

Aus der Universitätsklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Tübingen

**Myokardiale Adhäsionsprophylaxe am Schweinemodell
mittels antiadhäsiver bioresorbierbarer Polymerfolien**

Inaugural-Dissertation zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Al-Saidi, Abdulwahab Ahmed Mohammed
aus Al-Mahweet, Jemen

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. Hans Peter Wendel
2. Berichterstatter: Professor Dr. Andreas Nüssler

Tag der Disputation: 05.09.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Allgemeine Einleitung	8
1.1.1	Einführung in die Thematik	8
1.1.2	Allgemeines zur postoperativen Adhäsion	9
1.1.3	Perikardiale Entzündungs- und Fibrosebildung	10
1.1.4	Komplikationen	11
1.2	Grundlagen der Regeneration und Adhäsionsbildung	11
1.2.1	Regeneration	11
1.2.2	Mechanismus der intraperikardialen Adhäsionsbildung	14
1.3	Adhäsionsbarriere und -prophylaxe	16
1.3.1	Adhäsionsprophylaxe	16
1.3.2	Klassifikation antiadhäsiver Materialien	18
1.3.3	Ansätze zur Adhäsionsprävention	20
1.3.4	Anforderungen an die Adhäsionsprophylaxe	20
1.3.5	SupraSeal®/Suprathel®	22
1.4	Zielsetzung der Arbeit	24
2	Materialien und Methode	25
2.1	Versuchstiere und Haltungsform	25
2.2	Prämedikation	25
2.3	Durchführung des Eingriffs	26
2.3.1	Narkoseablauf	26
2.3.2	Versuchsoperationsablauf und SupraSeal®-Implantation	26
2.4	Postoperative Maßnahmen	28
2.4.1	Postoperative Beobachtungszeit	28
2.4.2	Versuchsende und Explantationsverfahren	28
2.4.3	Vorbereitung, Zuschnitt und Färbungen der Herzpräparate	30
3	Ergebnisse	33
3.1	Makroskopische Ergebnisse	33

3.2	Histologische Ergebnisse	36
3.2.1	Befunde	36
3.2.2	Aufnahmen	38
3.2.3	Kollagenfaserdichte	41
3.2.4	Floride Entzündung	43
3.2.5	Fremdkörperreaktion	45
4	Diskussion	46
4.1	Evaluation der Studie	46
4.2	Vergleichende klinische Relevanz perikardialer Adhäsionsprävention	47
4.2.1	SupraSeal® und andere bioresorbierbare Membranen	47
4.2.2	Flüssigkeits- und Gelbarrieren	52
4.2.3	Physikalische Barrieren	53
4.2.4	Entzündungshemmende Präparate	54
4.2.5	Andere Methoden	55
4.3	Untersuchungsparadigma	56
4.4	Methodenkritik	57
4.5	Ausblick	58
5	Zusammenfassung	59
	Literaturverzeichnis	60
	Anhang	69
	Erklärung zum Eigenanteil	69
	Danksagung	70
	Curriculum Vitae	71

Abbildungsverzeichnis

1.1	Schematische Darstellung der Regeneration und Adhäsionsbildung .	14
1.2	Bildungsphasen der postoperativen intraperikardialen Adhäsion . . .	15
1.3	Ansätze zur Adhäsionsprävention	21
1.4	Wirkmechanismus von Suprathel®	22
2.1	Modellübersicht des Operationsverfahrens	26
2.2	Operationsverfahren am Schweinemodell	27
2.3	Explantation von Herzen für die Evaluation	29
3.1	Gruppe 1 (Test- und Kontrollgruppen)	34
3.2	Gruppe 2 Herz 3 und 4 (Test- und Kontrollgruppe)	34
3.3	Gruppe 2 Herz 5 (Test- und Kontrollgruppe)	35
3.4	Gruppe 2 Herz 6 (Test- und Kontrollgruppe)	35
3.5	Fibrosegrad als Adhäsionsparameter	41
3.6	Tier 2 (Kontrollgruppe)	42
3.7	Tier 2 (Testgruppe)	42
3.8	Tier 6 (Kontrollgruppe)	42
3.9	Tier 6 (Testgruppe)	42
3.10	Tier 1 (Testgruppe)	43
3.11	Tier 2 (Testareal)	43
3.12	Tier 4 (Kontrollgruppe)	44
3.13	Tier 4 (Testgruppe)	44
3.14	Tier 5 (Kontrollareal, hohe Faserdichte)	44
3.15	Tier 5 (Testareal)	44
3.16	Diagramm der Entzündungsaktivität	45
3.17	Tier 5 (Fremkörpergranulom im Implantationsareal)	45
3.18	Tier 6 (Einzelne Riesenzellen im Implantationsareal)	45

Abkürzungsverzeichnis

APS adhesion percentage scale.

ATTS adhesive tissue tenacity scale.

CMC Carboxymethylcellulose.

COX Cyclooxygenase.

DTI Dauertropfinfusion.

EKG Elektrokardiogramm.

e-PTFE expanded Polytetrafluorethylen.

EVG Elastica - van Gieson.

FDA Food and Drug Administration.

FG Fibrosegrad.

G Gauge (Einheit).

HA Hyaluronsäure (hyaluronic acid).

HE Hematoxylin-Eosin.

i.m. intramuskulär.

i.v. intravenös.

ICR Interkostalraum.

IL Interleukin.

IU Internationale Einheit (international unit).

KCl Kaliumchlorid.

kg Kilogramm.

KG Kontrollgruppe.

KGW Körpergewicht.

LVAD left ventricular assist device.

MCD Methlycellulose-Derivat.

MIC-MKE/R Minimalinvasiver Mitralklappenersatz/Rekonstruktion.

MIC-AKE/R Minimal-invasiver Aortenklappenersatz/Rekonstruktion.

MIDCAB Minimal-invasive direkte koronararterielle Bypassoperation.

NaCl Natriumchlorid.

NOCC N-O-Carboxymethylchitosan.

NSAID non-steroidal anti-inflamantory drug.

PCT Polylactide- ϵ -caprolactonetrimethylenecarbonate.

PEG Polyethylen-Glykol.

PLA Polymilchsäure (Polylactid).

PMC pericardial mesothelial cell.

postop postoperativ.

PVK peripherer Venenkatheter.

PVP Polyvinylpyrrolidon.

RL Ringer-Laktat-Lösung.

TA-TAVI Transapikale kathetergestützte Aortenklappenimplantation.

TAH total artificial heart.

TG Testgruppe.

TNF- α Tumornekrosefaktor alpha.

UV Ultraviolett.

VATS Videoassistierte thorakoskopische Chirurgie.

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einleitung

1.1.1 Einführung in die Thematik

Die Reoperationen in der Kinder- und Erwachsenenherzchirurgie sind im Vergleich zur Erstoperation mit einem wesentlich höheren Risiko behaftet. Verwachsungen im Bereich des Mediastinums aufgrund der Voroperation sind meistens hierfür ursächlich. Die Verwachsungen führen dazu, dass anatomische Strukturen (Gefäße, Bypässe, Myokard, usw.) schwerer erkannt und somit nur mit großem Aufwand geschont werden können [58]. Hierbei stellt bereits die Eröffnung des Brustkorbs über mediane Sternotomie bei Reoperationen ein Problem dar, da die retrosternalen Adhäsionen zu einer Annäherung des Myokards an das Sternum führen. Der verkürzte Herz-Sternum-Abstand erhöht das Risiko einer Myokardverletzung bereits bei Sternotomie und die damit verbundenen, schwerwiegenden Komplikationen.

Bei einer Resternotomie besteht das Risiko einer iatrogenen Herzverletzung, Herzby-passverletzung, einer schwerwiegenden Blutung und einer daraus resultierenden erhöhten Morbidität und Mortalität während der Operation oder in der postoperativen Phase. Bei zwei Serien an kardiochirurgischen Eingriffen lag die iatrogene Verletzungsquote zwischen 7 und 9% [62, 73]. Patienten mit angeborenen Herzfehlern sind häufigeren Eingriffen ausgesetzt und damit auch der zuvor erwähnten Gefahr [63]. Die Technik der videounterstützten Resternotomie mit direkter Sicht ist hingegen sicher und hat weniger bzw. gar keine schwerwiegenden Herzverletzungen zur Folge [2].

Duncan et al. [21] beziffern die Wahrscheinlichkeit einer schwerwiegenden Gefäßverletzung während einer Resternotomie auf 2–6%. Dobell und Jain nehmen an, dass

Todesfälle im Zuge einer Resternotomie in 37% der Fälle auf Blutungen zurückzuführen sind.

Zusätzlich führt die Lösung der Adhäsionen zu einer großen Wundfläche, die zum einen mit einem höheren Blutverlust einhergeht, was wiederum die Transfusionshäufigkeit und die damit assoziierte Morbidität negativ beeinflusst. Zum anderen kann die vergrößerte Wundfläche zu einer erneuten Adhäsionsbildung führen, was wiederum zu Komplikationen bei Reoperationen führen kann.

1.1.2 Allgemeines zur postoperativen Adhäsion

Postoperative intraperikardiale Adhäsionen gelten immer noch als nicht vermeidbare Konsequenz von kardiothorakalen Operationen [10]. Adhäsionen sind Verwachsungen zweier verletzter Gewebeoberflächen [31, 44], die nach operativen Eingriffen, Infektionen, allergischen Reaktionen, Traumata, wiederholter peritonealer Dialyse oder durch vorhandene Debris auftreten [5, 19, 56].

Wissenschaftliche Studien zeigten, dass sich bei 67–97% der Patienten nach Bauchraumoperationen Adhäsionen entwickelten, während auch 28% der Menschen ohne vorhergehende Operation eine Adhäsion aufwiesen, für die intraabdominale Infektionen ursächlich waren [49, 50, 89].

Zur Bildung von Adhäsionen kommt es infolge von Verletzungen des Peritoneums, welches aus einem einschichtigen Plattenepithel besteht (den Mesothelzellen), die auf einer Basallamina aufsitzen. Diese wiederum überdeckt eine überwiegend aus Kollagen bestehende Bindegewebsschicht, in der auch Kapillaren und Zellen wie Mastzellen, Fibroblasten und Makrophagen eingelagert sind [18]. Bei Verletzungen des Peritoneums kommt es zu Einblutungen in die Kapillaren, worauf im Zuge des Wundverschlusses Fibrin entsteht [83].

Die meisten Versuche, die peritoneale Adhäsionen zu umgehen oder zu vermindern, waren nicht erfolgreich. Dies ist überwiegend auf die empirische Basis, den Mangel an guten prädiktiven Tiermodellen und auf die Komplexität der Adhäsionspathogenese zurückzuführen. Auch fortgeschrittene chirurgische Methoden können allein die entstehenden Adhäsionen nicht effektiv beseitigen. Daher ergibt sich ein Raum für weitere Forschung [38].

Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Tierversuchen, gelten Blut und Beschädigungen an Mesothelialzellen als Vorbedingung für die Entstehung von Perikardadhäsionen [11].

1.1.3 Perikardiale Entzündungs- und Fibrosebildung

In der Studie Leak et al. [45] wurde durch sterile Injizierung von *Freund's Hilfsmittel* (abgetötete Mikroorganismen) und abgetöteten Staphylokokken versucht, Perikarditis hervorzuheben und die entsprechende Entzündung zu verstärken. Die folgenden Entwicklungsphasen, die von Perikarditis durchlaufen werden, wurden ermittelt:

- Entzündungsreaktion
- Mesotheliale Verletzung und Abschuppung
- Fibrotische Phase

Mikrovaskuläre Permeabilität konnte in einem Zeitfenster von 3 bis 24 Stunden erhöht werden. Dies führt zur Exsudatbildung aus Makrophagen, Neutrophilen und fibrinhaltiger Flüssigkeit zum Interstitium und zur Perikardhöhle. In 72 Stunden traten entzündete Zellen auf der Mesothelium-Oberfläche in gruppierter Form vermehrt auf, wobei sich diese mit zunehmender Zeit verstreuten.

Nach 6 Tagen war die Fibrinolyse entlang der mesothelialen Oberflächen präsent und neu geformte Kollagen-Fibrillen haben sich in interstitiellen Freiräumen und unter den aggregierten Zellen abgelagert.

Diese Fibrillen erzeugten eine Matrix für die Generierung neuer Blut- und Lymphbahnen in einem neuen Bindegewebe und auf viszeralen Oberflächen. Nach zwei Wochen hat die intraperikardiale Fibrose fokale Adhäsionen zwischen den Perikardoberflächen hervorgerufen. Nach einem Monat wurden umfangreiche Gebiete der Perikardhöhle ausgelöscht. Nach 9 Monaten gab es eine deutliche Reduktion der Anzahl an Zellen und Blutgefäßen und eine erhöhte Ablagerung von Kollagen und elastischen Fasern [45].

1.1.4 Komplikationen

Durch Adhäsionen können ausgeprägte Komplikationen nach einem chirurgischen Eingriff entstehen. Das Vorkommen von Perikardadhäsionen verlängert die Operationszeit und erhöht das Risiko einer Beeinträchtigung des Herzens und anderer Gefäßstrukturen während der Resternotomie. Die Wahrscheinlichkeit einer solchen Inzidenz beträgt 2–6 % [59].

Chirurgische Adhäsionen beispielsweise im Bereich des Abdomen oder des Beckens stellen oftmals schwerwiegende Komplikationen dar. Sie können Beckenschmerzen, Darmobstruktionen und Unfruchtbarkeit bei Frauen hervorrufen [33].

Mit einem Anstieg der Kosten im Gesundheitswesen ist durch eine steigende Zahl chirurgischer Operationen zu rechnen – 3% der durchgeführten Laparotomien entfallen auf die Therapie von Adhäsionen, was 1995 in den USA zu Kosten von etwa zwei Milliarden US-Dollar führte [79]. Im Bezug auf die Wirtschaft führen explizite Adhäsionen zu erhöhten Behandlungskosten. So konnte eine andere Studie in den USA zeigen, dass diese ca. 1,3 Milliarden US-Dollar betragen [81].

1.2 Grundlagen der Regeneration und Adhäsionsbildung

1.2.1 Regeneration

Epidermale Regeneration

Der Verschluss einer epidermalen Läsion wie der Haut lässt sich in vier Phasen gliedern [91]:

1. *Exsudative Phase:*

Hier kommt es durch die Gerinnung von Fibrin zum Wundverschluss, während gleichzeitig eine inflammatorische Reaktion mit der Abgabe lokaler Entzündungsmediatoren auftritt.

2. *Resorptive Phase:*

In dieser werden Zellabfälle durch einwandernde neutrophile Granulozyten phagozytiert, während Fibroblasten in die läsionierte Stelle einwandern.

3. *Proliferation:*

Gleichzeitig mit der Proliferation der Fibroblasten kommt es zur Bildung von Kapillaren durch Angioblasten und Extrazellulärmatrix durch Myofibroblasten. Zellhaltiges, vaskularisiertes Bindegewebe wächst vom Wundrand in die Defektstelle ein.

4. *Reparative Phase:*

Hierbei wird das neue Gewebe durch massive Kollageneinlagerung in Narbengewebe umgewandelt.

Perikardiale und peritoneale Regeneration

Zwei verschiedene Typen von Mesothelzellen können im Bereich des Perikards oder Peritoneums die seröse Regeneration aufrechterhalten. Frühe experimentelle Studien zur peritonealen Mesothelverletzung legen nahe, dass freischwimmende Vorläufer der Mononuklearzellen an der Regeneration der Mesothelschicht beteiligt sein könnten [75]. Diese hafteten 24 Stunden nach der Verletzung an beschädigten Mesotheloberflächen und bildeten nach 4 Tagen eine Mesothelschicht. Eine frühe zentripetale Migration und Proliferation von Mesothelzellen vom Rand des verletzten Bereichs wurde ebenfalls nachgewiesen [25, 90]. Die aus Makrophagen sezernierte Mitogene sammeln sich um das beschädigte Gewebe und induzieren somit eine mesotheliale Proliferation [26]. PMC-Regeneration fördert die Wiederherstellung der normalen fibrinolytischen Aktivität der Perikardflächen. Eine Aktivierung der intravaskulären Fibrinolyse kann für mindestens 2 Monate nach Herzoperationen persistieren [64]. Experimentelle Belege über den Mechanismus der mesothelialen Regeneration des Perikards bleiben jedoch aus [10].

Laut Hertzler [32] unterscheidet sich der peritoneale Heilungsprozess dahingehend von dem anderer epithelialer Oberflächen, dass im Falle des Peritoneums das Gewebe nicht von den Wundrändern aus aufeinander zuwächst, sondern dass die neuen Mesothelzellen an jedem Punkt der Wunde gleichzeitig auftreten, was zu einer wesentlich kürzeren Regenerationszeit führt [23]. Die Regenerationszeit des

Mesothels liegt je nach Literaturangabe bei fünf bis zehn Tagen [27, 34, 68].

Nach einer Läsion des Peritoneums werden inflammatorische Mediatoren (Serotonin, Bradykinin, Histamin und Prostaglandin) ausgeschüttet, was zu einer lokalen Erhöhung der Gefäßpermeabilität führt. Dadurch kommt es zum Austritt eines Fibrinogen enthaltenden sero-fibrinösen Exsudats, welches sich im Bauchraum sammelt und mithilfe von Gewebsthrombokinase in Fibrin umgewandelt wird. Die in den Folgetagen einwandernden Makrophagen treiben die lokale Inflammation durch die Ausschüttung von $\text{TNF-}\alpha$ und IL-1 voran [20], und nach zwei Tagen ist ein Großteil der defekten Oberfläche in ein Fibringerüst eingebettet. Weitere zwei Tage später sind zwei weitere Zelltypen (Fibroblasten und mesenchymale Vorläuferzellen) eingewandert, die im Wundbereich proliferieren [68]. Nach etwas mehr als sechs Tagen ist die gesamte Oberfläche mit Ausnahme der Basallamina von neuen Mesothelzellen bedeckt, und nach acht Tagen ist die Regeneration vollständig abgeschlossen [19]. Der Ursprung der aus verschiedenen Quellen stammenden Mesothelzellen ist bis heute ungeklärt. Sie können aus benachbartem Gewebe oder in Form von transformierten Zellen aus dem Peritoneum einwandern, es kann eine Metaplasie von Zellen aus subperitonealem Gewebe stattfinden oder es können neue Mesothelzellen aus mesenchymalem Gewebe entstehen [20].

Die erhöhte vaskuläre Durchlässigkeit, die nach einer Läsion des Gewebes stattfindet, führt in der Regel zu einer inflammatorischen Reaktion und Fibrinbildung. Benachbarte Gewebeoberflächen, dessen fibrinolytische Aktivität gestört ist, lösen die Fibrinablagerungen durch Fibrinolyse nicht auf, wodurch es zur Bildung des Fibrinnetzes, zur Fibroblastenmigration, Angiogenese und zur Kollagensynthese kommt. Die resultierende Organisation des Bindegewebes verursacht schließlich die fibrotische Adhäsion [40]. Abbildung 1.1 hält diese Vorgänge in einem Ablaufdiagramm fest.

