

**Aus der Klinik und Poliklinik für  
Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie  
der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Christoph-Thomas Germer**

---



**Histologische Analyse der Remodulierungsvorgänge  
eines biokompatiblen Kollagen-Meshs zur  
Therapie kongenitaler Bauchwanddefekte im Mini-Pig-Modell**

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
ADRIAN SEIFERT  
aus Viersen

WÜRZBURG, Juni 2009

**Referent:** Prof. Dr. med. B. Höcht

**Korreferent:** Priv.-Doz. Dr. med. U. Dietz

**Dekan:** Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 01. September 2009

Der Promovend ist Arzt.



# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Einführung</b> .....	<b>3</b>
2.1	Anatomie der ventralen Bauchwand .....	3
2.2	Kongenitale Bauchwanddefekte .....	4
2.2.1	Omphalozele .....	5
2.2.1.1	Embryologie und Anatomie .....	5
2.2.1.2	Inzidenz und Epidemiologie .....	6
2.2.1.3	Pränatale Beurteilung und klinischer Verlauf .....	6
2.2.2	Gastroschisis .....	7
2.2.2.1	Embryologie und Anatomie .....	8
2.2.2.2	Inzidenz und Epidemiologie .....	8
2.2.2.3	Pränatale Beurteilung und klinischer Verlauf .....	9
2.2.3	Therapie kongenitaler Bauchwanddefekte .....	10
2.3	Historischer Rückblick .....	12
<b>3</b>	<b>Fragestellung</b> .....	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>16</b>
4.1	Ein neues biokompatibles Material .....	16
4.2	Das Verfahren: The PAUL-Procedure .....	17
4.2.1	Das Tiermodell .....	17
4.2.2	Zeitlicher Ablauf der Studie .....	19
4.2.3	Operatives Vorgehen bei der Implantation .....	19
4.2.4	Explorative Laparoskopie .....	22
4.2.5	Operatives Vorgehen bei der Explantation .....	24
4.3	Histologische Untersuchung .....	24
4.3.1	Hämatoxylin-Eosin-Färbung .....	25

<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	26
5.1	Makroskopische Auswertung .....	26
5.1.1	Wachstum der Versuchstiere .....	26
5.1.2	Laparoskopische Beurteilung .....	27
5.1.3	Grad der Adhäsion .....	29
5.1.4	Implantatdicke .....	30
5.2	Mikroskopische Auswertung .....	32
5.2.1	Histologische Beurteilung .....	32
<b>6</b>	<b>Diskussion</b> .....	34
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	40
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	42

**Anhang**

**Danksagung**

**Lebenslauf**

## Verzeichnis der Abkürzungen

AFP	Alpha-Fetoprotein
BSE	bovine spongiforme Enzephalopathie
BWD	Bauchwanddefekt
BWS	Beckwith-Wiedemann-Syndrom
CD	cluster of differentiation
dest.	destilliert
EMG	Exomphalos, Makroglossie, Gigantismus
GS	Gastroschisis
HE	Hämatoxylin-Eosin
ID	Innendurchmesser
IL	Interleukin
IFN	Interferon
KG	Körpergewicht
M.	Musculus
MHC	major histocompatibility complex
MSAFP	maternales Serum-Alpha-Fetoprotein
GMS	Göttinger Miniaturschwein
NBM	neues biokompatibles Material
NEC	nekrotisierende Enterkolitis
OC	Omphalozele
PAUL	postnatales abdomino-umbilikales Lyoplant®
PERV	porcine endogene retrovirus
PPP	Polypropylen
PTFE	Polytetrafluorethylen
SGA	small for gestational age
SIS	small intestinal submucosa
SSW	Schwangerschaftswoche
TierSchG	Tierschutzgesetz
TNF	Tumornekrosefaktor



## 1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Remodulierungsvorgängen eines neuen biokompatiblen Kollagen-Meshs, namens Lyoplast®, als Grundlage für eine verbesserte Therapie kongenitaler Bauchwanddefekte.

Kongenitale Bauchwanddefekte sind seltene, aber dramatische Fehlbildungen der vorderen Bauchwand. Hierzu gehören die Omphalozele, die Gastroschisis und die Nabelhernie sowie der Blasenextrophie-/Kloakenextrophie-Komplex. Im engeren Sinne zählen allerdings nur die Omphalozele (Nabelschnurbruch) und die Gastroschisis (Bauchwandspalte) dazu [1]. Obwohl beide Entitäten kongenitale Defekte der vorderen Bauchwand sind, unterscheiden sie sich dennoch in vielerlei Hinsicht [1-3].

Die **Omphalozele** (Nabelschnurbruch) ist definiert als eine Eingeweideherniation in die Nabelschnur. Die Bauchorgane sind in diesem Fall von einem membranösen Sack aus peritonealem Amnion bedeckt. Die Nabelschnur inseriert an der Spitze des Omphalozelensacks. Häufig besteht eine Assoziation mit weiteren Anomalien, wie zum Beispiel: Herzfehler, Trisomie, Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS) und vesiko-intestinale Spalte. Die Inzidenz der Omphalozele liegt Berichten zufolge bei 1:4.000-7.000 Geburt [4].

Die **Gastroschisis** (Bauchwandspalte) ist ein meist rechtsseitig neben dem Nabel gelegener Bauchwanddefekt, der eine Herniation des Darms und teilweise auch des Magens, der Ovarien oder des nicht deszendierten Hodens [5] in die Amnionhöhle bedingt. Die ausgetretenen Bauchorgane sind unbedeckt und oft entzündlich verändert. Die Inzidenz von Gastroschisis liegt bei 1:10.000 Geburten [4].

Die Sterblichkeit für jede dieser Entitäten ist hoch, was vor allem an auftretenden Komplikationen und begleitenden Fehlbildungen liegt. Neben der frühzeitigen pränatalen Diagnose vorliegender Bauchwanddefekte ist eine umgehende operative Versorgung von großer Bedeutung.

Die Therapie kongenitaler Bauchwanddefekte liegt in der neonatologischen Bauchdeckenrekonstruktion mit Rückverlagerung der Bauchorgane in das Abdomen und anschließendem Verschluss der Faszie. Kleine Defekte können direkt verschlossen werden, während größere Defekte vor allem mit künstlichen resorbierbaren (z.B. Vicryl®) oder nicht-resorbierbaren Materialien (z.B. Gore-Tex®) verschlossen werden müssen [1].

Heutzutage werden vor allem künstliche resorbierbare Materialien wie Polyglactin (Vicryl®) oder nicht-resorbierbare Materialien wie PTFE (Dual-Mesh, Gore-Tex®) und PPP (Prolene) in der operativen Therapie kongenitaler Bauchwanddefekte verwendet [2, 6]. Die bis vor wenigen Jahren noch verwendete humane, lyophilisierte Dura wird aufgrund möglicher Infektionen heutzutage nur noch selten benutzt.

Im Zeitalter des „Tissue Engineering“ stellt sich nun die Frage, ob ein biokompatibles Material für den Verschluss kongenitaler Bauchwanddefekte geeignet ist. Ein bisher vor allem im neurochirurgischen Operationssaal verwendetes Material, namens Lyoplant®, könnte sich auf Grund seiner Eigenschaften auch für die Therapie von Omphalozele und Gastroschisis als vorteilhaft erweisen.

Lyoplant® wurde bereits von Meyer et al. [7] erfolgreich im Kleintiermodell an Wistar WU-Ratten zur Bauchwanddefektdeckung erprobt. Im Gegensatz zu den ebenfalls in dieser Studie getesteten Materialien, PTFE und PPP, zeichnete sich Lyoplant® durch minimale intraabdominelle Verwachsungen und hohe Stabilität aus. Der große Vorteil von Lyoplant® besteht darin, dass es keinem konstanten Abbauprozess unterliegt, sondern funktionell durch körpereigenes Kollagen ersetzt wird [7].

Diese Ergebnisse fordern eine Bestätigung und weitere Erprobung von Lyoplant® im Großtiermodell.

## 2. Einführung

### 2.1 Anatomie der ventralen Bauchwand

Die ventrale Bauchwand des Menschen umfasst ein Gebiet, welches kranial durch den Processus xiphoideus und den Rippenbogen, lateral durch die mittlere Axillarlinie und kaudal durch das Os ilium und das Os pubis begrenzt wird.

Die Bauchdecke besteht aus drei Schichten: (1) Haut und Unterhautbindegewebe, (2) Bauchmuskulatur mit ausgedehnten Sehnenfeldern und (3) innerer Bauchfaszie mit Bauchfell.

Die Bauchwand ist nicht nur für den Schutz der Abdominalorgane vorgesehen, sondern gleichzeitig auch integraler Bestandteil des Atmungs- und Bewegungsapparates als Gegenspieler der Rückenmuskulatur.

Unter der Haut der Bauchwand befindet sich das subkutane Bindegewebe, das von der Muskulatur durch die oberflächliche Bauchfaszie (Fascia abdominalis superficialis) getrennt ist.

Die Bauchmuskeln gliedern sich in eine posteriore, eine laterale und eine mediale Gruppe. Die seitlichen Bauchmuskeln umhüllen mit ihren flächenhaften Sehnen den M. rectus abdominis beidseits und bilden die so genannte Rektusscheide. Die laterale Bauchwand wird durch drei paarig angelegte Muskeln gebildet, die sich nach dem Prinzip einer Zuggurtung an der Linea semilunaris verflechten, in diesem Bereich entsteht die vordere und hintere Rektusscheide.

Der äußere *M. obliquus externus abdominis* entspringt an der 5.-12. Rippe, wobei sich dieser Ursprung zwischen der 5. und 9. Rippe mit den Zacken des M. serratus anterior und zwischen der 10. und 12. Rippe mit den Zacken des M. latissimus dorsi abwechselt. Von hier ziehen einige Fasern fast senkrecht zur Crista iliaca, andere verflechten sich mit der Aponeurose des gegenseitigen Muskels.

Der *M. obliquus internus abdominis* zieht von der Crista iliaca fächerhaft in mediokraniale Richtung aufsteigend mit seinem kranialen Anteil zu den untersten drei Rippen. Sein mittlerer Anteil setzt sich in die Aponeurose fort, die sich in ein vorderes und ein hinteres Blatt aufspaltet. Sein kaudaler Anteil setzt sich beim Mann als M. cremaster auf den Samenstrang fort.

Die Sehnenfasern der Externus- und Internusaponeurose kreuzen und durchflechten sich in der Mittellinie mit den Fasern der Gegenseite, wodurch die Linea alba entsteht.

Der *M. transversus abdominis* hat einen graden, transversalen Verlauf und entspringt an den untersten sechs Rippen und der Crista iliaca und der Spina iliaca anterior superior. Der Hauptteil der Muskulatur geht in einer bogenförmigen Linie (Linea semilunaris) in die Aponeurose über, die kranial der Linea arcuata in den hinteren Anteil und kaudal in den vorderen Anteil der Rektusscheide verläuft. Die Unterseite des *M. transversus abdominis* wird von der Fascia transversalis bedeckt.

Der paarige *M. rectus abdominis* verläuft vertikal von Processus xiphoideus und der 5.-7. Rippe abwärts bis zum Os pubis und wird von der Rektusscheide umhüllt, die aus den Aponeurosen der drei lateralen Muskeln besteht. Sie schließen den *M. rectus abdominis* von hinten und von vorne ein und bilden median die Linea alba. Lateral der Linea alba und innerhalb der Rektusscheide liegen beidseits die epigastrischen Gefäße. Das vordere Blatt der Rektusscheide ist in seiner ganzen Länge sehnig, das hintere Blatt jedoch nur bis zur Linea arcuata, unterhalb dieser liegt nur die Fascia transversalis auf dem Peritoneum.

## 2.2 Kongenitale Bauchwanddefekte

Omphalozele und Gastroschisis sind beides Fehlbildungen der vorderen Bauchwand. Sie werden jedoch im Folgenden getrennt beschrieben, da sie sich in einer Vielzahl von Eigenschaften (siehe Tab. 1) unterscheiden [3, 8].

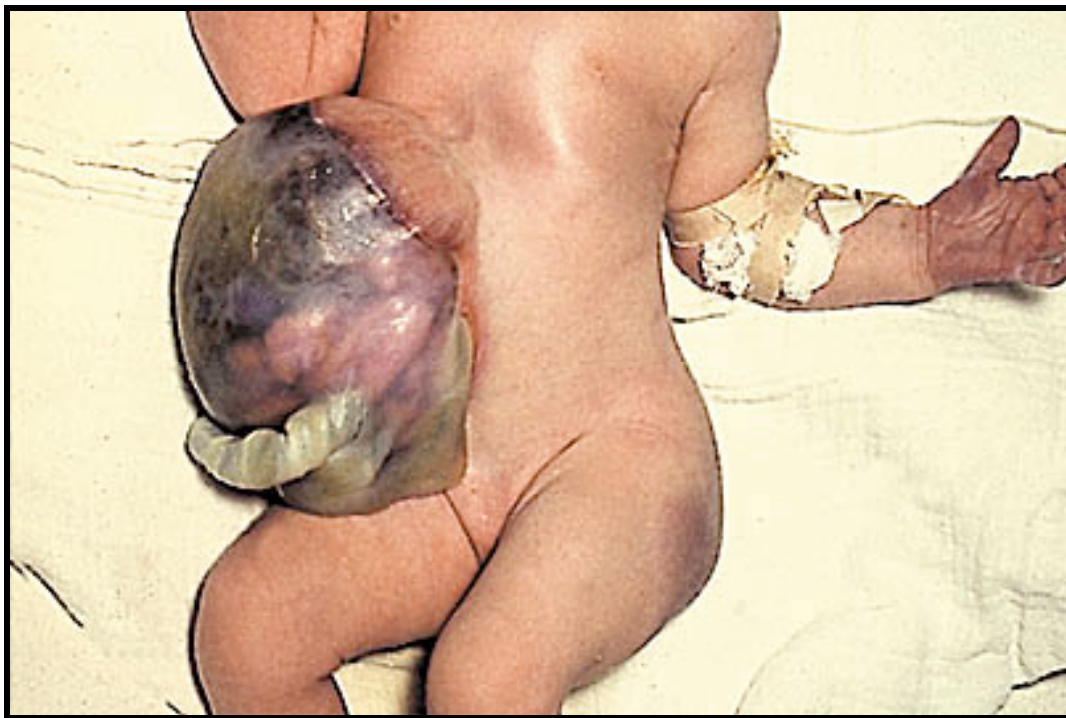
Eigenschaften	Omphalozele	Gastroschisis
Sack	ja	nein
Assoziierte Fehlbildungen	häufig	selten
Lokalisation	umbilikal	(rechts) paraumbilikal
Alter der Mutter	älter	jünger

**Tabelle 1:** Unterschiede zwischen Omphalozele und Gastroschisis [3]



### 2.2.1 Omphalozele

Bei der Omphalozele (Nabelschnurbruch) handelt es sich um eine Hemmungsfehlbildung der Bauchdecke, bei der die Eingeweide innerhalb der Nabelschnur liegen (Abb. 1). Es handelt sich um eine echte Hernie, deren Wand aus Peritoneum, Whartonscher Sulze und Amnionepithel besteht. Die Nabelschnur inseriert an der Spitze des Omphalozelensacks [9].



