

Aus der Klinik für Chirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein/Lübeck

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-P. Bruch)

In Zusammenarbeit mit der I. Klinik für Allgemein-, Visceral- und Thoraxchirurgie

(Chefarzt: Prof. Dr. med. H.-F. Weiser)

Diakoniekrankenhaus Rotenburg/Wümme

(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Göttingen)

**Evaluation der Laser-Doppler-Flowmetrie zur Durchblutungsquantifizierung
im Bereich der extrahepatischen Gallenwege**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck

vorgelegt von

Xaver Kolaska

aus

Königshütte

Lübeck 2006

Diese Dissertation widme ich meinen Eltern

I. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Birth
II. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Wolfgang Kühnel

Tag der mündlichen Prüfung: 05.06.2007
zum Druck genehmigt: Lübeck, den 05.06.2007

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

- 1. Einleitung (Seite 7 – 13)**
- 2. Material und Methoden (Seite 14 – 29)**
 - 2.1. Eingesetzte Messmethoden
 - 2.1.1. Laser-Doppler-Flowmetrie
 - 2.1.1.1. Funktionsprinzip
 - 2.1.1.2. Gerätebeschreibung
 - 2.1.1.3. Vergleich unterschiedlicher Lasersonden
 - 2.2. Tiermodell und Einteilung der Tiergruppen
 - 2.3. Messdurchführung
 - 2.4. Anästhesiologisches Management, operative Technik, prä- und intraoperativer Ablauf
 - 2.5. Postoperatives Management
 - 2.5.1. Klinische und laborchemische Verlaufskontrollen
 - 2.5.2. Relaparotomie - makroskopische, sonographische und mikrobiologische Nachuntersuchung
 - 2.5.3. Histopathologische Nachuntersuchung
 - 2.6. Statistische Bearbeitung
 - 2.7. Gesetzliche Genehmigung der Tierversuche
 - 3. Ergebnisse (Seite 30 – 66)**
 - 3.1. Bewertung des Tiermodells, intra- und postoperative Komplikationen
 - 3.2. Intraoperativer Einsatz der Laser-Doppler-Flowmetrie
 - 3.3. Vergleich der eingesetzten Laserdopplersysteme
 - 3.4. Ergebnisse der Laserdopplermessungen
 - 3.4.1. Reproduzierbarkeit der Messwerte
 - 3.4.2. Messwertbeeinflussung durch allgemeine Kreislaufparameter, Atemfrequenz und Hämatokrit
 - 3.4.3. Normalwerte
 - 3.4.3.1. Gesamtkollektiv
 - 3.4.3.2. Lokalisationsbezogene Auswertung
 - 3.4.3.2.1. Vergleich proximal – distal
 - 3.4.3.2.2. Vergleich medial - lateral

- 3.4.3.3. Gruppenbezogene Auswertung
 - 3.4.3.3.1. Vergleichsgruppe vs. Schädigungsgruppe ohne Nachresektion
 - 3.4.3.3.2. Vergleichsgruppe vs. Schädigungsgruppe mit Nachresektion
 - 3.4.3.3.3. Schädigungsgruppe mit Nachresektion vs. Schädigungsgruppe ohne Nachresektion
- 3.4.4. Laserdopplerwerte nach mechanischer Schädigung
 - 3.4.4.1. Laserdopplerwerte nach Schädigung ohne Nachresektion
- 3.4.5. Laserdopplerwerte nach Resektion
- 3.4.6. Laserdopplerwerte nach Anastomosierung
 - 3.4.6.1. Laserdopplerwerte nach Anastomosierung - Vergleichsgruppe
 - 3.4.6.2. Laserdopplerwerte nach Anastomosierung – Schädigungsgruppe ohne Nachresektion
 - 3.4.6.3. Laserdopplerwerte nach Anastomosierung – Schädigungsgruppe mit Nachresektion
- 3.5. Laborchemische Verlaufkontrolle
 - 3.5.1. Leukozyten
 - 3.5.2. Hämoglobin
 - 3.5.3. Thrombozyten,
 - 3.5.4. Alkalische Phosphatase
 - 3.5.5. Gamma-Glutamyl-Transferase
 - 3.5.6. Glutamat-Dehydrogenase
 - 3.5.7. Aspartat-Amino-Transferase
 - 3.5.8. Bilirubin
- 3.6. Makroskopisch-pathologische Nachuntersuchung
- 3.7. Ergebnisse der Sonographie
 - 3.7.1. Intraoperative Sonographie während Primäroperation
 - 3.7.2. Sonographie postmortem
- 3.8. Histologische Ergebnisse
 - 3.8.1. Semiquantitative Einschätzung von Entzündungs- und Fibrosierungsausmaß im Anastomosenbereich
 - 3.8.2. Histomorphometrie
 - 3.8.3. Nachweis von Fremdkörperriesenzellen
 - 3.8.4. Beurteilung der Leber-PE's

- 3.9. Mikrobiologische Ergebnisse
 - 3.9.1. Primäroperation
 - 3.9.2. Postmortale Mikrobiologie
- 4. **Diskussion** (*Seite 67 – 80*)
- 5. **Zusammenfassung** (*Seite 81*)
- 6. **Literaturverzeichnis** (*Seite 82 – 93*)
- 7. **Danksagung** (*Seite 94*)
- 8. **Lebenslauf** (*Seite 95 – 96*)

1. Einleitung (Einführung in die Problemlage und Aufgabenstellung)

„Die Naht im alimentären Trakt stellt von allen operativen Schritten im Abdominalbereich den prognostisch wichtigsten dar“ (Lorenz-1997). Diese Aussage von D. LORENZ gilt im besonderen auch für die biliäre Anastomose, die nicht nur durch eine Insuffizienz sondern v.a. auch durch eine progrediente Stenosierung den Patienten existentiell bedrohen kann. Dies kommt besonders bei Betrachtung der Spätletalität nach iatrogener Gallenwegsläsion von bis zu 30% zum Ausdruck, wobei die meisten Patienten im Laufe der Jahre an einer Striktur bedingten biliären Zirrhose, einer Oesophagusvarizenblutung oder nach multiplen frustranen Korrekturoperationen versterben (Hess et al.-1985, Junginger et al.-1988). Obwohl nach iatrogener Gallenwegsdurchtrennung nur ein deutlich positiv selektioniertes Patientengut mit primärer End-zu-End-Naht rekonstruiert wird, sind die Langzeitergebnisse mit einer Strikturrate von bis zu 78% schlecht (Strasberg et al.-1995, Genest 1986, Csendes et al.-1989, Pellegrini et al.-1984, Warren et al.-1971, Pitt et al.-1982, Andren-Sandberg et al.-1985, Rossi et al.-1994, Junginger et al.-1988, Birth-2000).

Dabei ist die Genese der Komplikationen multifaktoriell (Genest 1986, Pellegrini et al.-1984, Warren et al.-1971, Pitt et al.-1982, Csendes et al.-1989, Rossi et al.-1994, Siewert et al.-1994, Stewart et al.-1995, Hopt et al.-1999, Stratta et al.-1989). Neben operationstechnischen Problemen aufgrund einer häufig ungünstig gelegenen, hilusnahen Verletzungslokalisierung bzw. einer längerstreckigen iatrogenen Exzision von Gallenwegsabschnitten, sind auch kontaminationsbedingte bakterielle Infektionen der Gallenwege zu berücksichtigen (Strasberg et al.-1995, Siewert et al.-1994).

Die entscheidene ursächliche Rolle spielen jedoch die lokalen Gewebsverhältnisse in den zu anastomosierenden Gallenwegsstümpfen (Majno et al.-1996, Drazan et al.-1996, Mc Master et al.-1978, Genest 1986, Pellegrini et al.-1984, Warren et al.-1971, Pitt et al.-1982, Csendes et al.-1989, Rossi et al.-1994, Siewert et al.-1994, Stewart et al.-1995). Dabei sind Faktoren, welche die eindeutige Beurteilung der Gewebsvitalität intraoperativ ermöglichen, bisher nicht beschrieben. Als determinierend und zugleich „conditio sine qua non“ einer erfolgreichen Gallenwegsanastomose wird überwiegend die lokale Durchblutung angesehen (Birth-2000). Folgerichtig fordern nahezu alle Autoren, die operative „guidelines“ zur biliären Rekonstruktion publiziert haben, auf „gute Durchblutungsverhältnisse“ zu achten, und gegebenenfalls minderperfundierte

Gallenwegsareale nachzuresezieren (Junginger et al.-1988, Schriefers et al.-1997, Rossi et al.-1994, Siewert et al.-1994). Mit dieser Empfehlung steht der Chirurg jedoch vor einem diagnostischen und therapeutischen Dilemma. Die Entscheidung zur großzügigen Nachresektion bedeutet zumeist die Aufgabe der funktionell vorteilhaften primären End-zu-End-Naht zugunsten der Rekonstruktion des Galleabflusses mittels bilio-digestiver Anastomose, welche mit einer Reihe von Nachteilen verbunden ist. Vor allem aber sind bis dato keine Möglichkeiten zur Objektivierung dieser geforderten „guten Durchblutungsverhältnisse“ im Bereich der Gallenwege veröffentlicht, so dass lediglich die makroskopische und damit subjektive Beurteilung durch den Operateur aktuelle Grundlage der chirurgischen Entscheidungsfindung ist und damit zugleich zum wesentlichen Prognosefaktor für den Patientin wird.

Eine entschiedene Verbesserung hier wäre möglicherweise durch die Etablierung eines messtechnischen Verfahrens zur Beurteilung der lokalen Mikroperfusion gegeben.

Eine neue Methode zur Messung der gastrointestinalen Durchblutung sollte nach Johansson die folgenden Kriterien erfüllen: Sie sollte genau und reproduzierbar sein sowie kontinuierliche und quantitative Aussagen über eine große Blutflussbreite ermöglichen, um rasche Änderungen der Mikrozirkulation zu erkennen. Sie sollte darüber hinaus sicher sein und eine definierte Eindringtiefe sowie eine begrenzte Messoberfläche aufweisen, um lokale Änderungen der Durchblutung zu erfassen und eine genaue Resektionsgrenze bei lokalisierten Durchblutungsstörungen festlegen zu können (Johansson-1993).

Bei Durchsicht des Schrifttums zeigt sich, dass eine Vielzahl von Messverfahren existieren, die aufgrund der gemessenen Parameter zunächst geeignet erscheinen, Aussagen über den Schädigungszustand bzw. die Vitalität von Geweben zu treffen (siehe Tabelle 1).

<ul style="list-style-type: none"> • Intravitalmikroskopie • Elektromagnetische Flussmessung • Flussmessung radioaktiv markierter Erythrozyten • Farbauswaschtechnik • Isotopenauswaschtechnik • Elektromyographie • Fluoreszenzmessverfahren • Pulsoxymetrie • Messung der Gewebeoxygenierung •

Tab. 1: Methoden zur Beurteilung der Gewebsvitalität (Auswahl).

Unterzieht man diese Methoden zunächst aus rein theoretischer Sicht einer kritischen Wertung hinsichtlich ihrer prinzipiellen Einsetzbarkeit v.a. unter Berücksichtigung folgender Gesichtspunkte:

- intraoperative Einsetzbarkeit
- technischer und personeller Aufwand
- Praktikabilität
- direkte Verfügbarkeit der Ergebnisse
- Sterilisierbarkeit der in-situ einzusetzenden Messgeräte

zeigt sich, dass viele Methoden nur unter experimentellen Bedingungen applizierbar sind bzw. die Erfordernisse eines intraoperativen Einsatz per se nicht erfüllen. Von den potentiell verbleibenden Messverfahren schieden in tierexperimentellen Vorversuchen weitere aus, so dass letztlich nur die Laser-Doppler-Flowmetrie tatsächlich für unsere Fragestellung praktisch einsetzbar erschien.

Bei der Laser-Doppler-Flowmetrie handelt es sich um eine Methode, die auf dem Frequenzshift beruht, den optische und akustische Wellen - so auch Laserlicht - beim Auftreffen auf bewegte Partikel erfährt (siehe Abschnitt. 2.1.1.1. Funktionsprinzip der Laser-Doppler-Flowmetrie).

Der 1803 in Salzburg / Österreich geborene Johann Christian Doppler veröffentlichte am 25. Mai 1842 seine berühmte Arbeit „Über das farbige Licht von Doppelsternen und einige andere Himmelskörper“, in der er die korrekte Elementarformel für den nach ihm benannten Effekt darstellte (Woodruff-1971, White-1982, Magnin-1986). Die erste experimentelle Bestätigung der Doppler-Theorie gelang 1844 Buys Ballot durch einen akustischen Versuch. Wenig später konnte Belopolsky den optischen Effekt im terrestrischen Bereich demonstrieren (Shepherd-1990) und über viele Jahre fand der optische Doppler-Effekt fast ausschließlich in der Astronomie Anwendung.

Townes und Schawlow, die bereits 1953 den sogenannten MASER (Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation) entwickelt hatten, gelang es, ihr innovatives Konzept auf noch kürzere Wellenlängen, wie infrarotem und sichtbarem Licht, auszudehnen (Kales-1988). Ihre 1958 publizierte Arbeit „Infrared and Optical MASERS“ stellt die öffentliche Geburtsstunde des LASERs dar, einem Lichtstrahl dessen Bedeutung sich durch seine einmaligen Eigenschaften wie hohe Intensität, minimale Divergenz, extreme Monochromatizität und große Kohärenz erklärt und für den sie 1960 ein Patent sowie in späteren Jahren auch den Nobel-Preis erhielten (Townes und Schawlow-1958, Shepherd-1990, Kales-1988).

Für die **Laser-Doppler-Flowmetrie (LDF)** entscheidene Eigenschaften des Laserlichtes sind v.a. die maximale Monochromatizität, bedingt durch die minimale Breite der Wellenlängen des vom Laser emittierten Lichtes bzw. die maximale Kohärenz, d.h. alle Lichtwellen haben praktisch die identische Frequenz, Phase, Amplitude und Richtung (Shepherd- 1990).

Yeh and Cummins waren 1964 schließlich die ersten, denen es im Experiment gelang, die Flussgeschwindigkeiten laminar strömender Flüssigkeiten unter Verwendung eines He-Ne-Lasers und unter Ausnutzung des Doppler-Effektes zu messen – die technische Umsetzung der bekannten Naturgesetze in einem **Laser-Doppler-Flowmeter** war vollzogen (Yeh and Cummins-1964). Dies war sogleich der Startschuss für einen breiten industriellen Einsatz, so dass schon bald verschiedene Systeme kommerziell verfügbar waren (Shepherd- 1990).

Die erste laserdopplerflowmetrische Messung **des Blutflusses in Blutgefäßen** beschrieben Riva und Mitarbeiter 1972 an den Retinagefäßen von Kaninchen (Riva-1972, Tanaka-1974). 1975 entwickelten Tanaka und Benedek einen fieberoptischen Katheter zur Blutflussmessung in der Femoralarterie des Kaninchens (Tanaka und Benedek-1975).

Parallel dazu lief die Entwicklung des Laser-Doppler-Mikroskop's u.a. durch Mishina et al., Einav et al. sowie anderen und erlaubte eine Bestimmung von Blutflussgeschwindigkeiten in den Gefäßen verschiedener transparenter Gewebe, wie etwa dem Mesenterium bei Kleintieren (Mishina et al. -1974, Einav et al. -1975, Le-Cong - 1976).

Während alle vorbeschriebenen Laser-Doppler-Flussmessungen an einzelnen Gefäßen erfolgten, war Michael D. Stern 1975 der erste, der in seiner bekannten Nature-Arbeit: „In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering.“ die **Messung der Mikrozirkulation in Geweben** beschrieb (Stern-1975). Die Chronologie der wichtigsten Stationen in der weiteren Entwicklung der Gewebe-Laser-Doppler-Flowmetrie ist in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Eine Verwendung der Laser-Doppler-Flowmetrie an den extrahepatischen Gallenwegen im allgemeinen und für die Fragestellung der Erfassung ausreichender Durchblutungsverhältnisse nach iatrogenen Gallenwegsverletzung im besonderen ist im Schrifttum bisher nicht beschrieben.

1842	Doppler	Geschwindigkeitsabhängige Frequenzänderung optischer und akustischer Wellen
1844	Ballot	Verifikation des Doppler - Effektes
1958	Schawlow und Townes	Entwicklung des LASER
1964	Yeh und Cummins	Laser-Doppler-Flowmetrie
1972	Riva, Ross und Benedek	Messung des Blutflusses an Retina-Gefäßen
1974	Mishina et al.	Laser-Dopplerflow-Mikroskop
1975	Stern	Messung der Gewebeperfusion mittels LDF
1975	Tanaka und Benedek	Katheter- Laser-Doppler-Flowmetrie
1977	Stern	Messung der Haut-Durchblutung
1979	Öberg et al.	Messung der Skelettmuskulatur-Durchblutung
1979	Stern	Messung der Nieren-Durchblutung
1980	Williams	Messung der cerebralen Durchblutung
1980	Nilsson et al.	Entwicklung der LDF - Rauschunterdrückung
1981	Bonner und Nossal	Inauguration einer Theorie für die Gewebe-LDF
1982	Shepherd und Riedel	Messung der Durchblutung der intestinalen Mukosa
1983	Hellem et al.	Messung der Knochen - Durchblutung
1983	Shepherd	Messung der Leberdurchblutung
1984	De Mul et al.	LDF mittels Dioden
1985	Kiel et al.	Messung der Durchblutung der gastralen Mukosa
1986	Adrian und Borgos	Digitale Signal-Verarbeitung

Tab. 2: Entwicklung der Gewebe-Laser-Doppler-Flowmetrie
(modifiziert nach Shepherd-1990).

Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit war es somit, einen Beitrag zur Beantwortung folgender Fragestellungen zu leisten:

1. Erfüllt die Laser-Doppler-Flowmetrie die speziellen chirurgischen Erfordernisse eines in-situ-Einsatzes im Bereich der Gallenwege?
2. Ist das Verfahren auch geeignet nach Gallenwegsdurchtrennungen im Stumpfbereich sowie im Anastomosenareal eingesetzt zu werden?
3. Welche technische Konfigurationen (insbesondere Laserlichtleiter- und Sondenkonfiguration) sind für diese bestimmte Indikation zu wählen?
4. Lassen sich die Einflussgrößen des Messverfahrens berücksichtigen und damit reproduzierbare Messwerte erzielen ?
5. Existieren Normwerte an den Gallenwegen unter physiologischen Verhältnissen und wie groß ist die „Normwertbreite“?
6. Bestehen lokale Durchblutungsunterschiede im Tiermodell?
7. Ist die Laser-Doppler-Flowmetrie geeignet, definierte Schädigungszustände der extrahepatischen Gallenwege messtechnisch zu erfassen ?
8. Bestehen Korrelationen zwischen optisch-makroskopischen Befund und Laserdopplerergebnissen?
9. Hat der Nachweis „pathologischer“ Messwerte direkte prognostische Relevanz nach iatrogenen Gallenwegsschädigung im Tiermodell?
10. Findet die chirurgische Therapieentscheidung auf der Basis der intraoperativen Messung dieser Vitalitätsparameter Niederschlag in den Ergebnissen der biliären Rekonstruktion?

2. Material und Methoden

2.1. Eingesetzte Messmethoden

2.1.1. Laser-Doppler-Flowmetrie

2.1.1.1. Funktionsprinzip

Eine Laser-Diode erzeugt monochromatisches Licht geringer Intensität. Dieses wird über ein Glasfaserkabel und einen speziellen Sondenkopf in das zu untersuchende Gewebe eingestrahlt. Der Laserstrahl wird zum größten Teil an stationären Gewebebestandteilen, aber auch an in den Kapillaren zirkulierenden Erythrozyten gestreut und reflektiert. Jede Reflektion an, sich gegenüber dem wellenübertragenden Medium bewegenden Partikeln, führt zu einer Frequenzänderung des reflektierten Lichtes. Das Ausmaß der Frequenzänderung („Dopplershift“) ist v.a. von der Geschwindigkeit der Erythrozyten und damit vom Blutfluss abhängig.

Das remittierte Licht wird über einen separaten Empfangslichtleiter zu einer Fozelle geführt. In einem nachgeschalteten Processor wird dann der Anteil des frequenzveränderten Lichtes registriert und stellt ein Maß für die Mikrozirkulation dar.

2.1.1.2. Gerätebeschreibung

Um die optimale technische Konfiguration für unsere spezielle Indikation zu finden, wurden 2 unterschiedliche Laserdopplersysteme und verschiedene Laser Doppler Sonden getestet:

- a) Transonic[®]-System
 - Flowmeter: 1-Kanal Laser Doppler Perfusionmonitor BLF 21[®]
 - Laserquelle: Infrarot-Diode, Wellenlänge: 780 nm
 - Optische Faser: - Glas (außer Monofibersonde),
 - numerische Apertur: $0,275 \pm 0,15$,
 - Glasfaserseparation
(Abstand-Sendermitte zu Empfängermitte): 0,5 mm
 - Länge: 2 m

- Dopplersignalband: 24 Hz - 24 kHz
- Messbreite: 0 -100 TPI (Tissue Perfusion Units)
- Messsonden: - Prismensonde (14 x 6 x 3 mm, Kunststoff mit Glasfenster)
- Endoskopiesonde (Teflonbeschichtung, Außendurchmesser: 1,8 mm, 1mm durchmessende Titanscheibe an Sondenspitze)
- Monofiber Spezialsonde (optische Faser aus Kunststoff, Durchmesser: 0,5 mm, Länge individuell zuschneidbar)
- Hersteller: Fa. Transonic System Inc., 34 Dutch Mill Road, Ithaca NY 14850, USA
- Vertrieb: in Deutschland über die Fa. ALTRON Medical Electronics,
82256 Fürstenfeldbruck, Heimstättenstr. 8

b) Moor[®]-System

- Flowmeter: 2-CH Laser-Blood-Flow-Monitor DRT4[®]
- Laserquelle: Infrarot-Diode, Wellenlänge: 785 nm
- Optische Faser: Silica-Glasfaser, numerische Apertur: , Durchmesser: 0,2 mm,
Abstand-Sendermitte zu Empfängermitte: 0,5 mm
Länge: 1,5 m
- Dopplersignalband: 20 Hz - 15 kHz
- Messbreite: 0 -1000 TPI (Tissue Perfusion Units)
- Messsonden: - Winkelsonde mit integriertem Thermoelement
- Hersteller: Moor– Instruments
- Vertrieb: in Deutschland über die Fa. Lawrenz Medizin-Elektronik,
65843 Sulzbach/Taunus, An der Schindhohl 7

2.1.1.3. Vergleich der eingesetzten Laserdopplersysteme und Sondenkonfigurationen

Mindestens 8 – 10 Hersteller bieten mittlerweile kommerziell Laserdopplersysteme an. Von diesen wurden 2 in Deutschland erhältliche und national wie international etablierte Systeme der Firmen Moor[®] bzw. Transonic[®] gewählt.

Das Angebot an unterschiedlich konfigurierten Sonden ist groß, so dass eine für die jeweilige Fragestellung geeignete Sonde verfügbar zu sein scheint.

Auf Grund der Größenverhältnisse der Gallenwege und der intraoperativen Handhabbarkeit war eine Vorauswahl erforderlich. Danach verblieben als theoretisch anwendbare Sondenkonfigurationen:

- einfache Laserfasern (Monofaser), Abb. 1
- prograd abstrahlende gerade oder abgewinkelte starre bzw. flexible, vornehmlich für den endoskopischen Einsatz konfigurierte Kabelsonden, Abb. 2
- Prismensonden (Abstrahlung des Laserlichtes im Winkel von 90° nach Ablenkung durch ein optisches Prismensystem), Abb. 3
- Winkelsonde (ebenfalls Umlenkung des Laserlichtes im Sondenkopf und seitliche Abstrahlung), im eigenen Fall wurde eine Winkelsonde mit integriertem Thermoelement getestet, Abb. 4 a-b

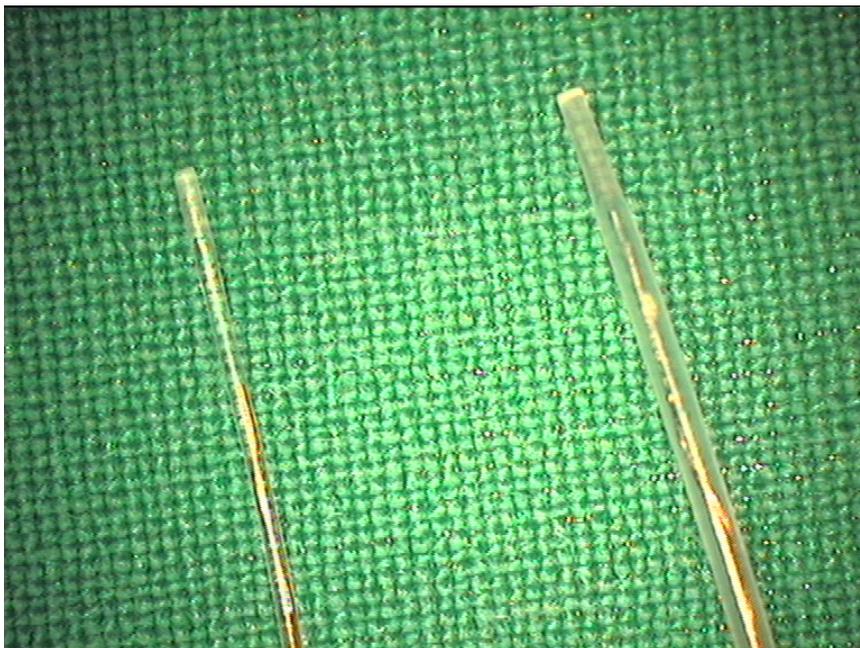


Abb. 1: Monofasersonden.