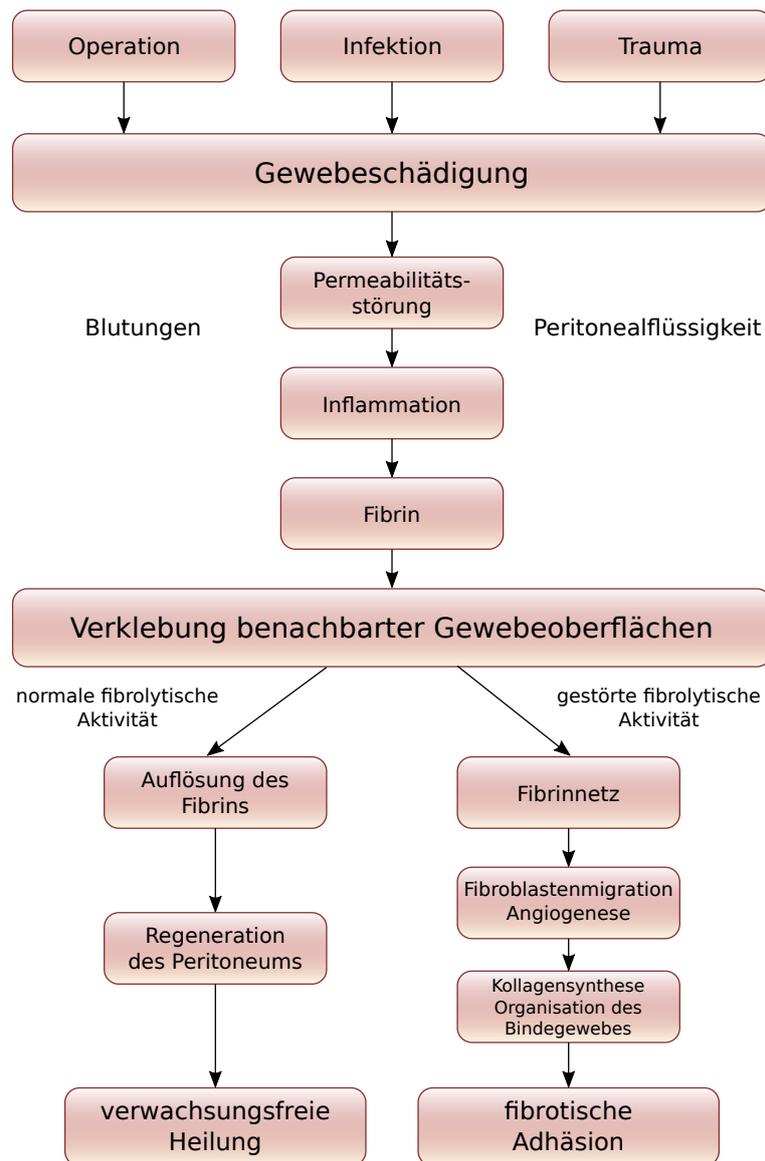


Abbildung 1.1: Schematische Darstellung der Regeneration und Adhäsionsbildung [28, 40]

1.2.2 Mechanismus der intraperikardialen Adhäsionsbildung

Die Erforschung von postoperativen intraperikardialen Verwachsungen basieren auf klinischen und experimentellen Studien. Die anhand von tierexperimentellen Studien erforschten Mechanismen können als ausschlaggebend für Menschen angesehen werden [10]. Der zugrundeliegende Mechanismus lässt sich in Phasen wie folgt unterteilen.

Intraoperative Phase

Frühe Veränderungen der Perikard-Mesothelzellen (PMCs) können unmittelbar nach der Perikardiotomie beobachtet werden [59]. PMCs verlieren ihre normale abgeflachte Form, erscheinen abgerundet und getrennt von benachbarten Zellen und der Basallamina [45, 59]. Eine lokale Entzündung lässt sich frühzeitig durch entsprechende Anzeichen beobachten. Hierzu gehören Gefäßüberfüllung, Gewebeödem und Margination der weißen Blutkörperchen. Etwa zwei Stunden nach der Perikardiotomie lösen sich die Mesothelialzellen aus der Basallamina und dringen in die Perikardhöhle ein [59]. Die Denaturierung von Perikard-Mesothelzellen stellt ein Schlüsselfaktor für die Bildung von Adhäsionen dar, da sich Fibrin, Thrombozyten und inflammatorische Zellen an den geschwächten bzw. zerstörten Arealen anheften und ein Grundgerüst für das Bindegewebe bilden. Des Weiteren wird die Fibrinakkumulation durch die gestörte fibrinolytische Aktivität verstärkt [59].

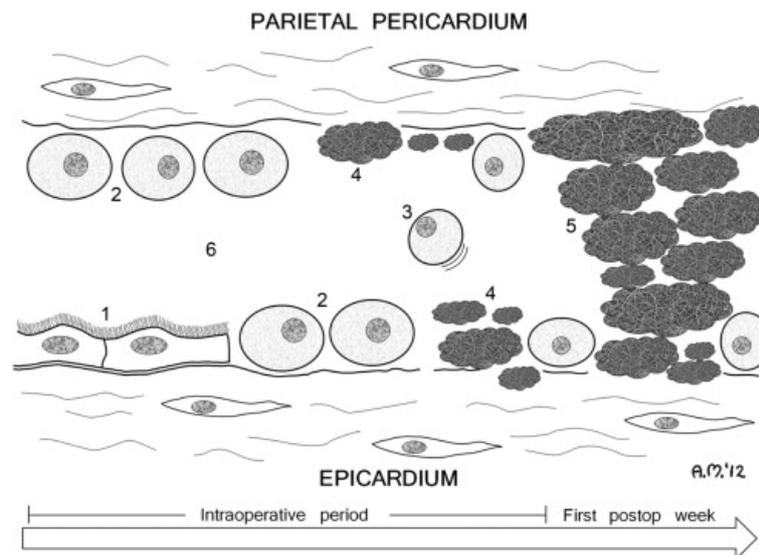


Abbildung 1.2: Bildungsphasen der postoperativen intraperikardialen Adhäsion [10]

- (1) Normale PMCs; angrenzend an die Basallamina; abgeflachte Form mit Mikrovilli
- (2) Abgerundete PMCs; getrennt von den benachbarten Zellen und der Basallamina, frei von Mikrovilli
- (3) Abgerundete Mesothelzellen; frei in die Perikardhöhle
- (4) Fibrinansammlungen ohne Mesothelzellen und Basallamina
- (5) Fibrinbündel zur Verbindung des viszeralen und parietalen Perikards
- (6) Perikardhöhle

Frühe postoperative Phase

Diese Phase betrifft den Zeitraum zwischen dem ersten und dem siebten Tag nach dem Eingriff.

Die fokale Fibrinansammlung verbindet die viszerale und parietale Oberfläche des Perikards. Dabei ist eine große Anzahl von Entzündungszellen und Fibroblasten auf den Perikardoberflächen vorhanden.

Mittlere postoperative Phase

Auf den von Fibrinansammlungen, Fibroblasten und Entzündungszellen bedeckten Perikardoberflächen bildet sich im Zeitraum zwischen dem 8. und 30. Tag eine Schicht aus neuem Bindegewebe [45]. Fibrinfasern stellen die Grundlage für das Wachstum des Bindegewebes und damit die Erzeugung von Adhäsionen bereit. In dieser Phase ist auch eine ausgeprägte Angiogenese zu beobachten. Erneute operative Eingriffe während dieser Phase werden von schweren Blutungen an adhäsionsbehafteten Stellen begleitet [10].

Spätere postoperative Phase

Auch 30 Tage nach der Operation besteht das neu gebildete Bindegewebe in den Arealen der Perikardoberfläche fort [45], während sich die Angiogenese verringert.

1.3 Adhäsionsbarriere und -prophylaxe

1.3.1 Adhäsionsprophylaxe

Die Bildung von Perikardadhäsionen lassen sich nicht durch ein vollständiges Verschließen des Perikards verhindern, wobei dieses Vorgehen nach einer Herzchirurgie aufgrund der Kompression von Bypass-Kanälen oder der Vergrößerung von Herz-Hohlräumen nicht empfohlen wird [94].

Die Fibroblastenproliferation kann beispielsweise mit Zytostatika wie Mitomycin C inhibiert werden, um damit die retrosternalen Verwachsungen zu reduzieren [61].

Alternativ jedoch kann eine selektive Separation durch die Einbringung biokompatibler Membranen zur Vermeidung der Ausbildung besagter Gewebebrücken versucht werden. Dieses Prinzip kam bereits in zahlreichen Studien zu postoperativer Adhäsionsprophylaxe zur Anwendung. Speziell zur Evaluation einer derartigen Adhäsionsprophylaxe nach Herzeingriffen können mehrere Studien angeführt werden, bei denen unterschiedliche Materialien zum Einsatz kamen: Kuschel et al. [43] verwendeten einen bioresorbierbaren Kollagenschwamm (TachoSil®), dessen Oberfläche einseitig mit den Gerinnungsfaktoren Fibrinogen und Thrombin beschichtet ist. Im Rahmen weiterer Studien kam Seprafilm® zum Einsatz, eine Membran aus zwei partiell chemisch modifizierten anionischen Polysaccharidkomponenten, Natriumhyaluronat und Carboxymethylcellulose. Bei Naito et al. [57] wurde die Effektivität der bioresorbierbaren Membran auf Basis von Hyaluronsäure in kombinierter Verwendung mit expandierter Polytetrafluorethylenfolie (ePTFE) und autologem Perikard für eine postoperative Adhäsionsprävention evaluiert. Allgemein konnte gezeigt werden, dass die Intensität der Adhäsionen in der Testgruppe geringer als in der Kontrollgruppe waren. Krause et al. [78] wiederum beschichteten mit N-O-Carboxymethylchitosan (NOCC), ein Glykosaminoglykan-Hydrogel-Derivat, das entsprechende Herzoberflächenareal sowie die kontaktierenden retrosternale Oberflächen [41]. Von der Arbeitsgruppe um Zhou wurde ebenfalls NOCC am Kaninchenmodell in einer Kombination aus Folie und Lösung eingesetzt. Ebenso am Schweinemodell zusätzlich in einer weiteren Interventionsgruppe NOCC-Gel mit NOCC-Lösung [96]. Ebenfalls ein partialsynthetisches Glykosaminoglykan-Hydrogel-Derivat stellt das von Connors et al. [12] angewandte Carbylan-SX dar. Sie evaluierten im Rahmen ihrer Studie zusätzlich eine aerosolierte quervernetzende Variante. Die Arbeitsgruppe um Chen Z versuchte es schließlich mit einer Polymilchsäuremembran [11]. Mit dem gleichen Folienmaterial (SupraSeal®) hingegen experimentierten Rajab et al. [69], allerdings zur Prophylaxe intraperitonealer Adhäsionen.

Abdominale Schmerzen infolge von ausgebildeten Adhäsionen lassen sich bis heute ausschließlich durch erneutes Öffnen der Bauchhöhle und die Durchtrennung des Adhäsionsgewebes therapieren [80]. Dies führt meist nur zu kurzfristigen Besserungen der Symptome, da durch den Eingriff neue Adhäsionen entstehen können, weshalb in Zukunft insbesondere eine mögliche Prävention von Adhäsionen den besseren Ansatz darstellt.

1.3.2 Klassifikation antiadhäsiver Materialien

Die zur Verringerung der Perikardadhäsionen verwendeten Materialien werden nach der Bioabsorbierbarkeit kategorisiert [11].

Um die schädlichen Verwachsungen zu verhindern, wurden bisher verschiedene Arten von Materialien verwendet. Diese wurden in zwei Kategorien eingeteilt, nämlich in bioabsorbierbare und nicht-bioabsorbierbare Materialien.

Nicht-bioabsorbierbare Materialien

Nicht biologisch auflösbare Materialien wie e-PTFE [13], Silikonkautschuk [57] und Xenotransplantat-Perikard [65] wurden verwendet um die Bildung von postoperativen Adhäsionen zu verhindern.

Die expandierte Polytetrafluorethylen (e-PTFE)–Membran wurde in einer Studie als Neo-Pericardium zur Erleichterung der künstlichen Herz-Explantation Cardio West (TAH) bei 14 Patienten verwendet. Das aus der e-PTFE–Membran konstruierte Pericardium trennte den Cardio West TAH und die nativen Herzatrien vom nativen Perikard ab. Es wurde die aufsteigende Aorta (ca. 5-7 cm) zum Zeitpunkt der Cardio West-Implantation verpackt. Damit reduzierte man die Adhäsion drastisch und erleichterte ebenso die Explantation [13]. Das e-PTFE hat eine gute Biokompatibilität und ist ein ideales Material für chirurgische Prothesen, weshalb es für Herzventile z. B. für RVOT-Konstruktion (Rechtventrikuläre Ausfluss Trakt) verwendet wird [54].

Bioabsorbierbare Materialien

Zu den bioresorbierbaren Antiadhäsionsbarrieren gehörten die PLA, Hyaluronsäure (hyaluronic acid: HA), Ramifizierungen der HA und Cellulosederivate.

Von allen bioresorbierbaren Antiadhäsionsfilmen fanden die aus PLA, welche vor dem Hintergrund einer einfachen und sicheren operativen Platzierung nach der Herzoperation zu Platten gemacht wurden, eine breite Verwendung und werden als Materialien mit einer allgemein hervorragenden Biokompatibilität angesehen, da ihre hydrolytischen Abbauprodukte im Körper leicht verstoffwechselt werden können [2].

Trotz einiger vielversprechender Ergebnisse (Rückgang der Undurchlässigkeit und des Ausmaßes an postoperativen Adhäsionen) weist die HA-Membran (z. B. bei Seprafilm) im Vergleich zur PLA-Membran beim Einsatz in der Herzchirurgie mehrere Defizite auf. So behindert Seprafilm nach der Umwandlung in ein Gel einerseits die Reposition und das Zunähen, daneben wird Carboxymethylcellulose (ein weiterer Bestandteil von Seprafilm) durch Hydrolyse bearbeitet, auf die die Freisetzung nicht-verstoffwechselter Fragmente folgt, an der keine inhärenten endogenen Enzyme beteiligt sind [3].

Im Rahmen der Verhinderung von Adhäsionen wurden in der Vergangenheit verschiedene Materialien untersucht. Zu den von der FDA bisher zugelassenen Materialien gehören flüssige Lösungen wie ADEPT® und Hyskon®, Geles wie Hyaloglide® und Spraygel®, als auch feste Barrieren wie Interceed® und Seprafilm®. Zudem gibt es mehrere Barrieren auf der Basis von Hyaluronsäure (HA), Polyethylen-Glykol (PEG) und Carboxymethylcellulose (CMC), die bisher lediglich präklinisch untersucht wurden.

ADEPT®, eine 4%–ige Icodextrin-Lösung, die auf dem Prinzip der Hydroflotation basiert, zeigte sowohl in präklinischen [55, 86], als auch in klinischen Studien [6, 16] gute Ergebnisse. Es können jedoch Nebenwirkungen wie Abszessbildungen, Schmerzen im Bauchraum oder Peritonitis auftreten [55, 72, 74].

Das auf einer 32%–igen Dextran-Lösung basierende Hyskon® ist im Vergleich zu ADEPT® einfach zu applizieren und hat einen anticoagulativen Effekt. Einige präklinische [24, 85] und klinische Studien [36] zeigten jedoch kontroverse Ergebnisse, daneben hat Hyskon® im Vergleich zu ADEPT® stärkere Nebenwirkungen und wird deshalb seltener eingesetzt [42]. Neben flüssigen Adhäsionsbarrieren wird eine Reihe weiterer Materialien sowohl in Gelform als auch als feste Membran zur Verhinderung von Adhäsionen eingesetzt. Zu diesen Materialien gehört insbesondere HA, ein linear aufgebautes Polysaccharid mit sich wiederholenden Natrium –D–Glucuronat und N-acetyl-D-Glukosamin-Einheiten. Seprafilm®, die klinisch am häufigsten eingesetzte Adhäsionsbarriere, besteht aus einer Kombination aus HA und CMC. Seprafilm® ist biokompatibel und nicht immunogen, das Material ist allerdings brüchig und klebt sofort an Handschuhen und am Gewebe an, weshalb es akkurat platziert werden muss [56]. Seine antiadhäsive Wirkung hat Seprafilm® bereits in mehreren vivo-Studien [9] bewiesen, und der klinische Einsatz führte häufig zu einer Verminderung der Inzidenz, der Schwere und des Ausmaßes der Adhäsionen. Die vergleichbar hohen Kosten stellen jedoch einen Nachteil dar [92].

Ein weiteres biokompatibles, nicht immunogenes und inertes Material, das zur Her-

stellung von Adhäsionsbarrieren verwendet wird, ist PEG. Das biokompatible und leicht zu applizierende [22] Spraygel® hingegen zeigte in verschiedenen präklinischen [22] und klinischen Studien [52] unterschiedliche Ergebnisse.

1.3.3 Ansätze zur Adhäsionsprävention

Es existieren drei Kategorien, in die sich die Präventionsansätze unterteilen lassen (siehe Abbildung 1.3) [95]:

1. Vermeidung von Blutungen und Traumata durch vorsichtiges Operieren und minimalinvasive Eingriffe.
2. Einsatz von Pharmaka, die in die adhäsionsbildenden biochemischen Signalwege eingreifen.
3. Verhinderung von Adhäsionen durch Applikation flüssiger oder fester Implantate. Dabei kommen langsam resorbierbare Gele, flüssige Lösungen oder antiadhäsiv wirkende Folien zum Einsatz. Die momentan hauptsächlich eingesetzten Folien Interceed® (Johnson & Johnson) und Seprafilm® (Genzyme) weisen allerdings das Problem auf, dass sie teilweise vernäht werden müssen, wodurch neue Narben und damit Adhäsionen entstehen können. Das Problem von flüssigen Lösungen und Gelen besteht hingegen darin, dass sie nicht lokal applizierbar sind, was zu neuen Komplikationen infolge des auf die inneren Organe entstehenden Drucks führen kann [69].

1.3.4 Anforderungen an die Adhäsionsprophylaxe

Daraus ergeben sich folgende Forderungen an eine neue Adhäsionsbarriere: Sie sollte resorbierbar, biokompatibel und nicht immunogen sein, sie muss die Trennung verletzter Oberflächen gewährleisten, um die Fibrinstrangbildung zwischen läsierten Geweben zu verhindern, und sie muss einfach in der Handhabung und Applikation sein. Zudem sollte die Barriere über den kritischen Zeitraum von sieben Tagen funktional sein, d.h. sie muss an Ort und Stelle verbleiben, darf sich nicht auflösen und sollte sich ohne Vernähen anwenden lassen, um die Bildung neuer Adhäsionen zu verhindern [56, 77, 95].

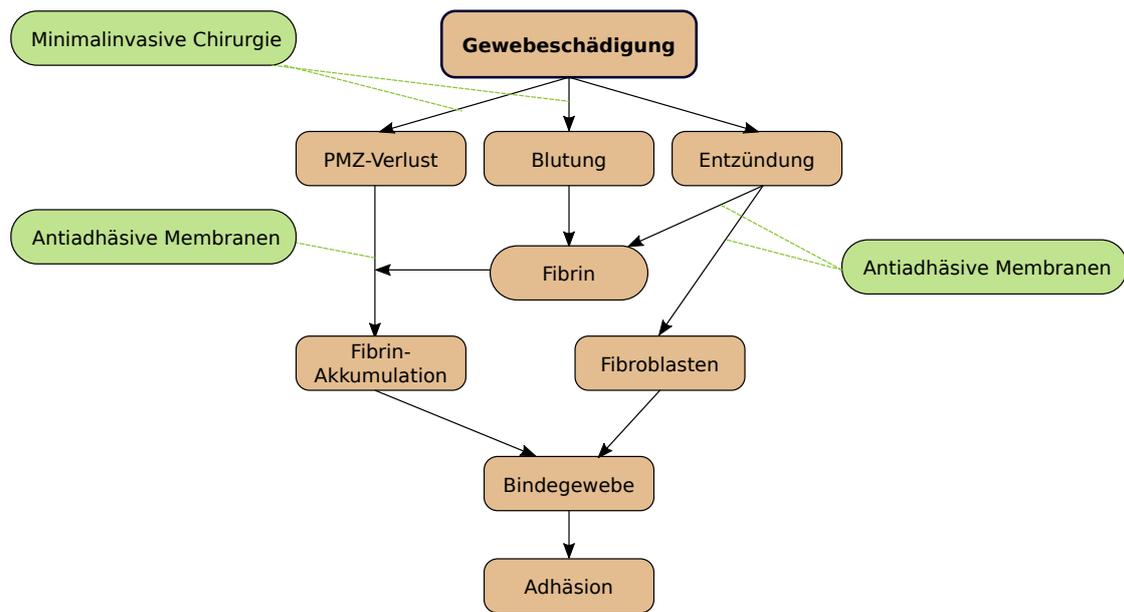


Abbildung 1.3: Ansätze zur Adhäsionsprävention [10]

Die folgenden Punkte gehören zu den erwünschten Eigenschaften einer bioresorbierbaren Membran [3]:

- *Biosicherheit* bedingt eine verringerte Entzündungsreaktion des Körpers.
- *Effektivität* setzt eine signifikante Vorbeugung postoperativer perikardialer Adhäsionen voraus.
- *Bioresorption* gibt einen Zeitraum vor, in dem sich die verwendete Barriere ohne entzündungsverursachender Rückstände zurückzubilden hat.
- *Transparenz* bedingt eine gute Sichtbarkeit der mykardialen Struktur während der Reoperation.