**Abbildung 1:** Omphalozele. Die Nabelschnur inseriert an der Spitze des Omphalozelensacks. Anteile des Darms sind im Zelensack zu erkennen.

#### 2.2.1.1 Embryologie und Anatomie

Die embryologische Entwicklung des Mitteldarms ist durch ein schnelles Längenwachstum gekennzeichnet, das zur Bildung der so genannten Nabelschleife führt. Die Nabelschleife besteht aus einem kranialen und einem kaudalen Schenkel und ist an ihrer Spitze durch den Dottergang mit dem Dottersack verbunden. In der weiteren Entwicklung kommt es vor allem im kranialen Schenkel zu einem vermehrten Längenwachstum und einer Vergrößerung der Leber. Die Leibeshöhle wird infolgedessen vorübergehend zu klein, so dass die Darmschlingen in der 6. Entwicklungswoche in das

extraembryonale Zölom der Nabelschnur übertreten. Man spricht in diesem Fall von einem physiologischen Nabelbruch.

Normalerweise kommt es durch noch ungeklärte Faktoren in der 10. Entwicklungswoche zu einer Rückbildung und Rückverlagerung der Bauchorgane in die Leibeshöhle. Besteht der Nabelbruch allerdings fort, spricht man nach der 12. SSW von einer Omphalozele [4].

### **2.2.1.2 Inzidenz und Epidemiologie**

Die Omphalozele tritt Berichten zufolge mit einer Inzidenz von 1:4.000-7.000 Geburten auf [4, 10-12]. Hierbei kann es sich um einen isolierten Defekt oder aber auch um einen Teil eines Syndroms handeln. Häufig besteht eine Assoziation mit weiteren Anomalien. Es zeigen sich in bis zu 54% der Patienten mit Omphalozele genetische und in bis zu 70% der Fälle organische Anomalien [12]. Häufig besteht eine Kombination mit anderen Fehlbildungen, wie zum Beispiel: Herzfehler (50%), Trisomie 13 und 18 (30-40%), Beckwith-Wiedermann-Syndrom (12%), Cantrell-Syndrom und vesiko-intestinale Spalte [13]. Das Beckwith-Wiedermann-Syndrom (BWS), oder auch EMG-Syndrom genannt, ist gekennzeichnet durch die Trias von Exomphalos, Makroglossie und Gigantismus.

### **2.2.1.3 Pränatale Beurteilung und klinischer Verlauf**

Die Omphalozele wird heutzutage in etwa 80% der Fälle pränatal diagnostiziert [14]. Dies ist von großer Bedeutung, da vor allem hier eine frühzeitige Chromosomenanalyse zum Ausschluss eines genetischen Defekts oder eines Syndroms veranlasst werden sollte [15, 16].

Bei der Omphalozele liegen Darmschlingen, Leber und andere Organe im extraembryonalen Zölom der Nabelschnur und sind von Amnion bedeckt. Die Nabelschnur inseriert an der Spitze des Zelensacks und ist in der Regel intakt, kann aber auch rupturiert vorliegen. Sind die Bauchorgane von Amnion bedeckt sind Flüssigkeitsverluste und metabolische Schwankungen besser zu behandeln als bei einer Gastroschisis.

Der Schweregrad einer Omphalozele reicht von einer kleinen umbilikalen Hernie, der so genannten „hernia into the cord“, bis zu einem großen abdominalen Bauchwanddefekt mit Herniation aller Bauchorgane [17]. In einem solchen Fall spricht man von einer „giant omphalocele“ [18, 19]. Hier ist die Sectio cesarea bevorzugter Geburtsmodus, da eine große Verletzungsgefahr der Leber besteht. Der Defekt ist in der Regel größer als 6cm und ein Primärverschluss ist nicht möglich.

Das Überleben der Patienten mit Omphalozele hängt in hohem Maße vom Schweregrad der assoziierten Anomalien ab. Ohne begleitende Malformationen ist die Zeit bis zur enteralen Ernährung und Entlassung aus der Klinik kürzer als bei Patienten mit einer Gastroschisis [6, 12].

### 2.2.2 Gastroschisis

Der Begriff Gastroschisis leitet sich von dem griechischen Wort *γαστροσχίσις* („gástro“ = Magen, Bauch und „s-chísis/s-chísma“ = Spaltung) ab.



**Abbildung 2:** Klinisches Bild einer Gastroschisis. Im Hintergrund ist noch der, zu Transportzwecken angelegte, durchsichtige Intestinalbeutel zu sehen.

Die terminologisch korrekte Bezeichnung für diese Fehlbildung wäre eigentlich also Laparoschisis (Bauchspalte). Vor allem in der angloamerikanischen Literatur hat sich allerdings der Begriff Gastroschisis etabliert [1].

Die Gastroschisis ist ein meist rechtsseitig neben dem Nabel gelegener Bauchwanddefekt [20], der in der Regel klein ist (< 4cm). Der Bauchinhalt tritt durch die ventrale Leibeswand direkt in die Amnionhöhle aus [9, 21-24].

### **2.2.2.1 Embryologie und Anatomie**

Bei der Gastroschisis handelt es sich um eine frühembryonale Entwicklungsstörung während der seitlichen Faltung der Bauchwand [17]. Die Entstehung dieser Fehlbildung ist bedingt durch eine mangelhafte Mesenchymentwicklung in der Phase der seitlichen Embryonalfaltung etwa in der 7./8. Schwangerschaftswoche. Sie tritt vermehrt rechts paraumbilikal auf, da die Rückbildung der rechten Nabelvene eine Schwachstelle darstellt [4, 25]. Die genaue Ätiologie der Gastroschisis ist noch nicht endgültig geklärt. Zum aktuellen Zeitpunkt werden vor allem folgende Theorien in der Literatur vertreten: (1) Eine gestörte Rückbildung der rechten Nabelvene [4] oder (2) der rechten Arteria omphalomesenterica [22, 26] in der 5. oder 6. SSW führt zu einem Fehler im Mesoderm der ventralen Bauchwand. Andere Autoren [23] erwägen (3) eine Unterbrechung der rechten Endarterie der Arteria mesenterica superior oder (4) eine in utero Ruptur des Nabelbruchs vor dem kompletten Verschluss des umbilikalen Rings als mögliche Ätiologie der Gastroschisis [27].

### **2.2.2.2 Inzidenz und Epidemiologie**

Die Gastroschisis tritt mit einer Häufigkeit von 1:10.000 Geburten auf [10-12, 28, 29]. Im Verlauf der letzten Jahre wurde eine stetige Zunahme der Inzidenz weltweit beobachtet [24, 27-30]. Der häufigste epidemiologische Faktor ist ein junges Alter der Mutter, insbesondere bei einem Alter jünger als 20 Jahre [22, 26, 31]. Hierbei spielen vor allem Nikotin- und Alkoholmissbrauch während der Schwangerschaft eine entscheidende Rolle für die Entstehung

einer Gastroschisis [23, 26, 28]. Aktuelle Studien zeigen des Weiteren eine Assoziation mit der Einnahme von Paracetamol, Aspirin und Pseudoephedrin während der Schwangerschaft [17, 31]

Im Gegensatz zu einer Omphalozele ist die Gastroschisis nicht mit Syndromen oder anderen schweren Fehlbildungen assoziiert und zeigt auch keine Chromosomenanomalien [25]. Eine häufige Begleitfehlbildung bei der Gastroschisis ist die Darmatresie.

### **2.2.2.3 Pränatale Beurteilung und klinischer Verlauf**

Heutzutage wird die Gastroschisis in etwa 90% der Fälle pränatal diagnostiziert [14, 22]. Alle Feten zeigen eine intrauterine Wachstumsretardierung (SGA). Des Weiteren besteht ein erhöhter Übertritt von Alpha-Fetoprotein (AFP) vom Fetus in die Amnionflüssigkeit, so dass der maternale Serumspiegel von AFP (MSAFP) mit ansteigt [6, 23].

Die Nabelschnur ist intakt und der Defekt liegt meistens rechtsseitig extraumbilikal. Die ausgetretenen Adominalorgane sind unbedeckt und oft entzündlich verändert, so dass die Gastroschisis nicht selten mit Sekundärveränderungen des prolabierten und durch das Fruchtwasser geschädigten Darms vergesellschaftet ist. Hierzu zählen vor allem die sekundäre Atresie und das Kurzdarmsyndrom [23]. Intestinale Atresie oder andere Darmprobleme fallen in bis zu 25% der Patienten mit Gastroschisis auf [20, 32, 33]. Abhängig von dem Vorliegen einer assoziierten Darmfehlbildung (Atresie) unterteilt man in einfache (ca. 2/3) und komplexe (ca. 1/3) Gastroschisis, was pränatal allerdings nicht unterschieden werden kann.

Der Defekt ist in der Regel kleiner als 4cm. Die Größe und die Dauer der Exposition zur Amnionflüssigkeit nehmen jedoch großen Einfluss auf die Funktion des Darms nach der Geburt [3]. Die Organe sind nicht vor der Amnionflüssigkeit geschützt und es besteht die Gefahr, dass die Blutzufuhr zu den hernierten Organen gestört wird. Dies kann intrauterine und neonatale Komplikationen verursachen, wie z.B. Volvulus, Atresie, Nekrose und Kurzdarmsyndrom [23]. Einige Zentren [25] diskutieren derzeit den Austausch von Amnionflüssigkeit, um die darin enthaltenen darmschädigenden

Substanzen zu minimieren. Die Überlebenschance liegt bei etwa 95%, da vor allem selten Zusatzfehlbildungen vorhanden sind [20, 21, 26, 34].

### 2.2.3 Therapie kongenitaler Bauchwanddefekte

Insgesamt hat sich die Überlebensrate von Neugeborenen mit kongenitalen Bauchwanddefekten im Verlauf der letzten Jahre bedeutend verbessert [12].

Die pränatale Diagnose von kongenitalen Bauchwanddefekten mittels Ultraschall gehört mittlerweile zur Routine. Bis zu 98% der Neugeborenen mit einem dieser Defekte werden bereits pränatal identifiziert [32]. Dies ermöglicht eine genaue Planung der Versorgung des Neugeborenen. Es können Ort, Zeitpunkt und Geburtsmodus bewusst gewählt werden. Bis heute besteht allerdings keine einheitliche Meinung über die Wahl des Geburtsmodus [35]. Bisherige Studien [11, 20, 22, 29, 34, 36] konnten weder im Hinblick auf das Überleben noch auf Komplikationen einen Vorteil einer Sectio cesarea gegenüber einer vaginalen Entbindung zeigen.

Die empfohlene Therapie kongenitaler Bauchwanddefekte liegt im Primärverschluss [28, 32, 37], da so eine kürzere Zeit bis zur Nahrungsaufnahme, ein kürzere Krankenhausaufenthalt und keine Folgeoperationen nötig sind. Bei zu großen Defekten ist dies nicht möglich. Hier muss eine schrittweise Zurückverlagerung der Bauchorgane unter Verwendung eines Silos erfolgen.

Bei einer **Omphalozele** kann abhängig von der Größe des Bruchsacks ein primärer Bauchdeckenverschluss durchgeführt oder aber es kann eine so genannte Schusterplastik (silastic pouch/silo) mit nachfolgendem sekundärem Bauchdeckenverschluss angelegt werden. Bei einer „giant omphalocele“ oder bei zu kleiner Bauchhöhle erfolgt der Verschluss meistens mit Fremdmaterial.

Neugeborene mit einer **Gastroschisis** haben wegen des Wärmeverlustes ein erhöhtes Risiko zur Unterkühlung. Postnatal sollte deshalb ein durchsichtiger, steriler Plastiksack vom Fuß über den Bauch bis unter die Achselhöhlen

gezogen werden. Es sollte auch unbedingt eine Magenabsaugsonde angelegt werden, die durch ständigen Sog eine Überblähung des Magens verhindern soll [1]. Auch bei der Gastroschisis kann entweder eine operative Rückverlagerung der Bauchorgane mit einzeitigem Verschluss der Bauchdecke erfolgen oder aber ein steriler Plastiksack verwendet werden. Hierfür wird ein prothetisches Silo aus Silastic® mit oder ohne Teflon®-Mesh an die Faszie genäht. Operativ wird entweder eine direkte primäre Bauchdeckenplastik oder eine zwischenzeitliche passager eingesetzte alloplastische Prothese unter zentraler Venendruckmessung eingesetzt [22, 37]. Unter Umständen ist eine Nachbeatmung erforderlich. Eine nekrotisierende Enterocolitis (NEC) entwickelt sich in bis zu 20% der Neugeborenen nach primärem Verschluss des Bauchwanddefekts [22, 38]. Die Letalität liegt zwischen 3-10% [26, 34]. Neuerdings kann auch ein vorgeformtes „spring-loaded silo“ subfaszial angewendet werden. Vorteilhaft sind diese insbesondere in Bezug auf weniger Komplikationen und eine kürzere Hospitalisationsdauer. Aktuell wird auch die Möglichkeit eines Amnionflüssigkeitaustauschs überprüft [39, 40].

Die bevorzugte chirurgische Methode während der letzten zwei Jahrzehnte ist der Primärverschluss am ersten Lebenstag. Das schrittweise Vorgehen mit prothetischem Material ist den Fällen vorbehalten, bei denen eine große Diskrepanz zwischen Größe der Leibeshöhle und Masse der hernierten Bauchorgane besteht [41, 42].

Bis vor wenigen Jahren wurde noch humane, lyophilisierte Dura verwendet. Auf Grund einer Vielzahl von Komplikation (u. a. Wundinfektion, Fistelbildung) wird diese aktuell nur noch selten verwendet [37]. Heutzutage werden vor allem nicht-resorbierbare Materialien wie PTFE (Dual-Mesh, Gore-Tex®) und PPP (Prolene®) verwendet [12]. Auch künstliche, resorbierbare Materialien wie Vicryl® finden Anwendung im Bereich der Therapie kongenitaler Bauchwanddefekte.

