

Aus der Klinik für Kinderchirurgie des Otto Heubner-Centrums  
der Medizinischen Fakultät der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

# **Neue Möglichkeiten zur Reduzierung von postoperativen Adhäsionen**

**Eine vergleichende tierexperimentelle Studie mit abriebarmen  
Bauchtüchern und Perfluorcarbon PF 5080**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité -  
Universitätsmedizin Berlin

von  
D a n i e l G r u n d  
aus Berlin

Dekane: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. habil. R. Finke

2. PD Dr. med. U. Specht

3. Prof. Dr. med. J. Wit.

Datum der Promotion: 10.12.2004

## **Zusammenfassung**

Peritoneale Verwachsungen sind die häufigste Komplikation nach operativen Eingriffen. Sie haben abdominelle Beschwerden, chronische Ileuszustände und den akuten Ileus zur Folge. Diese peritonealen Reaktionen sind bei Neugeborenen und Säuglingen besonders ausgeprägt.

Seit es operative abdominelle Eingriffe gibt, stellt das Vermeiden von peritonealen Adhäsionen ein zentrales Problem dar. Eine Vielzahl von Substanzen, lokal oder systemisch angewendet, wurde getestet, um Adhäsionen zu vermeiden. Bis heute hat sich kein gesicherter Standard für die Sekundärprophylaxe von Adhäsionen etabliert. Eine nicht ausreichende Wirksamkeit oder klinisch nicht akzeptable Nebenwirkungen sind dafür die Ursache.

Das primäre Vermeiden von Verwachsungen steht nach wie vor im Mittelpunkt chirurgischer Bemühungen. Das organschonende Operieren und das Verbannen von Talkum an den Handschuhen der Chirurgen sind weltweit anerkannte Maßnahmen der Primärprophylaxe von Adhäsionen. Dass man auch den Abrieb von Bauchtüchern, die üblicherweise aus Baumwolle gefertigt sind, für die Entstehung von Adhäsionen verantwortlich machen muss, ist seit langem bekannt, wurde aber bisher in der operativen Praxis weitestgehend ignoriert.

Die vorliegende tierexperimentelle Arbeit am Rattenmodell zeigt, dass die Verwendung alternativer Werkstoffe (Polyestergewebe) anstelle der üblichen Baumwolltücher zu einer deutlichen Verminderung der Adhäsionszahl und -stärke führt.

Im zweiten Teil der Arbeit wird gezeigt, dass neben diesen primärprophylaktischen Maßnahmen auch sekundär Adhäsionen reduziert werden können. Wir untersuchten hierzu die Wirkung von PF 5080, einem Perfluorcarbon, auf das Peritoneum. Eine deutliche Reduktion der postoperativen Verwachsungen am Rattenmodell ließ sich nachweisen. Die lokale und systemische Wirkungsweise dieser Substanz ist noch weitgehend unbekannt und bedarf weiterer Forschung.

## **Abstract**

Peritoneal adhesions are the most common complication after surgical procedures. They often cause abdominal pain and bowel obstruction. Those peritoneal reactions are very intense in newborn and infants.

Since the first days of open abdominal surgery the avoidance of adhesions has been a key problem. A countless array of drugs for local or systemic use to reduce adhesions has been tested. Until now no proven standard of secondary prophylaxis against adhesions has been established. The reasons are inefficiency or unacceptable side effects.

The primary avoidance of adhesions is still the main focus for surgeons. Surgical techniques which keeps the organ carefully and the banishment of talcum from surgical gloves are widely acknowledged standards in the primary prophylaxis of adhesions. The fact that cotton particles from surgical swabs also contribute to postoperative adhesions has been known for along time but until now ignored in surgical practice.

This study shows that the use of alternative material like polyester instead of cotton during operation does strongly reduce the formation of adhesions in rat.

A further finding of this study is that the instillation of PF 5080, a Perfluorocarbon, in the late phase of the operation in the abdominal cavity does also reduce postoperative adhesions in rat. The local and systemic mode of function remains unknown and will be the subject to further research.

**Schlagwörter:**

postoperativ, Adhäsionen, Verwachsungen, Lint, Gama Wipe, Bauchtücher, Perfluorcarbon, PF5080, Adhäsionsprophylaxe

**Keywords:**

postoperative, adhaesions, adhesions, lint, Gama Wipe, surgical drapes , perfluorocarbon, PF5080,

## Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b>	<b>3</b>
<b>Abstract</b>	<b>3</b>
<b>1 Einleitung in die Thematik und Zielstellung</b>	<b>7</b>
<b>2 Pathogenese postoperativer abdomineller Adhäsionen</b>	<b>7</b>
2.1 Histologischer Aufbau von Verwachsungen	8
2.2 Entstehung von Verwachsungen	8
2.2.1 Fremdkörperkontamination und deren Einfluss auf Adhäsionsbildung.	10
<b>3 Epidemiologie und klinische Relevanz postoperativer Adhäsionen</b>	<b>13</b>
3.1 Inzidenz postoperativer Adhäsionen	13
3.2 Intestinale Obstruktion und steigende Bedeutung postoperativer Adhäsionen	13
3.3 Infertilität und Adhäsionen	14
3.4 Chronische abdominelle Bauchschmerzen.	14
3.5 Besondere Bedeutung der Adhäsion bei Kindern	14
3.6 Kosten durch postoperative Adhäsionen	14
<b>4 Zu den verschiedenen Ansätzen der Adhäsionsprophylaxe</b>	<b>15</b>
4.1 Primärprophylaxe	15
4.2 Sekundärprophylaxe	16
<b>5 Material und Methode</b>	<b>18</b>
5.1 Lint und Gamma Wipe 120®	18
5.2 Perfluorcarbone PFC 5080	20
5.3 Tiermodell	21
5.3.1 Tierart	21
5.3.2 Versuchsgruppen	21
5.3.3 Operatives Prozedere	21
5.4 Adhäsionsscore	22
	<b>5</b>

5.5	Pathohistologische Aufarbeitung der Adhäsionen	23
<b>6</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>23</b>
6.1	Adhäsionsgrad nach Easy Score	23
6.2	Histopathologie	29
6.3	Fibrinbelege auf den Abdominalorganen der mit PFC behandelten Ratten	41
<b>7</b>	<b>Diskussion</b>	<b>43</b>
7.1	Fördern Baumwolltücher, die intraabdominell zum Einsatz kommen, die Entstehung von Adhäsionen?	44
7.2	Alternativen zu baumwollenen Bauchtüchern	44
7.3	Verwachsungsmindernde Wirkung von PF 5080	45
7.4	Belege auf den intraabdominellen Organen	45
7.5	Welche potenziellen Fehler bergen der Versuchsaufbau, die Messmethoden und die Interpretation der Daten?	46
7.6	Aussichten, Vermutungen und Erwartungen	47
	<b>Anhang</b>	<b>49</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>49</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>50</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>51</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>55</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>56</b>

## **1 Einleitung in die Thematik und Zielstellung**

Eine bekannte Folge von Operationen, vor allem in der abdominalen und gynäkologischen Chirurgie, ist die Bildung von Verwachsungen des Bauchfells.

Innerhalb weniger Tage nach einer Operation bilden sich feste Adhäsionen zwischen gegenüberliegenden Seiten des Peritoneums. Die Bildung von Verwachsungen nach einer Operation ist so häufig, dass sie vielerorts als lästiges Übel oder gar als Normalität angesehen wird. Dieser Sachverhalt täuscht allerdings über die Tatsache hinweg, dass derartige Verwachsungen oft die Ursache für nicht unerhebliche Beschwerden sind.<sup>[3,6]</sup>

Die häufigste Folge solcher Verwachsungen sind Schmerzen, nicht selten auch Infertilität bei Frauen. All zu oft kommt es zum mechanischen Verschluss des Darms, dem lebensbedrohlichen Krankheitsbild des Adhäsionsileus.

Besondere Bedeutung hat dies in der Kinderchirurgie. Die verschiedensten Fortschritte der Geburtshilfe sowie der Neugeborenenmedizin und das Überleben immer unreiferer Früh- und Neugeborener führen aus den unterschiedlichsten Gründen zu einer deutlichen Zunahme von abdominalchirurgischen Eingriffen auch in dieser Altersgruppe. Besonders die Necrotisierende Enterocolitis, die fokale intestinale Perforation und Mekoniumtransportstörungen führen häufig zu Mehrfacheingriffen.

Hierbei ist man zunehmend mit dem Problem von Verwachsungen der Bauchorgane und des Bauchfells konfrontiert. Diese erschweren das chirurgische Vorgehen erheblich. In der Konsequenz führen sie zu einer Verlängerung der Operationszeit und erhöhen das Operationsrisiko. An einem Darmverschluss, als weitere Folge von Verwachsungen, versterben Kinder häufiger als Erwachsenen.<sup>[23]</sup>

Die Erkenntnisse über Prozesse, die der Heilung des Peritoneums zugrunde liegen, sind noch unvollständig. Allerdings kennt man verschiedene Faktoren, welche die Entstehung von Adhäsionen beeinflussen. Die Entdeckung z.B., dass Talkum von Gummihandschuhen die Bildung von Verwachsungen fördert, führte mittlerweile dazu, Talkum aus den Operationssälen der Kliniken ganz zu verbannen. Eine weitere Erkenntnis, dass der Abrieb von Bauchtüchern aus Baumwolle ähnliche Wirkung zeigt, hat demgegenüber bisher keine Folgen gehabt.<sup>[27]</sup>

Dieser Umstand ist ein Ansatz der vorliegenden Arbeit. Sie stellt eine Alternative vor. Es wurden Tücher aus einem Polyester den herkömmlichen Bauchtüchern gegenübergestellt. Des Weiteren wurde die Möglichkeit der Unterdrückung von Adhäsionsbildung mit Perfluorcarbon untersucht. Dies ist im Rahmen eines vergleichenden Tierexperiments an Ratten geschehen.

## **2 Pathogenese postoperativer abdominaler Adhäsionen**

Dem Begriff der Verwachsung oder Adhäsion ist in der Medizin keine scharf umschriebene Definition zugeordnet. Wird also im Folgenden von Verwachsungen oder Adhäsionen gesprochen,

so ist die „chirurgische“ Verwachsung gemeint. Hierbei handelt es sich um von der Norm abweichende fibröse Stränge zwischen den serösen Häuten der Körperhöhlen.

Auch wenn Verwachsungen des Peritoneums, der Pleura oder des Perikards keine Seltenheit sind, so sollte man sich vor Augen halten, dass sie entweder auf krankhafte Prozesse zurückzuführen sind oder iatrogene Ursachen haben. Obwohl sich die hier erläuterten Phänomene ohne große Probleme auch auf die Pleura und das Perikard übertragen lassen, beziehe ich mich hier und im Verlauf dieser Arbeit ausdrücklich auf das Abdomen und das Peritoneum.

## **2.1 Histologischer Aufbau von Verwachsungen**

Adhäsionen sind morphologische fassbare Reaktionen des Peritoneum. Sie sind in ihrem Aufbau hoch differenziert. Im Wesentlichen bestehen sie aus Bindegewebe und sind graduell unterschiedlich vaskularisiert. Hierbei handelt es sich üblicherweise um Gefäße, die zwar von Endothel ausgekleidet sind, jedoch keine Intima besitzen. Wie das Peritoneum sind Adhäsionen von Mesothelzellen überzogen.<sup>[6]</sup>

## **2.2 Entstehung von Verwachsungen**

Die Ursachen und Bedingungen für die Entstehung von Verwachsungen sind bisher unzureichend erforscht.

Man weiß jedoch, dass, mit Ausnahme von wenigen angeborenen Verwachsungen, Adhäsionen nach unterschiedlich gearteter Schädigungen des Peritoneum entstehen. Neben Ischämie, Bestrahlung und Entzündungen ist das Trauma, vor allem das chirurgische Trauma, hierfür von Bedeutung.<sup>[35,52]</sup> Dabei ist nicht so sehr der Hautschnitt oder die Inzision an verschiedenen Organen, Tumorexzisionen oder Abszessräumungen, also grobe, für jedermann erkennbare Traumata, gemeint, sondern Mikrotraumata im weitesten Sinne. Voraussetzung für die Entstehung von Adhäsionen ist die Schädigung des einschichtigen Mesothels des Peritoneum an gegenüberliegenden Stellen.

DiZerega berichtet, dass schon 1919 erkannt wurde, wie Mesothelwunden heilen. Sie heilen nicht wie z.B. Hautwunden, vom Rand nach innen, sondern, ausgehend von vielen kleinen Zellnestern, sowohl vom Rand der Wunde als auch aus deren Mitte heraus. Deshalb sind Mesotheldefekte, von ihrer Größe weitestgehend unabhängig, nach 5 bis 8 Tagen verheilt.<sup>[6,7]</sup>

Ob diese Heilung mit oder ohne Entstehung von Adhäsionen vonstatten geht, hängt von verschiedensten Faktoren ab.

Vor einem chirurgischen Eingriff befindet sich in der Bauchhöhle üblicherweise eine kleine Menge Flüssigkeit, ca. 5 - 20 ml. Sie ermöglicht das reibungsarme Gegeneinandergleiten der vom Peritoneum überzogenen Bauchhöhle und der Organe.

In dieser Flüssigkeit befinden sich wenige Leukozyten, hauptsächlich ortständige Makrophagen, und ein hoher Anteil Fibrinogen. Durch einen chirurgischen Eingriff erhöht sich die Flüssigkeitsmenge, und der Anteil an Plasmaproteinen nimmt zu. Die lokalen Reize führen dazu, dass sich ein typisches entzündliches Exsudat bildet.<sup>[12]</sup>

Gleichfalls verändert sich die leukozytäre Zusammensetzung der Peritonealflüssigkeit. Wie an Kaninchen gezeigt werden konnte, sind bereits 6 Stunden nach Schädigung vermehrt polymorphkernige neutrophile Leukozyten in die Bauchhöhle eingewandert. Steht bei der Schädigung die Inflammation nicht im Vordergrund, so verschwinden diese Zellen nach 1-2 Tagen relativ schnell aus der Bauchhöhle. Gleichzeitig erhöht sich die Zahl einwandernder Monozyten, die sich binnen kurzer Zeit zu Makrophagen differenzieren. Sie eliminieren Bakterien, Zelldetritus und Fibrinablagerungen.<sup>[8]</sup>

Von ganz und gar entscheidender Bedeutung für die Entstehung von Adhäsionen ist die Ausbildung der Fibrinmatrix. Das komplizierte Gegenspiel aus Fibrinkoagulation und Fibrinolyse, die Aktivität verschiedener koagulations- und lysehemmender oder -fördernder Enzyme entscheidet über die Ausbildung von Koagula und, im weiteren Verlauf, über die Ausbildung von Adhäsionen.

Der Ablauf entspricht im Wesentlichen dem der normalen Wundheilung. Anfänglich entstehen Fibrinmonomere aus Fibrinogen. Diese vereinen sich zu noch löslichen Fibrinpolymeren, die im Laufe der Zeit kovalente Bindungen eingehen und somit die unlösliche Fibrinmatrix bilden. Diese Matrix enthält, abhängig von den Bedingungen der Operation, unterschiedliche Zellen sowie Rückstände von Gewebe und chirurgischem Material. DiZerega beschreibt diese Matrix als ein klebriges weißes und kaugummiartiges Material, welches sich auf der Oberfläche von peritonealen Schäden findet. Liegen sich nun zwei Seiten geschädigten Peritoneums gegenüber, so kommt es zur Ausbildung von Adhäsionen. Dies kann bis zu 5 Tage nach Operation erfolgen.<sup>[6]</sup>

Es besteht also ein entscheidender Zusammenhang zwischen fibrinolytischer Aktivität und der Ausbildung von Adhäsionen.<sup>[11,20]</sup> Die fibrinolytische Aktivität wiederum hängt von der Anwesenheit und Aktivität immunkompetenter Zellen und entzündungsbeeinflussender Stimuli ab.

So ist die Aktivität von tissue-Plasminogen-Aktivator (tPA) im entzündeten Peritoneum signifikant vermindert.<sup>[2]</sup>

Man weiß auch, dass ein chirurgischer Eingriff oder eine Entzündung im Peritoneum zu einer Ausschüttung von  $\text{TNF}\alpha$ , IL1 und IL6 führen. Dadurch erhöht sich die Konzentration der Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren 1 und 2. Diese Enzyme bewirken, dass Proteine wie Urokinase-Plasminogen-Aktivator oder tissue-Plasminogen-Aktivator daran gehindert werden, die Fibrinmatrix zu lysieren.<sup>[11,13]</sup>

Nach Einwandern von Fibroblasten und Einsprossen von Kapillaren reift die Fibrinmatrix schließlich zu kollagen- und elastinhaltigen fibrösen Bändern, die von Mesothelzellen überzogen sind.<sup>[3]</sup>

Hieraus wird deutlich, auf welche Weise das lokale Milieu über die Entstehung bzw. das Ausmaß der Adhäsionsbildung entscheidet.

Das lokale Milieu wiederum wird wesentlich von den anwesenden Makrophagen und anderen Immunzellen bestimmt. Denn diese reagieren mit den von ihnen sezernierten Enzymen und Effektormolekülen lediglich auf Antigene und auf Stimuli wie körpereigene Gewebereste, Fremdkörpermaterial und chirurgisches Trauma.

Wie mehrere Studien zeigen, steigert sich im Rahmen der Makrophagenaktivität nach einer Operation die Konzentration von Superoxidationen, Arachidonsäurederivaten, IL-1, TNF, und Plasminogenaktivator-Inhibitor 2, während die durch Makrophagen vermittelte Plasminogenaktivator-Sekretion reduziert ist.<sup>[8]</sup> Vermutlich sind es auch Makrophagen und ihre Cytokine, die Mesothelzellen am Ort des Peritonealschadens rekrutieren und somit für eine Remesothelialisierung sorgen.<sup>[9,10]</sup>

### 2.2.1 Fremdkörperkontamination und deren Einfluss auf Adhäsionsbildung.

Dass Fremdkörper bei der Entstehung von Adhäsionen einen entscheidenden Anteil haben, ist allgemein akzeptiert und seit längerem bekannt. Bereits 1889 weist von Dembowski, als Ergebnis von Versuchen an Hunden, auf die Induktion von Adhäsionen durch Fremdkörper hin.<sup>[45]</sup> 1924 hebt Payr hervor, dass die Serosaschädigung durch das septische Laparotomietrauma erheblicher sei als gewöhnlich angenommen wurde, und er erwähnt bereits die Läsion des Peritoneums durch Tupfer und Bauchtücher, Austrocknung, chemische und thermische Einflüsse sowie Ischämie und Fremdkörper als Faktor der Pathogenese.<sup>[46]</sup>

1943 hat German wahrscheinlich als Erster klar den Zusammenhang zwischen dem Puder von Gummihandschuhen des Chirurgen und der Entstehung von postoperativen Adhäsionen formuliert. Im selben Jahr wurde diese Annahme durch eine Studie belegt.<sup>[23,24,25]</sup>

Im Zusammenhang mit Adhäsionen durch Fremdkörper finden sich immer wieder Granulome.<sup>[26,22]</sup>

Eine 1967 veröffentlichte Studie an Kaninchen untersucht recht genau den Zusammenhang zwischen Fremdkörperkontamination und der Entstehung von Verwachsungen. Schon damals galt es als Allgemeingut, dass talkumhaltige Gummihandschuhe unter dem Aspekt der Adhäsionsprophylaxe zu vermeiden sind. Neben Talkum wurde auch die Wirkung von Stärkepulver und Lint (Abrieb von Baumwollfasern, z.B. von Bauchtüchern) evaluiert. Hierbei wurde deutlich, dass deren Wirkung eine ähnlich ist.<sup>[27]</sup>

Tabelle 1: Nach Myllärniemi et al 1967, Studie Kaninchen, n pro Gruppe =10 [27]

	Talkum	Stärke	Lint	Kontrolle
Adhäsionsnachweis pro Beobachtungsareal	46%	42%	38%	18%
Granulomnachweis pro Beobachtungsareal	92%	53%	70%	nicht ausgewiesen

Diese und nachfolgende Studien haben dazu geführt, dass mehr und mehr stärkeleose Gummihandschuhe benutzt werden.

Dennoch hat die primäre Adhäsionsprophylaxe bis heute einen viel zu geringen Stellenwert. Es werden leider immer noch stärkehaltige Handschuhe benutzt (einer Studie aus dem Jahre 1994 zufolge immerhin in 50% der deutschen Kliniken).<sup>[47]</sup>

Trotz der mittlerweile alten Erkenntnis über die Wirkung von Lint, der Einsatz von Bauchtüchern aus Baumwolle nach wie vor die Regel, und das, obwohl neuere Kunststoffe z.B. für OP-Kleidung verbreitet Einzug in den OP-Saal gefunden haben. Statt hier für Abhilfe zu sorgen, werden Millionen für die Entwicklung und den Einsatz von pharmakologischen Adjuvanzen und Barriersystemen aufgewendet. – Eine Forschung, die sicherlich ihre Berechtigung hat, bis dato jedoch noch keine Strategie fand, die sich im klinischen Alltag durchsetzen konnte.<sup>[32]</sup>

Hierfür gibt es mehrere Gründe. Das sind höhere Kosten, die konservative Haltung von Chirurgen, geringe oder fehlende Wirkung bzw. ausgeprägte Belastung durch Nebenwirkungen.

Bei pathophysiologischen Überlegungen sollte außerdem bedacht werden, dass die Anwendung von Barriersystemen auch ein Einbringen von Fremdmaterial bedeutet.