1.3.5 SupraSeal®/Suprathel®

SupraSeal® und Suprathel® stellen morphologisch und polymerchemisch identische, resorbierbare Membranen zur Adhäsionsprophylaxe bei der Wundheilung durch eine selektive Separation dar. Beide bestehen aus biokompatiblen Triblockpolymeren aus D- und L-Lactid (Polymilchsäure), Trimethylencarbonat sowie ϵ -Caprolacton. Suprathel® kam ursprünglich zur Gewährleistung eines günstigen Wundmilieus bei der dermalen Wundheilung zur Anwendung, SupraSeal® aufgrund gleichartiger pathophysiologischer Prozesse bei der serösen Wundheilung im Rahmen von Tierexperimenten sowie einer Pilotstudie beim Menschen zur Prävention intraperitonealer Adhäsionen. Die leichte Verformbarkeit bei Körpertemperatur sowie ein hohes Haftvermögen sollen eine gute Adaptation an Wundoberflächen ermöglichen. Poren in den Membranen sollen wiederum den Stoffaustausch zwischen der Wunde und dem umliegenden Milieu begünstigen [37]. Abbildung 1.4 stellt den Wirkmechanismus von Suprathel® graphisch dar.

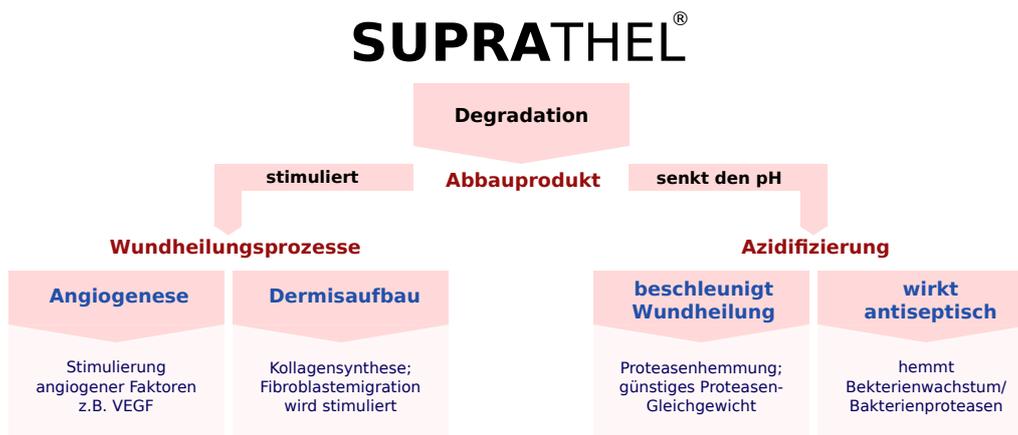


Abbildung 1.4: Wirkmechanismus von Suprathel® aus der Infobroschüre PolyMedics Innovations GmbH

Die synthetisch hergestellte, mikroporöse Membran ist ca. 70–150 μm dick, besitzt Poren in der Größe von 2 bis 50 μm und muss steril unausgepackt bei ca. $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$ kühl gelagert werden. Sie eignet sich für einen temporären Epithelersatz, der mittels Hydrolyse mechanisch degradiert.

Suprathel® wurde im Jahr 2004 in ganz Europa eingeführt und wird nach einem modifizierten Kombinationsverfahren mittels Phaseninversionstechnik und Gefrier-trocknung (Patente: DE 10041684, US 6,706,058) hergestellt [51, 60, 66, 82]. Das Produkt wurde innerhalb einer Arbeitsgruppe des Zentrums für Schwerbrandverletzte

am Marienhospital in Stuttgart und des Instituts für Textil- und Verfahrenstechnik in Denkendorf entwickelt [82].

Tabelle 1.1 zeigt die Anwendungsgebiete sowie die wichtigen Merkmale im klinischen Alltag.

Anwendungsgebiete	Merkmale
<ul style="list-style-type: none"> ○ Verbrennungswunden zweitgradig mit drittgradigen Anteilen ○ Spalthautentnahmestellen ○ Großflächige Schürfwunden ○ Decollement ○ Abdeckung von Transplantatwunden ○ Narbenkorrekturen und Tatoorentfernung ○ Dermabrasio ○ Adhäsionsprophylaxe 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Signifikante Reduktion des Wundschmerzes und Analgetisierung ○ Antiinfektiös ○ Transparenz ○ Patientenkomfort ○ Einmaliger Verband – geringer Pflegeaufwand ○ Beschleunigung der Epithelialisierung ○ An Körperformen anmodellierbar ○ Dampfpermeabel ○ Synthetisches Produkt – kein Restrisiko

Tabelle 1.1: Übersicht der Produkteigenschaften von Suprathel®[51]

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Etwa 10-20% der Patienten, die einer Herzklappensubstitution und einem Koronararterien-Bypass unterzogen wurden, erforderten einen erneuten Eingriff in späterem Lebensabschnitt [47]. Zur Vermeidung von Verwachsungskomplikationen, insbesondere in der Kinderherzchirurgie, sollte eine Adhäsionsprophylaxe am Herzen mittels der antiadhäsiven und bioresorbierbaren Polymermembran SupraSeal® am Schweinmodell untersucht werden. Die meisten Forschungsarbeiten diesbezüglich richteten sich an die Beschränkung postoperativer, abdominaler Adhäsionen mit einem schwachen Bezug auf das Perikardium [1]. Die vorliegende Studie gehört zu den wenigen, die sich mit der Anwendung von bioresorbierbaren Polymermembranen (SupraSeal®) im Rahmen einer postoperativen, myokardialen Adhäsionsprophylaxe beschäftigt. Diese hat insbesondere im Bereich der Kinderherzchirurgie eine hohe Bedeutung. Das allgemeine Ziel dieser Studie besteht darin, die Versuchstiere in Kontroll- und Testgruppen zu unterteilen, um somit die durch einen Patch bedeckten Inzisionen der Herzareale mit jenen unbedeckten Inzisionen zu vergleichen. Dabei werden sowohl Adhäsionsgrade als auch Entzündungsreaktionen makroskopisch und histologisch ausgewertet, die schließlich anderen Studien gegenübergestellt werden.

2 Materialien und Methode

2.1 Versuchstiere und Haltungsform

Die tierexperimentelle Studie wurde vom klinischen Forschungslabor der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. In dieser Studie wurden 6 weibliche, Deutsche-Landrasse Schweine mit einer Gewichtsspanne zwischen 60-65 kg und einem Alter von 6-8 Monate eingesetzt.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit dem deutschen Tierschutzgesetz und den vom Verband der europäischen Versuchstiertiervereine postulierten Empfehlungen zur Pflege und Verwendung von Versuchstieren durchgeführt. Alle Protokolle und Prozeduren wurden von der Kommission für Tierpflege und Tierschutz an der Universität Tübingen genehmigt. Die verwendeten Tiere stammen aus einer krankheitsfreien Zuchtanlage.

Die Tiere wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 (Tier 1 und 2) und Gruppe 2 (Tier 3–6). Mit Ausnahme von Tier 1 aus Gruppe 1, bei dem nur eine Testinzision am Myokard gesetzt wurde, wurden bei den anderen Tieren eine Testinzision sowie eine Kontrollinzision am Myokard gesetzt.

2.2 Prämedikation

Die Prämedikation der Tiere erfolgte nach einem Standardprotokoll der experimentellen Medizin:

- *Sedierung:*
 - Atropin (0,05 mg/kg KGW i.m.)
 - Azaperon (4,0 mg /kg KGW i.m.)
- *Narkoseinduktion:*

- Midazolam (0,2-1,0 mg/kg KGW i.m.)
- Ketamin (8-14 mg/kg KGW i.m.)

2.3 Durchführung des Eingriffs

2.3.1 Narkoseablauf

Über einen großlumigen PVK (16 G), der in eines der venösen Ohrgefäße eingelegt wurde, wird die Narkose mittels eines intravenös applizierten Bolus Propofol vertieft und so die endotracheale Intubation ermöglicht. Des Weiteren wird das Tier volumenkontrolliert über einen Respirator beatmet. Zur Aufrechterhaltung des chirurgischen Toleranzstadiums (Allgemeinanästhesie, Stufe III), wird einerseits das volatile Anästhetikum Isofluran (über den Respirator), andererseits das Hypnotikum Propofol (via PVK) zugeführt. Eine suffiziente intraoperative Analgesie gewährleistet die Applikation von Fentanyl (initial als i.v.-Bolus, fortführend als DTI).

2.3.2 Versuchsoperationsablauf und SupraSeal®-Implantation

Unter sterilen Bedingungen wurden alle Verfahren von demselben chirurgischen Team durchgeführt. Die Versuchstiere wurden unter mechanischer Beatmung während des gesamten Verfahrens von einem EKG-Monitor überwacht.

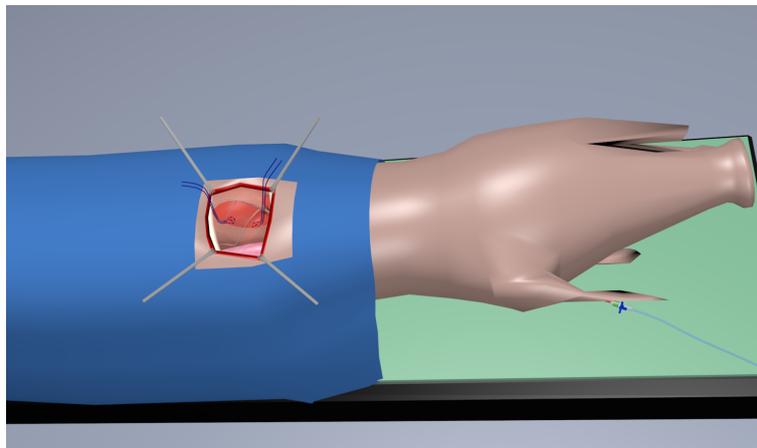


Abbildung 2.1: Modellübersicht des Operationsverfahrens

Bei allen Schweinen wurde eine linkslaterale Thorakotomie im vierten ICR durchgeführt. Nach der Eröffnung des Perikards, wurde im Bereich des linken Herzens mit 4-5 Nähten eine Tabaksbeutelnaht am Myokard angelegt und mittig eine Inzision mit der Skalpell gesetzt (siehe Tabelle 2.1), dann die Naht zugezogen und verknotet. Bei jedem Tier (mit Ausnahme von Schwein 1 - nur Testinzision) wurde, unter gleichem Vorgehen, jeweils eine Testinzision sowie eine Kontrollinzision zugefügt (s. Abbildungen 2.1 und 2.2). Auf die vernähte Testinzision wurde nun ein Patch aufgelegt, nicht jedoch auf die Kontrollinzision. Am Schluss wurde das eröffnete Perikard mit 2 Einzelknopfnähten verschlossen.

In Gruppe 1 wurden die Ränder der Patches mittels Fibrinkleber am Myokard fixiert. Dies wurde in Gruppe 2 unterlassen. Im Anschluss wurde das Perikard in beiden Gruppen zur Fixierung des Patches straff über dem Patch vernäht.

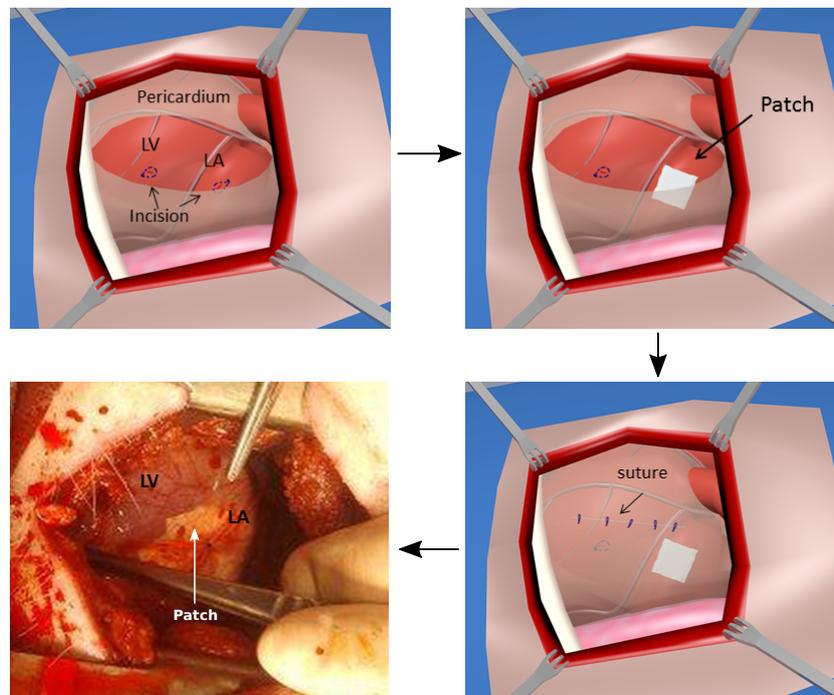


Abbildung 2.2: Operationsverfahren: Inzision, Patchanwendung, Adaption des Perikards, Intraoperatives Gesamtergebnis (LV: linker Ventrikel, LA: linkes Atrium)

2.4 Postoperative Maßnahmen

2.4.1 Postoperative Beobachtungszeit

Unmittelbar nach dem Erwachen aus der Allgemeinanästhesie und verlässlicher Spontanatmung werden die Tiere postoperativ mit Buprenorphin (*0,05–0,1 mg/kg KGW i.v.*) analgosediert. Die Analgosedierung mit Buprenorphin wird alle 8 Std. über einen Zeitraum von 4 Tagen i.m. injiziert. Überlappend wird zur letzten Injektion von Buprenorphin auch Meloxicam (*0,4 mg/kg KGW i.m.*) verabreicht und für weitere 4 Tage exklusiv fortgesetzt.

In den ersten 3 Tagen (postoperativ) wurden die Tiere dreimal täglich vom betreuenden Tierarzt klinisch untersucht und während der weiteren Beobachtungszeit zweimal täglich visitiert. Dabei wurden die Eingriffswunden, Vitalparameter, der Ernährungs- und Allgemeinzustand kontrolliert.

Sowohl präoperativ als auch während der postoperativen Beobachtungszeit zeigten die Tiere keine klinischen Auffälligkeiten.

2.4.2 Versuchsende und Explantationsverfahren

Nach dem Beobachtungszeitraum von 4 Wochen erfolgt die Euthanasierung durch Injektion von 100 mg/kg KGW Pentobarbital und KCl-Lösung in tiefer Narkose. Die anschließend durch eine mediane Thorakotomie entnommenen Herzen werden zum einen makroskopisch untersucht und zum anderen wurden Proben zur histologischen Untersuchung entnommen.

Gruppe 1 Die Läsionsareale in Gruppe 1 waren während der Explantation, makroskopisch, anhand der Knopfnähte zu identifizieren. Die Herzen wurden in Formalin eingelegt und anschließend mit physiologischer NaCl-Lösung gespült und bei -20°C eingefroren. Die Tiere 1 und 2 wurden vor der Euthanasie nicht heparinisiert.

Gruppe 2 Die Tiere 3–6 wurden vor der Euthanasie mit 20000 IU/Tier heparinisiert. Nach Eintreten des Todes wurden die Herzen entnommen und mit Formalinfixierung bei -20°C eingefroren. Die Läsionsareale waren während der Explantation, makroskopisch, anhand der Nähte zu identifizieren, bei Tier 5 war das Patch noch zu erkennen.

Gruppe	Tier	Kontrollgruppe	Testgruppe	Fibrinkleber
1	1	–	linker Ventrikel	ja
1	2	linker Ventrikel	linker Vorhof	ja
2	3	linker Vorhof medial	linker Vorhof lateral	nein
2	4	linker Ventrikel	linker Vorhof	nein
2	5	linker Ventrikel	linker Vorhof	nein
2	6	linker Ventrikel	linker Vorhof	nein

Tabelle 2.1: Darstellung des Operationsvorgehens

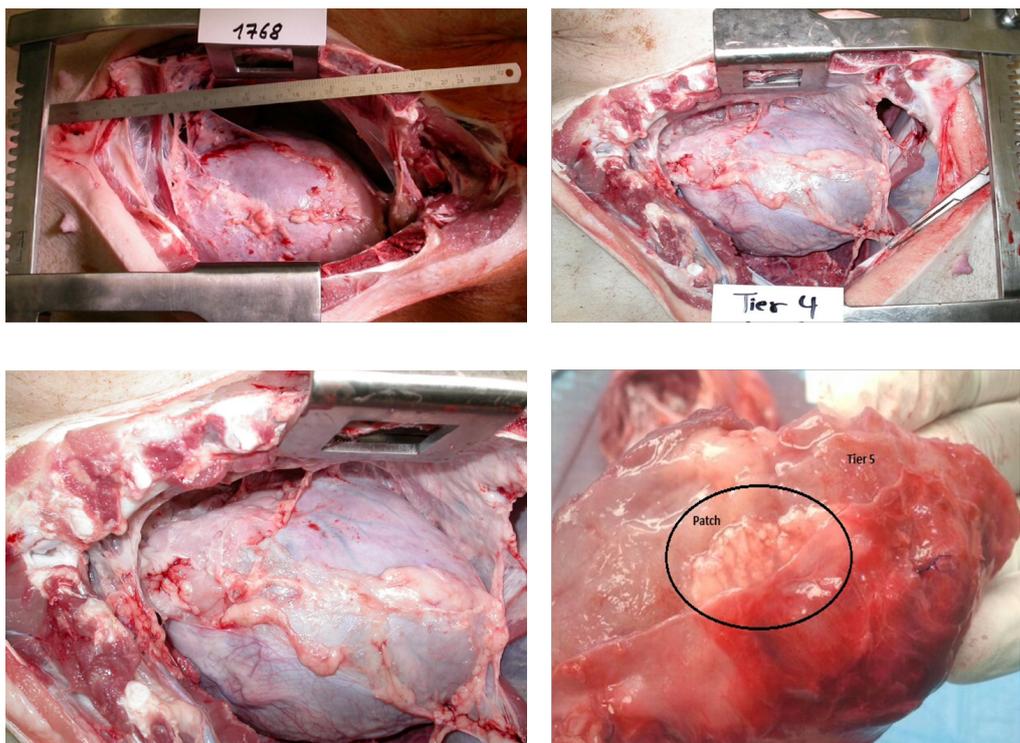


Abbildung 2.3: Explantation von Herzen für die Evaluation

2.4.3 Vorbereitung, Zuschnitt und Färbungen der Herzpräparate

Zuschnitt und Entwässerung der Herzen

Die Herzen sind zugeschnitten worden, die markanten Stellen wurden in eine Kunststoffkapsel eingelegt, diese wurden dann in Formalin überführt und über die Nacht in ein Entwässerungsgerät eingehängt. Die Kapseln wurden in das Probevorbereitungsgerät (VIP) eingehängt: als erstes ins Formalin, 2 Bäder einmal für 1 Std. und einmal für 2 Std., damit eine gute Fixierung gegeben ist. Der VIP pumpt nach dem zweimaligen Formalin nun 70, 80, 2x96 und 1x 100%-igen Ethanol für je eine Std. in die Probenkammer des Gerätes, der 2. 100%-ige Ethanol verbleibt 1,5 Std. in der Kammer bevor dann zweimal Xylol als Intermedium zum Paraffin für je 1 Std. in die Kammer gepumpt wird. Die Temperatur beträgt konstant 40°C und das Gerät wechselt von Druck zum Vakuum in der Probenkammer. Nach dem Xylol heizt wird die Kammer auf 63°C aufgeheizt und das Paraffin wird aus drei Tanks jeweils in die Kammer gepumpt, 2x für 1 Std. einmal für 1,5 Std. Von hier werden die Kapseln mit den Proben zum Ausblocken gebracht. An diesem Gerät werden Paraffinblöcke hergestellt.

Herstellung von Paraffinblöcken

Jedes zugeschnittene Herzpräparat wird nun in kleine Metallschalen ganz plan gelegt und mit Paraffin (63°C) übergossen. Die Kunststoffkapsel, in der das Gewebestück gelegen hat, wird auf die Metallschale, in der das Gewebe liegt, gelegt noch einmal mit Paraffin übergossen und zum Erkalten auf eine Eisplatte gelegt.

Hiernach ist der so entstandene Paraffinblock bereit geschnitten zu werden.

Schnittanfertigung

Die entstandenen Paraffinblöcke werden auf eine Eisplatte zum Kühlen gelegt und werden dann in ein Rotationsmikrotom eingespannt. Mit einer Kurbel führt man das Messer an dem Block vorbei und somit entstehen 2µm dünne Paraffinschnitte, die über eine Wasserrutsche in ein Wasserbad zum Strecken der Schnitte, rutschen.

Von hier werden diese Schnitte auf Objektträger gezogen und zum Trocknen auf eine Streck/Wärmeplatte gelegt.

