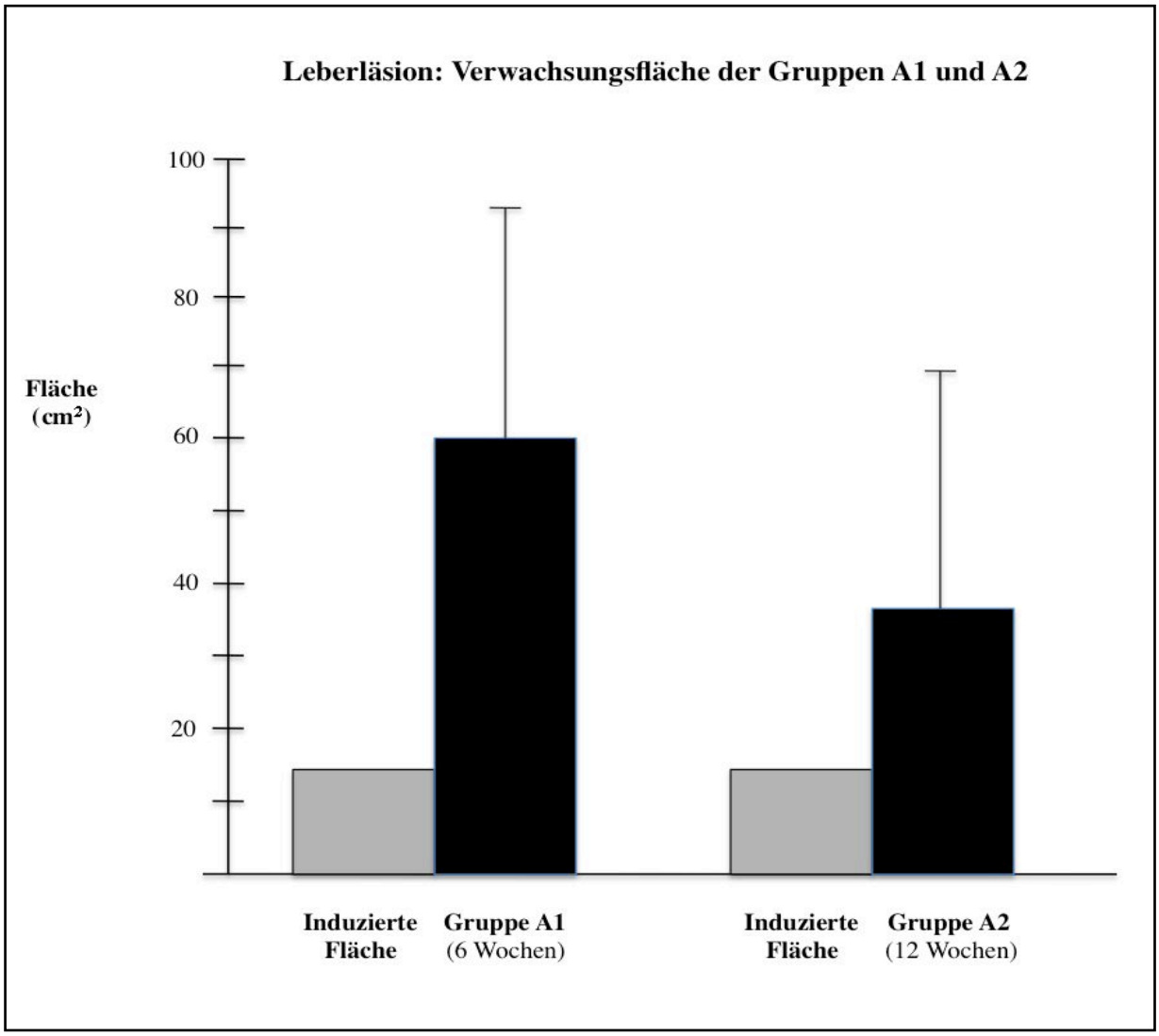

Abbildung 29: Flächenmaß der Adhäsionen der Gruppen mit Leberläsion (A1 und A2) im Vergleich zur elektrokoagulierten (= induzierten) Fläche von 16 cm^2 ± 0

4.1.4 Ergebnisse der Gruppe B1 (Rektumdefekt, 6 Wochen postop., n=8)

4.1.4.1 Klinischer Verlauf

Alle acht Schweine überlebten den postoperativen Beobachtungszeitraum. Ein Tier zeigte eine Wundschwellung im Bereich der Laparotomie 3 Tage postoperativ. Ansonsten verhielten sich die Tiere unauffällig. Am Tag 44 (Explantation) wurde an 2 Schweinen je eine Hernie im Bereich der Laparotomie gefunden. In einem Schwein (Nr. 2) hatten sich 2 kleine Abszesse im Bereich der Narbe gebildet. Ein Schwein zeigte eine völlig unauffällige, gut verheilte Laparotomienarbe.

4.1.4.2 Gewichtsverlauf

Alle Tiere nahmen von durchschnittlich 31 ± 2,2 kg in 6 Wochen um 13 kg auf 44 ± 5,3 kg (Median: 44 kg) zu.

4.1.4.3 Verwachsungssonographie

Die Zusammenfassung der Ergebnisse aller Tiere findet sich im Kapitel 4.1.10.

4.1.4.4 Rektoskopiebefunde

Die rektoskopische Untersuchung zeigte bei sechs Tieren normale Schleimhäute. In zwei Tieren fand sich eine diskrete Rötung der Rektumschleimhaut ohne Hinweis auf Stenosierung.

4.1.4.5 Laparoskopie versus Laparotomie: Einteilungen der Verwachsungen

Nur 2 von 17 Verwachsungen konnten laparoskopisch diagnostiziert werden (s. Tab. 10). In beiden Fällen (Nr. 1 + 8) handelte es sich um Ädhäsionen zur Laparotomie hin. Viele sehr kleine Verwachsungsstränge, die sich zwischen Rektum und dem nahe gelegenen Adnexen ausgebildet hatten, blieben der Laparoskopie mit nur einem Optiktrokar verborgen. Der maximale Verwachsungsgrad in der Laparoskopie lag bei 0,38 ± 0,7 (Median: 0), nach Laparotomie bei 1,5 ± 1,1 (Median: 1).

4.1.4.1 Mit dem Primärdefekt verwachsene Organe

Die Anzahl der Organe, die mit dem Rektum verwachsen waren, variierte von 0 bis 3 (s. Tab. 11). So fanden sich beispielsweise Adhäsionen zwischen Rektum und Blase oder Rektum und Bauchwand. Durchschnittlich waren 1,87 Organe ± 1,0 (Median: 2) mit dem Primärdefekt verwachsen. Die Bride bestanden überwiegend aus filiformen Strängen, die häufig stumpf gelöst werden konnten. Der maximale Verwachsungsgrad errechnete sich auf durchschnittlich 1,75 ± 1,2 (Median: 1,5).

4.1.4.2 Mit der Laparotomienarbe verwachsene Organe

Bis auf eine filiforme Verbindung zwischen Blase und unterem Laparotomiepol (Nr. 8) und einer Verwachsung zwischen rechter Adnexe und Laparotomie (Nr. 1) waren keinerlei Verwachsungen zu finden (s. Tab. 12). Der maximale Verwachsungsgrad betrug 0,4 ± 0,7 (Median: 0).

4.1.4.3 Adhäsionsfläche

Das Flächenmaß konnte bei 4 der 8 Tiere bestimmt werden. Der Mittelwert betrug 3,1 ± 3,6 cm² (Median: 2,3 cm²).

4.1.4.4 Tensiometrie

In fünf Schweinen konnte eine tensiometrische Untersuchung durchgeführt werden (s. Tab. 33). Hiervon war ein Schwein komplett ohne Verwachsungen, so dass sich ein Wert von „0“ ergibt. Bei der Zugkraftmessung konnten die Adhäsionen des Rektums von den Umgebungsorganen mit einer Kraft von durchschnittlich 1,2 ± 0,86 N (Median: 1,4 N) gelöst werden.

Tabelle 10: Adhäsionsmodell – Rektumabrasion, 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n=8. Anzahl der Verwachsungen, Vergleich: Laparoskopie vs. Laparotomie

Tier Nr.	Anzahl der Verwachs-ungen in der Laparoskopie sichtbar	Laparotomie			Maximaler Verwachsungs-grad in der Laparoskopie	Maximaler Verwachsungsgrad nach Eröffnung durch Laparotomie
		Anzahl der Ver-wachsungen nach Eröffnung durch Laparotomie	Davon: Verwachsungen zum Rektum	Davon: Verwachsungen zur Laparotomie-wunde		
1	1	3	2	1	2	2
2	0	3	3	0	0	3
6	0	2	2	0	0	1
8	1	4	3	1	1	1
12	0	1	1	0	0	1
13	0	2	2	0	0	3
15	0	0	0	0	0	0
22	0	2	2	0	0	1

Tabelle 11: Adhäsionsmodell – Rektumabrasion, 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n=8. Verwachsungen von Rektum ausgehend

Tier Nr.	Anzahl verw. Organe	Verwachsene Organe	Max. Verwachsungsgrad
1	2	- li. Ovar 2° - re. Ovar 2°	2
2	3	- li. Ovar 1° - re. Adnexe 3° - re. Ovar 3°	3
6	2	- li. Ovar 1° - li. Adnexe 1°	1
8	3	- Uterus 1° - li. Adnexe 1° - Blase 1°	1
12	1	- Blase 1°	1
13	2	- Re. Adnexe 3° - re. Ovar 3°	3
15	0	Keine Verwachsung	0
22	2	- Linke Bauchwand 1° - Rechte Bauwand 1°	1

Tabelle 12: Adhäsionsmodell – Rektumabrasion, 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n=8. Verwachsungen der Laparotomie

Tier Nr.	Anzahl verw. Organe	Verwachsungen zur Laparotomie	Max. Verwachsungsgrad
1	1	Laparotomie => re. Adnexe 2°	2
2	0	Keine Verwachsung	0
6	0	Keine Verwachsung	0
8	1	Laparotomie => Blase 1°	1
12	0	Keine Verwachsung	0
13	0	Keine Verwachsung	0
15	0	Keine Verwachsung	0
22	0	Keine Verwachsung	0

4.1.5 Ergebnisse der Gruppe B2 (Rektumdefekt, 12 Wochen postop., n=6)

4.1.5.1 Klinischer Verlauf

Die überlebenden Tiere verhielten sich unauffällig und hatten keinerlei Anzeichen von Krankheit (kein Fieber, normales Schlaf- und Essverhalten). Zwei Schweine (Nr. 10 + 23) erlagen den Folgen einer Peritonitis. Keines der Schweine präsentierte am Tag 90 (2. Operation) eine Bauchwandhernie.

4.1.5.2 Gewichtsverlauf

Die überlebenden sechs Tiere hatten in den drei Monaten nach der ersten Operation ihr Gewicht verdoppelt und von 30 ± 2,6 kg auf 64 ± 4,9 kg (Median: 63,5 kg) zugenommen.

4.1.5.3 Verwachsungssonographie

Die Zusammenfassung der Ergebnisse aller Tiere findet sich im Kapitel 4.1.10.

4.1.5.4 Rektoskopiebefunde

Die Rektoskopiebefunde ergaben in allen Tieren eine blande Schleimhaut. Es ergab sich kein pathologischer Befund.

4.1.5.5 Laparoskopie versus Laparotomie: Einteilungen der Verwachsungen

Drei Adhäsionen konnten in der laparoskopischen Untersuchung gefunden werden, nach Laparotomie wurden insgesamt 11 Verwachsungsstränge entdeckt (s. Tab. 13). Unerkannt gebliebene Adhäsionen waren Verklebungen zwischen kleinen, verdeckten anatomischen Strukturen wie Adnexe und Uterus. Der maximale Verwachsungsgrad betrug in der Laparoskopie 0,7 ± 0,8 (Median: 0,5) und in der Laparotomie: 2,1 ± 1,0 (Median: 2,5).

4.1.5.1 Mit dem Primärdefekt verwachsene Organe

In 2 Tieren (Nr. 3 + 18) zeigten sich 12 Wochen nach Defektsetzung am Rektum keinerlei Verwachsungen (s. Tab. 14). In einem Tier (Nr. 29) wurde eine filiforme Adhäsion (Grad 1) gefunden, die sich zwischen Rektum und Uterus ausgebildet hatte. Die übrigen Schweine zeigten am Tag 90 (2. Operation) überwiegend drittgradige Verwachsungen. Ihre Gewebsstränge waren

flächig und breit und ließen sich nur mit einem scharfen Skalpell lösen. Der durchschnittliche Verwachsungsgrad in der Klassifikation nach Zühlke betrug 1,7 ± 1,5 (Median: 2). Insgesamt zeigten sich 1,17 ± 1,17 adhärente Organe (Median: 1).

4.1.5.2 Mit der Laparotomienarbe verwachsene Organe

Vier von sechs (67%) Schweine zeigten dünne Adhäsionen zwischen Blase und unterem Laparotomiepol (s. Tab. 15). Die restlichen Tiere waren verwachsungsfrei im Bereich der Laparotomiewunde. Der maximale Verwachsungsgrad betrug 0,8 ± 0,8 (Median: 1).

4.1.5.3 Flächenmaß der Adhäsionen in cm²

Die durchschnittliche Verwachsungsfläche betrug 6,0 ± 5,8 cm² (Median: 7,9).

4.1.5.4 Tensiometrie

Eine erstgradige Verwachsung, die sich zwischen Rektum und Uterus gebildet hatte, konnte vollständig aus dem Abdomen explantiert und tensiometrisch beurteilt werden. Es wurde eine Kraft von 1,7 N benötigt, um sie zu spalten. Zum Lösen der übrigen Verwachsungen, die nach dem Zühlke Score als Verwachsungen dritten Grades eingestuft wurden, mussten Kräfte zwischen 1,6 und 5 N aufgebracht werden. Durchschnittlich wurden 2,0 ± 2,0 N (Median: 1,7 N) benötigt.

Tabelle 13: Adhäsionsmodell – Rektumabrasion, 12 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n=6. Anzahl der Verwachsungen im Vergleich: Laparoskopie vs. Laparotomie

Tier Nr.	Gesamtanzahl der Verwachsungen in der Laparoskopie Sichtbar	Laparotomie			Maximaler Verwachsungsgrad in der Laparoskopie	Maximaler Verwachsungsgrad nach Eröffnung durch Laparotomie
		Gesamtanzahl der Verwachsungen nach Eröffnung durch Laparotomie	Davon: Verwachsungen zum Rektum	Davon: Verwachsungen zur Laparotomie-wunde		
3	1	1	0	1	1	1
18	0	1	0	1	0	1
26	0	2	2	0	0	3
28	0	1	1	0	0	3
29	1	2	1	1	2	2
30	1	4	3	1	1	3

Tabelle 14: Adhäsionsmodell – Rektumabrasion, 12 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n=6. Verwachsungen vom Rektum ausgehend

Tier Nr.	Anzahl verw. Organe	Verwachsene Organe	Max. Verwachsungsgrad
3	0	Keine Verwachsung	0
18	0	Keine Verwachsung	0
26	2	- Uterus 3° - Adnexe 3°	3
28	1	- Re. Adnexe 3°	3
29	1	- Uterus 1°	1
30	3	- Li. Adnexe 2° - Li Adnexe 3° - Re. Adnexe 3°	3

Tabelle 15: Adhäsionsmodell – Rektum, 12 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n=6. Verwachsungen im Bereich der Laparotomie

Tier Nr.	Anzahl verw. Organe	Verwachsungen zur Laparotomie	Maximaler Verwachsungsgrad
3	1	Laparotomie => Blase 1°	1
18	1	Laparotomie => Blase 1°	1
26	0	0	0
28	0	0	0
29	1	Laparotomie => Blase 2°	2
30	1	Laparotomie => Blase 1°	1

4.1.6 Vergleich der Ergebnisse der Gruppen mit Rektumläsion (Gruppen B1 und B2)

4.1.6.1 Klinischer Verlauf

Während alle Tiere aus der Gruppe B1 den sechswöchigen postoperativen Nachbeobachtungszeitraum überlebten, waren in der Gruppe B2 eine Woche postoperativ 2 Tiere an einer Peritonitis verstorben.

4.1.6.2 Gewichtsverlauf

Der Gewichtsverlauf war mit dem der Gruppen mit Leberläsionen (A1 und A2) vergleichbar. Innerhalb von 6 Wochen zeigte sich bei den Tieren der Gruppe B1 eine Gewichtszunahme um ca. 30%. Die ca. 31 kg schweren Tiere wogen am Tag der Explantation durchschnittlich 44 kg. Die übrigen Tiere hatten ihr Gewicht bis zum Tag 90 (Tag der Explantation) verdoppelt (s. Abb. 30).

4.1.7 Laparoskopie versus Laparotomie

In beiden Gruppen zeigte sich eine schlechte Exploration durch die Laparoskopie mit nur einem Optiktrokar. In Gruppe B1 wurden lediglich 12,5%, in Gruppe B2 27% aller Verwachsungen gesehen. Verwachsungen, die auf Anhieb erkannt wurden, waren solche, die sich zur Laparotomienarbe gebildet hatten. Unerkannt in der laparoskopischen Untersuchung mit nur einem Optiktrokar blieben Adhäsionen, die sich im tiefen Becken zwischen Adnexen und Rektum entwickelt hatten und von Darmkonvolut verdeckt wurden.

4.1.8 Makroskopische Situsbeurteilung

Bei keinem der Tiere waren pathologische Auffälligkeiten wie trübe Flüssigkeit, Fibrinausschwitzungen und -beläge, Verwachsungen und Kaliberschwankungen des Darmes als Zeichen einer frischen oder stattgehabten Peritonitis festzustellen.

4.1.8.1 Mit dem Primärdefekt verwachsene Organe

Vergleicht man die Gruppen B1 und B2 so zeigt sich ein nahezu identischer maximaler Verwachsungsgrad (s. Abb. 30). Gruppe B1: 1,75 ± 1,2 (Median: 1,5), Gruppe B2: 1,70 ± 1,5 (Median: 2). Die Anzahl der Verwachsungen variierten in den Gruppen von Tier zu Tier. In Gruppe B1 fanden sich 1,87 ± 1,0 (Median: 2) an das Rektum adhärente Organe, in Gruppe B2 1,17 ± 1,17 (Median: 1).

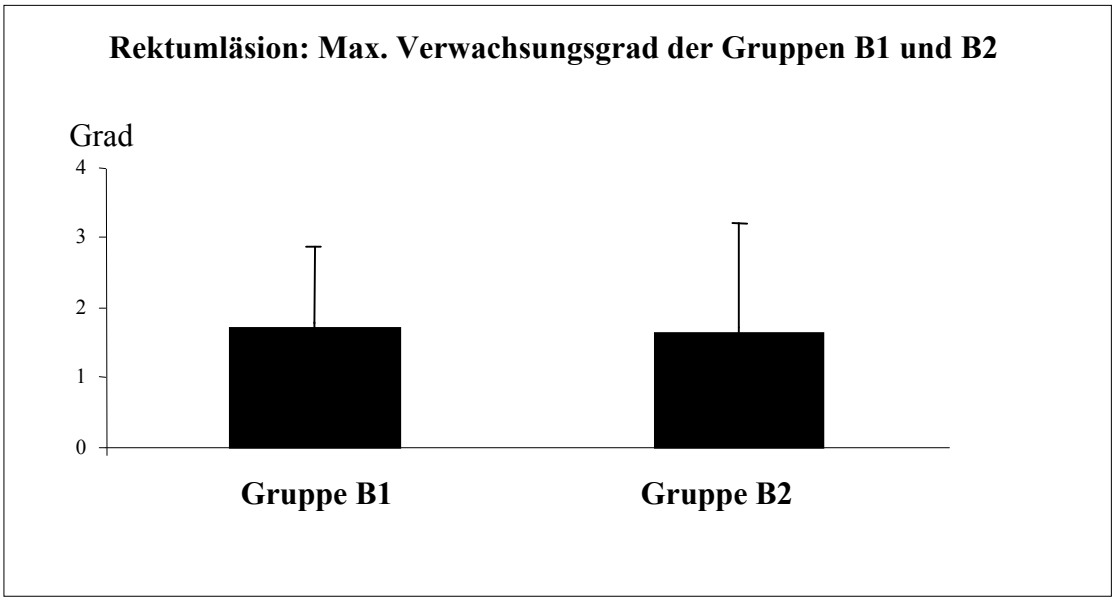

Abbildung 30: Maximaler Verwachsungsgrad (0-4 nach Zühlke) vom Primärdefekt ausgehend im Vergleich der Gruppen B1 (sechswöchiger postop. Zeitraum) und B2 (zwölfwöchiger postop. Zeitraum)

4.1.8.2 Mit der Laparotomienarbe verwachsene Organe

In beiden Gruppen bildeten sich überwiegend dünne, filiforme Adhäsionen zwischen Blase und unterem Laparotomiepol aus (s. Abb. 31). In Gruppe B1 betrug der maximale Verwachsungsgrad 0,4 ± 0,7 (Median: 0) und in Gruppe B2 0,8 ± 0,8 (Median: 1).

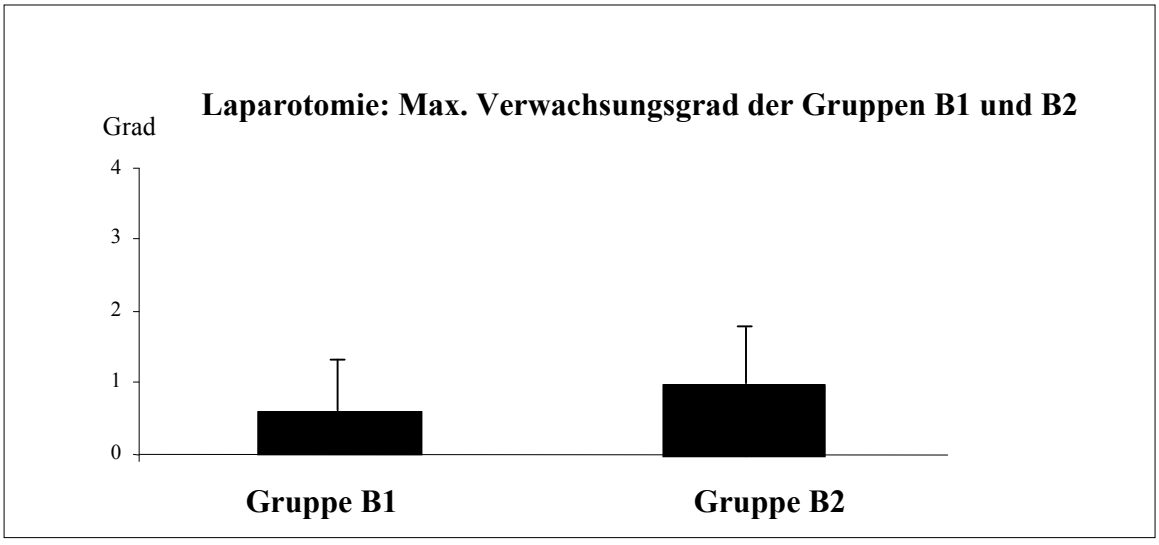

Abbildung 31: Maximaler Verwachsungsgrad (0-4 nach Zühlke) der Laparotomie im Vergleich der Gruppen B1 und B2

4.1.8.3 Verwachsungsflächen der Gruppen B1 und B2 im Vergleich

In der Gruppe B2 zeigte sich eine doppelt so große Verwachsungsfläche (6,0 ± 5,8 cm², Median: 7,9 cm²), wie in Gruppe B1 (3,1 ± 3,6 cm², Median: 2,3 cm²; s. Abb. 32).

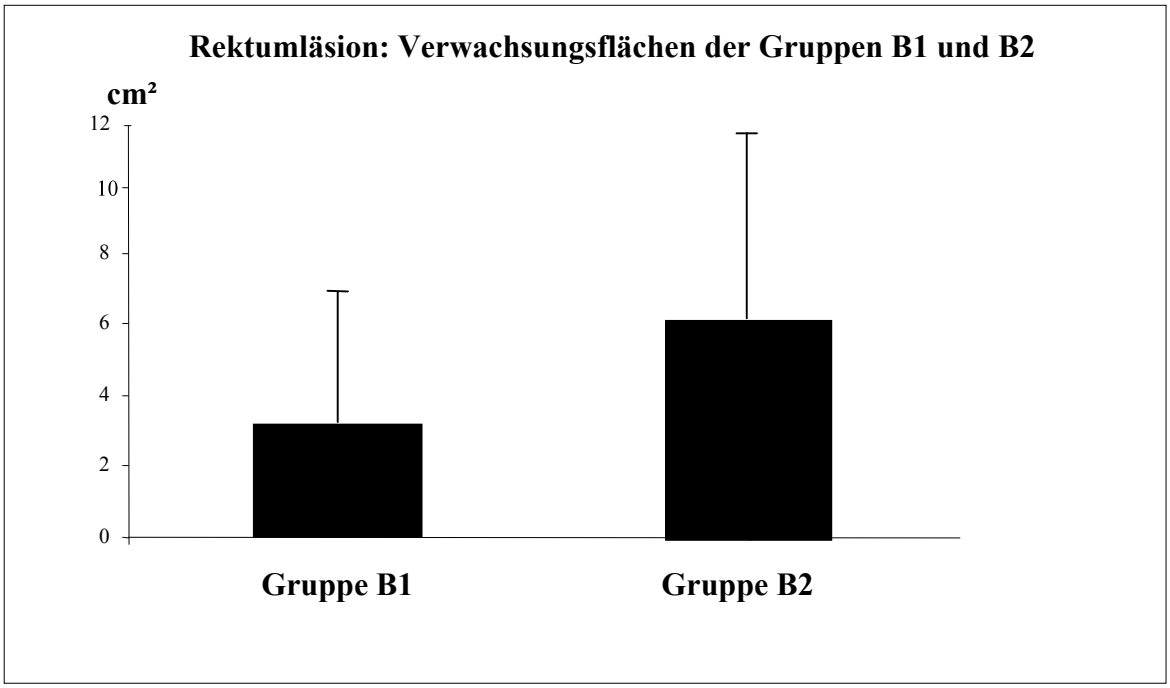

Abbildung 32: Flächenmaß der Adhäsionen der Gruppen B1 (sechswöchiger postop. Zeitraum) und B2 zwölfwöchiger postop. Zeitraum) im Vergleich

4.1.8.4 Tensiometrische Ergebnisse der Gruppen B1 und B2 im Vergleich

Für die Spaltung der Adhäsionen aus Gruppe B1 wurde eine Kraft von durchschnittlich 1,2 ± 0,86 N (Median: 1,4 N) benötigt. Bei den Verwachsungen der Gruppe B2 variierte die Zugkraft stark (zwischen 1,6 und 5 N) und zeigte eine 100% Streuung der Ergebnisse: Durchschnittlich mussten 2,0 ± 2,0 N (Median: 1,7 N) aufgebracht werden, um die Verwachungen zu lösen.

4.1.9 Ergebnisse der Gruppe C (Rektumresektion, 6 Wochen postop., n=7)

4.1.9.1 Klinischer Verlauf

Ein Tier (Nr. 19) verstarb postoperativ innerhalb des sechswöchigen Beobachtungszeitraums an den Folgen einer Darminvagination ohne Hinweis auf die Folge der primären Operation. Die übrigen sieben Tiere zeigten einen unauffälligen klinischen Verlauf. Bei drei Schweinen hatten sich subkutane Abszesse im Bereich der Laparotomie gebildet. Ein Tier zeigte eine Hernie (10 cm Länge) der Unterbauchlaparotomie.

4.1.9.2 Gewichtsverlauf

Im Alter von 3 Monaten (1. Operation) wogen die Tiere (n=7) durchschnittlich 29,2 ± 1,6 kg (Median: 28,8 kg). Innerhalb des sechswöchigen postoperativen Beobachtungszeitraumes nahmen sie um 19 kg auf 38,5 ± 4,6 kg (Median: 37,0 kg) zu.

