

**Aus der Klinik und Polikliniken für Zahn- Mund- und Kieferkrankheiten
der Universität Würzburg**

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie

Direktor: Professor Dr. Dr. J. Reuther

**Elektronenmikroskopische Untersuchung der
gewebetypischen Ultrastruktur von Dünndarmtransplantaten
in der Mundhöhle**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Frederik Farmand

aus Erlangen

Würzburg, Juli 2006

Referent: Prof. Dr. Dr. Jürgen F. Reuther

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. Dr. Josip Bill

Mündlicher Prüfer: Priv.-Doz. Dr. German Ott

Dekan: Prof. Dr. Georg Ertl

Tag der mündlichen Prüfung:

Der Promovend ist Zahnarzt

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Einführung und Fragestellung	1
1.2 Historische Entwicklung und Methodik des autogenen mikrovaskulären reanastomosierten Dünndarmtransplantates	3
1.2.1 Erstbeschreibung	3
1.2.2 Systematisierung	4
1.2.3 Routinemäßiger Einsatz	4
1.2.4 Operationstechnik	5
1.2.5 Erfolgs- und Verlustraten	8
1.2.6 Zusammenfassung und Prognose	9
1.3 Grundlagen der Histologie	10
1.3.1 Mundschleimhaut	10
1.3.2 Dünndarmschleimhaut	14
2. Material und Methodik	19
2.1 Patienten	19
2.2 Biopsiemethode	23
2.3. Bearbeitung der Biopsien	25
2.4 Aufarbeitung der Biopsien für die elektronenmikroskopische Untersuchung	25
3. Ergebnisse	27
4. Diskussion	49
5. Zusammenfassung	53
6. Literaturverzeichnis	54
7. Abbildungsverzeichnis	65
8. Anhang	68

1. Einleitung

1.1 Einführung und Fragestellung

Bei der Behandlung von malignen Tumoren im Mund- Kiefer- und Gesichtsbereich wird nach Möglichkeit eine Radikaloperation angestrebt. Dabei soll der Tumor vollständig entfernt werden, mit dem Ziel, abhängig von Tumorlokalisation, -größe, -art und -ausdehnung, eine kurative Therapie durchzuführen. Bei Mundhöhlenkarzinomen muss mit ausreichendem Sicherheitsabstand von 1-2 cm reseziert werden. Das führt häufig zu ausgedehnten Gewebedefekten, die überwiegend im Bereich der Mundhöhle gelegen sind, sich aber auch auf anatomische Strukturen außerhalb des Mundraumes erstrecken. Dazu zählen z.B. abführende Lymphbahnen am Hals, zahlreiche Gefäßstrukturen benachbarter Regionen, suprahyoidale, Kau- oder Halsmuskulatur und Kiefer- und Gesichtsknochen. Durch den Verlust werden für den Patienten Schluck-, Ess- und Sprechfunktion erheblich erschwert oder sogar unmöglich [1].

Ein solcher ausgedehnter Gewebeverlust kann heutzutage durch die Auswahl eines geeigneten Ersatzmaterials gedeckt werden. Bei der operativen Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle gibt es für die sich anschließende Rekonstruktion des Defektes ein breites Spektrum an Ersatzgewebe, wobei je nach Weichteil- und Knochenverlust unterschieden werden muss. In vorliegender Studie wurde die plastische Deckung von Weichteilverlusten und deren Rekonstruktionsmöglichkeiten untersucht. Bei den möglichen Transplantaten wird unterschieden zwischen gestielter, freier oder mikrochirurgischer Transplantation. Bei der gestielten Transplantation wird das benötigte Gewebestück nur soweit gelöst, dass es noch mit der Gefäßversorgung an der Entnahmestelle verbunden bleibt. Bei der freien Transplantation wird das Transplantat vollständig aus seinem Verbund mit der Umgebung gelöst und verpflanzt. Bei der mikrochirurgischen Transplantation wird das Transplantat durch eine Wiedervereinigung von Gefäßen auf Seiten des Transplantates sowie der Empfängerregion an der neuen Liegestelle an die Blutversorgung angeschlossen. [2]. Im Rahmen einer freien Hauttransplantation werden bei der Defektdeckung sowohl im äußeren Gesichtsbereich als auch in der Mundhöhle

Myocutantransplantate [3], Unterarmlappen [4], Dorsalis-Pedis-Lappen [5], Skapulalappen [6] oder auch Latissimus-dorsi-Lappen [7] eingesetzt.

Die Deckung von Weichteildefekten in der Mundhöhle mit einem freien mikrochirurgischen Dünndarmtransplantat wurde als erstes von BLACK im Jahre 1971 [8] beschrieben und nachfolgend von REUTHER und STEINAU im Jahre 1980 [9] systematisiert. Es ist eine Methode, mit der vor allem große und umfangreiche Weichteilrekonstruktionen möglich sind [10]. Konzeptionell steht hinter dieser Transplantationsmethode die Idee, resezierte Schleimhaut im Mundbereich ebenfalls wieder durch Schleimhaut zu ersetzen. Das Jejunum bietet dabei einen vollwertigen Ersatz für die Mundschleimhaut und steht darüber hinaus in großem Umfang zur Verfügung [11].

Nach über 20 Jahren operativen Einsatzes soll in dieser Studie die Wertigkeit der Dünndarmtransplantate zur freien Deckung von Weichteildefekten in der Mundhöhle evaluiert werden und im Vergleich dazu mit den Möglichkeiten durch andere Transplantattypen diskutiert werden. ALIUS konnte bestätigen, dass es bei Dünndarmtransplantaten mit bis zu 21 Jahre Liegedauer jeweils zu einer scharfen Abgrenzung am Übergang zwischen Mundschleimhaut- und Dünndarmepithel kommt. Durch weitergehende immunhistochemische Analysen konnte ALIUS eine distinkte Unterscheidbarkeit der beiden Gewebarten (z.B. in Bezug auf die jeweils nachweisbare Zytokeratinverteilung) feststellen. Eine Umdifferenzierung eines der Gewebe in das andere zeigte sich dabei nicht. Auch waren gemischt differenzierte (sog. Hybrid-) Zellen, die einen solchen Übergang eines reifen Gewebes in ein anderes (sog. „Transdifferenzierung“) nicht nachweisbar. Als morphologische Veränderungen im Bereich der transplantierten Dünndarmschleimhaut wurde eine typische Becherzellatrophie und ein Rückgang der Zotten des Dünndarms gefunden [12]. Anhand der normalen Histologie kann jedoch nur eine beschränkt adäquate Beurteilung der epithelialen Grenzstrukturen erfolgen. Gerade im Anastomosengebiet der beiden Gewebarten ist die Aussagekraft der Lichtmikroskopie bezüglich der intrazellulären Strukturen beschränkt.

Daher war das Ziel dieser Studie, anhand ausgewählter Biopsate im Übergangsbereich von Dünndarmtransplantat und Mundschleimhaut durch eine elektronenmikroskopische

Untersuchung zu analysieren, in wie weit es ultrastrukturelle Veränderungen in Dünndarm- und Mundschleimhaut im Verlauf der Transplantatliegezeit gibt, langfristigmäßig verändert haben und wie im besonderen der Übergangsbereich der beiden Epithelien auf ultrastruktureller Ebene gestaltet ist.

1.2 Historische Entwicklung und Methodik des autogenen mikrovaskulären reanastomosierten Dünndarmtransplantates

1.2.1 Erstbeschreibung

Die Technik des transplantierten Dünndarmsegmentes in Bezug auf die funktionelle Wiederherstellung verlorenen Gewebes geht zurück bis in das Jahr 1906, in dem CARREL bei der Rekonstruktion des Ösophagus erstmals ein freies Jejunuminterponat verwendete. CARREL vermutete jedoch damals schon, dass sich das Transplantat auch in der Mundhöhle einsetzen lassen müsse [13].

Am 30.07.1957 benutzten SEIDENBERG et al. erstmals freie mikrovaskuläre reanastomosierte Teile des Jejunums, um sie ebenfalls bei der Wiederherstellung des Ösophagus und Hypopharynx einzusetzen [14].

HERBSMANN et al. beschrieben als erste im Jahre 1957 die Transplantation von in experimentellen Studien an Hunden entnommener Darmschleimhaut in den Mund [15].

NAKAYAMA et al. berichteten im Jahr 1964 über die freie Transplantation von vaskularisierten Interponaten zur Rekonstruktion des Ösophagus und des Laryngopharynx [16], 1971 folgten PETERS et al. nach [17], wobei diese noch mit technischen Problemen der mikrochirurgischen Instrumente und Operationstechniken zu kämpfen hatten.

Im Bereich der Mundhöhle kam das Dünndarmtransplantat ebenfalls zur plastischen Deckung eines Gaumens durch BLACK et al. im Jahr 1971 zum tragen [8]. Im Zeitraum von 1973 bis 1976 operierten ROBINSON und MAC LEOD erfolgreich 37 Patienten mit pharyngolaryngealen und oropharyngealen Tumoren mittels freiem Transfer von Jejunumtransplantaten, wobei 21 davon als freie rohrförmige Segmente, 16 als so genannte „patches“, als freie Lappen, eingebracht wurden [18].

1.2.2. Systematisierung

Eine Systematisierung der Dünndarmtransplantation erfolgte ab 1980 durch REUTHER und STEINAU, die als erste 1980 im Mund- Kiefer- und Gesichtsbereich die Operationstechnik in Form des freien Dünndarmtransplantates beschrieben [9]. In tierexperimentellen Untersuchungen an Bastardhunden untersuchten REUTHER et al. zunächst, ob und in wie weit sich die Dünndarmschleimhaut in funktioneller Hinsicht der Mundschleimhaut anpasst und eingebunden wird [19]. Im Zeitraum von 1979 bis 1985 konnten REUTHER et al. bei insgesamt 63 Patienten zum großen Teil erfolgreiche Operationen in unterschiedlichen Regionen der Mundhöhle durchführen, bei denen sowohl Atmung und Schluckakt als auch die Mundöffnung ohne wesentliche Einschränkungen gewährleistet werden konnten [20].

1.2.3. Routinemäßiger Einsatz

Routinemäßig griffen neben REUTHER et al. auch 1982 HAUSAMEN et al. die von REUTHER und STEINAU neu entwickelte Operationstechnik auf. In einem Zeitraum von 3 Jahren führten sie 18 Dünndarmtransplantationen durch [21]. Ab 1983 führte HABEL Transplantationen durch [22]. Es folgten ebenfalls ab 1983 BERGER, LÖHLEIN, TIZIAN und SCHULTZ-COULON [23, 24, 25] in häufiger Zusammenarbeit mit HAUSAMEN. MEYER, TERRAHE et al. führten von 1984 bis 1987 insgesamt 77 Operationen zur Rekonstruktion der Mundhöhle, des Oro- und Hypopharynx und des zervikalen Ösophagus durch. Bei 71 Patienten wurde das Transplantat in Form des freien Lappens, als „patch“, bei 6 Patienten als rohrförmiges Segment eingefügt [26]. In der Folgezeit bis zum 31.03.1990 stieg die Zahl der transplantierten Dünndarminterponate auf 155 an [27]. Auch im Ausland wurde mit guten Erfolgen Transplantationen von Dünndarmschleimhaut durchgeführt, so beispielsweise 1982 durch SASAKI et al. in den USA [28], 1985 in Japan durch SAKAMOTO et al. [29], in der Schweiz ab 1988 durch GIOVANOLI et al. [30], 1990 in Ungarn durch BORBELY et al. [31], ab 1994 durch IANETTI in Italien [32].

REUTHER et al. können an der Julius Maximilians Universität Würzburg bis zum Jahr 2004 auf insgesamt 383 mit einem freien transplantierten Jejunuminterponat versorgten Patienten verweisen.

1.2.4. Operationstechnik

Einige operative Voraussetzungen für die erfolgreiche Transplantation von Dünndarmschleimhaut in die Mundhöhle sind ausschlaggebend.

Gerade auf der Ebene der allgemeinen Mikrochirurgie gelang es in den letzten Jahrzehnten, bessere Verfahren und Methoden zu entwickeln und einzuführen.

Die Operationsmethoden und -möglichkeiten haben sich seit den Anfangsjahren bis heute erheblich verbessert. Der größte Fortschritt, um auf der Ebene der operativ angewandten Mikrochirurgie optimale Ergebnisse zu erzielen, wurde erst von JACOBSON und SUAREZ im Jahre 1960 durch die Herstellung eines Operationsmikroskops und des benötigten Instrumentariums erreicht. Auch die mikrochirurgische Nahttechnik sehr kleiner Gefäße ist auf JACOBSON zurückzuführen [33].

Bereits zwei Jahre danach konnten sie in Tierexperimenten eine Erfolgsrate von 100% verzeichnen [34].

Erste Anwendungen, speziell in Form von mikrovaskulären Gefäßanastomosierungen bei freien Transplantationen, wurden zunächst von KRIZEK im Jahre 1965 beschrieben [35], fortführend im Jahre 1973 von DANIEL und TAYLOR [36] und von O'BRIEN [37].

O'BRIEN erzielte Jahre später hervorragende Ergebnisse beim Vernähen von kleinsten Nähten mit Durchmessern zwischen 0,3-2mm [38]. Dadurch war die Möglichkeit gegeben, Transplantationen von freien Dünndarmsegmenten vorzunehmen. In der Regel wird bei der Wahl des entsprechenden Dünndarmabschnittes der proximale Teil des Jejunums bevorzugt. Dabei muss eine ausreichende Länge der versorgenden und somit für die Anastomosierung verwendeten Gefäße sicher gestellt sein (im Mittel zwischen 10-14 cm). Die Länge der Gefäße ist der eigentliche Vorteil und auch der Grund für die Bevorzugung des proximalen Jejunums [39, 40]. Beim operativen Vorgehen im

Oberbauch wird eine mediane Laparatomie durchgeführt und der benötigte Anteil des Darmes freipräpariert [41].

Anhand der modernen Diaphanoskopie können die Gefäße sehr genau lokalisiert und beurteilt werden (s. Abb. 1) [39, 42]. Es erfolgt die Freipräparation der Gefäße, wobei entscheidend auf die venösen Zu- und Abflüsse geachtet werden muss. Gerade für den Erfolg der Einheilung des Transplantates ist die Ausbildung von Anastomosen und die damit verbundene Nährversorgung durch den richtigen Anschluss an das vorhandene Gefäßsystem von Mund- und Halsregion entscheidend [21, 43]. Der spätere Anschluss der Mesenterialgefäße, v.a. die das Darmsegment versorgende Hauptarterie und die Venen, an die Gefäße der Mund- oder weiterführenden Halsregion muss ohne Probleme möglich sein [39].

Das Jejunumsegment wird zusammen mit den Gefäßen an den entsprechenden Enden seitlich abgetrennt (s. Abb. 2) [39]. Die freiliegenden Darmenden und Gefäße werden im Sinne einer „End-zu-End-Anastomose“ wieder vernäht. [41, 42]. Das explantierte Dünndarmsegment wird bei der Rekonstruktion der Mundhöhle häufig in Form eines sogenannten „patch“ eingebracht [18]. Es besteht dabei die Möglichkeit, das Darmsegment antimesenterial zu eröffnen, um ausreichend Ersatz für die plastische Deckung zu gewinnen (s. Abb. 3) [23, 39].

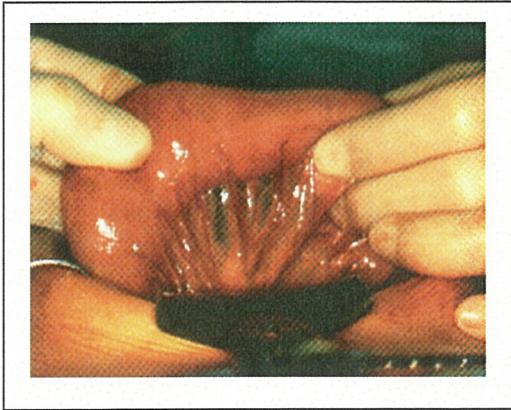


Abb. 1 Präparation Darmsegment

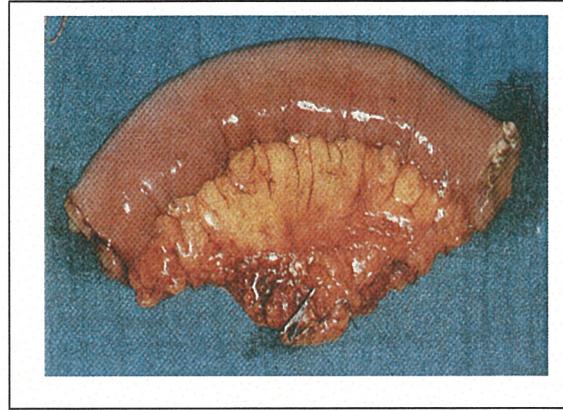


Abb. 2 Jejunumsegment – Gefäßstiel kurz

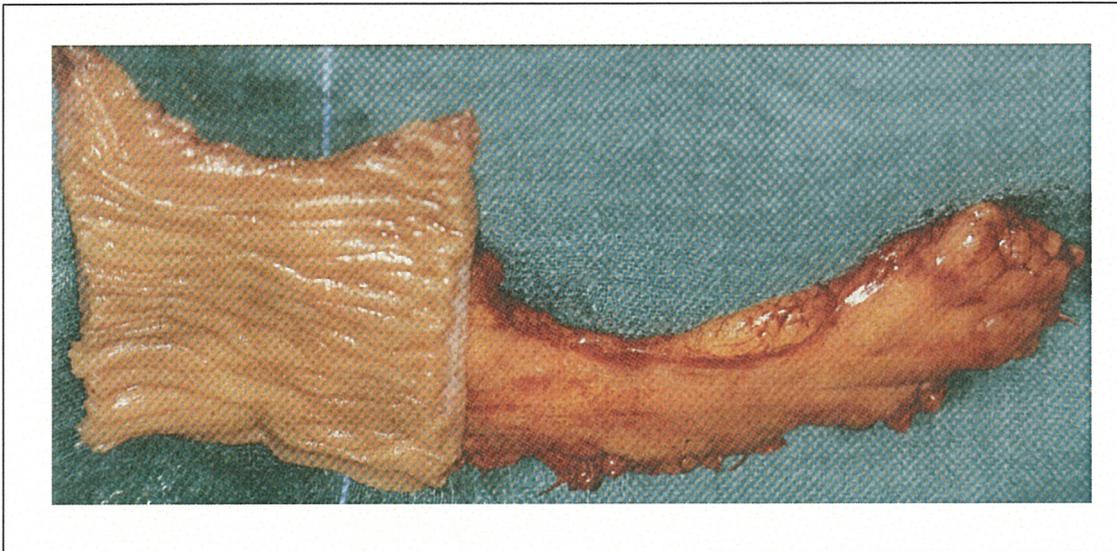


Abb. 3 Jejunumpatch mit langem Gefäßstiel

Jedoch gilt wohl als oberste Voraussetzung die chirurgische Technik [44], die überhaupt solche Operationen erst ermöglicht. Wie oben bereits erwähnt war die Einführung des Operationsmikroskops und geeigneten Instrumentariums durch JACOBSON und SUAREZ im Jahre 1960 ein entscheidender Schritt für die Mikrogefäßchirurgie und die Operationstechnik der Dünndarmtransplantation. REUTHER et al. postulierten allerdings, dass es als selbstverständlich angesehen werden muss, dass es zur obersten Maxime gehöre, die Technik der mikrochirurgischen Operationsmethode perfekt zu

Jedoch sollte in Hinsicht auf den jeweils zu verschließenden Defekt, generell das Transplantat den Gegebenheiten der Mundschleimhaut angepasst werden [11]. Der arterielle Anschluss im Mundbereich wird in der Regel als End-zu-End-Anastomose durchgeführt. In Frage kommen dabei die A. facialis oder A. lingualis [23, 26], oder auch die A. thyroidea superior [26]. Als venöse Mikroanastomosen kommen z.B. häufig die V. facialis in Frage [26], im Halsbereich werden die über der Schilddrüse gelegene V. thyroidea superior oder auch die Jugularvenen bevorzugt [21, 26, 43]. Als oberste Maxime gilt jedoch die chirurgische Technik [44], die solche Operationen erst ermöglicht.