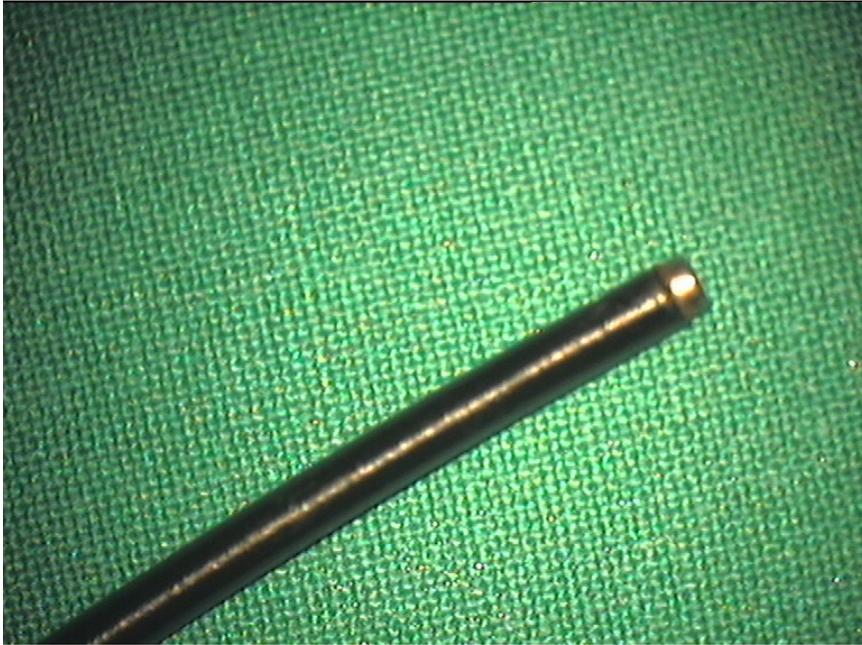


Abb. 2: Prograd abstrahlende Kabelsonde.



Abb. 3: Prismensonde.

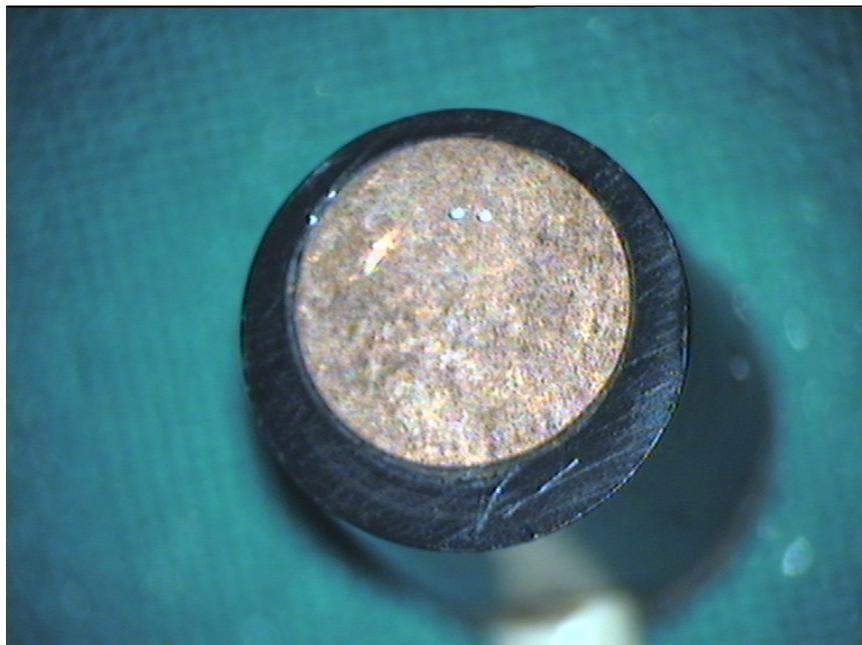


Abb. 4a: Winkelsonde mit integriertem Thermoelement.

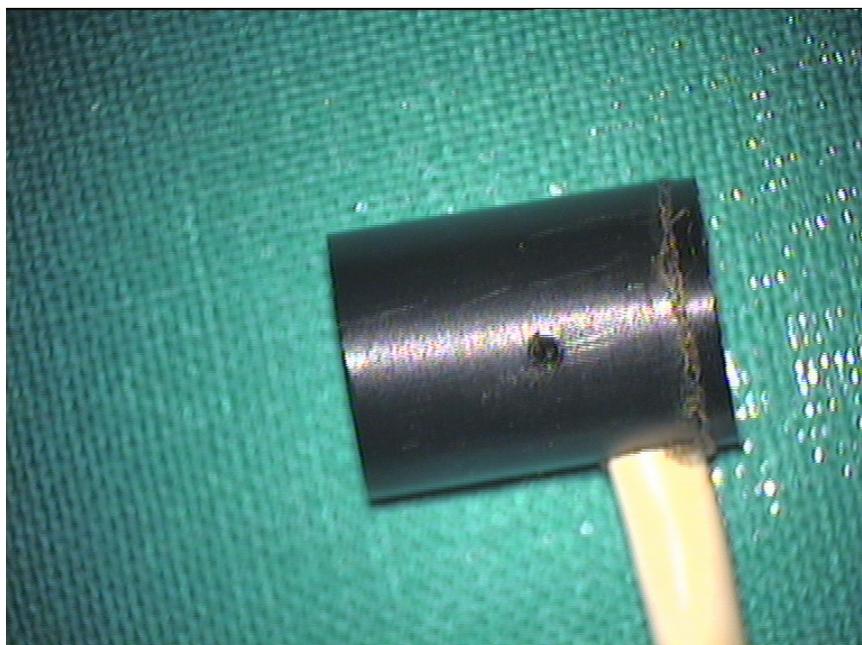


Abb. 4b: Winkelsonde mit integriertem Thermoelement (seitliche Ansicht).

Alle Sondenkonfigurationen werden von vielen Herstellern unter anderen auch von beiden Firmen, welche die hier verwendeten Systeme vertreiben, angeboten. Eine Ausnahme stellt die Winkelsonde mit integriertem Thermoelement dar, die nur durch die Fa. Moor[®] angeboten wurde.

Während die ersten 3 Sondentypen regelhaft über eine Einzelfaser sowohl aussenden als auch empfangen, verfügt die verwendete Winkelsonde über eine separate Sende- und Empfangsfaser. Gleichzeitig ist diese Sonde die einzige, die über ein integriertes Thermoelement zur Erfassung der lokalen Gewebetemperatur verfügt.

Den eigentlichen tierexperimentellen Versuchen vorgeschaltet wurden Tests, um die 4 verschiedenen Sondenkonfigurationen und die beiden oben genannten Gesamtsysteme hinsichtlich ihrer intraoperativen Einsetzbarkeit und Reproduzierbarkeit zu vergleichen.

2.2. Tiermodell und Einteilung der Tiergruppen

Als Tiermodell wurde das Schwein (Deutsche Landrasse) gewählt. Für dieses Tiermodell sprachen v.a. die Ähnlichkeit der biliären Anatomie, die Vergleichbarkeit der Gallenwegsdurchmesser zu humanen Verhältnissen sowie die Praktikabilität von Haltung und Nachuntersuchungen einer größeren Tieranzahl über einen 6-monatigen Zeitraum. Das Alter der Tiere zum Zeitpunkt der Primäroperation betrug 4-5 Monate, das Körpergewicht: 26- 34 kg.

Insgesamt 54 Schweine wurden entsprechend des geplanten operativen Vorgehens in 3 Gruppen zu jeweils 18 Tieren randomisiert.

Gruppe I bildete das Vergleichskollektiv (Vergleichsgruppe = **VG**). Bei diesen Tieren erfolgte nach glatter Choledochusdurchtrennung die unmittelbare End-zu-End-Rekonstruktion der Gallenwege.

Bei allen weiteren Tieren der **Gruppen II und III** erfolgte nach zirkulärer Präparation des D. choledochus eine definierte mechanische Schädigung, durch Platzierung von 4 Hämooclips auf den DHC und kompletter Durchtrennung der DHC zwischen den mittleren Clips. Nach 30 minütiger Schädigungszeit und Entfernung der Hämooclips wurden nur makroskopisch eindeutige Nekroseareale reseziert. Anschließend wurden die 36 Tiere in eine Gruppe **mit bzw. ohne** Nachresektion randomisiert.

Gruppe II (Schädigungsschweine, **ohne** Nachresektion = **SSoNR**): Bei diesen 18 Tieren erfolgte keine weitere Nachresektion. Die Anastomosen wurden damit immer noch in der Schädigungszone aber auch immer im makroskopisch vital erscheinenden und durchbluteten Areal der Gallenwegsstümpfe ausgeführt.

Gruppe III (Resektionsgruppe, Schädigungsschweine **mit** Nachresektion = **SSmNR**): In der dritten Gruppe erfolgte eine schrittweise Nachresektion beider Gallenwegsstümpfe jeweils nach distal und proximal bis in einen Bereich, der **auch messtechnisch** „ausreichende“ Vitalitätsverhältnisse aufwies.

Als „ausreichend“ definierten wir einheitlich Messwerte, die mindestens den niedrigsten Ausgangswert erreichten, wobei sowohl die Werte im Schädigungsbereich als auch proximal und distal davon herangezogen wurden. Fanden sich Werte unterhalb diesen Niveaus wurde sparsam nachreseziert und erneut gemessen bis die Anastomose im „messtechnisch vitalem“ Areal erstellt werden konnte.

2.3. Messdurchführung

Die Vitalitätsmessungen erfolgten bei allen Tieren **standardisiert**, jeweils zu definierten Zeitpunkten, d.h. im Anschluss an die einzelnen operativen Maßnahmen:

- Messung 1 - unmittelbar im Anschluss an die zirkuläre Präparation des DHC im Bereich der geplanten Durchtrennung bzw. Clipapplikationsstelle (Lokalisation 1), sowie zusätzlich etwa 1 cm proximal (Lokalisation 2) und distal (Lokalisation 3) (Gruppe I - III)
- Messung 2 - nach Durchtrennung (Gruppe I)
- nach Entfernung der Hämoclips (ggf. Resektion avitalen Gewebes) im Bereich der Cliplokalisationen (Gruppe II und III)
- Messung 3 - im Anschluss an die Nachresektion der mechanisch alterierten Ganganteile (Gruppe III)
- Messung 4 - nach Anastomosierung (Gruppe I-III)

Dabei galt für alle Versuchstiere und alle Einzelmessungen:

- An jeder Lokalisation wurde nacheinander gemessen
- Die Messungen erfolgten immer an beiden Gallenwegsstümpfen !

→ Gemessen wurde an jeder oben aufgeführten Lokalisation jeweils im **medialen und lateralen** Wandbereich (Abb. 5 a-e).

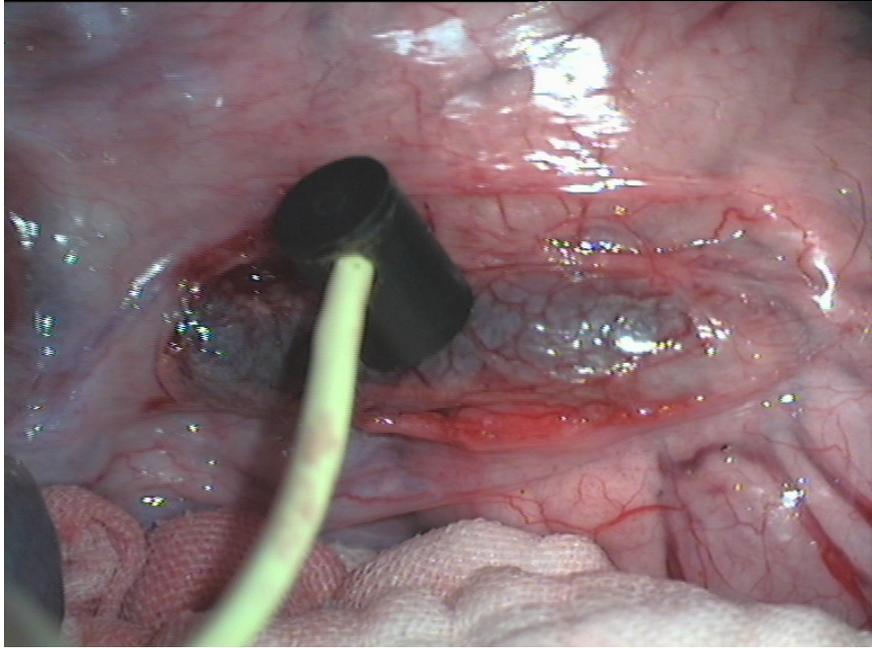


Abb. 5a: Messung im Bereich der geplanten Durchtrennungsstelle (Lokalisation 1).

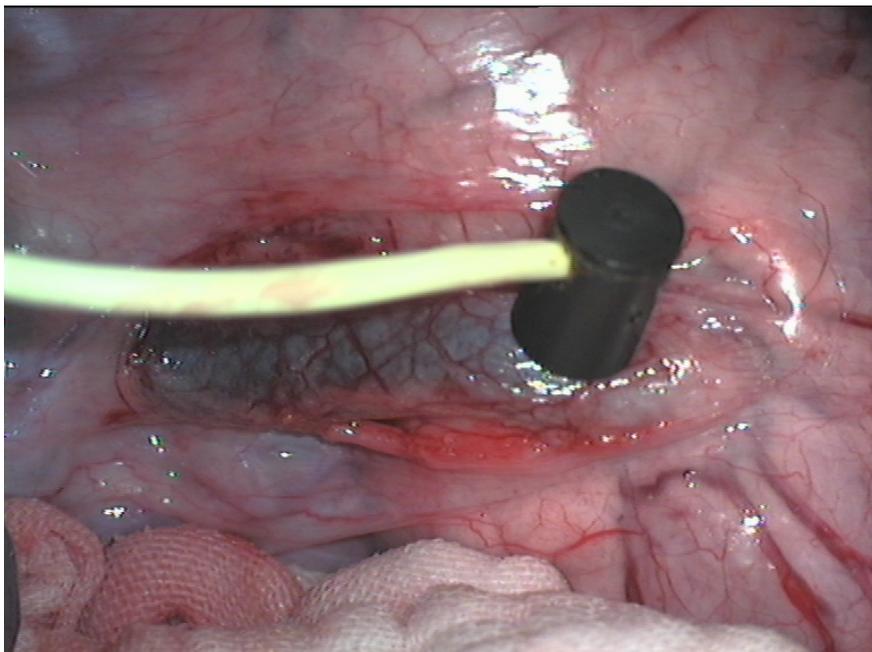


Abb. 5b: Messung ca 1 cm prox. der geplanten Durchtrennungsstelle (Lokalisation 2).

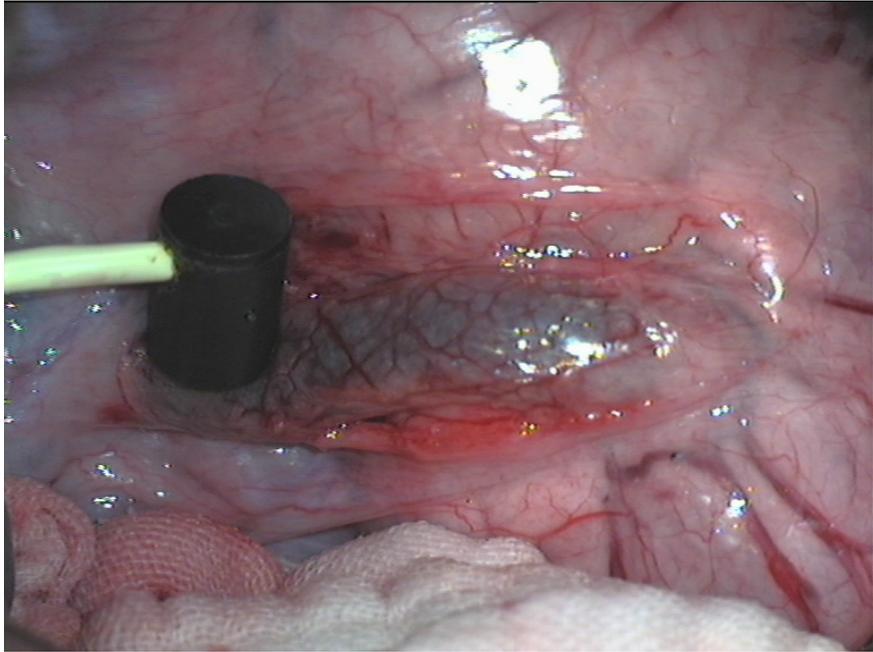


Abb. 5c: Messung ca 1 cm distal der geplanten Durchtrennungsstelle (Lokalisation 3).

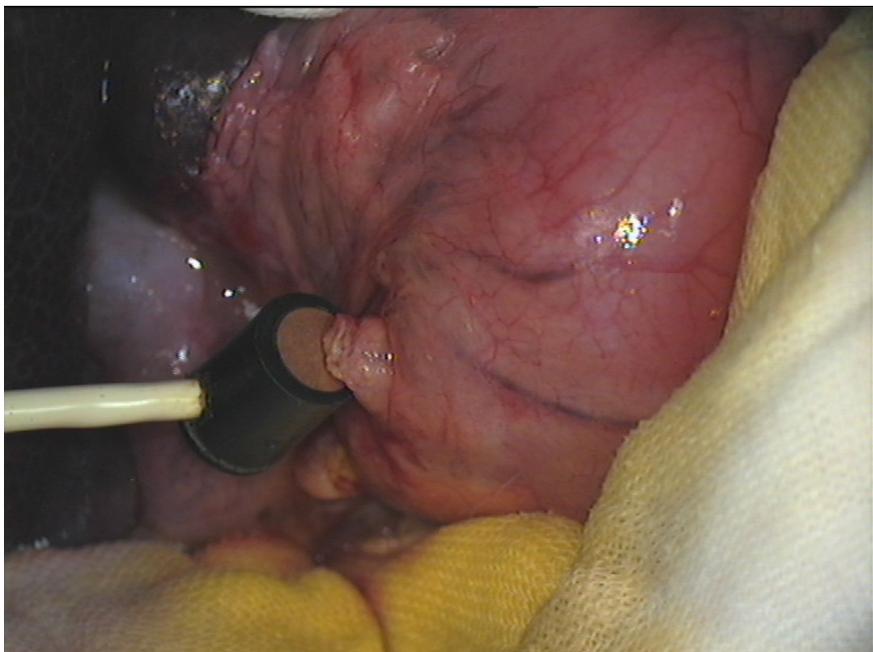


Abb. 5d: Messung nach Durchtrennung am proximalen Stumpf.

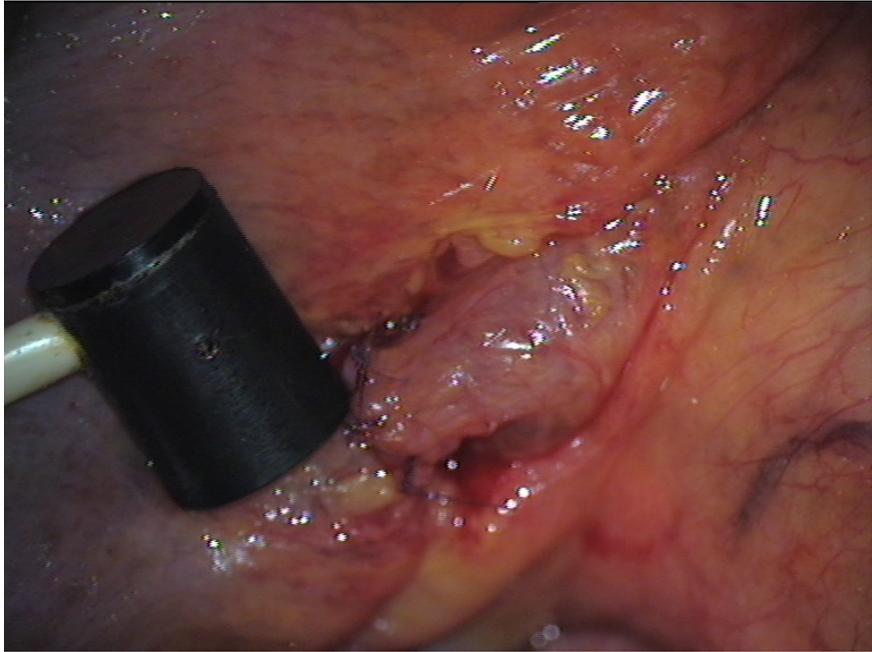


Abb. 5e: Messung nach Anastomosierung (distaler Anastomosenbereich).

Die Sondenapplikation erfolgte in allen Fällen manuell mit direktem Gewebekontakt. Dazu wurde die Sonde vorsichtig auf das Gewebe aufgelegt, so dass der Gewebekontakt nur durch das Gewicht des Sondenkopfes hergestellt wurde. Durch Fassen der Sonde etwa 5cm hinter dem Sondenkopf am Kabel wurde sie in situ gehalten, ohne zusätzlichen, die Mikrozirkulation möglicherweise reduzierenden, manuellen Druck auszuüben. Durch vorsichtiges Anheben des Sondenkopfes bis zum Aufheben des Gewebekontaktes wurde überprüft, ob durch den Ankopplungsdruck keine Beeinflussung des Dopplersignales beobachtet wurde. Dieses Manöver wurde jeder Einzelmessung vorangeschaltet!

Nach Sondenapplikation wurde abgewartet, bis ein kontinuierliches stabiles Dopplersignal, entsprechend einem weitgehend horizontalem Kurvenverlauf bzw. einer stabilen Einzelwertanzeige (mit diskreten Schwankungen ohne Trendänderungen) erreicht wurde, bis das eigentliche Messintervall von ca. 15 Sekunden gestartet wurde.

Zwischen den einzelnen Messungen erfolgte die Kaltsterilisation der Messsonden durch Einlage in eine alkoholische Desinfektionslösung (2% Glutaraldehyd = Cidex[®]).

Bezüglich der Gallenwegsrekonstruktion wurden diese tierexperimentellen Untersuchungen mit einer weiteren Studie zur Evaluierung einer neuen

Anastomosierungstechnik (Vascular Closure Staples) kombiniert. Entsprechend wurden in jeder Gruppe wieder nach Randomplan jeweils 2 Untergruppen gebildet, d.h. 9 Tiere mit konventioneller Handnaht und 9 Tiere unter Verwendung des VCS-Instrumentariums anastomosiert. Auf die operative Technik und die Ergebnisse (Vergleich der Anastomosen-Verfahren) soll im Rahmen dieser Dissertation nicht im weiteren eingegangen werden. Dargestellt werden lediglich die Ergebnisse der Vitalitätsmessungen nach Anastomosierung sowohl in der Stapler- wie in der Nahtgruppe.

2.4. Anästhesiologisches Management, operative Technik, prä- und intraoperativer Ablauf

24 Stunden vor dem Eingriff erhielten die Tiere keine feste Nahrung mehr, lediglich Wasser zu trinken, 6 Stunden präoperativ wurden sie nüchtern gelassen.

Vor Applikation der Prämedikation wurden die Tiere einer umfassenden tierärztlichen Beurteilung unterzogen und erkrankte Tiere von der Studie ausgeschlossen. Direkt präoperativ erfolgte eine Blutentnahme mit Bestimmung von Hämoglobin (Hb), Leukozyten (Leuko), Thrombozyten (Thrombo), Bilirubin (Bili), alkalischer Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT), Glutamat-Dehydrogenase (GIDH), und Aspartat-Amino-Transferase (ASAT).

Intraoperativ erfolgte halbstündlich eine HB/HK-Kontrolle zur Steuerung der Volumensubstitution, welche mit Ringerlösung und 6%-tiger Glucose erfolgte (Ziel: Konstanzhaltung des Hämatokrit).

Als Prämedikation erhielten die Tiere Atropin 0,03 mg/kg KG und Azaperon 2mg/kg KG (Stresnil[®] 0,04 ml/kg KG) als Mischspritze i.m.. Nach Einlage eines flexiblen Venenkatheters (Vascocan[®], Fa. Braun) in eine Ohrvene erfolgte die Einleitung der Anästhesie mit Diazepam 0,2 mg/kg KG und Ketamin 1 mg/kg KG. Im Anschluss wurden die Tiere oral intubiert und die Anästhesie als standardisierte Inhalationsnarkose (Sevoflurane: 0,6% - 1,5 %, O₂/Lachgas: 3/1, ggf. Fentanyl 0,1 ml/kg KG) unter Verwendung eines Beatmungsgerätes Dräger Sulla 909 V[®] mit IPPV-Beatmung (intermittent positive pressure ventilation) und permanentem Monitoring (Blutdruck, Herzfrequenz, periphere O₂-Sättigung, Atemgasmonitoring) fortgeführt.

Die gesamte Operationsdurchführung einschließlich aller Messungen erfolgte unter Wahrung sämtlicher steriler Kautelen und standardisiert: in Rückenlagerung Fixation der Extremitäten, Applikation der Neutralelektrode, Hautrasur, viermalige großflächige Hautdesinfektion mit Braunol[®] und sterile OP-Feld-Abdeckung. Nach medianer Oberbauchlaparotomie und Einsetzen eines Sperrers erfolgte zunächst eine Inspektion der Peritonealhöhle sowie eine Leber-PE zum Ausschluß präoperativ bestehender makroskopisch erkennbarer bzw. histopathologisch verifizierbarer hepato-biliärer Organpathologien. Eine sonographische Beurteilung (7,5 MHz-T-Ultraschallsonde, 8559 MFI „Butterfly“[®] und Sonographiegerät B-K 2002 ADI Panther[®], beides Fa. B&K Medical[®]) einschließlich Ausmessen der extrahepatischen Gallenwege schloss sich an. Nach Fortführung der Präparation im Ligamentum hepatoduodenale, beginnend etwa 2-3 cm cranial des postpylorischen Duodenums, wurde der Ductus choledochus über eine Strecke von 2 cm zirkulär dargestellt. In Folge führten wir die ersten Vitalitätsmessung in der oben beschriebenen Form durch (Messung I). Bei den Tieren der Gruppe I erfolgte sodann die glatte Choledochusdurchtrennung mit nachfolgender Messung 2. Bei den Tieren der Gruppe II und III dagegen wurde der DHC zunächst längerstreckig mobilisiert, um auch nach einer ggf. notwendigen Resektion eine spannungsfreie Anastomosierung zu ermöglichen.

Anschließend wurde die definierte mechanische Schädigung ausgeführt. Die Hämoclips wurden dazu jeweils im Abstand von 5 mm über eine Gesamtstrecke von 1 cm platziert. Zur Gewährleistung eines kontinuierlichen Clip-Verschlußdruckes und damit einer vergleichbaren mechanischen Gewebetraumatisierung, verwandten wir für die Clipapplikation ein Einmalgerät mit Clipreservoir (Multifire, Größe M, Fa. Autosuture[®]). Die Durchtrennung des DHC erfolgte genau zwischen den mittleren Hämoclips, so dass an beiden Stümpfen von der Durchtrennungsstelle bis zum ersten (distalen) Clip noch etwa 2 mm Gewebe verblieben. Die Clips wurden für 30 Minuten in situ belassen, anschließend durch tangentialen Zug mit einer anatomischen Pinzette ohne weitere Gewebstraumatisierung entfernt. Nach 10 minütiger Latenzzeit zum Abwarten einer posttraumatischen Reperfusion wurden nur makroskopisch eindeutig avitale Stumpfenden sparsam nachreseziert!