4.1.9.3 Verwachsungssonographie

Die Zusammenfassung der Ergebnisse aller Tiere findet sich im Kapitel 4.1.10.

4.1.9.4 Rektoskopiebefunde

Alle Rektumanastomosen waren dicht und gut verheilt. Bei der rektoskopischen Untersuchung zeigten zwei Tiere eine diskret gerötete Schleimhaut im Bereich der Anastomose (20 cm ab ano). Eines der beiden Tiere hatte eine relative Anastomosenstenose bei ca. 25 cm ab ano, die rektoskopisch nicht einsehbar war und klinisch zu keinen Komplikationen führte. In zwei Tieren konnten einzelne Stapler-Klammern identifiziert werden.

4.1.9.5 Vergleich Laparoskopie versus Laparotomie: Einteilungen der Verwachsungen

In der Laparoskopie wurden insgesamt sieben Adhäsionen entdeckt (s. Tab. 16). 26 Verwachsungen blieben, wie sich nach Eröffnung des Abdomens zeigte, unentdeckt. Es handelte sich hierbei im Großteil um kleine Verwachsungsformationen zwischen Adnexe und Rektum bzw. Adnexe und Blase, die methodisch bedingt verborgen blieben. In der Laparoskopie wurde der maximale Verwachsungsgrad nach Zühlke mit 1,1 ± 1,0 (Median: 2) und nach Laparotomie mit 2,3 ± 1,1 (Median: 3) bewertet.

4.1.9.1 Mit dem Primärdefekt verwachsene Organe

Sechs Wochen nach Rektumresektion zeigten drei Tiere (Nr. 16, 17, 25) sechs Verwachsungsstränge, drei Schweine hatten 3 Adhäsionen, die sich im Bereich der Rektumanastomose (z. B. zwischen Adnexe, Kolonkegel, Blase, Darm) ausgebildet hatten (s. Tab. 17). In einem Tier (Nr. 21) hatten sich keinerlei Verwachsungen gebildet. Im Durchschnitt waren 3,7 ± 2,1 Organe (Median: 3) mit dem Rektum verwachsen.

Die Mehrzahl der vorliegenden Verwachsungen waren solide, feste Gewebsstränge, die nur scharf zu lösen waren. Sie konnten daher nach der Klassifikation von Zühlke als Grad 3 eingestuft werden. Darüber hinaus wurden dünne, filiforme Verklebungen gefunden, die der Operateur stumpf lösen konnte. Es handelte sich um Adhäsionen Grad 2. Durchschnittlich erreichten die Verwachsungen in dieser Gruppe einen Verwachsungsgrad von 2,4 ± 1,1 (Median: 3).

4.1.9.2 Mit der Laparotomienarbe verwachsene Organe

Es zeigten sich in jedem Abdomen Adhäsionen zwischen Laparotomie und einem oder mehreren anderen Organen (s. Tab. 18) bis auf die Tiere Nr. 20 und 21. Durchschnittlich war ein Organ mit der Laparotomie verwachsen: 1,0 ± 0,8 (Median: 1). Es handelte sich hierbei um filiforme Verwachsungsstränge mit einem durchschnittlichen maximalen Verwachsungsgrad von 1,1 ± 0,9 (Median: 1).

4.1.9.3 Flächenmaß der Adhäsionen in cm²

Die durchschnittliche Adhäsionsfläche betrug im Falle der sieben Schweine, die am Rektum reseziert wurden, 18,0 ± 16,7 cm² (Median: 14 cm²).

4.1.9.4 Tensiometrie

Um die Verwachsungen dritten Grades in der Kraftzugmessung lösen zu können, mussten Kräfte von 1,8 - 6,4 N aufgebracht werden (s. Tab. 35). Die Rupturzone variierte. In einem Fall (Nr. 20) war die Verwachsung so stark, dass die Darmwand riss und der Defekt nicht an der Adhäsion auftrat. Insgesamt musste für die Verwachsungen durchschnittlich eine Kraft von 3,2 ± 2,4 N (Median: 2,4 N) aufgewendet werden. In keinem Fall lag die Rupturzone in der Anastomose.

Tabelle 16: Adhäsionsmodell – Rektumanastomosen, 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n=7
Anzahl der Verwachsungen, Vergleich: Laparoskopie vs. Laparotomie

Tier Nr.	Anzahl der Verwachsungen in der Laparoskopie sichtbar	Laparotomie			Maximaler Verwachsungs-grad in der Laparoskopie	Maximaler Verwachsungs-grad nach Eröffnung durch Laparotomie
		Anzahl der Verwachsungen nach Eröffnung durch Laparotomie	Davon: Verwachsungen zum Rektums	Davon: Verwachsungen zur Laparotomie-wunde		
16	0	6	5	1	0	3
17	1	8	6	2	2	2
20	0	3	3	0	0	3
21	0	0	0	0	0	0
24	2	4	3	1	2	3
25	2	8	6	2	2	3
27	2	4	3	1	2	2

Tabelle 17: Adhäsionsmodell – Rektumanastomosen, 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n=7 Verwachsungen im Bereich der Anastomosen

Tier Nr.	Anzahl verw. Organe	Verwachsene Organe im Bereich der Anastomose und Umgebung	Maximaler Verwachsungsgrad
16	5	Rektumanastomose => Blase 2° Rektumanastomose => Li. Adnexe 2° Rektumanastomose => Re. Adnexe 3° Rektumanastomose => Re. Ovar 3° Rektumanastomose => Kolonkegel 2°	3
17	6	Rektumanastomose => Li. Adnexe 2° Li. Adnexe => hintere laterale Bauchwand 1° Blase => hintere laterale Bauchwand 1° Blase => re. Adnexe 1° Blase => li. Adnexe 3° Uterus => Darm 1°	3
20	3	Rektumanastomose => Li. Ovar 3° Blase => Li. Adnexe 3° Rektumanastomose => Re. Adnexe 1°	3
21	0	Keine Verwachsungen	0
24	3	Colon => Blase 3° Rektumanastomose => Li. Adnexe 2° Rektumanastomose => Re. Adnexe 2°	3
25	6	Adnexe => Ovar 3° Li. Adnexe => Colon 1° Colon => Dünndarm 2° Rektumanastomose => li. Adnexe 3° Rektumanastomose => re. Adnexe 3° Rektumanastomose => Kolon 2°	3
27	3	Rektumanastomose => Li. Adnexe 2° Re. Adnexe => seitliche Bauchwand 1° Re. Adnexe => Blase 2°	2

Tabelle 18: Adhäsionsmodell –Rektumanastomosen, 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n=7 Verwachsungen im Bereich der Laparotomie

Tier Nr.	Anzahl verw. Organe	Verwachsungen zur Laparotomie	Maximaler Verwachsungsgrad
16	1	Laparotomie => Blase 1°	1
17	2	Laparotomie => Dünndarm 2° Laparotomie => Re. Adnexe 2°	2
20	0	Keine Verwachsungen	0
21	0	Keine Verwachsungen	0
24	1	Laparotomie => Re. Ovar 2°	2
25	2	Laparotomie => Dünndarm 2° Laparotomie => Colon 2°	2
27	1	Laparotomie => Blase 1°	1

4.1.10 Ergebnisse der sonographischen 9-Felder-Technik

4.1.10.1 Ergebnisse für Schweine mit einem Alter von 4,5 Monaten

In allen Tieren wurde eine sonographische Beurteilung nach der 9-Felder-Technik durchgeführt. Für die Auswertung wurden anschließend alle Tiere mit Narbenbrüchen ausgegliedert, da die Verwachsungssonographie bei großen Narbenhernien nur fraglich genau bzw. nicht anwendbar ist. Beurteilbar waren daher 8 von 23 Tieren ohne Narbenbruch mit einem Alter von 4,5 Monaten (Nr. 1, 2, 4, 20, 21, 24, 25 und 27; s. Tab. 19). Da fast keines dieser Tiere eine Verwachsung gebildet hatte, eignete sich dieses Kollektiv dazu, im Ultraschall die Verschieblichkeiten für das Ereignis „keine Verwachsung“ zu definieren:

Dabei zeigten sich die Verschieblichkeiten im verwachsungsfreien Oberbauch mit 4,3 ± 0,9 cm (rechts), 4,5 ± 0,7 cm (Mitte) und 4,7 ± 0,3 cm (links) in ihrer Ausdehnung zueinander vergleichbar. Signifikante Unterschiede konnten nicht festgestellt werden. Tendenziell etwas weniger ausgeprägt, jedoch ohne signifikanten Unterschied zum Oberbauch, hatten die verwachsungsfreien Mittelbauchsonographien Verschieblichkeiten von 4,0 ± 0,7 cm (rechts), 3,8 ± 0,6 cm (Mitte) und 3,9 ± 0,8 cm (links). Innerhalb der Gruppe der Mittelbauchsonographien waren die Unterschiede zwischen rechts-, linksseitigen und mittigen Befunden nicht signifikant.

Vergleichbar homogen waren die Verschieblichkeiten zwischen Intraabdominalorganen und Bauchdecke im Unterbauch. Werte von 3,0 ± 1,0 cm (rechts), 2,8 ± 0,6 cm (Mitte) und 3,0 ± 0,7 cm (links). Zwei Fälle (Nr. 4, Nr. 24) von Verwachsungen im Unterbauch lagen mit 1,1 und 1,9 cm deutlich unter dem Mittelwert von 2,9 cm.

Tabelle 19: Verwachsungssonographie von Ober- (OB), Mittel- (MB) und Unterbauch (UB) in der rechten (re) und linken (li) Medioclavicularlinie sowie in der Medianen (mi) des Abdomens; 8 Tiere ohne Narbenbruch im Alter von 4,5 Monaten

Tier Nr.	Gewicht (kg)	Sonographie re OB (cm)	Op Befund re OB	Sonographie mi OB (cm)	OP Befund mi OB	Sonographie li OB (cm)	Op Befund li OB
1	42	5,4	0	4,8	0	5,3	0
2	45	4,4	0	4	0	4,6	0
4	47	2,4	0	3,6	0	4,3	0
20	36	4,2	0	5,6	0	4,6	0
21	35	3,7	0	3,9	0	4,5	0
24	41	5	0	5	0	4,8	0
25	38	4,2	0	4,7	0	4,7	0
27	34	4,7	0	4,6	0	4,4	0

Tier Nr.	Gewicht (kg)	Sonographie re MB (cm)	Op Befund Re MB	Sonographie mi MB (cm)	OP Befund mi MB	Sonographie li MB (cm)	Op Befund li MB
1	42	5,4	0	3,6	0	4,2	0
2	45	4,1	0	3,6	0	2,7	0
4	47	2,9	0	3,2	0	3,2	0
20	36	4,3	0	5	0	4,7	0
21	35	3,5	0	3,5	0	3	0
24	41	4,1	0	3,6	0	4,4	0
25	38	3,8	0	4,2	0	4,7	0
27	34	4,2	0	3,6	0	4,4	0

Tier Nr.	Gewicht (kg)	Sonographie re UB (cm)	Op Befund re UB	Sonographie mi UB (cm)	OP Befund mi UB	Sonographie li UB (cm)	Op Befund li UB
1	42	2,5	0	2,9	0	2,9	0
2	45	2,1	0	2,1	0	3,3	0
4	47	2	0	1,1	2°	2	0
20	36	3,5	0	2,8	0	2,4	0
21	35	3,9	0	2,7	0	3	0
24	41	1,9	2°	2,9	0	3,3	0
25	38	4,5	0	4	0	4,2	0
27	34	2,3	0	2,5	0	2,5	0

4.1.10.2 Ergebnisse für Schweine mit einem Alter von 6 Monaten

Aufgrund der Narbenhernien in 5 Tieren konnten nur bei 3 von 8 Tieren Verwachsungs-sonographien ausgewertet werden. Eine statistische Auswertung ist somit nicht sinnvoll. Dennoch entsprechen die Ergebnisse der 4,5 Monate alten Tiere denen in der Gruppe der 6 Monate alten Tiere. Innerhalb der Gruppen Ober-, Mittel- und Unterbauch sind die Verschieblichkeiten homogen (s. Tab. 20). Das Ausmaß der Verschieblichkeit ist im Oberbauch mit Werten von 4,1 bis 5,0 cm am größten. Ein tendenziell geringeres Ausmaß war im Mittelbauch mit Werten von 3,3 bis 4,7 cm zu messen. Die geringste Verschieblichkeit verwachsungsfreier Sonographien war im Unterbauch mit Werten von 2,3 bis 3,4 cm zu finden.

Tabelle 20: Verwachsungssonographie von Ober- (OB), Mittel-(MB) und Unterbauch (UB) in der rechten (re) und linken (li) Medioclavicularlinie sowie in der Medianen (mi) des Abdomens; 3 Tiere ohne Narbenbruch im Alter von 6 Monaten

Tier Nr.	Gewicht (kg)	Sonographie re OB (cm)	Op Befund re OB	Sonographie mi OB (cm)	OP Befund mi OB	Sonographie li OB (cm)	Op Befund li OB
3	64	4,6	0	4,5	0	4,5	0
18	63	4,7	0	4,8	0	4,1	0
30	71	4,1	0	5	0	4,9	0

Tier Nr.	Gewicht (kg)	Sonographie re MB (cm)	Op Befund re MB	Sonographie mi MB (cm)	OP Befund mi MB	Sonographie li MB (cm)	Op Befund li MB
3	64	4,2	0	4,7	0	3,8	0
18	63	3,6	0	4	0	4,4	0
30	71	3,4	0	4,2	0	3,3	0

Tier Nr.	Gewicht (kg)	Sonographie re UB (cm)	Op Befund re UB	Sonographie mi UB (cm)	OP Befund mi UB	Sonographie li UB (cm)	Op Befund li UB
3	64	2,3	0	2,5	1	3,1	0
18	63	2,5	0	2,8	1	2,5	0
30	71	2,9	0	2,8	0	3,4	0

4.2 Sicherheitsstudie – Produktanwendung an Rektumanastomosen

4.2.1 Ergebnisse der Rektumanastomosen in Handnaht - Einzelknopftechnik, n = 4

4.2.1.1 Operationsverlauf

Die Operationen verliefen bei allen vier Tieren komplikationslos. Durchschnittlich wurden 31 ± 6 Minuten (Median: 31 Minuten) benötigt, um die anteriore Rektumresektion (ohne Hautschnitt und Bauchdeckenverschluss) durchzuführen. Die Anastomose wurde bei 15 ± 1,5 cm ab ano (Median: 15,25 cm) angelegt. Die Länge des Resektats betrug 10,25 ± 0,3 cm (Median: 10,25 cm). Durchschnittlich wurden 10,25 ± 3 ml A-Part Gel® (Median: 10,5 ml) im äußeren Bereich der Anastomose mittels einer A-Part Gel® gefüllten Spritze appliziert. Das Produkt war einfach in seiner Handhabung, und das Gel ließ sich zügig und einwandfrei auftragen. In allen vier Schweinen wies die Wasserprobe primär eine suffiziente Anastomose auf. Der durchschnittliche Blutverlust betrug 15 ± 10 ml (Median: 10 ml).

4.2.1.2 Klinischer Verlauf

Im gesamten Beobachtungszeitraum hatten alle vier Tiere einen unauffälligen Verlauf. Nicht nur die Operation mit rektaler Anastomosenanlage, sondern auch die Applikation von durchschnittlich 17,0 ± 2,8 ml A-Part Gel® – davon ca. 10 ml auf die Rektumanastomose und ca. 7 ml auf die Laparotomiewunde – als Fremdkörper wurde ohne auffällige klinische Zeichen von den Versuchstieren gut vertragen. Es zeigte sich weder eine Narbenhernie noch ein Abszess.

4.2.1.3 Gewichtsverlauf

Die Tiere nahmen innerhalb der zwei Wochen von durchschnittlich 28 ± 1,3 kg (Median: 28,1 kg) um 2 kg auf 30,0 ± 2,2 kg (Median: 30,5 kg) zu.

4.2.1.4 Sonographie der Laparotomie

Die Zusammenfassung der Ergebnisse aller Tiere findet sich im Kapitel 4.2.3.

4.2.1.5 Rektoskopie

Die rektoskopische Untersuchung blieb bei drei Tieren unauffällig. In einem Tier (Nr. 3) konnte eine minimale Rötung im Bereich der Anastomose gefunden werden, die Anastomose war im selben Tier (Nr. 3) rektoskopisch nicht überwindbar, was am ehesten auf eine Verziehung im

Bereich der Anastomose oder eine narbige Stenose zurückzuführen war und ohne klinische Relevanz blieb.

4.2.1.6 Vergleich Laparoskopie versus Laparotomie: Einteilungen der Verwachsungen

Verwachsungen zur Laparotomiewunde (s. Tab. 21):

Bereits in der Laparoskopie wurde in einem der vier Tiere eine einzelne Bride von Dünndarm zur Laparotomiewunde gesehen und – wie sich in der Laparotomie später bestätigte – korrekt klassifiziert. Alle übrigen drei Tiere hatten keine Verwachsungen zur Laparotomie entwickelt.

Anzahl aller abdominellen Verwachsungen:

Nach Auszählen aller in der Laparoskopie detektierten Verwachsungsstränge (Nr. 1 - 4) zeigte sich, dass insgesamt acht Adhäsionen entdeckt wurden. Drei Verwachsungen blieben – wie sich nach Eröffnung des Abdomens zeigte – unentdeckt: Ein Tier (Nr. 4) war aufgrund langstreckiger Verwachsungen zwischen Dünndarm und Laparotomiewunde laparoskopisch nur eingeschränkt beurteilbar. Hier wurden nach Eröffnung des Abdomens weitere Adhäsionen zwischen Adnexe und Rektum bzw. Uterus und Rektum gefunden. In einem weiteren Tier (Nr. 2) wurde nach Laparotomie eine Verwachsung zwischen Adnexe und Rektum entdeckt. Diese war auch bei Verwendung einer atraumatischen Fasszange über einen 5 mm-Arbeitstrokar aufgrund ihrer verdeckten anatomischen Lage durch die explorative Laparoskopie ohne Präparation nicht zu diagnostizieren.

Maximaler Verwachsungsgrad:

Der durchschnittliche maximale Verwachsungsgrad ergab in der Laparoskopie einen Mittelwert von 2,0 ± 0,8 (Median: 2). Nach Eröffnung des Abdomens erwiesen sich die Verwachsungen bei einem Tier (Nr. 4) in Bezug auf den maximalen Verwachsungsgrad stärker als in der Laparoskopie beschrieben. Der durchschnittliche max. Verwachsungsgrad betrug daher nach Laparotomie 2,25 ± 0,8 (Median: 2).

4.2.1.1 Mit dem Primärdefekt verwachsene Organe

Die Erhebung und Dokumentation der Verwachsungen zeigte, dass sich Adhäsionen sowohl zum direkten Primärdefekt (Rektumanastomose) hin, als auch innerhalb der umliegenden Organe ausgebildet hatten (s. Tab. 22). So traten in 3 von 4 Tieren (Nr. 1, 3, 4) Verklebungen z. B. zwischen den Fortpflanzungsorganen und Blase bzw. Blase und Dünndarm auf. In jedem der 4 Tiere war aber mindestens ein Organ (entweder Adnexe oder Uterus) mit dem Rektum verwachsen. Der durchschnittliche maximale Verwachsungsgrad betrug 2,25 ± 1,0 (Median: 2,5).

4.2.1.2 Mit der Laparotomienarbe verwachsene Organe

In 75% der Fälle lag keine Adhäsion zur Bauchdecke vor (s. Tab. 23). In einem Tier (Nr. 4, s. Abb. 33) war der Dünndarm langstreckig mit der Laparotomiewunde verwachsen. Der durchschnittliche maximale Verwachsungsgrad betrug 0,5 ± 1,0 (Median: 0).

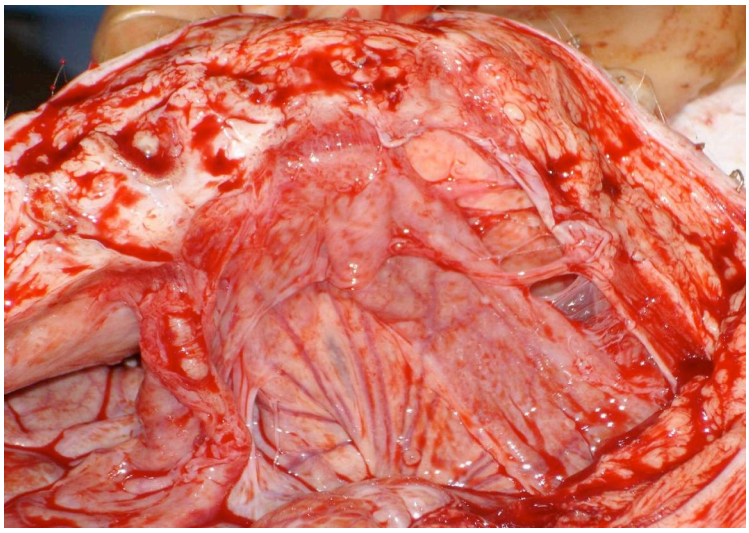

Abbildung 33: Tiernr. 4, Verwachsung Grad II nach Zühlke einer Dünndarmschlinge an die Laparotomie

Tabelle 21: Verwachsungen zwei Wochen nach Anwendung von A-Part Gel® an 4 handgenähten Rektumanastomosen

Tier Nr.	Anzahl der Verwachsungen in der Laparoskopie sichtbar	Laparotomie			Maximaler Verwachsungs-grad in der Laparoskopie	Maximaler Verwachsungs-grad nach Eröffnung durch Laparotomie
		Anzahl der Verwachsungen nach Eröffnung durch Laparotomie	Davon: Verwachsungen zur Anastomose	Davon: Verwachsungen zur Laparotomie-wunde		
1	4	4	4	0	3	3
2	0	1	1	0	1	1
3	2	2	2	0	2	2
4	2	4	3	1	2	3

Tabelle 22: Verwachsungen im Bereich der handgenähten Rektumanastomosen 2 Wochen nach A-Part Gel® Anwendung

Tier Nr.	Anzahl verwachsener Organe	Verwachsungen im Bereich der Rektumanastomose	Maximaler Verwachsungsgrad
1	4	Adnexe => Rektum 3° Ovar => Adnexe 3° Blase => Adnexe 2° Blase => Darm 1°	3
2	1	Adnexe => Rektum 1°	1
3	2	Adnexe => Rektum 2° Dünndarm => lat. Bauchwand 2cm, 2°	2
4	3	Uterus => Rektum 3° Uterushörner => Rektum 3° Blase => Dünndarm 2°	3

Tabelle 23: Verwachsungen im Bereich der Laparotomienarbe 2 Wochen nach A-Part Gel® Anwendung

Tier Nr.	Anzahl verwachsener Organe	Verwachsungsgrade der Laparotomienarbe	Maximaler Verwachsungsgrad
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	1	Laparotomie => Dünndarm 2°	2

4.2.1.3 Hegarmessung

In drei Tieren konnte die Anastomosenweite mit einem Hegar (Größe 19 bzw. 26) eingeschätzt werden. In einem Tier (Nr. 3) war die Anastomose weder rektoskopisch noch mit einem Hegar passierbar (s. Tab. 45).

4.2.1.4 Dichtigkeitsprüfung

Die Anastomose wurde mit Flüssigkeit auf einen Druck von 40 cm H_2O angefüllt. Es wurde beobachtet, ob sich Flüssigkeit im Bereich der Anastomose entleert und dadurch eine Leckage zeigt. In allen vier Fällen wurde nach der Befüllung kein Flüssigkeitsaustritt beobachtet (s. Tab. 47). Folglich waren alle Anastomosen suffizient verheilt.

4.2.1.5 Anastomosenindex

Röntgenologisch zeigte ein Tier (Nr. 1) eine ca. 40% stenotisch verengte Anastomose (s. Tab. 47). Im Verlauf ergaben sich keine klinischen Probleme. In den übrigen drei Fällen lagen geringfügig

Minderungen der Darmzirkumferenz im Bereich der Anastomose ohne klinische Relevanz vor. Hierzu zählt auch das Tier (Nr. 3), das zuvor in der Rektoskopie und Hegarmessung Anzeichen einer potentiellen Stenose aufgewiesen hat. Der Anastomosenindex erreichte durchschnittlich einen Wert von 0,76 ± 0,14 (Median: 0,8).

4.2.1.6 Berstungsdruckmessung

Durch Befüllung mit Tutofusin (B.Braun Melsungen AG, Melsungen) konnten alle Resektate zum Bersten gebracht werden (s. Tab. 47). Die Anastomose selbst blieb hierbei in allen Fällen intakt. Die Ruptur trat stets etwa 2 cm distal der Anastomose auf. Der mittlere Berstungsdruck lag bei 265 ± 48 cm H_2O (Median: 255 cm H_2O).

4.2.1.7 Makroskopische Begutachtung (serosa- und mukosaseitig)

In drei von vier Fällen lag in der Begutachtung der Anastomose serosaseitig eine reizlos verheilte Anastomose vor (s. Tab. 49). An einem Resektat waren einzelne Fadenreste sichtbar. Die vierte, ebenfalls reizlos verheilte Anastomose wies Reste der zuvor durchtrennten Verwachsungen auf. Intraluminal stellten sich ebenfalls drei von vier Anastomosen unauffällig dar. Im vierten Fall (Nr. 4) war intraluminal ein kleiner intramuraler Verhalt zu erkennen, ohne sichtbare Fistel nach intra- oder extraluminal. In keinem Fall lag ein Befund vor, der die Suffizienz der Anastomose gefährdet hätte. Es fanden sich keine Reste von A-Part Gel® im Bereich der Anastomose.

4.2.1.8 Mikroangiographie

Es konnten zwar alle Mikroangiographien ausgewertet werden, ihre Güte war in zwei Fällen gut (Nr. 1 + 3) in den übrigen 2 Fällen nur mäßig gelungen (Nr. 2 + 4). Bei den beiden letzteren zeigten sich eine ausgeprägte Parenchymkontrastierung und keine transanastomotische Gefäßeinsprossung. Darüber hinaus fehlte die Anpassung an das normale Gefäßsystem. Bei den beiden Mikroangiographien mit guter Güte (Nr. 1 + 3) war die Neovaskularisation, transanasto-motische Gefäßeinsprossung und Anpassung an das normale Gefäßsystem mittelmäßig bis ausgeprägt. Eine Parenchymkontrastierung war bei den beiden moderat vorhanden. Insgesamt erreichte die Gruppe nur 38% der Maximalpunkte (s. Tab. 51, s. Abb. 26, s. Kap. 3.2.3.11).

4.2.1.9 Histologie

Die histologische Beurteilung ergab in den gefäßtragenden Darmwandschichten eine überwiegend mäßiggradig ausgeglichene (2) Vaskularisation. Es zeigten sich keine frischen Entzündungen im Sinne einer insuffizienten Anastomosenheilung. Oberflächliche und tiefe Entzündungsreaktionen als Zeichen des noch stattfindenden Umbaus im Bereich der Darmwand waren geringgradig (s. Tab. 51).

4.2.2 Zirkuläre zweireihige Stapler - Anastomosen des Rektums, n = 4

4.2.2.1 Operationsverlauf

Die Operationen verliefen bei allen vier Tieren komplikationslos (s. Tab. 38 + Tab. 40). Durchschnittlich wurden 28 ± 15 Minuten (Median: 23,5 Minuten) benötigt um die anteriore Rektum-resektion mit einem Stapler durchzuführen. Die Anastomose wurde etwa bei 16 ± 0,8 cm ab ano (Median: 16 cm) angelegt. Die Länge des Resektats betrug 9,25 ± 0,9 cm (Median: 9,5 cm). Durchschnittlich wurden 13 ± 1,2 ml A-Part Gel® (Median: 13 ml) auf die Anastomose appliziert.

