

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. A. Thiede

**IN VITRO- UND IN VIVO UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS DER
KEIMKONTAMINATION AUF DEN FUNKTIONSVERLUST RESORBIERBARER
CHIRURGISCHER NAHTMATERIALIEN**

Inaugural – Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Christian Schwarz
aus Tönisvorst

Würzburg, Oktober 2003

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. E.S. Debus

Koreferent: Prof. Dr. med. A. Thiede

Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 10.05.2004

Der Promovend ist Arzt im Praktikum

Meiner Frau in Liebe,
meinen Eltern in Dankbarkeit.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen

1.	Einleitung	1
2.	Fragestellung	4
2.1.	Fragestellung Experimenteller Teil I	4
2.2.	Fragestellung Experimenteller Teil II	4
3.	Material und Methodik	5
3.1.	Experimenteller Teil I: Operativer Teil	5
3.1.1.	Tierspezies und Tierhaltung	5
3.1.2.	Studiengruppen	5
3.1.3.	Nahtmaterialien	6
3.1.4.	Selektive Darmdekontamination	7
3.1.5.	Operationsvorbereitung	8
3.1.6.	Anastomosenerstellung und Fadenimplantation	8
3.1.7.	Postoperativer Verlauf	10
3.1.8.	Anastomosenentnahme und Fadenexplantation	10
3.1.9.	Aufarbeitung der Proben	12
3.2.	Experimenteller Teil I: Messungen	12
3.2.1.	Laserflowmetrie	12
3.2.2.	Berstungsdruck	13
3.2.3.	Berstungslokalisation	15
3.2.4.	Zugfestigkeit	15
3.2.5.	Histologie	16
3.2.6.	Statistik	16
3.3.	Experimenteller Teil II: Mikrobiologischer Teil	16
3.3.1.	Nahtmaterialien	16
3.3.2.	Nährmedien	19
3.3.3.	Versuchskeime	20
3.3.4.	Versuchsanordnung	21
3.3.5.	Inkubationsverfahren	22
3.3.6.	Photometrie	23
3.3.7.	ph-Metrie	24
3.3.8.	Zugmessung	25
4.	Ergebnisse	26
4.1.	Ergebnisse Experimenteller Teil I: Operativer Teil	26
4.1.1.	Selektive Darmdekontamination	26
4.1.2.	Postoperativer Gewichtsverlauf	27
4.1.3.	Postoperativer Verlauf	27
4.2.	Ergebnisse Experimenteller Teil I: Messungen	28

4.2.1.	Laserflowmetrie	28
4.2.2.	Berstungsdruck	31
4.2.3.	Berstungslokalisierung	35
4.2.4.	Zugfestigkeit der Anastomosen	36
4.2.5.	Zugfestigkeit der Fadenimplantate	40
4.2.6.	Histologie	42
4.3.	Ergebnisse Experimenteller Teil II: Mikrobiologischer Teil	43
4.3.1.	Zugmessung Bakterieninkubation	43
4.3.2.	Zugmessung Nährmedieninkubation	46
4.3.3.	Zugmessung in Abhängigkeit des pH-Wertes	47
5.	Beantwortung der Fragen	49
5.1.	Beantwortung Fragestellung Experimenteller Teil I	49
5.2.	Beantwortung Fragestellung Experimenteller Teil II	50
6.	Diskussion	51
7.	Zusammenfassung	62
8.	Literatur	65
	Danksagung	
	Lebenslauf	

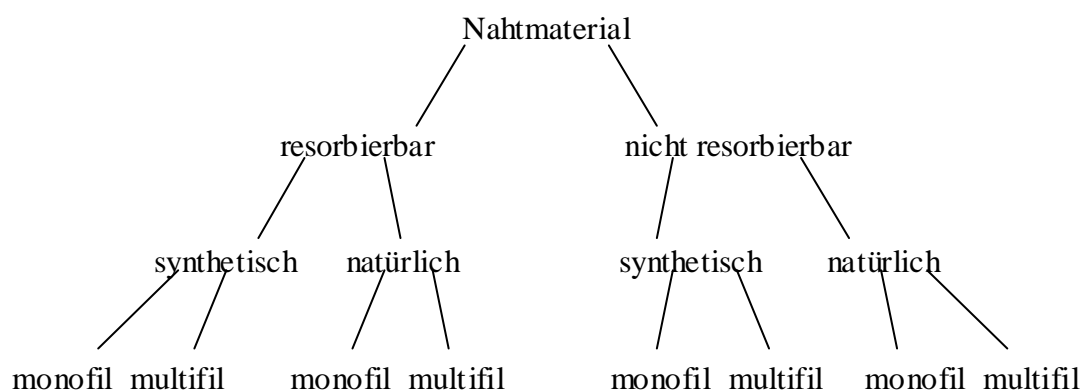
Verzeichnis der Abkürzungen

EP	Europäische Pharmakopöe
USP	United States Pharmacopoea
SDD	selektive Darmdekontamination

1. Einleitung

Das Nahtmaterial ist eines der wichtigsten Arbeitsmittel in der Hand des operativ tätigen Mediziners. So stellt der Wundverschluß mit Nadel und Faden eine jahrtausende alte Technik dar. Bereits 3000 v. Chr. wurden chirurgische Nähte verwendet, wie ägyptische Papyri belegen. Damals kam der Wahl des verwendeten Materials eher eine untergeordnete Rolle zu, standen doch nur natürliche Materialien zur Verfügung wie Tiersehnen, Haare, aus Tierdärmen gedrehte Fäden, gesponnene Fäden aus Pflanzenfasern oder geschnittene Streifen aus Leder oder Pergament. Nachdem im 19. Jahrhundert Metall- und Seide-Fäden favorisiert worden waren, revolutionierte Lister 1867 mit seinen Forschungen zur Verhütung der Wundeiterung die Beurteilung und Verwendung des Nahtmaterials. Auf Basis der Arbeit von Koch und Pasteur folgerte Lister, dass Wundeiterungen, die zuvor als nahezu unvermeidbar galten, verhindert werden können, wenn chirurgisches Nahtmaterial mit Karbolsäure desinfiziert wird. Von da an kam der Wahl des optimalen Nahtmaterials immer größere Bedeutung zu. Zunächst schrieb Catgut in all seinen Variationen um 1900 Geschichte. Doch mit den Möglichkeiten, resorbierbare Nahtmaterialien industriell zu synthetisieren, entwickelte sich der Markt plötzlich sehr schnell. Nun standen synthetische Fäden aus Polyvinylalkohol, Polyamid, synthetisches Collagen, Polyester und bald Polyglycolsäure zur Verfügung.

Heutzutage kann man das Nahtmaterial nach folgenden Kriterien grob unterteilen:



Unter Resorption versteht man hierbei die Auflösbarkeit des Fadens im menschlichen Gewebe. Die Resorption kann enzymatisch, wie bei Catgut oder hydrolytisch, wie bei den

synthetisch resorbierbaren Polymeren, erfolgen (Anscombe et al. 1970, Salthouse und Matlaga 1976).

Bezüglich des Fadenaufbaus unterscheidet man monofile und multifile Fäden. Monofile Fäden bestehen aus einem Filament, während multifile aus vielen dünnen Einzelfilamenten gezwirnt oder geflochten sind.

Die mittlerweile kaum überschaubare Mannigfaltigkeit an Nahtmaterialien stellt den Chirurgen immer wieder vor die Entscheidung, für welchen Zweck er welches Material einsetzen soll. Ein ideales Nahtmaterial sollte hierbei hohe Fadenzug- und Knotenbruchfestigkeit, gute Knüpfeigenschaften, hohe Knotensitzfestigkeit, definierte Funktionsdauer, geringe Sägewirkung, hohes Gewebegleitvermögen, minimale Gewebereaktionen, minimale Kapillarität, Infektionshemmung und nicht zuletzt niedrige Kosten beinhalten. Aber nicht nur das Material selbst, sondern auch lokale Faktoren können die optimale Wundheilung negativ beeinflussen: Alter, Mangelernährung und Vitaminmangel des Patienten, Durchblutung und Schock, Ikterus, Urämie, hohe Dosen von Kortikosteroiden, Zytostatika und Radiatio sowie eine bestehende Entzündung des Gewebes (Lünstedt B. et al. 1994). Der Operateur selbst spielt mit seiner Erfahrung und Nahttechnik eine wesentliche Rolle für die Sicherheit seiner Naht (Beickert R. und Imhoff Ch. v, 1984; Vogelbach P. und Harder F. 1994). Aber auch die verschiedenen Gewebe und Organe zeigen offensichtlich unterschiedliche Anforderungen an ein optimales Nahtmaterial.

Klinische Untersuchungen machen immer wieder deutlich, dass colorektale Eingriffe die höchste anastomosenbedingte Komplikationsrate im Gastrointestinaltrakt aufweisen. Die naheliegendsten Gründe hierfür sind zum Einen die schlechte Durchblutung, zudem der fehlende Serosaüberzug des extraperitonealen Rektums. Darüberhinaus liegt in der intraluminalen Keimkonzentration ein weiteres Komplikationsrisiko. Untersuchungen machten deutlich, dass sich gravierende Unterschiede bzgl. der organspezifischen Resorptionszeiten von verschiedenen resorbierbaren Nahtmaterialien ergaben. In diesem Versuch wurden zwei verschiedene resorbierbare Nahtmaterialien - Dexon Bicolor und Monocryl- in unterschiedliche Gewebe implantiert. Mit Hilfe eines Tensiometers konnte der Funktionsverlust der resorbierbaren Nahtmaterialien nach 14 Tagen quantifiziert werden. Es zeigte sich, dass lediglich das Fadenimplantat, welches intraluminal im Rectum fixiert war- also einer sehr hohen Keimanzahl ausgesetzt war- einen signifikant hohen Funktionsverlust erfahren hatte. Vergleiche mit weiteren Geweben (Muskulatur, Leber, Magen, Pankreas) machten deutlich, dass diese signifikante Reduktion der Resorptionszeit im Rectum am ehesten auf die intraluminal Keimkontamination zurückzuführen ist (Diener H.,

Dissertationsarbeit, 2000). Auch Schardey et al. (1994) konnten zeigen, dass eine Reduktion der Keimzahlen zu einer signifikanten Senkung der Insuffizienzrate der Anastomosen führt. Aber welchen Einfluß haben Mikroorganismen auf Darmanastomosen? Greifen sie unmittelbar den resorbierbaren Faden an? Resorbierbare Nahtmaterialien werden ausschließlich durch Hydrolyse abgebaut (Anscombe et al. 1970, Salthouse und Matlaga 1976, einzelne Herstellerangaben). Kann man den Vorgang der Hydrolyse beschleunigen oder verlangsamen? Welchen Einfluß hat das Umgebungsmilieu mit seinem Ph-Wert auf die verschiedenen Nahtmaterialien?

Um diesen Fragen nachgehen zu können, wurden im folgenden zwei Wege beschritten. In einer in vivo-Untersuchung wurde der Einfluß der Keimkontamination auf die erstellte Anastomose am Rattencolon untersucht. Die Mikroflora des Rattencolons gleicht nach Untersuchungen von Herrmann et al. (1964) der des Menschen. Durch lokale Anwendung nicht-resorbierbarer Antibiotika (Stoutenbeek CP. et al., 1984; Unertl K. et al., 1987) kann die Mikroflora des Gastrointestinaltraktes manipuliert werden. In Anlehnung an Schardey H.M. et al. (1994) wurden daher zur selektiven Darmdekontamination Tobramycin, Polymyxin, Metronidazol und Vancomycin verwendet.

In einer in vitro-Untersuchung wurde der Einfluß verschiedener Keime, Keimkonzentrationen, Nährmedien und pH-Werte auf das Abbauverhalten von Nahtmaterialien untersucht.

2. Fragestellung

2.1. Fragestellung Experimenteller Teil I

Der Experimentelle Teil I diente dazu folgenden Fragestellungen nachzugehen:

1. Lässt sich durch eine selektive Darmdekontamination die colorectale Zusammensetzung der Mikroflora verändern und die Keimzahl messbar reduzieren?
2. Lässt sich die Resorptionszeit von resorbierbaren Nahtmaterialien durch eine selektive Darmdekontamination verlängern?
3. Bewirkt eine selektive Darmdekontamination eine verbesserte Anastomosenheilung und eine erhöhte mechanische Stabilität im Anastomosenbereich?
4. Zeigen sich histologische Unterschiede im Heilungsverlauf der Anastomosenregion zwischen der Dekontaminations- und der Kontrollgruppe?

2.2. Fragestellung Experimenteller Teil II

Der Experimentelle Teil II diente dazu folgenden Fragestellungen nachzugehen:

1. Haben Mikroorganismen einen Einfluß auf das Abbauverhalten resorbierbarer Nahtmaterialien?
2. Beeinflussen weitere Faktoren das Abbauverhalten resorbierbarer Nahtmaterialien?

3. Material und Methoden

3.1. Experimenteller Teil I: Operativer Teil

3.1.1. Tierspezies und Tierhaltung

Als Versuchstiere dienten männliche Wistarratten (Wistar Unilever, Stamm: HsdCpb:WU) der Firma Harlan Winkelmann, Borchel. Die Tiere wurden in Makrolon®-Käfigen in vollklimatisierten Räumen der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg gehalten.

Zum Zeitpunkt der Erstoperation waren die Tiere 3-4 Monate alt und wogen zwischen 250g und 300g. Sie erhielten jeden zweiten Tag frische Einstreu, Zellstoffunterlagen sowie fortwährend Altromin®-Pressfutter und Wasser ad libitum. Das Nahrungsangebot wurde einmal wöchentlich durch Haferflocken und Sonnenblumenkerne ergänzt.

Nach erfolgter Operation wurden sie zu je zwei Tieren in ihren Käfigen in Laminar-airflow-Schränken (Scanbur, Koge, Dänemark) nachbeobachtet. Dazu gehörte das tägliche Wiegen (Waage: Heraeus, Hanau) und eine körperliche Untersuchung (Fellpflege, Exsikosezeichen, abdominelle Resistenzen, Entzündungszeichen, Stuhlverhalten, Fressverhalten, Schmerzzeichen sowie sonstige Verhaltensauffälligkeiten), die genau protokolliert wurden und bei Auffälligkeiten zu einer sofortigen explorativen Relaparatomie des Tieres geführt hätten, um unnötiges Leiden zu verhindern.

Die Versuche wurden gemäß der Genehmigung zur Durchführung von Tierversuchen der Regierung von Unterfranken nach § 8, Abs. 1 des Tierschutzgesetzes durchgeführt (Genehm.-Nr. 621-2531.01-69/98).

3.1.2. Studiengruppen

Operiert wurden 92 männliche Wistarratten mit einem Gewicht von 250g bis 300g. Diese wurden 4 Gruppen zugeordnet:

Gruppe I (n=20) wurde am Tag der Operation direkt die Proben entnommen, Gruppe II (n=24) wurde am Tag 3 zur Probenentnahme reoperiert, Gruppe III (n=24) wurde am Tag 7 reoperiert und Gruppe IV (n=24) wurde am Tag 14 reoperiert.

Die Anastomosenerstellung jeder Gruppe erfolgte mit jeweils 4 verschiedenen Nahtmaterialien (Monocryl®, Monosyn®, Biosyn® und Maxon®).

	Tag 0	Tag 3	Tag 7	Tag 14	Gesamt
Monocryl®	5	6	6	6	23
Monosyn®	5	6	6	6	23
Biosyn®	5	6	6	6	23
Maxon®	5	6	6	6	23
Gesamt	20	24	24	24	92

Tab.3.1.2: Anzahl der pro Untersuchungszeitpunkt operierten Tiere unter Berücksichtigung des jeweils verwendeten Nahtmaterials.

Die Gruppen der Tage 3, 7 und 14 wurden weiter aufgeteilt. Gruppe A erhielt vom 7. präoperativen Tag bis zum Zeitpunkt der Reoperation Tobramycin (320 mg/l), Polymyxin B (400 mg/l), Vancomycin (500 mg/l) und Metronidazol (500 mg/l) ad libitum im Trinkwasser zur selektiven Darmdekontamination. Gruppe B erhielt ausschließlich Trinkwasser.

Als Kontrollgruppe diente das nicht-operierte Colon von 5 Ratten. Hieraus ließen sich Vergleichswerte für Berstungsdruck- und Zugmessungen am nicht behandelten Colon aufstellen.

Um Aufschlüsse über die Zugfestigkeit des Nahtmaterials selbst zu erhalten, wurden den Tieren der Gruppen A und B zusätzlich zu den erstellten Anastomosen je zwei Fäden in das Lumen des colon descendens implantiert.

3.1.3. Verwendete Nahtmaterialien

Um den Einfluss der Keimkontamination auf den Funktionsverlust der Nahtmaterialien in vivo zu untersuchen, wurden vollsynthetische, monofile, resorbierbare Fäden verwendet: Monocryl®, Monosyn®, Biosyn® und Maxon®. Alle Vertreter sind Copolymere der Ausgangssubstanz Glycolsäure (Produktbeschreibung unter 3.3.1.).

Verwendung fanden hierbei für die Anastomosenerstellung Fäden der Stärke 6-0 USP und für die Fadenimplantation Fäden der Stärke 4-0 USP.

Trotz weltweiter Einführung des metrischen Systems nach der Europäischen Pharmakopöe hat sich die Bezeichnung der Fadenstärke nach USP im klinischen Sprachgebrauch bis heute erhalten. Nachfolgend eine auszugsweise Tabelle zum Vergleich der Fadenstärken nach dem USP- und EP-Schema.

Ø in mm	Stärke metric/EP	USP
0,050-0,069	0,5	7-0
0,070-0,099	0,7	6-0
0,100-0,149	1	5-0
0,150-0,199	1,5	4-0
0,200-0,249	2	3-0
0,250-0,299	2,5	2-0

Tab.3.1.3: Tabelle zum Vergleich der Nahtmaterialstärken

3.1.4. Selektive Darmdekontamination

In Anlehnung an Schardey H. M. et al. (1997) wurde die Dekontaminationsgruppe vom 7. präoperativen Tag bis zum Tag der Probenentnahme durch Beimischung von Tobramycin (320 mg/l), Polymyxin B (400 mg/l), Vancomycin (500 mg/l) und Metronidazol (500 mg/l) zum Trinkwasser dekontaminiert. Jeden zweiten Tag wurde diese Mischung erneuert und das Trinkverhalten der Tiere kontrolliert. Der Erfolg der Dekontamination wurde ab dem 5. präoperativen Tag durch Stuhlproben in zweitägigem Abstand kontrolliert. Diese wurden unter sterilen Bedingungen gewonnen, um eine Kontamination mit anderen Keimen zu verhindern und anschließend im Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg ausgewertet. Dazu wurden die Proben mit Impfösen auf Agarplatten (Columbia-Blut-Agar, bio-Merieux; VL-Schaedler-Agar, KV-Schaedler-Agar, Becton und Dickinson; Mac Conkey-Agar, Difco) ausgestrichen und anschließend in einem Klimaschrank (Firma Heraeus) bei 37°C aerob und anaerob kultiviert. Nach semiquantitativer Bestimmung wurden die Kulturen isoliert und nach morphologischen, physiologischen und chemischen Merkmalen differenziert. Zu diesem Zweck wurden Grampräparate, AntibioGramme und standardisierte Mikromethoden (API 20E oder „Bunte Reihe“, Analysen mit Vitek 2, bio-Merieux) angewandt.

Zur Ermittlung der physiologischen Keimflora der Wistarratte wurden intraoperativ unter sterilen Bedingungen von 5 Tieren je 5 Stuhlproben gewonnen und wie oben dargestellt ausgewertet.

3.1.5. Operationvorbereitung

Die Operationen wurden im keimarmen Tier-Operationsraum der Experimentellen Chirurgie (Würzburg, Josef-Schneider-Strasse 2, Bau 6) durchgeführt.

Das mikrochirurgische Operationsbesteck wurde in einem Autoklaven (Autoclave-Steam Sterilizer, Modell 2540 EL, Fa. Tuttnauer) bei einem Druck von 2,56 bar und einer Temperatur von 121 °C für 30 Minuten dampfdrucksterilisiert. Sowohl der Arbeitsplatz als auch das Operationsfeld wurden gründlich chemisch desinfiziert (Kodanspray, Fa. Schüller & Mayr, Norderstedt) und mit autoklavierten, sterilen Schlitztüchern (Autoclave-Steam Sterilizer, Modell 2540 EL, Fa. Tuttnauer) abgedeckt. Der Operateur trug sterile Latexhandschuhe und einen Mundschutz.

Nach der Narkoseeinleitung der Tiere mit einem Isofluran-Anteil (Forene®, 1-Chlor-2,2,2-Trifluorethyldifluorethylether) von 3-4 Vol% und einem Sauerstoff-Flow von 3 l/min in einer eigens dafür angefertigten Kunststoffkammer der Firma Gerald Büchold, Würzburg, wurde das genaue Gewicht des Tieres festgestellt und eine Bauchrasur durchgeführt. Danach wurden die Ratten in Rückenlage auf einer Korkplatte an allen Extremitäten fixiert. Einer möglichen Unterkühlung wurde durch eine spezielle beheizbare Folie, die den Tieren untergelegt wurde, entgegengewirkt. Zur Aufrechterhaltung der Narkose bei Spontanatmung der Tiere diente eine spezielle Kunststoffmaske der Firma Gerald Büchold, Würzburg. Intraoperativ wurde die Narkosetiefe durch Atmungs- und Herzfrequenz-Bestimmung kontrolliert. Der durchschnittliche Sauerstoffflow lag bei 1,8 l/min. Der Isofluran-Anteil lag bei 1-1,5 Vol% und wurde durch einen Vaporisator (Vapor 19.1., Fa. Dräger, Lübeck) dem Narkosesystem zugeführt.

3.1.6. Anastomosenerstellung und Fadenimplantation

Nach medianer Laparotomie und Darstellung des Colon descendens und Colon sigmoideums bis zum Übergang ins Rectum erfolgte die Anfertigung der unteren Anastomose 3-4 cm ab ano im Bereich des Colon sigmoideums. Nach Aufsuchen einer geeigneten Stelle zur einfachen Transsektion in diesem Bereich wurde das Mesocolon sigmoideum unter Schonung der Arteriae sigmoideae bzw. Arteriae rectae geschlitzt. Durch dieses Verfahren konnte eine Elektrokoagulation der Gefäßversorgung vermieden werden, die nicht selten zu einer späteren Minderperfusion im Anastomosenbereich führen kann. Nach Transsektion mit einer Schere

nach Vannas wurden Kotballen unmittelbar im Transsektionsbereich mit Wattestäbchen ausgeräumt, und anschließend wurde für Bluttrockenheit gesorgt. In regelmäßigen Abständen erfolgte eine Nachbefeuchtung sowie Spülung des Bauchraumes mit 0,9 % körperwarmer NaCl-Lösung.

