3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Beobachtungen

Die Tiere vertrugen die Operation gut und kein Tier verstarb während der Experimente. In der Nachbeobachtungszeit war festzustellen, daß die meisten Tiere am zweiten Tag nach der Operation wieder freßlustig waren und spätestens am dritten postoperativen Tag wieder Stuhlgang hatten. Diarrhöen oder pathologische Stuhlbeimengungen wurden bei keinem der Tiere beobachtet. Die Hautwunden waren bei allen Tieren primär verheilt.

3.2 Gewichtsveränderung

Die Tiere hatten ein durchschnittliches Ausgangsgewicht von 372g, wobei das niedrigste Gewicht 303g und das höchste 489g betrug.

In der **Gruppe 1** (Kontrollgruppe, Anastomose ohne Injektion) betrug das mittlere Ausgangsgewicht 370g (Min: 315g ; Max: 398g), das mittlere postoperative Gewicht bei Relaparotomie 359g (Min: 315g ; Max: 409g) und der mittlere Gewichtsverlust 11g.

In der Untergruppe 1.1 (Relaparotomie nach 5 Tagen) zeigte sich ein mittlerer Gewichtsverlust von 29g, wobei das mittlere Ausgangsgewicht bei 377g und das mittlere Gewicht nach 5 Tagen bei 348g lagen. In der Untergruppe 1.2 (Relaparotomie nach 7 Tagen) lag der mittlere Gewichtsverlust bei 24g, das mittlere Ausgangsgewicht betrug 378g und das mittlere Gewicht am 7.Tag 354g. In der letzten Untereinheit aus der Kontrollgruppe, Gruppe 1.*3* (Relaparotomie nach 14 Tagen), kam es zu einem mittleren Gewichtsanstieg von 21g bei einem Ausgangsgewicht von durchschnittlich 354g und einem mittleren Gewicht am Ende der Beobachtungszeit von 375g.

In der **Gruppe 2** (Tiere mit Injektion von TGFα) betrug das mittlere Gewicht vor der Operation 378g (Min: 312g ; Max: 481g) und das mittlere Gewicht zum Zeitpunkt der Relaparotomie 367g (Min: 316g ; Max: 460g). Daraus ergab sich ein mittlerer Gewichtsverlust von 12g.

In der Untergruppe 2.1 (Relaparotomie nach 5 Tagen) wurde ein mittlerer Gewichtsverlust von 32g bei einem Gewicht von durchschnittlich 406g vor der Operation und 374g bei Relaparotomie, verzeichnet. In der zweiten Untergruppe, Gruppe 2.2 (Relaparotomie nach 7 Tagen), zeigte sich ein mittlerer Gewichtsverlust von 15g. Das präoperative Gewicht lag hier im Mittel bei 369g und das durchschnittliche Gewicht am 7.Tag bei 354g. Die Untergruppe 2.3 (Relaparotomie nach 14 Tagen) legte im Durchschnitt 11g an Gewicht zu. Hier war das mittlere Ausgangsgewicht 361g und das postoperative Gewicht am 14.Tag im Mittel 372g.

In der **Gruppe 3** (Tiere mit Injektion von TGFα und PDGF) lag das Gewicht vor den Operationen im Mittel bei 370g (Min: 319g ; Max: 406g) und nach der Beobachtungszeit bei 364g (Min: 314g ; Max: 433g). Der mittlere Gewichtsverlust betrug also 5g.
Die Untergruppe 3.1 (Relaparotomie am 5.Tag) hatte ein mittleres Ausgangsgewicht von 367g und am Ende des Versuchs ein Gewicht von durchschnittlich 344g, woraus sich ein mittlerer Gewichtsverlust von 23g ergibt. In der Untergruppe 3.2 (Relaparotomie am 7.Tag) betrug dieser mittlere Gewichtsverlust noch 21g. Das Ausgangsgewicht lag im Mittel bei 371g und das Gewicht bei Relaparotomie bei 350g. Die Untergruppe 3.3 (Relaparotomie nach 14 Tagen) nahm im Durchschnitt 29g zu. In dieser Gruppe betrug das mittlere Gewicht vor dem Versuch 371g und am Ende des Versuches 400g.

In der **Gruppe 4** (Tiere mit Injektion von TGFα und FGF) hatten die Tiere ein mittleres Ausgangsgewicht von 370g (Min: 303g ; Max: 489g) und ein mittleres Gewicht bei Relaparotomie von 358g (Min: 287g ; Max: 447g). Der durchschnittliche Gewichtsverlust lag bei 12g.

Die Tiere der Untergruppe 4.1 (Relaparotomie nach 5 Tagen) nahmen um durchschnittlich 35g ab. Das mittlere Ausgangsgewicht betrug 383g und das Gewicht bei Relaparotomie 348g. In der Untergruppe 4.2 (Relaparotomie nach 7 Tagen) verloren die Tiere durchschnittlich 17g an Gewicht, wobei sie im Mittel vor der Operation 368g und nach den 7 Tagen 351g wogen. Die letzte Untergruppe, Gruppe 4.3 (Relaparotomie nach 14 Tagen), hatte ein mittleres Ausgangsgewicht von 360g und ein durchschnittliches Gewicht am Tage der Relaparotomie von 375g. Das ergibt eine mittlere Gewichtszunahme von 15g.

Die Einzelgewichte und Gewichtsdifferenzen der Tiere sind im Anhang in Tabelle 7.1 aufgelistet. Die durchschnittlichen Gewichte vor der Operation und bei Relaparotomie in den einzelnen Untergruppen sind in Abbildung 3.1 graphisch dargestellt. Der mittlere Gewichtsverlust in diesen Untergruppen ist aus Abbildung 3.2 zu ersehen.

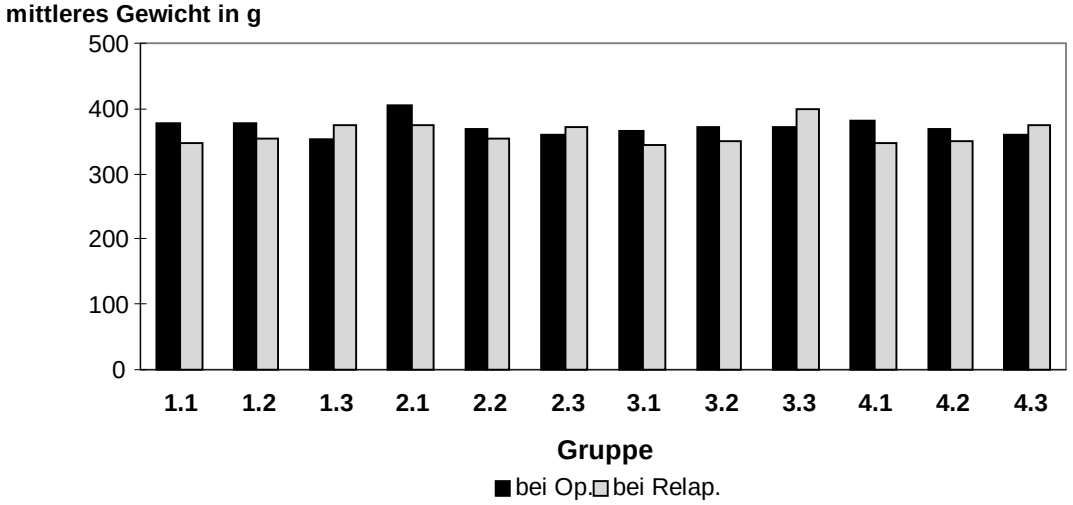

Abb.3.1 Gewichtsveränderung in den einzelnen Gruppen: Gruppe 1 ist die Kontrollgruppe, Gruppe 2 wurde TGFα injiziert, Gruppe 3 TGFα und PDGF und Gruppe 4 TGFα und FGF.
(1.1, 2.1, 3.1, 4.1 Relaparotomie am 5.Tag; 1.2, 2.2, 3.2, 4.2 Relaparotomie am 7.Tag; 1.3, 2.3, 3.3, 4.3 Relaparotomie am 14.Tag)

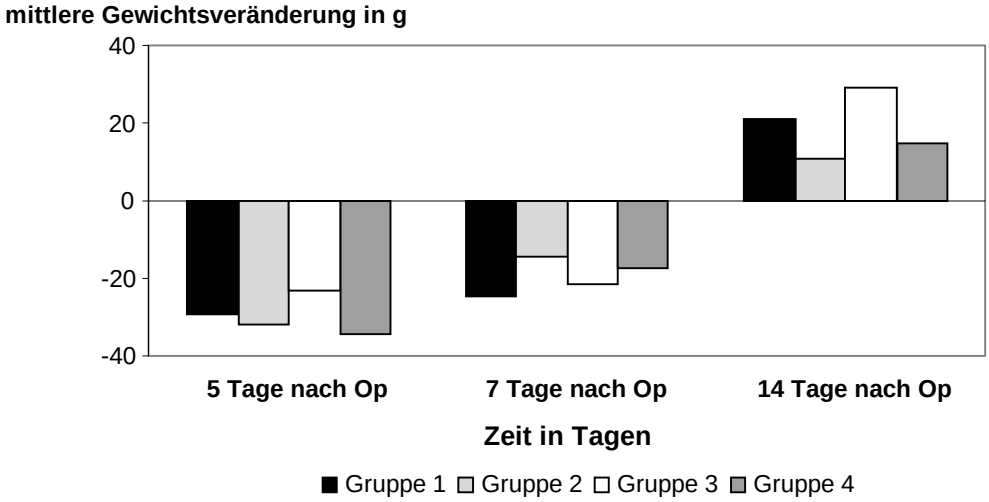

Abb.3.2 Gewichtsveränderungen in Abhängigkeit von der Zeit und der Untergruppe (Gruppe 1 ist die Kontrollgruppe, Gruppe 2 wurde TGFα injiziert, Gruppe 3 TGFα u. PDGF und Gruppe 4 TGFα u. FGF)

Betrachtet man nun alle Tiere, die nach 5 Tagen relaparotomiert wurden, ungeachtet ihrer Behandlungsgruppe, so liegt das mittlere Ausgangsgewicht bei 383g, der mittlere Gewichtsverlust bei 30g und damit das mittlere Gewicht am Ende des Experimentes bei 353g.

Bei den Tieren, die am 7.Tag wieder einer Operation unterzogen wurden, betrug das Ausgangsgewicht im Mittel 372g, das Gewicht am 7.Tag durchschnittlich 352g und der mittlere Gewichtsverlust damit 20g.

Die Tiere, die am 14.Tag der Relaparotomie unterzogen wurden, hatten im Durchschnitt ein Ausgangsgewicht von 361g und ein Gewicht nach 2 Wochen von 380g. Das ergab eine mittlere Gewichtszunahme von 19g.

Diese beschriebenen Ausgangs- und Endgewichte sind in Abbildung 3.3 graphisch dargestellt.

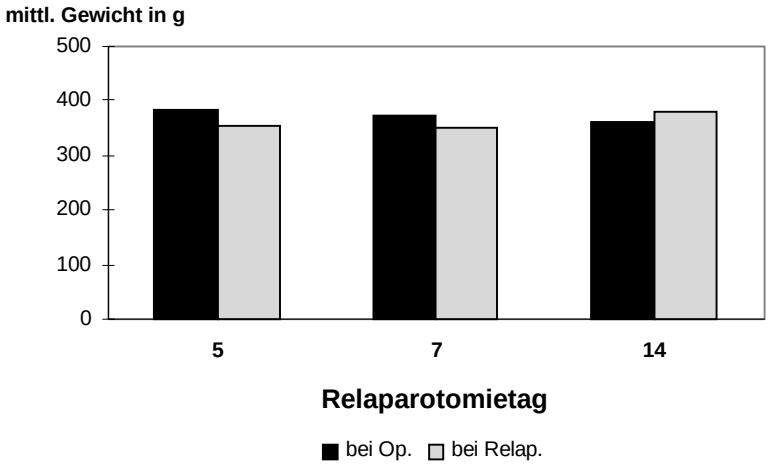

Abb.3.3 Mittleres Gewicht zu Beginn der Versuche und am Ende in Abhängigkeit vom Relaparotomieintervall ungeachtet der Zugehörigkeit zu einer Behandlungsgruppe.

3.3 Anastomoseninsuffizienz und Peritonitis

Bei keiner Anastomose wurde eine Insuffizienz beobachtet. Die Anastomosen waren mehr oder minder stark mit Netz oder Nachbarorganen verwachsen, jedoch konnte auch in den Fällen mit stärkster Verwachsung keine Insuffizienz makroskopisch nachgewiesen werden.