4.2.2.2 Klinischer Verlauf

Drei Schweine hatten über den zweiwöchigen postoperativen Zeitraum einen unauffälligen Verlauf und eine normale Nahrungsaufnahme. Ein Tier (Nr. 7) fiel bis zum 3. postoperativen Tag durch verringertes Fressverhalten und Blut im Stuhl auf. Ab dem 4. postoperativen Tag normalisierte sich die Rekonvaleszenz.

4.2.2.3 Gewichtsverlauf

Insgesamt nahmen die Tiere in 2 Wochen von durchschnittlich 27,5 ± 1,3 kg um 1 kg auf 28,5 ± 4 kg (Median: 28,5 kg) zu.

4.2.2.4 Sonographie der Laparotomie

Die Zusammenfassung der Ergebnisse aller Tiere findet sich im Kapitel 4.2.3.

4.2.2.5 Rektoskopie

Die rektoskopische Untersuchung war bei drei Tieren unauffällig. In dem Tier (Nr. 7), das klinisch durch verringertes Fressverhalten und Blut im Stuhl aufgefallen war, wurde zwei Wochen

postoperativ eine minimale Rötung festgestellt.

4.2.2.6 Vergleich Laparoskopie versus Laparotomie: Einteilungen der Verwachsungen

Vereinzelte Verwachsungen zwischen Rektum und umliegenden Organen konnten gefunden werden (s. Tab. 24). Insgesamt wurde der durchschnittliche maximale Verwachsungsgrad im Bereich des Rektums mit 2,0 ± 0 (Median: 2) dokumentiert. Nach Laparotomie der Versuchstiere erwies sich in einem Fall (Nr. 5) die Adhäsion zwischen Kolon und linkem Unterbauch als kräftiger und massiver, so dass ihr Verwachsungsgrad nach Zühlke um einen Grad höher bewertet wurde. Insgesamt war der durchschnittliche maximale Verwachsungsgrad in der Laparotomie mit 2,25 ± 0,5 (Median: 2) nur wenig höher bewertet worden. Ebenfalls im Tier Nr. 5 konnte nach Laparotomie eine zusätzliche Verwachsung zwischen den beiden Adnexen gefunden werden, die in der Laparoskopie nicht exploriert wurde. In den übrigen drei Fällen (Nr. 6 - 8) wurde die Anzahl der Verwachsungen in Laparoskopie und Laparotomie übereinstimmend bewertet.

4.2.2.1 Mit dem Primärdefekt verwachsene Organe

In 3 von 4 Tieren (Nr. 6 - 8) waren zwei Organe mit dem Rektum direkt (z. B. Adnexe mit Rektum) oder in nächster Umgebung miteinander (z. B. Blase mit Adnexe) verwachsen (s. Tab. 25). Ein Tier (Nr. 5) zeigte 3 Adhäsionen, die in direkter Nachbarschaft entstanden waren. Der maximale Verwachsungsgrad der Adhäsionen betrug durchschnittlich 2,0 ± 0,5 (Median: 2).

4.2.2.2 Mit der Laparotomienarbe verwachsene Organe

Wie in Gruppe 1 zeigten auch hier 75% keine Verwachsung zur Laparotomie (s. Tab. 26). Ein Tier (Nr. 5) wies filiforme und breite Verbindungen zwischen Dünndarm und Laparotomie auf. Diese Verwachsung ließ sich als Grad 2 nach Zühlke klassifizieren. Der durchschnittliche maximale Verwachsungsgrad der 4 Laparotomiewunden betrug 0,5.

Tabelle 24: Verwachsungen 2 Wochen nach A-Part Gel® Anwendung an 4 Stapler-Rektumanastomosen

Tier Nr.	Anzahl der Verwachsungen in der Laparoskopie sichtbar	Laparotomie			Maximaler Verwachsungs-grad in der Laparoskopie	Maximaler Verwachsungs-grad nach Eröffnung durch Laparotomie
		Anzahl der Verwachsungen nach Eröffnung durch Laparotomie	Davon: Anzahl der Verwachsungen zur Anastomose	Davon: Verwachsungen zur Laparotomie-wunde		
5	3	4	3	1	2	3
6	2	2	2	0	2	2
7	2	2	2	0	2	2
8	2	2	2	0	2	2

Tabelle 25: Anzahl der Verwachsungen im Bereich der Stapler Rektumanastomosen 2 Wochen nach A-Part Gel® Anwendung

Tier Nr.	Anzahl verwachsener Organe	Verwachsungen im Bereich der Rektumanastomose	Maximaler Verwachsungsgrad
5	3	Dünndarm => Rektum 2° Colon li. => Unterbauchdecke 2° Adnexe => mit sich selbst 3°	3
6	2	Blase => Adnexe 2° Adnexe => Rektum 2°	2
7	2	Adnexe => Rektum 1° Blase => Adnexe 2°	2
8	2	Adnexe => mit sich selbst 2° Adnexe => Rektum 2°	2

Tabelle 26: Anzahl der Verwachsungen im Bereich der Laparotomie 2 Wochen nach A-Part Gel® Anwendung

Tier Nr.	Anzahl verwachsener Organe	Verwachsungen von Laparotomienarbe ausgehend	Maximaler Verwachsungsgrad
5	1	Laparotomie => Dünndarm2°	2
6	0	Keine Verwachsung	0
7	0	Keine Verwachsung	0
8	0	Keine Verwachsung	0

4.2.2.3 Hegarmessung

In allen vier Tieren waren die Anastomosen mit einem Hegar passierbar (s. Tab. 46). In drei Tieren wurde ein 22 mm Hegar eingesetzt, in einem Tier ein 19 mm Hegar-Stift.

4.2.2.4 Dichtigkeitsprüfung der Anastomose

In allen vier Resektaten wurde nach der Füllung der Anastomose bei einem Druck von 40 cm H_2O kein Flüssigkeitsaustritt beobachtet (s. Tab. 48). Alle Anastomosen waren suffizient ohne Anhalt für eine Insuffizienz verheilt.

4.2.2.5 Anastomosenindex

In drei Tieren (Nr. 6 - 8) lagen geringfügige Stenosen ohne klinische Relevanz vor. Die Darmpassage war nur wenig beeinträchtigt. Der Anastomosenindex ereichte durchschnittlich einen Wert von 0,62 ± 0,1 (Median: 0,66).

Röntgenologisch zeigte ein Tier (Nr. 5) eine um ca. 50% verengte Anastomose (s. Tab. 48). Der klinische Verlauf war jedoch unauffällig. In der Hegarmessung wurde diese Verengung vorab nicht erkannt, da die Anastomose mit einem 22 mm Hegar-Stift passiert werden konnte.

4.2.2.6 Berstungsdruckmessung

Durch Befüllung konnten alle Resektate zum Bersten gebracht werden (s. Tab. 48). Die Anastomose selbst blieb hierbei in allen Fällen intakt. Die Ruptur trat stets etwa 2 cm distal der Anastomose auf. Der mittlere Berstungsdruck lag bei 350 ± 96 cm H_2O (Median: 370 cm H_2O).

4.2.2.7 Makroskopische Begutachtung (serosa- und mukosaseitig)

In drei von vier Fällen (Nr. 5, 6, 8) lag in der Begutachtung der Anastomose von serosal eine reizlos verheilte Anastomose vor (s. Tab. 50). An einem Resektat (Nr. 7) war eine stark verdickte Anastomosenwand zu erkennen. Intraluminal stellten sich ebenfalls drei von vier Anastomosen reizlos und unauffällig dar. Im vierten Fall war intraluminal ein Schleimhautdefekt von 10 x 3 mm zu erkennen. In drei Resektaten fanden sich kleine Überreste von Klammern, in Tier Nr. 5 ausschließlich Fadenmaterial. Alle Anastomosen waren suffizient verheilt. Es wurden keine Gelreste gefunden.

4.2.2.8 Mikroangiographie

Die Durchblutung der Anastomosen sowie die Güte der Mikroangiographie war für die CEEA-Anastomosen sehr viel besser bewertet worden (s. Tab. 52, s. Abb. 26, s. Kap. 3.2.3.11). Sie erreichten einen Gesamtscore von 69%. 3 von 4 Tieren (Nr. 5-7) zeigten eine ausgeprägte transanastomotische Gefäßeinsprossung, ausgezeichnete Neovaskularisierung und eine gute

Angleichung an das normale Gefäßsystem. Die Parenchymkontrastierung war in den Fällen moderat bis nicht vorhanden. Tier Nr. 8 ergab ein nur mäßiges Ergebnis der Mikroangiographie, welche auf eine schlechte Heilungsqualität der Anastomose hindeutete. Klinisch oder histologisch fand sich keine Korrelation zu diesem Ergebnis.

4.2.2.9 Histologie

Vergleichbar mit der Mikroangiographie zeigte sich die oberflächliche und tiefe Vaskularisierung histologisch als ausgeglichen (s. Tab. 54). Eine chronische Entzündung war in der gesamten Darmwand mäßiggradig ausgeprägt und etwas häufiger vorhanden als bei den Handnahtanastomosen.

4.2.3 Sonographie der Unterbauchlaparotomie

Dünndarmverwachsungen mit einem Verwachsungsgrad II nach Zühlke zur Laparotomie waren in zwei von acht Fällen (Nr. 4 + 5) aufgetreten (s. Abb. 33). Die Verschieblichkeiten der vor allem im oberen Wundpol befindlichen Verwachsungen waren 1,3 und 1,4 cm. In den 6 übrigen Tieren war die Laparotomie nach Eröffnen des Abdomens verwachsungsfrei. Alle präoperativen Sonographien bei verwachsungsfreien Bauchhöhlen erbrachten im Vergleich zu denen mit Verwachsungen der Laparotomie eine bessere Verschieblichkeit mit einer Strecke von 1,8 bis 3,4 cm (s. Tab. 27).

Tabelle 27: Ergebnistabelle der Sonographie der Laparotomie in 2 Punkten longitudinal

Tier Nr.	Gewicht (kg)	Bauchwand-hernie (ja/nein)	oberer Wundpol	unterer Wundpol	Maximaler Verwachsungsgrad Laparotomie	Gesamtanzahl Verwachsungen zur Laparotomie	Verdacht auf Adhäsionen im Ultraschall
1	30	Nein	1,8	1,9	0	0	Nein
2	32	Ja	2,8	3,4	0	0	Nein
3	27	Nein	2,4	2,9	0	0	Nein
4	31	Nein	1,4	2,2	2	1	Ja
5	32	Nein	1,3	1,9	2	1	Ja
6	32	Nein	1,8	2,3	0	0	Nein
7	25	Nein	1,8	2,5	0	0	Nein
8	25	Nein	3,2	2,1	0	0	Nein

5 DISKUSSION

5.1 Modelletablierung

Vor Einführung der Adhäsionsbarriere A-Part Gel® in die Klinik, sollte diese an einem Großtier gestestet werden. Großtieremodelle ermöglichen der Humanmedizin analoge Operationen und somit die Induktion realistischer Verwachsungsformationen aus chirurgischen Routineeingriffen. Es bot sich das Hausschwein an, das hinsichtlich seiner abdominellen Anatomie, Physiologie und aufgrund wirtschaftlicher Aspekte wie seine hohe Verfügbarkeit als Nutztier anderen Versuchstieren wie Hunden oder Primaten vorzuziehen ist (84). Das Schwein ist in der chirurgischen Forschung ein häufig eingesetztes Versuchstier, jedoch finden sich bislang in der Literatur nur wenige Adhäsionsstudien (85, 87, 95, 96). Diese variieren zudem in Aufbau und Methodik und bieten kein standardisiertes Modell für Verwachsungsstudien.

Exemplarisch kann eine Studie angeführt werden, die das System PROACT zur Reduktion postoperativer Adhäsionen erprobte (85). Dieses besteht aus einem Stromapplikator mit Prüfeinheit, das bei Operationen die applizierte Hitze in Grenzen halten und vor überflüssigen Peritonealschäden und damit Adhäsionsentstehung bewahren soll. In einer Untersuchung wurde an 22 Schweinen eine Laparotomie mit anschließender Dünndarmresektion (4 cm) durchgeführt, in 11 Tieren mit und in den restlichen 11 Tieren ohne Anwendung des PROACT-Systems. Ein Tier der Kontrollgruppe verstarb im zweiwöchigen postoperativen Zeitraum. Am Tag der Leichenschau stellte sich heraus, dass keines der mit dem PROACT- System behandelten Tiere Adhäsionen aufwies. Da sich jedoch in der Kontrollgruppe bei lediglich 4 von 10 Tieren Verwachsungen gebildet hatten, war also eine Kontrollgruppe kreiert worden, die in ihrem Verwachsungsausmaß nicht überzeugt und damit die Wirkung des zu testenden PROACT- Systems in Frage stellt. In der vorliegenden Modelletablierung zeigt sich im Vergleich dazu ein Verwachsungsausmaß von bis zu 100% (s. Kap. 4.1.1), so hatten beispielsweise alle Tiere mit Leberläsion 6 Wochen postoperativ eine deutliche Verwachsung (Grad 2-4 nach Zühlke) zur Bauchwand ausgebildet. Dies ermöglicht in zukünftigen Studien eine optimale Aussage über die Wirkung des zu testenden Adhäsionsprophylaktikums.

Montz et al entwickelten vor der Anwendung einer Adhäsionsbarriere ein eigenes Schweinemodell. An ihrer Studie ist vor allem die unklare Auswertung von Verwachsungsflächen zu kritisieren (87). Zunächst wurden zehn Tiere laparotomiert, fünf von ihnen mit, fünf ohne Hysterektomie. Vier Wochen postop. wurden die Tiere erneut laparotomiert und das Pelvis in vier Quadranten eingeteilt. Adhäsionen wurden unter anderem quantifizert und dokumentiert als prozentualer Anteil der Oberfläche in jedem Quadranten und in einem Adhäsionsscore berechnet. Einzelheiten über den

Ablauf und die Methodik der Auswertung bleiben dem Leser jedoch vorenthalten und sind damit nicht nachvollziehbar. Ziel der der vorliegenden Arbeit war es ein Schweinemodell zu etablieren, in dem zahlreiche Evaluationsmethoden der Adhäsionserfassung angemessen und vielschichtig überprüft werden sollten. Als besonders geeignet erwies sich z. B. die Laparoskopie mit 2 Trokaren (Optiktrokar und Fasszange), die makroskopische Adhäsionserfassung am offenen Situs sowie die Einteilung von Verwachsungen nach der Zühlkeklassifikation (vgl. Kap. 5.1.8 und 5.2.4). Weniger empfehlenswert für künftige Adhäsionsstudien sind hingegen die Flächenmessung mit Übertragung der Adhäsionen auf Folien oder die Laparoskopie mit nur einem Optiktrokar (vgl. Kap. 5.1.9 und 5.1.10).

In der Literatur finden sich zwei Studien am Schwein, die das am Kaninchen oft angewandte Uterushornmodell (100,179) als Grundlage nahmen und modifizierten. Nach Dissektion (95) bzw. Resektion (96) der beiden Uterushörner im Schwein wurde anschließend je eine Seite mit einem Adhäsionsprophylaktikum getestet, wobei die andere Seite in demselben Tier unbehandelt blieb und aufgrund des geringen Abstandes in vivo als fragwürdige Kontrollgruppe diente. Ziel der Modelletablierung der vorliegenden Studie war es, unterschiedliche Verwachsungslokalisationen und –ausmaße zu testen, um in zukünftigen Adhäsionsstudien optimale Kontrollgruppen schaffen zu können.

5.1.1 Defektsetzung an der Leber und parietalem Peritoneum

Leberverwachsungen sind ein regelmäßiges Problem in der Humanmedizin, v.a. nach Operationen, Resektionen oder Entzündungen im Bereich der Leber (90, 91). Burpee et al. verglichen in ihrer Studie die metabolischen und immunologischen Reaktionen in 14 Schweinen, die einer laparoskopischen vs. offenen Leberresektion unterzogen wurden (90). Sekundär wurde das Verwachsungsausmaß beschrieben. Es zeigte sich, dass nach einem offenen Eingriff die Entzündungsmetaboliten TNF Alpha und Interleukin-6 erhöht waren und zu vermehrten Adhäsionen nach Laparotomie geführt hatten. Auch Müller et al. zeigten in ihrer Studie, dass eine durch Kauterisierung hervorgerufene 1cm breite und 1cm tiefe Inzision an der Leber von Hasen deutliche Verwachsungen im Abdomen verursachte (100). Die Ergebnisse wurden als Ausgangspunkt für die vorliegende Studie verwendet und ein Verwachsungsmodell kreiert, das zu einer exzellenten Verwachsungstendenz führte mit einer hervorragenden Prädiktion bzw. Sicherheit, Verwachsungen auszubilden.

Alle überlebenden Tiere nach Leberläsion (Gruppe A1: n=8 nach 6 Wochen / Gruppe A2: n=6 nach 12 Wochen) zeigten einen unauffälligen klinischen Verlauf. Diese Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass das durch die Operation verursachte Trauma von den Tieren gut toleriert und der

Eingriff im Organismus des Schweins gut vertragen wurde. Zwei Schweine der 12-Wochen Gruppe verstarben in der ersten postoperativen Woche aus nicht-rekonstruierbarer Ursache an einer Peritonitis. In 13 von 14 Tieren (93%) mit Leberprovokation konnten großflächige Verwachsungen von hohem Verwachsungsgrad 3 bis 4 nach Zühlke diagnostiziert werden. Die durch Elektrokoagulation induzierte Verwachsungsfläche auf der Leber hatte in Korrelation mit der Größe des ursprünglich gesetzten Defektes (16 cm²) überproportional (bis zu 375%) zugenommen.

Ein molekularbiologischer Erklärungsansatz dieses starken Verwachsungsausmaßes kann folgender sein: Durch die Elektrokoagulation wird das viszerale Peritoneum beschädigt und damit die natürlich bestehende Diffusionsbarriere zwischen Leberparenchym und freier Bauchhöhle durchbrochen. Die Leber ist eines der am stärksten durchbluteten Organe des Säugetieres und ihre Aufgabe ist u. a. die Synthese von Gerinnungsfaktoren, die Phagozytose von Bakterien sowie köpereigener und körperfremder Zellbestandteile und die Bildung eines Aminosäurepools für die Proteinbiosynthese (122, 123, 124). Durch ein Trauma kommt es daher zu besonders ausgeprägten Sickerblutungen (124) und Diathesen von Blut-, Gerinnungsprodukten und Eiweißen, die über eine Entzündungsreaktion schließlich zu Adhäsionen führen. Burpee et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Entzündungsmetaboliten TNF Alpha und Interleukin-6 bei einem offenen Einfriff am Abdomen deutlich vermehrt ausgeschüttet wurden als bei einem laparoskopischen Eingriff mit geringerem Ausmaß an Gewebetrauma (90). TNF Alpha und Interleukin-6 führen zu einer deutlich vermehrten Synthese von Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren PAI-1 und PAI-II im Mesothel (34, 35). Diese hemmen die Aktivierung von Plasmin und verhindern damit den Abbau der löslichen fibrösen Verklebungen (s. Kap. 1.3). Irreversible Verwachsungen entstehen. Die Größenzunahme der Verwachsungsfläche könnte auch durch das Wachstum der Tiere im Beobachtungszeitraum beeinflusst werden.

Für zukünftige Adhäsionsstudien am Schwein eignet sich das Modell aufgrund seiner ausgezeichneten Verwachsungstendenz.

5.1.2 Defektsetzungen am Rektum

Die Deperitonealisierung von Organen ist ein adhäsiogener Stimulus in chirurgischen Eingriffen (95). Eine Defektsetzung am Rektum sollte hierfür exemplarisch durchgeführt werden. Um das in der Literatur sehr oft eingesetzte Vorgehen nun für das Großtiermodell am Schwein zu standardisieren und eine Reproduzierbarkeit für künftige Studien zu ermöglichen, wurde in der vorliegenden Untersuchung zunächst ein Organ (Rektum) und im weiteren Verlauf konkrete Minutenangaben der Adhäsionsprovokation definiert. Bis zur Entstehung von punktuellen Blutungen betrug der adäquate Zeitraum am Rektum 3 Minuten. Die Serosa des Schweinedarms

konnte mittels Kompresse nicht ausreichend manipuliert werden, so dass ein steriles Schleifpapier, das routinemäßig in der Chirurgie zum Säubern des Elektrokauters benutzt wird, zum Einsatz kam.
Im nachfolgenden Überwachungszeitraum (6 und 12 Wochen) verstarben 2 Tiere (Nr. 10 + 23) in der ersten postoperativen Woche aus nicht rekonstruierbarer Ursache an einer Peritonitis bei intaktem Rektum. Alle übrigen Tiere zeigten einen normalen klinischen Verlauf. Das Trauma des Operationsmodells wurde von den Tieren gut toleriert. Rektoskopisch konnten nur geringfügige, klinisch irrelevante Veränderungen der Darmschleimhaut diagnostiziert werden. Das serosaseitig gesetzte Trauma bewirkte keine anhaltenden transmuralen Schäden. Sowohl Anzahl als auch Ausmaß der Verwachsungen variierten in diesem Modell von Tier zu Tier sehr stark und zeigte insgesamt eine breite Streuung der Ergebnisse. Diese Beobachtung lässt sich womöglich auf das Ungleichgewicht zwischen 12 m langem Darm, kleiner serosaler Abrasionslänge (10 cm), Gewichtszunahme des Schweins und fehlender postoperativer Ruhelage zurückführen.

5.1.3 Anlage von Rektumanastomosen

Operationen am Colon/Rektum sind mit einem hohen Risiko an postoperativen Komplikationen für den Patienten assoziiert. Unter anderem können Obstruktionen, Sepsis, Anastomosen-Leakage und Abszessformationen auftreten. Dies wiederum führte zu intrabdominellen Adhäsionen, verlängerten Krankenhausaufenthalten und einer erhöhten Mortalität (8, 118).
Daher wurden aufgrund der hohen klinischen Relevanz Rektumanastomosen in der Modelletablierung durchgeführt, um ihre adhäsiogene Potenz bei Operationen aus der Humanmedizin zu untersuchen. In der Literatur werden Verwachsungstudien, in denen die Wirkung von Adhäsionsbarrieren an Darmanastomosen getestet wurde, überwiegend am Kaninchendarm-Modell beschrieben (126-128). Es herrscht jedoch kein allgemeiner Konsens über eine standardisierte Anastomosentechnik oder einen bevorzugten Darmabschnitt der Anastomosennaht vor (126-128). In der vorliegenden Studie macht aber das Schwein als Tiermodell mehr Sinn, da das aus der Humanmedizin stammende Instrumentarium verwendet und die gleiche Operationstechnik wie am Menschen praktiziert werden kann. Darüber hinaus werden die meisten Studien zur Testung der Anastomosensicherheit am Schwein durchgeführt (129-131). In der vorliegenden Studie zeigten sieben von acht Tieren einen guten klinischen Verlauf sowie eine normale Gewichtszunahme. Ein Tier verstarb unabhängig von der Rektumanastomosierung postoperativ an einer Invagination im Bereich der Ileozökalklappe. Aufgrund der entfernten Lokalisation zwischen Anastomose und pathologischem Geschehen kann daraus geschlossen werden, dass dieses Ereignis in keinem direkten Zusammenhang mit der Anastomosenanlage steht. Der rektoskopisch erhobene Befund war für alle Tiere weitesgehend ohne Auffälligkeiten und deuten auf eine gute Anastomosenheilung hin.

Das Ausmaß der Verwachsungen war in den Tieren unterschiedlich. Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl Quantität wie auch die Qualität der Verwachsungen in diesem Modell variierten: Von den Rektumanastomosen ausgehend hatten sich zu 0 - 6 Organen Verwachsungen ausgebildet. Der durchschnittlich erreichte maximale Verwachsungsgrad von 2,4 ± 1,1 (Median: 3) erreicht zwar nicht die Verwachsungsstärke des Lebermodells, übertrifft jedoch die des Rektumabrasionsmodells (vlg. Abb. 33) und ist daher für zukünftige Adhäsionsstudien geeignet. Jedoch müsste die Zahl der Versuchstiere deutlich höher liegen, um statistisch relevante Aussagen treffen zu können.

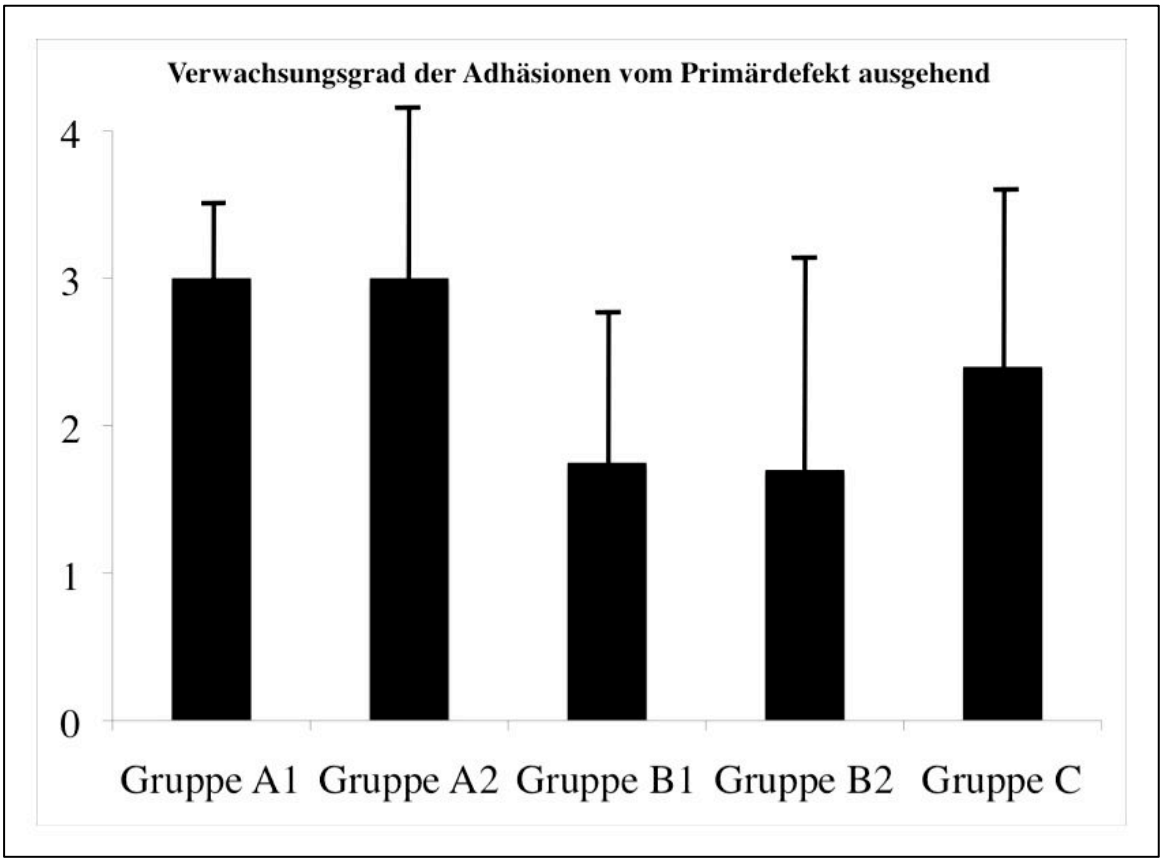

Abbildung 33: Maximaler Verwachsungsgrad der Adhäsionen aller Modell-Gruppen im Vergleich. Gruppe A: Leber (A1=6 Wo., A2=12 Wo.), Gruppe B: Rektumabrasion (B1=6 Wo., B2=12 Wo.), Gruppe C: Rektumanastomose

5.1.4 Laparotomiewunden

Als zweite wichtige Lokalisation der Verwachsungsentstehung galt es, neben dem Primärdefekt, die Laparotomiewunde zu beurteilen. Fasst man die makroskopische Evaluation der Laparotomien aller Tiere der Modelletablierung zusammen, fällt die überdurchschnittliche Inzidenz an Narbenbrüchen auf. 15 der 27 (55%) Tiere waren betroffen. In der Literatur gibt es hierzu keine Angaben. Eine mögliche Erklärung könnte eine insuffiziente Nahttechnik sein, die dem intraabdominellen Druck

sowie dem Gewicht des gesamten intraabdominellen Organpakets im Vierfüßlerstand des Schweins möglicherweise nicht die entsprechende Kraft entgegensetzen konnte oder auch das Größenwachstum und die Gewichtszunahme der Tiere auf 200% vom Ursprungsgewicht.