Zunächst wurden die freien Darmenden mit allschichtig gestochenen Einzelknopfnähten bei 6 Uhr und bei 12 Uhr bezogen auf das Mesocolon mit einem 6-0 Faden des jeweiligen Nahtmaterials adaptiert und unter leichtem Zug aufgespannt. Ebenfalls durch allschichtig gestochene Einzelknopfnähte desselben Nahtmaterials wurde nun mit einem Knotenabstand von ca.1,5 mm die Anastomose komplettiert. Als Knoten diente der doppelt überkreuzte Knoten, der vor allem bei monofilen, synthetischen Nahtmaterialien die Reibungsfläche im Knoten erhöht und somit ein Auflösen oder Rutschen verhindert. Es wurde darauf geachtet, dass die Knoten nicht zu fest gezogen wurden, um einer Minderperfusion im Anastomosenbereich entgegenzuwirken, dass die Knoten nicht auf der Wunde zu liegen kamen, dass die Wundränder sauber adaptierten und dass der Stichabstand in alle Richtungen konstant gehalten wurde. Das Erstellen der Anastomose erfolgte unter 10 facher Vergrößerung durch ein Operationsmikroskop (Mikroskop: Leitz Wild, Typ M 650, Herbruggen, Schweiz).

In gleicher Weise erfolgte die Anfertigung der zweiten oberen Anastomose 3 cm proximal der unteren im Bereich des Colon descendens.

Die anschließende Fadenimplantation erfolgte mittels einer Verweilkanüle, die im Bereich der Flexura coli sinistra in das Lumen des Colon descendens eingestochen wurde und über deren Lumen das jeweilige Nahtmaterial der Stärke 4-0 USP mindestens 8 cm vorgeschoben wurde. Nach Entfernen der Verweilkanüle wurde das Nahtmaterial an seinem proximalen Ende mit einem Gefäßclip (Titanium 20, Ligaclip MCA, Ethicon) versehen, der einen Abgang des Fadens durch die Peristaltik des Colons verhinderte. Auf diese Weise wurden jedem Tier somit zwei Fäden implantiert.

Abschließend erfolgte eine Spülung der Bauchhöhle mit 0,9% körperwarmer NaCl-Lösung und eine Kontrolle des Abdomens auf Bluttrockenheit.

Der Verschluss der Bauchdecke erfolgte mit einer fortlaufenden Polypropylennaht (Prolene[®], Ethicon, Norderstedt) der Stärke 3-0 USP, die Hautnaht mit einer fortlaufenden Polypropylennaht (Prolene[®], Ethicon, Norderstedt) der Stärke 4-0 USP.

Die Operationsdauer lag im Durchschnitt bei 1,5 Stunden.

Postoperativ wurde den Tieren zur Schmerzprophylaxe 1 ml 2% Tramadol (Tramal[®], Grünenthal GmbH, Stolberg) intramuskulär gespritzt. Bis zu ihrer Eigenmobilisierung wurden die Tiere unter einer Rotlicht-Lampe nachbeobachtet.

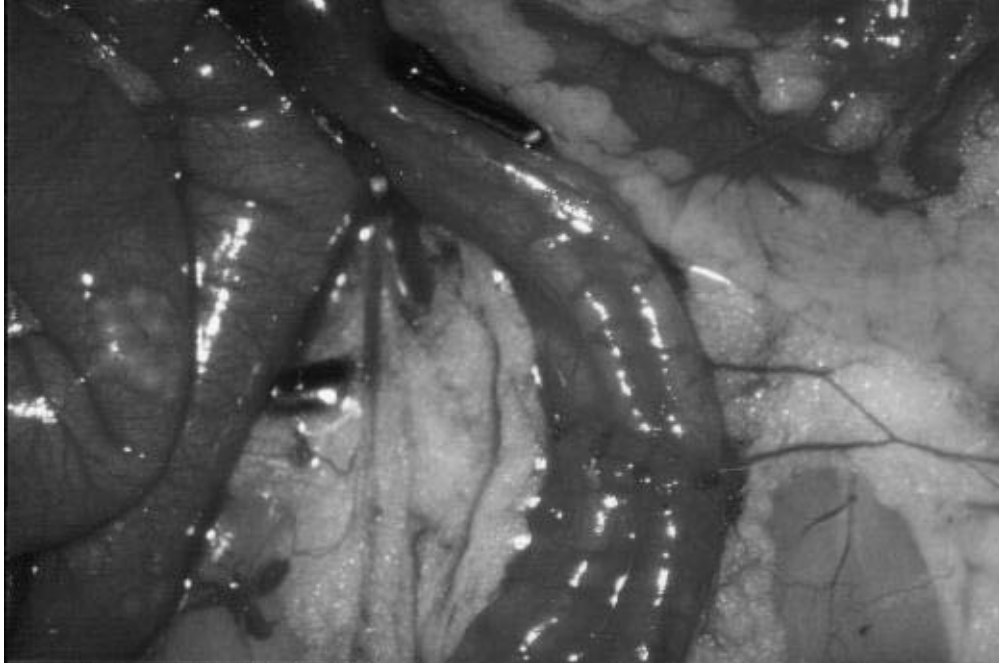


Abb. 3.1.5.: Fotografie mit Darstellung des intraoperativen Situs eines frischoperierten Tieres.

3.1.7. Postoperativer Verlauf

Nach erfolgter Operation wurden die Tiere paarweise in Ihren Käfigen in Laminar-airflow-Schränken (Scanbur, Koge, Dänemark) nachbeobachtet. Dazu gehörte das tägliche Wiegen (Waage: Heraeus, Hanau) und eine körperliche Untersuchung (Fellpflege, Exsikkosezeichen, abdominelle Resistenzen, Entzündungszeichen, Stuhlverhalten, Fressverhalten, Schmerzzeichen sowie sonstige Verhaltensauffälligkeiten), die genau protokolliert wurden und bei Auffälligkeiten zu einer sofortigen explorativen Relaparatomie des Tieres geführt hätten, um unnötiges Leiden zu verhindern.

3.1.8. Anastomosenentnahme und Fadenexplantation

Die Operationsvorbereitung erfolgte wie unter Punkt 3.1.5. beschrieben.

Nach erneuter medianer Laparotomie erfolgte die eingehende Inspektion des Bauchraumes. Geachtet wurde hierbei besonders auf Verwachsungen, Entzündungszeichen, Stenosen und Ileuszeichen. Die Verwachsungen wurden vorsichtig gelöst, so dass die Anastomosen gut beurteilt werden konnten. Kontrolliert wurde hierbei auch die korrekte intraluminale Lage der Fadenimplantate. Ein Herausstehen des Implantates >1cm führte zum Ausschluß desselben.

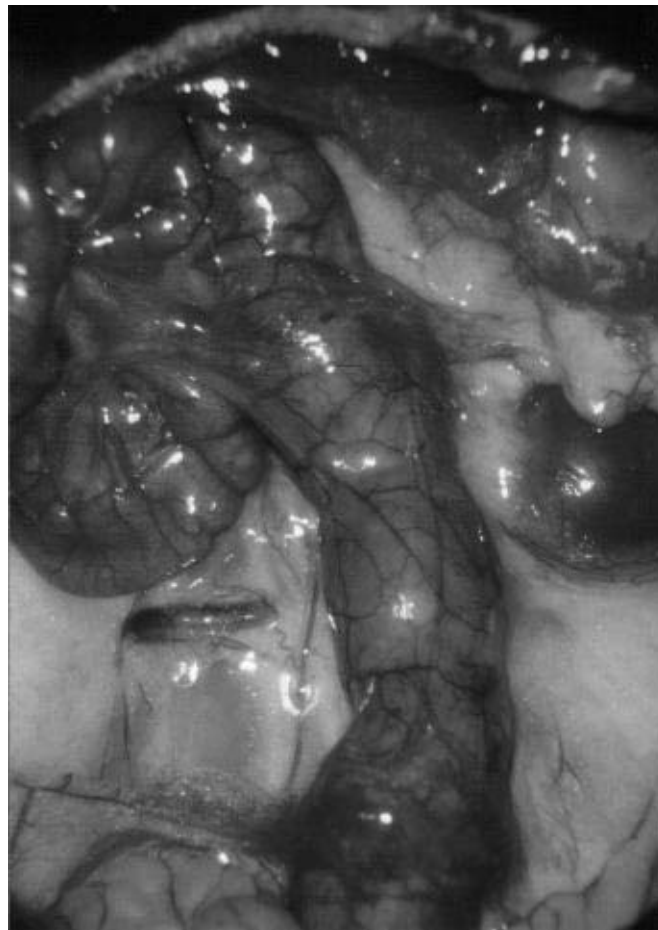


Abb. 3.1.7.: Fotografie mit Darstellung des intraoperativen Situs eines reoperierten Tieres.

Vor der Anastomosenentnahme wurde durch Laserflowmetrie die kapilläre Perfusion der Anastomosenregion gemessen, wie unter 3.2.1. beschrieben.

Die Entnahme der Anastomosen wurde durch zwei Transsektionen durchgeführt. Eine untere im Bereich des kleinen Beckens möglichst weit distal der unteren Anastomose und eine obere im Bereich der Flexura coli sinistra, proximal der Fadenimplantationsstelle. Das entnommene Darmsegment wurde unverzüglich in 0,9 % NaCl-Lösung gebettet.

Die Tiere wurden unter Narkose durch eine Thorakotomie mit anschließendem einfachen Herzschnitt getötet.

3.1.9. Aufarbeitung der Proben

Dem explantierten Darmsegment wurden die beiden implantierten Fäden entnommen. Dies gelang durch einfachen Zug am Gefäßclip des proximalen Endes. Fäden, die sich in der freien Bauchhöhle befanden oder die weiter als 1 cm aus dem Darmlumen herausstanden, wurden von den Messungen ausgeschlossen. Die anschließende Zugmessung wurde wie unter Punkt 3.2.4. geschildert durchgeführt.

Das Darmsegment wurde exakt zwischen den beiden erstellten Anastomosen durch einfache Transsektion geteilt. Die distale Anastomose diente wie unter 3.2.2. beschrieben der Berstungsdruckmessung. Die proximale Anastomose wurde wie unter 3.2.4. für die Zugfestigkeitsmessung verwendet.

Nach der Durchführung dieser Messungen wurde die distale Anastomose in Längsrichtung geviertelt.

Ein Teil wurde für die histologische Auswertung, wie unter 3.2.5. beschrieben, in Formalin fixiert (Formaldehyd 3,5%; Otto Fischer GmbH & Co. KG, Saarbrücken), später zu einem Paraffin-Block gegossen und mittels einem Schneidegerät (Histoslides 2000 R, Jung; Leica, Nussloch) zu 1 µm dicken Schnitten weiterverarbeitet. Die Schnitte wurden nach Standard mit Hämatoxylin-Eosin (H&E) eingefärbt.

Die übrigen Teile des Anastomosenviertels wurden für andere Arbeiten konserviert.

3.2. Experimenteller Teil I: Messungen

3.2.1. Laserflowmetrie

Um den Durchblutungszustand der Anastomosenregion in vivo untersuchen zu können, wurde die kapilläre Perfusion durch Laserflowmetrie gemessen. Die Laserflowmetrie, auch Laser Doppler Fluxmetrie genannt, erlaubt anhand einer Doppler-Frequenzverschiebung des ausgestrahlten Laserlichtes (780 nm), welches an sich in den Gefäßen bewegenden Erythrozyten reflektiert wird, eine Aussage über den Durchblutungszustand (Altmeyer, Hoffmann, Stücker 1997). Gemessen wird hierbei der Flux bzw. die Perfusion, welche sich aus dem Produkt der Geschwindigkeit der Erythrozyten im Messvolumen und deren Konzentration errechnet. Das Messvolumen wird bestimmt durch die Messtiefe und die Eindringtiefe des Lichtes in das Gewebe. Tierexperimentelle Ansätze zeigten, dass die

Messtiefe besonders stark von der Geometrie der Sonde, vom Gewebe, von der Homogenität der Durchblutung sowie von der Gefäßverteilung im Gewebe abhängt (Johansson et al. 1991, Jakobsson und Nilsson 1993). Die Messtiefe, welche angibt in welcher Tiefe der signalbestimmende Teil des Lichtes reflektiert wird, ist hierbei zu unterscheiden von der Eindringtiefe, welche lediglich angibt, wie weit das Licht in das Gewebe eindringen kann. Sie ist im Vergleich zur Messtiefe bei normaler Durchblutung wesentlich höher und wird in menschlicher Haut mit wenigstens 0,6 – 1,5 mm angegeben (Öberg et al. 1983). Ein Teil des Lichtes kann aber auch Tiefen bis zu 3 mm erreichen (Johansson et al. 1991).

Die Messergebnisse der Laserflowmetrie werden zudem von Körpertemperatur, Blutdruck, Atemfrequenz und Medikamenten beeinflusst. Um diese Variablen möglichst konstant zu halten und die relativ hohe inter- und intraindividuelle Schwankungsbreite der einzelnen Messwerte von 25-50% zu reduzieren, werden bei der Laserflowmetrie keine absoluten Werte, sondern relative Werte gemessen (Tenland et al. 1983, Agner und Serup 1990). Als Referenzwert diente im Versuchsvorhaben die Leber eines jeden Tieres und entsprach somit einer Perfusion von 100%.

Verwendet wurde ein Moor DRT 4 Laser Doppler Flowmeter (Moor Instruments, Wilmington, Del., USA; Vertrieb: Medizin-Elektronik Lawrenz, Sulzbach), welches mit einer Halbleiterlaserdiode eine Wellenlänge von 780 nm erzeugt. Nach vorsichtiger Präparation der Anastomosenregionen und Lösung von Verwachsungen wurde der Sondenmesskopf zunächst direkt auf den Anastomosenspalt von antimesenterial mit seinem Eigengewicht gelegt. Danach erfolgten zwei weitere Messungen jeweils 5 mm oberhalb und unterhalb derselben Anastomose. Die Ergebnisse dieser Messungen wurden jeweils auf den Referenzwert der Lebermessung bezogen und in % (Leberflow) angegeben.

3.2.2. Berstungsdruck

Zur Messung des Berstungsdruckes wurde einheitlich die distale Anastomose verwendet. Diese wurde durch vorsichtige Präparation von ihrem Mesocolon und Verwachsungen getrennt und an ihrem distalen Ende durch eine Klemme verschlossen. In das proximale Ende wurde eine Insufflationssonde eingebracht, welche mit dem Darmsegment luftdicht verknötet wurde und über ein Schlauchsystem mit einer Rollerpumpe (Typ 101 U/R; Watson-Marlow Pumps, Falmouth, England) verbunden war. Das gesamte Anastomosensegment wurde dann

in ein Wasserbad getaucht und mit Luft insuffliert, bis der kontinuierlich ansteigende Druck zu einer Berstung des Darmsegmentes führte. Der Moment der Berstung wurde durch aufsteigende Luftblasen aus dem Segment sichtbar und durch kontinuierliche Druckmessung mit einem Druck-Handmessgerät (Typ GMH3110; Greisinger Electronic GmbH, Regenstauf, Deutschland) konnte der Maximalwert in mbar registriert werden.

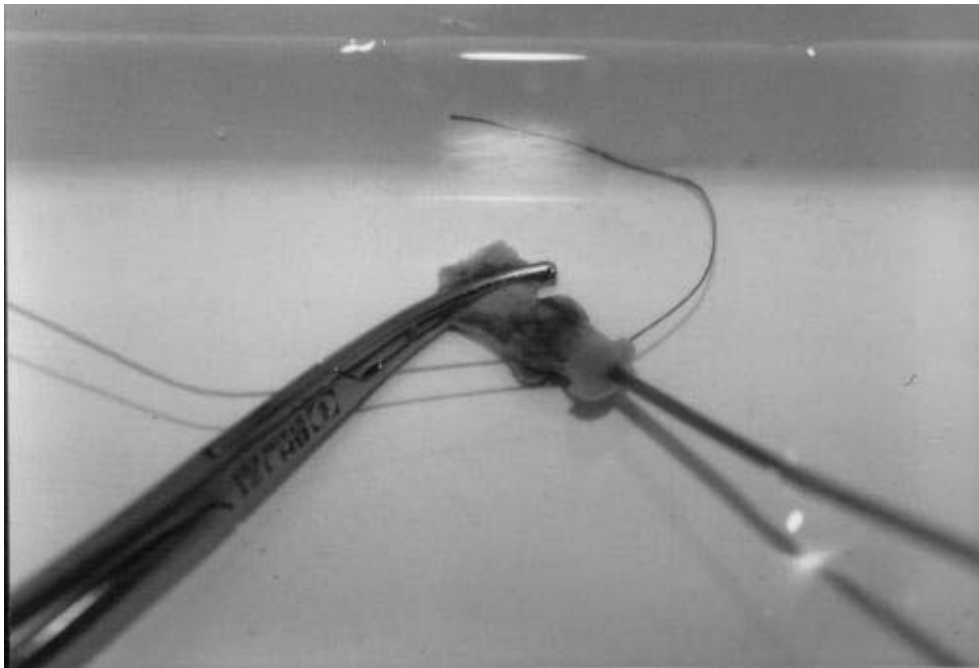


Abb. 3.2.2. Im Wasserbad eingelegtes Darmpräparat.

Nach dem Laplaceschen Gesetz wurde schließlich die tangentielle Wandspannung T [N/m^2] aus dem jeweiligen Berstungsdruck p [Pa], der konstant mit $0,1 \text{ cm}$ angenommenen Wandstärke h und dem jeweiligen Innenradius r [cm] berechnet:

$$T \text{ [N/m}^2\text{]} = p[\text{Pa}] \cdot r[\text{cm}] / h[\text{cm}]$$

Zur Ermittlung des Innenradius wurde nach Längseröffnung des Darmsegmentes an seiner Berstungsstelle mit einem millimetergenauen Lineal der Umfang ausgemessen und mit der Formel $r = U/2\pi$ berechnet.

3.2.3. Berstungslokalisation

Bei jeder Berstungsdruckmessung wurde festgehalten, ob die Berstung auf dem Anastomosenspalt oder außerhalb der Anastomose erfolgte. Diese zusätzliche Untersuchung sollte Aufschlüsse über die mechanische Belastbarkeit der Nahtreihe im Zusammenhang mit dem umgebenden Darmgewebe ergeben.

3.2.4. Zugfestigkeit

Zur Messung der Zugfestigkeit diente ein computergesteuertes Tensiometer der Marke Instron[®] 4502 (Instron Wolpert GmbH, Ludwigshafen). Mit einem Klemmbackenabstand von 10mm wurden die beiden Enden der proximalen Anastomose durch Kompressen rutschfest so eingespannt, dass die Nahtreihe mittig lag. Unter einem kontinuierlichen Zug von 20 mm/min bewegten sich die Klemmbacken bis zum Eintritt eines Gewebebruches auseinander. Die Maximalkraft, die nötig war, um das Darmsegment zu zerreißen, wurde in Newton angegeben und die zugehörigen Messdaten wurden vom Computer gespeichert.

Die maximale Zugfestigkeit der implantierten Fäden wurde auf gleiche Weise bestimmt. Der Klemmbackenabstand betrug hier jedoch 20mm. Rissabstände $\leq 2\text{mm}$ zur Klemmbacke führten zum Ausschluß der Probe aus den Messdaten.

Die Raumtemperatur lag bei 25 °C bei einer Luftfeuchtigkeit von 60%.

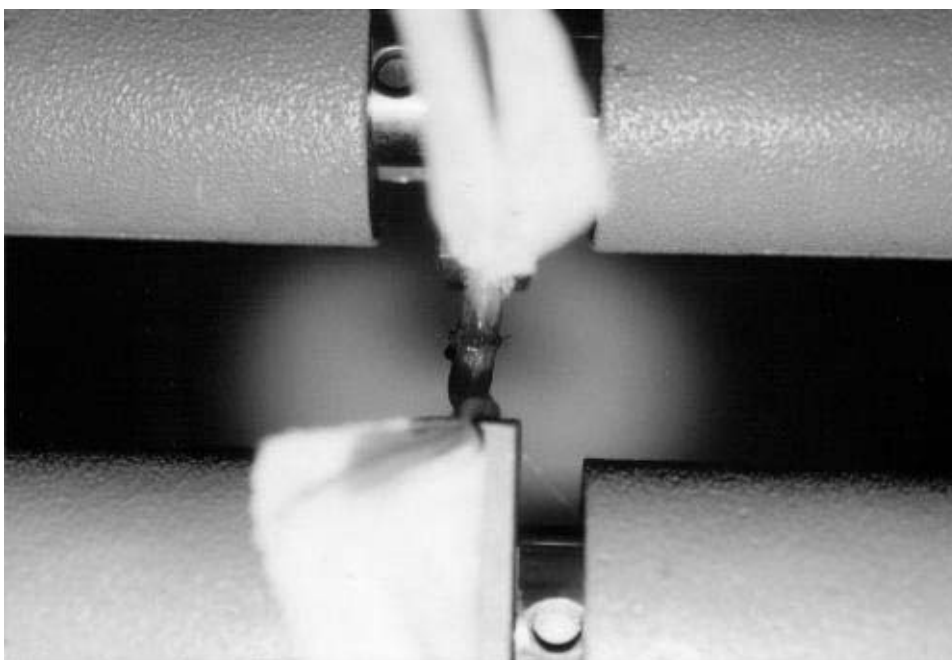


Abbildung 3.2.4. Entnommenes Darmpräparat, in die Zugvorrichtung des Tensiometers eingespannt

3.2.5. Histologie

Die Beurteilung der histologischen Entzündungsreaktion erfolgte nach der semiquantitativen Methode von Sewell, Deveney und Riddick (Sewell et al. 1955; Deveney und Way 1977; Riddick et al. 1977).

Die Auszählung der Entzündungszellzahl im Anastomosenbereich erfolgte anhand eines geeichten Maßstabes bei 400-facher Vergrößerung (entsprechend 0,123 mm²/Gesichtsfeld), wobei neutrophile und eosinophile Granulozyten sowie Lymphozyten und mononukleäre Zellen berücksichtigt wurden. Pro Präparat wurden drei Gesichtsfelder im Anastomosenbereich ausgezählt und ein Mittelwert daraus gebildet.

3.2.6. Statistik

Die Analysen wurden mit Hilfe der Statistik-Software SPSS 10.0 für Windows (Statistical package for social science) durchgeführt. Zur Anwendung kam der Mann-Whitney-U-Test, wobei ein p-Wert von < 0,01 als hochsignifikant galt.

3.3. Experimenteller Teil II: Mikrobiologischer Teil

3.3.1. Nahtmaterialien

Um den Einfluss der Keimkontamination auf den Funktionsverlust der Nahtmaterialien in vitro zu untersuchen, wurden 7 verschiedene Nahtmaterialien der Fadenstärke 4-0 USP verwendet. Darunter waren 5 vollsynthetische, monofile, resorbierbare Fäden: Monocryl®, Monosyn®, Biosyn®, Maxon® und PDS II®. Vicryl® und Dexon II® dienten als Vertreter der vollsynthetischen, polyfilen Nahtmaterialien.