Für die Stapler-Anastomosen kamen VCS[®]-Clips-medium mit einem Durchmesser des geöffneten Clip von 1,4 mm zur Anwendung. Die Handnähte wurden allschichtig und in Einzelknopfnahntechnik unter Verwendung von resorbierbarem Nahtmaterial der

Stärke 6-0 durchgeführt. Die Knoten wurden immer extraluminär platziert. Auf eine temporäre T-Drainage der Gallenwegsanastomose wurden bei beiden Techniken verzichtet. Alle rekonstruktiven Operationsschritte erfolgten unter Verwendung einer Lupenbrille bzw. eines Operationsmikroskopes mit 6-facher Vergrößerung (Fa. Zeiss®).

Nach der letzten Messung direkt distal und proximal der Anastomose (Messung 4) wurde das Abdomen schichtweise verschlossen und die Hautinzision mit einem elastischen Sprühverband abgedeckt. Mit der Applikation von Analgetika (Metamizol/Phenylbutazon) zur postoperativen Schmerzprophylaxe wurde die Narkose ausgeleitet.

Intraoperativ wurde nach Durchtrennung des D. choledochus ein mikrobiologischer Abstrich von der Gallenflüssigkeit entnommen und anschließend gewichtsadaptiert Langzeitpenicillin/Dihydrostreptomycin 40% zur perioperativen single-shot-Antibiotikaprophylaxe intravenös appliziert.

2.5. Postoperatives Management

2.5.1 Klinische und laborchemische Verlaufskontrollen

Zur Beurteilung des in situ-Verhaltens der Titan-Clips am biliären System war die Studie auf ein Langzeitüberleben der Tiere ausgelegt. In einem spezialisierten Aufzuchtbetrieb wurden die Tiere dafür separat gehalten und unterstanden einer permanenten veterinärmedizinischen Betreuung. Bei Verhaltens- oder Fressauffälligkeiten erfolgte eine sofortige tierärztliche Untersuchung mit ggf. Einleitung einer weiteren Diagnostik bzw. Therapie. Am 1., 5., 10., 30., 60. und 180. postoperativen Tag erfolgten Blutentnahmen jeweils mit Bestimmung von Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Bilirubin, alkalischer Phosphatase, Gamma-Glutamyl-Transferase, Glutamat-Dehydrogenase und Aspartat-Amino-Transferase.

2.5.2. Relaparotomie - makroskopische, sonographische und mikrobiologische Nachuntersuchung

6 Monate nach dem Primäreingriff wurden die Tiere euthanasiert. Der Relaparotomie folgte eine Inspektion der Abdominalhöhle unter besonderer Beurteilung des Ligamentum hepatoduodenale, der Gallenwegsanastomose sowie der Leber einschließlich Fotodokumentation dieser Areale. Standardisiert wurde eine Leber-PE und ein mikrobiologischer Abstrich von der Peritonealhöhle sowie den eröffneten Gallenwegen entnommen. Anschließend wurden die gesamten extrahepatischen Gallenwege einschließlich Hepaticusgabel und peripapillären Duodenalsegment excidiert. Im Organbad erfolgte unter permanenter Perfussion - zur Gewährleistung eines konstanten intraluminären Druckes von 8-10 mmHg - ein erneutes sonographisches Ausmessen der Anastomosenregion. Nach Aufspannen des Präparates auf eine Halteplatte schloss die Formalinkonservierung das Entnahmeprocédere ab.

2.5.3. Histopathologische Nachuntersuchung

Die histologischen Nachuntersuchungen wurden von Frau Dr. med. Ch. Wohlschläger, Institut für Pathologie der Medizinischen Universität zu Lübeck (Dir.: Univ.-Prof. Dr. A.C. Feller) ausgeführt.

Nach Zuschneiden des relevanten Choledochusabschnittes wurde dieser zunächst makroskopisch auf das Vorliegen einer intakten Schleimhaut überprüft. Zur nachfolgenden histopathologischen Aufarbeitung wurden am ausfixierten Präparat vor Parafineinbettung alle Staplerklammern unter Verwendung eines speziellen VCS[®]-Clip-Remover`s (Fa. Autosuture) entfernt. Anschließend wurden stufenweise Längsschnitte der Anastomose einschließlich eines jeweils etwa 1 cm angrenzendem proximalen und distalen Choledochusanteil vorgenommen und mindestens 3 – zirculär um 120° versetzte - Schnitte in HE- und Trichromfärbung beurteilt. Neben einer semiquantitativen Einschätzung von Entzündungs- und Fibrosierungsausmaß im Anastomosenbereich durch die Pathologin (mit Hilfe einer 7-stufigen Skala), der Erfassung von Fremdkörperriesenzellen und dem Nachweis/Ausluß morphologischer und insbesondere cholestatischer Leberveränderungen, erfolgte ein histomorphometrisches Ausmessen der Wanddicke im

Anastomososenbereich. Dabei erfolgte die Beurteilung „blind“, d.h. die Zuordnung der einzelnen Präparate zu den jeweiligen Gruppen waren der Pathologin nicht bekannt.

2.6. Statistische Bearbeitung

Die statistische Bearbeitung der Parameter erfolgte entsprechend der Beratung durch Herrn Priv.-Doz. Dr. Friedrich vom Institut für Biometrie und Statistik der Medizinischen Universität zu Lübeck im wesentlichen durch Frau Killaitis, wissenschaftliche Mitarbeiterin der Klinik für Chirurgie der Medizinischen Universität zu Lübeck. Auf Grund der relativ geringen Größe der einzelnen Gruppen wurden in allen Fällen nichtparametrische Tests angewandt.

Für beliebig verteilte, unabhängige Variablen und den Vergleich von genau 2 Gruppen fand der Mann-Whitney-U-Test (Vergleich von Messwerten) bzw. der Chi-Quadrat-Test nach Pearson (Vergleich der Häufigkeitsverteilung von Vorliegen eines Merkmals, d.h. bei Ja/Nein-Parametern) Anwendung. Wurden unabhängige Variable in mehr als 2 Gruppen analysiert, erfolgte zunächst eine Überprüfung auf das Vorliegen einer Signifikanz mit dem H-Test nach Kruskal-Wallis. Fand sich ein $p \leq 0,05$ wurde ein Mann-Whitney-U-Test zum direkten Vergleich von jeweils 2 Gruppen angeschlossen.

Für beliebig verteilte, abhängige Variablen und den Vergleich von 2 Stichproben wurde der Wilcoxon-Rangsummentest, bei Vergleich von mehr als 2 Stichproben (z.B. der Analyse eines Laborparameters im Zeitverlauf) der Friedmann-Test eingesetzt.

Für die Überprüfung der Abhängigkeit der Laborparameter wurde der nichtparametrische Korrelationstest nach Spearman verwandt.

Als signifikant wurde in allen Test's ein $p \leq 0,05$ angenommen.

2.7. Gesetzliche Genehmigung der Tierversuche

Die Studie wurde entsprechend Tierschutzgesetz (BGBl. I S.254) durch das zuständige Landesverwaltungsamt, Abteilung Gesundheits- und Veterinärwesen, Referat Tierschutz mit dem Schreiben vom 14.04.1998 (Zeichen: 740.43-2684-04-14-05/97) genehmigt.

Während der gesamten Durchführungsphase war Herr Dr. med. vet. Zepezauer in der Funktion als Tierschutzbeauftragter des o.g. Landesverwaltungsamtes zur Überwachung des Vollzugs des Tierschutzgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 17.02.1993 mit Einhaltung aller entsprechenden Vorgaben persönlich zugegen.

3. Ergebnisse

3.1. Bewertung des Tiermodells - intra- und postoperative Komplikationen

Das Schwein erwies sich als ein gut geeignetes Tiermodell für die geplante Evaluation der Laser-Doppler-Flowmetrie. Über eine Medianlaparotomie und nach sparsamer Präparation im Ligamentum hepatoduodenale war eine sehr gute Zugänglichkeit sowohl für die Messungen als auch die nachfolgenden operativ-rekonstruktiven Maßnahmen gegeben. Die Anatomie der extrahepatischen Gallenwege entsprach im wesentlichen der des Menschen.

Prämedikation sowie anästhesiologisches und perioperatives Management gelang bei allen Tieren ohne wesentliche Probleme. Herzfrequenz und mittlerer Blutdruck konnten intraoperativ zwischen 65 und 120 Schlägen pro Minute bzw. 50 und 75 mmHg gehalten werden, ohne dass die Gabe von Katecholaminen notwendig war. Die periphere Sauerstoffsättigung betrug intraoperativ bei allen Tieren > 95%. Bei einem Tier traten Intubationsschwierigkeiten auf. Nach wiederholten frustrierten Intubationsversuchen entwickelte das Tier einen Laryngospasmus mit akutem Sättigungsabfall, der eine umgehende Notfalltracheotomie erforderte. Nach oraler Umintubation wurde die Tracheotomie mit Einzelknopfnähten verschlossen, ebenfalls mit Einzelknopfnähten eine muskuläre Weichteildeckung erzielt und die Haut der Sekundärheilung überlassen. Der postoperative Verlauf bei diesem Tier war völlig problemlos ohne Entwicklung eines Stridors und mit rascher Abheilung der Hautwunde.

Ein Tier aus der Schädigungsgruppe entwickelte intraoperativ eine Asystolie aus unklarer Ursache. Nach unmittelbarem präkordialen Faustschlag bot das Tier anschließend einen Sinusrhythmus mit normotonen Blutdruckverhältnissen ohne Notwendigkeit der passageren Katecholaminunterstützung. Der weitere Verlauf war bei diesem Tier ohne Auffälligkeiten.

Ein Tier aus der Vergleichsgruppe wurde intraoperativ, nach bereits erfolgten Messungen und operativer Gallenwegsrekonstruktion, im Rahmen der Narkoseausleitung tachykard und hypoton und verstarb trotz kardiopulmonaler Reanimation im zunächst unklaren Kreislaufversagen. Die unmittelbare Sektion ergab zahlreiche Luftblasen in den

Koronararterien, so dass von einer Myokardischämie bei Luftembolie letztlich unklarer Ursache ausgegangen werden muss.

Im postoperativen Verlauf verstarben 4 weitere Tiere zwischen dem 5. und 73. Tag aus unterschiedlicher Genese. Ein Tier bot im Rahmen der postoperativen Blutentnahme am 10. p.o. Tag eine stressbedingte akute kardiale Dekompensation mit unmittelbarer Todesfolge. 1 Tier entwickelte einen Volvulus bei Narbenhernie und verstarb im Ileus. Aus der Gruppe der nicht nachresezierten Tiere verstarben Tiere am 5. bzw. 12. p.o. Tag an einer Nahtinsuffizienz mit fibrinös-galliger Peritonitis.

Alle im Verlauf verstorbenen Tiere wurden ebenso einer entsprechenden makroskopischen, sonographischen und histologischen Nachuntersuchung (siehe 2.5.) unterzogen.

Bei postoperativer Haltung der Tiere auf trockenem Stroh wurden bei keinem Tier Wundinfektionen beobachtet. Ein Tier entwickelte eine Pneumonie am 36. postoperativen Tag, welches eine einwöchige Antibiotikatherapie notwendig machte. Der weitere Verlauf bei diesem Tier war unauffällig. Alle anderen Tiere überlebten den 6 monatigen Nachbeobachtungszeitraum ohne Fress- und Verhaltensauffälligkeiten. Bei adäquater Nahrungsaufnahme zeigten alle Tiere ein altersentsprechendes Wachstum. Zum Zeitpunkt der Euthanasierung – 6 Monate nach Primäroperation - wogen die Tiere durchschnittlich 87 bis 115 Kg und wiesen damit eine adäquate Gewichtszunahme im Vergleich zur Normalpopulation auf.

3.2. Intraoperativer Einsatz der Laser-Doppler-Flowmetrie

Die intraoperative Einsetzbarkeit der Laser-Doppler-Flowmetrie war für beide getestete Systeme uneingeschränkt gegeben. Die technische Durchführung der Messung ist prinzipiell einfach, die Gerätebedienung simpel und in wenigen Minuten erlernbar. Im Falle des Transonic[®]- Systems ist für das direkte Ablesen der Zahlenwerte keinerlei weitere Hilfe erforderlich, gleiches gilt bei ausschließlicher Kurvendarstellung für das Moor[®]- System. Die Festlegung des Messintervalls und Mittelwertberechnung kann durch eine eingewiesene Hilfskraft problemlos übernommen werden. Insofern sind gerätetechnischer und personeller Aufwand relativ gering und entsprechen in etwa dem einer intraoperativen Gefäßdoppler- oder Ultraschalluntersuchung. Somit ist auch ein Einsatz in einer

Notfallsituation, wie nach unmittelbarer Erkennung einer iatrogenen Gallenwegsverletzung im Rahmen der Primäroperation, möglich.

Die manuelle Positionierung der Laserdopplersonden gelang an den extrahepatischen Gallenwegen problemlos. Bei allen Tieren konnten an allen Lokalisationen sowohl vor als auch nach Schädigung reproduzierbare Messwerte erzielt werden. Bei einem Vorgehen wie oben unter Punkt 2.3. dargestellt, war eine relevante Gewebekompression nicht nachweisbar. Eine für die Zugänglichkeit zusätzliche Präparation war nicht notwendig, in keinem Fall kam es zu einer sondenassoziierten Gewebeerletzung. Die methodenbezogene Morbidität und Letalität waren somit gleich null.

3.3. Vergleich der eingesetzten Laserdopplersysteme

Die einfache Laserfaser (Monofaser) ist auf Grund ihrer Feinheit insbesondere bezüglich der Gewebeanakopplung schwierig handhabbar, insbesondere ist die Gewebeanakopplung bezüglich des lokal ausgeübten Druckes schwer kontrollierbar. Entsprechend fanden sich z.T. erhebliche Unterschiede der Werte sowie Schwankungsbreiten bei wiederholten Messungen an der gleichen Lokalisation in unmittelbar nacheinanderfolgenden Messungen (Tab. 3). Besser eignete sich die prograd abstrahlende Endoskopiesonde. Im direkten Vergleich mit der ebenfalls von der Fa. Transonic[®] verwendeten Prismensonde zeigte letztere eine noch bessere Reproduzierbarkeit der Messwerte an gleicher Lokalisation. Auch die Winkelsonde überzeugte durch eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Messwerte (Tabelle 3).

Meß-Nr.	MF	ES	PS	WS
1	33 – 56	52 – 69	34 – 44	320 (305 – 337)
2	21 – 45	55 - 70	29 – 38	307 (291 – 328)
3	41 – 59	45 – 61	30 – 34	332 (302 – 360)
4	39 - 60	38 – 52	37 – 43	341 (305 – 372)
5	59 - 85	33 – 51	28 – 37	316 (298 – 339)

Tab. 3: Laserdopplermesswerte in Flow perfusion units in 5 aufeinanderfolgenden Einzelmessungen jeweils an der selben Lokalisation während eines 20 sekündigen Messzeitraumes (MF = Monofaser, ES = Endoskopiesonde, PS = Prismensonde, WS = Winkelsonde), bei Winkelsonde → Angabe der durch das Gerät errechneten Mittelwerte sowie der Minimal- bzw. Maximalwerte in Klammern).

Während die mit der Prismensonde und Winkelsonde gewonnenen Absolutwerte (in Flow perfusion units) völlig unterschiedliche Größenbereiche aufwiesen, zeigte sich jedoch mit beiden Sonden und entsprechenden Systemen eine gute Reproduzierbarkeit und insbesondere sichere Erfassung des relativen Durchblutungsabfalls nach Schädigung (Tab 4). Dabei war die Schwankungsbreite der Messungen in einem definierten Messzeitraum von 20 Sekunden mit der Prismensonde etwas größer als mit der Winkelsonde (Tabelle3 und 4).

Messzeitpunkt und -lokalisierung	Prismensonde	Winkelsonde
vor Läsion, proximal - medial	47 (42 – 53)	382,6 (355,6 – 402,4)
- lateral	41 (38 – 44)	345,6 (318,5 – 360,4)
vor Läsion, prox. Bereich - medial	35 (29 – 40)	365,4 (333,1 – 398,7)
- lateral	39 (32 – 45)	328,8 (312,2 – 340,0)
vor Läsion, dist. Bereich - medial	45 (40 – 51)	347,6 (331,8 – 369,3)
- lateral	33 (29 – 37)	304,9 (282,5 – 321,6)
vor Läsion, distal - medial	31 (27 – 35)	295,4 (267,1 – 322,7)
- lateral	31 (25 – 37)	305,8 (285,8 – 331,9)
nach Läsion, prox. Stumpf - medial	13 (10 – 16)	84,8 (67,2 – 95,6)
- lateral	11 (8 – 15)	73,7 (59,4 – 88,1)
nach Läsion, dist. Stumpf - medial	14 (10 – 18)	72,6 (50,6 – 90,5)
- lateral	12 (8 – 15)	57,4 (41,3 – 77,2)

Tab. 4: Beispiel (Schwein Nr.6) für Laserdopplermessungen mit Prismen- und Winkelsonde an verschiedenen Lokalisationen vor und nach Schädigung; Angabe von Mittelwerten in FPU (Flow perfusion units); Prismensonde: subjektiv festgelegt während der Messung, Winkelsonde: berechnet aus Einzelmessungen – siehe Text; Mess-/Auswertezeitraum ca. 15 sek.

Die geräteinterne Software des Moor[®]-Systems erlaubt dabei eine Festlegung eines Messzeitraumes, in dem in Abhängigkeit von der verwendeten Messfrequenz (hier 10 Hz, d.h. 10 Einzelmesswerte pro Sekunde) entsprechend viele Einzelmesswerte im Zeitverlauf graphisch (als Messkurve) dargestellt und nach Bestätigung dieses Messzeitraumes für die unmittelbar nachfolgende Mittelwertbildung herangezogen werden.

Demgegenüber bietet das Transonic[®] - System nur eine kontinuierliche Einzeldarstellung des Zahlenwertes, der bei obligaten Messwertschwankungen eine subjektive Festlegung eines Einzelwertes als jeweiligen Messwert erfordert.

3.4. Ergebnisse der Laserdopplermessungen

Auf Grund der besten Ergebnisse im Vergleich zu den anderen Sondenkonfigurationen, vor allem aber wegen der vorteilhaften Möglichkeit der Kurvendarstellung der Messwerte gegenüber der Einzelwertdarstellung sowie der Berücksichtigung der lokalen Gewebetemperatur (siehe Diskussion) wurden alle weiteren Messungen mit dem Moor[®]-System unter Verwendung der Winkelsonde durchgeführt.

Als Einzelmesswert für die weitere statistische Bearbeitung an einer definierten Lokalisation zu einem definiertem Zeitpunkt wurde der durch die Gerätesoftware berechnete jeweilige Mittelwert eines etwa 20 sekundigen Messwertintervalls verwendet.

3.4.1. Reproduzierbarkeit der Messwerte

Die Reproduzierbarkeit und damit Validität der Messungen lässt sich durch einen Vergleich der vor der Schädigung durchgeführten Messungen 1 cm proximal und distal des eigentlichen Schädigungsbereiches mit den Werten an gleicher Lokalisation nach gesetzter Schädigung und nach Anastomosierung beurteilen. Jeweils 216 Messwerte (54 Tiere, 4 Lokalisationen) wurden somit an 3 unterschiedlichen Zeiten einander gegenübergestellt. Auf Grund der punktförmigen Einwirkung des Laserlichtes ist eine Messwiederholung absolut exakt an der gleichen Lokalisation nicht zu garantieren. Trotzdem zeigte sich eine ausreichend gute Reproduzierbarkeit der Messungen an gleicher Lokalisation mit einer durchschnittlichen Abweichung zwischen Messung 1, 2 und 3 von 29,81 FPU (5,5 FPU bis 89 FPU, bei einem Ausreißer mit einer Abweichung von 199 FPU). Diese Werte entsprechen zugleich der individuellen, lokalisationsbezogenen Messwertbreite. Die Absolutwerte der Messungen nach Schädigung und nach Anastomosierung waren dabei in etwa gleich oft erhöht oder erniedrigt, was eine Durchblutungseinschränkung durch die

lokal gesetzte Schädigung in einem Abstand von einem Zentimeter proximal und distal des eigentlichen Schädigungsareals zugleich ausschließt.

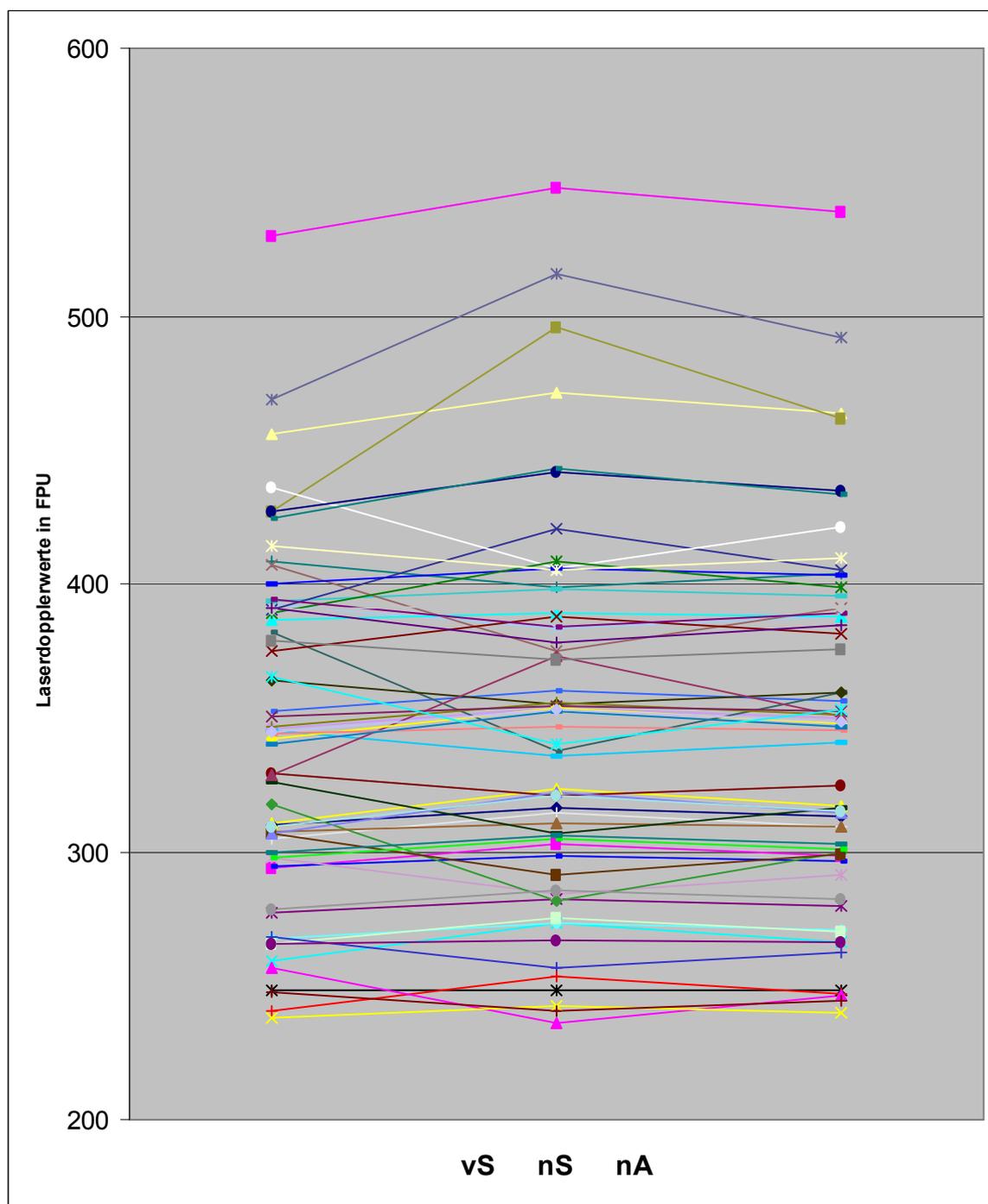


Abb. 6: Darstellung der Laserdopplermesswerte (in FPU) vor Schädigung (vS) und nach Schädigung (nS) und nach Anastomosierung (nA) 1 cm proximal des eigentlichen Schädigungsareals bzw. der Anastomose, alle Werte bei je einem Tier miteinander verbunden.

3.4.2. Messwertbeeinflussung durch allgemeine Kreislaufparameter, Atemfrequenz und Hämatokrit

Allgemeine, die Makrozirkulation beschreibende Parameter, wie Blutdruck und Herzfrequenz sowie der vor dem Eingriff gemessene Hämatokrit als auch die Atemfrequenz zeigten - im Rahmen der während der Messphasen eingehaltenen Grenzwerte - keinen signifikanten Einfluss auf die Messwerte der Laser-Doppler-Flowmetrie. Diese fehlende Korrelation ließ sich für alle Werte sowohl vor wie nach Schädigung als auch nach Resektion und Anastomosierung aufzeigen (p jeweils > 0,05).

3.4.3. Normalwerte

3.4.3.1. Gesamtkollektiv

Für die Beurteilung der physiologischen Verhältnisse (Normalwerte) wurden alle Einzelmesswerte an allen Lokalisationen vor Setzen der Schädigung ausgewertet.

Der Medianwert aller 432 Messungen (54 Tiere, 8 Lokalisationen) betrug 317,4 FPU (Mittelwert: 328,3 FPU, Standardabweichung: 71,6).

Bei einem Minimalwert von 208,6 FPU und einem Maximalwert von 658,8 FPU betrug die interindividuelle Messwertbreite aller Tiere unabhängig von der Lokalisation 450,2 FPU.

Die individuelle, lokalisationsunabhängige Messwertbreite, d.h. die Spanne zwischen minimalem und maximalem Wert, gemessen an einem einzelnen Tier unter physiologischen Verhältnissen an verschiedenen DHC-Lokalisationen, betrug im Median 109,6 FPU (53 –372,2 FPU).