1.2.5. Erfolgs- und Verlustraten

Die Erfolgsrate bei den durchgeführten Transplantationen von ROBINSON und MACLEOD lag bei 94,6%, zwei der Interponate gingen aufgrund von Zirkulationsstörungen verloren [18]. Der Hauptgrund für die Verluste der Transplantate besteht überwiegend im Auftreten von venösen Thrombosen [11, 21, 27, 43, 45].

HAUSAMEN et al. konnten bei 18 Patienten in 77,8% eine erfolgreiche Transplantation erzielen, bei 4 Patienten kam es zu einer Nekrose weil Komplikationen des venösen Abflusses auftraten [21]. MEYER et al. fanden bei ihren insgesamt 155 durchgeführten Dünndarmtransplantationen 21 Transplantatverluste, wobei bei 3 Patienten erfolgreich ein erneutes Jejunum-Interponat verpflanzt wurde. Deren Erfolgsrate lag bei 88,4% [27]. SAKAMOTO berichtete über eine erfolgreiche Transplantation in 90% der Fälle bei einer Anzahl von 10 Patienten [29]. GIOVANOLI hatte bei 31 operierten Patienten einen Erfolg von 94% [30]. REUTHER konnte im Zeitraum von 1979 bis zum Jahr 2004 in 94,8% von 383 Patienten eine erfolgreiche Transplantation verzeichnen.

1.2.6. Zusammenfassung und Prognose

Für erfolgreiche Dünndarmtransplantationen sind eine Reihe von wichtigen klinischen Grundsätzen zu beachten. Auch ist eine kritische Auswahl geeigneter Patienten zu treffen. Unter der sorgfältigen Einhaltung und Beachtung dieser Parameter ist die Dünndarmtransplantation eine im Vergleich zu anderen Transplantationsverfahren gut funktionierende Rekonstruktionsmöglichkeit bei der operativen Behandlung der Weichteildefekte nach Resektion von Mundhöhlenkarzinomen.

1.3. Grundlagen der Histologie

1.3.1 Mundschleimhaut

Die Mundhöhle ist embryologisch gesehen ein Teil des Kopfdarmes. Die Mundschleimhaut hat die Aufgabe, als eine Art Schutzepithel zu wirken sowie die Beschaffenheit der Nahrung in mechanischer Hinsicht und auf die Temperatur hin zu überprüfen [46]. Histologisch weist sie eine plattenepitheliale Differenzierung auf. [47]. Viele Bereiche in der Mundhöhle sind unverhornt, so z. B. Areale der labialen und bukkalen Schleimhaut sowie der des Alveolarkamms. Außerdem der weiche Gaumen, Mundboden und die Unterseite der Zunge [48]. Daneben findet sich auch verhorntes Epithel, beispielsweise an der Gingiva propia, dem harten Gaumen, dem vorderen Zungenrücken und dem Lippenrot [48, 49, 50]. Das Epithel der verhornten Schleimhaut besitzt einen charakteristischen Aufbau und ist in Schichten angeordnet. Die oberste Schicht bildet von außen nach innen das Stratum corneum, gefolgt von dem Stratum lucidum, dem Stratum granulosum, dem Stratum spinosum und schließlich dem Stratum basale [48]. Dieses sitzt der Basalmembran auf und ist die Regenerationsschicht des Epithels. Die Erneuerung des Epithels dauert durchschnittlich 12 Tage [50]. Unterhalb der Basalmembran liegt die Lamina propia, darunter das Gewebe der Submukosa. Abbildung 4 verdeutlicht schematisch den typischen Aufbau.

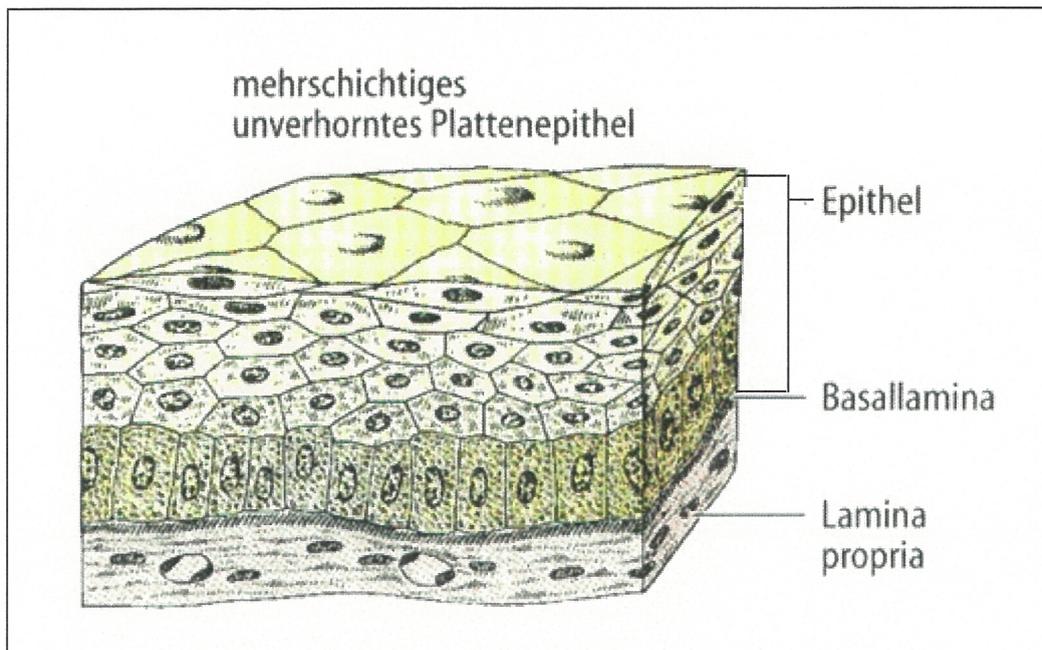


Abb. 4 Mundschleimhaut – Schemazeichnung

Abbildung 5 zeigt einen histologischen Ausschnitt des Mundschleimhautepithels mit der typischen Schichtung. **A** entspricht dem Stratum basale, **B** dem Stratum spinosum, **C** dem Stratum granulosum und **D** dem Stratum corneum. Zwischen dem Stratum granulosum und Stratum corneum liegt das Stratum lucidum. Direkt an Schicht **A** schließt sich die Basalmembran (blau) und das darunter folgende submuköse Gewebe an.

Abbildung 6 zeigt einen histologischen Ausschnitt von einem Teil des unverhornten Epithels der Mundschleimhaut im Bereich der alveolären Mukosa (1). Das mehrschichtige Epithel mit entsprechender Zellanordnung wie oben beschrieben entspricht auch hier dem klassischen Aufbau. Die Basalmembran (2) liegt als kräftiger dunkelroter dünner Saum zwischen Epithel und Lamina propria (3). Im Bereich der Submukosa (4) kommen zahlreiche gemischte, seromuköse und muköse, Drüsen vor (5).

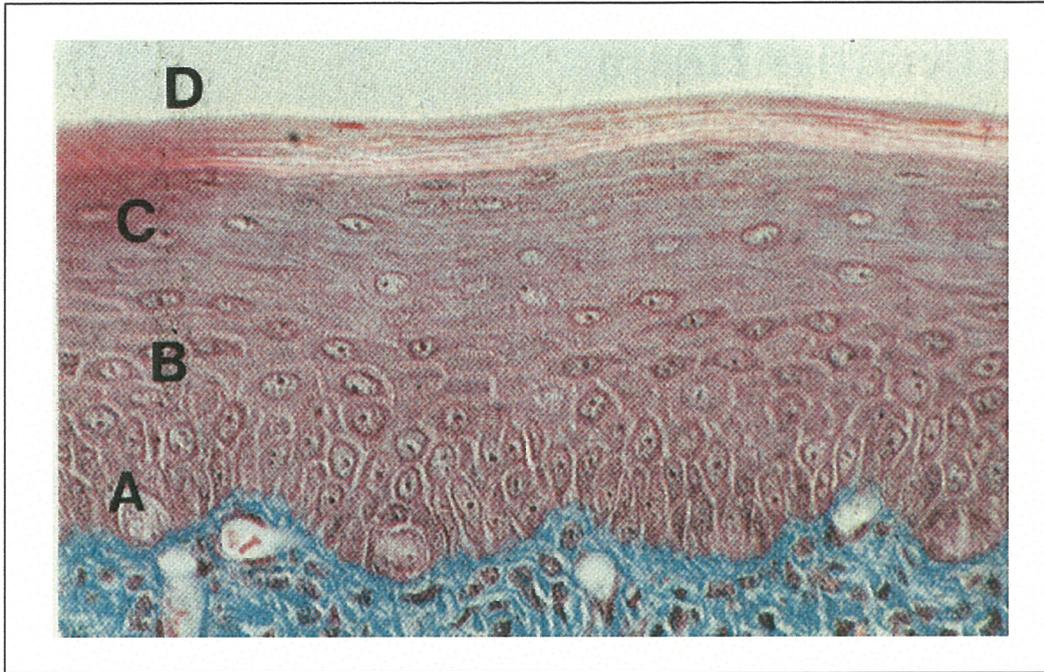


Abb. 5 Mundschleimhaut verhornt - HE-Färbung, Vergr. 140fach

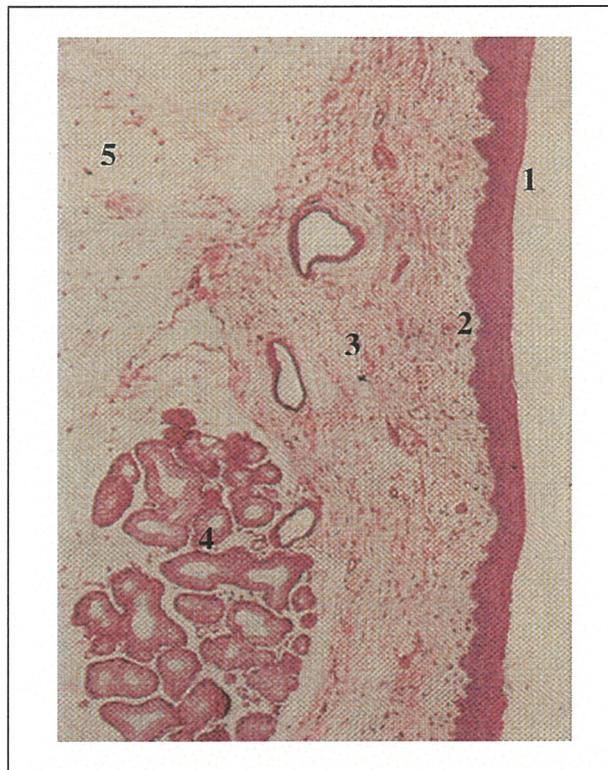


Abb. 6 Alveoläre Mukosa – Vergr. 15fach

In der elektronenmikroskopischen Übersichtsaufnahme (Abbildung 7) ist der Übergangsbereich zwischen Mundschleimhautepithel (A) und darunter liegender Lamina propia (B) dargestellt. Die Grenze wird von der Basallamina (1) gebildet. Entlang dieser sind zahlreiche Adhäsionskontakte in Form von Hemidesmosomen (→) zu sehen. Oben mittig ist ein typischer Kern einer Epithelzelle angeschnitten (1) und lässt sogar einen Teil der Chromatinstruktur erkennen (2).



Abb. 7 Mundschleimhaut, Vergr. x 7500

1.3.2 Dünndarmschleimhaut

Der Dünndarm ist Teil des Rumpfdarmes. Er gliedert sich in das Duodenum, das Jejunum und das Ileum [51], wobei das Jejunum den größten Teil ausmacht [52]. Die Schleimhaut ist, entsprechend ihrer Aufgabe für den Abbau der Nährstoffe und die Resorption zu sorgen, in allen drei Abschnitten ähnlich aufgebaut [51]. Für die Resorption ist eine möglichst große Oberfläche nötig, die erreicht wird durch Ausbildung von ca. 10 mm hohen Auffaltungen der Submukosa und Mukosa, den Plicae circulares (= Kerkring-Falten), ungefähr 0,5-1mm hohen Villi intestinales (= Zotten) und feinen, 1-1,4 μm langen Mikrovilli [52]. Insgesamt lässt sich durch die Plicae, die Zotten und die Mikrovilli eine Gesamtvergrößerung um das ca. 600-fache erreichen, was eine Gesamtoberfläche von ca. 200m² ergibt [53]. Das Epithel des Dünndarms ist einschichtig hochprismatisch differenziert [53]. Es handelt sich um eine Art doppelfunktionelles Epithel, welches einen Regenerationszyklus von ca. 5-6 Tagen besitzt [52]. (Abbildung 8 zeigt den schematischen Aufbau).

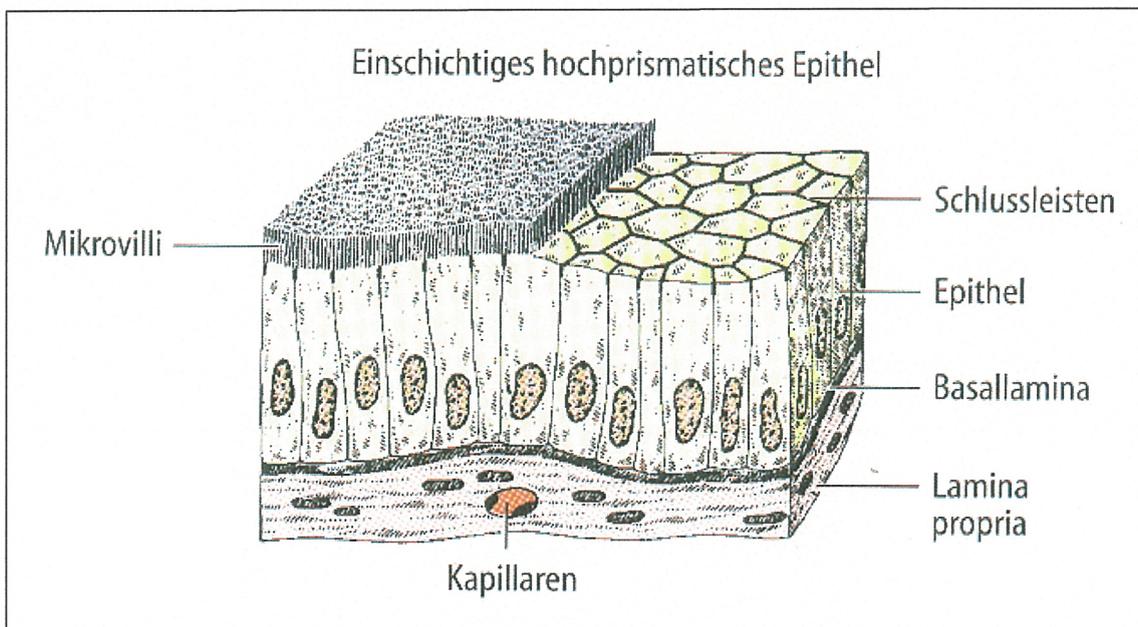


Abb. 8 Dünndarmschleimhaut – Schemazeichnung

Zum einen handelt es sich um ein sezernierendes Epithel. Dieses setzt sich aus den Becherzellen, die Schleim produzieren, und den Panethschen Körnerzellen, die exokrines Lysozym, eine bakterizide Substanz, absondern, zusammen. Die Becherzellen dienen vor allem dem Schutz der Oberflächenstruktur des Epithels und erhöhen durch ihre Schleimabsonderung die Gleitfähigkeit des Nahrungsbreis.

Die andere wesentliche Hauptaufgabe des Dünndarmepithels ist die Absorption von Nährstoffen [51, 52]. Funktionelle Einheit ist die Saumzelle, auch Enterozyt genannt. Die eigentliche Resorption wird am Bürstensaum in Form von Mikrovilli durchgeführt. Jeder Enterozyt besitzt rund 3000 solcher Mikrovilli an seiner Oberfläche. Mikrovilli sind kleine, ungefähr 0,08 µm dicke und 1 µm lange, fingerförmige Ausstülpungen, die durch je ca. 20-30 miteinander eng verbundene Aktinfilamente von innen gestützt werden. Die Filamente sind untereinander durch Villin und Fimbrin miteinander vernetzt und haften über das Myosin I an der Oberfläche der Zellmembran an [54].

In der histologischen Abbildung 9 erkennt man die in das Darmlumen (3) hineinragenden Zotten (1), in der Tiefe lokalisiert sind die tubulären Krypten (2). Diese können bis an die Muscularis mucosae heranreichen. Im lockeren Gewebe der Lamina propria (4) sind viele Abwehrzellen in Form von Makrophagen, Mastzellen und Lymphozyten und daneben glatte Muskelzellen vorhanden (5). Zahlreiche typische Becherzellen (6) finden sich verstreut zwischen den Enterozyten (7). Eine Vielzahl von Panethschen Körnerzellen (8) kommen am Kryptengrund vor. Unterhalb des Epithels kommt die Lamina muscularis mucosae (9) zu liegen, darunter schließt sich das lockere Bindegewebe der Tela submucosa (10) an.



Abb. 9 Jejunum, Mukosa (Mensch)
HE-Färbung, Vergr. 110fach

Abbildung 10 zeigt eine elektronenmikroskopische Aufnahme der typischen Bürstensaumstruktur eines Enterozyten in Form von Mikrovilli (1). An ihrer Oberfläche findet sich reichlich Glykokalyx (2). Die regelmäßige Anordnung, wie sie typisch ist für die normale Darmstruktur, ist hier sehr gut zu erkennen.