Handelsname	Grundsubstanz	Fadenaufbau	Beschichtung	Abbau
Monocryl®	Glykolid und ϵ -Capronolactam	monofil	-	Hydrolyse
Monosyn®	Glykolid, ϵ -Capronolactam und Trimethyl-Carbonat	monofil	-	Hydrolyse
Biosyn®	Glykolid, Dioxanon und Trimethylencarbonat	monofil	-	Hydrolyse
Maxon®	Glykolid und Trimethylencarbonat	monofil	-	Hydrolyse
PDS II®	Poly-p-dioxanon	monofil	-	Hydrolyse
Vicryl®	Laktid und Glykolid	geflochten	Polyglactin370 und Calciumstearat	
Dexon II®	Polyglykolsäure	geflochten	Polycaprolat	Hydrolyse

Abb. 3.3.1. Übersicht der verwendeten Nahtmaterialien

1. Monocryl® - Poliglecapron 25 (Ethicon, Norderstedt, Deutschland):

Ein kurzfristig resorbierbarer, monofiler Faden, der 14 Tage post implantationem noch 30% der Ausgangsreißkraft besitzt. Er stellt ein Copolymer aus den Komponenten Glykolid und ϵ -Capronolactam dar. Laut tierexperimenteller Daten ist die Resorption zwischen dem 90. und 120. Tag nach der Implantation im wesentlichen abgeschlossen (Produktbeschreibung, Monocryl®). Es wurde ein mit D&C Violett Nr. 2 gefärbter Faden verwendet.

2. Monosyn® (B.Braun, Meisungen, Deutschland):

Ein mittelfristig resorbierbarer Faden, der 14 Tage post implantationem noch 50% seiner Ausgangsknotenbruchfestigkeit besitzt. Aufgebaut aus einem Triblockcopolymer aus Glykolid (72%), ϵ -Capronolactone (14%) und Trimethylencarbonate (14%) ist der Faden nach 60 bis 90 Tagen im Gewebe zum größten Teil resorbiert (Produktbeschreibung, Monosyn®, B.Braun). Es wurde ein violett gefärbter Faden verwendet.

3. Biosyn® (Auto Suture, Elancourt, France):

Ein mittelfristig resorbierbarer Faden, der nach zwei Wochen noch 75% der Mindestknotenbruchfestigkeit nach USP und EP hat (entspricht ca. 50% seines Ausgangswertes). Er besteht aus einem Polyesterderivat aus Glykolid (60%), Dioxanon (14%) und Trimethylencarbonat (26%). Laut tierexperimenteller Daten ist die Resorption zwischen dem 90 und 110 Tag nach Implantation abgeschlossen (Produktbeschreibung, Biosyn®, Auto Suture). Es wurde ein violett gefärbter Faden verwendet.

4. Maxon® (Davis & Geck, Wayne, N.Y., USA):

Ein mittelfristig resorbierbarer Faden, der nach vier Wochen noch 50% seiner Ausgangsreißkraft besitzt. Er stellt ein Copolymer aus den Komponenten Glykolid und Trimethylencarbonat (TMC) dar. Laut tierexperimenteller Daten ist die Resorption des Nahtmaterials bis zum 60. Tag nach der Implantation minimal. Innerhalb von 6 Monaten sei sie im wesentlichen abgeschlossen (Produktbeschreibung, Maxon/Maxon, Davis & Geck). Es wurde ein mit D&C Grün Nr. 6 gefärbter Faden verwendet.

5. PDS® (Ethicon, Norderstedt, Deutschland):

Ein mittelfristig resorbierbarer Faden, der nach 14 Tagen post implantationem noch 60% seiner Ausgangsreißkraft besitzt. Er ist aus einem Polymer von Polyp-dioxanon hergestellt. Seine Resorption ist bis zum 90. Tag minimal. Zwischen dem 180. und 210. Tag ist seine Resorption im Wesentlichen abgeschlossen (Produktbeschreibung, Ethicon, Norderstedt, Deutschland).

6. Vicryl® - Polyglactin 910 (Ethicon, Norderstedt, Deutschland):

Ein mittelfristig resorbierbares Nahtmaterial aus einem Copolymer aus 90% Glykolid und 10% L-Lactid. Der geflochtene Faden enthält eine Beschichtung, die zu gleichen Teilen aus dem Copolymer Polyglactin 370 und Calciumstearat zusammengesetzt ist. Die Resorption ist eine Folge von hydrolytischen Vorgängen, bei denen das Copolymer zu Glycolsäure und Milchsäure abgebaut wird. Die verbleibende Reißkraft nach 14 Tagen beträgt ca. 75% der ursprünglichen Reißkraft, nach 21 Tagen ca. 50% und nach 56 bis 70 Tagen sei die Resorption komplett (Produktbeschreibung Vicryl®). Es wurde ein mit D&C Violett Nr. 2 gefärbter Faden verwendet.

7. Dexon II® (Davis & Geck, Wayne, N.Y., USA):

Ein mittelfristig resorbierbares Nahtmaterial aus dem Homopolymerisat der Glycolsäure, das mit Polycaprolat, einem Copolymer aus Glycolid und ϵ -Caprolacton, beschichtet ist. 14 Tage post implantationem weist das Nahtmaterial eine verbleibende Reißkraft von ca. 65% des Ursprungwertes auf. Tierversuche zeigten, dass die Resorption im Wesentlichen nach 60 bis 90 Tagen abgeschlossen ist (Produktbeschreibung, Dexon II®, Davis und Geck). Es wurde ein zweifarbig (bicolor) gefärbter Faden verwendet.

3.3.2. Nährmedien

Als Nährmedium wurde eine MHI – Bouillon (Mueller-Hinton – Bouillon) verwendet. Sie ist sehr gut geeignet für die Kultivierung von schnell wachsenden aeroben und fakultativ anaeroben Keimen. Zudem ist sie das Referenzmedium, auf das sich alle Angaben zur in-vitro-Empfindlichkeit beziehen.

Zusammensetzung: - Rindfleischinfusion 300g/l
- Casaminosäuren, technisch 17,5g/l
- Stärke 1,5g/l
- ph 7,3 at 25°C

(Angaben aus “The Difco Manual”)

Für die schwer anzüchtbaren Keime Enterokokkus faecalis und Enterokokkus faecium wurde die BHI (Brain Heart Infusion) verwendet, eine Nährlösung für anspruchsvolle, schwer anzüchtbare Keime.

Zusammensetzung: - Calf Brains, Infusion from 200g/l
- Beef Heart, Infusion from 250g/l
- Bacto Proteose Peptone 10g/l
- Bacto Dextrose 2g/l
- Sodium Chloride 5g/l
- Disodium Phosphate 2,5g/l
- ph 7,4 at 25°C

(Angaben aus “The Difco Manual”)

Der ebenfalls schwer anzüchtbare Keim *Bacteroides fragilis* wurde in Thioglycolat-Lösung kultiviert.

Zusammensetzung:	- Hefeextrakt	5,0g/l
	- Caseinpepton	15,0g/l
	- Glucose	5,5g/l
	- Natriumchlorid	2,5g/l
	- Natriumthioglycolat	0,5g/l
	- L-Cystein	0,5g/l
	- ph 7,1 bei 25°C	

(Angaben aus „Oxoid Handbuch“)

3.3.3. Versuchskeime

Um den Einfluß von Keimen auf das Abbauverhalten resorbierbarer Nahtmaterialien zu testen, wurden 10 Keime ausgewählt, die physiologischerweise im Ratten- bzw. Menschen-Darm vorkommen oder Infektions- und Problemkeime im Krankenhausalltag darstellen. Damit die Ergebnisse dieser Untersuchung reproduzierbar sind, wurden ausschließlich vollcharakterisierte und standardisierte ATCC-Stämme verwendet.

- *Escherichia coli* (ATCC 25922) gramnegatives Stäbchen, fakultativ anaerob, physiologischer Darmkeim
- *Proteus mirabilis* (ATCC 14153) gramnegativ, begeißelt, fakultativ anaerob, physiologischer Darmkeim
- *Staphylokokkus epidermis* (ATCC 12228) grampositiv, aerob, physiologische Haut- und Rachenflora
- *Staphylokokkus aureus* (ATCC 25933) grampositiv, aerob, physiologische Haut- und Rachenflora
- *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) gramnegativ, begeißelt, aerob, z.T. normale Darm-Hautflora, Hospitalkeim
- *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 35657) gramnegativ, bekapselt, fakultativ anaerob, normale Darmflora, Hospitalkeim
- *Enterokokkus faecalis* (ATCC 51289) grampositiv, fakultativ anaerob, normale Darmflora
- *Enterokokkus faecium* (ATCC 19434) grampositiv, fakultativ anaerob, normale Darmflora
- *Bacteroides fragilis* (ATCC 25285) gramnegativ, obligat anaerob, normale Darmflora

- *Candida albicans* (ATCC 90028) grampositiv, sprossende ovale Hefe, als
Kommensale auf Schleimhäuten

3.3.4. Versuchsanordnung

Zur Untersuchung des Abbauverhaltens von resorbierbaren Nahtmaterialien wurde jedes der 7 Nahtmaterialien mit jedem der 10 Bakterienstämme bzw. *Candida*-Spezies in einem geeigneten Nährmedium für 7 Tage inkubiert und anschließend seine Rest-Zugfestigkeit in einem Tensiometer bestimmt.

Da nicht jeder Bakterienstamm unter gleichen Voraussetzungen gleichartig zu wachsen vermag, mussten in Voruntersuchungen verschiedene Ansätze ausgetestet werden. Hierbei war es wichtig zu gewährleisten, dass jeder Bakterienstamm in gleicher Zeit nahezu gleiche Konzentrationen in der Nährlösung erreicht. Die Stoffwechselaktivität sollte sich einheitlich zu überwiegenden Anteilen in der exponentiellen Phase (siehe Abb.3.3.5.) befinden. Dies ließ sich nur erreichen, indem für jeden Stamm ein optimales Nahrungsangebot in Form einer Nährlösung (siehe 3.3.2.) geboten wurde, die sich jedoch unterschiedlich darstellte. Es ergaben sich für die verschiedenen Bakterienstämme folgende Nährmedien:

- | | |
|-----------------------|--|
| MHI – Bouillon: | <i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922) |
| | <i>Proteus mirabilis</i> (ATCC 14153) |
| | <i>Staphylokokkus epidermis</i> (ATCC 12228) |
| | <i>Staphylokokkus aureus</i> (ATCC 25933) |
| | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27853) |
| | <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ATCC 35657) |
| | <i>Candida albicans</i> (ATCC 90028) |
| Brain Heart Infusion: | <i>Enterokokkus faecalis</i> (ATCC 51289) |
| | <i>Enterokokkus faecium</i> (ATCC 19434) |
| Thioglycolat-Lösung: | <i>Bacteroides fragilis</i> (ATCC 25285) |

Zur Vergleichbarkeit der verschiedenen Ansätze untereinander wurden die Einflüsse der Nährmedien auf das Abbauverhalten der Nahtmaterialien ohne die Zugabe von Bakterienstämmen gesondert getestet.

3.3.5. Inkubationsverfahren

Zur Durchführung des Inkubationsverfahrens wurde ein Stamm unter sterilen Bedingungen bis zu einer ausreichenden Konzentration in seinem Nährmedium kultiviert. Dazu wurde ein 500ml fassendes steriles Glasbehältnis mit Schraubverschluß (Firma Schott, Mainz) mit der jeweiligen Nährlösung unter sterilen Bedingungen befüllt und anschließend mit dem zuvor aufgetauten ATCC-Stamm beimpft. Dann wurde der Stamm für 1 bis 2 Tage in einem Klimaschrank (Firma Heraeus) bei 37°C bebrütet, bis er sich ausreichend vermehrt hatte und seine Extinktion bei einem Mischverhältnis von 1:9 bei ca. 0,2 lag (siehe Photometrie unter 3.3.6.). Daraufhin wurden 40 ml dieser Keim-Nährlösung-Suspension zusammen mit je einem Nahtmaterial unter sterilen Bedingungen in je eine 100ml Schraubflasche (Firma Heraeus) pipettiert (Glaspipetten 25ml, Firma Brand, steril) und mit Nährlösung auf 80 ml bis zu einer Ausgangs-Extinktion von 0,1 aufgefüllt. Es bewährte sich, das Nahtmaterial zunächst mit einem sterilen Handschuh außerhalb seiner Verpackung aufzuwickeln bevor man es in das Glasbehältnis gab. Insgesamt musste große Aufmerksamkeit auf steriles Arbeiten verwendet werden, da nur ein Keim den gesamten Ansatz eines jeden Versuches verunreinigt hätte. Zur Kontrolle wurde am ersten und am letzten Tag ein Ausstrich aus jeder Flasche entnommen und auf Blutagar kultiviert, um Verunreinigungen durch andere Keime auszuschließen. Der Nachweis eines Keimgemisches führte sofort zum Ausschluß der gesamten Charge. Anschließend wurden die Glasflaschen luftdurchlässig mit dem Schraubverschluß bedeckt, um Verunreinigungen zu vermeiden, Luftaustausch jedoch stattfinden zu lassen und in einem Klima-Schüttler (Incubator Shaker, Edison, USA) bei 37°C 7 Tage bebrütet. Der Klimaschüttler gewährleistete, dass sich die Keime gleichmäßig über das Volumen hin verteilten und nicht am Boden des Gefäßes sedimentierten. Um dem Wachstumsverhalten von Bakterien und den Wachstumsbedingungen im Darm gerecht zu werden, wurde täglich durch Verdünnung mit Nährlösung ein Ausgangs-Extinktions-Wert von 0,1 bei einem Mischverhältnis von 1:9 hergestellt. Bakterien vermehren sich ohne Ablauf sexueller Vorgänge durch einfache Querteilung. Ihre Zahl wächst logarithmisch an. Impft man Bakterien, deren Stoffwechsel ruht, in eine Nährbouillon und bestimmt in verschiedenen Zeiten ihre Zahl, so erhält man nach Eintragen in ein halblogarithmisches Koordinatensystem die sogenannte „normale Wachstumskurve“ der Bakterien.

A= Lagphase
 B= Beschleunigungsphase
 C= exponentielle Phase
 D= Verzögerungsphase
 E= stationäre Phase
 F= Absterbephase

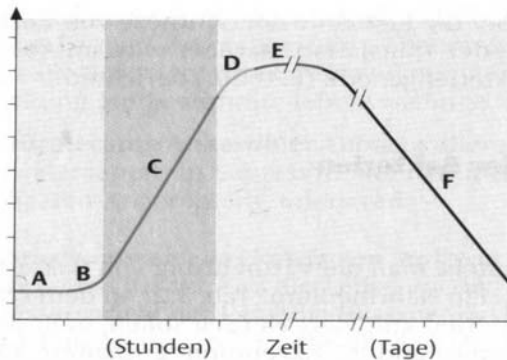


Abbildung 3.3.5. Normale Wachstumskurve einer Bakterienkultur (aus: Kayser et al., Medizinische Mikrobiologie, Thieme 1998)

Die Lagphase A ist charakterisiert durch eine Zunahme von Bakterienmasse pro Volumeneinheit, jedoch keine Zunahme der Zellzahl. Während dieser Phase passt sich der Stoffwechsel an die Bedingungen des Nährmediums an. In der exponentiellen Phase C nimmt die Zellzahl bis zu ungefähr 10^9 /ml logarithmisch zu. Dann erfolgt eine Verlangsamung des Wachstums, Übergang in die stationäre Phase E durch Erschöpfung der Nährstoffe und Anhäufung toxischer Stoffwechselprodukte. Schließlich setzen Absterbevorgänge ein (Phase F).

Durch tägliches Auffrischen der Nährlösung konnte so jede Kultur in den stoffwechselaktiven Phasen gehalten werden und somit die gleichen Voraussetzungen für jede einzelne Kultur optimal zu wachsen erfüllt werden. In gleichem Verfahren wurde das Sediment aus abgestorbenen Bakterien vom Boden der Gläser abpipettiert. Zusätzlich wurde jeden Tag der pH-Wert der Lösung bestimmt (siehe Punkt 3.3.7.). Gearbeitet wurde grundsätzlich unter sterilen Bedingungen an einer Arbeitsbank mit gerichtetem Luftstrom (Bio-Flow, Herasafe).

Am 7. Tag wurde das Nahtmaterial entnommen und seine Reißfestigkeit bestimmt wie unter 3.3.8. beschrieben.

3.3.6. Photometrie

Um gleiche Voraussetzungen für jede einzelne Bakterienkultur zu schaffen, das Abbauverhalten des Nahtmaterials zu beeinflussen, musste die Bakterienzahl bekannt und annähernd gleich sein. Da sich einzelne Keime aber schlecht in Echtzeit auszählen lassen, wurde täglich eine Extinktionsmessung in einem Photometer (Spectrophotometer U-2000, Hitachi) durchgeführt. Dazu wurden von jeder Kultur 100 µl mit einer Pipette (Pipette 10-100

µl, Eppendorf) unter sterilen Bedingungen in eine Standardküvette (Küvette 10×4×45 mm, Sarstedt) pipettiert, mit 900 µl der jeweiligen Nährlösung verdünnt und in einem Vortex (Type Reax 2000, Heidolph) vermischt. Bei 660 nm wurde dann die Extinktion bestimmt. Die Extinktion E bezeichnet dabei die Schwächung oder Auslöschung des Lichtes, welches die Probe durchdringt. Grundlage für die Berechnung stellt eine Herleitung des Lambert-Beerschen Gesetzes dar:

$$E = I^*/I$$

mit: E: Extinktion
 I*: Intensität des Lichtes vor dem Durchgang durch die Lösung
 I: Intensität des Lichtes nach dem Durchgang durch die Lösung

Damit die Extinktion der Bakteriensuspensionen innerhalb des Messbereiches für die Photometrie hinreichend genau gemessen werden konnte, wurde eine Wellenlänge von 660nm und ein Verdünnungsverhältnis von 1:9 gewählt. Als Referenzwert diente eine mit der jeweiligen Nährlösung gefüllte Standardküvette, mit der das Photometer vor jeder Bestimmung geeicht wurde.

Durch die Gegebenheiten der Photometrie (Wellenlänge, Messstrahl, Aperturgrad, Abstand zur Probenküvette, Zellsuspension) und dadurch, dass die Bakterien farblos und ihr Zellvolumen zwischen 0,4 und 2 µm hoch 3 liegen und die Extinktion nicht höher als 1,0 ist, konnte davon ausgegangen werden, dass das Verhältnis von Extinktion zur Massenkonzentration für verschiedene Bakterien und unterschiedliche Wachstumsbedingungen nahezu identisch ist (Koch et al. 1994, Methods for General and Molekular Bacteriology, American Society for Microbiology). Ferner laufen während der exponentiellen Phase der Wachstumskurve (Abb. 3.3.5.) die Zunahme der Masse und die der Zellzahl parallel (Kayser et al., Medizinische Mikrobiologie, Thieme 1998).

Somit konnte mithilfe der Photometrie indirekt die Bakterienzahl bestimmt werden und vergleichbare Konzentrationen der einzelnen Bakterienstämme eingestellt werden.

3.3.7. ph-Metrie

In zahlreichen Veröffentlichungen gab es bisher widersprüchliche Aussagen über den Einfluß des ph-Wertes des Umgebungsmilieus auf das Abbauverhalten von resorbierbaren Nahtmaterialien. Um diesen möglichen Einfluß nicht unberücksichtigt zu lassen, wurden täglich an jedem Probenbehältnis ph-Messungen mit Indikatorstäbchen (Neutralit ph 0-6, ph

5-10 bzw. pH 7,5-14; Merck) durchgeführt und protokolliert. Dies wurde aus Sterilitätsgründen am abpipettierten Anteil jeder Probe bestimmt.

3.3.8. Zugmessung

Zur Messung der Rest-Zugfestigkeit der inkubierten Nahtmaterialien diente ein computergesteuertes Tensiometer der Marke Instron[®] 4502 (Instron Wolpert GmbH, Ludwigshafen). Die Durchführung erfolgte wie unter 3.2.4. geschildert. Der Klemmbackenabstand lag hier jedoch einheitlich bei 20 mm. Rissabstände ≤ 2 mm zur Klemmbacke führten zum Ausschluß der Probe aus den Messdaten. Es wurden 5 Reißproben pro Nahtmaterial und Ansatz durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse Experimenteller Teil I: Operativer Teil

4.1.1. Selektive Darmdekontamination

Die durchgeführte SDD veränderte die colorectale Zusammensetzung der Mikroflora verbunden mit einer deutlichen Abnahme der Keimzahlen.

Bakterienspecies	SDD (n = 36)	Kontrolle (n = 36)
Escherichia coli	- bis +	+++
Proteus sp.	+	+++
Bacteroides sp.	- bis +	++ bis +++
Enterococcus sp.	- bis +	+++
Staphylococcus sp.	-	++ bis +++

- kein bakterielles Wachstum
- + vereinzelt bakterielles Wachstum
- ++ mäßiges bakterielles Wachstum
- +++ massives bakterielles Wachstum

Tab. 4.1.1. Semiquantitative Analyse colorectaler Stuhlproben

Die 5 untersuchten Bakterienspecies aus der Tabelle 4.1.1. stellen hierbei nur einen Ausschnitt aus der Fülle an Mikroorganismen dar, die sich physiologischerweise im Darm der Ratte aufhalten. Hinsichtlich der Gesamtverteilung und dem Stand der Nachweismethodik sind sie jedoch als repräsentativ anzusehen. Abhängig von der Ernährungsweise ähnelt sich die Zusammensetzung bei Ratte und Mensch.

Unter dem Einfluß der Antibiose kam es bei 32 von 36 Tieren zu einer breiigen Konsistenzänderung der Faeces, was die Anastomosenerstellung geringfügig schwieriger gestaltete.

4.1.2. Postoperativer Gewichtsverlauf

Das Durchschnittsgewicht der 3-, 7- und 14-Tages Tiere lag bei 283g (n = 72).

Der postoperative Gewichtsverlust, der bei allen Tieren eintrat, lag bei durchschnittlich 7,5 % des Ausgangswertes.

Ein kritischer Parameter des postoperativen Verlaufes zeigte sich anhand der Zeitspanne des Gewichtsanstieges nach anfänglichem Gewichtsverlust. So erreichten 58 Tiere einen Gewichtsanstieg am 3. postoperativen Tag (80,6%), 9 Tiere am 4. Tag (12,5%) und 5 Tiere erreichten keinen postoperativen Gewichtsanstieg (6,9%). Von diesen 5 Tieren waren 4 Tiere nicht mit Antibiotika dekontaminiert.

Die postoperative Tierbeobachtung zeigte, dass alle übrigen Tiere nach durchschnittlich 6,5 Tagen ihr Ausgangsgewicht wieder erreicht hatten (3-Tages Tiere ausgeschlossen).

4.1.3. Postoperativer Verlauf

Durch das tägliche Wiegen und körperliche Untersuchungen der Tiere (Fellpflege, Exsikosezeichen, abdominelle Resistenzen, Entzündungszeichen, Stuhlverhalten, Fressverhalten, Schmerzzeichen sowie sonstige Verhaltensauffälligkeiten), wurde der postoperative Verlauf kontrolliert.

Die Tiere zeigten einheitlich ein reduziertes Freßverhalten verbunden mit einer Gewichtsreduktion in den ersten 2-3 Tagen post operationem. Der Kotabsatz in den ersten 2-3 Tagen war ebenfalls reduziert, wobei die anfängliche breiige Konsistenz sich in der Kontrollgruppe rasch normalisierte, während sie in der Dekontaminationsgruppe ständig vorlag.