<b>nicht-resorbierbare Materialien</b>	
Polytetrafluorethylen (PTFE)	Dual-Mesh, Gore-Tex®
Polypropylen (PPP)	Prolene-Mesh®
Polyester	
Dacron	
<b>resorbierbare Materialien</b>	
Polyglactin	Vicryl®
Polyglykolsäure	Dexon®

**Tabelle 2:** Materialien zur operativen Therapie von Bauchwanddefekten

Bei der Omphalozele stehen postoperativ kardiale Probleme aufgrund von Begleitfehlbildungen und respiratorische Störungen im Vordergrund. Bei der Gastroschisis bereiten vor allem das Auftreten einer Sepsis oder gastrointestinaler Komplikationen Schwierigkeiten. Weitere Komplikationen nach dem Bauchdeckenverschluss sind das abdominelle Kompartmentsyndrom mit Hypoperfusion der Baueingeweide, sekundärer Nekrosen und renale Dysfunktion sowie die nekrotisierende Enterocolitis (nach etwa 10 Tagen).

Die Überlebensrate ist mit 64-100% bei Omphalozele und 81-98% bei Gastroschisis relativ hoch [10, 37, 38], was unter anderem auf die größere Erfahrung in den kinderchirurgischen Zentren und die Verbesserung der Operationsmethoden zurückzuführen ist. Auch Langzeitbeobachtungen des Verlaufs und der Lebensqualität konnte zeigen, dass alle Kinder mit Ausnahme derer mit schweren Begleitfehlbildungen sich normal entwickeln und Rückstände rasch aufholen [37].

### **2.3 Historischer Rückblick**

Die Omphalozele wurde erstmals 1557 von dem Basler Naturforscher Lycosthenes (Conrad Wolffhart) in der Literatur erwähnt. Eine genauere Beschreibung dieser Entität erfolgte dann von dem französischen Chirurgen Ambrose Paré (1510-1590) in seinem Werk „Opera Chirurgica“. Der erste Fall



einer Gastroschisis bei einem Neugeborenen wurde erst sehr viel später, im Jahre 1733, von dem schottischen Arzt James Calder dokumentiert [30].

Über die Jahrhunderte änderte sich das theapeutische Vorgehen bei Nabelschnurbrüchen von einem konservativen Vorgehen (bis 1979) hin zur operativen Therapie. Die erste erfolgreiche chirurgische Korrektur einer Omphalozele gelang Hey im Jahre 1803 mit einem primären Bauchdeckenverschluss. Hingegen endete der erste operative Versuch eines Primärverschlusses bei einer Gastroschisis im Jahre 1878 letal. Erst Watkins gelang 1943 ein erfolgreicher Primärverschluss bei einer Gastroschisis [41]. Einige Jahre später, 1948, berichtete dann Gross von einigen erfolgreichen Operationen mit einem zweizeitigen Verschluss. Hierbei wurde zunächst die Haut verschlossen, so dass vorübergehend eine Bauchwandhernie entstand, die dann in einer zweiten Operation korrigiert werden konnte [12, 44]. Moore und Stokes sammelten ebenfalls Erfahrungen mit der Hautlappen-Technik von Gross, allerdings berichteten sie von zwei erfolglosen Versuchen. Sie erkannten das Problem, das die Rückverlagerung einer großen intestinalen Masse in eine zu kleine Bauchhöhle in Hinblick auf Atmung und Fluss der Vena cava inferior verursacht [45].

Bis 1953 wurde zwischen Omphalozele, Gastroschisis und anderen Bauchwanddefekten nicht klar unterschieden [31]. Moore und Stokes schlugen eine standardisierte Klassifikation [46] vor, die sich am klinischen Erscheinungsbild bei der Geburt orientierte: Die Gastroschisis wurde von der Omphalozele abgegrenzt durch die extra-umbilikale Lage, die normale Insertion der Nabelschnur und das Fehlen eines Sacks. 1963 folgte durch Duhamel eine weitere Differenzierung unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Pathogenese und des klinischen Befundes [31].

Einen großen Fortschritt in der operativen Versorgung war die von Schuster 1967 entwickelte Bauchdeckenplastik. Hierbei wurde vorübergehend ein prothetischer Pouch aus Teflon mit der Faszie vernäht und anschließend durch einen Hautlappen bedeckt. Allen und Wrenn modifizierten diese Technik und verwendeten Silastic anstelle von Teflon und verzichteten auf den Hautverschluss. Dieses Vorgehen erlaubte eine schrittweise Reduktion des

Foliensackes unter Beobachtung der eviszerierten Bauchorgane mit sekundärem Bauchdeckenverschluss (Abb. 3).



**Abbildung 3:** Schusterplastik (Erläuterungen siehe Text)

Die Anwendung des so genannte „preformed silos“ wurde erstmals 1975 von Shermata und Haller beschrieben [41]. Bis in die frühen 90er Jahre war dies die bevorzugte Methode des Sekundärverschlusses bis sich etwas später die Weiterentwicklung zum „spring-loaded silo“ vollzog.

Ein weiterer Meilenstein der zu Verbesserung der Überlebensrate bei Omphalozele (OC) und Gastroschisis (GS) geführt hat, war die Einführung der totalen parenteralen Ernährung in den 1970er Jahren. Vorher waren viele betroffene Kinder an Mangelernährung and assoziierten Infektionen aufgrund eines anhaltenden Ileus gestorben [41].

Die bis 1996 hauptsächlich verwendete lyophilisierte Dura wurde aufgrund der vielen Komplikation durch das auch heute noch am häufigsten verwendete PTFE-Mesh (GoreTex®) ersetzt.

### 3. Fragestellung

Im Zeitalter des „Tissue Engineering“ stellt sich die Frage, inwieweit ein biokompatibles Material zum Verschluss kongenitaler Bauchwanddefekte verwendet werden kann.

Das so genannte PAUL-Procedure (postnatales abdomino-umbilikales Lyoplast®-Procedure, Abb. 5) ist ein operatives Verfahren, das von Meyer et al. [7] bereits im Rahmen eines genehmigten Tierversuches an jungen Wistar WU-Ratten erfolgreich angewendet wurde. In dieser Studie wurden neben einem biokompatiblen Kollagen-Patch (Lyoplast®) auch PTFE- und PPP-Materialien getestet.

Die Ergebnisse des Kleintiermodells wurden in Hinblick auf Wachstum und Gewichtszunahme, Funktion und Kosmetik sowie intraabdominelle Verwachsungen verglichen. Insgesamt zeigte sich bei allen Versuchstieren eine physiologische Wachstumskurve mit konstanter Gewichtszunahme. Das neue biokompatible Material (NBM), namens Lyoplast®, zeichnete sich durch eine hohe Stabilität und minimale intraabdominelle Verwachsungen aus. Des Weiteren zeigte es in der tensiometrischen Untersuchung physiologische Werte, die mit denen einer unbehandelten Kontrollbauchdecke vergleichbar waren. Der Vorteil von Lyoplast® ist, dass es keinem konstanten Abbauprozess unterliegt, sondern funktionell durch körpereigenes Kollagen ersetzt wird.

An den Kleintierversuch mit jungen Wistar WU-Ratten schließt sich nun der Großtierversuch mit Göttinger Miniaturschweinen an. Hiermit soll die Tauglichkeit von Lyoplast® für die Anwendung an Neugeborenen geprüft werden. In analoger Weise zum Kleintiermodell bezieht sich die Beurteilung der Ergebnisse des Großtierversuchs auf das (1) Wachstum und die Gewichtszunahme, den (2) Grad der Verwachsungen und die (3) histologische Analyse des NBM und seines umgebenden Gewebes. Hierbei ist insbesondere von großem Interesse (4) inwieweit sich Lyoplast® von dem umgebenden Gewebe unterscheidet und (5) welche Zellmigration erkennbar ist.

## 4. Material und Methoden

### 4.1 Ein neues biokompatibles Material

Lyoplant® ist ein reines, aus Rinderpericardium gewonnenes Kollagenimplantat, welches von der Firma B. Braun Aesculap (Melsungen, Deutschland) hergestellt wird (Abb. 4).

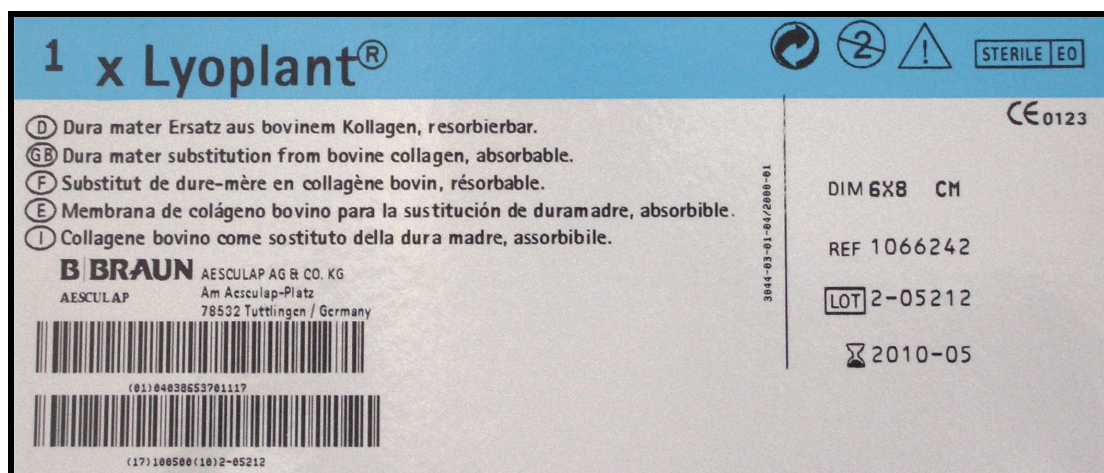


Abbildung 4: Lyoplant® der Firma B. Braun Aesculap (Melsungen, Deutschland), Größe 6x8cm

Dieses neue biokompatible Material (NBM) ist vollständig resorbierbar und zeichnet sich durch eine gute Modellierbarkeit und ausgezeichnete Gewebekompatibilität aus. Durch ein spezielles Lyophilisierungsverfahren (Gefriertrocknung) bleibt die lose Faserstruktur von Lyoplant® erhalten und ermöglicht so eine schnelle Immigration von körpereigenen Zellen. Das Kollagen-Mesh wird nach der Implantation enzymatisch abgebaut und schnell und gleichmäßig durch körpereigenes Bindegewebe ersetzt. Die Abbaurate ist jedoch Patienten abhängig. Lyoplant® wird teilweise bereits nach einem Monat resorbiert, in anderen Fällen dauert dies bis zu einem Jahr.

Bisher wurde Lyoplant® nur in der Neurochirurgie eingesetzt. Hier unter anderem zur Deckung von zerebralen und spinalen Duralücken und Entlastungsplastiken bei gesteigertem intrakranialen Druck.

## 4.2 Das Verfahren: The PAUL-Procedure

Beim PAUL-Procedure (= postnatales-abdomino-umbilicales-Lyoplast®) wird ein kongenitaler Bauchwanddefekt mittels eines xenogenen, azellulären und avaskulären Kollagen-Meshs (Lyoplast®) verschlossen (siehe Abb. 5).

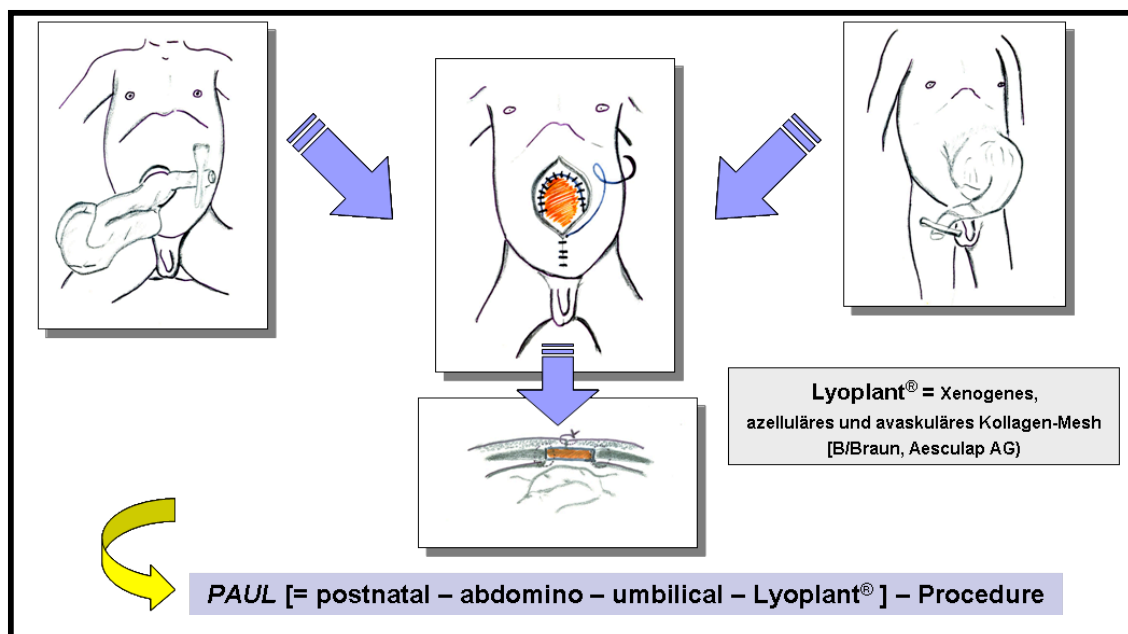


Abbildung 5: Schematische Darstellung des PAUL-Procedure.

### 4.2.1 Das Tiermodell

Die tierexperimentelle Studie an Göttinger Miniaturschweinen wurde vor Beginn der Versuchsreihe von der Regierung Unterfranken nach §8 Abs.1 des Tierschutzgesetzes (TierSchG) genehmigt. Während des gesamten Zeitintervalls der Studie wurden alle Versuchstiere unter bestmöglichen Bedingungen, entsprechend den Verordnungen des Tierschutzgesetzes, gehalten und versorgt.

Im Rahmen dieses Großtiermodells wurden 10 weibliche Ferkel der Rasse Göttinger Miniaturschweine (Gewicht: 7-10kg; A. Reichert, Eußenheim, Deutschland) verwendet. Um Verwechslungen zu vermeiden war jedes Tier mit einem Ohrclip und einer entsprechenden Nummer gekennzeichnet (Abb. 6).



Nachdem Lyoplast® bereits im Jahre 2005 von Meyer et al. [7] im Kleintiermodell an 21 Wistar WU-Ratten erfolgreich zur Bauchwanddefektdeckung verwendet wurde, wurde das PAUL-Procedure in analoger Weise im Großtiermodell, als Vorstufe zur klinischen Anwendung, durchgeführt.