In welchem Umfang fremdkörperinduzierte Adhäsionen im klinischen Alltag für Beschwerden verantwortlich sind, ist schwer einzuschätzen. Eine 1997 veröffentlichte Studie zeigte jedoch ein erschreckend hohes Vorkommen von Fremdkörpereinschlüssen in Adhäsionen. Untersucht wurden 107 Patienten mit mindestens einer Laparotomie in den zwei vorausgegangenen Jahren. Bei der histologischen Untersuchung der Adhäsionsresektate fanden sich in 93 % der Präparate Fremdkörpereinschlüsse. Hierbei waren charakteristische Granulome und eine Zunahme an Kollagenfasern im Bereich der Fremdkörper zu entdecken.<sup>[22]</sup> Ihre Koinzidenz legt einen

Zusammenhang zwischen Immunreaktion und Adhäsionsentstehung nahe.

*In vitro* konnte gezeigt werden, dass Stärkepulver an Peritonealmakrophagen und an humanen Monozyten verschiedene Entzündungsmediatoren freisetzt. Nachgewiesen wurden Signalmoleküle wie TNF- $\alpha$ , IL-1 und Eikosanoide sowie H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.<sup>[21]</sup>

In seltenen Fällen sind die Reaktionen des Immunsystems auf Fremdmaterial derart ausgeprägt, dass es zu granulomatösen Peritonitiden kommt. Als Verursacher hierfür steht natürlich auch Lint unter Verdacht. So wurde in der Literatur mehrfach von celluloseinduzierten granulomatösen Peritonitiden nach Operationen berichtet, für die Lint verantwortlich gemacht wird.<sup>[28,29]</sup>

Auch wenn über diese Zusammenhänge in der Fachliteratur noch diskutiert wird, so scheint doch das Folgende sicher: Fremdkörper, welcher Art auch immer, rufen Immunreaktionen hervor. Das ist allgemeingültiger Stand der heutigen Medizin. Des weiteren sind Immunreaktionen wie oben beschrieben an der Modulation und Regulation der Heilungsprozesse in der Bauchhöhle beteiligt. Ein Mehr an Immunaktivität bedeutet ein Mehr an Fibrinolysehemmung und damit also ein Mehr an Adhäsionsentstehung. So wird mit jedem Fremdkörper, der nach einer Operation im Peritoneum zurückbleibt, die Wahrscheinlichkeit der Entstehung von Adhäsionen erhöht.

Die hier erörterten Zusammenhänge sind der theoretische Hintergrund für die vorliegende tierexperimentelle Studie über den Ersatz herkömmlicher Bauchtücher aus Baumwolle durch solche aus abriebarmem Material. In diesem Zusammenhang wurde ebenfalls die Wirkung von PFC, einer chemische Substanz, der nach neueren Berichten eine immunsuppressive Wirkung nachgesagt wird, auf die Adhäsionsentstehung untersucht.<sup>[62]</sup>

### **3 Epidemiologie und klinische Relevanz postoperativer Adhäsionen**

Abdominelle Verwachsungen sind für einen hohen Anteil chronischer abdomineller Schmerzsyndrome verantwortlich zu machen. Man führt auch etwa 20% der Infertilitäten bei Frauen und ca. 30% der intestinalen, zuweilen tödlich endenden Obstruktionen darauf zurück. Darüber hinaus können Verwachsungen chirurgische Eingriffe erheblich komplizieren. All dies ist verbunden mit einem hohen finanziellen und personellen Aufwand.

#### **3.1 Inzidenz postoperativer Adhäsionen**

Ausgehend von diversen klinischen und pathologischen Studien liegt die Inzidenz von Adhäsionen bei Patienten, die mindestens eine frühere Bauchoperation hatten, bei 70% bis 97%.<sup>[4,5,1,10]</sup>

#### **3.2 Intestinale Obstruktion und steigende Bedeutung postoperativer Adhäsionen**

Nach einer Langzeitstudie leiden 5% aller laparotomierten Patienten später unter intestinalen Obstruktionen.<sup>[34]</sup>

Postoperative Verwachsungen sind die vorherrschende Ursache für intestinale Obstruktionen in der westlichen Welt.<sup>[14]</sup> Hierbei ist die Tendenz steigend. Dies ergibt sich aus der stets zunehmenden Zahl von Operationen. Im Laufe unserer immer länger währenden Leben werden immer mehr Menschen wenigstens einmal operiert. Bei abnehmendem operativen Risiko, vor allem auch durch bessere anästhesiologische Kenntnisse, werden chirurgische Indikationen immer öfter gestellt.

Ein Vergleich älterer Studien zeigt die zunehmende Bedeutung postoperativer Verwachsungen. Während aus amerikanischen und britischen Untersuchungen der Jahre 1888-1930 hervorgeht, dass damals lediglich 7-18% der intestinalen Obstruktionen durch Adhäsionen bedingt waren, aber immerhin 35-49% durch Hernien<sup>[15,16]</sup>, belegen jüngere britische Studien aus den Jahren 1985/1986, dass mittlerweile schon für etwa 32% der intestinalen Obstruktionen Adhäsionen verantwortlich waren, und nur 24% durch Hernien hervorgerufen wurden.<sup>[17]</sup> Treuter beschreibt, dass heute 76% der Fälle von mechanischem Dünndarmileus durch Adhäsionen bedingt sind.<sup>[47]</sup>

Nach Zahlen für Großbritannien sind sogar 1% aller chirurgischen Einweisungen und 3% aller abdominalen Eingriffe die Folge intestinaler Obstruktionen durch Adhäsionen.<sup>[33]</sup> In der BRD liegt die Zahl bei ca. 2,6%.<sup>[47]</sup>

Ca. 20% der Adhäsionsileen entstehen erst 20 und mehr Jahre nach dem Eingriff.<sup>[33,48]</sup> Darüber hinaus liegt die Rezidivrate, wählt man den Beobachtungszeitraum nur lang genug, bei 27-46%.<sup>[49,50]</sup>

### **3.3 Infertilität und Adhäsionen**

Gynäkologen meinen, 15-20% weiblicher Infertilität seien auf Adhäsionen zurückzuführen.<sup>[36]</sup> Außerdem spricht für eine starke klinische Relevanz der Adhäsionen bei Infertilität, dass die Schwangerschaftsrate der Frauen, die unter Unfruchtbarkeit leiden, nach operativer Adhäsioolyse um 38-52% steigt. Das konnte in Studien an insgesamt 330 Frauen gezeigt werden.<sup>[6,37,38,39,40]</sup>

### **3.4 Chronische abdominelle Bauchschmerzen.**

Adhäsionen im kleinen Becken sind bei Frauen das häufigste morphologische Korrelat des chronischen abdominellen Schmerzsyndroms.<sup>[41]</sup> DeZerega stellt nach Analyse von 11 Studien mit insgesamt ca. 1000 Patienten fest, dass Adhäsionen mit 40% die häufigste Ursache für chronische abdominelle Schmerzen sind.<sup>[6]</sup> Die Korrelation zwischen Adhäsionen und abdominellen Schmerzen ist noch nicht eindeutig wissenschaftlich belegt. Es scheint jedoch sicher, dass bei besonders starken Schmerzen die Adhäsioolyse auch gegenüber Placebolaparotomien ohne Adhäsioolyse eine signifikant höhere Schmerzreduktion bewirkt.<sup>[42]</sup>

### **3.5 Besondere Bedeutung der Adhäsion bei Kindern**

Bei Kindern, Kleinkindern und Neugeborenen sind die Folgen von Adhäsionen von gravierenderem Ausmaß als bei Erwachsenen.

8% aller Neugeborenen benötigen nach einem abdominalchirurgischen Eingriff in der Folge eine weitere Laparotomie.<sup>[43]</sup>

Die Letalität steht in indirekter Beziehung zum Alter. *U. Schütz et al* beobachten im Jahre 1986 bei den 4- bis 14-jährigen eine Letalität des Adhäsionsileus von 1,1%. Bei Kindern vom 3. Monat bis zum 3. Lebensjahr liegt sie schon bei 8,2%, und im ersten Trimenon soll sie erschreckenderweise bei 40,4% liegen.<sup>[23]</sup> Auch wenn diese Zahlen stark durch die Komorbidität der Neugeborenen beeinflusst sein mögen und unter heutigen Bedingungen nicht mehr aufrecht zu erhalten sein dürften (aktuelle Studien fehlen), so verdeutlicht sie doch die stärkere Vulnerabilität der Neugeborenen im Vergleich zu älteren Kindern und Erwachsenen.<sup>[23]</sup>

Auch was die Rate der postoperativen Dünndarmverschlüsse betrifft, sind die Kinder mit ca. 4,4% wesentlich stärker betroffen als die Erwachsenen mit 0,67%.<sup>[51,23]</sup>

### **3.6 Kosten durch postoperative Adhäsionen**

Die Kosten, die durch operationsbedingte Adhäsionen entstehen sind immens. Auch wenn genaue Zahlen, vor allem zu den Aufwendungen des deutschen Gesundheitssystems, nicht existieren, so lassen die folgenden Studien doch erahnen, welches Einsparpotenzial in der Adhäsionsprophylaxe liegt.

Die wohl aufwändigste Studie zu diesem Thema ist, wie so oft, aus den USA. Hierbei wurden Zahlen aus dem Jahr 1988 mit neueren Daten aus dem Jahr 1994 verglichen. Im gesamten Jahr 1994 gab es 303.836 Krankenhausaufnahmen, in deren Folge es zu Adhäsioylen kam. Damit verbunden waren 846.415 Tage Klinikaufenthalt.

Wenn man diese Zahlen auf Deutschland überträgt, ergäbe das (von einer US-Einwohnerzahl von 258.932.000 im Jahr 1994 ausgehend) grob überschlagen ein Zahl von 100.000 Hospitalisierungen mit Adhäsioylyse pro Jahr. *(An dieser Stelle will ich darauf hinweisen, dass derartige Verhältnisrechnungen statistisch und epidemiologisch unzureichend sind. Allerdings geht es hier um die Erfassung der Dimension und nicht um die Darstellung exakter Zahlen.)*

Wie aus der US-amerikanischen Studie weiter hervorgeht, gab es trotz des steigenden Einsatzes minimalinvasiver Techniken kaum Veränderungen in der Inzidenz von Verwachsungen. Von jeweils 100.000 Einwohnern lagen 1988 im Durchschnitt 115 und sechs Jahre danach 117 Patienten in Verbindung mit einer Adhäsioylyse im Krankenhaus. Die Kosten für die mit Adhäsioylysen verbundenen Klinikaufenthalte in den USA wurden mit 1,44 bzw. 1,33 Milliarden US\$ beziffert. Es handelte sich immerhin um 1% aller Klinikaufenthalte. Davon waren 58% primär durch Adhäsionen bedingt, und bei 42% fand Adhäsioylyse als Sekundärmaßnahme statt.<sup>[44,18]</sup>

Eine schwedische Studie berichtet über jährliche Kosten von 20 Millionen US\$, die für die Behandlung von adhäsionsbedingten Darmobstruktionen aufgewendet werden.<sup>[19]</sup>

## **4 Zu den verschiedenen Ansätzen der Adhäsionsprophylaxe**

Einen umfassenden Überblick über die verschiedenen Ansätze der Adhäsionsprophylaxe kann diese Arbeit nicht geben, denn diese sind so zahlreich wie phantasievoll. So reichen sie von intraperitonealer Honig-Applikation über die Einbringung von Metallfolien bis hin zur stündlichen Umlagerung der Patienten für die ersten Tage nach der Operation.<sup>[54,52]</sup> Jedoch verdeutlicht die Beschäftigung mit diesem Thema, wie vielschichtig die Probleme bei der Vermeidung von Verwachsungen sind, und sie lässt vermuten, dass es die eine Lösung nicht gibt. Nur wenn eine Reihe von Maßnahmen ergriffen werden, kann dies zum Erfolg führen.

### **4.1 Primärprophylaxe**

Die Maßnahmen der Primärprophylaxe sind von herausragender Bedeutung. Ihr Einsatz ist nicht nur billig sondern auch nachweislich wirksam. Zur Primärprophylaxe gehören die geübte chirurgische Hand (also die Vermeidung von unnötigen Traumata, Ischämien und langen Operationszeiten) genauso wie der Verzicht auf pudertragende Operationshandschuhe, der Schutz des Peritoneums vor Austrocknung und Fremdkörperkontamination jeglicher Art sowie natürlich das Einhalten steriler Arbeitsbedingungen. Auch das Vernähen der Laparotomiewunde ohne die Anfertigung eine Peritonealnaht scheint unter dem Gesichtspunkt der Adhäsionsprophylaxe einen

positiven Effekt zu haben.<sup>[53]</sup> Die Erwartungen die man an die Minimalinvasive Chirurgie bezüglich der Minimierung von Adhäsionen gestellt hat, konnten bisher nicht erfüllt werden. Jedoch verspricht man sich von der Einführung feuchter, angewärmter Gase diesbezüglich Besserung.

## 4.2 Sekundärprophylaxe

Wie folgende Übersicht zeigt, ist die Zahl der Ansätze außergewöhnlich vielfältig. Sie im Einzelnen zu bewerten, würde den Rahmen diese Arbeit sprengen. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass sich bisher keiner der hier genannten Ansätze als Standard in der Klinik durchgesetzt hat.

Einer Umfrage aus dem Jahr 1994 zufolge setzten lediglich 6% der deutschen Kliniken eine Routineprophylaxe ein. Hierbei werden vorwiegend Ringer- oder NaCl-Lösung verwendet. Bei der Behandlung des Adhäsionsileus sind es immerhin schon 17 % der deutschen Kliniken, die eine Rezidivprophylaxe durchführen. Hierbei werden in 33% der Fälle Taurolidin, in 23% Elektrolytlösungen, in 14 % Dextran, in 13 % Aprotinin und in 8% der Fälle Peristaltika verwendet.<sup>[47]</sup>

In der Gynäkologie ist momentan neben oxidierter regenerierter Zellulose (Interceed<sup>®</sup>) vermehrt resorbierbares Gewebe aus Hyaluronsäure und Carboxymethylcellulose (Seprafilm<sup>®</sup>) im Einsatz. Während Seprafilm<sup>®</sup> auch klinisch als wirksam gelten kann, ist die Datenlage zu Interceed<sup>®</sup> noch nicht eindeutig. Der Nachteil dieser recht teuren Gewebe ist, dass sie nur kleine Regionen abdecken können. Das seit einiger Zeit eingesetzte Intergel<sup>®</sup>, ein Eisenhyaluronat-Gel, scheint sich ebenfalls in tierexperimentellen wie in klinischen Studien behaupten zu können.<sup>[52]</sup>

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über Prinzipien der Adhäsionsprophylaxe und einige dazugehörige Beispiele.

Tabelle 2: Ansätze zur Adhäsionsprophylaxe nach K.-H. Treutner und B. Risberg [52,55]

<b>Pharmaka</b>	<b>Ileus-Prophylaxe</b>	<b>Exogene Gewebe</b>
<u>Anticoagulation</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dünndarmplicatur</li> <li>• Mesenterialplicatur</li> <li>• Intestinalsonde</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amnion-Membranen</li> <li>• Fischblasen</li> <li>• Gele + Photopolymerisation</li> <li>• Gore-Tex®</li> <li>• Gummi- und Kunststofffolien</li> <li>• Karpfen-/Rinder-Peritoneum</li> <li>• Polytetrafluorethylen (Preclude®)</li> <li>• Seide, geölt</li> <li>• Silber- und Goldfolien</li> <li>• Cellulose- und Gelatinefolien</li> <li>• Oxidierte Cellulose (Interceed®)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dicumarol</li> <li>• Heparin</li> <li>• Hirudin</li> <li>• Oxalate</li> <li>• Citrate</li> </ul>	<b>Oberflächentrennung</b>	
<u>Fibrinolyse</u>	<u>Insufflation</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actase</li> <li>• Chymotrypsin</li> <li>• Fibrinolytin</li> <li>• Hyaluronidase</li> <li>• Calcium-Antagonisten</li> <li>• Papain</li> <li>• Pepsin</li> <li>• Plasminogen Aktivator</li> <li>• Protoporphyrin</li> <li>• Streptokinase</li> <li>• Trypsin</li> <li>• Urokinase</li> </ul>	<u>Instillation</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agar</li> <li>• Albumin</li> <li>• Amnion-Flüssigkeit</li> <li>• Chymus</li> <li>• Dextran</li> <li>• Eisenhyaluronat-Gel (Intergel®)</li> <li>• Elektrolytlösungen</li> <li>• Gelatine</li> <li>• Glaskörperflüssigkeit</li> <li>• Glykol</li> <li>• Honig</li> <li>• Hyaluronsäure Seprafilm®</li> <li>• Hydroxyethylstärke</li> <li>• Lanolin</li> <li>• Olivenöl</li> <li>• Paraffin</li> <li>• Phosphatidylcholin</li> <li>• Polysiloxan</li> <li>• Polyvinylpyrrolidon</li> <li>• Silikon</li> <li>• Vaseline</li> </ul>	<u>Weitere Verfahren/Substanzen</u>
<u>Reduktion der Fibrosierung</u>	<u>Autologe Gewebe</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allopurinol</li> <li>• Aprotinin</li> <li>• Chinesische Heilkräuter</li> <li>• Fibrin-Kleber</li> <li>• Infrashall</li> <li>• Moorpackungen</li> <li>• Peristaltika</li> <li>• Progesteron</li> <li>• Prostacyclin</li> <li>• Superoxiddismutase</li> <li>• Tetrachlordecaoxid</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antihistaminika</li> <li>• Colchizin</li> <li>• Nicht-steroidale Antirheumatika</li> <li>• Steroide</li> <li>• Vitamin E</li> <li>• Cytostatika</li> <li>• Antibiotika</li> <li>• Cephalosporine</li> <li>• Nebacetin + Bacitracin</li> <li>• Taurolidin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Harnblase</li> <li>• Omentum majus</li> <li>• Peritoneum</li> <li>• Mesenchymale Stammzellen</li> </ul>	<b>Weitere Methoden</b>
<b>Motilitätssteigerer</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ultraschall zur Stimulation der Motilität</li> <li>• Eisenspäne zur Bewegung des Darms mit von außen angelegten Magneten</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisapride</li> <li>• Neostigmin</li> </ul>		

## 5 Material und Methode

### 5.1 Lint und Gamma Wipe 120®

Dass die Benutzung von Baumwolltüchern während einer Operation und die Kontamination der Bauchhöhle mit Partikeln dieser Bauchtücher (Lint genannt) zu einer Zunahme an postoperativen Adhäsionen führt, ist eine mehrfach bewiesene Tatsache.<sup>[22,26,27,29,36,52]</sup> Warum dies so ist, kann man bisher nur vermuten. Die mehrfach und auch in dieser Arbeit nachgewiesenen Fremdkörperreaktionen, die sich um die in histologischen Präparaten zu findenden Partikel bilden, legen einen immunologischen Zusammenhang nahe. Ob dieser Zusammenhang auf einer spezifischen Immunreaktion gegen Cellulose beruht, ist unklar, jedoch lässt die Anwendung von oxydierter regenerierter Cellulose in der Adhäsionsprophylaxe dies vermuten.

Wer sich einmal eines der grünen Bauchtücher aus der Nähe angesehen hat, dem ist aufgefallen, aus welchem filzigem, lose verwobenem Gewebe diese bestehen.

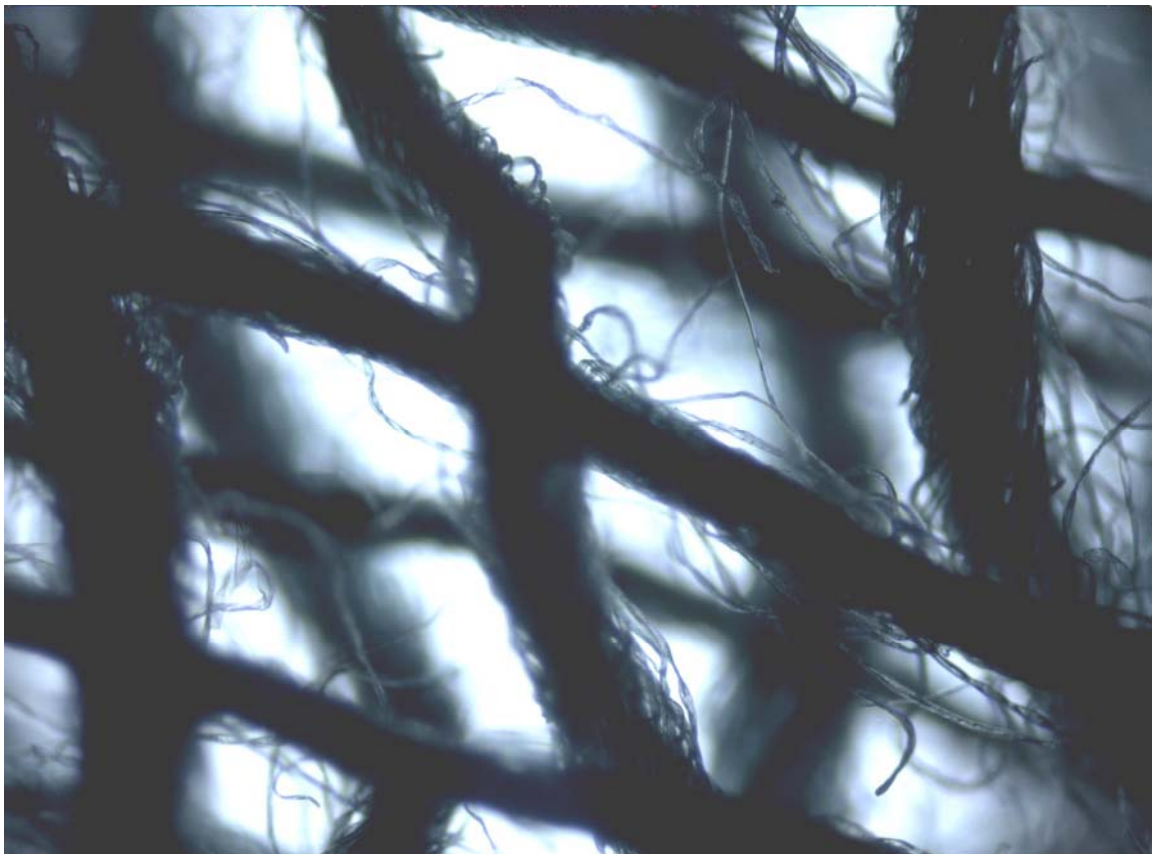


Abbildung 1: Darstellung eines herkömmlichen Bauchtuches bei einer Vergrößerung von 1:100

Der Vorteil dieser lockeren Struktur ist eine besonders hohe Saugfähigkeit. Als Nachteil dieser Art von Stoff erweist sich, dass sehr kleine Fäden besonders leicht abfasern und somit dauerhaft als unabsichtliches Implantat im Körper zurückbleiben. Eine Alternative zu den althergebrachten Bauchtüchern wäre deshalb sehr wünschenswert.