Bei Reoperation zur Probenentnahme zeigten sich in allen Fällen der 3- und 7-Tages-Tiere diskrete perianastomotische Verwachsungen, die leicht zu lösen waren. Bei den 14-Tages-Tieren hingegen waren die Verwachsungen meist deutlicher ausgeprägt und schlechter zu lösen. Ferner zeigten sich im unmittelbaren Anastomosenbereich bis 1mm große Abszesse und Eiteraflagerungen, die in der Kontrollgruppe wesentlich deutlicher ausgeprägt waren als in der Dekontaminationsgruppe.

Ernsthafte postoperative Komplikationen, die zu einer sofortigen, vorzeitigen Reoperation eines Tieres geführt hätten, traten nicht auf. Lediglich ein Tier der 14-Tages-Kontroll-Gruppe und ein Tier der 7-Tages-Kontroll-Gruppe zeigte Auffälligkeiten dadurch, dass nach anfänglicher Gewichtsreduktion eine verzögerte, weit unterdurchschnittliche

Gewichtszunahme auftrat, es sonst jedoch zu keinen Verhaltensauffälligkeiten, Resistenzen, Stuhlverhalt etc. kam, so dass von einer Intervention abgesehen werden konnte. Bei der Probenentnahme zeigte sich bei diesen Tieren ein auf 1,4 cm bzw. 1,5 cm dilatierter distaler Anastomosenabschnitt ohne erkennbare Ursache.

4.2. Ergebnisse Experimenteller Teil I: Messungen

4.2.1. Laserflowmetrie

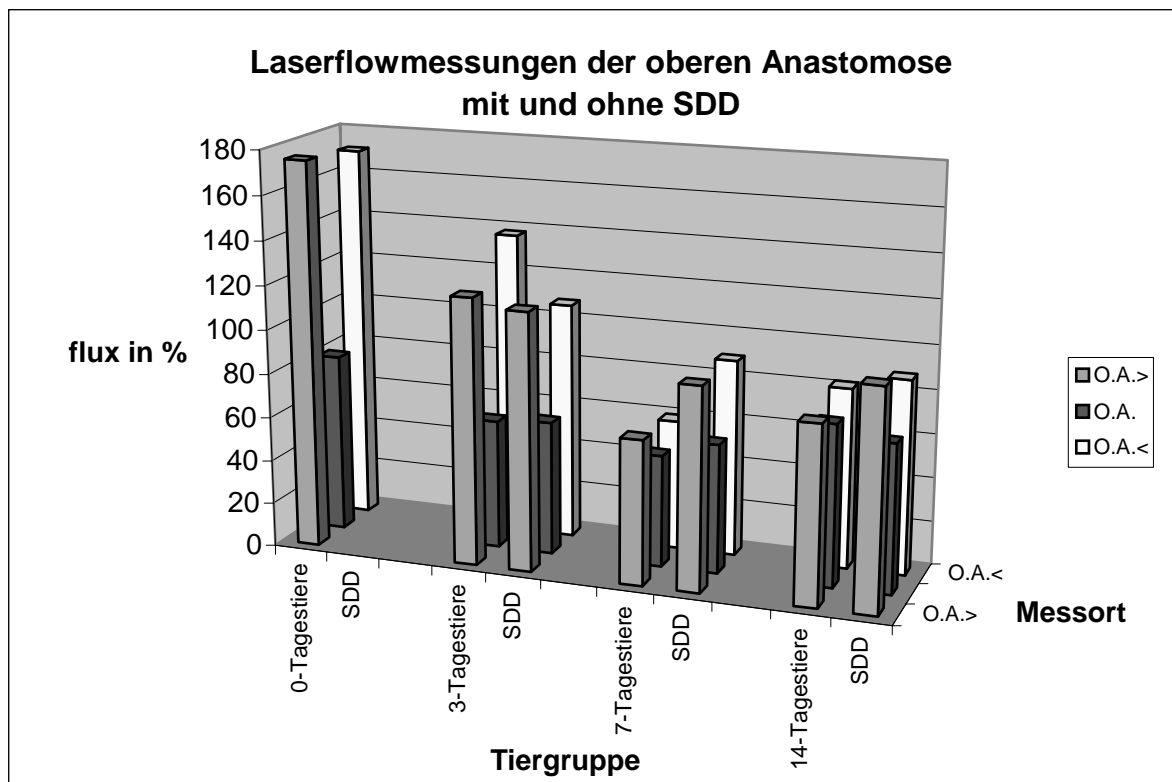


Abb. 4.2.1.a. Laserflowmessungen der oberen Anastomose mit und ohne SDD

Die Untersuchung der Gewebsperfusion im oberen Anastomosenbereich in Abhängigkeit der Tiergruppe ohne Berücksichtigung des verwendeten Nahtmaterials zeigte eine ständig geringere Perfusion auf der Anastomose als im Darmgewebe ober- bzw. unterhalb der Anastomose. Die Werte oberhalb und unterhalb der Anastomose unterschieden sich dabei in keinem Fall signifikant voneinander.

Im Zeitverlauf gesehen sank die Perfusion an allen 3 Meßorten von der Tiergruppe der 0-Tages-Tiere bis zur Gruppe der 7-Tages-Tiere ab, um in der Gruppe der 14-Tages-Tiere wieder leicht anzusteigen.

Die Unterschiede der Gewebsperfusion der Dekontaminationsgruppe und der Kontrollgruppe ohne Selektive Darmdekontamination waren nicht signifikant.

		Tag 0	Tag 3		Tag 7		Tag 14	
	Tiergruppe	Ohne SDD	Ohne SDD	Mit SDD	Ohne SDD	Mit SDD	Ohne SDD	Mit SDD
	Tierzahl n	20	8	9	8	11	12	10
über der OA	Mittelwert	175,3	120,7	116,8	65,4	91,6	80,6	99,0
	Flux / %							
	Standardabw.	61,5	76,4	30,2	39,5	16,9	41,1	22,9
auf der OA	Mittelwert	80,9	58,5	60,5	50,8	58,6	73,2	67,4
	Flux / %							
	Standardabw.	32,8	13,6	11,8	27,3	13,4	35,4	25,0
unter der OA	Mittelwert	171,0	137,5	107,7	59,1	89,2	81,8	88,0
	Flux / %							
	Standardabw.	54,8	72,7	27,8	32,1	10,0	45,6	24,0

Tab. 4.2.1.a: Intestinaler Blutfluss (Flux) dargestellt als prozentualer Anteil der Leberdurchblutung (=100%)

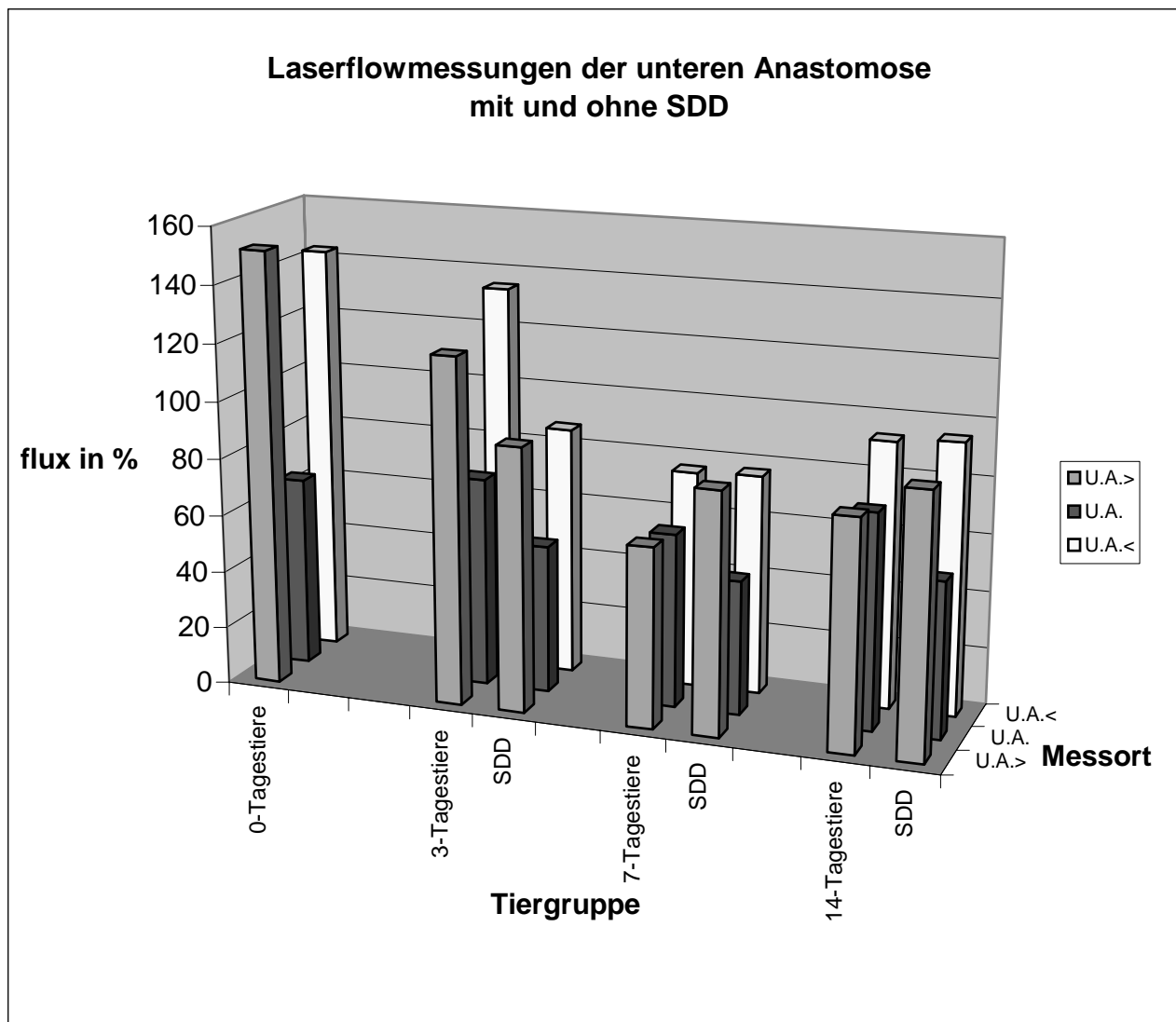


Abb. 4.2.1.b. Laserflowmessungen der unteren Anastomose mit und ohne SDD

Auch die Untersuchung der am Übergang Sigma-Rektum gelegenen unteren Darmanastomose zeigte eine ständig geringere Perfusion auf der Anastomose als im Darmgewebe ober- bzw. unterhalb der Anastomose. Die Werte oberhalb und unterhalb der Anastomose unterschieden sich dabei ebenfalls in keinem Fall signifikant voneinander.

Im Zeitverlauf gesehen zeigte sich eine kontinuierliche Abnahme der Gewebepfusion in den Gruppen 0, 3 und 7 und eine leichte Zunahme in der 14-Tages-Gruppe.

Die Gewebepfusion auf der Anastomose der Dekontaminationsgruppe (SDD) war an jedem Messtag niedriger als die der Kontrollgruppe.

	Tag 0	Tag 3		Tag 7		Tag 14	
Tiergruppe	Ohne SDD	Ohne SDD	Mit SDD	Ohne SDD	Mit SDD	Ohne SDD	Mit SDD
Tierzahl n	20	8	9	8	11	12	10
über der UA	Mittelwert	151,5	120,8	92,1	62,7	84,0	79,7
	Flux / %						
auf der UA	Standardabw.	50,0	53,1	20,6	42,5	14,4	42,1
	Flux / %						
unter der UA	Mittelwert	66,4	73,1	51,6	60,6	46,8	75,0
	Flux / %						
Standardabw.	18,3	24,0	11,1	26,5	11,1	49,1	14,6
	Mittelwert	143,3	134,7	87,0	76,0	76,9	93,0
Flux / %							
	Standardabw.	50,5	58,0	26,1	43,4	21,1	43,9
Flux / %							
	Standardabw.	50,5	58,0	26,1	43,4	21,1	43,9
Flux / %							
	Standardabw.	50,5	58,0	26,1	43,4	21,1	43,9
Flux / %							
	Standardabw.	50,5	58,0	26,1	43,4	21,1	43,9

Tab. 4.2.1.b: Intestinaler Blutfluss (Flux) dargestellt als prozentualer Anteil der Leberdurchblutung (=100%)

Das mögliche Einflussverhalten der verwendeten Nahtmaterialien auf den gemessenen intestinalen Blutfluß im Anastomosenbereich wurde nicht untersucht.

4.2.2. Berstungsdruck

Der Berstungsdruck wurde wie unter Punkt 3.2.2 dargestellt bestimmt. Anschließend wurde die tangentielle Wandspannung nach dem Laplaceschen Gesetz berechnet.

a) Berstungsdruck in Abhängigkeit von der Tiergruppe und unabhängig vom Nahtmaterial

Im Zeitverlauf gesehen stieg die mittlere Wandspannung unabhängig vom verwendeten Nahtmaterial von einem Tiefstwert am Tag 0 (14,2 kN/m²) bis zu einem Maximalwert am Tag 14 (210,3 kN/m² bzw. 220,7 kN/m²) kontinuierlich und signifikant (p stets < 0,05) an.

Die mittlere Wandspannung der Dekontaminationsgruppe (SDD) war dabei an jedem einzelnen Tag höher als die der unbehandelten Tiere; am Tag 7 war sie signifikant höher ($p=0,025$).

Die Kontrolle bestehend aus 4 unoperierten Rattendärmen zeigte eine Wandspannung von 111,7 kN/m².

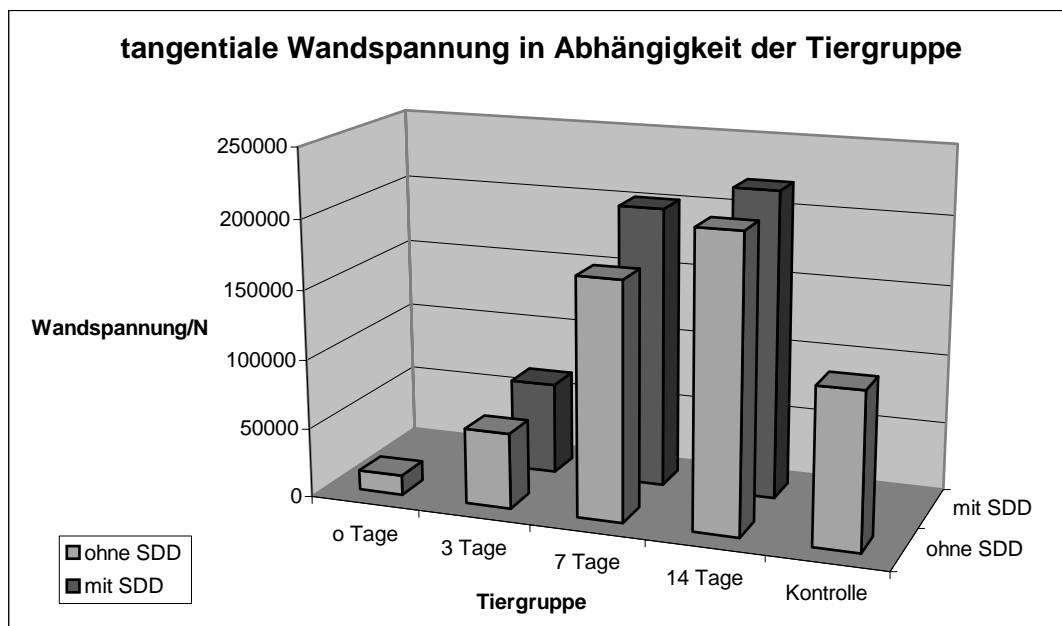


Abb. 4.2.2.a: tangente Wandspannung in Abhängigkeit der Tiergruppe unabhängig vom Nahtmaterial

	Tag 0	Tag 3		Tag 7		Tag 14		Kontrolle
	Ohne SDD	Ohne SDD	Mit SDD	Ohne SDD	Mit SDD	Ohne SDD	Mit SDD	
Tierzahl n	20	11	12	12	12	12	12	5
Mittelwert [kN/m²]	14,2	54,5	66,1	170,9	202,1	210,3	220,7	111,7
Standardabw.	6,8	26,4	22,5	35,9	23,5	41,7	17,0	37,1
Signifikanz p		0,0 versus 0		0,0 versus 3		0,021 versus 7		
			0,284 mit versus ohne		0,025 mit versus ohne		0,457 mit versus ohne	

Tab. 4.2.2.a: Mittlere Tangentiale Wandspannung in kN / m² mit Darstellung der Zahl zur Auswertung gekommener Tiere n sowie der Signifikanzen (p im Mann-Whitney-U-Test < 0,05 = signifikant, < 0,01 = hochsignifikant).

b) In Abhängigkeit von der Tiergruppe und dem verwendeten Faden

Die tangentielle Wandspannung zeigt im Zeitverlauf gesehen eine Zunahme in allen 4 Nahtmaterialgruppen.

Das Nahtmaterial Biosyn® zeigt am Tag 0 eine Wandspannung von 17,3 kN/m² (Mittelwert) und erreicht am Tag 14 mit SDD einen Höchstwert von 221,0 kN/m². Die Wandspannungen der Anastomosen mit SDD sind an jedem einzelnen Tag höher als die ohne SDD, am Tag 14 sogar hochsignifikant mit $p=0.008$.

Das Nahtmaterial Monocryl® steigt von einem Ausgangswert am Tag 0 von 19,4 kN/m² (Mittelwert) auf einen 14-Tages Wert von 239,2 kN/m² (Mittelwert) mit SDD an. Die Wandspannungen der Anastomosen mit SDD sind ebenfalls an jedem einzelnen Tag höher als die ohne SDD, jedoch an keinem Tag signifikant.

Das Nahtmaterial Maxon® zeigt am Tag 0 eine Wandspannung von 10,0 kN/m² (Mittelwert) und erreicht am Tag 14 einen Höchstwert von 226,6 kN/m². Die Wandspannungen der Anastomosen mit SDD sind am Tag 3 höher und am Tag 7 signifikant höher als diejenigen ohne SDD. Am Tag 14 weist die Kontrollgruppe ohne SDD eine höhere Wandspannung auf.

Das Nahtmaterial Monosyn® steigt von einem Ausgangswert am Tag 0 von 9,9 kN/m² (Mittelwert) auf einen 14-Tages Wert von 238,1 kN/m² (Mittelwert) ohne SDD an. Die Wandspannungen der Anastomosen mit SDD sind am Tag 3 und 7 höher als diejenigen ohne SDD. Am Tag 14 weist die Kontrollgruppe ohne SDD eine höhere Wandspannung auf.

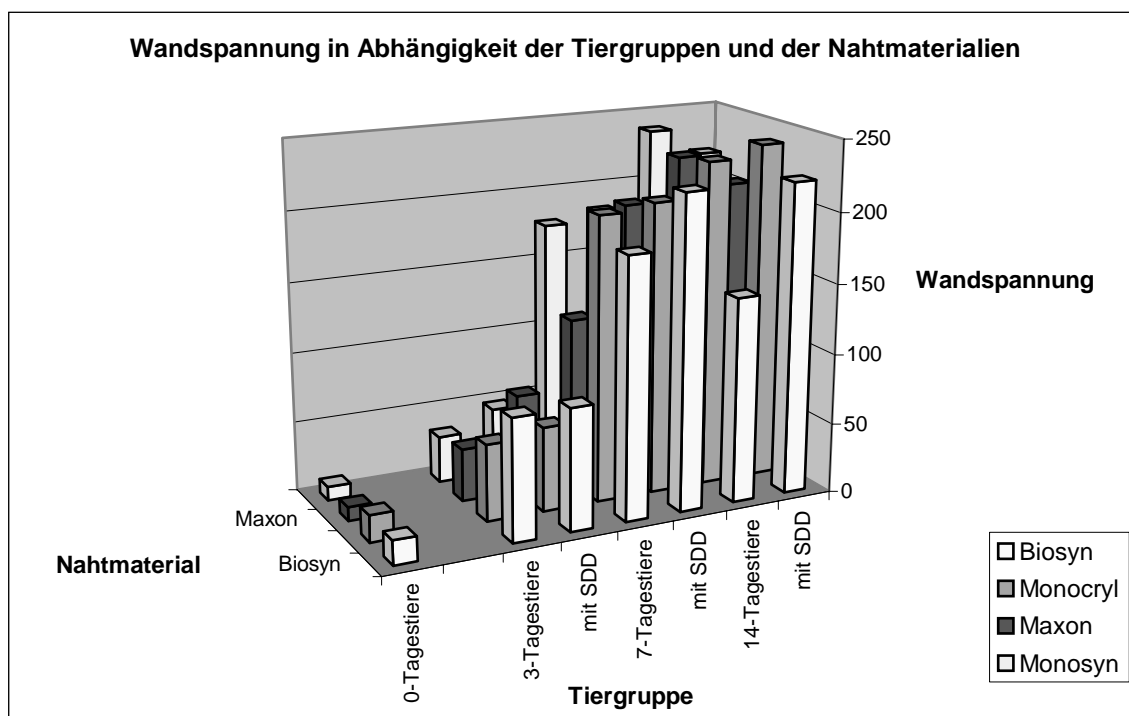


Abb. 4.2.2.b: tangentielle Wandspannung in Abhängigkeit der Tiergruppe und der Nahtmaterialien

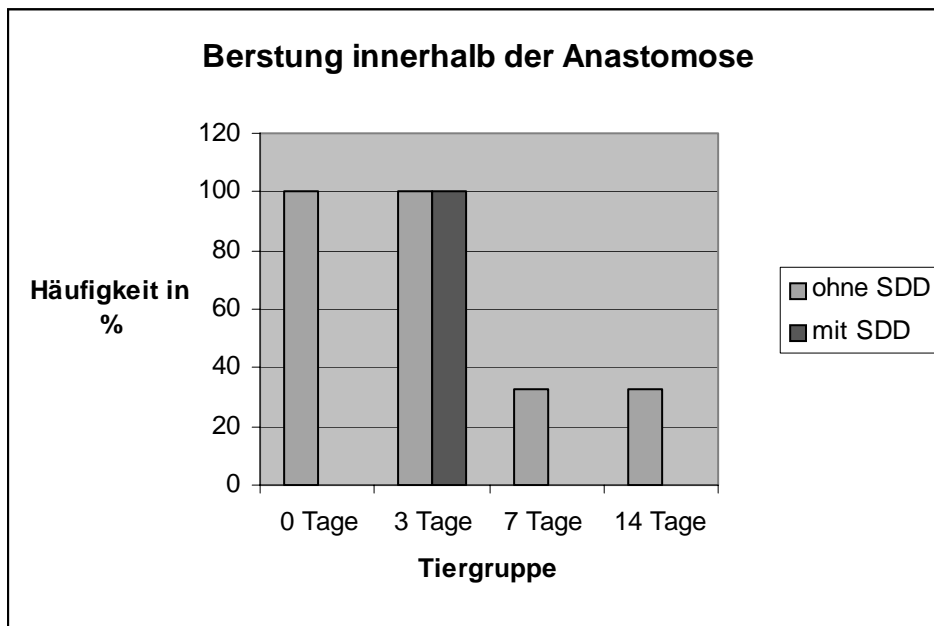
		SDD	Tier- zahl n	Mittel- wert [kN/m ²]	Standard- abweichung	Signifikanz p			
						versus MC	versus MA	versus BS	versus MS
Tag 0	MC		5	19,4	7,8	/	n.s.	n.s.	n.s.
	MA		5	10,0	2,3	n.s.	/	n.s.	n.s.
	BS		5	17,3	4,8	n.s.	n.s.	/	n.s.
	MS		5	9,9	4,7	n.s.	n.s.	n.s.	/
Tag 3	MC		3	54,6	8,6	/	n.s.	n.s.	0,05
		SDD	3	60,1	19,1	0,736			
	MA		3	37,7	11,3	n.s.	/	n.s.	n.s.
		SDD	3	69,8	7,4		0,170		
	BS		3	86,6	26,6	n.s.	n.s.	/	0,05
		SDD	3	86,9	16,5			0,989	
	MS		3	33,3	5,0	0,05	n.s.	0,05	/
		SDD	3	47,6	18,7				0,394
Tag 7	MC		3	202,2	23,0	/	0,05	n.s.	n.s.
		SDD	3	206,7	6,8	0,812			
	MA		3	119,1	4,1	0,05	/	0,05	0,05
		SDD	3	196,6	15,5		0,015		
	BS		3	184,6	25,5	n.s.	0,05	/	n.s.
		SDD	3	222,1	26,1			0,220	
	MS		3	177,6	8,8	n.s.	0,05	n.s.	/
		SDD	3	183,1	15,8				0,695
Tag 14	MC		3	230,8	29,5	/	n.s.	0,05	n.s.
		SDD	3	239,2	0,2	0,727			
	MA		3	226,6	13,8	n.s.	/	0,05	n.s.
		SDD	3	203,9	14,7		0,186		
	BS		3	145,8	16,2	0,05	0,05	/	0,05
		SDD	3	221,0	11,4			0,008	
	MS		3	238,1	3,7	n.s.	n.s.	0,05	/
		SDD	3	218,6	9,4				0,084

Tab.4.2.2.b: Mittelwerte der Tangentialen Wandspannung der einzelnen Nahtmaterialien in Abhängigkeit von den Tiergruppen sowie der Ergebnisse der Signifikanzen (p im Mann-Whitney-U-Test < 0,05 = signifikant, < 0,01 =hochsignifikant).

