

Abteilung für Plastische und Wiederherstellungschirurgie  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. E. Biemer)

# **Mikrovaskuläre End-zu-End-Anastomosen mittels konventioneller Nahttechnik und dem VCS®-Clip. Eine vergleichende Untersuchung an der Ratte.**

**Christian Todutza**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des  
akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.- Prof. Dr. E. Biemer  
2. Univ.- Prof. Dr. P.C. Maurer

Die Dissertation wurde am 18.11.2002 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.04.2003  
angenommen.

*Für meine Eltern*

## **Verzeichnis der Abkürzungen**

A.: Arterie/Arteria

Abb.: Abbildung

AV: arteriovenös

BPO: Benzoylperoxid

bzw.: beziehungsweise

C: Celsius

cm: Centimeter

d: Tag/Tage

Fa.: Firma

g: Gramm

GmbH: Gesellschaft mit begrenzter Haftung

h: Stunde/Stunden

HE: Hämatoxylin-Eosin

Hg: Quecksilber

hPa: Hektopascal

IE: Internationale Einheiten

i.m.: intramuskulär

inkl.: inklusive

i.v.: intravenös

Jh. n. Chr.: Jahrhundert nach Christus

Kap.: Kapitel

KG: Körpergewicht

kg: Kilogramm

KOH: Kalilauge

kV: Kilovolt

l: Liter

mg: Milligramm

min: Minute/Minuten

MMA: Methylmetacrylat

ml: Milliliter

mm: Millimeter

mmHg: Millimeter Quecksilbersäule

Mo: Monat/Monate

n: Anzahl

O<sub>2</sub>: Sauerstoff

p: Signifikanzniveau

postOP: postoperativ

sec: Sekunde/Sekunden

SD: Standardabweichung

Tab.: Tabelle

Tr.: Tropfen

u.a.: unter anderem

V.: Vene/Vena

v.a.: vor allem

Wo: Woche/Wochen

x: Mittelwert

z.B.: zum Beispiel

µm: Mykrometer

§: Paragraph

**Inhaltsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Historie der mikrovaskulären Chirurgie .....	3
1.2 Nahtanastomosierung und alternative Verfahren .....	7
1.2.1 Nahtanastomose .....	7
1.2.2 Alternative Verfahren .....	8
1.2.2.1 Mechanische Anastomosenhilfen .....	9
1.2.2.2 Biokompatible Klebstoffe .....	11
1.2.2.3 Laser .....	12
1.2.2.4 Stapler und Clips .....	14
1.2.2.5 VCS®-Clip .....	16
<b>2 Problemstellung und Zielsetzung .....</b>	<b>17</b>
<b>3 Material und Methodik .....</b>	<b>18</b>
3.1 Modellbeschreibung .....	18
3.2 Versuchstiere .....	20
3.3 Versuchsplan .....	21
3.4 Anästhesie und Operationsvorbereitung .....	22
3.5 Operationstechnik und Instrumentarium .....	23
3.5.1 Eingriff I .....	23
3.5.1.1 Nahtanastomosierung .....	26
3.5.1.2 Clipanastomosierung .....	29
3.5.2 Eingriff II / Opferung .....	34
3.6 Postoperative Versorgung .....	35
3.7 Untersuchte Parameter .....	36
3.7.1 Makroskopische Beurteilung .....	36
3.7.2 Angiographie .....	37
3.7.3 Sonographie .....	40

3.7.4	Histologie .....	42
3.7.4.1	Paraffineinbettung .....	47
3.7.4.2	Methylmetacrylateinbettung .....	48
3.7.5	Ausgussverfahren .....	50
3.8	Photographische Dokumentation .....	53
3.9	Statistische Auswertung .....	53
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>54</b>
4.1	Kontrollgruppe .....	54
4.2	Anzahl Clips / Nähte .....	55
4.3	Anastomosenzeit .....	56
4.4	Nachblutung .....	57
4.5	Lernkurve .....	58
4.6	Korrelation Sonographie-Angiographie .....	59
4.7	Korrelation Sonographie-Ausguss .....	60
4.8	Gefäßweite .....	61
4.9	Histologie .....	67
4.9.1	Entzündungsreaktion .....	68
4.9.2	Fremdkörperreaktion .....	73
4.9.3	Medianekrose .....	78
4.9.4	Intimahyperplasie .....	83
4.9.5	Endothelkontinuität .....	88
4.9.6	Thrombosierung .....	92
4.10	Nichtquantitative Ergebnisse .....	94
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>95</b>
5.1	Eignung des Tiermodells .....	95
5.2	Eignung des Studienaufbaus .....	96
5.3	Beurteilung der Ergebnisse .....	99
5.3.1	Erlernbarkeit der Cliptechnik, Schnelligkeit der Durchführung .....	99
5.3.2	Gefäßstenosierung .....	102
5.3.3	Histologische Parameter .....	104

5.3.3.1 Entzündungsreaktion .....	104
5.3.3.2 Fremdkörperreaktion .....	105
5.3.3.3 Medianekrose / Intimahyperplasie .....	106
5.3.3.4 Endothelkontinuität .....	109
5.3.3.5 Thrombosierung .....	111
5.3.4 Nichtquantitative Ergebnisse / Weitere Beobachtungen .....	113
5.4 Nichtvaskuläre Anwendungen des VCS®-Clips .....	114
5.5 Klinische Anwendung des VCS®-Clips .....	115
<b>6 Schlussfolgerung .....</b>	<b>117</b>
<b>7 Zusammenfassung .....</b>	<b>119</b>
<b>8 Verzeichnisse .....</b>	<b>121</b>
8.1 Literaturverzeichnis .....	121
8.3 Abbildungsverzeichnis .....	136
8.4 Tabellenverzeichnis .....	138

### 1 Einleitung

Die Gefäßchirurgie, insbesondere die Mikrogefäßchirurgie, hat in viele medizinische Fachgebiete Einzug gehalten. Neben der klassischen Gefäßchirurgie sind dies die Herzchirurgie, Neurochirurgie, Orthopädie, Transplantationschirurgie und insbesondere die plastische Chirurgie. Seit dem 19. Jahrhundert wurden erfolgreiche Eingriffe an Gefäßen vorgenommen und dokumentiert. Als der erste Meilenstein der Gefäßchirurgie wird jedoch die Beschreibung der Triangulationstechnik zur Gefäßanastomosierung von Carrel im Jahre 1902 angesehen [26].

Seither wurden von Angehörigen der unterschiedlichsten medizinischen Fachrichtungen die Operationstechniken und Instrumentarien stetig verbessert und modifiziert, so dass heute gefäßchirurgische Eingriffe in vielen chirurgischen Fächern zur Routine geworden sind.

Die Einführung des Operationsmikroskops durch Jacobson und Suarez im Jahre 1960 leitete schließlich die Ära der Mikrochirurgie ein [80, 81, 82]. Stetige Verfeinerung und Miniaturisierung des Instrumentariums und des Nahtmaterials machten es nun möglich, Eingriffe an Gefäßen mit einem Durchmesser von weniger als einem Millimeter vorzunehmen.

Dies eröffnete insbesondere in der plastischen Chirurgie vollkommen neue operative Möglichkeiten. Die Mikroanastomosierung von Gefäßen ermöglichte nun die Replantation abgetrennter Gliedmaßen. Weiterhin ermöglichte die Mikrogefäßchirurgie, freie autologe Gewebelappen mit ernährendem Gefäßstiel durch Reanastomosierung im Empfängerareal zur Defektdeckung zu verwenden. Dieser freie Gewebetransfer bedeutete eine wesentliche Ergänzung zu den klassischen Methoden der Nah- und Fernlappenbildung.

Mittlerweile ist die Mikrogefäßchirurgie zu einem festen Bestandteil der plastischen Chirurgie geworden und hat große klinische Bedeutung.

Der heutige Goldstandard zur Durchführung einer Mikrogefäßanastomose ist die Nahtanastomosierung mit Einzelknopfnähten.

Diese Technik weist einige bekannte Nachteile auf:

- Sie ist schwer zu erlernen und anspruchsvoll in der Durchführung [22, 55, 193]
- Ihre Durchführung ist zeitaufwendig [22, 55, 193]
- Sie führt zu typischen Komplikationen, wie Stenosierung und Thrombosierung des Gefäßlumens, Fremdkörperreaktion, Nekrose der Media und kompensatorischer Hyperplasie der Gefäßwandintima [10, 25, 44, 69, 88, 94, 128, 146]

Zur Vermeidung dieser Nachteile und Komplikationen der mikrovaskulären Nahttechnik sucht man seit deren Einführung Anfang der 60er Jahre [81] nach alternativen Verfahren zur Gefäßanastomosierung.

Keines der seither vorgestellten Verfahren konnte sich jedoch bisher in der klinischen Routine gegenüber der klassischen Nahtanastomosierung durchsetzen.

Seit einigen Jahren steht das neuartige VCS®-Clip-Applier-System der Firma USSC, 150 Glover Avenue, Norwalk, Connecticut als alternatives mechanisches Klammernahtinstrument zur Verfügung.

Unser Ziel ist es, dieses Verfahren mit dem Goldstandard der mikrochirurgischen Nahttechnik mit Einzelknopfnähten zu vergleichen.

Zu diesem Zweck führten wir diese vergleichende, experimentelle, prospektive und randomisierte Studie am Tiermodell durch.

### 1.1 Historie der mikrovaskulären Chirurgie

Paré beschrieb die Gefäßligatur als Therapie arterieller Blutungen im Jahre 1552. Diese Technik war bereits den antiken Ärzten Ruphus von Ephesus (2. Jh. n. Chr.), Galen (130-200 n. Chr.) oder Aetius von Amida (500-550 n. Chr.) bekannt.

Aus dem 19. Jahrhundert liegen mehrfache Berichte über erfolgreiche gefäßchirurgische Eingriffe vor. Im Jahre 1802 beschäftigte sich Jones mit der Heilung vaskulärer Verletzungen und entdeckte hierbei die Bedeutung der neointimalen Regeneration an der Nahtstelle [71]. 1877 war es von Eck gelungen, beim Hund eine portokavale Anastomose (Ecksche Fistel) anzulegen [47], 1891 hatte sich Jasinowski mit der Herstellung von Gefäßnähten befasst. 1896 gelang Murphy erstmals eine Naht der A. femoralis beim Menschen, 1897 wagte von Manteuffel-Dorpat mit Erfolg eine Eröffnung und Naht der V. cava inf. bei der Radikaloperation eines Tumors. Dies waren jedoch nur Einzelfälle [169].

1896 beschäftigte sich schließlich M. Jaboulay mit der Entwicklung einer zuverlässigen Gefäßnaht durch End-zu-End-Anastomose. Er propagierte die Technik mit evertierenden, alle Schichten erfassenden Einzelnähten, die Endothel an Endothel adaptierten [79].

Diese Ansätze griff Carrel auf, um die Technik der Gefäßanastomosierung weiter zu verbessern.

Als der 1. Meilenstein der Gefäßchirurgie wird seine Beschreibung der Triangulationstechnik zur Gefäßanastomosierung im Jahre 1902 angesehen [26]. Hierbei entwickelte er die Dreipunkttechnik der Gefäßanastomose mit fortlaufender, evertierender Nahtführung, die bis heute praktisch unveränderte Technik der Gefäßnaht. Goyanes [61] und Lexer [106] gelang es erstmalig 1906 bzw. 1907, vaskuläre Defekte mit autologen Venentransplantaten zu überbrücken. Charles Guthrie berichtete im Jahre 1912 über erfolgreiche Gliedmaßenreplantationen am Hund [66].

Die aufgeführten Berichte aus der Frühphase der Gefäßchirurgie waren allesamt auf Eingriffe an relativ großen Gefäßen (Durchmesser > 3 mm) beschränkt.

Als Begründer der modernen Mikrogefäßchirurgie werden einerseits Jacobson und Suarez [81] und andererseits Buncke [23] und deren Mitarbeiter betrachtet. Hess [71] beschreibt die folgende Entwicklung der mikrovaskulären Chirurgie als das Zusammentreffen dreier Umstände:

1. Die Einführung des Operationsmikroskops
2. Die Anwendung und Weiterentwicklung bereits standardisierter Operations- bzw. Anastomosentechniken
3. Die Entwicklung und Übernahme feinsten Instrumente und Nahtmaterialien aus der Otologie und Ophtalmologie

Bereits 1921 verwendete Nylén ein monokulares Operationsmikroskop bei otologischen Eingriffen [132]. Dieses wurde von Holmgren 1923 zu einem binokularen Mikroskop weiterentwickelt [72]. Der Durchbruch in der Entwicklung des Operationsmikroskops gelang 1951 Littmann und der Fa. Carl Zeiss mit der Einführung des Mikroskops OpMi-1® [111]. O'Brien fügte 1970 dem klassischen Diploskop eine weitere Optik hinzu, die es auch Assistenten ermöglichte, das Operationsfeld vergrößert zu betrachten [133]. Erst 1960 wurde das Operationsmikroskop durch Jacobson und Suarez in die Mikrochirurgie von Gefäßen eingeführt [81, 82].

Verschiedene Forschungsgruppen leisteten wertvolle Beiträge bei der Entwicklung und Verfeinerung von mikrochirurgischen Instrumentarien. Deren Grundlage lag in Instrumenten, die Ophtalmologen, Otologen und oft auch Uhrmacher und Juweliere verwendeten [144]. Mikrochirurgische Instrumentarien wurden beschrieben von Jacobson und Suarez [81], Fredrickson et al. [51], Arnot und Lee [8], Maroon und Roberts [118], O'Brien [135], Acland [3] und anderen [144]. Zu erwähnen ist ferner die Entwicklung des bipolaren Koagulators durch Malis im Jahre 1956 [115]. Dies ermöglichte erst das akkurate mikrochirurgische Vorgehen im blutungsfreien Operationsfeld.

Auch im Bereich des Nahtmaterials war eine stetige Miniaturisierung zu verzeichnen. Diese Entwicklung führte zu feinstem Nahtmaterial bis zu der Stärke 11-0 (z.B. „Ethilon“ 11-0, Durchmesser 15 µm).

In der Frühphase der mikrovaskulären Chirurgie wurden verschiedene Methoden zur Durchführung von Mikrogefäßnähten publiziert, die sich größtenteils in technischen Details unterschieden. Hervorzuheben sind hier vor allem Seidenberg, Hurwitt und Carton 1958 [170], Jacobson und Suarez 1962 [82], Chase und Schwartz 1963 [30], Cobbett 1967 [35], Buncke und Schulz 1967 [24], O'Brien et al. 1970 [134], Piza-Katzer 1974 [152] und andere. Auf die Entwicklung der mikrovaskulären Anastomosierungstechnik wird in Kap. 1.3.1 genauer eingegangen.

Diese Entwicklung ermöglichte es, der vaskulären Chirurgie Gefäße mit weniger als einem Millimeter Durchmesser zugänglich zu machen. Im Bereich der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie erhielt die mikrovaskuläre Chirurgie im wesentlichen zwei große klinische Anwendungsbereiche.

Die erste und ursprüngliche Anwendung der mikrovaskulären Chirurgie betraf die Replantation von abgetrennten Fingern und ganzen Gliedmaßen.

Die im folgenden angeführten Veröffentlichungen stellen Meilensteine in der Entwicklung der Replantationschirurgie dar.

1962 gelang Malt und McKhann die erste Replantation eines vollständig amputierten Armes bei einem 12jährigen Jungen [117]. Chen et al. nahmen 1963 die erfolgreiche Replantation einer amputierten Hand vor [31]. Komatsu und Tamai gelang 1965 die erste erfolgreiche Replantation eines vollständig amputierten menschlichen Daumens mit Hilfe mikrochirurgischer Gefäßnaht [93]. Tamai et al. publizierten 1972 weitere Erfahrungen anhand mehrerer klinischer Fälle [174] und berichteten 1974 von einer erfolgreichen Replantation des kleinen Fingers bei einem 20 Monate alten Kind [175]. 1969 unternahm Cobbett einen durch Komplikationen oft gefährdeten, aber letztlich doch erfolgreichen Transfer des großen Zehes an die Stelle des bei einem Arbeitsunfall amputierten Daumens [37]. Weitere Fälle über erfolgreiche Gliedmaßenreplantationen mit Hilfe mikrovaskulärer Nahtanastomosen publizierten Lendway 1968 [101], Ikuta et al. 1973 [75], O'Brien et al. 1973 [136] und zahlreiche weitere Autoren. Die raschen Fortschritte auf dem Gebiet der Replantationschirurgie führten bereits in den 70er Jahren zur weltweiten Einrichtung von Replantationszentren (Biemer in München, Meyer in Zürich, Chen in China, Tamai in Japan, Kleinert in den USA, O'Brien in Australien, usw.), „...so dass das Wiederannähen von abgetrennten Teilen von Gliedmaßen zur Routine geworden ist“ (E. Biemer, 1991) [124].

Ein zweites klinisches Anwendungsgebiet der Mikrogefäßanastomosen wurde durch die freie Transplantation von autogenem Gewebe eröffnet. Die Möglichkeiten der mikrovaskulären Chirurgie bei Haut- und Gewebetransplantationen wurden erst Anfang der 70er Jahre am Menschen erfolgreich klinisch angewandt. Die Anzahl der möglichen Spenderareale für die Entnahme des zu transplantierenden Gewebes ist groß. Daniel und Taylor nahmen 1973 [42] die erste Transplantation eines freien Hautlappens aus der Leistenregion am Menschen vor. McLean und Buncke berichteten 1972 als erste von der Deckung eines ausgedehnten Tumordefekts am Kopf mittels eines freien Omentumlappens [122]. Fujino et al. verwendeten zur Korrektur von Hautdefekten am Kinn und Hals erstmals einen Deltopektorallappen [52]. Einer der heute häufig zur Defektdeckung im Gesichtsbereich verwendeten Lappen ist der „radiale Unterarmlappen“, der 1978 von Yang et al. kreiert wurde [124]. Für Rekonstruktionen im Bereich der Handchirurgie wird häufig das von McGraw und Furlow 1975 beschriebene Lappentransplantat vom Fußrücken verwendet [121]. Dies sind nur einige Beispiele für die vielfältigen, seit den Anfangsjahren der Mikrochirurgie beschriebenen Möglichkeiten der mikrovaskulären Gewebetransplantation, deren Entwicklung bis heute noch nicht abgeschlossen ist.

### 1.2 Nahtanastomosierung und alternative Verfahren

#### 1.2.1 Nahtanastomosierung

Wie eingangs erwähnt, wurden von einer Vielzahl von Autoren verschiedene Techniken zur Nahtanastomosierung feinsten Gefäße beschrieben.

Hervorzuheben ist die Fortentwicklung von der ursprünglich 1960 durch Jakobson und Suarez beschriebenen Anastomosierung mittels Biangulation in 180°-Position und zweier fortlaufender Nähte [81] zu der Nahtanastomosierung mittels Einzelknopfnähten. Diese wurde von Cobbett 1967 eingeführt [34]. Hierbei applizierte er zwei Haltenähte in einem Abstand von 120° (excentric biangulation), wodurch bei Zug Vorder- und Hinterwand des Gefäßes auseinanderweichen und sich die Gefahr des gleichzeitigen Durchstechens gegenüberliegender Wandteile erheblich verringert. Da er in vergleichenden Untersuchungen 1976 nachwies [36], dass die von Jacobson und Suarez verwendete fortlaufende Nahttechnik die Tendenz zur Einengung des Gefäßlumens zeigte, vervollständigte er die Anastomose durch weitere Einzelknopfnähte. Cobbetts Vorgehen wurde von Piza-Katzer 1974 an Rattenaorten und Rattenvenen wieder aufgegriffen [152] und es setzte sich in der Folgezeit gegenüber der Nahtanastomosierung mit fortlaufenden Nähten durch.

Die weiteren vorgestellten Nahtanastomosierungstechniken unterschieden sich zum größten Teil in Detaillösungen, wie z. B. die von McLean und Buncke 1973 beschriebene vorübergehende Einscheidung der fertiggestellten Anastomosen in Folien [16]. Neuere Untersuchungen von Huang et al. [74] und Merell et al. [123] zeigen, dass die mittels resorbierbarem Nahtmaterial aus Polyglyconat bzw. Polydioxanon erzielbaren mikrochirurgischen Ergebnisse denen des üblichen, nicht resorbierbaren Polypropylens ebenbürtig sind. In einer vergleichenden Studie konnten Guity et al. 1990 abweichend von Cobbetts Ergebnissen nachweisen, dass die Nahttechnik (fortlaufend bzw. Einzelknopf) keinen Einfluss auf die Qualität der Anastomose hat [64]. Sie stellten (übereinstimmend mit Hayhurst und O'Brien 1975 [70]) fest, dass die operativen Fähigkeiten des Mikrochirurgen den größten Einfluss auf die Qualität der Anastomose haben.

Trotzdem bleibt der heutige Goldstandard zur mikrovaskulären Anastomosierung die Nahtanastomosierung mittels Einzelknopfnähten. Hierbei wird die von Cobbett beschriebene exzentrische Biangulation [34] und nicht resorbierbares Nahtmaterial der Stärke 9-0 bis 11-0 verwendet.

### 1.2.2 Alternative Verfahren

Schon vor der Ära der Mikrochirurgie (vor 1960) versuchte man, für Eingriffe an Gefäßen, vor allem aber für deren Anastomosierung, alternative Methoden zu finden. Mit Einführung der mikrovaskulären Anastomosen mittels Nahttechnik wurden deren Nachteile und Komplikationen schon früh deutlich [10, 22, 25, 44, 55, 69, 88, 94, 128, 146, 193] (siehe Kap. 1). Dies führte zu verstärkten Bemühungen, vereinfachte und komplikationsarme Anastomosierungsverfahren zu entwickeln. In den meisten chirurgischen Fachrichtungen wurden bereits im frühen 19. Jahrhundert Versuche unternommen, mechanische Hilfsmittel zur Erleichterung der Anastomosierung tubulärer Hohlorgane einzuführen [187]. Versuche mit ähnlichen Hilfsmitteln zur Anastomosierung von Gefäßen wurden erst ab dem Ende des 19. Jahrhunderts durchgeführt. Die seither entwickelten Techniken und Hilfsmittel sind außerordentlich vielfältig. Im folgenden wird versucht, einen Überblick über diese Entwicklungen zu geben. Hierbei werden diese der Nahtanastomose alternativen Anastomosierungsverfahren in 4 Hauptgruppen untergliedert besprochen. Diese sind:

1. Mechanische Anastomosenhilfen
2. Biokompatible Klebstoffe
3. Laser
4. Stapler und Clips

Zusammenfassend ist anzumerken, dass der größte Teil der im folgenden vorgestellten alternativen Anastomosierungsverfahren in tierexperimentellen und klinischen Studien der klassischen Nahtanastomosierung gleichwertige bis überlegene Ergebnisse zeigte. Trotzdem konnte sich keines dieser Verfahren bisher in der klinischen Routine gegenüber dem Goldstandard der Mikrogefäßanastomosierung mittels Einzelknopfnähten durchsetzen. Gründe hierfür sind mangelnde Verfügbarkeit, hohe Anschaffungskosten, mangelnde intraoperative Flexibilität durch teilweise umständliche Handhabung und enge Indikationsstellung (z.B. Beschränkung auf streng definierte Gefäßdurchmesser und Ausschluss sklerotisch veränderter Gefäße) [21]. Auch die geringe Bereitschaft der Mikrochirurgen, langjährig erfolgreich praktizierte Techniken zugunsten neuartiger Verfahren aufzugeben und langwierige Lernprozesse in Kauf zu nehmen, muß Erwähnung finden.

### 1.2.2.1 Mechanische Anastomosenhilfen

Die frühesten Versuche, vaskuläre Anastomosen mittels der Nahtanastomosierung alternativen Verfahren durchzuführen, entstammen der Gruppe der mechanischen Anastomosenhilfen. Diese Verfahren zeichnen sich dadurch aus, dass sie die Gefäßenden mit Hilfe von Ringen, Hülsen oder intravaskulären Stents zu verbinden helfen.

Die Ursprünge einer Anastomosentechnik, die die Gefäßenden mit nadelbesetzten Ringen versieht und diese Ringe anschließend verbindet, liegen bei F. Denans. Bereits im Jahre 1826 führte er mit diesem Verfahren Darmanastomosen durch [172]. Im selben Jahre stellte Henroz ein ähnliches Verfahren vor [172]. 1904 machte Payr diese Technik schließlich für die Anastomosierung von Gefäßen nutzbar [148]. Holt und Lewis führten dieses System 1960 wieder ein [73]. Als Hauptvertreter dieser Gruppe von Anastomosenhilfen und gleichzeitig als deren Einführung in die Mikrochirurgie von Gefäßen hat jedoch das Instrument von Nakayama [126, 127] zu gelten. Dieses wurde 1962 vorgestellt. Zwei mit Nadel bestückte Metallringe bilden das Kernstück dieses Systems. Die Gefäßenden werden durch die Ringe geführt, evertiert und auf den Nadeln festgeheftet. Anschließend werden die beiden Ringe zusammengeheftet, die Gefäßenden werden hierdurch unter Intima-zu-Intima-Kontakt dauerhaft verbunden.

1976 stellte Östrup eine verfeinerte Variante von Nakayamas Instrument vor und zeigte dessen Anwendbarkeit für verschiedene Anastomosierungsvarianten. Es zeigte vor allem bei venösen End-zu-End- und End-zu-Seit-Anastomosen der konventionellen Nahtanastomosierung gleichwertige bis überlegene Ergebnisse [143].

Das Unilink®-System der Firma 3M wurde seit 1979 ebenfalls von Östrup und Berggren auf der Grundlage von Nakayamas Instrument entwickelt [142]. In zahlreichen seither durchgeführten Studien bewährte es sich sowohl in präklinischen Tierversuchen als auch in der klinischen Anwendung. Auch diese Modifikation von Nakayamas Instrument erwies sich der konventionellen Mikroanastomosierung von Gefäßen als zumindest gleichwertig [13, 14, 56, 107, 131, 156, 157, 158, 159, 160, 166, 18, 19, 196]. Ein systembedingter Nachteil dieser Verfahren sind jedoch deren Abhängigkeit von streng definierten Gefäßdurchmessern [144] und die Beschränkung auf die Anastomosierung von Gefäßen mit weitgehend gleichem Durchmesser [193].

Eine weitere Gruppe von Anastomosenhilfen basiert auf der Verwendung von Hülse und Ringen aus verschiedensten Materialien zur Verbindung von Gefäßenden. Diese wurden mittels Ligaturen an den Gefäßenden befestigt. Bereits 1894 beschrieb Abbé eine solche intraluminale Glashülse [2]. Das Konzept einer intraluminalen Hülse, auf der die Gefäßenden mittels Ligatur befestigt werden, wurde 1897 von Nitze mittels Stahlhülsen [130], 1915 von Tuffier mittels paraffinierten Silberhülsen [180], 1902 bzw. 1908 von Carrel mittels Caramelzylinder [26, 27] und 1914 von Muir mit Hilfe eines Ochsenschienbeins [125] wieder aufgegriffen. 1943 verwendeten Blakemore et al. bei der Überbrückung von Gefäßverletzungen und deren Reanastomosierung Vitalliumröhrchen [20]. Diese Verfahren datieren aus der Zeit der gefäßchirurgischen Anfänge und sind nicht auf heutige mikrochirurgische Größenverhältnisse übertragbar. Zu der Gruppe der intraluminalen Anastomosierungshilfen im mikrovaskulären Bereich gehört auch ein 1998 von Franchi et al. vorgestelltes Verfahren. Er schlägt vor, während der konventionellen Nahtanastomosierung ein resorbierbares Zuckerstäbchen in das Gefäßlumen einzuführen und die Anastomosierung hierdurch zu erleichtern [50].

Eine zusätzliche Alternative zur Gefäßanastomosierung stellen extraluminale Ringe bzw. Hülsen dar. Durch diese werden die zu anastomosierenden Gefäßenden geführt, evertiert und auf der Außenseite des Ringes wiederum mittels Ligatur befestigt. Erstmals wurde ein solches Verfahren unter Verwendung eines resorbierbaren Magnesiumringes von Payr im Jahre 1900 vorgestellt [147]. Carter und Roth verwendeten 1958 bei einem ähnlichen Verfahren einen Polyethylenring [29], Goetz et al. [57] und Haller et al. [67] ersetzten diesen im Jahre 1961 bzw. 1965 durch einen Tantalumring. Gottlob und Blümel setzten 1967 Teflonringe ein und verwendeten zur Fixierung statt Ligaturen Alkylcyanoacrylate als Gewebekleber [60]. Obora et al. setzten 1978 Metallringe ein, die durch magnetische Anziehung die beiden Gefäßenden in Verbindung brachten [140]. Die neueste und am weitesten fortentwickelte Variante dieses Konzepts ist die 1984 von Daniel et al. [39] und der Firma Ethicon entwickelte Anastomosenhilfe. Hierbei handelt es sich um ein dreiteiliges System aus resorbierbaren Hülsen. Die Gefäßenden werden über zwei separaten Hülsen evertiert. Statt einer Ligatur hält eine dritte Hülse die Gefäßenden in dieser Position und verbindet gleichzeitig die beiden anderen Hülsen. In der experimentellen und klinischen Anwendung erwies sich diese neue Anastomosierungstechnik der konventionellen Nahtanastomosierung als zumindest gleichwertig [40, 41]. Ein weiteres Anastomosierungsverfahren unter Verwendung eines extraluminale Ringes aus Silasticmaterial wurde 1983 von Weinrib et al. vorgestellt [185].

### 1.2.2.2 Biokompatible Klebstoffe

Gewebeklebstoffe haben in der modernen Chirurgie vielfältige Anwendungsgebiete. Sie werden zur Erzielung von Hämostase, dem Verschluss von Fisteln oder der Fixierung von Implantaten eingesetzt. Es wurde versucht, sie bei der Durchführung von mikrovaskulären Anastomosen anzuwenden. Grundsätzlich lassen sich zwei Gruppen von Gewebeklebern unterscheiden: Cyanoacrylate und Fibrinkleber. Der Nachteil von Fibrinklebern ist deren Thrombogenität bei der Anwendung im Gefäßsystem [187]. Die Cyanoacrylate sind aufgrund deren Histotoxizität kritisch zu betrachten [182, 186, 192].

Die Anwendung von Cyanoacrylaten im Gefäßsystem führte zu Hypoplasie der Gefäßwände und letztlich zu Aneurysmenbildung [186, 192]. Entgegen der vorgenannten frustranen Einsätze von Cyanoacrylaten durch Weissberg und Woodward [186, 192] berichtete Tschopp 1975 über die komplikationsfreie Durchführung von Mikrogefäßanastomosen mittels einer Scheide aus lyophilisierter Dura Mater und des Gewebeklebers Butyl-2-Cyanoacrylat [179].

Fibrinkleber wurden meist ergänzend zu der Anlage von mikrovaskulären Nähten bei Mikrogefäßanastomosen eingesetzt. Hamm et al. [68] und Jakob et al. [84] konnten 1986 bzw. 1984 zeigen, dass dieses Vorgehen zu einer Einsparung von Einzelknopfnähten führt. Hamm konnte so die Anzahl der notwendigen Einzelknopfnähte bis auf vier Stück pro Anastomose senken. Aksik et al. veröffentlichten 1986 die erfolgreiche klinische Anwendung einer Kombinationstechnik aus Naht und Fibrinkleber bei der Durchführung von extraintrakraniellen Anastomosen [6]. Kamiji et al. stellten schließlich 1989 ein Anastomosierungsverfahren vor, das ohne die Anlage von Einzelknopfnähten durchgeführt werden kann [85]. Hierbei werden unter Einsatz eines resorbierbaren Stents aus Polyethylenglykol die Gefäßenden mittels Fibrinkleber verbunden.

Dumanian et al. publizierten 1995 erstmals den mikrovaskulären Einsatz von Polyethylenglykol 400-Diacrylat als Gewebekleber [45]. Die Polymerisation erfolgt durch ultraviolettes Licht, Nebenwirkungen wie erhöhte Thrombogenität oder Histotoxizität wurden nicht beobachtet.

Keines dieser auf biologischen Klebern basierenden Verfahren konnte sich in der klinischen Routine durchsetzen.

### 1.2.2.3 Laser

Ein neuerer Ansatz zur Durchführung von Mikrogefäßanastomosen ist die lokale Anwendung von Laserenergie. Die hierbei größtenteils verwendete Technik ist eine Hybridtechnik, bestehend aus der Anlage einiger Einzelknopfnähte und dem Verschweißen der zwischen den Nähten liegenden Abschnitte mittels Laserenergie. Angewandt wurden verschiedene Typen von Laserstrahlen, die jeweils unterschiedliche Wirkungsmechanismen aufweisen.

Die ersten erfolgreichen Gefäßanastomosierungen mittels eines Neodymium-Yttrium-Garnet-Lasers wurden von Jain und Gorisch im Jahre 1979 publiziert [83]. Zelt et al. [195] und Schmiedt et al. [168] setzten 1992 bzw. 1994 den Neodymium-Yag-Laser zum Verschluss von Arteriotomien bzw. der Durchführung von Anastomosen an Gefäßen bis 5 mm Durchmesser ein. Hierbei konnten sie keine signifikanten Vorteile gegenüber der konventionellen Nahtanastomosierung ausmachen.

Der am häufigsten zur Anastomosierung von Gefäßen verwendete Laser ist der CO<sub>2</sub>-Laser. Die hierbei im Gewebe erreichten Temperaturen betragen 80-120°C und führen so zu einer Verschmelzung der Gefäßenden [95]. Im Tierversuch wurde der CO<sub>2</sub>-Laser von Vale et al. 1986 [181], Quigley et al. 1987 [153, 154, 155], McCarthy et al. 1987 [120], Guo et al. 1988 [65] und Flemming et al. 1988 [49] eingesetzt. Sämtliche aufgeführten Autoren berichteten über erhöhte Aneurysmenbildungen unter Verwendung des Lasers. Eine Ausnahme hiervon bilden Okadas Ergebnisse [141]. Aufgrund guter präklinischer Resultate setzte er 1987 den CO<sub>2</sub>-Laser an 35 Patienten zur Anastomosierung peripherer Arterien klinisch ein. Er beobachtete hierbei keine erhöhte Aneurysmenrate.

White et al. [188, 189, 190] und Lawrence et al. [97] setzten 1987 und 1990 bzw. 1991 zur experimentellen Gefäßanastomosierung einen Argonlaser ein. Die hierbei erreichten Gewebetemperaturen betragen 38-42°C [95], der exakte Mechanismus der Gewebeschmelzung ist unbekannt.

Cikrit et al. [33], Grubbs et al. [62] und Ashton et al. [9] stellten 1990, 1988 bzw. 1991 eine weitere Variante in der Anwendung der Laserenergie vor. Beim Verschluss longitudinaler Arteriotomien bzw. arteriellen und venösen Anastomosen erzielten sie durch die simultane

Anwendung von Fibrinkleber und Laserenergie bessere Ergebnisse als bei alleiniger Anwendung von Laserenergie.

Übereinstimmung herrscht bezüglich der limitierenden Faktoren in der Anwendung der Lasertechnik zur Anastomosendurchführung. Diese sind vor allem deren erhöhter Kostenaufwand [97] und die erhöhte Inzidenz von Gefäßaneurysmen [181, 155, 120, 49].

### 1.2.2.4 Stapler und Clips

Viele chirurgische Fachrichtungen verwenden zur intraoperativen Verbindung von Gewebe Stapler und Clips. Kernstück dieser Klammernahttechnik sind Metallclips, die prinzipiell wie Heftklammern funktionieren. Sie werden appliziert, um Gewebe mit ihren zwei Armen zu fassen, in Kontakt zu bringen und dauerhaft in dieser Position zu fixieren.

Die Ursprünge dieser Technik liegen im Anfang des 19. Jahrhunderts. Bereits 1908 stellte Hüttl einen Stapler zur Durchführung distaler Gastrektomien vor [172]. 1935 entwickelte von Brücke erstmalig ein Gerät zur Applikation von einzelnen, individuell zu platzierenden Metallclips [184]. Dieses Gerät wurde in modifizierter Form 1963 in der Herzchirurgie zur Fixierung implantierter Herzklappen [164] und 1967 in der Gefäßchirurgie zum Verschluss transversaler Arteriotomien [15] angewandt. 1954 stellte Samuels erstmals eine Technik zur Anastomosierung von Gefäßen mittels einzeln applizierbarer Stahlclips vor [165].

1956 führte Androsov ein Klammernahtgerät zur End-zu-End Anastomosierung von Gefäßen ein, das als erstes seiner Art internationale Resonanz und Anwendung erfuhr [7]. Es handelte sich hierbei um einen zirkulären Stapler, der die Gefäßenden auf deren gesamter Zirkumferenz mittels U-förmiger Tantalumdrahtclips anastomosierte. Hiermit war die Anastomosierung von Gefäßen mit einem Durchmesser von 1,3-15 mm möglich. Androsovs Clipgerät wurde von mehreren Autoren aufgegriffen und modifiziert: Vogelfanger und Beattie 1958 [183], Mallina 1962 [116], Cooper und Christie 1962 [38]. Auf der Grundlage von Androsovs Arbeiten entwickelte auch Inokuchi 1958 ein Clipgerät zur End-zu-End Anastomosierung von Gefäßen [76], das er 1961 um die Möglichkeit der Durchführung von End-zu-Seit Anastomosen erweiterte [77].

1985 stellten Kirsch und Zhu ein neuartiges Clipverfahren zum Verschluss und der Anastomosierung tubulärer Hohlgane vor [197]. Hierbei handelt es sich um einzeln applizierbare Titanmikroclips, bei deren Anwendung die Intima der zu anastomosierenden Gefäße nicht durchstoßen wird. Dadurch kommt es im Gegensatz zur Anastomosierung mittels konventioneller Nahttechnik oder vergleichbarer Klammernahtgeräte nicht zum Eindringen von Fremdmaterial in das Gefäßlumen. Zudem gestattet die flexible Applikation der einzelnen Clips deren Anwendung bei allen üblichen vaskulären Eingriffen bis in mikrochirurgische Größenordnungen. Weiterhin ist die Anwendung bei Verschlüssen aller tubulärer Hohlgane mög-

lich, insbesondere jedoch in der Chirurgie der Gallenwege, der Harnwege, Eileiter oder Samenleiter.

1985 unterzogen Zhu et al. das Clipgerät einer vergleichenden Studie an der A. und V. femoralis der Ratte, wobei sich zeigte, dass die Clipanastomosierung wesentlich schneller durchzuführen ist als die Nahtanastomosierung der erwähnten Gefäße [197]. In einer weiteren tierexperimentellen Studie zeigten Kirsch et al. 1992 die Überlegenheit ihres Clipanastomosierungsverfahrens bezüglich Erlernbarkeit, Anastomosenzzeit, Berstungsdruck und histologischer Parameter gegenüber der klassischen mikrovaskulären Nahtanastomosierung [88]. 1994 publizierten Zhu et al. [198] und Tredway et al. [178] den erfolgreichen Einsatz des Kirsch-Zhu-Clips beim operativen Verschluss des Rattenuterus. Oberg et al. [137] verwendeten den Kirsch-Zhu-Clip 1992 erfolgreich zur intrauterinen operativen Therapie der Oligosyndaktylie bei Mäusen. Ebenfalls 1992 veröffentlichten Gaskill et al. die erste erfolgreiche, mittels Kirsch-Zhu-Clip durchgeführte Vasovasostomie an der Ratte [53]. Weiterhin betonen die Autoren in dieser Veröffentlichung die prinzipielle endoskopische Anwendbarkeit dieses Clip-systems.

### 1.2.2.5 VCS®-Clip

Die neueste Entwicklung im Bereich der mikrochirurgischen Stapler und Clips ist das VCS®-Clipsystem. Hierbei handelt es sich um eine Weiterentwicklung des oben erwähnten Kirsch-Zhu-Clips.

Dieses System wird von der Firma USSC, Norwalk, Connecticut, USA, vermarktet und in 4 Größen („S“, „M“, „L“ und „XL“) angeboten. Auf der Grundlage des Kirsch-Zhu-Clips wurde das Design des neuen Titanclips und des dazugehörigen Applikators verbessert. Das Applikatorsystem wurde als Einmalinstrument mit einem Magazin zu 25 Clips konzipiert. Das System beinhaltet eine speziell entwickelte Adaption-Eversionspinzette (Adaption der zu anastomosierenden Gefäßenden in evertiertem Zustand mit Intima-zu-Intima-Kontakt) und einen neuartigen Clipentferner zum Lösen fehlapplizierter Clips.

Die „technischen und biologischen Vorzüge“ [88] und die Vielseitigkeit dieses mikrochirurgischen Verfahrens bewegten internationale Forschungsgruppen in der Folgezeit zu der tierexperimentellen Erprobung und Abschätzung der klinischen Eignung dieses neuen Klammernahtinstruments [1, 10, 17, 21, 22, 25, 28, 44, 48, 53, 55, 59, 69, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 94, 96, 100, 102, 103, 104, 105, 119, 128, 137, 138, 139, 145, 146, 149, 150, 151, 161, 162, 167, 178, 193, 194, 197, 198].

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, einige durch die oben angeführten Veröffentlichungen nicht in vollem Umfang beantwortete Aspekte dieser neuen Cliptechnik genauer zu untersuchen. Keine der vorliegenden Arbeiten macht Aussagen über die Durchführbarkeit dieser Technik mittels nur eines Operateurs ohne Assistenz. Weiterhin wird versucht, objektivierbare Aussagen über die Erlernbarkeit dieser Technik zu treffen. Histologische Untersuchungen der anastomosierten Gefäße sind bislang stets nichtquantitativ formuliert. Durch die Einführung eines Scoreverfahrens in der histologischen Auswertung wollen wir hier ebenfalls eine präzisere Auswertung durchführen. In der qualitativen Auswertung der durchgeführten Anastomosen finden zwei in diesem Zusammenhang noch nicht verwendete Verfahren Anwendung: Die Abbildung der Gefäße mittels Sonographie und die Darstellung der luminalen Seite der Anastomosen mittels eines Gefäßausgussverfahrens.

Zusätzlich finden in der vorliegenden Studie Messung der Anastomosenzeit und die qualitative Analyse der durchgeführten Anastomosen mittels Gefäßangiographie und histologischer Untersuchung Anwendung. Die Daten werden im Sinne einer möglichst differenzierten Auswertung zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten ermittelt.

### **2 Problemstellung und Zielsetzung**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die mikrovaskuläre Anastomosierung mittels des VCS®-Clip-Applier-Systems mit dem etablierten Standardverfahren der Nahtanastomosierung mittels Einzelknopfnähten zu vergleichen.

Folgende Parameter waren hierbei von besonderem Interesse:

1. Durchführbarkeit des Verfahrens mittels eines Operateurs ohne Assistenz
2. Erlernbarkeit der Technik bzw. Komplexität des Verfahrens
3. Anastomosierungsdauer
4. Veränderungen bzw. Komplikationen im Rahmen des Heilungsprozesses und deren zeitliches Auftreten nach Durchführung der Anastomose
  - a.) Stenose des Gefäßlumens
  - b.) Entzündungsreaktion
  - c.) Fremdkörperreaktion
  - d.) Medianekrose
  - e.) Intimahyperplasie
  - f.) Endothelkontinuität
  - g.) Thrombose
5. Wirtschaftlichkeit des Verfahrens

### 3 Material und Methodik

#### 3.1 Modellbeschreibung

Zur Untersuchung der vorgegebenen Parameter (siehe Kap. 2) wurde eine randomisierte und prospektive tierexperimentelle Studie durchgeführt.