Die weiblichen Versuchstiere (n=10) waren bis zu Beginn der Versuchsreihe alle gemeinsam in einem Auslauf mit freiem Zugang zu Wasser und Nahrung auf dem Bauernhof von A. Reichert untergebracht. Präoperativ waren sie hinsichtlich ihres Allgemeinzustandes beurteilt worden. Das Körpergewicht (KG) der Miniaturschweine lag bei Versuchsbeginn zwischen 7 und 10 Kilogramm.



**Abbildung 6:** Göttinger Miniaturschwein (A. Reichert, Eußenheim, Deutschland)

In allen 10 Versuchstieren wurde ein abdomineller Vollwanddefekt 10,0 x 8,0cm erzeugt und anschließend mit Lyoplast® der Größe 8,0 x 6,0cm verschlossen. Postoperativ wurden die Versuchstiere während der ersten 6 Wochen täglich, später wöchentlich visitiert und dabei das Abdomen im Hinblick auf die Entstehung einer Narbenhernie untersucht. Nach definierten Zeiträumen von 3,

6, 9 und 12 Monaten wurden die Versuchstiere laparoskopiert und das implantierte Material zur histologischen Analyse entnommen.

#### 4.2.2 Zeitlicher Ablauf der Studie

Die Versuchsdurchführung war auf einen Zeitraum von etwa 12 Monaten festgelegt, um eine genaue Verlaufskontrolle der Miniaturschweine und des Implantats zu gewährleisten.

2005			2006								
Okt	Nov	Dez	Jan	Feb	Mär	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep
		(I) #148		(E)							
		(I) #149		(E)							
		(I) #147		(E)							
		(I) #132			(E)						
		(I) #128			(E)						
		(I) #136			(E)						
		(I) #122						(E)			
		(I) #133						(E)			
		(I) #134									(E)
		(I) #135									(E)

**Abbildung 7:** Zeitplan der Versuchsdurchführung mit Kennzeichennummer des Tieres; (I) markiert den Zeitpunkt der Implantation, (E) markiert den Zeitpunkt der Explantation

#### 4.2.3 Operatives Vorgehen (Implantation)

Am Tag der Implantation wurden die Tiere jeweils nüchtern gehalten und erhielten noch im Stall eine intramuskuläre Injektion mit Dormicum 7mg zur Sedierung. Etwa 20 Minuten später wurden die Versuchstiere dann auf den Operationstisch gelegt und es erfolgte die Kanülierung einer Ohrvene mit einer Vasofix Braunüle (G22, 0,9mm; B Braun Melsungen).

Nach Fixierung der Versuchstiere in Rückenlage und Rasur mit anschließender Desinfektion der Bauchwand wurde Trapanal (5mg/kg KG), Pancoronium (0,1mg/kg KG) und Fentanyl (2-6µg/kg KG) über den intravenösen Zugang appliziert. Es folgte die orotrachealer Intubation mit einem Tubus der Firma Rüschi (Safety Clear, glasklarer Trachealtubus aus PVC mit Cuff, nasal/oral

(Magill), ID 6,0mm). Als Beatmungsgerät wurde das Modell Dräger AV-1® (Fa. Dräger, Deutschland) verwendet.

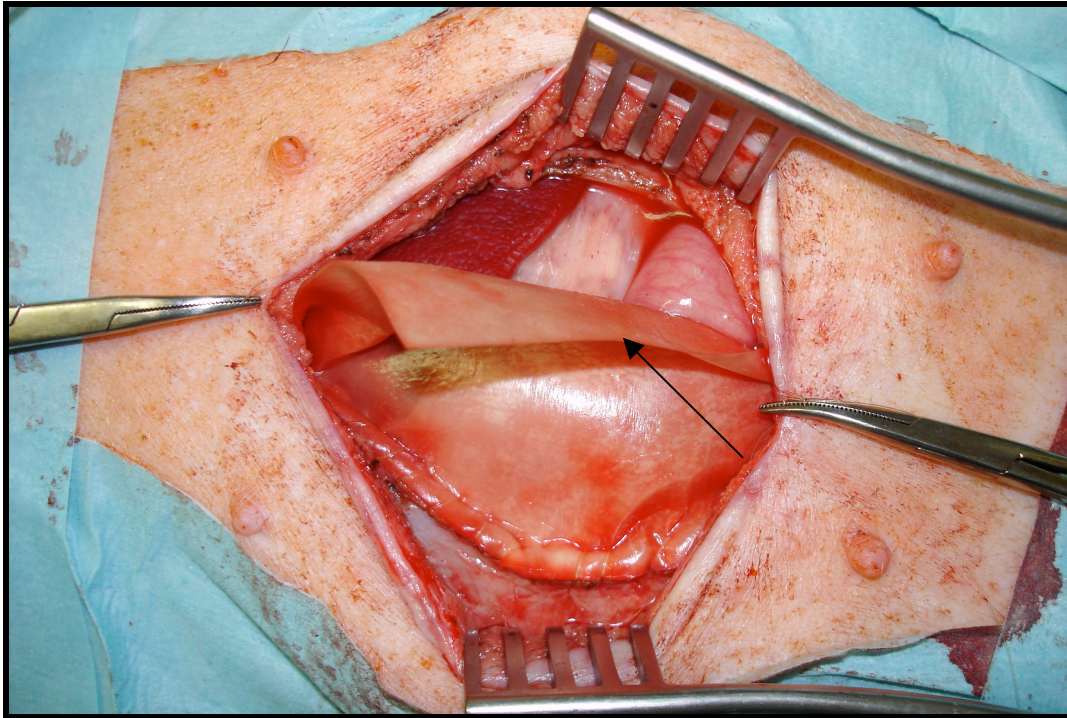
Unter Isoflurananästhesie (Forene® (1-Chloro-2,2,2-trifluoroethyl-difluoromethylether); Abbot GmbH, Deutschland) wurde dann eine mediane Laparotomie durchgeführt. Nach Mobilisation der Bauchdecken und Darstellung der in der Mittellinie im M. rectus abdominis gelegenen Liniae alba wurde ein 10,0 x 8,0cm großer Vollwanddefekt – bestehend aus Bauchdeckenmuskulatur, Faszie und Peritoneum – hergestellt.



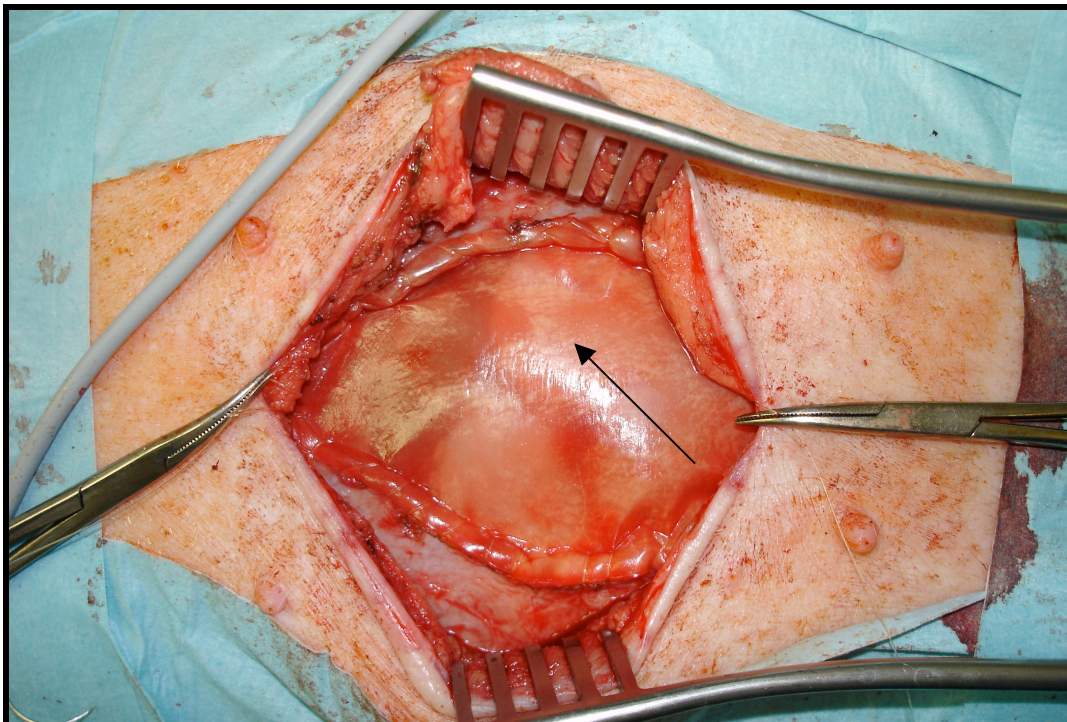
**Abbildung 8:** Vorbereitung und Lagerung eines Minaturschweins für die Operation

In diesen Defekt wurde anschließend ein 8,0 x 6,0cm großes Kollagen-Mesh (Lyoplast®) mittels eines resorbierbaren 3/0 Polyglactin-Fadens (Monocryl®, Ethicon, Deutschland) in fortlaufender Technik eingenäht (Abb. 9, 10). Die Haut über dem Defekt wurde abschließend ebenfalls mit einer fortlaufenden absorbierbaren 3/0 Prolene-Naht verschlossen. Die Größendifferenz des Bauchdeckendefektes zum Implantat wurde gewählt, um die klinische Situation eines Bauchdeckenverschlusses in der Kinderchirurgie mit erhöhtem intraabdominellen Druck zu simulieren.





**Abbildung 9:** Intraoperativer Situs: Lyoplast® ist zur Hälfte eingenäht; im Bauchraum sind Teile des Darms und der Milz zu erkennen.



**Abbildung 10:** Intraoperativer Situs: Lyoplast® ist vollständig implantiert



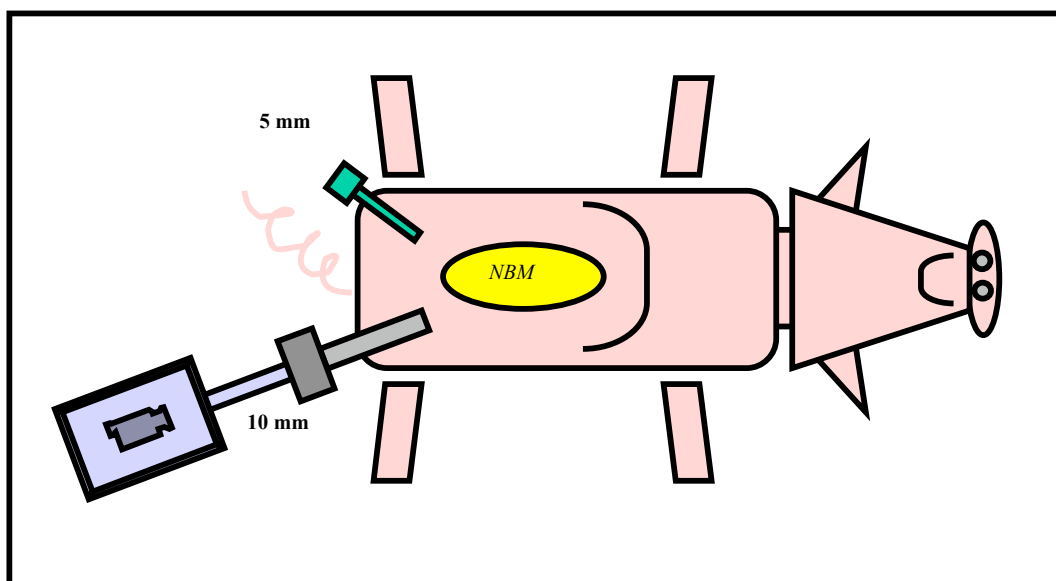
In der postoperativen Phase erhielten die Versuchstiere 1ml Langzeitpenicillin zur Infektionsprophylaxe und 10mg Tramal i.m. zur Schmerztherapie. Es erfolgte eine tägliche Untersuchung der Miniaturschweine, die etwa 6 Wochen nach dem Eingriff vom Tierstall der Universität Würzburg zum Bauernhof von A. Reichert gebracht wurden, wo sie wieder entsprechenden Auslauf hatten.



**Abbildung 11:** Zwei Miniaturschweine +2 Tage nach der Operation im Tierstall der Universität Würzburg

#### **4.2.4 Explorative Laparoskopie**

Nach einem definierten Zeitraum von 3, 6, 9 und 12 Monaten wurden die Versuchstiere erneut in den Operationssaal gebracht und in analoger Weise für die Explantation vorbereitet (vgl. 4.2.3). Zunächst wurden die Versuchstiere in Isofluran-Narkose laparoskopiert. Hierzu wurde ein 10mm Optik-Trokar über einen „offenen Zugang“ im linken Unterbauch platziert, um das eingebrachte Material nicht durch den Trokar zu beschädigen. Nach Kontrolle der korrekten intraperitonealen Lage mit einer 30°-Optik wurde anschließend durch Gasinsufflation (CO<sub>2</sub>) das Pneumoperitoneum mit 8mmHg erzeugt.



**Abbildung 12:** Schematische Darstellung der explorativen Laparoskopie im Großtiermodell.

Nach einer ersten Exploration der intraabdominellen Organe sowie möglicher Verwachsungen wurde ein weiterer 5mm Arbeitstroskar im rechten Unterbauch platziert (Abbi. 14). Über diesen Zugang konnte nun mit Hilfe einer endoskopischen Faszange die Festigkeit der Verwachsungen ermittelt werden.