Wenn die Schnitte soweit trocken sind, heißt sämtliches Wasser ist unter dem Schnitt getrocknet, werden die Schnitte über Nacht in einem Brutschrank bei 37°C gestellt, damit der Schnitt auf dem Objektträger festbacken kann und auch wirklich sämtliche Flüssigkeit aus dem Schnitt verdampft ist.

Am nächsten Morgen werden die Schnitte für die jeweiligen Färbungen aufgeteilt.

Färbungen

Die Schnitte für die HE-Färbung werden auf Metallständer bei 63°C in den Brutschrank gestellt. Hier läuft das überschüssige Paraffin aus dem Schnitt, nach ca. 20 Min. werden die Ständer aus dem Brutschrank geholt, werden ca. 10 Min. vor einem Ventilator zum Abkühlen gestellt und dann in den Färbeautomaten für die HE-Färbung gehängt. Dieses Gerät ist ein Linearfärber. Das heißt, dass es nur eine Zeit gibt in der das Gerät die Ständer von Küvette zu Küvette stellt. Es sind 50 Sek. eingestellt und somit müssen genügend Küvetten von jeder Färbelösung, Alkohol und Xylol im Gerät stehen. Im Xylol wird das restliche Paraffin herausgelöst, danach werden die Schnitte durch die absteigende Alkoholreihe geführt, um das Xylol auszuspülen und dem Gewebe wieder Wasser zuzuführen. Hiernach folgen 3 Bäder mit Hämalaun, eins mit Hämalaunwasser, danach wird es in drei Küvetten mit Leitungswasser gebläut, in 2 Küvetten Eosin gesetzt und danach die Alkoholreihe wieder heraufgeführt, um dem Gewebe das Wasser zu entziehen und mit dem 2 Küvetten Xylol als Intermedium zum Entelan (Eindeckmedium). Jetzt werden die Ständer mit den Schnitten in einen Eindeckautomaten gestellt, hier bekommt jeder Schnitt ein Deckgläschen mit Entelan (Eindeckmedium) für die Haltbarkeit des Schnittes. Schnitte für die EVG und die ASD-Färbung werden auf Glasständer gestellt und dann durch laufen sie die Entparaffinierung mit dem Brutschrank und der absteigenden Alkoholreihe genauso wie die HE-Färbung nur das dies alles per Hand unter dem Abzug geschieht.

Die hier beschriebenen Vorbereitungs- und Färbungsverfahren von Präparaten wurden am Institut für Pathologie der Universität Mainz durchgeführt.

Hematoxylin-Eosin (HE)	Elastica - van Gieson (EvG)	Naphthol – AS-D
Kerne: <i>blau</i>	Kerne: <i>schwarz-braun</i>	Kerne, Zytoplasma: <i>blass blau</i>
Zytoplasma, Bindegewebsfasern: <i>rot</i>	Kollagene Fasern: <i>rot</i>	Neutrophile und basophile Granula (je nach Reifungsgrad): <i>intensiv hell rot</i>
Erythrozyten: <i>rot-orange</i>	Elastische Fasern: <i>grau-schwarz</i>	

Tabelle 2.2: Färbungsergebnisse

3 Ergebnisse

3.1 Makroskopische Ergebnisse

Bei Explantation ließen sich die Areale mit und ohne Suprathel®-Patch makroskopisch gut anhand noch vorhandener Patch-Reste identifizieren. Neben Patchresten waren auch die Nahtmaterialien zu erkennen. Bei der Explantation der Herzen fiel lediglich eine Dilatation an diesen auf, jedoch nur subjektiv und nach Augenschein. Zwischen beiden Gruppen ließen sich makroskopisch keine Unterschiede bezüglich der Herzgröße nachweisen. Bei allen Tieren sowohl von Gruppe 1 als auch von Gruppe 2 lassen sich auf dem Inzisionsareal der Testgruppe Patchreste in unterschiedlichen Maßen erkennen. Diese trennten im Vergleich zur Kontrollgruppe das Myokard vom Perikard besser ab. Bei der Thorakotomie während der Explantation waren in den medialen und rechtslateralen Herzarealen bei allen Tieren keine Verwachsungen zwischen Herz und Thoraxwand zu erkennen. Außerdem lag das Perikard deutlich identifizierbar vom umliegenden Fettgewebe und verwachsungsfrei auf dem Myokard. An den linkslateralen Wundarealen war das Perikard im Gegensatz zu wundfreien Arealen medial und rechtslateral deutlich mit dem umliegenden Herzfettgewebe verwachsen.

Man konnte feststellen, dass das Myokard und Perikard der Kontrollgruppe im Unterschied zur durch die Patchmembran getrennten Testgruppe mehr zusammengewachsen sind. Die Gewebeverschieblichkeit des Perikard vom Myokard in den Arealen mit Patch war deutlich besser als die ohne. Außerdem ließen sich bei der Test- und der Kontrollgruppe makroskopisch leichte und nicht zuordenbare Verwachsungen zwischen Herz und Thoraxinnenwand im Bereich der Wundareale feststellen. In Serie 1 beim Tier 1 und 2 konnten die Patchreste der Testinzision etwa im gleichen Umfang nachgewiesen werden. Neben Herz 1 mit gering verwachsenem Wundareal zeigten sich die beiden Inzisionsareale des zweiten Herzens gleich mäßig (in TG vielleicht mehr als im KG wie im Bild) verwachsen.



Abbildung 3.1: Gruppe 1, Herz 1 (Testgruppe) und Gruppe 1, Herz 2 (Test- und Kontrollgruppe)

In Gruppe 2 Herz 3 ist das Verwachsungsareal auffällig im Unterschied zu anderen Herzarealen, wobei es in der Kontrollstelle mehr als im Patchbezirk auffiel. Verwachsenes Gewebe der Kontrollgruppe von Tier 4–6 ist gleich sehr stark, wobei ein Unterschied kaum zu bemerken war. Wenig stark waren die Verwachsungen am Wundareal mit Patch, wobei an der Testinzision bei Tier 6 die Verwachsung am stärksten von allen Testgruppen vorzufinden war. Ziemlich viele Patchreste waren am Tier 4 und 6 auch vorhanden. Am Tier 5 waren deutliche Patchreste in einer Größe von ca. 2x2 cm, die in Erscheinung einer weißlich beschichteten Membran auftraten und dabei vom umliegenden Gewebe haptisch abgrenzbar waren, festzustellen. An keiner Stelle waren Verwachsungen mit der Lunge makroskopisch zu betrachten.

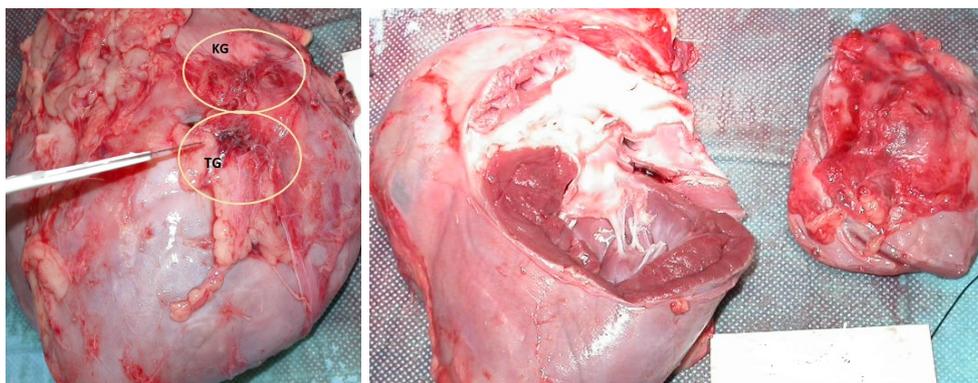


Abbildung 3.2: Gruppe 2, Herz 3 und Gruppe 2, Herz 4 (jeweils Test- und Kontrollgruppe)

Gruppe	Tier	Testgruppe		Kontrollgruppe		Herz-Dilatation
		Adhäsion	Patchreste	Adhäsion	Patchreste	
1	1	gering	wenig	Keine KG	keine	ja
	2	mäßig	wenig	mäßig	keine	ja
2	3	gering	mäßig	mäßig	keine	ja
	4	mäßig	viel	sehr stark	keine	ja
	5	mäßig	sehr viel	sehr stark	keine	ja
	6	stark	viel	sehr stark	keine	ja

Tabelle 3.1: Makroskopische Ergebnisse

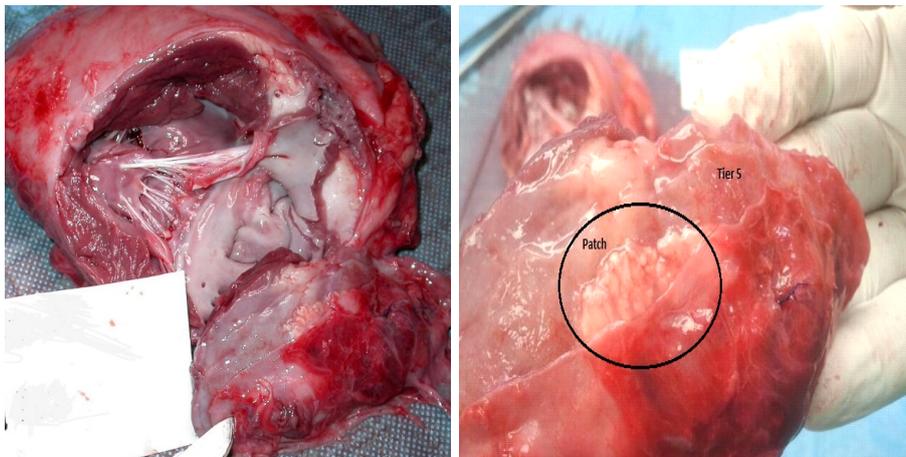


Abbildung 3.3: Gruppe 2, Herz 5 Kontroll- und Testgruppe (deutliche Patch-Membran bei der Testgruppe)

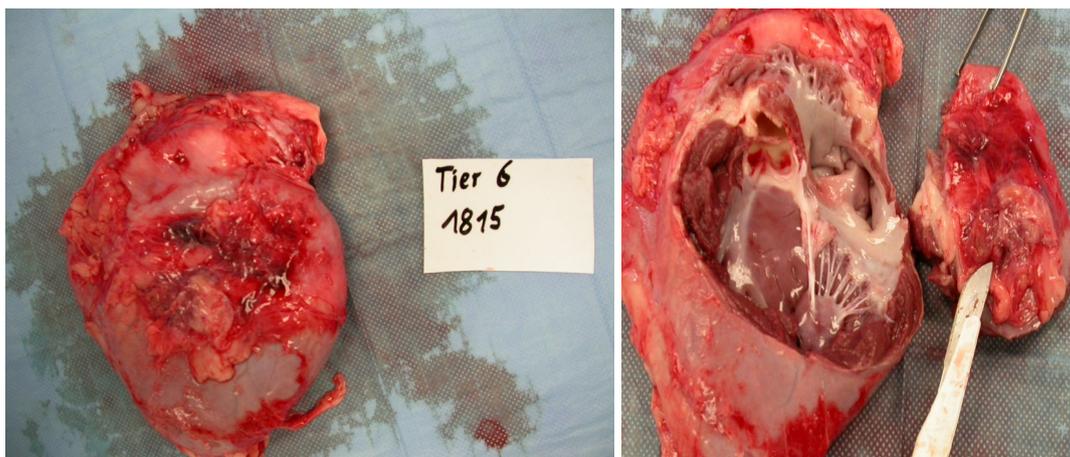


Abbildung 3.4: Gruppe 2, Herz 6 Kontroll- und Testgruppe

3.2 Histologische Ergebnisse

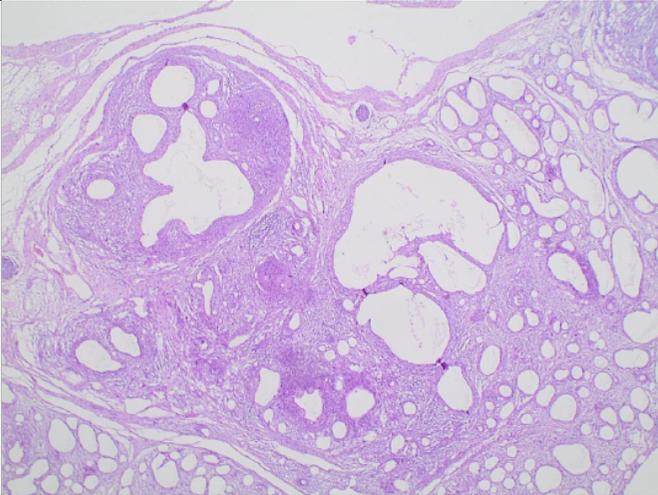
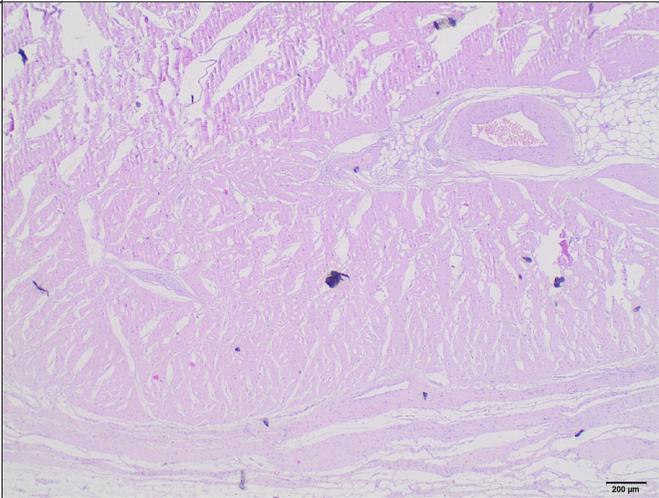
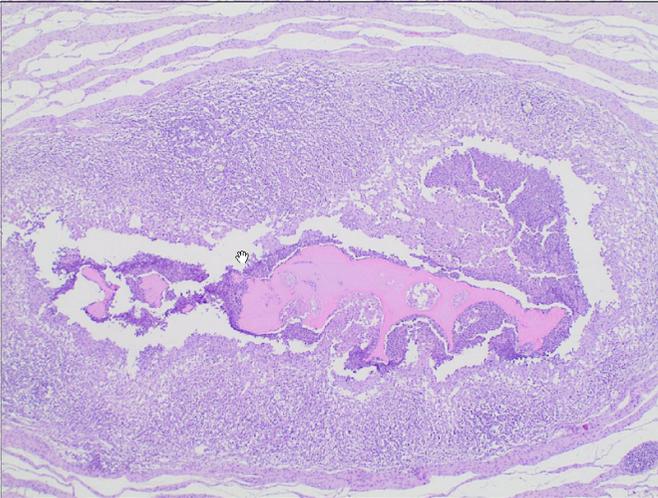
3.2.1 Befunde

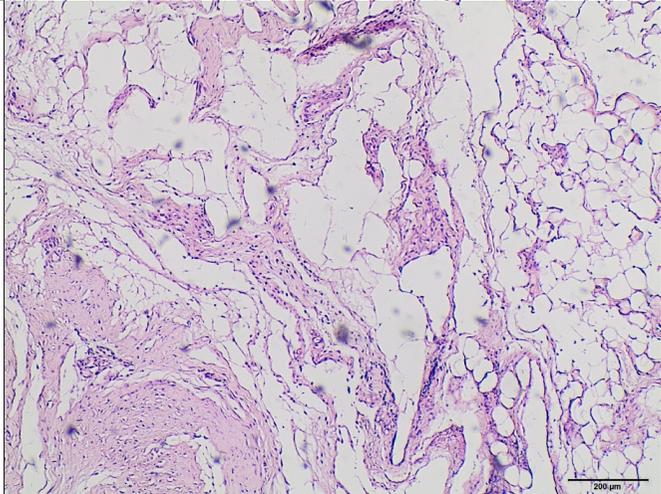
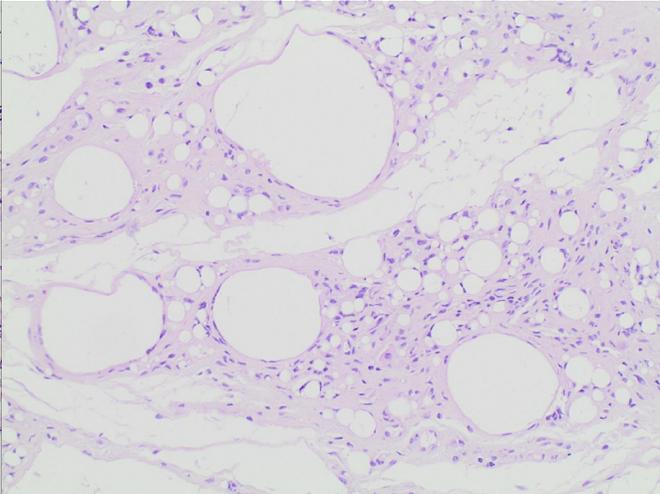
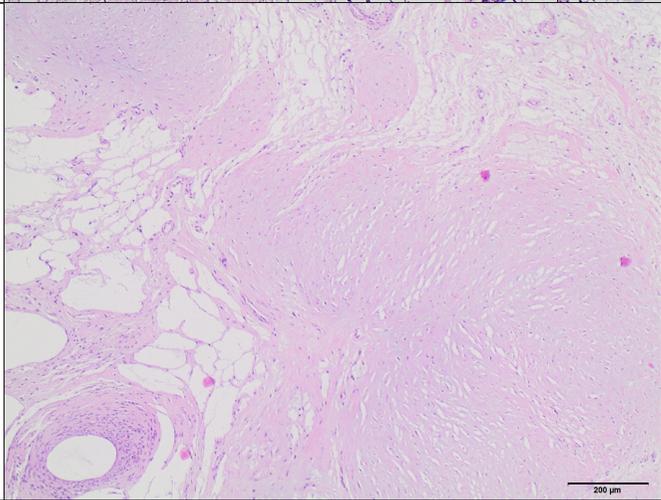
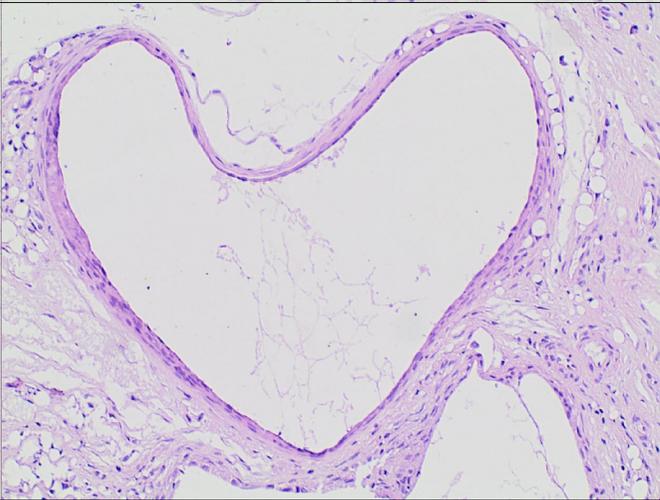
Serie	Tier	histologischer Befund (ausführlich)		histologischer Befund (Auswertung)	
1	1	Testgruppe		Testgruppe	
		Kaum neutrophile Granulozyten im Sinne einer floriden Entzündung um die durch resorbierte Patch-Anteile entstandenen (pseudo-)zystischen Hohlräume; deutliche Entzündungsreaktion um Fibrinreste, die dadurch entstandenen Bezirke mit den zentralen Fibrininseln durch Bindegewebe abgekapselt		Patch-Reste nachweisbar Fibrinreste Entzündung: mäßig Faserdichte: leicht erhöht	
1	2	Kontrollgruppe	Testgruppe	Kontrollgruppe	Testgruppe
		Etwas mehr neutrophile Granulozyten in überwiegend dichter organisierten, kollagenreichen Bindegewebeverbänden	Etwas mehr neutrophile Granulozyten um die durch resorbierte Patch-Anteile entstandenen (pseudo-)zystischen Hohlräume; deutliche Entzündungsreaktion um Fibrinreste, die dadurch entstandenen Bezirke mit den zentralen Fibrininseln durch Bindegewebe abgekapselt.	Entzündung: gering Faserdichte: stark erhöht	Fibrinreste Entzündung: mäßig Faserdichte: mäßig erhöht Patch-Reste nachweisbar