In zwei Fällen waren die Verwachsungen so stark, daß es bei dem Versuch diese freizupräparieren zu Einrissen in die Anastomose kam und die Darmstücke damit für die Zerreißkraftmessung unbrauchbar wurden. Es handelte sich dabei um das Tier Nr. 51, welches TGFα in die Anastomose injiziert bekam und nach 14 Tage relaparotomiert wurde, und um das Tier Nr. 145, das TGFα und FGF injiziert bekam und ebenfalls nach 2 Wochen relaparotomiert wurde.

Eine Peritonitis wurde in keinem Fall beobachtet, obwohl keine besonderen Sterilitätsmaßnahmen während der Operation ergriffen wurden.

3.4 Verwachsungen

3.4.1 Verwachsungen in der Gruppe 1 (Kontrollgruppe)

In der Kontrollgruppe, in der die Tiere nach 5 Tagen relaparotomiert wurden (Gruppe 1.1), wurden 4 mal 1 Punkt für geringgradige Verwachsungen und 1 mal 3 Punkte für schwere Verwachsungen vergeben. In der Untergruppe 1.2 (Relaparotomie nach 7 Tagen) wurden 4 mal 1 Punkt für geringgradige und einmal 2 Punkte für mittelgradige Verwachsungen gegeben. Die Untergruppe 1.3 (Relaparotomie am 14.Tag) zeigte nur geringgradige Verwachsungen (5 mal 1 Punkt). Insgesamt waren bei 13 von 15 Tieren aus der Kontrollgruppe lediglich geringgradige Verwachsungen zu sehen. Mittelgradige und schwere Verwachsungen gab es jeweils nur einmal. Die Punkteverteilung in dieser Gruppe ist in Abbildung 3.4 graphisch dargestellt (Einzelwerte der Tiere sind aus Tabelle 7.1 im Anhang zu ersehen).

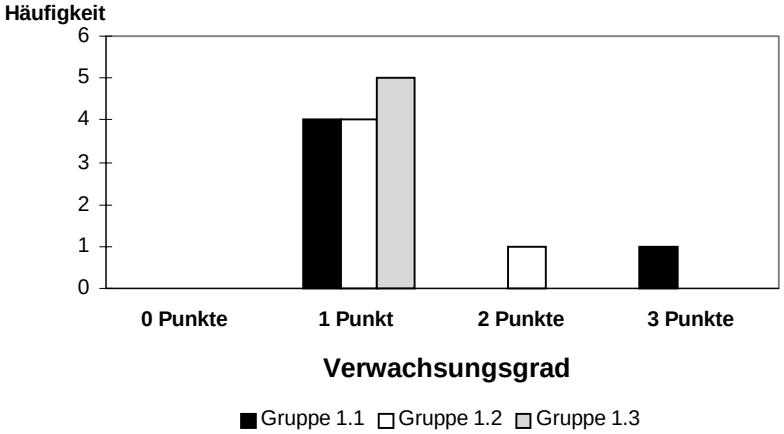

Abb.3.4 Verteilung der Verwachsungspunkte in der Gruppe 1 (Kontrollgruppe)
(Gruppe 1.1, Relaparotomie am 5.Tag; Gruppe 1.2, Relaparotomie am 7.Tag; Gruppe 1.3, Relaparotomie am 14.Tag)

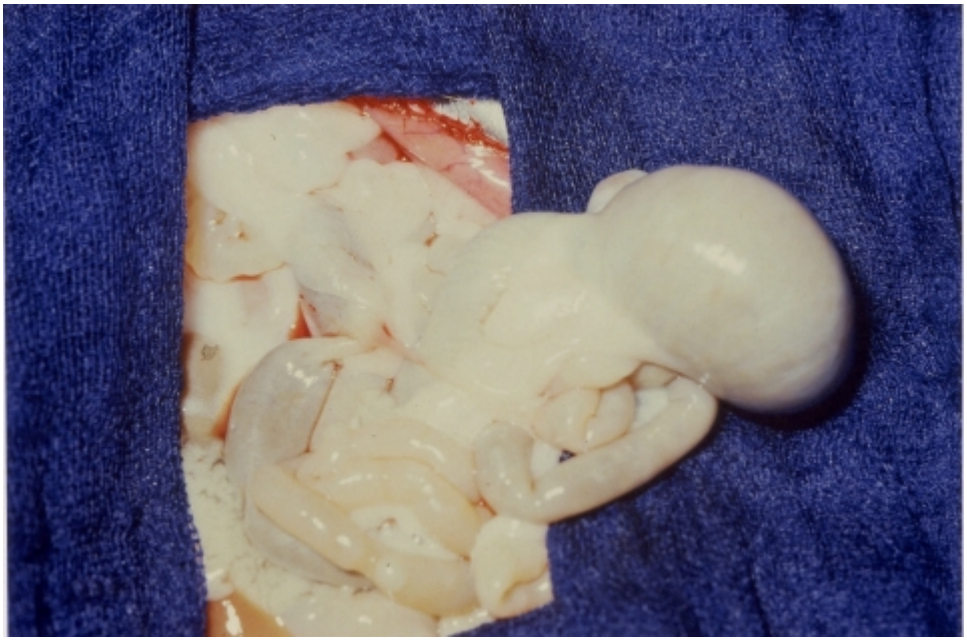

Abb.3.5 Anastomose mit einer zarten, strangförmigen Bride; mit einem Punkt bewertet (Tier Nr. 34)

3.4.2 Verwachsungen in der Gruppe 2 (Injektion von TGFα)

In dieser Gruppe zeigte sich sowohl nach 5 Tagen (Gruppe 2.1), als auch nach 7 Tagen (Gruppe 2.2) eine Verteilung von 4 mal einem Punkt für geringgradige und einmal 2 Punkten für mittelgradige Verwachsungen. Die Gruppe 2.3, die nach 14 Tagen relaparotomiert wurde, wies ebenfalls 4 mal geringgradige Verwachsungen (1 Punkt), aber auch einmal schwere Verwachsungen (3 Punkte) auf. Insgesamt hatten also 12 von 15 Tieren der Gruppe 2 nur geringgradige, 2 mittelgradige und eines schwere Verwachsungen. Die Punkteverteilung ist graphisch in der folgenden Abbildung 3.6 dargestellt.

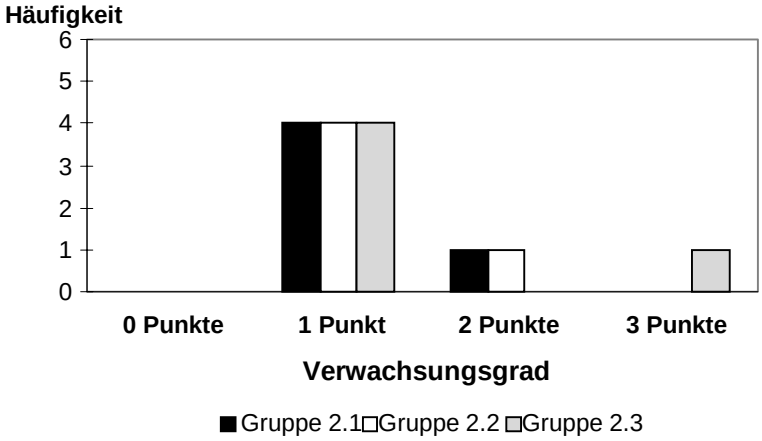

Abb.3.6 Verteilung der Verwachsungspunkte in der Gruppe 2 (Injektion von TGFα)
(Gruppe 2.1, Relaparotomie am 5.Tag; Gruppe 2.2, Relaparotomie am 7.Tag; Gruppe 2.3, Relaparotomie am 14.Tag)

3.4.3 Verwachsungen in der Gruppe 3 (Injektion von TGFα und PDGF)

In der Untergruppe 3.1 (Relaparotomie nach 5 Tagen) wurden 3 mal geringgradige (1 Punkt) und 2 mal mittelgradige Verwachsungen (2 Punkte) vergeben. Nach 7 Tagen (Gruppe 3.2) kam es 4 mal zu geringgradigen (1 Punkt) und einmal zu mittelgradigen Verwachsungen (2 Punkte). Bei den am 14.Tag relaparotomierten Tieren (Gruppe 3.3) wurden nur geringgradige Verwachsungen (5 mal 1 Punkt) verzeichnet. Insgesamt zeigten also 12 von 15 Tieren geringgradige und 3 mittelgradige Verwachsungen. Zur Verdeutlichung zeigt Abbildung 3.7 diese Gruppe noch einmal als Graphik.

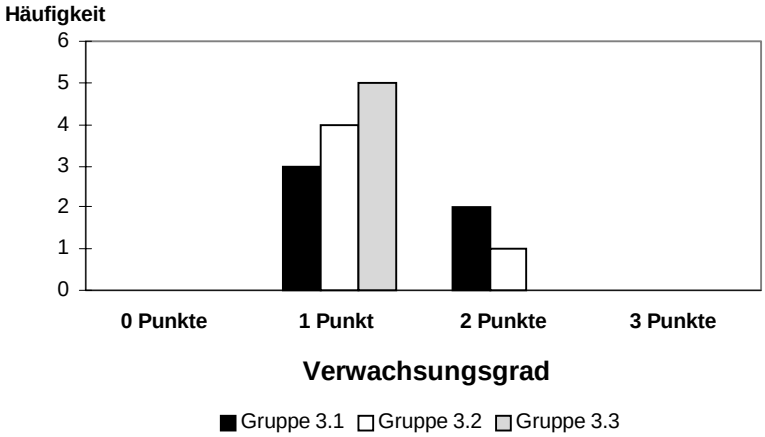

Abb.3.7 Verteilung der Verwachsungspunkte in der Gruppe 3 (Injektion von TGFα und PDGF) (Gruppe 3.1, Relaparotomie am 5.Tag; Gruppe 3.2, Relaparotomie am 7.Tag; Gruppe 3.3, Relaparotomie am 14.Tag)

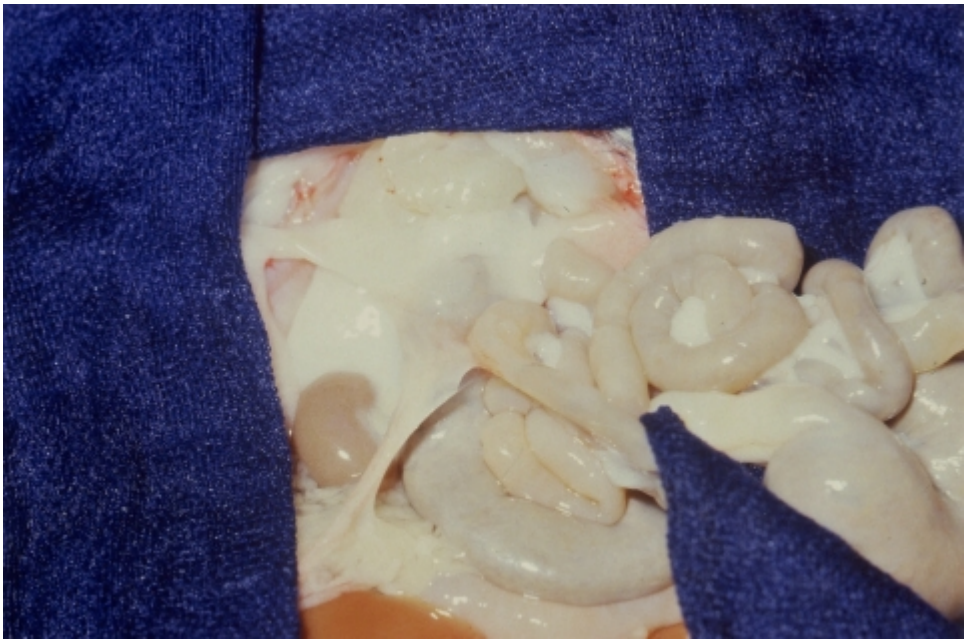

Abb.3.8. mittelschwere Verwachsung; mit 2 Punkten bewertet (Tier Nr. 122)

3.4.4 Verwachsungen in der Gruppe 4 (Injektion von TGFα und FGF)

Nach 5 Tagen (Gruppe 4.1) zeigte sich eine Verteilung von 3 geringgradigen (1 Punkt), einer mittelgradigen (2 Punkte) und einer schweren Verwachsung (3 Punkte). Die gleiche Verteilung ergab sich für die Gruppe 4.3 (Relaparotomie nach 14 Tagen). Die Tiere, die nach 7 Tagen wieder operiert wurden, hatten 4 mal geringgradige (1 Punkt) und einmal mittelgradige Verwachsungen (2 Punkte). Insgesamt konnten also 10 von 15 Anastomosen als geringgradig, 3 als mittelgradig und 2 als schwer verwachsen eingestuft werden. In Abbildung 3.9 wird diese Gruppe nocheinmal graphisch dargestellt.