3.4.3.2. Lokalisationsbezogene Auswertung

3.4.3.2.1. Vergleich proximal – distal

Beim Vergleich der jeweils proximal und distal gemessenen Werte zu den einzelnen Messzeitpunkten (siehe 2.3. Messdurchführung) unter Zusammenfassung aller Gruppen finden sich, mit Ausnahme des potentiellen Schädigungsbereiches, in den proximalen Lokalisationen jeweils signifikant höhere Perfusionswerte als in den distalen Lokalisationen (siehe Tabelle 5). Dies betraf sowohl die Stümpfe und die Anastomose als auch die Messungen jeweils 1 cm vom Schädigungs-/Stumpf-/Anastomosenbereich entfernt.

Lokalisation	proximal	distal	N (signifikant < 0,05)*
1 cm vom potentiellen Schädigungsbereich entfernt (Messung 1)	343,12 (237 - 530)	302,85 (226 - 436)	< 0,001*
Potentieller Schädigungsbereich	320,45 (235 - 530)	322,85 (249 - 522)	0,32
1 cm vom Stumpf entfernt (Messung 2 – nach Schäd./Durchtr.)	350,17 (235 - 512)	300,95 (236 - 443)	< 0,001*
Stumpf nach Durchtrennung (alle Gruppen incl nach. Schädigung !)	110,72 (52 - 441)	104 (38 - 478)	0,003*
1 cm vom Stumpf entfernt (Messung 3 – nur SGmNR-Gruppe)	373,1 (309 - 502)	323,07 (240 - 400)	0,002*
Stumpf nach Nachresektion (nur SGmNR-Gruppe)	372,00 (260 - 494)	305,85 (249 - 445)	< 0,001*
1 cm vom Stumpf entfernt (Messung 4 – nach Anastomosierung)	344,22 (236 - 500)	291,22 (221 - 453)	< 0,001*
Anastomose (alle Gruppen)	242,52 (29 - 467)	218,12 (29 - 497)	< 0,001*

Tab. 5: Vergleich der jeweils proximal und distal laserdopplerflowmetrisch bestimmten Durchblutungswerte zu den einzelnen Messzeitpunkten an sonst vergleichbarer Lokalisation (jeweils Schädigungsbereich/Stumpf/Anastomose und 1 cm entfernt davon), Angabe der Medianwerte sowie der Minimal- und Maximalwerte (in Klammern) in flow perfusion units; alle Gruppen.

3.4.3.2.2. Vergleich medial – lateral

Lokalisation	medial	lateral	N (signifikant < 0,05)*
1 cm vom potentiellen Schädigungsbereich entfernt (Messung 1)	315,75 (225 - 476)	324,05 (230 - 505)	0,498
Potentieller Schädigungsbereich	311,45 (224 - 643)	326,30 (208 - 550)	0,289
1 cm vom Stumpf entfernt (Messung 2 – nach Schäd./Durchtr.)	319,30 (231 - 593)	324,25 (227 - 483)	0,320
Stumpf nach Durchtrennung (alle Gruppen incl. nach Schädigung !)	111,87 (49 - 446)	108,72 (40 - 454)	0,770
1 cm vom Stumpf entfernt (Messung 3 – nur SGmNR-Gruppe)	345,10 (274 - 447)	352,40 (316 - 456)	0,064
Stumpf nach Nachresektion (nur SGmNR-Gruppe)	328,57 (249 - 452)	346,15 (266 - 487)	0,01*
1 cm vom Stumpf entfernt (Messung 4 – nach Anastomosierung)	311,30 (245 - 479)	331,90 (245 - 475)	0,054
Anastomose (alle Gruppen)	228,30 (36 - 462)	235,32 (22 - 464)	0,032*

Tab. 6: Vergleich der jeweils medial und lateral laserdopplerflowmetrisch bestimmten Durchblutungswerte zu den einzelnen Messzeitpunkten, Angabe der Medianwerte sowie der Minimal- und Maximalwerte (in Klammern) in flow perfusion units; alle Gruppen.

Beim Vergleich der jeweils medial und lateral gemessenen Werte zu den einzelnen Messzeitpunkten (siehe 2.3. Messdurchführung) unter Zusammenfassung aller Gruppen und Zusammenfassung von proximalen und distalen Stumpf bzw. 1 cm proximal und distal des Schädigungsbereiches/Stumpfes/Anastomose fanden sich nach Anastomosierung und in der Nachresektionsgruppe im Stumpfbereich statistisch signifikante Unterschiede, während zu allen anderen Zeitpunkten und an allen anderen Lokalisationen keine signifikanten Unterschiede auftraten (siehe Tabelle 6).

3.4.3.3. Gruppenbezogene Auswertung

3.4.3.3.1. Vergleichsgruppe (VG) versus Schädigungsgruppe ohne Nachresektion (SSoNR)

Die Perfusionswerte (Angaben in Klammern entsprechen den Medianwerten, VG vs. SSoNR) jeweils 1 cm proximal und distal des Schädigungs-/bzw. Anastomosenbereiches waren in beiden Gruppen sowohl vor dem Setzen der Läsion (proximal: 310,45 vs. 327,32; $p = 0,467$; distal: 289,8 vs. 303,5; $p = 0,95$), nach der Durchtrennung (proximal: 318,97 vs. 363,85; $p = 0,311$; distal: 281,92 vs. 304,57; $p = 0,121$) als auch nach Anastomosierung (proximal: 318,60 vs. 344,22; $p = 0,527$; distal: 274,52 vs. 295,35; $p = 0,051$) nicht signifikant voneinander verschieden. Auch die Perfusionswerte, gemessen in dem potentiellen Schädigungsareal, jedoch vor Läsionssetzung, waren in beiden Gruppen statistisch vergleichbar (proximaler Bereich: 294,55 vs. 326,45; $p = 0,282$; distaler Bereich: 286,55 vs. 316,22; $p = 0,376$).

3.4.3.3.2. Vergleichsgruppe (VG) versus Schädigungsgruppe mit Nachresektion (SSmNR)

Gegenüber der Vergleichsgruppe fanden sich in der Schädigungsgruppe mit Nachresektion jeweils 1 cm proximal und distal des Schädigungs-/bzw. Anastomosenbereiches tendenziell, zumeist jedoch nicht statistisch signifikant höhere Perfusionswerte (Angaben in Klammern entsprechen den Medianwerten, VG vs. SSmNR): vor dem Setzen der Läsion (proximal: 310,45 vs. 376,92; $p = 0,064$; distal: 289,8 vs. 321,72; $p = 0,31$),

nach der Durchtrennung (proximal: 318,97 vs. 370,27; $p = 0,07$; distal: 281,92 vs. 321,02; $p = 0,001$) als auch nach Anastomosierung (proximal: 318,60 vs. 364,65; $p = 0,073$; distal: 274,52 vs. 310,72; $p = 0,08$).

Auch die Perfusionswerte, gemessen in dem potentiellen Schädigungsareal, jedoch vor Läsionssetzung, waren in der Schädigungsgruppe mit Nachresektion gegenüber der Vergleichsgruppe statistisch vergleichbar (proximaler Bereich: 294,55 vs. 327,80; $p = 0,066$; distaler Bereich: 286,55 vs. 325,57; $p = 0,058$).

3.4.3.3. Schädigungsgruppe mit Nachresektion (SSmNR) vs. Schädigungsgruppe ohne Nachresektion (SSoNR)

Die Perfusionswerte (Angaben in Klammern entsprechen den Medianwerten, SSmNR vs. SSoNR) jeweils 1 cm proximal und distal des Schädigungs-/bzw. Anastomosenbereiches waren in beiden Gruppen sowohl vor dem Setzen der Läsion (proximal: 376,92 vs. 327,32; $p = 0,242$; distal: 321,72 vs. 303,5; $p = 0,255$), nach der Durchtrennung (proximal: 370,27 vs. 363,85; $p = 0,448$; distal: 321,02 vs. 304,57; $p = 0,217$) als auch nach Anastomosierung (proximal: 364,65 vs. 344,22; $p = 0,429$; distal: 310,72 vs. 295,35; $p = 0,591$) nicht signifikant voneinander verschieden. Auch die Perfusionswerte, gemessen in dem potentiellen Schädigungsareal, jedoch vor Läsionssetzung, waren in beiden Gruppen statistisch vergleichbar (proximaler Bereich: 327,80 vs. 326,45; $p = 0,506$; distaler Bereich: 325,57 vs. 316,22; $p = 0,327$).

3.4.4. Laserdopplerwerte nach mechanischer Schädigung

144 Werte von 36 Tieren der Schädigungsgruppen an jeweils 4 Lokalisationen (proximaler und distaler Stumpf, jeweils medial und lateral) wurden für die statistische Bearbeitung herangezogen.

Der Median aller gemessenen Laserdoppler - Perfusionswerte nach mechanischer Schädigung, unabhängig von der Lokalisation, betrug 85,85 FPU (32,8 – 199,7 FPU) und war damit statistisch hoch signifikant geringer ($p < 0,001$) als der Median aller Laserdoppler - Perfusionswerte vor mechanischer Schädigung (317,4 FPU). Bei einem Minimalwert von 32,8 FPU und einem Maximalwert von 199,7 FPU betrug die

interindividuelle Messwertbreite aller 36 Tiere nach mechanischer Schädigung unabhängig von der Lokalisation 166,9 FPU.

Die Perfusionsminderung betraf dabei den proximalen Stumpf (Median: 91,1 FPU) und distalen Stumpf (Median: 82,6 FPU) gleichermaßen, wobei sich bei allen Tieren (siehe 3.4.3.2.1.) proximal etwas höhere Werte messen ließen. Zwischen den medial (Median: 85,1 FPU) und lateral (Median: 87,3 FPU) gemessenen Perfusionswerten nach mechanischer Schädigung fand sich statistisch kein signifikanter Unterschied ($p = 0,524$) (siehe Abb. 7).

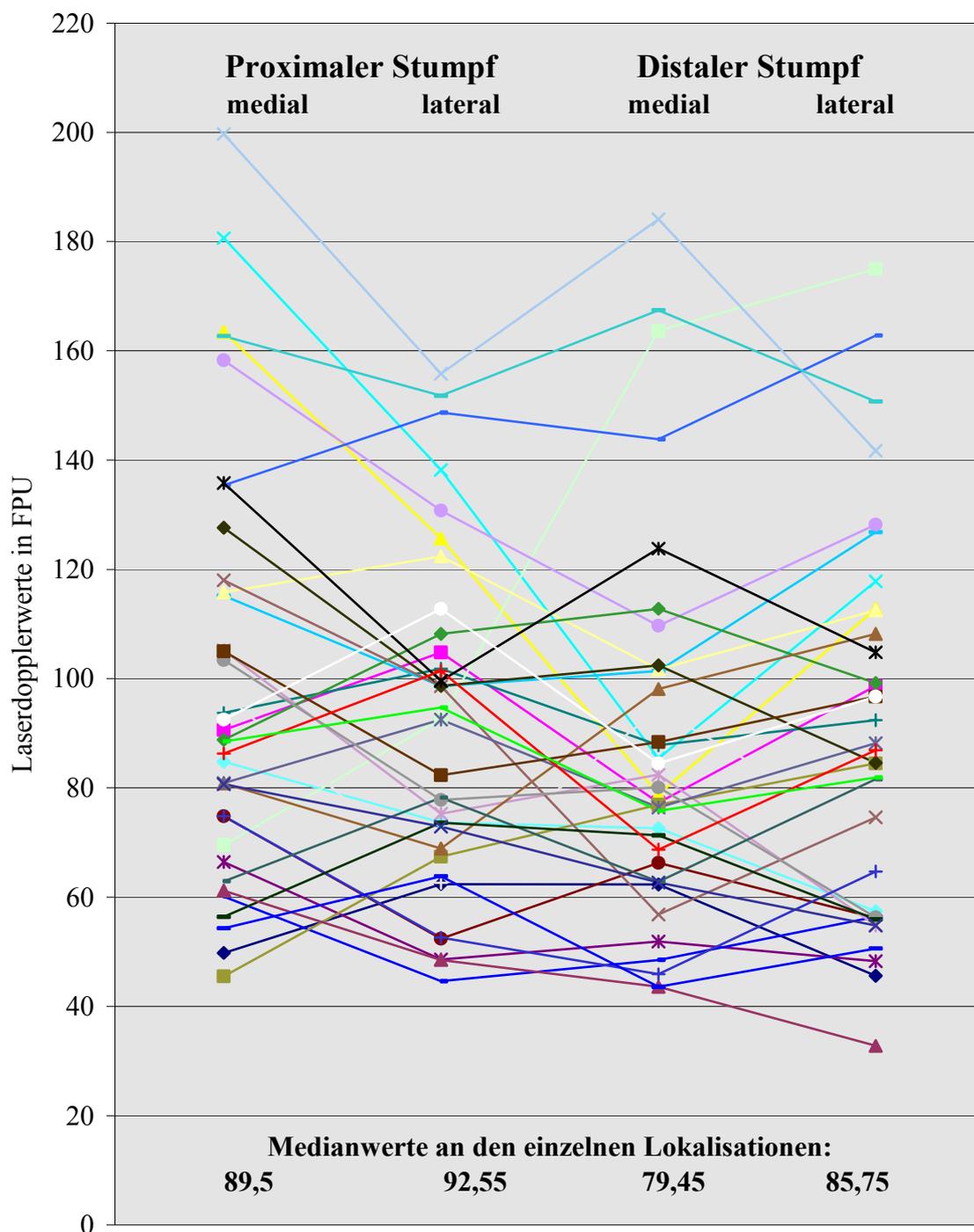


Abb. 7: Laserdopplermesswerte nach mechanischer Schädigung (in FPU) im proximalen und distalen Stumpf jeweils an medialer und lateraler Hemizirkumferenz gemessen; alle Werte bei je einem Tier miteinander verbunden.

3.4.4.1. Laserdopplerwerte nach Schädigung ohne Nachresektion

Bei 18 Tieren der Schädigungsgruppe wurden die extrahepatischen Gallenwege nicht weiter nachreseziert. 72 Werte von insgesamt 4 Lokalisationen (proximaler und distaler Stumpf, jeweils medial und lateral) wurden für die statistische Bearbeitung herangezogen. Die Werte dieser Gruppe sind bereits in den Medianwerten des Gesamtkollektivs der mechanisch geschädigten Tiere enthalten (siehe Abschn. 3.4.4. und Abb. 7).

Die Laserdoppler-Perfusionswerte nach mechanischer Schädigung betragen in der Gruppe **ohne** Nachresektion, unabhängig von der Lokalisation, im Median 98,0 FPU bei einem Minimalwert von 44,6 FPU und einem Maximalwert von 199,7 FPU und entsprachen damit statistisch den Messwerten des Gesamtkollektivs der mechanisch geschädigten Tiere (Median: 85,85 FPU, $p = 0,17$). Sie waren damit ebenfalls statistisch hoch signifikant geringer als die Laserdoppler - Perfusionswerte vor mechanischer Schädigung (Median: 317,4 FPU; $p < 0,001$).

Im Gruppenvergleich SSoNR vs. SSmNR waren die in den geschädigten Stumpfarealen gemessenen Perfusionswerte (Angaben in Klammern entsprechen den Medianwerten, SSoNR vs. SSmNR) nicht signifikant voneinander verschieden (proximal: 97,72 vs. 88,65; $p = 0,164$; distal: 92,95 vs. 78,32; $p = 0,114$), d.h. die Stumpfdurchblutung war nach Schädigung in beiden Gruppen vergleichbar reduziert.

3.4.5. Laserdopplerwerte nach Resektion

Bei ebenfalls 18 Tieren der Schädigungsgruppe wurden die extrahepatischen Gallenwege weiter nachreseziert (siehe Material und Methoden, Abschnitt 2.2.). 72 Werte von insgesamt 4 Lokalisationen (proximaler und distaler Stumpf, jeweils medial und lateral) wurden für die statistische Bearbeitung herangezogen.

Die Laserdoppler - Perfusionswerte nach mechanischer Schädigung **und abschließender** Nachresektion unabhängig von der Lokalisation betragen im Median 343,35 FPU und entsprachen damit statistisch den Werten des Gesamtkollektivs **vor** mechanischer Gallenwegsschädigung (Median: 317,4 FPU; $p = 0,914$).

Bei einem Minimalwert von 225,7 FPU und einem Maximalwert von 522,6 FPU betrug die interindividuelle Messwertbreite aller 18 Tiere nach mechanischer Schädigung und ohne Nachresektion unabhängig von der Lokalisation 296,9 FPU.

Nach erfolgter Nachresektion lagen die gemessenen Durchblutungswerte in den „anastomosebereiten“ Stümpfen damit statistisch auf dem gleichen Durchblutungsniveau wie die Stümpfe in der Vergleichsgruppe ($p = 0,058$).

Wie im Gesamtkollektiv fanden sich auch in dieser Gruppe am proximalen Stumpf signifikant höhere Werte als am distalen Stumpf (Median: 372,0 FPU vs. 305,85 FPU, $p < 0,001$), während sich die medial und lateral gemessenen Werte statistisch nicht signifikant unterschieden (334,8 vs. 337,9; $p = 0,613$).

3.4.6. Laserdopplerwerte nach Anastomosierung

216 Messwerte (direkt proximal und distal an der Anastomose, jeweils medial und lateral) aller 54 Tiere wurden für die statistische Bearbeitung herangezogen.

Dabei wurde entsprechend der unterschiedlichen Ausgangssituation, bedingt durch die Gruppenzugehörigkeit, unterteilt.

3.4.6.1. Laserdopplerwerte nach Anastomosierung - Vergleichsgruppe

Der Medianwert aller 72 Werte von 18 Tieren der Vergleichsgruppe aller 4 Mess-Lokalisationen an der Anastomose betrug 242,6 FPU (Mittelwert: 258,25 FPU, Standardabweichung: 77,18 FPU) und entsprach damit statistisch den Werten der Vergleichsgruppe vor mechanischer Gallenwegsschädigung an gleicher Lokalisation (Median: 291,0 FPU; $p = 0,171$).

Bei einem Minimalwert von 157,7 FPU und einem Maximalwert von 521,3 FPU betrug die interindividuelle Messwertbreite aller 18 Tiere nach direkter Durchtrennung und unmittelbarer Anastomosierung unabhängig von der Lokalisation 363,6 FPU.

3.4.6.2. Laserdopplerwerte nach Anastomosierung – Schädigungsgruppe ohne Nachresektion

Der Median aller 72 Messwerte von 18 Tieren der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion unabhängig von der Lokalisation betrug 73,5 FPU (Mittelwert: 77,24 FPU,

Standardabweichung: 36,96 FPU). Die gemessene Durchblutung war damit statistisch nicht signifikant verschieden von der in den geschädigten Stümpfen vor Anastomosierung (Median: 98,0 FPU; $p = 0,236$).

Die Werte waren jedoch statistisch hoch signifikant geringer als die Laserdoppler - Perfusionswerte vor mechanischer Schädigung (Medianwert: 317,4 FPU; $p < 0,001$) sowie ebenfalls statistisch hoch signifikant geringer als die Perfusionswerte nach Anastomosierung in der Vergleichsgruppe (Median: 242,6 FPU; $p < 0,001$).

Bei einem Minimalwert von 21,2 FPU und einem Maximalwert von 171,2 FPU betrug die interindividuelle Messwertbreite aller 18 Tiere nach Schädigung und Anastomosierung im nichtnachresezierten Areal unabhängig von der Lokalisation 150,0 FPU.

3.4.6.3. Laserdopplerwerte nach Anastomosierung – Schädigungsgruppe mit Nachresektion

Der Median aller 72 Messwerte von 18 Tieren der Schädigungsgruppe mit Nachresektion betrug an der Anastomose unabhängig von der Lokalisation 304,6 FPU (Mittelwert: 310,12 FPU, Standardabweichung: 71,7 FPU). Die Ergebnisse waren damit statistisch hoch signifikant verschieden von denen nach Schädigung ohne Nachresektion im Bereich der Anastomose (Median: 73,5 FPU; $p < 0,001$). Sie waren statistisch nicht signifikant verschieden von den Werten aller Laserdoppler - Perfusionswerte vor mechanischer Schädigung (317,4 FPU; $p = 0,687$) sowie ebenfalls nicht verschieden von den Messwerten nach Anastomosierung in der Vergleichsgruppe (Median: 242,6 FPU; $p = 0,058$).

Bei einem Minimalwert von 178,8 FPU und einem Maximalwert von 472,4 FPU betrug die interindividuelle Messwertbreite aller 18 Tiere nach Schädigung und Anastomosierung im nachresezierten Areal unabhängig von der Lokalisation 293,6 FPU.

3.5. Laborchemische Verlaufskontrollen

3.5.1. Leukozyten

Die präoperative Leukozytenzählung ergab bei 49 Tieren Werte im Referenzbereich (10 – 22 Leukozyten/nl) mit einem Medianwert aller 54 Tiere von 17,4 Leukozyten pro nl ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Vergleichsgruppe (15,9/nl), der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion (19,15/nl) und der Schädigungsgruppe mit Nachresektion (17,95/nl; p jeweils > 0,05) (Hütt-2000). Insgesamt 5 Tiere boten präoperativ eine unterschiedlich stark ausgeprägte Leukozytose (22,7 bis 31,1 Leukozyten/nl) wobei die Werte bei diesen Tieren im weiteren Verlauf in den Referenzbereich zurückkehrten. Lediglich ein Tier (Schwein-Nr. 34) aus der SSmNR, welches am 10. postoperativen Tag im Rahmen der Blutentnahme an einer stressbedingten akuten Herzdekompensation verstarb, wies bereits präoperativ mit 3,7 Leukozyten/nl eine signifikante Leukozytopenie auf.

Am ersten postoperativen Tag fand sich erwartungsgemäß ein Leukozytenanstieg auf einen Gesamtkollektiv-Medianwert von 22,6 Leukozyten/nl, ebenfalls ohne statistisch signifikante Unterschiede in den Einzelgruppen (VG: + 6,5 Leuko/nl, SSoNR: + 7,35 Leuko/nL, SSmNR: + 3,45 Leuko/nl).

Im weiteren Verlauf kehrten die Werte in allen Einzelgruppen schrittweise auf ihr Ausgangsniveau zurück, signifikante Verlaufsunterschiede fanden sich nicht. Bei einem Tier (Schwein-Nr. 43) aus der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion imponierte bereits am 1. p.o. Tag eine Leukozytose von 50,9/nl. Als Ursache fand sich eine fibrinös-gallige Oberbauchperitonitis bei Nahtinsuffizienz mit Todesfolge am 5. p.o. Tag.

Bei der Korrelationsanalyse zur Klärung einer Abhängigkeit der Leukozyten vom/von:

- zum Zeitpunkt der Primäroperation sonographisch bestimmten

Choledochusdurchmesser,

- postmortalen Choledochusdurchmesser,

- Ergebnissen der Histomorphometrie,

- Nachweis von Fremdkörperriesenzellen in der Histologie,

- intraoperativer und postmortalen Mikrobiologie

fand sich im gesamten Verlauf für alle überprüften Parameter ein $p > 0,05$ und damit kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

3.5.2. Hämoglobin

Die präoperative Hämoglobinbestimmung ergab bei allen 54 Tieren Werte im (Referenzbereich - erwachsene Schweine: 6,7 –9,2 mmol/l) bzw. diskret unterhalb des Referenzbereiches (Hütt-2000). Bei einem Medianwert aller Tiere von 6,5 mmol/l fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Vergleichsgruppe (6,25 mmol/l), der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion (6,75 mmol/l) und der Schädigungsgruppe mit Nachresektion (6,5 mmol/l; p jeweils > 0,05).

Auch im weiteren zeitlichen Verlauf lagen die Werte kontinuierlich in dieser Größenordnung und zeigten in den Einzelgruppen keine signifikant unterschiedlichen Verläufe.

Bei einem Tier (Schwein-Nr. 11) aus der SSoNR, welches am 12. po. Tag an einer Nahtinsuffizienz verstarb, fand sich erstmals bei der Blutentnahme am 5.p.o. Tag mit 3,4 mmol/l eine signifikante Anämie. Auch das unter 3.5.1. erwähnte Tier (Schwein-Nr. 34) aus der SSmNR, welches am 10. postoperativen Tag an einer stressbedingten akuten Herzdekompensation verstorben war, bot bereits am ersten p.o. Tag mit 4,8 mmol/l eine leichte Anämie.

Zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes kam es in allen Gruppen zu einer schrittweisen Zunahme der Hämoglobinkonzentration auf einen Medianwert am 180. Tag von 8,25 mmol/l.

Bei der Korrelationsanalyse zur Klärung einer Abhängigkeit der Hämoglobinkonzentration vom/von:

- zum Zeitpunkt der Primäroperation sonographisch bestimmten Choledochusdurchmesser,
- postmortalen Choledochusdurchmesser,
- Ergebnissen der Histomorphometrie,
- Nachweis von Fremdkörperriesenzellen in der Histologie,
- intraoperativer und postmortalen Mikrobiologie

fand sich im gesamten Verlauf für alle überprüften Parameter ein $p > 0,05$ und damit kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

3.5.3. Thrombozyten

Die präoperative Thrombozytenzählung ergab bei 45 Tieren Werte im Referenzbereich (220 – 620 Thrombozyten/nl), während 5 Tiere eine leichte Thrombozytopenie (132 – 215/nl) und 4 Tiere eine diskrete Thrombozytose aufwiesen (629 – 717/nl) (Hütt-2000). Der weitere Verlauf bei diesen Tieren war - bei rascher Rückkehr der Werte in den Referenzbereich - unauffällig, mit Ausnahme des bereits erwähnten, an einer fibrinös-galligen Peritonitis bei Anastomoseninsuffizienz verstorbenen Schwein Nr. 43.

Der präoperative Medianwert aller 54 Tiere lag bei 412,5 Thrombozyten/nl. Zwischen der Vergleichsgruppe (Median: 322 Thrombozyten/nl), der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion (Median: 456,5 Thrombozyten/nl) und der Schädigungsgruppe mit Nachresektion (Median: 429,5 Thrombozyten/nl) bzw. den beiden Schädigungsgruppen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (jeweils $p > 0,05$).

Auch im weiteren zeitlichen Verlauf lagen die Werte, abgesehen von punktuellen Ausnahmen, im Referenzbereich und zeigten in den Einzelgruppen keine signifikant unterschiedlichen Verläufe.

Bei dem bereits oben erwähnten Schwein Nr. 11 aus der SSoNR, welches am 12. po. Tag an einer Nahtinsuffizienz verstarb, fand sich am 1.p.o. Tag mit 745 Thrombozyten/nl ein signifikanter Anstieg (Ausgangswert: 288/nl), dem am 5. p.o. Tag ein septisch bedingter Thrombozytensturz auf 71/nl folgte.