Serie	Tier	histologischer Befund (ausführlich)		histologischer Befund (Auswertung)	
		Kontrollgruppe	Testgruppe	Kontrollgruppe	Testgruppe
2	3	Recht viele neutrophile Granulozyten im Bindegewebe mit breiteren Kollagenfaserbändern	Wenige neutrophile Granulozyten im Sinne einer floriden Entzündung um durch resorbierte Patch-Anteile entstandene (pseudo-)zystische Hohlräume; stellenweise schmale, recht lockere Kollagenfaserbündel	Entzündung: stark Faserdichte: stark erhöht	Patch-Reste nachweisbar Entzündung: gering Faserdichte: leicht erhöht
2	4	Recht wenige neutrophile Granulozyten in vornehmlich dicht organisiertem Bindegewebe mit breiten Kollagenfaserbändern	Etwas mehr neutrophile Granulozyten nebst Makrophagen im recht locker organisierten Bindegewebe, überwiegend um die durch resorbierte Patch-Anteile entstandenen (pseudo)zystischen Hohlräume	Entzündung: gering Faserdichte : sehr stark erhöht	Patch-Reste nachweisbar Entzündung: mäßig Faserdichte: leicht erhöht
2	5	Etwas mehr neutrophile Granulozyten in teilweise recht dichtem, sehr stark mit Kollagenfasern durchsetztem, Insel-bildendem Bindegewebe	Etwas mehr, wiederum eher um die entstandenen (pseudo-)zystischen Hohlräume gruppierte neutrophile Granulozyten nebst Makrophagen; vereinzelt Fremdkörpergranulome	Entzündung: mäßig Faserdichte: sehr stark erhöht	Patch-Reste nachweisbar Vereinzelt Fremdkörpergranulome Entzündung: mäßig Faserdichte: leicht erhöht
2	6	Etwas mehr neutrophile Granulozyten in größtenteils dicht organisiertem, sehr stark mit Kollagenfasern durchsetztem, Bindegewebe	Mehr neutrophile Granulozyten nebst Makrophagen, vorzugsweise um resorptiv entstandene Hohlräume gruppiert; stellenweise Fremdkörperreaktionen mit Riesenzellen	Entzündung: mäßig Faserdichte: sehr stark erhöht	Patch-Reste nachweisbar vereinzelt kleinere Fremdkörpergranulome Entzündung: mäßig Faserdichte: mäßig erhöht

Tabelle 3.2: Histologische Befunde und ihre Auswertung

3.2.2 Aufnahmen

Serie	Tier	histologische Aufnahme – Kontrollgruppe	histologische Aufnahme – Testgruppe
1	1	– keine Kontrollgruppe –	
1	2		

Serie	Tier	histologische Aufnahme – Kontrollgruppe	histologische Aufnahme – Testgruppe
2	3		
2	4		

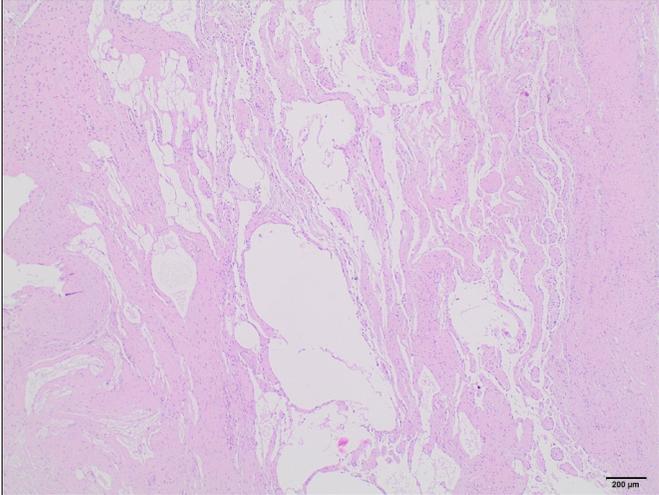
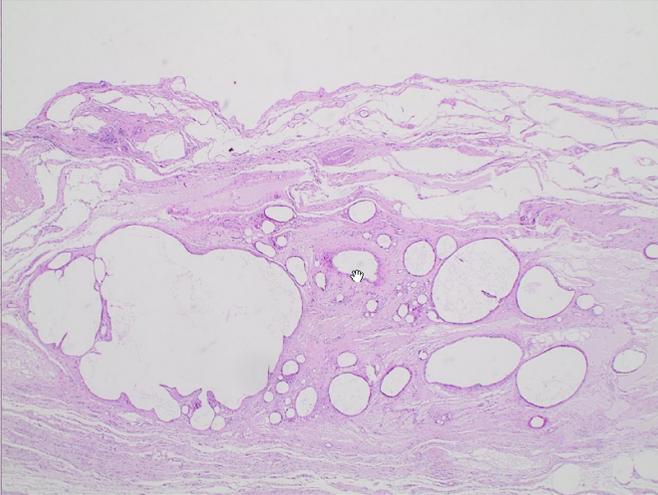
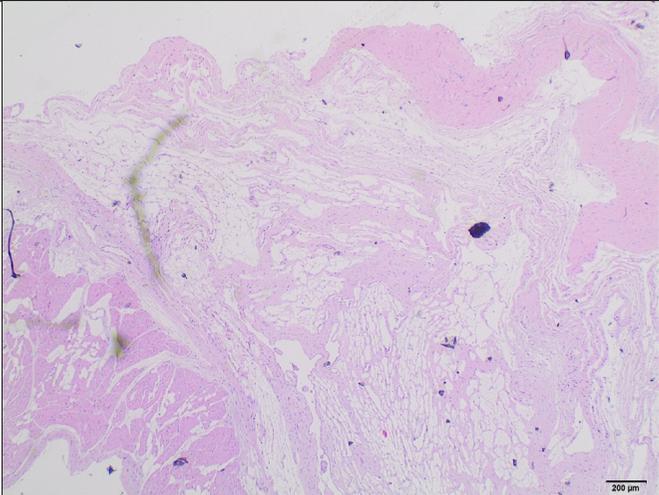
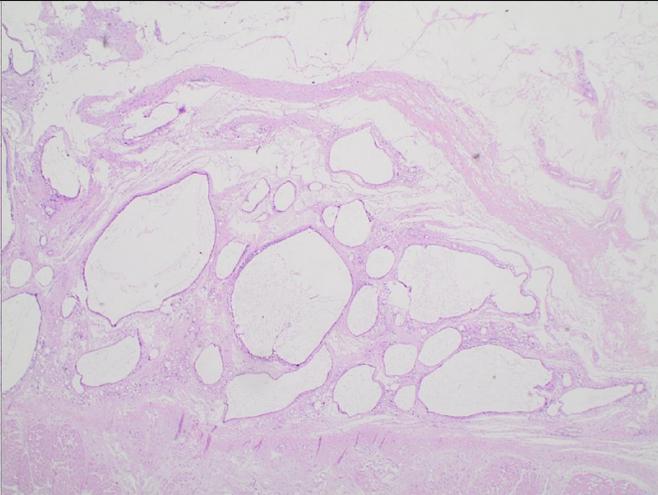
Serie	Tier	histologische Aufnahme – Kontrollgruppe	histologische Aufnahme – Testgruppe
2	5		
2	6		

Tabelle 3.3: Histologische Aufnahmen

3.2.3 Kollagenfaserdichte

Bei sämtlichen Kontrollgruppenpräparaten fällt eine vergleichsweise stärkere, teilweise sehr ausgeprägte Kollagenfaserdichte im Sinne einer Fibrose auf. Demgegenüber ist in der Versuchsgruppe bei fünf Schweinen um das Implantationsmaterial herum allenfalls eine leicht erhöhte Kollagenfaserdichte festzustellen (siehe Tabellen 3.2 und 3.3). Bei Tier 2 muss diskutiert werden, ob nicht eher vom Fibrinkleber verbliebene Reste die etwas größere Kollagenfaserdichte im Rahmen eines Abkapselungsprozesses bedingt haben könnten. Lediglich beim Tier 6 scheint die Kollagenfaserdichte um den Patch etwas vermehrt zu sein (Abbildung 3.9). In der Abbildung 3.5 wird die Graduierung der Fibrose als Vergleich zwischen der Test- und Kontrollgruppe gezeigt.

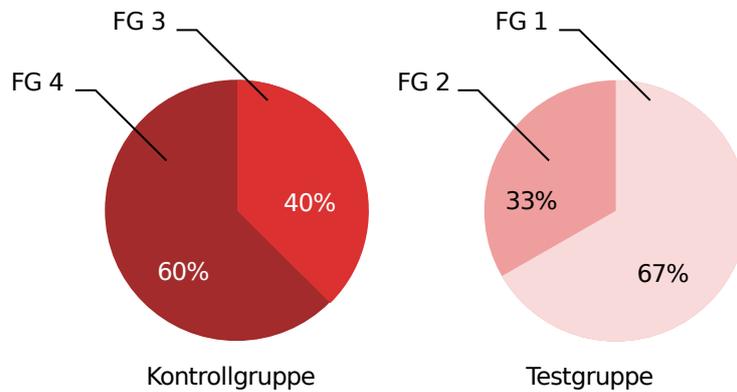


Abbildung 3.5: Fibrosegrad als Adhäsionsparameter

Graduierung der Fibrose

<input type="checkbox"/> keine Fibrose	= normale Faserdichte	= FG 0
<input type="checkbox"/> geringe Fibrose	= leicht erhöhte Faserdichte	= FG 1
<input type="checkbox"/> mäßige Fibrose	= mäßig erhöhte Faserdichte	= FG 2
<input type="checkbox"/> starke Fibrose	= stark erhöhte Faserdichte	= FG 3
<input type="checkbox"/> sehr starke Fibrose	= sehr stark erhöhte Faserdichte	= FG 4

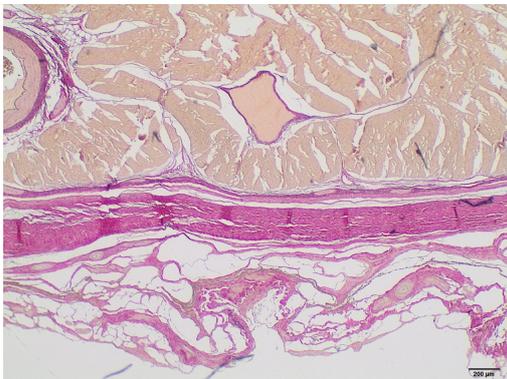


Abbildung 3.6: Tier 2 – Kontrollgruppe in Vergrößerung (2x) zeigt eine ausgeprägte Kollagenfaserdichte (Fibrose) ohne Patchreste.

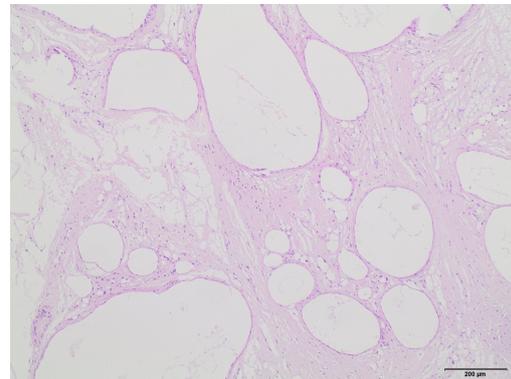


Abbildung 3.7: Tier 2 – Testgruppe in Vergrößerung (4x) zeigt eine geringe Kollagenfaserdichte mit Patchresten.

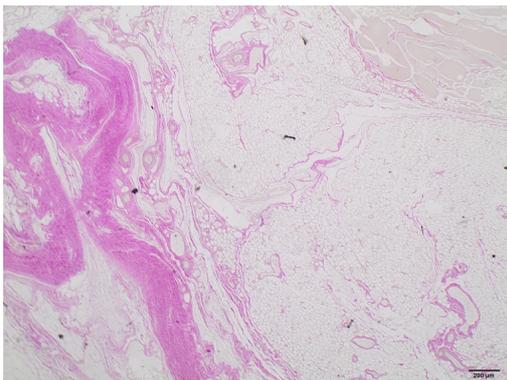


Abbildung 3.8: Tier 6 – Kontrollgruppe in Vergrößerung (2x) zeigt eine ausgeprägte Kollagenfaserdichte (Fibrose) ohne Patchreste.

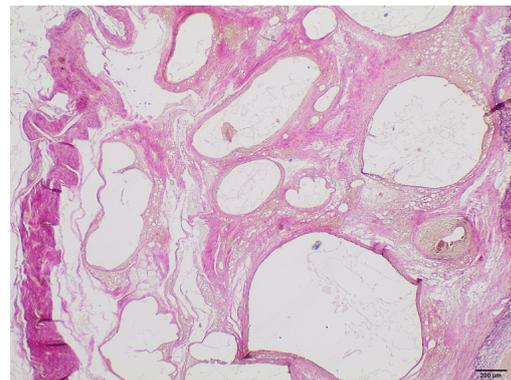


Abbildung 3.9: Tier 6 – Testgruppe in Vergrößerung (2x) zeigt im Gegensatz zu anderen Versuchsgruppen eine größere Kollagenfaserdichte (Fibrose) um die Patchreste.

3.2.4 Floride Entzündung

Hinsichtlich der floriden Entzündungskomponente nach dem Bewertungsparameter der Dichte neutrophiler Granulozyten lassen sich hingegen insgesamt zwischen Kontroll- und Versuchsgruppe keine wesentlichen Unterschiede ausmachen. Lediglich bei Tier 3 findet sich im Kontrollgruppenareal eine starke floride Entzündungskomponente. Bei anderen Tieren scheint diese bei maximal mäßiggradiger Entzündungsaktivität im Testgruppenareal eher etwas stärker ausgeprägt zu sein. Bei den Tieren 1 und 2, bei denen in der Testgruppe Fibrinkleber zum Einsatz kam, waren floride Entzündungskomponente nur um die Fibrinreste (s. Abbildungen 3.10 und 3.11) zu erkennen. Um die durch resorbierte Patch-Anteile entstandenen Hohlräume finden sich neben einer bei allen Tieren etwas, jedoch keinesfalls stark erhöhten Dichte neutrophiler Granulozyten auch Makrophagen (s. Abbildungen 3.12 bis 3.15), insbesondere bei den Tieren 4 bis 6.

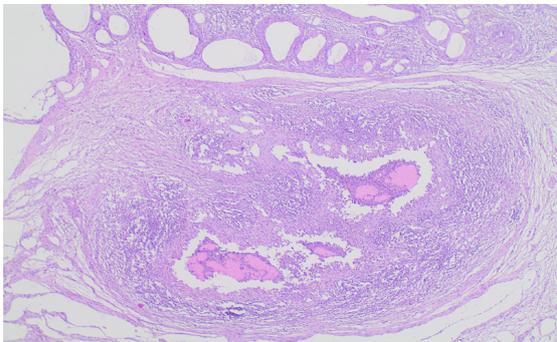


Abbildung 3.10: Tier 1 – Testgruppe mit mäßigem Entzündungsgrad um die Fibrinreste in Vergrößerung (1.25x)

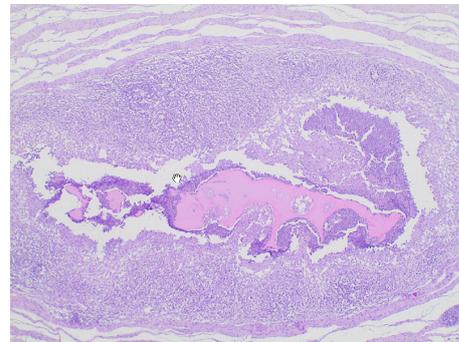


Abbildung 3.11: Tier 2 – Testareal mit mäßigem Entzündungsgrad um die Fibrinreste in Vergrößerung (10x)

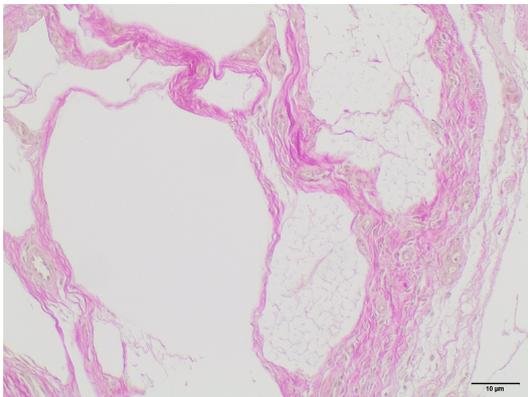


Abbildung 3.12: Tier 4 – Kontrollgruppe mit geringem Entzündungsgrad in Vergrößerung (10x)

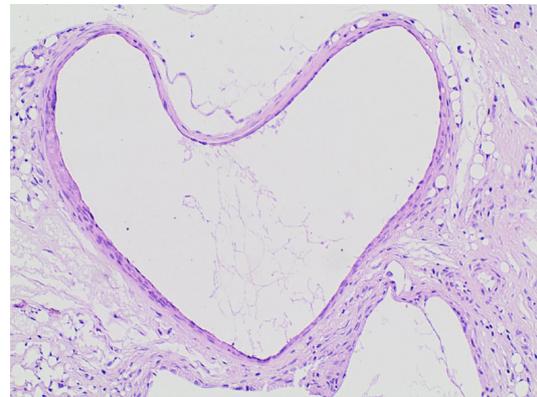


Abbildung 3.13: Tier 4 – Testgruppe mit mäßigem Entzündungsgrad und geringer Faserndichte in Vergrößerung (10x)

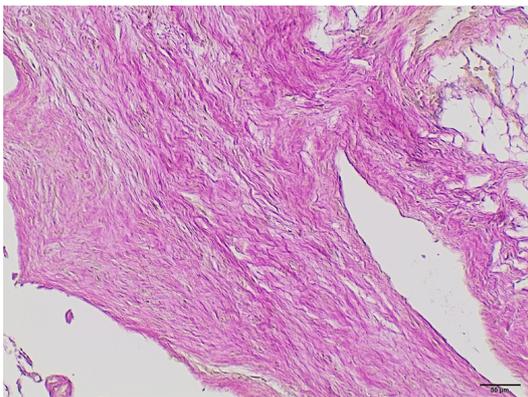


Abbildung 3.14: Tier 5 – Kontrollareal mit mäßigem Entzündungsgrad und hoher Faserndichte in Vergrößerung (10x)

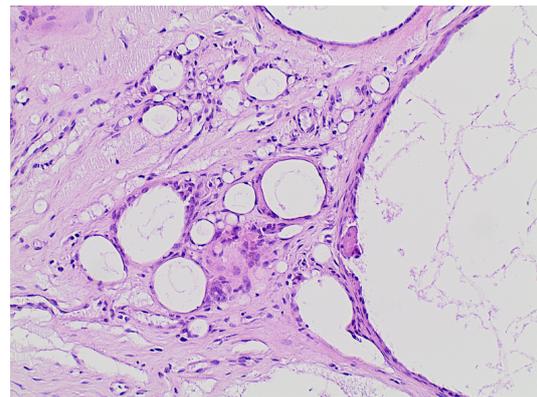


Abbildung 3.15: Tier 5 – Testareal mit mäßigem Entzündungsgrad und geringer Faserndichte in Vergrößerung (10x)

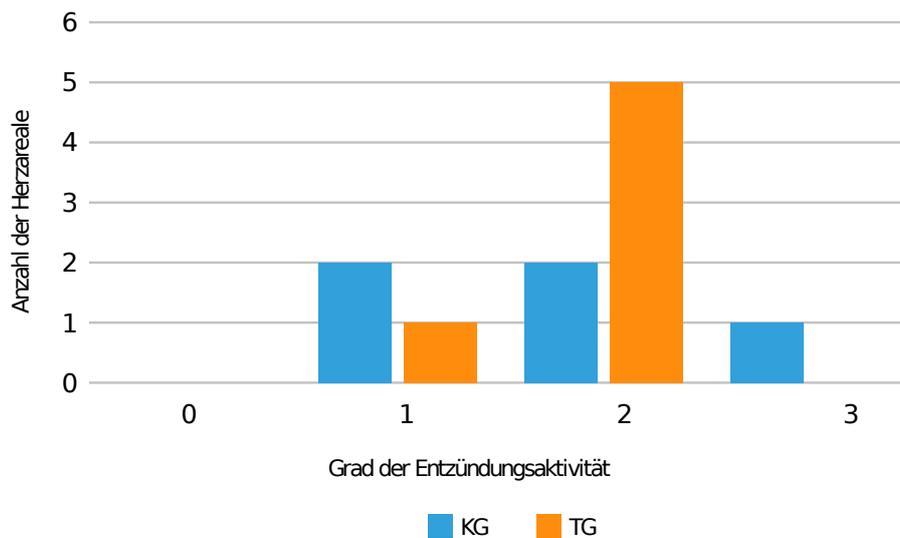


Abbildung 3.16: Diagramm der Entzündungsaktivität (KG & TG)

Graduierung der Entzündungsaktivität

0 = keine Entzündung; 1 = geringe Entzündung; 2 = mäßige Entzündung; 3 = starke Entzündung.