4.2.3. Berstungslokalisierung

Die Häufigkeit der Berstung innerhalb der Anastomose nimmt im Zeitverlauf gesehen vom Tag 0 bis zum Tag 14 ab. Bersten am Tag 0 und am Tag 3 noch alle Anastomosen mit und ohne SDD innerhalb der Anastomose, so fällt die Häufigkeit an den Tagen 7 und 14 in der Gruppe ohne SDD auf 33,3 % ab. Von den Tieren der Gruppen mit SDD der Tage 7 und 14 fand die Berstung nur außerhalb der Anastomosennaht statt.

Abb.4.2.3.: Häufigkeit der Berstung innerhalb der Anastomose in % in Abhängigkeit der Tiergruppe



	Tag 0		Tag 3		Tag 7		Tag 14	
	ohne SDD		ohne SDD	mit SDD	ohne SDD	mit SDD	ohne SDD	mit SDD
Häufigkeit in %	100		100	100	33,3	0	33,3	0
Anzahl n	20	-	12	12	12	12	12	12

Tab.4.2.3.: Häufigkeit der Berstung innerhalb der Anastomose in % in Abhängigkeit der Tiergruppe

4.2.4. Zugfestigkeit der Anastomosen

a.) In Abhängigkeit von der Tiergruppe und unabhängig vom Nahtmaterial

Im Zeitverlauf gesehen sinkt die Zugfestigkeit in Abhängigkeit von der Tiergruppe und unabhängig vom verwendeten Nahtmaterial zunächst vom Tag 0 zum Tag 3 hin hochsignifikant ab, um von da an zum Tag 7 und zum Tag 14 jeweils hoch signifikant anzusteigen.

Die Gruppe mit SDD zeigt an jedem einzelnen Tag höhere Zugfestigkeiten als die Kontrollgruppe ohne SDD, am Tag 14 ist der Unterschied signifikant.

Die Kontrolle, bestehend aus 5 unoperierten Rattendärmen, zeigte eine mittlere Zugfestigkeit von 3,45 N.

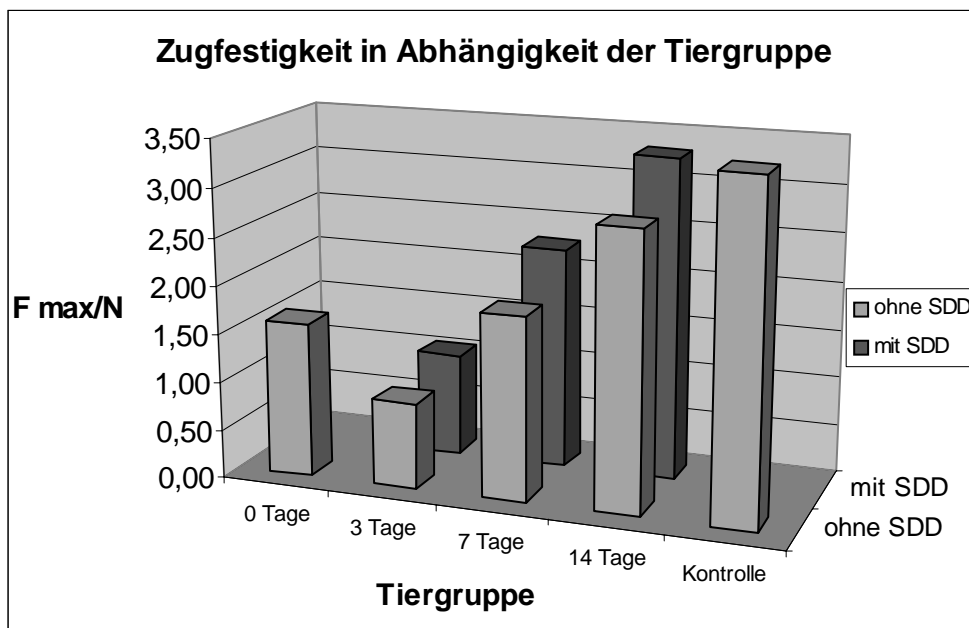


Abb. 4.2.4.a: Zugfestigkeit in Abhängigkeit der Tiergruppe unabhängig vom Nahtmaterial

	Tag 0	Tag 3		Tag 7		Tag 14		Kontrolle
Tiergruppe	Ohne SDD	Ohne SDD	Mit SDD	Ohne SDD	Mit SDD	Ohne SDD	Mit SDD	
Tierzahl n	20	11	12	12	12	12	12	5
Mittelwert[N]	1,60	0,89	1,07	1,90	2,29	2,85	3,31	3,45
Standardabw.	0,51	0,40	0,19	0,53	0,41	0,40	0,60	0,62
Signifikanz p		0,0002 versus 0	0,210 versus 3 ohne	0,0 versus 3	0,062 versus 7 ohne	0,0 versus 7	0,042 versus 14 ohne	

Tab. 4.2.4.a: Mittelwerte der Zugfestigkeit in Newton (N) und Signifikanz p in Abhängigkeit von der Tiergruppe und unabhängig vom Nahtmaterial (p im Mann-Whitney-U-Test < 0,05 = signifikant, < 0,01 =hochsignifikant).

b) In Abhängigkeit von der Tiergruppe und dem verwendeten Faden

Die Zugfestigkeit der Anastomosen zeigt im Zeitverlauf gesehen zunächst eine Abnahme vom Tag 0 zum Tag 3, dann jedoch eine Zunahme in allen 4 Nahtmaterialgruppen am Tag 7 und am Tag 14.

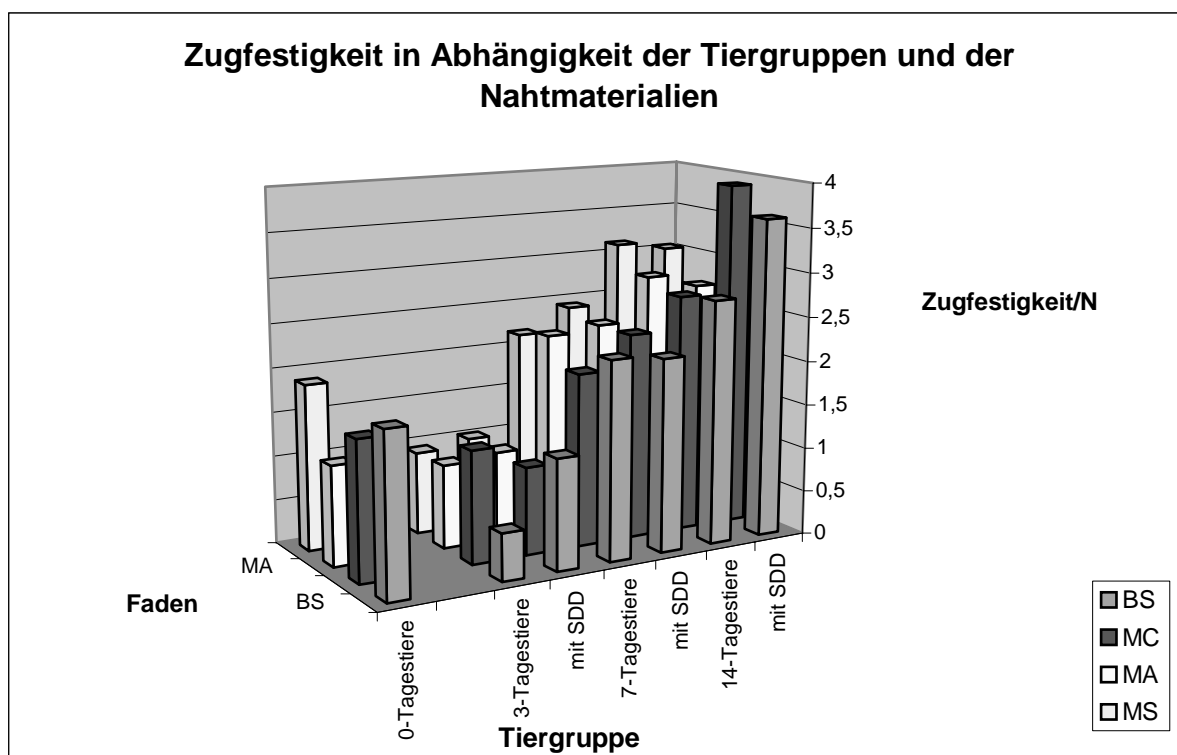


Abb. 4.2.4.b: Zugfestigkeit in Abhängigkeit der Tiergruppe und der Nahtmaterialien

		SDD	Tier- zahl n	Mittel- wert [N]	Standard- abweichung	Signifikanz p			
						versus MC	versus MA	versus BS	versus MS
Tag 0	MC		5	1,57	0,48	/	n.s.	n.s.	n.s.
	MA		5	1,13	0,14	n.s.	/	0,006	0,046
	BS		5	1,82	0,29	n.s.	0,006	/	n.s.
	MS		5	1,88	0,53	n.s.	0,046	n.s.	/
Tag 3	MC		3	1,27	0,07	/	n.s.	n.s.	n.s.
		SDD	3	0,99	0,14				
	MA		3	0,95	0,51	n.s.	/	n.s.	n.s.
		SDD	3	1,01	0,15				
	BS		3	0,53	0,05	n.s.	n.s.	/	n.s.
		SDD	3	1,25	0,18			0,025	
	MS		3	0,94	0,20	n.s.	n.s.	n.s.	/
		SDD	3	1,02	0,08				
Tag 7	MC		3	1,96	0,15	/	n.s.	n.s.	n.s.
		SDD	3	2,33	0,17				
	MA		3	2,27	0,16	n.s.	/	n.s.	n.s.
		SDD	3	2,33	0,55				
	BS		3	2,24	0,41	n.s.	n.s.	/	n.s.
		SDD	3	2,05	0,16				
	MS		3	2,17	0,45	n.s.	n.s.	n.s.	/
		SDD	3	2,43	0,43				
Tag 14	MC		3	2,70	0,44	/	n.s.	n.s.	n.s.
		SDD	3	3,91	0,32	0,039			
	MA		3	2,83	0,25	n.s.	/	n.s.	n.s.
		SDD	3	2,67	0,20				
	BS		3	2,76	0,46	n.s.	n.s.	/	n.s.
		SDD	3	3,61	0,25				
	MS		3	3,12	0,18	n.s.	n.s.	n.s.	/
		SDD	3	3,03	0,42				

Tab.4.2.4.b: Mittelwerte der Zugfestigkeit der einzelnen Nahtmaterialien in Abhängigkeit von den Tiergruppen sowie der Ergebnisse der Signifikanzen (p im Mann-Whitney-U-Test < 0,05 = signifikant, < 0,01 =hochsignifikant).

c) In Abhängigkeit von der Berstungslokalisierung

An den Tagen 0 und 3 barsten alle getesteten Anastomosen bei der Zugmessung innerhalb der angefertigten Anastomosennaht. An den Tagen 7 und 14 barsten in der Gruppe ohne SDD 50% innerhalb der Anastomosennaht, während in der Gruppe mit SDD am Tag 7 lediglich 8% und am Tag 14 keine mehr innerhalb der Anastomosennaht einrissen.

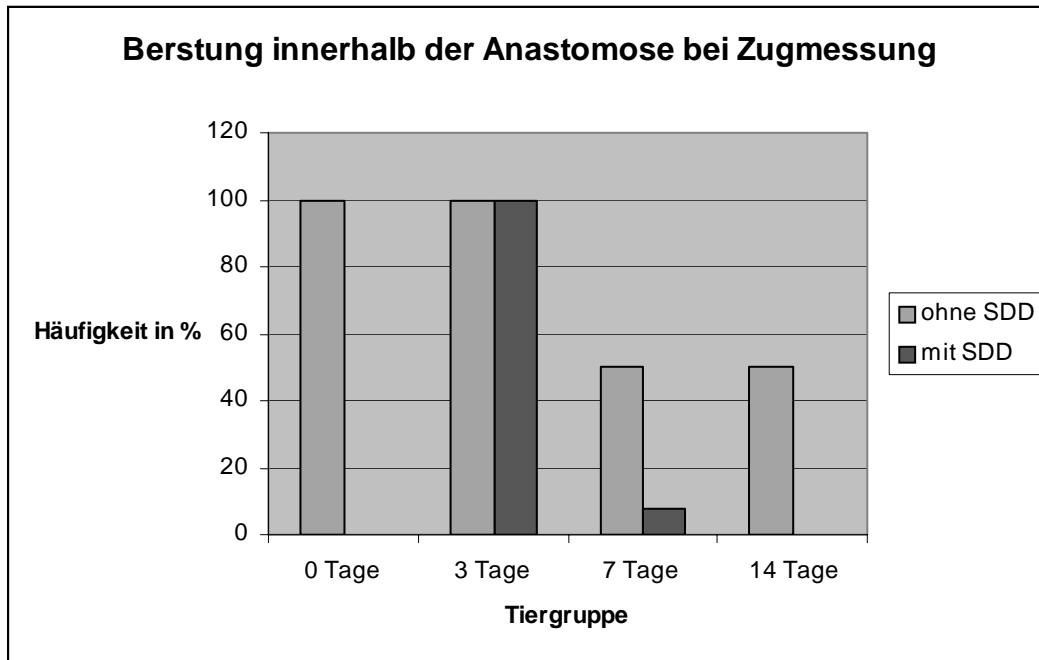


Abb.4.2.4.c.: Häufigkeit der Berstung innerhalb der Anastomose in % bei der Zugfestigkeitsmessung in Abhängigkeit der Tiergruppe und unabhängig vom Nahtmaterial

	Tag 0		Tag 3		Tag 7		Tag 14	
	ohne SDD		ohne SDD	mit SDD	ohne SDD	mit SDD	ohne SDD	mit SDD
Häufigkeit in %	100		100	100	50	8	50	0
Anzahl n	20	-	12	12	12	12	12	12

Tab.4.2.3.: Häufigkeit der Berstung innerhalb der Anastomose in % bei der Zugfestigkeitsmessung in Abhängigkeit der Tiergruppe und unabhängig vom Nahtmaterial.

4.2.5. Zugfestigkeit der Fadenimplantate

Alle 4 Nahtmaterialien verlieren im Zeitverlauf an Zugfestigkeit. Die Gruppen mit SDD liegen an jedem Tag und bei jedem Nahtmaterial über denen der Kontrollgruppen ohne SDD, wobei dieser Unterschied in nahezu der Hälfte der Fälle hoch signifikant ist.

Den deutlichsten Zugfestigkeitsverlust erfährt hierbei der Faden Monocryl. Liegt die Zugfestigkeit am Tag 3 noch bei 26,3 N, so liegt sie am Tag 14 nur noch bei 5,2 N in der Gruppe ohne SDD.

Den geringsten Zugfestigkeitsverlust zeigt der Faden Maxon. Seine Restzugfestigkeit am Tag 14 liegt noch bei 22,1 N, in der Gruppe mit SDD sogar bei 26,7 N.

Die Nahtmaterialien Biosyn und Monosyn zeigen einen mittleren Zugfestigkeitsverlust mit 14 bzw. 14,9 N am Tag 14.

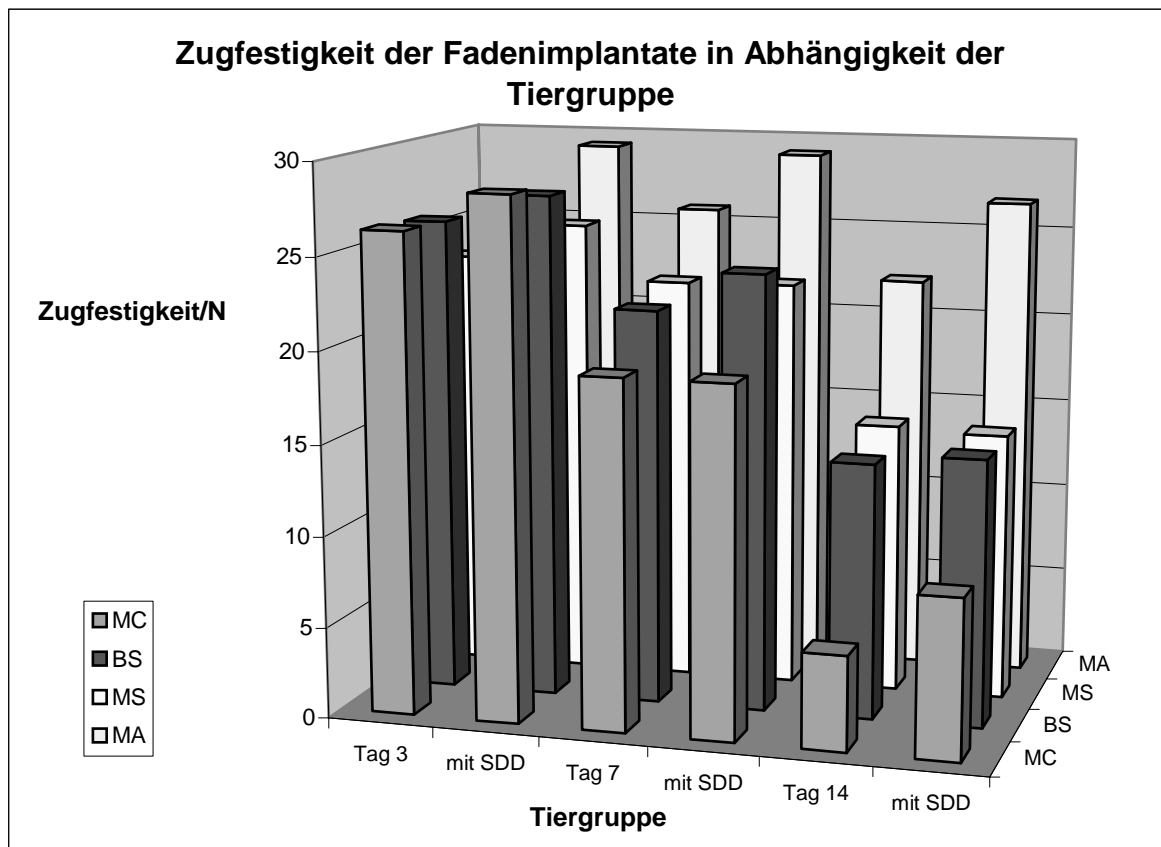


Abb. 4.2.5.: Zugfestigkeit der Fadenimplantate in Abhängigkeit der Tiergruppe und der verwendeten Nahtmaterialien.

	SDD	Faden Anzahl n	Mittel- wert [N]	Standard- abweichung	Signifikanz p				
					versus MC	versus MA	versus BS	versus MS	
Tag 3	MC		10	26,3	4,3	/	n.s.	n.s.	n.s.
		SDD	10	28,4	3,3	0,51			
	MA		10	24,7	4,6	n.s.	/	n.s.	n.s.
		SDD	10	29,3	1,4		0,015		
	BS		12	26,1	3,1	n.s.	n.s.	/	n.s.
		SDD	11	27,7	2,6			0,319	
	MS		8	23,4	1,7	n.s.	n.s.	n.s.	/
		SDD	10	25,4	0,8				0,001
Tag 7	MC		9	19,1	2,0	/	0,000	n.s.	0,001
		SDD	10	19,1	0,5	0,19			
	MA		10	25,8	3,4	0,000	/	0,011	0,043
		SDD	11	29,1	1,6		0,016		
	BS		12	21,7	2,9	n.s.	0,011	/	n.s.
		SDD	10	23,9	3,6			0,25	
	MS		10	22,4	1,3	0,001	0,043	n.s.	/
		SDD	11	22,5	1,2				0,58
Tag 14	MC		12	5,2	2,0	/	0,000	0,000	0,000
		SDD	12	8,7	3,9	0,008			
	MA		12	22,1	3,8	0,000	/	0,000	0,000
		SDD	11	26,7	1,0		0,001		
	BS		10	14,0	2,4	0,000	0,000	/	n.s.
		SDD	10	14,6	1,3			0,82	
	MS		11	14,8	0,8	0,000	0,000	n.s.	/
		SDD	11	14,9	0,9				0,24

Tab. 4.2.5.: Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen der Zugfestigkeit der Fadenimplantate in Abhängigkeit der Tiergruppe und der verwendeten Nahtmaterialien.

4.2.6. Histologie

Bei 400-facher Vergrößerung wurde bei den in HE-Färbung angefertigten Präparaten die Entzündungszellzahl im Entzündungswall gemessen. Pro Präparat wurden jeweils drei Messungen durchgeführt, aus denen der Mittelwert errechnet wurde.

Zeigte sich in der Tiergruppe Tag 0 eine Entzündungszellzahl von 59,8 (Mittelwert), so stieg diese am Tag 3 hoch signifikant auf 149,7 in der Tiergruppe ohne SDD an. Im Vergleich dazu lag die Entzündungszellzahl am gleichen Tag mit SDD bei nur 87,8 und unterschied sich damit hochsignifikant.

An den Tagen 7 und 14 gingen die Zellzahlen auf Werte um 80 bis 90 zurück. Vom Tag 3 zum Tag 7 war dieser Rückgang in der Gruppe ohne SDD hochsignifikant.

An den Tagen 7 und 14 waren die Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne SDD nicht mehr signifikant.