Bei der Korrelationsanalyse zur Klärung einer Abhängigkeit der Thrombozyten vom/von:

- zum Zeitpunkt der Primäroperation sonographisch bestimmten

- Choledochusdurchmesser,

- postmortalen Choledochusdurchmesser,

- Ergebnissen der Histomorphometrie,

- Nachweis von Fremdkörperriesenzellen in der Histologie,

- intraoperativer und postmortalen Mikrobiologie

fand sich im gesamten Verlauf für alle überprüften Parameter ein $p > 0,05$ und damit kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

3.5.4. Alkalische Phosphatase (AP)

Die präoperative Bestimmung der AP ergab bei allen 54 Tieren Werte im Referenzbereich (Referenzbereich für Schweine im 3.-4. Lebensmonat: < 6000 nkat/l) (Hütt-2000, Kraft und Dürr 1999). Bei einem Medianwert aller Tiere von 3300 nkat/l fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Vergleichsgruppe (3200 nkat/l), der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion (3350 nkat/l) und der Schädigungsgruppe mit Nachresektion (3450 nkat/l; p jeweils $> 0,05$).

Im weiteren zeitlichen Verlauf zeigte sich in den Gruppen jedoch eine deutlich diskrepante Entwicklung. Während die AP in der Vergleichsgruppe und der Schädigungsgruppe mit Nachresektion postoperativ zu allen Zeitpunkten im wesentlichen unverändert blieb, kam es in der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion zu einem kontinuierlichen Anstieg des Medianwertes auf einen mit 10200 nkat/l am 180. Tag weit oberhalb des Referenzbereiches liegenden Wert. Entsprechend fand sich in der statistischen Bearbeitung zwischen der Vergleichsgruppe und der Schädigungsgruppe mit Nachresektion zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied der Medianwerte. Demgegenüber zeigten die Tiere aus der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion gegenüber der Vergleichsgruppe bereits in der Laborkontrolle am 10. p.o. Tag einen signifikanten AP-Anstieg (Mediane: 4650 vs. 3700 nkat/l, $p = 0,008$), der im weiteren zeitlichen Verlauf noch zunahm (ab 30. bis 180. Tag jeweils $p < 0,001$). Auch gegenüber der Schädigungsgruppe mit Nachresektion fanden sich signifikante Unterschiede (10. p.o. Tag: 4650 vs. 3500 nkat/l, $p = 0,043$) bzw. hochsignifikante Unterschiede (30. p.o. Tag: $p = 0,001$; 60. und 180. Tag: $p < 0,001$).

In der Korrelationsanalyse fand sich keine signifikante Abhängigkeit der AP im gesamten Verlauf vom zum Zeitpunkt der Primäroperation sonographisch bestimmten Choledochusdurchmesser und vom Nachweis von Fremdkörperriesenzellen in der Histologie (p jeweils $> 0,05$).

Bezüglich der intraoperativen Mikrobiologie fanden sich bei den Tieren mit positivem Abstrich präoperativ am 1. und 5. p.o. Tag signifikant ($p = 0,034$; $0,013$ bzw $0,022$) höhere Medianwerte, während ab dem 10. p.o. Tag keine signifikanten Unterschiede mehr nachweisbar waren ($p > 0,05$). Das Ergebnis der postmortalen Mikrobiologie beeinflusste die AP ebenfalls zu keinem Zeitpunkt signifikant (p jeweils $> 0,05$).

Bereits ab der 2. postoperativen Laborkontrolle am 5. postoperativen Tag bis zum Ende der Nachbeobachtung fand sich ein hochsignifikanter Zusammenhang (p jeweils $< 0,001$) zwischen den histomorphometrisch gemessenen Gallenwegswandstärken und der AP, d.h. bei Nachweis einer stärkeren Bindegewebsbildung fanden sich auch erhöhte Werte der Alkalischen Phosphatase (Korrelationskoeffizient zunehmend von 0,423 am 5. p.o. Tag bis auf 0,879 am 180. p.o. Tag!).

3.5.5. Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT)

Die präoperative Bestimmung der γ -GT ergab bei allen 54 Tieren Werte im Referenzbereich (Referenzbereich für erwachsene Schweine : < 750 nkat/l) (Hütt-2000, Kraft und Dürr 1999). Bei einem Medianwert aller Tiere von 380 nkat/l fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Vergleichsgruppe (430 nkat/l), der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion (325 nkat/l) und der Schädigungsgruppe mit Nachresektion (375 nkat/l; p jeweils $> 0,05$).

Der postoperative Enzymverlauf gestaltete sich in den einzelnen Gruppen unterschiedlich. In der Vergleichsgruppe und der Schädigungsgruppe mit Nachresektion zeigte sich der Enzymlevel postoperativ zu allen Zeitpunkten im wesentlichen gleichbleibend, während in der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion ab dem 2. postoperativen Monat ein kontinuierlicher Anstieg der Enzymaktivität nachweisbar war. Entsprechend fand sich in der statistischen Bearbeitung zwischen der Vergleichsgruppe und der Schädigungsgruppe mit Nachresektion zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied der Medianwerte.

Demgegenüber zeigten die Tiere aus der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion gegenüber der Vergleichsgruppe in der Laborkontrolle am 30. p.o. Tag einen Anstieg noch knapp unterhalb des Signifikanzniveaus (Mediane: 595 vs. 470 nkat/l, $p = 0,081$), der im weiteren zeitlichen Verlauf auf ein hochsignifikantes Niveau zunahm (60. und 180. Tag jeweils $p < 0,001$). Auch gegenüber der Schädigungsgruppe mit Nachresektion fanden sich am 60. und 180. p.o. Tag z.T. hochsignifikante Unterschiede (60. p.o. Tag: 830 vs. 550 nkat/l; $p = 0,002$ bzw 180. Tag: 1160 vs. 565 nkat/l; $p < 0,001$).

In der Korrelationsanalyse fand sich keine signifikante Abhängigkeit der γ -GT im gesamten Verlauf vom zum Zeitpunkt der Primäroperation sonographisch bestimmten

Choledochusdurchmesser und vom Nachweis von Fremdkörperriesenzellen in der Histologie (p jeweils > 0,05).

In der Gruppe der Tiere mit einem positiven **postmortalen** mikrobiologischen Abstrich fanden sich am 1., 10. und 30., nicht jedoch am 5., 30. und 180. p.o. Tag signifikant höhere Medianwerte (p zwischen 0,027 und 0,032). Das Ergebnis der **intraoperativ** abgenommenen Mikrobiologie korrelierte zu keinem Zeitpunkt signifikant (p jeweils > 0,05) mit dem Verlauf der γ -GT.

Auch bei der γ -GT fand sich frühzeitig, d.h.hier ab dem 10. postoperativen Tag bis zum Ende der Nachbeobachtung, ein signifikanter (p = 0,034 bzw 0,004) und ab dem 60. p.o. Tag sogar hoch signifikanter (p jeweils < 0,001) Zusammenhang zwischen den histomorphometrisch gemessenen Gallenwegswandstärken und den γ -GT-Werten, d.h. bei Nachweis einer stärkeren Bindegewebsbildung fand sich auch eine erhöhte γ -GT (Korrelationskoeffizienten 10./30./60./180. Tag.: 0,289/0,381/0,696/0,835).

3.5.6. Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)

Die präoperative Bestimmung der GLDH ergab bei allen 54 Tieren Werte im Referenzbereich (Referenzbereich für ausgewachsene Schweine: < 45 nkat/l) (Hütt-2000, Kraft und Dürr 1999). Bei einem Medianwert aller Tiere von 18,5 nkat/l fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Vergleichsgruppe (19 nkat/l), der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion (19 nkat/l) und der Schädigungsgruppe mit Nachresektion (15nkat/l; p jeweils > 0,05).

Am ersten postoperativen Tag fand sich in allen Gruppen ein signifikanter Enzymanstieg (Medianwerte: VG: 41 nkat/l, SSmNR: 40 nkat/l), wobei nur in der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion (51,5 nkat/l) ein Medianwert oberhalb des Referenzbereiches erreicht wurde. Diese passagere, manipulationsbedingte Enzymaktivierung klang jedoch rasch wieder ab, wobei nachfolgend auch bei der GLDH ein unterschiedlicher Verlauf in den einzelnen Untergruppen beobachtet wurde.

Der GLDH-Verlauf in der Vergleichsgruppe und der Schädigungsgruppe mit Nachresektion zeigte postoperativ eine rasche Normalisierung der Werte und im weiteren Nachbeobachtungszeitraum im wesentlichen unverändert Referenzwerte.

Demgegenüber kam es in der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion nur zu einem geringen Abfall der am ersten p.o. Tag erhöhten Werte, die im weiteren wieder so deutlich anstiegen, dass sich die Medianwerte gegenüber der Vergleichsgruppe bereits ab dem 5. p.o. Tag bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraum am 180. Tag jeweils hoch signifikant unterschieden (p jeweils $< 0,001$).

Auch gegenüber der Schädigungsgruppe mit Nachresektion fanden sich in der „Nicht-Nachresektionsgruppe“ vom 1. bis einschließlich 30. p.o. Tag signifikant (p zwischen 0,003 und 0,044) und am 60. und 180. Tag sogar hochsignifikant (p jeweils $< 0,001$) erhöhte GLDH-Aktivitäten.

In der Korrelationsanalyse fanden sich zu keinem Entnahmezeitpunkt signifikante Korrelationen der GLDH-Aktivität zum primären Choledochusdurchmesser, zum Nachweis von Fremdkörperriesenzellen in der Histologie bzw. zum Vorliegen eines positiven oder negativen bakteriologischen Abstriches während der Primäroperation (p jeweils $> 0,05$).

Bezüglich der postmortalen Mikrobiologie fanden sich bei den Tieren mit positivem Abstrich lediglich am 60. p.o. Tag signifikant höhere Medianwerte (61 vs. 35 nkat/l, $p = 0,027$) während zu allen anderen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede nachweisbar waren ($p > 0,05$).

Bereits in der 2. postoperativen Laborkontrolle am 5. postoperativen Tag fand sich ein signifikanter ($p = 0,020$), ab dem 30. p.o. Tag bis bis zum Ende der Nachbeobachtung ein hochsignifikanter (p jeweils $< 0,001$) Zusammenhang zwischen den histomorphometrisch gemessenen Gallenwegswandstärken und der GLDH, d.h. auch hier fanden sich bei Nachweis einer stärkeren Bindegewebsbildung auch erhöhte Werte der Glutamat-Dehydrogenase (Korrelationskoeffizient zunehmend von 0,310 am 5. p.o. Tag bis auf 0,883 am 180. p.o. Tag !).

3.5.7. Aspartat-Amino-Transferase (ASAT)

Die präoperative Bestimmung der ASAT ergab bei 52 Tieren Werte im bzw. bei je einem Tier aus der Vergleichsgruppe und der Schädigungsgruppe mit Nachresektion Werte dicht über dem Referenzbereich (Referenzbereich für Jungsaunen entsprechend 3.-5. Lebensmonat: < 800 nkat/l) (Hütt-2000, Kraft und Dürr 1999). Bei einem Medianwert aller Tiere von 565 nkat/l

fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Vergleichsgruppe (Median: 600 nkat/l) und der Schädigungsgruppe mit Nachresektion (Median: 560 nkat/l; $p = 0,103$), wobei die Werte der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion mit einem Median von 495 nkat/l signifikant **niedriger** als in der Vergleichsgruppe ($p = 0,004$) und nicht signifikant verschieden von den Werten der Schädigungsgruppe mit Nachresektion waren ($p = 0,527$).

Im weiteren zeitlichen Verlauf zeigte auch die ASAT einen deutlich Gruppen-diskrepanenten Verlauf. Die Enzymaktivitäten in der Vergleichsgruppe und der Schädigungsgruppe mit Nachresektion verblieben postoperativ auf einem relativ gleichbleibenden Niveau mit Medianwerten, die zu allen Zeitpunkten im Referenzbereich lagen und keine signifikanten Gruppenunterschiede boten (P jeweils $> 0,05$).

Auf der anderen Seite imponierte in der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion zunächst ein extremer ASAT-Anstieg am 1. p.o. Tag. Gegenüber der Vergleichsgruppe verlief dieser Anstieg von einem präoperativ signifikant **niedrigeren** Level (siehe oben) auf eine hochsignifikant **höhere** Aktivität (Median: 920 nkat/l vs. 700 nkat/l, $p < 0,001$). Auch das gesamte weitere postoperative ASAT-Niveau der SSoNR war gegenüber der Vergleichsgruppe permanent signifikant erhöht (p zwischen 0,034 und 0,001), mit Ausnahme des 10. p.o. Tag, an dem das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde (715 vs. 640 nkat/l, $p=0,44$).

Im Vergleich zur Schädigungsgruppe mit Nachresektion fanden sich ebenso in den Laborkontrollen ab dem 30. p.o. Tag erhöhte ASAT-Aktivitäten, die am 30. und 180. Tag einen signifikanten Unterschied erreichten (855 vs. 740 nkat/l; $p = 0,038$ bzw. 950 vs. 710 nkat/l; $p = 0,019$).

In der Korrelationsanalyse fand sich zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation der ASAT zum primären Choledochusdurchmesser, zum Nachweis von Fremdkörperriesenzellen in der Histologie und zum Vorliegen eines positiven oder negativen bakteriologischen Abstriches sowohl während der Primäroperation als auch im Rahmen der Präparatentnahme (p jeweils $> 0,05$).

In den postoperativen Laborkontrollen fand sich am 1. postoperativen Tag ein signifikanter ($p = 0,005$), am 5. und 10. kein signifikanter ($p = 0,087$ bzw. 0,0154 und ab dem 30. p.o. Tag bis zum Ende der Nachbeobachtung ein hochsignifikanter (p jeweils $< 0,001$) Zusammenhang zwischen den histomorphometrisch gemessenen Gallenwegswandstärken und der ASAT, d.h.

auch hier fanden sich bei Nachweis einer stärkeren Bindegewebsbildung erhöhte Werte der Aspartat-Amino-Transferase (Korrelationskoeffizienten 1. bis 180. p.o. Tag: 0,364/0,231/0,197/0,578/0,633/0,688).

3.5.8. Bilirubin

Die präoperative Bilirubinmessung ergab bei allen 54 Tieren Werte im Referenzbereich (Referenzbereich für Schweine: $< 4,3 \mu\text{mol/l}$) (Hütt-2000, Kraft und Dürr 1999). Bei einem Medianwert aller Tiere von $1,6 \mu\text{mol/l}$ fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Vergleichsgruppe ($1,6 \mu\text{mol/l}$), der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion ($1,8 \mu\text{mol/l}$) und der Schädigungsgruppe mit Nachresektion ($1,5 \mu\text{mol/l}$; p jeweils $> 0,05$). Am ersten postoperativen Tag fand sich in allen Gruppen ein signifikanter Enzymanstieg (Medianwerte: VG: $3,8 \mu\text{mol/l}$, SSmNR: $3,6 \mu\text{mol/l}$), wobei nur in der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion ($5,2 \mu\text{mol/l}$) ein Medianwert oberhalb des Referenzbereiches erreicht wurde. Dieser Verlauf war in allen Gruppen wieder von einer Normalisierung der Bilirubinwerte gekennzeichnet. Vor allem in den späteren Laborkontrollen ab 2. p.o. Monat zeigte sich dann erneut eine differenzierte Entwicklung in den einzelnen Gruppen. In der Vergleichsgruppe und der Schädigungsgruppe mit Nachresektion blieb das Bilirubin postoperativ zu allen Zeitpunkten im wesentlichen unverändert. In der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion fand sich ein Bilirubinspiegel, der gegenüber der Vergleichsgruppe permanent signifikant z.T. sogar hochsignifikant höher lag (p 0,004 und 0,016 am 5. bzw. 10. p.o. Tag und $< 0,001$ ab 30. p.o. Tag). Auch gegenüber der Schädigungsgruppe mit Nachresektion fanden sich höhere Bilirubinkonzentrationen, wobei am 1., 5., 60. und 180. p.o. Tag das Signifikanzniveau erreicht wurde (p zwischen 0,019 und $< 0,001$).

In der Korrelationsanalyse fand sich zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation der Bilirubinkonzentration gegenüber dem primären Choledochusdurchmesser, dem Nachweis von Fremdkörperriesenzellen in der Histologie und dem Vorliegen eines positiven oder negativen bakteriologischen Abstriches sowohl während der Primäroperation als auch im Rahmen der Präparatentnahme (p jeweils $> 0,05$).

Auch beim Bilirubin fand sich frühzeitig, d.h. hier ab dem 10. postoperativen Tag bis zum Ende der Nachbeobachtung, ein signifikanter ($p = 0,026$) und ab dem 30. p.o. Tag sogar hoch

signifikanter (p jeweils $< 0,001$) Zusammenhang zwischen den histomorphometrisch gemessenen Gallenwegwandstärken und den Bilirubin-Werten, d.h. bei Nachweis einer stärkeren Bindegewebsbildung fand sich auch eine erhöhte Bilirubin-Konzentration (Korrelationskoeffizienten 10./30./60./180. Tag.: 0,303/0,518/0,0830/0,0875).

3.6. Makroskopisch-pathologische Nachuntersuchung

Nach Euthanasierung wurden die Tiere vor der Relaparotomie zunächst einer äußerlichen Untersuchung unterzogen. Dabei fanden sich in allen Fällen neben einer reizlos verheilten Laparotomienarbe keine pathologischen Veränderungen.

Auch in der wiedereröffneten Peritonealhöhle waren keine wesentlichen Pathologien nachweisbar. Insbesondere konnten peritonitische Veränderungen, intraabdominelle Abszedierungen, ausgeprägte Verwachsungen, makroskopische Leberveränderungen und lokale Hinweise für eine Anastomoseninsuffizienz ausgeschlossen werden. Auch subhepatisch fanden sich nur vereinzelt diskrete Verwachsungen. Alle Anastomosen waren makroskopisch reizlos verheilt. Nach Eröffnung der extrahepatischen Gallenwege zur Exzision fand sich makroskopisch in keinem Fall ein Anhalt für eine eitrige Cholangitis.

Lediglich bei einem Tier aus der Vergleichsgruppe fand sich ein etwa faustgroßer Leberabszess, ebenfalls ohne makroskopischen Anhalt für eine eitrige Cholangitis.

3.7. Ergebnisse der Sonographie

3.7.1. Intraoperative Sonographie während Primäroperation

Bei einem Alter der Tiere zum Zeitpunkt der Primäroperation von 4-5 Monaten und einem Körpergewicht von 26- 34 kg betrug der Median der intraoperativ sonographisch bestimmten Choledochusdurchmesser 4 mm bei einem Mittelwert von 3,95 mm (2,5 –7,2 mm) ohne signifikante Unterschiede in den Einzelgruppen.

3.7.2. Sonographie postmortem

Zur Beurteilung des Choledochusdurchmessers im Rahmen der Nachuntersuchung 6 Monate nach Primäroperation wurde der Choledochusdurchmesser direkt zentral der Anastomose sonographisch ausgemessen. Ergab sich im Längsschnitt der Verdacht auf eine Einengung im Anastomosenbereich wurde eine zusätzliche Messung direkt in dieser Höhe durchgeführt. Die Choledochusdurchmesser der Schädigungsgruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Vergleichsgruppe (siehe Tab. 7). Der mediane Durchmesser in der Gruppe ohne Nachresektion war mit 7,8 mm jedoch signifikant größer als der mediane Choledochusdurchmesser in der Nicht-Nachresektions-Gruppe (Median: 6,7 mm, $p = 0,013$). In der Vergleichsgruppe als auch in der Schädigungsgruppe mit Nachresektion fanden sich jeweils 2 Anastomosenstenosen sowie in der SSmNR eine zusätzliche diskrete Anastomoseneinengung mit weniger als einem Millimeter Differenz zum Durchmesser des DHC direkt vor der Anastomose. Die Anzahl (7) der Anastomosenstenosen war in der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion erhöht und der durchschnittlicher Anastomosendurchmesser war kleiner, wobei auf Grund der kleinen Fallzahlen eine statistische Aussage nicht möglich ist.

	DHC - primär-	DHC - p.m. -	Anzahl Stenosen	durchschn. Stenose-Ø
Vergleichsgruppe	3,9 mm	7,4 mm	2	5,3 mm
Schäd.-gr. mit Nachresektion	3,8 mm	6,7 mm	2 *	6,2 mm
Schäd.-gr. ohne Nachresektion	4,0 mm	7,8 mm	7	3,9 mm

Tab. 7: Medianwerte der sonographisch bestimmten Durchmesser des D. choledochus bei der Primäroperation und 6 Monate später (p.m. = post mortem), Anzahl der Stenosen (*: 1 zusätzliche, nur diskrete Anastomosenenge mit weniger als 1mm Differenz zum prästenotischen DHC-Durchmesser) sowie durchschnittlicher Stenosedurchmesser.

Die Analyse der Abhängigkeit des postmortal sonographisch bestimmten Choledochusdurchmessers gegenüber dem zum Zeitpunkt der Primäroperation sonographisch

gemessenen Choledochusdurchmesser, dem Vorliegen von Fremdkörperriesenzellen in der Histologie, der intraoperativen und postmortalen Mikrobiologie mit Hilfe des H-Testes nach Kruskal-Wallis bzw. des U-Testes nach Mann-Whitney zeigte in allen Fällen ein $p > 0,05$ und damit keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

Demgegenüber zeigte sich ein Zusammenhang zwischen den Durchblutungswerten im Schädigungsbereich und der Stenoseentwicklung.

3.8. Histologische Ergebnisse

3.8.1. Semiquantitative Einschätzung von Entzündungs- und Fibrosierungsausmaß im Anastomosenbereich

Das Ausmaß der Entzündung war bei fast allen Tieren gering. Eine akute granulozytäre Entzündung konnte lediglich bei dem am 12. Tag an einer Anastomoseninsuffizienz verstorbenen Tier nachgewiesen werden. Hier fand sich entsprechend auch eine perifokale Peritonitis.

Bei allen anderen Tieren war eine chronische, lymphoplasmazelluläre Entzündung nachweisbar.

Im Rahmen der subjektiv-semiquantitativen Beurteilung des Entzündungsausmaßes durch die Pathologin fand sich in 72,2 % der Fälle eine diskrete chronische Entzündung (Grad 1 und 1,5) und in 24,07 % der Fälle eine mäßige chronische Entzündung (Grad 2 und 2,5). Bei dem verstorbenen Tier mit starker (hier: akuter) Entzündung (Grad 3) handelte es sich um das bereits oben erwähnte Tier mit galliger Peritonitis bei Anastomoseninsuffizienz. Die Ausprägung der Entzündung war in den Gruppen nicht signifikant verschieden (Tab. 8). Bei der Korrelationsanalyse zur Klärung der Abhängigkeit der Entzündungsausprägung vom/von:

- zum Zeitpunkt der Primäroperation sonographisch gemessenen Choledochusdurchmesser,
- Vorliegen von Fremdkörperriesenzellen in der Histologie,
- intraoperativer und postmortalen Mikrobiologie

zeigte sich in allen Fällen ein $p > 0,05$ und damit kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Gruppe	Entzündung						
	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
Vergleichsgruppe	11		6				
Schäd.-gr. mit NR	15	1	2				
Schäd.-gr. ohne NR	12		4	1	1		

Tab. 8: Semiquantitative Einschätzung des Entzündungsausmaßes im Anastomosenbereich (1 = diskret, 2 = mäßig, 3 = stark, 4 = sehr stark).

Die Bindegewebsbildung im Anastomosenbereich war bei 25,9 % der Tiere diskret (Grad 1 und 1,5), bei 57,4 % mäßig (Grad 2 und 2,5) und bei 14,8 % der Tiere stark (Grad 3 und 3,5) ausgebildet. Während sich in der Vergleichsgruppe und Schädigungsgruppe mit Nachresektion ein gleichermaßen niedriges Fibroseausmaß fand, wiesen die Tiere der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion eine subjektiv starke Bindegewebsbildung auf (Tab. 9).

Gruppe	Fibrosierung						
	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
Vergleichsgruppe	4	3	8	1	1		
Schäd.-gr. mit NR	4	3	9	2			
Schäd.-gr. ohne NR			6	5	6	1	

Tab. 9: Semiquantitative Einschätzung der Bindegewebsbildung (Fibrosierung) im Anastomosenbereich (1 = diskret, 2 = mäßig, 3 = stark, 4 = sehr stark).

Die multivariate Analyse der Abhängigkeit der Fibrosierung vom/von:

- zum Zeitpunkt der Primäroperation sonographisch gemessenen Choledochusdurchmesser,
- Vorliegen von Fremdkörperriesenzellen in der Histologie,
- intraoperativer und postmortaler Mikrobiologie

ergab in allen Fällen ein $p > 0,05$ und damit keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

3.8.2. Histomorphometrie

159 Einzelschnitte von 53 Tieren (1 Exitus intraoperativ) konnten einer mikroskopischen Ausmessung der Gallenwegswand unterzogen werden. Bei den angegebenen Individualwerten handelt es sich dabei um den jeweiligen Mittelwert der pro Tier untersuchten 3 Einzelschnitte. Unter Berücksichtigung aller Tiere fand sich dabei ein Median von 680 μm (Mittelwert 741,51 μm , Standardabweichung: 253,96 μm) bei einem Minimum von 390 μm und einem Maximum von 1290 μm .

Dabei waren die Medianwerte in der Vergleichsgruppe (590 μm) und der Schädigungsgruppe mit Nachresektion (545 μm) statistisch nicht signifikant verschieden, während die Schädigungsgruppe ohne Nachresektion signifikant größere Wandstärken (Median: 1065 μm) aufwies (Abb. 8).