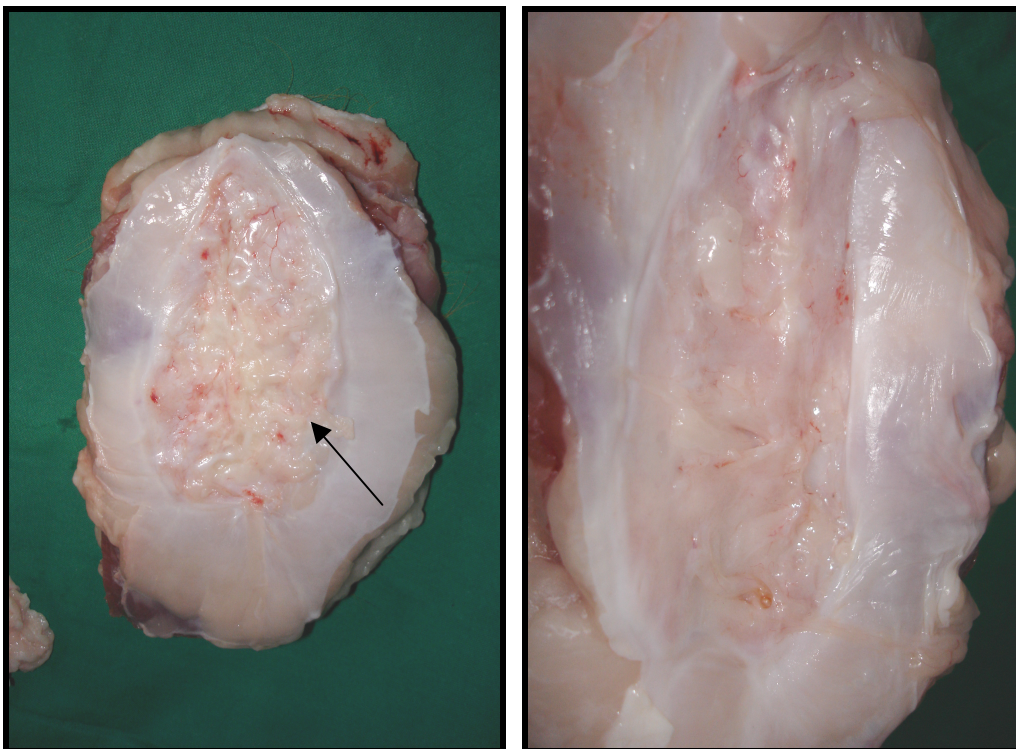


**Abbildung 13a-c:** Laparoskopische Ansicht auf die Unterseite der Bauchwand mit implantiertem Kollagen-Mesh (+6 Monate nach Implantation)

Diese Methode erlaubte eine eingehende Inspektion der Bauchhöhle und eine genaue Beurteilung des bauchhöhlenseitigen Implantats. Art und Ausmaß der Verwachsungen zu den intestinalen Organen konnten genauestens beurteilt und gegebenenfalls entstandene Verwachsungen gelöst werden (Abb.15).

#### 4.2.5 Operatives Vorgehen (Explantation)

Im Anschluss an die laparoskopische Inspektion wurde die Bauchdecke um den spürbaren Implantatrand herum eröffnet. Das implantierte Material wurde zusammen mit etwa 1cm angrenzendem Gewebe entfernt (Abb. 16) und für die histologische Untersuchung in einer Formalin-Pufferlösung konserviert. Die Gewebeproben wurden in Paraffinblöcke eingebettet, geschnitten und für die histologische Beurteilung in Hämatoxylin-Eosin gefärbt.



**Abbildung 14:** Resektat (Lyoplant® (NBM) mit einem 1cm großen Geweberand)

#### 4.3 Histologische Untersuchung

Für die histologische Untersuchung wurde das Resektat (implantiertes Material mit einem 1cm großen Geweberand) in 10% Formalin fixiert und anschließend in Paraffin eingebettet. Die Paraffinblöcke wurden dann in etwa 10µm dicke Scheiben geschnitten und mittels Hämatoxylin-Eosin (HE-Färbung) gefärbt (Färbeprotokoll siehe 4.3.1). Im Anschluss an die histologische Färbung

wurden die Schnitte kodiert und an einem BX-50 Mikroskop (Olympus, Tokyo, Japan) von zwei unabhängigen Untersuchern ausgewertet.

#### **4.3.1 Hämatoxylin-Eosin-Färbung**

Nach 5 minütiger Azetonfixierung der 10µm dicken Paraffinschnitte erfolgte für 30 Sekunden die Kernfärbung mit Hämatoxylin nach Mayer (Fa. Merck, Darmstadt). Danach wurden die Schnitte unter fließendem Leitungswasser gebläut und anschließend mit Aqua dest. gespült. Die Gegenfärbung erfolgte für 10 Minuten mit einer 1%igen Eosinlösung (Fa. Merck, Darmstadt). Nach kurzem Spülen mit Leitungswasser und Aqua dest. wurden die Schnitte mit Alkohol (4x je 1 min. aufsteigende Alkoholreihe) und anschließend mit Xylol (2x je 20 min.) entwässert. Die Einbettung erfolgte konventionell mit dem Schnelleinbettmedium Pertex (Fa. Mediate GmbH, Burgdorf).

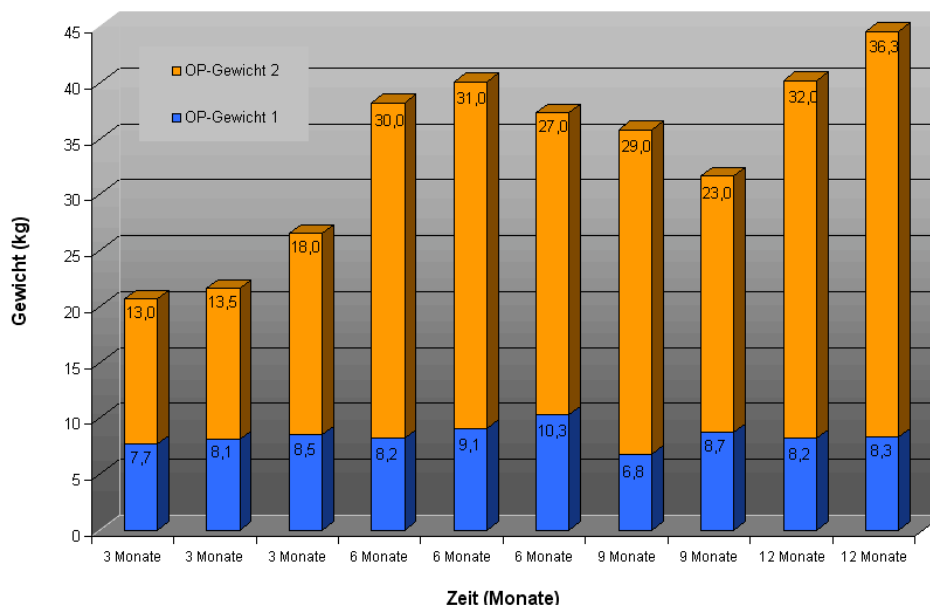
## 5. Ergebnisse

### 5.1 Makroskopische Auswertung

Alle 10 Miniaturschweine zeigten im Verlauf der Versuchsdurchführung eine physiologische Wachstums- und Gewichtskurve (siehe Abbildung 15). Während des gesamten Beobachtungszeitraums entwickelte sich bei keinem der Versuchstiere eine Bauchwandhernie oder Wundinfektion. In einem Versuchstier wurde ein kleiner Hauttumor im rechten Unterbauch entdeckt, der allerdings keine Verbindung zum Implantat aufwies.

#### 5.1.1 Wachstum der Versuchstiere

Die Versuchstiere wurden vom Zeitpunkt der Implantation bis zur Explantation des Materials in regelmäßigen Abständen beobachtet und untersucht. Zu Beginn der Versuchsreihe hatten die Miniaturschweine ein Körpergewicht zwischen 7 und 10kg (Abb. 15) und zeigten im Verlauf eine physiologische Wachstumskurve ohne Auffälligkeiten.



**Abbildung 15:** Körpergewicht der Miniaturschweine (n=10) im Verlauf. OP-Gewicht1 ist das Gewicht bei Implantation, OP-Gewicht 2 ist das OP-Gewicht bei Explantation nach einem definierten Zeitintervall von 3, 6, 9 oder 12 Monaten



Die Versuchstiere (n=3), bei denen Lyoplast® für 3 Monate implantiert war, nahmen von circa 8kg auf durchschnittlich 15kg ungefähr in gleichem Maße zu und verdoppelten ihr Gewicht in diesem Zeitraum.

Die Miniaturschweine (n=3), bei denen Lyoplast® für 6 Monate belassen wurde, nahmen von einem anfänglichen Gewicht von durchschnittlich 9kg auf etwa 30kg zu. In einem halben Jahr konnten sie ihr Gewicht also mehr als verdreifachen.

Die beiden Versuchstiere (n=2), die für 9 Monate beobachtet wurden, nahmen allerdings im Vergleich weniger stark zu: von 6,8kg bzw. 8,7kg auf 29,0kg bzw. 23,0kg.

Nach einem Zeitraum von insgesamt 12 Monaten hatten die Miniaturschweine (n=2) mit 32,0kg und 36,3kg das erwartungsgemäß höchste Gewicht aller Versuchstiere. Ihr initiales Gewicht lag bei 8,2 bzw. 8,3kg.

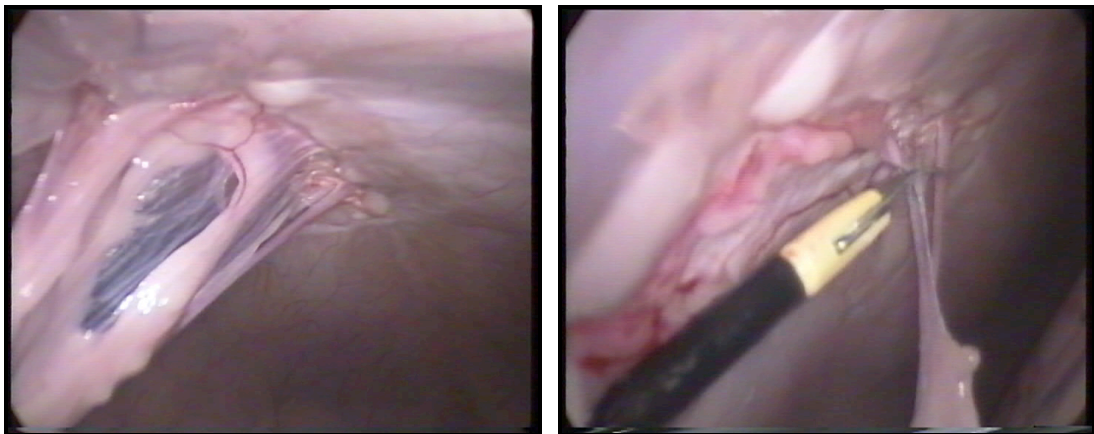
Insgesamt betrug das Gewicht der Versuchstiere zum Zeitpunkt der Implantation von Lyoplast® durchschnittlich 8,3kg. Im Verlauf der weiteren Beobachtung bis zur Explantation nach 3, 6, 9 bzw. 12 Monaten nahmen alle Ferkel im Bereich der normalen Wachstumsphysiologie gleichmäßig zu. Während sich das Gewicht in den ersten drei Monaten beinahe verdoppelte, so kam es langfristig in dem maximalen Zeitraum von 12 Monaten zu einer Vervielfachung des Ausgangsgewichts.

Die vereinzelt aufgetretene leichte Wachstumsdiskrepanz liegt im normalen Schwankungsbereich und ist durch interindividuelle Unterschiede zu erklären. Auch im Vergleich zu nicht operierten Miniaturschweinen derselben Rasse zeigten sich keine Unregelmäßigkeiten im Hinblick auf die Gewichtszunahme der Tiere.

### **5.1.2 Laparoskopische Beurteilung**

Die durchgeführte explorative Laparoskopie ermöglichte eine genaue Beurteilung der intraabdominellen Verhältnisse mit Art und Ausmaß möglicher Verwachsungen. Bei der laparoskopischen Betrachtung präsentierte sich der Inhalt des Bauchraums vollkommen reizlos. Das Kollagen-Mesh war sehr gut

mit seiner Nahtstelle verwachsen und zeigte makroskopisch eine ausgesprochen gute Vaskularisation (Abb. 16). Bei einigen Versuchstieren waren Verwachsungen zwischen der Unterseite des Implantats und dem Omentum majus oder der Leber entstanden (siehe Tab. 3). Diese Adhäsionen konnten in der Regel leicht gelöst werden. Bei der Lösung der Verwachsungen traten keine Blutungen auf.



**Abbildung 16:** a) Die entstandenen Verwachsungen konnten b) mit Hilfe einer endoskopischen Faszange leicht gelöst werden.



Tiernummer	Monate	Verwachsungen	Adhäsionen (Grad 0-III)	Anmerkungen
148	3	Leber, Netzzipfel	I	reizlose Bauchdecke, keine Hernie
149	3	Netzzipfel	0-I	minimale Adhäsion zum Netz, keine Hernie
147	3	Netzzipfel	I	keine Hernie
132	6	Netzzipfel	I	keine Hernie
128	6	Omentum majus (minimal)	I	Kleiner Hauttumor im rechten Unterbauch ohne Verbindung zum Implantat, keine Hernie reizlose Narbe
136	6	Omentum majus	0	keine Hernie, reizlose Narbe
122	9	keine	I	keine Hernie
133	9	Omentum majus	I	keine Hernie
134	12	Omentum majus, Netzzipfel	I	keine Hernie
135	12	Omentum majus, Netzzipfel	I	Verwachsungen einfach ablösbar, keine Hernie

**Tabelle 3:** Übersicht über die einzelnen Miniaturschweine in Bezug auf Verwachsungen und Hernien.

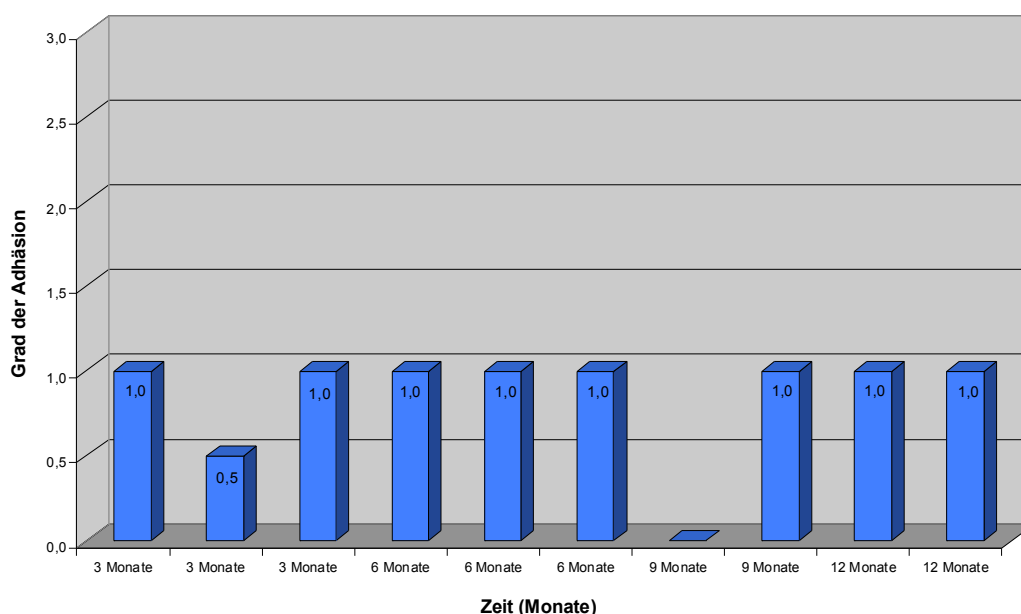
### 5.1.3 Grad der Adhäsionen

Das Auftreten von Adhäsionen wurde in Bezug zum implantierten Material in Prozent berechnet. Die Verwachsungen mit Teilen des Omentum majus oder auch einmalig mit der Leber waren meist strangartig und machten zwischen 10-20% der Implantatfläche aus.