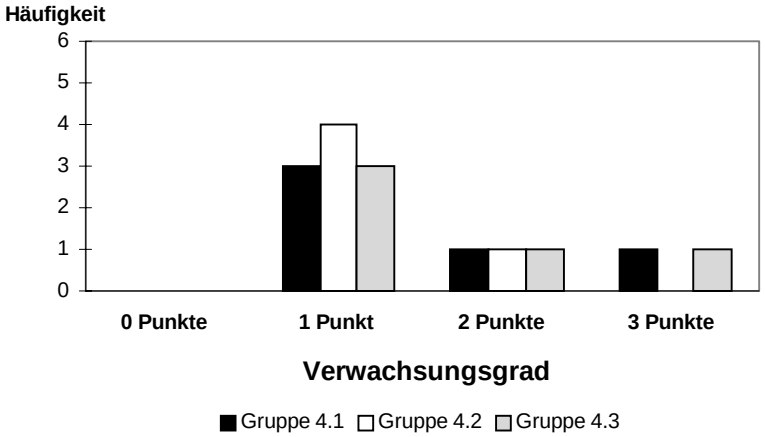

Abb.3.9 Verteilung der Verwachsungspunkte in der Gruppe 4 (Injektion von TGFα und FGF) (Gruppe 4.1, Relaparotomie am 5.Tag; Gruppe 4.2, Relaparotomie am 7.Tag; Gruppe 4.3, Relaparotomie am 14.Tag)

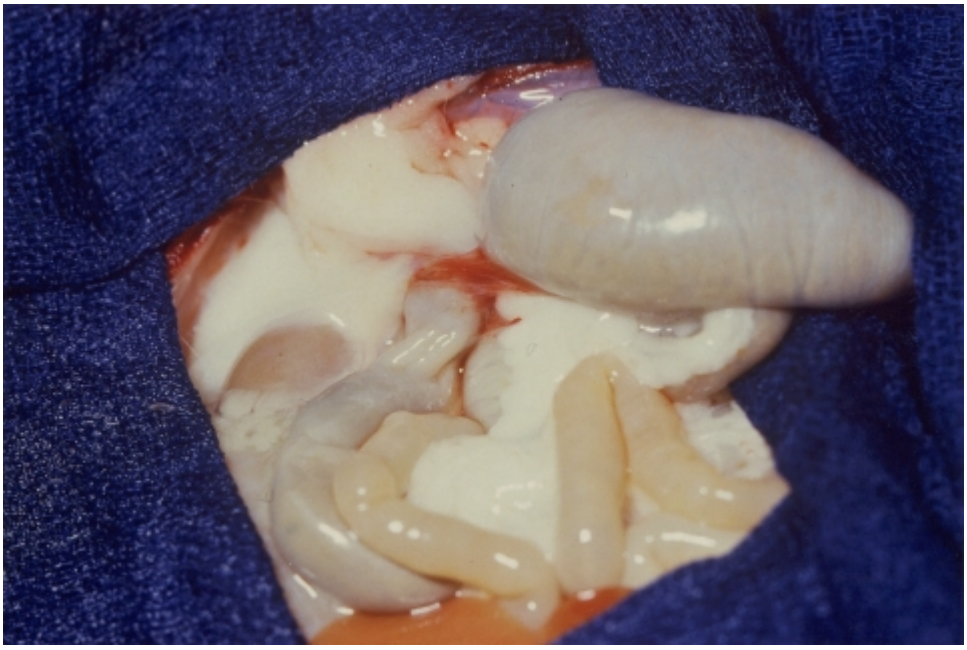

Abb.3.10 stark verwachsene Anastomosenregion; mit 3 Punkten bewertet (Tier Nr. 51)

3.4.5 Verwachsungen in allen Gruppen

Die Verteilung der Verwachsungen zeigt sich relativ homogen in den einzelnen Gruppen. Tiere ohne Verwachsungen (0 Punkte) wurden bei Relaparotomie überhaupt nicht gefunden. In allen vier Gruppen gab es hauptsächlich geringgradige Verwachsungen: in Gruppe 1 (Kontrollgruppe) 13 mal, in Gruppe 2 (Injektion von TGFα) 12 mal, in Gruppe 3 (Injektion von TGFα und PDGF) 12 mal und in Gruppe 4 (Injektion von TGFα und FGF) 10 mal. Mittelgradige Verwachsungen wurden in Gruppe 1 einmal, in Gruppe 2 zweimal, in Gruppe 3 dreimal und in Gruppe 4 dreimal festgestellt. Zu schweren Verwachsungen kam es einmal in Gruppe 1 und 2, gar nicht in Gruppe 3 und zweimal in Gruppe 4. Die folgende Abbildung (3.11) verdeutlicht dies nocheinmal.

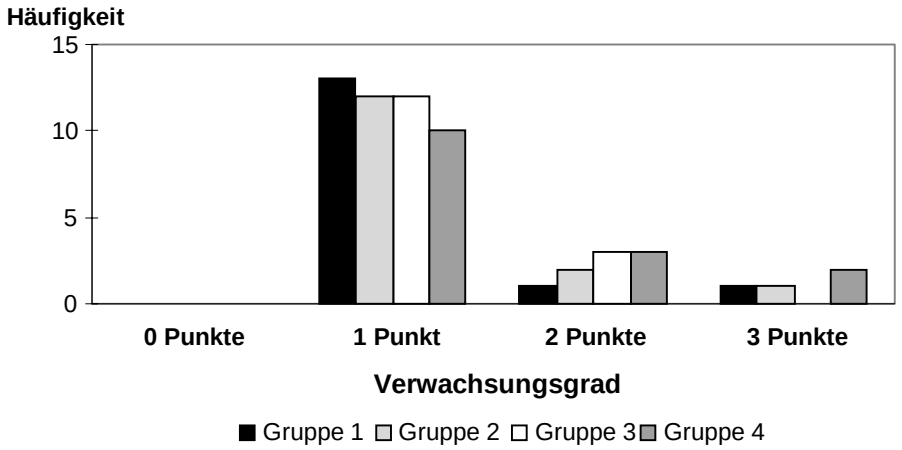

Abb.3.11 Vergleich der Gruppen in Bezug auf den Verwachsungsgrad ungeachtet d. Beobachtungszeitraumes (Gruppe 1, Kontrollgruppe; Gruppe 2, Injektion von TGFα; Gruppe 3, Injektion von TGFα und PDGF; Gruppe 4, Injektion von TGFα und FGF)

Wie die nächste Graphik (Abb.3.12) zeigt, wurden auch keine größeren Unterschiede im Verwachsungsgrad bedingt durch die Dauer des Beobachtungszeitraumes (5, 7 oder 14 Tage) festgestellt. Geringgradig verwachsene Anastomosen gab es 14 mal nach 5 Tagen, 16 mal nach 7 Tagen und 17 mal nach 14 Tagen. Mittelgradige Verwachsungen wurden nach 5 und 7 Tagen jeweils 4 mal und nach 14 Tagen einmal festgestellt. Zu schweren Verwachsungen kam es nach 5 Tagen zweimal, nach 7 Tagen keinmal und nach 14 Tagen zweimal.

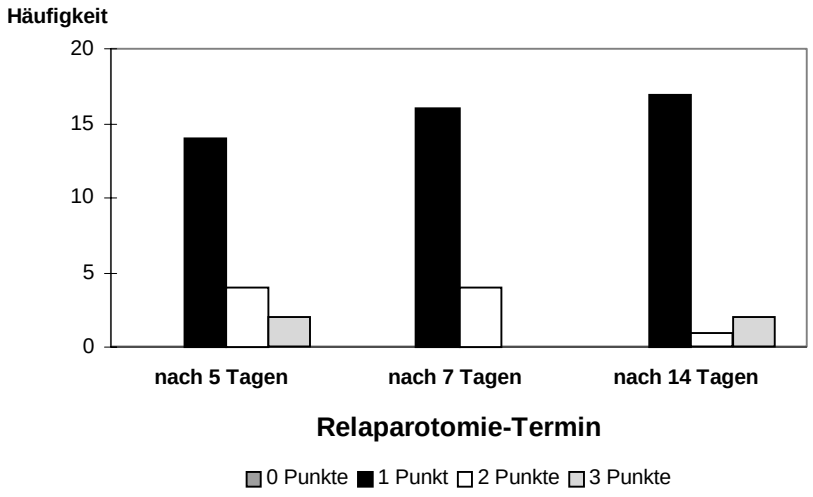

Abb.3.12 Verwachsungsgrade in Abhängigkeit vom Beobachtungszeitraum bis zur Relaparotomie (0 Punkte, keine Verwachsungen; 1 Punkt,geringgradige; 2 Punkte,mittelgradige; 3 Punkte,schwere)

Desweiteren wurden noch zusätzlich die Mittelwerte der Verwachsungspunkte in den einzelnen Gruppen berrechnet (die Werte sind im Anhang aus Tabelle 7.2 zu ersehen). Dabei fiel folgendes auf: In Gruppe 1 (Kontrollgruppe) und Gruppe 3 (Injektion von TGFα und PDGF) sinken die Werte kontinuierlich mit zunehmender Länge des Beobachtungszeitraumes (5, 7, 14 Tage) um durchschnittlich 0,4 Punkte (1.1 bis 1.3 ; 3.1 bis 3.3). Bei Gruppe 2 (Injektion von TGFα) trat zwischen dem 5-Tages-Termin (2.1) und dem 7-Tages-Termin (2.2) keine Veränderung auf. Es kommt dann aber zu einem Anstieg am 14-Tages-Termin (2.3). In der Gruppe 4 (Injektion von TGFα und FGF) wurden die höchsten Mittelwerte verzeichnet. Sowohl am Tag 5 (4.1) als auch am Tag 14 (4.3) nach der Operation wurden Werte von durchschnittlich 1,6 Punkten errechnet. Die graphische Darstellung erfolgt in Abbildung 3.13.

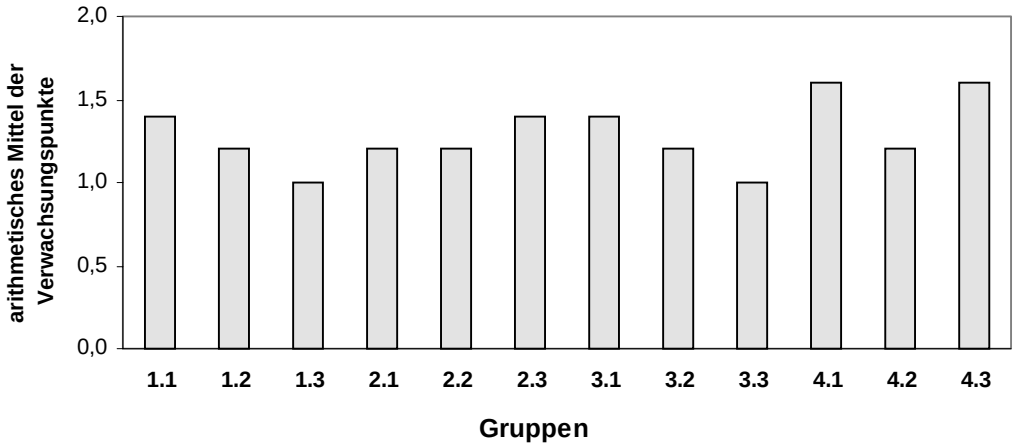

Abb.3.13 arithmetische Mittelwerte der Verwachsungspunkte in den einzelnen Gruppen

3.5 Zerreißkraft

Die zum Zerreißen notwendige Kraft F-max betrug für alle Gruppen am 5. postoperativen Tag durchschnittlich 2,1 N. Am 7.Tag lag sie im Mittel bei 2,7 N und erreichte schließlich im Durchschnitt 4,6 N am 14. postoperativen Tag. Dies ist in Abbildung 3.14 graphisch dargestellt. Die Einzelwerte der gemessenen Tiere sind der Tabelle 7.3 im Anhang zu entnehmen.