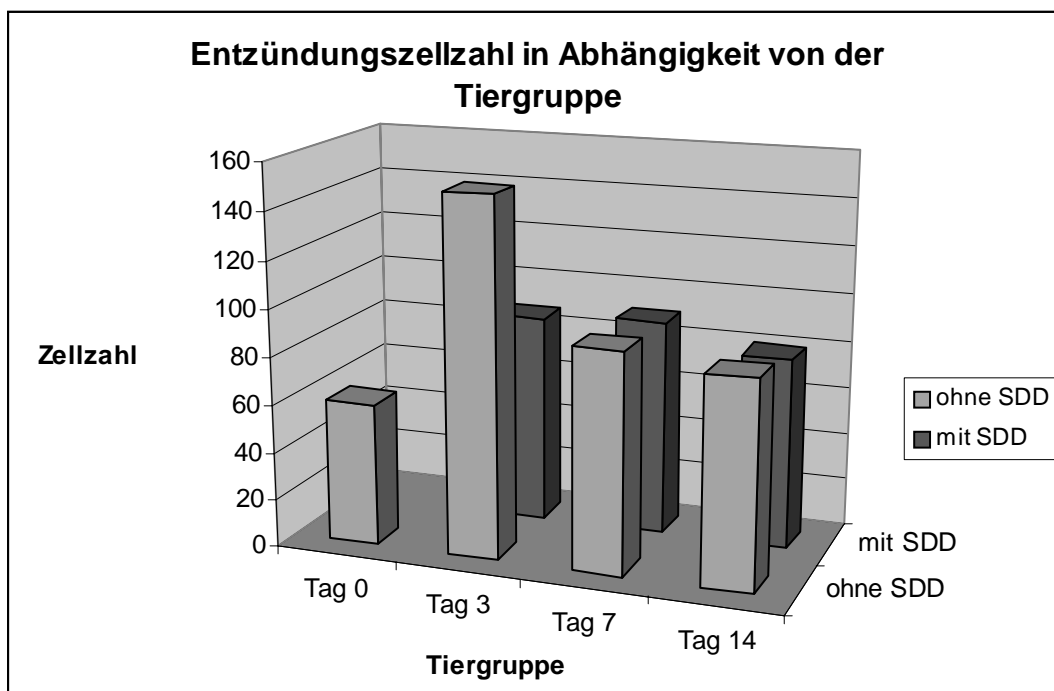


Abb.4.2.6.: Entzündungszellzahl in Abhängigkeit von der Tiergruppe und unabhängig vom Nahtmaterial

	Tag 0	Tag 3		Tag 7		Tag 14	
Tiergruppe	Ohne SDD	Ohne SDD	Mit SDD	Ohne SDD	Mit SDD	Ohne SDD	Mit SDD
Tierzahl n	20	12	12	12	12	12	12
Mittelwert[N]	59,8	149,7	87,8	92,2	90,7	86,6	80,1
Standardabw.	30,0	34,0	17,6	20,0	22,9	20,3	24,7
Signifikanz p	0,000 0 versus 3	0,000 0 versus 3	0,000 mit versus ohne	0,000 7 versus 3	n.s. mit versus ohne	n.s. 14 versus 7	n.s. mit versus ohne

Tab.4.2.6.: Entzündungszellzahl in Abhängigkeit von der Tiergruppe und unabhängig vom Nahtmaterial

4.3. Ergebnisse Experimenteller Teil II: Mikrobiologischer Teil

4.3.1. Zugmessung Bakterieninkubation

Nachdem die 7 verschiedenen Nahtmaterialien -wie unter Material und Methoden Punkt 3.3. beschrieben- mit den unten aufgeführten Bakterienstämmen für 7 Tage inkubiert worden waren, wurde ihre verbleibende lineare Zugfestigkeit ermittelt. Der Mittelwert und die Standardabweichung wurde aus jeweils n = 5 Zugmessungen ermittelt. Die native lineare Zugfestigkeit der Nahtmaterialien war zuvor aus n = 10 Zugmessungen ermittelt worden, ohne dass die Nahtmaterialien vorher inkubiert worden waren. Sie stellen somit den Urzustand des Nahtmaterials dar, wie es unmittelbar aus der Verpackung entnommen werden kann. Auf die Güte der Verpackung und die Art der Verpackung konnte hierbei nicht eingegangen werden. Es wurde aber darauf geachtet, dass ein jedes Nahtmaterial ohne Beschädigung und Brüche verwendet wurde.

Wie der Tabelle 4.3.1. entnommen werden kann, unterscheiden sich die linearen Zugfestigkeiten der einzelnen Nahtmaterialien nach Inkubation mit verschiedenen Bakterienstämmen erheblich voneinander.

Behalten die mittelfristig resorbierbaren Nahtmaterialien Maxon® und PDS® nach 7 Tagen Inkubation noch einen Hauptanteil ihrer ursprünglichen nativen linearen Zugfestigkeit (PDS® mit 17,04 N minimal 80% Restzugfestigkeit, Maxon® mit 17,21 N minimal 55% Restzugfestigkeit), so zeigen die Nahtmaterialien Monocryl®, Monosyn® und Biosyn® schon deutliche Zugfestigkeitsverluste (minimale Restzugfestigkeit zwischen 16% und 33% bezogen auf die native lineare Zugfestigkeit). Dexon® und Vicryl® zeigen sogar Restzugfestigkeiten von nur noch 7% (1,49 N) bzw. 1% (0,4 N) nach 7 Tagen Inkubation.

Betrachtet man die lineare Restzugfestigkeit unter dem Einfluß der verschiedenen Bakterienstämme, so fällt auf, dass einzelne Stämme zu einem gravierenden Zugfestigkeitsverlust der einzelnen Nahtmaterialien führen. Sie beschleunigen also das Abbauverhalten der Nahtmaterialien.

Wie man der Tabelle 4.3.1. entnehmen kann, beeinflussen die Bakterienstämme das Abbauverhalten in verschiedenem Ausmaß. Vermögen die Stämme *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Staphylokokkus epidermidis* und *Staphylokokkus aureus* die verschiedenen Nahtmaterialien vorzeitig abzubauen, so zeigen die Stämme *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* und *Candida albicans* einen moderaten Abbau und die Stämme *Bacteroides fragilis*, *Enterokokkus faecalis* und *faecium* einen sehr geringen Abbau.

	Monocryl®	Monosyn®	Biosyn®	Maxon®	PDS®	Dexon®	Vicryl®
Native Lineare Zugfestigkeit (n = 10)	35,4 ±0,75	25,8 ±0,69	32,4 ±0,94	31,5 ±0,38	21,3 ±0,48	22,1 ±0,86	28,2 ±0,79
Escherichia coli ph 7,8	5,63 ±0,68	8,56 ±0,46	7,05 ±0,72	17,21 ±0,26	17,59 ±0,93	1,49 ±0,59	0,4 ±0,21
Proteus mirabilis ph 8,4	6,85 ±0,45	9,13 ±1,02	10,69 ±0,87	18,38 ±0,59	17,04 ±1,35	7,18 ±0,34	0,54 ±0,14
Pseudomonas aeruginosa ph 7,8	15,52 ±1,24	17,66 ±0,68	16,53 ±0,59	26,53 ±0,57	18,75 ±1,05	10,11 ±0,39	5,14 ±0,26
Klebsiella pneumoniae ph 7,0	15,97 ±1,26	19,18 ±1,24	21,69 ±1,48	27,01 ±2,05	20,86 ±2,34	15,95 ±1,47	15,39 ±0,74
Staphylokokkus epidermidis ph 7,8	7,46 ±0,26	11,51 ±0,58	9,97 ±0,47	18,67 ±1,57	18,28 ±1,68	2,54 ±0,57	0,41 ±0,14
Staphylokokkus aureus ph 7,8	8,88 ±0,68	15,95 ±0,49	14,95 ±1,64	21,29 ±1,67	17,93 ±1,59	6,62 ±0,57	3,94 ±0,45
Enterokokkus faecalis ph 6,1	20,08 ±1,64	21,79 ±1,52	23,23 ±2,68	28,81 ±2,34	19,24 ±1,99	21,49 ±1,26	24,57 ±2,69
Enterokokkus faecium ph 6,1	18,88 ±1,21	20,90 ±2,03	22,60 ±1,46	27,70 ±0,54	18,90 ±0,89	20,33 ±1,24	23,26 ±0,34
Bacteroides fragilis ph 5,0	22,69 ±2,34	21,99 ±1,57	27,05 ±2,34	27,35 ±1,59	20,29 ±0,79	21,37 ±2,15	26,34 ±0,48
Candida albicans ph 7,8	16,93 ±0,69	19,74 ±1,46	20,19 ±1,57	26,23 ±2,61	18,75 ±1,49	13,69 ±1,25	12,75 ±1,47

Tab.4.3.1.: Mittelwerte und Standardabweichungen in Newton der linearen Zugfestigkeit der einzelnen Nahtmaterialien nach Inkubation mit verschiedenen Keimen für 7 Tage. Die ph-Werte beziehen sich auf den Wert, der täglich in dem Probengefäß gemessen wurde. Aus technischen Gründen wurde dieser Wert bei Bacteroides fragilis nur am 7. Tag bestimmt.

4.3.2. Zugmessung Nährmedieninkubation

Wie Voruntersuchungen zeigten, nehmen nicht nur die Bakterienstämme selbst Einfluß auf das Abbauverhalten von Nahtmaterialien. Daher mussten weitere wichtige Faktoren untersucht werden. Der Einfluß der Keimkonzentration konnte -wie unter Material und Methoden unter Punkt 3.3.5. geschildert- durch tägliche Kontrolle bei allen Stämmen konstant gehalten werden. Einen unmittelbaren Einfluß aber stellt wie auch in vivo die Umgebung selbst, also das Nährmedium dar. Also wurde in den folgenden Versuchen das Nahtmaterial mit den verschiedenen Nährmedien inkubiert. Zusätzlich wurde an jedem Tag der ph-Wert in jedem angesetzten Gefäß ermittelt.

Wie man der Tabelle 4.3.2. entnehmen kann, findet auch unter der alleinigen Anwesenheit von Nährmedien eine Resorption der Nahtmaterialien statt. Diese ist jedoch als moderat zu bezeichnen und entspricht in etwa dem Abbauverhalten wie es von den Herstellern der einzelnen Nahtmaterialien auch angegeben wird. Die Unterschiede der linearen Zugfestigkeiten der einzelnen Nährmedien zueinander waren in keinem Fall signifikant.

	Monocryl®	Monosyn®	Biosyn®	Maxon®	PDS®	Dexon®	Vicryl®
Native Lineare Zugfestigkeit (n = 10)	35,4 ±0,75	25,8 ±0,69	32,4 ±0,94	31,5 ±0,38	21,3 ±0,48	22,1 ±0,86	28,2 ±0,79
Inkubation in NaCl ph 7,4	22,5 ±1,25	20,0 ±2,09	23,7 ±0,61	27,9 ±1,88	20,2 ±0,97	17,9 ±0,68	21,1 ±0,51
Inkubation in MH-Bouillon ph 7,4	20,6 ±1,44	21,2 ±1,55	24,8 ±1,57	27,0 ±1,66	19,5 ±0,67	18,3 ±1,54	21,0 ±1,94
Inkubation in BHI-Bouillon ph 7,4	21,3 ±0,71	21,6 ±0,84	23,9 ±1,0	27,8 ±0,47	20,1 ±1,05	20,0 ±0,38	22,3 ±1,67
Inkubation in Thioglycolat-B. ph 7,1	20,5 ±0,50	21,8 ±0,30	25,2 ±0,62	28,0 ±1,61	19,7 ±0,83	20,9 ±0,94	23,9 ±0,74

Tab.4.3.2.: Mittelwerte und Standardabweichungen in Newton der linearen Zugfestigkeit der einzelnen Nahtmaterialien nach Inkubation mit verschiedenen Nährmedien für 7 Tage.

4.3.3. Zugmessung in Abhängigkeit des ph-Wertes

Vergleicht man nun die Tabellen 4.3.1. und 4.3.2. miteinander, so fällt auf, dass die Nährmedien einen vernachlässigbaren Einfluß auf das Abbauverhalten der Nahtmaterialien besitzen, nicht aber der ph-Wert. Keime, die den ph-Wert des Nährmediums in den basischen Bereich verschieben, beschleunigen tendenziell das Abbauverhalten. Keime, die ihr Umgebungsmilieu ansäuern, besitzen hingegen einen geringeren Einfluß auf das Abbauverhalten. Betrachtet man den Stamm *Bacteroides fragilis*, der seine Umgebung auf ein ph-Niveau von 5,0 anzusäuern vermag, so fällt auf, dass in Anwesenheit des Keimes das Nahtmaterial sogar langsamer abgebaut wird als in alleiniger Anwesenheit der Thioglycolat-Bouillon mit einem ph von 7,1.

Um diesen Sachverhalt näher zu untersuchen, wurden die einzelnen Nahtmaterialien mit verschiedenen ph-Pufferlösungen für ebenfalls 7 Tage inkubiert.

	Monocryl®	Monosyn®	Biosyn®	Maxon®	PDS®	Dexon®	Vicryl®
Native Lineare Zugfestigkeit (n = 10)	35,4	25,8	32,4	31,5	21,3	22,1	28,2
Inkubation in NaCl ph 10	5,9	7,6	7,0	12,7	8,1	2,5	0,3
Inkubation in NaCl ph 9	11,0	12,9	11,9	21,3	17,7	7,4	4,1
Inkubation in NaCl ph 8	19,7	19,6	22,0	27,3	19,4	14,5	14,8
Inkubation in NaCl ph 7	22,5	20,0	23,7	27,9	20,2	17,9	21,1
Inkubation in NaCl ph 6	23,6	20,5	23,2	28,5	18,7	22,8	25,9
Inkubation in NaCl ph 5	26,1	21,8	24,1	28,4	19,9	23,1	26,6
Inkubation in NaCl ph 4	25,0	19,8	23,2	28,6	20,1	22,2	26,4

Tab.4.3.3.: Mittelwerte in Newton der linearen Zugfestigkeit der einzelnen Nahtmaterialien nach Inkubation mit verschiedenen Nährmedien für 7 Tage.

Anhand der Tabelle 4.3.3. erkennt man deutlich den Einfluß des pH-Wertes des Umgebungsmilieus auf das Abbauverhalten der Nahtmaterialien. Niedrige pH-Werte verzögern den Abbau, wohingegen hohe pH-Werte den Abbau der Nahtmaterialien beschleunigen. So verliert bei einem pH-Wert von 4 innerhalb der ersten Woche der Faden Dexon® nicht an Zugfestigkeit, wohingegen er bei einem pH-Wert von 10 nach einer Woche mit 2,5 N nahezu keine Zugfestigkeit mehr aufweist.

Betrachtet man nun rückblickend die Tabelle 4.3.1. und hier die Keime *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylokokkus epidermidis* und – *aureus* und die Hefe *Candida albicans*, welche alle ihr Umgebungsmilieu auf einen pH-Wert von 7,8 einpendeln lassen, so fällt auf, dass sich das Abbauverhalten der Nahtmaterialien unter ihrer Anwesenheit erheblich und signifikant voneinander unterscheidet. Besitzt der Faden Monocryl® z.B. nach einer Woche Inkubation mit *E.coli* eine Restzugfestigkeit von 5,63 N (16% der nativen Zugfestigkeit), so besitzt er in Anwesenheit von *Pseudomonas aeruginosa* immerhin noch 15,52 N (48% der nativen Zugfestigkeit).

5. Beantwortung der Fragen

5.1. Experimenteller Teil I

ad 1. Durch die im Rahmen dieser Arbeit angewendete selektive Darmdekontamination lässt sich die colorectale Mikroflora verändern und deren Keimzahl messbar reduzieren (4.1.1.).

ad 2. Die Resorptionszeit von resorbierbaren Nahtmaterialien lässt sich durch eine selektive Darmdekontamination verlängern. Dies lässt sich unmittelbar an den Ergebnissen der Zugfestigkeitsmessung der implantierten Nahtmaterialien belegen. Die Gruppen mit SDD liegen an jedem Tag und bei jedem Nahtmaterial über denen der Kontrollgruppen ohne SDD, wobei dieser Unterschied in nahezu der Hälfte der Fälle hoch signifikant ist (4.2.5.).

ad 3. Eine selektive Darmdekontamination bewirkt eine verbesserte Anastomosenheilung und eine erhöhte mechanische Stabilität im Anastomosenbereich. Dies lässt sich durch mehrere Ergebnisse belegen.

Bei der Berstungsdruckmessung stellte sich heraus, dass die mittlere Wandspannung der Dekontaminationsgruppe (SDD) an jedem einzelnen Tag höher war als die der unbehandelten Tiere; am Tag 7 war sie sogar signifikant höher (4.2.2.).

Die Berstungslokalisation ergab, dass am Tag 0 und am Tag 3 noch alle Anastomosen mit und ohne SDD innerhalb der Anastomose barsten. Während an den Tagen 7 und 14 die Häufigkeit der Berstung innerhalb der Anastomose in der Gruppe ohne SDD auf 33,3 % absank, fand die Berstung der Anastomosen der Gruppen mit SDD der Tage 7 und 14 nur außerhalb der Anastomosennaht statt. Dies belegt, dass an den Tagen 7 und 14 die mechanische Stabilität der Dekontaminationsgruppe im Bereich der Anastomosennaht zum Einen bereits höher ist als die des umgebenden Gewebes, und zum Anderen höher ist als die der Kontrollgruppe (4.2.3.).

Die Messungen der Anastomosenzugfestigkeit ergaben, dass die Gruppe mit SDD an jedem einzelnen Tag höhere Zugfestigkeiten zeigt als die Kontrollgruppe ohne SDD. Am Tag 14 war der Unterschied sogar signifikant (4.2.4.a.).

Die Berstungslokalisation der Anastomosenzugfestigkeit zeigte, dass an den Tagen 7 und 14 in der Gruppe ohne SDD 50% innerhalb der Anastomosennaht barsten,

während in der Gruppe mit SDD am Tag 7 lediglich 8% und am Tag 14 keine Berstung mehr innerhalb der Anastomosennaht auftrat (4.2.4.c.).

- ad 4. Es zeigten sich deutliche histologische Unterschiede im Heilungsverlauf der Anastomosenregion zwischen der Dekontaminations- und Kontrollgruppe. So waren die Entzündungszellzahlen der Dekontaminationsgruppe an jedem Tag niedriger als die der Kontrollgruppe. Am Tag 3 war dieser Unterschied hoch signifikant (4.2.6.).

5.2. Experimenteller Teil II

- ad 1. Mikroorganismen haben einen Einfluß auf das Abbauverhalten resorbierbarer Nahtmaterialien.

Vermögen die Stämme *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Staphylokokkus epidermidis* und *Staphylokokkus aureus* die verschiedenen Nahtmaterialien vorzeitig abzubauen, so zeigen die Stämme *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* und *Candida albicans* einen moderaten Abbau und die Stämme *Bacteroides fragilis*, *Enterokokkus faecalis* und *faecium* einen sehr geringen Abbau (4.3.1.).

- ad 2. Das Abbauverhalten resorbierbarer Nahtmaterialien wird von einem weiteren entscheidenden Faktor mitbeeinflusst.

So stellte sich heraus, dass niedrige pH-Werte den Abbau verzögern, wohingegen hohe pH-Werte den Abbau der Nahtmaterialien beschleunigen (4.3.3.).

6. Diskussion

Nahtinsuffizienzen stellen immer noch ein großes Problem für den chirurgisch tätigen Arzt dar. Besonders Nahtinsuffizienzen an Anastomosen des unteren Gastrointestinaltraktes, hier im Besonderen des Colon-Rectum-Bereiches, stellen eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität dar (Fielding et al., 1980; Thiede et al., 1986). Ihre Häufigkeit variiert je nach Literaturangabe und beträgt zwischen 3,5 bis 30% der Fälle (Matheson und Irving 1975; Debus E.S., Habilitationsschrift 1998). Seit mehr als 100 Jahren gelten technisch bedingte eingeeengte Blutzufuhr sowie Fremdkörperreaktionen als anerkannte Ursachen der Anastomoseninsuffizienz (Schardey H.M. et al. 1994). Histologische Untersuchungen machen immer wieder deutlich, dass nahezu jede Anastomoseninsuffizienz- gemeint ist der histologisch nachgewiesene transmurale Defekt der Nahtlinie- mit einer Infektion verbunden ist. Es ist fraglich, ob diese Infektion die Ursache oder die unmittelbare Folge der Nahtinsuffizienz darstellt. Die unvermeidliche Anwesenheit von Mikroorganismen im Operationsbereich des Dickdarmes bei der Erstellung von Anastomosen zusammen mit der erhöhten Empfänglichkeit für Infektionen durch das Operationstrauma machen die Infektion als Ursache allerdings wahrscheinlich. Wenn die auffällig hohe Komplikationsrate durch Nahtinsuffizienzen in Organen mit hoher Keimkonzentration auf deren Anwesenheit zurückzuführen ist, welchen Einfluss üben diese Keime dann aus? Lässt sich durch eine Verminderung der Keimzahl die Anastomosenwundheilung verbessern?

Nun gibt es zwei Möglichkeiten einer Schwachstelle, welche zu einer Anastomoseninsuffizienz führen kann: das Gewebe selbst oder das verwendete Nahtmaterial. Zu diesem Zweck gliedert sich vorliegende Arbeit in zwei Teile. In einem operativen Teil wurde in vivo das Hauptaugenmerk auf die erstellte Anastomose gerichtet, während in einem mikrobiologischen Teil das Nahtmaterial selbst unter den Einfluss von verschiedenen Bakterien gestellt wurde.

In Anlehnung an Schardey (Schardey H.M. et al., 1997) gelang es, durch eine selektive Darmdekontamination die Keimzahlen der physiologischen Darmflora der Wistar-Ratten zufriedenstellend zu senken (Tab. 4.1.1.). Die Elimination von *Proteus* sp. war dabei am wenigsten effektiv. Wie angefertigte Antibiogramme zeigten, war dies auf die rasche Resistenzbildung dieses Keimes innerhalb weniger Tage zurückzuführen. Es war dies unumgänglich, da die SDD über einen Zeitraum von wenigstens 7 Tagen gegeben werden musste, um die volle Wirkung auch im rektalen Abschnitt des Gastrointestinaltraktes zu

erreichen (Webb C.H., 2000). Zur Kontrolle der Keimreduktion dienten colorektale Abstriche, welche präoperativ, intraoperativ und zweitägig bis zur Probeentnahme durchgeführt wurden. Als Antibiotika wurden Tobramycin, Polymyxin, Vancomycin und Metronidazol verwendet (Schardey et al., 1997; Taylor EW, Lindsay G, 1994; Webb C.H., 2000). Als Referenzkeime der Darmflora dienten hierbei die Species: *Escherichia coli*, *Proteus sp.*, *Bacteroides sp.*, *Enterococcus sp.* und *Staphylococcus sp.*. Diese Bakterienspecies stellen zwar nur einen Ausschnitt aus der Fülle an Mikroorganismen dar, die sich physiologischerweise im Darm der Ratte aufhalten, hinsichtlich der Gesamtverteilung und dem Stand der Nachweismethodik sind sie jedoch als repräsentativ anzusehen (Kayser F.H., 1998). Abhängig von der Ernährungsweise ähnelt sich die Zusammensetzung des Keimspektrums bei Ratte und Mensch, so dass unmittelbare Rückschlüsse auf die Anastomosenheilung am Menschenmodell möglich sind.