Die Festigkeit der Verwachsungen wurde mit Hilfe einer endoskopischen Faszange ermittelt und anhand einer Skala von 0 bis III beurteilt: Grad 0 = keine Adhäsionen, Grad I = minimale Adhäsionen, welche sich leicht mit den Fingern lösen lassen, Grad II = Adhäsionen, welche nur schwer mit den

Fingern zu lösen sind und Grad III = Adhäsionen, welche nur mit dem Skalpell zu lösen sind.

Neun der zehn Versuchstiere wiesen geringgradige Verwachsungen des Implantats mit Teilen des Omentum majus auf. Diese Adhäsionen wurden achtmal als Grad I und einmal als intermediärer Grad 0-I eingestuft. (Abb. 17). In einem der Miniaturschweine hatten sich auch nach einem Implantatszeitraum von 9 Monaten keinerlei Verwachsungen gebildet.



**Abbildung 17:** Der Grad der Adhäsion wurde anhand einer Skala von 0 bis III beurteilt (siehe Text für Erläuterung)

#### 5.1.4 Implantatdicke

Nach Fixation des Resektats in 10% Formalin wurde mit Hilfe einer digitalen Schieblehre (150mm Messbereich mit Feststellschraube) die Dicke des Implantats bestimmt (Abb. 18). Hierzu wurde das Implantat zentral in Querrichtung halbiert und anschließend von einer Seite zur anderen Seite an 10 verschiedenen Stellen die Dicke des Implantats gemessen. Aus dieser Messreihe wurde dann die durchschnittliche Implantatdicke errechnet. Unabhängig vom Implantatszeitraum schwankte die Dicke durchschnittlich zwischen 3,02mm und 4,74mm (Abb. 18).

Die Dicke von Lyoplast® im Ausgangszustand wurde ebenfalls mit einer Messreihe von 10 Messungen längs und 10 Messungen quer bestimmt. Die Dicke schwankte hier zwischen 0,14mm und 0,41mm und ergab eine Durchschnittsdicke von 0,27mm.

Es zeigte sich keine Korrelation von Dauer des Implantationszeitraums und Dicke des Materials. Vielmehr verhielt sich das Material unabhängig von seinem Zeitraum relativ gleichmäßig und schwankte insgesamt um eine Dicke von 3,80mm.

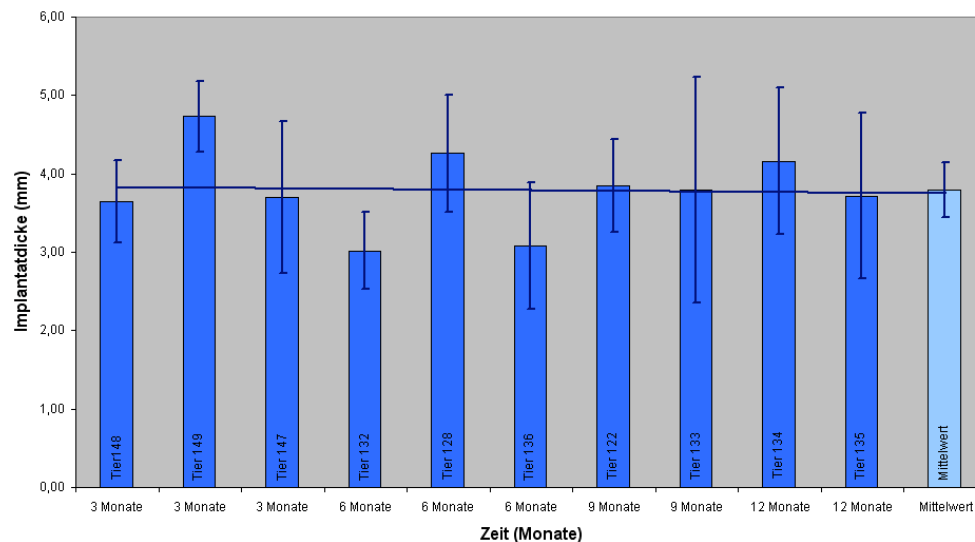


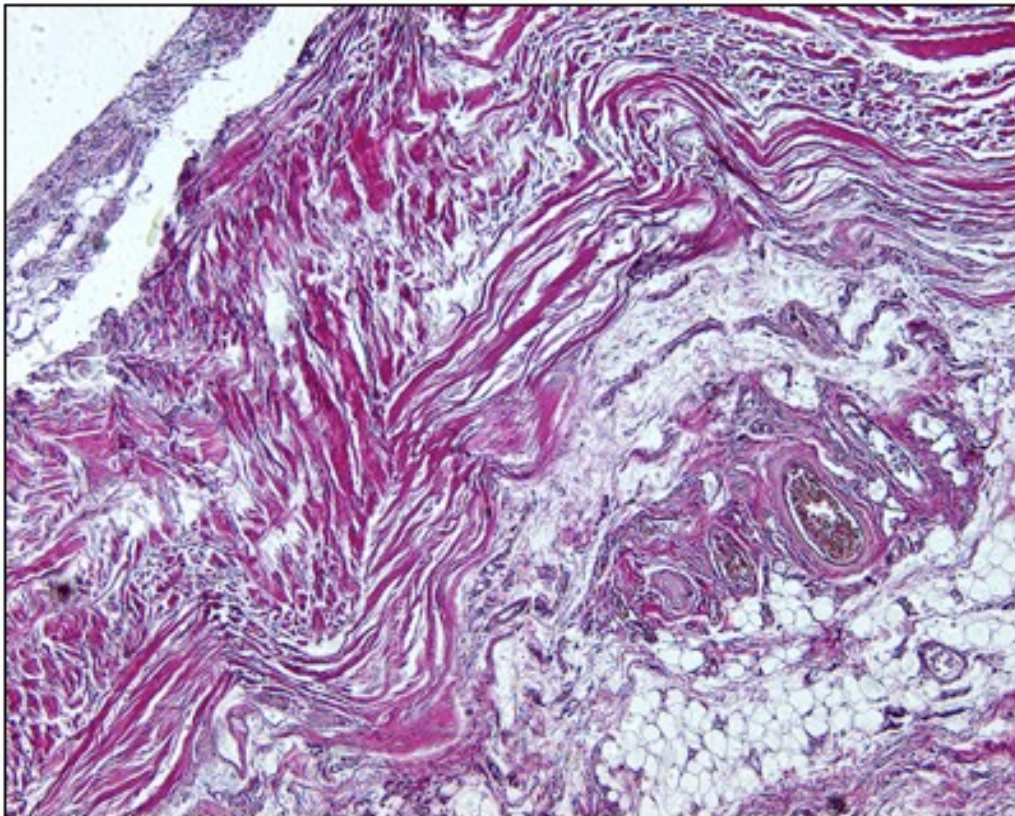
Abbildung 18: Die Implantatdicke des Materials nach der Explantation

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Dicke des Materials während des implantierten Zeitraums interindividuell unterschiedlich zunimmt. Es zeigt sich keine lineare Zunahme der Implantatdicke mit der Dauer, vielmehr ist schon nach einer Implantationsdauer von 3 Monaten ein Wert (3,65-4,74 mm) erreicht, der mit zunehmender Zeit auch nach 12 Monaten (3,72 und 4,16 mm) im selben Bereich liegt (Abb. 18).

## 5.2 Mikroskopische Auswertung

### 5.2.1 Histologische Beurteilung

Bei der histologischen Betrachtung wurden das Implantat und sein angrenzendes Gewebe in Hinblick auf Zellinfiltration und Vaskularisation untersucht. Hierfür wurden die Präparate in allen Vergrößerungen durchmustert (siehe Tab. 4).



**Abbildung 19:** Schnitt durch das implantierte Material mit angrenzendem Gewebe (HE-Färbung)

Nach einem Zeitraum von 3 Monaten waren die Implantate in den Randbereichen gut vaskularisiert und von Fibroblasten durchsprosst. Im Zentrum war die Zellimmigration spärlich.

Nach 6 Monaten hatte die Zelldichte auch im Zentrum deutlich zugenommen und vereinzelt ließen sich kleinlumige Gefäße nachweisen.

Nach 9 und 12 Monaten war die Zelldichte in sämtlichen Bereichen des Implantats gleichmäßig hoch, in allen Abschnitten ließen sich Gefäße und vereinzelt Kapillarbündel nachweisen. Teilweise gab es Hinweise für eine

leichte inflammatorische Reaktion. Die in das Implantat eingewanderten Zellen, vor allem vermutlich Fibroblasten, sind für den Remodulierungsprozess verantwortlich.

Tiernummer	Monate	Anzahl der Präparate	Vaskularisation	Zellinfiltration	Anmerkungen
148	3	3	+	+	Implantat schwer abgrenzbar
		2	++	+	gefäßreich
149	3	2	++	+	gefäßreich
		3	++	+	gefäßreich
147	3	3	++	++	gefäß- und zellreich, aufgelockerte Übergangszone,
		3	+	n.b.	wenig Implantat sichtbar
132	6	5	n.b.	n.b.	auf Grund von Färbefaktoren schwer zu beurteilen
		3	n.b.	n.b.	
128	6	3	+	+	wenig Implantat sichtbar, nur vereinzelte Inseln
		4	+	+	
136	6	3	++	+	gefäßreich
		5	++	++	gefäßreich, hoher Zellanteil (vermutlich Fibroblasten)
122	9	2	+++	++	gefäßreich, deutliche Kapillareinsprossung
		3	+	+	
133	9	2	+	++	Schöne Übergangszone zwischen NBM und Bindegewebe, v.a. Muskulatur und Bindegewebe
		2	+	++	
134	12	2	+	n.b.	auf grund von vielen Fettanteilen schwer zu beurteilen
		1	+	n.b.	
135	12	2	+	n.b.	wenig Implantat sichtbar
		3	+	n.b.	

**Tabelle 4:** Histologische Auswertung der Paraffinschnitte: (+) mäßig, (++) gut, (+++) sehr gut, n.b. = nicht beurteilbar

## 6. Diskussion

Die Therapie kongenitaler Bauchwanddefekte, wie Omphalozele und Gastroschisis, besteht in der operativen Bauchdeckenrekonstruktion. Kleine Defekte können direkt verschlossen werden, während größere Defekte vor allem mit künstlichen resorbierbaren (z.B. Vicryl®) oder nicht-resorbierbaren Materialien (z.B. Gore-Tex®) gedeckt werden müssen [1]. Heutzutage werden vor allem PTFE- (Polytetrafluorethylen), PPP- (Polypropylen), Polyglykolsäure- und Kombinationsmaterialien [2, 6] in der Therapie von angeborenen Bauchwandanomalien verwendet.

PTFE [3, 18, 47] gehört hierbei mit zu den am häufigsten verwendeten Materialien. Nach Implantation zeigt dieses Material allerdings eine geringe Flüssigkeitspermeabilität und die Tendenz zur Fistelbildung [43]. Häufig entwickeln sich Adhäsionen zum Intestinum [48].

PPP-Meshs werden ebenfalls schon seit einigen Jahren zum operativen Verschluss von Bauchwanddefekten eingesetzt. Klinische Schwierigkeiten in der postoperativen Phase bereiten hier die Faltenbildung des Materials, Wundinfektionen sowie die Fistel- und Hernienbildung [2, 3, 6, 47, 48]. Es wird empfohlen PPP nicht in direktem Kontakt zum Darm zu verwenden, da dies häufig zu Erosion und Perforation führt [44, 49]. Resorbierbare Materialien, wie zum Beispiel Polyglykolsäure, verursachen zwar seltener Fistelbildung und zeigen eine gute Flüssigkeitspermeabilität, bisher existieren hierzu allerdings nur Kurzzeitstudien [1].

Um die oben genannten Komplikationen zu vermeiden wurden Biomaterialien eingeführt. In den letzten Jahren wurden u. a. Dura mater [43], Darmsubmukosa [50-52] und Dermis vom Schwein [53], autologe Faszie [54], humane Nabelschnurmembran [47] und Rinderpericardium [50] für die Bauchdeckenrekonstruktion erprobt. Diese Materialien verursachen häufig eine starke Granulation und Abwehr- bzw. Entzündungsreaktion [43]. Es besteht das Risiko einer Infektion aufgrund xenogener Pathogene, wie PERV (porcine endogene retrovirus) [55].

Ein neues biokompatibles Material (NBM) zeigte in einer tierexperimentellen Studie von Meyer et al. [7] weniger Adhäsionen als die Vergleichsmaterialien

aus PTFE und PPP. In der tensiometrischen Beurteilung zeichnete sich PPP zwar durch die stärkste Festigkeit aus, Lyoplast® wies hingegen aber vergleichbare Eigenschaften wie eine physiologische Bauchwand auf.

### **Eignet sich ein biokompatibles Material (Lyoplast®) zur operativen Therapie kongenitaler Bauchwanddefekte?**

Bei Lyoplast® handelt es sich um ein azelluläres und avaskuläres Kollagen-Mesh, das aus Rinderperikardium hergestellt wird. Im Rahmen eines Kleinterversuchs an jungen Wistar WU-Ratten haben Meyer et al. [7] dieses neue biokompatible Material (NBM) in der tierexperimentellen Therapie von Bauchwanddefekten eingesetzt. Bei der genauen Untersuchung nach einem Implantationszeitraum von 6 Wochen ergaben sich in dieser Studie für Lyoplast® die gleichen physiologischen Werte wie eine unbehandelte Bauchdecke.

Virologischen Berichten und Angaben des Herstellers zufolge besteht bei der Implantation von Lyoplast® kein Risiko eines Virus- oder Prionentransfers [56]. Das bovine Material aus Neuseeland gilt als BSE-unbedenklich (bovine spongiforme Enzephalopathie). Durch die zusätzliche Behandlung mit NaOH (anerkanntes Abreicherungsverfahren) wird das theoretische Risiko zusätzlich gesenkt.

Ein wichtiger Vorteil von Lyoplast® ist, dass es keinem konstanten Abbauprozess unterliegt und durch körpereigenes Gewebe ersetzt wird. Somit werden Folgeoperationen reduziert und die Lebensqualität der betroffenen Kinder erheblich verbessert.