3.2.5 Fremdkörperreaktion

Bei Tier 5 sind zudem in der Peripherie mancher entstandener Hohlräume Fremdkörpergranulome feststellbar, bei Tier 6 zumindest einzelne Riesenzellen. Bei Tier 5 ist jedoch im umliegenden Gewebe ein kleiner Abszess nachweisbar (siehe Bilder). Die stärkere Reaktion könnte also durch eine Verunreinigung zustande gekommen sein, die auch den Abszess ausgelöst hat.

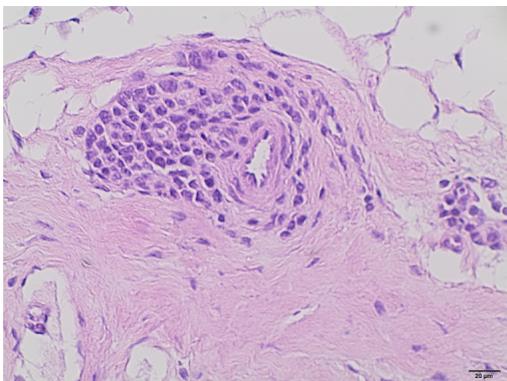


Abbildung 3.17: Tier 5 – Fremdkörpergranulom im Implantationsareal (20-fache Vergrößerung)

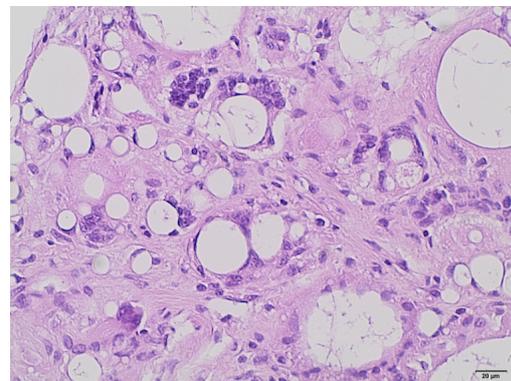


Abbildung 3.18: Tier 6 – Einzelne Riesenzellen im Implantationsareal (20-fache Vergrößerung)

4 Diskussion

4.1 Evaluation der Studie

In dieser tierexperimentellen Studie zur myokardialen Adhäsionsprophylaxe am Schweinemodell wurde der antiadhäsive Effekt einer bioresorbierbaren Polymerfolie im frühen postoperativen Verlauf untersucht. Das Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, in Kontroll- und Interventionsgruppen, in denen die antiadhäsiven Patches zur Anwendung kamen, das Fibroseausmaß als Korrelat der Adhäsion, die postoperativ durch Entzündungsreaktionen und damit einhergehend, Chemokin-getriggerte Fibroblastenaktivierung, entsteht, vergleichend zu untersuchen.

Die Herzen wurden nach vier Wochen entnommen, wobei auch die histologischen Proben gewonnen wurden. Makroskopisch ließ sich ein antiadhäsiver Effekt nachweisen, der sich mikroskopisch bestätigen ließ, wobei der jeweilige Fibrosegrad letztlich gemäß einem histologischen Urteil zur Kollagenfaserdichte in den entsprechenden Dünnschnittpräparaten festgelegt wurde.

Bei sämtlichen Kontrollgruppenpräparaten war eine ausgeprägte Kollagenfibrose mit Fibrosegrad 3–4 (histologische Bewertung: stark bis sehr stark erhöhte Faserdichte) festzustellen (s. Abbildung 3.16). In der Interventionsgruppe fielen die Verwachsungen hingegen moderat aus, mit Fibrosegraden zwischen 1 und 2 (leicht bzw. mäßig erhöhte Faserdichte, siehe Abbildung 3.16).

Ausnahmsweise scheinen beim Tier 2 sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch hinsichtlich des Fibroseausmaßes keine großen Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und Versuchsgruppe zu bestehen. Dies könnte allerdings maßgeblich auf den in der Serie 1 verwendeten Fibrinkleber zurückführbar sein, oder aber auf die weichere, Verklebungen begünstigende Patch-Membran in der Serie 1, wodurch konsekutiv Wundareale exponiert worden sein könnten. Insgesamt jedoch bestätigen die vorliegenden Ergebnisse die Theorie der Adhäsionsprophylaxe mittels SupraSeal®.

Hinsichtlich der floriden Entzündungskomponente (Bewertungsparameter: granulozytäres Infiltrat) lassen sich histologisch in dieser Studie weniger Unterschiede zwischen Kontroll- und Versuchsgruppe ausmachen. Insgesamt war diese in der Interventionsgruppe etwas stärker ausgeprägt.

Die Dichte neutrophiler Granulozyten, mitunter auch Makrophagen, um die durch Patch-Anteile entstandenen Hohlräume deutet auf eine immunologische Antwort auf das Fremdmaterial in der Versuchsgruppe hin.

Dies zusammen mit den Fremdkörpergranulomen beim Tier 5 der Interventionsgruppe führt zur Überlegung, in zukünftigen Studien die Patch-Membran mit antiinflammatorischen Substanzen zu beschichten. Die Abszessbildung beim Tier 5 hingegen könnte durch eine Verunreinigung zustande gekommen sein.

4.2 Vergleichende klinische Relevanz perikardialer Adhäsionsprävention

4.2.1 SupraSeal® und andere bioresorbierbare Membranen

SupraSeal®

In einer Studie am Rattenmodell wurden unter Anwendung desselben antiadhäsiven Materials SupraSeal® bei Ratten die intraperitonealen postoperativen Adhäsionen beurteilt. In dieser Studie wurde in einer Gruppe mit sieben Tieren festgestellt, dass am achten postoperativen Tag der spezielle Fibrose-Score (als Maß für die Breite des Fibrosebandes) in der Kontrollgruppe doppelt so hoch war wie in der Implantationsgruppe. Bezüglich der Anzahl der Granulozyten sowie der Lymphozyten ergab sich zwischen Kontroll- und Prüfgruppe kein signifikanter Unterschied [65].

Bereits in einer vorangehenden Studie von Rajab et al. [69] wurde festgestellt, dass das Ausmaß peritonealer Verwachsungen in den traumatisierten Bereichen 14 Tage postoperativ bei ebenfalls mit einer PCT-Copolymer-Membran versorgten Ratten deutlich geringer war als bei den unbehandelten, wobei die Adhäsionen bei den behandelten durchschnittlich 32%, bei den unbehandelten Tieren durchschnittlich 78%

der Wundfläche bedeckten ($p < 0,01$). Somit existiert eine naheliegende Übereinstimmung der Ergebnisse der hier genannten und der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Studie.

TachoSil®

Eine im Vergleich zur vorliegenden ähnlich angelegte Studie von Kuschel et al. [43] hat positive Ergebnisse bezüglich der Adhäsionsprophylaxe unter Verwendung von TachoSil®, einer antiadhäsiven Membran auf Kollagenbasis, die auf ihrer aktiven Seite mit Fibrinogen und Thrombin beschichtet ist, gezeigt, wobei mikroskopisch eine deutlich erhöhte Dichte von Kollagenfaserbündeln im Gewebe der Kontrollgruppe im Vergleich zur TachoSil-Gruppe zu erkennen war. Bezüglich sämtlicher Herzoberflächenregionen mit Ausnahme der Bezirke um die Koronararterien, wurden die Adhäsionen dabei auch als makroskopisch signifikant reduziert gegenüber der Kontrollgruppe beurteilt, wohingegen die Reduktion der Verwachsungen in einer zusätzlichen Interventionsgruppe, in der Gore-Tex-Membranen zur vergleichenden Adhäsionsprophylaxe implantiert wurden, nicht signifikant ausgefallen sei. Bei Kuschel et al. [43] erfolgte die makroskopische wie die mikroskopische Beurteilung nach sechs Monaten.

Gelatine

Ebenfalls besteht die Möglichkeit Gelatine im Einsatz als Adhäsionsbarriere zu verwenden. Im Jahr 2002 testete eine Arbeitsgruppe eine mit UV-Strahlen vernetzte Gelatinemembran im Tiermodell, welche jedoch keine zufriedenstellenden Erfolge lieferte [48].

Die Vorteile eines Einsatzes von Gelatine liegen auf der Hand: Das Material wird in Reinform von der FDA als gefahrloses Biomaterial eingestuft [88], zudem ist es kostengünstig und weist eine hervorragende Plastizität und Biokompatibilität auf. Die Verwendung von Formaldehyd als Vernetzungsmaterial führte nach sieben Tagen zu einer starken inflammatorischen Reaktion, wodurch die Adhäsion sich sogar noch verstärkte und das Material schließlich eingekapselt wurde [48]. In der Studie von Hajosch, Grupp et al. [30] trat sieben Tage nach der Operation ebenfalls eine überschießende Reaktion auf, bei der das Material vollständig von endogenem Gewebe

überwuchert, eine Adhäsion jedoch teilweise verhindert wurde. Diese Immunreaktion war 21 Tage nach Abbau des Implantats vollständig verschwunden, und die Adhäsion konnte zum Großteil verhindert werden [30].

Polymilchsäuremembran

Bei der Polymilchsäuremembran (auch CardioWrap) genannt, handelt es sich um eine Komposition aus L-Lactid (70%) und D,L-Lactid (30%) [10].

Im Rahmen einer Studie unter Z. Chen et al. [11] kam nach einer Herzoberflächenabrasion in der Interventionsgruppe eine Polymilchsäuremembran zum Einsatz. Makroskopisch wurde neben der Verwachsungsintensität nach vier und zwölf Wochen postoperativ der Reabsorptionsgrad beurteilt. Während man die Verwachsungsintensität nach vier und zwölf Wochen zusätzlich nach dem rating scale von Heydorn et al. mikroskopisch evaluierte, erfolgte die Einschätzung der Entzündungsreaktion, wiederum nach vier und nach zwölf Wochen, ausschließlich mikroskopisch, und zwar nach dem inflammatory reaction score von Lu et al., wobei sich bei beiden Graduierungssystemen vier Schweregrade ergaben (jeweils 0-3). Anschließend wurde für jedes Herz ein zusammengesetzter Score gebildet. Auch im Rahmen dieser Studie war man bei der Adhäsionsprophylaxe erfolgreich, im Unterschied zu vorliegenden Ergebnissen gelang es mit der von ihnen eingesetzten Polymilchsäuremembran jedoch, zusätzlich die Entzündungsreaktion zu reduzieren, wenn auch nicht im selben Ausmaß wie die Verwachsungen – von der vierten zur zwölften Woche habe die Entzündungsaktivität in der Kontrollgruppe jedoch zugenommen, wohingegen sie in der Interventionsgruppe beinahe zum Erliegen gekommen sei. In Übereinstimmung mit dieser Arbeit stellten sie jedoch eine vorzugsweise Gruppierung der Entzündungszellen, auch von Riesenzellen und Lymphozyten, um verbliebene Membranbestandteile bzw. um durch resorbierte Membranbestandteile entstandene Hohlräume fest. Als eindrucksvoll jedoch wird die Adhäsionsprophylaxe beschrieben: makroskopisch schwere Verwachsungen in der Kontrollgruppe nach vier und nach zwölf Monaten, minimale demgegenüber nach vier Wochen in der Kontrollgruppe und gar keine mehr nach zwölf Wochen – nach zwölf Wochen sei die Polymilchsäuremembran komplett resorbiert gewesen und durch eine dünne fibröse Membran ersetzt worden, die natives Perikard imitiert habe [11].

Aufgrund der Zusammensetzung ist die Polymilchsäuremembran in der Lage, sich innerhalb von sechs Monaten nach der Anwendung aufzulösen. In einer weiteren Tierstudie erreichte die Membran eine gute Beschränkung der Adhäsion im Vergleich zur Kontrolle [35].

Eine Kombination von Polymilchsäure (52%) und Polyethylenglycol (47%) zeigte ebenfalls eine sichere Anwendung und Verbesserung im Bezug auf die Adhäsionen. Allerdings konnten bei zwei Patienten mit LVAD schwerwiegende Adhäsionen beobachtet werden, weshalb diese Kombination in diesem Kontext kontraindiziert wird [29].

Carboxymethylchitosan

Carboxymethylchitosan gehört zu den resorbierbaren Biopolymeren, welche nach einer thermalen Sterilisation aus Chitin gewonnen werden [10].

Krause et al. [41] beschreiben einen signifikant niedrigeren Adhäsionsgrad unter Anwendung einer N,O-Carboxymethylchitosan-Membran am Kaninchenmodell. Die Beurteilung der Verwachsungen erfolgte dabei 14 Tage nach dem operativen Eingriff.

Zhou et al. [96], die auf das verletzte Herzareal am Kaninchenmodell neben einem N,O-Carboxymethylchitosan-Film noch eine N,O-Carboxymethylchitosan-Lösung aufbrachten, bewerteten, ebenfalls 14 Tage postoperativ, den Adhäsionsschweregrad sowie die Adhäsionsfläche. Am Schweinemodell hingegen kombinierten sie in einer zweiten Versuchsgruppe die N,O-Carboxymethylchitosan-Lösung mit einem Gel aus demselben Material, während in einer ersten der N,O-Carboxymethylchitosan-Film isoliert zum Einsatz kam. Sämtliche Produkte auf N,O-Carboxymethylchitosan-Basis hätten in dieser Studie die Verwachsungen hinsichtlich des Schweregrades sowie der bedeckenden Fläche gegenüber der jeweiligen Kontrollgruppe signifikant reduziert [96].

In einer weiteren, randomisierten Studie von Daroz et al. [14] konnte eine Reduktion der Intensität von postoperativen Adhäsionen nach der Anbringung von Chitosan festgestellt werden.

Seprafilm® und ähnliche Agenten

Hierbei handelt es sich um eine bioresorbierbare Membran, zusammengesetzt aus Hyaluronsäure und Carboxymethylcellulose [57, 87].

Das hydrophile Gel wirkt als Barriere für die Trennung der Perikardoberflächen und verhindert die Bildung von Fibrinbündeln. Die Zeit bis zur Resorption von der Applikationsstelle beträgt 7 Tage [17].

Seprafilm wurde bei 350 pädiatrischen Patienten eingesetzt, die aufgrund angeborener Herzfehler operiert wurden. 30 Patienten wurden innerhalb von 12 Monaten nach dem Ersteingriff erneut operiert [87].

Es konnte eine 10%–ige Verringerung des Ausmaßes und der Hartnäckigkeit von intraperikardialen Adhäsionen beobachtet werden [10, 87].

In einer anderen Studie vergleichen Rajab, Wallwiener et al. [70] in einem Tiermodell mit Ratten die Wirkung der kommerziell erhältlichen Agenten Seprafilm, Adept, Intercoat und Spraygel in der Adhäsionsprophylaxe. Dabei wurden bei den Ratten standardisierte Läsionen erzeugt, wobei die Läsionen von jeweils 30 Ratten mit den genannten Agenten behandelt wurde, während in einer Kontrollgruppe bei 30 weiteren Ratten keine Adhäsionsbarriere zum Einsatz kam. Ein Vergleich der Gruppen 14 Tage nach der Operation ergab, dass in der Kontrollgruppe im Durchschnitt 77% des lädierten Bereichs mit Adhäsionen bedeckt waren, während dies nur bei 46% der mit Seprafilm behandelten Ratten, bei 54% der mit Adept behandelten Ratten, bei 55% der mit Intercoat behandelten Ratten und bei 68% der mit Spraygel behandelten Ratten der Fall war. Zudem ließ sich bei den mit den Agenten behandelten Ratten eine adhäsionsfreie Inzidenz von bis zu 20% (bei Seprafilm und Intercoat) feststellen, während diese in der Kontrollgruppe und bei Adept bei 0% lag. Zusammenfassend zeigte die Studie also signifikante Unterschiede in der Wirkung der verschiedenen Agenten auf, wobei betont werden muss, dass in jedem Fall eine gewisse Adhäsionsbürde bestehen bleibt.

Implantate auf Kollagenderivatbasis

Bei Cova CARD handelt es sich um eine biohergestellte Membran aus gereinigter Tiersehne vom Kollagen Typ 1. In den Tierstudien [3, 4] konnte die Absorption

innerhalb von vier Monaten erreicht werden. Es konnte keine entzündliche Reaktion mit minimaler Fibrose festgestellt werden. Es sind jedoch keine klinischen Berichte über die Anwendung von Cova CARD verfügbar [10].

In der Studie von L. Grupp [28] wurde die Testung eines Implantates auf Kollagen-derivatbasis (MeD0850-1) auf einer höheren Anzahl an Tiermodellen durchgeführt. Dabei wurden die Tiere in zwei Kontroll- und Versuchsgruppen eingeteilt, wobei sich die jeweiligen Gruppenarten im Explantationszeitpunkt (7 und 21 Tage postop) unterschieden und die Gruppen jeweils 12-13 Tiermodelle enthielten. Erwartungsgemäß wiesen beide Kontrollgruppen Adhäsionen in Form eines weißlichen Films auf, während die erste Testgruppe (7 Tage postop) bei 6 von 12 Tieren keine Adhäsionen und einen geringen Abbau des Implantates aufwies. 21 Tage postop wiesen nun 9 von 12 Tieren keine Adhäsionen auf, das Implantat zeigte eine gute Auflösung, was anhand der geringen Menge an verwachstem Fettgewebe bestätigt werden konnte. Die Adhäsionen in Kontrollgruppen nehmen zeitlich zu, während jene mit Adhäsionsbarriere in Testgruppen über die Zeit stetig abnehmen [28].

Die Nützlichkeit der bioresorbierbaren PLA-Membran in einem Kaninchenmodell mit Perikardersatz wurde insgesamt bestätigt. Die Membran zeigte die Vorzüge eines bioresorbierbaren Materials, verhinderte die Bildung von Adhäsionen und ermöglichte die Regeneration von körpereigenem Gewebe mit wenigen Nebenwirkungen [11].

4.2.2 Flüssigkeits- und Gelbarrieren

Polyvinylpyrrolidon

Polyvinylpyrrolidon (PVP) und ein Methlycellulose-Derivat (MCD) wurden als intraoperative Spüllösung zur Vorbeugung postoperativer perikardialer Adhäsionen getestet. 15 Hunde wurden in drei gleiche Kohorten unterteilt und einer linksseitigen Thorakotomie und Perikardiotomie unterzogen. Vor dem chirurgischen Eingriff wurde die Perikardhöhle entweder mit PVP, MCD oder einer Ringer-Laktat-Lösung (RL) gespült. Gewebeverletzungen zur Stimulation eines intraoperativen Traumas wurden durch Abrasion des Epikardiums und der inneren Oberfläche des Perikardiums mit einer Schaumkompressen induziert. Sechs Wochen nach der Operation wurde die Bildung von Adhäsionen im Perikardbeutel im Zuge einer erneuten Operation untersucht. Zwei unabhängige Beobachter bewerteten das Ausmaß und den Schweregrad

der perikardialen Adhäsionen. Bei allen Hunden der RL-Kontrollgruppe ließen sich signifikante Adhäsionen feststellen. Dementgegen kamen bei keinem der mit PVP oder MCD behandelten Hunde chirurgisch signifikante Adhäsionen vor. Die klinische Anwendung von PVP oder MCD zur Prävention perikardialer Adhäsionen sollte die Morbidität und Mortalität bei wiederholten Herzoperationen reduzieren [21].

Adept® und Hyskon®

In der Studie von C. Deus wurden Adept® und Hyskon® zur Vermeidung von postoperativen Verwachsungen im Bauch- und Beckenraum nach mikrochirurgischen Operationen verwendet. Adept® ist eine nicht visköse, blutisotone Elektrolytlösung, die aus Natrium, Calcium, Chlorid und Laktat besteht. Die Lösung kann nach der Zuführung drei bis vier Tage im intraperitonealen Raum verbleiben und auf diese Weise eine Entstehung von Adhäsionen verhindern.

Bei Hyskon® handelt es sich hingegen um eine visköse, elektrolytfreie Lösung, welche vor allem aus Dextran besteht. Hyskon® verbleibt fünf bis sieben Tage im Bauchraum und erfüllt dieselbe Funktion wie Adept®.

Beide Präparate wiesen in dieser Studie eine signifikante Reduktion der Adhäsionen nach mikrochirurgischen Operationen, wobei keine großen Unterschiede bei der Wirkung derselben festgestellt werden konnten [15].