Im postoperativen Verlauf gab es bereits einige Auffälligkeiten zwischen den beiden Tiergruppen. Erwartungsgemäß zeigte die SDD-Tiergruppe eine breiige Kotkonsistenz, welche auf den Einfluss der verschiedenen Antibiotika zurückzuführen war. Dies sollte aber allenfalls bei der Erstellung der Anastomosen unwesentlich schwieriger sein. Bereits der postoperative Gewichtsverlauf –eine sensible Methode für die postoperative Genesung der Tiere– zeigte jedoch, dass 4 von 5 Tieren, welche keinen postoperativen Gewichtsanstieg erreichen konnten, nicht mit Antibiotika behandelt worden waren. Zudem zeigte sich intraoperativ bei der Probeentnahme, dass es bei der SDD-Gruppe wesentlich weniger Eiterauflagerungen und perianastomotische Verwachsungen gab. Dies könnte ein Anzeichen dafür sein, dass es in dieser Gruppe auch zu späteren Zeitpunkten zu weniger Briden- und Stenosebildungen kommt. Dies stellt eine Komplikation dar, die auch beim Menschen häufig zur Nachoperation zwingt. Sicherlich sind die geringeren Eiterauflagerungen aber ein Indiz dafür, dass die Entzündungsreaktion in der SDD-Gruppe deutlich geringer ausfällt. Diese Beobachtung spiegelte sich ebenfalls in der histologischen Untersuchung wider. Vor allem am 3. postoperativen Tag war die Entzündungszellzahl in der Tiergruppe mit SDD hochsignifikant niedriger als ohne SDD (Abb.4.2.6.). Betrachtet man die Phasen der Wundheilung im Gastrointestinaltrakt, welche sich in eine exsudative Phase (Tag 1 bis 4), proliferative Phase (Tag 4 bis 14) und eine reparative Phase (Tag 14 bis 180) aufteilt (Lünstedt B. et al. 1994), so wird schnell deutlich, dass das Gewebe unter SDD in der exsudativen Phase mit weniger Entzündung und Schwellung reagiert. Dies könnte natürlich insgesamt neben den Komplikationen wie Peritonitis, Briden- und Stenosenbildung und Nahtinsuffizienz durch Gewebeswellung einen Vorteil für die Anastomosenheilung und

deren Beanspruchung bedeuten. Auch Schardey H.M. et al. kamen in ihrer Arbeit von 1994 zu dem Ergebnis, dass unter Dekontamination weder intraabdominelle Abszesse noch Peritonitis beobachtet wurden, und zusammen mit einer sehr niedrigen Rate septischer Komplikationen sich keine Letalität in der Dekontaminationsgruppe fand.

Zur Beurteilung der Gewebepfusion der jeweiligen Anastomosenregion wurde der kapilläre Blutfluß mittels Laserflowmetrie am Operationstag, sowie an den jeweiligen Probeentnahmetagen (Tag 3,7,14) beider Tiergruppen bestimmt. Die Laserflowmetrie stellt eine einfache, nicht-invasive und gut reproduzierbare Methode dar, welche in den letzten Jahren experimentell und klinisch zunehmend an Bedeutung gewann (Kashiwagi H., 1993, Hallböök O. et al., 1996, Sadanaga-Akiyoshi F. et al., 2003). Diese Methode konnte zeigen, dass der intestinale kapilläre Blutfluss durch die Naht selbst im Bereich der Anastomose eingeschränkt wird. So war die Gewebepfusion oberhalb und unterhalb der jeweiligen Anastomose stets höher als auf der Anastomose selbst. Eben dies stellt einen limitierenden Faktor bei der Anastomosenwundheilung dar. Ist die Durchblutung der Anastomosenregion zu weit herabgesetzt, sei es durch zu festen Fadenzug seitens des Operateurs, durch schlechte Nahtmaterialeigenschaften, oder durch eine insgesamt herabgesetzte Durchblutung des Gewebeabschnittes (Bestrahlung, Schock, Arteriosklerose etc.), so bedeutet dies meist den nekrotischen Untergang dieses minderperfundierten Areals mit konsekutiver Nahtinsuffizienz (Lünstedt B. et al. 1994). In beiden Tiergruppen war die Gewebepfusion an den jeweiligen Messtagen auf der Anastomose nahezu identisch, was in diesem Zusammenhang für eine hohe Standardisierung spricht, da die SDD auf die Anastomosenerstellung und Gewebepfusion keinen Einfluss haben sollte. In jedem Fall war die Gewebepfusion der Anastomosenregion ausreichend, da keine Nekrosen auftraten wie auch die histologischen Untersuchungen belegen.

Tendenziell konnte gezeigt werden, dass die Gewebepfusion bis zum Tage 7 hin abnimmt, um sich vom Tag 14 an wieder leicht zu erholen. Dies korreliert wiederum gut mit den Phasen der Wundheilung, wonach die Gefäßproliferation am Ende der proliferativen Phase (Tag 4 bis 14) einsetzt (Riede U.N. und Schaefer H.E., 1999).

Die Haltbarkeit und Widerstandsfähigkeit der erstellten Anastomosen wurde mittels Berstungsdruckmessung durch Luftinsufflation, Berstungslokalisation und Berechnung der tangentialen Wandspannung, sowie mittels Zugfestigkeitsbestimmung durch ein Tensiometer ermittelt. Beide Methoden sollen die physiologische Beanspruchung des Darmes imitieren, denen die Anastomose in vivo ausgesetzt ist (Nelsen und Anders 1966, Jiborn et al. 1978). Der Berstungsdruck trägt dabei den intraluminalen Druckschwankungen durch wechselnde

Darmfüllung und peristaltische Wellen Rechnung, welcher durch die Luftinsufflation initiiert wird (Peacock 1984; Hendricks und Mastboom 1990). Die Berechnung der tangentialen Wandspannung trägt dem Umstand Rechnung, dass nicht alle Anastomosen den gleichen Durchmesser und nicht die gleiche Wanddicke aufweisen. Je größer der Durchmesser und je schmaler die Darmwand, desto höher ist die tangentielle Wandspannung bei gleichem intraluminalem Druck. Seit den Untersuchungen von Jiborn et al. (1978) ist bekannt, dass die Darmwand bei Berstungsdruckuntersuchungen nicht regelhaft in der Anastomose selbst einreißen muss, sondern dass es ebenso auch außerhalb der Anastomose zum Organbruch kommen kann. Dies wurde als Hinweis dafür gewertet, dass die Anastomose selbst im Verlauf der Anastomosenheilung durch überschießende Kollagenbildung oder auch durch noch liegendes Nahtmaterial die Festigkeit der Umgebung überschreiten kann. Diese Hypothese wurde zwei Jahre später von Jiborn et al. (1980) untermauert (Debus E.S., 1998).

Die Messung der Zugfestigkeit wird in der Literatur häufig kontrovers diskutiert, obwohl sie ein häufig verwendetes Testverfahren darstellt (Nelson und Anders 1966; Koruda und Rolandelli 1990; Debus et al. 1995). Zum einen wirkt die messende Kraft bei der Tensiometrie auf die Längsrichtung des zu messenden Darmsegmentes, welche physiologisch von untergeordneter Bedeutung ist. Zum anderen ist es praktisch unmöglich, das Darmsegment so einzuspannen, dass die Zugspannung auf die gesamte Zirkumferenz des Darmes gleichmäßig einwirken kann, so dass es zu ungewollten Spitzenbelastungen kommen kann. Trotz dieser sicherlich wichtigen Diskussionspunkte, lieferte dieses Verfahren aufgrund gleichbleibender Anwendungsmethodik unterstützende Aussagen zur Berstungsdruckmessung. Zudem fand diese Methode bei der direkten Fadenzugmessung der Fadenimplantate ihre Anwendung, bei denen oben genannte Punkte praktisch keine Rolle spielen.

Die Untersuchungen in der Berstungsdruckmessung zeigten, dass im Zeitverlauf gesehen die mittlere Wandspannung unabhängig vom verwendeten Nahtmaterial von einem Tiefstwert am Tag 0 (14,2 kN/m²) bis zu einem Maximalwert am Tag 14 (210,3 kN/m² bzw. 220,7 kN/m²) kontinuierlich und signifikant (p stets < 0,05) anstieg.

Die mittlere Wandspannung der Dekontaminationsgruppe (SDD) war dabei an jedem einzelnen Tag höher als die der unbehandelten Tiere; am Tag 7 war sie signifikant höher ($p=0,025$).

Die Kontrolle, bestehend aus 4 unoperierten Rattendärmen zeigte eine Wandspannung von 111,7 kN/m² und war damit nur etwa halb so hoch wie die der Tiere am 14 postoperativen Tag.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass es im Zeitverlauf gesehen durch die verschiedenen Prozesse der Wundheilung zu einer Verfestigung der Anastomose kommt. Die Belastbarkeit der anastomosentragenden Region steigt. Wird die Anastomose am Tag 0 nur durch das Nahtmaterial selbst zusammengehalten, so kommt es bis zum Tag 14 schon in der proliferativen Phase der Wundheilung durch Granulationsgewebe und durch das Einsprossen von Fibroblasten zu einer Verfestigung des Anastomosengewebes selbst (Riede U.N. und Schaefer H.E., 1999).

Die Anastomosen der Tiere, welche mit SDD behandelt wurden, zeigten hierbei höhere Berstungsfestigkeiten, welche am Tag 7 sogar signifikant höher waren ($p=0,025$) als die der Kontrollgruppe. Betrachtet man unter diesen Gesichtspunkten die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen, so ist es eher unwahrscheinlich, dass diese höhere Festigkeit der Anastomosen unter SDD allein durch einen höheren Fibroblastenanteil des Gewebes zu erklären wäre. Vielmehr ist es wahrscheinlicher, dass sich durch die geringere Entzündungsreaktion in der SDD-Gruppe auch ein geringeres hyperämischeres Wundrandödem mit geringerer konsekutiver Schwellung des umgebenden Gewebes entwickelt hat. In geschwollenem, ödematösem Gewebe findet das Nahtmaterial kaum Halt, so dass es unter Belastung nachgewiesenermaßen zum Ausreißen des Nahtmaterials aus dem Gewebe kommt. Aufgrund geringerer Keimkontamination mit konsekutiver geringerer Entzündungsreaktion kommt es somit zu einer höheren Belastbarkeit der anastomosentragenden Region.

Die 4 nicht-operierten Rattendärme der Kontrollgruppe zeigten, dass an den ersten Tagen die Festigkeit der Anastomose weit unter der physiologischen Festigkeit eines unbehandelten Colonsegmentes lag. Dieser Beobachtung wird in der täglichen Klinik auch mit oraler Nahrungskarenz und vorsichtigem Kostaufbau Rechnung getragen (Largiader F.,1998), wodurch frühzeitige Nahtinsuffizienzen durch intraluminale Druckerhöhungen weitestgehend vermieden werden können. Die mechanische Festigkeit der Anastomose der ersten 4 Tage wird nur durch die Nähte gewährleistet (Scheele et al, 1984). Der Hauptanteil der Nahtinsuffizienzen liegt in den ersten 7 Tagen (v.Bary et al., 1979). Diese Hinweise untermauern die Forderung, dass der Anastomose und hier in besonderem dem Nahtmaterial das Hauptaugenmerk gelten sollte. Es ist besonders wichtig, das für die Wundheilung der Anastomose beste Nahtmaterial und die besten Umgebungsbedingungen zu schaffen, um keine Nahtinsuffizienzen mit weitreichenden Komplikationen zu riskieren.

Am 7. Tag übersteigt die tangentielle Wandspannung der Anastomosen die der nicht-operierten Kontrollgruppe. Dies lässt sich wiederum durch die Phasen der Wundheilung erklären. Ab dem 4. postoperativen Tag kommt es zu einer gesteigerten Kollagensynthese mit einer Steigerung des Kollagengehaltes der Darmwand (Jiborn et al, 1983; Hastings et al, 1975, Hunt 1969; Khoury und Waxmann 1983). Die mechanische Festigkeit der Anastomose hängt nun in zunehmendem Maße von der Gewebefestigkeit ab. Die Festigkeit des Nahtmaterials verliert von Tag zu Tag an Bedeutung bis die Gewebefestigkeit die des Nahtmaterials übersteigt.

Betrachtet man nun die tangentielle Wandspannung in Abhängigkeit von der Tiergruppe und dem verwendeten Nahtmaterial (Monocryl®, Monosyn®, Biosyn® und Maxon®), so fällt auf, dass jedes einzelne Nahtmaterial von einer SDD profitiert. An den Tagen 3 und 7 weist jeder Darm der vier Nahtmaterialien-Gruppen eine höhere tangentielle Wandspannung auf, wenn das Tier zuvor mit einer SDD behandelt worden war. Ein besonderes Augenmerk sollte dabei dem 3. postoperativen Tag gelten, da besonders dieser in die kritische Phase der häufigsten Nahtinsuffizienzen fällt - wie oben bereits beschrieben. Während die Darmsegmente der Fäden Monocryl® und Biosyn® nur wenig an Wandspannung unter SDD dazugewinnen, profitieren die Darmsegmente unter Verwendung der Materialien Maxon® und Monosyn® erheblich von einer SDD. Unter Verwendung von Maxon® unter SDD konnte die tangentielle Wandspannung sogar fast verdoppelt werden (37,7 kN/m² zu 69,8 kN/m²). Aber nicht nur am 3. postoperativen Tag, an dem sicherlich das Nahtmaterial selbst den Hauptanteil an der Festigkeit der Anastomose trägt, sondern auch an den Tagen 7 und 14, an denen die Festigkeit des Gewebes mehr und mehr an Bedeutung gewinnt, zeigt sich, dass die SDD-Gruppe durchweg höhere Wandspannungen aufweist. Die Wundheilung profitiert von einer SDD. Auf das Abbauverhalten der einzelnen Nahtmaterialien selbst wird hier auf den mikrobiologischen Teil dieser Arbeit verwiesen.

Bei der Berstunglokalisation konnte festgestellt werden, dass die Häufigkeit der Berstung innerhalb der Anastomose im Zeitverlauf gesehen vom Tag 0 bis zum Tag 14 abnimmt. Bersten am Tag 0 und am Tag 3 noch alle Anastomosen mit und ohne SDD innerhalb der Anastomose, so fällt die Häufigkeit an den Tagen 7 und 14 in der Gruppe ohne SDD auf 33,3% ab. Von den Tieren der Gruppen mit SDD der Tage 7 und 14 fand die Berstung nur außerhalb der Anastomosennaht statt. Dies stellt wiederum einen Beleg dafür dar, dass im Verlauf des Wundheilungsprozesses die Gewebefestigkeit der Anastomosenregion zunimmt, während die Nahtfestigkeit abnimmt. An den Tagen 0 und 3 ist die Naht die Schwachstelle der Anastomose, während an den Tagen 7 und 14 zunehmend das perianastomotische Gewebe

die Schwachstelle darstellt, also die Region, die gerade nicht mehr an der Entzündungsreaktion beteiligt ist und somit einen geringeren Kollagenanteil aufweist. Eine Schwachstelle also, welche vorübergehend aufgrund nicht integrativer Kollagenfasern zustande kommt und sich im späteren Wundheilungsverlauf noch umorganisiert (Riede U.N. und Schaefer H.E., 1999).

Die Zugfestigkeit der Anastomosen in Abhängigkeit von der Tiergruppe und unabhängig vom Nahtmaterial zeigte, dass im Zeitverlauf gesehen die Zugfestigkeit zunächst vom Tag 0 zum Tag 3 hin hochsignifikant absinkt, um von da an zum Tag 7 und zum Tag 14 jeweils hoch signifikant anzusteigen.

Die Gruppe mit SDD zeigt dabei an jedem einzelnen Tag höhere Zugfestigkeiten als die Kontrollgruppe ohne SDD, am Tag 14 ist der Unterschied signifikant.

Die Kontrolle -bestehend aus 5 unoperierten Rattendärmen- zeigt eine mittlere Zugfestigkeit von 3,45 N. Sie war damit erwartungsgemäß belastbarer als alle operierten Gruppen.

Anders als bei der Berstungsdruckmessung zeigt sich also, dass die Zugfestigkeit zunächst zum Tag 3 hin hochsignifikant absinkt, um dann wieder hochsignifikant anzusteigen. Betrachtet man den Versuchsaufbau im Zusammenhang mit den ablaufenden Wundheilungsprozessen, so wundert dies nicht. Bei der Berstungsdruckmessung am Tag 0 bestehen zwischen den Einzelknopfnähten noch kleinste Lücken, welche dem intraluminalen Druck noch nicht standhalten können, so dass durch sie Luft entweichen kann. Durch die ablaufende Wundheilung verschließen sie sich aber bis zum Tag 7 bzw. 14. Bei der Zugfestigkeitsmessung hingegen wird die Kraft gemessen, welche in Längsrichtung auf das Darmsegment einwirkt. Der frisch anastomosierte, noch nicht entzündlich veränderte Darm am Tag 0 widersteht also einer höheren Zugkraft als der Darm am Tag 3 post operationem, welcher sich in der exsudativen Phase der Wundheilung befindet. In ihm hat die mehr oder weniger stark auftretende Entzündungsreaktion dafür gesorgt, dass das Gewebe hyperämisch wird und mit einem Wundrandödem reagiert. In diesem ödematösen Gewebe kommt es somit wesentlich leichter zu einem Ausreißen des Nahtmaterials. Dies konnte makroskopisch und histologisch nachgewiesen werden. Durch die anschließende Kollagenbildung steigt die Zugfestigkeit der Anastomose bis zum Tag 14 hin wieder kontinuierlich an. Sie erreicht bis zu diesem Tag allerdings noch nicht ganz die Zugfestigkeit eines nativen Darmsegmentes, da ihre integrative Kollagenstruktur noch nicht wieder hergestellt ist. Wiederum zeigte sich, dass an jedem Tag die Gruppe mit SDD höhere Zugfestigkeiten aufwies. Dies spricht erneut dafür, dass die Wundheilung effizienter abläuft, indem die Entzündungsreaktion mit konsekutivem

Wundrandödem moderater abläuft und die Kollagenbildung an den Tagen 7 und 14 dem Gewebe mehr Festigkeit verleiht.

Die Berstungslokalisation bei der Zugmessung ergab, dass an den Tagen 0 und 3 alle getesteten Anastomosen bei der Zugmessung innerhalb der angefertigten Anastomosen barsten. An den Tagen 7 und 14 barsten in der Gruppe ohne SDD 50% innerhalb der Anastomosen, während in der Gruppe mit SDD am Tag 7 lediglich 8% und am Tag 14 keine mehr innerhalb der Anastomose einriß. Dies zeigt erneut sehr deutlich, in welchem Umfang die Wundheilung der Anastomosen von einer SDD profitiert. So zeigt sich an den Tagen 7 und 14 eine deutliche Überlegenheit der Zugfestigkeit der SDD-Gruppe in dem unmittelbar an der Entzündungsreaktion beteiligten Anastomosenregion. Das die Naht haltende Gewebe ist in diesen Fällen deutlich zugfester, so dass es nicht mehr zu dem typischen Ausreißen der Naht aus dem umgebenden Gewebe kommt.

Um die Wirkung der SDD in vivo auf das Nahtmaterial selbst zu untersuchen, ohne dass es integrativ von den möglichen Folgen der Entzündung oder der Wundheilung beeinflusst werden kann, wurden zusätzliche Untersuchungen vorgenommen. Die 4 verschiedenen Nahtmaterialien wurden intraluminal frei beweglich für die Dauer der verschiedenen Zeitphasen angebracht, um anschließend ihre verbleibende Restzugfestigkeit durch Tensiometrie zu bestimmen. Hierbei zeigte sich, dass alle 4 Nahtmaterialien im Zeitverlauf an Zugfestigkeit verlieren. Die Gruppen mit SDD liegen an jedem Tag und bei jedem Nahtmaterial über denen der Kontrollgruppen ohne SDD, wobei dieser Unterschied in nahezu der Hälfte der Fälle hoch signifikant ist.

Den deutlichsten Zugfestigkeitsverlust erfährt hierbei der Faden Monocryl. Liegt die Zugfestigkeit am Tag 3 noch bei 26,3 N, so liegt sie am Tag 14 nur noch bei 5,2 N in der Gruppe ohne SDD.

Den geringsten Zugfestigkeitsverlust zeigt der Faden Maxon. Seine Restzugfestigkeit am Tag 14 liegt noch bei 22,1 N, in der Gruppe mit SDD sogar bei 26,7 N.

Die Nahtmaterialien Biosyn und Monosyn zeigen einen mittleren Zugfestigkeitsverlust mit 14 bzw. 14,9 N am Tag 14.

In der Abbildung 4.2.5. sieht man sehr deutlich, dass die 4 verschiedenen Nahtmaterialien in unterschiedlichem Ausmaß an Zugfestigkeit verlieren. Wie vom Hersteller beschrieben, verliert der Faden Monocryl® -ein kurzfristig resorbierbarer Faden- recht schnell an Zugfestigkeit. Biosyn® und Monosyn® - mittelfristig resorbierbare Fäden- bewegen sich im Mittelfeld, während Maxon® - ebenfalls als mittelfristig resorbierbarer Faden bezeichnet- am wenigsten an Zugfestigkeit verliert. Betrachtet man sich die Zugfestigkeiten der

Fadenimplantate der Tiergruppe, welche mit einer SDD behandelt wurden, so erkennt man sehr deutlich, in welchem Umfang jedes einzelne Nahtmaterial von einer SDD profitieren kann. Zieht man die Angaben der Hersteller bezüglich der Restzugfestigkeit nach 14 Tagen zu Rate, so muss man im Falle des Nahtmaterials Monocryl® feststellen, dass der Faden ohne SDD nach 14 Tagen weniger Restzugfestigkeit aufweist (5,2N) als vom Hersteller als Minimum angegeben wird (30% der Ausgangsreißkraft \cong 10N). Vertrauen wir also den Angaben der Hersteller, so müssen wir davon ausgehen, dass unter der Anwesenheit von Darmkeimen ein resorbierbares Nahtmaterial schneller an Zugfestigkeit verlieren kann.

Die SDD hat also sowohl positive Einflüsse auf die Wundheilung der Anastomose als auch auf die Restzugfestigkeit des verwendeten resorbierbaren Nahtmaterials selbst.

Um die verschiedenen Einflüsse auf das resorbierbare Nahtmaterial selbst zu untersuchen, wurden mikrobiologische in vitro-Versuche angewendet.