### **Welche Vorteile hat die Verwendung eines biokompatiblen Materials (Lyoplast®) gegenüber herkömmlichen künstlichen resorbierbaren und nicht-resorbierbaren Materialien?**

Sowohl die experimentellen Ergebnisse des Kleinterversuchs an jungen Wistar WU-Ratten [7] als auch die des Großterversuchs an Göttinger Miniaturschweinen erlauben die Schlussfolgerung, dass Lyoplast® zur

Therapie kongenitaler Bauchwanddefekte geeignet ist. Bei der im Kleintiermodell durchgeführten tensiometrischen Beurteilung wies Lyoplant® ähnliche Eigenschaften wie eine unbehandelte Bauchdecke auf.

In beiden tierexperimentellen Studien zeigten sich nur geringgradige Verwachsungen mit dem Intestinum. Auch die lokale Entzündungsreaktion war sehr gering, so zeigte sich anstelle einer Abstoßungsreaktion vielmehr ein Remodulierungsprozess (siehe unten).

**Welche Eigenschaften sollte ein ideales Material für die Bauchwandrekonstruktion von kongenitalen Bauchwanddefekten haben?**

Ein ideales Material für die Therapie von angeborenen Anomalien der ventralen Bauchwand sollte in erster Linie gut verträglich sein, also keine Entzündungs- oder Abstoßungsreaktion hervorrufen. Gleichzeitig sollte es den Anforderungen an einen stabilen Verschluss der Bauchdecke gerecht werden und sich durch mechanische Stärke und Stabilität auszeichnen. Um den erhöhten intraabdominellen Druck möglichst gering zu halten, und somit ein mögliches intraabdominelles Kompartmentsyndrom zu vermeiden, sollte es flüssigkeitspermeabel sein und keiner physikalischen Alteration durch Gewebeflüssigkeit unterliegen. Idealerweise wäre ein Material, das diese Eigenschaften besitzt, auch noch günstig im Preis.

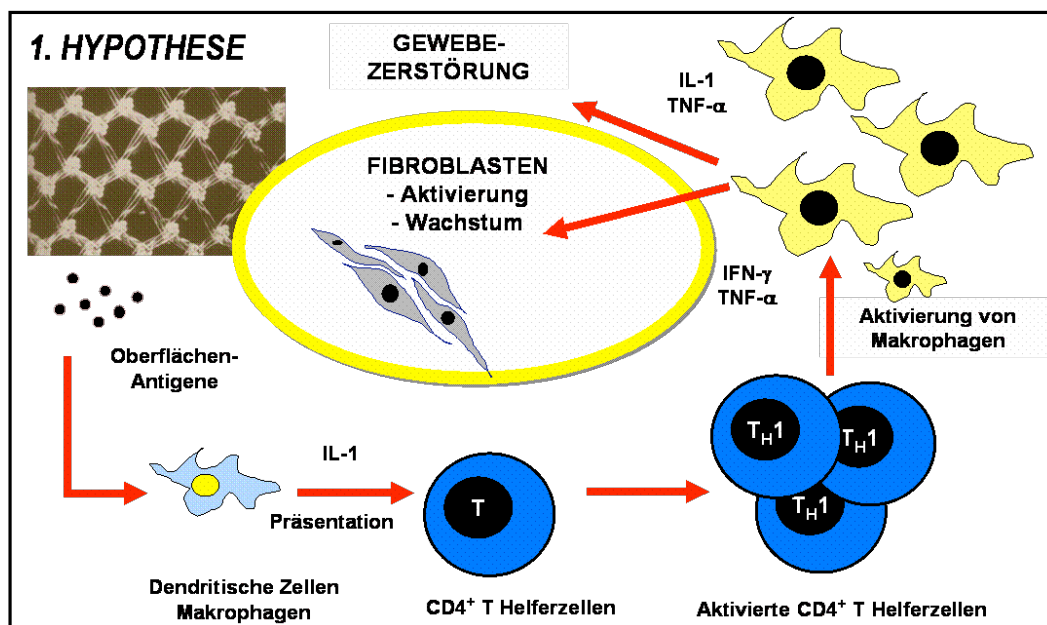
**Welche Immunreaktion läuft nach der Implantation von einem biokompatiblen Material (Lyoplant®) ab?**

Es stellt sich auch die Frage, welche immunologische Reaktion das implantierte xenogene Material (Lyoplant®) im Empfänger auslöst. Folgende Hypothese könnten die Remodulierungsvorgänge des Kollagen-Meshs (Lyoplant®) erklären:

(1) Bei nicht-resorbierbaren Materialien, wie zum Beispiel Gore-Tex®, kommt es über den „T<sub>H</sub>1-Weg“ zu einer Zytokin-gesteuerten Aktivierung von Fibroblasten mit der Ausbildung einer stabilen Narbenplatte (Abb. 20). Die Oberflächenantigene der nicht-resorbierbaren Materialien werden den



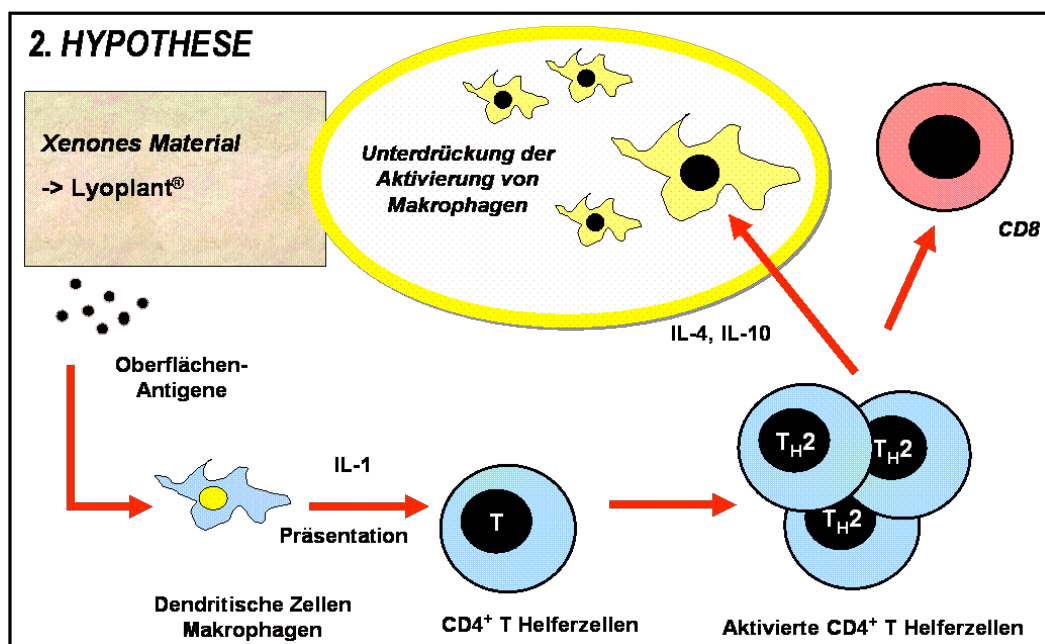
antigenspezifischen  $CD4^+$ -T-Zellen von dendritischen Zellen im Kontext des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC, major histocompatibility complex) präsentiert. Aus diesen naiven  $CD4^+$ -Zellen entstehen nach der Aktivierung zu  $T_H0$ -Effektorzellen dann bei der Differenzierung (inflammatorische)  $T_H1$ -Zellen, die Makrophagen mittels  $IFN\gamma$  und  $TNF\alpha$  aktivieren. Die Makrophagen wiederum veranlassen die Aktivierung und das Wachstum von Fibroblasten. Zusätzlich kommt es zu einer Gewebeerzörung über die Mediatoren Interleukin 1 und  $TNF\alpha$  – es läuft also eine klassische Entzündungsreaktion ab.



**Abbildung 20:** Immunologischer Mechanismus nach der Implantation eines künstlichen Patches. Die Fibrosierung wird über den „ $T_H1$ -Weg“ initiiert.

(2) Das biokompatible Material (Lyoplant®) hingegen scheint die Eigenschaft zu besitzen diese Entzündungsreaktion über den „ $T_H2$ -Weg“ zu unterdrücken [57] (Abb. 21). Hier scheint es zu einer Differenzierung der  $CD4^+$ -Zellen zu  $T_H2$ -Zellen zu kommen. Die  $T_H2$ -Zellen hemmen die Aktivierung der Makrophagen über die (anti-inflammatorischen) Mediatoren  $IL-4$  und  $IL-10$ . Anstelle einer Abstoßungsreaktion kommt es also zu einem Remodulierungsvorgang, der für die Flexibilität der de-Novo-Bauchdecke vorteilhaft zu sein scheint [bisher unveröffentlichte Daten von Meyer et al.].

Die immunhistologischen Ergebnisse der tierexperimentelle Studie an Wistar WU-Ratten von Meyer et al. [7] unterstützen diese Hypothese. PPP, als Vertreter der nicht-resorbierbaren Materialien, wies einen CD4/CD8-Quotient von 15,0 auf, während der von Lyoplant® mit 3,53 wesentlich niedriger war. Die Immunantwort bei biokompatiblen Materialien, wie Lyoplant® oder auch SIS® und Pelvicol® [44, 57], scheint vor allem auf dem „T<sub>H</sub>2-Weg“ abzulaufen. Die Mediatoren IL-4 und IL-10 sind hauptverantwortlich für die antiinflammatorische Antwort, welche von entscheidender Bedeutung für die Annahme und Remodulierung biokompatibler Materialien ist [57, 58].



**Abbildung 21:** Immunologischer Mechanismus nach der Implantation eines biokompatiblen Patches. Über den „T<sub>H</sub>2-Weg“ wird ein Remodulierungsprozess initiiert.

### Welche möglichen Therapieansätze bestehen in der Behandlung kongenitaler Bauchwanddefekte?

Neben den bereits erwähnten Therapiemöglichkeiten für kongenitale Bauchwanddefekte, werden momentan vereinzelt auch fetalchirurgische und stammzelltherapeutische Therapieansätze erprobt. In diesen Bereichen sind in

den nächsten Jahren sicherlich Fortschritte zu erwarten. Die eigentliche Anwendung sollte aber auch in Zukunft nach wie vor kontrovers diskutiert werden.

Die heutzutage durchgeführte postnatale Therapie zeigt eine ausgezeichnete Überlebensrate und garantiert eine entsprechend gute Lebensqualität der Kinder. Es stellt sich also die Frage, ob das mit einem fetalchirurgischen Eingriff verbundene erhöhte maternale Risiko und auch das Risiko der Frühgeburtlichkeit nicht gewichtige Gegenargumente darstellen.

## 7. Zusammenfassung

Kongenitale Bauchwanddefekte sind seltene, aber dramatische Fehlbildungen der vorderen Bauchwand. Die Therapie besteht in der Bauchdeckenrekonstruktion. Methode der Wahl ist der Primärverschluss, der allerdings nur bei kleinen Defekten möglich ist [28, 32, 37]. Ist die Masse der hernierten Organe hingegen zu groß, wird eine Bauchdeckenersatzplastik notwendig. In den vergangenen Jahren wurde hierfür vor allem ein Mesh aus PTFE (Gore-Tex®) verwendet [12]. Um die mit der operativen Therapie verbundenen Komplikationen möglichst gering zu halten, stellt sich allerdings die Frage, inwieweit ein neues biokompatibles Material verwendet werden kann. Um dies zu klären, wurde Lyoplast®, als Vorstufe vor der klinischen Anwendung, in einer tierexperimentellen Studie auf seine Eignung zur Therapie von Gastroschisis und Omphalozele untersucht.

Meyer et al. [7] konnten bereits im Kleintiermodell an 21 Wistar WU-Ratten zeigen, dass Lyoplast® eine mögliche Implantatalternative darstellt. Alle Versuchstiere zeigten eine unauffällige Wachstumskurve und konstante Gewichtszunahme. Das NBM präsentierte sich, im Gegensatz zu PTFE und PPP, mit nur geringfügigen Adhäsionen zum Intestinum. Bei der tensiometrischen Messung wiesen vor allem die nicht-resorbierbaren künstlichen Materialien eine hohe Stabilität auf. Das NBM zeigte aber durch die in vivo ablaufenden Remodulierungsvorgänge vergleichbare Eigenschaften wie eine unbehandelte Bauchdecke.

Um diese Ergebnisse zu bestätigen und die nächste Stufe vor der klinischen Anwendung zu erreichen wurde in analoger Weise zum Kleintiermodell ein Großtiermodell entwickelt. Als Versuchstiere dienten 10 Göttinger Miniaturschweine, bei denen ein 10,0 x 8,0cm großer Defekt der ventralen Bauchwand mit einem Lyoplast®-Kollagen-Mesh verschlossen wurde. Die Miniaturschweine wurden regelmäßig untersucht und die Entwicklung einer Hernie ausgeschlossen. Nach jeweils 3, 6, 9 und 12 Monaten wurde der Grad der Adhäsionen laparoskopisch bestimmt. Das Implantat wurde im Anschluss zur Messung der Implantatdicke und histologischen Analyse entnommen. Alle

Versuchstiere zeigten eine physiologische Wachstums- und Gewichtskurve. Bei keinem der Miniaturschweine kam es im Verlauf zu einer Hernienbildung oder Wundinfektion. Mit Lyoplast® entstanden nur minimale Adhäsionen zum Intestinum, die leicht mit einer laparoskopischen Faszanzange zu lösen waren. In der mikroskopischen Auswertung zeigte sich eine gute Vaskularisation und Zellimmigration. Die Immunantwort von Lyoplast® scheint eher der einer Remodulierung als der einer Abstoßungsreaktion zu entsprechen. Lyoplast® ist gut verträglich und zeigt eine gute Integration in das Nachbargewebe. Diese Ergebnisse erlauben die Schlussfolgerung, dass Lyoplast® zur Therapie kongenitaler Bauchwanddefekte geeignet ist.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Meyer, T. and B. Höcht, *Kongenitale Bauchwanddefekte*. Chir Praxis, 2006(65): p. 647-661.
2. Lai, J.Y., P.Y. Chang, and J.N. Lin, *Body wall repair using small intestinal submucosa seeded with cells*. J Pediatr Surg, 2003. **38**(12): p. 1752-5.
3. Langer, J.C., *Abdominal wall defects*. World J Surg, 2003. **27**(1): p. 117-24.
4. Axt, R., et al., *Omphalocele and gastroschisis: prenatal diagnosis and peripartal management. A case analysis of the years 1989-1997 at the Department of Obstetrics and Gynecology, University of Homburg/Saar*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1999. **87**(1): p. 47-54.
5. Berger, A.P. and J. Hager, *Management of neonates with large abdominal wall defects and undescended testis*. Urology, 2006. **68**(1): p. 175-8.
6. Weir, E., *Congenital abdominal wall defects*. CMAJ, 2003. **169**(8): p. 809-10.
7. Meyer, T., et al., *A new biocompatible material (Lyoplast) for the therapy of congenital abdominal wall defects: first experimental results in rats*. Pediatr Surg Int, 2006. **22**(4): p. 369-74.
8. Zivkovic, S.M. and V. Vukadinovic, *Omphalocele associated with gastroschisis defect covered with skin*. J Pediatr Surg, 2006. **41**(7): p. e31-3.
9. Mahour, G.H., J.J. Weitzman, and J.G. Rosenkrantz, *Omphalocele and gastroschisis*. Ann Surg, 1973. **177**(4): p. 478-82.
10. Hwang, P.J. and B.G. Kousseff, *Omphalocele and gastroschisis: an 18-year review study*. Genet Med, 2004. **6**(4): p. 232-6.
11. Segel, S.Y., et al., *Fetal abdominal wall defects and mode of delivery: a systematic review*. Obstet Gynecol, 2001. **98**(5 Pt 1): p. 867-73.
12. Weber, T.R., et al., *Abdominal wall defects*. Curr Opin Pediatr, 2002. **14**(4): p. 491-7.
13. Calzolari, E., et al., *Are omphalocele and neural tube defects related congenital anomalies?: Data from 21 registries in Europe (EUROCAT)*. Am J Med Genet, 1997. **72**(1): p. 79-84.