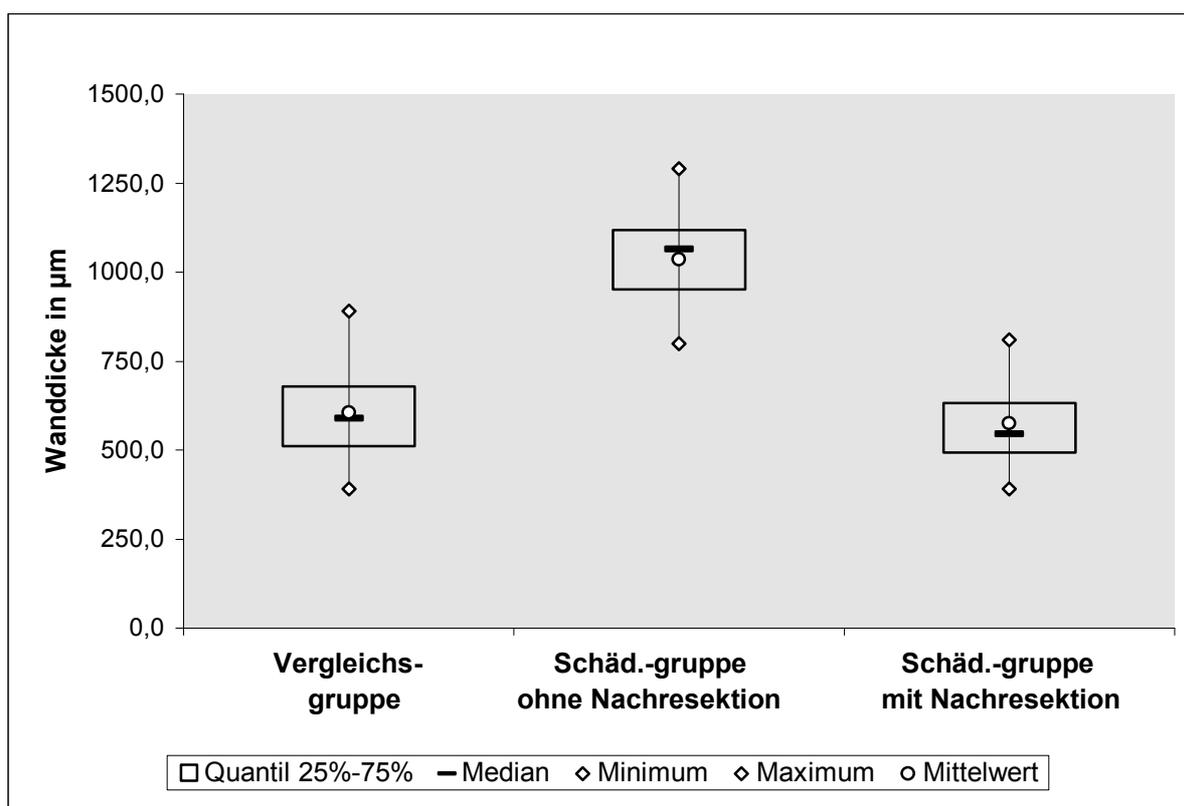


Abb. 8: Box&Whiskas-Darstellung der histomorphometrisch gemessenen Anastomosen-Wandstärken in den 3 Tiergruppen.

Die multivariate Analyse zur Klärung einer Abhängigkeit der Anastomosen-Wandstärke vom/von:

- zum Zeitpunkt der Primäroperation sonographisch bestimmten Choledochusdurchmesser,
- Nachweis von Fremdkörperriesenzellen in der Histologie,
- intraoperativer und postmortaler Mikrobiologie

ergab in allen Fällen ein $p > 0,05$ und damit keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Demgegenüber zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen den Werten der Laser-Doppler-Flowmetrie im Anastomosenbereich und den histomorphometrisch bestimmten Wandstärken (Korrelationskoeffizient proximaler Anastomosenbereich: 0,914, distaler Anastomosenbereich: 0,920; p jeweils $< 0,001$).

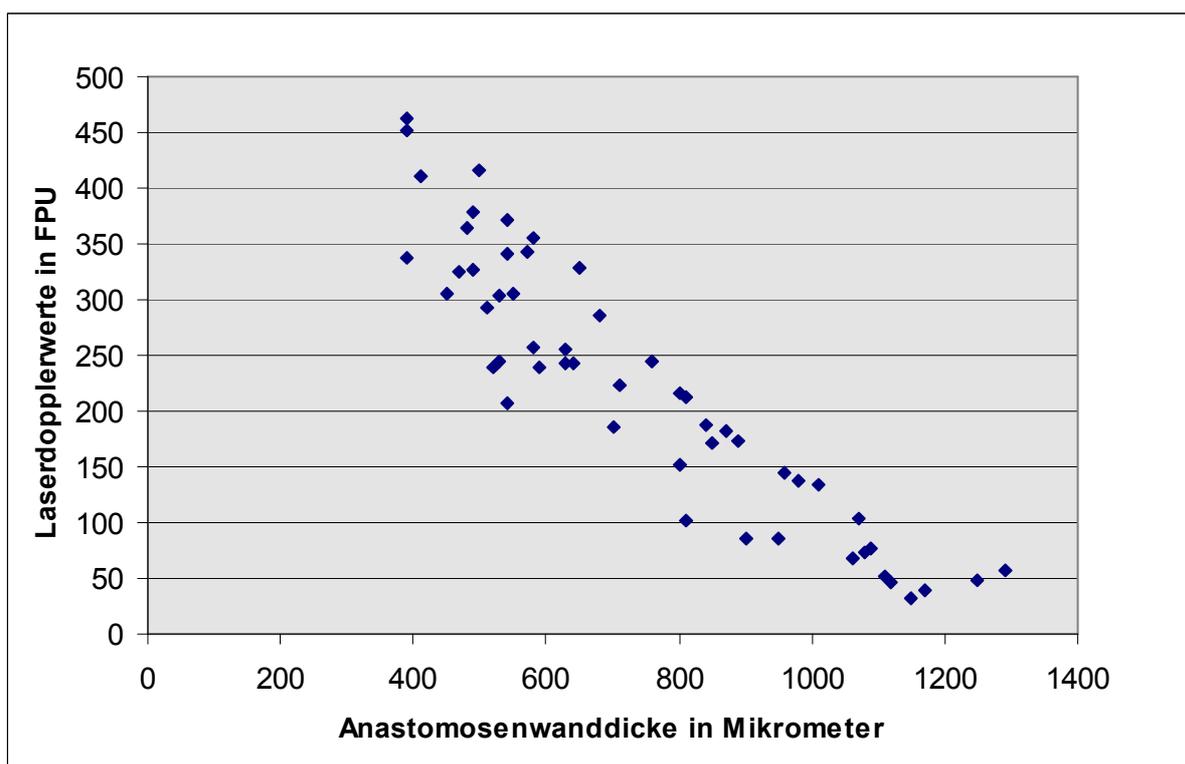


Abb. 9: Beziehung zwischen laserdopplerflowmetrisch gemessenen Durchblutungswerten (proximal und distal; Angaben in FPU) nach Anastomosierung und histomorphometrisch bestimmter Anastomosenwanddicke (in μm).

3.8.3. Nachweis von Fremdkörperriesenzellen

Bei insgesamt 22,6 % der 53 Tiere waren Fremdkörperriesenzellen im Anastomosenbereich nachweisbar. Eine statistische Aussage bezüglich der Gruppenunterschiede ist auf Grund der geringen Fallzahl in den Einzelgruppen nicht relevant (Tab.10).

Gruppe	Nachweis von Fremdkörper - Riesenzellen	
	ja	nein
Vergleichsgruppe	2	15
Schäd.-gr. mit NR	5	13
Schäd.-gr. ohne NR	5	13

Tab. 10: Histologischer Nachweis von Fremdkörperriesenzellen im Anastomosenbereich.

Die multivariate Analyse zur Klärung einer Abhängigkeit des Nachweises von Fremdkörperriesenzellen in der Histologie und von der histomorphometrisch bestimmten Anastomosen-Wandstärke vom/von:

- zum Zeitpunkt der Primäroperation sonographisch bestimmten Choledochusdurchmesser,
- postmortalen Choledochusdurchmesser,
- intraoperativer und postmortalen Mikrobiologie

ergab in allen Fällen ein $p > 0,05$ und damit keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

3.8.4. Beurteilung der Leber-PE's

Bei allen 54 Tieren ließ sich durch die histopathologische Untersuchung der im Rahmen der Primäroperation entnommenen Leber-PE eine präoperativ bestehende hepatobiliäre Pathologie ausschließen.

Von den 53 postmortal entnommenen Leber-PE's zeigten 5 Präparate (9,4 %) die Anzeichen einer diskreten bis mäßigen Cholestase. Alle 5 Tiere gehörten der Schädigungsgruppe ohne Nachresektion an. Damit ließ sich bei 27,7 % dieser Gruppe, und damit im Vergleich zu den anderen Gruppen statistisch signifikant häufiger, eine intrahepatische Cholestase nachweisen (Tab.11).

Gruppe	Nachweis einer Cholestase	
	ja	nein
Vergleichsgruppe	-	17
Schäd.-gr. mit NR	-	18
Schäd.-gr. ohne NR	5	13

Tab. 11: Histologischer Nachweis/Ausschluss einer intrahepatischen Cholestase.

Die multivariate Analyse zur Klärung einer Abhängigkeit des Cholestasenachweises vom:

- zum Zeitpunkt der Primäroperation sonographisch bestimmten Choledochusdurchmesser,
- vom Nachweis von Fremdkörperriesenzellen in der Histologie,
- von der intraoperativen und postmortalen Mikrobiologie ergab in allen Fällen ein $p > 0,05$ und damit keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

Alle 5 Tiere mit intrahepatischer Cholestase zeigten eine hochsignifikant dickere Anastomosenwand als die 48 Tiere ohne Cholestase-Nachweis (Median: 635 μm vs. Median: 1120 μm ; $p < 0,001$).

Auch der postmortale Choledochusdurchmesser war in der Cholestasegruppe signifikant größer als in der Nicht-Cholestasegruppe (Median: 8,65mm vs. Median: 7,2 mm ; $p = 0,003$).

3.9. Mikrobiologische Ergebnisse

3.9.1. Primäroperation

Bei den im Rahmen der Primäroperation abgenommenen mikrobiologischen Gallenwegsabstrichen fanden sich nach 48 Stunden bei insgesamt 5 Tieren (1x Vergleichsgruppe, 2x Nachresektionsgruppe, 2x Nicht-Nachresektionsgruppe) ein schwaches bakterielles Wachstum auf den Agarplatten. Dabei handelte es sich jedoch in allen Fällen um Hautkeime (Staphylokokken bzw. Streptokokken). In keinem Fall fand sich intraoperativ ein makroskopischer Anhalt für eine Gallenwegsinfektion. Paraklinische und klinische Verlaufsbefunde waren bei allen 5 Tieren unauffällig. Im Vergleich zu den 48 Tieren mit sterilen Abstrichen fanden sich im gesamten Verlauf und im Rahmen der Nachuntersuchung keine Unterschiede bezüglich Entzündungsparametern, sonographischen (Median-DHC postmortem : 7,15 vs. 7,5 mm) und insbesondere histologischen (Median-Wanddurchmesser: 805 μm vs. 745 μm) Ergebnissen (p jeweils $> 0,05$). Lediglich die Alkalische Phosphatase zeigte präoperativ, sowie am 1. und 5. p.o. Tag signifikant höhere Medianwerte (p zwischen 0,013 und 0,034), während ab dem 10. p.o. Tag keine signifikanten Unterschiede mehr nachweisbar waren. Alle anderen untersuchten Cholestaseparameter bzw. Leberwerte boten keine unterschiedlichen Verläufe im Vergleich zur Tiergruppe mit negativem Abstrich (p zu allen Zeitpunkten jeweils $> 0,05$).

3.9.2. Postmortale Mikrobiologie

6 Monate postoperativ fanden sich insgesamt 7 positive mikrobiologische Abstriche (2x Vergleichsgruppe, 2x Nachresektionsgruppe, 3x Nicht-Nachresektionsgruppe). Auch hier wurden ausschließlich Staphylokokken bzw. Streptokokken spezifiziert. Bei keinem der Tiere zeigte sich nach Gallenwegseröffnung trübe oder eitrig Gallenflüssigkeit bzw. eine lokale Entzündung als Hinweis einer Cholangitis. Im Vergleich zu den Tieren mit sterilen Abstrichen fanden sich im gesamten Verlauf retrospektiv verglichen keine Unterschiede bezüglich der Entzündungsparameter ($p > 0,05$). Histologisch konnte eine Cholangitis bei allen Tieren ausgeschlossen werden. Sonographische (Median-DHC postmortem in beiden Gruppen: 7,4 mm) und histologische Ergebnisse, insbesondere die histomorphometrischen Befunde

(Wanddurchmesser), waren in den Gruppen mit positivem (Median: 780 μm) und negativem mikrobiologischen Abstrich (Median: 735 μm) nicht signifikant verschieden (p jeweils $> 0,05$).

Von den untersuchten Cholestaseparametern bzw. Leberwerten fanden sich lediglich bei der Gamma-GT zu 4 Zeitpunkten signifikant unterschiedliche Medianwerte (p zwischen 0,013 und 0,032) und bei der GLDH am 60. p.o. Tag ein signifikanter Unterschied ($p = 0,027$). Alle anderen untersuchten Laborparameter zeigten im gesamten Verlauf bzw. die Medianwerte von GGT und GLDH zu den anderen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Tiergruppe mit negativem Abstrich (p zu allen Zeitpunkten jeweils $> 0,05$).

4. Diskussion

Auch aktuell stellt die Reanastomosierung eines iatrogen durchtrennten Gallenganges nach wie vor ein chirurgisch nicht ausreichend evaluiertes Problem dar.

Für die teilweise unbefriedigenden Langzeitergebnisse sind in erster Linie unzureichende lokale Durchblutungsverhältnisse in den zu anastomosierenden Gallenwegsstümpfen ursächlich anzusehen (Majno et al.-1996, Drazan et al.-1996, Mc Master et al.-1978, Genest et al.-1986, Pellegrini et al.-1984, Warren et al.-1971, Pitt et al.-1982, Csendes et al.-1989, Rossi et al.-1994, Siewert et al.-1994, Stewart et al.-1995).

Auf Grund der Anatomie der Blutversorgung der extrahepatischen Gallenwege geht bereits jegliche zirkuläre Präparation des Ductus choledochus - auch bei strikter Beschränkung auf das zur Anastomosierung notwendige Ausmaß - unweigerlich mit einer lokalen Durchblutungseinschränkung einher (Northover et al.-1979, Stapleton et al.-1998). Man muss annehmen, dass jede additive Komprimierung der lokalen Vaskularisation, wie sie auch durch die nahtbedingte Gewebestrangulation im Anastomosenbereich kaum vermeidbar ist, bereits zu einer ischämischen Striktur führen kann (Birth-2000).

Zusammenfassend müssen gute Durchblutungsverhältnisse als *conditio sine qua non* jeder erfolgreichen biliären Rekonstruktion angesehen werden.

Ob die Stumpfdurchblutung ausreichend ist, unterliegt jedoch aktuell lediglich der subjektiven Bewertung durch den Operateur. Die Erfahrung des Operateurs als wichtiger prognostischer Faktor der Gallenwegsanastomosierung ist gut belegt (Stewart et al.-1995, Carroll et al.-1996). Möglicherweise ist diese individuelle Bewertung der lokalen Verhältnisse durch den erfahrenen Operateur sogar prognostisch wichtiger als dessen überlegende operative Fertigkeiten (Birth-2000).

Insofern könnte eine messtechnische Objektivierung einen Ausweg aus diesem diagnostischen Dilemma weisen.

Bei Durchsicht des Schrifttums zeigt sich, dass für diese spezielle Indikation weder der klinische noch tierexperimentelle Einsatz eines entsprechenden Verfahrens beschrieben ist. Gleichzeitig existiert jedoch eine Vielzahl von Messverfahren, die zu mindestens vom Ansatz her geeignet erscheinen, die Durchblutungsverhältnisse zu quantifizieren.

Erstes Ziel der Untersuchungen war es ein Verfahren zu finden, das nicht ausschließlich unter tierexperimentellen Bedingungen einsetzbar ist, sondern auch allen Erfordernissen des operativen Routinealltags genügen kann.

Unter diesem Gesichtspunkt zeigte sich bei genauerer Betrachtung, dass viele Verfahren methodenspezifische Probleme bieten v.a. bezüglich der intraoperativen Einsetzbarkeit, des technischen und personellen Aufwandes, der Praktikabilität, der direkten Verfügbarkeit der Ergebnisse bzw. der Sterilisierbarkeit von in-situ einzusetzenden Messgeräten.

Die **Intravitalmikroskopie** ist eine Methode, welche unter Verwendung von FITC (Fluoresceinisothiocyanat)-markierter Erythrocyten eine kontinuierliche direkte Betrachtung des kapillären Blutflusses erlaubt (Mithöfer et al.-1995). Die Notwendigkeit der Platzierung des zu untersuchenden Gewebes auf den Mikroskop-Tisch zur Fluoreszenzmikroskopie macht eine in-situ-Untersuchung der humanen Gallenwege jedoch unmöglich.

Die **elektromagnetische Flowmetrie** basiert auf der messbaren Spannungsinduktion von Plasmaelektrolyten während ihres Durchflusses durch ein magnetisches Feld in einem Winkel von 90° zu den Kraftfeldlinien (Marston et al.-1986). Ebenso wie die oben ausführlicher dargestellte **Ultraschall-Flussvolumenmessung** erlaubt sie eine kontinuierliche und quantitative Messung des totalen Blutflusses in einem Gefäß. Voraussetzung ist jedoch die Verbringung eines isolierten, ausreichend großen Blutgefäßes mit einseitiger Strömungsrichtung in das Messfeld, so dass über kapilläre Strömungsverhältnisse in einem Gewebe mit diesen Methoden keine Aussage getroffen werden kann.

Bei der **Doppler-Sonographie** wird die Doppler-Effekt-bedingte Frequenzänderung, die der Ultraschall beim Durchtritt durch den Blutstrom erfährt, in ein hörbares oder sichtbares Signal (**farbkodierte Doppler-/Duplexsonographie**) umgewandelt. Obwohl mit Hilfe des **Power-Doppler-Mode** und sehr hohen Untersuchungsfrequenzen (bis 20 MHz) eine ständige Sensitivitätssteigerung dieser Methode erreicht wurde, ist eine ausreichende Beurteilung der kapillären Endstrombahn gegenwärtig nicht möglich, wie auch unsere Vorversuche am Gallengang des Schweines gezeigt haben. Darüberhinaus ist diese Methode allenfalls semiquantitativ.

Die **Radioisotopenauswaschtechnik** ist eine gut evaluierte Methode, die v.a. zur Erfassung und Verteilung der Mikrozirkulation in Tumoren aber auch des menschlichen Darmes genutzt wurde und wird (Hulten et al.-1976, Song et al.-1972, Mäntylä et al.-1988). Verwendung finden dazu verschiedene Radioisotope (85 Kr, 133 Xe, 41 Ar oder 125 Iodoantipurin) (Forrester et al.-1980, Feldmann et al.-1998). Nach Injektion dieser

innerten, gut diffussiblen und fettlöslichen Substanzen wird deren Elimination über dem Zielgebiet durch Messung der Radioaktivität mit entsprechenden Szintillationsdetektoren erfasst (Feldmann et al.-1998, Johansson-1988). Die quantitative Kalkulation des totalen Blutflusses erfolgt unter Verwendung von Auswaschkurven und der Zierler'schen Formel bzw. des Algorithmus nach Kety (Zierler et al.-1965, Kety et al.-1960). Um genaue Ergebnisse zu erhalten, müssen dafür die Verteilungskoeffizienten zwischen Blut und Gewebe der verwendeten Radioisotope bekannt sein bzw. besser zum Zeitpunkt der Blutflussmessung in vivo bestimmt werden (Feldmann et al.-1998, O'Brien et al.-1974). Nachteilig ist die nicht kontinuierliche Bestimmbarkeit des Blutflusses. Vor allem aber der erhebliche apparative Aufwand als auch die Strahlenbelastung stehen einer routinemäßigen Anwendung unter intraoperativen Bedingungen im Wege.

Durch die **intraarterielle Injektion radioaktiv markierter Mikrokugeln** wurde versucht, den Blutfluss und dessen Volumenverteilung in der Darmwand zu diskriminieren (Greenway et al.-1972). Potentielle arterio-venöse Shunts und die Beeinflussung der Mikrozirkulation in Abhängigkeit von der verwendeten Kugelgröße stellen jedoch die Validität des Verfahrens in Frage (Johansson-1988, Greenway et al.-1972).

Bei der **Wasserstoff-Auswaschtechnik** handelt es sich um ein Verfahren, welches primär v.a. für die endoskopische Messung der regionalen gastralen Mucosadurchblutung entwickelt und klinisch eingesetzt wurde (Murakami et al.-1982, Cheung et al.-1984). Mit Hilfe einer Platin-Elektrode wurde Wasserstoff, welcher an der Gewebeoberfläche oxidiert, gemessen. Das Prinzip der blutflussbedingten Clearance von inhaliertem oder lokal gebildetem Wasserstoff erlaubt Rückschlüsse auf die Mikrozirkulation. Der Nachteil einer nicht kontinuierlichen Messung, v.a. aber offene Fragen zum genauen Verhalten des Wasserstoffs in den verschiedenen Geweben, standen der Verfahrensverbretung im Wege (Granger et al.-1985).

Die auf dem FICK'schen Prinzip basierende **Farbauswaschtechnik** hat in der mesenterialen Durchblutungsmessung nach Applikation vasoaktiver Medikamente validierte Daten erbringen können (Norryd et al.-1975). Die unzureichende Diskriminierung kleiner Gewebssareale und eingeschränkte Applikabilität in der Notfallsituation (Johansson-1988) verhindern den sinnvollen Einsatz für die eigenen Fragestellungen.

Das **Fluoreszenzmessverfahren** aus dem Gebiet der **Vitalfarbstoff-Injektions-Techniken** ist insbesondere zur Determination der intestinalen Durchblutung und

Gewebsvitalität bei intestinaler Ischämie eingesetzt worden (Mann et al.-1982, Carter et al.-1984).

Die Bezeichnung Vitalfarbstoff basiert auf der Tatsache einer aktiven Aufnahme von Fluorescein nur durch lebende Zellen, wobei die Illumination des Farbstoffes unter ultraviolettem Licht die Erkennung vitalen Gewebes ermöglicht. Die Technik ist mittlerweile an die minimal-invasiv chirurgischen Bedürfnisse adaptiert worden (Kam et al.-1993). Zur Festlegung des Resektionsausmaßes infolge einer mesenterialen Ischämie findet das Verfahren auch aktuell, v.a. im amerikanischen Sprachraum, Verwendung (Birth-2000). Einschränkungen erfährt diese elegante Methode durch die begrenzte Diskriminierung sehr kleiner Gewebsabschnitte und insbesondere durch die subjektive Einschätzung der Fluoreszenz, wodurch das Ziel einer Objektivierung der Gewebsvitalität nicht lösbar ist.

Die **gastrointestinale Tonometrie** (Messung des regionalen CO₂-Partialdruckes / pH-Wertes im Gewebe) sowie die **Messung des Sauerstoff-Partialdruckes im Gewebe** (ptiO₂) scheinen eine validierte Beurteilung der Gewebsvitalität zu erlauben und haben sich für verschiedene Fragestellungen auch im klinischen Einsatz bewährt (Poole et al.-1987, Fiddian-Green et al.-1991, Gutierrez et al.-1991, Boekstegers et al.-1994).

Dabei erfasst die ptiO₂ – Messung nicht nur die Mikrozirkulation, sondern auch die kapilläre O₂-Abgabe aus dem Hämoglobin, die O₂ –Diffusion in Kapillarwand, Parenchym und Interzellularsubstanz sowie die funktionelle Kapillardichte (Ehrly et al.-1992, Fleckenstein-1998, Gutierrez et al.-1991). Da die ptiO₂ – Messung somit auch in einem akut pathologisch verändertem Gewebe trotz Einblutung, Ödem, venöser Stauung, Mangeldurchblutung, Azidose und Temperaturveränderung einsetzbar ist (Fleckenstein-1998), schien sie für die eigene Fragestellung besonders geeignet. Mittlerweile steht mit dem LICOX- CMP-System® der Fa. GMS® ein Gerät zur Verfügung, das auch die klinischen und intraoperativen Forderungen erfüllen kann (Jacobi et al.-1995). Neuartige Mikrokatheter mit einer elektrochemisch reversiblen, geschlossenen polographischen Messzelle (REVODOX®) zeigen kontinuierlich den Absolutwert des ptiO₂ und erlauben Dank integriertem Thermoelement eine permanente Temperaturkompensation. Entsprechend haben wir die Anwendbarkeit der pO₂-Messung mit der beschriebenen Technik für die eigene Fragestellung überprüft. Da es sich bei den Gallenwegsstümpfen nicht um Messungen in einer abgeschlossenen Körperhöhle handelt, ist eine komplette intraparenchymale Lage des Messfeldes im zu messenden Gewebe erforderlich, um Verfälschungen durch die Umgebungsluft zu vermeiden. Dies ist jedoch, auch unter Verwendung von

Mikrokathetersonden mit einem etwa 1 cm langen und nur 0,64 mm dicken Messabschnitt (Abb. 1) aber einer auf der anderen Seite weniger als 1 mm dicken Gallenwegswand nicht praktikabel. Allein der Versuch der Sondenplatzierung führt zu einer erheblichen zusätzlichen Traumatisierung der zu anastomosierenden Gallenwegsstümpfe. Darüberhinaus wird durch das lokale Trauma der Sondenimplantation der pO₂-Mittelwert für mindestens etwa 10 – 20 min. beeinflusst (Fleckenstein-1998, van Santbrink et al.-1996). Längere Kalibrations- und Untersuchungszeiten schränken die Verwendbarkeit in der Notfallsituation zusätzlich ein. Der Versuch, durch intraluminale Lage des Messfeldes (nach Gallenwegsdurchtrennung) unter der Vorstellung des direkten Mukosakontaktes zur Gallenwegswand, und eines Luftabschlusses durch den Gallefluss erbrachte jedoch zu keinem Zeitpunkt konstante Werte. Alle genannten Limitierungen gelten auch für die Tonometrie, so dass diese Verfahren für die extrahepatischen Gallenwege fallen gelassen werden mussten.

Weitere Verfahren wie die **Elektromyographie**, **Thermographie** und **Pulsoximetrie** sind für die dargestellte Fragestellung zu wenig empfindlich, auf Grund der Größe der Messsonden nicht applikabel bzw. intraoperativ nicht praktikabel (Matern et al.-1996, Bussemaker et al.-1972, Marston et al.-1986).

Zusammenfassend waren nach kritischer Methodenbewertung vom theoretischen Aspekt und tierexperimentellen Vorversuchen letztlich nur die Laser-Doppler-Flowmetrie tatsächlich für unsere Fragestellung praktisch einsetzbar.