Es fällt jedoch das deutlich vermehrte Auftreten von Bauchwandhernien in der Gruppe A (Oberbauchlaparotomie) im Vergleich zu den Gruppen B und C (Unterbauchlaparotomien) auf: 12 der 14 Tiere mit Oberbauchlaparotomie wiesen zum Zeitpunkt der Explantation einen Narbenbruch auf (85%). Bei Inspektion der Unterbauchlaparotomie zum gleichen Zeitpunkt lagen 3 Narbenbrüche vor (14%).

Eine mögliche Erklärung ist, dass die Schwerkraft das intraabdominelle Organpaket in dem spitzkegelförmigen Abdomen des Schweins auf die Bauchwand zieht, dann würde das größte Gewicht auf dem Mittelbauch (ohne Laparotomiewunde) lasten.

Beim Schwein gibt es zwei anatomische Details im Schwein, die das Auftreten der oberen Bauchwandhernien begünstigen könnten. Zum einen liegt bei mäßig gefülltem Magen der Grimmdarmkegel (Kolon) bevorzugt im mittleren und kranialen Drittel der Bauchhöhlenhälfte mit steil kranioventral gerichteter Achse (183). Hieraus kann sich ein vermehrter Druck auf die kranial gelegene, 14 cm lange Laparotomienaht ergeben.

Zum Zweiten spielt möglicherweise im Unterbauch die sehnige Rektusscheide, die von den Aponeurosen der schiefen Bauchmuskeln und der Faszie des M. transversus abdominis gebildet wird, eine protektive Rolle bezüglich einer Ausbildung von Unterbauchhernien (184). Die Aponeurose ummantelt das kaudale Drittel des Abdomen und besteht aus einem sehr widerstandsfähigen, kräftigen Bindegewebe. Die kraniale Abdomenhälfte hingegen wird allein von Muskel- nicht aber von vergleichbar starkem Fasziengewebe bedeckt. Die fortlaufende Faszienaht könnte im Oberbauch unter der Last der abdominellen Organen zu Ausrissen der feinen muskulären Strukturen geführt und im weiteren Verlauf zur Entstehung von Hernien beigetragen haben.

Für zukünftige Versuche ist eine Faszienaht in Einzelknopfnahttechnik vorzuziehen, weil sie sich in der Sicherheitsstudie mit A-Part Gel® als wesentlich widerstandskräftiger herausgestellt hat und Hernien ausblieben.

Fasst man die Verwachsungen zur Laparotomie in allen Versuchstieren zusammen, so fällt auf, dass das Ausmaß und die Intensität der Verwachsungen zur Laparotomie hin im Oberbauch bei Narbenbrüchen größer war als in Unterbauchlaparotomien (mit und ohne Hernien). Grund für die zahlreichen Verwachsungen zur Laparotomie der Gruppe A (Oberbauchlaparotomien) könnte die Auswirkung des Leberdefektes auf seine Umgebung sein (s. Kap. 5.1.1). Darüber hinaus wirkt die zum Zeitpunkt des Bruches erneut entstandene Wundfläche mit seinen pathophysiologischen Vorgängen während der Wundheilung (s. Kap. 1.3) höchst wahrscheinlich als adhäsiogener Stimulus. Die Wundfläche stellt damit einen Angriffs- und Ausgangspunkt für vermehrte

Verwachsungsentstehung dar. In der Literatur gibt es keine Angaben dazu, inwiefern Bauchwandhernien zu Adhäsionen führen.

5.1.5 Explantationszeitpunkt 6 Wochen vs. 12 Wochen

Bei den beschriebenen Modellen waren keine signifikanten Unterschiede der Adhäsionsergebnisse zwischen der Gruppe der 6 Wochen und der 12 Wochen nach Adhäsionsprovokation zu erkennen. Es wurde eine postoperative Nachuntersuchungszeit von 6 Wochen favorisiert, da zum einen aus ökonomischer Sicht der hohe Kostenaufwand der Tierhaltung (ca. 440 € pro Tier pro 6 Wo.) stark reduziert werden konnte, bei gleichzeitig identischen Ergebnissen. Darüber hinaus korrelieren die anatomischen Gegebenheiten 6 Wochen postop. durch das kontinuierliche Wachstum der Tiere, erheblich besser mit den Tieren vom 1. Operationsszeitpunkt als nach 12 Wochen. Deweiteren wären nach einer Wartezeit von insgesamt 12 Wochen für eine Studie zur Testung von A-Part Gel® höchstwahrscheinlich keinerlei Zusatzinformationen über die Effizienz der Adhäsionsbarriere zu erwarten, da der Abbau des Gels bereits nach 3 Wochen vollzogen ist (68).

5.1.6 Verwachsungssonographie

In der Humanmedizin ist die sonographische Verwachsungsdetektion inzwischen eine anerkannte Methode. Seit über 20 Jahren wurden diverse Vorgehensweisen modifiziert, bis sich die Methode nach Sigel et al., Kodama et al. und Steitz et al. in der Klinik durchgesetzt hat (71, 74, 45, 67). Ihre Studien beschreiben, dass die kranio-kaudale Verschieblichkeit der Intraabdominalorgane im Vergleich zur Bauchdecke zwischen tiefer In- und Exspiration ein sensitiver Indikator für Verwachsungen ist. Bauchwandferne und im Becken gelegene Verwachsungen können mit der Methode allerdings nicht ausreichend beurteilt werden. In anerkannten tierexperimentellen Verwachsungsmodellen wurde bislang keine sonographische Adhäsionsdetektion beschrieben. Im Hinblick auf zukünftige tierexperimentelle Verwachsungsstudien ist die Etablierung eines solchen Modells am Schwein jedoch von wissenschaftlichem Interesse.

Hauptproblem in der verwachsungssonographischen Beurteilung der Tiere in der vorliegenden Arbeit war die hohe Inzidenz an Bauchwandhernien. Diese begrenzten im Schall die Sicht und ließen damit keine aussagekräftige Adhäsionssonographie zu Verschieblichkeiten bei intraabdominellen Verwachsungen zu. Verwendet man die verwachsungsfreien Abdomen ohne Bauchwandhernien als Grundlage, so lassen sich zumindest Verschieblichkeitswerte des „visceral slide“ im nicht verwachsenen Bauch definieren und für zukünftige Verwachsungsstudien als Richtwert verwenden. Dabei fällt auf, dass die Ergebnisse gut mit denen aus der

Verwachsungssonographie am Mensch korrelieren. So ergab sich am Schwein – analog zu den Erfahrungen am menschlichen Situs – für nicht verwachsene Bauchdecken eine höhere Verschieblichkeit im Oberbauch und Mittelbauch als im Unterbauch (71-73, 77, s. Kap. 1.7). Ein Unterschied von mehr als einem Zentimeter konnte festgestellt werden, der allein auf die anatomisch bedingten Einschränkungen im Beckenbereich zurückzuführen ist. So wurden im Oberbauch und Mittelbauch durchschnittlich 4,2 cm Verschieblichkeit in beiden Tiergruppen (6 und 12 Wochen postoperativ) gemessen, im Unterbauch durchschnittlich 2,9 cm. Nach Laparotomie fand sich in vereinzelten Tiere eine feine Bride im Bereich der unteren Laparotomienarbe, die sonographisch nicht erkannt wurden. Dieses Ergebnis korreliert mit der von Steitz et al beschriebenen, dreistufigen Klassifikation, bei der klinisch irrelevante, geringgradige Verwachsungen im Ultraschall nicht gesehen werden (45).

5.1.7 Rektoskopie

Die rektoskopische Untersuchung ist ein Routineverfahren zur Inspektion der rektalen Schleimhaut und des Darmlumens, bei dem Entzündungen und Engstellen entdeckt werden können. Sie dient im klinischen Alltag zu Nachsorgeuntersuchungen von rektalen Anastomosen (89).
Mit Ausnahme von ein paar wenigen Befunden, die eine gerötete Schleimhaut ergaben, waren die rektoskopischen Untersuchungen der Tiere mit Rektumoperation unauffällig und ohne klinische Relevanz. Die Methode eignet sich in zukünftigen Verwachsungsstudien bei der Testung von Antiadhäsiva dazu, intraluminale Reste der Adhäsionsbarriere und mögliche schädliche Auswirkungen auf die Schleimhaut (Entzündungen, Abszessformationen, Obstruktionen etc.) frühzeitig zu erkennen.

5.1.8 Adhäsionserfassung

Mit Hilfe der Zühlke-Klassifikation wurden die Adhäsionen nach Anzahl und Intensität bewertet (40). Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen zur tierexperimentellen Verwachsungsinduktion verwendeten in den letzten Jahren zur Beschreibung der entstandenen Adhäsionen denselben Adhäsions-Score (19, 70), was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse vereinfacht. Zudem handelt es sich um eine übersichtliche und einfach umzusetzende Einteilung von Verwachsungen, die auch in der Klinik und klinischen Studien Anwendung findet (132). Eine gewisse subjektive Beurteilung ist allerdings nicht auszuschließen und bei der Evaluation zu beachten (121).

5.1.9 Diagnostische Laparoskopie (Filmdokumentation)

Im klinischen Alltag und Umgang mit intraabdominellen Verwachsungen stellt die Laparoskopie sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie das Mittel der Wahl dar (125, 132, 133). Auch in tierexperimentellen Versuchen ist die Laparoskopie eine häufig angewandte Methode (37, 133, 135). Im Hinblick auf den klinischen Einsatz von A-Part Gel® in der Humanmedizin wurde die Laparoskopie als diagnostisches Mittel zur Detektion von Verwachsungen in dieser Versuchsreihe eingesetzt. Hierzu wurde, anders als beim operativen Vorgehen üblich, lediglich eine Optik in die Bauchhöhle eingeführt, und auf einen Arbeitstrokar zur Mobilisierung der intraabdominellen Organe verzichtet, um zum einen zu testen wie zuverlässig eine Adhäsionsevaluation mit nur einem Trokar ist und um das Ausmaß einer versehentliche Durchtrennung von Verwachsungen gering zu halten. Die Beurteilung erfolgte somit rein visuell. Nach Exploration der abdominellen Höhle mittels diagnostischen Rundumblicks erfolgte die genaue Inspektion der verwachsenen Organe. Im Vergleich Laparoskopie versus Laparotomie konnten lediglich 36% der vorhandenen Verwachsungen gesehen werden. Die übrigen wurden durch Darmkonvolut und andere Organe verdeckt und blieben unerkannt. Aus diesem Grund ist für zukünftige Studien ein zusätzlicher Arbeitstrokar letztlich doch empfehlenswert, um das Ausmaß an Verwachsungen einschätzen zu können.

5.1.10 Flächenbestimmung

Die Bestimmung der Verwachsungsfläche durch Übertragung von Adhäsionen auf eine transparente Folie und anschließender Ausmessung mittels einer digitalen Messplatte wird in der Literatur als geeignete Methode beschrieben (100, 101). Müller et al. induzierten durch eine Rektumanastomose und 1 cm tiefe Leberinzision sowie Abrasion des viszeralen und parietalen Peritoneums im Hasenmodell Verwachsungen (100). 24 Tiere wurden nach Adhäsionsprovokation mit einer NaCl 0,9% Lösung und 24 Tiere mit Phospholipiden als Adhäsionsbarriere behandelt. Nach 5 bzw. 10 Tagen wurden die Hasen laparotomiert und die intraabdominellen Verwachsungen reseziert. Zur Beurteilung des Verwachsungsausmaßes wurde eine Flächenbestimmung durchgeführt. Dazu legte man die Adhäsionsstränge auf eine digitale Messplatte und werte die Flächen aus. Es zeigte sich eine deutliche Reduktion der Versuchsgruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe.

In der vorliegenden Studie wurde Flächenmessung an allen Organmodellen (Leber, Rektumabrasion, Rektumanastomose) eingesetzt. Homogene Ergebnisse fanden sich bei der Auswertung der Verwachsungen, die sich zwischen Leber und Bauchwanddefekt ausgebildet hatten. Diese waren als zweidimensionale Fläche gut auf die Folien zu übertragen und auszuwerten. Bei der Durchführung und der Auswertung der übrigen Verwachsungen fiel jedoch eine Schwäche

der Methode auf. Sowohl bei dem Rektumabrasions- als auch dem Rektumanastomose-Modell entstanden Verwachsungsstränge unterschiedlichen Durchmessers, die von Organ zu Organ durch den dreidimensionalen Raum der Bauchhöhle zogen. Durch die Übertragung der Verwachsungen auf eine zweidimensionale Folie gingen wesentliche Aussagen über ihre Fläche verloren. Je nach Kraftaufwand und Präparation bzw. Ausbreitung der Verwachsungsstränge auf der Unterlage variierten die Flächen. Die Auswertung ist daher stark untersucherabhängig. Diese Erkenntnisse stellen die Aussagekraft der o.g. Studie von Müller et al. in Frage. Für zukünftige Studien sollte in jedemfall die dreidimensionale Struktur genauer berücksichtigt werden, um valide Werte zu erhalten. Alternativ zur direkten Flächenmessung ist eine indirekte Messung über die Ermittlung des Volumens beispielsweise durch die „Wasserverdrängungsmessung“ denkbar. Nach Abpräparieren der zirkulären Verwachsungen könnten durch das Prinzip der Wasserverdrängung indirekt Volumina von asymmetrischen Körpern ermittelt werden. Diese Methode wurde in der Literatur im Zusammenhang mit Verwachsungen im Tiermodell noch nicht beschrieben, wäre aber nach Rücksprache mit Biotechnologen für zukünftige Studien ein geeignetes Verfahren.

5.1.11 Tensiometrie

Die Zugkraftmessung stellt eine weithin angewandte Methode in der Evaluation experimentell erzeugter Verwachsungen dar (19, 69, 179), wird jedoch auf unterschiedlichste Arten durchgeführt. Leach et al. (179) führten eine Studie zur Evaluation einer Adhäsionsbarriere (Hyaluronat/ Carboxy-methylcellulose Gel) am Bauchwand-Abrasionsmodell in 41 Hasen durch. Zur Beurteilung der entstandenen Verwachsungen untersuchten sie diese zunächst makroskopisch (Qualität und Quantität in %), anschließend folgte eine Punktevergabe in Abhängigkeit von der Kraft, die aufgewendet werden musste, um die Verwachsungen mit Hand zu lösen: 0 Punkte = keine Adhäsionen, 1 Punkte = geringe Zugkraft, 2 Punkte = mittelstarke Zugkraft, 3 Punkte = Lösen der Verwachsung nicht durch alleiniges Ziehen sondern nur durch scharfe Dissektion möglich. Die Schwäche an diesem Modell ist die fehlenden Objektivität bei der „Zugkraftmessung“, da sie ungenau die Zugkraft definiert („gering“, „mittelstark“) und allein von der Beurteilung des jeweiligen Untersuchers abhängt.

In der Modelletablierung wurde die bewährte Vorgehensweise aus den Vorversuchen im Hasenmodell (69) gewählt und eine Zugkraftmessung anhand einer Apparatur durchgeführt, die durch das Anzeigen der zur Lösung der Adhäsionsstruktur aufgebrachten Kraft eine objektive Beurteilung der Verwachsungsintensität ermöglicht. Es können jedoch nur solche Verwachsungen dieser Untersuchungsmethode zugeführt werden, die sich aufgrund ihrer Organstruktur in die Apparatur einspannen lassen. Eine Anwendung dieser Methode ist daher bei Leberadhäsionen auf

Grund des parenchymatösen Gewebes nicht möglich. In den beiden Rektummodellen war die Zugkraftmessung uneingeschränkt durchführbar. Fasst man die Ergebnisse der Gruppe B (Rektumläsions-Modell) und Gruppe C (Rektumanastomosen-Modell) zusammen, so zeigte sich in den Gruppen B 1 (Rektumläsion mit 6 Wochen Nachuntersuchungszeitraum) und 2 (Rektumläsion mit 12 Wochen Nachuntersuchungszeitraum) ein eher gemischtes Bild bezüglich einer Korrelation zwischen Verwachsungquantität, -qualität und Tensiometrieergebnissen. Die Streuung der tensiometrischen Kräfte bei steigendem Verwachsungsgrad ist zu groß, um eine eindeutige Aussage machen zu können (s. Tab). So rissen beispielsweise drittgeradige Verwachsungen einmal bei 1,5 N (Tier Nr. 13), ein anderes Mal bei 5,0 N (Tier Nr. 26).

Tabelle 28: Rektumläsionen 6 und 12 Wochen: Gegenüberstellung von Verwachsungquantität, -qualität und Tensiometrieergebnissen

Tier Nr.	Maximaler Verwachsungsgrad	Anzahl der adhärenten Organe	Tensiometrie (N)
1 (6 Wochen)	2	2	2,3
2 (6 Wochen)	3	3	1,4
8 (6 Wochen)	1	3	0,8
13 (6 Wochen)	3	2	1,5
26 (12Wochen)	3	2	5,0
28 (12 Wochen)	3	1	3,7
29 (12 Wochen)	1	1	1,7
30 (12 Wochen)	3	3	1,6

In der Tensiometrie des Rektumanastomosenmodells zeigt sich hingegen eine gute Korrelation zwischen Verwachsungsintensität, Verwachsungsanzahl und den in der Zugkraftmessung erhobenen Werten (s. Tab. 29). Bei zunehmendem Verwachsungsgrad nach Zühlke und zunehmender Anzahl der Verwachsungen ergab sich eine eindeutig steigende Tendenz der tensiometrisch ermittelten Werte (s. Kap. 5.1.11).

Tabelle 29: Rektumanastomosen mit Verwachsungquantität, -qualität und Tensiometrie

Tiernr.	Maximaler Verwachsungsgrad	Anzahl der adhärenten Organe	Tensiometrie (N)
16 (6 Wochen)	3	5	6,4
17 (6 Wochen)	3	1	1,8
20 (6 Wochen)	3	3	3,4
21 (6 Wochen)	0	0	/
24 (6 Wochen)	3	3	2
25 (6 Wochen)	3	6	6,3
27 (6 Wochen)	2	3	2,4

Die Gründe für die inhomogenen Ergebnisse sind nicht geklärt. Um Fehler durch einen inkonstanten Zug am Tensiometer zu verhindern, sollten in Zukunft die Zugversuche jedoch auf einer genaueren Zugprüfmaschine durchgeführt werden. Die Versuche würden hierbei mit einer konstanten Abzuggeschwindigkeit gefahren, während die Zugkraft gemessen wird.

5.2 Diskussion der Sicherheitsstudie – Produkttestung an Rektumanastomosen

Primäres Ziel dieser Studie war die Prüfung der Sicherheit, Bioverträglichkeit und Anwendbarkeit des neuen, bislang noch nicht auf dem Markt verfügbaren Adhäsionsprophylaktikums A-Part Gel® (s. Kap. 1.5 und Kap. 3.2) an acht Rektumanastomosen. Entscheidend war hierbei, dass das Produkt als Adhäsionsbarriere nicht die Anastomosenheilung, die auf die Verwachsung der Anastomoseränder angewiesen ist, beeinträchtigen durfte. Im Weiteren sollte die Wirkung auf die Anastomosenheilung im Schweinemodell untersucht sowie *sekundär* ein Eindruck von A-Part Gel® als Adhäsionsbarriere und seiner Effektivität in der Verwachsungsreduktion ermittelt werden.

5.2.1 Anastomosenanlage und -dichtigkeit

Bei sehr homogenem Resektionsausmaß (8 bis 10 cm resezierter Darm) und Anastomosenposition (14 bis 17 cm ab ano) gab es starke Unterschiede in den Anastomosierungszeiten (Handnähte: 28 bis 40 Min., Stapleranwendung: 15 bis 60 Min.). Der für das Darmlumen sehr kleine 21mm-Stapler wird für zukünftige Versuche durch das PREMIUM PLUS CEEA 25 Einweg-Klammerinstrument ersetzt. Dieses Instrument besitzt eine genügend große Andruckplatte für eine Tabaksbeutelnaht, lässt sich gerade noch durch das Becken der 3 Monate alten Schweine einführen und die Andruckplatte klappt im Gegensatz zum 21mm-Stapler beim Entfernen ab, so dass dieser für die Anastomose schonender extrahiert werden kann.

5.2.2 Explantationszeitpunkt

Da postoperative Entzündungsreaktionen und Reparaturmechanismen in den ersten zwei Wochen stattfinden und sich in demselben Intervall eine Anastomoseninsuffizienz manifestiert, wurde entsprechend der Ergebnisse zahlreicher Arbeitsgruppen ein Nachbeobachtungszeitraum von 14 Tagen gewählt (105-108). Aussagen über die Heilungsqualität sollten laut Literatur über makroskopische, radiologische, angiographische und histologische Untersuchungen getroffen werden (135, 136).

5.2.3 Sonographie

In der Modelletablierung hatte es in der Rektumanastomosengruppe bis auf filiforme Stränge zur Laparotomienarbe keinerlei Verwachsungen zur äußeren, sonographierbaren Bauchdecke gegeben und die Ergebnisse zeigten, dass tiefer im Becken gelegene Verwachsungen nur unpräzise im Ultraschall zu detektieren waren. Aus diesem Grund wurde nun in der vorliegenden Untersuchung die 9-Felder-Methode verlassen, um den Fokus auf die sonographische Beurteilung der oberflächlichen Laparotomienarbe zu richten. Bei sonographisch kleinst möglich erhebbaren Verwachsungen Grad II lag in der vorliegenden Untersuchung eine maximale Verschieblichkeit von 1,4 cm vor. Potentielle Verwachsungen höherer Grade sind mit einem geringeren Verschieblichkeitsausmaß als 1,4 cm zu erwarten. Keine Verwachsungen im Unterbauch waren ab einer präoperativen Verschieblichkeit von wenigstens 1,8 cm diagnostiziert worden. Daher ist ein „Scheidepunkt“ für die präoperative Prädiktion der Verwachsungen zur Laparotomienarbe im Schwein mit dem Gewicht von durchschnittlich 28,5 kg für „Ja / Nein“ bei 1,6 cm zu erwarten. Diese Zahlen gleichen den Ergebnissen aus Conze´s Studie am Menschen, in der Verschieblichkeiten von ca. 1-2 cm bei Verwachsungen zur Bauchwand beschrieben wurden (175). Aufgrund der sonographisch „blinden“ Regionen im Becken und >4cm dorsal der Bauchwand beim Menschen kommt in der Klinik zunehmend das MRT in der Adhäsionsdiagnostik zum Einsatz, das eine eine Sensitivität von 31-75% und Spezifität von 65-92% aufweist (176). Da das MRT jedoch nahe der Bauchwand häufiger falsch positive Befunde (bis zu 30%) aufweist, wird die Indikation zur Adhäsiolyse aus der Trias der Befunde von Anamnese, Adhäsionssonographie und cine-MRT abgeleitet.

Wie die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, ist am Schweinesitus zwar eine tendenzielle, nicht aber eine präzise Graduierung über die Verwachsungsqualität anhand einer Sonographie vorherzusagen. Der Grund für diese Ergebnisse kann zum einen die geringe Fallzahl (n=8) der Unterbauchsonographien an Tieren sein. Weiterhin ist das Gesamtausmaß der Verschieblichkeit zwischen In- und Exspiration im Unterbauch von Schweinen eingeschränkt. Dennoch ist eine präoperative Prädiktion der Verwachsungen an der Narbe in „Ja“ (Verschieblichkeit <1,6 cm) oder „Nein“ (Verschieblichkeit >1,6 cm) realistisch.

5.2.4 Diagnostische Laparoskopie

Auf den Erfahrungen der „Modelletablierung“ basierend (s. Kap. 5.1.9), wurde in dieser Versuchsreihe neben einem Optik- auch ein Arbeitstrokar zur Mobilisierung der intraabdominellen Organe in die Bauchhöhle eingeführt. Nach Exploration der abdominellen Höhle mittels

diagnostischen Rundumblicks, erfolgte unter Zuhilfenahme der Fasszange die genaue Inspektion der miteinander verwachsenen Organe.

Die diagnostische Laparoskopie mit einem Optik- und einem Arbeitstrokar erwies sich als sehr genau. Verglichen mit der Laparotomie waren die Verwachsungsgrade nach Zühlke (0 bis IV) in 6 Tieren (75%) vollständig richtig erkannt worden, in zwei Fällen (Nr. 4 + 5) waren die Grade in der Laparoskopie um lediglich eins zu niedrig eingeschätzt worden. Die Genauigkeit der rein diagnostischen Laparoskopie ohne jegliche Art von Präparation ist also der Diagnostik am offenen Abdomen lediglich bei der Identifikation höherer Verwachsungsgrade (ab Grad 3) geringfügig unterlegen.

5.2.5 Anastomosenweite (Hegarmessung und Anastomosenindex)

Der Durchmesser des Darmlumens kann von Verwachsungen der Anastomose ausgehend verengt sein. Die Reduktion des Radius kann ein prognostisch ungünstiger Faktor für die Funktion und die reibungslose Peristaltik des betroffenen Darmabschnitts sein. Daher ist eine Bestimmung der Anastomosenweite ein wesentliches Beurteilungskriterium der Anastomosenheilung. Durchgeführt wird sie mit einem Hegarstift, ein bewährtes Verfahren zur Beurteilung relevanter Stenosen. Eine exaktere Angabe über die Anasomosenweite lässt experimentell die mit Hilfe einer Röntgenuntersuchung durchgeführte Berechnung eines Anastomosenindex zu (109, 137, 138, 140, s. Kap. 3.2.3.8). Mit dieser Methode waren von zwei verschiedenen Nähten am Hundekolon eine Lumenreduktion von 40-50% bis zum 21. Tag (109) und am Kaninchenkolon eine Stenosierung von 60-80% in den ersten 14 Tagen (139) festgestellt worden. In der vorliegenden Studie korrelierten die Werte von Anastomosenweite, Hegarstift und Anastomosenindex gut. Je weiter die Anastomose, desto größer war der einzusetzende Hegarstift und desto höher die zu erreichenden Anastomosenindex-Werte. In lediglich 2 Fällen wichen die Ergebnisse ab: Die Anastomose eines Tieres (Nr. 3) war weder rektoskopisch noch mit einem Hegar passierbar, was primär den Eindruck einer stenotischen Veränderung erweckte. Im Anastomosenindex zeigte sich jedoch ein Wert von 0,84, der nicht für eine Stenose spricht. In diesem Falle könnten die widersprüchlichen Ergebnisse durch vorhandene Fadenreste oder mögliche Adhäsionen zurückgeführt werden, die nach Präparation des Darmsegments gelöst wurden. In einem weiteren Tier zeigte sich ein entgegengesetztes Bild. Ein Hegarstift mit der Größe 22 passierte ohne Mühe die Anastomose und schien für ein weites Lumen zu sprechen. Der Anastomosenindex zeigte einen Wert von 0,47 und signalisiert damit eine prozentuale Einengung, die aber bei insgesamt weitem Darmlumen ohne Relevanz blieb. Beide Tiere zeigten keine klinische Zeichen eines Ileus.