Als Versuchstier wurde die Ratte gewählt. An 84 CD-Ratten wurde die infrarenale Aorta anastomosiert. Alle Eingriffe wurden durch ein und denselben Operateur ohne Assistenz durchgeführt.

Das Tierversuchsvorhaben wurde gemäß §8 des Deutschen Tierschutzgesetzes vom 17.02.1993 durch die Regierung von Oberbayern genehmigt.

Die Abfolge der Operationen und die Zuteilung der Versuchstiere in die verschiedenen Beobachtungszeiträume wurde randomisiert.

Das arterielle Gefäßsystem der Ratte erwies sich in zahlreichen vorliegenden Untersuchungen zu mikrovaskulären Eingriffen als mit dem menschlichen vergleichbar [16, 46, 98, 99,].

Anders verhält es sich mit dem venösen Gefäßsystem der Ratte. Die Venen der Ratte sind äußerst filigran und dünnwandig. In ihrem anatomischen Aufbau und ihrer Wandstärke sind sie nicht mit dem menschlichen Pendant vergleichbar [16]. In eigenen Voruntersuchungen erwies sich die Anwendung des VCS®-Clipsystems an Venen der Ratte als höchst diffizil und zeigte geringe Erfolgsquoten.

Aus diesem Grund und der nicht gegebenen Vergleichbarkeit mit dem menschlich-venösen System verzichteten wir auf den Vergleich der beiden Anastomosierungsverfahren im venösen System des Rattenmodells.

Um die Erlernbarkeit der Cliptechnik mit der Erlernbarkeit der Nahtanastomosierungstechnik vergleichen zu können, wurde ein Operateur gewählt, der weder mit der klassischen Nahtanastomosierung noch mit der Clipanastomosierung von Gefäßen Erfahrung hatte. Im Vorfeld der Studie erlernte der Operateur kontrolliert und gleichmäßig beide Verfahren, bis regelmäßige Erfolge erzielt wurden. Zur Beurteilung der weiteren Fortschritte im Lernprozess beider Verfahren wurden die erzielten Anastomosierungszeiten erfasst, um deren Veränderung im Studienverlauf zu analysieren.

Zur Erfassung des postanastomotischen zeitlichen Auftretens von Komplikationen und pathologischen Veränderungen im Rahmen des Heilungsprozesses wurde die Untersuchung der

Versuchstiere nach Ablauf von 5 verschiedenen Beobachtungszeiträumen gestaffelt durchgeführt. Diese waren 1 d, 3 d, 7 d, 14 d, 30 d.

Die angewendeten Untersuchungsverfahren waren:

1. Makroskopische Beurteilung der Anastomose
2. Angiographie
3. Sonographie / Dopplersonographie
4. Lichtmikroskopische Histologie
5. Gefäßausgussverfahren mit mikroskopischer Beurteilung des Ausgusses

Die genannten Untersuchungsverfahren lieferten Aufschlüsse über:

- zu 1. Linearität des Gefäßes, Blutung, Koagel, Eiter, Dehiszenz von Nähten und Mikroclips
- zu 2. Gefäßdurchmesser, Stenosen, Aneurysmen, Thrombose, Fehladaptation der Gefäßenden
- zu 3. Gefäßdurchmesser, Stenosen, Aneurysmen, Thrombose, Fehladaptation der Gefäßenden
- zu 4. Entzündungsreaktion, Fremdkörperreaktion, Nekrose, Medianekrose, Intimahyperplasie, Thrombose
- zu 5. Gefäßdurchmesser, Stenosen, Aneurysmen, Thrombose, Fehladaptation der Gefäßenden, Penetration von Mikroclips in das Gefäßlumen

Angiographie, Sonographie und Gefäßausgussverfahren sind in Teilen ihrer Aussage redundant. Dies ist jedoch beabsichtigt, um mittels Korrelationsanalyse der Messwerte verfahrensbedingte systematische Fehler in der Auswertung zu vermeiden (siehe Kap. 4).

Bei der dopplersonographischen Untersuchung wurden Durchschnittsgeschwindigkeit, Spitzengeschwindigkeit, Flussrate und Blutdruck in der Umgebung der Anastomose gemessen. Dies geschah in der Absicht, weitere Erkenntnisse über die Auswirkungen der Anastomose auf den passierenden Blutstrom zu erhalten.

Die dopplersonographisch erhaltenen Daten erwiesen sich jedoch als nicht konstant und nicht reproduzierbar. Sie korrelierten auch nicht mit den durch die weiteren Untersuchungsverfahren ermittelten Werte. Aus diesem Grund wurden die dopplersonographisch ermittelten Daten nicht in die Auswertung einbezogen.

### 3.2 Versuchstiere

Als Versuchstiere kamen weibliche CD-Ratten zur Anwendung (Fa. Charles River, Sulzfeld). Diese stellen ein Standardmodell für mikrochirurgisches Training und Forschung dar [16, 98, 99].

Das Körpergewicht der Versuchstiere betrug zum Zeitpunkt von Eingriff I durchschnittlich  $350 \pm 70$  Gramm (Minimum: 240 g; Maximum: 540 g).

Der durchschnittliche Durchmesser der anastomosierten Aorten betrug  $1,49 \pm 0,17$  mm. Hierbei betrug der minimale Gefäßdurchmesser 1,1 mm und der Maximalwert 1,8 mm.

Insgesamt gingen 96 Tiere in die Studie ein.

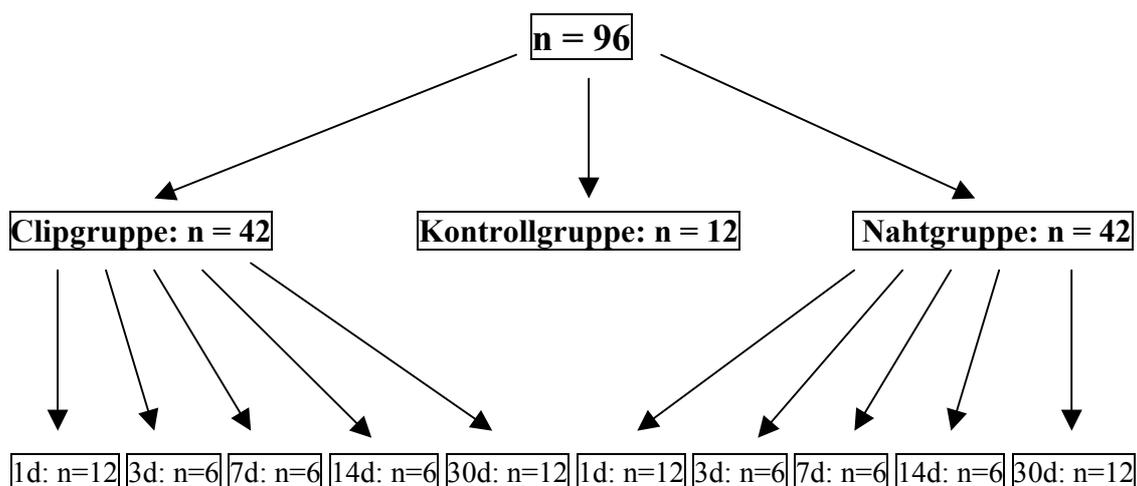
### 3.3 Versuchsplan

Es wurden an 42 Versuchstieren Clipanastomosen durchgeführt, an weiteren 42 Versuchstieren Nahtanastomosen. 12 Versuchstiere dienten als Kontrollgruppe, sämtliche operativen Abläufe und Untersuchungsverfahren mit Ausnahme der Anastomosierung der Aorta wurden an ihnen durchgeführt.

Die Beobachtungszeiträume betragen 1 d, 3 d, 7 d, 14 d, 30 d.

Jeder Beobachtungsdauer und Anastomosierungsmethode wurden als Untergruppe sechs Versuchstiere zugeordnet, Diese Anzahl ist die Mindestanforderung für eine statistische Auswertung der Ergebnisse. Eine Besonderheit stellen die Beobachtungsdauern 1 d und 30 d sowohl in der Clip- als auch in der Nahtgruppe dar. Diese Untergruppen umfassen ebenso wie die Kontrollgruppe jeweils 12 Versuchstiere. Der Grund hierfür ist die Durchführung eines weiteren Untersuchungsverfahrens, nämlich des Gefäßausgusses, auf welches genauer in Kapitel 3.5.5 eingegangen wird. Um dieses Verfahren, bei dessen Durchführung das Gefäß zerstört wird, anwenden zu können, wurden jeweils sechs weitere Versuchstiere in der 1 d- und 30 d- Untergruppe beider Anastomosierungsverfahren als auch in der Kontrollgruppe hinzugefügt.

Tabelle 1 stellt die Zuteilung der Versuchstiere zu der jeweiligen Anastomosierungsmethode bzw. Kontrollgruppe und die entsprechende Beobachtungsdauer dar.



Tab. 1: Anzahl der Versuchstiere und deren Zuteilung zu Anastomosierungsverfahren bzw. Kontrollgruppe und jeweilige Beobachtungsdauer

### 3.4 Anästhesie und Operationsvorbereitung

Alle operativen Eingriffe erfolgten in Allgemeinnarkose und unter sterilen Kautelen.

Zur Narkose wurde eine intramuskuläre (Oberschenkel) Mischinjektion aus Xylazinhydrochlorid (Xylapan®/ 1 ml  $\approx$  23,3 mg Xylazinhydrochlorid) und Ketaminhydrochlorid (Narketan10®/ 1 ml  $\approx$  11,53 g Ketaminhydrochlorid) verwendet.

Das Mischverhältnis betrug 1 Teil Xylapan® / 2 Teile Narketan 10®.

Die Dosierung betrug 0,1 ml / 100 g KG.

Hiermit beträgt die Narkosedauer mit chirurgischer Toleranz ca. 90-120 min, es folgt ein ausgedehnter Nachschlaf. Die Narkosedauer erwies sich für die von uns durchgeführten Eingriffe als ausreichend.

Anschließend wurde die gesamte Bauchregion rasiert und mit Antiseptika gereinigt.

Die Tiere wurden dann in Rückenlage in leichter Spreizstellung der Vorder- und Hinterbeine auf einer Korkplatte locker fixiert.

Um einem Auskühlen während der bis zu einstündigen Operation und dem folgenden Nachschlaf entgegenzuwirken, wurde eine Heizmatte mit einer Temperatur von ca. 38° Celsius unterlegt. Zum Schutz der Augen trugen wir Augensalbe (Bepanthen® Nasen- und Augensalbe) auf Cornea und Konjunktiven auf.

Die Atemluft der Tiere wurde mit befeuchtetem Sauerstoff (400 ml O<sub>2</sub>/min) über eine Nasenmaske angereichert.

### 3.5 Operationstechnik und Instrumentarium

#### 3.5.1 Eingriff I

Abbildung 1 zeigt das verwendete chirurgische Instrumentarium. Als Operationsmikroskop kam das Modell OPMI 1-F® der Firma Zeiss, Deutschland, zur Anwendung.

Zunächst erfolgte eine mediane anteriore Laparotomie, die vom Xiphoid bis zum Os pubicum angelegt war. Anschließend wurden intraperitoneal die Eingeweide nach lateral verlagert und von anterior in das Retroperitoneum vorgegangen. Hier wurde die abdominelle Aorta aufgesucht, dargestellt und stumpf und scharf von dem sie umgebenden Fett- und Bindegewebe freipräpariert. Suprabifurkale Abgänge wurden ligiert oder unter Zuhilfnahme eines Koagulators (Elektrotom 80B®, Fa. Berchtold, Deutschland) koaguliert. Hierdurch wurde die Aorta auf einer Länge von ca. 2 cm mobilisiert.

Anschließend wurde eine mikrochirurgische, auf einer Schiene gelagerte Doppelklemme appliziert und die Aorta scharf quer zur Verlaufsrichtung durchtrennt.

Es schloss sich eine Spülung des Lumens an, wobei kleine Blutkoagel entfernt wurden. Dies geschah mittels einer stumpfen Kanüle und einer Spüllösung, die sich aus 10 IE Heparin®/ ml Ringer-Lösung® zusammensetzte.

Nun wurden die freien Enden der Aorta von periadventitiellem Gewebe befreit, wobei besonders darauf geachtet wurde, sämtliche Adventitiafetzen, die ins Lumen des Gefäßes hingen, zu entfernen.

Anschließend erfolgte eine vorsichtige Entfaltung und leichte Aufdehnung des Gefäßlumens. Während der Präparation der zu anastomosierenden Gefäßenden und der folgenden Naht- bzw. Clipanastomosierung wurde besondere Sorgfalt auf atraumatisches Vorgehen gelegt, um insbesondere das Gefäßendothel nicht zu verletzen.

Bis zu diesem Zeitpunkt war das Vorgehen bei beiden zu vergleichenden Anastomosierungstechniken, der Nahtanastomosierung und der Clipanastomosierung, identisch.

Im Folgenden (Kap. 3.5.1.1 und 3.5.1.2) werden die beiden Anastomosierungstechniken sowie das hierzu verwendete Material und Instrumentarium getrennt beschrieben.

Nach Abschluss der Anastomosierung wurde die mikrochirurgische Doppelklemme vom Gefäß entfernt, wobei zuerst der distale Teil der Klemme gelöst wurde.

Zur rascheren Abdichtung der Anastomose wurde eine Kompresse aufgedrückt.

Anschließend wurde die Durchgängigkeit der Anastomose mittels des Squeeze-Tests nach O'Brien [134] getestet. Hierbei wird mit einer mikrochirurgischen Pinzette das Gefäß proximal der Anastomose abgedrückt und mit einer weiteren Pinzette das Gefäß distal hiervon nach peripher ausgestrichen. Dann wird das Gefäß distal abgedrückt und anschließend proximal der Blutstrom freigegeben. Bei durchgängiger Anastomose erfolgt von proximal her rasch die Wiederauffüllung des ausgestreiften Gefäßabschnittes.

Nach Rückverlagerung der Eingeweide erfolgte der schichtweise Verschluss der Bauchwand (Abb. 2 und 3). Die muskuläre Schicht wurde fortlaufend mit resorbierbarem Nahtmaterial (Vicryl®, 4-0), die Hautschichten mit Einzelknopfnähten aus nicht resorbierbarem Ethilon® 3-0 vernäht. Die Bauchwunde wurde abschließend zu deren Schutz mit einem Schlauchverband versorgt.



Abb. 1: Verwendetes chirurgisches Instrumentarium

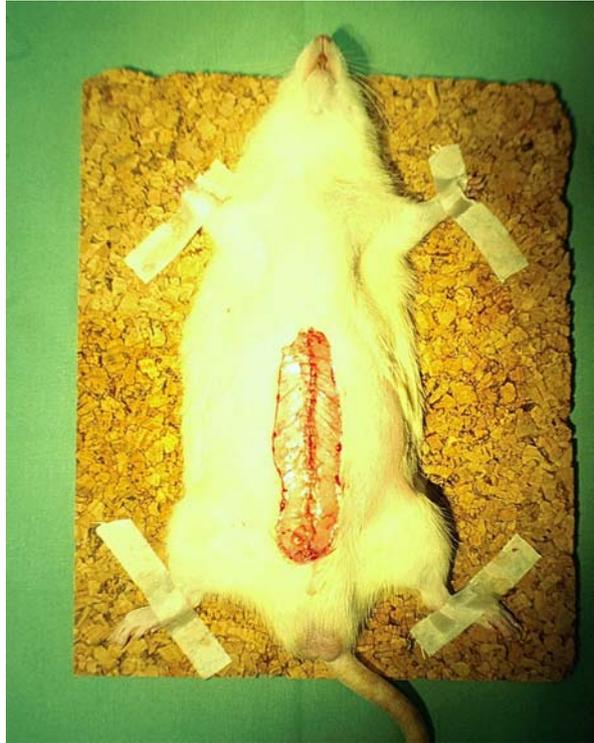


Abb. 2: Verschluss der muskulären Bauchwand mit fortlaufender Naht



Abb. 3: Verschluss der Bauchhaut mit Einzelknopfnähten

#### 3.5.1.1 Nahtanastomosierung

Die Nahtanastomosierung erfolgte in der von Biemer beschriebenen Technik mittels gefäßwandevertierenden Einzelknopfnähten [16, 46], siehe Abb. 5.

Abbildung 4 zeigt das verwendete mikrochirurgische Instrumentarium, bestehend aus Nadelhalter, mikrochirurgischer Schere, mikrochirurgischen Pinzetten, Gefäßklemmchen nach Biemer und auf einer Schiene gelagertem Doppelklemmchen. Als Nahtmaterial verwendeten wir monofiles, nicht resorbierbares Ethilon® (Fa. Ethicon, Norderstedt) der Stärke 9-0.

Nach den in Kap. 3.5.1 beschriebenen Vorbereitungen wurden an der Vorderwand des Gefäßes 2 Nähte in einem Winkel von 120° zueinander angelegt. Die Fäden wurden während der Naht der Vorderwand als Haltefäden lang gelassen. Die weiteren Nähte der Gefäßvorderwand wurden durch jeweiliges Halbieren der bestehenden Lücken eingefügt.

Anschließend wurde die Gefäßrückwand durch Drehung der Gefäßklemme dargestellt und hier in derselben Weise wie an der Vorderwand verfahren. Abbildung 6 zeigt die Durchführung einer Nahtanastomose, Abbildung 7 eine fertiggestellte Nahtanastomose.

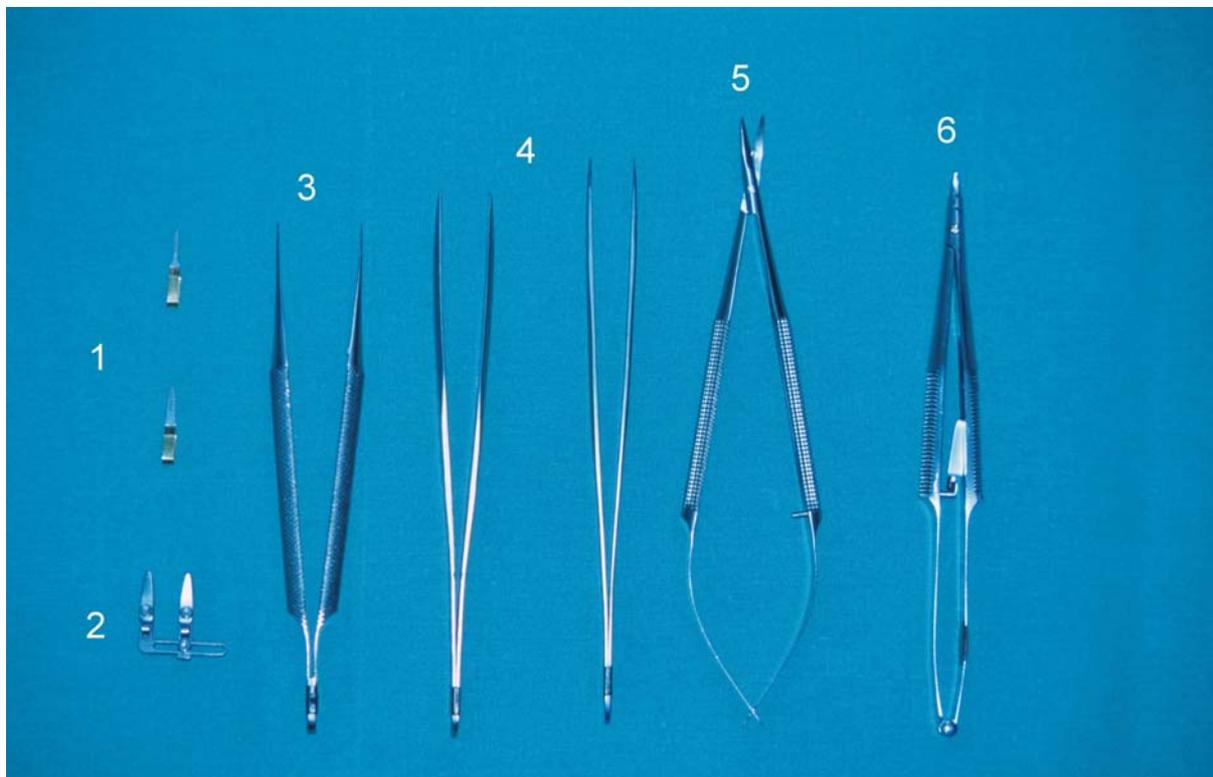


Abb. 4: Verwendetes mikrochirurgisches Instrumentarium, bestehend aus: Gefäßklemmchen nach Biemer (1), Doppelklemmchen mit Schiene (2), Nahtpinzette (3), Mikrochirurgische Präparationspinzetten (4), mikrochirurgische Schere (5), Nadelhalter (6)

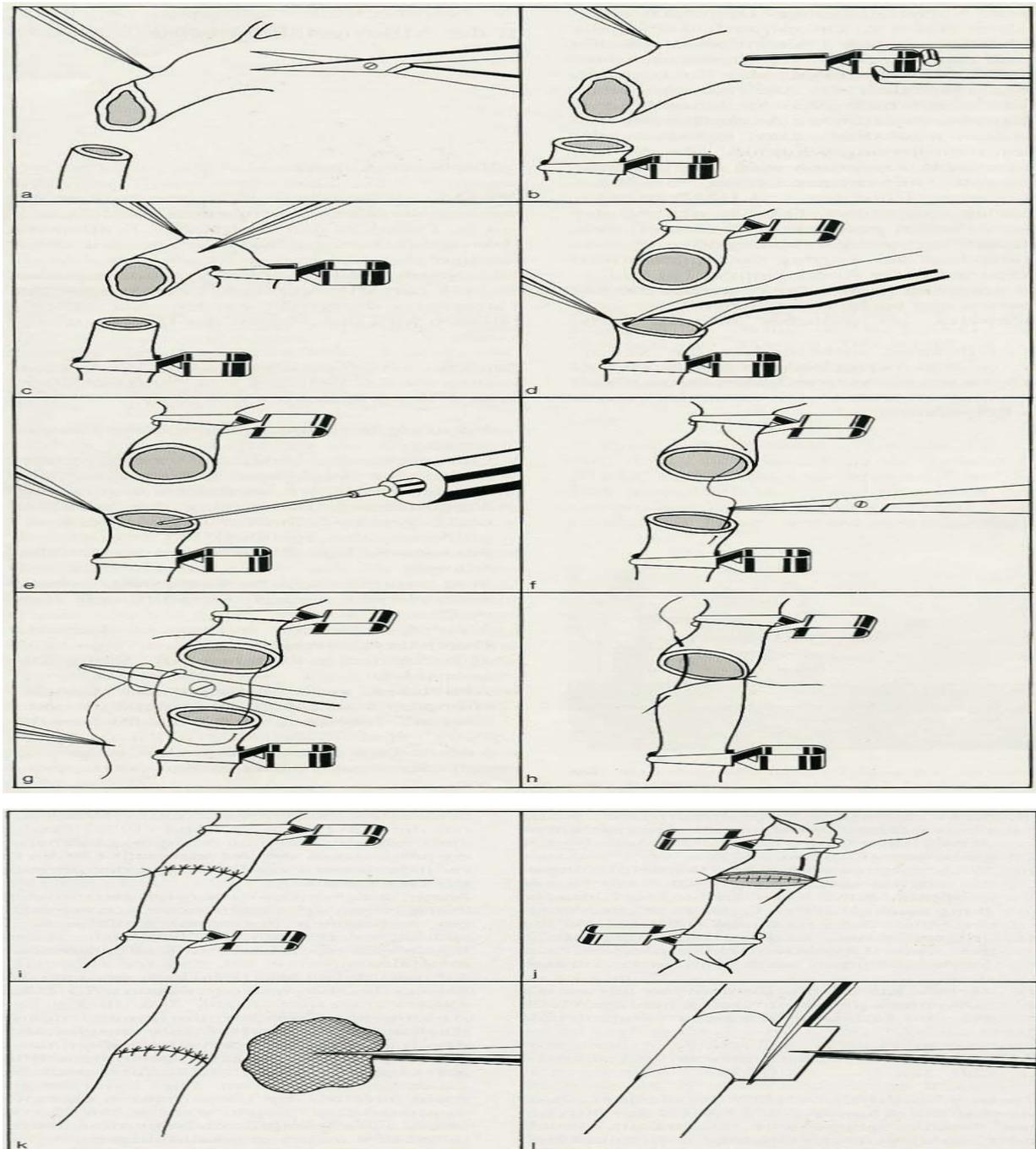


Abb. 5: Durchführung der Nahtanastomosierung nach Biemer (aus Biemer/Duspiva: Rekonstruktive Mikrogefäßchirurgie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1982, S.18f)  
 End-zu-End-Anastomose: **a** Freilegung der Gefäßstümpfe. **b** Anklebmen der Gefäßstümpfe. **c** Zurückstreifen und Entfernen von periadventitiellem Gewebe und Adventitiafetzen. **d** Vorsichtiges Entfalten und leichtes Aufdehnen des Gefäßlumens. **e** Ausspülen des Lumens mit Heparin-Ringer-Lösung. **f** Einzelknopfnähte durch alle Wandschichten. **g** Knotung des Fadens instrumentell mit zwei bis drei gegenläufigen Knoten. **h** Anlegen der zweiten Naht in einem Winkel von 120° an der Gefäßvorderwand, Fäden als Haltefäden lang lassen. **i** Vorderwandnaht mit Einzelknopfnähten. **j** Naht der Hinterwand nach Drehen der Clips und Haltefäden. **k** Nach Fertigstellung der Naht, Abnehmen der Clips. Zur rascheren Abdichtung der Anastomose, Aufdrücken eines Tupfers. **l** Eventuelle vorübergehende Einscheidung der Anastomose in Folien

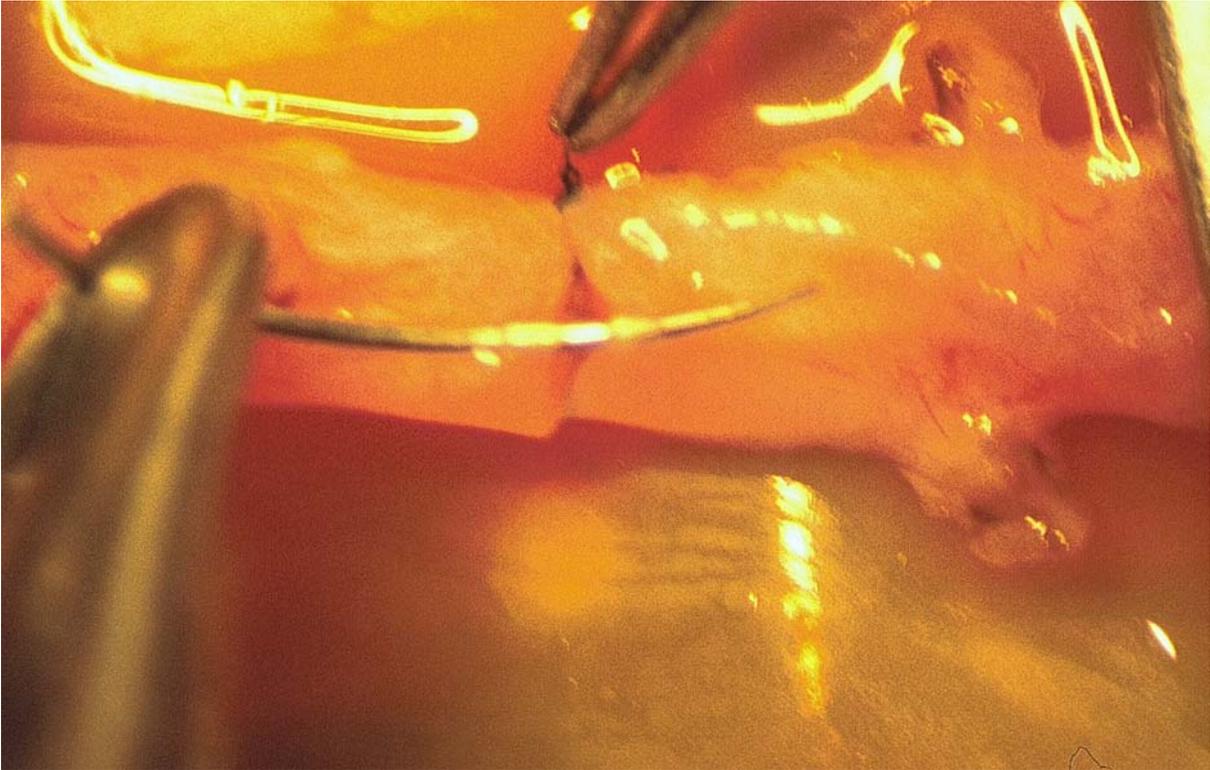


Abb. 6: Durchführung einer Nahtanastomose

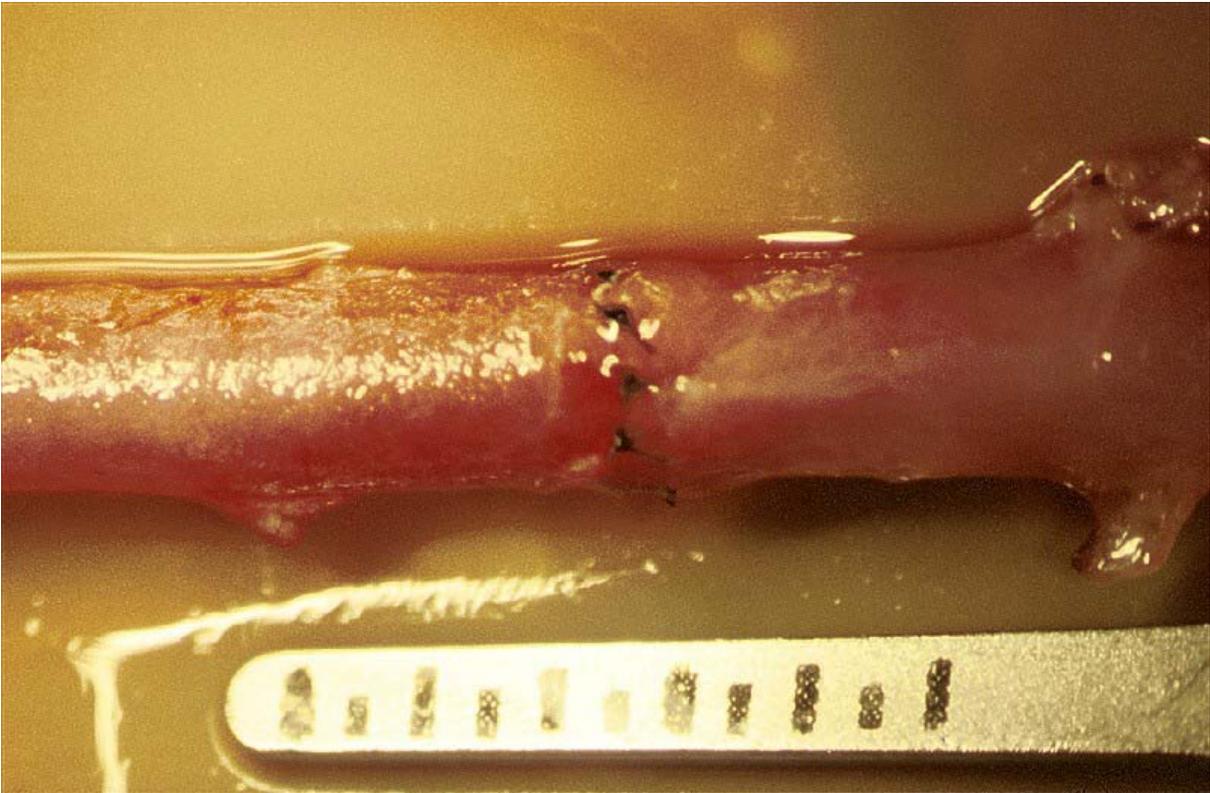


Abb. 7: Fertiggestellte Nahtanastomose

### 3.5.1.2 Clipanastomosierung

Zur Anastomosierung der Gefäße wurde das VCS®-Clip-Applier-System (Fa. USSC, Norwalk, USA) der Größe „S“ verwendet (Abb. 8). Der Abstand zwischen den ungeschlossenen Armen der Titanclips beträgt 0,9 mm. Die Abbildung 9 zeigt einen Größenvergleich zwischen der Applikatorspitze, einem Mikroclip der Größe „S“ und Nahtmaterial der Stärke 9-0. Weiterhin ist das System auch in den Größen „M“, „L“ und „XL“ zur Anastomosierung größerer Gefäße erhältlich.

Das VCS®-Clip-Applier-System besteht aus einem Clipapplikator, einem Clipentferner und einer speziellen Adaption-Eversionspinzette.

Der Clipapplikator ist zur einmaligen Verwendung bestimmt, sein Magazin enthält jeweils 25 Mikroclips. Die Spitze des Applikators ist in der Längsachse drehbar, was die Ausrichtung des Applikatorkopfes ohne Handwechsel ermöglicht.

Durch Drücken der beiden Auslösetasten wird jeweils ein Mikroclip, dessen Arme in eine definierte Position zusammengedrückt werden, ausgelöst. Der nächste Clip rückt automatisch in die Auslöseposition vor. Die Mikroclips sind so konzipiert, dass deren Arme in der Media des Gefäßes stecken bleiben, die Gefäßwand aber nicht komplett durchstechen und so auch nicht das Gefäßlumen erreichen.

Die Adaption-Eversionspinzette ermöglicht durch die spezielle Formung ihrer Kontaktflächen, die gegenüberliegenden Gefäßenden bei deren gleichzeitigem Erfassen in evertierter Form, d.h. die Gefäßendothelie liegen aufeinander, in Kontakt zu bringen. Die hierbei auf der Außenseite des Gefäßes entstehende Wulst ermöglicht die Applikation der Mikroclips.

Der Clipentferner dient zum Entfernen fehlapplizierter Clips. Mit seiner Hilfe werden die applizierten Clips geöffnet und vom Gefäß gelöst.

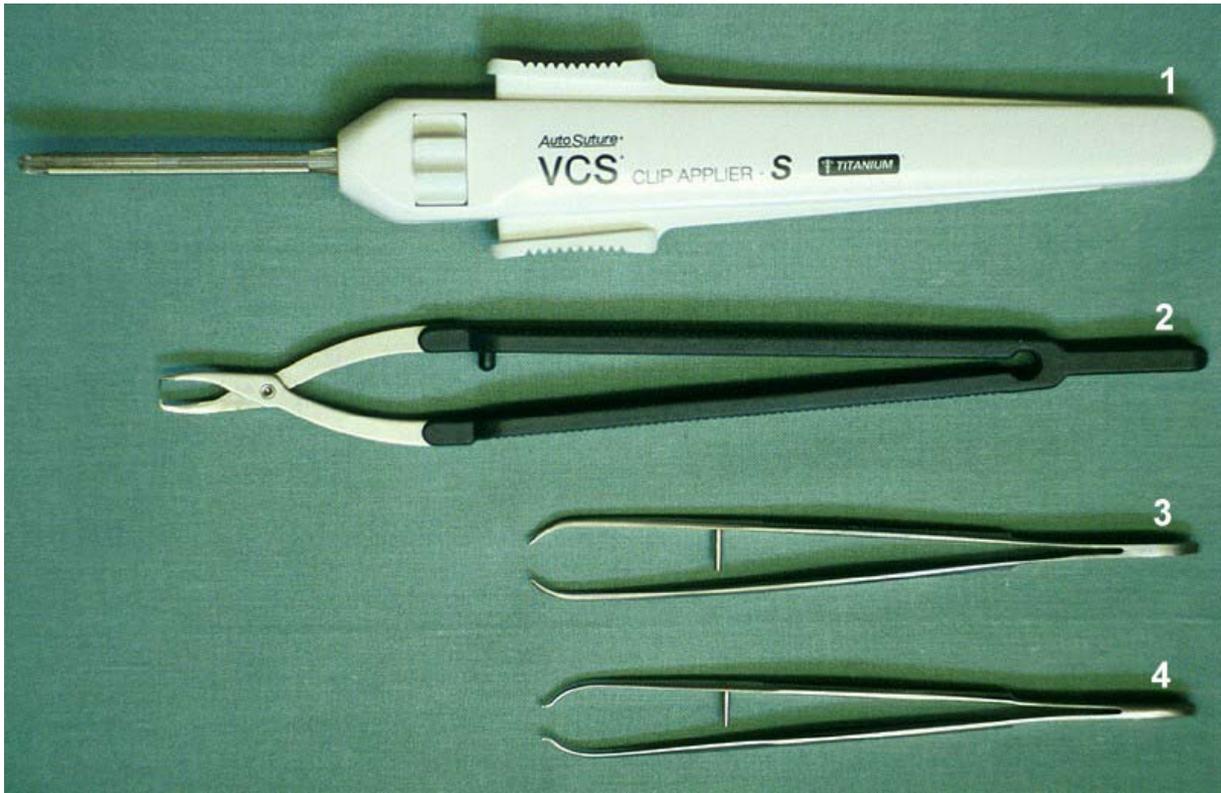


Abb. 8: VCS®-Clipsystem, bestehend aus: Clipapplikator (1), Clipentferner (2), Adaptionspinzette mit scharfer Spitze (3), Adaptionspinzette mit runder Spitze (4)

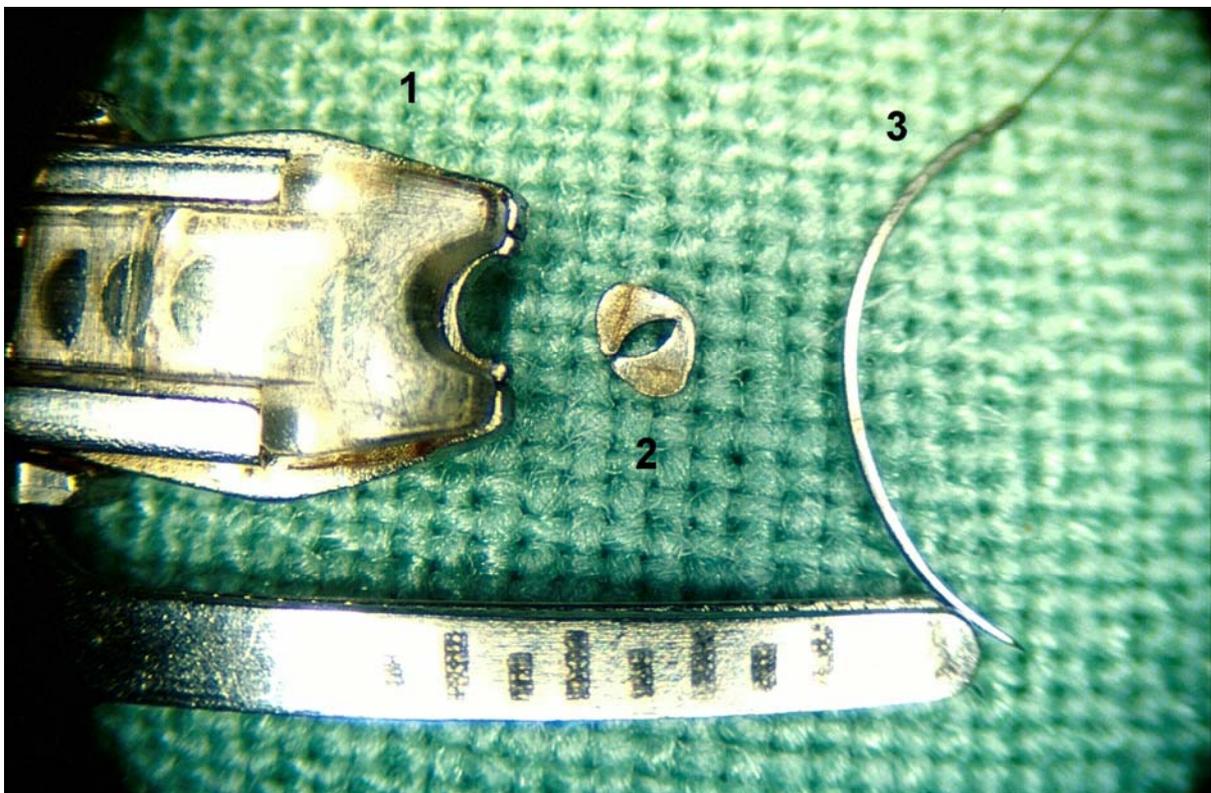


Abb. 9: Spitze des Clipapplikators (1) mit ausgelöstem Mikroclip der Größe „S“ (2), Größenvergleich mit Nahtmaterial der Stärke 9-0 (3)

Nach den in Kap. 3.5.1 beschriebenen Vorbereitungen wurden an dem Gefäß 3 temporäre Adaption snähte aus mikrochirurgischem Nahtmaterial Ethilon® 9-0 in 120°-Position angelegt. Deren Fäden wurden als Haltefäden lang gelassen.

Dieses Vorgehen stellt eine Modifikation der vorgeschlagenen Verwendung des VCS®-Clipsystems durch den Hersteller dar. Er empfiehlt bei der Durchführung von End-zu-End-Anastomosen die Anlage von nur 2 Adaption snähten in 180°-Position. Dies erfordert die Zuhilfenahme eines Assistenten bei der weiteren Clipanastomosierung. Da unsere Studie jedoch auf der Durchführung der Operationen durch einen Operateur ohne Assistenz basiert, erachten wir die Anlage von 3 Halte snähten als notwendige Variante zur Durchführung der Clipanastomosen.

Anschließend wurden auf der Gefäßvorderseite in fortlaufender Weise Mikroclips appliziert, wobei die Endothelien des Gefäßes mit Hilfe der Adaption s-Eversions-Pinzette in Kontakt gebracht wurden.

Durch Wenden der Doppelklemme wurde die Gefäßrückwand dargestellt und hier in gleicher Weise verfahren.

Dem Hinweis des Herstellers folgend wurden die Mikroclips so eng wie möglich einander angenähert, um Hämostase zu erreichen.

Fehlapplizierte Clips wurden mittels des Clipentferners entfernt und dann ersetzt.

Nach vollendeter Applikation der Mikroclips wurden die 3 Adaption snähte entfernt.

Die Abbildungen 10 bis 13 zeigen das vom Hersteller empfohlene Vorgehen bei der Durchführung einer Clipanastomosierung (Abdruck mit Genehmigung der Fa. AutoSuture).

Die Abbildungen 14 bis 16 zeigen die Durchführung einer Anastomose mittels Mikroclips, Abbildung 17 eine fertiggestellte Clipanastomose in situ.