Zahlreiche Studien haben mittlerweile eine hohe Korrelation zwischen dem Laserdopplersignal und dem totalen Blutfluss (TBF) gemessen mittels Radioisotopenauswaschtechnik (Ahn et al.-1988), Wasserstoff-Auswaschtechnik (Gana et al.-1987, Di Resta et al.-1987), Fluoreszenzmessverfahren (Perbeck et al.-1990), Intravitalmikroskopie (Tymml und Ellis-1985), Injektion radioaktiv markierter Mikrokugeln (Kvietys et al.-1985), elektromagnetische Flowmetrie (Allen et al.-1987) und Gewebe-Sauerstoff-Partialdruck-Messung (Sakaguchi et al.-1990, Krohg Sorenson und Lunde-1993) demonstriert.

Um ein valides Laserdopplersignal zu erhalten, dass auch mit der lokalen Mikrozirkulation in dem interessierenden Gewebsareal korreliert, sind Verständnis und entsprechende Berücksichtigung der gerätetechnischen aber auch der physiologischen Parameter, welche

direkten Einfluss auf das Dopplersignal haben, absolute Voraussetzung. Die Auswahl des Lasersystems und insbesondere der Laser-Sonde muss immer unter Berücksichtigung des zu untersuchenden Gewebes und der jeweiligen Fragestellung erfolgen. So konnten Ahn et al. nachweisen, dass mit einigen der ersten kommerziell erhältlichen Laser-Doppler-Systeme höhere Blutflussraten ($> 50 \text{ ml/min} \times 100\text{g}$) v.a. im Bandbereich von 4 kHz deutlich zu gering gemessen wurden (Ahn et al.-1987). Die nächste Gerätegeneration enthielt bereits weiterentwickelte Signalprozessoren, die den bei höheren Flussraten auftretenden Effekt der multiplen Doppler-shift's berücksichtigten und nun v.a. im Bandbereich von 12 kHz eine exzellente Korrelation zwischen TPF und Dopplersignal gewährleisteten (Nilsson-1984, Ahn et al.-1987, Johansson-1988).

Für die gastrointestinale Laserdopplerflowmessung ist eine Kalibration des ursprünglich in Volt abgegriffenen Signal's in absoluten Flusseinheiten (FPU = Flow Perfusion Units, Einheit: $\text{ml} / \text{min} \times 100\text{g}$) üblich. Angezeigt wird insofern der lokale Blutfluss, d.h. das in einer festgelegten Zeiteinheit (min) durch ein festgelegtes Gewebevolumen (100g) zirkulierende Blutvolumen (ml). Bereits durch die unterschiedlich verwendeten Termini (Flussmessung, Flowmessung, Perfusionsmessung, TBF = Totaler Blutfluss) kommt jedoch eine gewisse Uneinheitlichkeit und Widersprüchlichkeit bezüglich der gemessenen Größe des Ausgangssignals der Laserdopplermessung zum Ausdruck. Der „Flow“ gibt im eigentlichen Sinne nur die Anzahl von Erythrozyten an, die durch ein festgelegtes Gewebevolumen in einer festgelegten Zeiteinheit fließen. Durch die Laserdopplermessung erfasst wird in der Tat nicht der totale Blutfluss bzw. Blutvolumenfluss, sondern nur der Erythrozytenfluss („red blood cell flux“), da der eigentlich gemessene Dopplershift nur durch die Reflexion an den korpuskulären Blutbestandteilen hervorgerufen wird. Zur Verdeutlichung: würde in den Blutgefäßen eine reine Elektrolytlösung zirkulieren, würde das Laserdopplersignal gegen „0“ gehen. Dies wird von einigen Autoren als Vorteil der Laser-Doppler-Flowmetrie bezeichnet, da letztlich nur der Erythrozytenflow für die Sauerstoffversorgung des Gewebes - im Gegensatz zum Plasmafluss - entscheidend ist (Almond-1993).

Über die unterschiedliche Gewebeeindringtiefe bzw. das Messvolumen (sample volume) nimmt die Konfiguration der Lasersonde einen entscheidenden Einfluss auf das Messergebnis. Verschiedene Autoren haben demonstriert, dass Gewebepenetration und Messtiefe sowohl vom Durchmesser der optischen Fasern als auch in entschiedenem Maße vom Abstand zwischen Sende- und Empfangsfaser an der Stelle des Gewebeeintritts, entsprechend dem Abstand, den das Licht durch das Gewebe passieren muss, abhängen (Johansson et al-1991,

Hirata et al.-1988). Eine genaue Kalkulation der Eindringtiefe ist theoretisch möglich (Bonner et al, 1987). Sie scheitert unter praktischen Bedingungen jedoch zumeist, da nur die Wellenlänge des Laserlichtes und allenfalls die Lichtfasergeometrie bekannt, die zur Berechnung notwendige optische Gewebecharakterisierung unter klinischen oder experimentellen Bedingungen aber unbekannt ist (Borgos-1993).

Für die extrahepatischen Gallenwege und die aktuelle Fragestellung ist ein sample-volume von etwa 1 mm^3 und eine Eindringtiefe von etwa 1 mm geeignet. Deutlich größere Messvolumen erlauben keine ausreichend scharfe Diskriminierung von „gut“ und „schlecht“ durchblutetem Gewebe hinsichtlich einer eventuell erforderlichen Nachresektion der Gallenwegsstümpfe (Birth-2000). Deutlich größere Eindringtiefen können durch Miterfassung des Umgebungsgewebes zu Verfälschungen der Messwerte führen. Unabhängig von den Herstellerangaben ist deshalb eine Überprüfung der tatsächlichen Eindringtiefe grundsätzlich zu empfehlen, v.a. immer dann, wenn Organe mit einer inhomogenen Blutflussverteilung wie z.B. die Darmwand oder anatomisch eng begrenzte Strukturen (Haut, Gallenwege...) untersucht werden sollen. Hierzu können einfache Tests wie der von Johansson beschriebene Spiegel-Test und der Interposition's-Test genutzt werden (Johansson-1988). Der Spiegel-Test basiert auf der Tatsache, das ausgesendetes Laserlicht nur bei einer Eindringtiefe die deutlich über die zu messende Gewebedicke hinausgeht, in einem direkt hinter dem Gewebe positionierten Spiegel reflektiert wird und zu einem signifikanten Anstieg des Dopplersignal's führt. Auf der anderen Seite kann durch Interposition von unterschiedlich dicken Schichten nichtperfundierten Gewebes zwischen Laser-Doppler-Sonde und dem zu untersuchenden Gewebe festgestellt werden, ab welcher Interpositionsdicke ein signifikanter Abfall des Laser-Doppler-Signals zu verzeichnen ist. Von den meisten Arbeitsgruppen wurden noch Mitte der 80-er Jahre auf der Basis von theoretischen Betrachtungen und Flüssigkeitsmodell-Studien (Nilsson et al.-1980, Andersson und Parrish-1981) sowie tierexperimentellen Untersuchungen (Feld et al.-1984, Kiel et al.-1985) für den Gastrointestinaltrakt Messtiefen von etwa 1 mm angenommen. Die von Johansson mit Hilfe der beschriebenen Tests zusammengetragenen Daten implizierten erstmals eine Messtiefe von wenigstens 6mm mit der von ihm genutzten 0,7 mm Glasfaser, während bei Verwendung einer 0,5 mm Glasfaser nur 1-2 mm Eindringtiefe am Gastrointestinaltrakt erzielt wurden (Johansson-1988).

Entsprechend sind wir für die von uns genutzten Systeme vor Beginn der Messreihen vorgegangen. Dabei konnten die Herstellerangaben mit einer tatsächlichen Eindringtiefe von 1

– 1,5 mm bestätigt werden, so dass eine ausschließliche Erfassung der zu messenden Gallenwegswand gewährleistet war.

Als Haupteinschränkung bezüglich der Validität der Laser-Doppler-Flowmetrie gelten nach wie vor Bewegungsartefakte (Johansson-1988). Da das Dopplersystem jede relative Bewegung zwischen Sonde und Gewebe registriert, kann dies zu einer nicht unerheblichen Verfälschung der Messwerte führen. Insofern ist anzustreben, die Sonde so zu halten, dass sie sich in Beziehung zum zu untersuchenden Gewebe nicht bewegt, ohne jedoch dabei einen signifikanten Druck (der zu einer Einschränkung der Mikrozirkulation führen könnte) auf das Gewebe auszuüben. Entsprechend sind eine Reihe von Methoden zur Sondenplatzierung beschrieben, die dieser Idealforderung Rechnung tragen sollen. Dazu gehören die Verwendung von Mikromanipulatoren und die Befestigung der Sonde direkt am Gewebe mittels Naht oder doppelklebender Folie (Eymann-1995). Durch den gleichzeitigen Einsatz eines sogenannten „Floating Placement Device“ bzw. Balancearmes, der das Gewicht von Sonde und Verbindungskabel permanent ausgleicht, und eines speziellen Gewebeklebers zur Sondenfixierung wurde versucht, freie Gewebebewegungen in allen 3 Ebenen zuzulassen, ohne dass eine relative Bewegung zwischen Sonde und Gewebe oder eine Gewebekompression resultieren (Eymann-1995). Bei sehr sensitiven Geweben wurden „Non-Contact-Holder“ verwendet, um jeglichen Sondendruck auf das Messareal zu verhindern. Hierbei handelt es sich um einen ringförmigen Sondenhalter, der einen zirkulären Gewebekontakt zur Sondenfixation herstellt, ohne dass das im Zentrum befindliche zu untersuchende Gewebeareal direkt kontaktiert wird (Eymann-1995). Da für die zu klärende Fragestellung mehrere rasch aufeinanderfolgende Messungen an unterschiedlichen Lokalisationen notwendig waren, entfiel aus Gründen der Praktikabilität jegliche dieser oben beschriebenen Möglichkeiten zur Sondenplatzierung. Dementsprechend musste die Sondenapplikation manuell erfolgen. Um Bewegungsartefakte und Applikationsdruck möglichst gering zu halten, wurde die Sonde vorsichtig auf das Gewebe aufgelegt, so dass der Gewebekontakt nur durch das Gewicht des Sondenkopfes hergestellt wurde. Mit der oben beschriebenen Technik wurde sie in situ gehalten, ohne zusätzlichen manuellen Druck auszuüben. Dass durch diese Technik keine Reduzierung der Mikrozirkulation hervorgerufen wurde, zeigte sich in der Tatsache, dass unter vorsichtigen Anheben des Sondenkopfes bis zum Aufheben des Gewebekontaktes kein Ansteigen des Dopplersignales beobachtet wurde. Dabei zeigten sich seitlich abstrahlende Sonden als besser praktikabel im Vergleich zu Monofasern bzw. prograd abstrahlenden Kabelsonden.

Zur Erkennung und Berücksichtigung der Bewegungsartefakte als auch Auswahl des geeigneten Messzeitpunktes können im wesentlichen 2 gerätetechnische Hilfsmittel verwendet werden. Zum ersten ist hier die Kurvendarstellung zu nennen, die dem „point recording“, d.h. der rasch wechselnden Anzeige des momentan gemessenen TBF als Zahlenwert, entscheidend überlegen ist. Die Darstellung der Flowkurve erlaubt ein viel besseres Verständnis der gesamten Messung. So können z.B. atmungs- oder herzs Schlagbedingte Messwertveränderungen als synchrones pulsatile, der eigentlichen Kurve aufgesetztes Signal, erkannt werden. Sie sind relativ glatt im Vergleich zu spitzen kurzzeitigen Messwertausreißern, bedingt durch manuelle Bewegungsartefakte. Auch das Ausmaß anderer, kurzfristig auf die Messung einwirkender Faktoren, kann an der Kurvendarstellung erkannt bzw. bei langfristig stabilem Kurvenverlauf ausgeschlossen werden.

Als zweites Hilfsmittel ist die Mittelwertbildung aller Messwerte eines geeigneten Messzeitraumes zu nennen, die auf der Kurvendarstellung aufbaut. Nach Positionierung der Sonde wird abgewartet, bis ein kontinuierliches stabiles Dopplersignal, entsprechend einem weitgehend horizontalen Kurvenverlauf, erreicht ist, bis das eigentliche Messintervall gestartet und nach ca. 15 Sekunden gestoppt wird. Durch Einfrieren der Messkurve auf dem Monitor konnte ausgeschlossen werden, dass im betreffenden Zeitraum relevante Bewegungsartefakte abgebildet wurden. Bei eindeutig sichtbaren nicht physiologischen Artefakten wurde nicht, wie z.T. empfohlen, eine Filterung aller Werte durchgeführt um die Kurve zu glätten und den Einfluss solcher Artefakte zu reduzieren, sondern das Messintervall verworfen und die Messung erneut gestartet. Bei einer Messfrequenz von 10 Hz und einem Messzeitraum von ca 15 Sekunden umfasste der Messzeitraum etwa 150 Einzelmessungen, aus denen die geräteinterne Software den entsprechenden Mittelwert berechnet. Das bedeutet, dass jeder für eine Lokalisation angegebene Einzelmesswert dem Mittelwert eines Messintervalls entspricht. Durch dieses Vorgehen wird die Validität der Einzelmessung wesentlich verbessert.

Durch Einsatz des Laser-Dopplers ließ sich von verschiedenen Autoren aufzeigen, dass der Blutfluss in bestimmten Organen einer sehr raschen zeitlichen Änderung unterliegen kann (Tenland et al.-1983, Steinmeier et al.-1991). Entsprechend empfahl Almond Messzeiträume von etwa 30 – 60 sek. um die erhaltenen Ergebnisse repräsentativer zu machen (Almond-1993). Diesen Hinweisen wurde durch das Vorgehen einer mehrminütigen Messung und Registrierung des Messwertes bis zur Abbildung eines längerzeitigen stabilen Kurvenverlaufes Rechnung getragen.

Da sowohl Kurvendarstellung als auch Mittelwertbildung nur von dem Moor[®]-System unterstützt wurden, haben wir uns in der weiteren Messwertverarbeitung alleinig auf die mit diesem System erhobenen Messwerte bezogen.

Da die Mikrozirkulation in direktem Maße von der Makrozirkulation abhängt, nimmt der Blutdruck und der Blutfluss in den Viszeralarterien direkten Einfluss auf die Messergebnisse. Bezüglich des Blutdruckes konnten Shepherd et al. eine lineare Korrelation nachweisen (Shepherd et al.- 1987). Insofern haben wir während der intraoperativen Messung durch Narkoseführung und Infusionstherapie ohne Notwendigkeit der Applikation blutdruckwirksamer Medikamente den nicht invasiv gemessenen mittleren Blutdruck zwischen 50 und 75 mmHg gehalten (Birth-2000).

Weiterhin muss beachtet werden, dass auch durch Druckeinwirkungen auf das Gewebe in der direkten Umgebung des eigentlichen Messareals eine Komprimierung der Blutzufuhr und damit Messwertbeeinflussung möglich ist (Eymann-1995). Aus diesem Grund haben wir während aller Messungen auf das sonst zur Einstellung des Situs übliche Abstopfen der Umgebungsstrukturen mit Bauchtüchern oder Streifentamponaden völlig verzichtet. An weiteren, die Laserdoppler-Messung beeinflussenden Faktoren, sind der Hämatokrit und die Gewebetemperatur zu nennen.

Über die der Laserdopplermessung zu Grund liegenden Lichtreflektion an den zirkulierenden Erythrozyten nimmt die Anzahl zirkulierender Blutzellen pro Volumeneinheit (Hämatokrit) unmittelbaren Einfluss auf das Ausgangssignal (Almond-1993). Durch direkt präoperative Hämatokritmessung ließen sich signifikante Unterschiede zwischen den eigenen Versuchstieren ausschließen. Gleichzeitig gelang es durch schonende, fast blutungsfreie Präparation und ein standardisiertes, intraoperativ moderates Infusionsmanagement den Hämatokrit in einem Bereich von 0,35 bis 0,41 zu halten. Eine signifikante Messwertbeeinflussung konnte somit im eigenen Versuchsansatz ausgeschlossen werden. Inwieweit eine potentiell nicht ausschließbare, aber letztlich nicht messbare, lokale Ungleichverteilung der Erythrocyten im Plasma die Messung beeinflussen können, bleibt unklar. Erhebliche Einflüsse sind jedoch bei Vorliegen eines während der Messung horizontalen Kurvenverlaufs weitgehend auszuschließen.

Die Gewebetemperatur kann über die reflektorische Vasokonstriktion bzw. –dilatation einen signifikanten Einfluss auf den peripheren Blutfluss nehmen. So haben Studien gezeigt, dass

ein maximaler Blutfluss unter Gewebeerwärmung auf 42°C erreicht werden kann (Eymann-1995). Bei Organen mit einer ausgeprägten Thermoregulation und nervalen Beeinflussbarkeit wie beispielsweise der menschlichen Haut, ist ein Vergleich der Absolutwerte von Laserdopplermessungen möglicherweise irreführend, da physikalische und mentale Aktivität, Stress oder Postaggressionstoffwechsel, Umwelteinflüsse und nicht zuletzt pharmakologische Substanzen ein unterschiedliches Ausgangsniveau der Organdurchblutung bewirken können. Zur besseren Vergleichbarkeit sind deshalb die Anwendung von Provokationstest empfohlen worden (Borgos-1993). Obwohl es sich bei Schweinen um sehr stressempfindliche Tiere handelt, war unter dem Gesichtspunkt der Messdurchführung während ausreichend tiefer Narkose eine stressbedingte Volumenumverteilung vernachlässigbar. Viel wichtiger sind demgegenüber Temperatureinflüsse, da am offenen Abdomen gemessen wird, so dass die verdunstungsbedingte Abkühlung, insbesondere exponierter Organe, durchaus relevant ist. Zur Erfassung der Gewebetemperatur verfügt die von uns eingesetzte Laserdopplersonde über ein integriertes Thermoelement, durch welches eine kontinuierliche Temperaturaufzeichnung während der Durchblutungsmessung erfolgte. Bei allen Messungen lag die Temperatur im Bereich von 35,5 bis 36,5 ° C , so dass eine signifikante Beeinflussung der Messung durch Temperaturunterschiede ausgeschlossen werden konnte.

Während Tageslicht bzw. normales Raumlicht keinen Einfluss auf die Laserdopplermessung nimmt, können durch die Einstrahlung von sehr hellem Licht, mit einer dem Laserlicht nahekommenden Wellenlänge, fehlerhafte Messungen resultieren (Eymann-1995).

Entsprechend haben wir nach Sondenapplikation, jeweils vor Messbeginn, die Operationslampen abgeschaltet, um eine relevante Messwertverfälschung durch externe Lichteinstrahlung zu vermeiden.

Da kein einheitlicher Standard einer in-vitro-Kalibration besteht, ist eine Übertragung der mit unterschiedlichen Geräten gemessenen FPU-Werte, auch bei ähnlicher Geräte- und Sondenkonfiguration, nicht zulässig. Dies hat sich in den eigenen Messungen im Vergleich der verwendeten Systeme: Transonic® vs. Moor® bestätigt. Jegliche Anwendung, unabhängig von Lokalisation und Fragestellung, bedarf deshalb zunächst des Einsatzes unter physiologischen Bedingungen. Nur so können „Normalwerte“ für die individuelle Gerätekonstellation gewonnen werden.

Leider ist in vielen Publikationen die Dokumentation der verwendeten Geräte, Laser-Sonden und Software (Filterung) ungenügend, was einen Literatur-Vergleich der Ergebnisse erheblich erschwert.

Um den Einsatz der Laser-Doppler-Flowmetrie unter Schädigungsbedingungen am Ductus hepatocholedochus zu evaluieren, war zunächst ein geeignetes Tiermodell zu finden. Hier bietet sich das Schwein als sehr gutes Tiermodell für Untersuchungen an den extrahepatischen Gallenwegen an, da sowohl deren Anatomie (Kramer und Schröder-1984) als auch deren sonographisch bestimmbare Lumenweiten mit durchschnittlich 3,95 mm (2,5 –7,2 mm) im wesentlichen denen am Menschen unter physiologischen Verhältnissen entsprechen (Birth und Weiser-2000).

Auch die von uns ausgewählten Laborparameter stellen entsprechend aktueller veterinärmedizinischer Literatur die geeigneten Werte zur Erfassung hepatobiliärer Pathologien am Schwein dar (Kramer und Schröder-1984, Kraft und Dürr 1999).

In der Beurteilung der Validität der Laser-Doppler-Flowmetrie wird immer wieder die individuelle als auch interindividuelle Variabilität der Messwerte als nachteilig angesehen. Warum am selben Organ und z.T. nur gering unterschiedlicher Lokalisation eine so deutliche Variabilität besteht, ist nicht vollständig geklärt. In erster Linie werden lokale Unterschiede in der Kapillararchitektur bzw. mikrovasculären Organisation des jeweiligen Gewebes verantwortlich gemacht (Johnson et al. -1984, Borgos-1993). Um dieses Problem zu umgehen sind im wesentlichen 2 Wege beschritten worden. Zum einen kann an verschiedenen, dicht nebeneinander liegenden Lokalisationen gemessen werden und anschließend eine Mittelung der Einzelmesswerte erfolgen. Dieses Vorgehen wurde auch in den eigenen Untersuchungen gewählt. An allen zu messenden 4 Lokalisationen des Ductus hepatocholedochus (distal und proximal des Schädigungsareals, Schädigungsareal, distaler und proximaler Stumpf und distaler und proximaler Anastomosenbereich) wurden jeweils medial und lateral Laserdopplermessungen durchgeführt und der Mittelwert beider Messungen als entsprechender Wert dieser Lokalisation angegeben.

Die Reproduzierbarkeit der Messungen und damit die individuelle lokalisationsbezogene Variabilität kann mit einer durchschnittlichen Abweichung von 29,81 FPU (5,5 bis 89 FPU, bei einem Ausreißer, s.o.) absolut zufrieden stellen.

Die individuelle lokalisationsunabhängige Variabilität, d.h. die Spannbreite des Ausgangssignals an unterschiedlichen Lokalisationen des Ductus choledochus beim selben Tier unter physiologischen Bedingungen lag mit im Median 109,6 FPU (53 – 372 FPU) deutlich höher. Am Ductus choledochus des Schweines war auch in den eigenen Untersuchungen die interindividuelle, von der Lokalisation unabhängige Variabilität mit 450,2 FPU bei „Normalwerten“ von 208 bis 658 FPU beträchtlich.

Diese hohe intra- und interindividuelle Variabilität ist jedoch auch in erheblichen Maße auf die lokalisationsbezogenen Perfusionsunterschiede zurückzuführen, fanden sich doch bei fast allen Tieren proximal signifikant höhere Werte als in den distalen Choledochusabschnitten. Da dies sowohl die Stümpfe, die Anastomose als auch die Messungen jeweils 1 cm vom Schädigungs-/Stumpf-/Anastomosensbereich entfernt betraf, glauben wir, dass die Ursache im anatomischen Verlauf der Blutgefäße bedingt sein kann.

Trotz dieser deutlichen Variabilität unter physiologischen Bedingungen war eine mechanische Schädigung auch nach Resektion der bereits makroskopisch eindeutig minderdurchbluteten Areale immer an einem zumeist signifikanten Messwertabfall erkennbar. Unter der Prämisse eines Vergleiches mit nicht geschädigten Arealen an verschiedenen Lokalisationen ist somit unter Verwendung des Laserdopplers in der dargestellten Konfiguration eine Quantifizierung und damit Objektivierung der lokalen Mikrozirkulation möglich. Damit ist ein wesentliches Ziel der Arbeit erreicht worden!

Durch den Nachweis einer hochsignifikanten Korrelation zwischen den laserdopplerflowmetrisch bestimmten Durchblutungswerten und der Bindegewebsbildung jeweils im Anastomosensbereich kommt der Laser-Doppler-Flowmetrie im Tiermodell eine für die Prognose entscheidene Aussagekraft zu.

In der univariaten Analyse zeigte sich, dass der für die Stenosebildung und Langzeitprognose entscheidene Ergebnisparameter: das Ausmaß der Bindegewebsbildung, bei den Tieren aus der Nicht-Nachresektionsgruppe, d.h. mit einer nur laserdopplerflowmetrisch nachweisbaren eingeschränkten Durchblutung signifikant vermehrt war. Gleichzeitig fand sich bei diesen Tieren häufiger makroskopisch und sonographisch eine beginnende Stenosebildung. Folgerichtig fanden sich bei den Tieren mit einer laserdopplerflowmetrisch reduzierten Durchblutung im Langzeitverlauf der Laborparameter auch signifikant erhöhte Cholestaseparameter und z.T. Leberwerte.

Damit war die objektive Messung mittels Laser-Doppler-Flowmetrie der alleinigen subjektiven Beurteilung durch den Chirurgen überlegen.

Die Frage nach einer genauen Messgröße, bei der die Mikrozirkulation soweit eingeschränkt ist, dass mit großer Wahrscheinlichkeit mit einem schlechten Ergebnis zu rechnen ist, kann auch für das vorliegende Ergebnis nicht eindeutig beantwortet werden, da auch eine genaue Definition eines „schlechten Ergebnisses“ schwierig ist. Nur zwei Tiere zeigten im postoperativen Verlauf eine Anastomoseninsuffizienz. Dies ist unserer Meinung nach darauf zurückzuführen, dass auch bei allen Tieren der Schädigungsgruppe bis in einen makroskopisch ausreichend durchbluteten Bereich nachreseziert worden war.

Die eigenen Ergebnisse haben jedoch gezeigt, dass bei laserdopplerflowmetrischem Nachweis von Anastomosen-Perfusionswerten, die signifikant unter den Minimalwerten eines gesunden Vergleichskollektives liegen, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mittelfristig mit nicht optimalen Ergebnissen (funktionell relevante Anastomosenengen) zu rechnen ist.

Damit stellt die Laser-Doppler-Flowmetrie zumindestens nach den Ergebnissen im Tiermodell ein Hilfsmittel dar, das dem Chirurgen in seiner Beurteilung der Stumpfdurchblutung hilfreich sein kann. Dabei ist das Verfahren nicht invasiv.