5.2.6 A-Part Gel® im Bereich der Laparotomiewunden

Wie die Ergebnisse zeigen, waren alle Laparotomiewunden suffizient verheilt und 88% der Wunden ergaben unter der A-Part Gel® Anwendung keinen Hinweis auf eine Heilungsstörung (s. Tab. 43-44). In einem von acht Tieren hatte sich lediglich ein kleiner Abszess im Bereich der Laparotomie gebildet.

5.2.7 Datenvergleich

Die Ergebnisse dieser Studie werden im Folgenden einem rein tendenziellen Vergleich mit acht Tieren aus der Modelletablierung (Rektumanastomosen ohne Anwendung von A-Part Gel®) unterzogen, um einen Eindruck über die antiadhäsive Wirkung des Gels zu gewinnen.

5.2.8 Adhäsionsbildung unter Anwendung von A-Part Gel®

Adhäsionen im Bereich der Anastomose:

Die Quantität der Verwachsungen der beiden Gruppen im Vergleich deutet auf eine antiadhäsive Wirkung von A-Part Gel® hin. Während sich bei den Tieren ohne Gelanwendung insgesamt 26 Verwachsungen im Anastomosenbereich (MW: 3,7 ± 2,1, Median: 3) ausgebildet hatten, zeigten sich bei den Tieren mit Gelbehandlung lediglich 19 Verwachsungen in der Summe (MW: 2,3 ± 0,9, Median: 2). Daraus errechnet sich ein p-Wert von 0,054, der minimal oberhalb der Signifikanz-Grenze liegt, was für eine tendenzielle Reduktion der Verwachsungen sprechen kann und eine mögliche antiadhäsive Wirkung des Gels vermuten lässt.

Vergleicht man jedoch die Qualität der Verwachsungen (gemessen nach Zühlke Grad 1-4) im Bereich der Anastomosen ohne Gelapplikation zu der Qualität der Verwachsungen nach A-Part Gel® Anwendung ergibt sich keinen Unterschied in den Gruppen. Die Adhäsionen zeigten in allen Fällen (mit und ohne A-Part Gel®) einen durchschnittlichen Verwachsungsgrad von 2 nach Zühlke. Der gewünschte Effekt, Adhäsionen in ihrer Ausprägung zu minimieren bzw. auszudünnen, war nicht eingetreten.

Adhäsionen im Bereich Laparotomie:

Die Anzahl der Verwachsungen im Bereich der Laparotomie konnte durch A-Part Gel® Anwendung im Vergleich zur „Kontrollgruppe“ aus der Modelletablierung signifikant (p-Wert = 0,03) reduziert werden (s. Abb. 37). Dieses Ergebnis spricht für eine protektive Wirkung der Adhäsionsbarriere.

Vergleicht man die Qualität der Verwachsungen miteinander, die sich zu der Laparotomienarbe ausgebildet hatten, ergibt sich eine tendenzielle jedoch nicht signifikante (p = 0,16, Mann-Whitney-

Test) antiadhäsive Wirkung: Ohne Adhäsionsbarriere fanden sich Verwachsungen mit einem Verwachsungsgrad von 1,1 nach Zühlke, nach Anwendung von A-Part Gel® waren als Mittelwert des maximalen Verwachsungsgrades ein Wert von 0,6 berechnet worden (s. Abb. 36).
Durch Vergrößern der Stichprobe (in diesem Fall n=57 pro Gruppe) könnte in Zukunft ein Effekt signifikant gemacht werden.

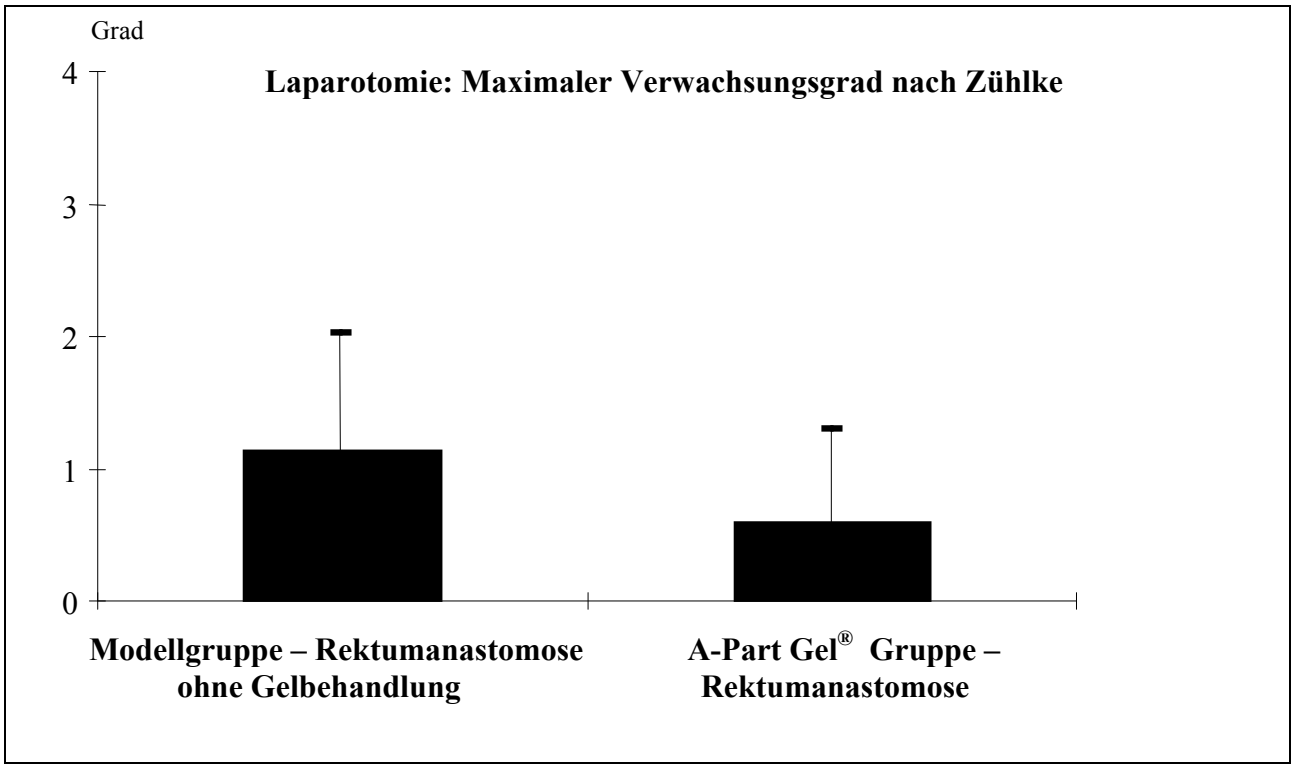

Abbildung 36: Vergleich der maximalen Verwachsungsgrade zur Laparotomie: Modellgruppe Rektmanastomose ohne Gel (n=7; 6 Wochen postop.) vs. A-Part Gel® Gruppe (n=8; 2 Wochen postop.)

Zusammenfassend lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen: Die Anzahl der Verwachsungen konnte durch Anwendung von A-Part Gel® im Bereich der Laparotomiewunde und Rektumanastomose reduziert werden. Die Qualität der Verwachsungen zeigte sich in allen Fällen jedoch nach wie vor ausgeprägt und durch das Präparat unbeeinflusst.
Verschiedene Faktoren spielen für das Ergebnis eine Rolle und sollen an dieser Stelle diskutiert werden

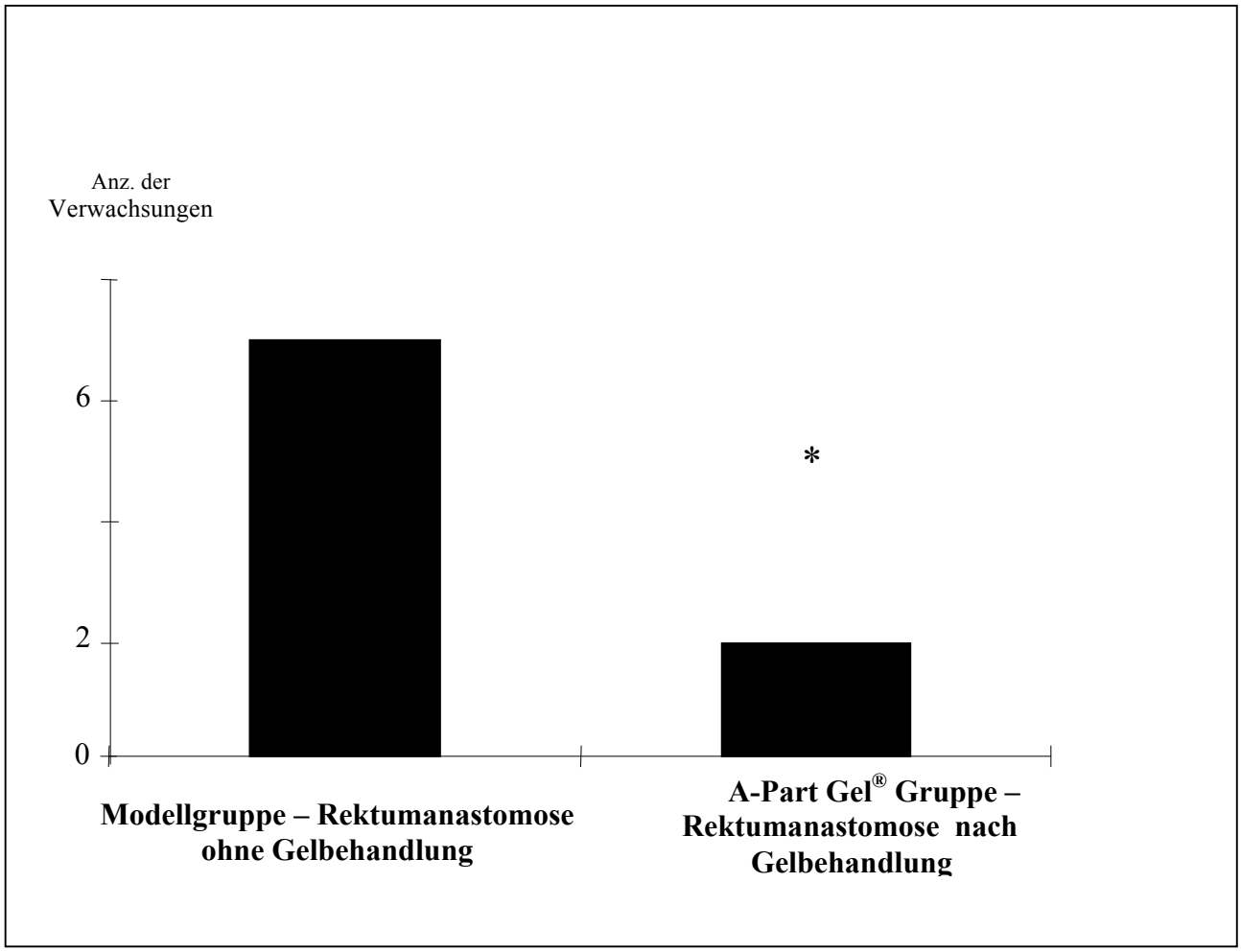

Abbildung 37: Vergleich der Anzahl der Verwachsungen zur Laparotomie: Modellgruppe (n=7): 7 ± 0 Verwachsungen , vs. A-Part Gel® Gruppe (n=8): 2 ± 0 Verwachsungen. * p=0,03 vs. Modellgruppe

Die Gelmenge

In den zahlreichen Studien zur Testung von A-Part Gel® wurde im Hasenmodell die Wirkung als Adhäsionsbarriere evaluiert. Dazu wurde die Oberfläche des Coecums mit einer Kompresse aufgeraut bis petechiale Blutungen auftraten und zusätzlich ein 3 x 3 cm großes Quadrat aus dem korrespondierenden seitlichen parietalen Peritoneum herausgeschnitten. Dieser Defekt (9 cm²) wurde anschließend mit 7 ml A-Part Gel® bedeckt und der Darm vorsichtig in die Abdominalhöhle reponiert. Das Ergebnis 2 Wochen postoperativ zeigte in der behandelten Gruppe eine Reduktion der Verwachsungen um mehr als 75% gegenüber der Kontrollgruppe. Im Schweinemodell hingegen gab es nach Anwendung von 12 ml A-Part Gel® auf der Rektumanastomose nur eine tendenzielle Verbesserung. Dafür ist folgende Erklärung denkbar:

Berechnet man im Hasenmodell die applizierte Gelmenge in Milliliter pro Quadratzentimeter, so erhält man einen Betrag von 7 ml/ 9 cm²= 0,77 ml/cm². Wendet man dieselbe Rechnung auf das Schweinmodell an, ergibt sich bei einer durchschnittlich 8 cm großen Zirkumferenz (ca. 4 cm auf beiden Seiten) daraus eine Fläche von 8 cm x 8 cm = 64 cm². Das bedeutet: 12 ml A-Part Gel® auf 64cm² aufgetragen, sind 0,19 ml pro Quadratzentimeter. Dies ist 80% weniger Gel pro Quadratzentimeter als im Hasenmodell. Für zukünftige Studien an Schweinen sollte eine Gelmenge von 60 ml pro Rektumanastomose eingesetzt werden. Da in der vorliegenden Studie neben dem Rektum auch in jedem der acht Tiere erhebliche Verwachsungen der weiblichen Geschlechtsorgane zu finden waren, sollten diese zukünftig ebenfalls mit Gel behandelt werden.

Dislokationen des Gels

Stellt man das Körpergewicht eines Hasen mit 3 kg dem Körpergewicht eines Schweins mit 30 kg gegenüber, so beträgt das Gewicht des Schweins das Zehnfache. Dementsprechend verhalten sich auch die Größen- und Gewichtsverhältnisse der Bauchorgane. Aufgrund der beim Schwein entstehenden höheren mechanischen Belastung des Gels muss auch mit höherem Gelverbrauch und-dislokationen gerechnet werden. Es wäre denkbar, dass im anatomisch bedingten „Vierfüßler Stand“ die Kräfte des anliegenden Darmpakets und die Schwerkraft zu einem Abwärtsgleiten des Gels in die Tiefe der Bauchhöhle und somit zu einer reduzierten Wirkung am Zielorgan führen.
Da sich im Bereich der Laparotomiewunde nach Anwendung des Gels eine protektive Wirkung gezeigt hat, ist durchaus vorstellbar, dass das Gel der Schwerkraft folgt und am tiefsten Punkt im Abdomen verweilt , d.h. dass seine antiadhäsive Wirkung im Bereich der Laparotomiewunden zum Tragen kommt.

Das fibrinolytische System

Für die Entstehung von Verwachsungen spielt das fibrinolytische System eine tragende Rolle. Eine herabgesetzte fibrinolytische Aktivität kann zu einer gesteigerten Verwachsungsbildung führen. Deshalb muss dieser Aspekt bei den unterschiedlichen Spezies Schwein, Hasen und Mensch genauer beachtet und überprüft werden. In der veterinärmedizinischen Literatur sind kaum Informationen über die Physiologie des Gerinnungssystems vom Schwein zu finden. Eine Studie, die die Aktivierbarkeit des Plasminogens durch Streptokinase im Plasma untersuchte, zeigte, dass durch die Streptokinase im Plasma von Hund und Kaninchen eine fibrinolytische Aktivität von gleicher Stärke wie im Humanplasma hervorgerufen werden (s. Abb. 35, 180). Im Plasma von Schweinen ließ sich durch Streptokinase keinerlei Fibrinolyse auslösen. Erst bei Zusatz von Humanplasminogen wurde das fibrinolytische System der Schweine aktiviert.
Die Ergebnisse sind ein Hinweis dafür, dass die Hämostase des Schweins prokoagulatorisch ist und

dem Menschen nicht sehr ähnelt. Eine aktuelle Studie, bei der Entzündungs- und Hämostaseparameter vor und während einer Thorakotomie bzw. Thorakoskopie im Schwein gemessen wurden, hat eine erhöhte Koagulabilität des Schweins bestätigt (181).

Das unterschiedliche Hämostaseverhalten in den verschiedenen Spezies muss Erklärung für die divergierenden Ergebnisse im Bezug auf Verwachsungsentstehung, -ausmaß und -intensität im Hasen- und Schweinemodell nach A-Part Gel® Anwendung gelten und begründet, warum das Schwein als Versuchstier für Verwachsungsstudien ungeeignet ist und sich nicht als Adhäsionsmodell in der Fachwelt durchgesetzt hat.

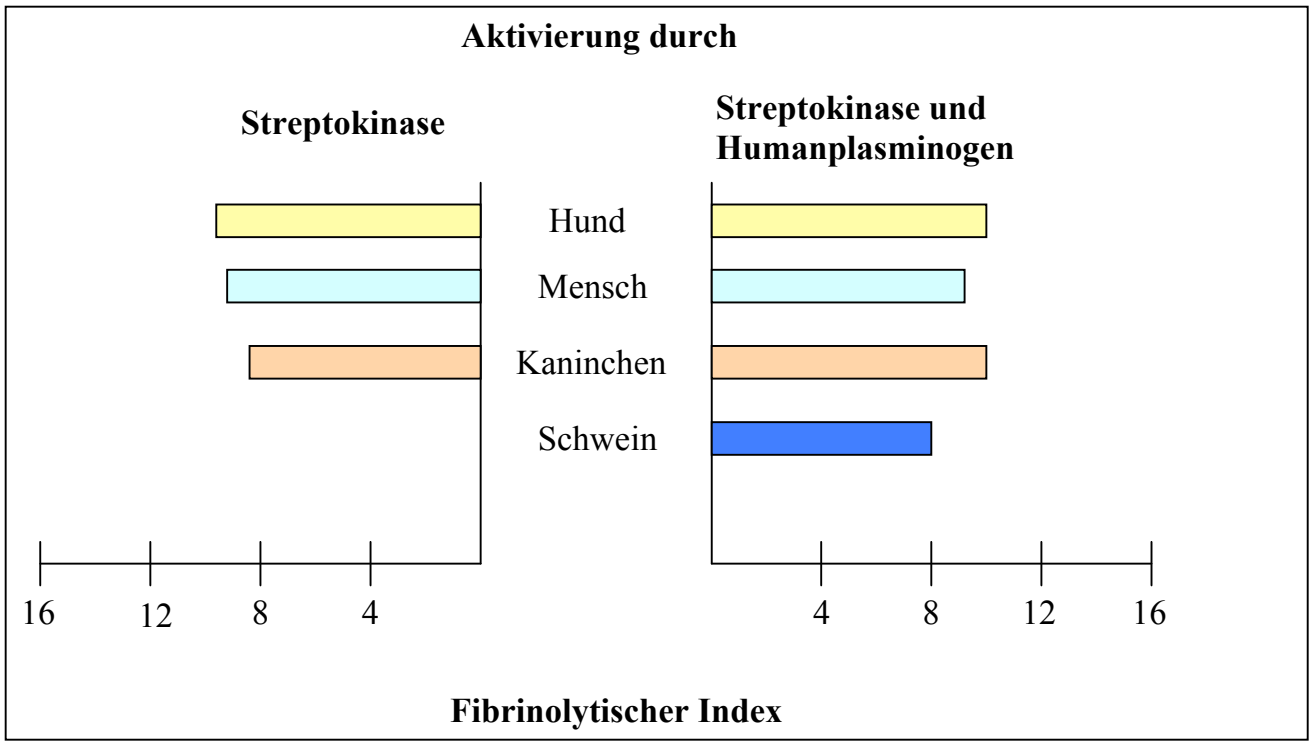

Abbildung 35: Aktivierung des fibrinolytischen Systems im Plasma von Versuchstieren durch Zugabe von 50E Streptokinase/ml oder 50E Streptokinase/ml und 0,05 Remmert-Cohen-E Plasminogen/ml. Die Stärke der erzeugten fibrinolytischen Aktivität wird als fibrinolytischer Index (F=1000/t, t=Lysezeit in Sekunden) angegeben. Mittelwerte aus jeweils 15 Einzeluntersuchungen (180).

5.2.9 Anastomosendichtigkeit und Berstungsdruck

Um die Anastomose nicht iatrogen zu gefährden, wird im klinischen Alltag die Überprüfung der Anastomosendichtigkeit ab dem 9., meist zwischen dem 10. und 14. postoperativen Tag empfohlen (141). Bei klinischen Studien zur Überprüfung verschiedener Anastomosentechniken wird diese in Form einer radiologischen Kontrolle durchgeführt, da sie in einem hohen Prozentsatz klinisch inapparente Insuffizienzen entdeckt. Mit einem Gastrografin-Einlauf am 10. postoperativen Tag wurden hier in bis zu 69% der Fälle solche klinisch inapparenten Insuffizienzen nachgewiesen

(109). In tierexperimentellen Untersuchungen jedoch wird diese Methode nicht angewandt. In der vorliegenden Untersuchung wurde daher der Flüssigkeitsaustritt als Überprüfung der Dichtigkeit unter Belastung bei einem Druck von 40 cm H_20 am explantierten Darmsegment durchgeführt (137). Alle Anastomosen erbrachten eine primäre Dichtigkeit des Anastomosen tragenden Darmsegmentes ohne makroskopischen Hinweis auf eine Fistel. Keine Anastomose zeigte damit einen durch A-Part Gel® oder durch Nahttechnik bedingten, anhaltend kompromittierten Heilungsverlauf der Darmnähte.

Die Messung des Berstungsdruckes ist ein weiteres, anerkanntes Verfahren zur Bestimmung der mechanischen Festigkeit von Darmwänden (120, 142, 143, 144, 145). Der Berstungsdruck ist ein Maß für den Widerstand der Darmwand gegenüber zunehmendem intraluminalem Druck und entspricht somit der in der Realität gegebenen postoperativen Belastung der Anastomose (z.B. durch Nahrung, Darmgase, etc.) und ihres umgebenden Darmabschnittes. In Anbetracht ihrer gerechteren Imitation physiologischer Gegebenheiten wird diese Methode der Bestimmung der Reissfestigkeit vorgezogen (167, 168). Im Gegensatz zur wesentlich länger messbaren uniaxialen Reissfestigkeit einzelner Anastomosenabschnitte handelt es sich beim Berstungsdruck um einen multiaxialen Test, der den schwächsten Punkt der gesamten Anastomose bestimmt (142, 147, 148, 149). In der vorliegenden Studie verdeutlichte die Messung des Berstungsdrucks eine ausgezeichnete Nahtheilung anhand der enormen Widerstandskraft der Anastomosen. Drücke von bis zu 350 cm H_20 waren zum Bersten der Darmsegmente nötig, die das Vielfache der im menschlichen und Säugetier-Darm physiologischen Verhältnisse überschritten. Größere Flatulenzen erreichen beispielsweise maximal Werte von 100 bis 150 cm H_2O (178).

5.2.10 Morphologische Untersuchungen

Die mikroangiographische Untersuchung sowie der makroskopische und histologische Befund gelten als Qualitätsparameter der Anastomosenheilung (150, 151). Mit Hilfe eines semiquantitativen Punktesystems (0-4) wurde anhand dieser Parameter ein Technikvergleich angestrebt (152, 153).

5.2.11 Mikroangiographie

Durch die Mikroangiographie mit Bariumsulfat können kleine Gefäße mit einem Lumendurchmesser bis etwa 20-40 µm und somit auch die Endstrombahn des arteriellen Gefäßsystems dargestellt werden (154, 155). Das Kontrastmittel tritt nicht in das venöse Gefäßsystem über (159). Die Methode erlaubt Untersuchungen der Heilung in den wichtigen

tieferen Schichten gastrointestinaler Anastomosen anhand der Angioneogenese (151, 155). Ausmaß und Art der Gefäßneubildung geben Auskunft über die Qualität der Revaskularisation und der Anastomosenheilung (115, 151, 155, 157). Die Kontrastmittelapplikation erfolgte wie auch in anderen Studien über eine Kanülierung der Aorta (115, 155, 156). Das Gefäßsystem wurde von Hand mit dem Kontrastmittel perfundiert. Die physiologische Verteilung des Kontrastmittels erfolgte durch die Pumpleistung des Herzens. Einer Thrombosierung wurde durch Heparinisierung vorgebeugt (158). Durch die in Narkose durchgeführte Injektion wurde gewährleistet, dass sich ausschließlich die intra vitam perfundierten Gefäße darstellten (160). Das als Aufsichtspräparat am längs aufgeschnittenen Darm angefertigte Angiogramm zeigte den perianastomotischen Gefäßverlauf (156). Dabei wäre vorstellbar, dass bei stärkerer Wulstbildung im Kapillarbereich eine stärkere Vaskularisation, vor allem Parenchymkontrastierung vorgetäuscht wird. Dies dürfte aber vor allem in der proliferativen Phase der Wundheilung bedeutsam sein, da nach 14 Tagen die Bildung eines Walles in der Regel weitgehend bis vollständig zurückgebildet ist. Das neu entstehende Gefäßsystem hebt sich deutlich von der normalen Darmwand ab und lässt verschiedene technik- und regenerationsbedingte Unterschiede erkennen. Avaskuläre Bezirke mit Gefäßabbrüchen können auf zu stark angezogene Nähte und Wundheilungsstörungen oder Anastomoseninsuffizienzen hinweisen (108). In der vorliegenden Studie wurde die Durchblutung der Anastomosen für die CEEA-Anastomosen sehr viel besser bewertet. Die Handnaht hingegen zeigte mehr „avaskuläre Bezirke“. Diese kann durch den variierenden Knotendruck der Anastomosenzirkumferenz zustande kommen, der die Durchblutung beeinträchtigt (172, 173). Im Vergleich dazu lässt die B-Form der Klammern eine gute Durchblutung der gefäßtragenden Darmschichten zu. In allen Fällen (Stapler und Handnahttechnik) waren die Anastomosen suffizient verheilt.

5.2.12 Histomorphologie

Es liegen diverse histologische Untersuchungen sowohl für Handnahtanastomosen als auch für Klammernahtanastomosen vor (133, 163-167). Die Wahl unterschiedlicher Tiermodelle, die verschiedenen Untersuchungszeitpunkte sowie die unterschiedlichen Nahtmaterialien und die divergierende intraoperative Gewebehandhabung (153, 169) machen den Vergleich der Ergebnisse untereinander schwierig. Aufgrund des unterschiedlichen Traumatisierungsausmaßes kommt es in Abhängigkeit von der Anastomosierungstechnik zu unterschiedlicher Stärke der Entzündungsreaktion und ungleichem Verlauf des Heilungsprozesses (166, 170). Wunden, die primär abheilen, haben glatte, gut adaptierte Wundränder. Das Gewebe um die Wunde herum ist gut durchblutet. Sie verheilen rasch in 4 bis 6 Tagen. Wundödem und Entzündung sind meistens nur

schwach entwickelt. Es bildet sich nur eine minimale Narbe, als Nahtlinie ist in der histologischen Untersuchung nur noch eine schmale Fibrosezone erkennbar. Bei sekundärer Wundheilung ist die Reepithelisierung stellenweise noch nicht abgeschlossen und in der Anastomosenzone sind Submukosa und Mukosa unterbrochen. Die Adaptation dieser Schichten wird durch das nach 14 Tagen bereits in Rückbildung befindliche Granulationsgewebe erreicht. Dieses den Anastomosenspalt ausfüllende Bindegewebe ist zunächst gefäß- und faserreich und häufig von Rundzellinfiltraten durchsetzt. Fibroblasten und Histiozyten sind der vorherrschende Zelltyp. Daneben finden sich Granulozyten, Makrophagen, Plasmazellen und Lymphozyten. Insgesamt bietet sich das Bild einer chronischen Entzündung. Dem Nahtmaterial können sich Riesenzellen anlagern. Schleimhautversprengungen sind bei evertierten Techniken möglich.
Die untersuchten histologischen Merkmale der vorliegenden Arbeit wurden in Anlehnung an zwei vorbestehende Untersuchungen gewählt (152, 153). Die semiquantitative Bewertung der Ausprägung verschiedener Parameter anhand einer Skala von 0 bis 3 erfolgte zusätzlich in Anlehnung an einige vorhergehende Untersuchungen zur vergleichenden Beurteilung verschiedener Anastomosen (118, 153, 165). Für die histologische Untersuchung wurde die Darmwand in drei Schichten (Epithel, Submukosa-Muskularis-Subserosa, Serosa) unterteilt, da in jeder Schicht unterschiedliche Voraussetzungen der Wundheilung herrschen und zum gleichen Zeitpunkt unterschiedliche Heilungsstadien vorliegen. Die meisten Parameter wurden in der mittleren Schicht Submukosa-Muskularis-Subserosa erhoben. Hier wurden Bindegewebsproliferation und Vaskularisation als indirekte Zeichen der Entzündungsintensität bzw. des zeitlichen Ablaufes der Entzündungsreaktion bestimmt. Ebenso wurde in den übrigen Schichten Qualität und Quantität der Entzündungsreaktion untersucht. Das Stadium der Reepithelisierung wurde anhand der Hyperplasie des Epithels in der Randzone der Anastomose beurteilt, die als Maß für die Epithelproliferation definiert wurde. Entzündungszellen, Bindegewebsproliferation und Vaskularisation dienten der Bestimmung des reparativen Prozesses. Anhand einer ja/nein-Klassifikation wurde die Reepithelisierung bestimmt und wurden Riesenzellen als Reaktion auf die verschiedenen Nahtmaterialien dokumentiert. Nach Fistelbildungen wurde wegen derer spezieller chirurgischer Relevanz gesucht. Ebenso wurden Fremdkörpereinschlüsse dokumentiert. Sämtliche Präparate wurden sowohl nach der Standardmethode mit Hämatoxilin-Eosin, als auch zur besseren Beurteilung des Bindegewebes mit der Elastika-van-Gieson-Färbung dargestellt.