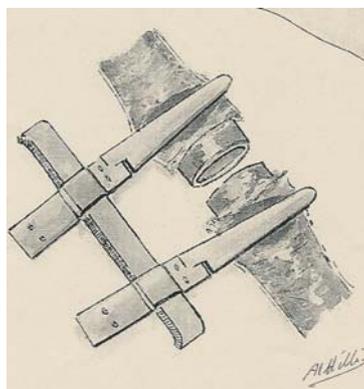


Abb. 10: Durchführung der Clipanastomosierung (aus: Dokumentationsmaterial zum VCS®-Clip-Applier-System), Anastomosenvorbereitung, Gefäßenden von Adventitia befreit

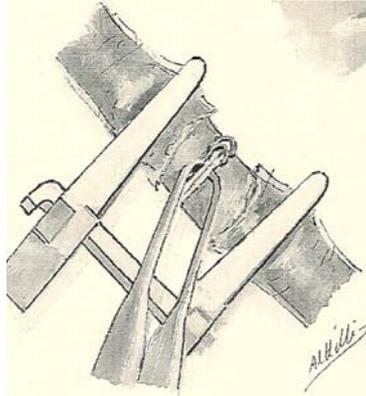


Abb. 11: Durchführung der Clipanastomosierung (aus: Dokumentationsmaterial zum VCS®-Clip-Applier-System), Eversion der Gefäßenden mittels Adaption-Eversionspinzette



Abb. 12: Durchführung der Clipanastomosierung (aus: Dokumentationsmaterial zum VCS®-Clip-Applier-System), Applikation eines Mikroclips mittels Clipapplikator

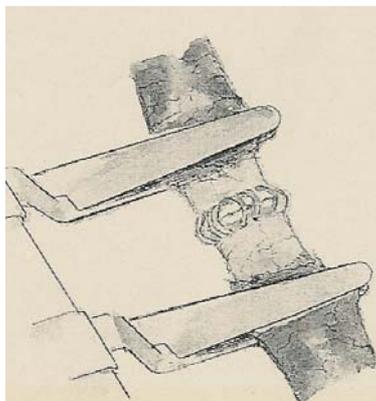


Abb. 13: Durchführung der Clipanastomosierung (aus: Dokumentationsmaterial zum VCS®-Clip-Applier-System)



Abb. 14: Durchführung einer Clipanastomose, Adaption der Gefäßenden

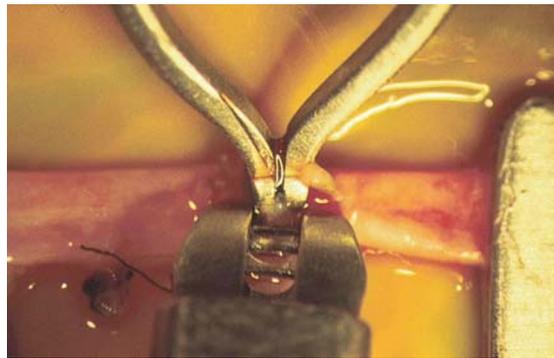


Abb. 15: Durchführung einer Clipanastomose, Applikation eines Mikroclips



Abb. 16: Durchführung einer Clipanastomose, applizierter Mikroclip



Abb. 17: Fertiggestellte Clipanastomose in situ

### 3.5.2 Eingriff II / Opferung

Nach Ablauf der jeweiligen Beobachtungszeit (1 d, 3 d, 7 d, 14 d bzw. 30 d) wurden die Versuchstiere dem zweiten Eingriff zugeführt. Hier wurden analoge Operationsvorbereitung und Narkose wie bei Eingriff I (siehe Kap. 3.4) durchgeführt.

Über eine anteriore Laparotomie (wie in Kap. 3.5.1 beschrieben) wurde wiederum die abdominale Aorta und deren Anastomose dargestellt. Das Gefäß wurde nun stumpf und scharf auf einer Länge von ca. 4 cm mobilisiert, wobei Gefäßabgänge ligiert und koaguliert wurden. Am proximalen und distalen Ende des mobilisierten Gefäßabschnittes wurden Gefäßklemmchen nach Biemer angelegt, um Hämostase zu erreichen. Anschließend wurde der mobilisierte Gefäßabschnitt abgesetzt, wobei darauf geachtet wurde, proximal und distal der Anastomose einen Gefäßabschnitt von mindestens 2 cm mitzuentfernen.

Das entfernte Aortenstück, das mittig die Anastomose enthielt, wurde mit einer Spüllösung (10 IE Heparin®/ml Ringerlösung®) gespült und von Blutkoageln befreit. Anschließend wurde es in körperwarmer Ringerlösung® gebettet und den folgenden Untersuchungsverfahren (siehe Kap. 3.7) zugeführt.

Unmittelbar nach der Entnahme der zu untersuchenden Aorta wurden die narkotisierten Ratten mit einer Überdosis Pentobarbital® (160 mg/kg KG i.v.) schmerzlos getötet.

### 3.6 Postoperative Versorgung

Im Anschluss an Eingriff I wurde während des Abklingens der Narkose die Sauerstoffgabe und Wärmezufuhr mittels Heizmatte beibehalten, um einer Hypothermie und Hypoxie in der Aufwachphase vorzubeugen. Bei verlängerter Nachschlafphase erfolgte eine Bestrahlung mit wärmendem Rotlicht.

In der Aufwachphase wurde den Versuchstieren als Analgetikum der Opiat-Agonist-Antagonist Temgesic® (Buprenorphin®, 0,05 mg/kg KG, s.c.) injiziert. Die Schmerztherapie wurde abhängig von der Symptomatik und dem Wohlbefinden der Tiere mit Temgesic® (0,05 mg/kg KG, s.c.) in der Folgezeit weitergeführt.

Auf postoperative Heparinisierung wurde verzichtet.

Nach dem Erwachen aus der Narkose wurden die Versuchstiere für die Dauer der folgenden Beobachtungszeit in Käfigen des Typs Makrolon® Typ 4 (Fassungsvermögen bis zu 5 Tiere) untergebracht. Alleinfuttermittel der Firma Altromin und Wasser standen ad libidum zur Verfügung. Die Tiere unterlagen einem 12 h-hell-dunkel-Rhythmus bei einer Temperatur von 19-21° Celsius und 55 % Luftfeuchtigkeit.

Die Ratten wurden einer regelmäßigen Untersuchung unterzogen, bei der vor allem auf die Erfassung von Schmerzsymptomatik, Infektionssymptomatik und Anzeichen von Ischämie der unteren, anastomosensabhängigen Körperhälfte (Temperaturdifferenz, Verfärbung, Atrophie, Nekrose) Wert gelegt wurde.

### 3.7 Untersuchte Parameter

#### 3.7.1 Makroskopische Beurteilung

Anschließend an die mediane Laparotomie und Darstellung der Aorta in Eingriff II erfolgte eine makroskopische Inspektion des Anastomosenbereiches. Hierbei konnten gelöste Clips oder Nahtdehiszenzen erfasst werden. Es wurde auch nach Infektionszeichen und Abszessen gesucht. Aneurysmen- und Stenosenbildung sowie die Linearität des Gefäßverlaufs konnten grob beurteilt werden (Abb. 18 und Abb. 19).

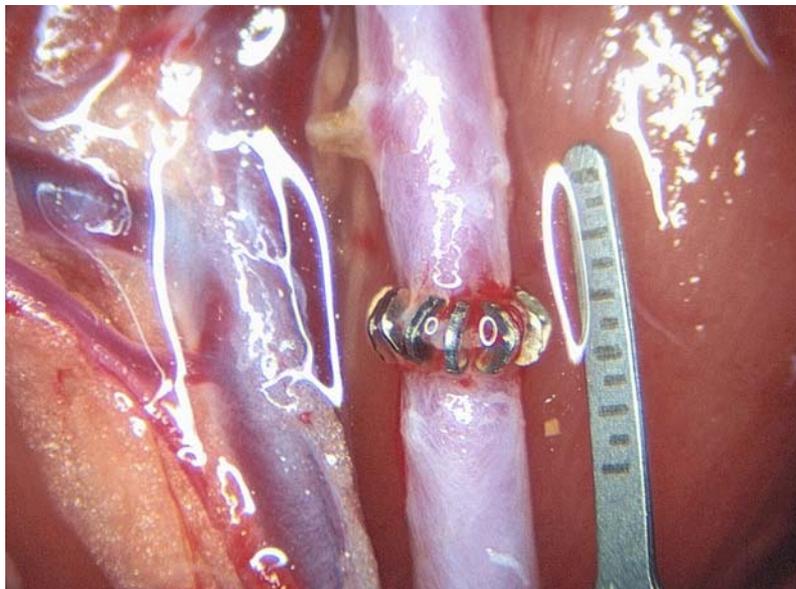


Abb. 18: Abdominelle Aorta mit Clipanastomose in situ



Abb. 19: Abdominelle Aorta mit Nahtanastomose in situ

### 3.7.2 Angiographie

Bei diesem Untersuchungsverfahren wurde das extrahierte Gefäß ex vivo mittels selektiver Angiographie unter physiologischen Druckverhältnissen (und damit realistischen Größenverhältnissen) dargestellt.

Hierfür wurde nach erfolgter Spülung des extrahierten Gefäßes (siehe Kap. 3.5.2) in dieses ein Venen-Katheter (Fa. B. Braun, Melsungen) mit einem Durchmesser von 0,9 mm eingeführt. Die Fixierung des Katheters und gleichzeitig einen dichten Abschluss gewährleistete eine unter leichtem Zug um die katheterisierte Arterie angelegte Schlinge. An diesen Katheter wurde ein Perfusionsgerät (Fa. USSC, Norwalk, USA) angeschlossen (siehe Abb. 20). Durch ein in das Perfusionssystem eingeschaltetes Manometer ermöglicht dieses Gerät durch den Stempeldruck einer Spritze die manuelle Applikation des gewünschten Perfusionsdrucks.

Als Röntgenkontrastmittel diente Bariumsulfat (Micropaque® flüssig, Fa. Guerbet GmbH, Sulzbach/Taunus). Dieses wurde mit einem Plasmaexpander (Rheomacrodex® 10 %, Fa. Pharma Reusch GmbH, Bonn) in einem Verhältnis von 1:2 verdünnt. Diese Lösung wurde durch Kompressen passiert, um größere Bariumsulfatkonglomerate abzufiltern.

Über den Katheter wurde das Röntgenkontrastmittel in das extrahierte Aortenteilstück perfundiert, bis es am katheterabgewandten Ende austrat. Nun wurde das distale Ende mittels eines Gefäßklemmchens nach Biemer verschlossen. Über das Perfusionsgerät wurde anschließend der Druck des Kontrastmittels in dem Gefäß auf 120 mmHg erhöht und das proximale Ende der Arterie ebenfalls mit einem Gefäßklemmchen nach Biemer verschlossen (siehe Abb. 21). Auf diese Weise erhielten wir ein an beiden Enden verschlossenes, unter konstantem und physiologischem Druck mit Röntgenkontrastmittel perfundiertes Aortenteilstück.

Dieses Gefäßstück wurde auf einer röntgendurchlässigen Korkplatte plaziert und mittels eines Röntengerätes Typ Radifluor 120® (Fa. Philips Electronic Instruments, München) Röntgenaufnahmen angefertigt. Von jedem Gefäß wurden zwei Aufnahmen mit 18 kV bei einer Belichtungszeit von je 30 sec auf hochempfindlichem Mammographiefilm (X OMAT MA, Ready-Pack®, Fa. Kodak, Frankreich) in Längsrichtung angefertigt. Bei diesen beiden Aufnahmen wurde das Gefäß jeweils um 90° um seine Längsachse gedreht. Dieses Vorgehen war nötig, um auf den Röntgenaufnahmen, die ein zweidimensionales Summationsverfahren dar-

stellen, die gesamte Zirkumferenz des anastomosierten Gefäßabschnittes beurteilen zu können.

Zur Betrachtung und Auswertung wurden die Bilder auf übliche Röntgenbildbetrachter gelegt. Die Abbildung 22 stellt ein ausgewähltes Beispiel der angefertigten Angiographien dar.

Bei beiden, jeweils um 90° zueinander versetzten Abbildungen eines Gefäßes wurden Gefäßdurchmesser ausgemessen. Dies geschah an jeweils 3 definierten Stellen. An der Anastomosenstelle selbst und ca. 0,5-1 cm proximal und 0,5-1 cm distal der Anastomose, an einer Stelle, wo der Gefäßdurchmesser nach Beurteilung des weiteren Gefäßverlaufs den üblichen Gefäßdurchmesser repräsentiert.

Das arithmetische Mittel der Durchmesser der benachbarten Gefäßabschnitte wurde als normaler, voller Gefäßdurchmesser (entspricht 100 %) festgelegt.

Das arithmetische Mittel der beiden an der Anastomosenstelle ermittelten Durchmesser wurde nun hierzu in Verhältnis gesetzt und die Abweichung als prozentuale Stenosierung bzw. Aneurysmenbildung bezüglich des Ursprungsdurchmessers ausgedrückt. Dies entspricht dem Vorgehen von Leppaniemi et al. bei der Beurteilung des Gefäßdurchmessers an anastomosierten Gefäßen [103].



Abb. 20: Perfusionsgerät (Fa. USSC, Norwalk, USA) mit Venenkatheter und Spritze

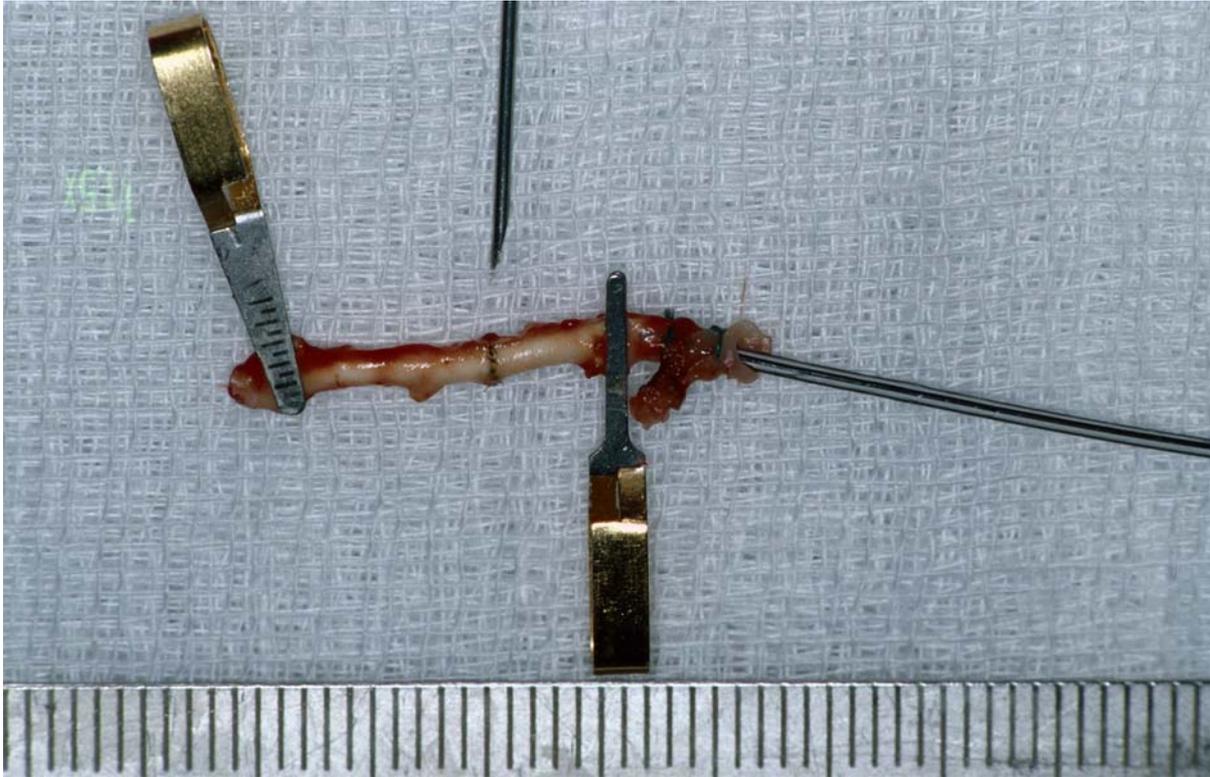


Abb. 21: Unter physiologischem Druck mit Röntgenkontrastmittel perfundiertes Aortenteilstück, Kanülenspitze markiert die Nahtanastomose

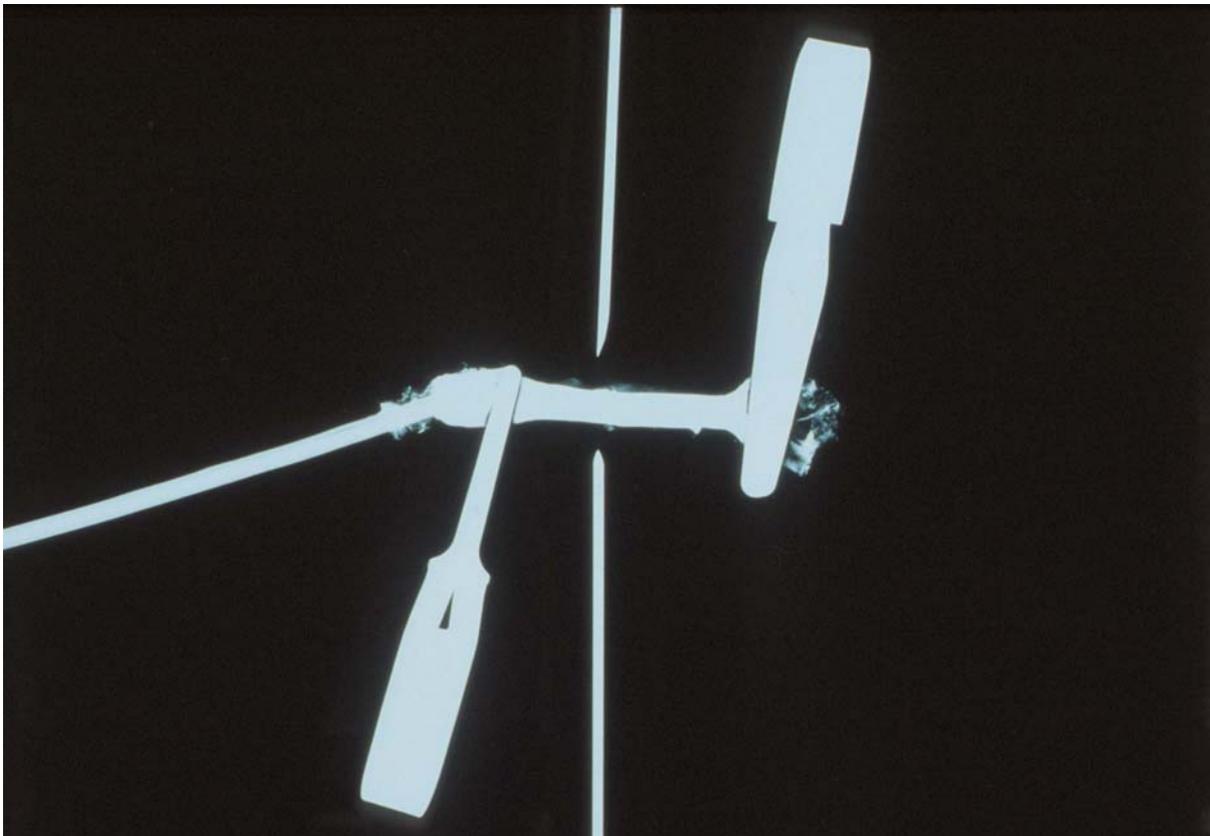


Abb. 22: Angiographie einer nahtanastomosierten Aorta, Kanülenspitzen markieren die Anastomose

### 3.7.3 Sonographie

Die Sonographie diente wie die zuvor beschriebene Angiographie der Ermittlung von Durchmesser und Größenverhältnissen im anastomosierten Gefäß.

Der Unterschied zu der Angiographie besteht jedoch in dem Zeitpunkt der Durchführung. Anders als die Angiographie wurde die sonographische Untersuchung in vivo vor Durchführung von Eingriff II durch die geschlossene Bauchdecke hindurch vorgenommen.

Hierzu wurde das narkotisierte Tier in Rückenlage gebracht, die Bauchdecke rasiert und mit Sonographiegel dick bestrichen. Zur Anwendung kam ein Sonographiegerät Typ AU 530® der Fa. Esaote Biomedica, Genova, Italien, das mit einem 13 MHz-Sektorschallkopf ausgestattet war. Hiermit waren Aufnahmen mit einer hohen Auflösung von 0,1 mm möglich. Die erhaltenen Aufnahmen und ermittelten Werte wurden mittels eines Thermodruckers festgehalten. Es wurden Längs- und Querschnittsbilder der anastomosierten Arterie angefertigt. Diese konnten sogleich mit Hilfe des Sonographiegerätes vermessen werden.

Die Abbildungen 23 und 24 stellen ausgewählte Beispiele präoperativer und postoperativer sonographischer Aufnahmen des Anastomosenbereichs dar.

Das Vorgehen bei der Vermessung und Auswertung der sonographisch ermittelten Befunde war dem der angiographisch ermittelten Befunde analog (vgl. Kap. 3.7.2). Auch hier berechneten wir die prozentuale Abweichung des Gefäßdurchmessers an der Anastomosenstelle bezüglich des ursprünglichen, manipulationsfreien Gefäßdurchmessers benachbarter Gefäßareale proximal und distal der Anastomose.



Abb. 23: präoperative Sonographie der infrarenalen Aorta im geplanten Anastomosenbereich, Ermittlung des Gefäßdurchmessers



Abb. 24: postoperative Sonographie einer clipanastomosierten infrarenalen Aorta, Stenose-  
rung an der Anastomosenstelle

### 3.7.4 Histologie

Das entnommene Gewebe wurde einer lichtmikroskopischen Untersuchung zugeführt. Hierfür wurde von den anastomosenträgenden Gefäßabschnitten Longitudinalschnitte mit einer Dicke von 7  $\mu\text{m}$  angefertigt (siehe Abb. 25). Diese lagen im Bereich des größten Gefäßdurchmessers. Von jeder Anastomose wurden mindestens 10 histologische Schnitte angefertigt. Der Abstand zwischen diesen histologischen Schnitten betrug ca. 0,05 mm.

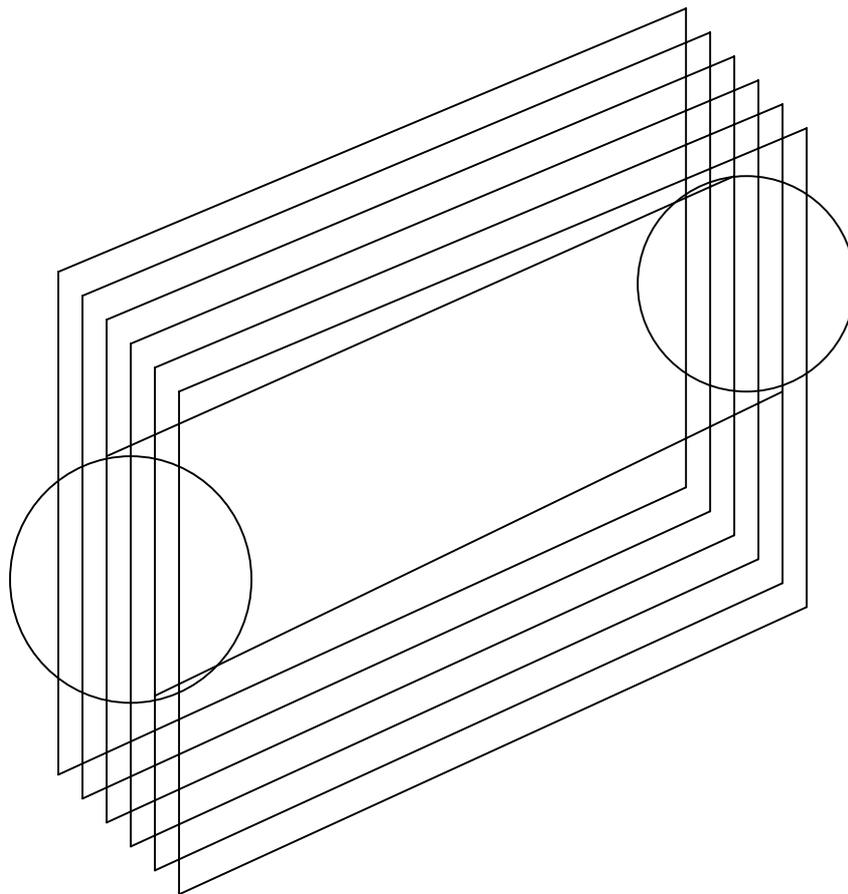


Abb. 25: Schnittebenen der histologischen Präparate

Beim Einbetten und Schneiden des Gewebes fanden zwei verschiedene Verfahren Anwendung:

1. Konventionelle Nahtanastomosen und Kontrollgefäße konnten der konventionellen histologischen Einbettung in Paraffin zugeführt werden (siehe Kap. 3.7.4.1)
2. Clipanastomosen wurden in Methylmetacrylat eingebettet, da sich das titancliphaltige Gewebe nur in diesem äußerst harten Einbettungsmedium als schneidbar erwies

Die erhaltenen Gewebeschnitte wurden mittels Hämatoxylin-Eosin (HE) nach Romeis [163] gefärbt und in 15-, 40-, und 100-facher Vergrößerung (Durchlichtmikroskop, Axiovert 25®, Zeiss) unter Berücksichtigung folgender Kriterien betrachtet:

1. Entzündung
2. Fremdkörperreaktion
3. Medianekrose
4. Intimahyperplasie
5. Endothelkontinuität
6. Thrombose

Bei der Auswertung der histologischen Daten mussten wir uns mit einem bekannten Problem der Histopathologie auseinandersetzen.

Die quantitative Auswertung histologischer Befunde ist unpräzise und stellt stets nur eine Stichprobenuntersuchung des gesamten histologischen Präparats dar. Das Auszählen bestimmter reaktionstypischer Zellen (wie z.B. Fremdkörperriesenzellen bei der Fremdkörperreaktion) pro Flächeneinheit ist nur als Hilfsmittel bei der Befundung histologischer Schnitte anzusehen. Nach allgemeiner histopathologischer Lehrmeinung rechtfertigt auch dieses Vorgehen keine präzise, quantitative Auswertung histologischer Befunde.

Aus diesem Grund entschieden wir uns zu einem semiquantitativen Vorgehen bei der Auswertung der histologischen Daten. Durch die Anwendung eines Scoreverfahrens war es uns möglich, die oben aufgeführten histologischen Parameter in fünf Abstufungen zu unterteilen. Innerhalb des Scoreverfahrens sind die Ausprägungen der Merkmale folgendermaßen festgelegt:

<b>Score</b>	<b>Ausprägung</b>
0	Keine
1	Gering
2	Mäßig
3	Stark
4	Sehr stark

Tab. 2: Scoreverfahren - Ausprägung der Merkmale

Eine Ausnahme von dieser fünfstufigen Bewertungsskala stellt die Beurteilung der Endothelkontinuität dar. Hier wurden lediglich 2 Ausprägungsstufen definiert:

Score	Ausprägung
0	Diskontinuierliches Endothel
1	Kontinuierliches Endothel

Tab. 3: Bewertung der Endothelkontinuität

Die Beurteilung der betrachteten histologischen Parameter und deren Zuordnung zu einer bestimmten Scorestufe erfolgte nach dem Gesamteindruck des Betrachters und dem Auftreten von typischen Zellen und histologischen Phänomenen.

Diese waren:

<b>Parameter</b>	<b>Beurteilungskriterien</b>
Entzündung	Auftreten von Leukozyten, Lymphozyten, Makrophagen
Fremdkörperreaktion	Auftreten von Fremdkörperriesenzellen, Kapselbildung
Medianekrose	Dicke der Media, Fibrosierung, Zelldetritus
Intimahyperplasie	Dicke der Intima, Anzahl der Endothelzellschichten
Endothelkontinuität	Unterbrechung, freiliegendes subendotheliales Gewebe
Thrombose	Auftreten und Größe von Thromben

Tab. 4: Scoreverfahren - Beurteilungskriterien der einzelnen Parameter

Die folgenden Abbildungen 26-29 zeigen ausgewählte histologische Schnittbilder mit typischen histopathologischen Befunden.



Abb. 26: Nahtanastomose 14 Tage postoperativ, 15fache Vergrößerung, HE-Färbung, Intima-hyperplasie mit konsekutiver Stenosierung des Gefäßlumens (I)

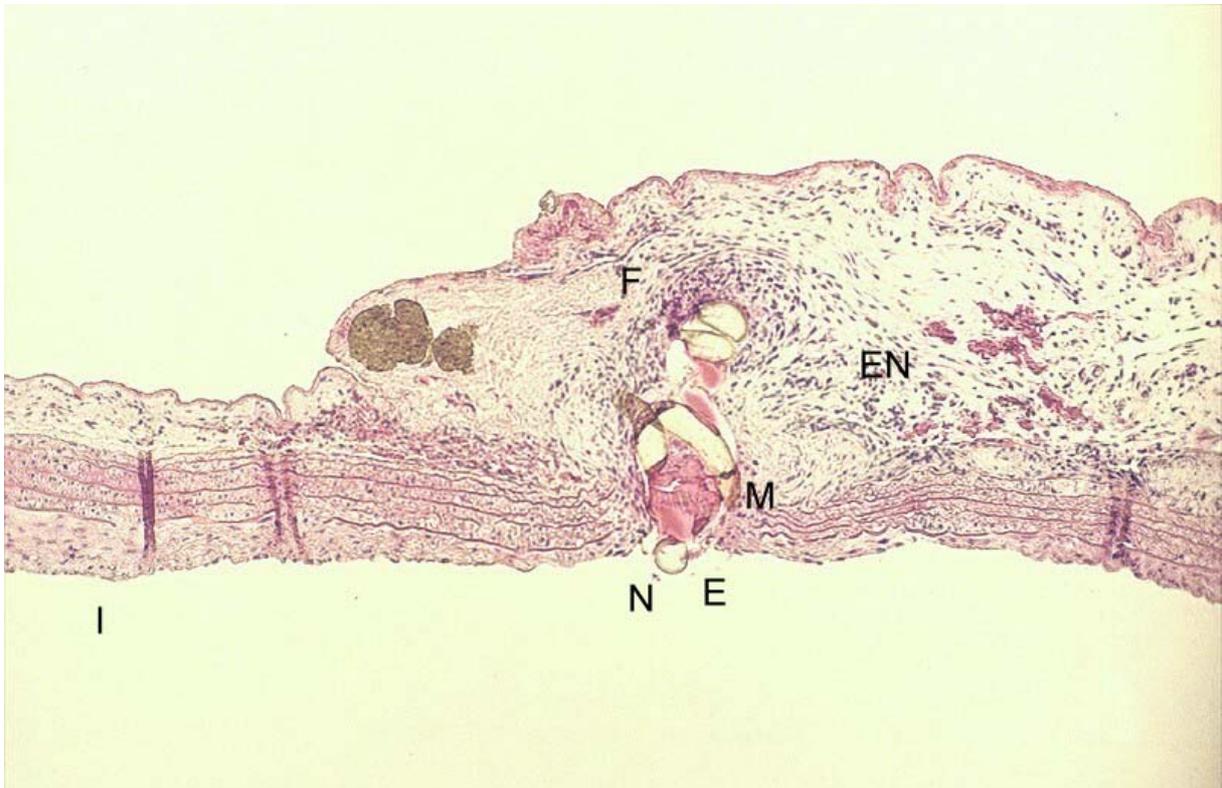


Abb. 27: Ausschnittsvergrößerung der Abb. 23; 40fache Vergrößerung, HE-Färbung, Intima-hyperplasie (I), Mediaverdünnung mit Medianekrose (M), Endotheldiskontinuität (E), dem Lumen exponiertes Nahtmaterial (N), Fremdkörperreaktion am Nahtmaterial (F), entzündliches Infiltrat in Anastomosennähe (EN)

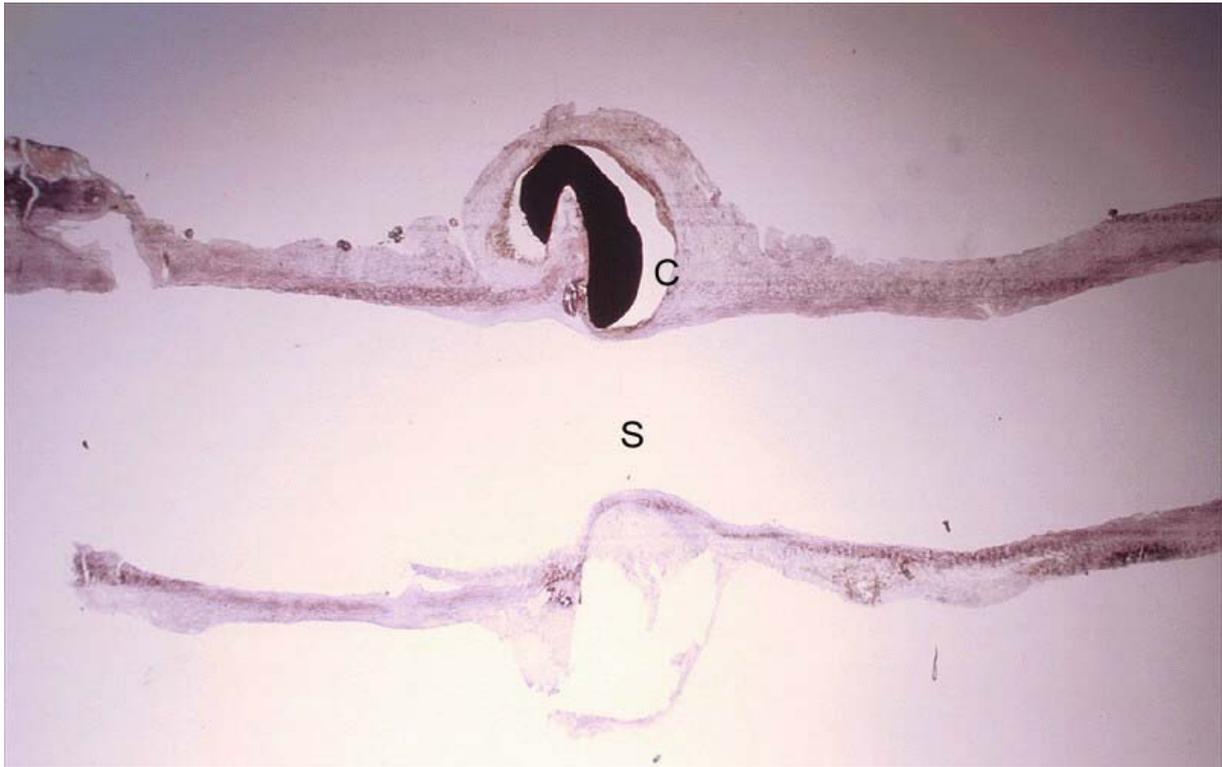


Abb. 28: Clipanastomose 14 Tage postoperativ, 15fache Vergrößerung, HE-Färbung, im Präparat erhaltener Titanclip (C), Stenosierung des Gefäßlumens (S)

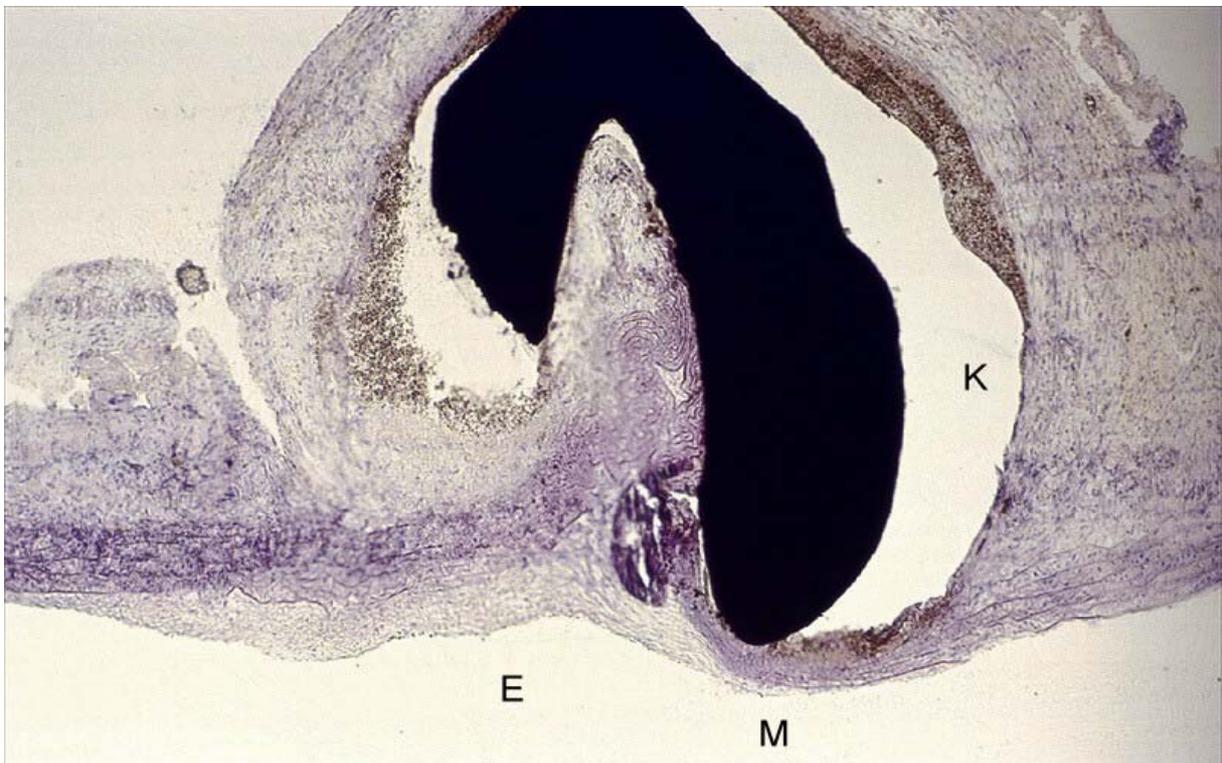


Abb. 29: Ausschnittsvergrößerung der Abb. 28; 40fache Vergrößerung, HE-Färbung, zu erkennen sind der nichtpenetrierende Charakter des Clips, kontinuierliches, die Anastomose bedeckendes Endothel (E), verdünnte Media an der Anastomosenstelle (M), Kapselbildung um den Clip mit Ablösungsartefakt (K)

#### 3.7.4.1 Paraffineinbettung

Die klassische Paraffineinbettung wurde bei Gefäßen mit konventionellen Nahtanastomosen und Kontrollgefäßen angewendet.

Der entnommene anastomosentragende Gefäßabschnitt wurde nach Spülung mit körperwarmer Ringerlösung für mindestens 24 Stunden in 6 %ige neutralisierte Formalinlösung eingelegt. Anschließend erfolgte die Einbettung in Paraffin nach folgendem Protokoll:

1. Dehydrierung
<ul style="list-style-type: none"><li>- Ethanol 70 % für 120 min bei Raumtemperatur</li><li>- Ethanol 90 % für 120 min bei Raumtemperatur</li><li>- Ethanol 100 % für 180 min bei Raumtemperatur</li><li>- Ethanol 100 % für 240 min bei Raumtemperatur</li></ul>
2. Zwischenmedium
<ul style="list-style-type: none"><li>- Xylol für 240 min bei Raumtemperatur</li><li>- Xylol für 120 min bei 45° C</li></ul>
3. Einbettung
<ul style="list-style-type: none"><li>- Paraffin für 120 min bei 65° C</li></ul>

Tab 5: Protokoll zur Paraffineinbettung von Gewebeproben

Anschließend wurde das Präparat mit dem umgebenden Paraffin in Formen ausgegossen und in oben beschriebener Weise (vgl. Kap. 3.7.4) an einem Serienschnittmikrotom (Fa. Jung und Reichert, Heidelberg) 7 µm dicke longitudinale Schnitte angefertigt, die mittels Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbt wurden. Diese histologische Färbung erwies sich durch ihre Ausgewogenheit und vielseitigen Vorzüge [163] als für unsere Zwecke am besten geeignet.

### 3.7.4.2 Methylmetacrylateinbettung

Die Methylmetacrylateinbettung wurde bei clipanastomosierten Gefäßen angewendet.

In Vorversuchen erwies es sich als unmöglich, diese nach klassischer Paraffineinbettung mittels eines Mikrotoms zu schneiden. Die extrem harten Titanclips wurden bei dem Versuch, Schnitte anzufertigen, regelmäßig durch das weiche Einbettungsmedium Paraffin hindurchgedrückt und das histologische Präparat hierbei vollkommen zerstört. Wir benötigten folglich eines der härtesten verfügbaren Einbettungsmedien, welches wir schließlich in Methylmetacrylat fanden. Dieses bot den Titanclips bei dem Schneidevorgang genügend Widerstand, um ein Verschieben innerhalb des Einbettungsblocks zu verhindern.

Auch bei diesem Verfahren wurde der entnommene Gefäßabschnitt nach sorgfältiger Spülung mit Ringerlösung für mindestens 24 Stunden in 6 %ige neutralisierte Formalinlösung eingelegt. Die anschließende Einbettung in Methylmetacrylat erfolgte nach folgendem Protokoll:

1. Dehydrierung:
<ul style="list-style-type: none"><li>○ 70 % Methanol für 2 x 15 min</li><li>○ 100 % Methanol für 2 x 15 min</li><li>○ 70 % Aceton für 2 x 15 min</li><li>○ 80 % Aceton für 2 x 15 min</li><li>○ 100 % Aceton für 2 x 15 min</li></ul>
2. Zwischenmedium
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Xylol 100 % für 2 x 60 min</li><li>○ Xylol 100 % über Nacht im Kühlschrank</li></ul>
3. Infiltration
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Gewebe mit 10ml destabilisiertem MMA + 0,5 ml Methylbenzoat überschichten</li><li>○ Anlegen eines Vakuums (ca. -600 hPa) für 5 min</li><li>○ Belüften mit Stickstoff</li><li>○ Erneutes Anlegen des Vakuums (ca. -600 hPa) und Infiltration für 24 h bei 0-4° C</li></ul>
4. Einbettung
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Gewebe mit 10 ml MMA + 0,5 ml Methylbenzoat + 50 mg BPO + 2 ml Plastoid N überschichten</li><li>○ Anlegen eines Vakuums (ca. -600 hPa) für 5 min</li><li>○ Belüftung mit Stickstoff</li><li>○ Polymerisation für 15 h im Wasserbad (19° C)</li><li>○ Aushärten für 24 h</li></ul>

Tab. 6: Protokoll zur Methylmetacrylateinbettung von Gewebeproben

Aus den hiermit erhaltenen Einbettungsblöcken wurden mit Hilfe eines Mikrotoms Typ K® (Fa. Leica, Bensheim) in oben beschriebener Weise (vgl. Kap. 3.7.4) longitudinale Schnitte in einer Dicke von 7 µm angefertigt und mit Hämatoxilin-Eosin (HE) gefärbt.

### 3.7.5 Ausgussverfahren

Das angewendete Ausgussverfahren stellt eine Besonderheit im Untersuchungsverlauf dar, da hierbei das Gefäß zwangsläufig zerstört wird und nicht mehr für weitere Untersuchungen verwendet werden kann. Lediglich die intra vitam stattfindende sonographische Untersuchung kann zusammen mit dem Ausgussverfahren am gleichen Gefäß durchgeführt werden. Um die volle Versuchstieranzahl (66 Tiere inkl. Kontrollgruppe) für die restlichen Untersuchungsverfahren zu erhalten, wurden zusätzliche Tiere zur Durchführung des Ausgussverfahrens in die Studie aufgenommen. Dies waren insgesamt weitere 30 Tiere, wovon sechs in der 1 d-Clip- bzw. -Nahtanastomosengruppe, sechs in der 30 d-Clip- bzw. -Nahtanastomosengruppe und weitere sechs Tiere als Kontrollgruppe eingesetzt wurden.