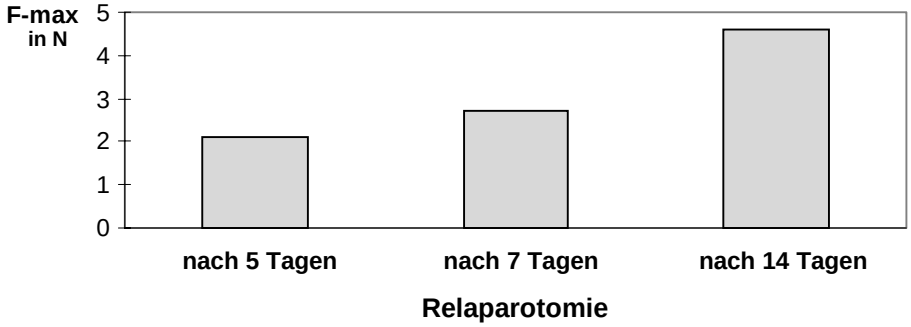

Abb.3.14 mittlere Zerreißkraft F-max an den 3 Relaparotomie-Terminen (5, 7 u. 14 Tage nach der Operation)

Gruppe 1 (Kontrollgruppe)
In der nach 5 Tagen relaparotomierten Kontrollgruppe (1.1) wurde durchschnittlich eine Kraft von 1,4 N (Min: 0,9 N; Max: 2,0 N) benötigt, um die Darmstücke zum Reißen zu bringen. Nach 7 Tagen Beobachtung (1.2) stieg dieser Wert auf durchschnittlich 2,3 N (Min: 1,5 N; Max: 3,0 N) und war am 14. postoperativen Tag (1.3) mit 4,8 N (Min: 4,1 N; Max: 5,8 N) erwartungsgemäß am höchsten.

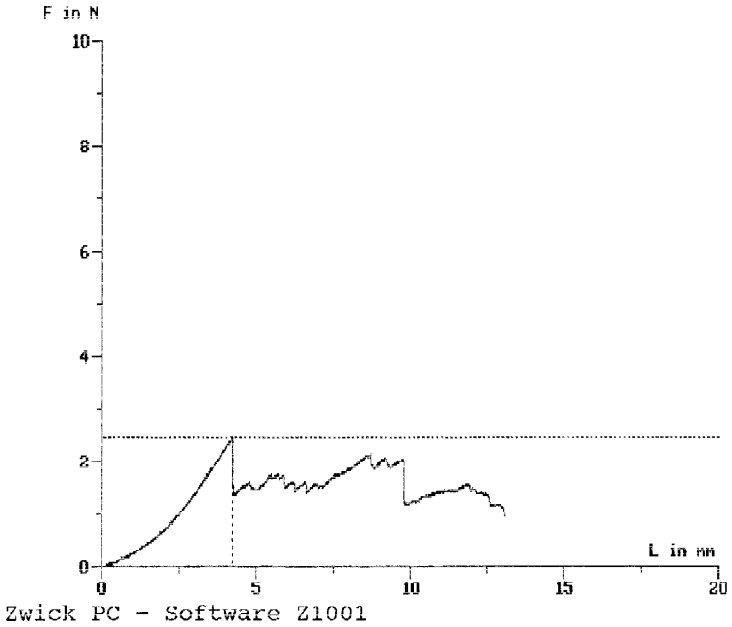

Abb. 3.15 Computerausdruck der Reißkurve eines am 5. postop. Tag relaparotomierten Tieres (Tier Nr.35); auf der Abszisse ist die Längenzunahme L in mm und auf der Ordinate die aufgewendete Reißkraft F in N dargestellt; die gestrichelte Linie markiert die maximal erreichte Kraft und gleichzeitig den Moment des entscheidenden Risses der Darmwand

Gruppe 2 (Injektion von TGFα)
Zum Zerreissen der 5 Tage lang (2.1) verheilten Darmstücke dieser Behandlungsgruppe war im Mittel eine Kraft von 2,7 N (Min: 1,8 N; Max: 3,7 N) erforderlich. Bei den Darmstücken der zweiten Untergruppe (2.2), die nach 7 Tagen entnommen wurden, zeigte sich als durchschnittlich benötigte Zerreißkraft ein Wert von 3,6 N (Min: 3,0 N; Max: 4,2 N). Der höchste mittlere Kraftwert wurde auch in dieser Gruppe von den nach 14 Tagen (2.3) entfernten Darmstücken erreicht: Er lag bei 4,6 N (Min: 3,4 N; Max: 5,7 N).

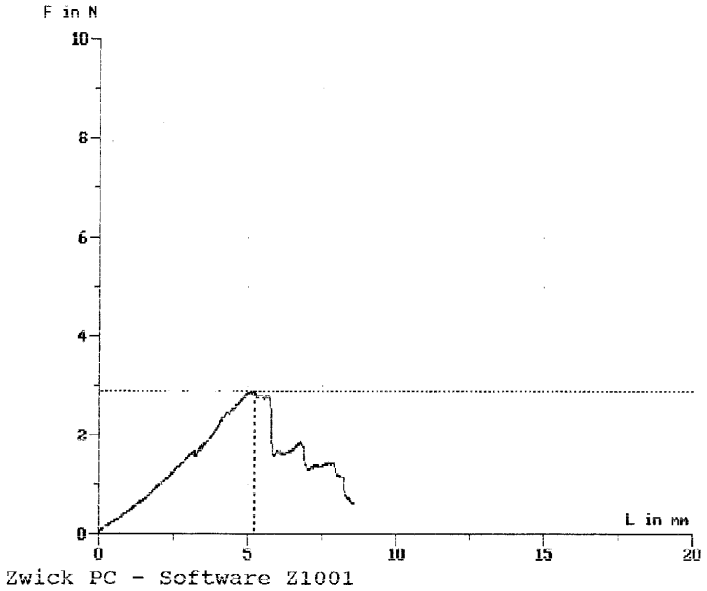

Abb. 3.16 Computerausdruck der Reißkurve eines am 7. postop. Tag relaparotomierten Tieres (Tier Nr.133); auf der Abszisse ist die Längenzunahme L in mm und auf der Ordinate die aufgewendete Reißkraft F in N dargestellt; die gestrichelte Linie markiert die maximal erreichte Kraft und gleichzeitig den Moment des entscheidenden Risses der Darmwand

Gruppe 3 (Injektion von TGFα und PDGF)
Hier ergab sich in der Untergruppe 3.1 (Relaparotomie am 5. postoperativen Tag) eine mittlere benötigte Kraft von 2,1 N (Min: 1,0 N; Max: 2,9 N). Nach 7 postoperativen Tagen (3.2) lag dieser Wert mit 1,9 N (Min:1,4 N; Max:2,9 N) niedriger als der 5-Tages-Wert. Der höchste Kraftwert wurde aber wiederum 14 Tage nach der Operation (3.3) festgestellt: Er betrug hier 4,4 N (Min: 3,4 N; Max: 5,7 N).

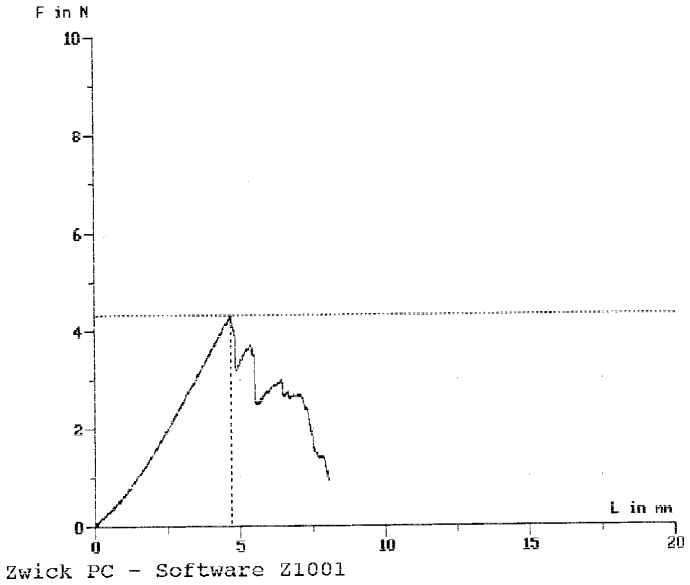

Abb. 3.17 Computerausdruck der Reißkurve eines am 14. postop. Tag relaparotomierten Tieres (Tier Nr.83); auf der Abszisse ist die Längenzunahme L in mm und auf der Ordinate die aufgewendete Reißkraft F in N dargestellt; die gestrichelte Linie markiert die maximal erreichte Kraft und gleichzeitig den Moment des entscheidenden Risses der Darmwand

Gruppe 4 (Injektion von TGFα und FGF)
Für die Untergruppe 4.1 (Relaparotomie nach 5 Tagen) ergab sich eine mittlere benötigte Kraft von 2,4 N (Min: 1,1 N; Max: 3,0 N). Der Mittelwert für die Untergruppe 4.2 (Relaparotomie nach 7 Tagen) lag etwas höher, bei 2,8 N (Min: 2,1 N; Max: 4,1 N), und der 14-Tages-Wert (4.3) schließlich erreichte im Mittel 4,4 N (Min: 3,7 N; Max: 5,2 N) und lag damit auch in dieser Gruppe am höchsten.

Die folgende Abbildung 3.18 zeigt die jeweiligen Werte in den einzelnen Gruppen nocheinmal.

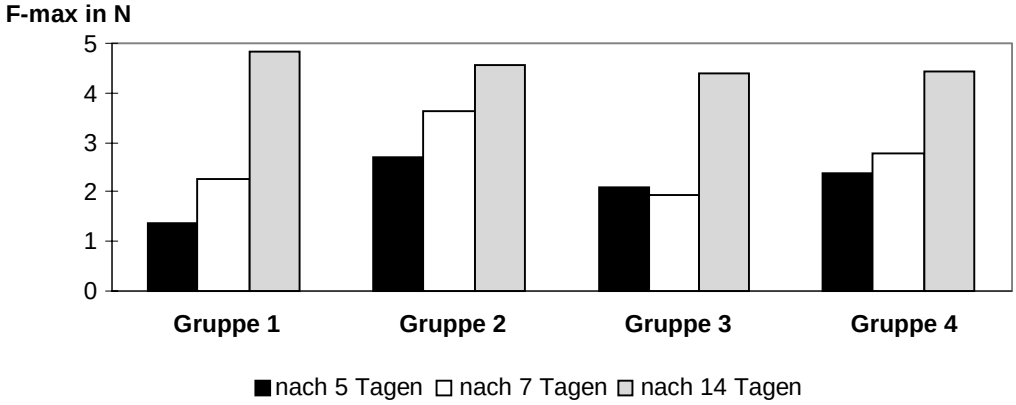

Abb.3.18 Zerreißkraft F-max in den einzelnen Gruppen aufgeteilt in die drei Relaparotomietage (5,7 und 14) Gruppe 1 (Kontrollgruppe); Gruppe 2 (Injektion v. TGFα); Gruppe 3 (Injektion v. TGFα u. PDGF); Gruppe 4 (Injektion v. TGFα u. FGF)

Am Relaparotomietag 5 erkennt man bei der Gruppe 2 (Behandlung mit TGFα) den höchsten Mittelwert aller Gruppen an diesem Tag und die größte Differenz zum entsprechenden Wert der Kontrollgruppe (1,3 N). Diese Differenz wird am 7. postoperativen Tag sogar noch etwas größer (1,4 N). Am 14.Tag schließlich zeigt die Kontrollgruppe den höheren Wert und der der Gruppe 2 liegt 0,3 N darunter.

Abb.3.19 Differenzen der Mittelwerte der mit TGFα behandelten Gruppe 2 zu den entsprechenden Werten der Kontrollgruppe (Gruppe 1)

Die geringste Differenz zu den Kontrollen zeigt am Tag 5 die Gruppe 3 (Behandlung mit TGFα und PDGF) mit 0,7 N. Am 7.Tag nach der Operation liegt der Mittelwert dieser Gruppe 0,3 N unter dem entsprechenden Wert der Kontrollgruppe. Anschließend steigen die Werte der Gruppe 3 genauso wie die der Kontrollgruppe an und liegen am 14.Tag 0,4 N unterhalb dieser.