14. Fisher, R., et al., *Impact of antenatal diagnosis on incidence and prognosis in abdominal wall defects*. J Pediatr Surg, 1996. **31**(4): p. 538-41.
15. Salvesen, K.A., *Fetal abdominal wall defects--easy to diagnose--and then what?* Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. **18**(4): p. 301-4.
16. St-Vil, D., et al., *Chromosomal anomalies in newborns with omphalocele*. J Pediatr Surg, 1996. **31**(6): p. 831-4.
17. Werler, M.M., J.E. Sheehan, and A.A. Mitchell, *Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia*. Am J Epidemiol, 2002. **155**(1): p. 26-31.
18. Kapfer, S.A. and T.H. Keshen, *The use of human acellular dermis in the operative management of giant omphalocele*. J Pediatr Surg, 2006. **41**(1): p. 216-20.
19. Pelizzo, G., et al., *Giant omphaloceles with a small abdominal defect: prenatal diagnosis and neonatal management*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005. **26**(7): p. 786-8.
20. Singh, S.J., et al., *Gastroschisis: determinants of neonatal outcome*. Pediatr Surg Int, 2003. **19**(4): p. 260-5.
21. Boyd, P.A., et al., *Outcome of prenatally diagnosed anterior abdominal wall defects*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1998. **78**(3): p. F209-13.
22. Drewett, M., G.D. Michailidis, and D. Burge, *The perinatal management of gastroschisis*. Early Hum Dev, 2006. **82**(5): p. 305-12.
23. Hunter, A. and P. Soothill, *Gastroschisis--an overview*. Prenat Diagn, 2002. **22**(10): p. 869-73.
24. Kilby, M.D., *The incidence of gastroschisis*. BMJ, 2006. **332**(7536): p. 250-1.
25. Saada, J., et al., *Gastroschisis*. Clin Obstet Gynecol, 2005. **48**(4): p. 964-72.
26. Brantberg, A., et al., *Surveillance and outcome of fetuses with gastroschisis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2004. **23**(1): p. 4-13.
27. Wilson, R.D. and M.P. Johnson, *Congenital abdominal wall defects: an update*. Fetal Diagn Ther, 2004. **19**(5): p. 385-98.

28. Eggink, B.H., et al., *Outcome of gastroschisis: a 20-year case review of infants with gastroschisis born in Galveston, Texas*. J Pediatr Surg, 2006. **41**(6): p. 1103-8.
29. Kitchanan, S., et al., *Neonatal outcome of gastroschisis and exomphalos: a 10-year review*. J Paediatr Child Health, 2000. **36**(5): p. 428-30.
30. Penz, H., G. Menardi, and C. Brezinka, *[Omphalocele and gastroschisis in Tirol-incidence and epidemiology 1985-1996]*. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch, 1998. **38**(4): p. 216-21.
31. Curry, J.I., et al., *The aetiology of gastroschisis*. BJOG, 2000. **107**(11): p. 1339-46.
32. Driver, C.P., et al., *The contemporary outcome of gastroschisis*. J Pediatr Surg, 2000. **35**(12): p. 1719-23.
33. Hoehner, J.C., S.H. Ein, and P.C. Kim, *Management of gastroschisis with concomitant jejuno-ileal atresia*. J Pediatr Surg, 1998. **33**(6): p. 885-8.
34. Snyder, C.L., *Outcome analysis for gastroschisis*. J Pediatr Surg, 1999. **34**(8): p. 1253-6.
35. Kamata, S., et al., *Prenatal diagnosis of abdominal wall defects and their prognosis*. J Pediatr Surg, 1996. **31**(2): p. 267-71.
36. Adra, A.M., et al., *The fetus with gastroschisis: impact of route of delivery and prenatal ultrasonography*. Am J Obstet Gynecol, 1996. **174**(2): p. 540-6.
37. Kaiser, M.M., et al., *[Omphalocele and gastroschisis. Outcome--complications--follow-up--quality of life]*. Chirurg, 2000. **71**(10): p. 1256-62.
38. Jayanthi, S., et al., *Necrotizing enterocolitis after gastroschisis repair: a preventable complication?* J Pediatr Surg, 1998. **33**(5): p. 705-7.
39. Aktug, T., et al., *Pretreatment of gastroschisis with transabdominal amniotic fluid exchange*. Obstet Gynecol, 1998. **91**(5 Pt 2): p. 821-3.
40. Luton, D., et al., *Effect of amniocentesis on the outcome of prenatally diagnosed gastroschisis*. Fetal Diagn Ther, 1999. **14**(3): p. 152-5.
41. Schlatter, M., *Preformed silos in the management of gastroschisis: new progress with an old idea*. Curr Opin Pediatr, 2003. **15**(3): p. 239-42.



42. Stringel, G., *Large gastroschisis: primary repair with Gore-Tex patch*. J Pediatr Surg, 1993. **28**(5): p. 653-5.
43. An, G., R.J. Walter, and K. Nagy, *Closure of abdominal wall defects using acellular dermal matrix*. J Trauma, 2004. **56**(6): p. 1266-75.
44. Tunell, W.P., et al., *Abdominal wall defects in infants. Survival and implications for adult life*. Ann Surg, 1995. **221**(5): p. 525-8; discussion 528-30.
45. Bryant, L.R., et al., *Surgical management of gastroschisis*. Ann Surg, 1970. **171**(5): p. 752-63.
46. Torfs, C., C. Curry, and P. Roeper, *Gastroschisis*. J Pediatr, 1990. **116**(1): p. 1-6.
47. Szabo, A., et al., *Evaluation of seprafilm and amniotic membrane as adhesion prophylaxis in mesh repair of abdominal wall hernia in rats*. Eur Surg Res, 2000. **32**(2): p. 125-8.
48. Jernigan, T.W., et al., *Staged management of giant abdominal wall defects: acute and long-term results*. Ann Surg, 2003. **238**(3): p. 349-55; discussion 355-7.
49. Maksoud-Filho, J.G., et al., *The outcome of newborns with abdominal wall defects according to the method of abdominal closure: the experience of a single center*. Pediatr Surg Int, 2006. **22**(6): p. 503-7.
50. Badylak, S., et al., *Morphologic study of small intestinal submucosa as a body wall repair device*. J Surg Res, 2002. **103**(2): p. 190-202.
51. Clarke, K.M., et al., *Intestine submucosa and polypropylene mesh for abdominal wall repair in dogs*. J Surg Res, 1996. **60**(1): p. 107-14.
52. Soiderer, E.E., et al., *Morphologic study of three collagen materials for body wall repair*. J Surg Res, 2004. **118**(2): p. 161-75.
53. Adedeji, O.A., C.A. Bailey, and J.S. Varma, *Porcine dermal collagen graft in abdominal-wall reconstruction*. Br J Plast Surg, 2002. **55**(1): p. 85-6.
54. Disa, J.J., M.H. Klein, and N.H. Goldberg, *Advantages of autologous fascia versus synthetic patch abdominal reconstruction in experimental animal defects*. Plast Reconstr Surg, 1996. **97**(4): p. 801-6.
55. Martin, U., et al., *Productive infection of primary human endothelial cells by pig endogenous retrovirus (PERV)*. Xenotransplantation, 2000. **7**(2): p. 138-42.

56. Laun, A., J.C. Tonn, and C. Jerusalem, *Comparative study of lyophilized human dura mater and lyophilized bovine pericardium as dural substitutes in neurosurgery*. Acta Neurochir (Wien), 1990. **107**(1-2): p. 16-21.
57. Zheng, F., et al., *Host response after reconstruction of abdominal wall defects with porcine dermal collagen in a rat model*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **191**(6): p. 1961-70.
58. Allman, A.J., et al., *Xenogeneic extracellular matrix grafts elicit a TH2-restricted immune response*. Transplantation, 2001. **71**(11): p. 1631-40.

## Anhang

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Omphalozele. Die Nabelschnur inseriert an der Spitze des Omphalozelensacks. Anteile des Darms sind im Zelensack zu erkennen.	5
<b>Abbildung 2:</b> Klinisches Bild einer Gastroschisis. Im Hintergrund ist noch der, zu Transportzwecken angelegte, durchsichtige Intestinalbeutel zu sehen.	7
<b>Abbildung 3:</b> Schusterplastik (Erläuterungen siehe Text)	14
<b>Abbildung 4:</b> Lyoplant® der Firma B. Braun Aesculap (Melsungen, Deutschland), Größe 6x8cm	16
<b>Abbildung 5:</b> Schematische Darstellung des PAUL-Procedure.	17
<b>Abbildung 6:</b> Göttinger Miniaturschwein (A. Reichert, Eußenheim, Deutschland)	18
<b>Abbildung 7:</b> Zeitplan der Versuchsdurchführung mit Kennzeichennummer des Tieres; (I) markiert den Zeitpunkt der Implantation, (E) markiert den Zeitpunkt der Explantation	19
<b>Abbildung 8:</b> Vorbereitung und Lagerung eines Minaturschweins für die Operation	20
<b>Abbildung 9:</b> Intraoperativer Situs: Lyoplant® ist zur Hälfte eingenäht; im Bauchraum sind Teile des Darms und der Milz zu erkennen	21
<b>Abbildung 10:</b> Intraoperativer Situs: Lyoplant® ist vollständig implantiert	21
<b>Abbildung 11:</b> Zwei Miniaturschweine +2 Tage nach der Operation im Tierstall der Universität Würzburg	22
<b>Abbildung 12:</b> Schematische Darstellung der explorativen Laparoskopie im Großtiermodell.	23
<b>Abbildung 13a-c:</b> Laparoskopische Ansicht auf die Unterseite der Bauchwand mit implantiertem Kollagen-Mesh (+6 Monate nach Implantation)	23
<b>Abbildung 14a-b:</b> Resektat (Lyoplant® (NBM) mit einem 1cm großen Geweberand)	24
<b>Abbildung 15:</b> Körpergewicht der Miniaturschweine (n=10) im Verlauf. OP-Gewicht 1 ist das Gewicht bei Implantation, OP-Gewicht 2 ist das OP-Gewicht bei Explantation nach einem definierten Zeitintervall von 3, 6, 9 oder 12 Monaten	26

<b>Abbildung 16:</b> a) Die entstandenen Verwachsungen konnten b) mit Hilfe einer endoskopischen Faszange leicht gelöst werden.	28
<b>Abbildung 17:</b> Der Grad der Adhäsion wurde anhand einer Skala von 0 bis III beurteilt (siehe Text für Erläuterung)	30
<b>Abbildung 18:</b> Die Implantatdicke des Materials nach der Explantation	31
<b>Abbildung 19:</b> Schnitt durch das implantierte Material mit angrenzendem Gewebe (HE-Färbung)	32
<b>Abbildung 20:</b> Immunologischer Mechanismus nach der Implantation eines künstlichen Patches. Die Fibrosierung wird über den „TH1-Weg“ initiiert.	37
<b>Abbildung 21:</b> Immunologischer Mechanismus nach der Implantation eines biokompatiblen Patches. Über den „TH2-Weg“ wird ein Remodulierungsprozess initiiert.	38

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Unterschiede zwischen Omphalozele und Gastroschisis	4
<b>Tabelle 2:</b> Materialien zur operativen Therapie von Bauchwanddefekten.	12
<b>Tabelle 3:</b> Übersicht über die einzelnen Miniaturschweine in Bezug auf Verwachsungen und Hernien.	29
<b>Tabelle 4:</b> Histologische Auswertung der Paraffinschnitte	33



## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. B. Höcht für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und die Erstellung des Erstgutachtens. Danken möchte ich auch Herrn PD Dr. med. U. Dietz für die freundliche Bereitschaft zur Zweitkorrektur.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Th. Meyer, der mich für dieses Thema begeisterte und während dieses Projekts durch seine kompetente Unterstützung stets motivierte und geduldig begleitete. Ich danke ihm für seine hilfreiche Betreuung, die stete Diskussionsbereitschaft in allen praktischen und theoretischen Fragen und konstruktive Korrektur der Arbeit.

Auch danken möchte ich Herrn A. Reichert für die hervorragende Unterstützung und die angenehme Zusammenarbeit bei den Tierexperimenten. Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei Frau R. Wahn und Frau I. Chodnewska für die freundliche Unterstützung bei der histologischen Analyse bedanken und bei Frau Sulzer, Bibliothek der Chirurgie, für die Hilfsbereitschaft und angenehme Atmosphäre während der Literaturrecherche.

Schließlich gilt besonders großer Dank meinen Eltern, Rita und Dr. med. Georg Seifert, die mich in jeglicher Hinsicht unterstützen.





# Curriculum vitae

Adrian Marcel Seifert

---

Geburtsdatum: 13. Mai 1983  
Geburtsort: Viersen

## Schulbildung

---

1989-1993 Gemeinschaftsgrundschule Waldniel  
1993-2002 St. Wolfhelm Gymnasium Waldniel

## Zivildienst

---

Jul 2002 - Apr 2003 Rettungswache Schwalmtal, Kreis Viersen

## Studium

---

seit Apr 2003 Humanmedizin,  
Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
Mär 2005 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Physikum)  
Juni 2009 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

## Praktisches Jahr

---

Feb-Jun 2008 **1. Terial: Chirurgie**  
Mount Sinai School of Medicine, New York City, USA  
Toronto University School of Medicine, Toronto, Kanada  
Jun-Okt 2008 **2. Terial: Anästhesie**  
Unispital Zürich, Schweiz  
Okt 2008-Feb 2009 **3. Terial: Innere Medizin**  
Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg

Würzburg, im Juni 2009