Ziel dieses Verfahrens war es, von dem extrahierten Gefäß ex vivo einen Gefäßausguss unter physiologischen Druckverhältnissen anzufertigen, der einen Abdruck der luminalen Seite und ein Abbild des Gefäßlumens im Maßstab 1:1 darstellt. Die Erfahrungen aus vorliegenden Arbeiten über Ausgüsse von Gefäßsystemen [109, 110] wurden von uns berücksichtigt.

Die dem Tier entnommene Aorta wurde mit Ringerlösung sorgfältig gespült und ein Venen-Katheter (Fa. Braun, Melsungen) mit einem Durchmesser von 0,9 mm eingeführt. Um den Ausguss unter physiologischen Druckbedingungen anzufertigen, wurde an den Katheter das unter Kap. 3.7.2 beschriebene Perfusionsgerät der Fa. USSC, Norwalk, USA angeschlossen. Als Ausgussmaterial verwendeten wir das Zweikomponentenharz LR White® (Fa. London Resin Company, London, England). Dies ist ein transparent aushärtendes Harz, das durch seine niedrige Viskosität die Perfusion der Gefäße ermöglicht. Durch Zugabe eines Beschleunigers wird die Polymerisation binnen 10-20 min induziert.

Zunächst wurde das Harz angemischt (10 ml Harz + 1 Tr. Beschleuniger) und dieses über den Katheter in das Gefäß eingebracht, bis es am distalen Ende austrat. Anschließend wurde rasch das distale Ende des Gefäßes ligiert und mittels des Perfusionsgerätes ein Druck von 120 mmHg appliziert. Nun wurde unter Aufrechterhaltung dieses Druckes auch das proximale Gefäßende ligiert und die komplette Aushärtung des Harzes für mindestens 24 h abgewartet. Nach Ablauf dieser Zeit wurde der Ausguss mit dem umgebenden Gefäß für weitere 24 h in Kalilauge (KOH 15 %) eingelegt. Durch diesen Prozeß wurde das Gefäß aufgelöst, der Gefäßausguss jedoch von der Lauge nicht angegriffen. Routinemäßig wurde die den Ausguss ent-

haltende Laugensuspension anschließend gefiltert, um eventuelle Bruchstücke des Ausgusses nicht zu übersehen und dieser anschließend gründlich mit Leitungswasser gespült.

Die Beurteilung des Ausgusses erfolgte unter Durchlicht- und Polarisationsmikroskopie (Mikroskop Typ Axiovert 25®, Fa. Zeiss, Deutschland), das mit einem Vermessungsokular ausgestattet war.

Bei dieser Beurteilung wurde besonderer Wert auf die Erfassung der Oberfläche des Ausgusses gelegt. Hier wären die Abdrücke eventuell durch die Gefäßwand penetrierter Mikroclips zu erkennen. Weiterhin wurden Messungen des Gefäßdurchmessers vorgenommen und wie in Kap. 3.7.2 beschrieben die Veränderung des Gefäßdurchmessers an der Stelle der Anastomose als prozentuale Abweichung zum Ursprungsdurchmesser des Gefäßes ausgedrückt.

Die folgenden Abbildungen 30-34 zeigen ausgewählte Beispiele typischer Gefäßausgüsse.



Abb. 30: Lichtmikroskopie - Ausguss einer Nahtanastomose 30 d postOP mit Stenosierung



Abb. 31: Polarisationsmikroskopie - Ausguss einer Nahtanastomose 30 d postOP

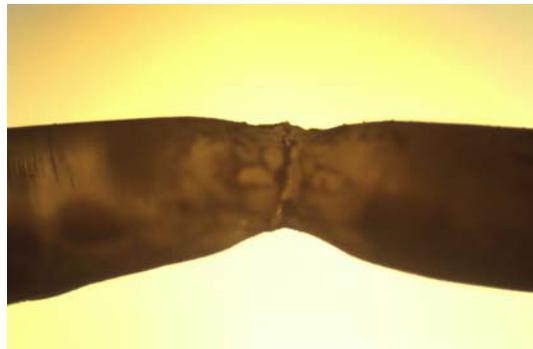


Abb. 32: Lichtmikroskopie - Ausguss einer Clipanastomose 30 d postOP mit Stenosierung



Abb. 33: Polarisationsmikroskopie - Ausguss einer Clipanastomose 30 d postOP

### 3.8 Photographische Dokumentation

Die gesamte Studie wurde photographisch dokumentiert. Hierbei wurden Aclands Erfahrungen bei der Photomikrographie berücksichtigt [3].

### 3.9 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung und Darstellung der Versuchsergebnisse wurde das Statistikprogramm SPSS V 10.0® verwendet.

In unserer Studie wurden Kontrollgefäße, Clipanastomosen und Nahtanastomosen in jeweils verschiedenen Versuchstieren angelegt. Hieraus ergibt sich für die statistische Versuchsauswertung der Sachverhalt der unverbundenen Stichproben. Es wurde jeweils untersucht, ob die ermittelten Messwerte normalverteilt oder nicht normalverteilt sind. Bei normalverteilten Messwerten fand der t-Test bzw. Welch-Test Anwendung, bei nicht normalverteilten Werten der Mann-Whitney-U-Test. Ferner verwendeten wir Pearsons Chi-Quadrat-Test.

Bei der Untersuchung der Korrelation zwischen Sonographie-Angiographie und Sonographie-Ausguss wurden Spearmans Korrelationskoeffizient und die Regressionsgerade bestimmt.

Die Signifikanztests wurden mit einem Signifikanzniveau von  $p = 5\%$  durchgeführt.

Es wurde exakt und zweiseitig getestet, soweit nicht anders angegeben.

Es wurden die Maßzahlen Median, Maximum, Minimum, Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

In den Grafiken wird der Median mit Standardabweichung, Minimum und Maximum bzw. der Mittelwert ( $\bar{x}$ ) mit seiner Standardabweichung (SD) dargestellt. Dieser Bereich repräsentiert das 95% - Konfidenzintervall der Messwerte.

Nichtquantitative Ergebnisse werden deskriptiv aufgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Kontrollgruppen

Wie in Kap. 3.3 erwähnt, wurden für alle verwendeten Analyseverfahren Kontrollgruppen eingeführt. An diesen Kontrollgruppentieren wurden sämtliche unter Kap. 3.5 und 3.6 beschriebenen operativen Abläufe mit Ausnahme der tatsächlichen Durchtrennung und anschließenden Reanastomosierung der Aorta durchgeführt. Wir verwendeten zwei Kontrollgruppen zu jeweils sechs Versuchstieren mit einer Beobachtungszeit von 30 d. An einer Kontrollgruppe wurden sämtliche Untersuchungsverfahren (siehe Kap. 3.7) mit Ausnahme des Ausgussverfahrens durchgeführt. An der zweiten Kontrollgruppe wurde ausschließlich das Ausgussverfahren durchgeführt.

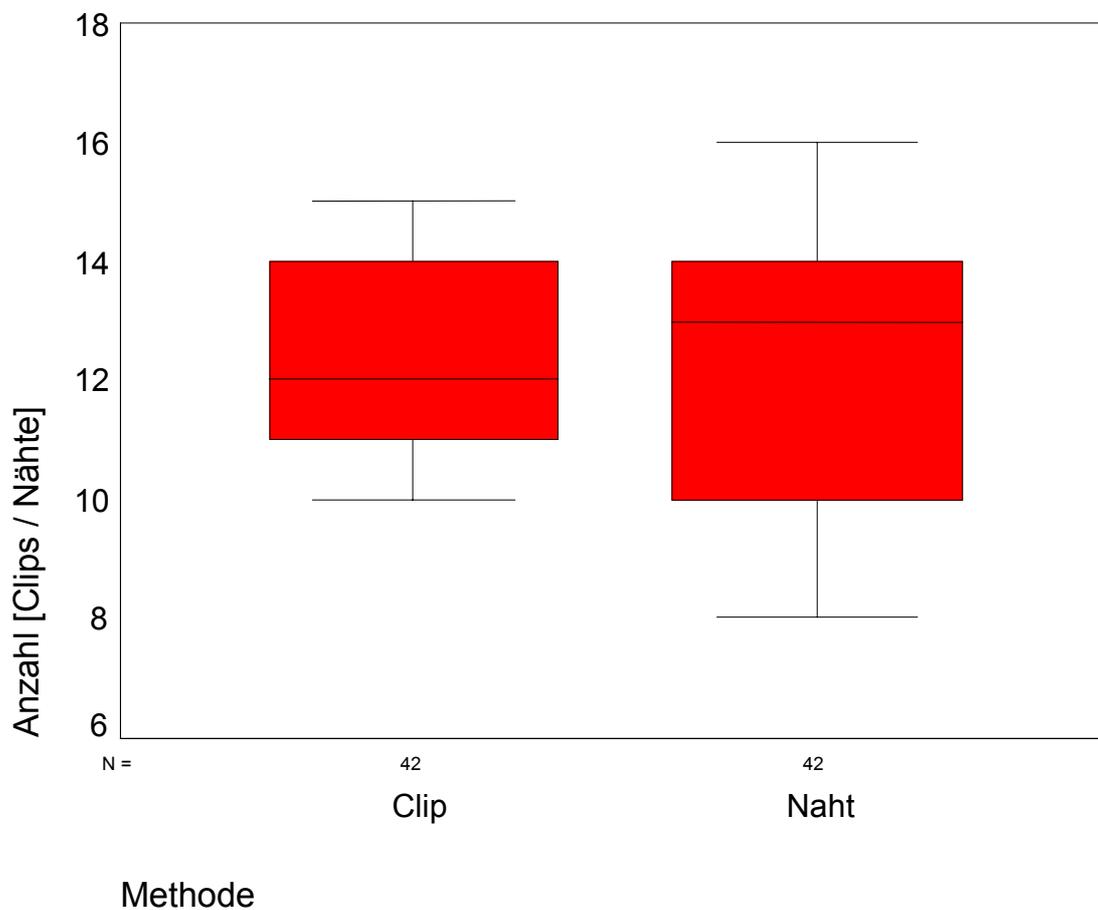
Sämtliche hierbei an den Kontrollgruppentieren ermittelten Daten hatten die Ausprägung „0“ bzw. „nicht vorhanden“.

Dies waren im Einzelnen:

- Makroskopische Beurteilung: unauffällig
- Angiographie: Ø Stenose / Aneurysma, linearer Gefäßverlauf, Ø Thrombose
- Sonographie: Ø Stenose / Aneurysma, linearer Gefäßverlauf, Ø Thrombose
- Histologie: Ø Entzündung, Ø Fremdkörperreaktion, Ø Medianekrose, Ø Intima-hyperplasie, Ø Thrombose
- Ausguss: Ø Stenose / Aneurysma, linearer Gefäßverlauf, Ø Thrombose

Die gefundene Normalausprägung der untersuchten Parameter in den Kontrollgruppen ermöglicht es, die in den Untersuchungsgruppen ermittelten Daten unverändert in die statistische Untersuchung zu übernehmen (keine Anpassung an Kontrollgruppendaten erforderlich).

## 4.2 Anzahl Clips / Nähte



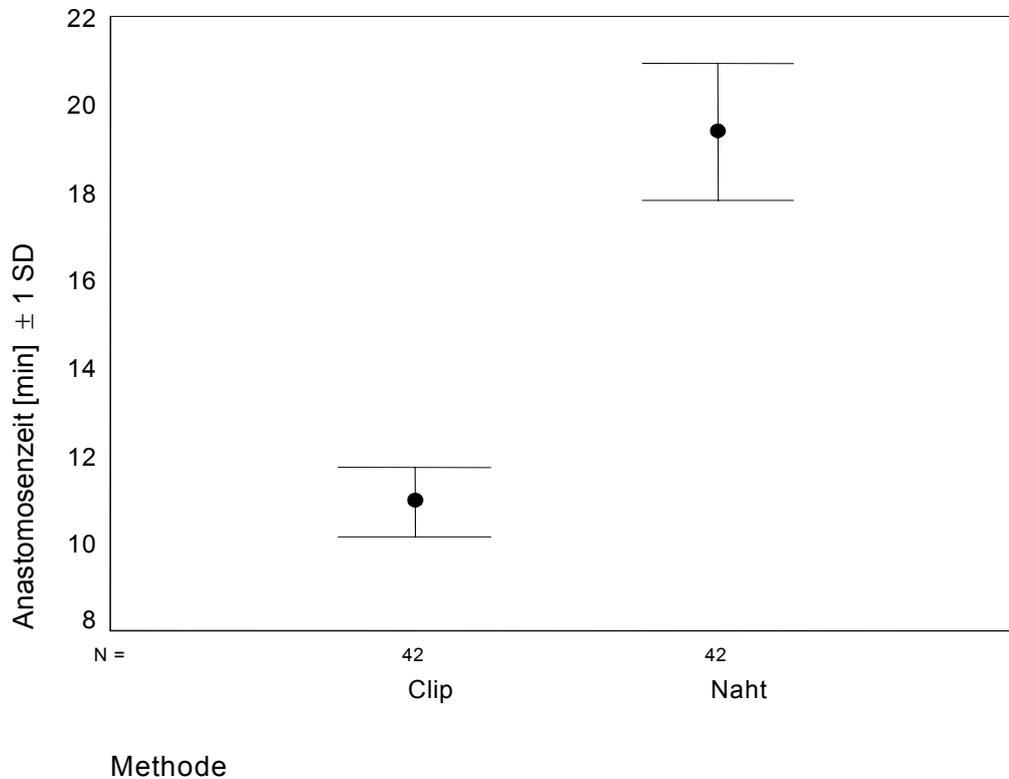
Tab. 7: Anzahl der verwendeten Clips / Nähte

Bei den 42 durchgeführten Clipanastomosen wurden pro Anastomose durchschnittlich  $12,6 \pm 1,5$  Clips appliziert. Der Median beträgt 12,0 bei einem Minimum von 10 und einem Maximum von 15 applizierten Clips.

Bei den 42 Nahtanastomosen betrug die durchschnittliche Anzahl der pro Anastomose verwendeten Nähte  $12,3 \pm 2,3$ . Der Median ist 13,0 bei einem Minimum von 8 und einem Maximum von 16 verwendeten Einzelknopfnähten.

Der Unterschied in der Anzahl der applizierten Mikroclips bzw. Einzelknopfnähte ist statistisch nicht signifikant.

### 4.3 Anastomosenzzeit



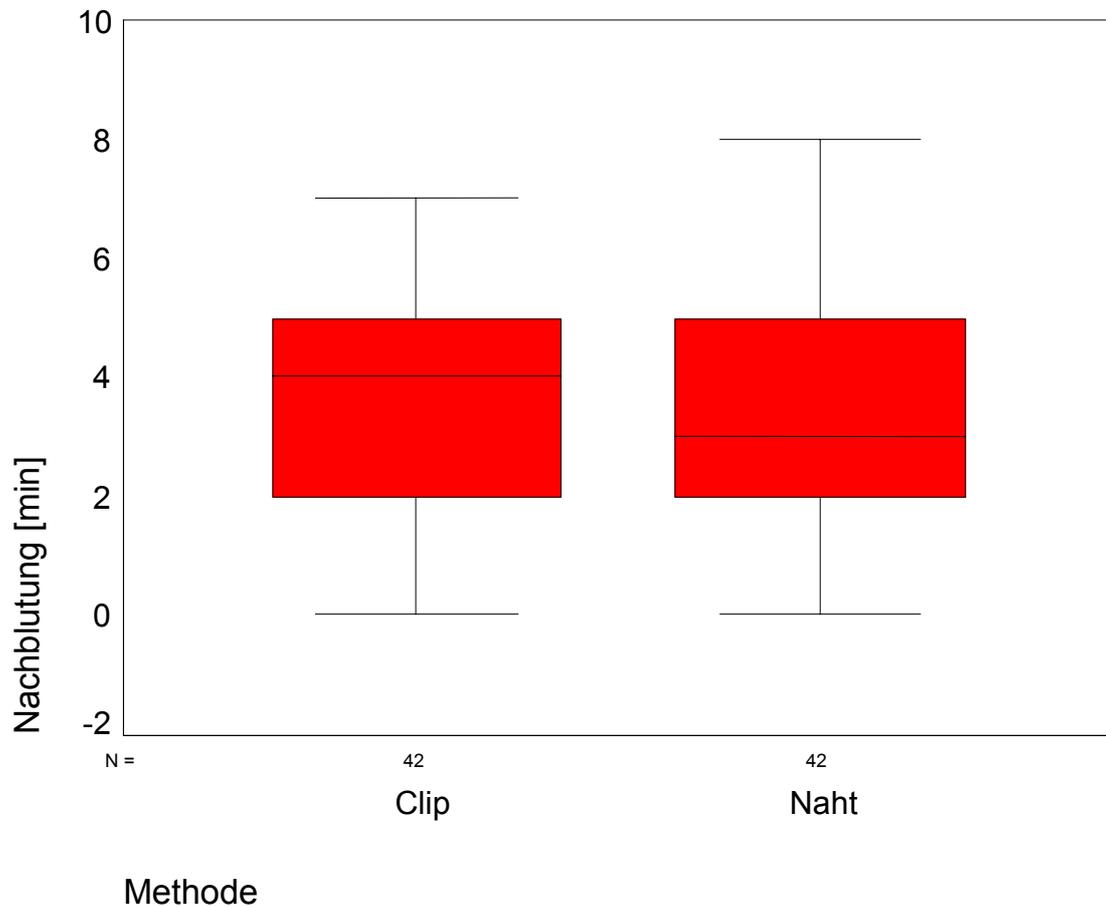
Tab. 8: Anastomosenzzeit

Die Anastomosenzzeiten wurden vom Beginn der Applikation der ersten Naht bzw. Mikroclip bis zur Applikation der letzten Naht bzw. Mikroclip gemessen.

Sie betragen in der Clipgruppe durchschnittlich  $10,9 \pm 2,6$  min. Der Median ist 11,0 min bei einem Minimum von 6,0 min und einem Maximum von 15 min. In der Nahtgruppe betragen die Anastomosenzzeiten durchschnittlich  $19,4 \pm 5,0$  min. Der Median ist hier 20,0 min, das Minimum 9,0 min, das Maximum 26,0 min.

Die Anastomosenzzeiten sind folglich in der Clipgruppe signifikant kürzer als in der Nahtgruppe ( $p < 0,001$ ).

#### 4.4 Nachblutung



Tab. 9: Nachblutung

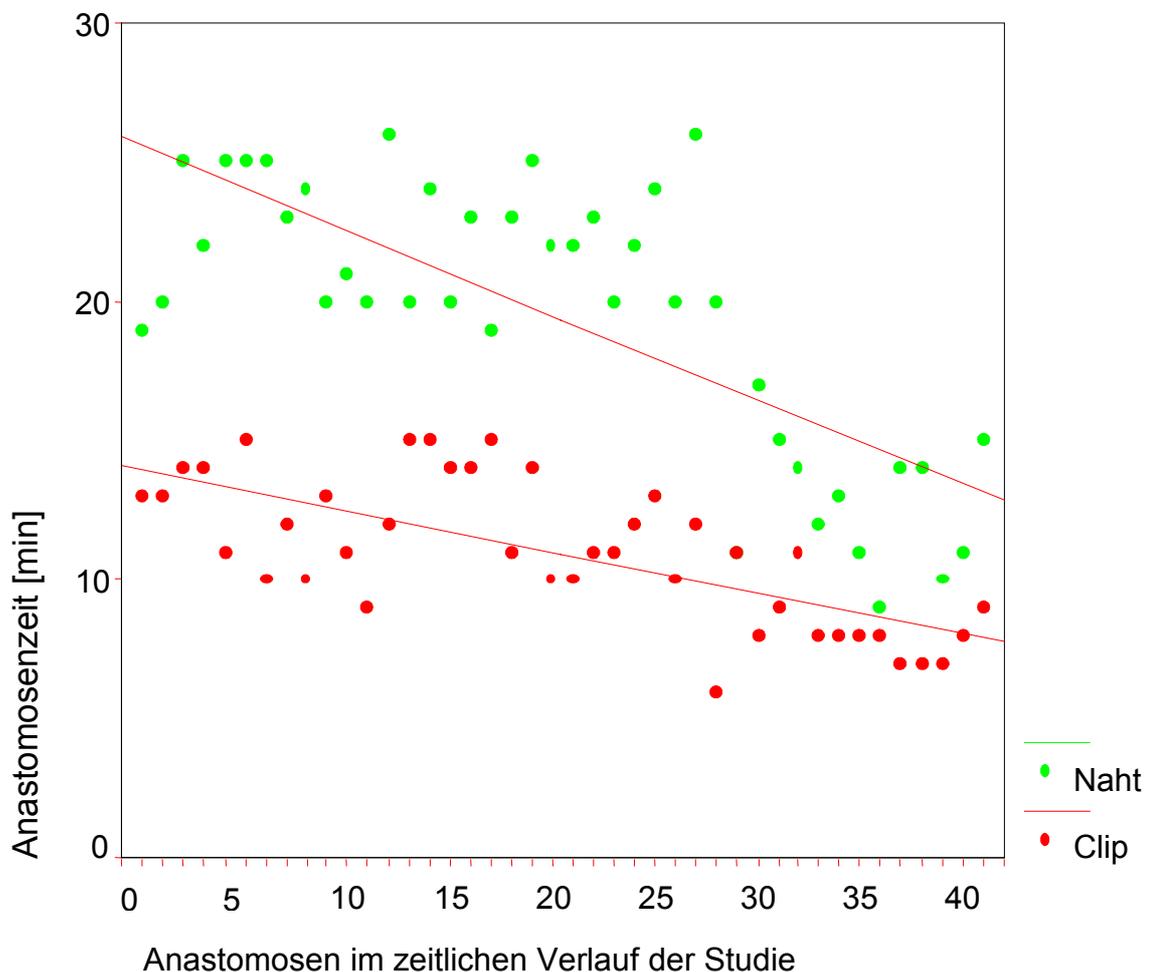
Die Dauer der Nachblutung wurde als die Zeit definiert, die von der Fertigstellung der Anastomose bis zur kompletten Stillung jeglicher Blutung verstrich.

Sie betrug bei Nahtanastomosen durchschnittlich  $3,4 \pm 1,7$  min. Der Median betrug 3,0 min, das Minimum 0 min, das Maximum 8,0 min.

Die Nachblutung bei Clipanastomosen dauerte durchschnittlich  $3,2 \pm 2,1$  min, bei einem Median von 4,0 min, einem Minimum von 0 min und einem Maximum von 7,0 min.

Der Unterschied in der Dauer der Nachblutung zwischen Nahtanastomosen und Clipanastomosen ist statistisch nicht signifikant.

## 4.5 Lernkurve



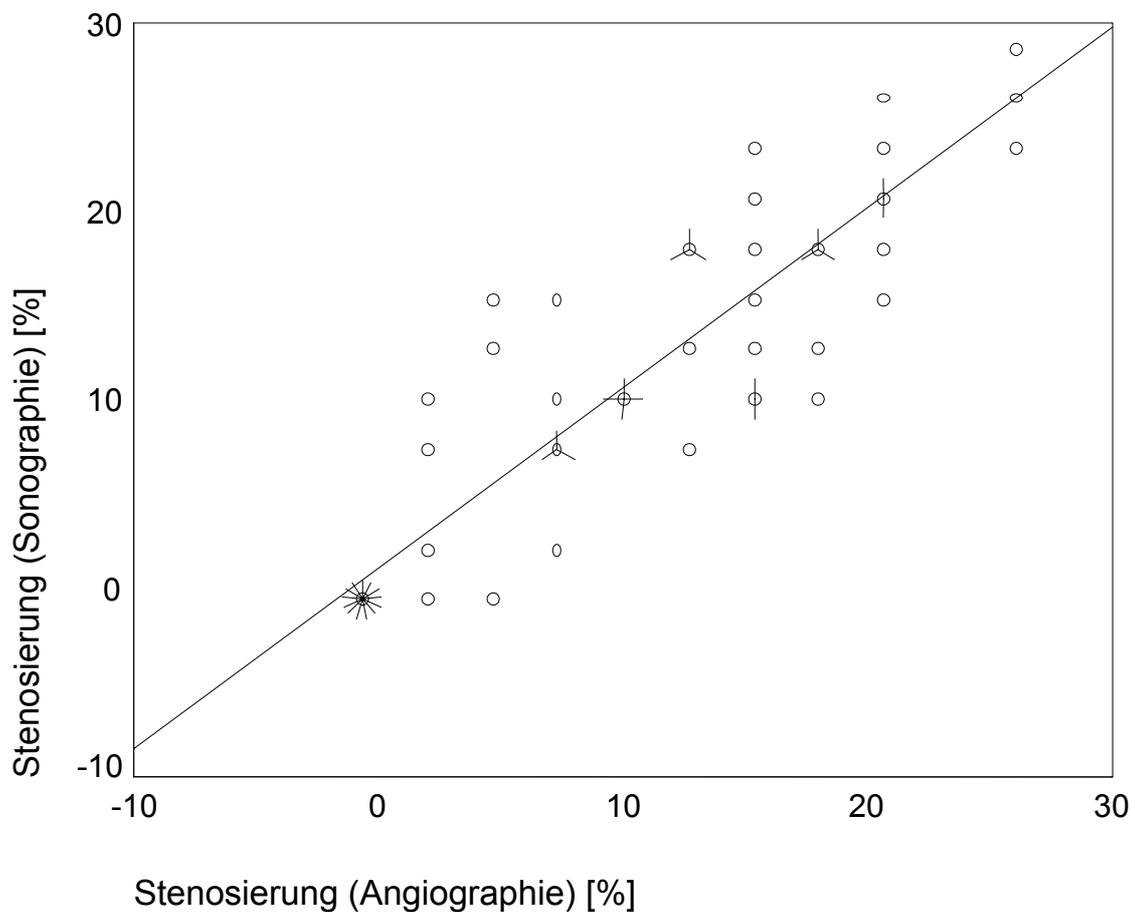
Tab. 10: Lernkurve / Anastomosenzeiten im zeitlichen Verlauf der Studie

Die Anastomosenzzeit ist definiert als die Zeitdauer vom Beginn der ersten Naht- bzw. Clipapplikation bis zur Fertigstellung der letzten Naht- bzw. Clipapplikation. Tabelle 10 stellt die Anastomosenzeiten für Clip- bzw. Nahtanastomosen in deren Reihenfolge im zeitlichen Verlauf der Studie dar. Es wurden jeweils als Maß für deren Rückläufigkeit Regressionsgeraden in die Graphik eingelegt. Das Ausmaß der Rückläufigkeit der Anastomosenzzeit wird durch die Steilheit der Regressionsgeraden ausgedrückt (je steiler die Regressionsgerade, desto stärker die Rückläufigkeit der Anastomosenzeiten).

Die Steilheit der Regressionsgeraden wird wiederum durch einen Steigungskoeffizienten ausgedrückt. Dieser beträgt bei Nahtanastomosen  $-0,30$  und bei Clipanastomosen  $-0,15$ .

Der Rückgang der Anastomosenzeiten ist bei Nahtanastomosen somit signifikant stärker als bei Clipanastomosen ( $p < 0,001$ ).

#### 4.6 Korrelation Sonographie - Angiographie



Tab. 11: Korrelation zwischen Sonographie und Angiographie

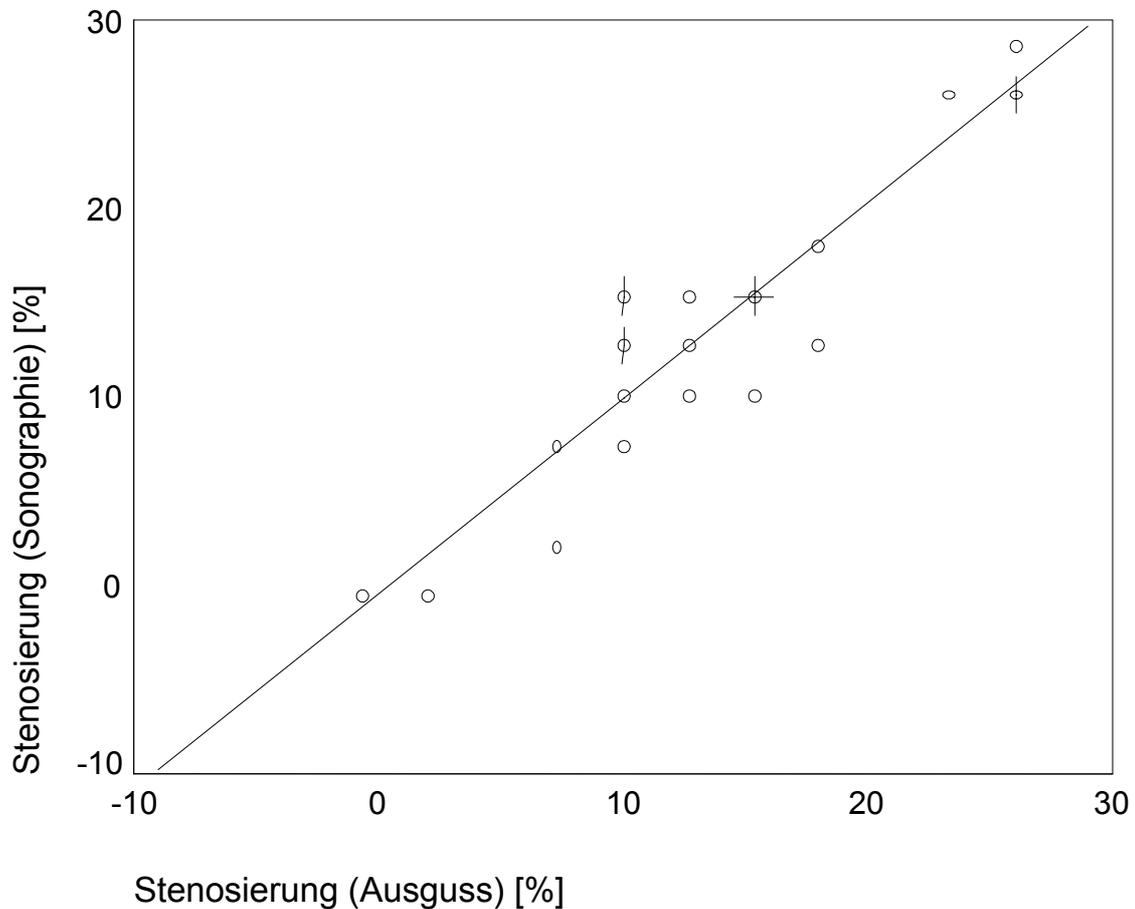
Zur Untersuchung der Vergleichbarkeit der sonographisch und angiographisch erhaltenen Werte wurde zwischen den durch diese beiden Verfahren ermittelten Gefäßstenosierungen (vgl. Kap. 3.7.2 und 3.7.3) eine Korrelationsanalyse durchgeführt.

Die mit beiden Verfahren ermittelten Werte wurden in Tabelle 11 gegeneinander aufgetragen und eine Regressionsgerade in die Graphik eingelegt.

Als Maßzahl für die Korrelation der beiden Verfahren wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman bestimmt. Dieser betrug 0,895.

Es liegt somit eine signifikante Korrelation zwischen den durch Sonographie und Angiographie ermittelten Werten vor ( $p < 0,001$ ).

#### 4.7 Korrelation Sonographie - Ausguss



Tab. 12: Korrelation zwischen Sonographie und Ausguss

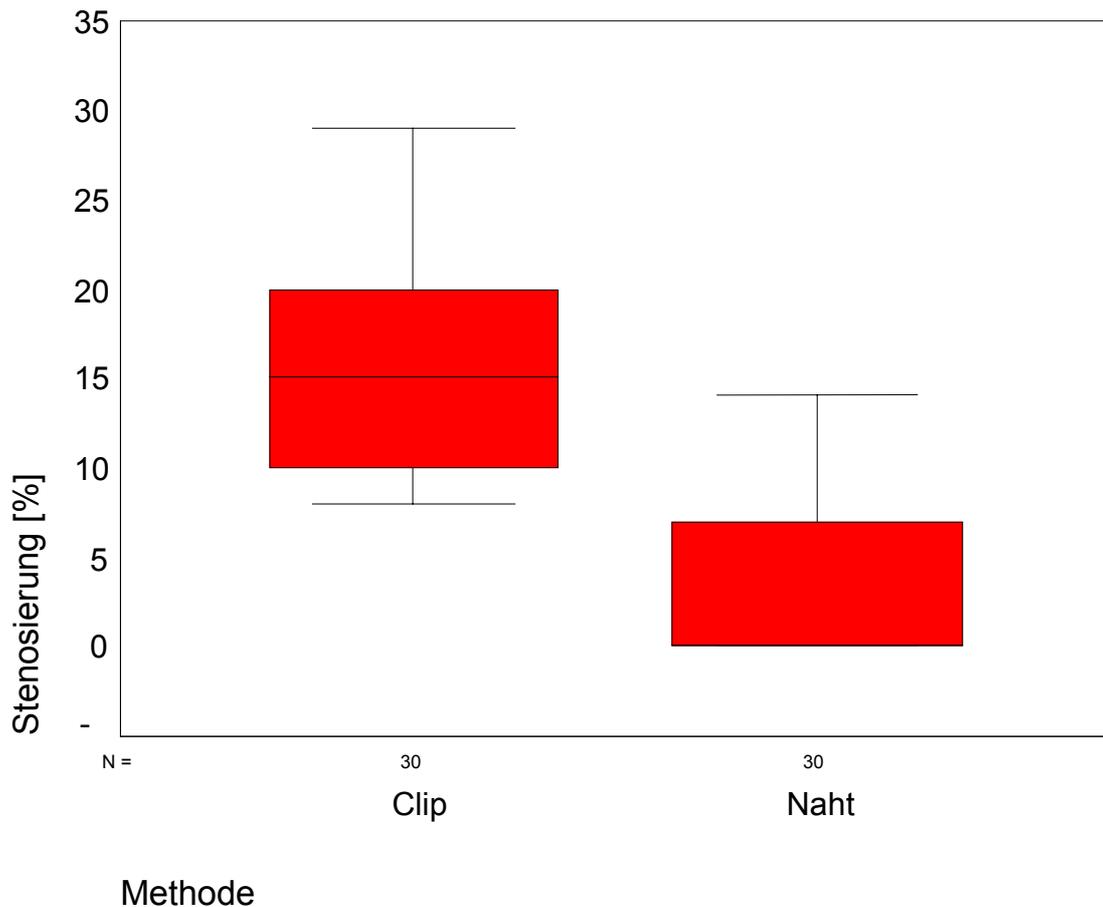
Zur Untersuchung der Vergleichbarkeit der sonographisch und durch Gefäßausguss erhaltenen Werte wurde zwischen den durch diese beiden Verfahren ermittelten Gefäßstenosierungen (vgl. Kap. 3.7.3 und 3.7.5) eine Korrelationsanalyse durchgeführt.

Die mit beiden Verfahren ermittelten Werte wurden in Tabelle 12 gegeneinander aufgetragen und eine Regressionsgerade in die Graphik eingelegt.

Als Maßzahl für die Korrelation der beiden Verfahren wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman bestimmt. Dieser betrug 0,833.

Es liegt somit eine signifikante Korrelation zwischen den durch Sonographie und durch Gefäßausguss ermittelten Werten vor ( $p < 0,001$ ).

## 4.8 Gefäßweite



Tab. 13: Stenosierung des Gefäßlumens in der Gesamtgruppe der Clipanastomosen und der Gesamtgruppe der Nahtanastomosen

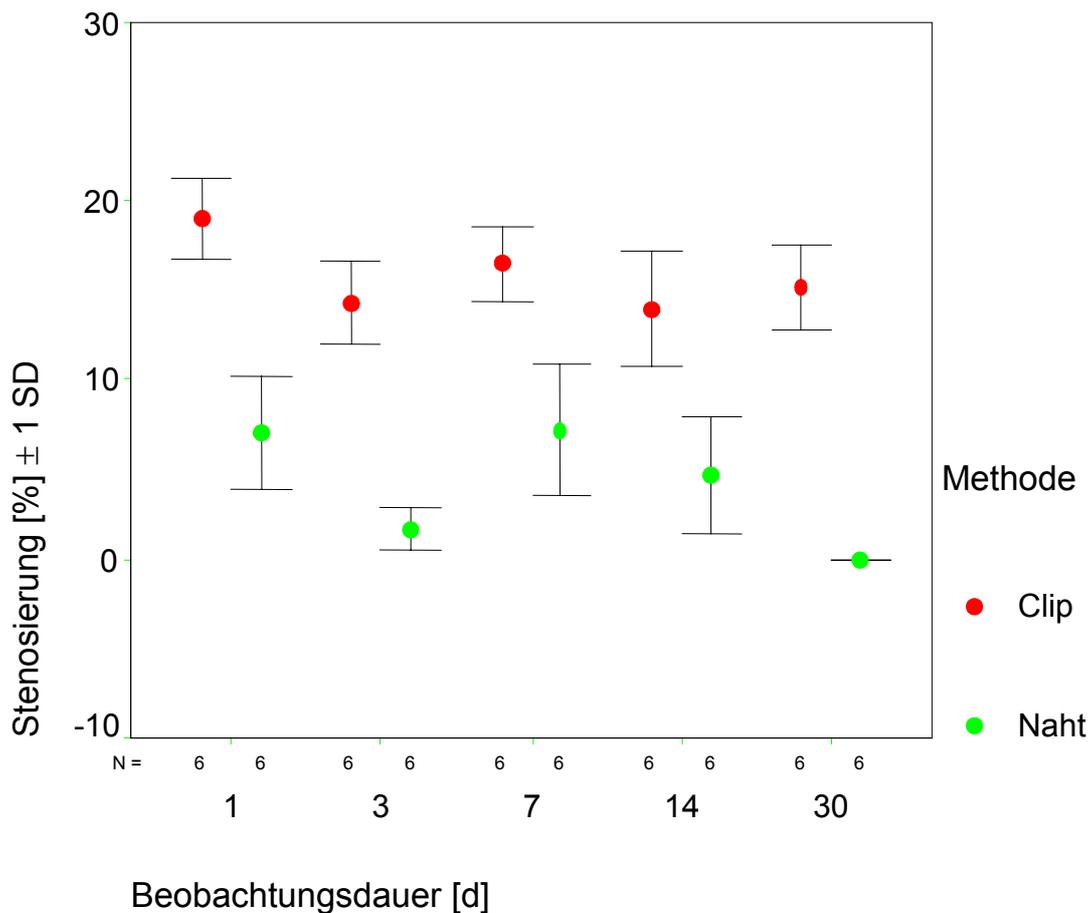
Zur Vermessung der Gefäße verwendeten wir die sonographisch ermittelten Werte, da diese mit den angiographisch und durch Gefäßausguss erhaltenen Werten signifikant und hochgradig korrelieren (siehe Kap. 4.6 und 4.7).

Die Gefäßweite an der Anastomosenstelle wurde wie in Kap 3.7.2 und 3.7.3 beschrieben ermittelt und als relative prozentuale Abweichung vom ursprünglichen Gefäßdurchmesser in Anastomosennähe ausgedrückt.

Hierbei fand sich sowohl bei Clipanastomosen als auch bei Nahtanastomosen durchschnittlich eine Stenosierung des Gefäßlumens auf Höhe der Anastomose. Diese betrug bei allen durchgeführten Nahtanastomosen durchschnittlich  $4,1 \pm 6,6$  %. Der Median lag bei 0 %, bei einem Minimum von 0 % und einem Maximum von 21 %. Aneurysmenbildung an der Anastomosenstelle fand sich lediglich bei zwei Nahtanastomosen der 14 d-Gruppe (+13 % bzw. +8 %).

Die Stenosierung der Clipanastomosen betrug durchschnittlich  $15,8 \pm 6,0$  % bei einem Median von 15 %, einem Minimum von 8 % und einem Maximum von 29 %.

Im zusammenfassenden Vergleich aller durchgeführten Naht- und Clipanastomosen war die durch Nahtanastomosen verursachte Gefäßstenosierung signifikant geringer als die durch Clipanastomosen verursachte Gefäßstenosierung ( $p < 0,001$ ).



Tab. 14: Stenosierung des Gefäßlumens getrennt nach Anastomosierungsmethode und Beobachtungsdauer

Es schloß sich eine in die einzelnen Beobachtungsdauern aufgegliederte Betrachtung der ermittelten Gefäßstenosierung an. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 graphisch dargestellt.

In der 1 d-Gruppe beträgt die Stenosierung bei Nahtanastomosen durchschnittlich  $7 \pm 7,7$  %. Der Median betrug 5 %, das Minimum 0 %, der Maximalwert 19 %. Bei Clipanastomosen betrug die durchschnittliche Stenosierung in der 1 d-Gruppe  $19 \pm 5,5$  %. Der Median betrug 19,5 %, der Minimalwert 11 %, das Maximum 26 %.

Der Unterschied in der Gefäßstenosierung innerhalb der 1 d-Gruppen ist hiermit statistisch signifikant ( $p = 0,11$ ).

In der 3 d-Gruppe beträgt die Stenosierung bei Nahtanastomosen durchschnittlich  $1,7 \pm 2,9$  %. Der Median betrug 0 %, das Minimum 0 % und der Maximalwert 7 %. Bei Clipanastomosen betrug die durchschnittliche Stenosierung in der 3 d-Gruppe  $14,3 \pm 5,8$  %. Der Median betrug 13 %, der Minimalwert 8 % und das Maximum 23 %.

Der Unterschied in der Stenosierung innerhalb der 3 d-Gruppen ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

In der 7 d-Gruppe beträgt die Stenosierung bei Nahtanastomosen durchschnittlich  $7,2 \pm 8,9$ %. Der Median betrug 4 %, das Minimum 0 % und der Maximalwert 21 %. Bei Clipanastomosen betrug die durchschnittliche Stenosierung in der 3 d-Gruppe  $16,5 \pm 5,2$  %. Der Median betrug 17 %, der Minimalwert 8 % und das Maximum 23 %.

Der Unterschied in der Stenosierung innerhalb der 7 d-Gruppen ist statistisch signifikant ( $p = 0,05$ ).

In der 14 d-Gruppe beträgt die Stenosierung bei Nahtanastomosen durchschnittlich  $4,7 \pm 7,9$ %. Der Median betrug 0 %, das Minimum 0 % und der Maximalwert 19 %. In dieser Gruppe fanden sich die einzigen festgestellten Aneurysmenbildungen an der Anastomosenstelle. Zwei Gefäße dieser Gruppe wiesen zum Opferungszeitpunkt Aneurysmen mit einer Größe von 8 % bzw. 13 % des Gefäßdurchmessers auf.