In der vorliegenden Studie wurde die Vaskularisation der gefäßtragenden Darmwandschichten histomorphologisch überwiegend als mäßiggradig (Bewertung 2) und damit im Heilverlauf nach 2 Wochen als ausgeglichen beurteilt. Warum bei den Stapler-Anastomosen tendenziell eine verstärkte Entzündungsreaktion zu erkennen war, ist unklar. Durch die Übernähungen der primär undichten

Anastomosen wurde möglicherweise ein reizhafter Umbauprozess in Gang gesetzt.
Die durch die noch ausgeprägt anhaltende frische Entzündung am schlechtesten beurteilte Anastomose Nr. 7 könnte durch eine vorübergehende Insuffizienz den Heilverlauf des entsprechenden Tieres in den ersten 3 Tagen postoperativ beeinträchtigt haben und damit den blutigen Stuhl erklären. Die übrigen histologischen Befunde ergaben keine frischen Entzündungen sondern leichte chronische Entzündungen als Ausdruck des Heilungsprozesses, kaum Schleimhauversprengungen und gute Vaskularisationen. Da diese im Angiogramm teilweise nicht gesehen werden konnten, wird für zukünftige Studien die Kombination aus beiden Techniken empfohlen.

5.2.13 Der Einfluss von A-Part Gel® auf den Heilungsverlauf von Rektumanastomosen

Ziel dieser Studie war die Prüfung der Sicherheit, Bioverträglichkeit und Andwendbarkeit des neuen, bislang noch nicht auf dem Markt verfügbaren Adhäsionsprophylaktikums A-Part Gel® (s. Kap. 1.5 und Kap. 3.2) an acht Rektumanastomosen. Alle Tiere überlebten den postoperativen Zeitraum und sowohl bei der Rektoskopie, Hegarmessung oder Exploration des eröffneten Abdomens sprachen die Befunde für eine sehr gute Produktverträglichkeit. Zeichen einer frischen oder stattgehabten Peritonitis bzw. Nekrosen und Abszesse an der Darmwand oder in der Nahtreihe, Fistelverbindungen und Epitheldefekte oder Granulombildungen als Hinweise auf eine gestörte Heilung oder Insuffizienz traten nicht auf. Die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen (Dichtigkeitsprüfung und Berstungsdruckmessung, Mikroangiographie und histologische Auswertung) verdeutlichten, dass die Anastomosen trotz Adhäsionsbarriere gut verheilten. Sicherheit und Bioverträglichkeit sind für das Produkt A-Part Gel® gegeben.
Die Chirurgen, die sich an dieser bzw. der vorherigen Hasenstudie beteiligten, beurteilten die Handhabung als ausgezeichnet. Die rasche Applikationsweise des Gels und die präzise Auftragung auf dem Zielorgan ist für den Chirurgen im Alltag von großem Vorteil und damit den handelsüblichen flüssigen bzw. festen und folienartigen Adhäsionsbarrieren überlegen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Intraabdominelle Verwachsungen können zu Unfruchtbarkeit, Darmverschlüssen und chronischen abdominalen Schmerzen führen (1-5). Besonders bei Laparotomien treten peritoneale und viszerale Verletzungen auf, die bei über 90% der Patienten Adhäsionen induzieren (7). Um ein Adhäsionsprophylaktikum herzustellen, das effektiv Verwachsungsformationen unterbindet, für den Patienten gut verträglich und für den Operateur einfach zu handhaben ist, wurde in den vergangenen 5 Jahren ein Adhäsionsprophylaktikum namens A-Part Gel® (Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland) entwickelt, ein Präparat in Gelform, das intraoperativ in die Bauchhöhle eingebracht werden kann, dort einen schützenden Mantel um das traumatisierte Gewebe bildet und nach ca. 3 Wochen unverändert über den Urin ausgeschieden wird (67). In den bislang präklinisch durchgeführten Untersuchungen im Bauchwandabrasionsmodell am Kaninchen zeigte das Produkt A-Part Gel® hervorragende Ergebnisse (68, 69). Es konnte eine Reduktion der Verwachsungen um mehr als 75% gegenüber der Kontrollgruppe erzielt werden (68, 69). Ziel dieser Arbeit war es ein Großtiermodell zu etablieren, das Operationen in derselben Technik wie am Menschen zulässt und für künftige Adhäsionsstudien eingesetzt werden kann, um den Erfolg des Einsatzes von Anti-Adhäsiva messen zu können (s. Abb. 6). In einer anschließenden Studie sollten die Einflüsse des Anti-Adhäsivums A-Part Gel® (s. Kap. 3.1) auf den Heilungsprozess von Rektumanastomosen sowie die Bioverträglichkeit des Produktes untersucht werden.

6.1 Etablierung eines Großtiermodells

Beste Voraussetzungen für ein Großtiermodell liefert das Hausschwein, das hinsichtlich seiner abdominellen Anatomie, Physiologie und aufgrund wirtschaftlicher Aspekte gut geeignet ist.
Eine Verwachsungsprovokation wurde an verschiedenen Lokalisationen (Leber und Rektum) und mit unterschiedlichen Methoden (Abrasion, Rektumresektion) im Bauchsitus erprobt. Für die Modelletablierung wurden 30 Schweine median laparotomiert. Nach Randomisierung erfolgte die Adhäsionsprovokation: Auf der **Leberoberfläche** wurde ein 4 x 4 cm großer Defekt des Leberparenchyms durch Elektro-Kauter-Anwendung gesetzt sowie das über dem Leberdefekt befindliche parietale Peritoneum auf gleicher Größe mit dem Skalpell exzidiert. Die Serosa des **Rektums** wurde auf der gesamten Darmzirkumferenz auf eine Strecke von ca. 10 cm mit einem sterilen Schleifpapier bearbeitet bis Blutungen aus der Subserosa austraten. Eine **Rektumresektion** erfolgte durch Entnahme von 12 cm Enddarm. Anschließend erhielten die Tiere eine zirkuläre Klammernahtanastomose mit einem CEEA-Stapler. Da bislang noch keine Daten über den Zeitverlauf der Verwachsungsgenese am Schwein vorlagen, wurde das Ausmaß der Verwachsungen

zum einen nach 6 und 12 Wochen überprüft.

Bei 90% der überlebenden Tiere wurden am Tag 44 bzw. Tag 90 postop. die Explantationen durchgeführt und die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden zur Adhäsionsdiagnose und -klassifizierung erprobt: die **Adhäsionssonographie** (AUS), die explorative **Laparoskopie**, die makroskopische Klassifikation durch den **Zühlke Score** nach Eröffnung des Abdomens, die **Messung der Adhäsionsoberfläche** durch Übertragung auf Folie sowie die **Tensiometrie-Auswertung** als objektive Beurteilung der Verwachsungsintensität.

Die Ergebnisse zeigten, dass sich in im Verwachsungsausmaß keine relevanten Unterschiede 6 Wochen bzw. 12 Wochen postoperativ ergaben, so dass für zukünftige Untersuchungen aus ökonomischen und anatomischen Gründen eine postoperative Nachuntersuchungszeit von 6 Wochen favorisiert werden kann. In der **Adhäsionssonographie** kann im Großtiermodell zukünftig auf die 9-Felder-Technik verzichtet werden und der Narbenschall zur Anwendung kommen, da tiefer im Becken gelegene Verwachsungen nur unpräzise im Ultraschall zu detektieren, Verwachsungen zur Laparotomienarbe hingegen gut darstellbar waren. Die **laparoskopische Adhäsionsdetektion** mit nur einem Optiktrokar zeigte eine Varianz der Ergebnisse zwischen sichtbaren und tatsächlich vorhandenen Adhäsionen. In Zukunft sollte daher neben dem Optiktrokar ein weiteres Instrument (z. B. eine atraumatische Fasszange) verwendet werden, um „versteckte" Adhäsionen im Beckenbereich ausmachen zu können. Bemerkenswert in der Adhäsiogenität war besonders das **Lebermodell**, das aufgrund des hohen Verwachsungsausmaßes eine hervorragende Prädiktion bzw. Sicherheit der Verwachsungsgenese aufweist. Das **Rektumabrasionsmodell** ist für künftige Adhäsionsstudien wegen seiner breiten Streuung der Ergebnisse und damit verbundenen unklaren Reproduzierbarkeit nicht empfehlenswert. Dem gegenüber steht das **Rektumanastomosenmodell**, das zu ausgeprägten Adhäsionen führte und für zukünftige Verwachsungsstudien geeignet ist.

6.2 Sicherheitsstudie – Produkttestung an acht Rektumanastomosen im Schweinemodell

Hauptkriterium dieser Studie war die Prüfung der Sicherheit, der Biokompatibilität und der Handhabung des bislang noch nicht in die Humanmedizin eingeführten Adhäsionsprophylaktikums A-Part Gel® sowie die Untersuchung seiner Wirkung auf die Wundheilung von Rektum-anastomosen im Schweinemodell. Sekundär sollte anhand der Verwachsungsquantität und -qualität die Wirksamkeit als Adhäsionsbarriere untersucht werden.

An acht Schweinen wurde eine anteriore Rektumresektion durchgeführt (1. Gruppe: Handnaht-anastomosen, 2. Gruppe: Klammernahtanastomose mit CEEA-Stapler). Im Durchschnitt wurden 12 ml des Prüfproduktes A-Part Gel® mit einer Spritze zirkulär an der Anastomose und in der

Resektionsregion appliziert. Vor dem Verschluss der Faszie wurde die Laparotomiewunde intraabdominal mit jeweils 7 ml A-Part Gel® benetzt. Die schnelle und präzise Applikationsmöglichkeit ist für den Chirurgen von großem Vorteil und damit den flüssigen bzw. festen- oder folienartigen Adhäsionsbarrieren überlegen. Nach 2 Wochen wurden an den Tieren die Adhäsionssonographie, die Laparoskopie zur Verwachsungsdetektion und die Laparotomie durchgeführt. Zur Prüfung der Wirksamkeit von A-Part Gel® als Adhäsionsprophylaxe wurde die Anzahl der Verwachsungen makroskopisch beurteilt und anhand des Zühlke-Scores klassifiziert. Anastomosenheilung und -sicherheit wurden mit diversen Untersuchungen getestet.

Alle acht Tiere überlebten den postoperativen Beobachtungszeitraum. Die Behandlung der Laparotomien mit A-Part Gel® führte zu keinen Wundheilungsstörungen, sie blieben suffizient verschlossen. Die Ergebnisse der **Adhäsionssonographie** im Bereich der Narbe ergaben, dass Adhäsionen im Allgemeinen vorhergesagt, nicht jedoch präzise in die Schweregrade nach Zühlke eingeteilt werden können. Für zukünftige Studien ist daher eine „Ja“/“Nein“ Klassifikation zu empfehlen.

Nach **laparoskopischer Evaluation der Adhäsionen** (nach Zühlke) wurden die Tiere laparotomiert. Bei der makroskopischen Situsbeurteilung zeigten sich keine Hinweise auf eine Wundheilungsstörung. Der Vergleich zwischen laparoskopischer und offener Evaluation der Adhäsionen ergab, dass die Laparoskopie mit einem Optiktrokar sowie einer atraumatischen Fasszange als Methode zur Verwachsungsdetektion sehr zuverlässig durchzuführen ist. Nach Eröffung des Abdomens wurden die Verwachsungen im Situs gezählt und ihr Verwachsungsgrad bewertet (nach Zühlke). Im Vergleich zu den Ergebnissen der Modelletablierung (Rektumresektion), ergab sich eine signifikante Reduktion der Verwachsungen zur Laparotomiewunde in der Gruppe mit Gel behandelter Tiere. Auch im Bereich der Rektumanastomosen zeigte sich eine tendenzielle antiadhäsive Wirkung.

Zur Prüfung der Sicherheit und der Verträglichkeit von A-Part Gel® wurden die Anastomosen diversen Tests unterzogen. Alle Anastomosen blieben suffizient. Die Messung des Berstungsdrucks verdeutlichte eine ausgezeichnete Nahtheilung anhand der enormen Widerstandskraft der Anastomosen. Sicherheit und Bioverträglichkeit sind für das Produkt A-Part Gel® gegeben.

7 LITERATUR

1. Diamond MP, Freeman ML (2001) Clinical implications of postsurgical adhesions. Hum Reprod Update 7: 567-76
2. Hefny AF, Lunsjo K, Joshi S, Abu-Zidan FM (2005) Adhesive intestinal obstruction following blunt abdominal trauma. Saudi Med J 26(9): 1464-7
3. Rubin J, Herrera G and Collins D (1991) An autopsy study of the peritoneal cavity from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 18(1): 97-102
4. Cochran ST, Do HM, Ronaghi A, Nissenson AR, Kadell BM (1997) Complications of peritoneal dialysis: evaluation with CT peritoneography. Radiographics 17(4): 869-78
5. Ellis H (1982) The causes and prevention of intestinal adhesions. Br J Surg 69(5):241-3
6. Brandt C. and Ricanti E (1996) Use of laparoscopy in the management of malfunctioning peritoneal dialysis catheters. Adv Perit Dial 12: 223-6
7. Menzies D, Ellis H (1990) Intestinal obstruction from adhesions: how big is the problem? Ann R Coll Surg Engl 72: 60-3
8. Parker MC et al (2001) Postoperative adhesions: Ten-year follow up 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery. Dis Colon Rectum 44: 822-30
9. Peters A, Trimbos-Kemper G, Admiraal C, Trimbos JB, Hermans J (1992) A randomized clinical trial on the benefit of adhesiolysis in patients with intraperitoneal adhesions and chronic pelvic pain. Br J Obstet Gynaecol 99, 59-62
10. Diamond MO, Bieber E, the Adhesions Study Group (2001) Pelvic adhesions and pelvic pain: Opinions on cause and effect relationship and when to surgically intervene. Gynaecol Endosc 10: 211-6
11. Scott-Coombes D, Vipond M, Thompson J (1993) General surgeons´ attitudes to the treatment and prevention of abdominal adhesions. Ann R Coll Surg Engl. 75(2): 123-8
12. Lower AM, Hawthorn RJ, Clark D, Boyd JH, Finlayson AR, Knight AD, Crowe AM (2004) Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24 046 patients. Hum Reprod 8: 1877-85
13. Ray NF, Denton WG, Thamer M, et al (1998) Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States. J Am Coll Surg 186: 1
14. Naegeli T (1922) Die klinische Bedeutung und Bewertung der abdominellen Verwachsungen. Langenbecks Arch Chir 163: 408-16
15. Wegner G (1876) Chirurgische Bemerkungen über die Peritonealhöhle, mit besonderer

Berücksichtigung der Ovariotomie. Arch Klein Chir 20: 96-145

16. Cheong YC, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, Cooke ID (2001) Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. Hum Reprod Update 7 (6): 556-66
17. DiZerega GS (1992) The peritoneum: postsurgical repair and adhesion formation. In: Rock JA, Murphy AA, Jones HW. Female Reproductive Surgery. Baltimore,Williams & Wilkins: 2-18
18. DiZerega GS (1997) Biochemical events in peritoneal tissue repair. Eur J Surg Suppl 577: 10-16
19. Ozel H, MD, Avsar FM, MD, et al (2005) Induction and assessment methods used in experimental adhesion studies. Wound Rep Reg 13: 358-64
20. von Dembowski T (1889) Über die Ursachen der peritonealen Adhäsionen nach chirurgischen Eingriffen mit Rücksicht auf die Frage des Ileus nach Laparotomien. Langenbecks Arch Chir 37: 74
21. Haney A, Doty S (1994) The formation of coalescing peritoneal adhesions requires injury to both contacting peritoneal surfaces. Fertil Steril 61: 767-75
22. Myllärniemi H (1967) Adhesion and granuloma formation after abdominal operations. Int Surg 131: 312-8
23. Duron J (1997) Post-operative peritoneal adhesions and foreign bodies. Eur J Surg (Suppl)579: 15-16
24. Schütz U (1983) Adhäsionsbedingter postoperativer Darmverschluss. Therapiewoche 33: 4706-13
25. German WM (1943) Dusting powder granulomas following surgery. Surg Gynec Obstet 76: 501-7
26. Seelinger MG (1943) The Talcum powder problem in surgery and its solution. JAMA 123: 950-4
27. Myllärniemi H (1967) Foreign material in adhesion formation after abdominal surgery. Acta Chir Scan Supp 377: 1-43
28. Kathleen ER, diZerega GS (1993) Function of Peritoneal Exudate Cells after Abdominal Surgery. J investig Surg 6: 9-23
29. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HA (1990) Peritoneal fibrinolytic activity and intraabdominal adhesions. Lancet 335: 1120-2
30. Holmdahl L (1997) The role of fibrinolysis in adhesion formation. Eur J Surg (Suppl) 577: 24-31
31. Buckman RE, Buckman PD, Hufnagel HV, Gervin As (1976) A physiologic basis for the adhesion-free healing of deperitonealized surfaces. J Surg Res 21: 67-76

32. Menzies D (1997) Aetio-pathogenesis of peritoneal adhesions with respect to post-traumatic fibrinolytic activity. In: Treutner KH and Schumpelick V (eds), Peritoneal adhesions. Springer, Berlin, Heidelberg, New York: 105-10
33. Raftery AT (1973) Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study. J Anat 115: 375-92
34. Scott-Coombes D, Whawell S, Vipond MN, Thompson J (1995) Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. Br J Surg 82: 414-7
35. Ivarsson ML, Holmdahl L (2001) Response of visceral peritoneum to abdominal surgery. Br J Surg 88: 148-51
36. Dijkstra, FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM und van Goor H (2000) Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions, Scand J Gastroenterol (Suppl) 232: 52-9
37. Treutner, KH und Schumpelick, V. (2000) Prevention of adhesions. Wish and reality, Chirurg 71 (5): 510-7
38. Hellebrekers BWJ, Trimbos-Kemper TCM, Trimbos JB, Emeis JJ, Kooistra T (2000) Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation, Fertility and Sterility 74 (2): 203-12
39. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL (2001) Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management, Dig Surg 18 (4): 260-73
40. Zuhlke HV, Lorenz EM, Straub EM, Savvas V (1990) [Pathophysiology and classification of adhesions] Langenbecks Arch Chir Suppl II: 1009-16
41. Swank DJ, Swank-Bordewijk SCG, Hop WCJ, Van Erp WFM Janssen IMC, Bonjer HJ, Jeekel J (2003) Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: A blinded randomized controlled multi-centre trial. Lancet 361: 1247-51
42. Ellis H (1983) Prevention and treatment of adhesions. Infect Surg 11: 803-7
43. Milingos S, Kallipolitis G, Loutradis D, Liapi A, Mavrommatis K, Drakakis P, Tourikis J, Creatsas G, Michalas S (2000) Adhesions: laparoscopic surgery versus laparotomy. Ann N Y Acad Sci 900: 272-85
44. Lang RA, Buhmann S, Hopman A, Steitz HO, Lienemann A, Reiser MF, Jauch KW, Hüttl TP (2008) Cine-MRI detection of intraabdominal adhesions: correlation with intraoperative findings in 89 consecutive cases. Surg Endosc. 22(11): 2455-61
45. Steitz HO (2004) Definition von Indikation und Verfahren der operativen Therapie von intra-abdominalen Verwachsungen. Symposium der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Endoskopie und Sonographie (CAES) der Deutschen

Gesellschaft für Viszeralchirurgie (DGVC). Viszeralchirurgie 5: 39

46. Tittel A, Treutner KH, Titkova S, Öttinger A, Schumpelick V (2001) New adhesion formation after laparoscopic and conventional adhesiolysis. A comparative study in the rabbit. Surg Endosc 15 (1): 44-6

47. Schäfer M., Krähenbrühl L, Büchler MW (1998) Comparison of adhesion formation in open and laparoscopic surgery. Dig Surg 15: 148-52

48. Luciano AA. Maier DB, Koch El, Nulsen JC, Whitman GF (1989) A comparative study of postoperative adhesions following laser surgery by laparoscopy versus laparotomy in the rabbit model. Obstet Gynecol 74: 220-4

49. Tittel A, Treutner KH, Titkova S, Öttinger A, Schumpelick V (2001) Comparison of adhesion reformation after laparoscopic and conventional adhesiolysis in an animal model. Langenbecks Arch Surg 386: 141-5

50. Moreira H, Wexner SD, Yamaguchi T, Pikarsky AJ, Seko Choi J, Weiss EG, Nogueras JJ, Sardinha C, Billotti L (2000). Use of Bioresorable Membrane (Sodium Hyaluronate and Carbomethylcellulose) after controlled bowel injuries in a rabbit model. Dis Colon Rectum 43: 182-7

51. McEntee G, Pender D, Mulvin D, McCullough M, Naeeder S, Farah S, et al (1987) Current spectrum of intestinal obstruction. Br J Surg 74: 976-80

52. Polymeneas G, Theodosopoulos T, Stamatiadis A, Kourias E (2001) A comparative study of postoperative adhesion formation after laparoscopic vs open cholecystectomy. Surg Endosc 15: 41-3

53. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, Wexner SD, Wolff BG, Roberts PL, Smith LE, Sweeney SA, Moore M (1996) Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: A prospective, randomized double-blind multicenter study. J Am Coll Surg 183: 297-306

54. Diamond MP (1996) Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm(tm) membrane (HAL-F): A blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. Fertil Steril 66(6): 904-10

55. Salum MR, Lam DTY, Wexner SD, Pikarsky A, Baig MK, Weiss EG, Nogueras JJ, Singh JJ (2001) Does limited placement of bioresorbable membrane of modified sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose (Seprafilm®) have possible short-term beneficial impact? Dis Col Rect 44 (5): 706-12

56. Klingler Pl, Floch NR, Seelig MH, Branton SA, Wolfe JT, Metzger PP (1999) Seprafilm-induced peritoneal inflammation: a previously unknown complication. Report of a case. Dis Col Rect (42): 1639-43

57. Bowers D, Raybon RB, Wheeless CR (1999) Hyaluronic acid-carboxymethylcellulose film and perianastomotic adhesions in previously irradiated rats. Am Obstet Gynecol 181: 1335-7

58. Verco SJ, Peers EM, Brown CB, Rodgers KE, Roda N, diZerega G (2000) Development of a new glucose polymer solution (Icodextrin) for adhesion prevention: pre-clinical studies. Hum Reprod 15: 1764-7

59. Pinerolo MC, Porri MT, D'Amico G (1999) Recurrent sterile peritonitis at onset of treatment with Icodextrin solution. Perit Dial Int 19: 491-2

60. Heering P, Brause M, Plum J, Grabensee B (2001) Peritoneal reaction to Icodextrin in a female patient on CAPD. Perit Dial Int 21: 321-2

61. Del Rosso G, Di Liberato L, Perilli A, Cappelli P, Bonomini M (2000) A new form of acute adverse reaction to Icodextrin in a peritoneal dialysis patient. Nephrol Dial Transplant 15: 927-8

62. Reichel W, Schulze B, Dietze J, Mende W (2001) A case of sterile peritonitis associated with Icodextrin solution. Perit Dial Int 21: 414-5

63. Williams PF, Foggensteiner L (2002) Sterile/allergic peritonitis with Icodextrin in CAPD patients. Perit Dial Int 22: 89-90

64. Goffin E, Scheiff JM (2002) Transient sterile chemical peritonitis in a CAPD patient using Icodextrin. Perit Dial Int 22: 90-1

65. Shear L, Swartz C, Shinaberger JA, Barry KG (1965) Kinetics of peritoneal fluid absorption in adult man. N Engl J Med 272: 123-7

66. DiZerega GS (1994) Contemporary adhesion prevention. Fertil Steril 61: 219-35

67. Besheer A, Mäder K, Kaiser S, Kressler J, Weis C, Odermatt EK (2007): Tracking of urinary excretion of high molar mass poly(vinyl alcohol). J Biomed Mater Res B 82(2): 383-9

68. Weis C, Odermatt EK (2007) A-part gel-an efficient adhesion prevention barrier. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 82(1): 74-82

69. Lang R, Grüntzig P, Weisgerber C, Weis C, Odermatt E, Kirschner M (2007) Polyvinyl alcohol gel prevents abdominal adhesion formation in a rabbit model. Fertil Steril 88(4): 1180-6

70. Forestier D, Slim K, Joubert-Zakeyh J, Nini E, Déchelotte P, Chipponi J (2002) [Do bipolar scissors increase postoperative adhesions? An experimental double-blind randomized trial] Ann Chir 127 (9): 680-4

71. Marin G, Bergamo S, Miola E, Caldironi MW, Dagnini G (1987) Prelaparoscopic echography used to detect abdominal adhesions. Endosc 19 (4): 147-9

72. Sigel B, Golub RM, Loiacono LA, Parsons RE, Kodama I, Machi J, Justin J, Sachdeva AK, Zaren HA (1991) Technique of ultrasound detection and mapping of abdominal wall adhesions. Surg Endosc 5(4): 161-5
73. Borzellino G, Laterza E, De Manzoni G, Guglielmi A, Ricci F (1996) Ultrasonography mapping of peritoneal adhesions. Radiol Med 92 (4): 390-3
74. Kodama I, Loiacono LA, Siegel B, Machi J, Golub RM, Parsons RE, Zaren HA, Sachdeva AK (1992) Ultrasonic detection of viscera slide as an indicator of abdominal wall adhesions. J Clin Ultrasound 20: 375-80
75. Caprini JA, Arcelus JA, Swanson J, Coats R, Hoffman K, Brosnan JJ, Blattner S (1995) The ultrasonic localization of abdominal wall adhesions. Surg Endosc 9 (3): 283-5
76. Steitz HO, Lang R, Lienemann A, Jauch KW (2004) Bewertung der Adhäsionssonographie (AUS) für die Abgrenzung symptomatischer abdominaler Verwachsungen. Endo heute17: V43
77. Kolecki RV, Golub RM, Sigel B, Machi J, Kitamura H, Hosokawa T, Justin J, Schwartz J, Zaren HA (1994) Accuracy of viscera slide detection of abdominal wall adhesions by ultrasound. Surg Endosc 8 (8): 871-4
78. Lienemann A, Sprenger D, Steitz HO, Korell M, Reiser M (2000) Detection and Mapping of intraabdominal adhesions by using functional cine MR imaging: Preliminary Results1 Radiology 217: 421-5
79. Katayama M, Kobayashi S, Sakahara H, Nozaki A, Kabasawa H (2001) Evaluation of pelvic adhesions using multiphase and multislice MR imaging with kinematic display. AJR 177 (1): 107-10
80. Rosenthal R, Link FW, Rosenthal T, McNeeley SG (1984) Chronic pelvic pain: Psychological features and laparoscopic findings. Psychosomatics 25: 833-41
81. Howard F. The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: promise and pitfalls (1993). Obstet Gynecol Surv 48: 357-87
82. Kresch AJ, Seifer DB, Sachs LB, Barrese I (1984) Laparoscopy in 100 women with chronic pelvic pain. Obstet Gynecol 64: 672-4
83. Tu FF, Lamvu GM, Hartmann KE, Steege JF (2005) Preoperative ultrasound to predict infraumbilical adhesions: a study of diagnostic accuracy. Am J Obstet Gynecol 192 (1): 74-9
84. Swindle MM and Smith AC (2000) Information Resources for Swine in Biomedical Research. Published by US Dept Agric, Agric Research Serv, Nat Agric Lib, Anim Welf Info Center: 1-12