4.2.3 Physikalische Barrieren

e-PTFE

e-PTFE wird routinemäßig als perikardialer Ersatz bei Herzoperationen eingesetzt [46]. Die Membran dient dazu, eine physische Barriere zu schaffen, die das Herz und die mediastinalen Strukturen vom hinteren Teil des Brustbeins trennt, um das Risiko einer iatrogenen Verletzung während der Resternotomie zu verringern. e-PTFE verhindert jedoch nicht die Bildung von intraperikardialen Adhäsionen, was durch Tierversuche festgestellt werden konnte [39, 57].

Die durch dieses Material verursachte Fibrose führt zu einer erschwerten freien Präparation der Koronargefäße. Des Weiteren stellt e-PTFE als Fremdkörper ein begleitendes Infektionsrisiko dar [3, 76, 87].

CorMatrix

CorMatrix (CorMatrix Cardiovascular, Atlanta, GA) ist ein Patch aus extrazellulärer Matrix, welches klinisch bei angeborenen Herzfehlern eingesetzt wird.

Eine Reoperation nach der Verwendung von CorMatrix wurde bisher nur bei einem Patienten berichtet. Es wurde beobachtet, dass der Herzbeutel makroskopisch einem normalen entsprach und dabei nur dünnschichtige Adhäsionen aufwies [67].

Perikardverschluss

Ähnlich wie bei e-PTFE wird bei einem Verschluss des Perikards ein größerer Abstand zwischen dem Sternum und dem Epikard geschaffen. Auch hier wird die Bildung von Fibrinbündeln nicht verhindert, was zu einer nicht praktikablen Reoperation führt [71].

4.2.4 Entzündungshemmende Präparate

Die inflammatorische Reaktionen beeinflussen auch die Pathogenese. Nichtsteroidale Antiphlogistika wurden im Rahmen der Adhäsionsprävention geprüft. Vander Salm et al. [84] zeigten, dass intravenöse und orale Zufuhr von Methylprednisolon bei einem Hundemodell die Adhäsionen überwiegend verhinderte, Ibuprofen jedoch nicht.

In der Studie von Ali M. Alizzi et al. [96] wurde die medikamentöse Behandlung mit *IM Indomethacin* und *Rofecoxib* der lokalen Anwendung einer synthetischen Barriere aus Polyethylenglycol gegenübergestellt.

Die zwei Medikamente gehören zur NSAID-Gruppe und haben eine hemmende Wirkung auf COX-Isoenzyme (*COX-1* und *COX-2*), die bei der Synthese von Prostaglandinen und Thromboxanen aktiv sind. Dadurch wird die Bildung von Entzündungsmediatoren gehemmt [8].

Der Zweck dieser Studie war die Feststellung der Effektivität der Adhäsionsprävention mittels NSAID und lokaler Anwendung von Adhäsionsbarrieren an einem Schweinemodell. Dabei wurden 44 Schweine in 4 Kontrollgruppen eingeteilt, die wie folgt behandelt wurden:

- Gruppe 1: Kontrolle
- Gruppe 2: Behandlung mit IM Indomethacin (Indocid, Merck Sharp & Dohme Pty Ltd., Sydney, Australia)
- Gruppe 3: Orale Behandlung mittels Rofecobix (Vioxx; Merck Sharp & Dohme Pty Ltd., Sydney, Australia)
- Gruppe 4: Lokale Behandlung am Herzen, Perikard und retrosternaler Bereiche mittels synthetischen Polyethylenglycol (Coseal, Baxter Healthcare, Sydney, Australia)

Die Tiere aus den jeweiligen Gruppen wurden 12 und 25 Wochen nach dem Eingriff explantiert und nach den APS- und ATTS-Schemata evaluiert. Es war festzustellen, dass die Kontrollgruppe, ähnlich wie bei der vorliegenden Studie, eine starke Adhäsion der Stufe 4 nach APS aufwies. Gruppe 3 wies nach 25 Wochen ebenfalls eine starke Adhäsion auf (APS 3,3), die 51–75% der Fläche bedeckte. Bei den mit Coseal und IM Indomethacin behandelten Gruppen war eine signifikante Reduktion der Adhäsion festzustellen [1]. Dabei konnte in allen Proben histologisch eine minimale Entzündung nachgewiesen werden [1], wodurch die Ergebnisse bestätigt werden konnten.

Auch Kortikosteroide können zur Adhäsionsprophylaxe herangezogen werden. Denn die daraus folgende Verminderung der Gefäßpermeabilität und der Ausschüttung von Zytokinen wirken der Entzündungsreaktion entgegen. Die widersprüchlichen Ergebnisse klinischer Studien wiesen keine besonderen Verbesserungen beim Ausmaß der Adhäsionen unter Verwendung von Kortikosteroiden [15, 53].

4.2.5 Andere Methoden

Minimal invasive Operationstechniken

Die minimal invasiven Eingriffe bewahren im Gegensatz zur kompletten Sternotomie die Stabilität des Brustbeins. Dazu gehören die Ministernotomie (z. B. MIC-AKE/R)

und Minithorakotomie (z. B. TA-TAVI, MIC-MKE/R, MIDCAB, VATS). Dadurch wird die direkte Bildung von Adhäsionen zwischen dem Sternum und dem rechten Ventrikel vermindert [10]. Allerdings konnten dazu keine objektiven Nachweise gefunden werden, wodurch sich ein Freiraum für weitere Forschung ergibt.

Blutstillung und Thoraxdrainagen

Blut und dessen Gerinnsel verstärken die Bildung von Verwachsungen, daher ist sorgfältige Blutstillung und die Anlage von Thoraxdrainagen essentiell für die Verhinderung von Adhäsionen. Durch Thoraxdrainagen lassen sich die postoperativen Blutergüsse sowohl mediastinal als auch in der Pleurahöhle herausbefördert. Im Vergleich zur gewöhnlichen Sternotomie wird das Blutungsrisiko durch minimalinvasive Herzeingriffe verringert und damit einhergehend die Adhäsionen [7].

Obwohl der Fibrinogen-Gewebe-Plasminogen-Aktivator und Streptokinase als Fibrinolytika die Perikardadhäsionen an einem Kaninchenmodell zu reduzieren schien, besteht aufgrund der verstärkenden Wirkung auf die postoperativen Blutungen eine Kontraindikation [93].

4.3 Untersuchungsparadigma

Doch selbst wenn objektivierbare Parameter zur Beurteilung herangezogen werden, muss eine starke Befunderabhängigkeit angenommen werden, insbesondere bei der histopathologischen Bewertung. Außerdem erfolgten sowohl die makroskopischen als auch die mikroskopischen Bewertungen im Rahmen der verschiedenen Studien nach ganz unterschiedlichen Zeitintervallen. Übergreifend jedoch scheint man unabhängig vom Material der spezifischen antiadhäsiven Membranen bei der Adhäsionsprophylaxe erfolgreich gewesen zu sein. Zur Beurteilung der Biokompatibilität suchten auch andere Arbeitsgruppen nach Fremdkörperriesenzellen bzw. -granulomen, um Materialreste bzw. resultierende Hohlräume. Kuschel et al. legten ein besonderes Augenmerk auf den Reabsorptionsgrad – keine der aufgeführten Arbeitsgruppen äußert Bedenken bezüglich der Biokompatibilität der eingesetzten antiadhäsiven Materialien. Die akute Entzündungsaktivität wurde scheinbar nur von manchen Arbeitsgruppen systematisch untersucht, die sich dann, wie die vorliegende Studie, auf eine histopathologische Beurteilung stützten, die wiederum

stark untersucherabhängig sein dürfte: Insbesondere neutrophile Granulozyten, aber beispielsweise auch Makrophagen bzw. Riesenzellen, Lymphozyten und Fibrin wurden als Bewertungsparameter herangezogen. Die Ergebnisse bezüglich akuter Entzündungsaktivität sind im Literaturvergleich inkonsistent, übereinstimmend mit der vorliegenden Studie. Letztlich sollte sich jedoch der Verwachsungsgrad in Anbetracht der gängigen Vorstellungen von der Pathophysiologie der abgelaufenen entzündlichen Prozesse kumulativ abschätzen lassen, weswegen der Sinn einer zusätzlichen Beurteilung der floriden entzündlichen Aktivität nach einem bestimmten Zeitintervall postoperativ durchaus kritisch hinterfragt werden könnte.

4.4 Methodenkritik

Die Anzahl der Tiere in dieser Studie war gering, wodurch im Rahmen aufbauender Studien mehr Tiere eingesetzt werden sollten. Es fiel mitunter auf, dass alle Versuchstiere bei der Explantation hypertrophierte Herzen aufwiesen.

Die uneinheitliche Befundung steht einer systematischen Zusammenschau der Ergebnisse der verschiedenen Studien im Weg: Mal werden zur mikroskopischen Beurteilung des Verwachsungsmaßes im Bemühen um Objektivität die Breiten von Fibrosebändern bestimmt [65], mal werden spezifische Scores herangezogen [11].

Wegen des breiten Mediastinums ist die Entfernung zwischen Sternum und Herz bei den meisten Tiermodellen so groß, dass der Auslöser der Adhäsionsbildung als eingeschränkt bezeichnet werden muss. Ein kardiopulmonaler Bypass wurde in dieser Studie nicht gelegt. Dies kann sowohl eine Senkung des Schweregrads der systemischen Entzündungsreaktion als auch der Stärke der postoperativen Adhäsion zur Folge haben [11].

4.5 Ausblick

Zukünftige Studien sollten eine Konsistenz in der Messung herstellen, gefolgt von Versuchen an einer ausgewählten Tierart unter Verwendung verschiedener Materialien zur lokalen Adhäsionsprävention, insbesondere für die Forschung im Bereich des Perikards. Des Weiteren würde eine höhere Zahl an Versuchstieren eine höhere Signifikanz ergeben, insbesondere bei Verwendung anderer Präparate neben SupraSeal®. Außerdem würden Längssternotomie und größere Inzisionsareale mit größeren Abständen untereinander, bei z. B. einem im rechten Ventrikel und dem anderen im linken Ventrikel, die Korrelation zwischen der antiadhäsiven Maßnahme, im weiteren Sinne der Intervention, und den Untersuchungsvariablen evtl. steigern können. Die in der vorliegenden Studie errungenen Ergebnisse zeigten eine presente Anwendbarkeit von Suprathel® im klinischen Einsatz.

5 Zusammenfassung

Die Reoperationen in der Kinder- und Erwachsenenherzchirurgie sind im Vergleich zur Erstoperation aufgrund der Adhäsionen mit einem wesentlich höheren Risiko behaftet. Diese Verwachsungen erschweren die Freipräparation von anatomischen Strukturen.

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, die Tauglichkeit der bioresorbierbaren Membran SupraSeal® als Adhäsionsprohylaxe am Schweinemodell zu prüfen. Dazu wurden bei den Versuchstieren Test- und Kontrollinzisionen am Myokard gesetzt und dessen Verwachsungs- und Entzündungsgrade nach der Probenentnahme ausgewertet.

Auf den Inzisionsarealen der Testgruppe wurden im Vergleich zur Kontrolle verminderte Verwachsungen zwischen Myokard und Perikard makroskopisch festgestellt. Jedoch wird mit dem zunehmenden Abstand zum Myokard die Beurteilung der Adhäsionen zwischen dem Herzmuskel und der Thoraxinnenwand zunehmend schwieriger, da der Abstand zwischen den Inzisionsarealen der Test- und Kontrollgruppe für eine signifikante Aussage zu kurz ist.

Hinsichtlich der floriden Entzündungskomponente ließen sich histologisch nur wenige Unterschiede zwischen Kontroll- und Versuchsgruppe ausmachen. Bei sämtlichen Kontrollgruppenpräparaten fiel eine vergleichsweise stärkere, teilweise sehr ausgeprägte Kollagenfaserdichte im Sinne einer Fibrose auf. Demgegenüber war in der Versuchsgruppe um das Implantationsmaterial herum eine geringere Kollagenfaserdichte festzustellen.

Um eine verbesserte statistische Relevanz bei den Ergebnissen zu erzielen, sollten in zukünftigen Studien eine höhere Anzahl an Versuchstieren und eine größere Variation an antiadhäsiven Membranen für den Vergleich verwendet werden.

Vergleichend mit bestehenden Studien zur Adhäsionsprophylaxe gibt die vorliegende Arbeit Aufschluss darüber, dass Suprathel® in Zukunft als eine akzeptable Alternative zu den bisher verwendeten Adhäsionsbarrieren eingesetzt werden kann.

Literaturverzeichnis

- [1] A. M. Alizzi, P. Summers, V. H. Boon, J.-P. Tantiogco, T. Thompson, B. J. Leslie, D. Williams, M. Steele, B. P. Bidstrup, A.-M. A. Diqer. „Reduction of post-surgical pericardial adhesions using a pig model“. In: *Heart, Lung and Circulation* 21.1 (2012), S. 22–29 (zitiert auf S. 24, 55).
- [2] T. Athanasiou, R. DeL Stanbridge, P. Kumar, A. Cherian. „Video assisted resectionotomy in high-risk redo operations—the St Mary’s experience“. In: *European journal of cardio-thoracic surgery* 21.5 (2002), S. 932–934 (zitiert auf S. 8, 18).
- [3] A. Bel, L. Kachatryan, P. Bruneval, S. Peyrard, C. Gagnieu, J.-N. Fabiani, P. Menasché. „A new absorbable collagen membrane to reduce adhesions in cardiac surgery“. In: *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 10.2 (2010), S. 213–216 (zitiert auf S. 19, 21, 51, 54).
- [4] A. Bel, M. Ricci, J. Piquet, P. Bruneval, M.-C. Perier, C. Gagnieu, J.-N. Fabiani, P. Menasché. „Prevention of postcardiopulmonary bypass pericardial adhesions by a new resorbable collagen membrane“. In: *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 14.4 (2012), S. 469–473 (zitiert auf S. 51).
- [5] G. M. Boland, R. J. Weigel. „Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions“. In: *Journal of Surgical Research* 132.1 (2006), S. 3–12 (zitiert auf S. 9).
- [6] C. B. Brown, A. A. Luciano, D. Martin, E. Peers, A. Scrimgeour, A. A. R. S. Group et al. „Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study“. In: *Fertility and sterility* 88.5 (2007), S. 1413–1426 (zitiert auf S. 19).
- [7] M. L. Brown, S. H. McKellar, T. M. Sundt, H. V. Schaff. „Ministernotomy versus conventional sternotomy for aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 137.3 (2009), S. 670–679 (zitiert auf S. 56).
- [8] S. Bullock, E. Manias. *Fundamentals of pharmacology*. Pearson Higher Education AU, 2013 (zitiert auf S. 54).
- [9] J. W. Burns, M. J. Colt, L. Burgees, K. C. Skinner. „Preclinical evaluation of Seprafilm bioresorbable membrane.“ In: *The European journal of surgery. Supplement.:= Acta chirurgica. Supplement* 577 (1996), S. 40–48 (zitiert auf S. 19).
- [10] e. a. Cannata A Duccio Russo. „Postsurgical Intrapericardial Adhesions: Mechanisms of Formation and Prevention“. In: *The Annals of Thoracic Surgery* (2017) (zitiert auf S. 9, 12, 14–16, 21, 49–52, 56).

- [11] Z. Chen, J. Zheng, J. Zhang, S. Li. „A novel bioabsorbable pericardial membrane substitute to reduce postoperative pericardial adhesions in a rabbit model“. In: *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 21.5 (2015), S. 565–572 (zitiert auf S. 10, 17, 18, 49, 52, 57).
- [12] R. C. Connors, J. J. Muir, Y. Liu, G. R. Reiss, P. C. Kouretas, M. G. Whitten, T. K. Sorenson, G. D. Prestwich, D. A. Bull. „Postoperative pericardial adhesion prevention using Carbylan-SX in a rabbit model“. In: *Journal of Surgical Research* 140.2 (2007), S. 237–242 (zitiert auf S. 17).
- [13] J. G. Copeland, F. A. Arabia, R. G. Smith, D. Covington. „Synthetic membrane neo-pericardium facilitates total artificial heart explantation“. In: *The Journal of heart and lung transplantation* 20.6 (2001), S. 654–656 (zitiert auf S. 18).
- [14] L. R. D. Daroz, J. B. Lopes, L. A. O. Dallan, S. P. Campana-Filho, L. F. P. Moreira, N. A. G. Stolf. „Prevention of postoperative pericardial adhesions using thermal sterile carboxymethyl chitosan“. In: *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery* 23.4 (2008), S. 480–487 (zitiert auf S. 50).
- [15] C. Deus. „Vergleich zweier Flüssigkeitsbarrieren (Adept versus Hyskon) zur Adhäsionsprophylaxe nach mikrochirurgischen Operationen am inneren Genitale“. Diss. Magdeburg, Universität, Diss., 2014, 2014 (zitiert auf S. 53, 55).
- [16] G. Di Zerega, S. Verco, P. Young, M. Kettel, W. Kobak, D. Martin, J. Sanfilippo, E. Peers, A. Scrimgeour, C. Brown. „A randomized, controlled pilot study of the safety and efficacy of 4% icodextrin solution in the reduction of adhesions following laparoscopic gynaecological surgery“. In: *Human Reproduction* 17.4 (2002), S. 1031–1038 (zitiert auf S. 19).
- [17] M. P. Diamond, E. L. Burns, B. Accomando, S. Mian, L. Holmdahl. „Seprafilm® adhesion barrier:(1) a review of preclinical, animal, and human investigational studies“. In: *Gynecological surgery* 9.3 (2012), S. 237–245 (zitiert auf S. 51).
- [18] G. S. DiZerega. „Peritoneum, peritoneal healing, and adhesion formation“. In: *Peritoneal surgery*. Springer, 2000, S. 3–37 (zitiert auf S. 9).
- [19] G. S. diZerega et al. „Use of adhesion prevention barriers in ovarian surgery, tuba l plasty, ectopic pregnancy, endometriosis, adhesiolysis, and myomectomy.“ In: *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 8.3 (1996), S. 230–238 (zitiert auf S. 9, 13).
- [20] G. S. diZerega, J. D. Campeau. „Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation“. In: *Human reproduction update* 7.6 (2001), S. 547–555 (zitiert auf S. 13).
- [21] D. Duncan, Y. Yaacobi, E. Goldberg, M. Mines, D. O'brien, F. Congdon, M. Carmichael. „Prevention of postoperative pericardial adhesions with hydrophilic polymer solutions“. In: *Journal of Surgical Research* 45.1 (1988), S. 44–49 (zitiert auf S. 8, 53).

- [22] R. Dunn, M. D. Lyman, P. G. Edelman, P. K. Campbell. „Evaluation of the Spray-Gel™ adhesion barrier in the rat cecum abrasion and rabbit uterine horn adhesion models“. In: *Fertility and sterility* 75.2 (2001), S. 411–416 (zitiert auf S. 20).
- [23] H. Ellis, W. Harrison, T. Hugh. „The healing of peritoneum under normal and pathological conditions“. In: *British journal of Surgery* 52.6 (1965), S. 471–476 (zitiert auf S. 12).
- [24] P. J. Fabri, E. C. Ellison, E. D. Anderson, K. A. Kudsk. „High molecular weight dextran—effect on adhesion formation and peritonitis in rats“. In: *Surgery* 94.2 (1983), S. 336–341 (zitiert auf S. 19).
- [25] A. J. Foley-Comer, S. E. Herrick, T. Al-Mishlab, C. M. Prêle, G. J. Laurent, S. E. Mutsaers. „Evidence for incorporation of free-floating mesothelial cells as a mechanism of serosal healing“. In: *Journal of cell science* 115.7 (2002), S. 1383–1389 (zitiert auf S. 12).
- [26] Z. Fotev, D. Whitaker, J. Papadimitriou. „Role of macrophages in mesothelial healing“. In: *The Journal of pathology* 151.3 (1987), S. 209–219 (zitiert auf S. 12).
- [27] D. Glucksman. „Serosal integrity and intestinal adhesions.“ In: *Surgery* 60.5 (1966), S. 1009–11 (zitiert auf S. 13).
- [28] L. Grupp. „Untersuchung von Reaktionen auf gelatinebasierte Implantate in verschiedenen Organsystemen“. In: (2011) (zitiert auf S. 14, 52).
- [29] M. Haensig, F. W. Mohr, A. J. Rastan. „Bioresorbable adhesion barrier for reducing the severity of postoperative cardiac adhesions: Focus on REPEL-Cv®“. In: *Medical devices (Auckland, NZ)* 4 (2011), S. 17 (zitiert auf S. 50).
- [30] R. Hajosch, L. Grupp, S. Nichterwitz, B. Schlosshauer. „A novel microsurgical nerve implantation technique preserving outer nerve layers“. In: *Journal of neuroscience methods* 189.2 (2010), S. 205–209 (zitiert auf S. 48, 49).
- [31] A. Haney, E. Doty. „The formation of coalescing peritoneal adhesions requires injury to both contacting peritoneal surfaces“. In: *Fertility and sterility* 61.4 (1994), S. 767–775 (zitiert auf S. 9).
- [32] A. E. Hertzler. *The peritoneum*. Bd. 2. CV Mosby Company, 1919 (zitiert auf S. 12).
- [33] M. A. Holsti, T. Chitnis, R. J. Panzo, R. T. Bronson, H. Yagita, M. H. Sayegh, A. O. Tzianabos. „Regulation of postsurgical fibrosis by the programmed death-1 inhibitory pathway“. In: *The Journal of Immunology* 172.9 (2004), S. 5774–5781 (zitiert auf S. 11).
- [34] T. B. Hubbard Jr, M. Z. Khan, V. Carag Jr, V. E. Albites, G. M. Hricko. „The pathology of peritoneal repair: its relation to the formation of adhesions.“ In: *Annals of surgery* 165.6 (1967), S. 908 (zitiert auf S. 13).