Als erstes sollte untersucht werden, ob Bakterien einen Einfluss auf das Abbauverhalten resorbierbarer Nahtmaterialien haben. Dazu wurden die Nahtmaterialien Monocryl®, Monosyn®, Biosyn®, Maxon®, und PDS®, sowie die polyfilen Nahtmaterialien Dexon® und Vicryl®-jeweils der Stärke 4-0 USP- mit den verschiedenen repräsentativen Darm- und Hautkeimen -wie unter 3.3 beschrieben- mit einem geeigneten Nährmedium für 7 Tage inkubiert und deren anschließende Rest-Zugfestigkeit mit einem Tensiometer ermittelt. Wie Tabelle 4.3.1. zeigt unterscheiden sich diese Rest-Zugfestigkeiten erheblich voneinander. Vermögen die Stämme *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Staphylokokkus epidermidis* und *Staphylokokkus aureus* die verschiedenen Nahtmaterialien vorzeitig abzubauen, was sich in einer niedrigen Rest-Zugfestigkeit zeigt, so bewirken die Stämme *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* und *Candida albicans* einen moderaten Abbau und die Stämme *Bacteroides fragilis*, *Enterokokkus faecalis* und *faecium* einen sehr geringen Abbau.

Um auszuschließen, dass die verschiedenen Nährmedien selbst einen Einfluss auf das Abbauverhalten haben, wurden die Nahtmaterialien mit den unterschiedlichen Nährmedien inkubiert und deren Zugfestigkeit ermittelt. Man findet auch unter der alleinigen Anwesenheit von Nährmedien eine Resorption der Nahtmaterialien. Diese ist jedoch als moderat zu bezeichnen und entspricht in etwa dem Abbauverhalten, wie es von den Herstellern der einzelnen Nahtmaterialien auch angegeben wird. Die Unterschiede der linearen Zugfestigkeiten in den einzelnen Nährmedien zueinander waren in keinem Fall signifikant.

Nun ergaben die Versuche aber auch, dass die Keime während ihrer Inkubationszeit Einfluss auf den pH-Wert der Nährlösung nehmen. Verändern einige Keime ihr Umgebungsmilieu zum basischen hin, so vermögen andere Keime ihr Umgebungsmilieu anzusäuern (Tab. 4.3.1.).

Keime, die den pH-Wert des Nährmediums in den basischen Bereich verschieben, beschleunigen tendenziell das Abbauverhalten. Keime, die ihr Umgebungsmilieu ansäuern, besitzen hingegen einen geringeren Einfluss auf das Abbauverhalten. Betrachtet man den Stamm *Bacteroides fragilis*, der seine Umgebung auf ein pH-Niveau von 5,0 anzusäuern vermag, so fällt auf, dass in Anwesenheit des Keimes das Nahtmaterial sogar langsamer abgebaut wird als in alleiniger Anwesenheit der Thioglycolat-Bouillon mit einem pH von 7,1. Um diesen Sachverhalt näher zu untersuchen, wurden die einzelnen Nahtmaterialien mit verschiedenen pH-Pufferlösungen für ebenfalls 7 Tage inkubiert.

Man erkennt deutlich den Einfluß des pH-Wertes des Umgebungsmilieus auf das Abbauverhalten der Nahtmaterialien. Niedrige pH-Werte verzögern den Abbau, wohingegen hohe pH-Werte den Abbau der Nahtmaterialien beschleunigen. So verliert bei einem pH-Wert von 4 innerhalb der ersten Woche der Faden Dexon® nicht an Zugfestigkeit, wohingegen er bei einem pH-Wert von 10 nach einer Woche mit 2,5 N nahezu keine Zugfestigkeit mehr aufweist.

Betrachtet man nun rückblickend die Tabelle 4.3.1. und hier die Keime *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylokokkus epidermidis* und – *aureus* und die Hefe *Candida albicans*, welche alle ihr Umgebungsmilieu auf einen pH-Wert von 7,8 einpendeln lassen, so fällt auf, dass sich das Abbauverhalten der Nahtmaterialien unter ihrer Anwesenheit erheblich und signifikant voneinander unterscheidet. Besitzt der Faden Monocryl® z.B. nach einer Woche Inkubation mit *E.coli* eine Restzugfestigkeit von 5,63 N (16% der nativen Zugfestigkeit), so besitzt er in Anwesenheit von *Pseudomonas aeruginosa* immerhin noch 15,52 N (48% der nativen Zugfestigkeit).

In der Literatur findet man hierzu einen Kommentar zur europäischen Pharmakopöe: „Das Verhalten (von Polyglactin 910) im Gewebe wird primär nicht durch zelluläre oder enzymatische Vorgänge bestimmt, sondern ausschließlich durch Hydrolyse und Absorption [...] Im In-vitro-Test ist die Geschwindigkeit der Hydrolyse abhängig vom pH-Wert [...] In vivo beeinflusst das Gewebe bzw. das intraluminale Milieu im GI-Trakt die Desintegration nur gering.“ (Kommentar zur PH. EUR. 1997) Nahezu alle Nahtmaterialhersteller wie auch die europäische Pharmakopöe kommen also zu dem Ergebnis, dass resorbierbare Nahtmaterialien (z.B. Polyglactin 910) „ausschließlich durch Hydrolyse und Absorption“

abgebaut werden. Zelluläre und enzymatische Vorgänge besitzen allenfalls eine untergeordnete Rolle.

Die Pharmakopöe stimmt mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit überein, nämlich dass „im In-vitro-Test die Geschwindigkeit der Hydrolyse abhängig vom pH-Wert ist [...]“.

In der Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein basisches Umgebungsmilieu den Abbau von resorbierbaren Nahtmaterialien beschleunigen kann. Ein saures Umgebungsmilieu hingegen verlangsamt den Abbau.

Vorliegende Ergebnisse dieser Arbeit widersprechen aber der Aussage, dass „in vivo das Gewebe bzw. das intraluminale Milieu im GI-Trakt die Desintegration nur gering beeinflusst“. Es ist auffällig, dass gerade Urologen und Viszeralchirurgen, Fachgebiete, die häufig mit der intraluminalen Anwesenheit von Keimen konfrontiert sind, das vorzeitige Abbauverhalten resorbierbarer Nahtmaterialien diskutieren. Auch zahlreiche in-vivo-Untersuchungen kommen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass das intraluminale Milieu einen Einfluss auf das Abbauverhalten resorbierbarer Nahtmaterialien hat und dass man dies auch durch eine SDD beeinflussen kann. (Thiede et al., 1980 ; LeVeen et al., 1976 ; Schardey et al., 1997 ; Schardey et al., 1994). Schardey kommt wie auch vorliegende Arbeit zu dem Ergebnis, dass die Insuffizienzrate der Anastomosen durch SDD gesenkt werden kann und dies mit einer Reduktion der Kolonisationsrate gramnegativer Keime und *Staphylokokkus aureus* einhergeht.

Keime verschiedener Spezies haben also Einfluss auf das Abbauverhalten resorbierbarer Nahtmaterialien. Sie bewirken dies zum einen indirekt durch eine pH-Verschiebung ihres Umgebungsmilieus, zum anderen wahrscheinlich aber auch direkt. In welchem Maße sie direkten Einfluss in vivo ausüben und ob dies tatsächlich ausschließlich mittels Hydrolyse erreicht wird sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

7. Zusammenfassung

Es gibt heutzutage eine Vielzahl verschiedener Nahtmaterialien. Der chirurgisch tätige Arzt steht stets vor der Wahl, welches Nahtmaterial er zu welchem Zweck verwenden soll, um optimale Resultate zu erzielen. Ein großes Einsatzgebiet der modernen Chirurgie nehmen resorbierbare Nahtmaterialien ein. Diese sollen nach dem Wundverschluss das Gewebe während der Heilungsphase zusammenhalten und nachfolgend ihre Zugfestigkeit durch Hydrolyse verlieren.

Die Anwendung von modernen synthetischen resorbierbaren Nahtmaterialien bei der Erstellung von gastrointestinalen Anastomosen zeigte insbesondere im colorectalen Bereich immer wieder ein Nichtverheilen der durch die Nähte adaptierten Darmenden mit dadurch bedingter Leckage. Die vorliegende Arbeit sollte nun in einem mikrobiologischen in vitro Teil klären, ob Mikroorganismen oder andere Faktoren einen Einfluss auf das Abbauverhalten von resorbierbaren Nahtmaterialien haben.

Es konnte gezeigt werden, dass das Umgebungsmilieu der Wunde bzw. des Nahtmaterials eine Schlüsselrolle beim Abbauverhalten resorbierbarer Nahtmaterialien einnimmt. Vermögen niedrige pH-Werte des Milieus den Abbau der Nahtmaterialien zu verzögern, so beschleunigen hohe pH-Werte den Abbau.

Bakterienkulturen wie *Escherichia coli* oder *Proteus mirabilis*, welche ihr Umgebungsmilieu rasch zu alkalisieren vermögen, führen zu einem vorzeitigen Zugfestigkeitsverlust der Nahtmaterialien. Bakterienkulturen wie *Enterokokkus faecium* und *faecalis*, welche ihr Umgebungsmilieu ansäuern, verzögern tendenziell den Abbau resorbierbarer Nahtmaterialien im Vergleich zur Reininkubation bei pH 7,4. In welchem Ausmaß Mikroorganismen direkten Einfluss –z.B. durch spezielle Enzyme– auf den Abbau von Nahtmaterialien ausüben, sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

In vivo Untersuchungen am Rattencolon konnten zeigen, dass durch eine selektive Darmdekontamination mittels Tobramycin, Polymyxin, Vancomycin und Metronidazol die colorectale Mikroflora verändert und deren Keimzahl messbar reduziert werden kann. Dadurch konnte die Resorptionszeit der resorbierbaren Nahtmaterialien verlängert werden, was sich unmittelbar an den Ergebnissen der Zugfestigkeitsmessung der implantierten Nahtmaterialien belegen ließ. Die Zugfestigkeiten der Gruppen mit SDD waren an jedem Tag und bei jedem Nahtmaterial höher als bei der Kontrollgruppe ohne SDD. Dieser Unterschied war in nahezu der Hälfte der Fälle hoch signifikant.

Zudem konnte gezeigt werden, dass eine SDD eine Verbesserung der Anastomosenheilung und eine Erhöhung der mechanischen Stabilität im Anastomosenbereich bewirkt. Dies ließ sich durch folgende Ergebnisse belegen.

Bei der Berstungsdruckmessung stellte sich heraus, dass die mittlere Wandspannung der Dekontaminationsgruppe (SDD) an jedem einzelnen Tag höher war als die der unbehandelten Tiere; am Tag 7 war sie sogar signifikant höher (4.2.2.).

Die Berstungslokalisation ergab, dass am Tag 0 und am Tag 3 noch alle Anastomosen mit und ohne SDD innerhalb der Anastomose barsten. Während an den Tagen 7 und 14 die Häufigkeit der Berstung innerhalb der Anastomose in der Gruppe ohne SDD auf 33,3 % absank, fand die Berstung der Anastomosen der Gruppen mit SDD der Tage 7 und 14 nur außerhalb der Anastomosennaht statt. Dies belegt, dass an den Tagen 7 und 14 die mechanische Stabilität der Dekontaminationsgruppe im Bereich der Anastomosennaht zum Einen bereits höher ist als die des umgebenden Gewebes, und zum Anderen höher ist als die der Kontrollgruppe (4.2.3.).

Die Messungen der Anastomosenzugfestigkeit ergaben, dass die Gruppe mit SDD an jedem einzelnen Tag höhere Zugfestigkeiten zeigt als die Kontrollgruppe ohne SDD. Am Tag 14 war der Unterschied sogar signifikant (4.2.4.a.).

Die Berstungslokalisation der Anastomosenzugfestigkeit zeigte, dass an den Tagen 7 und 14 in der Gruppe ohne SDD 50% innerhalb der Anastomosennaht barsten, während in der Gruppe mit SDD am Tag 7 lediglich 8% und am Tag 14 keine Berstung mehr innerhalb der Anastomosennaht auftrat (4.2.4.c.).

Histologische Untersuchungen zeigten, dass die Entzündungszellzahlen der Dekontaminationsgruppe an jedem Tag niedriger waren als die der Kontrollgruppe.

Durch eine SDD kommt es also zu einer Reduzierung der Entzündungsreaktion im Anastomosensegment. Diese Reduzierung der Entzündungsreaktion bedingt wahrscheinlich die histologisch beobachtete geringere Ödembildung des Gewebes in der exsudativen Phase der Wundheilung, welche der Anastomose bereits an den ersten Tagen der Wundheilung mehr Festigkeit verleiht. Es kommt seltener zum typischen Ausreißen des Nahtmaterials.

Auch die proliferative Phase der Wundheilung mit ihrer typischen Kollagenbildung und -integration profitiert von einer SDD. Dies zeigte die höhere Zugfestigkeit und Belastbarkeit der Anastomosen mit SDD der Tage 7 und 14.

Ob die Anwendung einer SDD auch am Menschen sinnvoll und von Nutzen ist, dürfte aufgrund der Nebenwirkungen der verschiedenen Antibiotika und der beobachteten Resistenzbildung vor allem von *Proteus mirabilis* fraglich sein. Der operativ tätige Arzt sollte

sich aber der Problematik der resorbierbaren Nahtmaterialien unter der Anwesenheit von Mikroorganismen gerade im colorektalen Bereich bewusst sein. Er sollte ein Nahtmaterial wählen, welches während der Heilungsphase des Gewebes eine ausreichende Festigkeit behält und nicht vorzeitig resorbiert wird.

8. Literatur

1. Altmeyer P., Hoffmann K., Stücker M. (1997)
Kutane Mikrozirkulation
Springer Verlag
2. Anscombe A.R., Hira N. Hunt B. (1970)
The Use of a New Absorbable Material in General Surgery.
Brit J Surg 57, 917-920
3. Bary v S, Kortmann H, Mair H, Messmer K, Köpcke W (1979)
Die gewebeständige fibrinolytische Aktivität des Dickdarmes und ihr Einfluß auf die Wundheilung.
Chir Forum Exp Klein Forsch, pp 145-149
4. Beickert R, Imhoff Ch v (1984)
Nahtinsuffizienz am Dickdarm: Ist der Operateur ein Risikofaktor?
Chirurg 55: 645-649
5. Burkhardt F. (1992)
Mikrobiologische Diagnostik
Thieme Verlag
6. Debus ES, Geiger D, Lünstedt B, Schultz U, Thiede A (1995)
Biofragmentable anastomosis ring, stapler and hand suture: a comparison of three different anastomotic procedures in the large bowel of pigs
Springer-Verlag, pp 25-34
7. Debus, E.S. (1998)
Experimentelle und Klinische Untersuchungen zum Biofragmentierbaren Anastomosering am Extraperitonealen Rektum.
Medizinische Habilitation, Universität Würzburg
8. Der Wundverschluß im OP
Braun-Dexon GmbH
9. Diener H. (2000)
Dissertationsarbeit
Universität Würzburg
10. Fielding LP, Stewart-Browm S, Blesovsky L (1980)
Anastomotic integrity after operation for large bowel cancer: a multicenter study.
Br med J 281: 911-914
11. Hallböök O., Johanssen K., Sjö Dahl R. (1996)
Laser Doppler flow measurement in rectal resection for carcinoma – comparison between the straight and colonic J pouch reconstruction.
Br J Surg, 83: 389-392

12. Harms V. (1994)
Physik für Mediziner und Pharmazeuten
Harms Verlag
13. Hastings JC, et al. (1975)
Effect of suture materials on healing wounds of the stomach and colon.
Surgery Gynecol Obstet 140: 701-707
14. Hendricks T, Mastboom WB (1990)
Healing of experimental intestinal anastomoses. Parameters of repair
Dis Colon Rectum 33:891-901
15. Herrmann J.B., Woodward S.C., Pulaski E.J. (1964)
Healing of colonic anastomoses in the rat.
Surg Gynec Obstet, 119: 269
16. Hunt TK, Hawley PR (1969)
Surgical judgement and colonic anastomoses.
Dis Colon Rectum 12: 167-171
17. Jiborn H, Ahonen J, Zederfeld B (1978)
Healing of experimental colonic anastomoses. I. Bursting strength of the colon after
left colon resection and anastomosis
Am J Surg 136:587-594
18. Kashiwagi H. (1993)
The lower limit of tissue blood flow for safe colonic anastomosis: an experimental
study using laser Doppler velocimetry.
Surg Today, 23: 430-438
19. Kayser F.H., Bienz K.A., Eckert J., Zinkernagel R.M. (1998)
Medizinische Mikrobiologie
Thieme Verlag
20. Kommentar zur PH. EUR. 1997
9. Lfg. 1998
21. Koruda MJ, Rolandelli RH (1990)
Exerimental studies in the healing of colonic anastomoses
Surg Res 48:504-515
22. Khoury GA, Waxman BP (1983)
Large bowel anastomoses. A review.
Br J Surg 70: 61-63
23. Largiader F. (1998)
Chirurgie
Thieme

24. Leveen H. et al. (1976)
Effects of Prophylactic Antibiotics on Colonic Healing
The American Journal of Surgery
25. Lünstedt B. (1992)
Moderne Nahtmaterialien in der Kolonchirurgie
Zuckschwerdt Verlag
26. Lünstedt B. et al. (1994)
Anastomosenheilung bei verschiedenen Nahtverfahren im Gastrointestinaltrakt-
Physiologie, experimentelle und klinische Ergebnisse
Standards in der Viszerosynthese
Springer Verlag
27. Matheson NA, Irving AD (1975)
Single layer anastomosis after rectosigmoid-resection.
Br J Surg 62: 239-242
28. Nahtmaterial-Fibel
Serag-Wiessner GmbH
29. Nelsen TS, Anders CJ (1966)
Dynamic aspects of small intestinal rupture with special consideration of anastomotic
strength
Arch Surg 93:309-314
30. Peacock EE (1984)
Wound repair
Saunders, 3rd edition
31. Riede U.N. und Schaefer H.E. (1999)
Allgemeine und spezielle Pathologie
Thieme S.336ff
32. Sadanaga-Akiyoshi F; Yao H; Tanuma SI; Nakahara T; Hong JS; Ibayashi S;
Uchimura H; Fujishima M (2003)
Nicotinamide Attenuates Focal Ischemic Brain Injury in Rats: With Special Reference
to Changes in Nicotinamide and NAD⁺ Levels in Ischemic Core and Penumbra
Neurochemical Research, Vol. 28 (8), p: 1227-1234
33. Salthouse T.N., Matlaga B.F. (1976)
Polyglactin 910 Suture Absorption and the Role of Cellular Enzymes.
Surg Gynecol & Obstet 142, 544-550
34. Schardey H.M. et al. (1994)
Bakterien- ein zentraler Faktor in der Pathogenese der Nahtinsuffizienz nach
Gastrektomie in der Ratte.
Standards in der Viszerosynthese
Springer Verlag

35. Schardey H.M. et al. (1997)
The Prevention of Anastomotic Leakage After Total Gastrektomy with Local Decontamination.
Ann. Of Surg, 225:172-180
36. Scheele J, Groitl H. (1984)
Auto suture oder Handnaht. Tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluß der Anastomosentechnik auf die Wundheilung am Verdauungstrakt am Beispiel des Hundecolons.
Koloproktologie 6:65-76
37. Stoutenbeek CP. Et al. (1984)
The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients.
Intensive Care Med 10: 185-192
38. Taylor EW, Lindsay G. (1994)
Selective decontamination of the colon before elective colorectal surgery. West of Scotland Surgical Infection Study Group.
World J Surg 18: 926-931
39. Thiede A., Lünstedt B., Sonntag H.-H. (1980)
Untersuchungen in vivo zum linearen Reißfestigkeitsverlust von absorbierbaren vollsynthetischen Fäden
Chirurg 52, 768-773
40. Thiede A., Jostarndt L., Hamelmann H., (1986)
Prospektive und kontrollierte Studien in der kolorektalen Chirurgie: Vergleich von Handnaht und Staplernaht bei Rektumanastomosen.
TM-Verlag, Hameln, S91-113
41. Thiede A., Lünstedt B. (1994)
Standards in der Viszerosynthese
Springer Verlag
42. Unertl K. et al. (1987)
Prevention of colonization and respiratory infections in long-term ventilated patients by local antimicrobial prophylaxis.
Intensive Care Med 13: 106-113
43. Vogelbach P. und Harder F. (1994)
Die Technik der Dickdarmanastomosen- die fortlaufende einreihige Kolonanastomose
Standards in der Viszerosynthese
Springer Verlag
44. Webb C.H. (2000)
Selective decontamination of the digestive tract, SDD: a commentary
J of Hosp. Inf., 46: 106-109

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Priv. Doz. Dr. med. E. S. Debus, Leitender Arzt der Abteilung Allgemein-, Gefäß- und Viszeralchirurgie des Allgemeinen Krankenhauses Harburg, für die Überlassung des Themas, die Anleitung zur wissenschaftlichen Arbeit und seine gute Unterstützung und Beratung bei der Durchführung und Ausarbeitung dieser Arbeit, sowie der Übernahme des Referats.

Ebenso danke ich Prof. Dr. med. A. Thiede, dem Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik in Würzburg, für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und die Übernahme des Referats.

Prof. Dr. med. M. Frosch danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes im Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg.

Frau Prof. Dr. rer. nat. K. Ulrichs und den Angestellten der Transplantationsimmunologie der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg danke ich für die gute Zusammenarbeit und die Nutzung der Räumlichkeiten.

Prof. Dr. med. H.-K. Müller-Hermelink und seinen Angestellten gilt mein Dank für die Unterstützung bei der Anfertigung und Auswertung der histologischen Präparate, sowie die Nutzung der Räumlichkeiten im Institut für Pathologie der Universität Würzburg.

Dr. med. M. Weig, Dr. med. A. Friedrich und den Angestellten des Instituts für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg danke ich für die gute Betreuung und Unterstützung bei den mikrobiologischen Arbeiten.

Dr. med. D. Geiger und Dr. med. K. Schmidt danke ich für die Unterstützung und Betreuung bei den chirurgischen Arbeiten.

Für die gute und freundschaftliche Zusammenarbeit danke ich Dr. med. D. Ziegler.

Lebenslauf

Am 15.05.1974 wurde ich, Christian Schwarz, als Sohn von Albert Schwarz und seiner Ehefrau Gudrun Schwarz, geb. Langhelm, in Tönisvorst geboren.

Nach dem Besuch der Katholischen Grundschule Tönisvorst von 1980 bis 1984 wechselte ich auf das Arndt-Gymnasium Krefeld, an dem ich 1993 die Allgemeine Hochschulreife erlangte.

Von 1993 bis 1995 leistete ich meinen Wehrdienst und meine Ausbildung zum Reserveoffizier des Sanitätsdienstes in Hamm, München und Berlin.

Zum Wintersemester 1995 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität in Würzburg auf. 1997 absolvierte ich dort die ärztliche Vorprüfung. 1999 legte ich den ersten und 2001 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Würzburg ab.

Mein Praktisches Jahr leistete ich von 04/2001 bis 04/2002 an den Orten:

- Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik Würzburg
- Plastische Chirurgie, St. John´s Hospital, Livingston/Edinburgh, Schottland
- Chirurgie, Universitätsklinik Würzburg
- Innere Medizin, Medizinische Klinik und Poliklinik Würzburg

Am 28.05.2002 absolvierte ich den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Würzburg.

Seit dem 01.07.2002 arbeite ich als Arzt im Praktikum in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Alfried-Krupp-Krankenhauses in Essen.

Am 06.06.2003 heiratete ich meine Frau Claudia Schwarz geb. Schuster.

Christian Schwarz