85. Diamond MP, Stecco K, Paulson A (2003) Use of the PROACT TM System for reduction of postsurgical peritoneal adhesions. Fert Steril 79 (1): 198-202
86. Levrant SG, Bieber E, Barnes R (1994) Risk of anterior abdominal wall adhesions increases with number and type of previous laparotomy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 4 (2): 19
87. Montz FJ, Monk BJ, Lacy SM (1992) The Gore-Tex surgical membrane: Effectiveness as a barrier to inhibit postradical pelvic surgery adhesions in a porcine model. Gyn Onc 45: 290-3
88. Garrard CL, Clements RH, Nanney L, Davidson JM, Richards WO (1999) Adhesion formation is reduced after laparoscopic surgery. Surg Endosc 13: 10-3
89. Van Laarhoven CJHM, Andriesse GI, Schipper MEI, Akkermans LMA, Van Vroonhoven T, Gooszen HG (1999) Ileoneorectal anastomosis. Early clinical results of a restorative procedure for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis without formation of an ileoanal pouch. Ann Surg 230 (6): 750
90. Burpee SE, Kurian M, Murakame Y, Benevides S, Gagner M (2002) The metabolic and immune response to laparoscopic versus open liver resection. Surg Endosc 16: 899-904
91. Osamu Itano O, Chiba N, Maeda S, Matsui H, Oshima G, Wada T, Nakayama T, Ishikawa H, Koyama Y, Kitagawa Y (2009) Laparoscopic-assisted limited liver resection: technique, indications and results. J Hepatobiliary Pancreat Surg 16: 711–9
92. Dresing K, Stock W (1991) Endosonographic detection of rectum anastomoses, Surg Endosc 5 (2): 83-8
93. Alderi G, Perego P, Bugatti A, Brivio F (1985): Die Anastomose bei notfallmäßigen Dickdarmresektionen in der der Therapie des obturierenden Kolonkarzinoms. Zentralbl Chir 110: 112-9
94. Barry BA, Stein E (1980) Tierexperimentelle Untersuchungen zur Heilung von Dickdarmanastomosen. Colo-proctology 2: 358-62
95. Ferland R, Mulani D, Campbell PK (2001): Evaluation of a sprayable polyethylene glycol adhesion barrier in a porcine efficacy model. Hum Reprod 16 (12): 2718-23
96. Luengo J, van Hall EV (1978) Prevention of peritoneal adhesions by the combined use of spongostan and 32% dextran 70: an experimental study in pigs. Fertil Steril 29 (4): 447-50
97. Arnold W, Shikora SA (2005) A comparison of burst pressure between buttressed versus non-buttressed staple-lines in an animal model. Obes Surg 15 (2): 164-71

98. Lieber D, Tran V, Belani J, Ames C, Morissey K, Yan Y, Humphrey P, Venkatesh R, Landman J (2005) Comparison of running and interrupted vesicourethral anastomoses in a porcine model. J Endourol 19 (9): 1109-13

99. Downey DM, Harre JG, Dolan JP (2005) Increased burst pressure in gastrointestinal staple-lines using reinforcement with a bioprosthetic material. Obes Surg 15 (10): 1379-83

100. Müller SA, Treutner KH, Tietze L, Anurov M, Tikova S, Polivoda M, Oettinger AP, Schumpelick V (2001) Efficacy of adhesion prevention and impact on wound healing of intraperitoneal phospholipids. J Surg Res 96: 68-74

101. Treutner KH, Bertram P, Lerch M, Klimaszewski M, Petrocic-Källholm S, Sobesky J, Winkeltau G, Schumpelick V (1995) Prevention of postoperative adhesions by single intaperitoneal medication. J Surg Res 59: 764-71

102. Albert E (1881) Zur Kasuistik der Dünndarm-Resektionen. Wien med Presse 22: 517-9, 597-9

103. Bailey HR, La Voo JW, Max E, Smith KW, Butts DR, Hampton JM (1984) Single-layer polypropylene colorectal anastomosis. Experience with 100 cases. Dis Colon Rectum 27: 19-23

104. Zilling TL, Jansson O, Walther BS, Ottosson A (1999) Sutureless small bowel anastomoses: experimental study in pigs. Eur J Surg 165(1): 61-8

105. Böhm B, Milsom JW, Kitago K, Brand M, Fazio VW (1994) Laparoscopic oncologic total abdominal colectomy with intraperitoneal stapled anastomosis in a canine model. J Laparoendosc Surg 4: 23-9

106. Diegelmann RF, Cohen IK, Kaplan AH (1981) The role of macrophages in wound repair: A review. Plast Reconstr Surg 68: 107-13

107. Hanson RR, Nixon AJ, Calderwood-Mays M, Gronwall R, Pendergast JF (1988) Comparison of staple and suture techniques for end-to-end anastomosis of the small colon in horses. Am J Vet Res 49: 1621-8

108. Schäfer K, Loeweneck H, Stanka H, Ernst R, Zumtobel V (1990) Mikrozirkulations-störungen bei Colonanastomosen und ihre Bedeutung für die Pathogenese der Nahtinsuffizienz. Langenbecks Arch Chir 375: 24-32

109. Goligher JC, Lee PWG; Simpkins KC, Lintott DJ (1977) A controlled comparison of one and two-layer techniques of suture for high and low colorectal anastomoses. Br J Surg 64: 609-14

110. McAdams AJ, Meikle AG, Taylor JO (1970) One layer or two layer colonic anastomoses? Am J Surg 120: 546-50

111. Muller SA, Treutner KH, Tietze L, Anurov M, Titkova S, Polidova M, Oettinger AP, Schumelick V (2001) Efficacy of adhesion prevention and impact on wound healing of intraperitoneal phospholipids. J Surg Res 96(1): 68-74

112. Mall JW, Schwenk W, Philipp AW, Buttemeyer R, Pollmann C (2003) Intraperitoneal administration of the angiogenesis inhibitor thalidomide does not impair anastomotic healing following large bowel resection in a rabbit model. World J Surg 27(10): 1119-23

113. Gross E, Schaarschmidt K, Donhuijsen K, Beyer M, Eigler FW (1986) Die nahtlose Anastomose – histologische, biomechanische und mikroangiographische Untersuchung am Colon der Ratte. In: Streicher HJ (Hrsg.) Chir Forum ´86 für experimentelle und klinische Forschung, Springer, Berlin, Heidelberg: 277-81

114. Hansen H, Sommer HJ, Eichelkraut W (1987) Die Durchblutung handgenähter und geklammerter Colonanastomosen. Langenbecks Arch Chir 370: 141-51

115. Waninger J, Kauffmann G, Schmidt J, Gorenflo M (1987) Mikroangiographische Befunde experimenteller Darmanastomosen. Fortschr Röntgenstr 147: 87-91

116. Houdart R, Lavergne A, Galian A, Hautefeuille P (1983) Evolution anatomo-pathologique des anastomoses digestives bord à bord en un plan. Etude de 210 anastomoses coliques chez le rat du 2e au 180e jour. Gastroenterol Clin Biol 7: 465-73

117. Baxter GM, Hunt RJ, Tyler DE, Parks AH, Jackman BR (1992) Sutured end-to-end and stapled side-to-side jejunal anastomoses in the horse. Vet Surg 21: 47-55

118. Tingstedt B, Nehéz L, Axelsson J, Lindman B, Andersson R (2006) Increasing anastomosis safety and preventing abdominal adhesion formation by the use of polypeptides in the rat. Int J Colorectal Dis 21(6): 566-72

119. Postlethwait RW (1970) Polyglycolic acid surgical suture. Arch Surg 101: 489-94

120. Herzog B (1974) Die Darmnaht. Eine tierexperimentelle Studie und Erfahrungen mit einer eigenen Nahttechnik. Aktuelle Probleme in der Chirurgie, Bd. 20, Huber, Bern Stuttgart Wien

121. Demirturk F, Aytan H, Caliskan AC (2006) The subjectivity of adhesion scoring systems. Comparison of the adhesion scoring systems used in animal models and assessment of interobserver reproducibility, Aust N Z J Obstet Gynaecol (46): 356–9

122. Bouwens L, De Bleser P, Vanderkerken K, Geerts B, Wisse E (1992) Liver cell heterogeneity: functions of non-parenchymal cells. Enzyme 46 (1-3): 155-68

123. Silbernagl S (2001). Ernährung, Energiehaushalt und Stoffwechsel. In: Klinke R, Silbernagl S (Eds.): Lehrbuch der Physiologie. 3. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart: 421-37

124. Drenckhahn D, Fahimi D, Fleischhauer K (1994) Leber und Gallenblase. In: Benninghoff (Hrsg.): Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen. Band 1, 15. Auflage, Urban und Schwarzenberg, München: 901-8

125. Müller G, Kieninger G, Breucha G, Bustamante I, Neugebauer W (1978) Vergleichende Untersuchungen ein- und zweireihiger Anastomosen am Schweinedünndarm. Langenbecks Arch Chir 346: 37-45

126. Rodgers KE, Verco SJ, diZerega GS (2003) Effects of Intraperitoneal 4% Icodextrin solution in the healing of bowel anastomoses and laparotomy incisions in rabbits. Colorectal Dis 5 (4): 324-30

127. Hadaegh A, Burns J, Burgess L, Rose L, Rowe E (1997) Effects of Hylaluronic Acid/Carboxymethycellulose gel on bowel anastomoses in the new Zealand white rabbit. J Gastrointest Surg 1(6): 569-78

128. Medina M, Paddock HN, Connolly RJ, Schwaitzberg SD. (1995) Novel antiadhesion barrier does not prevent anastomotic healing in a rabbit model. J Invest Surg 8 (3): 179-86

129. Hoeppner J, Crnogorac V, Hopt UT, Weiser HF (2009) The pig as an experimental model for colonic healing study of leakage and ischemia in colonic anastomosis. J Invest Surg 22 (4): 281-5

130. Kanemitsu K, Kawasaki K, Goto T, Fujino Y, Kamigaki T, Kuroda D, Kuroda Y (2009) Experimental comparison of the stapled intestinal anastomotic techniques. Surg Technol Int 18: 98-102

131. Kopelman D, Lelcuk S, Sayfan J, Matter I, Willenz EP, Zaidenstein L, Hatoum OA, Kimmel B, Szold A (2007) End-to-end compression anastomosis of the rectum: a pig model. World J Surg 31(3): 532-7

132. Swank DJ, Hop WCJ, Jeekel J (2004) Reduction, regrowth and de novo formation of abdominal adhesions after laparoscopic adhesiolysis: A prospective analysis. Dig Surg 21: 66-71

133. Dunn DH, Robbins P, Decanini C, Goldberg S, Delaney JP (1978) A comparison of stapled and hand-sewn colonic anastomoses. Dis Colon Rectum 21: 636-9

134. Adams W, Ctercteko G, Bilous M (1992) Effect of an omental wrap on the healing and vascularity of compromised intestinal anastomoses. Dis Colon Rectum 35: 731-8

135. Arbogast R, Gay B, Höcht B (1978) Der Einfluß des Nahtmaterials auf die mechanische Belastbarkeit von Darmanastomosen. Chirurg 49: 640-4

136. Orr NWM (1969) A single-layer intestinal anastomosis. Br J Surg 56: 771-4

137. Cohen SM, Clem MF, Wexner SD, Jagelman DG (1994) An initial comparative study of two techniques of laparoscopic colonic anastomosis and mesenteric defect closure. Surg Endosc 8: 130-4

138. Chmielewski GW, Saxe JM, Dulchavsky Sam Diebel LN, Bailey JK (1992). Fibrin Gel limits intra-abdominal adhesion formation. Am Surg 58: 590-3

139. Irvin TT, Edwards JP (1973) Comparison of single-layer inverting, two layer inverting, and everting anastomoses in the rabbit colon. Br J Surg 60: 453-7

140. Senagore A, Milsom JW, Walshaw RK, Dunston R, Chaudry IH (1992) Direct comparison between Czerny-Lembert and circular-stapled anastomotic techniques in colorectal anastomosis: A similar pattern of healing for both. Dis Colon Rectum 35: 862-9

141. Everett WG (1983) Safety of contrast enemas in assessing the integrity of large bowel anastomoses. Br J Surg 73: 345-8

142. Ballantyne GH (1983) Intestinal suturing - review of the experimental foundations for traditional doctrines. Dis Colon Rectum 26: 836-43

143. Christensen H, Langfelt S, Laurberg S (1993) Bursting strength of experimental colonic anastomoses. Eur Surg Res 25: 38-45

144. Hendriks T, Mastboom WJB (1990) Healing of experimental intestinal anastomoses: parameters for repair. Dis Colon Rectum 33: 891-901

145. Koruda MJ, Rollandelli RH (1990) Experimental studies on healing of colonic anastomoses. J Surg Res 48: 504-15

146. Wu L, Mustoe TA (1995) Effect of ischemia on growth factor enhancement of incisional wound healing. Surgery 117: 570-6

147. Fietzek P, Kühn K (1976) The primary structure of collagen. In: Hall AH, Jackson DS (Eds) International Review of Connective Tissue Research, Academic Press, New York San Francisco London 7: 1-60

148. Irvin TT, Hunt TK (1974) Reappraisal of the healing process of anastomosis of the colon. Surg Gynecol Obstet 138: 741-6

149. Tauber R (1982) Präzision des Tensiometerverfahrens zur Bestimmung der Wundfestigkeit in Relation zum verwendeten Nahtmaterial. In: Thiede A, Hamelmann H (Eds): Moderne Nahtmaterialien und Nahttechniken in der Chirurgie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York: 7-15

150. Böhm B, Milsom JW, Stolfi VM, Kitago K (1993) Laparoscopic intraperitoneal intestinal anastomosis. Surg Endosc 7: 194-6

151. Abramowitz HB, McAlister WH (1969) A comparative study of small-bowel anastomoses by angiography and microangiography. Surgery 66: 564-9
152. Hesp WLEM, Hendriks T, Schillings PHM, Lubbers EJC, De Boer HHM (1985) Histological features of wound repair: a comparison between experimental ileal and colonic anastomoses. Br J Exp Path 66: 511-8
153. Houdart R, Lavergne A, Galian A, Hautefeuille P (1983) Evolution anatomo-pathologique des anastomoses digestives bord à bord en un plan. Etude de 210 anastomoses coliques chez le rat du 2e au 180e jour. Gastroenterol Clin Biol 7: 465-73
154. Frik W, Persch WF (1969) Der Einfluß des Kontrastmitteltyps auf das Arterienkaliber in der experimentellen Angiographie. Fortschr Röntgenstr 111: 620-9
155. Houdart R, Lavergne A, Valleur P, Villet R, Hautefeuille P (1985) Vascular evolution of single-layer end-on colonic anastomosis. Dis Colon Rectum 28: 475-80
156. Leaper DJ (1982) A method for the study of the vasculature of the abdominal wall and gastrointestinal tract in experimental animals. Microcirc 2: 35-44
157. Ellison GW, Jokinen MP, Park RD (1982) End-to-end approximating intestinal anastomosis in the dog: a comparative fluorescein dye, angiographic and histopathologic evaluation. J Am Anim Hosp Assoc 18: 729-36
158. Rubin P (1964) Microangiography: Facts and Artifacts. Radiol Clin N Amer 2: 499-513
159. Klein P (1976) Neues Verfahren zur Sicherung der Dickdarmanastomosen: Experimentelle Ergebnisse mit gestielten Peritoneallappen. Langenbecks Arch Chir 341: 51-61
160. Marfuggi RA, Greenspan M (1981) Reliable intraoperative prediction of intestinal viability using a fluorescent indicator. Surg Gynecol Obstet 152: 33-5
161. Herrmann JB, Woodward SC, Pulaski EJ (1964) Healing of colonic anastomoses in the rat. Surg Gynecol Obstet 119: 269-75
162. Jansen A, Becker AE, Brummelkamp WH, Keeman JN, Klopper PJ (1981) The importance of the apposition of the submucosal intestinal layers for primary wound healing of intestinal anastomosis. Surg Gynecol Obstet 152: 51-8
163. Ballantyne GH, Burke JB, Rogers G, Lampert EG, Boccia J (1985) Accelerated wound healing with stapled enteric suture lines. Ann Surg 201: 360-4
164. Templeton JL, McKelvey STD (1985) Low colorectal anastomoses: An experimental assessment of two sutured and two stapled techniques. Dis Colon Rectum 28: 38-41
165. Baxter GM, Hunt RJ, Tyler DE, Parks AH, Jackman BR (1992) Sutured end-to-end and stapled side-to-side jejunal anastomoses in the horse. Vet Surg 21: 47-55

166. Bluett MK, Healy DA, Kalemeris GC, O'Leary JP (1986) Comparison of automatic staplers in small bowel anastomoses. South Med J 79: 712-6

167. Jiborn H, Ahonen J, Zederfeldt B (1978) Healing of experimental colonic anastomoses. I. Bursting strength of the colon after left colon resection and anastomosis. Am J Surg 136: 587-94

168. Chlumsky V (1899) Experimentelle Untersuchungen über die verschiedenen Methoden der Darmvereinigung. Bruns Beitr Klin Chir 25: 539-600

169. Trimpi HD, Khubchandani IT, Sheets JA, Stasik JJ (1977) Advances in intestinal anastomosis: Experimental study and an analysis of 984 patients. Dis Colon Rectum 20: 107-17

170. Steichen FM (1968) The use of staplers in anatomical side-to-side and functional end-to-end enteroanastomoses. Surgery 64: 948-53

171. Lang RA (2003) Experimentelle morphologische Untersuchungen verschiedener Anastomosierungstechniken für die laparoskopische Chirurgie mit Einführung in die Klinik. Med. Dissertation, Ludwig- Maximilians- Universität München

172. Jonsson T, Högström H, Zederfeldt B (1993) Effect of interrupted and continuous suturing on intestinal wound margin strength in rats. Eur Surg Res 25: 169-73

173. Waninger J, Kauffmann GW, Shah IA, Farthmann EH (1992) Influence of the distance between interrupted sutures and the tension of sutures on the healing of experimental colonic anastomoses. Am J Surg 163: 319-23

174. Chung RS (1980) Gastrointestinal anastomoses constructed with singly placed staples. Am J Surg 139: 876-9

175. Okudaira Y, Kholoussy AM, Sharf H, Yang Y, Matsumoto T (1984) Experimental study of singly placed staples for an everted intestinal anastomosis. Am J Surg 147: 234-6

176. Buhmann-Kirchhoff S, Lang R, Kirchhoff C, Steitz HO, Jauch KW, Reiser M, Lienemann A (2008) Functional cine MR imaging for the detection and mapping of intraabdominal adhesions: method and surgical correlation. Eur Radiol 18(6): 1215-23

177. Conze J, Schumpelick V (1997) Value of ultrasound in diagnosis of peritoneal adhesions. In: KH Treutner, Schumpelick V. Eds. Peritoneal adhesions. Springer: 163-71

178. Ito T, Sakakibara R, Uchiyama T, Zhi L, Yamamoto T, Hattori T. (2006) Videomanometry of the pelvic organs: A comparison of the normal lower urinary and gastrointestinal tracts. Int J Urol 13: 29–35

179. Leach RE, Burns JW, Dawe EJ, Smith Barbour MD, Diamond MP (1998) Reduction of postsurgical adhesion formation in the rabbit uterine horn model with use of hyaluronate/carboxymethylcellulose gel. Fertil Steril 69: 415-8

180. Klöcking HP, Markwardt P (1969) Tierexperimentelle Verfahren zur Testung von Fibrinolytika und Antifibrinolytika. Klin Morph Blutforschung 92 (1): 84-9

181. Palsgaard-Van Lue A, Strøm H, Lee MH, Jensen AL, Birck MM, Wiinberg B, Kjelgaard-Hansen M, Martinussen T, Kristensen AT (2007) Cellular, hemostatic, and inflammatory parameters of the surgical stress response in pigs undergoing partial pericardectomy via open thoracotomy or thoracoscopy. Surg Endosc 21(5): 785-92

182. Fantus RJ, Mellett MM, Kirby JP (2006) Use of controlled fascial tension and an adhesion preventing barrier to achieve delayed primary fascial closure in patients managed with an open abdomen. Am J Surg 192(2): 243-7

183. Nickel R, Schummer A, Seiferle S (1967) Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, 2. Auflage, Paul Parey Verlag, Berlin: 143

184. Popesko P (1998) Atlas der topographischen Anatomie der Haustiere, Band II, Enke Ferdinand Verlag, 5. Auflage, Abb. 95

8 TABELLARIUM

Tabelle 1: Modelletablierung: Übersicht über den Versuchsablauf....18
Tabelle 2: Etablierung des Verwachsungsmodells: Allgemeine Daten zur Primäroperation; n=30, R=Rektumläsion, L=Leberdefekt 19
Tabelle 3: Übersicht über die Untersuchungen und Auswertungsparameter der einzelnen Versuchsgruppen....26
Tabelle 4: Adhäsionsmodell – Leber, 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n = 8....40
Tabelle 5: Adhäsionsmodell – Leber, 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n = 8....41
Tabelle 6: Adhäsionsmodell – Leber, 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n = 8....41
Tabelle 7: Adhäsionsmodell – Leber, 12 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n = 6....43
Tabelle 8: Adhäsionsmodell – Leber, 12 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n = 6....44
Tabelle 9: Adhäsionsmodell – Leber, 12 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n = 6....44
Tabelle 10: Adhäsionsmodell – Rektumabrasion, 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n=8. Anzahl der Verwachsungen, Vergleich: Laparoskopie vs. Laparotomie....49
Tabelle 11: Adhäsionsmodell – Rektumabrasion, 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n=8. Verwachsungen von Rektum ausgehend 50
Tabelle 12: Adhäsionsmodell – Rektumabrasion, 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n=8. Verwachsungen der Laparotomie 50
Tabelle 13: Adhäsionsmodell – Rektumabrasion, 12 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n=6. Anzahl der Verwachsungen im Vergleich: Laparoskopie vs. Laparotomie 53
Tabelle 14: Adhäsionsmodell – Rektumabrasion, 12 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n=6. Verwachsungen vom Rektum ausgehend 53
Tabelle 15: Adhäsionsmodell – Rektum, 12 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n=6. Verwachsungen im Bereich der Laparotomie....53
Tabelle 16: Adhäsionsmodell – Rektumanastomosen, 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n=7 59
Tabelle 17: Adhäsionsmodell – Rektumanastomosen, 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n=7 60
Tabelle 18: Adhäsionsmodell – Rektumanastomosen, 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation, n=7 60
Tabelle 19: Verwachsungssonographie von Ober- (OB), Mittel- (MB) und Unterbauch (UB) in der rechten (re) und linken (li) Medioclavicularlinie sowie in der Medianen (mi) des Abdomens; 8 Tiere ohne Narbenbruch im Alter von 4,5 Monaten 62
Tabelle 20: Verwachsungssonographie von Ober- (OB), Mittel-(MB) und Unterbauch (UB) in der rechten (re) und linken (li) Medioclavicularlinie sowie in der Medianen (mi) des Abdomens; 3 Tiere ohne Narbenbruch im Alter von 6 Monaten 63
Tabelle 21: Verwachsungen nach Anwendung von A-Part Gel® an 4 handgenähten Rektumanastomosen 66
Tabelle 22: Verwachsungen im Bereich der handgenähten Rektumanastomose 2 Wo. postoperativ nach A-Part Gel® Anwendung 67
Tabelle 23: Verwachsungen im Bereich der Laparotomienarbe 2 Wochen nach A-Part Gel® Anwendung 67
Tabelle 24: Verwachsungen nach A-Part Gel® Anwendung an 4 Stapler-Rektumanastomosen 71
Tabelle 25: Anzahl im Bereich der Stapler Rektumanastomose 2 Wo. nach A-Part Gel® Anwendung 71
Tabelle 26: Anzahl der Verwachsungen im Bereich der Laparotomie 2 Wochen nach A-Part Gel® Anwendung 71
Tabelle 27: Ergebnistabelle der Sonographie der Laparotomie in 2 Punkten longitudinal 73
Tabelle 28: Rektumläsionen 6 und 12 Wochen: Gegenüberstellung von Verwachsungquantität, -qualität und Tensiometrieergebnissen....84

Tabelle 29: Rektumanastomosen mit Verwachsungquantität, -qualität und Tensiometrie 84
Tabelle 30: Etablierung des Verwachsungsmodells: Daten zur Primäroperation..... 116
Tabelle 31: Leberdefekt (Modelletablierung, Gruppe A1), 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation 117
Tabelle 32: Leberdefekt (Modelletablierung, Gruppe A2), 12 Wochen nach Adhäsionsprovokation 117
Tabelle 33: Rektumdefekt (Modelletablierung, Gruppe B1), 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation 118
Tabelle 34: Rektumdefekt (Modelletablierung, Gruppe B2), 12 Wochen nach Adhäsionsprovokation 118
Tabelle 35: Rektumanastomosen mit zirkulärer Klammernaht (Modelletablierung, Gruppe C), 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation..... 119
Tabelle 36: Übersicht über den Zusammenhang Bauchschnitt, Bauchwandhernie und Verwachsungen..... 120
Tabelle 37: OP Daten Rektumanastomosen in Handnaht - Einzelknopftechnik und A-Part® Gel (Gruppe 1)..... 122
Tabelle 38: OP Daten Rektumanastomosen mit zirkulärer Klammernaht und A-Part® Gel (Gruppe 2) 122
Tabelle 39: Anastomosenanlage der handgenähten Einzelknopfanastomose und A-Part® Gel (Gruppe 1)..... 122
Tabelle 40: Anastomosenanlage der zirkulären Klammernahtanastomose und A-Part® Gel (Gruppe 2) 123
Tabelle 41: Anmerkungen zur Anastomosenanlage in Gruppe 1 mit handgenähter Einzelknopfanastomose und A-Part® Gel..... 123
Tabelle 42: Anmerkungen zur Anastomosenanlage in Gruppe 2 mit zirkulärer Klammernahtanastomose und A-Part® Gel..... 123
Tabelle 43: Allgemeine Explantationsdaten der handgenähten Einzelknopfanastomosen (Gruppe 1) und A-Part® Gel 124
Tabelle 44: Allgemeine Explantationsdaten der Klammernahtanastomosen (Gruppe 2) und A-Part® Gel..... 124
Tabelle 45: Rektoskopie der handgenähten Einzelknopfanastomosen (Gruppe 1) und A-Part® Gel 124
Tabelle 46: Rektoskopie der Klammernahtanastomosen (Gruppe 2) und A-Part® Gel..... 125
Tabelle 47: Anastomosensuffizienz der handgenähten Einzelknopfanastomosen (Gruppe 1) und A-Part® Gel..... 125
Tabelle 48: Anastomosensuffizienz der Klammernahtanastomosen (Gruppe 2) und A-Part® Gel . 125
Tabelle 49: Makroskopischer Befund der handgenähten Einzelknopfanastomosen (Gruppe 1) und A-Part® Gel 126
Tabelle 50: Makroskopischer Befund der Klammernahtanastomosen (Gruppe 2) und A-Part® Gel 126
Tabelle 51: Ergebnistabelle Angiographie der handgenähten Einzelknopfanastomosen (Gruppe 1) und A-Part® Gel 126
Tabelle 52: Angiographie der Klammernahtanastomosen (Gruppe 2) und A-Part® Gel..... 127
Tabelle 53: Histologie der handgenähten Einzelknopfanastomosen und (Gruppe 1)..... 127
Tabelle 54: Histologie der Klammernahtanastomosen (Gruppe 2) 127
Tabelle 55: Sonographie der Laparotomie in 2 Punkten longitudinal, Gruppe 1 und 2 128