Welche Kriterien muss ein solches neues Bauchtuch erfüllen?

- Es muss sehr saugfähig sein.
- Es muss sterilisierbar sein.
- Es sollte sehr weich sein, um das Mesothel der Serosa bei Berührung nicht zu schädigen.
- Und es sollte wenig kosten.

Zu diesem Zweck wurde in der vorliegenden Arbeit das zu 100% aus Polyester bestehende Reinigungstuch Gamma Wipe 120<sup>®</sup> der Firma Berkshire evaluiert. Dieses Tuch hat eine sehr starke Saugfähigkeit: Absorption von 460 cm<sup>2</sup> Flüssigkeit je m<sup>2</sup>. Das Material wird in der Chipindustrie eingesetzt. Die dort gestellten Anforderungen sind denen, die bei einer Operation gefragt sind, sehr ähnlich. So sind Gewebe, die zu Abrieb neigen, in der Chipindustrie geächtet. Abrieb ist gleich Staub, und Staub verursacht in einem Industriezweig, dessen Produktionseinheiten im Nanometerbereich liegen, verheerenden Schaden. Ebenso stellt die Chipindustrie hohe Ansprüche an die Schonung von Oberflächen ein Umstand, der sich ebenfalls aus dem oben Gesagten ergibt.

Der Hersteller von Gamma Wipe<sup>®</sup>, Berkshire Corporation, bezeichnet sein Produkt als abriebarm mit geringer Neigung zur Partikel- und Faserkontamination, als sehr weich, um empfindliche Oberflächen zu schonen. In der Ausführung Gamma Wipe 120<sup>®</sup> besteht es aus reinem Polyester. Alle Gamma Wipe-Produkte sind Level 10-6 sterilisiert gemäß AAMI (Association for the Advancement of Medical Instrumentation). Das Gewebe der Gamma Wipe besteht aus fortlaufenden Fäden, wodurch sich Fasern nur schwer aus dem Verband lösen und sich somit weniger Abrieb bildet.

Das folgende Bild zeigt ein solches Tuch unter starker Vergrößerung.

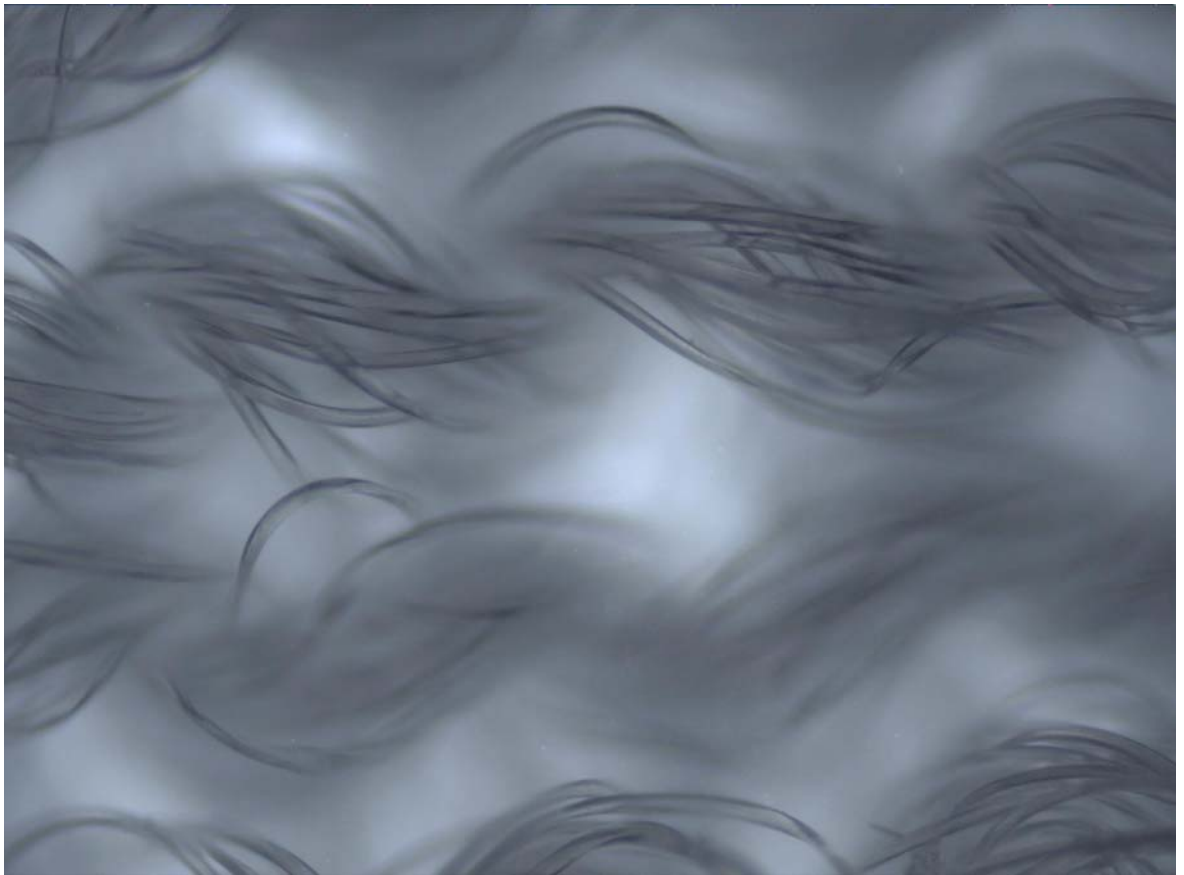


Abbildung 2: Mikrostruktur des Gamma Wipe-Gewebes (Vergrößerung 1:200).

## 5.2 Perfluorcarbone PFC 5080

Die in den Versuchstiergruppen 4 und 5 verwendete Substanz PF 5080 gehört in die Gruppe der Perfluorcarbone. Zur Zeit wird geprüft ob sich die Gruppe der Perfluorcarbone als Medium zur Flüssigbeatmung in der Intensivmedizin einsetzen lässt. Während man dabei früher vor allem die komplette Flüssigbeatmung, bei der die ganze Lunge mit PFC gefüllt wird, im Sinn hatte, zielen heutige Vorstellungen eher auf eine partielle Flüssigbeatmung. Es konnte gezeigt werden, wie ein Einbringen von PFC bei vorgeschädigten Lungen zu einer verbesserten Compliance führt, und die Perfusion der Lunge verbessert wird.<sup>[61]</sup> Einige kleinere klinische Studien zeigen einen positiven Effekt der partiellen Flüssigbeatmung auf das Outcome beatmeter Patienten, während größere Studien dies allerdings nicht bestätigen konnten.<sup>[56,57,58,,59,60]</sup>

PFC's sind fluoridierte Kohlenwasserstoffe, die meist ein Grundgerüst von 6 bis 14 Kohlenstoffatomen besitzen. Sie gelten als besonders inert und haben eine sehr hohe Dichte, sie sind ca. zweimal so schwer wie Wasser.

Das von uns verwendete und von der Firma M3<sup>®</sup> (Neuss, Deutschland) PFC (PF 5080) ist ein Molekül mit einem Grundgerüst aus 8 Kohlenstoffatomen, an welches 18 Fluoratome gebunden sind. Seine Oberflächenspannung liegt konstant bei 15 dyn/cm bei 25°C (zum Vergleich: Die

Oberflächenspannung von physiologischer Kochsalzlösung liegt bei 72 dyn/cm und die von Sufactant bei 1-2 dyn/cm). Das Molekulargewicht beträgt 438 und entspricht 1,77 g/ml.

Mehrere Gründe sprachen im Vorfeld für einen potenziell adhäsionsmindernden Effekt des PFC. Zum Ersten die niedrige Oberflächenspannung, die zu einer Benetzung der Serosa führt, zum Zweiten ein kürzlich nachgewiesener antiinflammatorischer und anticoagulatorischer Effekt durch Neutrophilen- und Monozytensuppression sowie schließlich die relative chemische Reaktionsträgheit.<sup>[62,63]</sup>

## **5.3 Tiermodell**

### **5.3.1 Tierart**

Bei unserem Tiermodell haben wir uns vor allem aus finanziellen Gründen für Ratten entschieden. Obwohl häufig Kaninchen als Modell bei der Evaluierung von Adhäsionen dienen, finden sich auch immer wieder Ratten als Versuchstiere in der Adhäsionsforschung.

Um sicher zu gehen, dass sich auch hier in ausreichendem Maße Adhäsionen induzieren lassen, wurden Vorversuche an Ratten durchgeführt. Das Ergebnis war positiv.

Nicht zuletzt wegen des kinderchirurgischen Ansatzes, wurden schließlich jüngere Tier mit einem Gewicht um 200 g gewählt.

### **5.3.2 Versuchsgruppen**

75 Tiere wurden auf 5 Gruppen à 15 Tiere verteilt.

- 1. Kontrolle (Laparotomie und Wiederverschluss der Bauchhöhle nach 1,5 Minuten)
- 2. Lint (Laparotomie und Betupfen der Bauchorgane mit herkömmlichen Bauchtüchern)
- 3. Gamma Wipe 120 (Laparotomie, Betupfen der Bauchorgane mit Gamma Wipe 120)
- 4. Lint und PF 5080 (wie Gruppe 2, mit zusätzlicher Instillation von PF 5080)
- 5. Gamma Wipe 120 + PF 5080 (wie Gruppe 3, mit zusätzlicher Instillation von PF 5080)

Eingesetzt wurden :

die Bauchtücher Toptex<sup>®</sup> lite RK

der Firma Lohmann und Rausch und

das Polyestergewebe Gama Wipe 120<sup>®</sup>

der Firma Berkshire

### **5.3.3 Operatives Prozedere**

Folgendes Vorgehen wurde standardisiert für alle Tiere gewählt: Um die Kontamination der Bauchhöhle mit Fremdmaterial (welches im Rahmen des Versuches nicht absichtlich eingebracht

wurde) zu minimieren, werden die Tiere unter sterilen Bedingungen von einem zweiköpfigen Team operiert. Dabei stehen die Ratten unter Inhalationsanästhesie bei erhaltener Spontanatmung. Als Inhalationsanästhetikum wird Isofluran verwendet. Nach Rasieren und Desinfizieren des Abdomens sowie steriler Abdeckung mit baumwollfreien Kunststoffklebefolien der Firma M3 folgt die Eröffnung der Bauchhöhle mittels Unterbauchlaparotomie. Danach werden in einem, im weitesten Sinne standardisierten, Verfahren die Serosa verschiedener Organe traumatisiert. Hierzu wird eine geschlossene Gefäßklemme (DIETHRICH Micro Bulldog Clamp C2 der Firma Miltex) mit einem Anpressdruck von 50 g jeweils 20 mal in Richtung aboral-oral über ein jeweils 1 cm langes Stück Dünndarm, Ceacum und Magen geschert. Hierbei ist es nötig, einen rechten Winkel zum Lumen des Darmabschnittes genau einzuhalten, da sonst unterschiedliche Scherkräfte entstehen würden.



Abbildung 3: Gefäßklemme (DIETHRICH Micro Bulldog Clamp C2 der Firma Miltex)

Nachfolgend wird das parietale Blatt des Peritoneum rechts der Laparotomie mit einem im rechten Winkel zum Peritoneum über das Mesothel gescherten Skalpell auf einer Fläche von ca. 3,5 cm x 3,5 cm geschädigt.

Da sich vor allem das letzte Manöver schlecht standardisieren lässt, wurden die Tiere erst danach zu den verschiedenen Versuchsgruppen randomisiert. Während in der Gruppe 2 nun die Bauchorgane mit den im OP üblichen Bauchtüchern betupft wurden, geschah dies in Gruppe 3 mit Gamma Wipe 120. Die Bäuche aller Tiere wurden mit einer durchgreifenden Allschichtnaht verschlossen. Bei den Kontrolltieren geschah dies ohne weitere Manipulation. Die Gruppen 4 und 5 wurden analog den Gruppen 2 und 3 behandelt, jedoch wurden vor dem Verschließen der Bauchhöhle 2,5 ml PF 5080 instilliert und dort belassen.

Die Schmerzmedikation mit Tramal erfolgte sofort nach Abschluss der Operation noch unter Inhalationsnarkose und, bei Bedarf, im weiteren Verlauf. Hier ist zu erwähnen, dass die Tiere den Eingriff sehr gut tolerierten. Eine weiterführende Tramal- Applikation war nur bei 2 Tieren und auch hier nur über einen Tag post OP nötig.

8 Tage nach der Operation wurden die Tiere getötet. Dies geschah nach der Tierschutzrichtlinie 3.01 des Bundesamtes für Veterinärwesen durch Begasung mit hochprozentigem CO<sub>2</sub>. Nach Relaparotomie wurde der Ausbildungsgrad der Adhäsionsbildung wie im Folgenden beschrieben evaluiert.

#### **5.4 Adhäsionscore**

Die Adhäsionen wurden durch zwei voneinander primär unabhängige Untersucher, die gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Tiere geblindet waren, evaluiert. Hierbei wurden die gefundenen Adhäsionen einzeln nach dem folgenden Score, der sich an die Bewertungssysteme von Moreno, und Zühlke anlehnt, beurteilt.<sup>[30,31]</sup>

Tabelle 3: Scoring-System nach Moreno, E. und Zühlke, H.V.<sup>[30,31]</sup>

Parameter	Bewertung
Festigkeit	
Typ I Lösung ohne Dissektion	1
Typ II Lösung mit stumpfer Dissektion	2
Typ III Lösung mit scharfer Dissektion	3
Vaskularisierung (makroskopisch)	
nicht vaskularisiert	1
vaskularisiert	2

## 5.5 Pathohistologische Aufarbeitung der Adhäsionen

Zur pathologischen Begutachtung wurden die Adhäsionen in 4%iger Formalinlösung fixiert, in Parafin eingebettet, geschnitten, mit Hämatoxylin-Eosin angefärbt und, in Zusammenarbeit mit der Kinderpathologin Frau Dr. Sarajoglu, im paidopathologischen Institut der Charité begutachtet.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Adhäsionsgrad nach Easy Score

Es wurde in fünf unterschiedlich behandelten Gruppen von Ratten das Ausmaß der Adhäsionsbildung mittels des oben beschriebenen Easy Score erhoben.

Die dabei gefundenen Durchschnittswerte wiesen, mit Ausnahme der Lint-Gruppe, nur relativ geringe Unterschiede auf.

Tabelle 4: Mittelwert des Adhäsionsscores pro Gruppe

Kontrolle	Lint	Gamma	Lint & PF 5080	Gamma & PF 5080
5,07	9,07	4,27	3,78	4,33

Wegen der geringen Tierzahl pro Gruppe wird im Folgenden nur mit Rangverteilungen und nicht-parametrischen Tests gearbeitet.

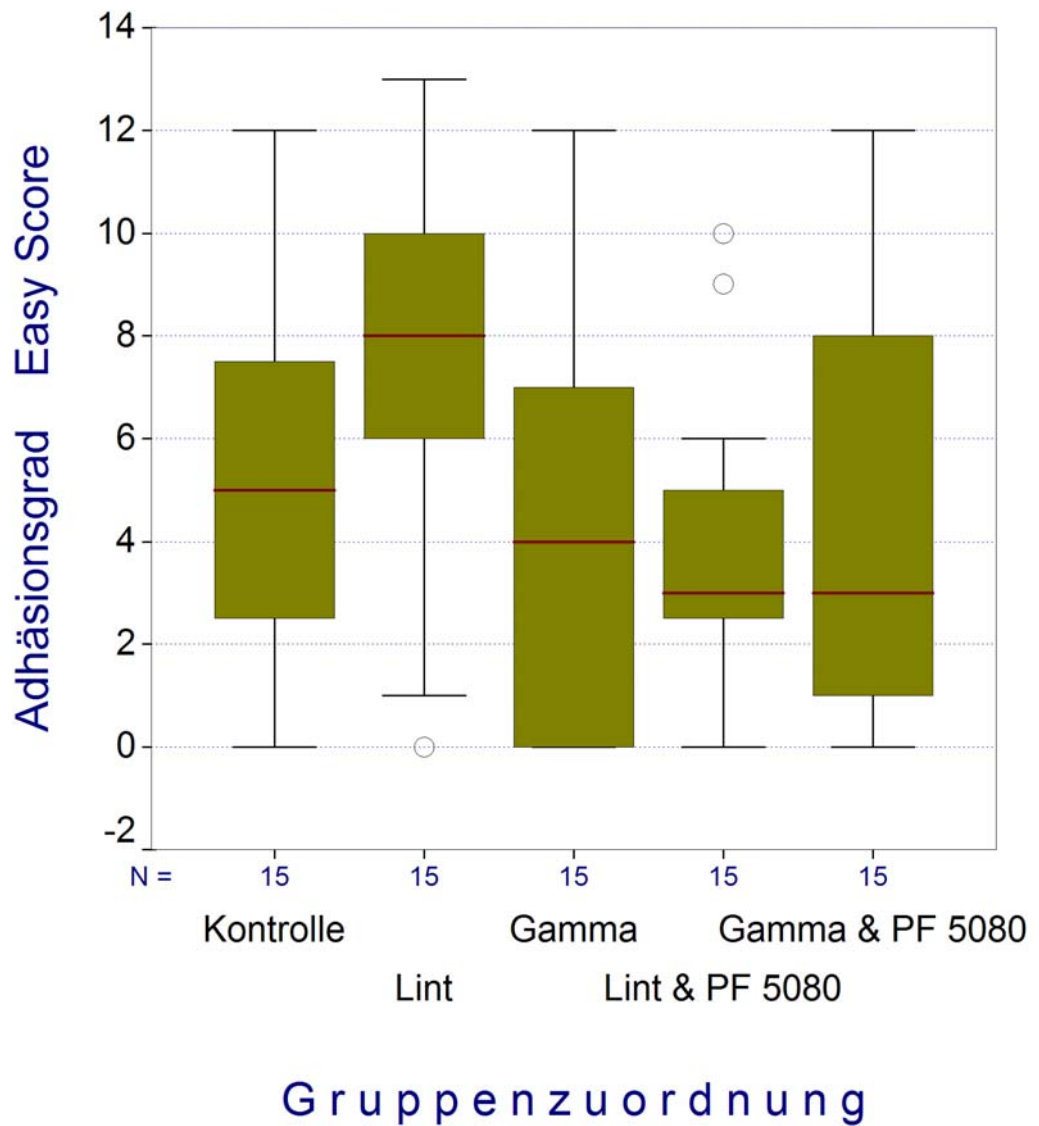


Abbildung 4: Box-Plot der Rangverteilungen des erreichten Adhäsionscores in allen 5 Gruppen

Box-Plot 1 zeigt zum einen, dass die ermittelten Werte näherungsweise normalverteilt sind, zum anderen einen klaren Unterschied der Gruppen 1, 3, 4 und 5 zur Gruppe 2, in der mit Baumwolltüchern und ohne die Adhäsionsprophylaxe mit PF 5080 behandelt wurde.

Tabelle 5: Darstellung der Mittleren Ränge (nach Kruskal-Wallis,  $p = 0,037$ )

Gruppenzuordnung	N	Mittlerer Rang
1. Kontrolle	15	38,47
2. Lint	15	53,30
3. Gamma Wipe 120	15	33,90
4. Lint & PFC	15	30,90
5. Gamma & PFC	15	33,43
Gesamt	75	

Testet man auf Gleichheit der Verteilung in den Gruppen, so wird deutlich, dass der Unterschied der Gruppen 1, 3, 4, und 5 gegenüber der Gruppe 2 signifikant ist ( $p = 0,035$ ).

Ebenfalls interessant ist die direkte Testung der Gruppen 2 (Lint) und 3 (Gamma Wipe 120) gegeneinander. Hier ergibt sich, durch Testung nach Mann-Whitney, ein Unterschied zwischen den Gruppen mit einer Signifikanz von  $p = 0,037$ .