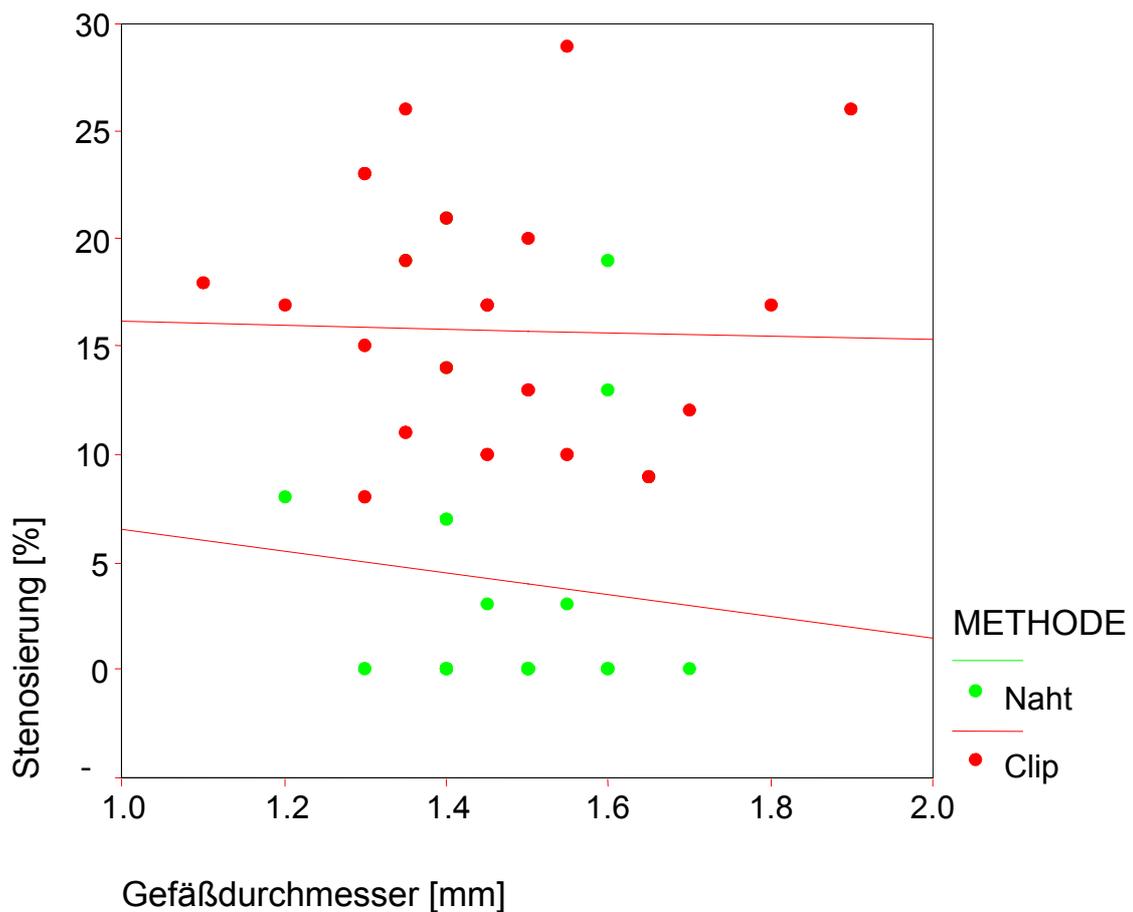
Bei Clipanastomosen betrug die durchschnittliche Stenosierung in der 14 d-Gruppe  $14 \pm 7,9$ %.

Der Unterschied in der Stenosierung innerhalb der 14 d-Gruppen ist statistisch signifikant ( $p = 0,07$ ).

In der 30 d-Gruppe wurde bei Nahtanastomosen keine Gefäßstenosierung festgestellt (0 %), Bei Clipanastomosen betrug die durchschnittliche Stenosierung in der 30 d-Gruppe  $15,2 \pm 5,8\%$ .

Der Unterschied in der Stenosierung innerhalb der 30 d-Gruppen ist somit statistisch hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Im postanastomotischen Heilungsverlauf kam es sowohl bei Clipanastomosen als auch bei Nahtanastomosen zu einer Regredienz in der Ausprägung der Gefäßstenosierung. Dieser Zusammenhang ist jedoch statisch nicht signifikant.



Tab. 15: Gefäßstenosierung in Abhängigkeit vom Gefäßdurchmesser

Es wurde untersucht, ob das Ausmaß der Gefäßstenosierung vom Gefäßdurchmesser abhängig ist. Zu diesem Zweck wurden in Tabelle 15 Gefäßstenosierung und entsprechender Gefäßdurchmesser für beide Anastomosierungsmethoden zueinander in Beziehung gesetzt.

Als Maßzahl für diesen Zusammenhang wurde Pearsons Korrelationskoeffizient bestimmt. Dieser betrug bei Clipanastomosen  $-0,028$  und bei Nahtanastomosen  $-0,087$ . Dies bedeutet, dass bei steigendem Gefäßdurchmesser das Ausmaß der durch die Anastomose verursachten relativen Gefäßstenosierung abnahm. Dies gilt sowohl für Clipanastomosen als auch für Nahtanastomosen.

Dieser geringgradige Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Gefäßstenosierung und dem ursprünglichen Gefäßdurchmesser ist statistisch nicht signifikant.

Die folgenden Abbildungen 34-36 zeigen mittels der drei Untersuchungsverfahren Angiographie, Gefäßausguss und Sonographie ermittelte Gefäßstenosierungen an der Anastomosenstelle.

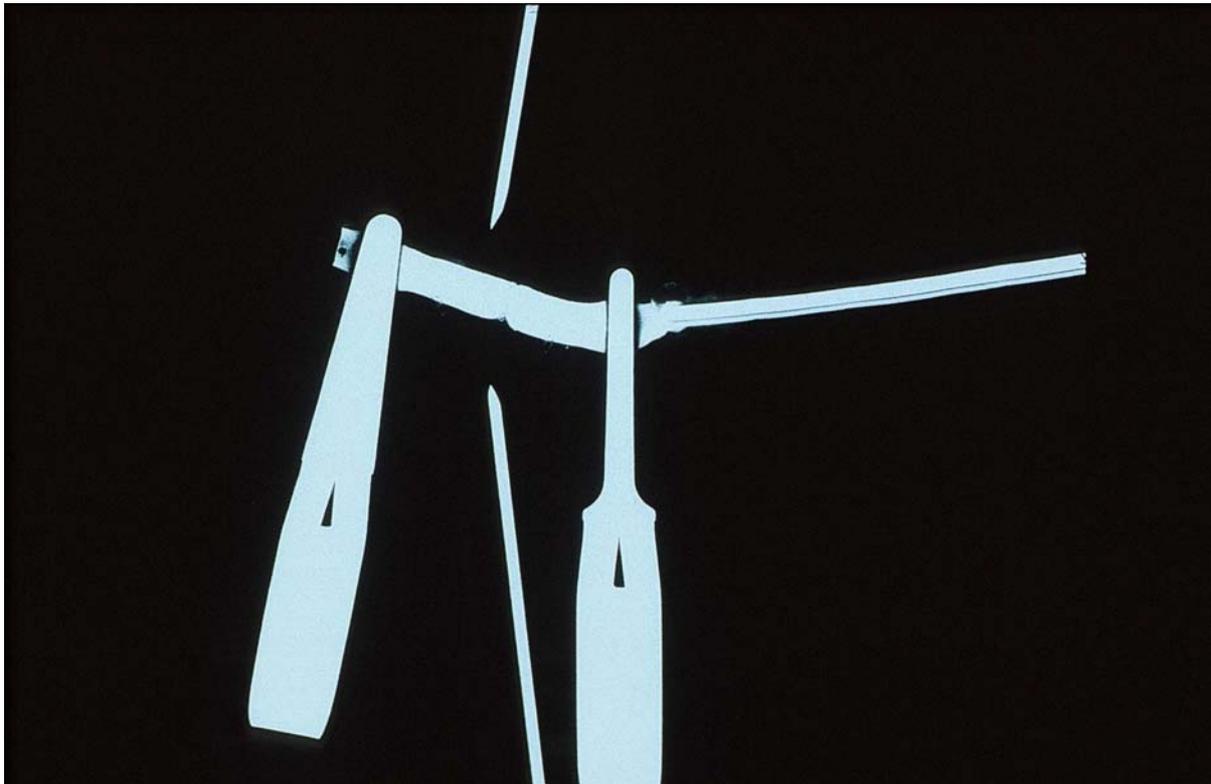


Abb. 34: Angiographie einer Nahtanastomose 1 Tag postoperativ; Anastomose durch Kanülenspitzen markiert, Gefäßstenosierung an der Anastomosenstelle



Abb. 35: Gefäßausguss eines nahtanastomosierten Gefäßes 7 Tage postoperativ; Gefäßstenosierung an der Anastomosenstelle



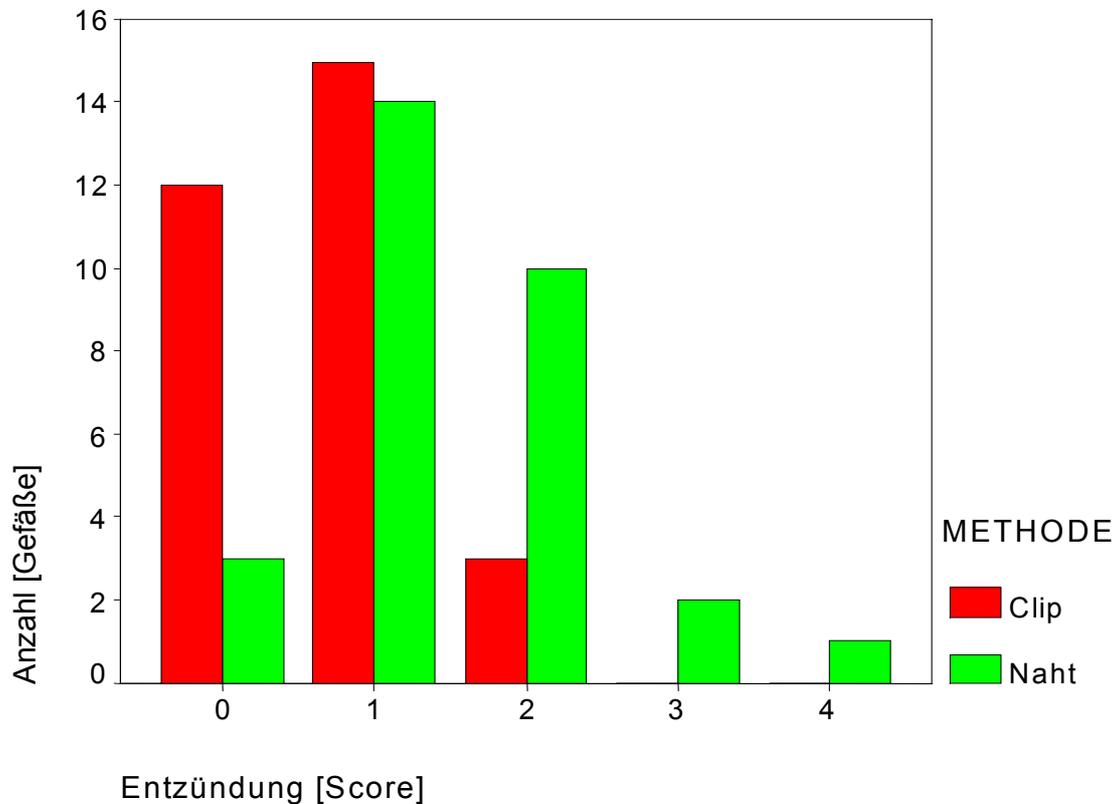
Abb. 36: Sonographie eines clipanastomosierten Gefäßes 1 Tag postoperativ; Gefäßstenosierung an der Anastomosenstelle

### 4.9 Histologie

Zur Analyse der histologisch ermittelten Daten wurde das in Kap. 3.7.4 beschriebene semi-quantitative Scoreverfahren verwendet. Dieses weist für jeden der im Folgenden dargestellten Parameter fünf Ausprägungsgrade auf. Hierbei stellt der Parameter der Endothelkontinuität eine Ausnahme dar, es wurden hier nur zwei Ausprägungsgrade („kontinuierlich“ und „nicht kontinuierlich“) definiert.

In den folgenden Ausführungen werden für jeden der betrachteten histologischen Parameter zunächst der Gesamtvergleich zwischen clipanastomosierten und nahtanastomosierten Gefäßen und anschließend die Ergebnisse der nahtanastomosierten bzw. clipanastomosierten Gefäße getrennt nach Beobachtungsdauern dargestellt. Ein statistischer Vergleich der histologischen Ergebnisse ist auf der Ebene der einzelnen Beobachtungsdauern aufgrund der Gruppengröße von sechs Anastomosen pro Beobachtungszeitraum und der semiquantitativen Bewertung der histologischen Parameter nicht möglich. Aus diesem Grund werden die histologisch ermittelten Daten innerhalb der einzelnen Beobachtungsdauern deskriptiv aufgeführt.

## 4.9.1 Entzündungsreaktion

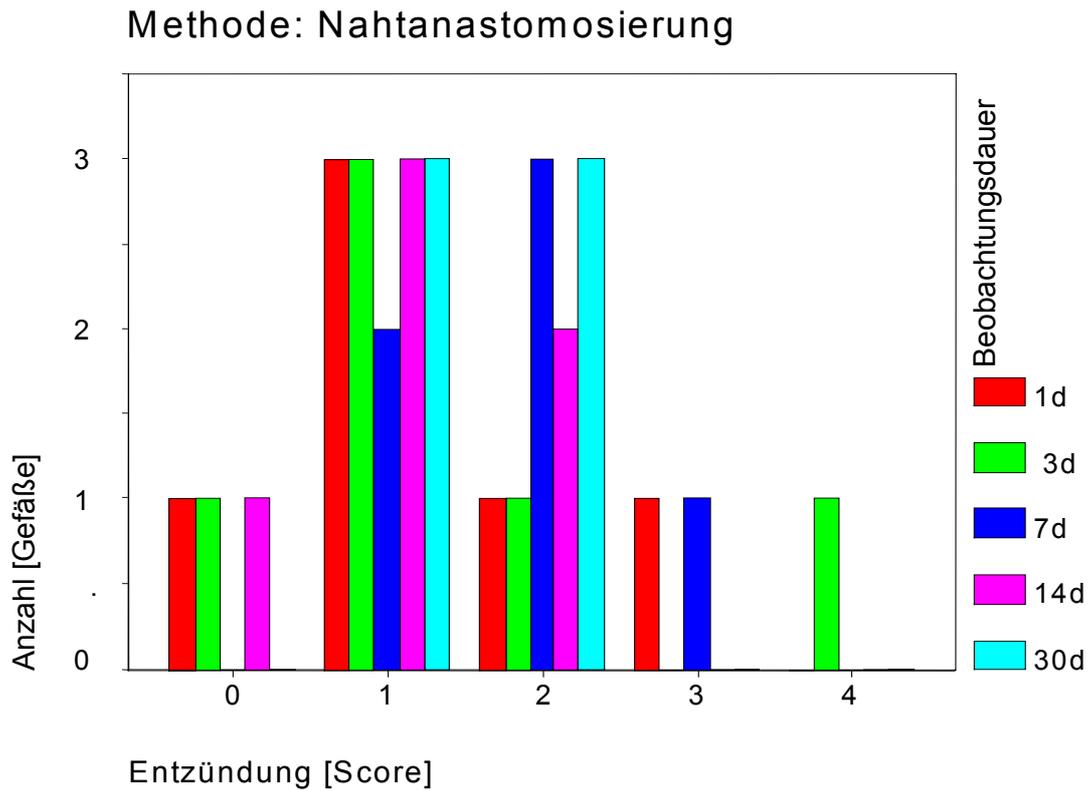


Tab. 16: Vergleich der Entzündungsreaktion bei clipanastomosierten bzw. nahtanastomosierten Gefäßen

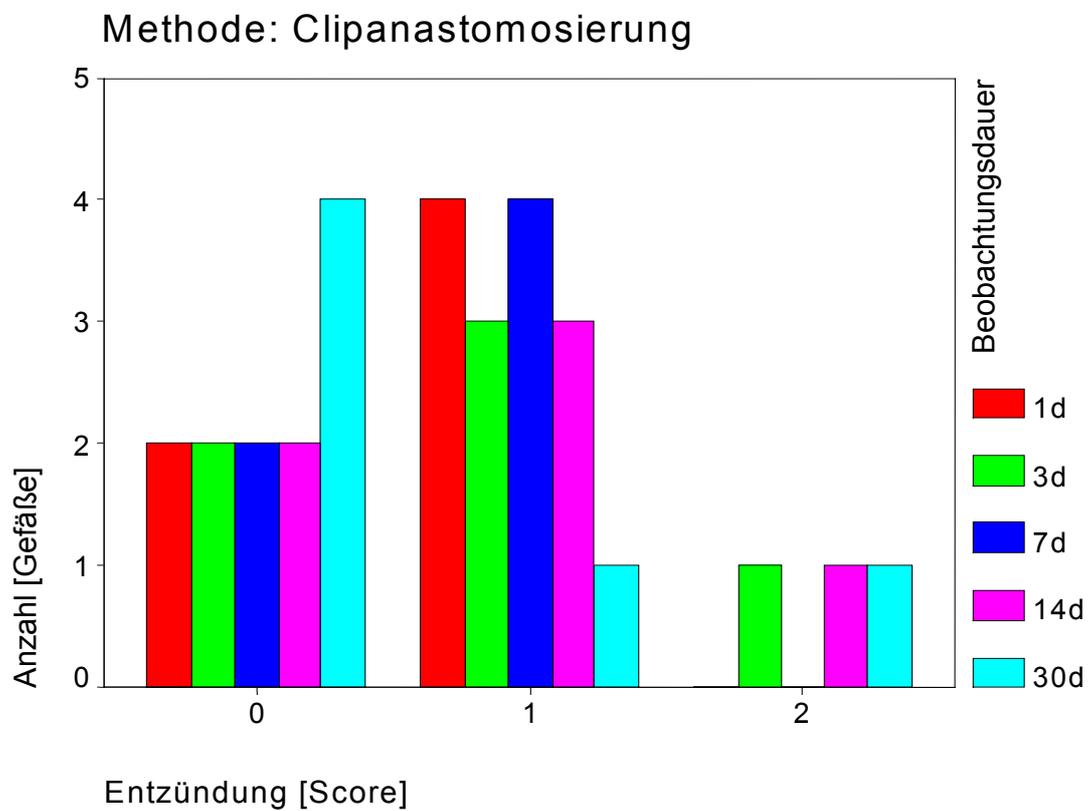
In der Gruppe der nahtanastomosierten Arterien wiesen 3 Gefäße keine Entzündungsreaktion auf (Ausprägung „0“), 14 Gefäße zeigten eine Entzündungsreaktion der Ausprägung „1“, 10 Gefäße die Ausprägung „2“, 2 Gefäße die Ausprägung „3“ und ein weiteres Gefäß die Maximalausprägung „4“.

Von den clipanastomosierten Arterien zeigten 12 Gefäße keine Entzündungsreaktion (Ausprägung „0“), 15 Gefäße eine Entzündungsreaktion der Ausprägung „1“ und 3 Gefäße die Ausprägung „2“. Keines der clipanastomosierten Gefäße zeigte eine höhergradige Entzündung der Merkmalsausprägung „3“ oder „4“.

In der Gesamtgruppe der nahtanastomosierten Arterien lag die Ausprägung der Entzündungsreaktion somit signifikant höher ( $p = 0,02$ ) als bei clipanastomosierten Gefäßen.



Tab. 17: Ausprägung der Entzündungsreaktion bei nahtanastomosierten Gefäßen



Tab. 18: Ausprägung der Entzündungsreaktion bei clipanastomosierten Gefäßen

Tabelle 17 und 18 zeigen die Entzündungsreaktion der nahtanastomosierten bzw. clipanastomosierten Gefäße aufgliedert in die einzelnen Beobachtungsdauern.

Im Beobachtungszeitraum von 1 d fand sich bei nahtanastomosierten Gefäßen eine stärkere Entzündungsreaktion als bei clipanastomosierten Gefäßen. Bei nahtanastomosierten Gefäßen zeigte ein Gefäß keine Entzündungsreaktion (Ausprägung „0“), 3 Gefäße zeigten eine Entzündungsreaktion der Ausprägung „1“, ein Gefäß die Ausprägung „2“ und ein weiteres die Ausprägung „3“. Bei clipanastomosierten Gefäßen zeigten 2 Gefäße keine Entzündungsreaktion (Ausprägung „0“) und 4 Gefäße die Ausprägung „1“.

Im Beobachtungszeitraum von 3 d fand sich bei nahtanastomosierten Gefäßen eine geringfügig stärkere Entzündungsreaktion als bei clipanastomosierten Gefäßen. Bei nahtanastomosierten Gefäßen zeigte ein Gefäß keine Entzündungsreaktion (Ausprägung „0“), 3 Gefäße zeigten eine Entzündungsreaktion der Ausprägung „1“, ein Gefäß die Ausprägung „2“ und ein weiteres die Maximalausprägung „4“. Bei clipanastomosierten Gefäßen zeigten 2 Gefäße keine Entzündungsreaktion (Ausprägung „0“), 3 Gefäße die Ausprägung „1“ und ein weiteres Gefäß die Ausprägung „2“.

Im Beobachtungszeitraum von 7 d fand sich bei nahtanastomosierten Gefäßen wiederum eine stärkere Entzündungsreaktion als bei clipanastomosierten Gefäßen. Bei nahtanastomosierten Gefäßen zeigten 2 Gefäße eine Entzündungsreaktion der Ausprägung „1“, 3 Gefäße die Ausprägung „2“, und ein Gefäß die Ausprägung „3“. Bei clipanastomosierten Gefäßen zeigten 2 Gefäße keine Entzündungsreaktion (Ausprägung „0“) und 4 Gefäße die Ausprägung „1“.

Im Beobachtungszeitraum von 14 d fand sich bei nahtanastomosierten Gefäßen eine geringgradig stärkere Entzündungsreaktion als bei clipanastomosierten Gefäßen. Bei nahtanastomosierten Gefäßen zeigte ein Gefäß keine Entzündungsreaktion (Ausprägung „0“), 3 Gefäße eine Entzündungsreaktion der Ausprägung „1“ und 2 Gefäße die Ausprägung „2“. Bei clipanastomosierten Gefäßen zeigten 2 Gefäße keine Entzündungsreaktion (Ausprägung „0“), 3 Gefäße die Ausprägung „1“ und ein Gefäß die Ausprägung „2“.

Im Beobachtungszeitraum von 30 d fand sich bei nahtanastomosierten Gefäßen eine stärkere Entzündungsreaktion als bei clipanastomosierten Gefäßen. Bei nahtanastomosierten Gefäßen zeigten 3 Gefäße eine Entzündungsreaktion der Ausprägung „1“ und 3 weitere Gefäße die

Ausprägung „2“. Bei clipanastomosierten Gefäßen zeigten 4 Gefäße keine Entzündungsreaktion (Ausprägung „0“), ein Gefäß die Ausprägung „1“ und ein weiteres Gefäß die Ausprägung „2“.

Weder bei Clipanastomosen noch bei Nahtanastomosen zeigte sich im postoperativen Verlauf eine deutliche Veränderung in der Ausprägung der Entzündungsreaktion. Es ließ sich keine statistisch signifikante Progredienz oder Regredienz der Entzündungsreaktion nachweisen.

Die folgenden Abbildungen 37-39 zeigen ausgewählte histologische Schnittbilder mit Entzündungsreaktion.

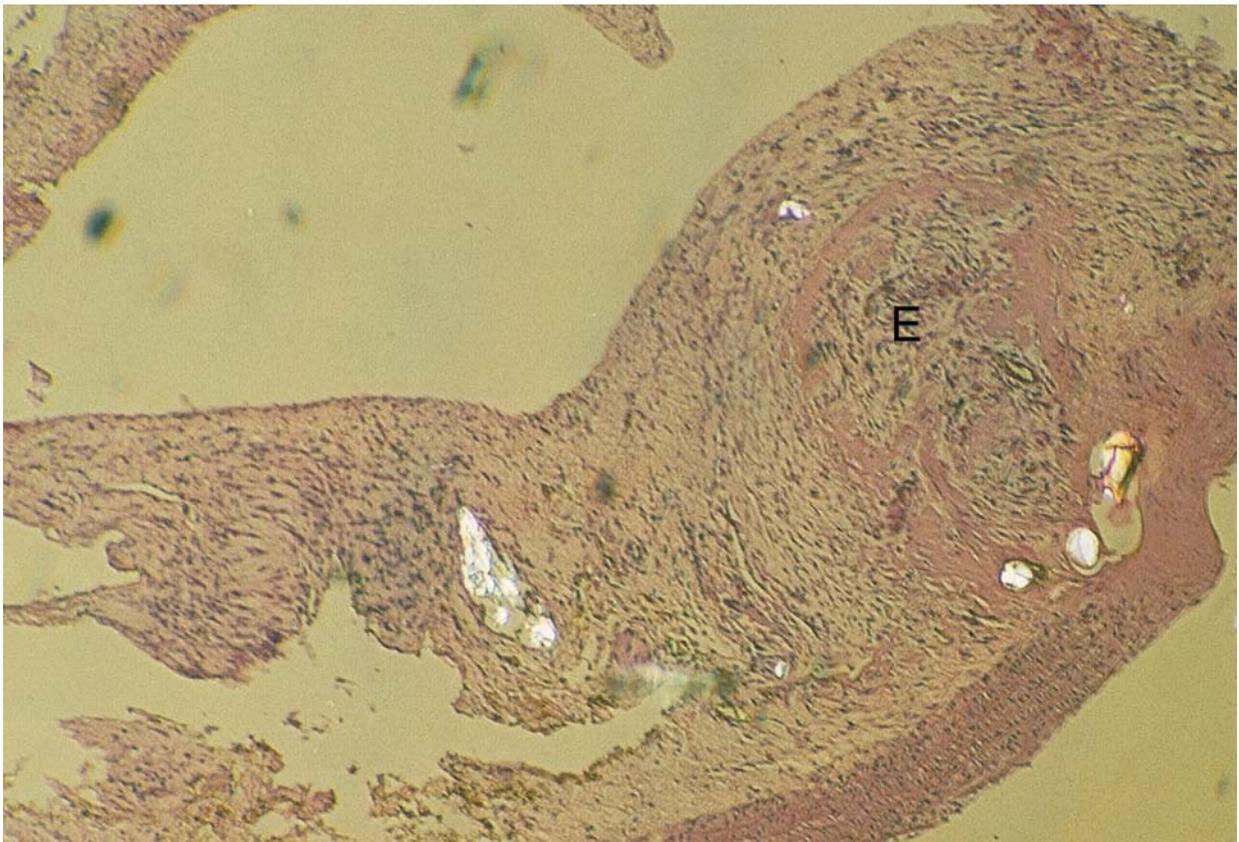


Abb. 37: Nahtanastomose 14 d postoperativ, 40fache Vergrößerung, HE-Färbung, entzündliches Infiltrat (E) in der Umgebung der Anastomose

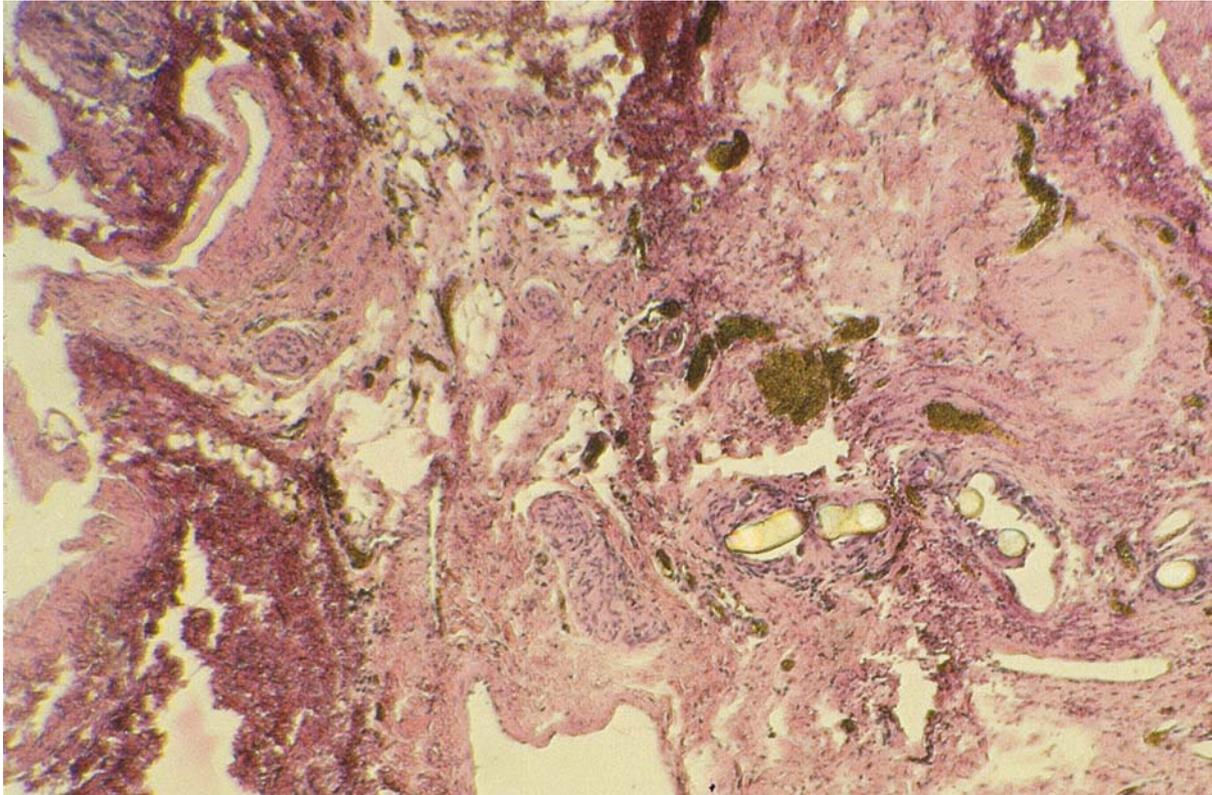


Abb. 38: Nahtanastomose 7 d postoperativ, 40fache Vergrößerung, HE-Färbung, zu erkennen sind ubiquitäres entzündliches Infiltrat, Zelldetritus, hyaline Massen

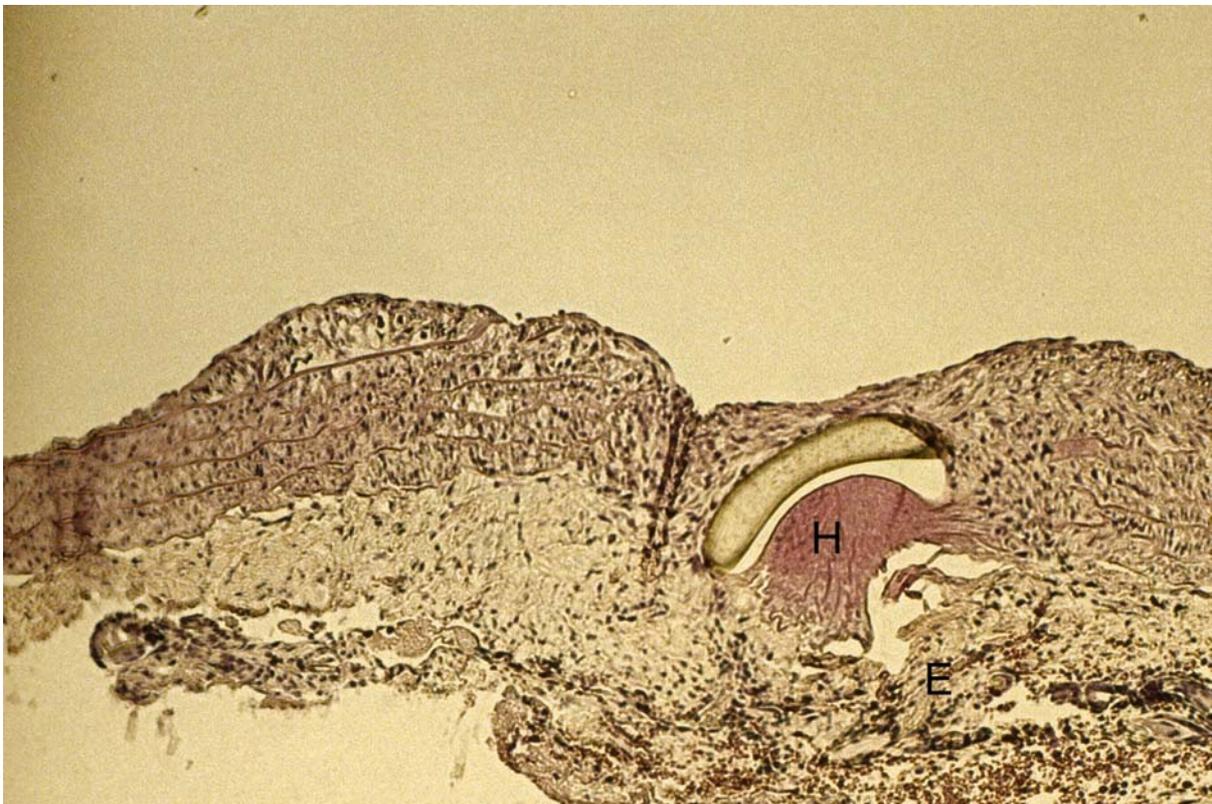
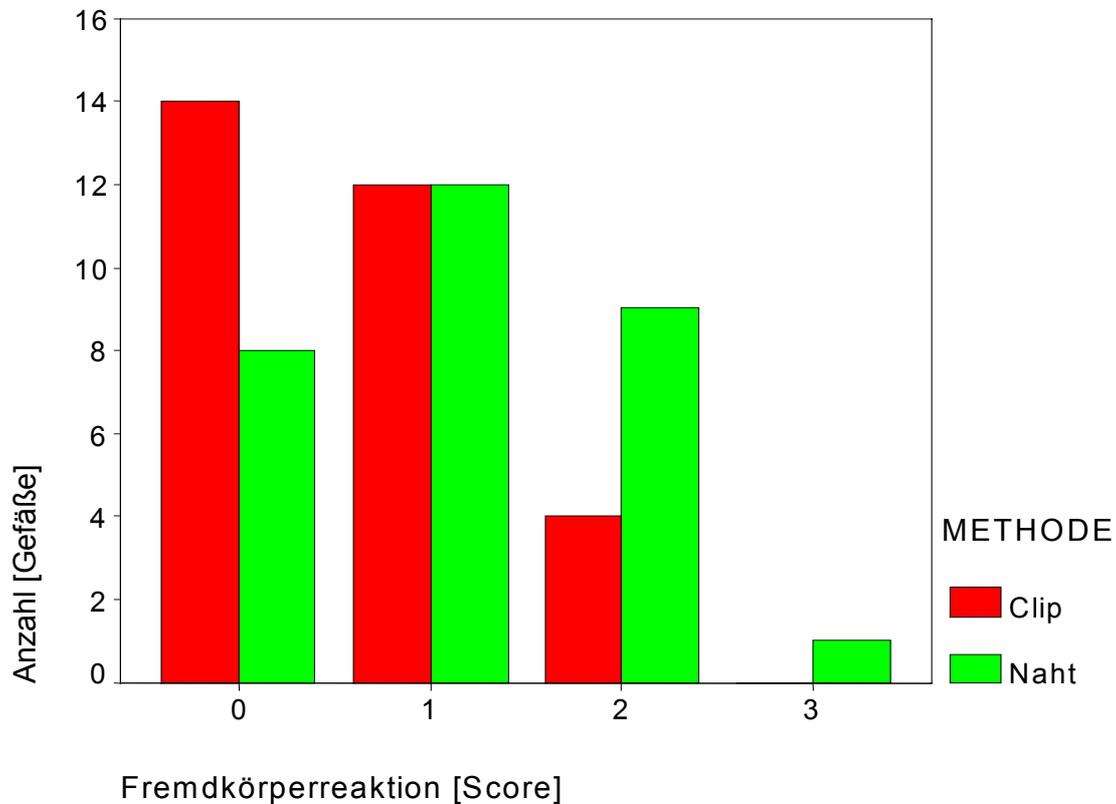


Abb. 39: Nahanastomose 30 d postoperativ, 40fache Vergrößerung, HE-Färbung, dem Nahtmaterial anliegend findet sich eine hyaline Masse (H) und entzündliches Infiltrat (E)

### 4.9.2 Fremdkörperreaktion

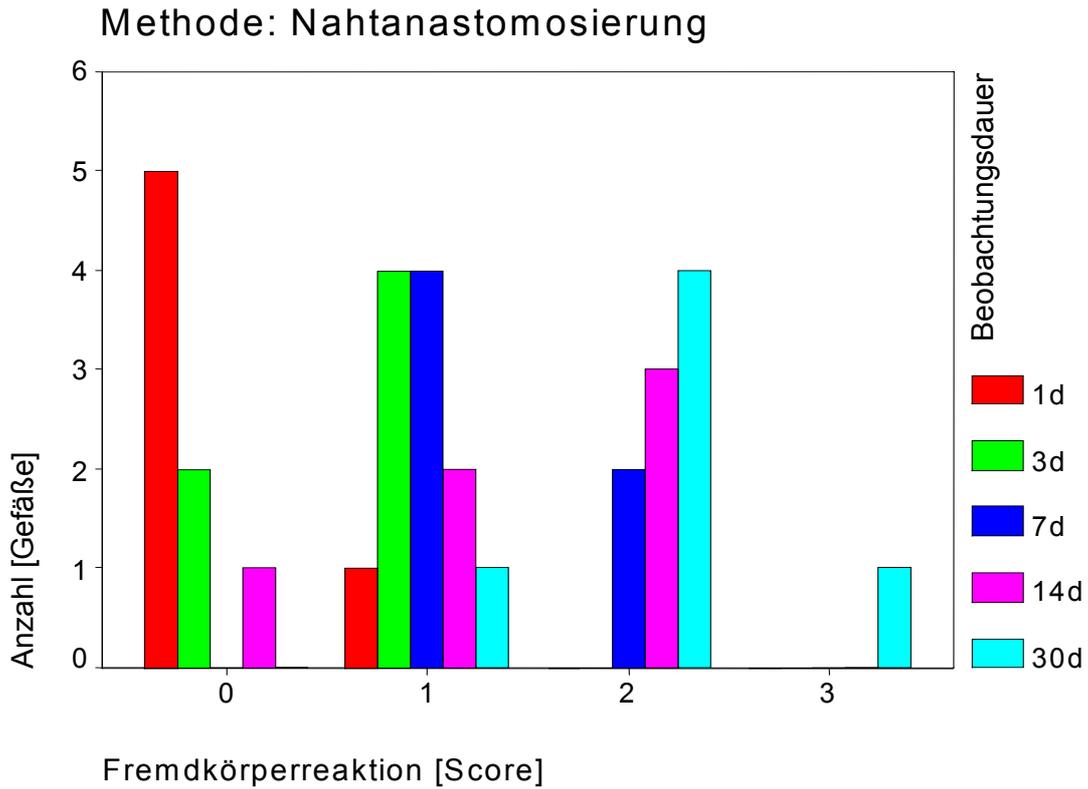


Tab. 19: Vergleich der Fremdkörperreaktion bei clipanastomosierten bzw. nahtanastomosierten Gefäßen

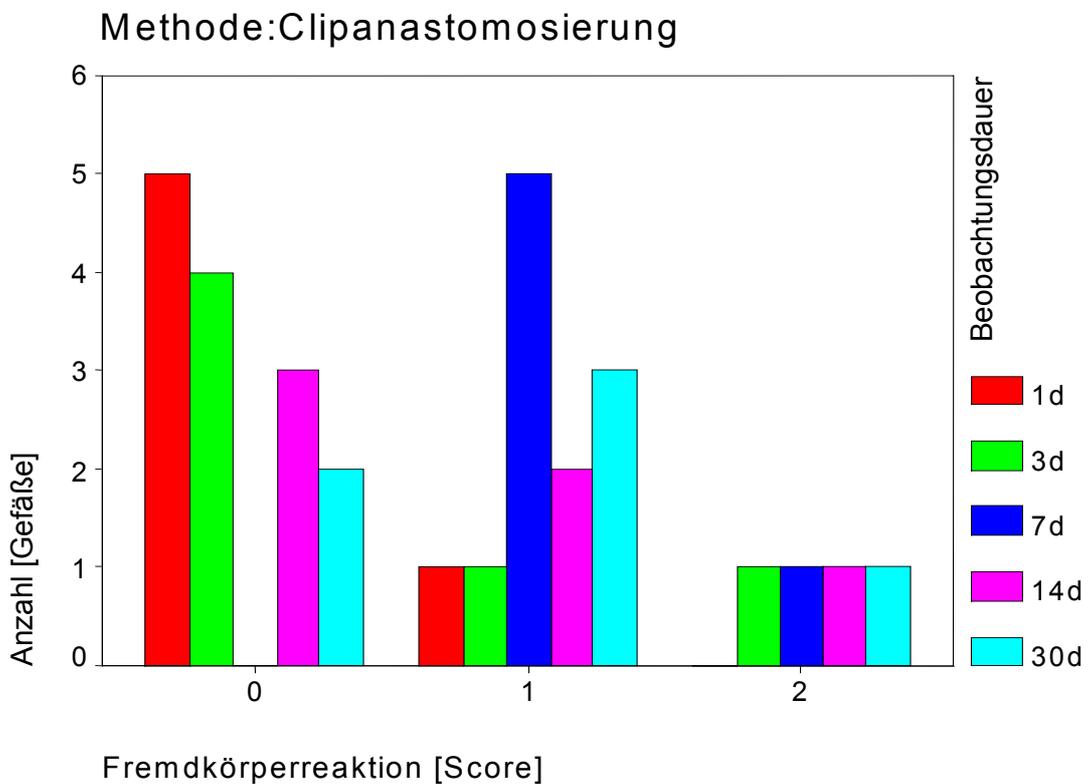
In der Gruppe der nahtanastomosierten Arterien wiesen 8 Gefäße keine Fremdkörperreaktion auf (Ausprägung „0“), 12 Gefäße zeigten eine Fremdkörperreaktion der Ausprägung „1“, 9 Gefäße die Ausprägung „2“, 1 Gefäß die Ausprägung „3“ und keines der Gefäße die Maximalausprägung „4“.

Von den clipanastomosierten Arterien zeigten 14 Gefäße keine Fremdkörperreaktion (Ausprägung „0“), 12 Gefäße eine Fremdkörperreaktion der Ausprägung „1“ und 3 Gefäße die Ausprägung „2“. Keines der clipanastomosierten Gefäße zeigte eine höhergradige Fremdkörperreaktion der Merkmalsausprägung „3“ oder „4“.

In der Gesamtgruppe der nahtanastomosierten Arterien lag die Ausprägung der Fremdkörperreaktion somit geringgradig höher als bei clipanastomosierten Gefäßen (statistisch nicht signifikant).



Tab. 20: Ausprägung der Fremdkörperreaktion bei nahtanastomosierten Gefäßen



Tab. 21: Ausprägung der Fremdkörperreaktion bei clipanastomosierten Gefäßen

Tabelle 20 und 21 zeigen die Fremdkörperreaktionen der nahtanastomosierten bzw. clipanastomosierten Gefäße aufgliedert in die einzelnen Beobachtungsdauern.

Im Beobachtungszeitraum von 1 d fand sich bei nahtanastomosierten Gefäßen eine gleich stark ausgeprägte Fremdkörperreaktion wie bei clipanastomosierten Gefäßen. Sowohl bei nahtanastomosierten als auch bei clipanastomosierten Gefäßen zeigten jeweils 5 Gefäße keine Entzündungsreaktion (Ausprägung „0“) und jeweils ein Gefäß eine Entzündungsreaktion der Ausprägung „1“.