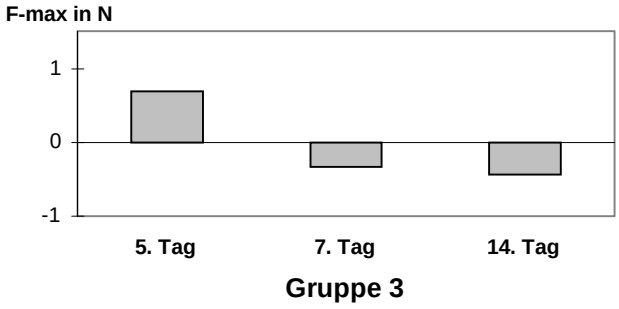

Abb. 3.20 Differenzen der Mittelwerte der mit TGFα und PDGF behandelten Gruppe 3 zu den entsprechenden Werten der Kontrollgruppe (Gruppe 1)

In der Gruppe 4 (Behandlung mit TGFα und FGF) lag der Mittelwert am 5. postoperativen Tag 1,0 N über dem der entsprechenden Kontrollgruppe. Diese Differenz war am 7.Tag wesentlich kleiner (0,5 N). Am letzten Relaparotomietermin (14.Tag) dann lag der Wert sogar unter dem der Kontrollgruppe (0,4 N).

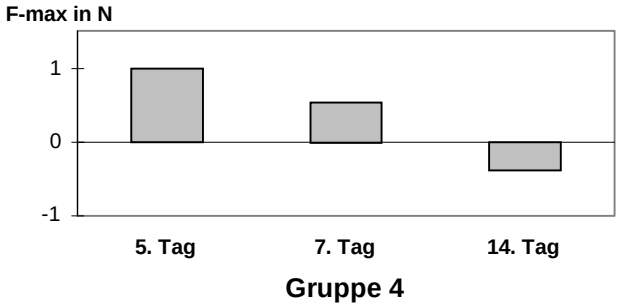

Abb.3.21 Differenzen der Mittelwerte der mit TGFα und FGF behandelten Gruppe 3 zu den entsprechenden Werten der Kontrollgruppe (Gruppe 1)

Betrachtet man nun die Entwicklung der aufzuwendenden Kraft F-max im Laufe der Zeit, indem man die Mittelwerte der einzelnen Gruppen durch eine Kurve verbindet, so ergibt sich folgendes Bild (Abb.3.22).

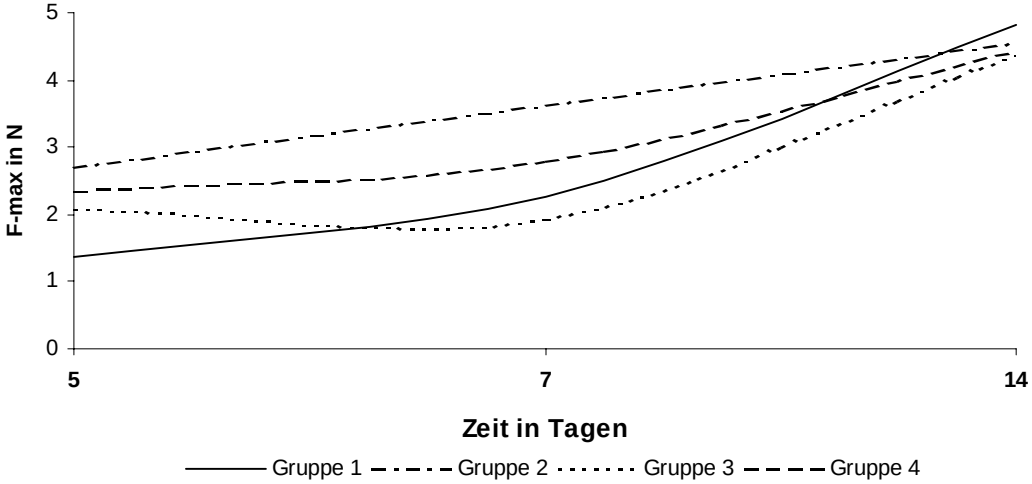

Abb.3.22 Zerreißkraft F-max in Abhängigkeit von der Beobachtungszeit

Die Kontrollgruppe (Gruppe 1) zeigt dabei am 5. postoperativen Tag mit Abstand den niedrigsten (1,4 N) und am 14. postoperativen Tag den höchsten Mittelwert von allen Gruppen (4,8 N).

Die Entwicklung der Reißkraft von Gruppe 1 (Kontrollgruppe) erfolgt zunächst langsam mit geringer Steigerung von Tag 5 zu Tag 7 (0,9 N). Um den Tag 7 herum dann kommt es zu einem Anstieg der Steigung der Kurve und damit zu einem wesentlich stärkeren Anwachsen der Reißkraft zum 14. Tag hin um 2,6 N. Damit besteht die Gesamtdifferenz dieser Gruppe vom 5. zum 14. postoperativen Tag 3,4 N.

Die Verbindung der Mittelwerte der Gruppe 2 (Behandlung mit TGFα) ergibt annähernd eine Gerade. Die Zunahme der Zerreißkraft beträgt 0,9 N zwischen dem 5. und 7.Tag und ebenfalls 0,9 N zwischen dem 7. und 14.Tag. Die Gesamtzunahme war also 1,9 N.

Der Graph der Gruppe 3 (Behandlung mit TGFα und PDGF) fällt vom Tag 5 zum Tag 7 um 0,1 N ab um dann nach dem 7.Tag annähernd parallel zur Kurve der Kontrollgruppe mit einer Zunahme des Wertes von 2,4 N anzusteigen. Insgesamt erhöhte sich die benötigte Zerreißkraft um 2,3 N vom Tag 5 zu Tag 14.

Die Kurve der Gruppe 4 (Behandlung mit TGFα und FGF) beginnt mit einem sehr geringen Anstieg zwischen den ersten beiden Relaparotomietagen (0,4 N) um dann zwischen dem 7. und 14.Tag - ähnlich den Gruppen 1 und 3 - wesentlich stärker anzusteigen (um 1,6 N). Insgesamt betrug die Reißkraftzunahme also 2,1 N.

3.6 Reißorte

Bei der Zerreißkraftmessung wurde jeweils protokolliert, ob der Darm in der Anastomose riß oder an einer unbehandelten Stelle proximal oder distal davon. Dabei ergab sich, daß die Därme von Tieren, die am 5. postoperativen Tag relaparotomiert wurden, in 9 von 20 Fällen in der Anastomose rissen. Bei den Därmen, die den Tieren am 7. postoperativen Tag entnommen wurden, waren es deutlich weniger, nämlich nur noch 4 von 20. Die letzte Gruppe von Tieren, die am 14. postoperativen Tag wiedereröffnet wurden, hatten Darmstücke, die in 4 von 18 Fällen in der Anastomose rissen. Im Folgenden sind diese Verhältnisse nochmals graphisch dargestellt (Abb. 3.24).

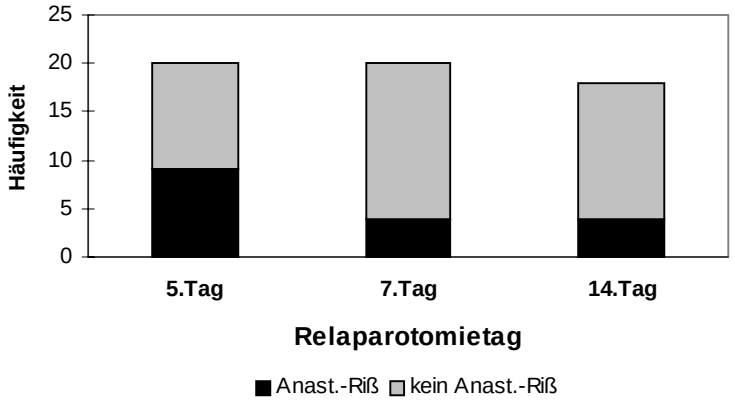

Abb.3.24 Häufigkeit von Anastomosenrissen bezogen auf alle Risse an den drei Relaparotomietagen (5, 7, 14)

In den einzelnen Untergruppen ergab sich Folgendes: Der höchsten Anteil an Anastomosenrissen fand sich bei den Tieren der Kontrollgruppe, 5 Tage postoperativ (Gruppe 1.1). In Gruppe 1 (Kontrollgruppe), Gruppe 2 (Injektion von TGFα) und Gruppe 3 (Injektion von TGFα u. PDGF) finden sich Risse in der Anastomose am häufigsten nach 5 Tagen (1.1, 2.1, 3.1). Die Werte der anderen zwei Relaparotomietage (7 und 14) sind in diesen Gruppen immer niedriger. Bei Gruppe 4 (Injektion von TGFα u. FGF) verhält sich dies anders. Hier liegt die Häufigkeit von Anastomosenrissen am 5. postoperativen Tag (4.1) unter

der am 7. (4.2) und 14.Tag (4.3). Die nachstehende Graphik (Abb.3.25) verdeutlicht das. Die Einzelwerte sind im Anhang in Tabelle 7.3 nachzulesen.

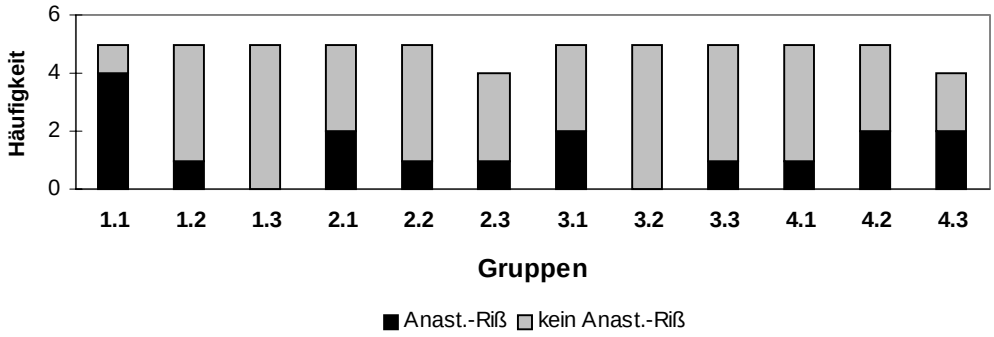

Abb.3.25 Häufigkeit von Anastomosenrissen bezogen auf alle Risse in den einzelnen Gruppen

3.7 Histologie

Wie bereits in Kapitel 2.8 erwähnt, konnten nicht alle mechanisch getesteten Anastomosen histologisch untersucht werden. Daher wurde hier bei der Auswertung auf eine semiquantitative Auszählung verzichtet und lediglich eine Beschreibung der vorhandenen Präparate vorgenommen (vgl. auch Kap. 4.4.5).

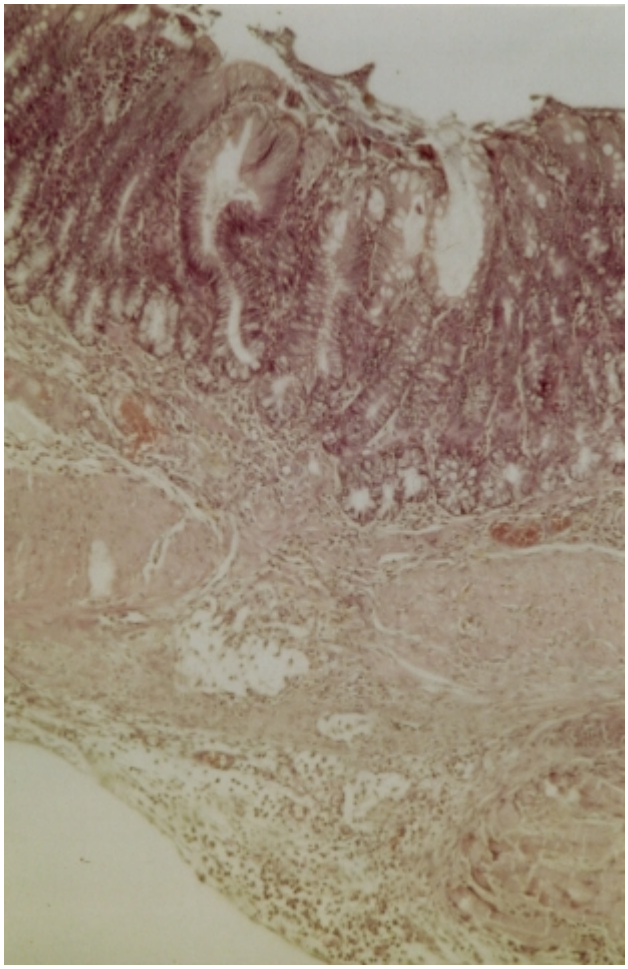

Abb.3.26 Übersichtsvergrößerung (25x) einer Anastomosenregion am 14.postoperativen Tag in H.E.-Färbung; apikal erkennt man intakte, durchgehende Colonschleimhaut über der gesamten Anastomose; die Muscularis ist an der Schnittstelle unterbrochen und der Defekt ist durch kollagenes Bindegewebe überbrückt; zelluläre Infiltrate im gesamten submukösen und subserösen Bindegewebe, v.a. im Bereich von Resten des Nahtmaterials (rechts unten und im Anastomosenbereich); Tier Nr. 141

Auf den Abbildungen 3.26 und 3.27 sind zwei aufeinanderfolgende Schnitte der gleichen Anastomose in Hämatoxylin-Eosin-Färbung bzw. Azan-Färbung in einer Übersichtsvergrößerung dargestellt. Man erkennt deutlich die in der Azan-Färbung blau dargestellten kollagenen Fasern, die im Gegensatz zur H.-E.-Färbung einzeln abzugrenzen und in ihrem Verlauf zu verfolgen sind. In beiden Abbildungen gleich gut sind die im Bereich der Anastomose endenden Muskelschichten, die Mukosa sowie das entzündliche Infiltrat beurteilbar.