In den von uns untersuchten Biopsaten, wie später zu sehen, sind diesbezüglich deutliche Unterschiede festzustellen

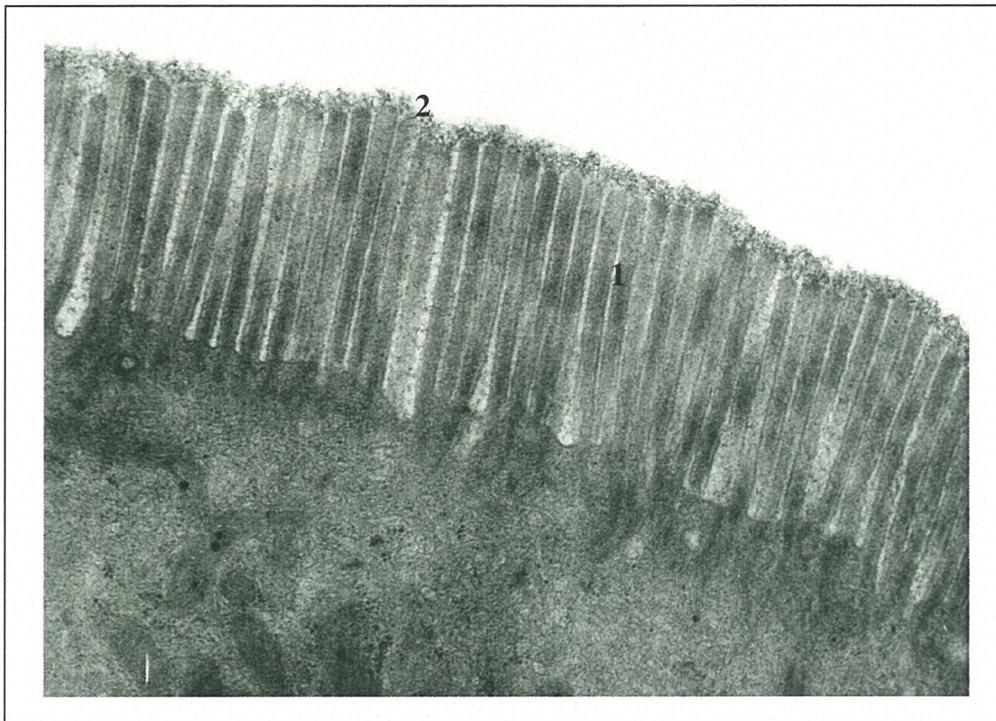


Abb. 10 Vergrößerung 12000 x 2,5 Länge < - - > 0,6 μ m
(mit freundlicher Genehmigung von Fr. Werder)

Abbildung 11 zeigt die Zellmembran eines Enterozyten und dessen umliegendes Stroma. Die Zellmembran ist deutlich zu erkennen (1). Sie ist die äußere Begrenzung der angeschnittenen Zelle, oberflächlich als feiner heller Saum schließt sich die Basalmembran an (2).

In den von uns untersuchten Biopsaten, wie später zu sehen, sind die Membranen kaum, bzw. gar nicht mehr zu erkennen.

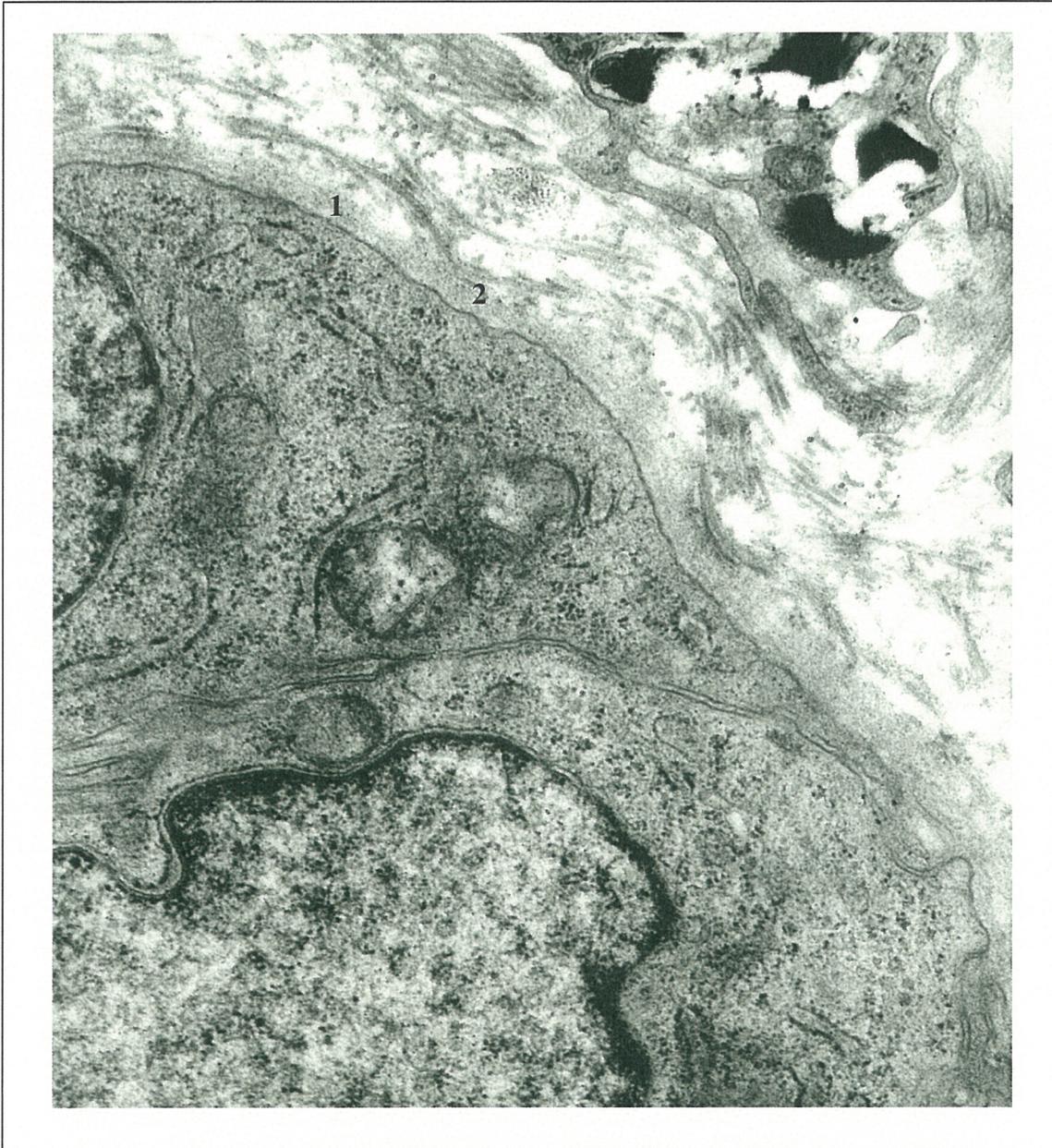


Abb. 11 Vergrößerung 12000 x 2,5 Länge < - - > 0,6 μm
(Mit freundlicher Genehmigung von Fr. Werder)

2. Material und Methodik

2.1 Patienten

In einem Zeitraum von 1982 bis 2004 wurden insgesamt 383 Patienten an der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Würzburg operiert.

Mit Hilfe von Microsoft® Access™ wurde systematisch nach den erforderlichen Daten der Patienten gesucht.

Von den insgesamt 383 operierten Patienten konnten 74 noch lebende Patienten gefunden werden.

Bei 39 Patienten war es möglich, Biopsien am Übergangsbereich zwischen transplantierte Dünndarmschleimhaut und lokaler Mundschleimhaut zu entnehmen. Bei jedem Patienten wurde nur jeweils eine Biopsie entnommen.

Der Anteil der männlichen Patienten mit 36 an der Zahl überwog deutlich gegenüber dem der Frauen mit nur insgesamt 3 (s. Abb. 1).

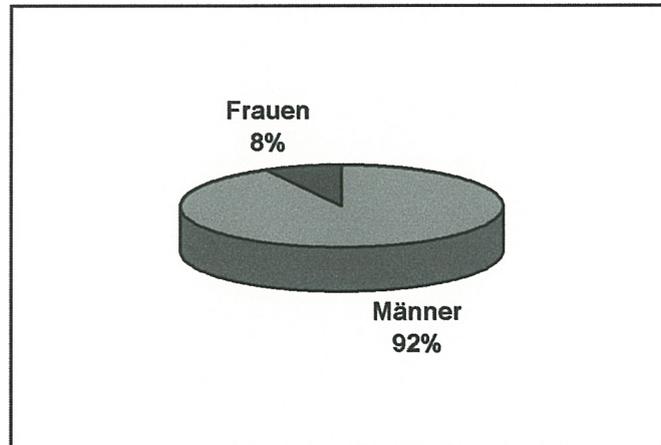


Abb. 1 Geschlechtsverteilung der untersuchten Patienten

Für unsere Untersuchung wurde die postoperative Liegedauer der Transplantate erfasst. Das am kürzesten in Situ gelegene Transplantat befand sich 92 Tage, das längste 7464 Tage in der Mundhöhle. Abbildung 2 zeigt die Verteilung.

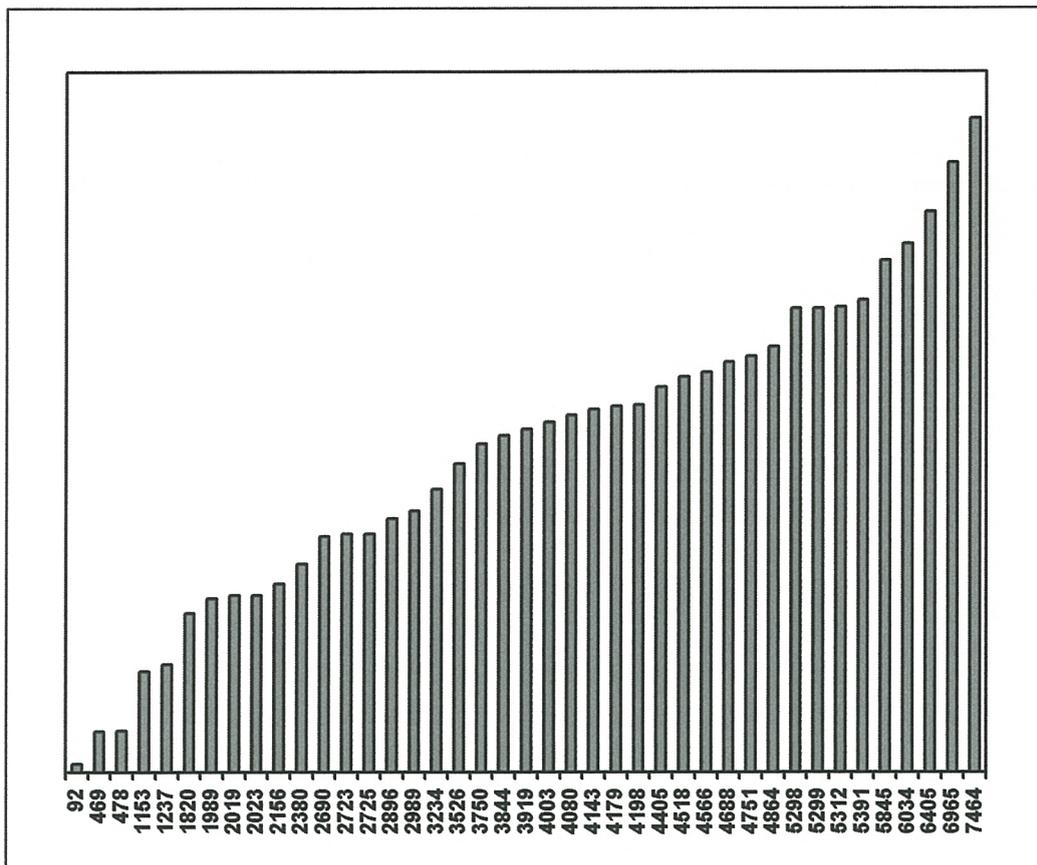


Abb. 2 Liegedauer der Transplantate in Tagen

In den nachfolgenden Grafiken sind die Altersverteilungen zum Zeitpunkt der Operation und zum Zeitpunkt der Probeexzision dargestellt. Der überwiegende Anteil der von uns nachuntersuchten Patienten ist zwischen 40-60 Jahre alt. Zum Zeitpunkt der OP war der jüngste Patient 21, der älteste 66 Jahre alt. Zum Zeitpunkt der PE war der jüngste Patient 36, der älteste 79 Jahre alt. Die Zahlen spiegeln eine lineare Darstellung wieder (Abb. 3 und 4).

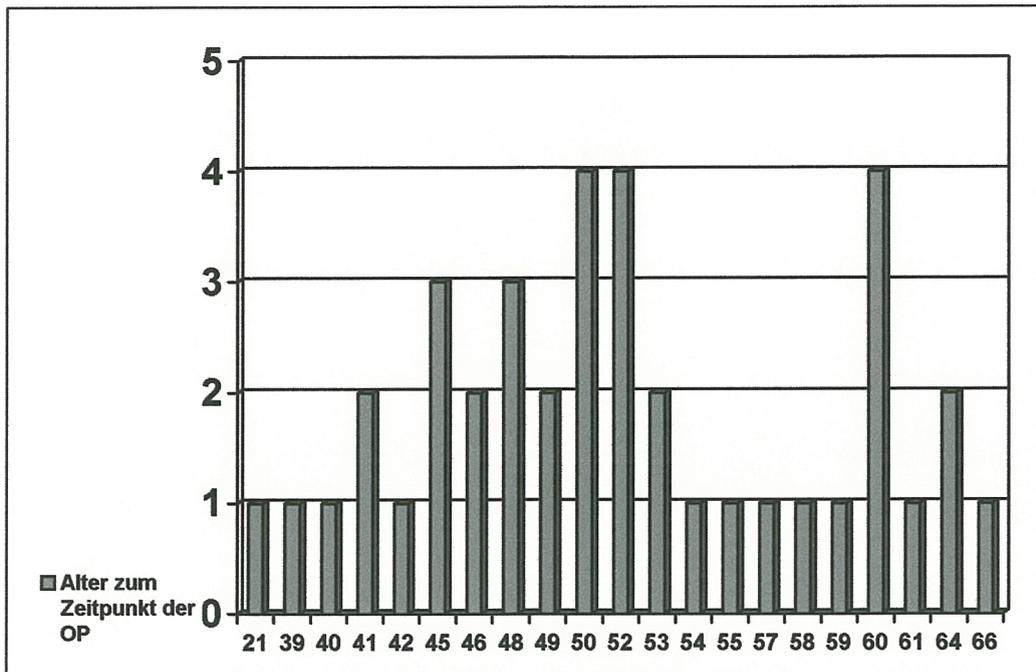


Abb. 3 Patientenanzahl in Bezug auf die Altersverteilung zum Operationszeitpunkt

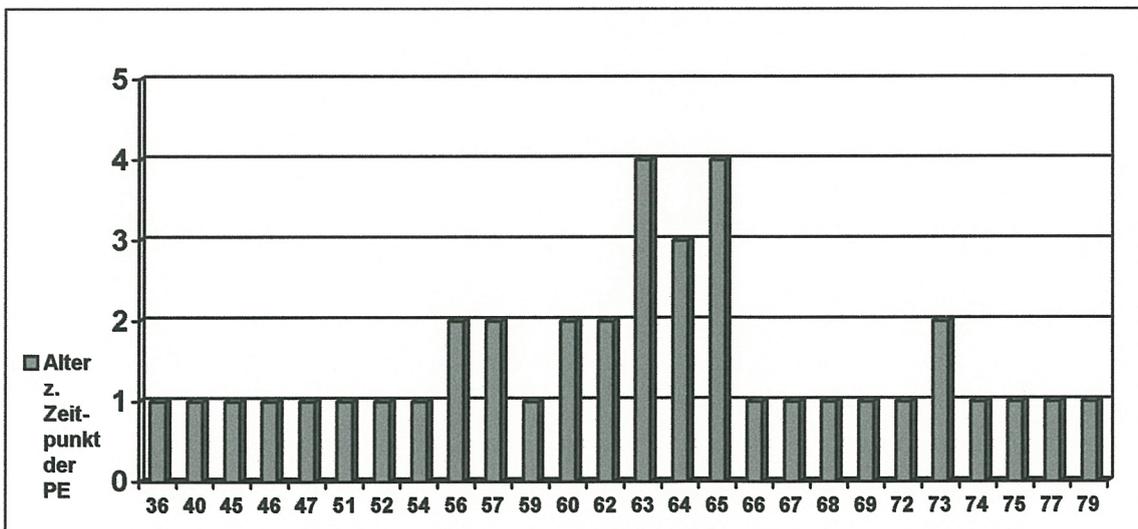


Abb. 4 Patientenanzahl in Bezug auf die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Probiopsie

Abbildung 5 zeigt die unterschiedliche Lokalisation der Tumore im Mundbereich. Fast die Hälfte der Karzinome war im Mundbodenbereich angesiedelt. Bei einigen Patienten fand sich nicht nur ein Mundbodenkarzinom, sondern auch ein zweites Karzinom in benachbarter Region. Mehrfaches Auftreten eines Karzinoms ist in die Abbildungen mit einbezogen.

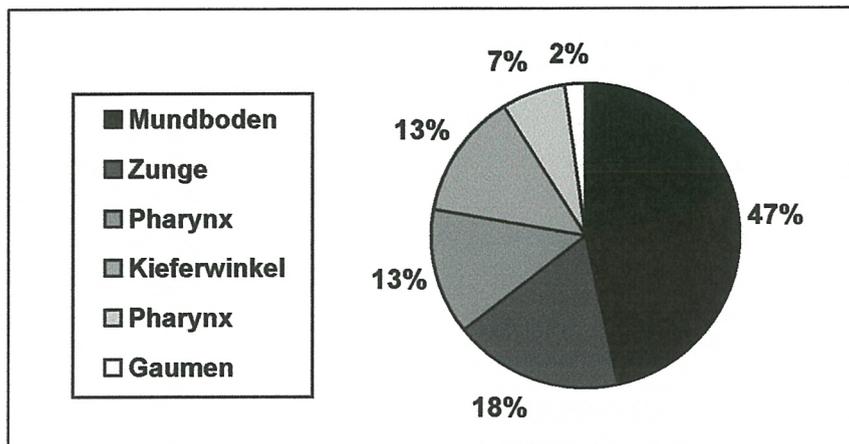


Abb. 5 Tumorlokalisierung

Die Entnahmestellen der Biopsien zeigt die nächstfolgende Grafik wieder. Bei jedem Patienten wurde nur jeweils eine Probe entnommen.

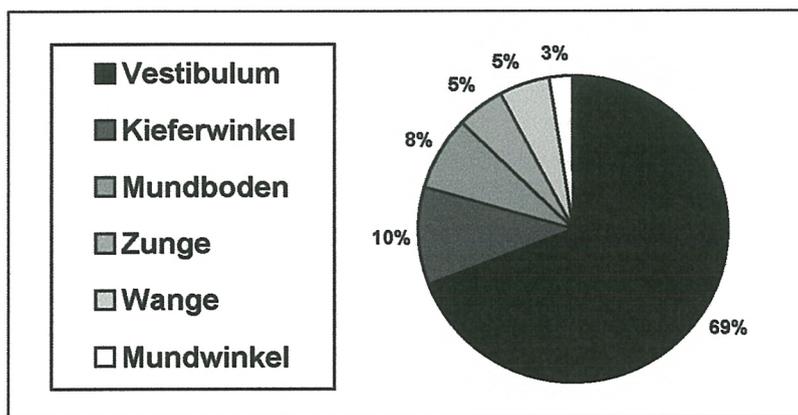


Abb. 6 Lokalisation der Probebiopsie

2.2 Biopsiemethode

Bei 39 Patienten wurden Probebiopsien durchgeführt, die für eine histologische Auswertung und elektronenmikroskopische Untersuchung zur Verfügung standen.