Im Beobachtungszeitraum von 3 d fand sich bei nahtanastomosierten Gefäßen eine stärkere Fremdkörperreaktion als bei clipanastomosierten Gefäßen. Bei nahtanastomosierten Gefäßen zeigten 2 Gefäße keine Fremdkörperreaktion (Ausprägung „0“) und 4 Gefäße zeigten eine Fremdkörperreaktion der Ausprägung „1“. Bei clipanastomosierten Gefäßen zeigten 4 Gefäße keine Fremdkörperreaktion (Ausprägung „0“) und 2 Gefäße eine Fremdkörperreaktion der Ausprägung „1“.

Im Beobachtungszeitraum von 7 d fand sich bei nahtanastomosierten Gefäßen eine geringfügig stärkere Fremdkörperreaktion als bei clipanastomosierten Gefäßen. Bei nahtanastomosierten Gefäßen zeigten 4 Gefäße eine Fremdkörperreaktion der Ausprägung „1“ und 2 Gefäße die Ausprägung „2“. Bei clipanastomosierten Gefäßen zeigten 5 Gefäße eine Fremdkörperreaktion der Ausprägung „1“ und ein weiteres Gefäß eine Fremdkörperreaktion der Ausprägung „2“.

Im Beobachtungszeitraum von 14 d fand sich bei nahtanastomosierten Gefäßen eine stärkere Fremdkörperreaktion als bei clipanastomosierten Gefäßen. Bei nahtanastomosierten Gefäßen zeigte ein Gefäß keine Fremdkörperreaktion (Ausprägung „0“), 2 Gefäße zeigten eine Fremdkörperreaktion der Ausprägung „1“ und 3 Gefäße die Ausprägung „2“. Bei clipanastomosierten Gefäßen zeigten 3 Gefäße keine Fremdkörperreaktion (Ausprägung „0“), 2 Gefäße eine Fremdkörperreaktion der Ausprägung „1“ und ein weiteres die Ausprägung „2“.

Auch im Beobachtungszeitraum von 30 d fand sich bei nahtanastomosierten Gefäßen eine stärkere Fremdkörperreaktion als bei clipanastomosierten Gefäßen. Bei nahtanastomosierten Gefäßen zeigte ein Gefäß eine Fremdkörperreaktion der Ausprägung „1“, 4 Gefäße zeigten eine Fremdkörperreaktion der Ausprägung „2“ und ein Gefäß die Ausprägung „3“. Bei clip-

anastomosierten Gefäßen zeigten 2 Gefäße keine Fremdkörperreaktion (Ausprägung „0“), 3 Gefäße eine Fremdkörperreaktion der Ausprägung „1“ und ein Gefäß die Ausprägung „2“.

Bei Nahtanastomosen zeigte sich im postoperativen Verlauf eine statistisch signifikante Progredienz in der Ausprägung der Fremdkörperreaktion ( $p = 0,01$ ) Bei Clipanastomosen fanden wir ebenfalls eine geringfügige Progredienz der Fremdkörperreaktion im Heilungsverlauf, diese war jedoch statistisch nicht signifikant.

Die folgenden Abbildungen 40-42 zeigen histologische Präparate mit Fremdkörperreaktion gegen das verwendete Nahtmaterial.

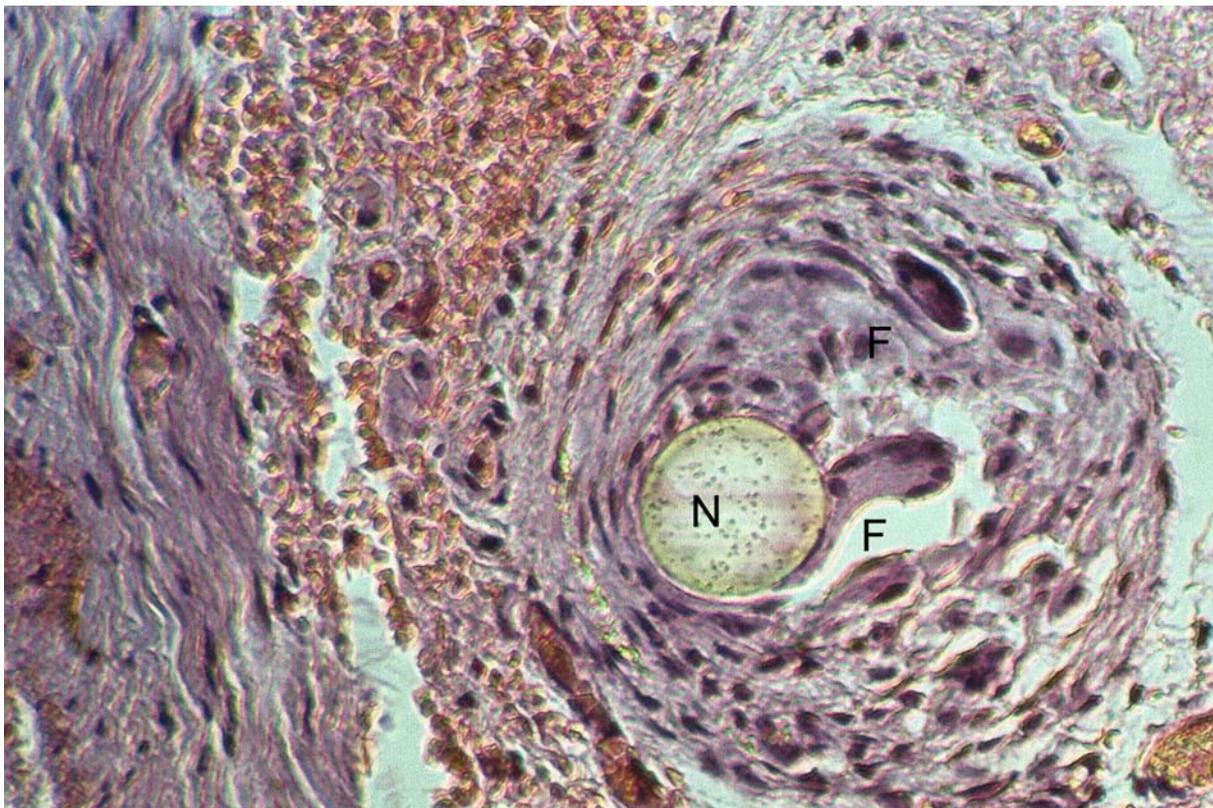


Abb. 40: Nahtanastomose 30 d postoperativ, 100fache Vergrößerung, HE-Färbung, Nahtmaterial (N) mit umgebendem Fremdkörpergranulom, mehrkernige Fremdkörperriesenzellen (F)

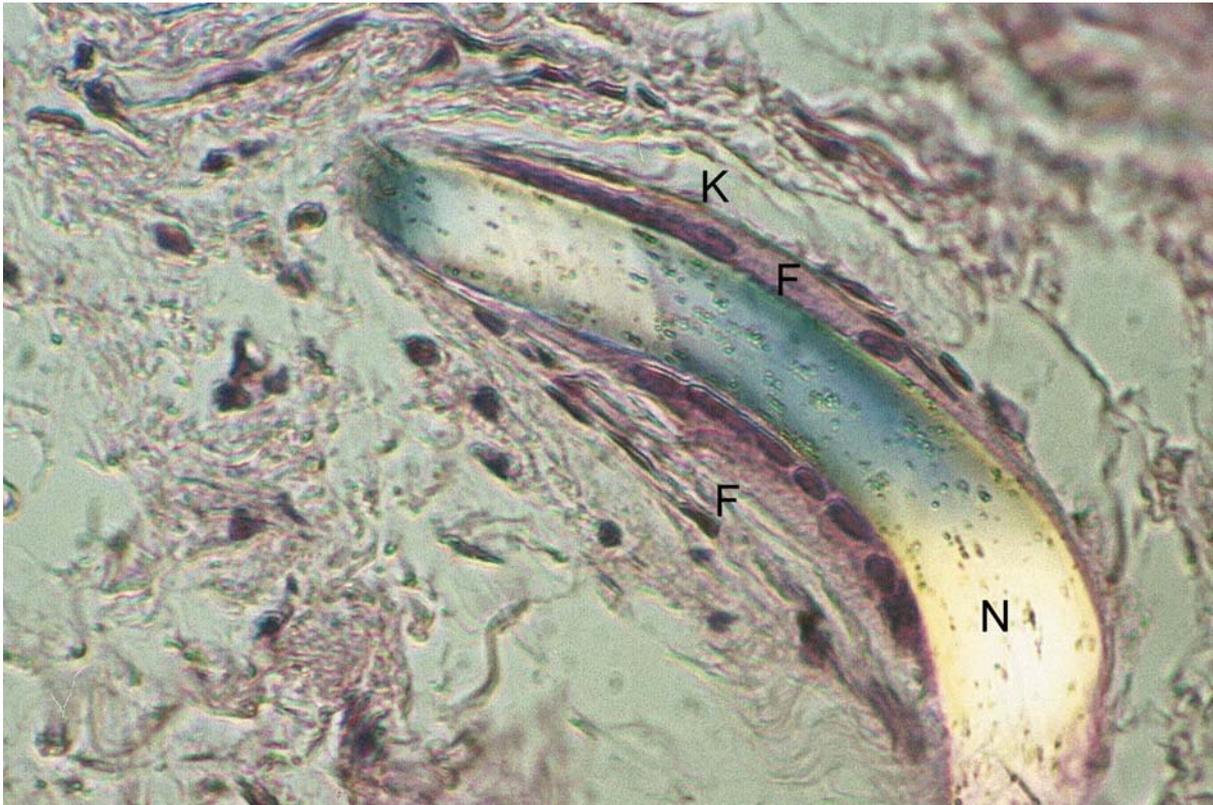


Abb. 41: Nahtanastomose 14 d postoperativ, 100fache Vergrößerung, HE-Färbung, Nahtmaterial (N) mit umgebender Kapselbildung (K) und Fremdkörperriesenzellen (F)

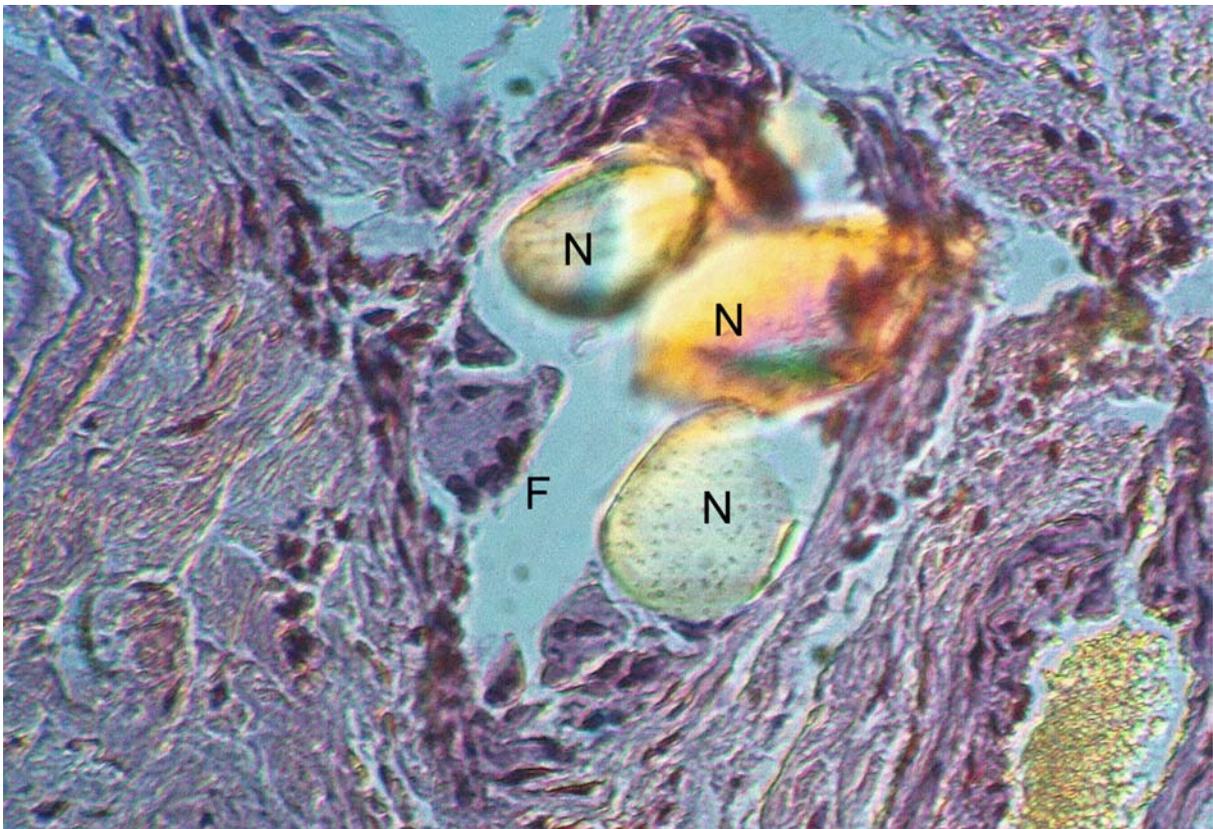
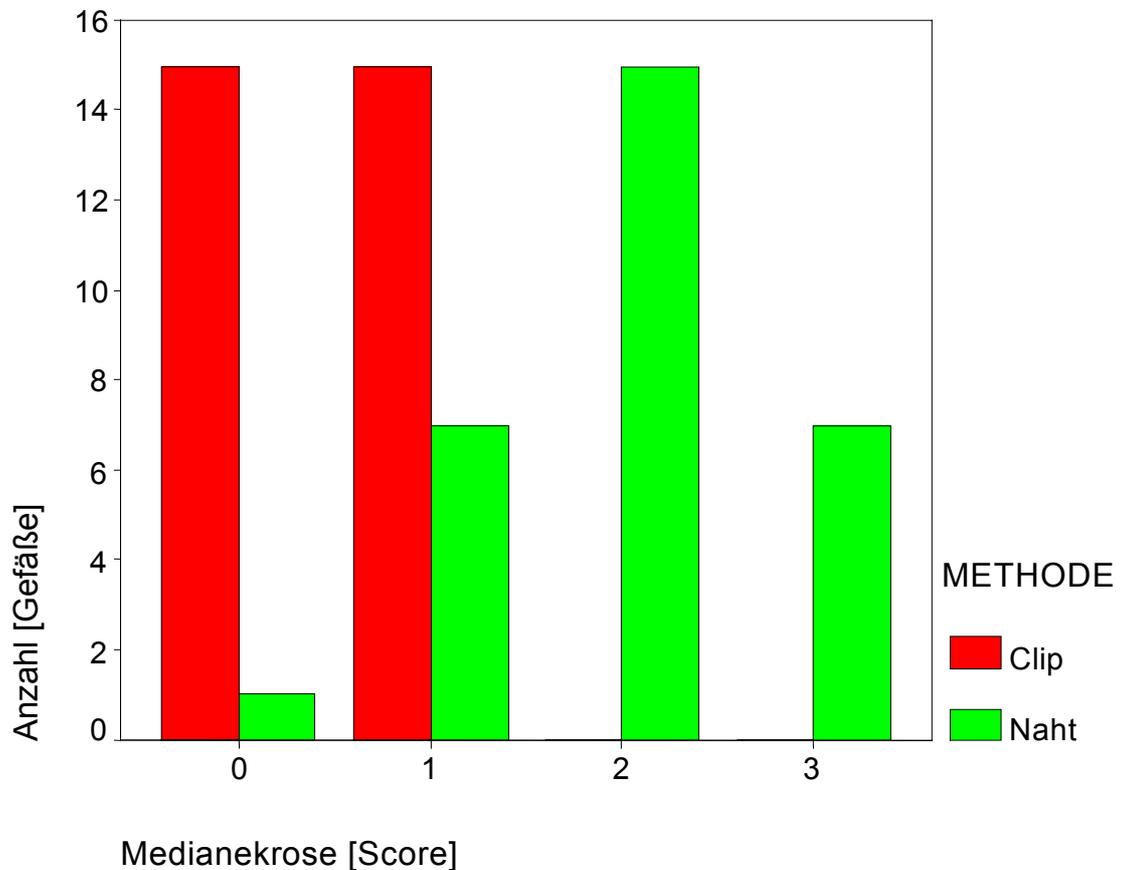


Abb. 42: Nahtanastomose 7 d postoperativ, 100fache Vergrößerung, HE-Färbung, Nahtmaterial (N) mit mehrkernigen Fremdkörperriesenzellen (F)

## 4.9.3 Medianekrose

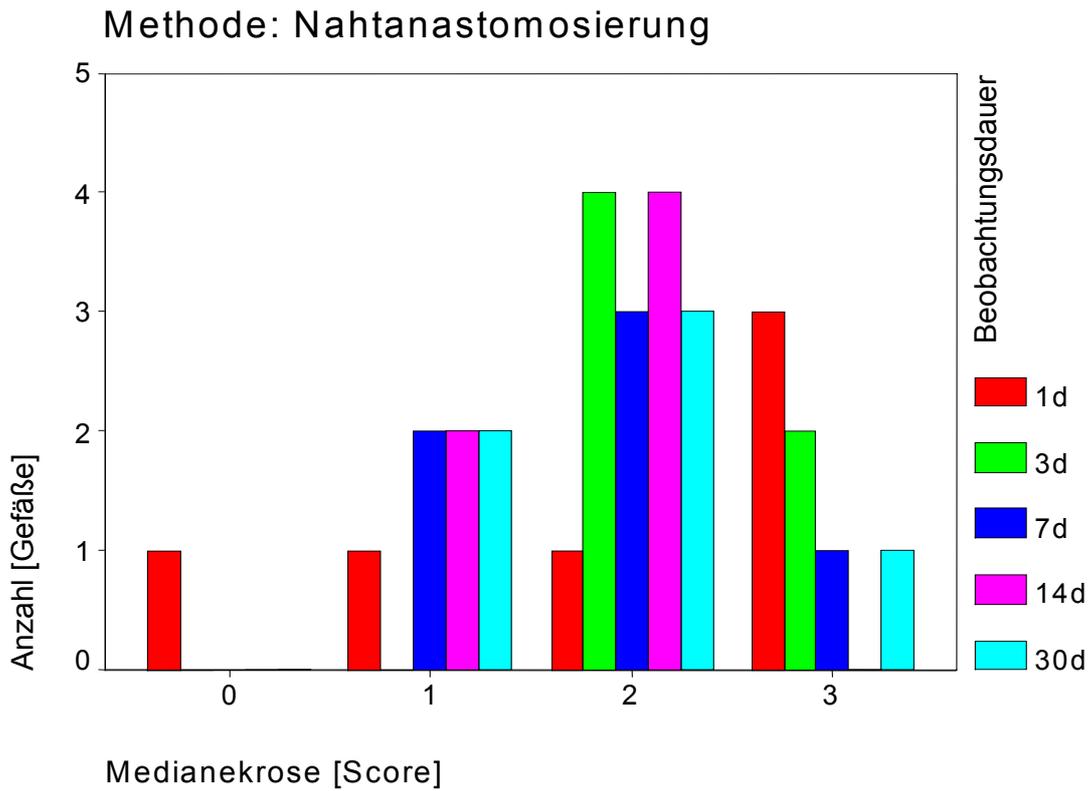


Tab. 22: Vergleich der Medianekrose bei clipanastomosierte[n] bzw. nahtanastomosierte[n] Gefäßen

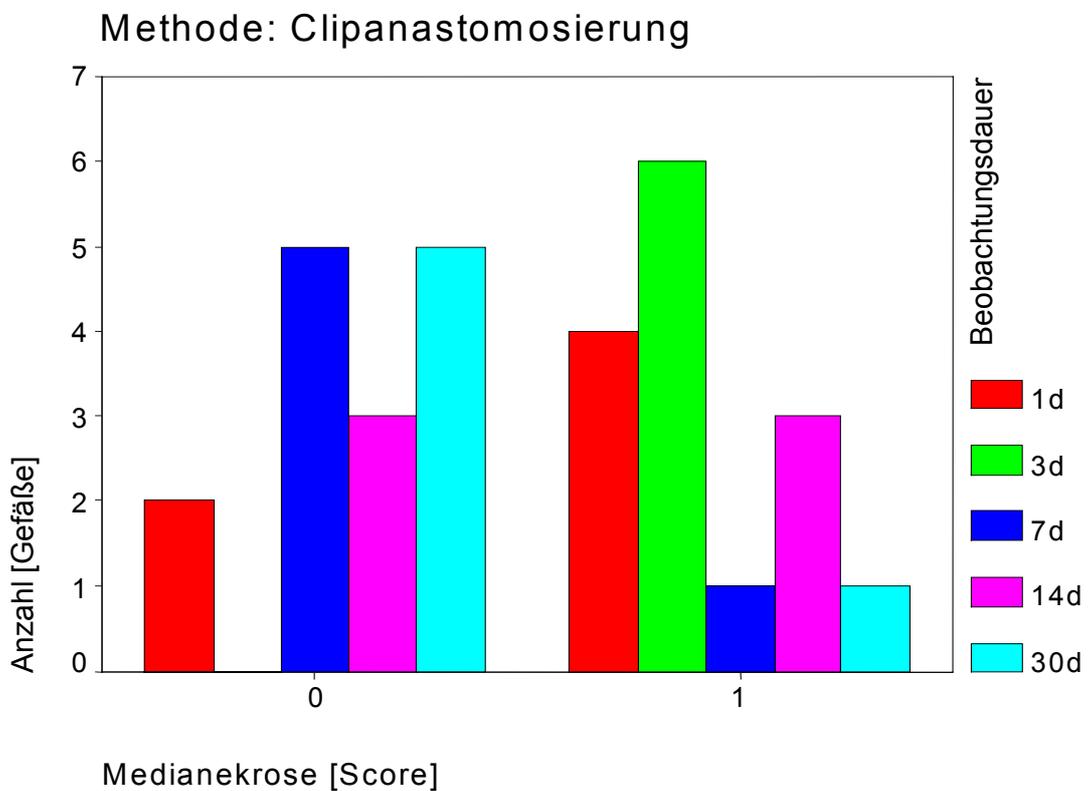
In der Gruppe der nahtanastomosierte[n] Arterien wies ein Gefäß keine Medianekrose auf (Ausprägung „0“), 7 Gefäße zeigten eine Medianekrose der Ausprägung „1“, 15 Gefäße die Ausprägung „2“, 7 Gefäße die Ausprägung „3“ und kein Gefäß die Maximalausprägung „4“.

Von den clipanastomosierte[n] Arterien zeigten 15 Gefäße keine Medianekrose (Ausprägung „0“), und weitere 15 Gefäße eine Medianekrose der Ausprägung „1“. Keines der clipanastomosierte[n] Gefäße zeigte eine höhergradige Medianekrose der Merkmalsausprägung „2“, „3“ oder „4“.

In der Gesamtgruppe der nahtanastomosierte[n] Arterien lag die Ausprägung der Medianekrose somit signifikant höher als bei clipanastomosierte[n] Gefäßen ( $p < 0,001$ ).



Tab. 23: Ausprägung der Medianeckrose bei nahtanastomosierten Gefäßen



Tab. 24: Ausprägung der Medianeckrose bei clipanastomosierten Gefäßen

Tabelle 23 und 24 zeigen die Medianekrose der nahtanastomosierten bzw. clipanastomosierten Gefäße aufgliedert in die einzelnen Beobachtungsdauern.

Im Beobachtungszeitraum von 1 d fand sich bei nahtanastomosierten Gefäßen eine stärker ausgeprägte Medianekrose als bei clipanastomosierten Gefäßen. Bei nahtanastomosierten Gefäßen zeigte ein Gefäß keine Medianekrose (Ausprägung „0“), ein Gefäß zeigte eine Medianekrose der Ausprägung „1“, ein Gefäß die Ausprägung „2“ und 3 Gefäße die Ausprägung „3“. Bei clipanastomosierten Gefäßen zeigten 2 Gefäße keine Medianekrose (Ausprägung „0“) und 4 Gefäße eine Medianekrose der Ausprägung „1“.

Im Beobachtungszeitraum von 3 d fand sich bei nahtanastomosierten Gefäßen eine stärker ausgeprägte Medianekrose als bei clipanastomosierten Gefäßen. Bei nahtanastomosierten Gefäßen zeigten 4 Gefäße eine Medianekrose der Ausprägung „2“ und 2 Gefäße die Ausprägung „3“. Von den 6 clipanastomosierten Gefäßen zeigten alle eine Medianekrose der Ausprägung „1“.

Im Beobachtungszeitraum von 7 d fand sich wiederum bei nahtanastomosierten Gefäßen eine stärker ausgeprägte Medianekrose als bei clipanastomosierten Gefäßen. Bei nahtanastomosierten Gefäßen zeigten 2 Gefäße eine Medianekrose der Ausprägung „1“, 3 Gefäße die Ausprägung „2“ und ein Gefäß die Ausprägung „3“. Bei clipanastomosierten Gefäßen zeigten 5 Gefäße keine Medianekrose (Ausprägung „0“) und ein Gefäß eine Medianekrose der Ausprägung „1“.

Im Beobachtungszeitraum von 14 d fand sich bei nahtanastomosierten Gefäßen erneut eine stärker ausgeprägte Medianekrose als bei clipanastomosierten Gefäßen. Bei nahtanastomosierten Gefäßen zeigten 2 Gefäße eine Medianekrose der Ausprägung „1“, 3 Gefäße zeigten die Ausprägung „2“ und ein Gefäß die Ausprägung „3“. Bei clipanastomosierten Gefäßen zeigten 3 Gefäße keine Medianekrose (Ausprägung „0“) und weitere 3 Gefäße eine Medianekrose der Ausprägung „1“.

Im Beobachtungszeitraum von 30 d fand sich bei nahtanastomosierten Gefäßen wiederum eine stärker ausgeprägte Medianekrose als bei clipanastomosierten Gefäßen. Bei nahtanastomosierten Gefäßen zeigten 2 Gefäße eine Medianekrose der Ausprägung „1“, 3 Gefäße zeigten die Ausprägung „2“ und ein Gefäß die Ausprägung „3“. Bei clipanastomosierten Gefäßen

zeigten 5 Gefäße keine Medianekrose (Ausprägung „0“) und ein Gefäß eine Medianekrose der Ausprägung „1“.

Bei clipanastomosierten Gefäßen stellten wir im Verlauf der postoperativen Beobachtungszeit eine statistisch relevante Regredienz in der Ausprägung der Medianekrose fest ( $p = 0,02$ ). Bei nahtanastomosierten Gefäßen konnte weder eine statistisch relevante Regredienz noch Progredienz der Medianekrose im Heilungsverlauf festgestellt werden.

Die Abbildungen 43 und 44 zeigen histologische Schnittbilder mit ausgeprägter Nekrose der Tunica Media.

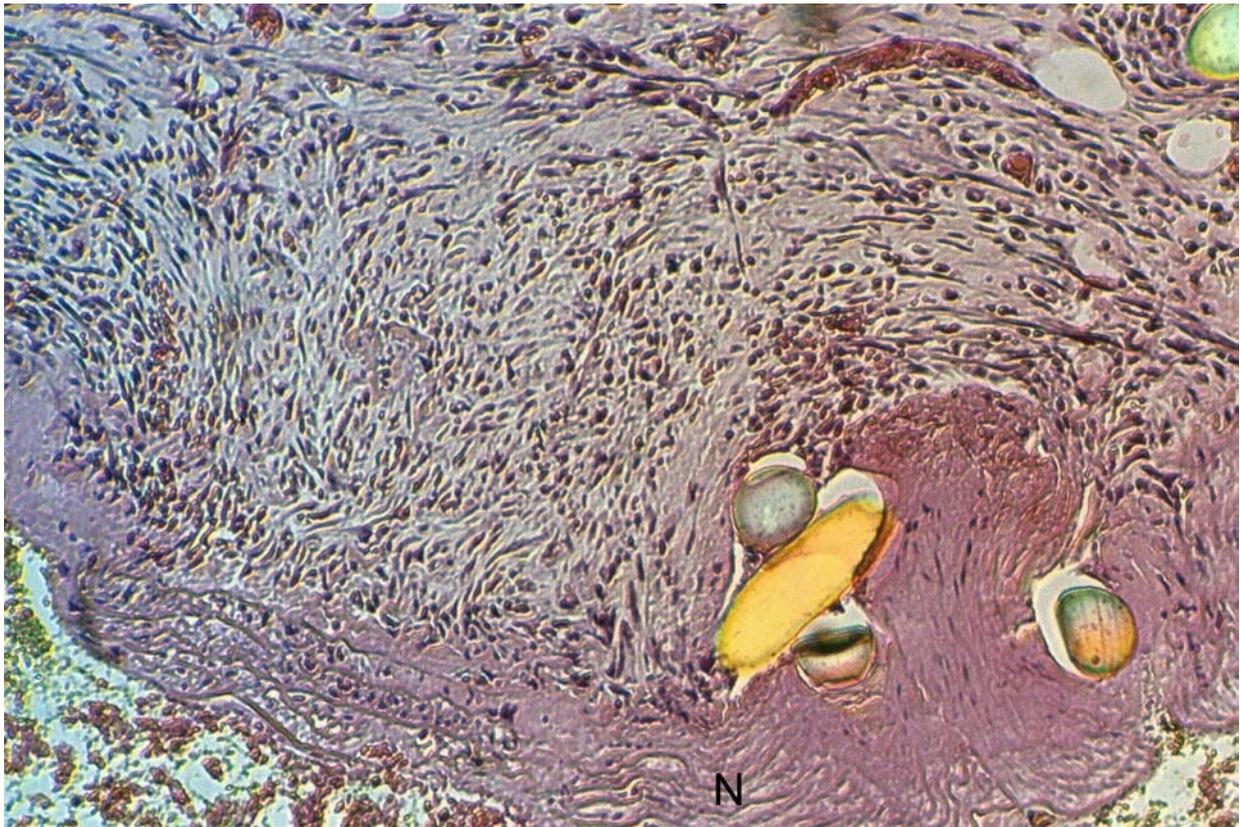


Abb. 43: Nahtanastomose, 3 d postoperativ, 40fache Vergrößerung, HE-Färbung, in der Anastomosenregion Verdünnung und Nekrose (N) der Tunica Media

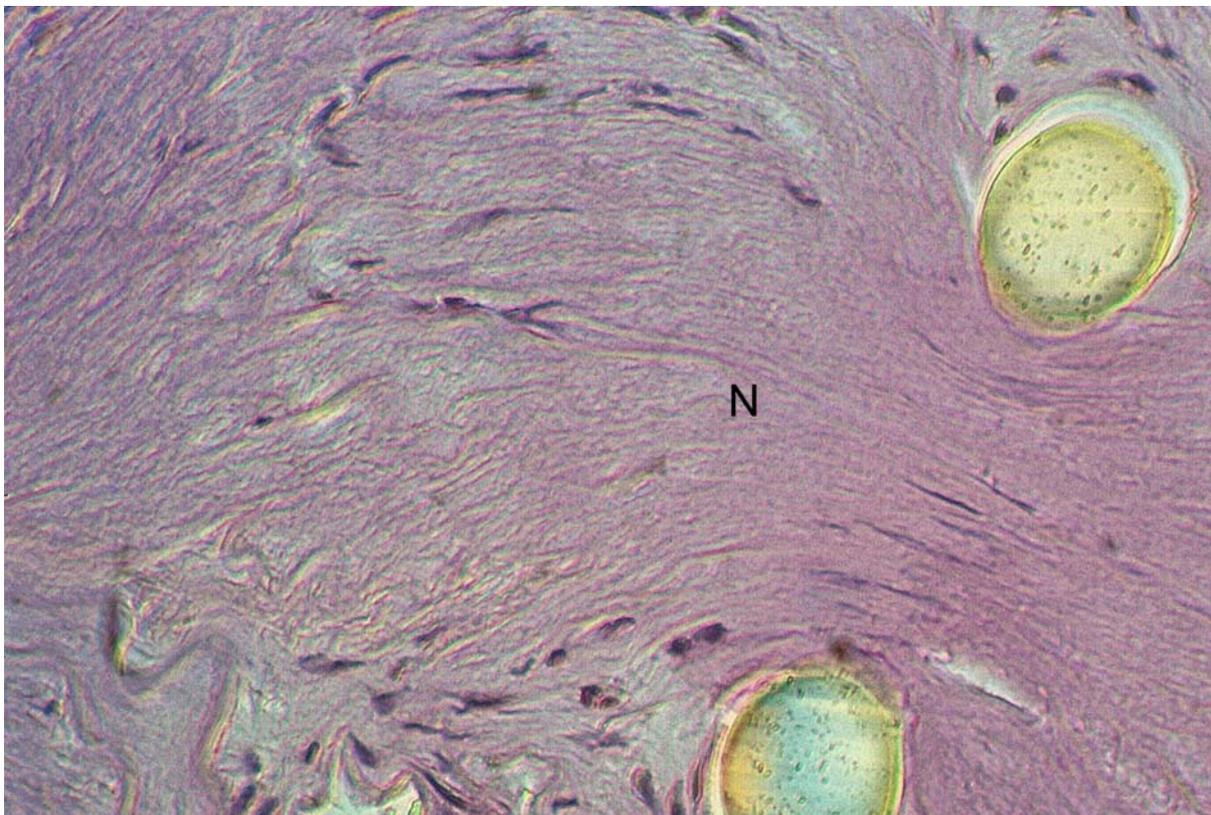
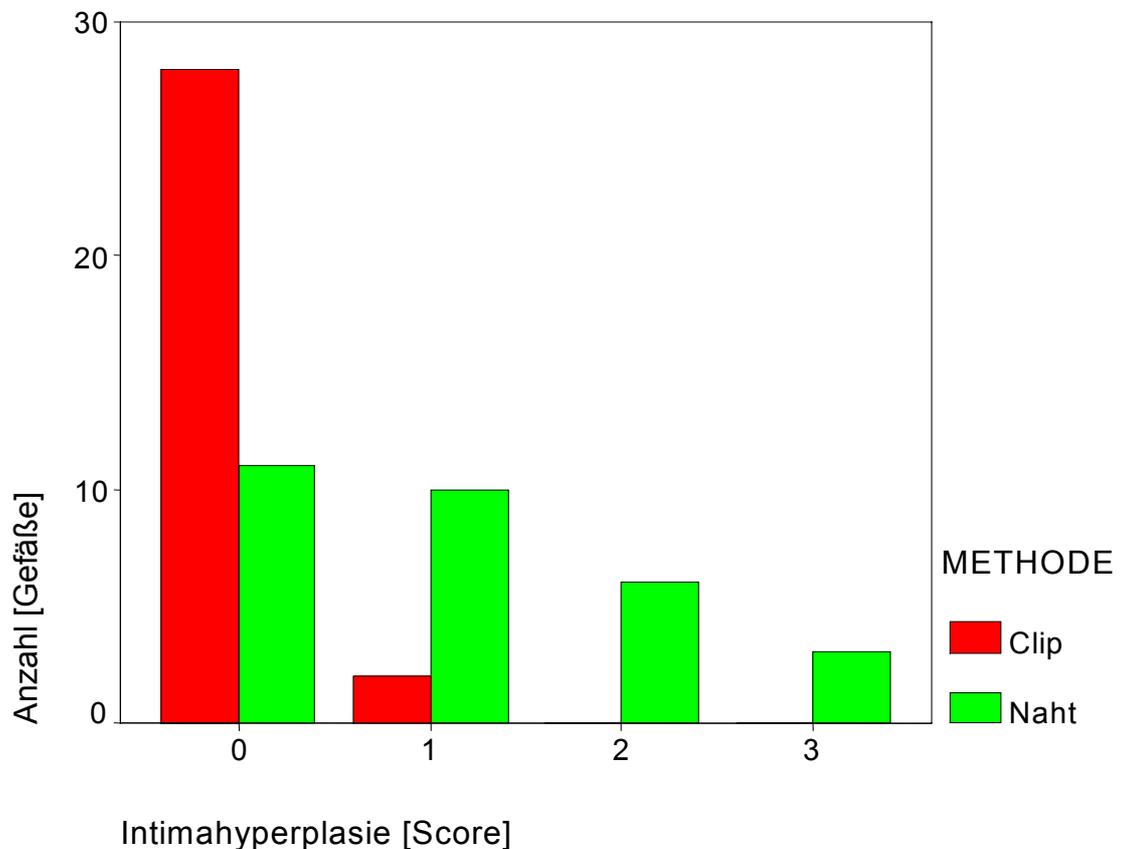


Abb. 44: Nahtanastomose, 1 d postoperativ, 100fache Vergrößerung, HE-Färbung, zwischen Nahtmaterial komprimiertes Gewebe der Tunica Media, Nekrose (N)

## 4.9.4 Intimahyperplasie

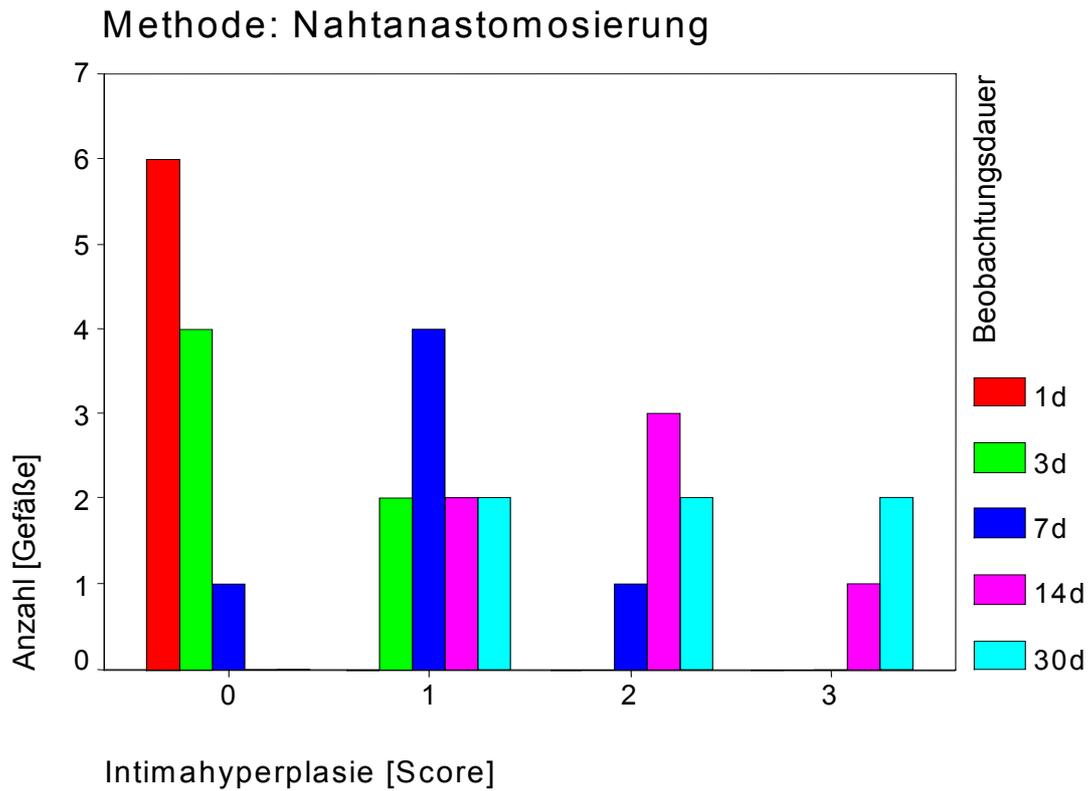


Tab. 25: Vergleich der Intimahyperplasie bei clipanastomosierten bzw. nahtanastomosierten Gefäßen

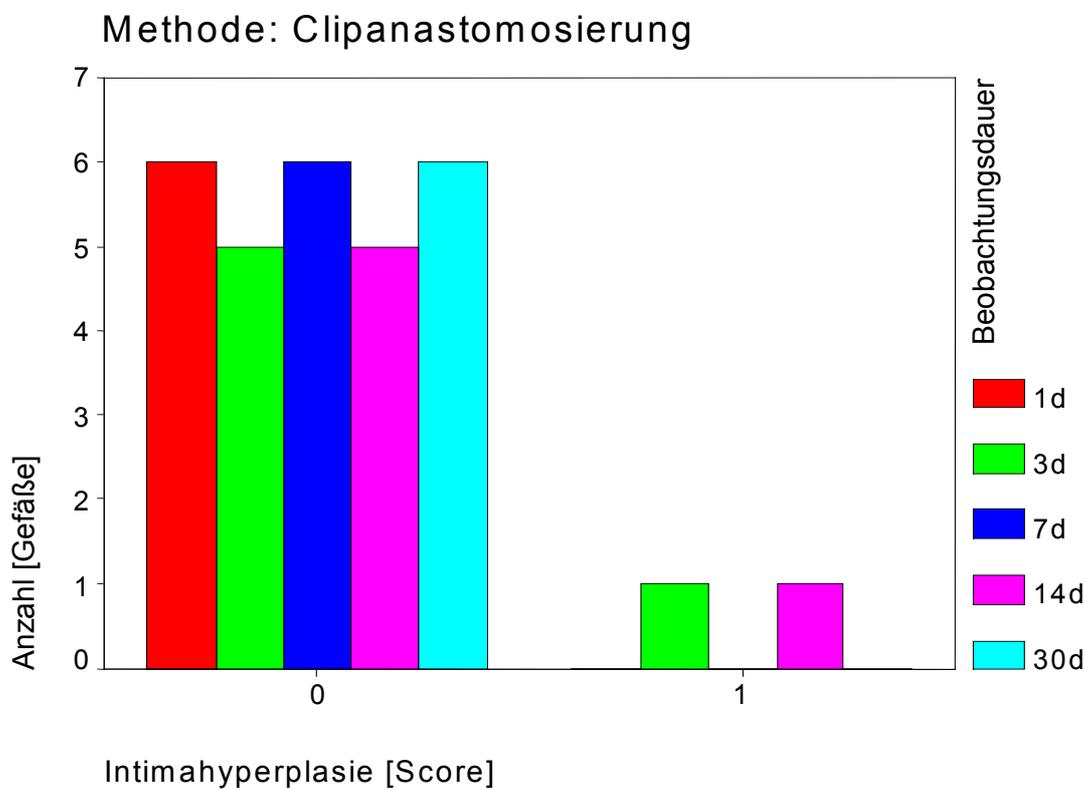
In der Gruppe der nahtanastomosierten Arterien wiesen 11 Gefäße keine Intimahyperplasie auf (Ausprägung „0“), 10 Gefäße zeigten eine Intimahyperplasie der Ausprägung „1“, 6 Gefäße die Ausprägung „2“, 3 Gefäße die Ausprägung „3“ und kein Gefäß die Maximalausprägung „4“.

Von den clipanastomosierten Arterien zeigten 28 Gefäße keine Intimahyperplasie (Ausprägung „0“), und 2 Gefäße eine Intimahyperplasie der Ausprägung „1“. Keines der clipanastomosierten Gefäße zeigte eine höhergradige Intimahyperplasie der Merkmalsausprägung „2“, „3“ oder „4“.