Tabelle 6: *Mittlere Ränge der Gruppen 2 und 3* (nach Mann-Whitney  $p = 0,037$ )

Gruppenzuordnung	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
2. Lint	15	19,40	291,00
3. Gamma Wipe 120	15	11,60	174,00
Gesamt	30		

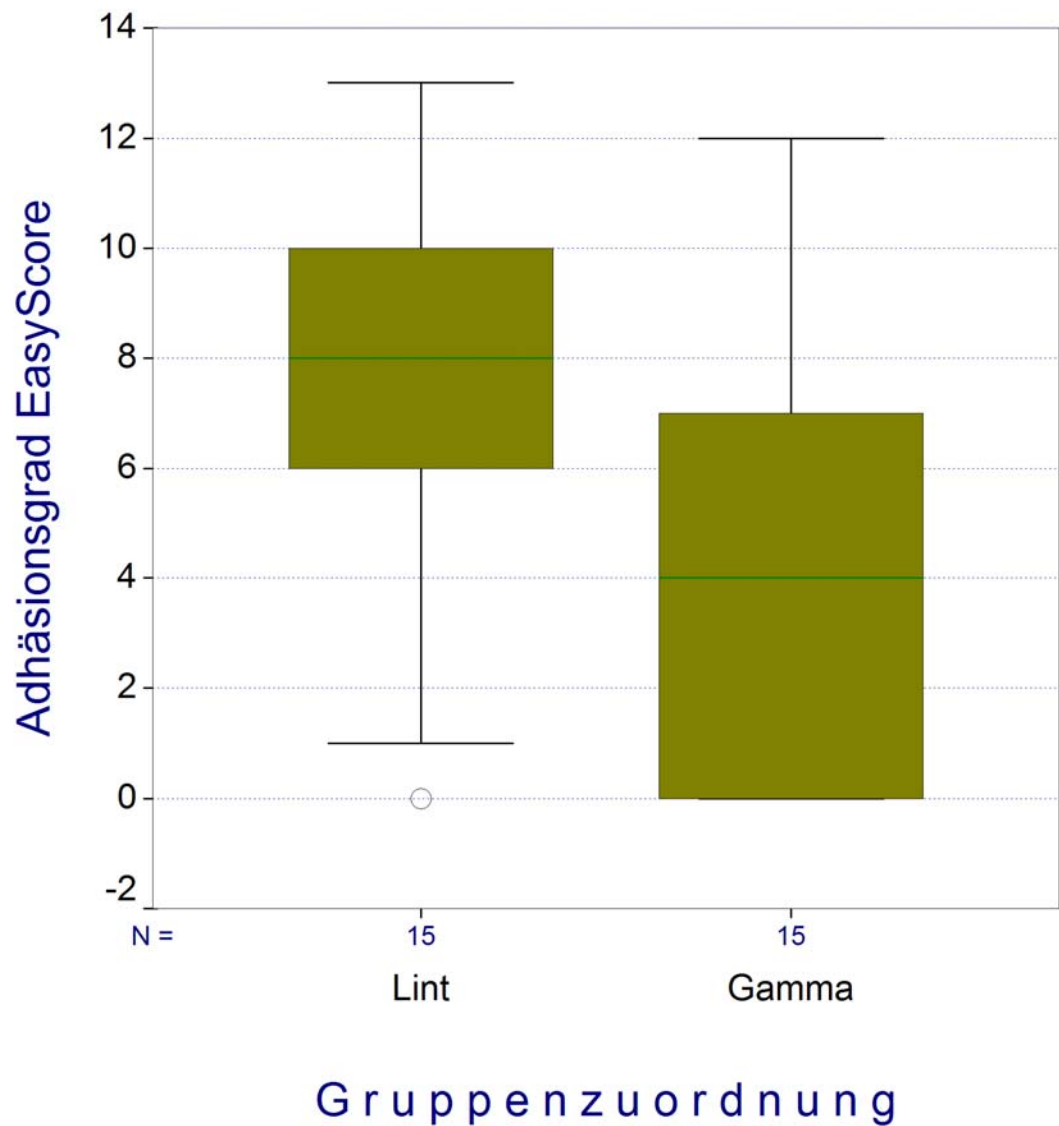
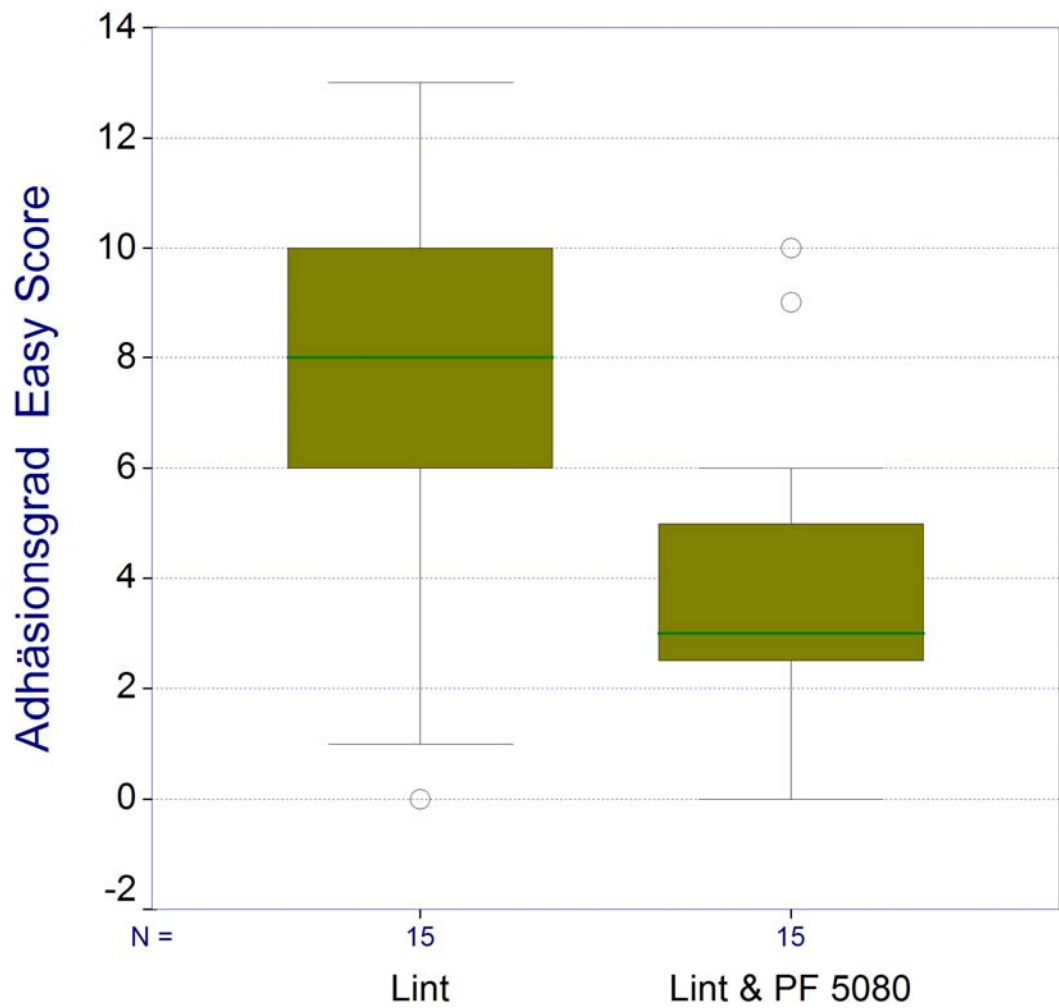


Abbildung 5: Box-Plot der Rangverteilungen des Adhäsionscores in Gruppen 2 und 3

Ein weiterer interessanter Vergleich ist der Test auf Gleichheit der Verteilung zwischen den Gruppen 2 und 4, hierbei ist  $p < 0,005$ .

Tabelle 7: Mittlere Ränge der Gruppen 2 und 4 (nach Mann-Whitney  $P < 0,005$ )

Gruppenzuordnung	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
2. Lint	15	19,97	299,50
4. Lint & PFC	15	11,03	165,50
Gesamt	30		



## Gruppenzuordnung

Abbildung 6: Box-Plot der Rangverteilungen des Adhäsionscores in den Gruppen 2 und 4

Die Testung auf Gleichheit der Rangverteilung zwischen den Gruppen 3 und 5 zeigt bei einer Signifikanz von  $p = 0,93$ , dass es wahrscheinlich keinen Unterschied gibt.

Tabelle 8: Mittlere Ränge der Gruppen 3 und 5 (nach Mann-Whitney  $P < 0,93$ )

Gruppenzuordnung	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
3. Gamma	15	15,63	234,50
5. Gamma & PF 5080	15	15,37	230,50
Gesamt	30		

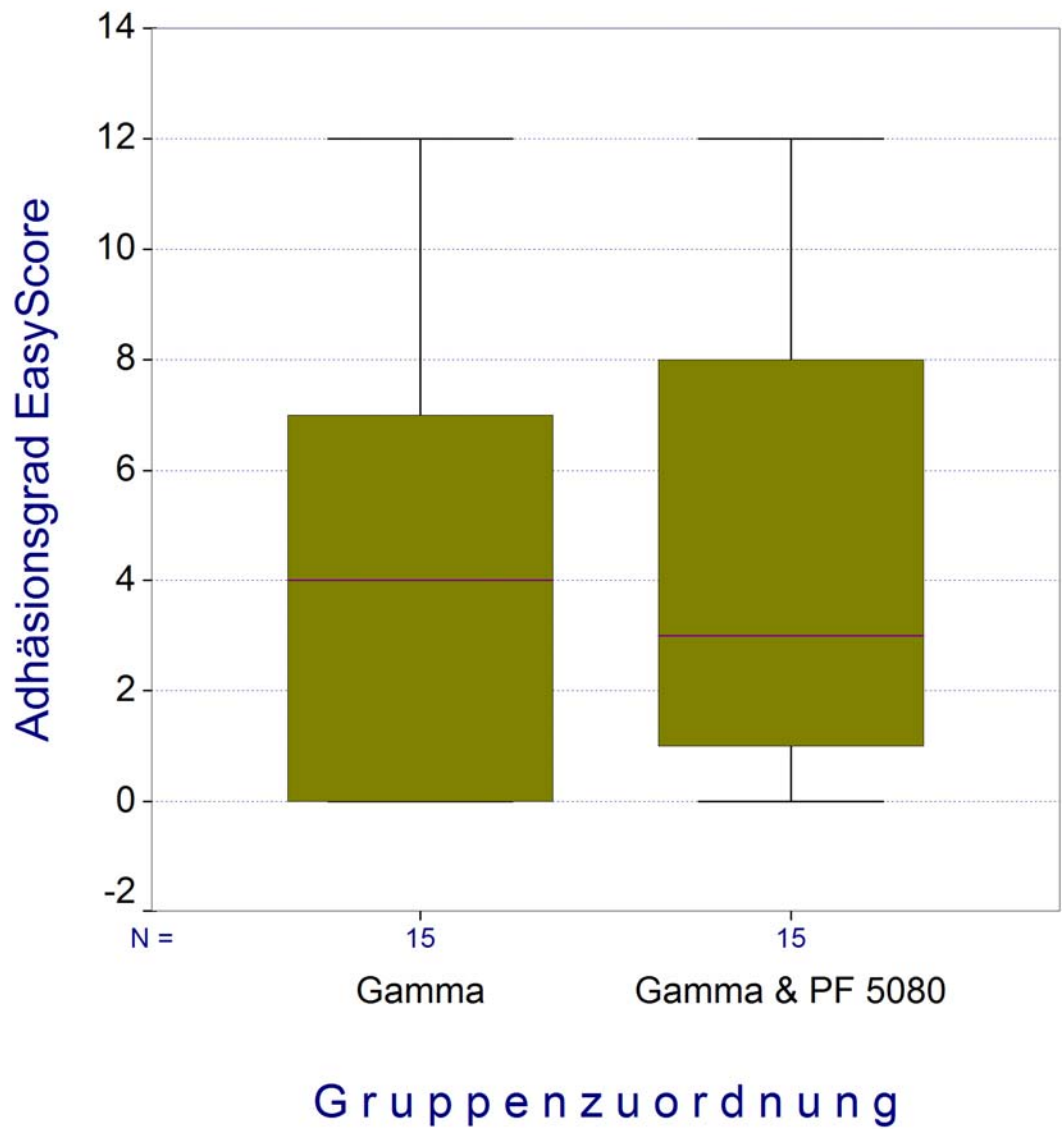


Abbildung 7: Box-Plot der Rangverteilungen des Adhäsionscores in den Gruppen 3 und 5

## 6.2 Histopathologie

Die mikroskopische Begutachtung der Resektate zeigte, dass sich in den Adhäsionen immer wieder Fremdkörper finden lassen. Die Suche nach Fremdkörpern wie Baumwoll- oder Polyesterpartikeln wird durch den Umstand erleichtert, dass derartige Partikel das Licht polarisieren. Sie wirken unter dem Mikroskop wie kleine Prismen und spalten das Licht in seine verschiedenen Frequenzbereiche auf. Durch diesen, als Anisotropie bezeichneten Effekt, entstehen unter einem Mikroskop mit Polarisationsfiltern sehr farbenfrohe Bilder, und die Fremdkörper sind für den Untersucher nicht zu übersehen. Wie die folgenden Abbildungen zeigen, sind die Polarisierungseigenschaften und die Struktur der beiden Fasertypen recht charakteristisch, wodurch sie sich auch im Präparat direkt nachweisen und von anderen Fremdkörpern, z.B. aus dem Magen-Darm-Trakt der Tiere, unterscheiden lassen.

Die Abbildungen 8 und 9 zeigen Schnitte eines separat angefertigten Präparates von Baumwollfasern, die von einem der verwendeten Bauchtücher stammen.



Abbildung 8: *Lintpartikel bei einer Vergrößerung von 1:200*

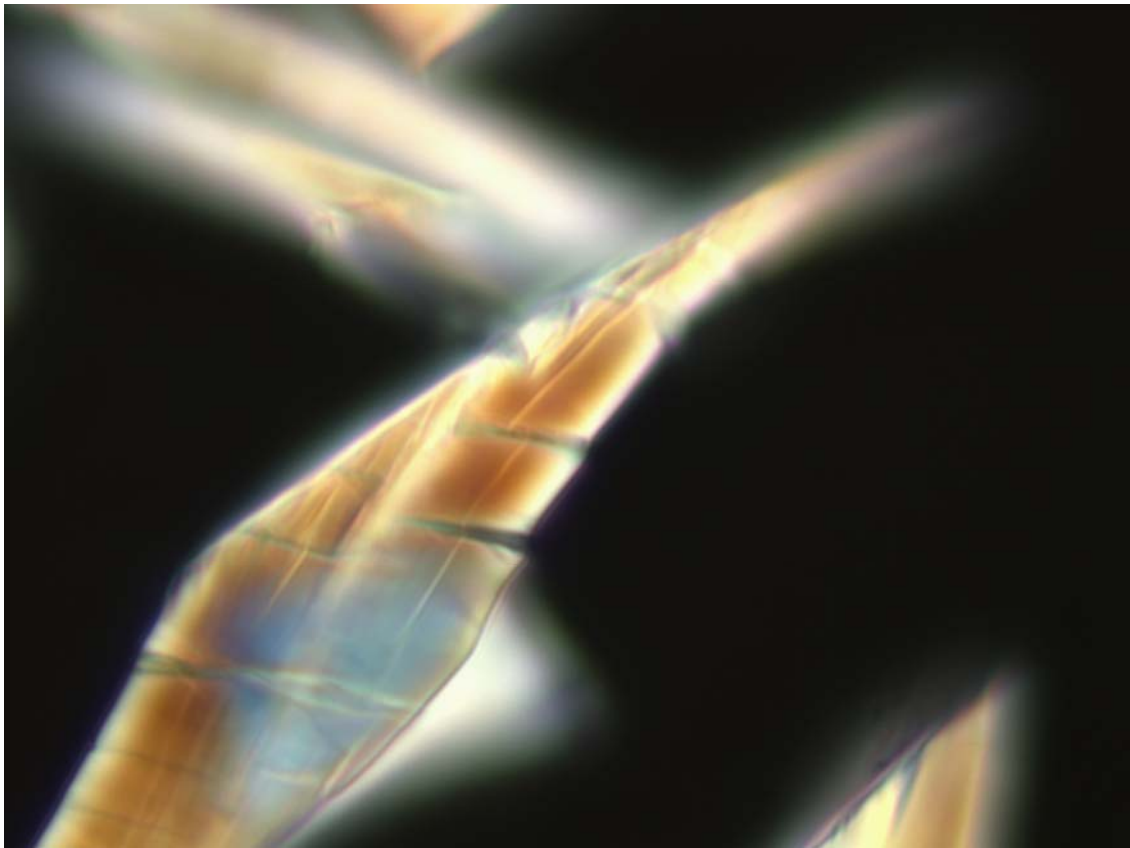


Abbildung 9: *Lintpartikel bei einer Vergrößerung von 1:1000*

Ein Vergleich dieser Abbildungen von Baumwollfasern mit den folgenden Abbildungen von Gama Wipe 120<sup>®</sup>-Partikeln macht deutlich, dass die Art der Fremdkörper in den lichtmikroskopischen Aufnahmen klar zu unterscheiden ist.

Während die Baumwollpartikel vielfach Risse aufweisen und in ihrer Grundtönung meist bräunlich oder blau sind, erscheinen die Polyesterpartikel glatter, solider und in der Tönung bunter. Für die Gama Wipe120<sup>®</sup>-Partikel kennzeichnend sind die kleinen Defekte auf der sonst sehr glatten Oberfläche. Sie treten bei starker Vergrößerung deutlich hervor.