Nach ausführlicher Besprechung und Aufklärung wurde von den Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet.

In Lokalanästhesie (Ultracain DS; 1,2ml Ampullen) wurde die Entnahmestelle ausreichend betäubt, um am Übergang von Dünndarmtransplantat zur Mundschleimhaut ein ellipsenförmiges Stück von der Größe 1 x 0,5 cm mit einem Skalpell zu entnehmen. Die entnommenen Proben wurden in 10%iger Formalinlösung fixiert. gegeben Die Entnahmestellen wurden mit Einzelknopfnähten mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial vernäht (5/0 Seide). Nach 7-10 Tagen wurde die Nahtentfernung durchgeführt.

Die folgenden drei Abbildungen 12-14 zeigen exemplarisch die Lokalisation des Dünndarmtransplantates im Bereich des Mundbodens, die Probeentnahme und den anschließenden Verschluss mit 5/0 Seide.

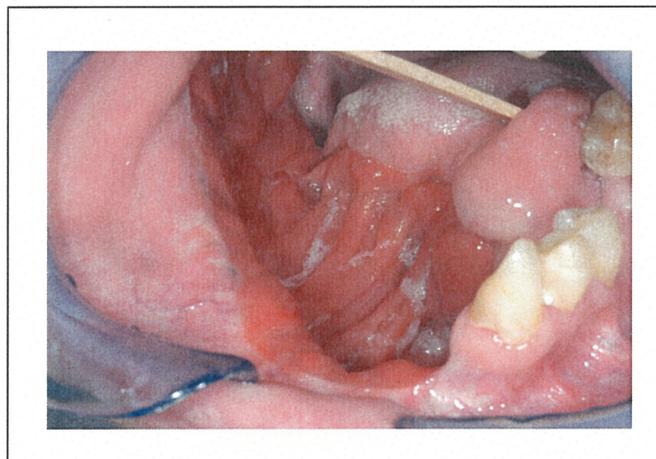


Abb. 12

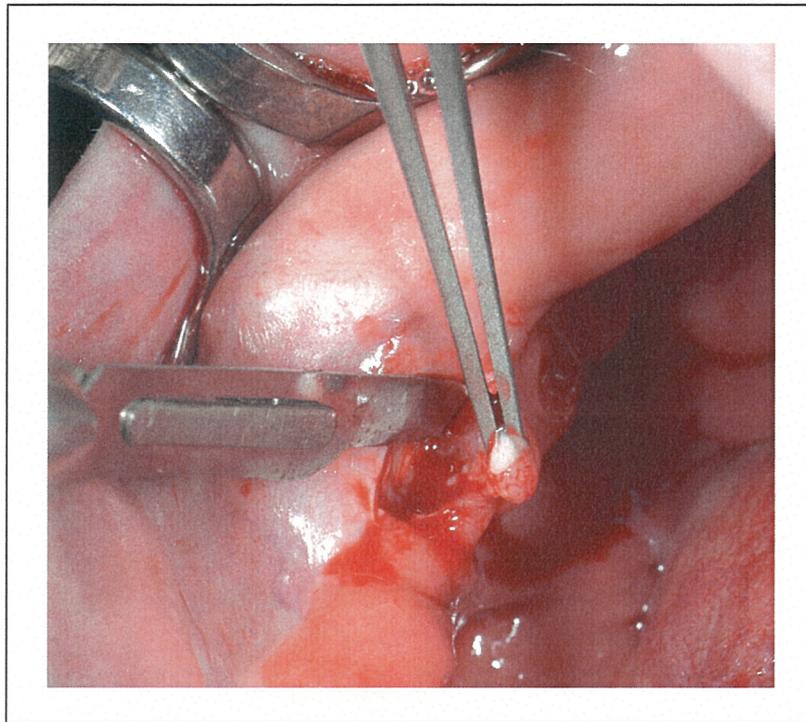


Abb. 13

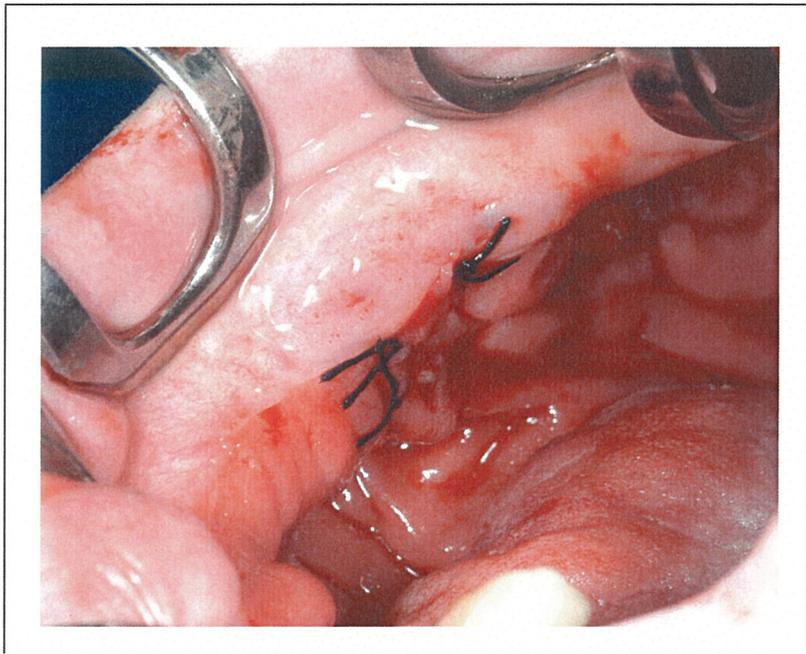


Abb. 14

2.3 Bearbeitung der Biopsien

Die Biopsate wurden im pathologischen Institut der Universität Würzburg nach Standardprotokollen eingebettet und gefärbt [55]. Ausgehend von einer histologischen Untersuchung durch ALIUS [12], in der mittels histomorphologischer und anschließender immunhistochemischer Analyse untersucht wurde, ob es im Bereich der Anastomose zwischen Dünndarm- und Mundschleimhaut zu einer Transdifferenzierung der beiden Epithelien kommt, wurde zur detaillierteren Beurteilung auf ultrastruktureller Ebene eine elektronenmikroskopische Auswertung vorgenommen.

2.4 Aufarbeitung der Biopsien für die elektronenmikroskopische Untersuchung

Die in Paraffin eingebetteten Präparate wurden für die Elektronenmikroskopie zunächst umgebettet. Das Paraffin wurde mittels Xylol herausgelöst. Durch eine nachfolgende absteigende Alkoholreihe (100%igen, 90%-, 70%- und schließlich 50%igen Alkohol), wurde das Xylol herausgewaschen und die Präparate wieder in eine wässrige Lösung überführt. Nach dem Herauslösen des Paraffins wurden die Präparate mit Osmium nachfixiert, um den Kontrast von biologischen Membranen zu steigern [57]. Die Alkoholreihe wurde erneut, allerdings nun aber in aufsteigender Reihenfolge, eingesetzt. Im nächsten Schritt erfolgte die Entwässerung mit Propylenoxyd, welches als Intermedium für das Harz fungiert, da eine direkte Verbindung von Alkohol mit dem Epoxydharz nicht möglich ist. Es schloss sich die Überführung in zähflüssiges Epoxydharz an. Dieses ist besonders gut geeignet, da es den Elektronenstrahlen sehr gut stand hält und wenig Schrumpfung aufweist [58]. Ausgehend davon wurden nun mittels eines Ultramikrotoms ca. $\frac{1}{2}$ -1 μm dicke Semidünnschnitte angefertigt. Die Semidünnschnitte wurden nochmals nach Giemsa gefärbt. Anhand der Morphologie wurden relevante Areale des Gewebes ausgewählt. Von den Semidünnschnitten wurden mit Hilfe eines Ultramikrotoms, welches als Schneide ein Diamantmesser besitzt, weitere Ultradünnschnitte angefertigt, die nur noch ca. 100 nm dick sind. Die Ultradünnschnitte wurden anschließend auf Trägernetze aufgezogen, die Kupfer-Rodium beschichtet sind, einen Durchmesser von 3 mm haben und 50 μm dick sind. Sie sind aus Stabilitätsgründen mit kleinen Maschen versehen. Wir verwendeten Netze mit einer quadratischen Netzstruktur und ca. 300 mesh. Die Kontrastierung erfolgte in Form

einer Doppelkontrastierung zuerst mit wässrigem und gesättigtem Uranylacetat und dann mit Bleicitrat für jeweils 5 Minuten. Uranylacetat erlaubt eine bessere Kontrastdarstellung von Proteinen und Nukleinsäuren, Bleicitrat beispielsweise von Glykogen und von Schwefelwasserstoffgruppen bestimmter Proteine [59], (Rezept siehe Anhang).

Für die elektronenmikroskopischen Abbildungen wurden Negativabzüge hergestellt. Dazu wurde das zu fotografierende Areal aufgesucht und fokussiert, der Leuchtschirm angehoben und die Belichtungszeit eingestellt, um eine geeignete Schwärzung zu erzielen. Durch Betätigung des Aufnahmeschalters konnten Negativbilder geschossen werden, die entwickelt wurden und von denen anschließend Abzüge gemacht werden konnten. Es wurden die Vergrößerungsstufen 1100, 3000, 4400, 7000 und 12000, jeweils entsprechend dem Vergrößerungsfaktor vom Negativ, gewählt. Die Negativaufnahmen wurden jeweils um den Faktor 2,5 vergrößert, um positive Abzüge im Format $17,5 \times 20$ cm zu erhalten.

3.0. Ergebnisse

Die folgenden Abbildungen zeigen exemplarisch Ausschnitte der Zellstrukturen sowohl der Dünndarmschleimhaut als auch der Mundschleimhaut. Zum anderen sind die Übergangsbereiche zwischen den Epithelien und der angrenzenden Mukosa und Submukosa von Darmschleimhaut und Mundschleimhaut zu sehen.

Im Folgenden soll auf ultrastruktureller Ebene geklärt werden, inwieweit es zu einer Angleichung der Epithelien von Mund- und Darmschleimhaut kommt.

Bei Abbildung 1 handelt es sich um eine Übersichtsaufnahme von Mund- und Dünndarmschleimhaut. Plattenepithel aus der Mundhöhle befindet sich am rechten seitlichen Bildrand, wohingegen Darmschleimhaut seitlich links liegt. In der Mitte des Bildes, zum unteren Bildrand hin abschließend, findet sich ein Lumen (1), welches ringsum von Mikrovilli (2) umsäumt wird.

Die Mikrovilli sind nicht mehr, wie in ihrer ursprünglichen Anordnung auf der Darmschleimhaut, regelmäßig angeordnet, sondern haben zum Teil, im Sinne einer Atrophie, stark an Höhe verloren. Man kann hier nicht mehr von einem einheitlich strukturierten Bürstensaum sprechen.

Des Weiteren sind normale Zell- und bindegewebige Strukturen zu erkennen. Rechts oben ist eine typische Epithelzelle (3) der Mundschleimhaut zu sehen, daneben ein Lymphozyt (4).

Ebenso sind Lymphozyten (5) und eine große Epithelzelle (6) im Bereich der Darmschleimhaut zu erkennen. Die zahlreich aufzufindenden Lymphozyten können als Zeichen einer geringen chronischen Entzündungsreaktion gewertet werden.

Zudem findet sich links unten kollagenes Bindegewebe (7).

Die vielen hellen Bereiche sind Leeräume in Form von nach der Fixierung optisch leeren Vakuolen der Epithelzellen (8).

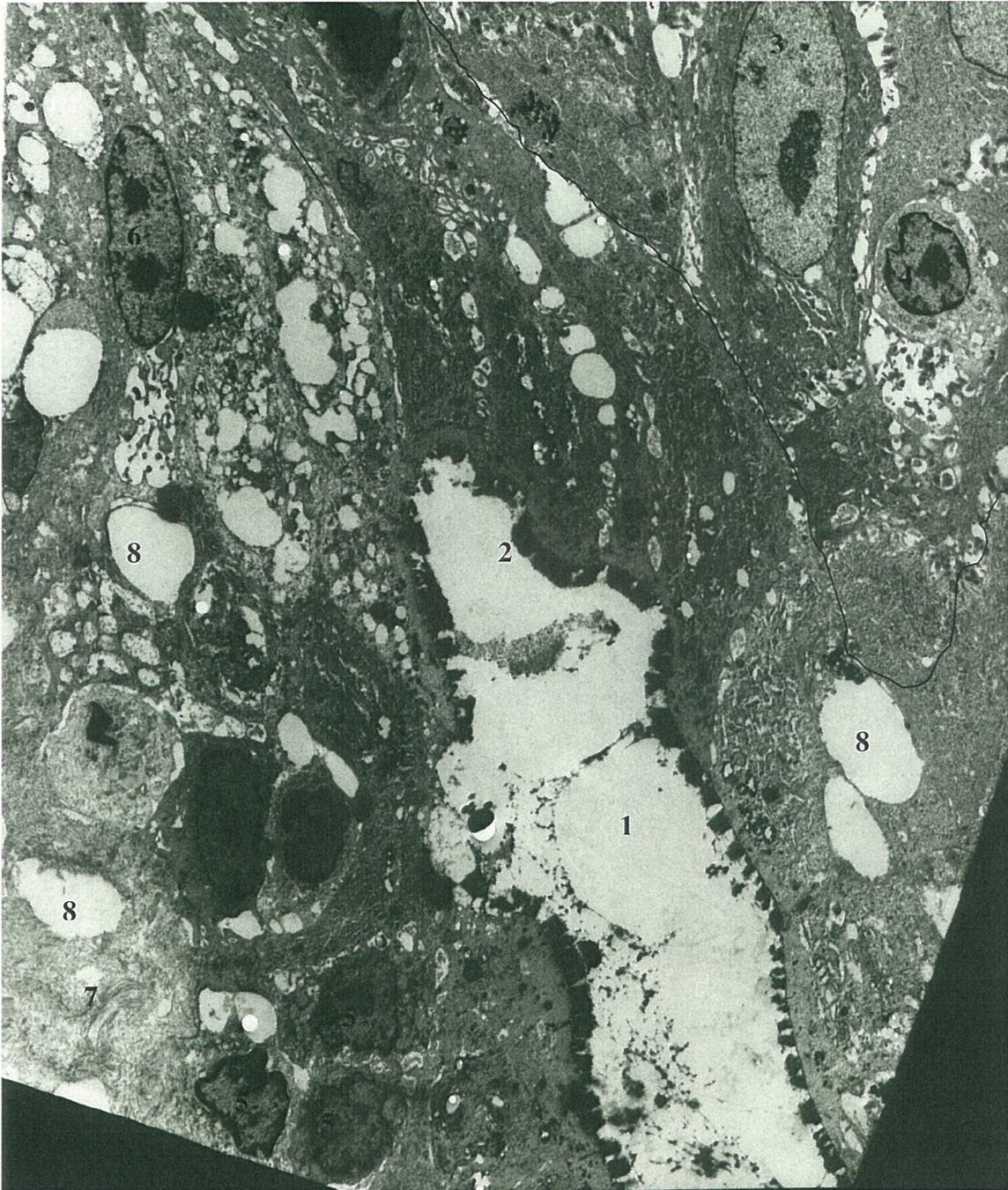


Abb. 1 Vergrößerung 1100 x 2,5 Schichtdicke ca. 100nm < - - > 7,0 μm

Bei Abbildung 2 handelt es sich um eine Vergrößerung der Übersichtsaufnahme von Abbildung 1 (siehe Ausschnitt Abb. 1).

Abbildung 3 zeigt einen nochmals vergrößerten Ausschnitt aus Abbildung 2 (siehe Ausschnitt Abb. 2).

In Abbildung 2 verläuft die Grenze zwischen Mund- und Darmschleimhaut in der Mitte des Bildes.

Zu erkennen sind, wie schon in Abbildung 1, wieder das Lumen (1) mit Mikrovillisaum (2) und die Vakuolen (3). Der vereinzelte, feine, schleierartige Saum der Glykokalyx (4) an der Oberfläche der Membranen der Mikrovilli ist in Abbildung 2 zu erahnen, vor allem aber dann in Abbildung 3 gut zu erkennen.

Im unteren Bereich des Bildes findet sich auf Seite des Darmes raues endoplasmatisches Retikulum (5).

Im Bereich der Mundschleimhaut sind am rechten Bildrand die angeschnittenen Kerne der Epithelzelle (6) und des Lymphozyten (7) zu sehen.



Abb. 2 Vergrößerung 3000 x 2,5 Schichtdicke ca. 100nm < - - > 2,5 μ m

In Abbildung 3 (s. Ausschnitt Abb. 2) erkennt man ein typisches Desmosom (1) zwischen zwei Epithelzellen der Darmmukosa, welches mittig zum Lumen hin liegt. Sehr klar und deutlich ist hier nun auch die an der Oberfläche der Membranen der Mikrovilli (2) haftende Glykokalyx (3) zu sehen, die sich zum Teil in das Lumen hinein löst. Unterhalb des mittleren Mikrovillisaumes erkennt man das terminale Netz (4). Seine Feinstruktur besteht aus Keratinfilamenten, Spektrin, Myosin und Intermediärfilamenten.

Auch die teilweise Atrophie bzw. sogar das Fehlen einiger Mikrovilli sind gut zu erkennen. Dies sind wohl erste Zeichen für eine morphologisch strukturelle Ab- und Umwandlung auf der Seite des Dünndarms.

Rauhes endoplasmatisches Retikulum ist auch hier wieder, flächenhaft verstreut, besser zu erkennen (5).

Die Vakuolen der Epithelzellen sind in dieser Abbildung zum Teil noch ausgefüllt vorzufinden (6).