In der Gesamtgruppe der nahtanastomosierten Arterien lag die Ausprägung der Intimahyperplasie somit signifikant höher als bei clipanastomosierten Gefäßen ( $p < 0,001$ ).



Tab. 26: Ausprägung der Intimahyperplasie bei nahtanastomosierten Gefäßen



Tab. 27: Ausprägung der Intimahyperplasie bei clipanastomosierten Gefäßen

Tabelle 26 und 27 zeigen die beobachtete Intimahyperplasie der nahtanastomosierten bzw. clipanastomosierten Gefäße aufgliedert in die einzelnen Beobachtungsdauern.

Im Beobachtungszeitraum von 1 d fand sich weder bei nahtanastomosierten noch bei clipanastomosierten Gefäßen eine Intimahyperplasie (Ausprägung „0“).

Im Beobachtungszeitraum von 3 d fand sich bei nahtanastomosierten Gefäßen eine geringfügig stärker ausgeprägte Intimahyperplasie als bei clipanastomosierten Gefäßen. Bei nahtanastomosierten Gefäßen zeigten 4 Gefäße keine Intimahyperplasie (Ausprägung „0“) und 2 Gefäße zeigten eine Intimahyperplasie der Ausprägung „1“. Bei clipanastomosierten Gefäßen zeigten 5 Gefäße keine Intimahyperplasie (Ausprägung „0“) und ein Gefäß eine Intimahyperplasie der Ausprägung „1“.

Im Beobachtungszeitraum von 7 d fand sich bei nahtanastomosierten Gefäßen eine deutlich stärker ausgeprägte Intimahyperplasie als bei clipanastomosierten Gefäßen. Bei nahtanastomosierten Gefäßen zeigte ein Gefäß keine Intimahyperplasie (Ausprägung „0“), 4 Gefäße zeigten eine Intimahyperplasie der Ausprägung „1“ und ein Gefäß die Ausprägung „2“. Bei clipanastomosierten Gefäßen zeigten alle 6 Gefäße keine Intimahyperplasie (Ausprägung „0“).

Im Beobachtungszeitraum von 14 d fand sich bei nahtanastomosierten Gefäßen wiederum eine deutlich stärker ausgeprägte Intimahyperplasie als bei clipanastomosierten Gefäßen. Bei nahtanastomosierten Gefäßen zeigten 2 Gefäße eine Intimahyperplasie der Ausprägung „1“, 3 Gefäße zeigten eine Intimahyperplasie der Ausprägung „2“ und ein Gefäß die Ausprägung „3“. Bei clipanastomosierten Gefäßen zeigten 5 Gefäße keine Intimahyperplasie (Ausprägung „0“) und ein Gefäß eine Intimahyperplasie der Ausprägung „1“.

Im Beobachtungszeitraum von 30 d fand sich bei nahtanastomosierten Gefäßen erneut eine deutlich stärker ausgeprägte Intimahyperplasie als bei clipanastomosierten Gefäßen. Bei nahtanastomosierten Gefäßen zeigten 2 Gefäße eine Intimahyperplasie der Ausprägung „1“, 2 Gefäße zeigten eine Intimahyperplasie der Ausprägung „2“ und 2 Gefäße die Ausprägung „3“. Bei clipanastomosierten Gefäßen zeigten alle 6 Gefäße keine Intimahyperplasie (Ausprägung „0“).

Bei nahtanastomosierten Gefäßen stellten wir im Verlauf der postoperativen Beobachtungszeit eine statistisch relevante Progredienz in der Ausprägung der Intimahyperplasie fest ( $p = 0,05$ ). Bei clipanastomosierten Gefäßen konnte weder eine statistisch relevante Regredienz noch Progredienz der Intimahyperplasie im Heilungsverlauf festgestellt werden.

Die Abbildungen 45 und 46 zeigen histologische Präparate, die Hyperplasie der Tunica Intima aufweisen.

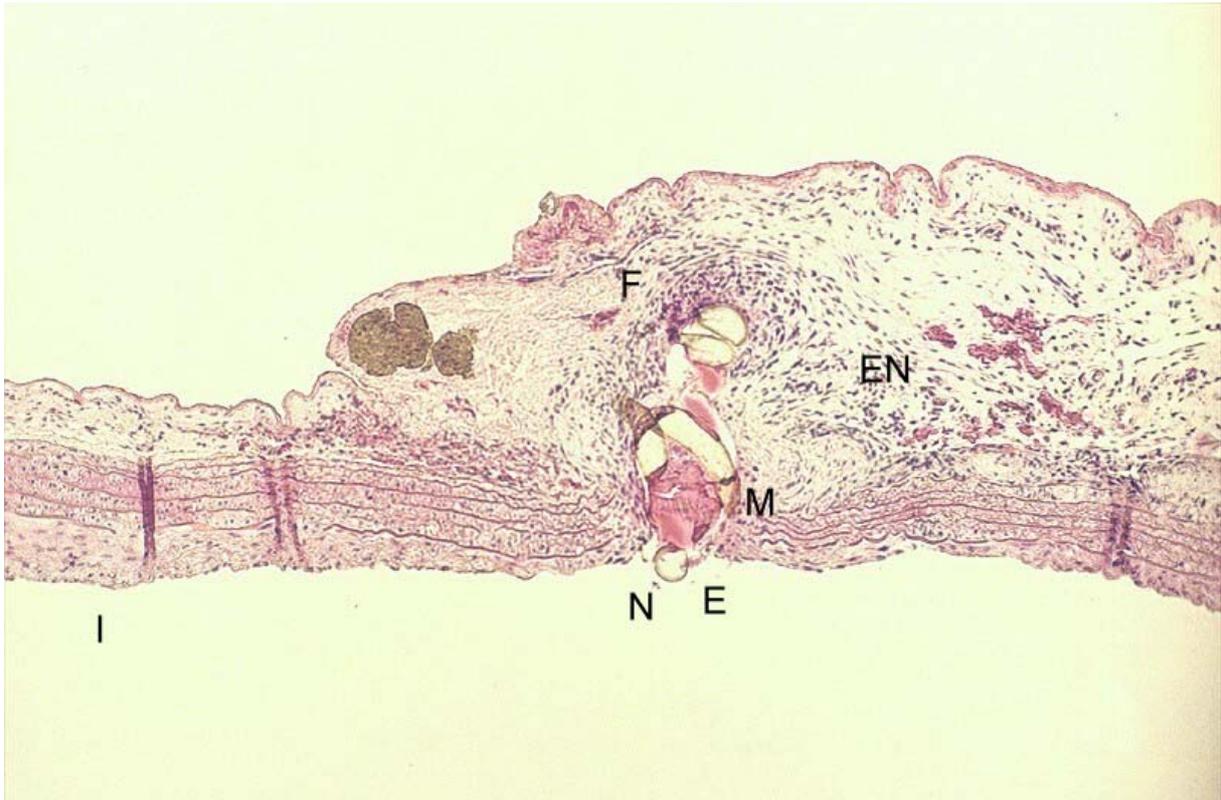


Abb. 45: Nahtanastomose 14 d postoperativ, 40fache Vergrößerung, HE-Färbung, Hyperplasie der Tunica Intima (I), weiterhin zu erkennen sind diskontinuierliches Endothel (E), entzündliches Infiltrat (EN), Fremdkörperreaktion (F), Medianekrose (M) und dem Lumen exponiertes Nahtmaterial (N)

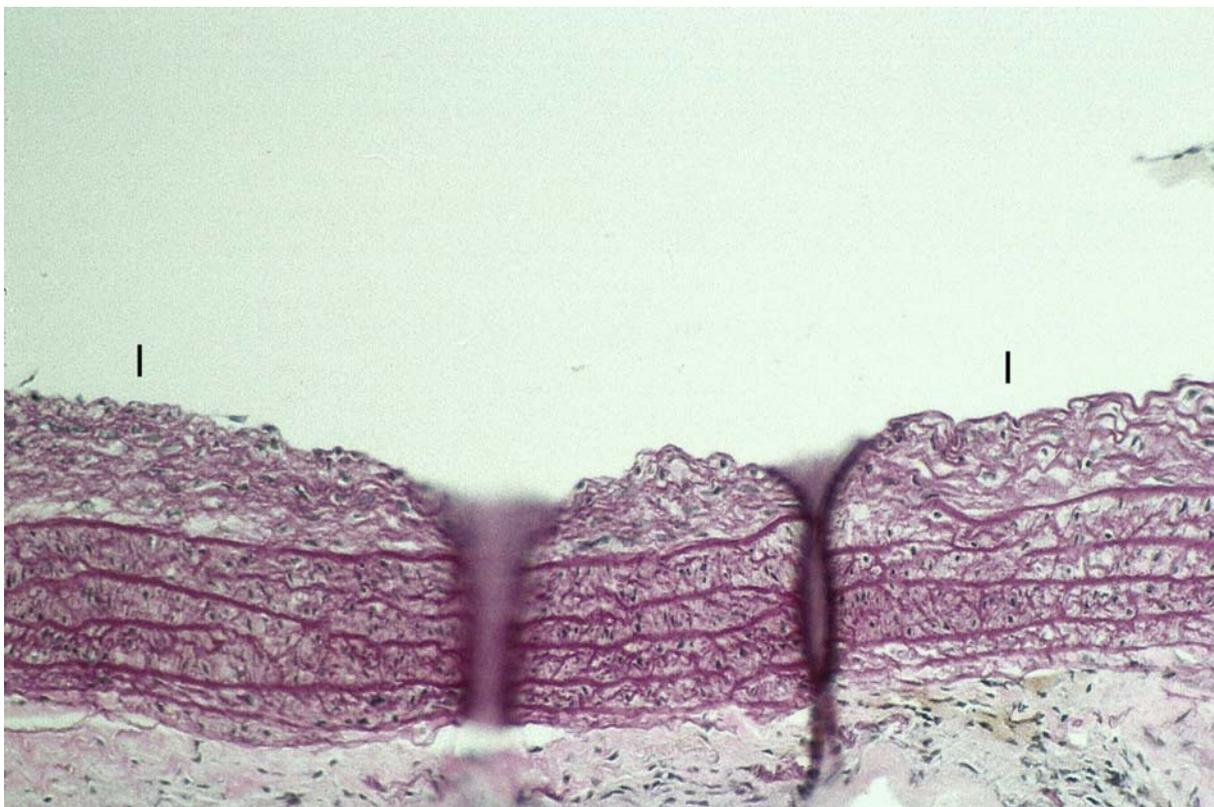
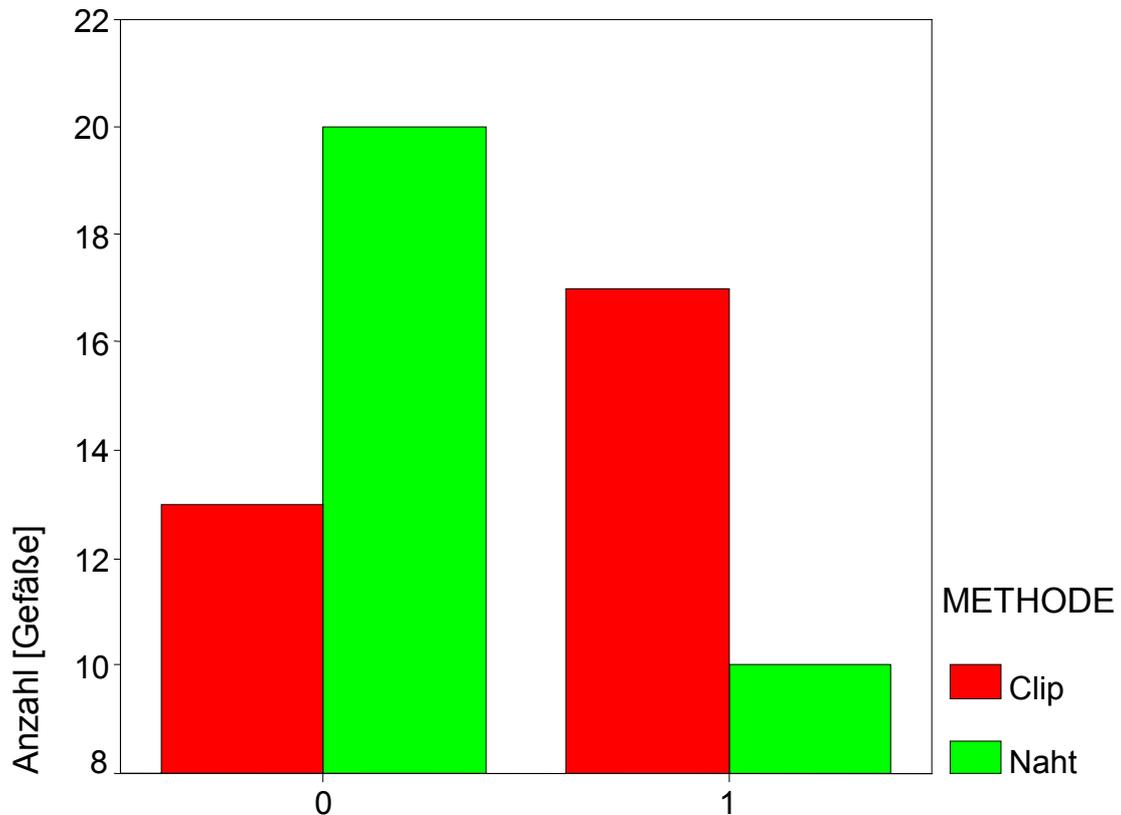


Abb. 46: Nahtanastomose 30 d postoperativ, 40fache Vergrößerung, HE-Färbung, Hyperplasie der Tunica Intima (I)

## 4.9.5 Endothelkontinuität



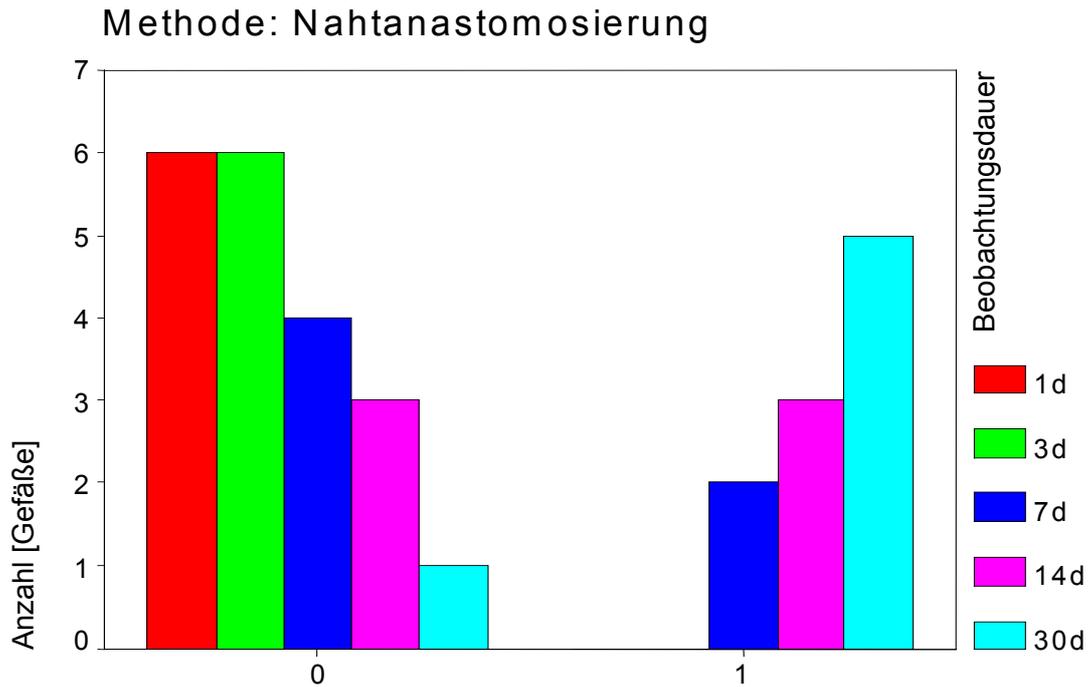
Endothelkontinuität: 0  $\cong$  nicht kontinuierlich; 1  $\cong$  kontinuierlich

Tab. 28: Vergleich der Endothelkontinuität bei clipanastomosierte[n] bzw. nahtanastomosierte[n] Gefäßen

In der Gruppe der nahtanastomosierte[n] Arterien wiesen 20 Gefäße ein diskontinuierliches Endothel an der Anastomosenstelle auf (Ausprägung „0“), 10 Gefäße zeigten ein kontinuierliches, die Anastomosenstelle gleichmäßig bedeckendes Endothel (Ausprägung „1“).

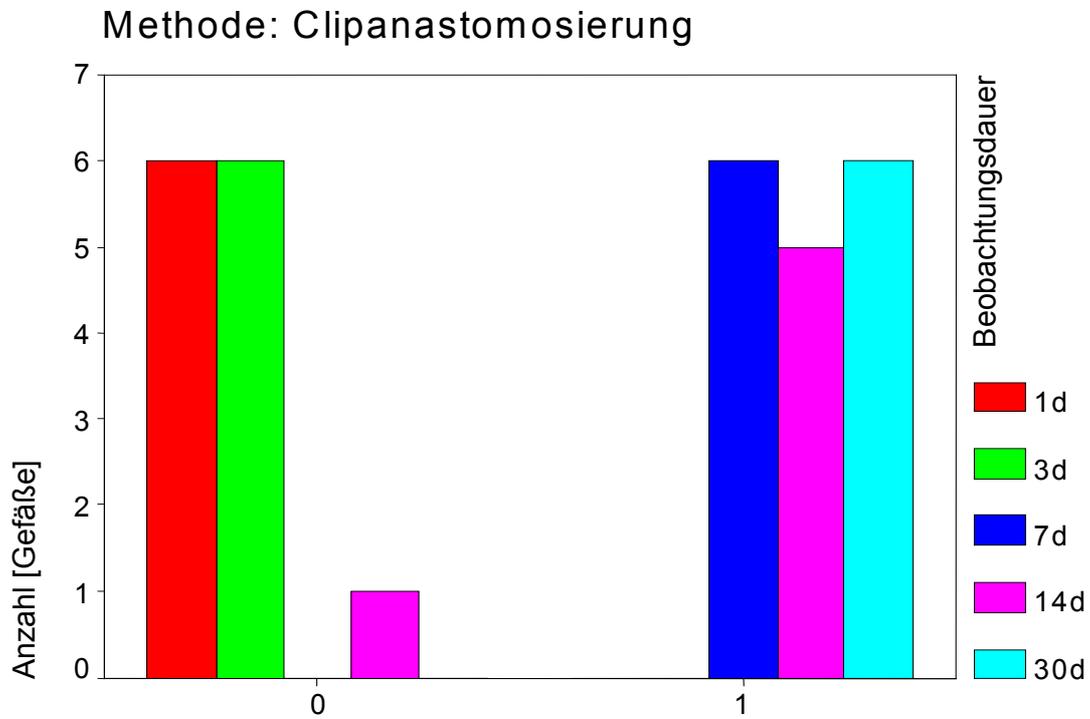
Von den clipanastomosierte[n] Arterien zeigten 13 Gefäße ein diskontinuierliches Endothel (Ausprägung „0“), bei weiteren 17 Gefäßen war das Endothel kontinuierlich (Ausprägung „1“).

Hiermit war die Anzahl der Gefäße mit kontinuierlichem Endothel in der Gesamtgruppe der clipanastomosierte[n] Gefäße grenzwertig signifikant höher als in der Gesamtgruppe der nahtanastomosierte[n] Gefäße ( $p = 0,07$ ).



Endothelkontinuität: 0  $\cong$  nicht kontinuierlich; 1  $\cong$  kontinuierlich

Tab. 29: Kontinuität des Endothels bei nahtanastomosierten Gefäßen



Endothelkontinuität: 0  $\cong$  nicht kontinuierlich; 1  $\cong$  kontinuierlich

Tab. 30: Kontinuität des Endothels bei clipanastomosierten Gefäßen

Tabelle 29 und 30 zeigen den Endothelzustand der nahtanastomosierten bzw. clipanastomosierten Gefäßen aufgegliedert in die einzelnen Beobachtungsdauern.

Alle nahtanastomosierten und clipanastomosierten Gefäße innerhalb der 1 d-Gruppe und der 3 d-Gruppe wiesen ein diskontinuierliches Gefäßendothel auf.

Im Beobachtungszeitraum von 7 d fand sich bei Nahtanastomosen eine deutlich geringere Re-Endothelialisierung als bei Clipanastomosen. 33 % (n = 2) der nahtanastomosierten und 100 % (n = 6) der clipanastomosierten Gefäße in der 7 d-Gruppe zeigten ein kontinuierliches Endothel.

Im Beobachtungszeitraum von 14 d fand sich bei Nahtanastomosen erneut eine deutlich geringere Re-Endothelialisierung als bei Clipanastomosen. 50 % (n = 3) der nahtanastomosierten und 83 % (n = 5) der clipanastomosierten Gefäße in der 14 d-Gruppe zeigten ein kontinuierliches Endothel.

Im Beobachtungszeitraum von 30 d fand sich bei Nahtanastomosen eine geringere Re-Endothelialisierung als bei clipanastomosierten Gefäßen. 83 % (n = 5) der nahtanastomosierten und 100 % (n = 6) der clipanastomosierten Gefäße zeigten ein kontinuierliches Endothel.

Somit ergab sich, dass die komplette Re-Endothelialisierung bei clipanastomosierten Gefäßen zwischen dem 3. und dem 7. Tag nach der vorgenommenen Anastomosierung stattfand. Lediglich in der 14 d-Gruppe zeigte ein Gefäß ein diskontinuierliches Endothel.

Der Prozeß der Re-Endothelialisierung setzte bei nahtanastomosierten Gefäßen zwar auch zwischen dem 3. und dem 7. postoperativen Tag ein, war aber selbst nach 30tägiger Beobachtungszeit noch nicht abgeschlossen

Dementsprechend ließ sich sowohl bei Clip- als auch bei Nahtanastomosen eine Progredienz der Re-Endothelialisierung im postoperativen Verlauf nachweisen. Dieser Zusammenhang hat bei Clipanastomosen eine höhere statistische Signifikanz ( $p < 0,001$ ) als bei Nahtanastomosen ( $p = 0,01$ ).

Die Abbildungen 47 und 48 zeigen histologische Schnittbilder von Präparaten mit nicht kontinuierlichem Gefäßendothel.

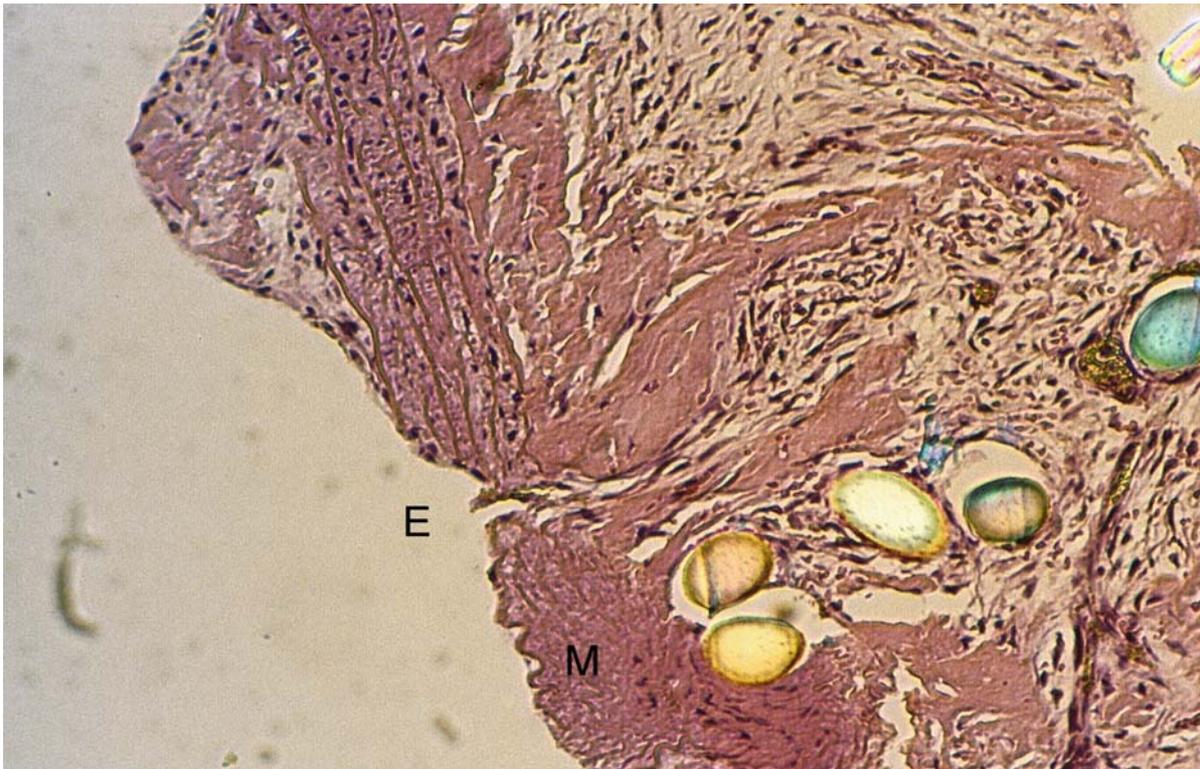


Abb. 47: Nahtanastomose 30 d postoperativ, 100fache Vergrößerung, HE-Färbung, diskontinuierliches Gefäßendothel an der Anastomosenstelle (E), zusätzlich Nekrose der Tunica Media (M)

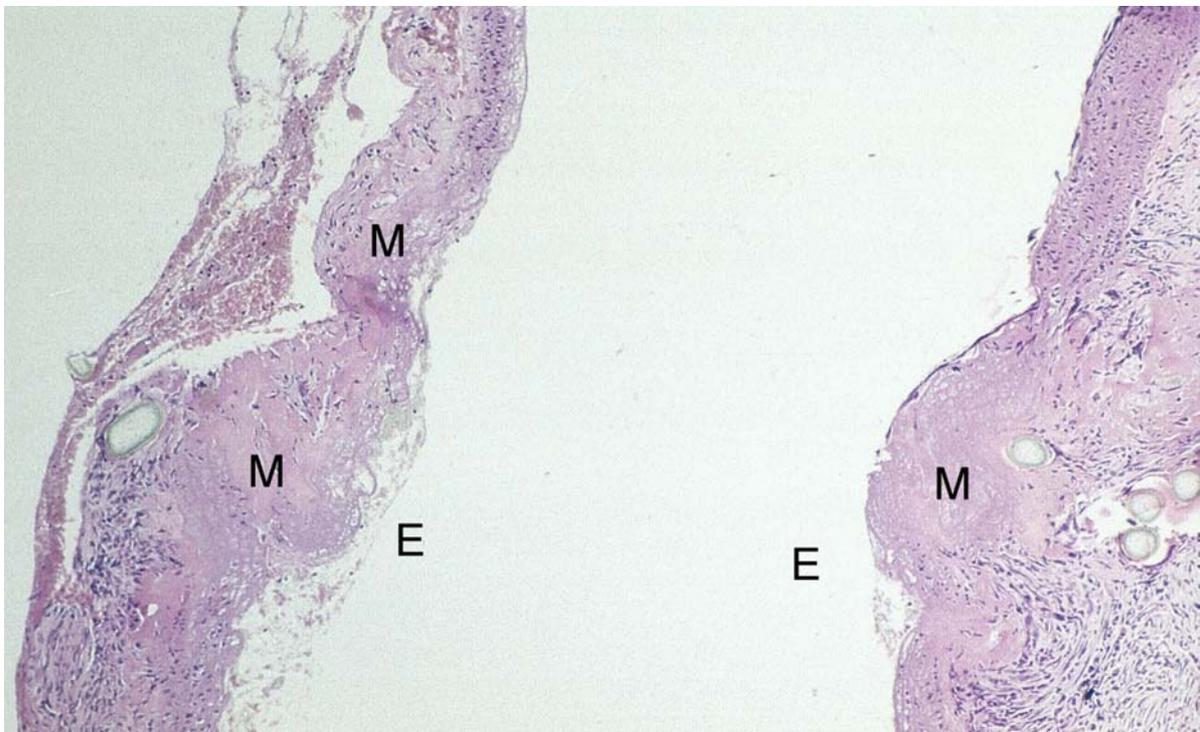
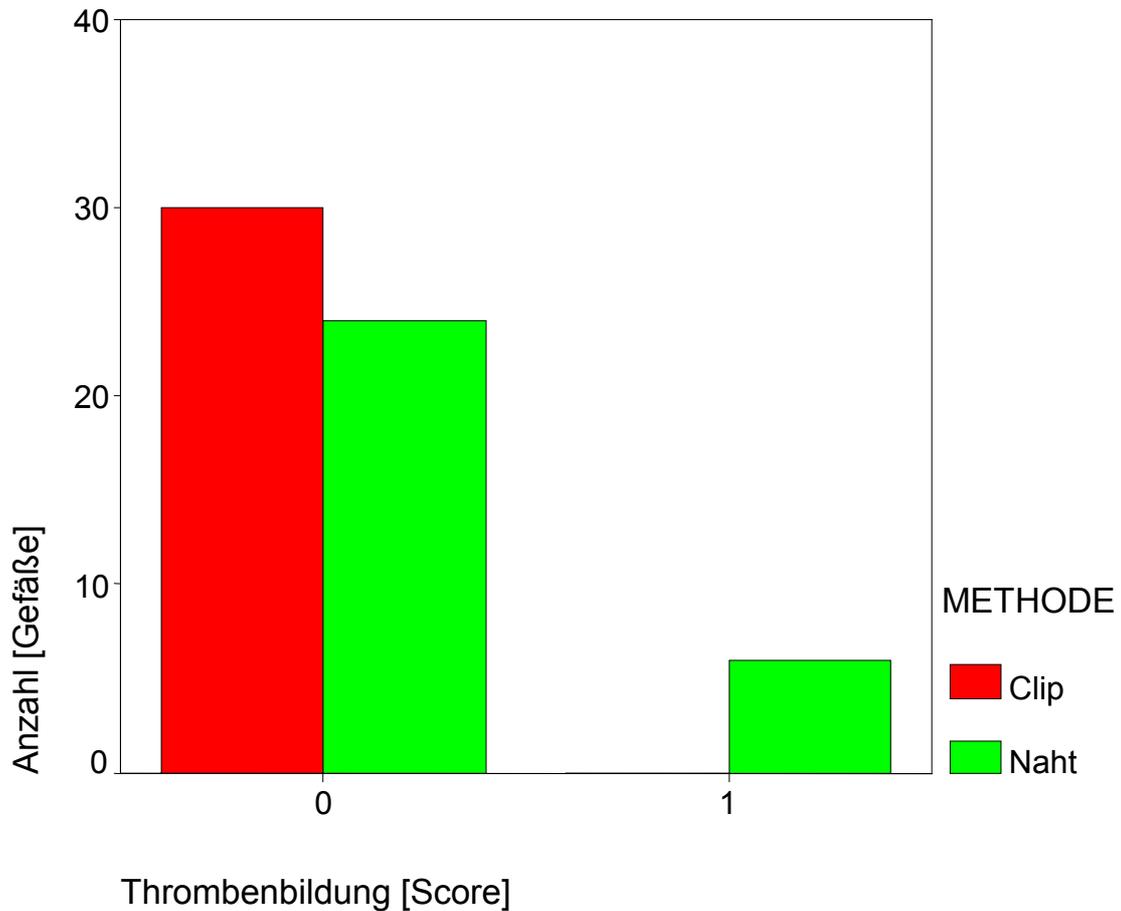


Abb. 48: Nahtanastomose 14 d postoperativ, 15fache Vergrößerung, HE-Färbung, diskontinuierliches Endothel an der Anastomosenstelle (E), zusätzlich zu erkennen Nekrose der Tunica Media (M), zurückzuführen auf Nahtdehiszenz und konsekutives Auseinanderweichen der Gefäßenden

### 4.9.6 Thrombosierung



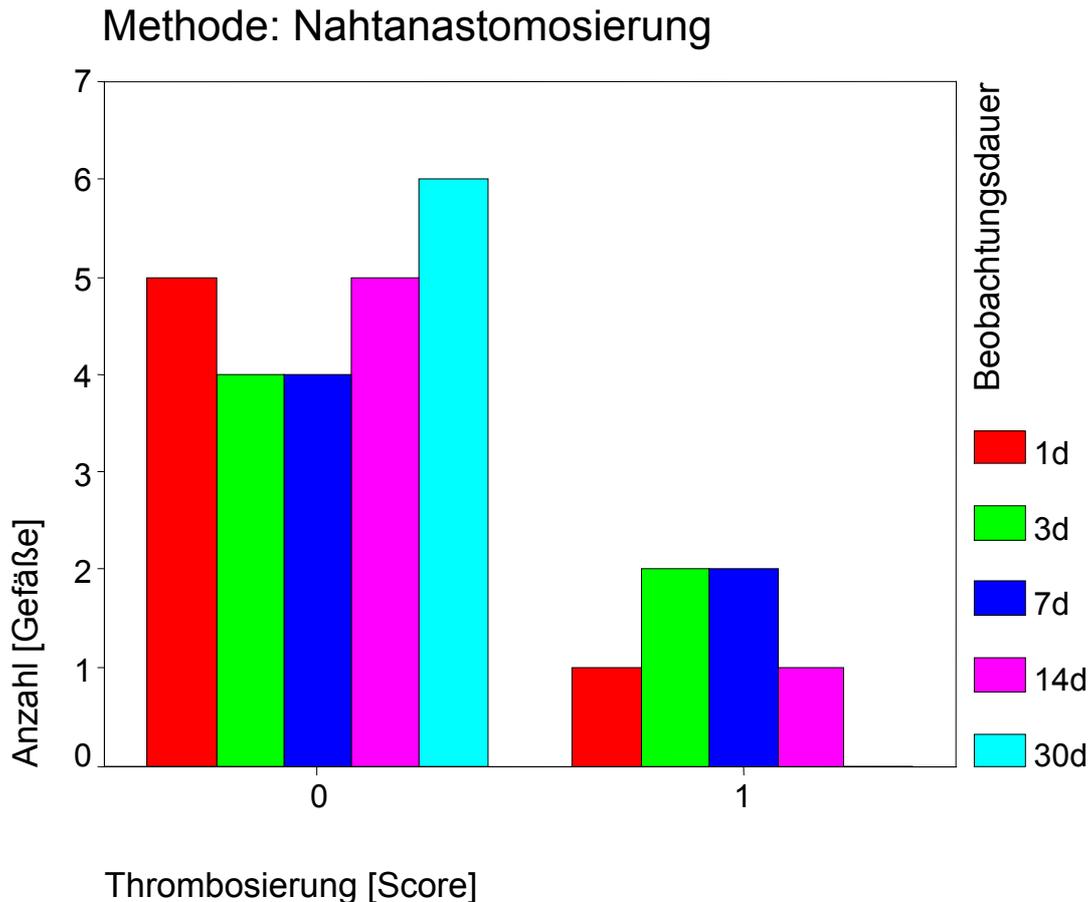
Tab. 31: Vergleich der Thrombenbildung bei clipanastomosierten bzw. nahtanastomosierten Gefäßen

Bei keinem der innerhalb der Studie anastomosierten Gefäße zeigte sich eine strömungsrelevante oder gar komplette Thrombosierung des Gefäßlumens.

In der Gruppe der nahtanastomosierten Arterien wiesen 24 Gefäße keine intraluminale Thrombenbildung auf (Ausprägung „0“) und 6 Gefäße zeigten eine geringe wandständige Thrombenbildung (Ausprägung „1“).

Von den clipanastomosierten Arterien zeigten alle 30 operierten Gefäße keine Thrombenbildung (Ausprägung „0“).

In der Gesamtgruppe der nahtanastomosierten Arterien lag die postoperative Teilthrombosierung des Gefäßlumens somit signifikant höher als bei clipanastomosierten Gefäßen ( $p = 0,01$ ).



Tab. 32: Ausprägung der Thrombosierung bei nahtanastomosierten Gefäßen

Tabelle 32 zeigt die Thrombosierung der nahtanastomosierten Gefäße aufgegliedert in die einzelnen Beobachtungsdauern.

In der 1 d-Gruppe zeigte ein Gefäß, in der 3 d-Gruppe 2 Gefäße, in der 7 d-Gruppe 2 Gefäße und in der 14 d-Gruppe ein Gefäß eine Teilthrombosierung des Lumens (Ausprägung „1“).

In der 30 d-Gruppe der nahtanastomosierten Gefäße und bei sämtlichen clipanastomosierten Gefäßen fand sich keine Gefäßthrombosierung.

Aus diesen Daten lassen sich keine statistisch relevanten Aussagen über die Abhängigkeit der Thrombenbildung vom postoperativen Zeitpunkt treffen.

### 4.10 Nichtquantitative Ergebnisse

Im Verlauf der Studie bestätigte sich, dass die Clipanastomosierung von Gefäßen mittels des VCS®-Clipsystems problemlos von nur einem Operateur ohne Assistenz durchgeführt werden kann.

Keiner der applizierten Mikroclips penetrierte die Gefäßwand oder erreichte das Gefäßlumen, es wurde keine Cliplösung oder Clipwanderung beobachtet.

Im venösen Gefäßsystem der Ratte und bei der Anastomosierung von Arterien mit einem Durchmesser von weniger als 1 mm erwies sich die Anwendung des VCS®-Clipsystems als nicht praktikabel und sinnvoll.

In 3 Fällen kam es zu einer Fehlfunktion des Clipapplikators. Hierbei wurden bei der Clipapplikation die Arme des Mikroclips zwar korrekt zusammengedrückt, anschließend wurde der Clip jedoch vom Clipapplikator nicht freigegeben. Dies hatte jeweils das scharfe Ausschneiden des Mikroclips aus der Gefäßwand mit erneuter Anastomosierung und die anschließende Unbrauchbarkeit des Clipapplikators zur Folge.

Der dem VCS®-Clipsystem beiliegende Clipentferner erwies sich bei seiner Anwendung als äußerst traumatisch. Trotz besonderer Sorgfalt führte dessen Anwendung bei der Entfernung fehlapplizierter Clips regelmäßig zu gravierenden Verletzungen der Gefäßwand.

Ferner erschien der Clipapplikator im operativen Gebrauch als relativ groß und unhandlich. Das naturgemäß geringe Platzangebot im mikrochirurgischen Operationsfeld wird durch dessen beträchtliche Größe noch weiter eingeschränkt. Im kritischen Moment der Clipapplikation wird die mikroskopische Sicht auf das Operationsfeld durch den Clipapplikator größtenteils verlegt.

Subjektiv erschien dem Operateur die Erlernbarkeit und Anwendung der Cliptechnik leichter als die der Nahttechnik. Vor allem das von der Nahttechnik bekannte Problem des Erfassens der Gefäßrückwand trat bei der Clipanastomosierung nicht auf. Entscheidende Faktoren für eine erfolgreiche Anwendung des VCS®-Clipsystems sind sicherlich eine korrekte Adaptation und Eversion der Gefäßenden und die möglichst enge Applikation der Mikroclips. Nichtbeachtung dieser Punkte führte regelmäßig zu Undichtigkeit der Anastomose.

### 5 Diskussion

#### 5.1 Eignung des Tiermodells

In der durchgeführten Studie wurden die Auswirkungen zweier verschiedener Anastomosierungstechniken auf zu verbindende Gefäße untersucht.

Hierbei handelt es sich um eine vorklinische Studie am Tiermodell. Geeignete Tiermodelle sind kleinere Säugetiere, deren Gefäßsystem in seinem Aufbau dem des Menschen ähnlich ist. In der Literatur finden sich verschiedene Tiermodelle in vergleichbaren Studien zur experimentellen Untersuchung mikrovaskulärer Techniken. Zu nennen sind mikrovaskuläre Studien an Karotiden von Ziegen [10], Karotiden von Kaninchen [22, 100], Aa. femorales von Kaninchen [88], Aorten, Aa. femorales und Karotiden von Ratten [55, 194].

Als Versuchstier wählten wir die Ratte. Aufgrund der zu erwartenden Belastung der Versuchstiere und der Vorteile hinsichtlich der Haltung und Pflege der Tiere entschieden wir uns unter den in Frage kommenden Tiermodellen für das kleinste. Die Aorta der Ratte stellt in Größe und Aufbau ein geeignetes und in der Forschung etabliertes mikrochirurgisches Studienmodell dar [16, 46, 98, 99, 55, 194].

### 5.2 Eignung des Studienaufbaus

Eine Vielzahl von Studiengruppen hat sich mit der Untersuchung des VCS®-Clips befaßt. Eine Literaturrecherche ergab insgesamt 45 entsprechende Veröffentlichungen.

Hiervon beschäftigen sich zehn mit nichtvaskulären tierexperimentellen Fragestellungen [17, 53, 104, 105, 119, 137, 138, 139, 178, 198].

Weitere 14 Veröffentlichungen berichten über den klinisch-vaskulären Einsatz des VCS®-Clips [1, 21, 28, 48, 69, 86, 87, 90, 91, 128, 145, 162, 167, 193].

21 Veröffentlichungen handeln von der Untersuchung des VCS®-Clips im experimentell-vaskulären Einsatz.

Der Schwerpunkt unseres Interesses ist die präklinische Untersuchung des VCS®-Clips in der mikrochirurgischen Anwendung, also im engeren Sinne bei Gefäßen mit einem Durchmesser von weniger als 2 mm. Von den 21 erwähnten experimentell-vaskulären Beiträgen zum VCS®-Clip beschäftigen sich lediglich zehn mit der Anastomosierung von Gefäßen dieser Größenordnung. Boeckx et al. [22] anastomosierten 1997 die A. carotis des Kaninchen mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 1,65 mm, Caiati et al. 2000 [25] und Lee et al. 2001 [100] wählten ebenso die A. carotis des Kaninchen als Studienmodell, Kirsch et al. [88, 89] und Pauli et al. [146] anastomosierten 1992 bzw. 2000 die A. und V. femoralis bzw. die A. femoralis an Kaninchen mit Gefäßdurchmessern von 1,0-1,5 mm. Gerbault et al. [55] anastomosierten 1998 die Aorta, A. karotis, A. femoralis und V. femoralis der Ratte mit Durchmessern von 0,3-2,0 mm, Zhu et al. [197] 1985 die A.- und V. femoralis an der Ratte. Rampillon et al. [161] und Zeebregts et al. [194] verwendeten den VCS®-Clip zur Anastomosierung der Rattenaorta mit Durchmessern von 1,0-1,5 bzw. 1,3-1,5 mm.

Weitere 11 der 21 Beiträge zur experimentell-vaskulären Anwendung des VCS®-Clips verwenden diese Technik an Gefäßen mit einem Durchmesser von mehr als 2-3 mm [10, 44, 59, 92, 94, 96, 102, 103, 149, 150, 151].