Tabelle 30: Etablierung des Verwachsungsmodells: Daten zur Primäroperation. n=30, R=Rektumläsion, L=Leberdefekt

Tier Nr.	Gewicht (kg)	Alter (Monate)	OP (min)	Schnittlänge (cm)	Provokations-lokalisation	Blut-verlust	Allgemeine Kompl.
1	32	3	60	15	**R**	0	Nein
2	30	3	60	13	**R**	0	Nein
3	30	3	55	12	**R**	0	1x Elektrokoagulation (kleine Darmblutung)
4	32	3	60	21	**L**	0	Nein
5	31	3	70	14	**L**	0	1x Elektrokoagulation (kleine Darmblutung)
6	32	3	70	14,5 cranial 12,5 caudal	**L, R**	0	4x Koagulation am Mesenterium (Blutung)
7	32	3	70	13,5 cranial	**L**	0	Nein
8	30,5	3	70	14,5 cranial 11,5 caudal	**L, R**	0	Nein
9	32	3	70	13 cranial	**L**	0	Nein
10	32	3	70	13,5 cranial 10 caudal	**R, L**	0	Serosaübernähung am Colon (Deserosierung)
11	29,5	3	58	11	**L**	0	Nein
12	32,5	3	50	14,5	**R**	0	Nein
13	27	3	65	11 cranial, 10 caudal	**L,R**	0	Nein
14	34	3	50	10,5 cranial	**L**	0	Nein
15	32	3	50	14	**R**	0	Nein
16	29	3	60	18	**Rektumresektion**	15ml	Nein
17	32,5	3	90	16	**Rektumresektion**	0	Nein
18	28,5	3	55	10 cranial, 10,5 caudal	**R, L**	0	Nein
19	28	3	60	15	**Rektumresektion**	0	Nein
20	28,5	3	60	12	**Rektumresektion**	0	Nein
21	28	3	50.	13	**Rektumresektion**	0	Nein
22	34	3	90	12 cranial, 16 caudal,	**R, L**	0	Nein
23	32	3	70	12 cranial, 13,5 caudal	**R, L**	0	Nein
24	30	3	60.	12,5	**Rektumresektion**	0	Nein
25	29	3	50	14	**Rektumresektion**	0	Nein
26	29	3	50.	Cranial 9,5 caudal 11,5	**R, L**	0	Nein
27	28	3	70.	11	**Rektumresektion**	0	Nein
28	35	3	60	11 cranial, 11,5 caudal	**R, L**	5ml	Nein
29	28,5	3	65	10 cranial, 11caudal	**R, L**	0	Nein
30	28,5	3	35	11,5	**R**	15ml	Nein

Tabelle 31: Leberdefekt (Modelletablierung, Gruppe A1), 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation

Tiernr.	Alter (Monate)	Gewicht (kg)	Klinik allg.	Laparotomie-Narbe	Gesamtanzahl der Verwachsungen	Flächenbest.immung (cm²)	Maximaler Verwachsungsgrad i. d. Laparoskopie	Maximaler Verwachsungsgrad nach Laparotomie
4	4,5	47	keine	2 x Verhalt	3	63	2	3
6	4,5	41	keine	Bruch: 19cm	3	121	4	4
7	4,5	50	keine	Bruch: 17cm	2	65	2	2
8	4,5	43	keine	Bruch: 14cm	4	54	4	4
9	4,5	36	keine	Bruch: 16 cm	4	85	2	2
13	4,5	35	keine	Bruch: 10cm	2	29	2	2
14	4,5	48	keine	Bruch: 15 cm	3	33	4	4
22	4,5	51	keine	Bruch: 16cm	4	29	2	2

Tabelle 32: Leberdefekt (Modelletablierung, Gruppe A2), 12 Wochen nach Adhäsionsprovokation

Tiernr.	Alter (Monate)	Gewicht (kg)	Klinik allg.	Laparotomie-Narbe	Gesamtanzahl der Verwachsungen	Flächenbestimmung (cm²)	Maximaler Verwachsungsgrad i. d. Laparoskopie	Maximaler Verwachsungsgrad nach Laparotomie
5	6	67	keine	Bruch: 12 cm	3	95	4	4
11	6	64	keine	Bruch: 10 cm	2	23	4	4
18	6	63	keine	unauffällig	0	0	0	0
26	6	57	keine	Bruch: 12 cm	1	10	3	3
28	6	71	keine	Bruch: 5 cm	2	44	4	3
29	6	62	keine	Bruch: 13 cm	3	41	4	4

Tabelle 33: Rektumdefekt (Modelletablierung, Gruppe B1), 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation

Tiernr.	Alter (Monate)	Gewicht (kg)	Klinik allg.	Laparotomie-Narbe	Gesamtanzahl der Verwachsungen	Flächenbestimmung (cm²)	Tensiometrie (kg)	Maximaler Verwachsungsgrad Laparoskopie	Maximaler Verwachsungsgrad nach Laparotomie
1	4,5	42	keine	unauffällig	2	4	2,3	2	2
2	4,5	45	keine	2 x Verhalt	3	/	1,4	0	3
6	4,5	41	keine	unauffällig	2	/	/	0	1
8	4,5	43	keine	unauffällig	4	0,6	0,8	1	1
12	4,5	50	keine	Bruch: 13cm	1	/	/	0	1
13	4,5	35	fastet	unauffällig	2	7,8	1,5	0	3
15	4,5	48	keine	Bruch: 15cm	0	0	0	0	0
22	4,5	51	keine	unauffällig	2	/	/	0	1

Tabelle 34: Rektumdefekt (Modelletablierung, Gruppe B2), 12 Wochen nach Adhäsionsprovokation

Tiernr.	Gewicht (kg)	Alter (Monate)	Klinik allg.	Laparotomie-narbe	Gesamtanzahl der Verwachsungen	Flächenbestimmung (cm²)	Tensiometrie (kg)	Maximaler Verwachsungsgrad Laparoskopie	Maximaler Verwachsungsgrad nach Laparotomie
3	64	6	keine	unauffällig	1	0	0	1	1
18	63	6	keine	unauffällig	1	0	0	0	1
26	57	6	keine	unauffällig	2	13	5,1	0	3
28	71	6	keine	unauffällig	1	/	3,7	0	3
29	62	6	keine	unauffällig	2	7,9	1,7	2	2
30	68	6	keine	unauffällig	4	9,1	1,6	1	3

Tabelle 35: Rektumanastomosen mit zirkulärer Klammernaht (Modelletablierung, Gruppe C), 6 Wochen nach Adhäsionsprovokation

Tiernr.	Gewicht (kg)	Alter (Monate)	Klinik allg.	Laparotomie-narbe	Gesamtanzahl der Verwachsungen	Flächenbestimmung (cm^2)	Tensiometrie (kg)	Maximaler Verwachsungsgrad Laparoskopie	Maximaler Verwachsungsgrad nach Laparotomie
16	35	4,5	keine	unauffällig	6	14	6,4	0	3
17	47	4,5	keine	Bruch: 10cm	8	5,2	1,8	2	2
20	36	4,5	keine	unauffällig	3	30,7	3,4	0	3
21	35	4,5	keine	unauffällig	0	/	/	0	0
24	41	4,5	keine	2 x Verhalt	4	18,6	2	2	3
25	38	4,5	keine	1 x Verhalt	8	13,4	6,3	2	3
27	34	4,5	keine	1 x Verhalt	4	10,2	2,4	2	2

Tabelle 36: Übersicht über den Zusammenhang Bauchschnitt, Bauchwandhernie und Verwachsungen

Tier Nr.	Alter (Monate)	Adhäsions-provokation	Schnitt	Laparo-tomie-Hernien	verw. Organe	Verwachsungen der Laparotomie	Maximaler Verwachsungs-grad
1	4,5	Rektum	UB	-	1	Laparotomie => re. Adnexe 2°	2
2	4,5	Rektum	UB	2 Abszesse	0	Keine Verwachsung	0
3	6	Rektum	UB	-	1	Blase 1°	1
4	4,5	Leber	OB	2 Abszesse	1	Laparotomie => Milz 2°	2
5	6	Leber	OB	Hernie 12cm	1	Laparotomie => Netz 2°	2
6	4,5	Leber	OB	Hernie 19cm	1	Laparotomie => Netz 1°	1
6	4,5	Rektum	UB	-	0	Keine Verwachsung	0
7	4,5	Leber	OB	Hernie 17cm, 1 Abszess	1	Laparotomie => Netz 2°	2
8	4,5	Leber	OB	Hernie 14 cm	1	Laparotomie => Netz 2°	2
8	4,5	Rektum	UB	-	1	Laparotomie => Blase 1°	1
9	4,5	Leber	OB	Hernie 16 cm	3	Laparotomie => Netz 2° Laparotomie => Milz 2° Laparotomie => Netz' 2°	2
11	6	Leber	OB	Hernie 10cm	1	Laparotomie => Netz 2°	2
12	4,5	Rektum	UB	Hernie 13cm	0	Keine Verwachsung	0
13	4,5	Leber	OB	Hernie 10cm	1	Laparotomie => Netz 2°	2
13	4,5	Rektum	UB	-	0	Keine Verwachsung	0
14	4,5	Leber	OB	Hernie 15cm	1	Laparotomie => Milz 2°	2
15	4,5	Rektum	UB	Hernie 15 cm	0	Keine Verwachsung	0
16	4,5	Rektum-resektion	UB	-	1	Laparotomie => Blase 1°	1
17	4,5	Rektum-resektion	UB	Hernie 10cm	2	Laparotomie => Dünndarm 2° Laparotomie => Re. Adnexe 2°	2
18	6	Leber	OB	-	0	Keine Verwachsungen	0
18	6	Rektum	UB	-	1	Blase 1°	1
20	4,5	Rektum-resektion	UB	-	0	Keine Verwachsungen	0
21	4,5	Rektum-resektion	UB	-	0	Keine Verwachsungen	0

22	4,5	Leber	OB	Hernie 16cm	2	Laparotomie => Netz 2° Laparotomie =>Leber 2°	2
22	4,5	Rektum	UB	-	0	Keine Verwachsung	0
24	4,5	Rektumre-sektion	UB	2 Abszesse	1	Laparotomie => Re. Ovar 2°	2
25	4,5	Rektum-resektion	UB	1 Abszess	2	Laparotomie => Dünndarm 2° Laparotomie => Colon 2°	2
26	6	Leber	OB	Hernie 12cm	0	Keine Verwachsungen	0
26	6	Rektum	UB	-	0	Keine Verwachsungen	0
27	4,5	Rektum-resektion	UB	1 Abszess	1	Laparotomie => Blase 1°	1
28	6	Leber	OB	Hernie 5cm	1	Laparotomie => Netz 2°	2
28	6	Rektum	UB	-	0	Keine Verwachsungen	0
29	6	Leber	OB	Hernie 13cm	1	Laparotomie => Netz 2°	2
29	6	Rektum	UB	-	1	Blase 2°	2
30	6	Rektum	UB	-	1	Blase 1°	1

Tabelle 37: OP Daten Rektumanastomosen in Handnaht - Einzelknopftechnik und A-Part® Gel (Gruppe 1)

Tiernr.	Alter	Geschlecht	Gewicht (kg)	OP Zeit	Schnittlänge (cm)	Blutverlust	Allg. Komplikationen	Gelmenge Anastomose (ml)	Gelmenge Laparotomie (ml)
1	3	w	27,2	80 min	12,5	10 ml	keine	7	7
2	3	w	29	55 min	16	10 ml	keine	9	7
3	3	w	26,5	60 min	14,5	30 ml	keine	12	7
4	3	w	29	65 min	19,5	10 ml	keine	13	7

Tabelle 38: OP Daten Rektumanastomosen mit zirkulärer Klammernaht und A-Part® Gel (Gruppe 2)

Tiernr.	Alter	Geschlecht	Gewicht (kg)	OP Zeit	Schnittlänge (cm)	Blutverlust	Allg. Komplikationen	Gelmenge Anastomose (ml)	Gelmenge Laparotomie (ml)
5	3	w	29,3	65 min	14	15 ml	Schwein nicht nüchtern	14	7
6	3	w	27,5	53 min	18,5	10 ml	keine	14	7
7	3	w	27	60 min	16	20 ml	keine	12	7
8	3	w	26,3	40 min	13	5ml	keine	12	7

Tabelle 39: Anastomosenanlage der handgenähten Einzelknopfanastomose und A-Part® Gel (Gruppe 1)

Tiernr.	Anastomosenzeit (min)	Länge Resektat (cm)	Anastomose bei (cm)	Technik	Wasserprobe	Applizierte Gelmenge (ml)	Applikationsdauer (min)
1	28	10	16	Einzelknopfnaht	primär suffizient	7	1
2	25	10,5	17	Einzelknopfnaht	primär suffizient	9	1
3	40	10,5	14	Einzelknopfnaht	primär suffizient	12	1
4	31	10	14	Einzelknopfnaht	primär suffizient	13	1

Tabelle 40: Anastomosenanlage der zirkulären Klammernahtanastomose und A-Part® Gel (Gruppe 2)

Tiernr.	Anastomosenzeit (min)	Länge Resektat (cm)	Anastomose bei (cm)	Technik	Wasserprobe	Applizierte Gelmenge (ml)	Applikationsdauer (min)
5	50	10	16	Stapler	primär suffizient	14	1
6	17	9,5	17	Stapler+2 Nähte	primär insuffizient sekundär suffizient	14	1
7	30	8	15	Stapler+2 Nähte	primär insuffizient sekundär suffizient	12	1
8	16	9,5	16	Stapler+2 Nähte	primär insuffizient sekundär suffizient	12	1

Tabelle 41: Anmerkungen zur Anastomosenanlage in Gruppe 1 mit handgenähter Einzelknopfanastomose und A-Part® Gel

Tiernr.	Bemerkungen/Komplikationen
1	distaler Darmanteil weniger durchblutet
2	keine
3	distale Darmschleimhaut livide
4	stuhliges Sekret entleert sich aus dem Darmlumen in die Abdominalhöhle

Tabelle 42: Anmerkungen zur Anastomosenanlage in Gruppe 2 mit zirkulärer Klammernahtanastomose und A-Part® Gel

Tiernr.	Bemerkungen/Komplikationen
5	keine primäre Dichtigkeit der Anastomose, Übernähung mit Monosyn 4-0
6	1/4 der Zirkumferenz von ventral nach lateral links offen, Übernähung mit Monosyn4-0
7	2 Übernähungen: 1/4 der Zirkumferenz offen, Übernähung mit Monosyn 4-0; distaler Darm livide
8	problemlose Anastomosenanlage

Tabelle 43: Allgemeine Explantationsdaten der handgenähten Einzelknopfanastomosen (Gruppe 1) und A-Part® Gel

Tiernr.	Gewicht (kg)	Alter (Wochen)	Geschlecht	OP-Zeit	Schnittlänge (cm)	Allg. Klinik	Komplikationen/ Besonderheiten
1	30	14	w	70	14	Laparotomienarbe reizlos	unauffälliger postop Verlauf
2	32	14	w	65	16,5	kleiner Nabelbruch 2x2cm	unauffälliger postop Verlauf
3	27	14	w	70	14,5	Laparotomienarbe reizlos	unauffälliger postop Verlauf
4	31	14	w	80	16	Laparotomienarbe reizlos	unauffälliger postop Verlauf

Tabelle 44: Allgemeine Explantationsdaten der Klammernahtanastomosen (Gruppe 2) und A-Part® Gel

Tiernr.	Gewicht (kg)	Alter (Wochen)	Geschlecht	OP-Zeit	Schnittlänge (cm)	Allg. Klinik	Komplikationen/ Besonderheiten
5	32	14	w	65	15	Laparotomienarbe reizlos	unauffälliger postop Verlauf
6	32	14	w	70	17,5	Laparotomienarbe reizlos	unauffälliger postop Verlauf
7	25	14	w	60	15	kl. Abszess oberer Pol 0,5x0,5cm	3 Tage postop keine Futteraufnahme, Blut im Stuhl
8	25	14	w	70	17	Laparotomienarbe reizlos	unauffälliger postop Verlauf

Tabelle 45: Rektoskopie der handgenähten Einzelknopfanastomosen (Gruppe 1) und A-Part® Gel

Tiernr.	Gewicht (kg)	Höhe der Anastomose (cm)	Hegar	Befund
1	30	15	19	Anastomose fast nicht erkennbar, Schleimhaut reizlos
2	32	15	26	keine Auffälligkeiten
3	27	14	nicht passierbar	wenig gerötete Anastomose, rektoskopisch nicht überwindbar
4	31	14	26	keine Auffälligkeiten, Schleimhaut reizlos

Tabelle 46: Rektoskopie der Klammernahtanastomosen (Gruppe 2) und A-Part® Gel

Tiernr.	Gewicht (kg)	Höhe der Anastomose (cm)	Hegar	Befund
5	32	16	22	Anastomose reizlos, Darm insgesamt reizlos
6	32	16	22	Anastomose nicht identifizierbar
7	25	16	19	Anastomose mit Rektoskop nicht überwindbar, Schleimhaut minimal gerötet
8	25	14	22	reizlos, 1 Klammer intraluminal

Tabelle 47: Anastomosensuffizienz der handgenähten Einzelknopfanastomosen (Gruppe 1) und A-Part® Gel

Tiernr.	Abdomenübersicht	Darmkontrastierung	Dichtigkeit	Berstungsdruck cm (H_2O)	Rupturzone	Anastomosenindex	Hegar
1	ja	gut	dicht	270	intakter Darm	0,56	19
2	ja	gut	dicht	220	intakter Darm	0,79	26
3	ja	gut	dicht	240	intakter Darm	0,84	nicht passierbar
4	ja	gut	dicht	330	intakter Darm	0,88	26

Tabelle 48: Anastomosensuffizienz der Klammernahtanastomosen (Gruppe 2) und A-Part® Gel

Tiernr.	Abdomenübersicht	Darmkontrastierung	Dichtigkeit	Berstungsdruck cm (H_2O)	Rupturzone	Anastomosenindex	Hegar
5	ja	gut	dicht	400	intakter Darm	0,47	22
6	ja	gut	dicht	340	intakter Darm	0,71	22
7	ja	gut	dicht	440	intakter Darm	0,62	19
8	ja	gut	dicht	220	intakter Darm	0,7	22

Tabelle 49: Makroskopischer Befund der handgenähten Einzelknopfanastomosen (Gruppe 1) und A-Part® Gel

Tiernr.	intraluminal	serosal	Anastomosenwall (mm)
1	1 Faden sichtbar, reizlos verheilt	3° Adhäsion mit Adnexe, kein Defekt	6
2	reizfreie Schleimhaut, keine Auffälligkeiten	reizfrei	/
3	völlig reizlos verheilt	Fäden sichtbar, völlig reizlos verheilt	5
4	kleiner Abszess in der Anastomosenwand	unauffällige Anastomose	7

Tabelle 50: Makroskopischer Befund der Klammernahtanastomosen (Gruppe 2) und A-Part® Gel

Tiernr.	intraluminal	serosal	Anastomosenwall (mm)
5	2 Fäden sichtbar, suffizient verheilt	Anastomose reizlos	8
6	luminal 3 Klammern sichtbar, völlig reizlose Schleimhaut	völlig reizlose Anastomose	2
7	1 Klammer intraluminal, Schleimhautdefekt an Anastomose 10x3mm	stark verdickt, am ehesten durch Übernähung	7
8	3 Klammern sichtbar, sehr gut verheilt, kleiner Epitheldefekt 3x3mm	gut verheilt	2

Tabelle 51: Ergebnistabelle Angiographie der handgenähten Einzelknopfanastomosen (Gruppe 1) und A-Part® Gel

Tiernr.	Anastomosen-technik	Güte des Angiogramms	avaskaskuläre Bezirk	Neo-vaskularisation	Parenchym-kontrastierung	transanastomotische Gefäßeinsprossung	Angleichung an das normale Gefäßsystem	Score-Summe
1	Handnaht	2	0	1	1	1	1	4
2	Handnaht	1	1	1	0	0	0	1
3	Handnaht	2	1	2	1	2	2	7
4	Handnaht	1	0	0	0	0	0	0
				4 / 8	2 / 8	3 / 8	3 / 8	**12 / 32 = 38%**

Tabelle 52: Angiographie der Klammernahtanastomosen (Gruppe 2) und A-Part® Gel

Tiernr.	Anastomosen-technik	Güte des Angiogramms	avaskuläre Bezirk	Neo-vaskularisation	Parenchym-kontrastierung	transanastomotische Gefäßeinsprssung	Angleichung an das normale Gefäßsystem	Score-Summe
5	CEEA-Stapler	2	1	2	2	2	2	8
6	CEEA-Stapler	2	1	2	1	2	2	7
7	CEEA-Stapler	2	1	2	1	2	2	7
8	CEEA-Stapler	1	0	0	0	0	0	0
				6 / 8	4 / 8	6 / 8	6 / 8	**22 / 32 = 69%**

Tabelle 53: Histologie der handgenähten Einzelknopfanastomosen und (Gruppe 1), Entz. = Entzündung, Vas. = Vaskularisation, SH = Schleimhautversprengung, RZ=Riesenzellen

Tiernr.	Anastomosen-technik	Epithel			Submucosa Muskulatur Subserosa									Serosa	
		Hyperplasie	Entz. frisch	Entz. chronisch	Entz. oberflächlich	Entz. tief frisch	Entz. tief chronisch	Bindegewebs-proliferation	Vas. oberfl.	Vas. tief	SH	RZ	Fremd.	Entz. frisch	Entz. chronisch
1	Handnaht	1	0	2	1	0	1	2	2	2	1	1	1	0	1
2	Handnaht	1	0	2	1	0	1	2	2	1	0	1	1	0	0
3	Handnaht	0	0	2	2	0	1	3	2	2	0	1	1	0	1
4	Handnaht	1	0	2	3	0	3	3	1	2	0	1	1	0	1

Tabelle 54: Histologie der Klammernahtanastomosen (Gruppe 2), Entz. = Entzündung, Vas. = Vaskularisation, SH = Schleimhautversprengung, RZ=Riesenzellen

Tiernr.	Anastomosen-technik	Epithel			Submucosa Muskulatur Subserosa									Serosa	
		Hyperplasie	Entz. frisch	Entz chronisch	Entz. oberflächlich	Entz. tief frisch	Entz. tief chronisch	Bindegewebs-proliferation	Vas. oberfl.	Vas. tief	SH	RZ	Fremd.	Entz. frisch	Entz. chronisch
5	CEEA	1	0	2	2	0	1	3	2	2	0	1	1	0	1
6	CEEA	1	0	2	2	0	1	2	2	1	0	1	1	0	0
7	CEEA	1	0	1	2	3	3	3	1	2	0	1	1	0	1
8	CEEA	1	0	1	1	0	1	1	2	1	0	1	1	0	0

Tabelle 55: Sonographie der Laparotomie in 2 Punkten longitudinal, Gruppe 1 (Handnahtanastomosen) und 2 (Klammernahtanastomosen)

Tiernr.	Gewicht (kg)	oberer Wundpol	unterer Wundpol	Maximaler Verwachsungsgrad zur Laparotomie	Gesamtanzahl der Verwachsungen zur Laparotomie
1	30	1,8	1,9	0	0
2	32	2,8	3,4	0	0
3	27	2,4	2,9	0	0
4	31	1,4	2,2	2	1
5	32	1,3	1,9	2	1
6	32	1,8	2,3	0	0
7	25	1,8	2,5	0	0
8	25	3,2	2,1	0	0

9 LEBENSLAUF

Name:	Patricia Mercedes Hinske, geb. Grüntzig
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Geburtsdatum/-ort:	20. Dezember 1980 in Düsseldorf
Adresse:	Georginenstr. 4, 80689 München
	E-mail: patricia.hinske@med.uni-muenchen.de

Ausbildung und Studium

1986 - 1990	Katholische Grundschule Freiligrath, Köln
1990 - 1991	Grundschule Gut Kullen, Aachen
1991 - 2000	Bischöfliches Pius Gymnasium, Aachen
9/97 - 12/97	Princess Helena College, Preston, England
6/00	Abitur
9/00 - 11/00	Studiengang „Theatre & Film Production“ bei ARTTS International (Theater- und Filmhochschule), York, England
11/00 - 03/01	Chemie-Studium, RWTH Aachen
4/01 - 10/07	Medizinstudium, Ludwig- Maximilians- Universität (LMU), München
4/07 - 8/07	Stipendium der LMU für die Rotation in „Innere Medizin“ an der Harvard Medical School, Boston, USA
10/07	2. Ärztliche Prüfung
8/08 - 11/08	Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Medizinischen Klinik, LMU, Schwerpunkt Medizindidaktik
seit 12/08	Facharztausbildung Pädiatrie, Dr. von Haunersches Kinderspital, Lindwurmstr.4, 80337 München

Projekte und Forschung

2/05 - 4/05	Public Health - Arbeit im Projekt „CEIBA“ des DFA (Deutscher Famulanten Austausch) in Guatemala
3/05 - 3/07	Dissertation an der LMU, Fachbereich Chirurgie
5/07	Publikation: R. Lang, P. Grüntzig, C. Weisgerber, C. Weis, E. Odermatt, M. Kirschner (2007) PVA-gel prevents abdominal adhesion formation in a rabbit model. Fertil Steril 88 (4): 1180-6
5/08	Publikation: Lang RA, Weisgerber C, Gruentzig PM, Weis C, Odermatt EK, Kirschner MH (2008) PVA-gel prevents adhesion re-formation after adheadhesiolysis in a rabbit model. J Surg Res 153 (1): 12-16
2/08 - 5/08	Forschungsaufenthalt am Center on Media and Child Health, Children’s Hospital, Boston, USA. Thema: „Through the Patient`s Eyes – Enhancing the Understanding of Chronic Illness in Medical Education“
Seit 12/08	Forschungsstipendium der Gold Foundation, USA

10 DANKSAGUNG

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Martin H. Kirschner, und meinem Betreuer, Herrn PD Dr. med. Reinhold Lang, danke ich herzlich für das Vertrauen, das sie bei der Vergabe des Themas in mich setzten und für ihre stete Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit. Frau Dr. Christine Weis und Herrn Dr. Erich Odermatt danke ich für die zahlreichen konstruktiven Diskussionen und die wertvollen Anregungen zu dieser Arbeit.

Ebenso ist mir ein Anliegen, mich bei dem Leiter des Instituts für Innovative Medizin, Herrn Dr. med. vet. Frank Pölzing, und seinen Mitarbeitern zu bedanken, die mit ihrem Engagement und ihrer Warmherzigkeit die Aufenthalte in Beichlingen zu einer besonders lehrreichen Zeit haben werden lassen.

Ein besonderer Dank gilt auch Frau Dr. Reu vom Institut für Pathologie in München (Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Kirchner) für die Aufbereitung des histologischen Materials und die fachliche Beratung bei der Beurteilung der histologischen Schnitte.

Ganz herzlich möchte ich meinem Mann und meiner Familie danken, die mich während meines Studiums und dieser Promotion stets bestärkt und unterstützt haben.