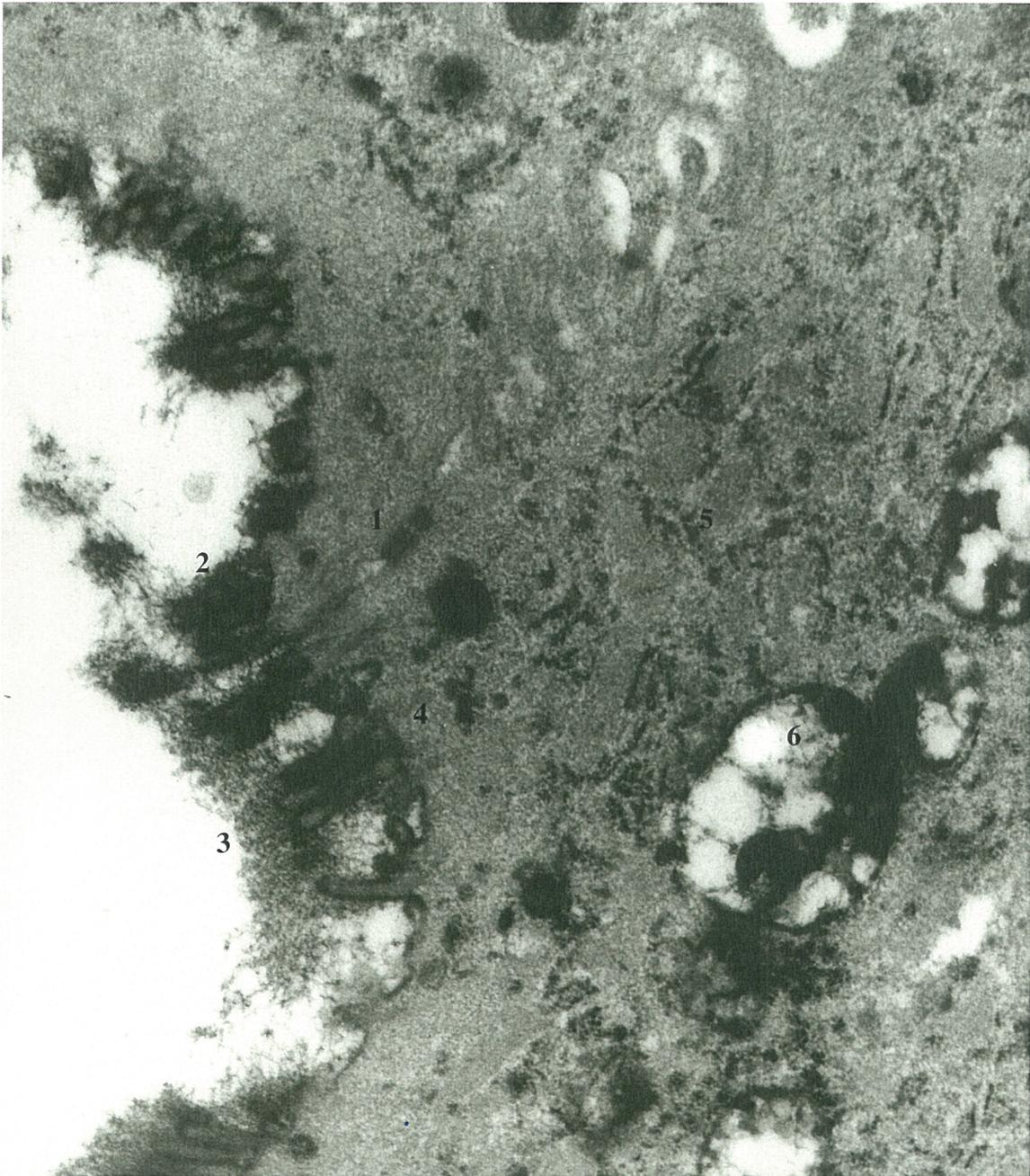


Abb. 3 Vergrößerung 12000 x 2,5 Schichtdicke ca. 100nm < - - > 0,6 μ m

Bei Abbildung 4 handelt es sich um einen anderen Ausschnitt, anhand dessen die typische Anordnung von vielen Desmosomen der Mundschleimhaut dargestellt ist. Sie sind eher quer angelegt und kommen in gekrümmter (1) oder auch gebogener Form (2) vor. In dieser Vergrößerung stoßen zwei unterschiedliche Zellen der Mundschleimhaut aneinander. Die Grenze verläuft quer von links oben nach rechts unten. Rechts oben ist noch der Kern einer typischen Epithelzelle (3) zu erkennen mit vorhandener Chromatinstruktur (4).

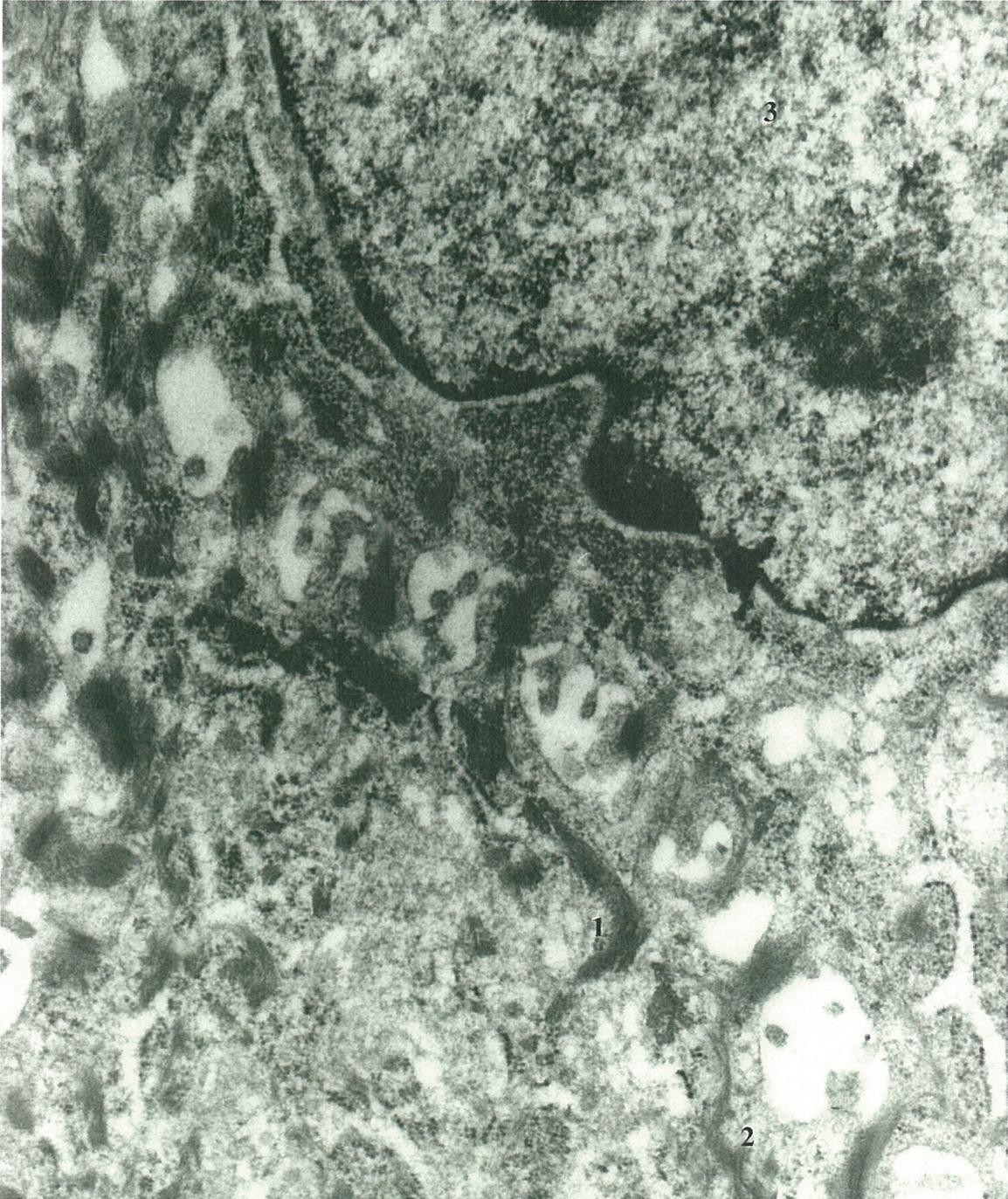


Abb. 4 Vergrößerung 12000 x 2,5 Schichtdicke ca. 100 nm < - - > 0,6 μ m

In Abbildung 5 erkennt man die hier schwarz dargestellten prall gefüllten Schleimvakuolen (1). Es handelt sich hierbei um ein Biopsat, bei dem die Schleimproduktion noch gut zu erkennen ist. In Biopsaten nach einem längeren postoperativen Zeitraum findet man keinen Schleim mehr, nur noch leere Vakuolen, da die Funktion der Schleimbildung im Laufe der ersten Wochen häufig versiegt.

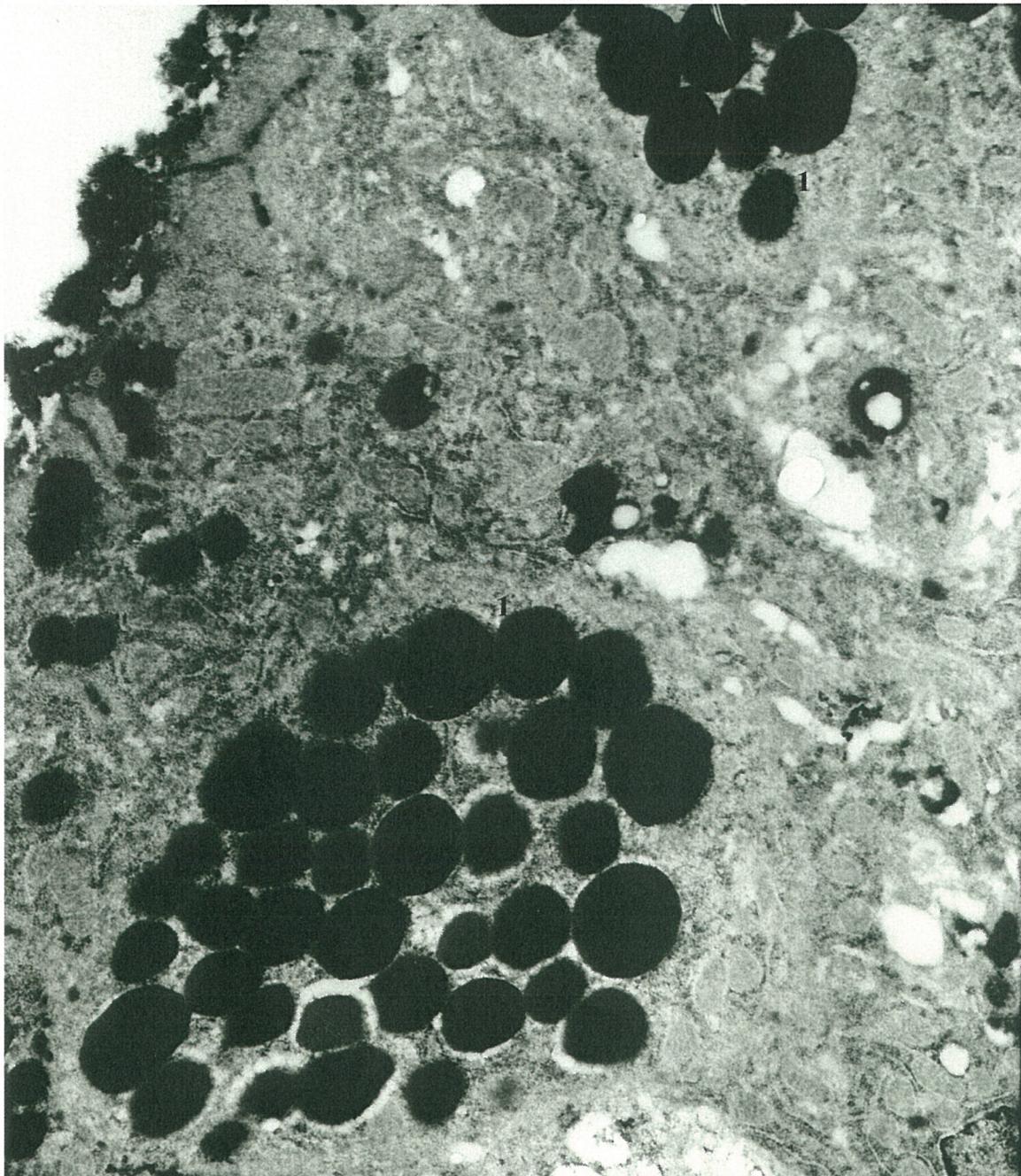


Abb. 5 Vergrößerung 7000 x 2,5 Schichtdicke ca. 100nm < - - > 1,1 µm

Bei Abbildung 6 handelt es sich um einen Ausschnitt im Übergangsbereich. Die Darmmukosa ist im oberen Bereich zu erkennen, im unteren Bereich liegt die Mundschleimhaut. Genau in der Mitte ist ein lockerer Gewebestrang auszumachen (1). Normalerweise sollten hier im Bereich zwischen den beiden Epithelien Basallaminae zu erkennen sein. Dies scheint aber nicht der Fall zu sein. Die exakten Grenzen der Epithelien sind nicht genau auszumachen. Man kann hier auch durchaus wieder annehmen, dass es zu einer Annäherung von beiden Seiten kommt.

Auf der Darmseite sind wohl zwei Lymphozyten (2), auf der Seite der Mundschleimhaut zwei Epithelzellen (3) mit angeschnitten. In den Epithelzellen erkennt man deutlich das Chromatinmuster (4).

Aber auch eine erneute Ausbildung von Desmosomen (5), vor allem im Bereich der Mundschleimhaut, ist zu sehen.

Raues endoplasmatisches Retikulum ist sowohl auf der Darm- wie auch der Mundseite zu sehen (6).

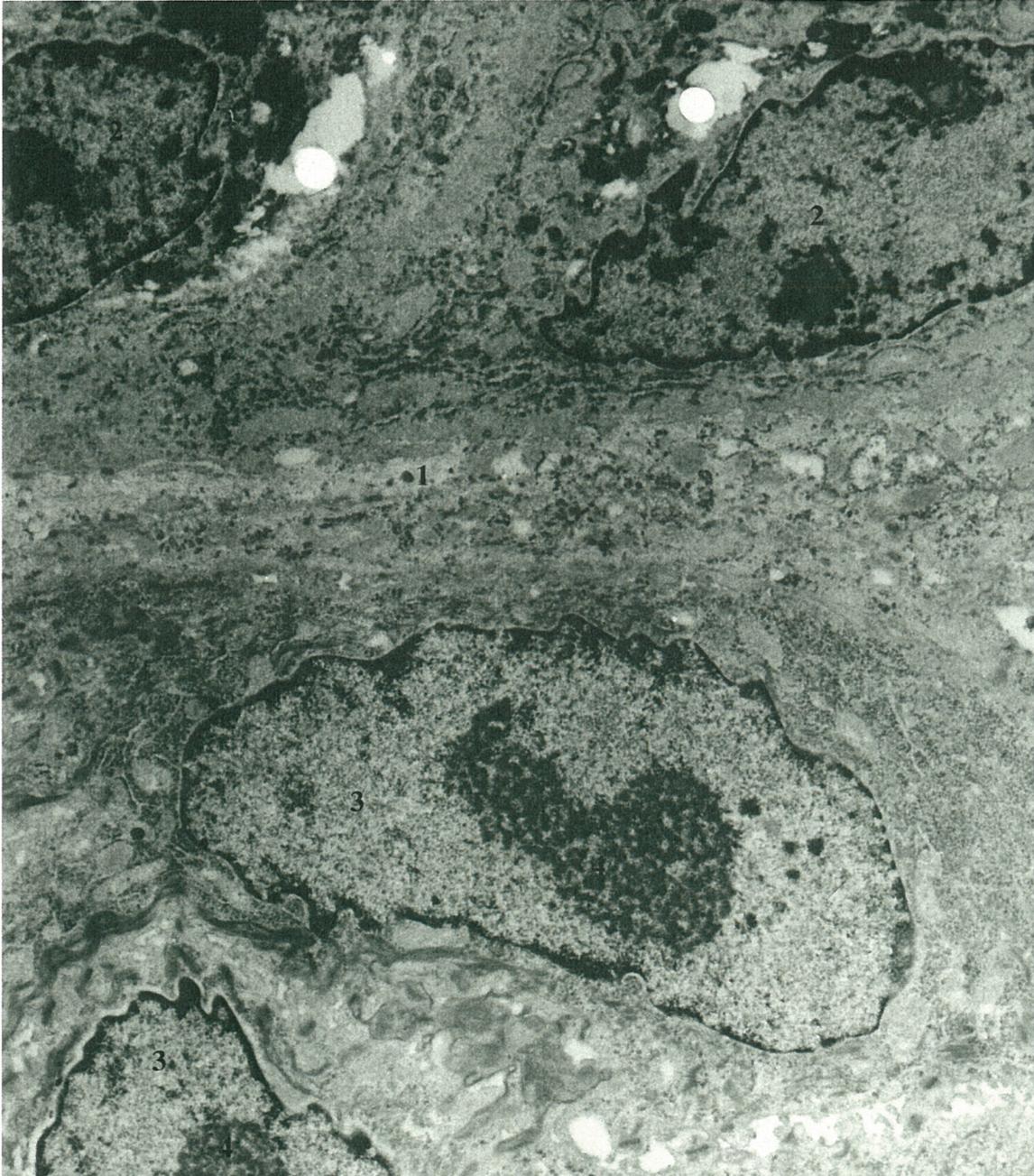


Abb. 6 Vergrößerung 4400 x 2,5 Schichtdicke ca. 100nm < - - > 1,7 μ m

In dem vergrößerten Ausschnitt der Abbildung 7 (s. Ausschnitt Abb. 6) ist nun der Übergang zwischen Darm- und Mundmukosa noch genauer zu sehen. Wie schon in Abbildung 5 beobachtet, scheinen aber die Grenzen nicht exakt definierbar zu sein, sondern zu verschwimmen. Die Basallaminae der beiden unterschiedlichen Epithelien sind nicht zu erkennen. Locker strukturiertes Bindegewebe, zum Teil in retikulärer Netzwerkanordnung, liegt genau mittig zwischen den Epithelien (1).

Die typische, gebogene oder gekrümmte, Desmosomenausbildung im Mundbereich ist zu erkennen (2), im Bereich des Darmes sind nur vereinzelte Maculae adhaerentes auszumachen (3).

Grundsätzlich fällt der Anteil der intermediären Filamente auf Seiten der Mundschleimhaut wesentlich stärker aus.

Bei der starken Ansammlung von schwarzen Punkten im linken seitlichen Bereich der Mundschleimhaut handelt es sich aufgrund des sehr dichten, rosettenförmigen Musters wahrscheinlich um Glykogen (4).

Unten rechts ist eine Epithelzelle der Mundschleimhaut angeschnitten (5).