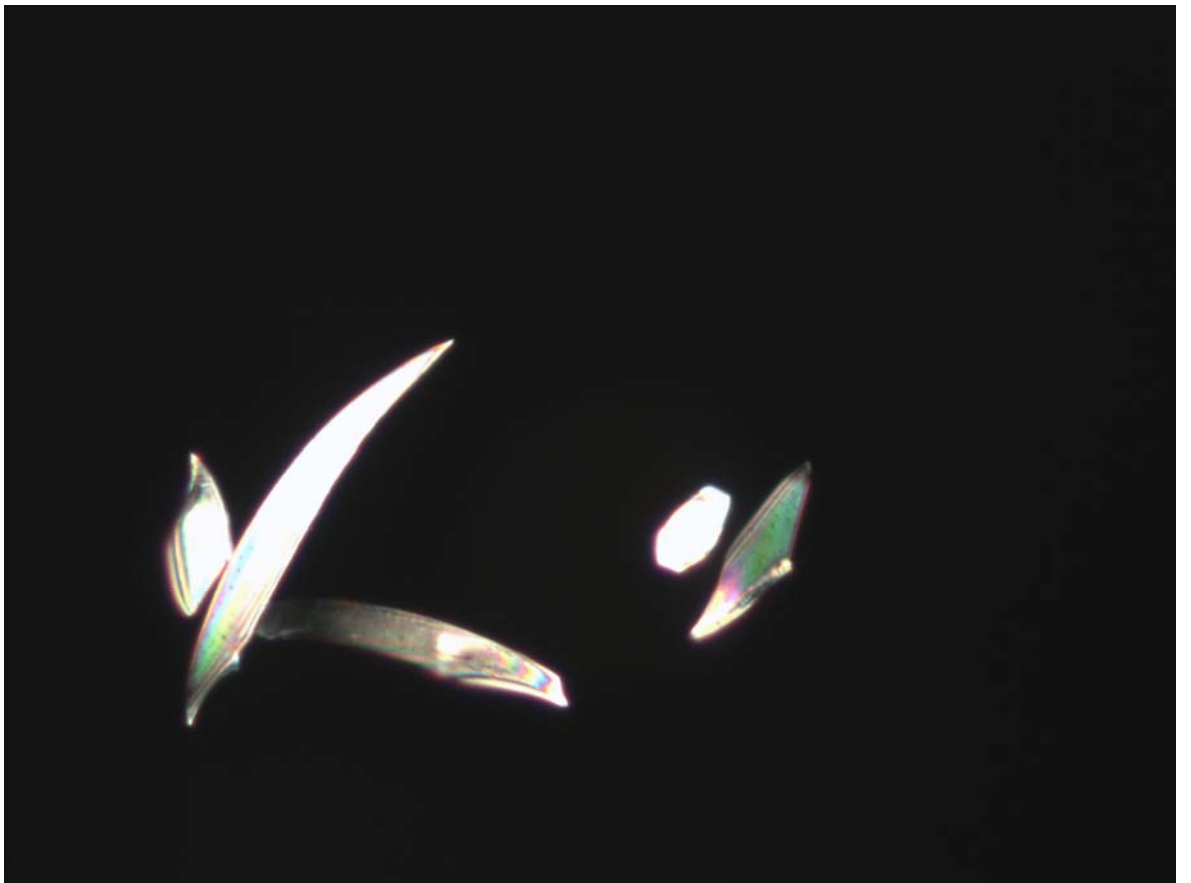


Abbildung 10: *Gama Wipe 120®* bei einer Vergrößerung von 1:200

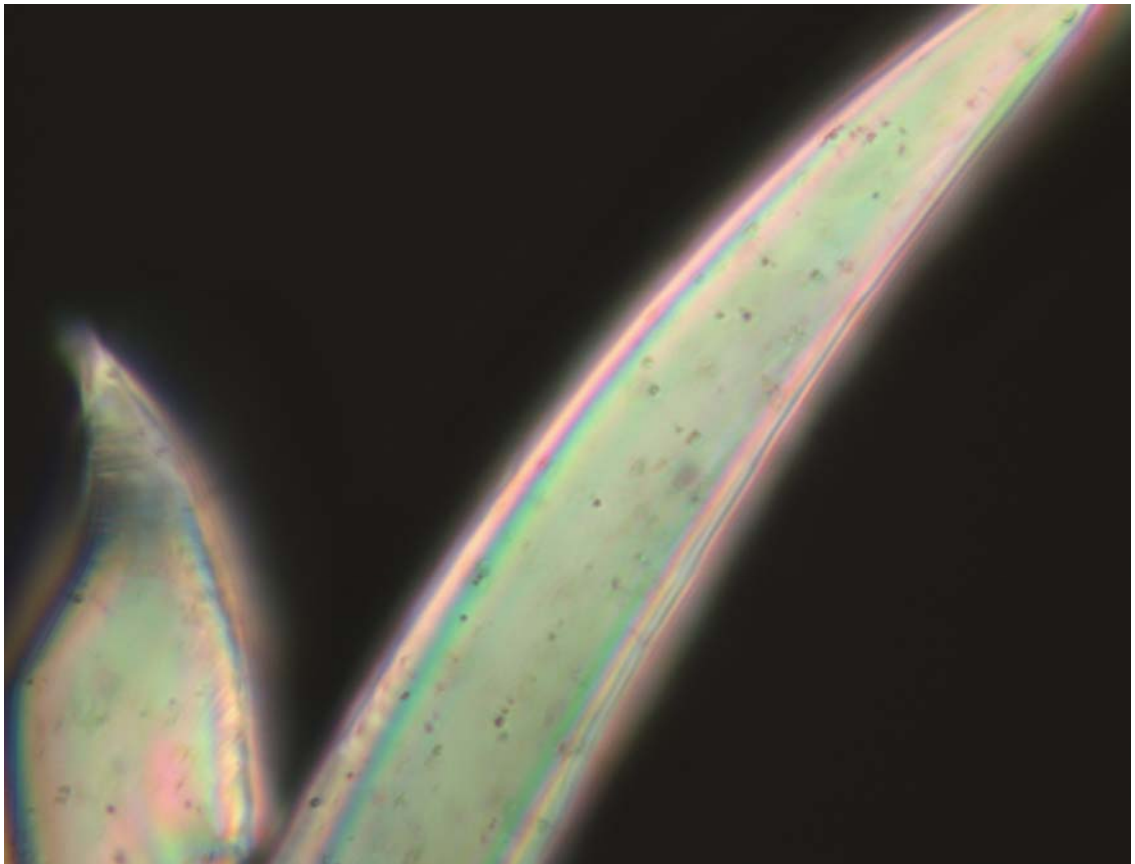


Abbildung 11: *Gama Wipe 120®* bei einer Vergrößerung von 1:1000

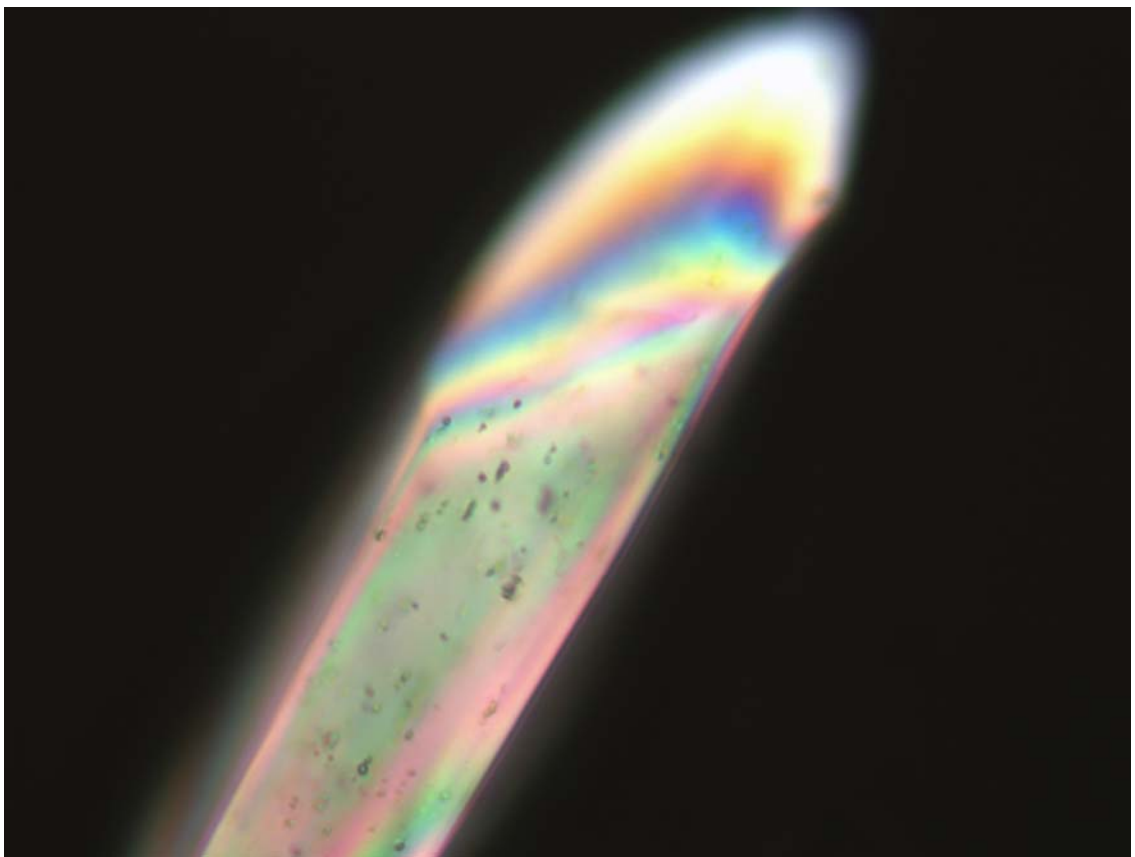


Abbildung 12: *Gama Wipe 120®* bei einer Vergrößerung von 1:1000

Die Unterscheidbarkeit der Partikel sowie die Zuordnung der Resektate zu den Versuchsgruppen ermöglichen eine Überprüfung des Ursprunges der in den Schnitten vorgefundenen Fremdkörper und Fremdkörperreaktionen.

Die folgenden Bilder zeigen H.E. gefärbte Schnitte der nach der Tötung der Ratten entnommenen Resektate.

Hier finden sich sowohl um die Baumwoll- als auch um die Polyestereinschlüsse ausgeprägte Reaktionen. Regelhaft sind die Fremdkörper von einer Vielzahl Lymphozyten und Fibrozyten umgeben, und die bindegewebigen Strukturen sind um die Partikel herum meist besonders dicht. Auffällig ist, dass sich Polyestereinschlüsse seltener fanden, und hier die Immunreaktion deutlich geringer ausfiel. Als Ausdruck einer stärkeren Immunantwort zeigen sich um die Lintpartikel häufig Fremdkörperriesenzellen in größerer Zahl als dies bei Gama Wipe 120<sup>®</sup>-Präparaten der Fall ist.

*Bemerkung: Auf Abbildungen mit normaler Belichtung erscheinen die doppelbrechenden Fremdkörperpartikel lediglich als überbelichtete helle Flecken. Um die Art der Fremdkörper zu identifizieren, sind unterbelichtete Abbildungen zugeordnet, in denen die histologische Komponente weniger deutlich zu erkennen ist, dafür aber die Charakteristik der Fremdkörper klar hervortritt.*

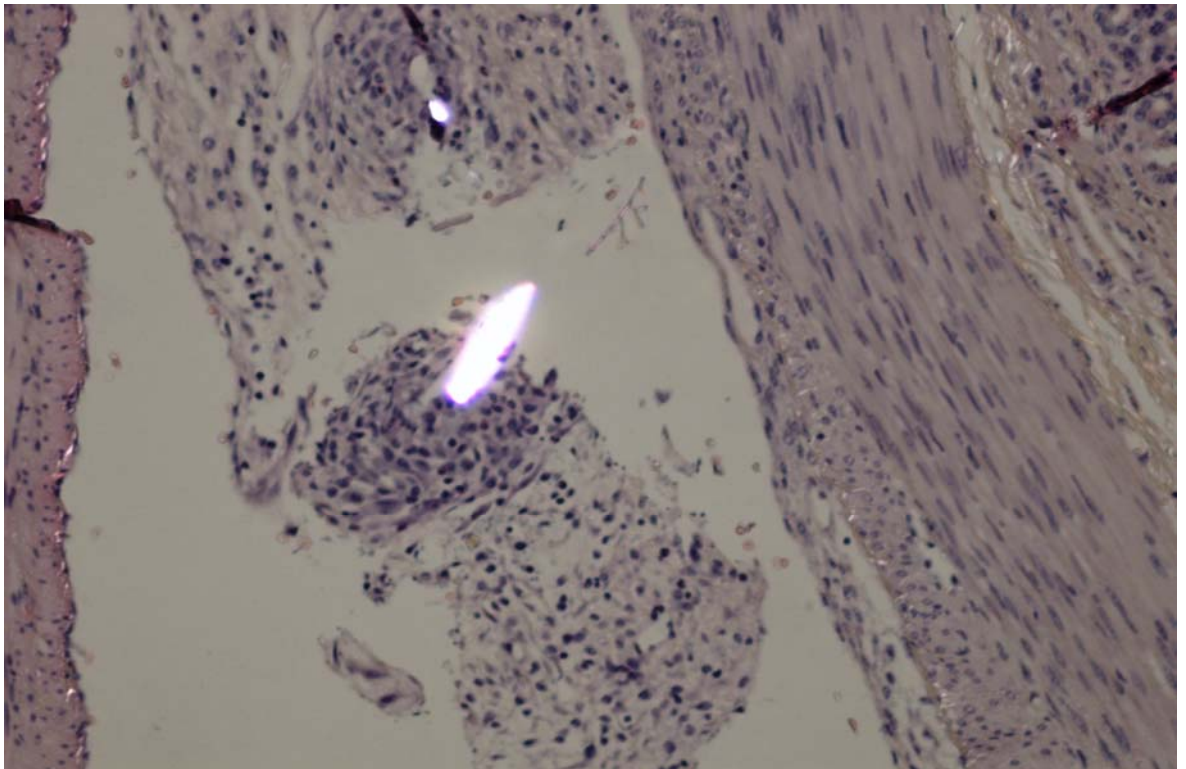


Abbildung 13: Adhäsion am Magen mit Fremdköpereneinschluss vom Polyestertyp 1:100

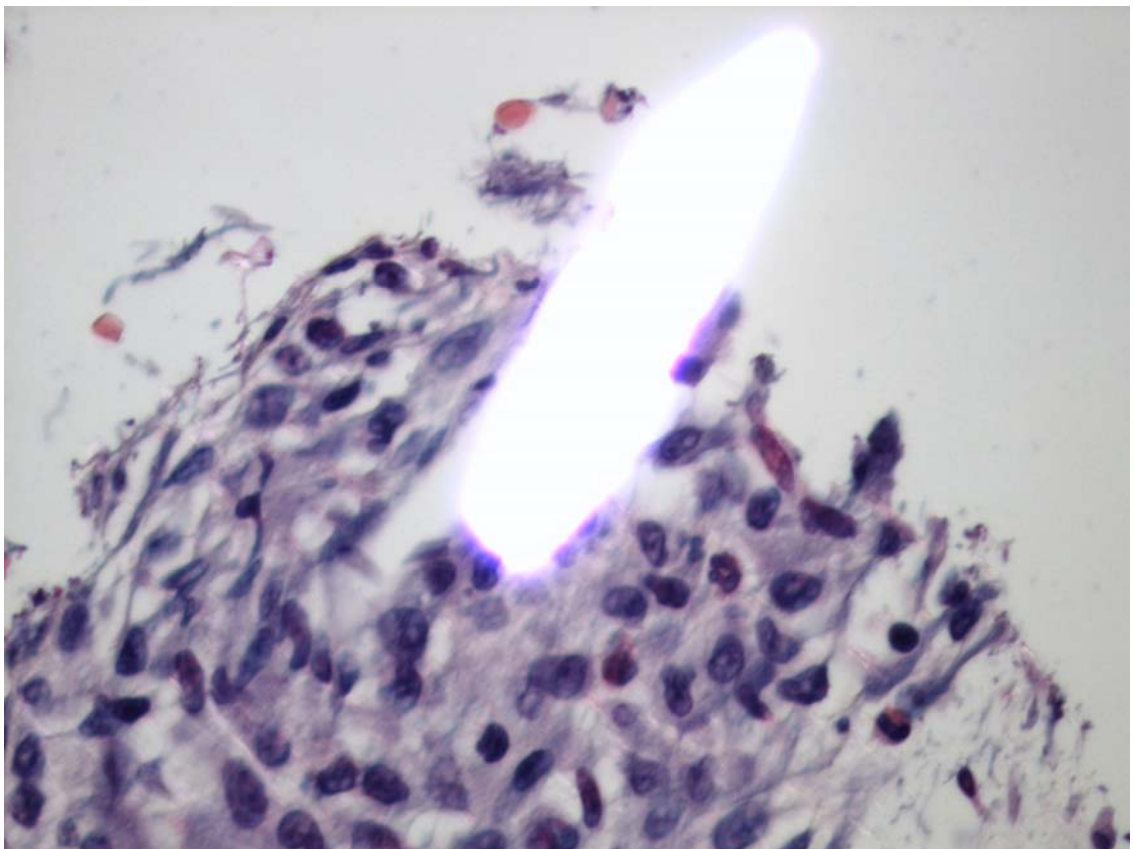


Abbildung 14: Adhäsion am Magen mit Fremdkörpereneinschluss 1: 400

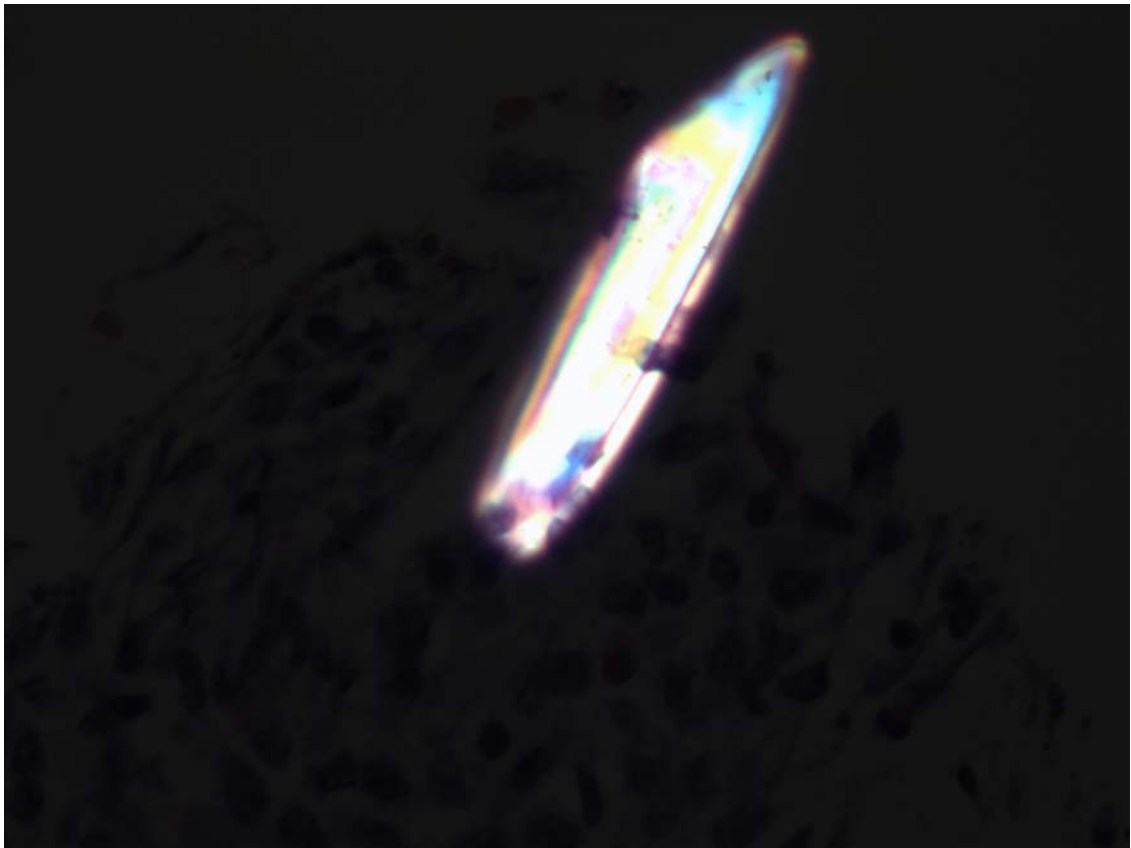


Abbildung 15: *Fremdkörpereinschluss vom Polyestertyp aus Abb.14, geringe Belichtung 1:400*

Die folgende Abbildung 16 zeigt eine Verwachsung zwischen Leber und Magen und die darin diffus verteilten Fremdkörperpartikel

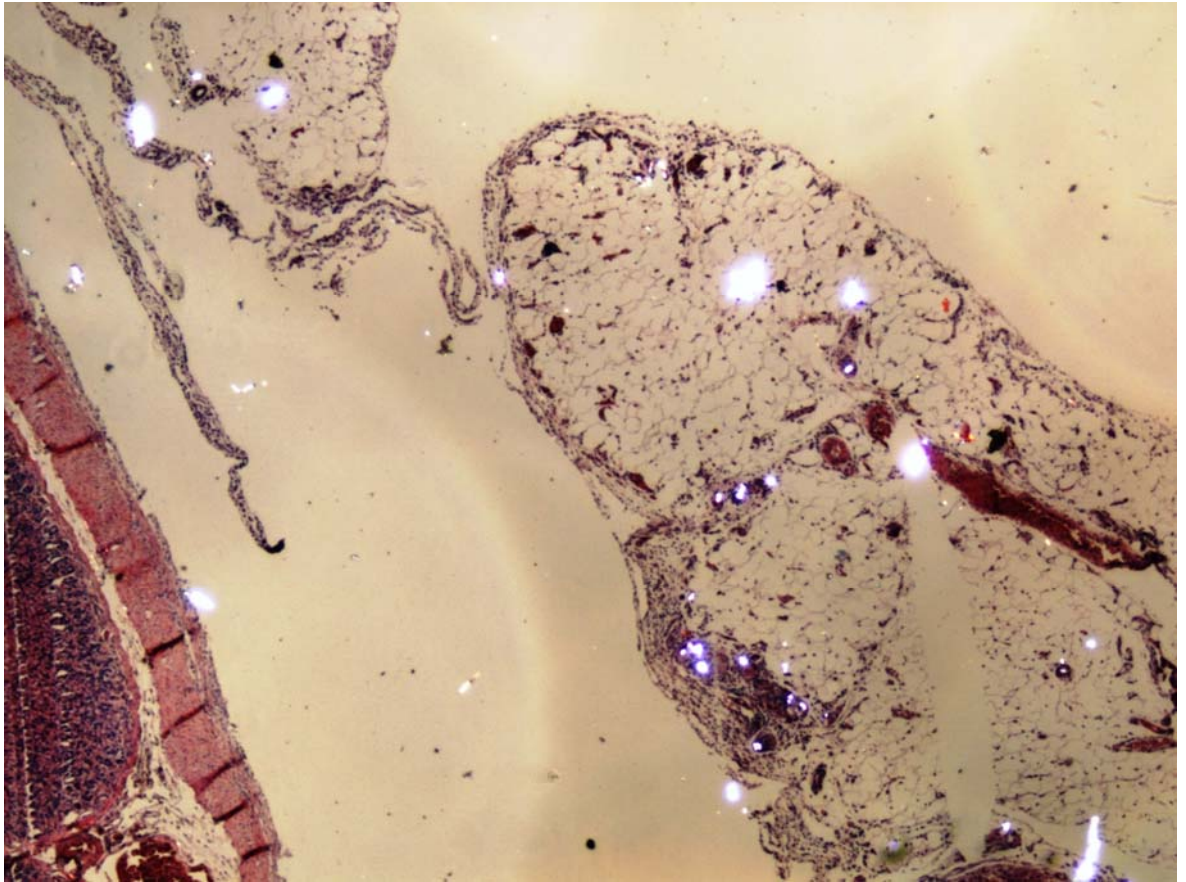


Abbildung 16: *Adhäsion mit zahlreichen doppelbrechenden Fremdkörperpartikeln 1:20*

Bei stärkerer Vergrößerung werden in der Umgebung der Partikel die intensive Immunreaktion und der verstärkte bindegewebige Umbau deutlich.