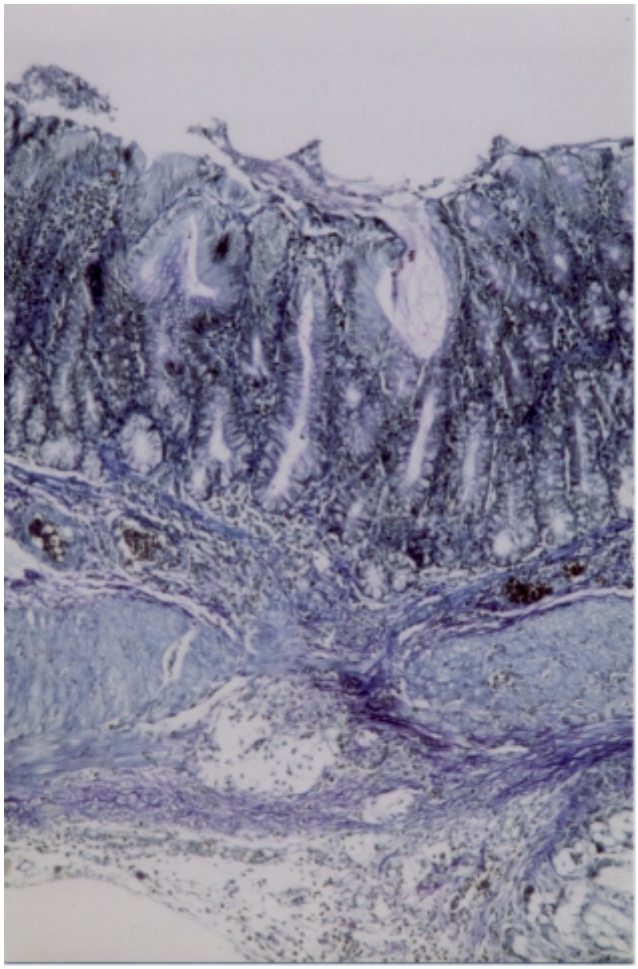

Abb.3.27 gleiche Übersichtsvergrößerung (25x) wie Abb.3.26 in Azan-Färbung

Gruppe 1 (Kontrollgruppe)

Am 5. Tag nach der Operation **(Untergruppe 1.1)** waren im Gewebe der Anastomosenregion nur wenige kollagene Faserzüge erkennbar, die keine eindeutige Ausrichtung aufwiesen und ein unruhiges, versprengtes Bild zeigten. Es fanden sich noch reichlich Entzündungszellen im Wundbereich.

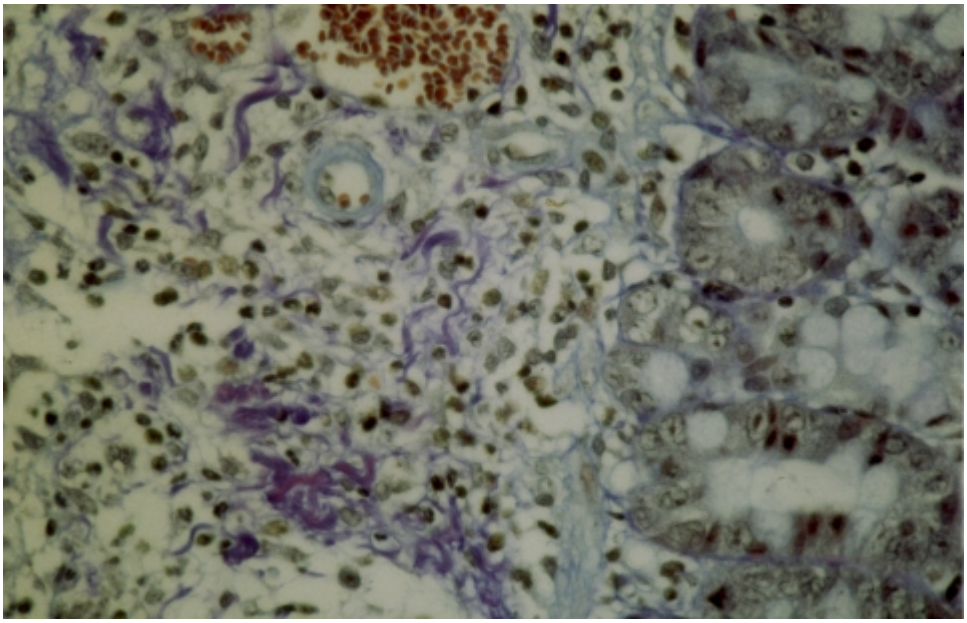

Abb.3.28 Kontrollgruppe (Gruppe 1); 5.postoperativer Tag;
100fache Vergrößerung des Anastomosenbereiches (Azan-Färbung);
rechts Anschnitt der Kolonschleimhaut; Submukosa ödematös aufgelockert; vereinzelte violette Faserzüge ohne Zusammenhalt oder Ausrichtung; viele Zellkerne im Bindegewebe; im oberen Bildanteil mehrere angeschnittene Blutgefäße; Tier Nr. 1

7 Tage postoperativ **(Untergruppe 1.2***)* erschien das Gewebe der Wundregion deutlich zellärmer und weniger entzündlich infiltriert, jedoch faserreicher. Diese Fasern wirkten wesentlich geordneter und länger als die in der Untergruppe 1.1 (5.postoperativer Tag) beobachteten und erschienen untereinander vernetzt. Eine eindeutige Ausrichtung der Fasern entlang einer Zugrichtung auf das Gewebe war allerdings auch zu diesem Zeitpunkt noch nicht erkennbar.

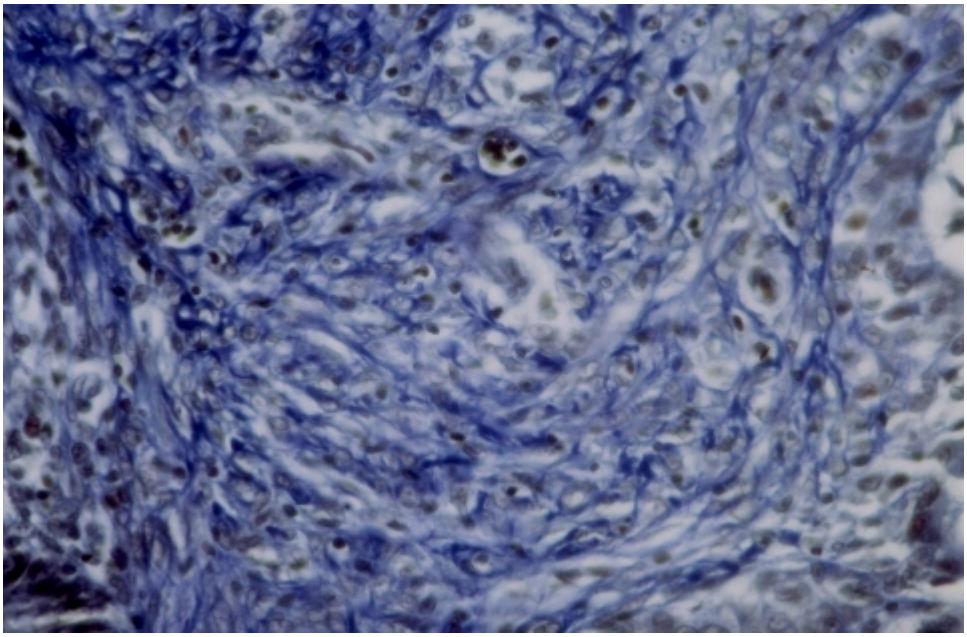

Abb.3.29 Kontrollgruppe (Gruppe 1); 7.postoperativer Tag;
100fache Vergrößerung des Anastomosenbereiches (Azan-Färbung);
zellärmeres Bild mit langen, vernetzten kollagenen Faserzügen (violett-blau), die noch relativ ungeordnet erscheinen; am rechten Bildrand beginnt die Schleimhaut; Tier. Nr. 13

Das histologische Bild der am 14. Tag relaparotomierten Tiere **(Untergruppe 1.3)** zeigte dann nochmals eine weitere Abnahme der zellulären Infiltrate sowie einer entsprechenden Zunahme von kollagenen Fasern, die zudem nun eine eindeutige Ausrichtung erkennen ließen. Man kann also davon sprechen, daß die Wunde nach 14 Tagen weitestgehend narbig organisiert war (vgl. Kap.1.2).

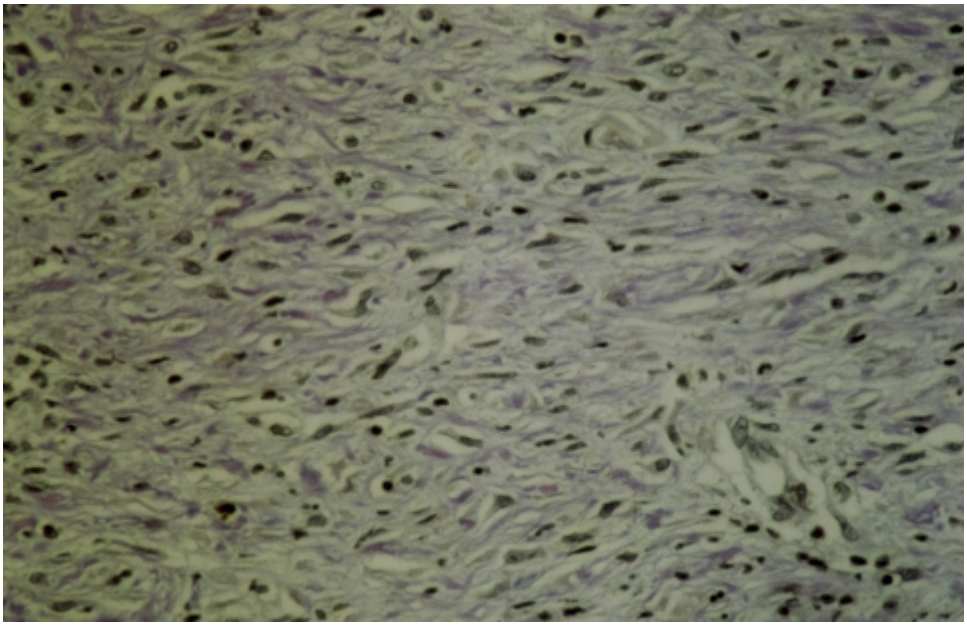

Abb.3.30 Kontrollgruppe (Gruppe 1); 14.postoperativer Tag;
100fache Vergrößerung des Anastomosenbereiches (Azan-Färbung);
geordnete (im Bild horizontal verlaufende) Faserzüge, die ein dichtes Netz bilden; mäßige Zelldichte zwischen den Fasern; Tier Nr. 25

Gruppe 2 (Injektion von TGFα)

Die Anastomosen der Tiere der Gruppe, die nur mit TGFα behandelt worden waren, zeigten nach 5 und 7tägiger Wundheilung (Untergruppen 2.1 und 2.2) ein deutlich anderes Bild als ihre Referenzgruppen (1.1 und 1.2).