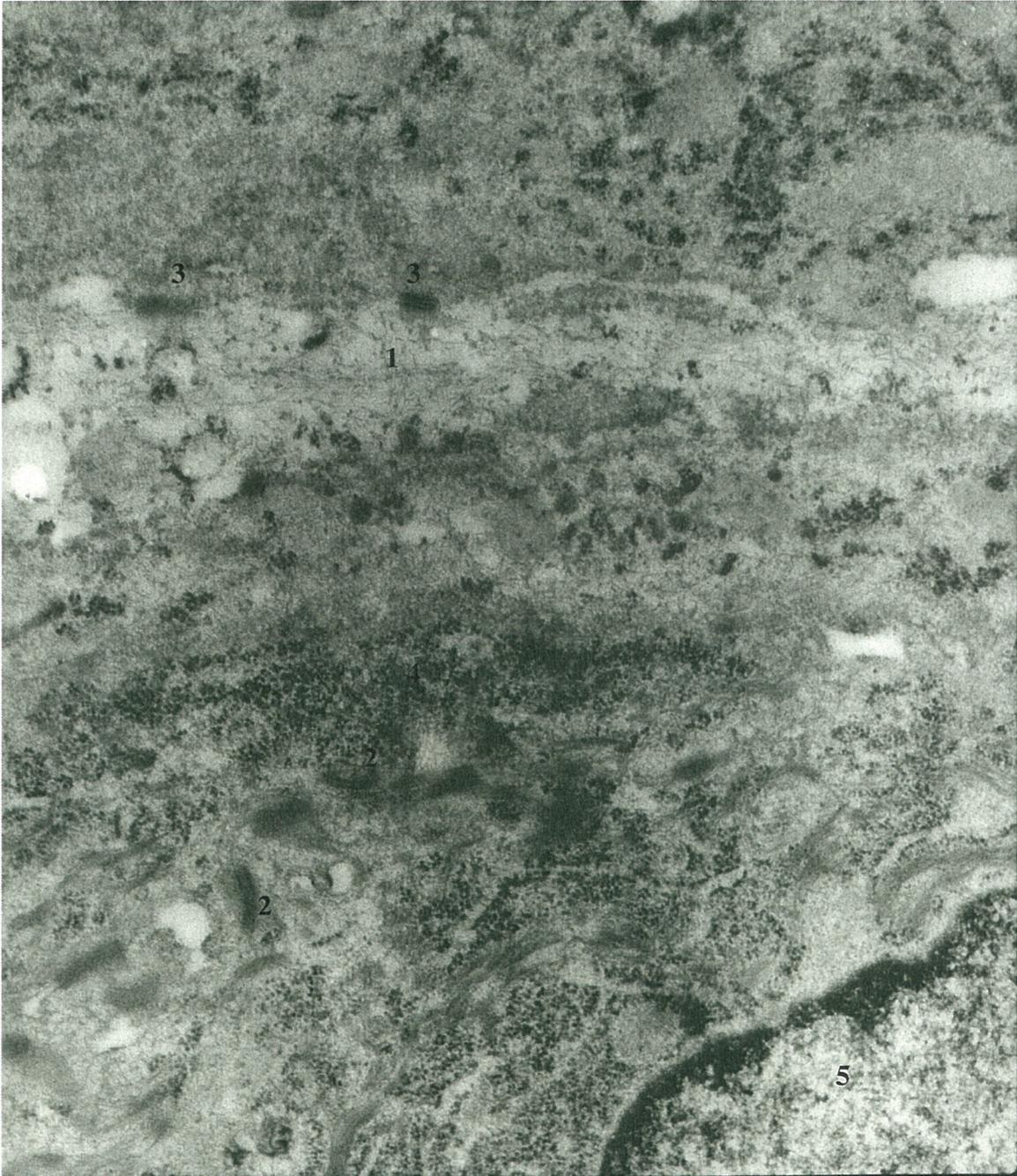


Abb. 7 Vergrößerung 12000 x 2,5 Schichtdicke ca. 100 nm < -- > 0,6 μ m

Bei Abbildung 8 handelt es sich um einen Ausschnitt aus Abbildung 1. Aus Gründen des besseren Verständnisses ist zur Ansicht Abbildung 1 nochmals eingefügt, um die Bereiche für die folgenden Abbildungen markieren zu können. Abbildung 8 spiegelt den kleineren Ausschnitt mittig rechts aus Abbildung 1 wieder. Darmschleimhaut liegt im linken Bereich, Mundschleimhaut rechts.

Auch hier kann eine Grenze zwischen den beiden Epithelien erkannt werden. Sie verläuft ziemlich mittig von oben rechts nach unten links. Jedoch ist die Grenze nicht scharf gezeichnet. Kleine Zell- oder Epithelprotrusionen erscheinen ineinander verzahnt (1).

Zudem kommt es hier wohl im Übergangsbereich jeweils zur Ausbildung zweier Hemidesmosome (2), wobei interessant ist, dass dabei eines der oralen Mukosa, das andere dem transplantierten Dünndarmsegment zuzuordnen ist. Tatsächlich scheinen hier wohl auf ultrastruktureller Ebene Zell-Zell-Kontakte aufgebaut zu werden.

Rauhes endoplasmatisches Retikulum ist vereinzelt oben rechts zu erkennen (3), daneben reichlich Glykogen (4).

Ein typisches Mundschleimhautfilament ist rechts unten zu sehen (5).

Im unteren Bereich der Mundschleimhaut handelt es sich offenbar wieder um freies Glykogen (6), aufgrund der dichten Anordnung auch im mittleren Bereich (7).

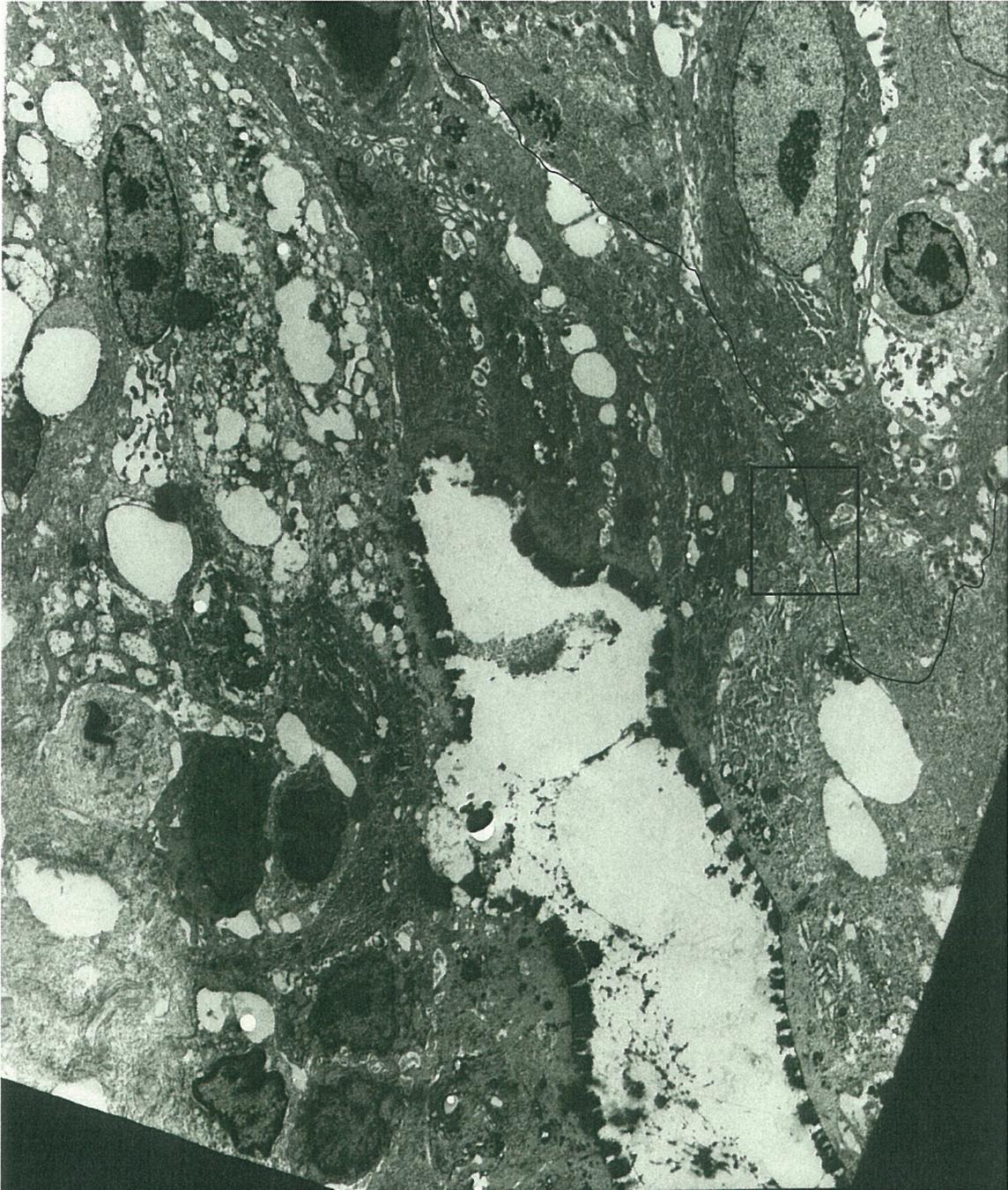


Abb. 1 Vergrößerung 1100 x 2,5 Schichtdicke ca. 100 nm < - - > 7,0 μm

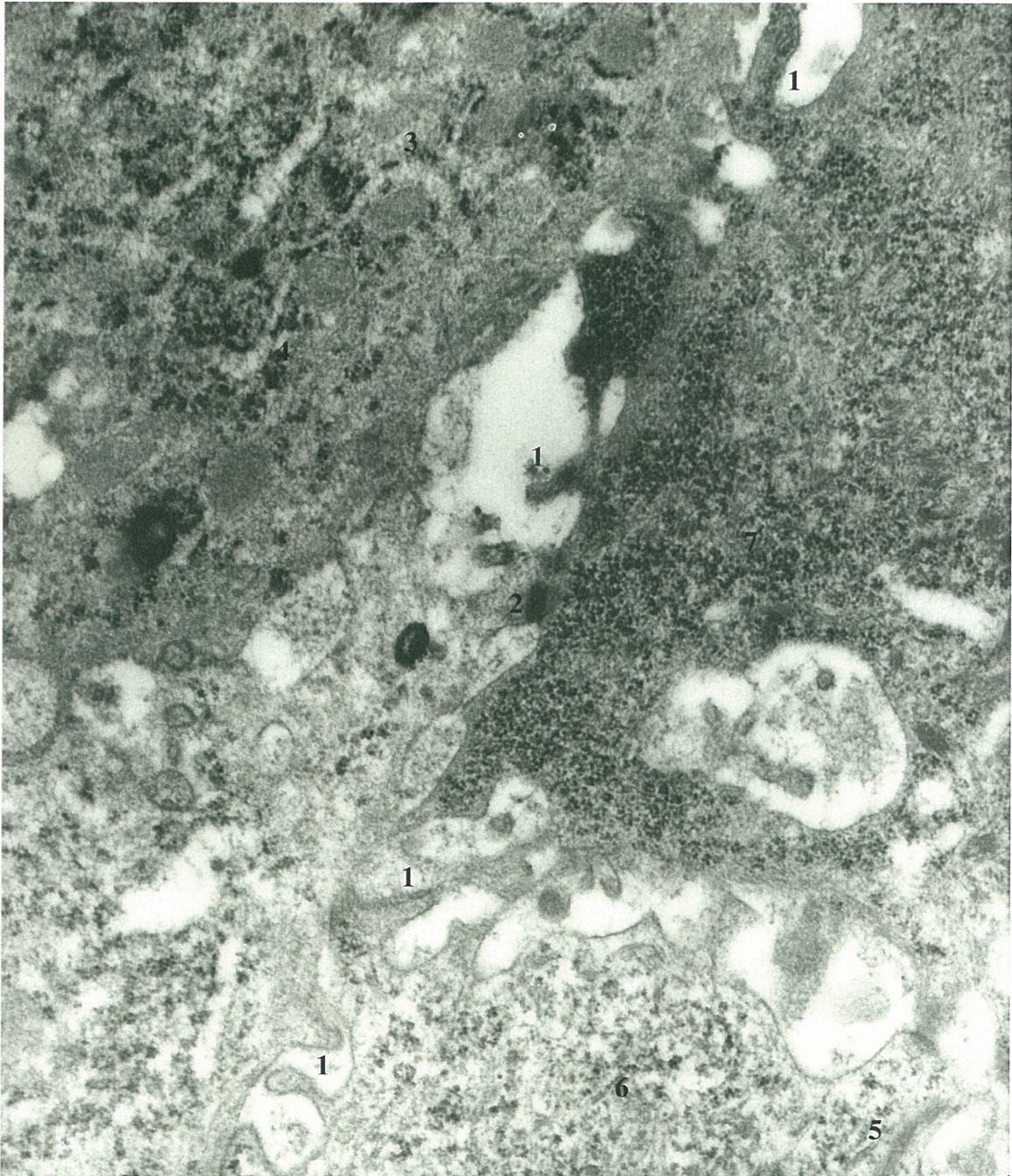


Abb. 8 Vergrößerung 12000 x 2,5 Schichtdicke ca. 100 nm < -- > 0,6 μ m

Bei Abbildung 9 handelt es sich ebenfalls wiederum um einen vergrößerten Ausschnitt aus Abbildung 1. Im linken Bereich des Bildes liegt Darmschleimhaut, im rechten Mundschleimhaut. Die Mundschleimhaut ist deutlich von der Darmschleimhaut zu differenzieren, da sehr klar wieder zwei, in ihrer typischen Form leicht gebogene, Desmosomen zu sehen sind (1). Auch die vielen faserartigen Filamente rechts oben (2) sind charakteristisch für die Mundschleimhaut.

Mittig ist die Grenze zwischen beiden Epithelarten zu ziehen. Ziemlich genau in der Mitte des Bildes gelegen findet sich eine desmosomale Verbindung (3). Jeweils ein Hemidesmosom wird von der Mundschleimhaut- und eines vom Darmepithel gebildet, so dass auch hier auf ultrastruktureller Ebene die Ausbildung funktioneller Zell-Zell-Kontakte festgestellt werden kann.

Bei dem kleinen weißen Fleck (4) in der Vakuole (5) auf der Darmseite handelt es sich um ein Artefakt, das durch die Präparation der Probe bedingt ist.

Bei den zahlreichen schwarzen Punkten handelt es sich offenbar um freies Glykogen (6).

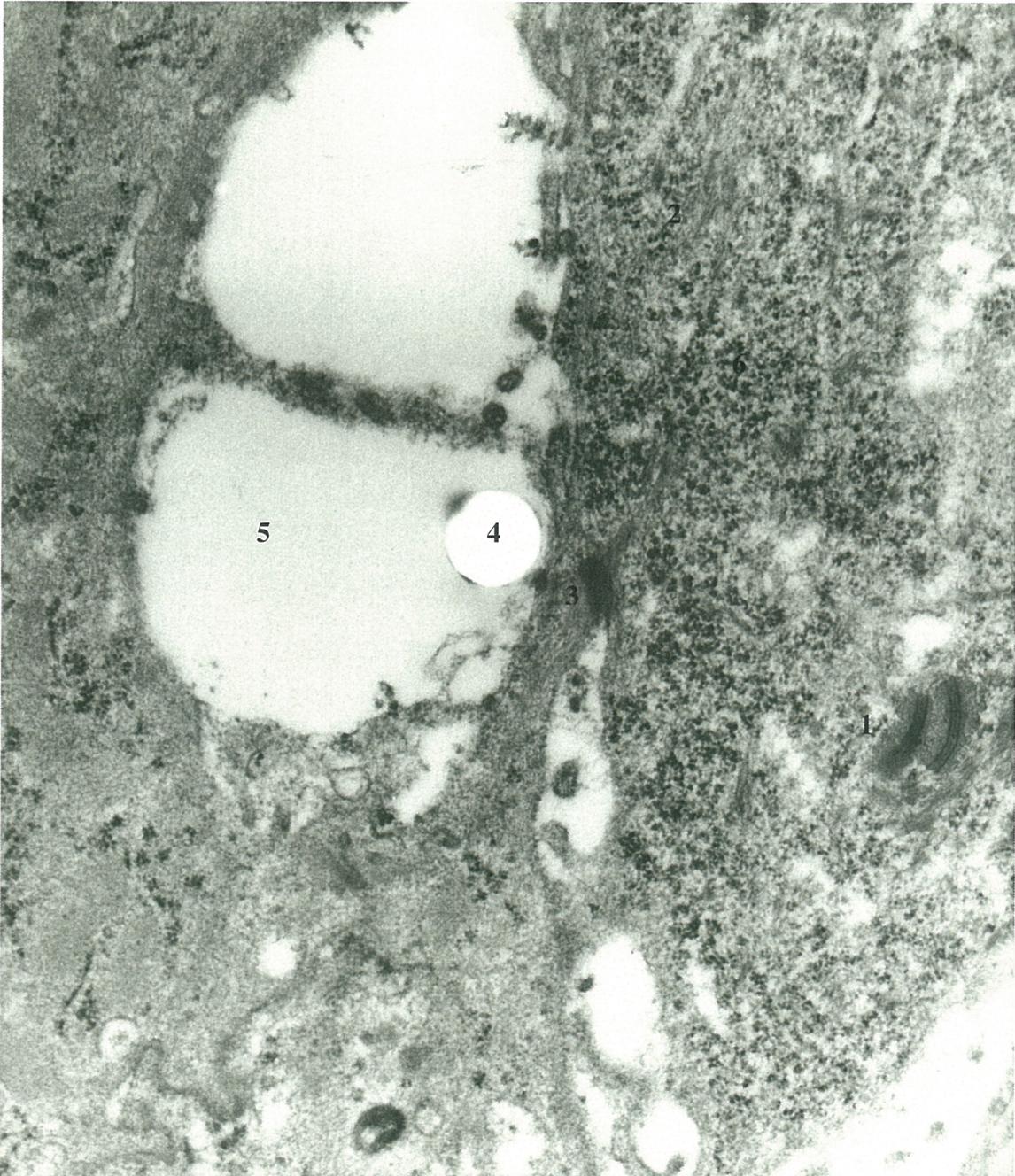


Abb. 9 Vergrößerung 12000 x 2,5 Schichtdicke ca. 100 nm < - - > 0,6 μm

In den Abbildungen 10 und 11 ist ein regelrechter Epithelausläufer zu erkennen. Diese Abbildungen entsprechen in der Form vergrößerten Ausschnitten aus Abbildung 1, ganz rechts oben am Bildrand. Allerdings musste bei der Mikroskopie eine tiefere Schnittebene gewählt werden, um diese epitheliale Struktur sichtbar zu machen. Am rechten Bildrand ist ein Epithelausläufer in Form eines „Füsschens“ zu erkennen (1), welches von einer Zelle des Dünndarmepithels ausgeht. Es scheint hier eine innige Verzahnung zwischen Darmmukosa und der oralen Mukosa durch diesen Zellfortsatz des Epithels und damit auch durch die Ausbildung weiterer hemi-, bzw. desmosomaler Verbindungen am Polende vorzuliegen (2).

Des Weiteren zeigen sich erneut die typischen Vakuolen der Darmschleimhaut (3), raues endoplasmatisches Retikulum (4), sowie ein angeschnittener Zellkern einer Darmepithelzelle (5). Links außen zu erkennen ist noch ein Teil des Darmlumens mit seinem reduziert ausgeprägten Mikrovillisaum und dazugehöriger Glykokalyx (6).

Bei den vereinzelt kleinen, weißen, rundlichen Flecken handelt es sich wieder um Artefakte (7).