Die manuelle Positionierung der Laserdopplersonden gestattet eine nicht gewebetraumatisierende Applikation in jeder zugänglichen „area of interest“. Bei einem Vorgehen in der oben dargestellten Weise ist eine relevante Gewebekompression nicht nachweisbar. Die methodenbezogene Morbidität ist gleich null, da keinerlei zusätzliche Präparation, über das für die operative Rekonstruktion hinausgehende Maß notwendig und eine Gewebeverletzung bei entsprechend vorsichtiger Handhabung nicht zu befürchten ist. Lediglich das Risiko einer intraabdominellen Infektion durch eine nicht ausreichend sterilisierte Sonde ist theoretisch gegeben. Für den intraoperativen Einsatz am Menschen muss die alleinige Kaltsterilisation mit Glutaraldehyd (Cidex®) wie von den Herstellern z.T. empfohlen und im vorliegenden Tierexperiment praktiziert, in der Tat als nicht ausreichend bezeichnet werden. Da die Sonden nicht autoklaviert werden dürfen, bleiben die Gassterilisation bzw. alternativ die Bestrahlung oder Plasmasterilisation. Zusammenfassend halten wir deshalb weitergehende Studien, die den Einsatz dieses Verfahrens unter humanen Bedingungen evaluieren, für sehr sinnvoll.

5. Zusammenfassung

Die biliäre Rekonstruktion durch Reanastomosierung nach iatrogener Durchtrennung an Gallenwegen stellt ein nach wie vor aktuelles Problem dar. Für die zumeist unbefriedigenden Langzeitergebnisse sind vor allem unzureichende lokale Durchblutungsverhältnisse anzusehen. Die Beurteilung über die Stumpfdurchblutung unterliegt aktuell lediglich der subjektiven Bewertung durch den Operateur. Eine messtechnische Objektivierung könnte einen Ausweg aus diesem diagnostischen Dilemma bringen.

Der erste Schritt unserer Untersuchungen war es, ein Verfahren zu finden, das nicht nur unter tierexperimentellen Bedingungen einsetzbar ist, sondern auch alle Erfordernisse des chirurgischen Routinealltags ausfüllt. Nach kritischer Methodenbewertung war letztlich nur die Laser-Doppler-Flowmetrie tatsächlich für unsere Fragestellung einsetzbar. Der zweite Schritt unserer Untersuchungen war es, ein geeignetes Tiermodell für Untersuchungen an den extrahepatischen Gallenwegen zu finden. Hier bietet sich das Schwein sehr gut an.

Im Rahmen der von uns durchgeführten Messungen unter Verwendung des Laserdopplers und durch die Vergleiche mit nicht geschädigten Arealen an verschiedenen Lokalisationen war es uns gelungen, die lokale Mikrozirkulation zu quantifizieren und damit zu objektivieren. Durch den Nachweis einer signifikanten Korrelation zwischen den laserdopplerflowmetrisch bestimmten Durchblutungswerten und der Bindegewebsbildung jeweils im Anastomosenbereich, als entscheidendes Parameter für die Stenosebildung sowie den erhöhten Cholestaseparametern und z.T. Leberwerten, kommt der Laser-Doppler-Flowmetrie eine für die Langzeitprognose entscheidene Aussagekraft zu. Damit stellt die Laser-Doppler-Flowmetrie zumindestens nach den Ergebnissen im Tiermodell ein Hilfsmittel dar, dass dem Chirurgen in seiner Beurteilung der Stumpfdurchblutung hilfreich sein kann.

Die Frage nach einer genauen Messgröße, bei der die Mikrozirkulation nicht mehr ausreichend ist, konnte nicht beantwortet werden. Dies, als auch die Einsetzbarkeit unter humanen Bedingungen, müsste durch weitergehende Studien geklärt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Adrian RJ, Borgos JA (1986) Laser Doppler Flow Monitor. U. S. Patent 4, 596, 254
2. Ahn H, Johansson K, Lundgren O, Nilsson GE (1987) In vivo evaluation of signal processors for laser Doppler tissue flowmeters. *Med and Biol Eng and Comput* 25:207-211
3. Ahn H, Lindhagen J, Nilsson GE, Salerud EG, Jodal M, Lundgren O (1985) Evaluation of laser Doppler flowmetry in the assessment of intestinal blood flow in cat. *Gastroenterol* 88: 951-957
4. Allen PI, Gourevitch D, Goldman M (1987) Non-invasive endoscopic technique to assess gastrointestinal perfusion. *Br J Surg* 74: 1053-1055
5. Almond NE (1993) Laser Doppler Flowmetry: Theory and Practice. In Belcardo GV, Hoffmann U, Bollinger A, Nicolaides AN (Editors): *Laser Doppler*. Med-Orion-Verlag. S. 17-31
6. Andersson RR, Parrish JA (1981) The optics of human skin. *J Invest Dermatol* 77: 13-19
7. Andren-Sandberg A, Johansson S, Bengmark S (1985) Accidental lesions of the common bile duct at cholecystectomy. *Ann Surg* 201:452-455
8. Birth M, Gerberding J, Markert U, Brugmanns F, Wohlschläger CH, Bruch HP (2000) Die biliäre End-zu-End-Anastomosierung mit extramucösen Titan-Clips. Erste Ergebnisse einer neuen Technik. *Zentralblatt für Chirurgie*
9. Birth M, Kolaska X, Roblick U, Broll R, Weiser HF, Bruch HP (1999): Determination of biliary tissue vitality following iatrogenic bile duct injuries. 38th World Congress of Surgery. Wien, Österreich, 15. - 20. August 1999 publiziert in: *Abstract book of the World Journal of Surgery*, S. 84

10. Birth M, Kolaska X, Wohlschläger CH, Markert U, Bruch HP: Quantifizierte Durchblutungsverhältnisse der Gallenwege als Prediktor einer erfolgreichen biliären Anastomosierung. 165. Tagung der Vereinigung Nordwestdeutscher Chirurgen, Kiel., 15. - 17. Juni 2000
11. Birth M, Kolaska X, Gerberding J, H.-F. Weiser HF: Laserdopplerflowmetrie und Spektrophotometrie - Ist die Gewebsvitalität intraoperativ quantifizierbar? 34. Symposium der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Endoskopie und Sonographie (CAES) der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Rotenburg, 25.-26. September 1998
12. Birth M, Roblick U, Brugmans F, Eichler M, Weiser H.-F. Laparoscopic ultrasonography reliably visualizes bile duct injuries. A blind randomized porcine study. Langbeck's Arch Surg 1999; 384:360-365
13. Birth M, Weiser HF (2000) Transkutane Sonographie: Organbezogene Untersuchung der Gallenblase und der Gallenwege. In H.F.Weiser, M.Birth (Hrsg.) Viszeralchirurgische Sonographie. Lehrbuch und Atlas, Springer Verlag. Berlin - Heidelberg -New York 2000, S. 88 – 131
14. Boekstegers P, Weidenhöfer S, Kapsner T, Werdan K (1994) Skeletal Muscle pO₂ in Patients with Sepsis. Crit Care Med 22: 640-650
15. Bonner IZ, Nossal R (1981) Model for Laser Doppler measurements of blood flow in tissue. Appl Optics 20:2097-2107
16. Borgos J (1993) Principles of Instrumentatio: Calibration and Technical Issues. In Belcardo GV, Hoffmann U, Bollinger A, Nicolaidis AN (Editors): Laser Doppler. Med-Orion-Verlag. S. 189-200
17. Böttger T, Junginger T (1991) Long term results after surgical treatment of iatrogenic injury of the bile ducts. Eur J Surg 157:477-480

18. Bussemaker JB, Lindemann J (1972) Comparison of methods to determine viability of small intestine. *Ann Surg* 176: 97
19. Carlson E, Zukowski CF, Campell J et al (1977) Morphological, biophysiological and biochemical consequences of ligation of the common bile duct in a dog. *Am J Path* 86:301-312
20. Carroll BJ, Birth M, Phillips EH (1998) Common bile duct injuries that result in litigation. *Surgical Endoscopy* 12: 310 – 314
21. Carter MS, Fantini GA, Sammartano RJ, Mitsud S, Silverman DG, Boley SJ (1984) Qualitative and quantitative fluorescence in determining intestinal viability. *Am J Surg* 147:117-122
22. Cheung LY, Sonnenschein LA (1984) Measurement of regional gastric mucosal blood flow by hydrogen gas clearance. *Am J Surg* 147: 32-37
23. Csendes A, Diaz JC, Burdiles P, Maluenda F (1989) Late results of immediate primary end to end repair in accidental section of the common bile duct. *Surg Gynecol Obstet* 168: 125-130
24. de Mul FFM, van Spijker J, van der Plas D, Greve J, Aarnoudse JG, Smits TM (1984) Mini-laser-Doppler blood flow monitor with diode laser source and detection integrated in the probe. *Appl Optics* 23:2970-2973
25. DiResta GR, Kiel JW, Riedel GL, Kaplan P, Shepherd AP (1987) Hybrid blood flow probe for simultaneous H₂ clearance and laser-Doppler velocimetry. *Am J Physiol* 253: G 573-81
26. Drost CJ (1978) Vessel Diameter-Independent Volumen Flow Measurements using Ultrasound. *Proceedings San Diego Biomedical Symposium* 17: 299-302

27. Ehrly AM, Fleckenstein W, Landgraf H (Eds) (1991) Clinical Oxygen Pressure Measurement III. Blackwell Ueberreuter Wissenschaft Verlag, Berlin
28. Einav SH, Berman J, Fuhro RL, Di Giovanni PR, Fridman JD, Fine S (1975) Measurement of blood flow in vivo by Laser Doppler flowmetry through a microscope. *Biorheology* 12:203-205
29. Eymann S (1995) Selection of a Probe Holder for Laser Doppler Flowmetry. In Eymann S (editor) *Transit Times. Developments in Ultrasonic (Transit Time) Bloodflow Measurement*. S. 6
30. Feld AD, Fondacaro JD, Holloway GA, Jacobson ED (1984) Laser Doppler velocimetry: a new technique for the measurement of intestinal mucosal blood flow. *Gastrointest Endosc* 30: 225-229
31. Feldmann HJ, Molls M, Vaupel P (1998) Clinical Investigations on Blood Perfusion in Human Tumors. In Molls M, Vaupel P: *Blood Perfusion and Microenvironment of Human Tumors*. Springer Berlin-Heidelberg-New York 1998. S.47-62
32. Fiddian-Green RG (1991) Should measurements of tissue pH and PO₂ be included in the routine monitoring of intensive care patients. *Crit Care Med* 19: 141-143
33. Fleckenstein W (1998), Persönliche Mitteilung und Bedienungsanleitung des LICOX-CMP-System[®]
34. Forrester DW, Spence VA, Walker WF (1980) The measurement of colonic mucosal – submucosal blood flow in man. *J Physiol* 229:1-11
35. Gana TJ, Huhlewych R, Koo J (1987) Focal gastric mucosal blood flow by laser-Doppler and hydrogen gas clearance: a comparative study. *J Surg Res* 43: 337-343
36. Gebhardt Ch, Meinel P (1994) Gallenwegsläsionen bei der offenen Cholecystektomie. *Chirurg* 65: 741-747

37. Granger DN, Kvietys PR (1985) Recent advances in measurement of gastrointestinal blood flow (editorial) *Gastroenterology* 88: 1073-1076
38. Gutierrez G (1991) Summary of the round table conferenz on tissue oxygen utilization. *Intensive Care Med* 17: 67-68
39. Hellem S, Jacobsson LS, Nilsson GE, Lewis DH (1983) Measurement of microvascular blood flow in cancellous bone using Laser Doppler flowmetry and ^{133}Xe -clearance. *Int J Oral Surg* 12:165-177
40. Hess W (1985) Gallenblase und Gallenwege. In: Kremer K, Kümmerle F, Kunz H, Nissen R, Schreiber HW (Hrsg.) *Intra- und postoperative Zwischenfälle*. Thieme, Stuttgart - New York
41. Hirata K, Nagasaka T, Noda Y (1988) Partitional measurement of capillary and arteriovenous anastomotic blood flow in the human finger by laser Doppler flowmeter. *Eur J Appl Physiol* 57: 616
42. Hulten L, Jodal M, Lindhagen J, Lundgreen O (1976) Blood flow in the small intestine of cat and man as analysed by an inert gas washout technique. *Gastroenterology* 70:45-51
43. Hütt A (2000) Persönliche Mitteilung - Referenzwerte der Labordiagnostik des Forschungszentrum für Medizintechnik und Biotechnologie
44. Jacobi CA, Zieren HU, Müller JM, Adili F, Pichlmaier H (1995) Tissue Oxygen Tension of Esophagogastric Anastomosis. *Europ J Surg Res*
45. Johansson K (1988) Gastrointestinal application of laser Doppler flowmetry. An experimental and clinical study in cat and man. *Acta Chirurgica Scandinavica. Suppl* 545: 8-55
46. Johansson K (1993) Assessment of Intestinal Ischemia. In Belcardo GV, Hoffmann U, Bollinger A, Nicolaidis AN (Editors): *Laser Doppler*. Med-Orion-Verlag. S. 189-200

47. Johansson K, Jacobsson A, Lindahl K, Lindhagen J, Lundgren O, Nilsson GE (1991) Influence of fibre diameter and probe geometry on the measuring depth of laser Doppler flowmetry in the gastrointestinal application. *Int J Microcirc Clin Exp* 10:219-229
48. Johnson JM, Taylor WF, Shepherd AP, Park MA (1984) Laser-Doppler measurement of skin blood flow: a comparison with plethysmograph. *J Appl Physiol* 56: 798-803
49. Junginger T, Böttger T (1992) Gallengangsstriktur. In Encke A. Breitner. *Chirurgische Operationslehre. Band V, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore*, S 64 – 73
50. Kales D (1988) Laser inventors Townes and Schawlow-remembrances of things past. *Laser Focus (Aug.):75-76*
51. Kam DM, Scheeres DE (1993) Fluorescein-assisted laparoscopy in the identification of arterial mesenteric ischemia. *Surg Endosc* 7: 75-78
52. Kety SS (1960) Theory of blood-tissue exchange and its application to measurement of blood flow. *Methods Med Res* 8: 223-227
53. Kiel JW, Riedel GL, DiResta GR, Shepherd AP (1985) Gastral mucosal blood flow measured by laser Doppler velocimetry. *Am J Physiol* 249: G 539-545
54. Kiel JW, Riedel GL, DiResta GR, Shepherd AP (1985) Gastric mucosal blood flow measured by laser-Doppler velocimetry. *Am J Physiol* 249:G539-G545
55. Kraft W, Dürr UM (Hrsg.) (1999) *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. 5.Aufl. Schattauer. Stuttgart - New York. S. 112 – 129*
56. Kramer R, Schröder L (1984) *Atlas der Anatomie der Haustiere. S. Hirzel Verlag Leipzig, S.156 – 158*

57. Krohg Sorenson K, Lunde OC (1993) Perfusion of the human distal colon and rectum evaluated with endoscopic laser Doppler flowmetry. Methodologic aspects. *Scand J Gastroenterol* 23: 1072-1078
58. Kvietys PR, Shepherd AP, Granger DN (1985) Laser-Doppler, H₂ clearance, and microsphere estimates of mucosal blood flow. *Am J Physiol* 249: G 221-227
59. Le-Cong P (1976) Development of a Laser Doppler velocimeter and its applications to microcirculation studies. Dissertation, University of California, San Diego, University Microfilm Order No. 77-522.
60. Lorenz D (1997) Darmnaht. In: Rehner M, Oestern HJ (Hrsg.) *Chirurgische Facharztweiterbildung. Operationsatlas zu den geforderten operativen Verfahren.* Thieme, Stuttgart - New York, Band I, S.85
61. Magnin P A (1986) Doppler effect: history and theory. *Hewlett-Packard J* 37:26-31
62. Mann A, Fazio VW, Lucas FV (1982) A comparative Study of the use of fluorescein and the Doppler device in the determination of intestinal viability. *Surg Gynecol Obstet* 154: 53-55
63. Mäntylä MJ, Heikkonen J, Licphil K, Perkkiö J (1988) Regional blood flow in human tumors measured with argon, krypton and xenon. *Br J Radiol* 61:379-382
64. Marston A (1986) *Vascular disease of the gut. Pathophysiology, Recognition and Management.* Arnold, Melbourne, S. 230-238
65. Matern U, Haberstroh J, El Saman A, Pauly E, Salm R, Farthmann EH (1996) Emergency laparoscopy. Technical support for the laparoscopic diagnosis of intestinal ischemia. *Surg Endosc* 10: 883-887

66. Mishina H, Koyama T, Asakura T (1974). Velocity measurements of blood flow in the capillary and vein using the laser Doppler microscope. *Appl Optics* 14:2326-2327.
67. Mithöfer K, Schmidt J, Gebhard MM, Buhr HJ, Herfarth Ch, Klar E (1995) Measurement of Blood Flow in Pancreatic Exchange Capillaries with FITC-Labeled Erythrocytes. *Microvascular Research* 49:33-48
68. Murakami M, Moriga M, Miyabe T, Uchino H (1982) Contact electrode method in hydrogen gas clearance technique: a new method for determination of regional gastric mucosal blood flow in animals and humans. *Gastroenterology* 82: 457-467
69. Nilsson GE, Tenland T, Öberg PA (1980) A new instrument for continuous measurement of tissue blood flow by light beating spectroscopy. *IEEE Trans Biomed Eng* 27:12-19
70. Nilsson GE, Tenland T, Öberg PA (1980) Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow. *IEEE Trans Biomed Eng* 27: 597-604
71. Nilsson GE (1984) Signal processor for laser Doppler tissue flowmeters. *Med and Biol Eng and Comput* 22: 343-348
72. Norrby C, Dencker H, Lundqvist A, Olin T (1975) Superior mesenteric blood flow in man studied with a dye-dilution technique. *Acta Chir Scand* 151:109-118
73. O'Brien MD, Veall N (1974) Partition coefficients between various brain tumors and blood for ¹³³Xe. *Phys Med Biol* 19: 472-475
74. Öberg PA, Nilsson GE, Tenland T, Holmström A, Lewis DH (1979) Use of a new laser Doppler flowmeter for measurement of capillary blood flow in skeletal muscle after bullet wounding. *Acta Chir Scand Suppl* 489:145-150
75. Pellegrini CA, Thomas MJ, Way LW (1984) Recurrent biliary stricture: Patterns of recurrence and outcome of surgical therapy. *Am J Surg* 147: 175-180

76. Perbeck L, Lindquist K, Proano E, Liljeqvist L (1990) Correlation between fluorescein flowmetry and laser Doppler flowmetry. A study in the intestine (ileoanal pouch) in man. *Scan J Gastroenterol* 25: 520-4
77. Pitt HA, Miyamoto T, Parapatis SK, Tompkins RK, Longmire WP (1982) Factors influencing outcome in patients with postoperative biliary strictures. *Am J Surg* 144: 14-20
78. Poole J, Sammartano R, Boley S (1987) The use of tonometry in the early diagnosis of mesenteric ischemia. *Curr Surg* 44: 21-24
79. Raute M, Schaupp W (1988) Iatrogene Schäden an den Gallenwegen infolge Cholecystektomie. Behandlung und Ergebnisse. *Langenb Arch Chir* 373:345-354
80. Rhode L, Borges da Costa MS, Wendt LR, Corleta O, Rerreira M (1997) Iatrogenic Biliary Strictures: Surgical experiences with 39 patients. *HPB Surgery* 10:221-227
81. Riva, CE, Ross B, Benedek GB 1972. Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. *Invest Ophthalmol* 11:936-944
82. Rossi RL, Tsao JI (1994) Biliary reconstruction. *Surg Clin North Am* 74:825-841
83. Sakaguchi M, Hosie KB, Gourevitch D, Greve J, Aarnoudse JG, Graaff R (1990) Laser Doppler assessment of human colonic blood flow. *J Med Eng Technol* 14: 188-189
84. Schawlow A L und Townes C H (1958). Infrared and optical masers. *Phys Rev* 112:1940-1949
85. Schriefers KH (1997) Erkrankungen und Behandlungsverfahren an den Gallenwegen. In: Rehner M, Oestern HJ (Hrsg.) *Chirurgische Facharztweiterbildung. Operationsatlas zu den geforderten operativen Verfahren*. Thieme, Stuttgart - New York, Band III, S.85

86. Shepherd AP, Riedel GL (1982) Continuous measurement of intestinal mucosal blood flow by Laser-Doppler velocimetry. *Am J Physiol* 242:G668-G672
87. Shepherd AP, Riedel GL, Ward WF (1983) Laser-Doppler measurements of blood flow within the intestinal wall and on the surface of the liver. In *Microcirculation of the Alimentary Tract*, Koo A, Lain SK, Smaje LH, eds. Singapore: World Scientific Publishing Co., pp 115-129
88. Shepherd AP (1990) History of Laser-Doppler Blood Flowmetry. In: Shepherd AP, Öberg P A (eds) *Laser-Doppler Blood Flowmetry*. KLUWER-Verlag Academic Publishers S. 1-16
89. Shepherd AP, Riedel GL, Kiel JW, Haumschild DJ, Maxwell LC (1987) Evaluation of an infrared laser-Doppler blood flowmeter. *Am J Physiol* 252: G832-G839
90. Siewert JR, Ungeheuer A, Feussner H (1994) Gallenwegsläsionen bei laparoskopischer Cholecystektomie. *Chirurg* 65: 748-757
91. Song CW, Payne JT, Levitt SH (1972) Vascularity and blood flow in x-irradiated Walker carcinoma 256 of rats. *Radiology* 104:693-697
92. Steinmeier R, Fahlbusch R, Powers AD, Döttel A, Buchfelder M, (1991) Pituitary Microcirculation: Physiological aspects and clinical implications. A Laser-Doppler flow study during transhepatic Adenectomy. *Neurosurgery* 29: 47
93. Stern MD (1975) In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature* 254:56-58
94. Stern MD, Lappe DL, Bowen PD, Chimosky JE, Holloway GA, Keiser HR, Bowman RL (1977) Continuous measurement of tissue blood flow by Laser-Doppler spectroscopy. *Am J Physiol* 232:H441-H448

95. Stern MD, Bowen PD, Parma R, Osgood RW, Bowman RL, Stein JH (1979) Measurement of renal cortical and medullary blood flow by Laser-Doppler spectroscopy in the rat. *Am J Physiol* 236:F80-F87.
96. Stewart L, Way LW (1995) Bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy. Factors that influence the results of treatment. *Arch Surg* 130:1123-1129
97. Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ (1995) An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 180: 101-125
98. Tanaka T, Riva C, Ben-Sira I (1974) Blood velocity measurements in human retinal vessels. *Science* 186:830-831
99. Tanaka T, Benedek GB (1975) Measurement of velocity of blood flow (in vivo) using a fiber optic catheter and optical mixing spectroscopy. *Appl Optics* 14:189-200
100. Tenland T, Salerud EG, Nilsson GE, Oberg PA (1983) Spatial and temporal variations in human skin blood flow. *Int J Microcirc Clin Exp* 2:81
101. Tymi K, Ellis GC (1985) Evaluation of a laser Doppler flowmeter by video microscopy. *IEEE 7 th Annual Conf Eng in Med & Biol Soc*
102. van Santbrink H, Maas AIR, Avezaat, CJJ (1996) Continuous Monitoring of Partial Pressure of Brain Tissue Oxygen in Patients with Severe Head Injury. *Neurosurgery* 38: 21-31
103. Warren KW, Mountain JC, Midell AI (1971) Management of strictures of the biliary tract. *Surg Clin North Am* 51: 711-731
104. White DN (1982) Johann Christian Doppler and his effect – a brief history. *Ultrasound Med Biol* 8: 583-591

105. Williams PC, Stern MD, Bowen PD, Brooks RA, Hammock MK, Bowman RL, di Chiro G (1980) Mapping of cerebral cortical strokes in Rhesus monkeys by Laser Doppler spectroscopy. *Med Res Eng* 13(2):3-5
106. Woodruff AE (1971) Johann Christian Doppler. In *Dictionary of Scientific Biography*, Gillispie, C.C., ed. New York: Charles Scribner's Sons, vol 4, pp 167-168

7. Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Chefarzt Priv.-Doz. Dr. med. habil. M. Birth, danke ich für die Überlassung des Themas, für die Hilfe bei der Erstellung der Studienkonzeption und für die tatkräftige Unterstützung bei der Verwirklichung der Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt auch meinem ehemaligen Chefarzt, Herrn Prof. Dr. med.

H.-F. Weiser, der mir jeder Zeit mit Rat und Tat bei der Erstellung dieser Arbeit zur Seite stand.

8. Lebenslauf



Persönliche Daten:

Name:	Kolaska
Vorname:	Xaver Maximilian
Geburtstag und –ort:	08.01.1967 Königshütte / Polen
Nationalität:	deutsch

Schulbildung:

1973 – 1981	Grundschule
1981 – 1985	Gymnasium
Juni 1985	Abitur
1985 – 1989	Humanmedizinstudium an der Schlesischen Medizinischen Akademie (8 Semester abgeschlossen)
Oktober 1989	Übersiedlung in die BRD
1990 – 1995	Humanmedizinstudium an der Medizinischen Hochschule Hannover (nach Rückeinstufung um 4 Semester)
März 1992	1. Staatsexamen
August 1994	2. Staatsexamen
November 1995	3. Staatsexamen

Beruflicher Werdegang:

März 1996 – April 2004	Arzt im Diakoniekrankenhaus Rotenburg/Wümme
März 1996 – August 1997	Arzt im Praktikum in der I. Chirurgischen Klinik für Allgemein-, Visceral- und Thoraxchirurgie (Chefarzt Prof. Dr. med. H.-F. Weiser)
September 1997 – April 2001	Assistenzarzt in der I. Chirurgischen Klinik für Allgemein-, Visceral- und Thoraxchirurgie (Chefarzt Prof. Dr. med. H.-F. Weiser)
Mai 2001 – April 2002	Assistenzarzt im Institut für Anästhesie und operative Intensivmedizin (Chefarzt Dr. med. G. Lehrbach)
Mai 2002 – November 2003	Assistenzarzt in der II. Chirurgischen Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie (Chefarzt Priv.-Doz- Dr. med. M. Schulte)
Dezember 2003 – April 2004	Assistenzarzt in der I. Chirurgischen Klinik für Allgemein-, Visceral- und Thoraxchirurgie (Chefarzt Prof. Dr. med. H.-F. Weiser)
Mai 2004 – Dezember 2004	Funktionsoberarzt in der Abteilung für Allgemein- und Visceralchirurgie des Krankenhauses Nienburg (Chefarzt Dr. med. H.J.C. Klaue)
August 2004	Prüfung zum Facharzt für Chirurgie bei der ÄK Hannover
seit Januar 2005	Leitender Oberarzt in der Abteilung für Allgemein- und Visceralchirurgie des Krankenhauses Nienburg (Chefarzt Dr. med. H.J.C. Klaue)