Es fand sich hier bereits nach 5 Tagen **(Untergruppe 2.1)** ein Netz aus ausgerichteten, regelmäßigen Faserzügen und im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollen weniger entzündliches Infiltrat.

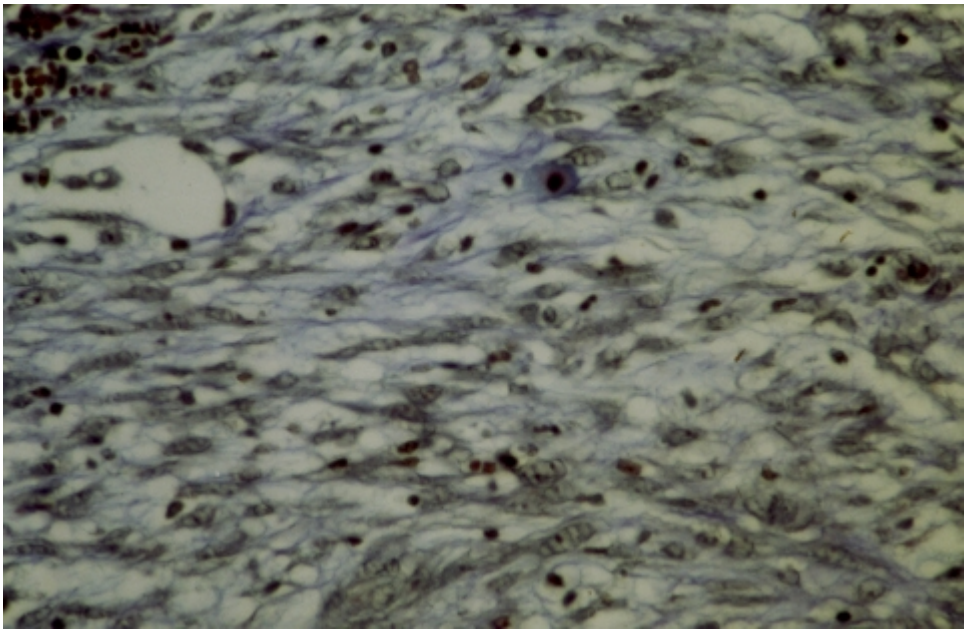

Abb.3.31 5.postoperativer Tag; Behandlung mit TGFα (Gruppe 2);
100fache Vergrößerung des Anastomosenbereiches (Azan-Färbung);
dünne, geordnete Faserzüge mit nur wenigen Zellen; links oben im Bild Gefäßanschnitte;
Tier Nr.34

Nach 7 Tagen **(Untergruppe 2.2)** war dann außer einer tendenziellen Verdickung der kollagenen Faserzüge kaum eine weitere Veränderung erkennbar. Im Vergleich zur nach 7 Tagen relaparotomierten Kontrollgruppe (1.2) wirkte das Gewebe reifer, d.h. geordneter und zellärmer.

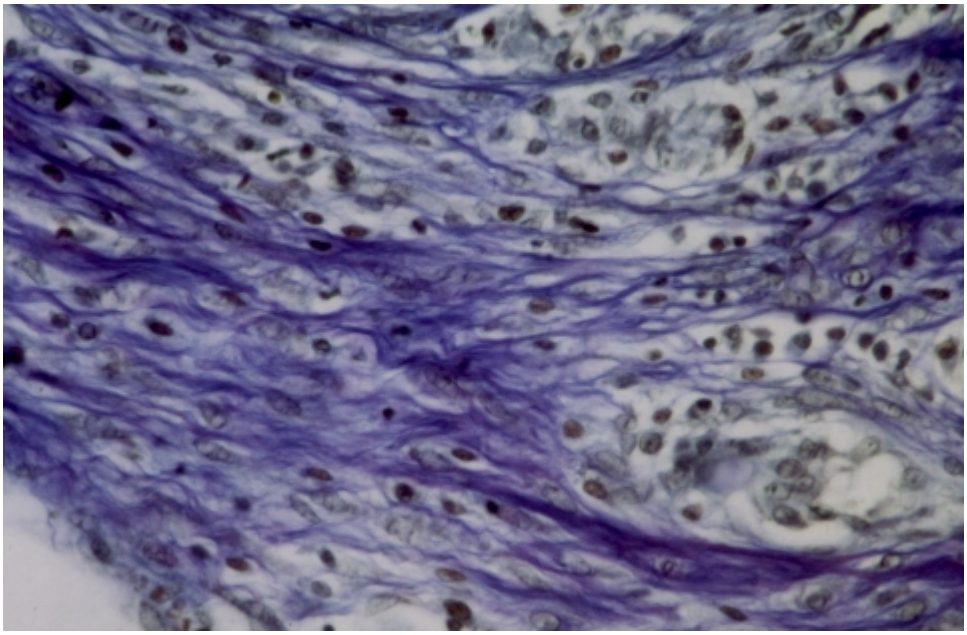

Abb.3.32 7.postoperativer Tag; Behandlung mit TGFα (Gruppe 2);
100fache Vergrößerung des Anastomosenbereiches (Azan-Färbung);
starke (im Bild horizontal verlaufende) Faserzüge und deutliches, zelluläres Infiltrat; Tier Nr. 41

Die Bilder der **Untergruppe 2.3** (14 Tage postoperativ) ähnelten denen der ebensolang geheilten Wunden der Kontrollgruppe (1.3). Auch war ein Unterschied zu den bereits nach 7 Tagen erneut laparotomierten Tieren der gleichen Gruppe (2.2) nicht mehr bei allen nachvollziehbar. Allenfalls konnte z.T. eine weitere Abnahme der zellulären Infiltration erkannt werden.

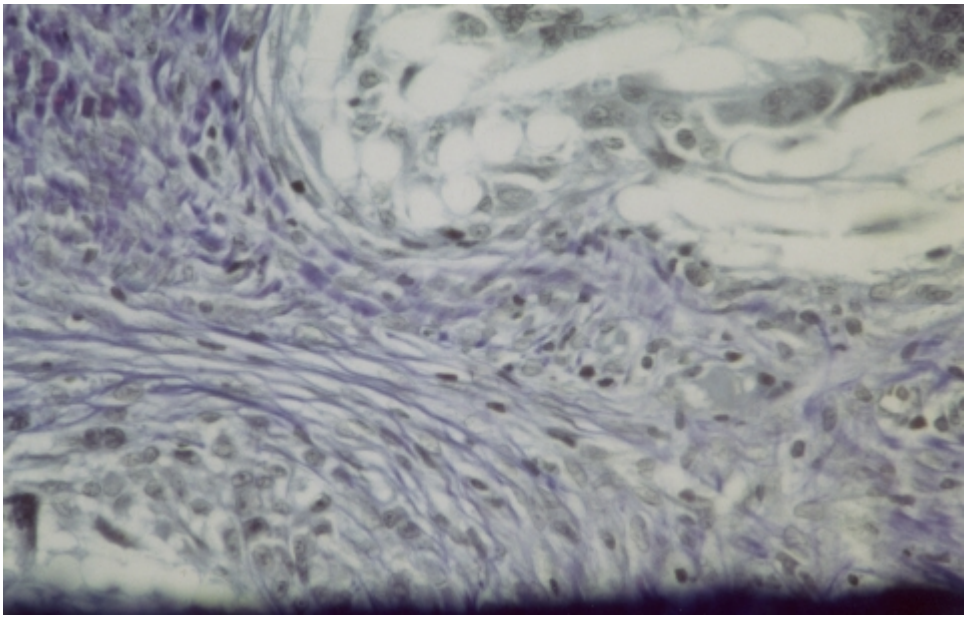

Abb.3.33 14.postoperativer Tag; Behandlung mit TGFα (Gruppe 2);
100fache Vergrößerung des Anastomosenbereiches (Azan-Färbung);
dichte, geordnete kollagene Fasern durchziehen das Gewebe zwischen Resten des Nahtmaterials (im Bild oben rechts und unten links); zelluläre Infiltrate finden sich nicht im Fasernetz, sondern nur um das Fadenmaterial herum; Tier Nr. 54

Gruppe 3 (Injektion von TGFα und PDGF)

Bei den am frühen Termin entnommenen Anastomosen **(Untergruppe 3.1)** erschien das Gewebe noch sehr locker und ödematös mit reichlich Entzündungszellen. Vereinzelte lockere Faserzüge waren erkennbar. Insgesamt erschienen die Wunden ähnlich denen der am 5.postoperativen Tag relaparotomierten Kontrolltieren (1.1).

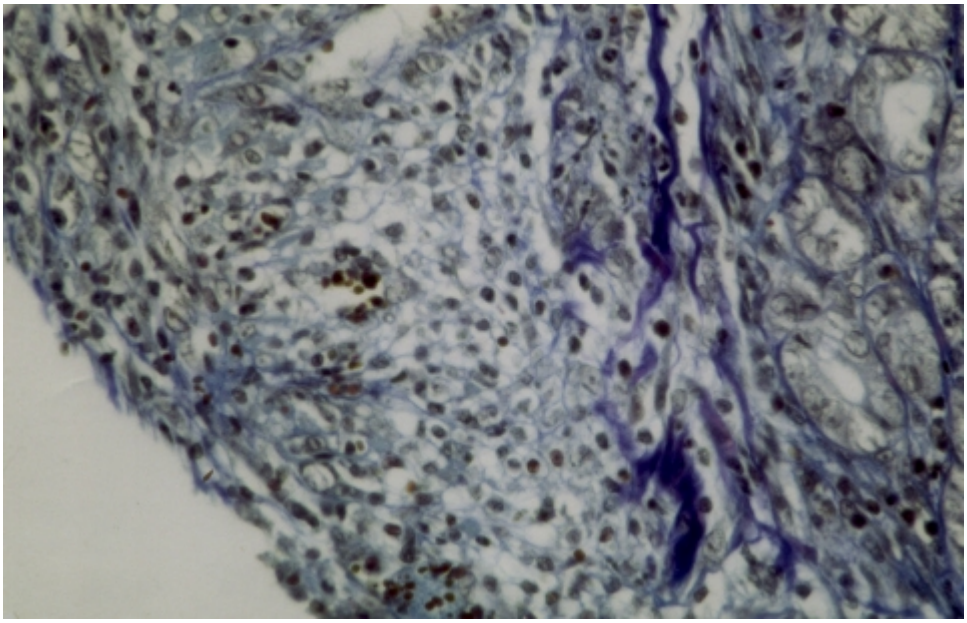

Abb.3.34 5.postoperativer Tag; Behandlung mit TGFα & PDGF (Gruppe 3);
100fache Vergrößerung des Anastomosenbereiches (Azan-Färbung)
die Submukosa erscheint ödematös aufgelockert und zellreich; eindeutige Faserzüge sind bis auf den Übergang von Mukosa zu Submukosa (rechts im Bild) nicht auszumachen; Tier Nr. 65

Bei den Tieren der **Untergruppe 3.2** (Relaparotomie am 7.Tag) war eine deutliche Zunahme der Faser- und Gewebedichte bei gleichzeitiger Infiltratverminderung zu verzeichnen. Faserstärke und -ordnung entsprachen etwa dem bei den entsprechenden Kontrollen beobachteten Bildern, waren aber im Vergleich zu denen der Gruppe 2 (Behandlung mit TGFα) deutlich weniger weit entwickelt.