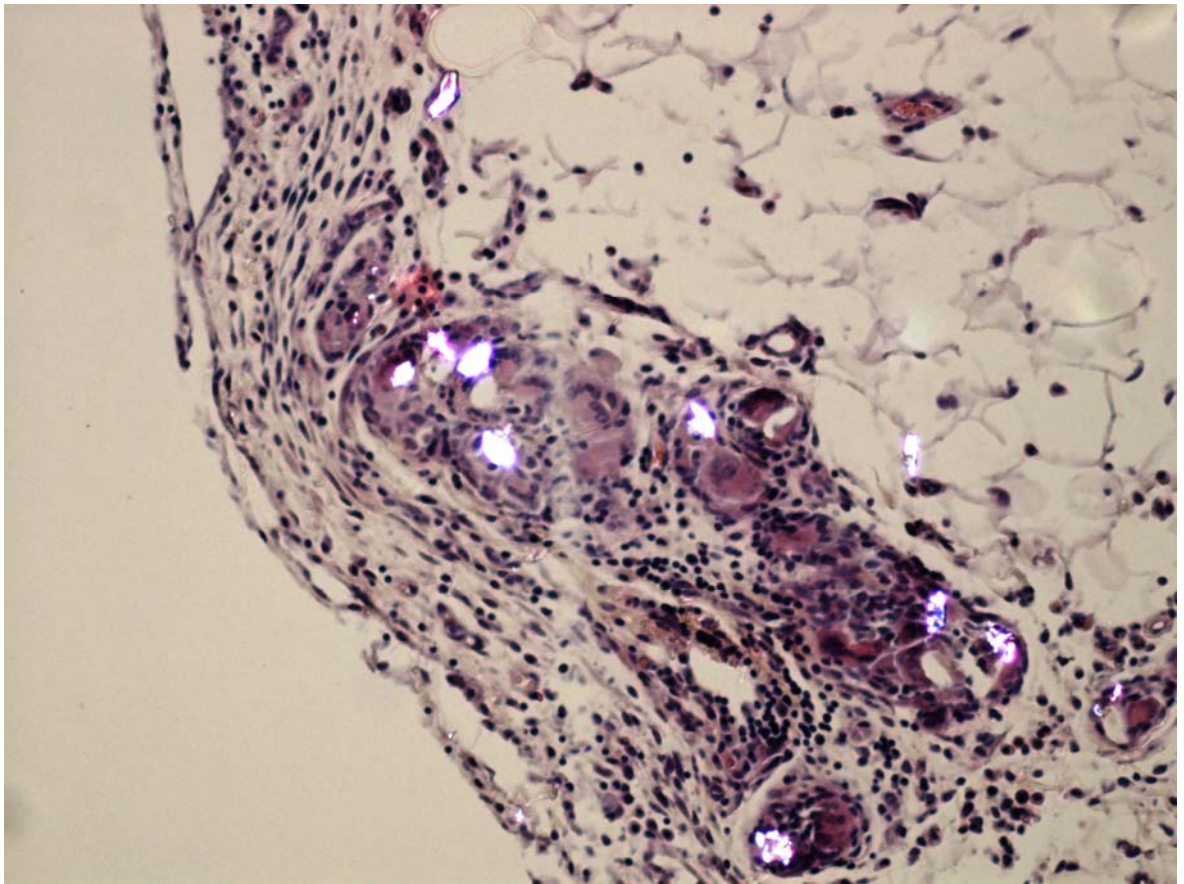


Abbildung 17: *Fremdkörpereinschlüsse mit den sie umgebenden Lymphozyten und lokal verdichtetem Bindegewebe 1:100*

Die folgenden zwei Abbildungen (18 und 19) zeigen Baumwollpartikel in Adhäsionsresektaten der Ratten. In Abbildung 19 sind die sie umgebenden Fremdkörperriesenzellen besonders deutlich zu erkennen.

Die anschließenden Abbildungen (20 bis 23) bieten einen Vergleich zweier längs geschnittener Baumwollpartikel. Bei Abbildung 20 und 21 handelt es sich um Adhäsionsresektate von Ratten der Lintgruppe, bei Abbildung 22 und 23 um ein intraoperativ entnommenes Resektat einer Bride bei einem reoperierten Kind.

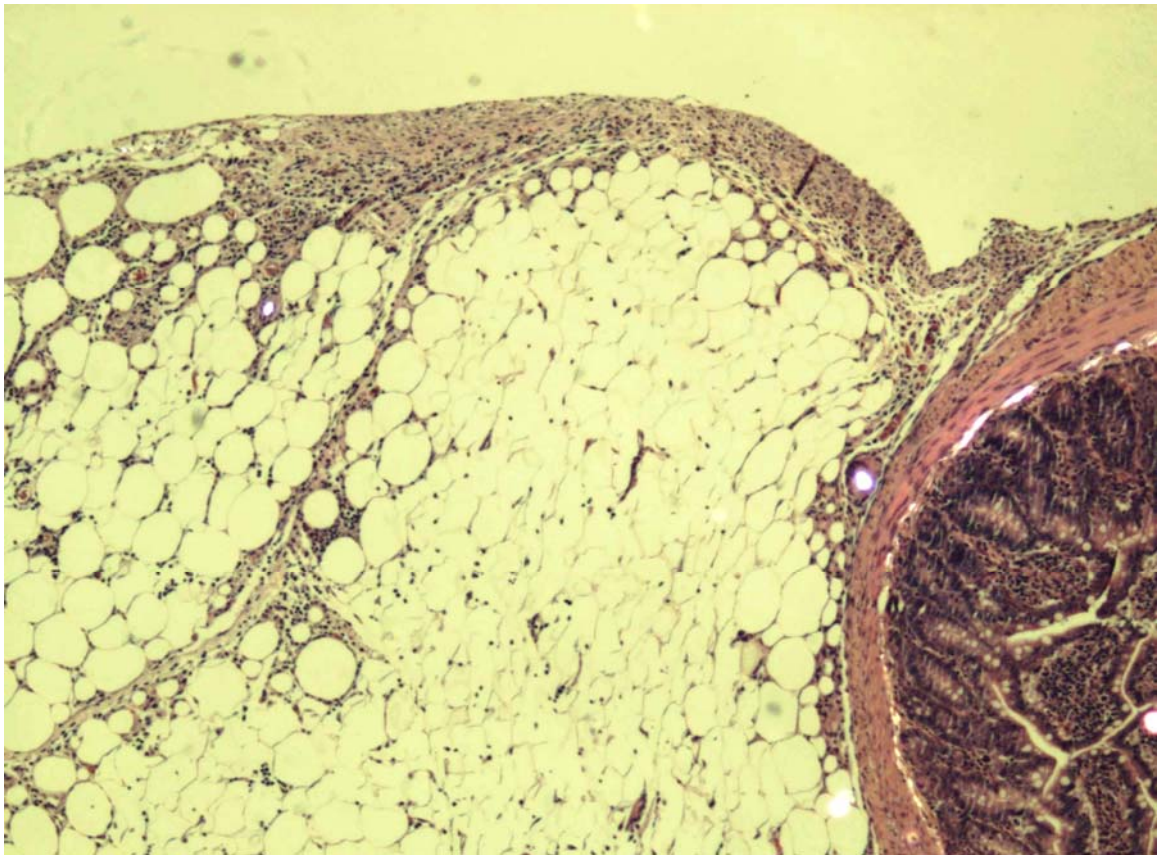


Abbildung 18: *Fremdkörperinschlüsse in einer Verwachsung am Ileum 1:40*

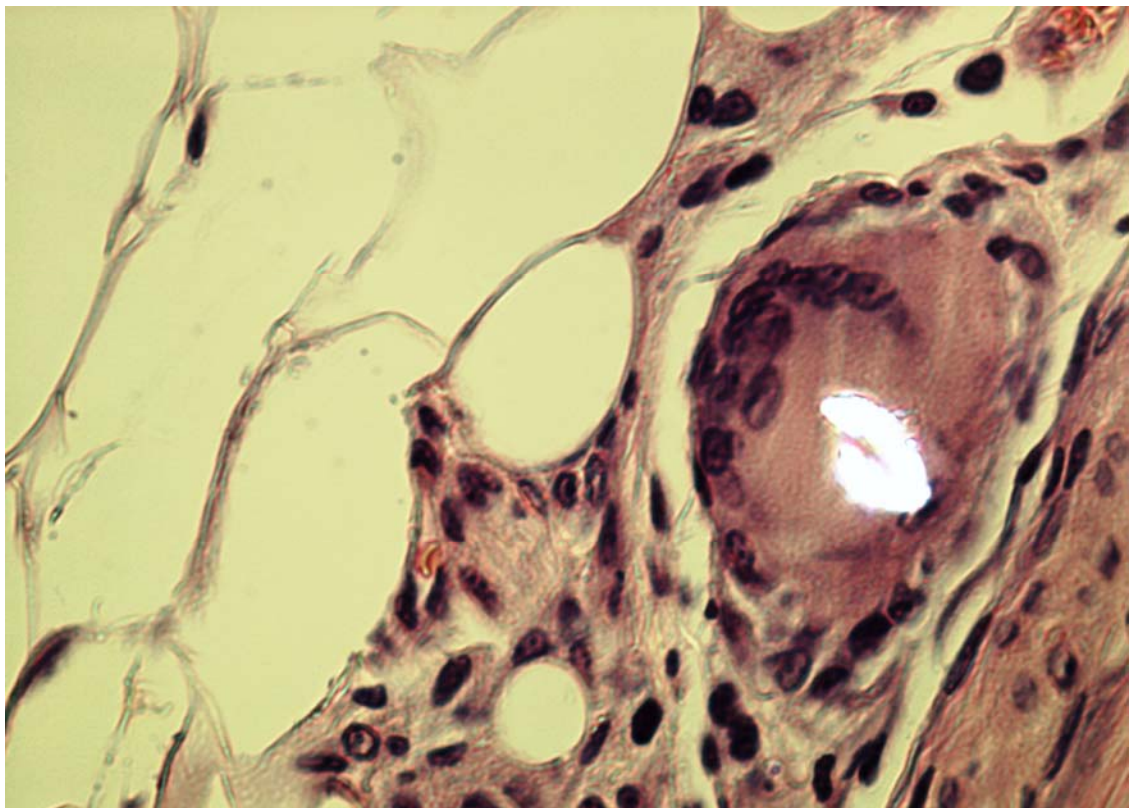


Abbildung 19: *Fremdkörperriesenzelle mit eingeschlossenem Baumwollpartikel 1:400*

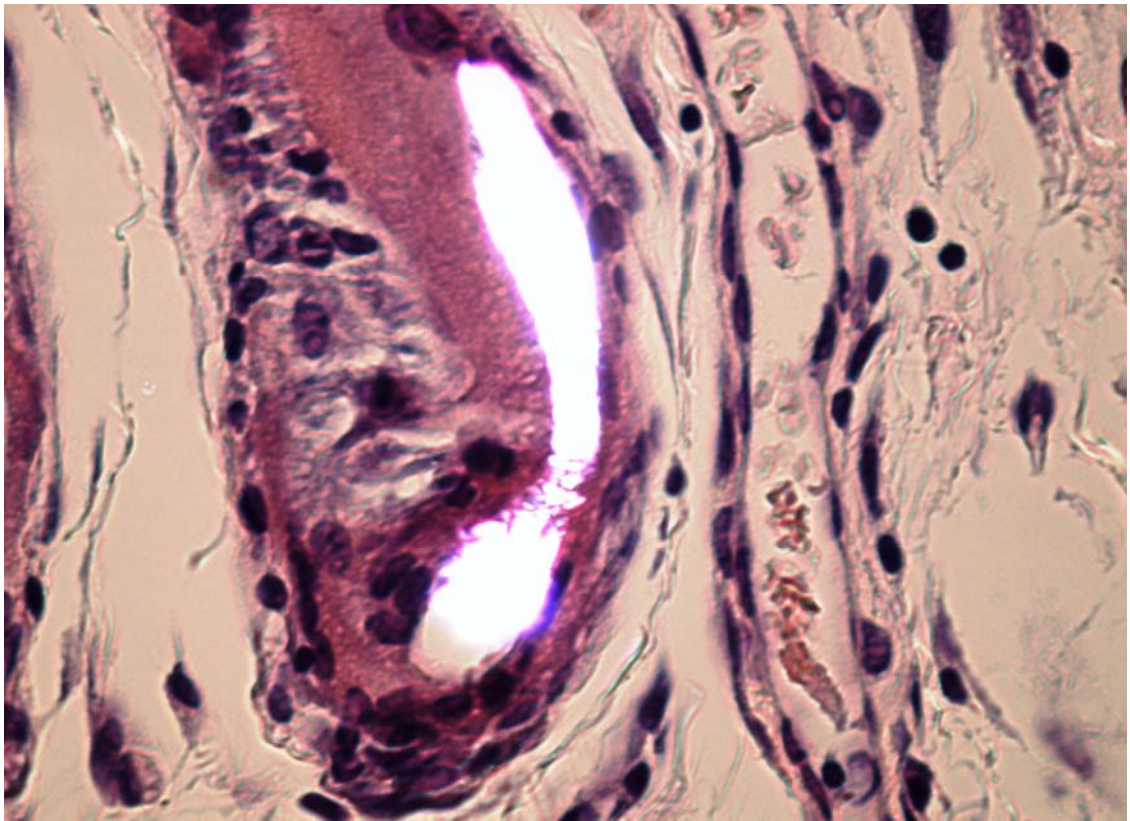


Abbildung 20: Längsanschnitt einer Baumwollfaser mit der sie umgebenden Riesenzelle 1:400

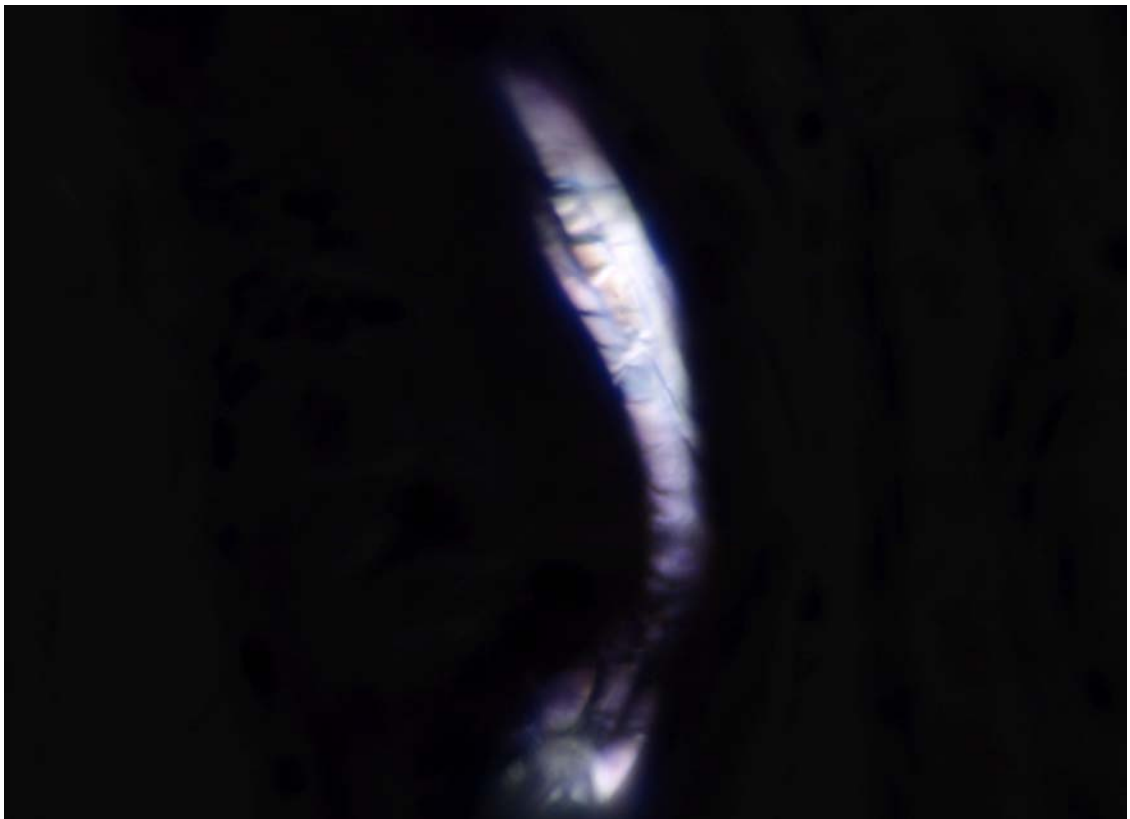


Abbildung 21: Faser aus Abb.20 bei geringer Belichtung, deutlich als Lint zu identifizieren 1:400

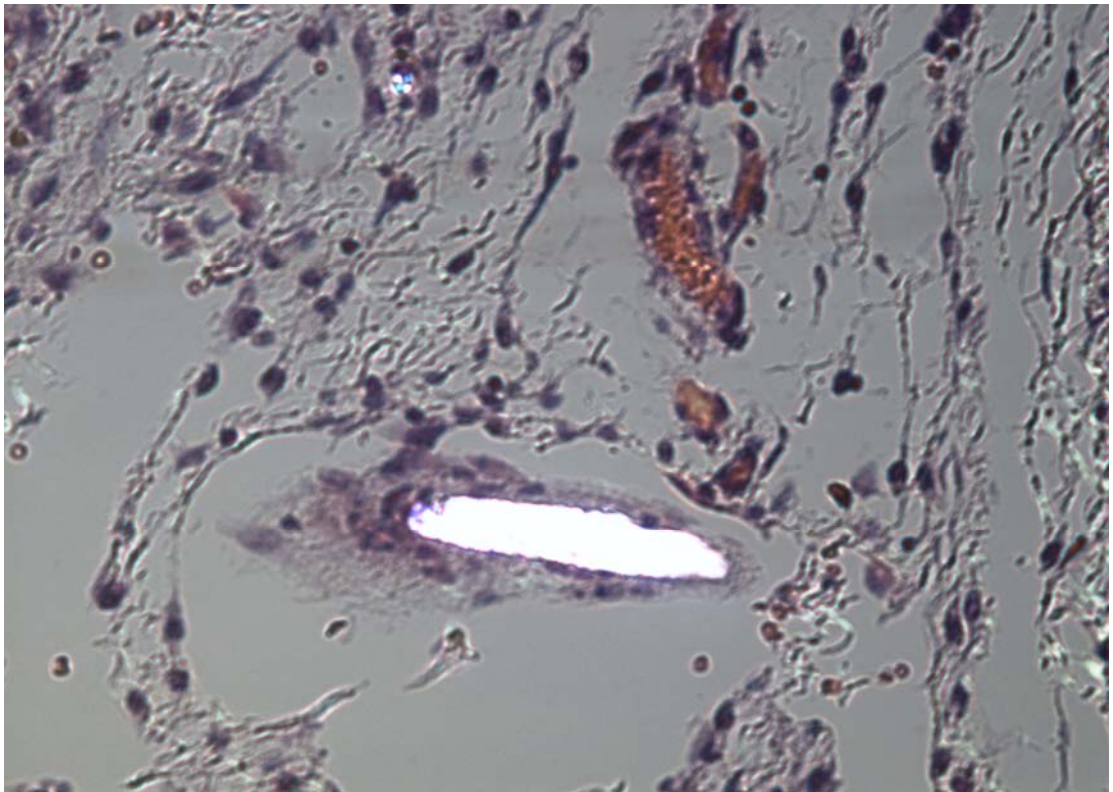


Abbildung 22: Ausschnitt aus einem humanen Bridenpräparat mit Fremdkörpermaterial 1:200

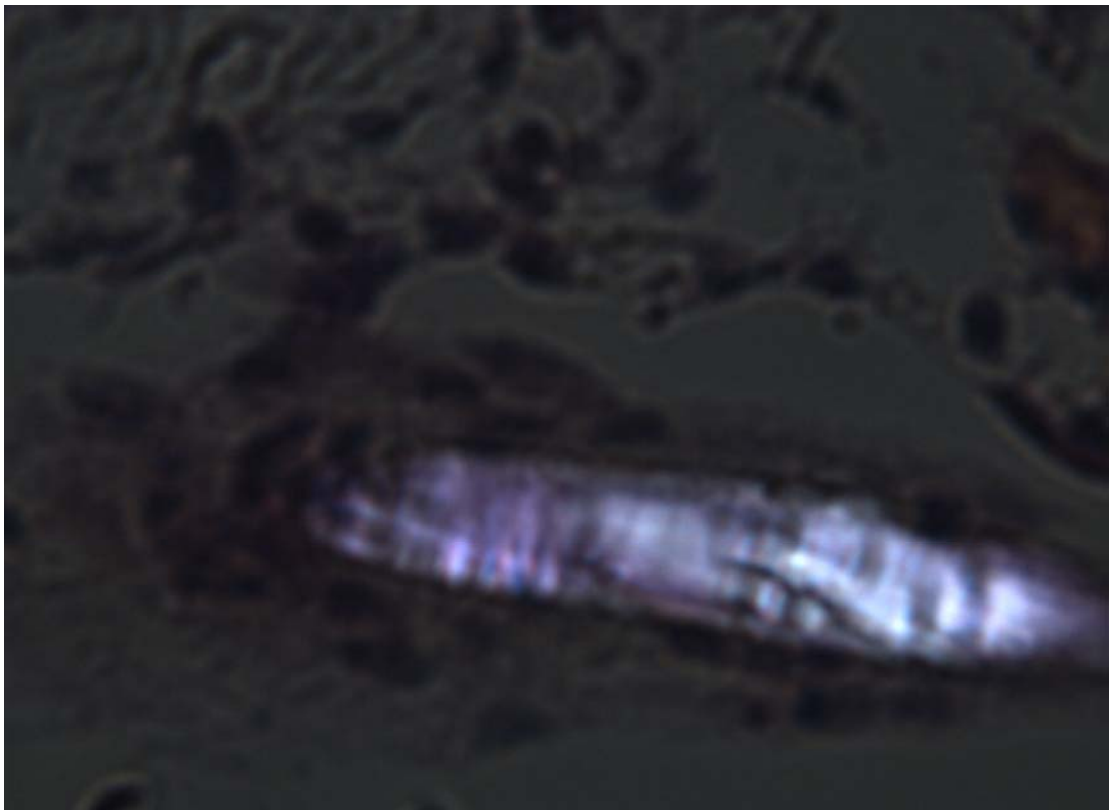


Abbildung 23: Fremdkörpermaterial aus Abb. 22 bei schwächerer Belichtung, nun deutlich als Baumwollpartikel zu identifizieren 1:400

### 6.3 Fibrinbelege auf den Abdominalorganen der mit PFC behandelten Ratten

Während der Sektion und Begutachtung der Ratten fanden sich hin und wieder weißliche, dünne, klar abgrenzbare Belege auf verschiedenen intraabdominellen Organen. Nach Sichtung der Sektionsprotokolle wurde schnell deutlich, dass sich diese Beläge lediglich bei den Tieren fanden, die mit PF 5080 behandelt worden waren. Die folgenden Bilder zeigen die beschriebenen Belege in situ.