In der vergrößerten Abbildung 11 sind der epitheliale Ausläufer der Darmschleimhaut (1) und die Ausbildung der hemi-, bzw. desmosomalen Verbindungen (2) noch deutlicher dargestellt. Vor allem typische Filamente der Mundschleimhaut sind erneut zahlreich vertreten (3). Darum herum findet sich viel Glykogen (4).

Die Grenze zwischen beiden Epithelien verläuft mittig. Der Zellfortsatz kommt klar erkennbar von der links zum Darm gehörigen Zelle. Er ragt förmlich regelrecht in die Mukosa der Mundschleimhaut hinein.

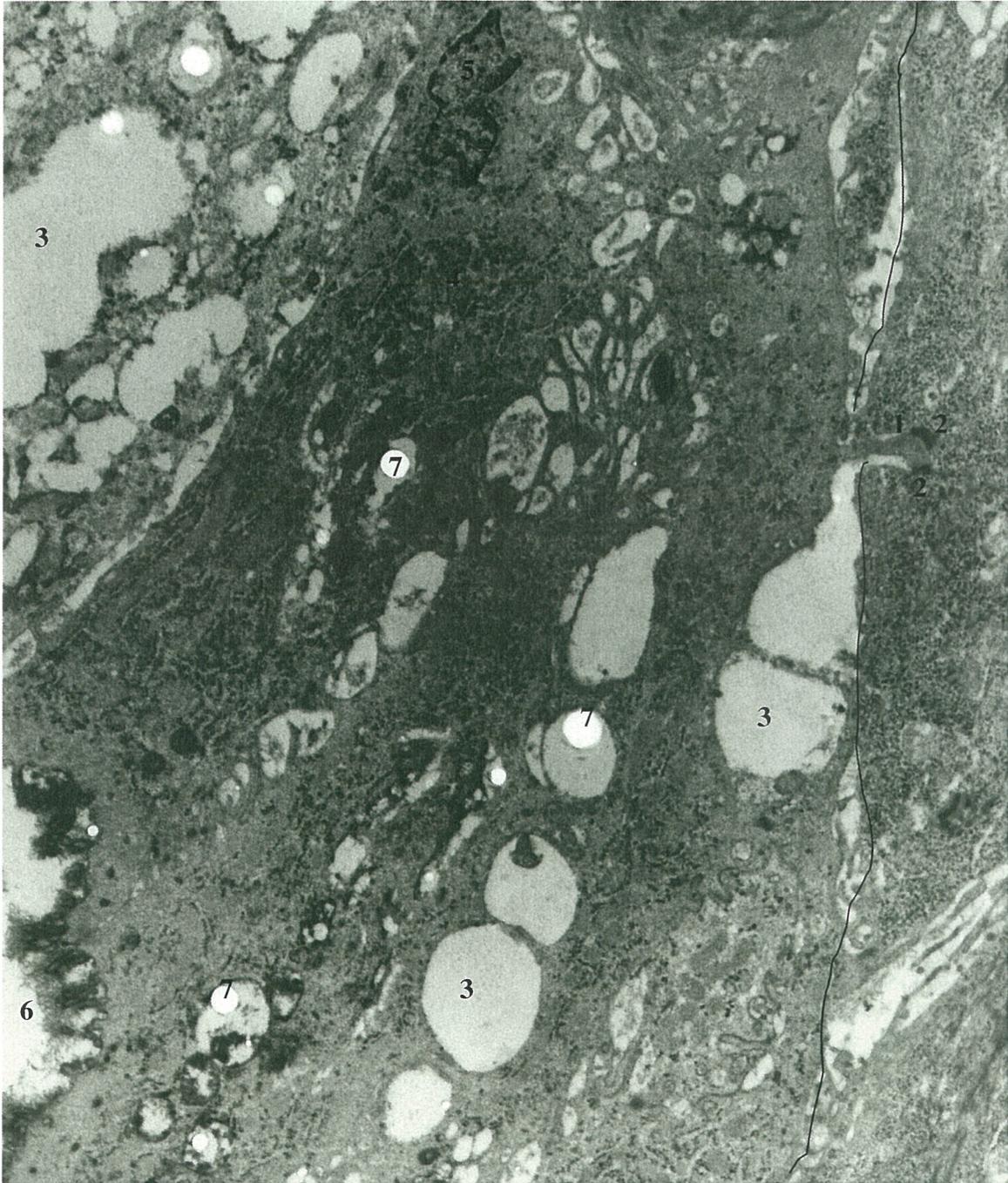


Abb. 10 Vergrößerung 4400 x 2,5 Schichtdicke ca. 100 nm < - - > 1,7 μ m



Abb. 11 Vergrößerung 12000 x 2,5 Schichtdicke ca. 100 nm < - - > 0,6 μm

4.0 Diskussion

In der heutigen modernen Tumorchirurgie wird bei der operativen Behandlung von Mundhöhlenkarzinomen nach wie vor das freie Dünndarmtransplantat, welches von BLACK 1971 erstmals beschrieben und von REUTHER und STEINAU ab 1980 systematisiert wurde, zur plastischen Deckung in der Mundhöhle eingesetzt.

Anhand früherer Studien und deren elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurde immer wieder festgestellt, dass es von Seiten der Epithelien von Mund- und Darmschleimhaut zu einer Umwandlung und funktionellen Anpassung komme [19, 30, 32, 60]. Die neuesten und aktuellsten Untersuchungen zur plastischen Deckung von Weichgewebedefekten mit mikrovaskulärem Dünndarmtransplantat, speziell in der Mundhöhle, stammt von KERMER et al. (2004) [61]. Allerdings finden sich in dieser Studie keine histologischen oder elektronenmikroskopischen Untersuchungen.

Die neueste Studie mit ausführlicher histologischer Untersuchung stammt von ALIUS [12]. Er konnte eine klare Grenze zwischen Mundschleimhaut- und Dünndarmepithel erkennen. Anhand unserer vorliegenden elektronenmikroskopischen Untersuchungen konnte hier eine erneute und genauere Differenzierung auf ultrastruktureller Ebene erfolgen.

Es findet sich in der Literatur bis heute keine vergleichbare Studie, die sich mit einem vergleichbar großen Patientenkollektiv und mit einer Zeitspanne von bis zu 21 Jahren post operationem auseinandergesetzt hat. Auf elektronenmikroskopischen Auswertungen basierende Untersuchungen sind in der Literatur nur sehr spärlich vorhanden [19, 60].

Es muss zudem eingeräumt werden, dass in keiner der vorher ausgewerteten Studien elektronenmikroskopische Aufnahmen als Nachweis zur Verfügung stehen. Unsere Studie zeigt, wie aus den zahlreichen elektronenmikroskopischen Aufnahmen ersichtlich, die Ausbildung von Zelladhäsionskontakten sowie atrophische Anpassungen des Bürstensaumes.

Die Untersuchungen von REICHART et al. zeigten im Rasterelektronenmikroskop, dass kurze Zeit nach der Operation eine Art des Überwachsens des Dünndarmepithels und sogar zum Teil eine Art Verwachsung mit dem Mundschleimhautepithel zu sehen ist [60].

Auch bestanden in der vorliegenden Arbeit keine Hinweise auf eine Umdifferenzierung der epitheltypischen Zellkomponenten, die auf eine Metaplasie schließen lassen würden. Eine vollständige Umwandlung einer Epithelart in eine andere, wie REUTHER et al. beschreiben [19], ist in unserer Studie nicht nachweisbar.

Doch nicht nur auf elektronenmikroskopischer, ultrastruktureller Ebene, sondern auch im allgemein medizinisch vertretbaren Sinne, muss der Einsatz von Dünndarmtransplantaten erörtert werden. Dabei gilt vor allem, hier eine Differenzierung zu den in großem Umfang zur Verfügung stehenden Hauttransplantaten vorzunehmen. REUTHER et al. definierten deutlich ein paar Vorteile, welche die Dünndarmtransplantation gegenüber den verwendeten Haut-, bzw. Haut-Fettlappen zur chirurgischen Wiederherstellung und Defektdeckung haben [19, 45]. Auch von vielen anderen Autoren werden diese und auch weitere Vorzüge, wie folgt, geteilt und unterstützt [26, 43, 62].

Die allgemeine Favorisierung des Gewebeersatzes in Form von transplantierte Dünndarmschleimhaut hat nicht ohne Grund aufgrund der überwiegend klinisch guten funktionellen und ästhetisch akzeptablen Ergebnisse ihre bestehende Berechtigung [20, 26, 43, 45, 63, 64]. Als ausschlaggebender Vorteil wurde der bestmögliche Ersatz der Mundschleimhaut durch eine ebenso funktionelle und gleichwertige Schleimhaut genannt [11, 26, 64]. Sehr oft wurden sowohl eine postoperativ komplikationslose Einheilung [23, 43] als auch der universelle Einsatz zur plastischen Deckung der häufig großen Defekte und der damit verbundenen Anpassungsmöglichkeit [10, 18, 20, 23, 26, 43, 45, 62, 63] beschrieben. Dadurch ist eine stärkere mechanische Belastung möglich [23, 45]. Vor allem auch die einzigartige Formbarkeit [11, 26, 43, 45, 62] wird oft als positives Kriterium angeführt. HAUSAMEN, BERGER und LÖHLEIN sprechen gar von einer regelrechten, zu 100% frei von jeglicher Spannung möglichen Abdeckung des Defektes [43]. Nicht außer Acht zu lassen ist auch, dass die verfügbare Menge an Dünndarm praktisch weitgehend unbegrenzt ist [10, 11, 26, 43, 45, 62, 63]. Sehr große Defekte können durch genügend Material, was gerade auch das zugehörige Mesenterialfett und übriges Darmmaterial anbelangt, ausreichend rekonstruiert werden [10, 23, 26]. REUTHER bezeichnete gerade bei der Herstellung von Zungengrund und Hypopharynxregion die Methode als vorteilhaft, da die Atmung und der Schluckakt

problemlos erhalten bleiben. Auch die Mundöffnung ist weiterhin gut ausführbar [23, 43, 45]. Anatomische Strukturen, wie z.B. Zunge und weicher Gaumen, bleiben beweglich [11, 23, 43]. Als ein weiterer Vorteil werden z. B. die zu einem gleichen Zeitpunkt durchgeführten Operationen der Dünndarmentnahme und der sich anschließenden Verpflanzung in die Mundhöhle genannt [19, 21, 45, 65]. Eine ausgeprägte Narbenbildung tritt nicht auf [11, 19, 23].

Die abdominellen Komplikationsmöglichkeiten bei der Dünndarmentnahme sind überwiegend gering und häufig traten dabei keine Probleme auf [18, 21, 40, 45, 62].

Funktionell bessere Ergebnisse kommen, nach Meinung einiger Autoren, auch dadurch zustande, dass die Schleimhaut feucht, bzw. feuchtigkeitsspendend ist und die Möglichkeit zur Peristaltik besteht [10, 62].

Diesen sehr positiv zu verzeichnenden Argumenten müssen dennoch auch einige Nachteile und auch bestimmte Ausschlusskriterien gegenübergestellt werden.

Von MEYER et al. wurden ganz explizit zwei Nachteile bei der Rekonstruktion des Mundbodens genannt. Zum einen kommt es zu Verfärbungen und gewissen Unebenheiten, zum anderen sehen sie Probleme bei der funktionellen Belastung, beispielsweise durch zu starken Druck einer Prothese [27]. Dies widerspricht jedoch der Auffassung von REUTHER [45].

Zum Teil wurden sogar in Ausnahmefällen noch nach bis zu zwei Jahren post operationem peristaltische Aktivitäten beobachtet [18].

Insbesondere muss natürlich auch von Seiten der Gesundheit des Darmes eine Transplantation mit solchem möglich sein. Als Ausschlusskriterien führte LÖHLEIN vor allem entzündliche Darmerkrankungen, eine arterielle Verschlusskrankheit und eventuelle abdominale Voroperationen an [42]. Die Notwendigkeit des Zweiteingriffs am Abdomen zur Dünndarmentnahme wird von einigen Autoren durchaus als Nachteil, bzw. als eine Art Mehraufwand oder auch zusätzliches Risiko, angesehen [11, 62]. Mit dem Mehraufwand ist auch der verstärkte und multichirurgische Einsatz vieler verschiedener Operateure gemeint, die speziell auf den Gebieten der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, der Plastischen Chirurgie und der Abdominalchirurgie tätig sind [21, 18, 62, 64].

Wie anfangs schon erwähnt, ist eine kritische Auswahl sowohl in Hinsicht auf die psychische als auch auf die körperliche, also gesamthaft gesundheitliche Verfassung der Patienten von entscheidender Bedeutung [20, 21, 38, 43].

Den oben angeführten Vorteilen und der allgemeinen Favorisierung bei der Transplantation von Dünndarmschleimhaut stehen im Gegensatz dazu doch einige Nachteile einer Defektdeckung mittels der verschiedenen Hauttransplantate gegenüber. In Abwägung des medizinischen Einsatzes eines Dünndarmtransplantates und zu den bestehenden Alternativen der anderen Transplantationsarten [3, 4, 5, 6, 7] sollen hier abschließend noch einige Aspekte besprochen werden.

Grundlegend werden von vielen Autoren immer wieder dieselben Argumente aufgelistet. So werden als Negativum bei der Hauttransplantation eine Schrumpfung und Fibrosierung der eingebrachten Haut genannt [43, 64], wodurch es zu Behinderungen bei der Mundöffnung kommt [43, 64]. Gerade auch die anhaltende Talgsekretion und eine Absonderung von verhorntem Epithel der Haut werden als Nachteil genannt [19, 23, 43, 45, 64]. Unangenehm für den Patienten ist auch die Tatsache, dass es weiterhin fortlaufend zu einem mehr oder weniger stark ausgeprägten Haarwuchs kommt [19, 23, 43, 45, 64]. Die entstehende Narbe ist deutlich stärker ausgeprägt [19, 23, 43, 45]. Im allgemeinen passen sich die Hautlappen auch nicht optimal der Mundhöhle an [66]. Aufgrund der fehlenden Schleimproduktion, bzw. auch der fehlenden Feuchtigkeitsspende des Transplantates ist häufig der Schluckakt erschwert [23]. In Bezug auf die funktionelle Anpassung der Haut, erkennt man auf histologischer Ebene, dass sie keinerlei Strukturwandel durchmacht, sondern ihren klassischen Aufbau beibehält [23, 43, 45].

5.0 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie sollten auf ultrastruktureller Ebene anhand der Elektronenmikroskopie die Grenz- und Übergangsbereiche zwischen dem Epithel der Mundschleimhaut und dem der Dünndarmschleimhaut untersucht werden. Es gelang uns, aufgrund unserer Abbildungen, eindeutige Zeichen einer funktionellen Anpassung v. a. von Seiten des Dünndarmepithels aufzuzeigen. So kam es zu einer Atrophie des Bürstensaums und der Ausbildung von Zelladhäsionskontakten. Für eine Metaplasie oder Transdifferenzierung bestand ultrastrukturell kein Hinweis. Zahlreiche desmosomale Verbindungen am Übergang zwischen den beiden Epithelien mit jeweiliger Hemidesmosomenausbildung von beiden Seiten her waren nachweisbar.

Beim Einsatz von transplantierten Dünndarmsegmenten und deren Schleimhaut muss sorgfältig der Nutzen der Anpassungsfähigkeit und die mögliche Differenzierung auf histologischer und ultrastruktureller Ebene gegenüber dem operativen Aufwand, der Beherrschung der mikrochirurgischen Technik, dem Auftreten von Komplikationen und der gesundheitlichen Verfassung des Patienten abgewogen werden.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Methode der Dünndarmtransplantation in der Mundhöhle sowohl zur plastischen Deckung des Gewebedefektes nach Tumorentfernung als auch als Ersatz der Mundschleimhaut ihre absolute Berechtigung hat. Allerdings ist auch nach langjähriger Anwendung keine Umdifferenzierung von Darmschleimhautepithel in Plattenepithel der Mundhöhle festzustellen.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Schwenzer N., Ehrenfeld M.
Zahn-Mund-Kieferheilkunde, Band 2; Spezielle Chirurgie
Tumoren im Mund-Kiefer-Gesichts-Bereich – Therapieprinzipien,
p110-118
Georg Thieme Verlag, Stuttgart · New York, 2002
- [2] Schwenzer N., Ehrenfeld M.
Zahn-Mund-Kieferheilkunde, Band 2; Spezielle Chirurgie
Plastische und wiederherstellende Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie,
p379-380
- [3] McGraw J. B., Dibbell D. G., Carraway J. H.
Clinical definition of independent myocutaneous vascular territories
Plast Reconstr Surg. 60 (3), p341-52; 1977
- [4] Yang G., Chen B., Gao Y., Lin X., Li J., Jiang S., He S.
Forearm free skin flap transplantation
Nat. med. J. China 61, 1981
- [5] McGraw J. B., Furlow jr. L. T.
The dorsalis pedis arterialized flap
A clinical study
Plast. Reconstr. Surg. 55, p177; 1977
- [6] Dos Santos L. F.
The vascular anatomy and dissection of the free scapular flap
Plast. Reconstr. Surg. 73, p59; 1982

- [7] Maxwell C. P., Stueber K., Hoopes J. E.
A free latissimus dorsi myocutaneous flap
Plast. Reconstr. Surg. 62, p462; 1978
- [8] Black P. W., Bevin A. G., Arnold P. G.
One-stage palate reconstruction with a free neo-vascularized jejunal graft
Plast. Reconstr. Surg. 47 (4), p316-20; 1971
- [9] Reuther J., Steinau U.
Mikrochirurgische Dünndarmtransplantation zur Rekonstruktion großer
Tumordefekte der Mundhöhle
Dtsch. Z. Mund-, Kiefer- u. Gesichts-Chir. 4, 131; 1980
- [10] Ehrenberger K., Grasl M., Piza H., Roka R., Swoboda H., Wicke W.
Die Wertigkeit des freien, mikrovaskulär anastomisierten
Dünndarminterponates in der Wiederherstellungschirurgie nach
Resektion von T4-Tumoren
oberen aerodigestiven Traktes
Laryng. Rhinol. Otol. 65, 1986; p643-645
- [11] Brachvogel P., Berger A., Hausamen J.-E., Schmelzeisen R.
Langzeiterfahrungen mit der Dünndarmtransplantation
Fortschr Kiefer Gesichtschir. 35, p60-63; 1990
- [12] Alius J.
Freies Jejunumtransplantat in der Mundhöhle:
Immunhistochemische Analyse der Grenzstrukturen zwischen
Transplantat und Mundschleimhaut mit bis zu 21 Jahren
Transplantatliegedauer
N.e.