- [35] J. Iliopoulos, G. Cornwall, R. Evans, C. Manganas, K. Thomas, D. Newman, W. Walsh. „Evaluation of a bioabsorbable polylactide film in a large animal model for the reduction of retrosternal adhesions“. In: *Journal of Surgical Research* 118.2 (2004), S. 144–153 (zitiert auf S. 50).
- [36] R. P. Jansen. „Failure of intraperitoneal adjuncts to improve the outcome of pelvic operations in young women“. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 153.4 (1985), S. 363–371 (zitiert auf S. 19).
- [37] P. Jiamsripong, M. S. Alharthi, A. M. Calleja, E. M. McMahon, M. Katayama, J. Westerdale, M. Milano, J. J. Heys, F. Mookadam, M. Belohlavek. „Impact of pericardial adhesions on diastolic function as assessed by vortex formation time, a parameter of transmitral flow efficiency“. In: *Cardiovascular ultrasound* 8.1 (2010), S. 42 (zitiert auf S. 22).
- [38] R. M. Kamel. „Prevention of postoperative peritoneal adhesions“. In: *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 150.2 (2010), S. 111–118 (zitiert auf S. 9).
- [39] S. Kaushal, S. K. Patel, S.-K. Goh, A. Sood, B. L. Walker, C. L. Backer. „A novel combination of bioresorbable polymeric film and expanded polytetrafluoroethylene provides a protective barrier and reduces adhesions“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 141.3 (2011), S. 789–795 (zitiert auf S. 53).
- [40] H. Kosaka, T. Yoshimoto, T. Yoshimoto, J. Fujimoto, K. Nakanishi. „Interferon-[gamma] is a therapeutic target molecule for prevention of postoperative adhesion formation“. In: *Nature medicine* 14.4 (2008), S. 437 (zitiert auf S. 13, 14).
- [41] T. J. Krause, G. Zazanis, P. Malatesta, A. Solina. „Prevention of pericardial adhesions with NO carboxymethylchitosan in the rabbit model“. In: *Journal of Investigative Surgery* 14.2 (2001), S. 93–97 (zitiert auf S. 17, 50).
- [42] A. H. Krinsky, F. P. Haseltine, A. DeChemey. „Peritoneal fluid accumulation with dextran 70 instilled at time of laparoscopy“. In: *Fertility and sterility* 41.4 (1984), S. 647–649 (zitiert auf S. 19).
- [43] T. J. Kuschel, A. Gruszka, B. Hermanns-Sachweh, J. Elyakoubi, J. S. Sachweh, J. F. Vázquez-Jiménez, H. Schnoering. „Prevention of postoperative pericardial adhesions with TachoSil“. In: *The Annals of thoracic surgery* 95.1 (2013), S. 183–188 (zitiert auf S. 17, 48).
- [44] P. Lamont, D. Menzies, H. Ellis. „Intra-abdominal adhesion formation between two adjacent deperitonealised surfaces“. In: *Surgical research communications* 13.2 (1992), S. 127–130 (zitiert auf S. 9).
- [45] L. V. Leak, V. J. Ferrans, S. R. Cohen, E. E. Eidbo, M. Jones. „Animal model of acute pericarditis and its progression to pericardial fibrosis and adhesions: ultrastructural studies“. In: *Developmental Dynamics* 180.4 (1987), S. 373–390 (zitiert auf S. 10, 15, 16).

- [46] M. Loebe, V. Alexi-Meskhishvili, Y. Weng, G. Hausdorf, R. Hetzer. „Use of polytetrafluoroethylene surgical membrane as a pericardial substitute in the correction of congenital heart defects.“ In: *Texas Heart Institute Journal* 20.3 (1993), S. 213 (zitiert auf S. 53).
- [47] H. M. Marc, U. Mees, A. Hill, B. Egbert, G. Coker, T. Estridge. „Evaluation of a novel synthetic sealant for inhibition of cardiac adhesions and clinical experience in cardiac surgery procedures.“ In: *The heart surgery forum*. Bd. 4. 3. 2001, S. 204–9 (zitiert auf S. 24).
- [48] S. Matsuda, N. Se, H. Iwata, Y. Ikada. „Evaluation of the antiadhesion potential of UV cross-linked gelatin films in a rat abdominal model“. In: *Biomaterials* 23.14 (2002), S. 2901–2908 (zitiert auf S. 48).
- [49] D. Menzies. „Peritoneal adhesions. Incidence, cause, and prevention.“ In: *Surgery annual* 24 (1992), S. 27–45 (zitiert auf S. 9).
- [50] D. Menzies, H. Ellis. „Intestinal obstruction from adhesions—how big is the problem?“ In: *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 72.1 (1990), S. 60 (zitiert auf S. 9).
- [51] K. Merz, R. Sievers, B. Reichert. „Suprathel® bei zweitgradig oberflächlichen Verbrennungen im Gesicht Suprathel® for coverage of superficial dermal burns of the face“. In: () (zitiert auf S. 22, 23).
- [52] L. Mettler, A. Audebert, E. Lehmann-Willenbrock, K. Schive-Peterhansl, V. R. Jacobs. „A randomized, prospective, controlled, multicenter clinical trial of a sprayable, site-specific adhesion barrier system in patients undergoing myomectomy“. In: *Fertility and sterility* 82.2 (2004), S. 398–404 (zitiert auf S. 20).
- [53] M. Metwally, A. Watson, R. Lilford, P. Vandekerckhove. „Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery“. In: *Cochrane Database Syst Rev* 2.2 (2006) (zitiert auf S. 55).
- [54] T. Miyazaki, M. Yamagishi, A. Nakashima, K. Fukae, T. Nakano, H. Yaku, H. Kado. „Expanded polytetrafluoroethylene valved conduit and patch with bulging sinuses in right ventricular outflow tract reconstruction“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 134.2 (2007), S. 327–332 (zitiert auf S. 18).
- [55] S. A. Müller, K. H. Treutner, G. Haase, S. Kinzel, L. Tietze, V. Schumpelick. „Effect of intraperitoneal antiadhesive fluids in a rat peritonitis model“. In: *Archives of Surgery* 138.3 (2003), S. 286–290 (zitiert auf S. 19).
- [56] D. Al-Musawi, J. Thompson. „Adhesion prevention: state of the art“. In: *Gynaecological Endoscopy* 10.2 (2001), S. 123–130 (zitiert auf S. 9, 19, 20).
- [57] Y. Naito, T. Shin’oka, N. Hibino, G. Matsumura, H. Kurosawa. „A novel method to reduce pericardial adhesion: a combination technique with hyaluronic acid biocompatible membrane“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 135.4 (2008), S. 850–856 (zitiert auf S. 17, 18, 51, 53).

- [58] U. U. Nkere. „Postoperative adhesion formation and the use of adhesion preventing techniques in cardiac and general surgery“. In: *ASAIO Journal* 46.6 (2000), S. 654–656 (zitiert auf S. 8).
- [59] U. U. Nkere, S. A. Whawell, C. E. Sarraf, J. B. Schofield, J. N. Thompson, K. M. Taylor. „Perioperative histologic and ultrastructural changes in the pericardium and adhesions“. In: *The Annals of thoracic surgery* 58.2 (1994), S. 437–444 (zitiert auf S. 11, 15).
- [60] S. Nolte, W. Xu, H.-P. Rodemann, H.-O. Rennekampff. „Suitability of biomaterials for cell delivery in vitro“. In: *Osteosynthesis and Trauma Care* 15.01 (2007), S. 42–47 (zitiert auf S. 22).
- [61] A. Orhan, N. Görmüş, H. Toy, I. S. Görmüş, O. Çağlayan, Ö. Tanyeli. „Prevention of retrosternal pericardial adhesions after cardiac surgery with mitomycin C“. In: *Heart, Lung and Circulation* 23.4 (2014), S. 357–362 (zitiert auf S. 16).
- [62] C. B. Park, R. M. Suri, H. M. Burkhart, K. L. Greason, J. A. Dearani, H. V. Schaff, T. M. Sundt. „Identifying patients at particular risk of injury during repeat sternotomy: analysis of 2555 cardiac reoperations“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 140.5 (2010), S. 1028–1035 (zitiert auf S. 8).
- [63] C. S. Park, J. R. Lee, H.-G. Lim, W.-H. Kim, Y. J. Kim. „The long-term result of total repair for tetralogy of Fallot“. In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 38.3 (2010), S. 311–317 (zitiert auf S. 8).
- [64] A. Parolari, S. Colli, L. Mussoni, S. Eligini, M. Naliato, X. Wang, S. Gandini, E. Tremoli, P. Biglioli, F. Alamanni. „Coagulation and fibrinolytic markers in a two-month follow-up of coronary bypass surgery“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 125.2 (2003), S. 336–343 (zitiert auf S. 12).
- [65] C. N. Planck. „Eine resorbierbare Wundauflage für Brandwunden mit guter Effektivität zur Prävention peritonealer Adhäsionen“. In: *BIOMaterialien* 11.1 (2010), S. 24–30 (zitiert auf S. 18, 47, 57).
- [66] P. D. H. Planck. *Suprathel@*. 2010. URL: <http://www.suprathel.de> (zitiert auf S. 22).
- [67] A. Quarti, S. Nardone, M. Colaneri, G. Santoro, M. Pozzi. „Preliminary experience in the use of an extracellular matrix to repair congenital heart diseases“. In: *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 13.6 (2011), S. 569–572 (zitiert auf S. 54).
- [68] A. Raftery. „Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study.“ In: *Journal of anatomy* 115.Pt 3 (1973), S. 375 (zitiert auf S. 13).
- [69] T. K. Rajab, C. W. Wallwiener, C. Brochhausen, H. Hierlemann, B. Kraemer, M. Wallwiener. „Adhesion prophylaxis using a copolymer with rationally designed material properties“. In: *Surgery* 145.2 (2009), S. 196–201 (zitiert auf S. 17, 20, 47).

- [70] T. K. Rajab, M. Wallwiener, C. Planck, C. Brochhausen, B. Kraemer, C. W. Wallwiener. „A direct comparison of seprafilm, adept, intercoat, and spraygel for adhesion prophylaxis“. In: *Journal of Surgical Research* 161.2 (2010), S. 246–249 (zitiert auf S. 51).
- [71] V. Rao, M. Komeda, R. D. Weisel, G. Cohen, M. A. Borger, T. E. David. „Should the pericardium be closed routinely after heart operations?“ In: *The Annals of thoracic surgery* 67.2 (1999), S. 484–488 (zitiert auf S. 54).
- [72] W. Reichel, B. Schulze, J. Dietze, W. Mende. „A case of sterile peritonitis associated with icodextrin solution“. In: *Peritoneal Dialysis International* 21.4 (2001), S. 414–415 (zitiert auf S. 19).
- [73] E. E. Roselli, G. B. Pettersson, E. H. Blackstone, M. E. Brizzio, P. L. Houghtaling, R. Hauck, J. M. Burke, B. W. Lytle. „Adverse events during reoperative cardiac surgery: frequency, characterization, and rescue“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 135.2 (2008), S. 316–323 (zitiert auf S. 8).
- [74] G. D. Rosso, L. D. Liberato, A. Perilli, P. Cappelli, M. Bonomini. „A new form of acute adverse reaction to icodextrin in a peritoneal dialysis patient“. In: *Nephrology Dialysis Transplantation* 15.6 (2000), S. 927–928 (zitiert auf S. 19).
- [75] G. B. Ryan, J. Grobéty, G. Majno. „Mesothelial injury and recovery“. In: *The American journal of pathology* 71.1 (1973), S. 93 (zitiert auf S. 12).
- [76] J. T. Salminen, I. P. Mattila, J. T. Puntila, H. I. Sairanen. „Prevention of postoperative pericardial adhesions in children with hypoplastic left heart syndrome“. In: *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 12.2 (2011), S. 270–272 (zitiert auf S. 54).
- [77] H. G. Saravelos, T. C. Li. „Physical barriers in adhesion prevention.“ In: *The Journal of reproductive medicine* 41.1 (1996), S. 42–51 (zitiert auf S. 20).
- [78] K. Smetana. „Cell biology of hydrogels“. In: *Biomaterials* 14.14 (1993), S. 1046–1050 (zitiert auf S. 17).
- [79] Sullivan. „Adhesion Barriers Present an Emerging Market Oportunity“. In: (1998) (zitiert auf S. 11).
- [80] S. Szomstein, E. L. Menzo, C. Simpfendorfer, N. Zundel, R. J. Rosenthal. „Laparoscopic lysis of adhesions“. In: *World journal of surgery* 30.4 (2006), S. 535–540 (zitiert auf S. 17).
- [81] F. Thors, J. Drukker. „Serous membranes and their development, structure, and topography“. In: *Peritoneal adhesions*. Springer, 1997, S. 3–13 (zitiert auf S. 11).
- [82] C. Uhlig, M. Rapp, B. Hartmann, H. Hierlemann, H. Planck, K.-K. Dittel. „Suprathel®—An innovative, resorbable skin substitute for the treatment of burn victims“. In: *Burns* 33.2 (2007), S. 221–229 (zitiert auf S. 22, 23).
- [83] J. Van der Wal, J. Jeekel. „Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma“. In: *Colorectal Disease* 9.s2 (2007), S. 9–13 (zitiert auf S. 9).

- [84] T. J. Vander Salm, O. Okike, T. H. Marsicano, C. Compton, E. Espinoza. „Prevention of postoperative pericardial adhesions: an animal study“. In: *Archives of Surgery* 121.4 (1986), S. 462–467 (zitiert auf S. 54).
- [85] H. Vemer, W. Boeckx, I. Brosens. „Use of dextrans for the prevention of postoperative peritubal adhesions in rabbits“. In: *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 89.6 (1982), S. 473–475 (zitiert auf S. 19).
- [86] S. J. Verco, E. M. Peers, C. B. Brown, K. E. Rodgers, N. Roda, G. diZerega. „Development of a novel glucose polymer solution (icodextrin) for adhesion prevention: pre-clinical studies“. In: *Human Reproduction* 15.8 (2000), S. 1764–1772 (zitiert auf S. 19).
- [87] T. Walther, A. Rastan, I. Dähnert, V. Falk, S. Jacobs, F. W. Mohr, M. Kostelka. „A novel adhesion barrier facilitates reoperations in complex congenital cardiac surgery“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 129.2 (2005), S. 359–363 (zitiert auf S. 51, 54).
- [88] A. G. Ward, A. Courts. *Science and technology of gelatin*. Academic Press, 1977 (zitiert auf S. 48).
- [89] M.-A. Weibel, G. Majno. „Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery: a postmortem study“. In: *The American Journal of Surgery* 126.3 (1973), S. 345–353 (zitiert auf S. 9).
- [90] D. Whitaker, J. Papadimitriou. „Mesothelial healing: morphological and kinetic investigations“. In: *The Journal of pathology* 145.2 (1985), S. 159–175 (zitiert auf S. 12).
- [91] T. Wild, J. Auböck. *Manual der Wundheilung: chirurgisch-dermatologischer Leitfaden der modernen Wundbehandlung*. Springer-Verlag, 2007 (zitiert auf S. 11).
- [92] M. S. Wilson, D. Menzies, A. Knight, A. Crowe. „Demonstrating the clinical and cost effectiveness of adhesion reduction strategies“. In: *Colorectal Disease* 4.5 (2002), S. 355–360 (zitiert auf S. 19).
- [93] D. Wiseman, L. Kamp, C. Linsky, R. Jochen, R. Pang, P. Scholz. „Fibrinolytic drugs prevent pericardial adhesions in the rabbit“. In: *Journal of Surgical Research* 53.4 (1992), S. 362–368 (zitiert auf S. 56).
- [94] T. M. Yau, M. A. Borger, R. D. Weisel, J. Ivanov. „The changing pattern of reoperative coronary surgery: trends in 1230 consecutive reoperations“. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 120.1 (2000), S. 156–163 (zitiert auf S. 16).
- [95] P. N. Zawaneh, D. Putnam. „Materials in surgery: a review of biomaterials in postsurgical tissue adhesion and seroma prevention“. In: *Tissue Engineering Part B: Reviews* 14.4 (2008), S. 377–391 (zitiert auf S. 20).
- [96] J. Zhou, J. M. Lee, P. Jiang, S. Henderson, T. D. Lee. „Reduction in postsurgical adhesion formation after cardiac surgery by application of N, O-carboxymethyl chitosan“. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 140.4 (2010), S. 801–806 (zitiert auf S. 17, 50, 54).

Alle URLs wurden zuletzt am 26. 02. 2018 geprüft.

Anhang

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im klinischen Forschungslabor der Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Hans Peter Wendel durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Wendel in Zusammenarbeit mit der Firma Polymedics Innovations GmbH Denkendorf.

Die Versuche wurden von mir in Zusammenarbeit mit Tim O. Greiner, Bernd Neumann und Dr. Mario Lescan durchgeführt.

Die histologischen Präparate wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie an der Universität Mainz vertreten durch PD Dr. Brochhausen-Delius angefertigt.

Die Auswertung erfolgte selbständig nach Anleitung von Prof. Dr. Wendel und Unterstützung von PD Dr. Brochhausen-Delius durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Al-Saidi, Abdulwahab

Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. Hans Peter Wendel, Leiter des Forschungslabors für Thorax-, Herz-, und Gefäßchirurgie der Universität Tübingen, herzlich bedanken, der es mir ermöglicht hat, diese Arbeit unter seiner Leitung und Unterstützung durchzuführen.

Außerdem bedanke ich mich beim Herrn Prof. Dr. Brochhausen-Delius für die Mitbeurteilung der histologischen Präparate sowie beim Herrn Dr. Mario Lescan und dem ganzen Tier-OP-Team, zu dem auch Tierarzt Herr Greiner und Herr Neumann gehören.

Besonderen Dank auch an die Deutsche Herzstiftung e. V., die mich als Stipendiat ausgewählt und somit unterstützt hat.

Des Weiteren gilt mein Dank an meine Freunde, die mir jederzeit mit Rat und Tat zur Verfügung standen.

Bei meinen Eltern, Geschwistern und bei meiner Ehefrau möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die unermüdliche, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums und meiner Promotion.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name	Abdulwahab Al-Saidi
Geburtsdatum & -ort	28.09.1988, Al-Mahweet (Jemen)
Nationalität	jemenitisch, deutsch
Familienstand	verheiratet

Ausbildungsweg

1993 – 2005	Erlangung der Hochschulreife, Al-Mahweet (Jemen)
2007 – 2008	Deutsch-Sprachkurs, Berlin
2008 – 2009	Studienkolleg, Universität Potsdam
2009 – 2015	Humanmedizin-Studium, Universität Tübingen (1. und 2. Studienabschnitt)
2015 – 2016	Praktisches Jahr an der Universität Tübingen
2016	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2017	Beginn der ärztlichen Tätigkeit

Promotion

2015 – 2018	Promotion, Thema: Myokardiale Adhäsionsprophylaxe am Schweinmodell mittels antiadhäsiver bioresorbierbarer Polymerfolien, Klinisches Forschungslabor der Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Tübingen Doktorvater: Prof. Dr. Hans Peter Wendel
-------------	---