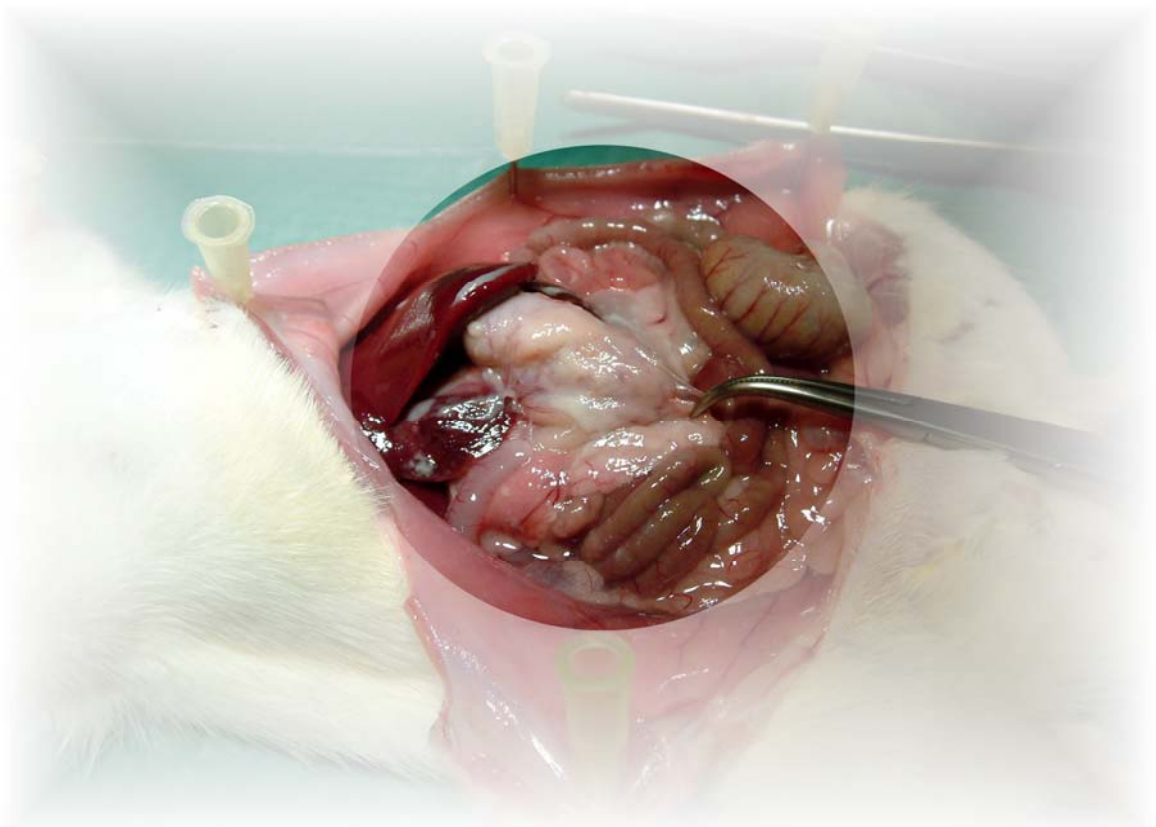


Abbildung 24: Übersichtsaufnahme Ratte mit eröffnetem Abdomen

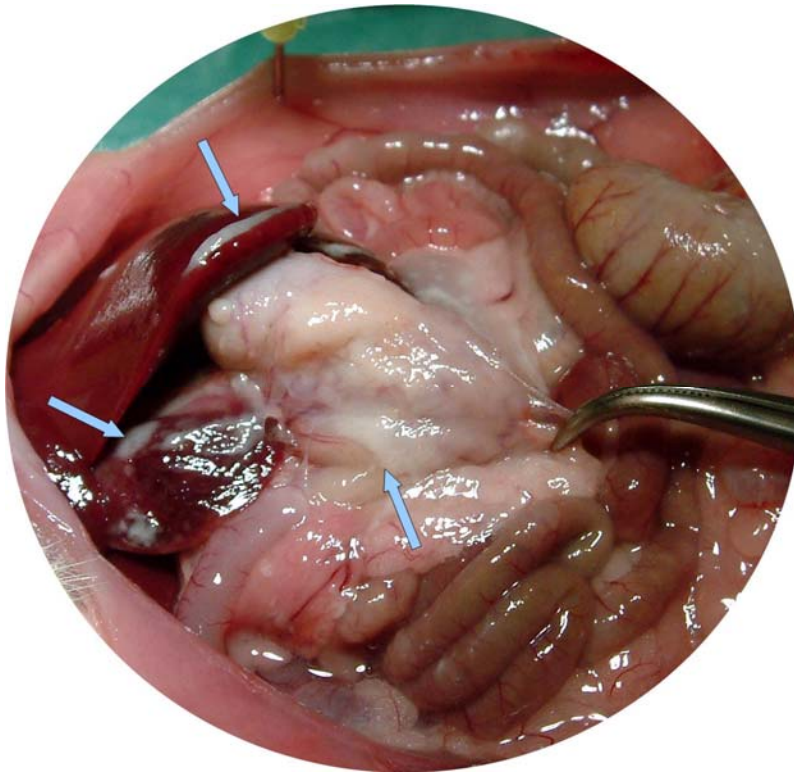


Abbildung 25: Ausschnitt mit Belegen auf Leber, Milz und Magen

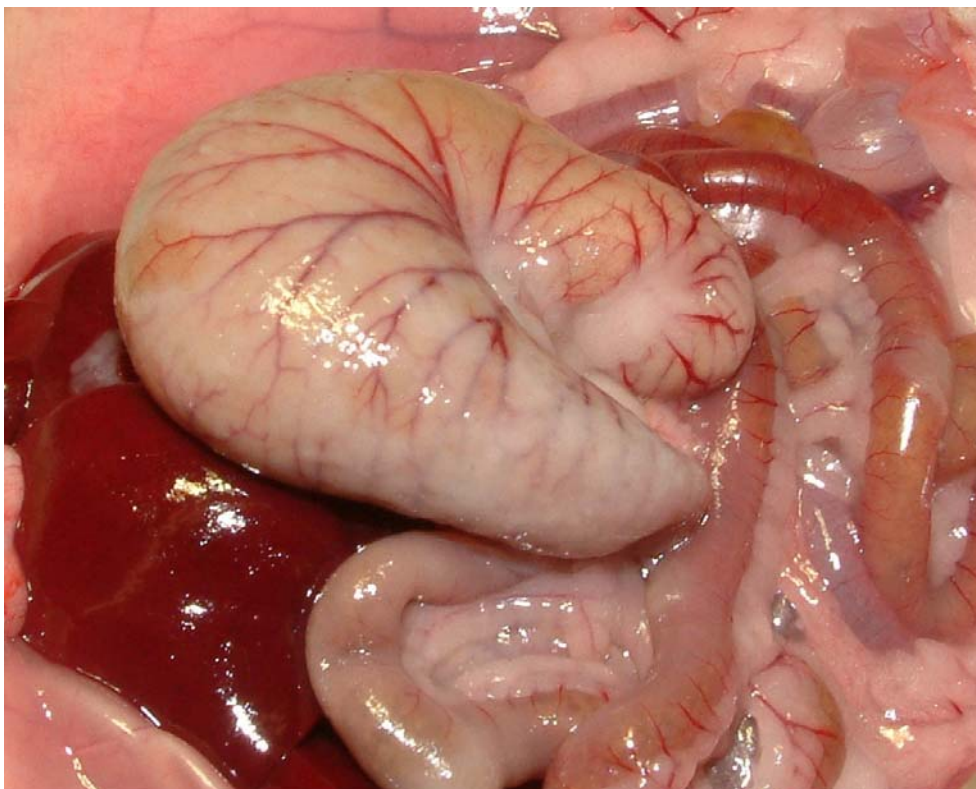


Abbildung 26: weißliche Belege auf Coecum und Ileum

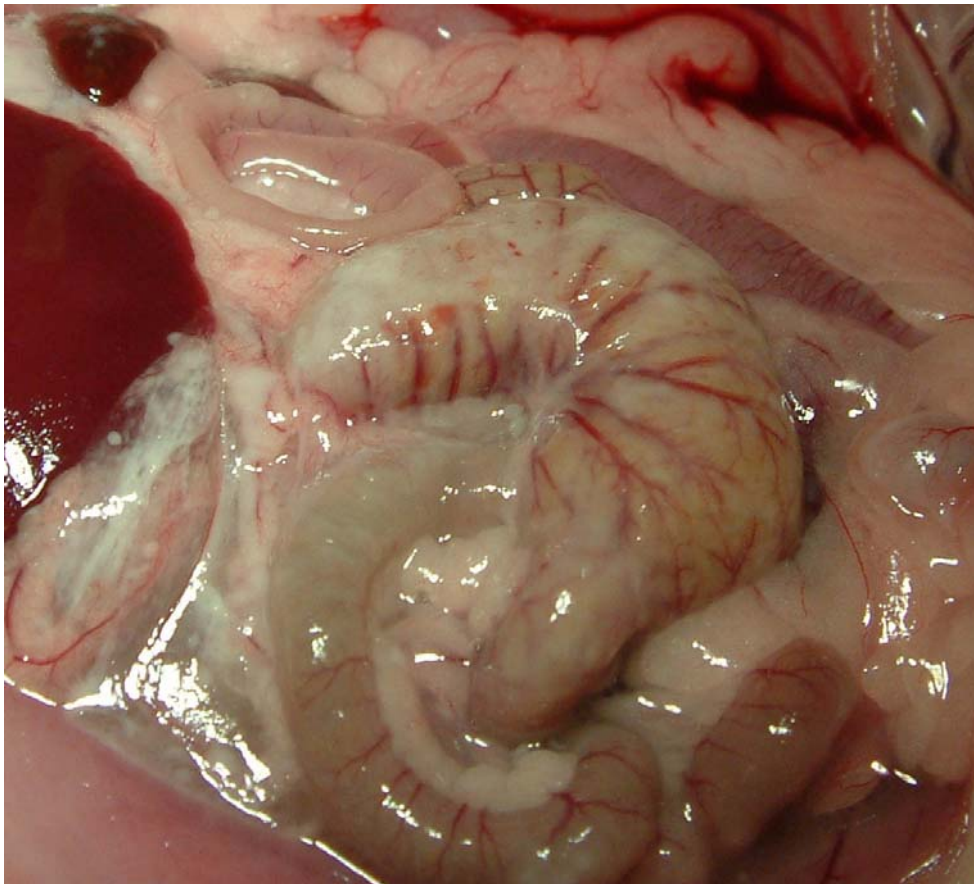


Abbildung 27: *weiße Belege und Einschlüsse im Omentum sowie auf dem Coecum*

## 7 Diskussion

Wie bereits in der Einleitung diskutiert, kommt es geradezu zwangsläufig zu Verwachsungen des Bauchfells, wenn während eines operativen Eingriffes gegenüberliegende Seiten des Peritoneums geschädigt werden.

In welchem Ausmaß dies geschieht, hängt von mehreren Faktoren ab. Der entscheidende ist das Trauma. Weiterhin spielen individuelle Disposition, das Einbringen von Noxen oder Fremdkörpern sowie physikalische Faktoren (z. B.: Luftfeuchtigkeit und Gasdruck bei Laparoskopien) eine wesentliche Rolle. Schließlich entscheiden die Reaktion des Immunsystems auf den Eingriff und die damit verbundene Veränderung des lokalen Milieus über den Ausbildungsgrad von Verwachsungen.

## **7.1 Fördern Baumwolltücher, die intraabdominell zum Einsatz kommen, die Entstehung von Adhäsionen?**

Dafür, dass der Abrieb von Baumwolltüchern auch beim Menschen einen Einfluss auf das lokale intraperitoneale Milieu hat, gibt es Indizien. Zum einen sind es veröffentlichte Berichte über Zellulose induzierte granulomatöse Peritonitiden und zum anderen die Tatsache, dass sich in den Briden reoperierter Kinder immer wieder Baumwollpartikel finden lassen<sup>[28,29]</sup>. Allerdings existiert bisher keine prospektive Untersuchung an Menschen, die einen solchen negativen Einfluss der Baumwolle beweist.

Sicher ist, dass die heute eingesetzten Bauchtücher regelmäßig Fremdkörpermaterial in der Bauchhöhle hinterlassen. Und die pathophysiologischen Mechanismen legen nahe, dass derartige Rückstände einen adhäsionsfördernden Einfluss besitzen.

Um einen negativen Effekt beim Menschen zu belegen, wäre eine klinische Studie erforderlich, in deren Verlauf herkömmliche Baumwolltücher gegen ein alternatives Material geprüft werden. Um ein geeignetes Material zu finden und Risiko-Nutzen-Abschätzungen vorzunehmen, sind Tierexperimente unabdingbar.

## **7.2 Alternativen zu baumwollenen Bauchtüchern**

Die im Rahmen der hier vorgestellten tierexperimentellen Arbeit erhobenen Daten belegen erneut, dass Baumwolltücher, die intraabdominell zum Einsatz kommen, die Zahl und Stärke postoperativer Adhäsionen bei Ratten deutlich erhöhen. Darüber hinaus konnte die Untersuchung eindeutig zeigen, dass ein als Alternative in Frage kommendes Tuch aus Polyester (Game Wipe 120<sup>®</sup>) derartige adhäsionsinduzierende Effekte nicht oder kaum besitzt. Man kann erwarten, dass beim Menschen ähnliche Effekte auftreten.

Diese Ergebnisse korrelieren mit der Arbeit von van den Tol. Die niederländische Arbeitsgruppe testete ein Kunstseide-Polyestergewebe und verglich es mit Baumwolltüchern bezüglich der adhäsionsinduzierenden Wirkung. Auch hier stellte sich ein Effekt zu Ungunsten der Baumwolltücher heraus.<sup>[64]</sup>

Theoretisch bietet Gama Wipe 120<sup>®</sup> zwei entscheidende Vorteile gegenüber dem von van den Tol verwendeten Material aus Kunstseide-Polyestergewebe: Es ist erstens steril, was im Hinblick auf eine spätere Anwendung in der Klinik entscheidende Bedeutung hat. Außerdem erlaubt es ein steriles Vorgehen bei den Tierexperimenten. Dadurch können, meines Erachtens, eindeutigere experimentelle Daten erhoben werden, denn die Kontamination der Bauchhöhle mit anderen Fremdkörpern wird minimiert. Zweitens besteht Gama Wipe 120<sup>®</sup> aus einem und nicht, wie das von van den Tol verwendete Material, aus zwei verschiedenen Fasertypen. Schon deshalb ist eine geringere Zahl potenzieller Antigene zu erwarten. Ich halte dies für wesentlich, weil – zumindest theoretisch – die Fremdkörperreaktion bei diesem Modell den entscheidenden Einflussfaktor darstellt.

Der Einsatz von Gama Wipe 120<sup>®</sup> zeigt im Tierexperiment viel versprechende Ergebnisse, da er den Adhäsionsscore bis auf das Niveau der Kontrollgruppe senkt. Aus Letzterem ist zu schließen, dass die vermehrte Bildung von Adhäsionen in der Lintgruppe auf spezifische Antigeneigenschaften der Baumwolle zurückzuführen ist. Des Weiteren steht fest das monofile Gewebe durch eine glattere Oberfläche die Oberflächentraumatisierung des Peritoneum reduziert. In der chirurgischen Praxis findet diese Tatsache ihre Bestätigung in der zunehmenden Verwendung monofiler Fäden.

Ob die hier vorgeschlagene Alternative Gama Wipe 120<sup>®</sup> sich als alltagstauglich und am Menschen einsetzbar erweist, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Tatsächlich offenbaren die histopathologischen Ergebnisse dieser Arbeit, dass auch die Gama-Wipe-Tücher Partikel im Peritoneum hinterlassen. Möglicherweise geschah dies aber nur aufgrund eines Fehlers im Versuchsaufbau: Um für den kleinen Rattensitus passende Tücher zu erhalten, wurde das Gama-Wipe-Material zuvor zerschnitten. Dies hatte offenbar ein Freisetzen von Partikeln durch Zerstörungen und Zerkleinerungen der Faser am Rande des Gewebes zur Folge.

### **7.3 Verwachsungsmindernde Wirkung von PF 5080**

Mit den Untersuchungen zur Reduktion von Verwachsungen durch Instillation von Perfluorcarbon zeigt diese Arbeit einen weiteren interessanten Ansatz. Der Adhäsionsscore der Gruppe 4 (Behandlung mit Baumwolltüchern und Instillation von PF 5080) belegt, dass PF5080 in der Lage ist, die durch Baumwolltücher hervorgerufene Adhäsionsneigung zu supprimieren. Bei den mit Gama Wipe 120<sup>®</sup> behandelten Tieren konnte PF5080 keine weitere Adhäsionsreduktion bewirken. Dass dieser Effekt nur in den mit Baumwolltüchern vorbehandelten Tieren zu beobachten war, spricht für ein immunologisches Wirkprinzip. Möglich ist, dass die postulierte immunsuppressive Wirkung der Perfluorcarbone eine lokale inflammatorische Reaktion auf die Baumwollpartikel unterdrückt.<sup>[62,63]</sup> Auch dies ist ein Hypothese, die in weiteren Untersuchungen überprüft werden muss. Schließlich bleibt zu untersuchen, ob der Effekt länger anhält als 8 Tage post operationem.

### **7.4 Belege auf den intraabdominellen Organen**

Wie in Abschnitt 8.3 beschrieben, fanden sich auf einer Vielzahl intraabdomineller Organe von mit PF 5080 behandelten Tieren flache weißliche Belege.

Unklar ist, woraus diese Belege bestehen. DiZerega beschreibt eine Matrix, die sich als ein klebriges weißes und kaugummiartiges Material auf der Oberfläche von peritonealen Schäden findet.<sup>[6,7]</sup> Er nimmt an, dieses seien Fibrinbelege.

Da Fibrin ein entscheidender Faktor bei der Adhäsionsentstehung ist, liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei den Belegen um Fibrinabbauprodukte handelt. Möglicherweise handelt es sich um durch PF 5080 deaktivierte Fibrinmonomere.

Es wird also in weiteren Untersuchungen zu klären sein, was nach größeren Beobachtungszeiträumen mit diesen Belegen geschieht. Werden sie schadlos resorbiert, oder führen sie über längere Beobachtungszeiträume hinweg doch zu Verwachsungen?

### **7.5 Welche potenziellen Fehler bergen der Versuchsaufbau, die Messmethoden und die Interpretation der Daten?**

Eine mögliche Einschränkung der Interpretierbarkeit des Easy-Adhäsionsscore ergibt sich aus folgender Möglichkeit: Eine Halbierung des Score muss nicht eine Halbierung der Symptome bedeuten. So reicht schließlich eine einzige Adhäsion, um einen potenziell tödlichen Ileus zu verursachen. Umgekehrt haben viele operierte Patienten eine Vielzahl intraabdomineller Adhäsionen, ohne je eine entsprechende Symptomatik zu entwickeln.

Trotz dieser Bedenken scheint mir die Annahme gerechtfertigt, dass eine Reduktion der Adhäsionen um z.B. ein Drittel auch eine Reduktion der Folgen von Adhäsionen um etwa ein Drittel zur Konsequenz hat. Man könnte sogar mutmaßen, dass gerade bei besonders empfindlichen Patienten, die in hohem Masse zu Verwachsungen neigen, Maßnahmen zur Prophylaxe besonders effizient sind – und zwar sowohl in Hinblick auf die Adhäsionsbildung als auch auf die Symptomausprägung.

Die hier erhobenen Daten tragen natürlich den Nachteil aller durch tierexperimentelle Untersuchungen erhobenen Daten: Der Grad der Übertragbarkeit auf den Menschen ist ungewiss. Jedoch halte ich in diesem Fall eine Vergleichbarkeit für nicht unrealistisch. Denn, wir wissen aus histologischen Untersuchungen von postoperativen Verwachsungen, die bei Kindern mit abdomineller Symptomatik reseziert wurden, dass hier regelhaft Fremdkörpereinschlüsse zu finden sind [Abb. 22, 23]. Die verstärkte Immunreaktion und die dichteren Bindegewebsstrukturen um die Fremdkörper herum, die sich in den histopathologischen Präparaten nachweisen lassen, sind ein beachtliches Indiz für die verstärkende Wirkung von Fremdkörpern auf die Adhäsionsbildung. Und es gibt keinen Grund anzunehmen, dass dies beim Menschen weniger der Fall sein sollte als bei Ratten.