- [13] Carrel, A.
The Surgery of Blood vessels etc.
John Hopkins Hosp.
Bulletin 18, p18; 1907
- [14] Seidenberg B., Rosenak S.S., Hurwitt E.S., Som M.L.
Immediate reconstruction of the cervical esophagus by a revascularised
isolated jejunal segment
Ann Surg 149 (2), p162-71; 1959
- [15] Herbsmann H., Rabson A.S., Schatten W.E.
Experimental Transplantation of Free Grafts of Intestinal Mucous
Membrane
Plast Reconstr Surg. 20 (5), p366-78; 1957
- [16] Nakayama K., Yamamoto K., Tamiya T., Makino H., Odaka M.,
Ohwada M., Takahashi H.
Experience with free autograft of the bowel with a new venous
anastomosis apparatus
Surgery 55, p796-802; 1964
- [17] Peters C. R., McKee D. M., Berry B. E.
Pharyngo-esophageal reconstruction with revascularized jejunal
Transplants
Am J Surg. 121 (6), p675-8; 1971
- [18] Robinson D.W., MacLeod A.
Microvascular free jejunum transfer
British Journal of Plastic Surgery, 35, p258-276; 1982

- [19] Reuther J., Steinau H. U., Wagner R.
Wiederherstellung ausgedehnter Schleimhaut-Weichteil-Defekte der
Mundhöhle mit mikrochirurgischem Dünndarmtransfer
Chirurg 54, p379-386; Springer-Verlag 1983
- [20] Reuther J., Mühling J., Michel C.
Probleme bei der freien Gewebetransplantation mit mikrochirurgischer
Revaskularisierung
Fortschr Kiefer Gesichtschir., 30, p158-160; 1985
- [21] Hausamen J.-E., Berger A., Reich R.H.
Untersuchungen über die Komplikationen der mikrovaskulären
Dünndarmtransplantation als Grundlage zur Verbesserung der
Operationstechnik
Fortschr Kiefer Gesichtschir., 35, p161-163; 1985
- [22] Habel G., O'Regan B., Carter J.
Free jejunal transfer in oral reconstruction
Br J Oral Maxillofac Surg. 29 (3), p159-63; 1991
- [23] Berger A., Hausamen J.-E., Löhlein D.
Schleimhautersatz in der Mundhöhle mit freiem Dünndarmtransplantat
Nach Tumorresektion
Handchir Mikrochir Plast Chir. 15 (3), p164-167; 1983
- [24] Berger A., Tizian C., Hausamen J.-E., Schultz-Coulon H.-J., Löhlein D.
Free jejunal graft for reconstruction of oral, oropharyngeal and pharyngo-
esophageal defects
J Reconstr Mikrosurg. 1 (2), p83-94; 1984

- [25] Schultz-Coulon H.-J., Berger A., Tizian C., Löhlein D.
Reconstruction of large defects of the oral mucosa with free,
revascularized jejunum transplants
HNO 33 (8), p349-54; 1985, German.
- [26] Meyer H.-J., Terrahe K., Haug H., Schmidt W.
Die freie Dünndarmtransplantation zur plastischen Rekonstruktion von
Mundhöhle, Pharynx und zervikalem Ösophagus
Erfahrungsbericht nach dreijähriger Anwendung
Laryng Rhinol Otol. 67, p1-6
Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York 1988
- [27] Meyer H.-J., Schmidt W.
Klinische Anwendung mikrovasculär reanastomosierter Transplantate
HNO, 39 (6), p212-217; Springer-Verlag 1991
- [28] Sasaki T. M., Baker H. W., McConnell D. B., Vetto R. M.
Free jejunal mucosal patch graft reconstruction of the oropharynx
Arch Surg. 117 (4), p459-62; 1982
- [29] Sakamoto H., Uematsu M., Morihana T., Goto J., Harashina T.,
Tanino R., Makuuchi H.
Reconstruction of oral defects using free revascularized jejunum transfer
Gan No Rinsho. 31 (8), p908-13; 1985, Japanese
- [30] Giovanoli P., Frey M., Schmid S., Furry R.
Free jejunum transfer for functional reconstruction after tumour
resections in the oral cavity and the pharynx: changes of morphology
and function
Microsurgery 17 (10), p535-44; 1996

- [31] Borbely L., Horvath Ors. P., Kovacs A., Olah T., Feher A., Meray J.
Reconstruction of the oral and pharyngela mucosa by a microsurgical
method using a jejunal graft
Orv Hetil. 131 (32), p1757-60; 1990, Review. Hungarian.
- [32] Ianetti G., Belli E., Spallaccia F., Cicconetti A., Cavallaro A.,
Cisternino S.
The use of the jejunum free flap in the reconstruction of the oral cavity
Acta Otorhino Laryngol Ital. 14 (2), p167-83; 1994; Italian.
- [33] Jacobson H. J., Suarez E. L.
Microsurgery in anastomosis of small vessels
Surg. Forum 11, p242; 1960
- [34] Jacobson H. J., Suarez E. L.
Micorvascular Surgery
Dis. Chest 41, p220 ; 1962
- [35] Krizek T.J., Tani T., Desprez J.D., Kiehn C.L.
Esperimental transplantation of composite grafts by microsurgical
vascular anastomoses
Plast Reconstr Surg 36 (5), p538-46; 1965
- [36] Daniel R. K., Taylor G. I.
Distant transfer of an island flap by microvascular anastomoses
A clinical technique
Plast Reconstr Surg 52 (2), p111-17; 1973
- [37] O'Brien B. M., McLeod A. M., Hayhurst J. W., Morrison W. A.
Successful transfer of a large island flap from the groin to the foot by
microvascular anastomoses
Plast Reconstr Surg 52, p490; 1973

- [38] O'Brien B. M.
Microvascular reconstructive surgery
Churchill Livingstone
Edinburgh · London · New York, 1977
- [39] Bootz F., Müller G. H.
Mikrovaskuläre Gewebetransplantation im Kopf-Hals-Bereich
Lappentnahmetechniken – Jejunumtransplantat, p56-8
Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York 1992
- [40] Mc Kee D.M., Peters C.R.
Reconstruction of the Hypopharynx and Cervical Esophagus with
Microvascular Jejunal Transplant
Clinics in Plastic Surgery 5 (2), p305-312; 1978
- [41] Löhlein D., Pichlmayr R.
Chirurgische Therapie
Kapitel 12 Dünndarm, p474-5
Springer-Verlag Berlin · Heidelberg 1991
- [42] Löhlein D.
Technik und Probleme bei der Dünndarmsegmententnahme zur freien
Transplantation
Handchir 20, p189-191; Hippokrates Verlag GmbH 1988
- [43] Hausamen J.-E., Berger A., Löhlein D.
Neue Aspekte bei der Wiederherstellung von großen
Schleimhautdefekten der Mundhöhle durch mikrovaskulär
anastomosierte Dünndarmtransplantate
Handchirurgie 17, p259-265
Hippokrates Verlag GmbH 1985

- [44] Reuther J.
Historische Entwicklung und derzeitiger Stand der Mikrogefäßchirurgie
Fortschr Kiefer Gesichtschir 35, p2-7; 1990
- [45] Reuther J.
Fünffährige Erfahrung mit dem mikrochirurgischen Dünndarmtransfer
zur Wiederherstellung ausgedehnter Weichteildefekte des Oropharynx
Dtsch. Zahnärztl. Z. 40 (5), 450-460; 1985
- [46] Leonhardt H.
Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen
Verdauungsorgane, p412; p437-446;
Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York, 1990
- [47] Schiebler T.H., Schmidt W., Zilles K.
Anatomie
Histologie, Gewebelehre, Epithelgewebe, p38
Springer-Verlag Berlin · Heidelberg, 1999
- [48] Berkovitz B. K. B., Holland G. R., Moxham B. J.
Farbatlas und Lehrbuch der oralen Anatomie
Die Histologie der Gewebe im Mund- und Kieferbereich –
Mundschleimhaut, p124-136
Carl Hanser Verlag München Wien 1980
- [49] Junquiera L.C., Carneiro J., Kelley R.O.
Histologie
Grazl M., Verdauungstrakt –Mundhöhle, p248
Springer-Verlag Berlin · Heidelberg, 2002

- [50] Welsch U.
Sobotta – Lehrbuch Histologie
Verdauungsorgane – Kopfdarm, 304-307
Urban & Fischer Verlag München · Jena, 2003
- [51] Leonhardt H.
Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen
Verdauungsorgane, p437-446
Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York, 1990
- [52] Welsch U.
Sobotta – Lehrbuch Histologie
Verdauungsorgane – Rumpfdarm, p334-343
Urban & Fischer Verlag München · Jena, 2003
- [53] Junquiera L.C., Carneiro J., Kelley R.O.
Histologie
Grazl M., Verdauungstrakt – Dünndarm, p259-263
Springer-Verlag Berlin · Heidelberg, 2002
- [54] Welsch U.
Sobotta – Lehrbuch Histologie
Die Zelle – Zellmembran, p23
Urban & Fischer Verlag München · Jena, 2003
- [55] Welsch U.
Sobotta – Lehrbuch der Histologie
Begriffe und Methodik – Präparatherstellung, p4-9
Urban & Fischer Verlag München · Jena 2003

- [56] Flegler S.L., Heckman J.W., Klomparens K.L.
Elektronenmikroskopie
Einführung, p3
Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg· Berlin· Oxford 1995
- [57] Welsch U.
Sobotta – Lehrbuch der Histologie
Begriffe und Methodik – Spezielle Techniken der
Elektronenmikroskopie, p9-11
Urban & Fischer Verlag München · Jena 2003
- [58] Flegler S.L., Heckman J.W., Klomparens K.L.
Elektronenmikroskopie
Probenpräparation für die TEM, p147-151
Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg· Berlin· Oxford 1995
- [59] Flegler S.L., Heckman J.W., Klomparens K.L.
Elektronenmikroskopie
Probenpräparation für die TEM, p159-162
Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg· Berlin· Oxford 1995
- [60] Reichart P., van de Berghe P., Becker J., Schuppan D., Hausamen J.-E.
Zur Bedeutung epithelial-mesenchymaler Interaktionen in mikrovaskulär
gestielten Dünndarmtransplantaten zum Ersatz oraler Mukosa
Fortschr Kiefer Gesichtschir 35, p 63-66, 1990
- [61] Kermer C., Ziya-Ghazvini F., Poeschl P. W., Klug C.
Two stage reconstruction with revascularized grafts after resection of
retromolar and oropharyngeal carcinoma
Int J Oral Maxillofac Surg. 33 (6), p554-7 ; 2004

- [62] Zacherl J., Wild K., Öckher M., Glaser C., Rath T., Millesi W., Wenzl E.
Dünndarmentnahme bei der autologen Jejunumtransplantation zur
Rekonstruktion in der Mundhöhle ist ein komplikationsarmer
Zusatzeingriff
Langenbecks Arch Chir 382, p55-58; Springer-Verlag 1997
- [63] Reuther J, Mühling J.
Zehnjährige Erfahrungen mit dem mikrochirurgischen
Dünndarmtransplantat zur Rekonstruktion des Oropharynx
Fortschr Kiefer Gesichtschir (Germany, West), 35, p57-60; 1990
- [64] Hausamen J.-E., Schneider W.
Indikation und Technik der mikrovaskulären Dünndarmtransplantation in
Kombination mit den herkömmlichen Techniken der Gesichtswichteil-
und Gesichtsschädelrekonstruktion
Handchirurgie 20, p249-254; Hippokrates Verlag GmbH 1988
- [65] Frick A., Baumeister R.G.H., Mees K.
Variationsmöglichkeiten der freien autogenen Jejunumtransplantation zur
differenzierten Rekonstruktion des Oropharynx
Der Chirurg 71, p1493-1499; Springer-Verlag 2000
- [66] Mühling J., Reuther J., Weber W., Ordnung R., Brillinger A.
Der Einfluss moderner Rekonstruktionsverfahren auf Radikalität und
Überlebenszeit beim Mundhöhlen-Carcinom
Fortschr Kiefer Gesichtschir. 37, p86-88; 1992

7. Abbildungsverzeichnis:

- Abb. 1: Bootz F., Müller G.H.
Mikrovaskuläre Gewebetransplantation im Kopf-Hals-Bereich
Lappenentnahmetechniken – Jejunumtransplantat, p57
Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York, 1992
- Abb. 2: Bootz F., Müller G.H.
Mikrovaskuläre Gewebetransplantation im Kopf-Hals-Bereich
Lappenentnahmetechniken – Jejunumtransplantat, p57
Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York, 1992
- Abb. 3: Bootz F., Müller G.H.
Mikrovaskuläre Gewebetransplantation im Kopf-Hals-Bereich
Lappenentnahmetechniken – Jejunumtransplantat, p58
Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York, 1992
- Abb. 4: Junquiera L. C., Carneiro J., Kelley R.O.
Histologie
Epithelgewebe, p48
Springer-Verlag Berlin · Heidelberg 2002
- Abb. 5: Berkovitz B. K. B., Holland G. R., Moxham B. J.
Farbatlas und Lehrbuch der oralen Anatomie
Die Histologie der Gewebe im Mund- und Kieferbereich
Mundschleimhaut, p124
Carl Hanser Verlag München · Wien 1980

- Abb. 6: Berkovitz B. K. B., Holland G. R., Moxham B. J.
Farbatlas und Lehrbuch der oralen Anatomie
Die Histologie der Gewebe im Mund- und Kieferbereich
Die Gingiva und die alveoläre Mukosa, p129
Carl Hanser Verlag München · Wien 1980
- Abb. 7: Berkovitz B. K. B., Holland G. R., Moxham B. J.
Farbatlas und Lehrbuch der oralen Anatomie
Die Histologie der Gewebe im Mund- und Kieferbereich
Mundschleimhaut, p125
Carl Hanser Verlag München · Wien 1980
- Abb. 8: Junquiera L. C., Carneiro J., Kelley R.O.
Histologie
Epithelgewebe, p47
Springer-Verlag Berlin · Heidelberg 2002
- Abb. 9: Welsch U.
Sobotta – Lehrbuch Histologie
Verdauungsorgane – Dünndarm, p341
Urban & Fischer Verlag München · Jena 2003
- Abb. 10: Pathologisches Institut der Universität Würzburg
- Abb. 11: Pathologisches Institut der Universität Würzburg
- Abb. 12: Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie Universität Würzburg
Probebiopsie
- Abb. 13: Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie Universität Würzburg
Probebiopsie

Abb.14: Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie Universität Würzburg
Probibiopsie

8. Anhang:

Rezept für Fixierung, Kontrastierung und Einbettung nach Karnowsky

- Paraffinrauslösung durch Xylol
- Auswaschen des Xylols durch 100%-, 90%-, 70%- und 50%igen Alkohol (Aceton)
- Nachfixierung 90 Minuten in 2%igen gepuffertem Osmiumtetroxid
- 50%-, 70%-, 90%- und 100%iger Alkoholzuführung (Aceton)
- 2 x 15 Minuten Propylenoxyd (Entwässerung)
- 30 Minuten 2 : 1 Propylenoxyd : Epon Mischung
 - 30 Minuten 1 : 1 Propylenoxyd : Epon Mischung
 - 30 Minuten 1 : 2 Propylenoxyd : Epon Mischung
- Eponlösung über Nacht bei 4° C
- Ausbettung in frische Eponlösung (zähflüssiges Epoxydharz)
- ca. 48 Stunden Polymerisierung bei 65° C
- Schneiden von Semidünnschnitten ($\frac{1}{2}$ - 1 μ m) mittels Ultramikrotom
- Färbung nach Giemsa
- Schneiden von Ultradünnschnitten (ca. 100 nm) mittels Ultramikrotom
- Aufbringen der Schnitte auf Gitternetze (Kupfer-Rodium beschichtet,
Durchmesser 3 mm)
- Nachkontrastierung 5 Minuten mit 8% Uranylacetat → 5 Minuten Bleicitrat

Danksagungen

Herrn Prof. Dr. Dr. J. F. Reuther, Direktor der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, danke ich vielmals für die Überlassung des Themas und die Erlaubnis, die Untersuchung an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie durchführen zu dürfen.

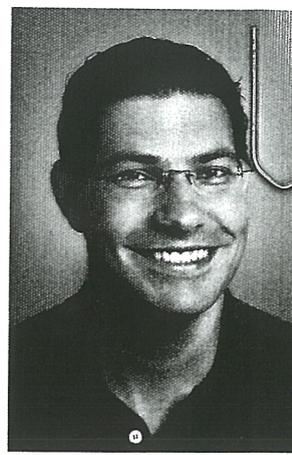
Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. J. Bill danke ich vielmals für die stetige Beratung, die freundliche Unterstützung vor allem bei der Vorbereitung und Erarbeitung des Themas und die fortwährende professionelle Betreuung .

Herrn Priv.-Doz. Dr. G. Ott danke ich vielmals für die freundliche Durchsicht und die Beratung bei der Dissertation.

Herrn Dr. P. Adam danke ich vielmals für die freundliche Unterstützung und die professionelle Betreuung, sowohl bei der Auswertung der elektronenmikroskopischen Bilder als auch für seine persönliche Hilfe bei Fragen zur Histologie und Elektronenmikroskopie.

Frau E. Werder danke ich vielmals für die hilfreiche Unterstützung vor allem bei der Erstellung der elektronenmikroskopischen Aufnahmen, aber auch im Hinblick auf die Beantwortung der Fragen zur Elektronenmikroskopie und die Überlassung der Abbildungen Nr. 10 und 11.

Nussbaumweg 7 · 91080 Rathsberg / Marloffstein
Telefon: 09131 / 27374 · E-mail: frederik.farmand@gmx.net



Frederik Farmand

Persönliche Angaben

Name:	Farmand
Vorname:	Frederik
Geburtsdatum:	30.08.1978
Geburtsort:	Erlangen
Familienstand:	ledig
Wohnort:	Nussbaumweg 7, 91080 Rathsberg / Marloffstein
Telefon:	09131 / 27374 - (0179 / 1034524)
E-mail:	frederik.farmand@gmx.net

Schulbildung

April 1985 – Mai 1988:	Besuch der Grundschule in Benglen / Schweiz
Mai 1988:	Umzug nach Baiersdorf / Deutschland
Mai 1988 – Juli 1989:	Besuch der Grundschule in Baiersdorf
September 1989:	Übertritt an das Christian-Ernst-Gymnasium in Erlangen
Mai 1998:	Abitur am Christian-Ernst-Gymnasium in Erlangen

Studium

Mai 2000:	Beginn des Zahnmedizinstudiums an der Universität Würzburg
März 2001:	Vorphysikum an der Universität Würzburg
Oktober 2002:	Physikum an der Universität Würzburg
August 2005:	Staatsexamen an der Universität Würzburg

Promotion

Seit SS 2003: Elektronenmikroskopische Untersuchung der gewebetypischen Ultrastruktur von Dünndarmtransplantaten in der Mundhöhle

Famulaturen

September 1999 – März 2000: Praktikum im zahntechnischen Labor Uhl in Stein / Nürnberg

August – September 2003: Praktikum in der Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie im Klinikum Süd in Nürnberg

August – September 2005: Auslandsfamulatur in Cajamarca und Arequipa, Peru; Zahnärztliches Hilfsprojekt des DRK

Sprachkenntnisse

Sehr gute Fremdsprachenkenntnisse in Englisch und Spanisch

Soziales Engagement

Semestersprecher während des Studiums, SS 2000 – SS 2005

 Frederik Farmand

Frederik Farmand