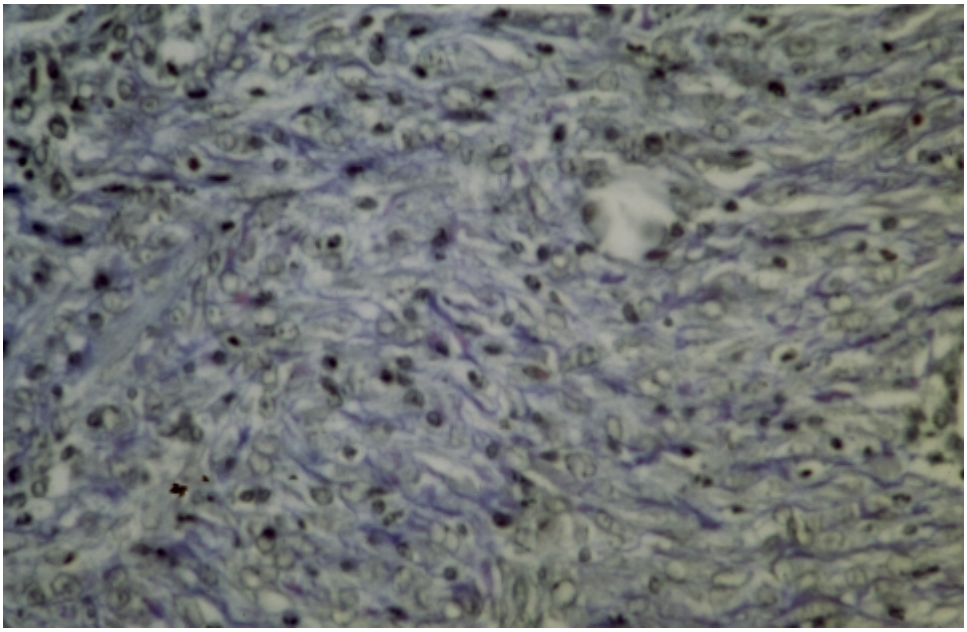

Abb.3.35 7.postoperativer Tag; Behandlung mit TGFα & PDGF (Gruppe 3);
100fache Vergrößerung des Anastomosenbereiches (Azan-Färbung);
homogenes Bild mit dünnen Faserzügen und mäßiger Zellzahl; Tier Nr. 71

Nach 14tägiger Wundheilung **(Untergruppe 3.3)** fand sich nochmals eine deutliche Steigerung der Anzahl und Dichte kollagener Fasern. Entzündungszellen waren kaum noch zu sehen. Eine parallele Ausrichtung der Fasern war deutlich erkennbar. Die Wundheilung war damit ähnlich weit fortgeschritten, wie es auf den entsprechenden Histologien der Kontrollgruppen erkennbar war.

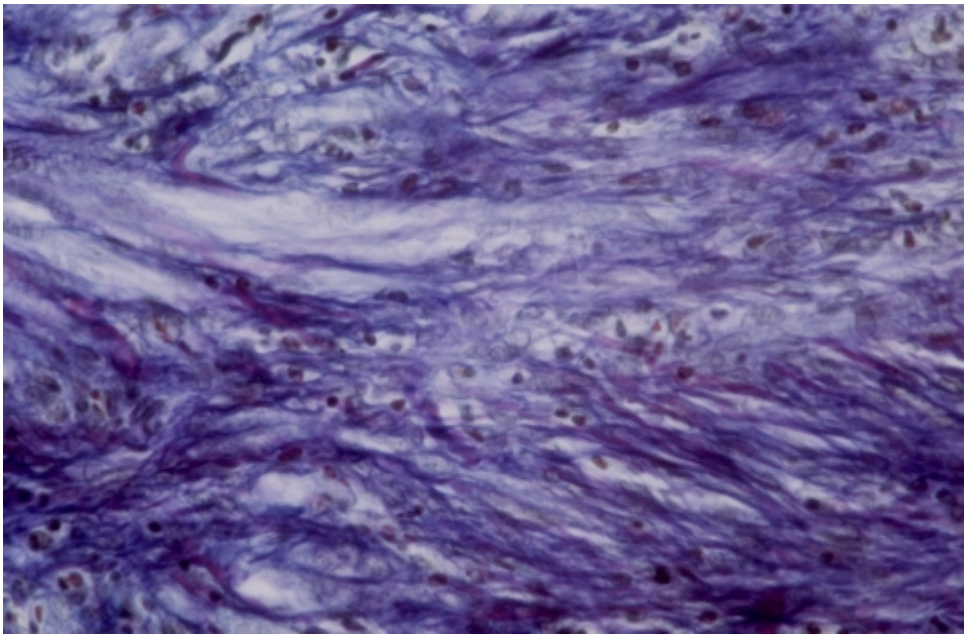

Abb.3.36 14.postoperativer Tag; Behandlung mit TGFα & PDGF (Gruppe 3);
100fache Vergrößerung des Anastomosenbereiches (Azan-Färbung);
dicke, vernetzte Faserzüge durchziehen das Gewebe; kaum Zellen erkennbar; Tier Nr. 82

Gruppe 4 (Injektion von TGFα und FGF)

In der **Untergruppe 4.1** (Relaparotomie nach 5 Tagen) zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe am gleichen Tag eine stärker von Fasern durchsetzte, aber noch reichlich entzündlich infiltrierte Wunde. Die kollagenen Fasern waren deutlich länger, geordneter und erschienen untereinander vernetzt. Die Anordnung der Fasern ähnelte eher denen der mit TGFα behandelten Gruppe an diesem Termin (2.1) als den Kontrollen.

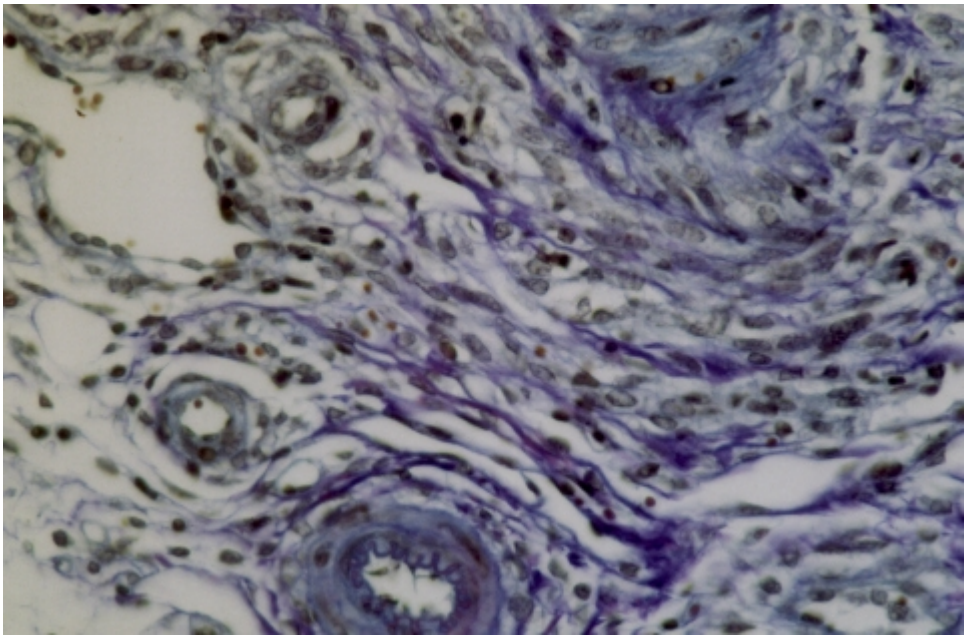

Abb.3.37 5.postoperativer Tag; Behandlung mit TGFα & FGF (Gruppe 4);
100fache Vergrößerung des Anastomosenbereiches (Azan-Färbung);
das Gewebe ist von parallel abgeordneten Fasern durchzogen; mehrere Gefäßanschnitte sind sichtbar; Tier Nr. 122

Nach 7 Tagen **(Untergruppe 4.2)** waren nur wenige weitere Veränderungen auszumachen. Wiederum nahm z.T. die Zelldichte im Gewebe etwas ab und die Fasern erschienen strenger parallel ausgerichtet, was allerdings einen wesentlichen Unterschied zu der entsprechenden Kontrollgruppe an diesem Tag (1.2) im Sinne einer weiteren Reifung der Wunde ausmacht.

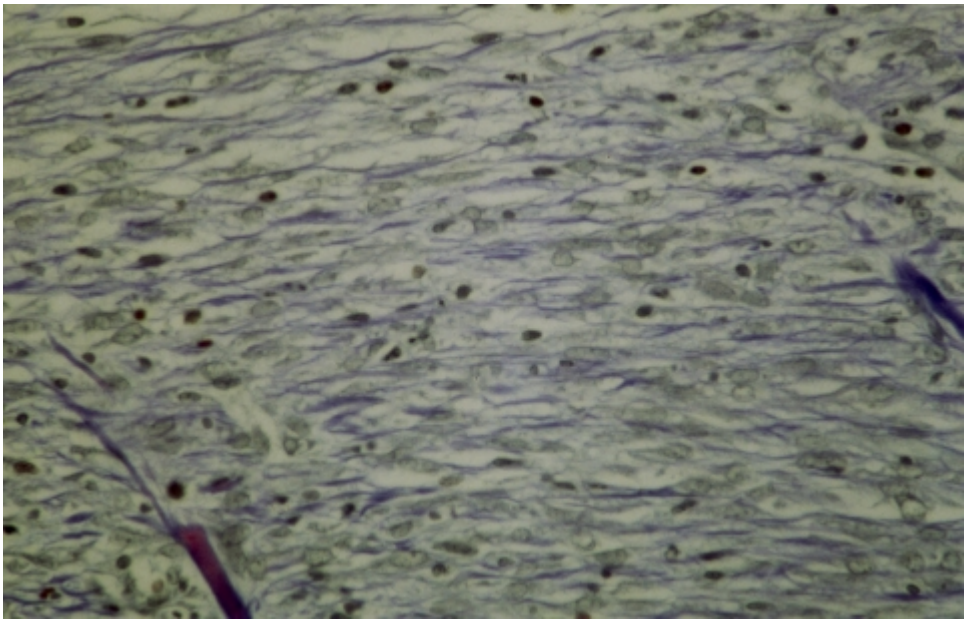

Abb.3.38 7.postoperativer Tag; Behandlung mit TGFα & FGF (Gruppe 4);
100fache Vergrößerung des Anastomosenbereiches (Azan-Färbung);
zellarmes Bild waaagerecht verlaufender, paralleler Faserzüge, die ein dichtes Netz bilden;
Tier Nr. 134

Zwei Wochen nach der Operation **(Untergruppe 4.3)** ergab sich ein den Kontrollen ähnliches Bild. Die fortgeschrittene Wundheilung zeigte sich wieder in einer Weiterführung der am 7. Tag beobachteten Veränderungen. Die Narben bestanden hauptsächlich aus organisiert wirkenden kollagenen Fasern mit z.T. noch stärkeren entzündlichen Infiltraten als dies bei den Kontrollen zu beobachten war.

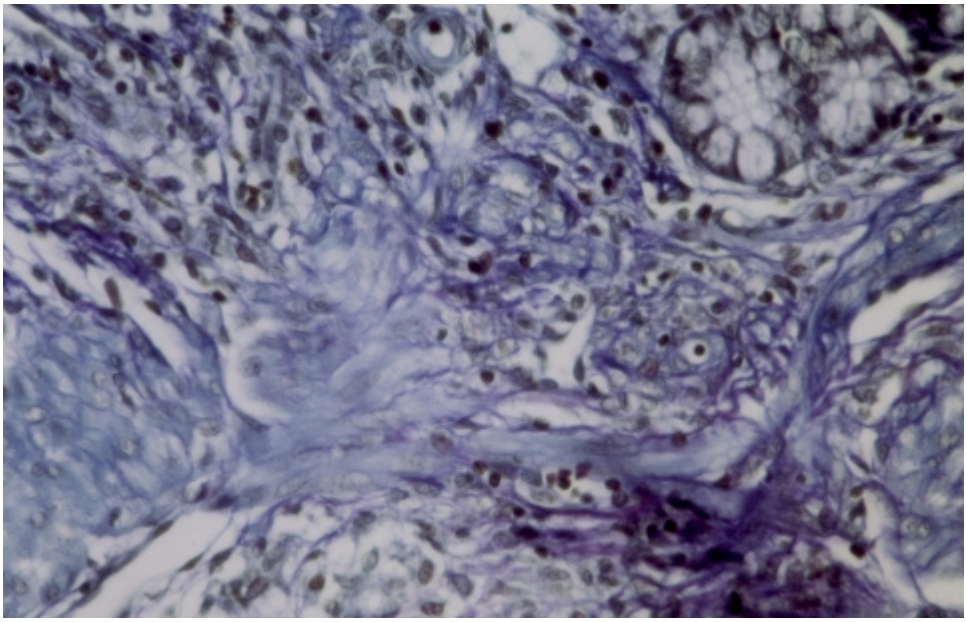

Abb.3.39 14.postoperativer Tag; Behandlung mit TGFα & FGF (Gruppe 4);
100fache Vergrößerung des Anastomosenbereiches (Azan-Färbung);
inhomogenes Bild mit Anschnitten von Muscularis (linker Bildrand) und Mukosa (rechts oben); im dazwischenliegenden Gewebe sind reichlich Zellen und Fasern erkennbar; Tier Nr. 141