Ein weiteres Argument für die Aussagekraft dieser Untersuchung: Ratten gelten im allgemeinen eher als zäh, robust und unempfindlich gegenüber Verletzungen und Infektionen. Deshalb halten auch einige das Kaninchen für ein besseres Tiermodell bei der Untersuchung von Adhäsionen. Doch, wenn nun die Ergebnisse an Ratten so deutlich sind, spricht dies für eine starke Evidenz. Deshalb muss die Vermutung erlaubt sein, dass der Effekt bei Kindern sogar noch ausgeprägter ist.

Als größte Unbekannte dieser Untersuchung muss angesehen werden, welche Auswirkungen die eingesetzten Tücher und PF 5080 auf die Entstehung von Adhäsionen außerhalb des Beobachtungszeitraums von 8 Tagen haben. Hierzu sind Langzeituntersuchungen nötig, die noch ausstehen. Dabei sind immunologische Aspekte von besonderem Interesse.

Es war interessant zu beobachten, dass die histopathologischen Präparate auffällig häufiger Linteinschlüsse als Polyesterpartikelenschlüsse zeigten. Die immunologische Reaktion, gemessen an der Anzahl der Lymphozyten und der Ausbildung von Fremdkörperriesenzellen, war bei Lintstärker als bei den Polyesterpartikeleinschlüssen.

An dieser Stelle sei erwähnt, dass die hier stattgefundenene histopathologische Begutachtung rein qualitativer Natur war und nicht darauf ausgelegt, quantitative Unterschiede herauszuarbeiten. Trotzdem stellten sich die eben erwähnten Befunde so auffällig dar, dass sie hier guten Gewissens ins Feld geführt werden können.

## **7.6 Aussichten, Vermutungen und Erwartungen**

Unter der Voraussetzung, der hier erhobene Score spiegelt klinisch relevante Verhältnisse wider, die auch über längere Zeiträume konstant bleiben, ist bei einer Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen folgendes anzunehmen: Mit der Einführung alternativer Werkstoffe anstelle der üblichen Baumwolltücher ließen sich die Adhäsionsbildung vermindern und die negativen Operationsfolgen minimieren. Dadurch wären die Lebensqualität der betroffenen Patienten verbessert und die postoperative iatrogene Morbiditäts- und Letalitätsrate gemindert. Bedeutungsvoll ist auch die Kostenersparnis, sowohl für die einzelne Klinik als auch für die Volkswirtschaft. Die einzelne Klinik darf mit einem komplikationsärmeren postoperativen Verlauf rechnen. Auf die Gesundheitskassen kommen seltener die Folgekosten der oft erst Jahre später symptomatisch werdenden Adhäsionen zu.

Genaue Zahlen zum Einsparungspotenzial beim Ersatz der Baumwolltücher durch alternatives Material waren nicht zu ermitteln. Gama Wipe 120<sup>®</sup>-Tücher sind noch sehr teuer, denn sie werden zur Zeit nur in sehr sensiblen Bereichen, z.B. der Chipindustrie, eingesetzt, wo der Bedarf verhältnismäßig gering ist und hierdurch die Kosten eher eine geringe Rolle spielen. Bei einem Einsatz in der Klinik wäre, wegen der zu erwartenden hohen Stückzahl, ein wesentlich niedrigerer Preis zu erwarten. Weil sich die Materialkosten bisher nicht kalkulieren lassen und der Grad der Adhäsionsminderung beim Menschen unklar ist, können hier noch keine konkreten ökonomischen Aussagen gemacht werden. Jedoch lassen die jährlichen Kosten, die durch postoperative Verwachsungen entstehen, Einsparungsmöglichkeiten im dreistelligen Millionenbereich vermuten.

In jedem Fall ist eine wissenschaftliche Prüfung am Menschen wünschenswert. Ebenso wünschenswert ist eine Kooperation mit den Herstellern von Geweben. Hierdurch ließen sich die Materialien eventuell noch mehr auf medizinische Bedürfnisse hin optimieren.

Während die Saugeigenschaften bereits optimal erscheinen, könnten Eigenschaften wie Weichheit und Faserglätte zur Oberflächenschonung, aber auch die Abriebneigung noch verbessert werden.

Schließlich bleibt zu sagen, dass die verschiedenen Ansätzen zur Vermeidung von Adhäsionen, wie sie sowohl in dieser als auch in anderen Arbeiten verfolgt wurden, immer nur zu einer Reduktion, nicht aber zur einer völligen Vermeidung geführt haben. Ob je eine Methode gefunden

wird, die nebenwirkungsarm eine vollständige Unterdrückung der Entstehung von postoperativen Verwachsungen bewirkt, bleibt zu bezweifeln. Eines jedoch scheint zumindest für die nähere Zukunft sicher: Um eine möglichst geringe Zahl von postoperativen Verwachsungen zu erreichen, ist eine Vielzahl von Faktoren zu berücksichtigen. Das heißt für den Chirurgen im klinischen Alltag, sich nicht auf eine einzelne Maßnahme zur Adhäsionsvermeidung zu verlassen, sondern sich der Komplexität und Kompliziertheit der Adhäsionsprophylaxe stets bewusst zu sein.

## Anhang

### Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung eines herkömmlichen Bauchtuches bei einer Vergrößerung von 1:100	18
Abbildung 2: Mikrostruktur des Gamma Wipe-Gewebes (Vergrößerung 1:200).	20
Abbildung 3: Gefäßklemme (DIETHRICH Micro Bulldog Clamp C2 der Firma Miltex)	22
Abbildung 4: Box-Plot der Rangverteilungen des erreichten Adhäsionsscores in allen 5 Gruppen	24
Abbildung 5: Box-Plot der Rangverteilungen des Adhäsionsscores in Gruppen 2 und 3	26
Abbildung 6: Box-Plot der Rangverteilungen des Adhäsionsscores in den Gruppen 2 und 4	27
Abbildung 7: Box-Plot der Rangverteilungen des Adhäsionsscores in den Gruppen 3 und 5	28
Abbildung 8: Lintpartikel bei einer Vergrößerung von 1:200	29
Abbildung 9: Lintpartikel bei einer Vergrößerung von 1:1000	30
Abbildung 10: Gama Wipe 120® bei einer Vergrößerung von 1:200	31
Abbildung 11: Gama Wipe 120® bei einer Vergrößerung von 1:1000	32
Abbildung 12: Gama Wipe 120® bei einer Vergrößerung von 1:1000	32
Abbildung 13: Adhäsion am Magen mit Fremdköperereinschluss vom Polyestertyp 1:100	34
Abbildung 14: Adhäsion am Magen mit Fremdkörperereinschluss 1: 400	34
Abbildung 15: Fremdkörperereinschluss vom Polyestertyp aus Abb.14, geringe Belichtung 1:400	35
Abbildung 16: Adhäsion mit zahlreichen doppelbrechenden Fremdkörperpartikeln 1:20	36
Abbildung 17: Fremdkörperereinschlüsse mit den sie umgebenden Lymphozyten und lokal verdichtetem Bindegewebe 1:100	37
Abbildung 18: Fremdkörperereinschlüsse in einer Verwachsung am Ileum 1:40	38
Abbildung 19: Fremdkörperriesenzelle mit eingeschlossenem Baumwollpartikel 1:400	38
Abbildung 20: Längsanschnitt einer Baumwollfaser mit der sie umgebenden Riesenzelle 1:400	39
Abbildung 21: Faser aus Abb.20 bei geringer Belichtung, deutlich als Lint zu identifizieren 1:400	39
Abbildung 22: Ausschnitt aus einem humanen Bridenpräparat mit Fremdkörpermaterial 1:200	40
Abbildung 23: Fremdkörpermaterial aus Abb. 22 bei schwächerer Belichtung, nun deutlich als Baumwollpartikel zu identifizieren 1:400	40
Abbildung 24: Übersichtsaufnahme Ratte mit eröffnetem Abdomen	41

Abbildung 25: <i>Ausschnitt mit Belegen auf Leber, Milz und Magen</i>	42
Abbildung 26: <i>weißliche Belege auf Coecum und Ileum</i>	42
Abbildung 27: <i>weißliche Belege und Einschlüsse im Omentum sowie auf dem Coecum</i>	43

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: <i>Nach Myllärniemi et al 1967, Studie Kaninchen, n pro Gruppe =10</i> <sup>[27]</sup>	11
Tabelle 2: <i>Ansätze zur Adhäsionsprophylaxe nach K.-H. Treutner und B. Risberg</i> <sup>[52,55]</sup>	17
Tabelle 3: <i>Scoring-System nach Moreno, E. und Zühlke, H.V.</i> <sup>[30,31]</sup>	23
Tabelle 4: <i>Mittelwert des Adhäsionsscores pro Gruppe</i>	23
Tabelle 5: <i>Darstellung der Mittleren Ränge (nach Kruskal-Wallis, <math>p = 0,037</math>)</i>	25
Tabelle 6: <i>Mittlere Ränge der Gruppen 2 und 3 (nach Mann-Whitney <math>p = 0,037</math>)</i>	25
Tabelle 7: <i>Mittlere Ränge der Gruppen 2 und 4 (nach Mann-Whitney <math>P &lt; 0,005</math>)</i>	26
Tabelle 8: <i>Mittlere Ränge der Gruppen 3 und 5 (nach Mann-Whitney <math>P &lt; 0,93</math>)</i>	27

## Literaturverzeichnis

- 1 Lehrberger F. J.: postoperativer mechanischer Ileus. Arch. Klein. Chir.. 1978, 347, S.379,
- 2 Ince A.; Bülbül M.: Peritoneal fibrinolytic activity in peritonitis. The American Journal of Surgery. 2002, 183, S.67-69,
- 3 diZerega G.S.: Contemporary adhesion prevention.. Fertil. Steril.. 1994, 61, S.219-235,
- 4 Lüdeke H.: Bauchfellverwachsungen. Med Klein.. 1961, 56, S.520,
- 5 Schwemmler K.: Paralytischer und postoperativer Ileus. Münch. Med. Wochschr.. 1976, 118, S.219,
- 6 diZerega G.S.: Biochemical events in peritoneal tissue repair.. Eur J Surg Suppl. 1997, 577, S.10-16,
- 7 diZerega G.S. : peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. Hum Reprod Update 2001. 2001, 7 (6), S.545-55,
- 8 Kathleen E. R.; diZerega G.S.: Function of Peritoneal Exudate Cells after Abdominal Surgery. Journal of investigative Surgery. 1993, 6, S.9-23,
- 9 Liakakos T.; Young R.L.: Peritoneal Adhesions: Etiology, Pathology, and Clinical Significance. Digestiv Surgery. 2001, 18, S.260-273,
- 10 Menzies D.: Peritoneal adhesions: Incidence, cause and prevention.. Surg Annu Surg. 1992, 24, S.27-45,
- 11 Vipond M.N.;Whawell S.A.: Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. . Lancet. 1990, 335, S.1120-2,
- 12 diZerega: The peritoneum: postsurgical repair and adhesion formation.. Femal reproductive surgery.. 1992, S.2-18,
- 13 Thompson J.N. : Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: possible mechanism of adhesion formation.. Br J Surg. 1989, 76, S.382-384,
- 14 Ellis H.: Prevention and treatment of adhesions.. Infect Surg. 1983, 11, S.803-807,
- 15 Gibson C.L.: A study of 1000 operations for acute intestinal obstruction, 1888-1898.. Ann Surg. 1900, 32, S.486-490,
- 16 Vick R.M.: Statistics of acute intestinal obstruction. . B MJ. 1932, 2, S.546-549,
- 17 McEntee G.: Current spectrum of intestinal obstruction.. Br J Surg. 1987, 74, S.976-980,
- 18 Ray N.F.: Economic impact of hospitalization for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988.. Surg Gynecol Obstet. 1993, 176, S.271-276,
- 19 Ivarsson M-L.: The impact of bowel obstruction due to adhesions.. Eur J Surg Suppl. 1997, 577,

- 20 Holmdahl L.: The Role of Fibrinolysis in Adhesion Formation.. Eur J Surg; Suppl. 1997, 577, S.24-31,
- 21 Renz H.: Tumor necrosis factor-alpha, interleukin 1 , eicosanoid hydrogen peroxid release from macrophages exposed to glove starch particles.. Clin Immunol Immunopathol. 1993, 68, S.21-28,
- 22 Duron J-J.: Post-operative Peritoneal Adhesions and Foreign Bodies.. Eur J Surg Suppl. 1997, 163, 579, S.15-1,
- 23 Schütz U.: Adhäsionsbedingter postoperativer Darmverschluss. Therapiewoche. 1983, 33, S.4706-4713,
- 24 German W.M.: Dusting powder granulomas followin surgery.. Surg Gynec Obstet. 1943, 76, S.501-507,
- 25 Seelinger M.G.: The Talcum powder problem in surgery an its solution.. JAMA. 1943, 123, S.950-954,
- 26 Myllärniemi, H.: Adhesion and granuloma formation after abdominal operations. Int Surg. 1966, 131, S.312-318,
- 27 Myllärniemi H.: Foreign material in adhesion formation after abdominal surgery . Acta Chir Scan Supp. 1967, 377, S.1-43,
- 28 Brittan R.F.: Cellulose granulomatous peritonitis. Br J Surg. 1984, 71, S.452-453,
- 29 Tinker M.A.: Granulomatous peritonitis due to cellulose fibers from disposable surgical fabrics.. Ann Surg. 1974, 180, S.831,
- 30 Moreno E.: Influence of Different Aetiological Agents in the Formation of Postoperative eritoneal Adhesions: Experimental Study in Rats. Dig Surg. 1993, 10, S.101-105,
- 31 Zühlke H.V.: Pathophysiologie und Klassifikation von Adhäsionen.. Langenbecks Arch Chir suppl II. 1990, //, S.1009-1016,
- 32 Korell: Aktuelle Adhäsionsprophylaxe in der operativen Gynäkologie.. Der Gynäkologe . 2002, 12, S.1218-1223,
- 33 Menzies D.: Intestinal obstructions from adhesions: How big is the problem?. Ann R Coll Surg Engl. 1990, 72, S.60-63,
- 34 Soybel D.I.: Ileus and owel obstruction. Hrsg.: Greenfield L.J.: Surgery: Scientific Principles and Practice.. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997 S.817-83,
- 35 Monk B.J.: Adhesion-related complications of radical hysterectomy.. Proc 24th Annu Meet of the Felix Ruthledge Society. Laguna Beach, 1993
- 36 Luijendijk R.W.: Foreign material in postoperative adhesions.. Ann Surg. 1996, 223, S.22-248,

- 37 Capsi E.: The importance of peritoneal adhesions in tubal reconstructive surgery for infertility.. Fertil Steril. 1979, 31, S.296-300,
- 38 Diamond E.: Lysis of posoperative pelvic adhesions in infertility. Fertil Steril. 1979, 31, S.287-295,
- 39 Frantzen C.: Microsurgery and postinfectious tubal infertility. Fertil Steril. 1982, 38, S.397-420,
- 40 Tulandi T.: Salpingo-ovariolysis: a comparison between laser surgery and electrosurgery. Fertil Steril. 1986, 45, S.489-491,
- 41 Duffy D.M.: Adhesion controversies: Pelvic pain as a cause of adhesions. J Reprod Med. 1996, 41, S.19-26,
- 42 Peters A.A.W.: A randomized clinical trial on the benefit of adhesiolysis in patients with intraperitoneal adhesions and chronic pelvic pain. Br J Obstet Gynaecol. 1992, 99, S.59-62,
- 43 Wilins B.M. : Incidence of postoperative adhesion obstruction following neonatal laparotomy. R J Surg. 1986 , 73 , S.762-764,
- 44 Ray N.F.: Abdominal Adhesiolysis: Inpatient Care and Expenditures in the US in 1994. Am Coll Surg. 1998, 186, S.1-9, 1072-7515/98.
- 45 von Dembowski T.: (1889) Ueber die Ursachen der peritonealen Adhäsionen nach chirurgischen Eingriffen mit Rücksicht auf die Frage des Ileus nach Laparotomien. Langenbecks Arch Chir . 1889, 37, S.745,
- 46 Payr E: Biologisches zur Entstehung, Rückbildung und Vorbeugung von Bauchfellverwachsungen.: Band Zentralbl Gynäkol. 1924, 14 , 718.
- 47 Treutner K.-H.: Prophylaxe und Therapie intraabdomineller Adhäsionen: eine Studie an 1200 Kliniken in Deutschland Der Chirurg1995, 66, 398-403
- 48 Asbun H.J.: Small bowel obstruction and its management.Int Surg 1989, 7,423
- 49 Landercasper J.: Long-term outcome after hospitalization for small-bowel obstruction. Arch Surg1993, 128,765
- 50 Barkan H.: Factors predicting the recurrence of adhesive small-bowel obstruction. Am J Surg1995, 170,361
- 51 Stewart R.M.: The incidence and risk of early postoperative small bowel obstruction: a cohort study.Am J Surg1987, 154,643
- 52 Treutner K.-H.: Adhäsionsprophylaxe Wunsch und Wirklichkeit. Chirurg 2000,71,510-517
- 53 O'Leary D.P.: The influence of suturing and sepsis on the development of postoperative peritoneal adhesions. Ann R Coll Surg Engl 1992,74,134
- 54 Aysan E.The role of intra-peritoneal honey administration in preventing post-operative

- peritoneal adhesions. *Eur J Obst Gyn* 2002, *104*,152–155
- 55 Risber B. Adhesions: Preventive Strategies. *Eur J Surg* 1997, *Suppl 577 163*, 32-39
- 56 Gauger PG Initial experience with partial liquid ventilation in pediatric patients with the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1996, *24*,16-22
- 57 Hirschl R.B. Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1997, *75*,404-405
- 58 Leach C.L. Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1996, *33*,5761-767
- 59 Alliance Pharmaceutical Corp. Preliminary results of LiquiVent phase 2-3 clinical study. Presented at the Annual Meeting of the American Thoracic Society, San Francisco. May 2001.
- 60 Hirschl RB Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2002, *16*,5781-787
- 61 Morris P.K. Distribution of pulmonary blood flow in the perfluorocarbon filled lung. *Intensive Care Med.* 2000, *67*,81-787
- 62 Koch T. Perfluorohexane Attenuates Proinflammatory and Procoagulatory Response of Activated Monocytes and Alveolar Macrophages. *Anesthesiology* 2001, *94*,101–9
- 63 Woods C.M. Perflubron attenuates neutrophil adhesion to activated endothelial cells in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000, *278*, 1008–1017
- 64 van den Tol M.P. Reduction of intraperitoneal adhesion formation by use of non-abrasive gauze. *BrJSurg* 1997, *84*,1410-5

## Danksagung

Ich danke zuvörderst meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Joachim Wit für die Überlassung des Themas und die uneingeschränkte und freundschaftliche Hilfe bei der Durchführung dieses Projektes.

Ebenfalls gilt mein Dank:

Herrn Stephan Kraft und OA Dr. med. Mario Rüdiger für die Idee der Adhäsionsunterdrückung mittels Perfluorcarbon.

Frau OÄ Dr. med. Petra Degenhardt für ihren chirurgischen und tierexperimentellen Beistand.

Frau OÄ Dr. Nanette Sarioglu aus dem paidopatologischen Institut der Charité für die tatkräftige Unterstützung bei der Aufarbeitung und Auswertung der histologischen Präparate.

Frau Dr. Ingeborg Kuchler, Mitarbeiterin des Biometrischen Institutes der Charité für die Überprüfung der statistischen Aussagen dieser Arbeit.

Der Tierschutzbeauftragten Frau Dr. Claudia Fehrenberg für ihre stets freundliche und kompetente Hilfe bei Fragen im Umgang mit Versuchstieren.

PD Dr. Winfried Barthlen für seinen Rat und seine aufbauenden Worte.

Sissy Mewes für ihren Beistand im Kampf mit der Bürokratie.

Ich danke besonders meinem Freund Christian Wit, für seine hilfreichen Hände und Ideen bei der Umsetzung des experimentellen Teils der Arbeit.

Ich danke sehr meiner Liebsten, ohne deren Geduld und Motivation diese Arbeit wohl nicht zu einem Abschluss gefunden hätte.

Schließlich danke ich meinen Eltern. Ohne ihre Liebe und Förderung hätte ich mir die großen Wünsche meines Lebens nicht erfüllen können.

## Lebenslauf

Geburtstag: 15.11.1975

Geburtsort: Berlin

Eltern: Jutta und Manfred Grund

### S c h u l b i l d u n g

1982 bis 1990 Polytechnische Oberschule Ernst Busch im damaligen Ostteil Berlins

1990 bis 1995 1.Gymnasium von Pankow Carl-von-Ossietzky

### Z i v i l d i e n s t

1995 bis 1996 Sozialpädiatrisches Zentrum II des Virchow Klinikums

### H o c h s c h u l b i l d u n g

1996 2 Semester an der Biologischen Fakultät der HU zu Berlin

1997 bis 2004 Studium der Medizin an der Charité

Jun. bis Okt.2004 Arzt im Praktikum in der Hepatologie (Leitung Prof. Hopf) der Gastroenterologischen Abteilung der Inneren Medizin der Charité (Leitung Prof. Bertram Wiedenmann)

seit Okt. 2004 Assistenzarzt in der Hepatologie (Leitung Prof. Hopf) der Gastroenterologischen Abteilung der Inneren Medizin der Charité (Leitung Prof. Bertram Wiedenmann)

## Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass :

diese Dissertation eine in selbständiger wissenschaftlicher Arbeit verfasste Abhandlung ist. Der Text der Dissertation ist bisher weder vollständig noch in Teilen veröffentlicht.

von mir weder früher noch gleichzeitig ein Promotionsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde.

mir die geltende Promotionsordnung bekannt ist.

-----

Datum

-----

Unterschrift