Die mit unserer Studie vergleichbaren Veröffentlichungen sind diejenigen, die sich mit der Anastomosierung von Gefäßen mit einem Durchmesser von weniger als 2 mm befassen. Innerhalb dieser vergleichbaren Studien finden sich folgende Fallzahlen, Fragestellungen und untersuchte Parameter:

Boeckx et al. [22] führten 30 Clipanastomosen mit Beobachtungszeiten von 30 min, 24 h, 14 d, 60 d und 120 d durch. Die Präparate wurden elektronenmikroskopisch untersucht. Beur-

teilt wurden Endothelschaden, Exposition von subendothelialeem Gewebe, Thrombenbildung, Nahtmaterial im Gefäßlumen, Stenosen, Medianekrose und Intimahyperplasie. Caiati et al. [25] untersuchten lediglich 13 Clipanastomosen an Kaninchenkarotiden mit einem Follow-up von 7 d, 14 d und 90 d. Es wurde eine mikroskopische Untersuchung des Präparats mit Beurteilung des Endothels, Intima und Media vorgenommen, dopplersonographisch wurde die Peak Systolic Velocity ermittelt und mittels Messung von 5-bromo-2-deoxyuridin die Zellproliferation im Heilungsverlauf beurteilt. Gerbault et al. [55] verwendeten den VCS®-Clip zur Anastomosierung von 39 Gefäßen der Ratte. Es wurde lediglich ein einziger Beobachtungszeitraum von 60 d gewählt, als Untersuchungsverfahren wurde eine mikroskopische Untersuchung vorgenommen. Aussagen wurden bezüglich der Praktikabilität des Verfahrens und dem Vorkommen von Stenosen getroffen. Kirsch et al. [88, 89], die Entwickler des VCS®-Clips, unterzogen dieses Anastomosierungsverfahren ausgiebigen Prüfungsverfahren. Im mikrovaskulären Bereich wurden 34 Clipanastomosen mit Follow-up von 7 d, 14 d, 28 d und 70 d einer histologischen Untersuchung zugeführt, die Ergebnisse wurden jedoch ausschließlich deskriptiv formuliert. Weiterhin wurden 22 Clipanastomosen einer tensiometrischen Untersuchung unterzogen [88]. Lee et al. [100] führten an nur sieben Clipanastomosen mit Beobachtungszeiten von 1 d, 3 d, 8 d, 14 d und 30 d angiologische und histologische Untersuchungen durch. Schwerpunkte dieser Untersuchung waren Thrombosenbildung, Gefäßstenose, Entzündung, Riesenzellformation und Endothelverletzung. In einer Studie von Pauli et al. [146] wurden an der geringen Fallzahl von 12 Clipanastomosen mit nur einer Beobachtungszeit von 28 d mittels histologischer Untersuchung Aussagen bezüglich Endotheltrauma, Intimahyperplasie und Thrombosen getroffen. An 15 Rattenaorten führten Rampillon et al. [161] Clipanastomosen durch. Die Beobachtungszeit betrug 7 d und 30 d. Zeebregts et al. [194] nahmen ebenfalls an der Rattenaorta 12 Clipanastomosen mit 7 d, 28 d und 56 d Follow-up vor. Mit Hilfe von Licht- und Elektronenmikroskopie wurden Endothelregeneration, Entzündung und Fremdkörperreaktion untersucht. Zhu et al. [197] analysierten Clipanastomosen mit einer Beobachtungszeit von 7 d und 60 d. Aufgrund von lichtmikroskopischen Untersuchungen wurden in dieser Studie Aussagen zur Bildung von falschen Aneurysmen bei Clipanastomosen getroffen.

Sämtlichen aufgeführten Studien ist gemeinsam, dass nur über relativ geringe Fallzahlen mit geringfügig differenzierten Beobachtungszeiten berichtet wird. Zum großen Teil werden die ermittelten Ergebnisse deskriptiv aufgeführt, quantitative Angaben mit dazugehöriger statistischer Auswertung fehlen zumeist.

Nach der Sichtung der aufgeführten Literatur bleiben aus unserer Sicht folgende Fragestellungen nur teilweise oder ungenügend beantwortet:

- Praktikabilität des Verfahrens mit nur einem Operateur ohne Assistenz
- Präzise Aussagen bezüglich der Erlernbarkeit der Technik
- Quantitative Aussagen bezüglich histologischer Parameter (Stenose, Entzündung, Fremdkörperreaktion, Medianekrose, Intimahyperplasie, Endothelregeneration, Thrombose) und deren zeitliches postanastomotisches Auftreten

Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, die vorliegende Studie mit der hohen Fallzahl von 96 Versuchstieren und deren differenzierte Zuordnung in fünf verschiedene Beobachtungszeiträume durchzuführen. Dieses Vorgehen erlaubt uns, die untersuchten Parameter präziser und mit höherer statistischer Relevanz als in vorhergehenden Studien zu dokumentieren.

Desweiteren wollen wir in dieser Studie durch die in diesem Zusammenhang erstmalig eingesetzten Verfahren der Sonographie und des Gefäßausgusses mikrovaskulär anastomosierter Gefäße die Validität der mittels Angiographie ex vivo ermittelten Daten in vivo (Sonographie) überprüfen. Eine weitere Besonderheit unserer Studie ist die Durchführung der operativen Eingriffe durch einen Operateur, der nicht bereits über langjährige Erfahrungen in der Durchführung konventioneller mikrovaskulärer Anastomosen verfügt. Beide Anastomosierungsverfahren, also sowohl die Anastomosierung mittels des VCS®-Clips als auch die klassische Nahtanastomosierung mittels Einzelknopfnähten wurden im Vorfeld der Studie vom Operateur in gleichem Ausmaß und kontrolliert erlernt. Im Gegensatz zu vorliegenden Studien ermöglicht erst dieses Vorgehen neutrale Aussagen über die Erlernbarkeit und Komplexität des neuen Clipanastomosierungsverfahrens.

Zur Ermittlung der Eignung des Verfahrens zur Durchführung durch nur einen Operateur ohne Assistenz wurde bei sämtlichen Eingriffen auf operative Assistenz verzichtet.

## 5.3 Beurteilung der Ergebnisse

### 5.3.1 Erlernbarkeit der Cliptechnik, Schnelligkeit der Durchführung

Eine allgemeine Voraussetzung für den Erfolg einer neuen chirurgischen Technik, die eine Alternative zu einem bereits etablierten Verfahren darstellt, ist neben qualitativ hochwertigen Ergebnissen deren schnelle Erlernbarkeit und einfache Durchführung. Beide Voraussetzungen erscheinen bei der VCS®-Cliptechnik gegeben.

Wie oben bereits dargestellt, wurden alle operativen Eingriffe durch ein und denselben Operateur durchgeführt. Auf operative Assistenz wurde während der gesamten Studie verzichtet. Dies erscheint uns aufgrund des geringen intraoperativen Platzangebots und eventuellem Mangel an qualifizierter Assistenz als vorteilhaft.

Im Vorfeld der Studie wurden beide Anastomosierungsverfahren vom Operateur gleichmäßig und kontrolliert erlernt. Hierzu wurden jeweils 30 Anastomosen mit beiden Verfahren an der Rattenaorta durchgeführt. Nach dem Erreichen konstanter Erfolge und einem gewissen Steady state in der Verkürzung der benötigten OP-Zeit wurde die Vorbereitungszeit abgeschlossen.

Subjektiv erschien dem Operateur das Erlernen der Cliptechnik leichter als das Erlernen der konventionellen Nahttechnik. Durch die Anwendung der speziellen Adaption-Eversionspinzette wurden Adaption und Eversion der Gefäßenden mit korrektem Intima-zu-Intima-Kontakt im Vergleich zur konventionellen Nahttechnik erleichtert. Die definierte Andruckkraft beim Auslösen des Clips verhindert eine unerwünschte Penetration der Gefäßwand. Das bei Nahtanastomosen bekannte Problem des Erfassens der Gefäßrückwand trat in dieser Studie bei Clipanastomosen nicht auf. Variablen bei der Durchführung konventioneller Nahtanastomosen, wie Anzahl der verwendeten Nähte, Zugkraft der einzelnen Nähte, Abstand der Einstichstelle vom Gefäßrand und ähnliche von der Erfahrung des Operateurs abhängende Faktoren werden bei der Verwendung des VCS®-Clipsystems größtenteils vorgegeben. Nach korrekter Adaption und Eversion der Gefäßenden werden die Mikroclips möglichst eng aneinander appliziert, hierbei sind Anpressdruck, Abstand der Cliparme vom Gefäßende und Abstand der Clips zueinander definiert. Dies erleichtert auch dem unerfahrenen Operateur die Anwendung.

Der Anweisung des Herstellers folgend, wurden die einzelnen Clips im geringstmöglichen Abstand zueinander appliziert. Auch Kirsch et al. weisen auf die Notwendigkeit dieses Vor-

gehens hin, um Hämostase zu erreichen [128]. Im Studienverlauf wurden pro Anastomose durchschnittlich  $12,6 \pm 1,5$  Clips gegenüber  $12,3 \pm 2,3$  Einzelknopfnähten verwendet.

Die durchschnittliche Anastomosenzeit bei Clipanastomosen betrug  $10,9 \pm 2,6$  min gegenüber  $19,4 \pm 5,0$  min bei Nahtanastomosen. Die Clipanastomosierung führt somit zu einer signifikanten Zeitersparnis und einer klinisch höchst relevanten geringeren Ischämiezeit des gefäßabhängigen Areals. Die Dauer der Nachblutung unterscheidet sich bei beiden Anastomosierungsverfahren nicht signifikant:  $3,2 \pm 2,1$  min bei Clipanastomosen versus  $3,4 \pm 1,7$  min bei Nahtanastomosen.

Nach Abschluss der Vorbereitungsphase lagen in der eigentlichen Studie die maximalen Anastomosenzeiten bei Nahtanastomosen anfänglich bei 26 min (Clipanastomosen: 15 min), gegen Ende der Studie lagen die minimalen Anastomosenzeiten bei Nahtanastomosen bei 9 min (Clipanastomosen: 6min). Wie unter Kapitel 4.5 ausgeführt, wird das Ausmaß der Rückläufigkeit der Anastomosenzeiten durch die Steigung einer in die Graphik eingelegten Regressionsgeraden ausgedrückt. Diese betrug bei Nahtanastomosen  $-0,30$  gegenüber  $-0,15$  bei Clipanastomosen.

Neben der subjektiv leichteren Erlernbarkeit der Cliptechnik erhalten wir hiermit ein statistisch relevantes Maß für diesen Zusammenhang. Während des Studienverlaufs weisen die Anastomosenzeiten bei der Nahttechnik eine stärkere Rückläufigkeit auf als bei der Cliptechnik. Bei der Cliptechnik wurde also schneller ein Steady state erreicht, eine Niveaubildung der zeitlichen Verbesserung trat hier früher ein, während bei Nahtanastomosen eine Verkürzung der Operationszeit auch spät im Studienverlauf noch ausgeprägt war. Hieraus folgern wir, dass die Lernphase der Nahtanastomosierung länger dauert als die der Clipanastomosierung.

Diese Erkenntnisse decken sich mit den Beobachtungen anderer Studiengruppen. Die Erlernbarkeit und Komplexität der Cliptechnik wird als weniger anspruchsvoll als die der Nahttechnik beschrieben, ausnahmslos wurden mit der Cliptechnik kürzere Anastomosenzeiten als mit der Nahttechnik erzielt [1, 53, 59, 69, 91, 96, 145, 149, 151, 162, 198]. Die Clipanastomosenzeiten rangierten in vergleichbaren Studien von 3,0 min bei Lambert et al. [96] an Schweinegefäßen mit einem Durchmesser von 2,5 mm bis hin zu 17,0 min bei Pauli et al. [146] an der A. femoralis des Kaninchen mit einem Durchmesser von 1,0-1,5 mm. Die schnellsten Nahtanastomosen führten Lee et al. [100] in 11 min an der A. carotis des Kaninchen mit einem Durchmesser von weniger als 2 mm durch, demgegenüber benötigten Pauli et al. [146] 25 min zur Fertigstellung ihrer Clipanastomosen an der A. femoralis des Kaninchen.

Trotz dieser Vorteile der Cliptechnik bleibt die konventionelle Nahttechnik unverzichtbar und kann durch die Cliptechnik zwar ergänzt, aber nicht gänzlich ersetzt werden. In zwei Fällen war es uns aus Platzgründen nicht möglich, bei verstärkter Nachblutung einen weiteren Clip zu applizieren, hier wurde eine Einzelknopfnahnt eingesetzt. Über dasselbe Problem berichten Yamamoto et al. [193]. Bei fünf Nachblutungen von klinischen Clipanastomosierungen wurden aufgrund Platzmangels Nähte eingefügt. Ebenfalls Yamamoto et al. [193] betonen den zwingenden Einsatz von konventionellen Nahtanastomosen bei Gefäßanastomosen mit verdickter Gefäßwand (z. B. im Rahmen atherosklerotischer Veränderungen) und bei intimaler Dissektion. Weiterhin erwähnen Boeckx et al. [22], Findlay et al. [48] und Gerbault et al. [55] die steigende Inzidenz von Gefäßstenosen und Komplikationen bei der Clipanastomosierung von Gefäßen mit geringerem Durchmesser als 1,4-2,0 mm, 2 mm bzw. 1 mm. Zeebregts et al. [194] betonen den Wert der korrekten Anlage von Haltenähten zur erfolgreichen Durchführung von Clipanastomosen. Auch unsere Erfahrungen zeigen, dass die Verwendung von Haltenähten bei der Clipanastomosierung ohne Assistenz unverzichtbar ist. Lediglich Gerbault et al. [55] verzichteten auf deren Verwendung bei der Clipanastomosierung von Rattengefäßen.

Die aufgeführten Situationen zeigen, dass auch bei der Durchführung von Clipanastomosen das Beherrschen der konventionellen mikrochirurgischen Nahttechnik unerlässlich ist.

### 5.3.2 Gefäßstenosierung

Gefäßstenosierung, also die Verengung des Gefäßdurchmessers nach mikrochirurgischen Eingriffen ist eine bekannte und gefürchtete Komplikation bei der mikrovasculären Gefäßanastomosierung. Diese Engstelle im Gefäßverlauf führt zu einer Reduktion des passierenden Blutstromes und ist eine Prädilektionsstelle zur Anlagerung von Gefäßthromben [59, 113].

Es kommen hauptsächlich drei Faktoren als Ursache für die Entwicklung einer Gefäßstenosierung nach mikrovasculären Anastomosen in Frage. Zunächst ist der chirurgische Fehler zu nennen, Fehladaptation der Gefäßenden, Überlappen der Gefäßenden oder Fältelung des Endothels an den Nahtstellen führen zu einer Einengung des Lumens [129]. Ein weiterer Grund für das Auftreten einer Gefäßstenose ist eine im Heilungsverlauf auftretende Hyperplasie der Tunica intima (siehe Kap. 5.3.3.4) des Gefäßes [12, 32, 43, 113]. Schließlich ist das Auftreten von Thromben zu erwähnen [28, 58]. Diese können das Gefäßlumen an der Anastomosenstelle verengen [59]. In der stärksten Ausprägung kann dies zu einer totalen Thrombosierung des Gefäßes [146], also einem totalen Verschluss desselben führen (siehe Kap. 5.3.3.6).

Bei der Ermittlung des Gefäßdurchmessers verwendeten wir im Gegensatz zu vergleichbaren Studien zum VCS®-Clip drei verschiedene Verfahren. Diese waren: Gefäßangiographie (siehe Kap. 3.7.2), Sonographie (siehe Kap. 3.7.3), Ausgussverfahren (siehe Kap. 3.7.5). Bei der Vermessung von mikrochirurgischen Naht- und Clipanastomosen wurden die Sonographie und das unter Kap. 3.7.5 beschriebene Gefäßausgussverfahren von uns erstmals verwendet. Die scheinbare Redundanz der Verfahren zur Messung des Gefäßdurchmessers ist beabsichtigt. Durch Vergleich und Korrelationsanalyse der erhaltenen Werte können wir systematische Fehler der einzelnen Verfahren ausschließen und deren Richtigkeit überprüfen. Die mit den drei verschiedenen Verfahren erhaltenen Daten waren statistisch signifikant korrelierend. Hiermit erwiesen sich die Sonographie und das Gefäßausgussverfahren in dieser Studie als geeignet zur Ermittlung des Gefäßdurchmessers in mikrochirurgischen Größenordnungen.

Sowohl bei Naht- als auch bei Clipanastomosen fand sich eine durchschnittliche Gefäßstenosierung an der Anastomosenstelle. Diese betrug bei Nahtanastomosen durchschnittlich  $4,1 \pm 6,6$  %, bei Clipanastomosen durchschnittlich  $15,8 \pm 6,0$  % bezogen auf den ursprünglichen Gefäßdurchmesser. Bei beiden Verfahren stellten wir im Verlauf der Beobachtungszeit eine Regredienz in der Ausprägung der Gefäßstenosierung fest.

Aneurysmenbildung an der Anastomosenstelle fand sich bei keiner Clipanastomose, jedoch bei zwei Nahtanastomosen der 14 d-Gruppe (+13 % bzw. +8 %). Dies beobachteten auch

Lidman et al. [108]. Sie berichten über leichte Gefäßdilataion an der Nahtstelle von Anastomosen der A. femoralis beim Kaninchen. Thurston et al. [176] und Zhu et al. [197] dokumentierten ebenso Gefäßdilataion nach Nahtanastomosen bzw. falsche Aneurysmen bei Clip- und Nahtanastomosen (47 % vs. 25 %) an der Rattenfemoralis.

Die signifikant stärkere Ausprägung der Gefäßstenosierung bei Clipanastomosen gegenüber Nahtanastomosen ließ sich in unserer Studie in allen Beobachtungszeiträumen nachweisen. Allerdings beobachteten wir bei beiden Anastomosierungsverfahren eine geringe Regredienz der Gefäßstenosierung im postoperativen Verlauf.

Der Literaturvergleich zeigt, dass die meisten die Clip- und Nahttechnik vergleichenden Studien von vergleichbaren Stenoseraten bei beiden Verfahren bzw. von geringerer Stenosehäufigkeit durch die Cliptechnik berichten. So beobachteten Leppaniemi et al. [103, 104, 105] und Pikoulis et al. [149] kein Auftreten von Gefäßstenosen oder keine Unterschiede in der Ausprägung von Stenosen bei beiden Techniken. Lee et al. [100] erzielten bei der Anastomosierung von Kaninchenkarotiden mit Nahttechnik in 50 % der Fälle eine Gefäßstenosierung, während die Cliptechnik keine einzige Stenose verursachte.

Unsere hiervon abweichenden Ergebnisse, nämlich stärkere Ausprägung der Stenosierung bei Clipanastomosen werden von Boeckx et al. [22], Lambert et al. [96] und Leppaniemi et al. [102] bestätigt, die bei Gefäßanastomosen mittels Cliptechnik über Stenosebildungen berichten, die jeweils 20 % des Gefäßdurchmessers nicht überschreiten. Die Erklärung hierfür liegt gemäß Birth et al. [17] und Findlay et al. [48] in der Konzeption der zu applizierenden Clips begründet. Die Titanclips fassen bei fachgerechter Applikation mehr Gewebe als vergleichbare mikrochirurgische Einzelknopfnähte. Die resultierende Raffung der Gefäßwand führt zur Stenosierung des Gefäßlumens. Findlay et al. [48] und Gerbault et al. [55] betonen, dass die Stenosierung bei kleinen Gefäßen besonders ausgeprägt ist. Dies wird durch unsere Beobachtungen bestätigt, die Betrachtung der angefertigten Gefäßausgüsse zeigt das Relief der gerafften Gefäßwände. Das vom Titanclip gefasste Gewebe wirkt sich bei kleinen Gefäßdurchmessern entsprechend stärker aus. Es zeigte sich, wenn auch mit geringer und statistisch nicht signifikanter Ausprägung, dass mit sinkendem Gefäßdurchmesser das Ausmaß der resultierenden Gefäßstenosierung sowohl bei Clip- als auch bei Nahtanastomosen zunahm.

In diesem Zusammenhang empfehlen Gerbault et al. [55] aufgrund der beobachteten Gefäßstenosierung die Anwendung des VCS®-Clips nur bei Gefäßen mit einem Mindestdurchmesser von 1,0 mm.

### 5.3.3 Histologische Parameter

#### 5.3.3.1 Entzündungsreaktion

Lidman et al. [108] beschreiben die nach mikrochirurgischer Gefäßanastomosierung auftretende Entzündungsreaktion als eine physiologische Antwort des Gefäßes auf Trauma. Diese aseptische Entzündungsreaktion ist fester Bestandteil der im Gefäß auftretenden postoperativen Regenerationsprozesse. Sie beobachteten hauptsächlich in der Adventitia eine initiale lymphozytische und heterophile Reaktion bis zur zweiten postoperativen Woche, die von einer Makrophagenantwort gefolgt wurde. Macchiarelli et al. [113] beschreiben ebenso eine entzündlich-hyperplastische Reaktion im Rahmen der natürlichen Heilungsprozesse nach Gefäßwandverletzung. Hier mündet die beschriebene proliferative Entzündungsreaktion eher in das nachfolgende Phänomen der intimalen Hyperplasie (Siehe Kap. 5.3.3.3). Acland et al. [4] beobachteten in der ersten postoperativen Woche akutes Entzündungsgewebe in der Umgebung des Gefäßes. Sie vermuten hierin eine lokale Reaktion auf extravasiierte Erythrozyten. Nightingale et al. [129] berichten über die Migration von Leukozyten in die Gefäßwand. Hier lagern sich diese zwischen Endothel und Basalmembran an und bewirken ein Abheben des Endothels. Auch Thurston et al. [176] beschreiben aufgrund elektronenmikroskopischer Beobachtungen die massenhafte Anlagerung von Leukozyten an der exponierten Basalmembran innerhalb der ersten postoperativen Stunden.

Die von uns beobachtete Entzündungsreaktion war in der Gruppe der nahtanastomosierten Gefäße signifikant stärker ausgeprägt als in der Gruppe der clipanastomosierten Gefäße. Unabhängig vom gewählten Anastomosierungsverfahren konnte im postoperativen Verlauf keine deutliche Veränderung in der Ausprägung der Entzündungsreaktion festgestellt werden.

Wir sehen in dieser aseptischen Entzündungsreaktion übereinstimmend mit Lidman et al. [108] und Macchiarelli et al. [113] eine physiologische Reaktion der Gefäßwand auf Trauma. Dementsprechend bewirkt eine erhöhte Traumatisierung des Gefäßes durch die Nahttechnik im Vergleich zur Clipsechnik auch eine stärkere Ausprägung der nachfolgenden Entzündungsreaktion.

Diese Beobachtung wird durch Lambert et al. [96], Lee et al. [100], Pauli et al. [146] und Zeebregts et al. [194] in vergleichenden Untersuchungen zu beiden Anastomosieretechniken bestätigt. Sie stellten ein geringeres Entzündungsgeschehen bei Einsatz der Clipsechnik im Vergleich zur konventionellen Nahttechnik fest.

### 5.3.3.2 Fremdkörperreaktion

Beim Einbringen von chirurgischem Fremdmaterial in den Körper (in unserem Fall mikrochirurgisches Nahtmaterial bzw. Titanmikroclips), reagiert der Organismus hierauf mit einer typischen Fremdkörperreaktion. Diese besteht in dem Versuch, das körperfremde Material zu phagozytieren, oder falls dies größenbedingt nicht möglich ist, die Fremdkörper in einer fibrösen Kapsel einzumauern. Die hierbei zu beobachtenden histologischen Phänomene sind das Auftreten von Fremdkörperriesenzellen und Kapselbildung. Baxter et al. [12] und Nightingale et al. [129] beobachteten v. a. in der ersten postoperativen Woche nach mikrochirurgischer Gefäßanastomosierung mittels Nahttechnik Fremdkörperreaktionen in der Umgebung des Nahtmaterials, Lidman et al. [108] beschrieben dies Phänomen mit Höhepunkt in der zweiten postoperativen Woche.

In unserer Untersuchung zeigten die mittels Nahttechnik anastomosierten Gefäße eine geringfügig (statistisch nicht signifikant) stärker ausgeprägte Fremdkörperreaktion als die mittels Cliptechnik anastomosierten Gefäße. Dies führen wir auf die hohe Biokompatibilität und Verträglichkeit der inerten Titanmikroclips zurück. Im Gegensatz hierzu steht die bekannte Eigenschaft nichtresorbierbarer Nahtmaterialien im Gewebe Fremdkörperreaktionen auszulösen [103]. Im postoperativen Verlauf zeigte die Ausprägung der Fremdkörperreaktion sowohl in clip- als auch in nahtanastomosierten Gefäßen eine Progredienz mit Höhepunkt in der zweiten bis vierten postoperativen Woche.

In vergleichbaren Studien herrscht Übereinstimmung bezüglich der Tatsache, dass die Cliptechnik eine geringer ausgeprägte Fremdkörperreaktion als die Nahttechnik auslöst. Lee et al. [100] bestätigen dies bei der Anastomosierung von Kaninchenkarotiden. Tredway et al. [178] und Zhu et al. [198] erzielten bei der Rekonstruktion des Uterushorns der Ratte weniger Fremdkörperreaktion unter Einsatz der Cliptechnik im Vergleich zur Nahttechnik. Oberg et al. [138] verglichen beide Techniken bei der intrauterinen Reparatur von Spaltlippen an Lämmern. Auch hier verursachte die Nahttechnik eine stärkere Fremdkörperreaktion als die Cliptechnik.

### 5.3.3.3 Medianekrose / Intimahyperplasie

Medianekrose und (konsekutive) Intimahyperplasie stellen ein vielbeachtetes Problem in der mikrovaskulären Anastomosierung von Gefäßen dar. Acland et al. [4] beobachteten bereits 1 h nach mikrovaskulärer Nahtanastomosierung einsetzende Nekrotisierung der Media, was in voller Ausprägung zu deren Ausdünnung auf die Hälfte der ursprünglichen Dicke führte. Bereits am zehnten postoperativen Tag berichten Lidman et al. [108] über Verdickung der Intima auf die 5fache Dicke, wobei sich die gesamte Gefäßwanddicke aufgrund gleichzeitiger Nekrose der Media nicht veränderte. Lee et al. [100] und Leppaniemi et al. [103] sehen dagegen in dem Phänomen der intimalen Hyperplasie eine Hauptursache für die späte Stenose bzw. Verschluss von anastomosierten Gefäßen. Acland et al. [4] bezeichnen die beobachtete Medianekrose als verantwortlichen Faktor für das Auftreten von Nahtdehiszenz.

Die Ursachen für Nekrotisierung der Tunica Media im Anschluss an mikrovaskuläre Anastomosierung sind nach Acland et al. [4] Unterbrechung der Versorgung, Druck, Hypoxie, mechanische Dilatation und toxische Einflüsse.

Boeckx et al. [22], Daniel et al. [39, 40] und Lidman et al. [108] deuten die festgestellte Intimahyperplasie als eine kompensatorische Reaktion zur Erhaltung der Gefäßwanddicke nach stattgehabter Medianekrose. Die meisten Autoren sehen hierin allerdings einen von dem Phänomen der Medianekrose unabhängigen Prozess, der im Rahmen der vaskulären Heilung und des Remodelings des Gefäßes nach chirurgischen Eingriffen auftritt [11, 12, 43, 100, 102, 103, 113, 146]. Baxter et al. [12] und Lidman et al. [108] weisen darauf hin, dass der Ausdruck „intimale Hyperplasie“ nicht korrekt ist und durch den Terminus „subintimale Hyperplasie“ ersetzt werden sollte. Nach ihren Erkenntnissen geht dieses hyperplastische Geschehen von der Media aus und ist ein Reparaturprozess medialer Zellen. Über die beteiligten Komponenten herrscht Einigkeit. Diese sind glatte Muskelzellen und Fibroblasten, die von der Media nach luminal in die Intima migrieren, proliferieren, und hier verstärkt extrazelluläre Matrix synthetisieren [12, 25, 32, 43, 100, 146, 171, 194].

Komori et al. [94], Leppaniemi et al. [102, 103] und Pauli et al. [146] nennen folgende Ursachen für die Entwicklung von intimaler Hyperplasie: OP-Trauma, murale Ischämie, Compliance mismatch, Flussturbulenzen, Endotheltrauma und Plättchenanlagerung. Komori et al. [94] beobachteten weiterhin nach mikrovaskulärer Anastomosierung die verstärkte Freisetzung des transforming growth factors- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), welcher die Bildung von extrazellulärer Matrix stimuliert.

Der Ablauf der Ausbildung intimaler Hyperplasie wird von Davies et al. [43] und Pauli et al. [146] wie folgt beschrieben: Im hyperakuten Stadium Minuten bis Stunden nach dem mikrovaskulären Eingriff wechseln glatte Muskelzellen der Media von einem kontraktilen Zustand in ein synthetisierendes Stadium. Danach tritt Plättchenaggregation und die Freisetzung von Wachstumsfaktoren auf. Im akuten Stadium Stunden bis Wochen nach dem Eingriff proliferieren diese glatten Muskelzellen und migrieren in die Tunica intima. Dies geht einher mit beginnender Re-Endothelialisation der Anastomosenstelle und der Freisetzung von Wachstumsinhibitoren. Wochen bis Monate nach dem Eingriff tritt das Geschehen in die Phase der chronischen strukturellen Veränderungen. Hierbei kommt es zur kompletten Re-Endothelialisierung und die glatten Muskelzellen beginnen mit der Synthetisierung einer komplexen extrazellulären Matrix. Das Maximum der Intimahyperplasie ist gemäß Davies et al. [43] 1 Mo nach dem Eingriff erreicht. Sottiuari et al. [171] betonen, dass die finale Ausdehnung und Form der Intimahyperplasie durch die Hämodynamik bestimmt wird.

In unserer Studie zeigten clipanastomosierte Gefäße eine signifikant geringere Ausprägung der Medianekrose als nahtanastomosierte Gefäße. Die Medianekrose setzte bei beiden Verfahren bereits ab dem ersten postoperativen Tag ein. Während bei nahtanastomosierte Gefäßen keine relevante Regredienz oder Progredienz im Heilungsverlauf festgestellt werden konnte, zeigten die clipanastomosierte Gefäße einen Rückgang in der Ausprägung der Medianekrose, also die Bildung neuer vitaler Media bis hin zum postoperativen Tag 30.

Während Baxter et al. [12] eine Nekrotisierung der Media hauptsächlich in der Umgebung des Nahtmaterials feststellten und diese auf die Anzahl, Position und Spannung der Nähte zurückführen, fanden Acland et al. [4] eine wesentlich ausgedehntere Nekrotisierung der Media bis zu 2 mm von der Anastomosenstelle entfernt.

In unserer Untersuchung fanden wir beide beschriebenen Lokalisierungen der Medianekrose nebeneinander.

Die Ausprägung der Intimahyperplasie lag in unserer Studie bei nahtanastomosierte Gefäßen signifikant höher als bei clipanastomosierte Gefäßen. Bei clipanastomosierte Gefäßen zeigten lediglich eines der 3 d-Gruppe und eines der 14 d-Gruppe eine geringgradige Intimahyperplasie. Bei nahtanastomosierte Gefäßen setzte die Ausbildung der Intimahyperplasie bereits nach 3 Tagen ein und erreichte ihr Maximum 30 Tage postoperativ in einer höhergradigen Ausprägung. Abweichend zu den Ergebnissen von Lidman et al. [108] führte dies in un-

serem Fall regelmäßig zur Erhöhung der gesamten Gefäßwanddicke und luminaler Einengung.

Mit diesen Ergebnissen befinden wir uns im Einklang mit Ducasse et al. [44], Kirsch et al. [88, 92] und Komori et al. [94], die bei Einsatz der Cliptechnik eine geringere Ausbildung von Intimahyperplasie als bei konventioneller Nahtanastomosierung ermittelten.

Die Gründe hierfür liegen unserer Meinung nach in der geringeren Traumatisierung der Gefäßwand durch die Cliptechnik. Baxter et al. [12], Caiati et al. [25], Komori et al. [94], Schild et al. [167] und Zeebregts et al. [194] betonen, dass der Grad der operativen Traumatisierung von Endothel, Intima, Lamina elastica interna und Media direkt proportional zu der Ausbildung von Intimahyperplasie ist. Rhee et al. [162] fügen dieser Aufzählung die murale Ischämie und den Grad der Plättchendeponition hinzu.

Unsere Ergebnisse bestätigen diesen Zusammenhang, wir schließen uns den Aussagen dieser Autoren an, insbesondere denen von Komori et al. [94], Schild et al. [167] und Zeebregts et al. [194], die die geringe Ausprägung der Intimahyperplasie auf die Reduktion der Gefäßtraumatisierung mittels der Cliptechnik zurückführen.

### 5.3.3.4 Endothelkontinuität

Nach mikrochirurgischer Gefäßanastomosierung kommt es zum Untergang des lokalen Gefäßendothels. Gründe für die Endotheldesquamation sind gemäß Chignier et al. [32] murale Ischämie nach Adventitiaresektion im Rahmen des mikrochirurgischen Eingriffs. Lidman et al. [108] beobachteten bereits zehn Minuten postoperativ eine durch Hypoxie verursachte Endotheldegeneration. Nightingale et al. [129] führen den bereits drei Minuten nach mikrovasculärer Anastomosierung auftretenden Endotheluntergang neben direkter mechanischer Verletzung (Einstichstellen, Pinzettendilatation, Klemmchenstellen) auf eine sekundäre Leukozytenmigration zurück.

Die Exposition von subendothelialelem Bindegewebe spielt eine große Rolle in der Ausbildung postanatomischer Komplikationen wie Intimahyperplasie [171] (siehe Kap. 5.3.3.4) und Thrombenbildung [113] (siehe Kap. 5.3.3.6). Diese Komplikationen lassen sich durch Minimierung des Endotheluntergangs oder dessen rascher Restitution vermeiden bzw. abmildern. Die möglichst geringe Traumatisierung und schnelle Wiederherstellung der Endothelkontinuität nach mikrovasculärer Anastomosierung ist folglich eine der Hauptanforderungen an die verwendete Anastomosentechnik.

Über den genauen Mechanismus der Re-Endothelialisation herrscht Uneinigkeit. Gelderman et al. [54], Lidman et al. [108], Macchiarelli et al. [113] und Thurston et al. [176] zählen drei bekannte Theorien auf, nach denen in einem vermutlich multifaktoriellen Geschehen die Endothelregeneration ablaufen könnte: 1. Re-Endothelialisation per continuitatem von Endothelzellen benachbarter Areale aus über eine dünne Schicht von Blutplättchen und Leukozyten; 2. Bildung eines Neo-Endothels durch multipotente redifferenzierte Blutzellen (Monozyten und Leukozyten); 3. Re-Endothelialisation durch Transformation und Migration von myointimalen Zellen der Media.

In experimentellen Untersuchungen fanden verschiedene Forschungsgruppen Hinweise für die Richtigkeit aller dreier Theorien. Die meisten Veröffentlichungen bestätigen allerdings die Theorie der Re-Endothelialisation per continuitatem [32, 43, 54, 78, 113, 129, 176, 177].

Die Erkenntnisse aus unserer Studie erlauben keine Aussage über den Ursprung des neu gebildeten Endothels.

Gu et al. [63] und Isogai et al. [78] unterteilen die Endothelregeneration in drei Phasen: sofortige Plättchenaggregation an exponierten subintimalen Komponenten, anschließende Fibrin-

bedeckung mit Ausbildung eines Fibrinnetzwerks und nach zwei Tagen einsetzendes Endothelwachstum.

Baxter et al. [12] und Macchiarelli et al. [113] betonen, dass Uneinigkeit bezüglich des zeitlichen Ablaufs der Endothelregeneration herrscht. Die Angaben reichen von Einsetzen der Endothelregeneration nach drei Stunden mit kompletter Wiederherstellung nach sieben Tagen (Gelderman et al. [54] und Thurston et al. [176]) bis hin zu kompletter Re-Endothelialisierung erst nach 60 d (Macchiarelli et al. [113]) bzw. nach 90 d (Chignier et al. [32]).

In unserer Studie zeigte sich, dass die komplette Re-Endothelialisierung der Anastomosenstelle bei clipanastomosierte Gefäßen zwischen dem 3. und dem 7. postoperativen Tag stattfand. Im weiteren Verlauf fand sich lediglich bei einem Gefäß der 14 d-Gruppe ein diskontinuierliches Endothel. Die Wiederherstellung des Endothels setzte bei unseren nahtanastomosierte Gefäßen zwar auch zwischen dem 3. und dem 7. postoperativen Tag ein, war allerdings selbst nach 30tägiger Beobachtungszeit noch nicht komplett.

Die günstigen Auswirkungen der Cliptechnik auf die Dauer der Endothelwiederherstellung wird von weiteren Forschungsgruppen in vergleichenden Untersuchungen bestätigt. Boeckx et al. [22] berichten über komplette Re-Endothelialisierung nach mikrovaskulärer Clipanastomose nach zwei Wochen, während dieser Prozeß bei konventioneller Nahtanastomosierung zwei Monate in Anspruch nahm. Kirsch et al. [89] verzeichneten komplette Endothelwiederherstellung eine Woche nach Clipanastomosierung, bei Lambert et al. [96] wurde kontinuierliches Endothel nach 6-14 d festgestellt. Auch Zeebregts et al. [194] verzeichneten nach vier und acht Wochen Follow-up eine bessere Endothelregeneration unter Einsatz der Cliptechnik.

Die Gründe für die raschere Wiederherstellung der Endothelkontinuität unter Einsatz der Cliptechnik sehen wir in deren Reduktion der Gefäßtraumatisierung im Vergleich zur konventionellen Nahtechnik. Auch die Eigenschaft der Titanclips, die Intima und das Gefäßendothel nicht zu durchstechen, begünstigt eine rasche Re-Endothelialisierung nach stattgehabter Gefäßanastomosierung und unvermeidlicher initialer Endotheldesquamation. Macchiarelli et al. [113] fassen die Faktoren zusammen, die über eine rasche Re-Endothelialisierung bestimmen. Diese sind geringe Gefäßtraumatisierung, akkurate mikrochirurgische Technik und die Abwesenheit von Gefäßstenosierung.

Auch Lambert et al. [96], Lee et al. [100], und Zeebregts et al. [194] betonen die geringe Traumatisierung der Gefäßwand durch die Cliptechnik und begründen hiermit die schnelle Wiederherstellung der Endothelschicht bei deren Einsatz zur Gefäßanastomosierung.

### 5.3.3.5 Thrombosierung

Die Thrombosierung oder hämatogene Koagulation ist die physiologische Reaktion des Gefäßsystems auf vaskuläre Traumen. Die entstehenden Thromben führen zur Einengung des Gefäßlumens und zur Reduktion des passierenden Blutstroms. Nach mikrochirurgischen Eingriffen, in unserem Fall der mikrovaskulären Anastomosierung, können die entstehenden Blutkoagel und Thromben im Extremfall das gesamte Gefäßlumen verlegen.

Die Vermeidung von Gefäßthrombosierung stellt folglich einen entscheidenden Faktor für den Erfolg der mikrovaskulären Anastomosierungstechnik dar. Golling et al. [59] verweisen auf die bekannten Probleme der „Durchgängigkeitsrate“ konventioneller Nahtanastomosen in Abhängigkeit von Thrombogenität und Intimahyperplasie. Macchiarelli et al. [113] verzeichneten in einer Versuchsreihe von 40 Anastomosen der A. femoralis der Ratte die hohe Anzahl von sieben thrombosierten Gefäßen. Nightingale et al. [129] anastomosierten in einer experimentellen Studie zur mikrovaskulären Nahtanastomosierung die Femoralgefäße von Kaninchen. Sie ermittelten in 14 von 100 Arterien und 33 von 90 Venen obstruierende Thromben. Diese zwei Fälle aus der Literatur seien beispielhaft für die oftmals dokumentierte hohe Inzidenz der Gefäßthrombosierung nach mikrovaskulärer Nahtanastomosierung genannt.

Goldstein et al. [58] beschreiben den Prozess der Gefäßthrombosierung folgendermaßen: In der sogenannten vaskulären Phase erfolgt die sofortige Reduktion des Blutflusses nach Gefäßtrauma. In der folgenden Plättchenphase kommt es schon Sekunden nach dem Trauma zur Adhäsion von Thrombozyten. Diese Aggregation geschieht an blankem Kollagen und wird gleichzeitig durch dieses stimuliert. Abschließend tritt innerhalb der Koagulationsphase die plasmatische Gerinnung mit Ablauf der Gerinnungskaskade ein.

Gemäß Macchiarelli et al. [113] sind drei Faktoren für die Entstehung und das Ausmaß vaskulärer Thromben von Bedeutung. Diese sind: Veränderung der lokalen Hämodynamik, Disendothelialisation, Veränderung der Endothelzellen. Dieser Aufzählung ist die Exposition von thrombogenem Fremdmaterial (z.B. Nahtmaterial) im Gefäßlumen hinzuzufügen.

Während Tomasello et al. [177] die ersten 45 min nach mikrovaskulärer Gefäßanastomosierung als die kritische Zeit für Gefäßthrombosierung betrachtet, dehnen Macchiarelli et al. [113] diesen Zeitraum auf die ersten 3-4 postoperativen Wochen aus.

Ursachen für die frühe postanatomotische Thrombosierung sind die Exposition von hoch thrombogenem subendothelialelem Gewebe [113] und die Gefäßobstruktion durch chirurgische Fehler, welche die lokale Hämodynamik beeinflussen. Späte Thrombosierung, die erst Wochen nach dem chirurgischen Eingriff auftritt, hat ihre Ursache meist in dem übermäßigen

Auftreten von Intimahyperplasie mit konsekutiver Verengung des Gefäßlumens (siehe Kap. 5.3.3.4) [100, 103]. Unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens wirkt bei der konventionellen Nahttechnik das dem Lumen exponierte Nahtmaterial als Anhaftungspunkt für Thromben.

In unserer Studie verzeichneten wir trotz des Verzichts auf postoperative Heparinisierung in der Gruppe der clipanastomosierten Gefäße keine Thrombosierung. Alle Gefäße waren nach der jeweiligen Beobachtungszeit durchgängig und frei von Thromben. Auch in der Gruppe der nahtanastomosierten Gefäße fanden wir keine strömungsrelevante oder gar komplette Thrombosierungen des Gefäßlumens. Von 30 Nahtanastomosen wiesen aber sechs eine geringe wandständige Thrombenbildung auf. Die gefundene Teilthrombosierung des Gefäßlumens lag somit in der Nahtgruppe signifikant höher als in der Gruppe der clipanastomosierten Gefäße. Von den 6 Nahtanastomosen mit Teilthrombosierung entstammte eine der 1 d-Gruppe, 2 der 3 d -Gruppe, 2 der 7 d-Gruppe und eine der 14 d-Untergruppe. Aus dieser relativ gleichmäßigen Verteilung des Auftretens der gefundenen Thromben lassen sich keine statistisch signifikanten Aussagen über den Zeitpunkt des postoperativen Auftretens treffen.

Cariou et al. [28] beobachteten abweichend von unseren Ergebnissen auch unter Einsatz der Cliptechnik bei zwei von 16 durchgeführten Anastomosen die bereits perioperativ auftretende Thrombosierung des Gefäßlumens. Auch Gerbault et al. [55] berichten über eine intraoperative Thrombose durch Fassen der Gefäßrückwand mit einem Mikroclip und die Thrombosierung von weiteren vier Clipanastomosen nach 15 min. In dieser Studie wurden insgesamt 39 End-zu-End-Anastomosen mittels Cliptechnik durchgeführt.

Während Boeckx et al. [22], Kirsch et al. [88] und Lee et al. [100] in vergleichenden Studien weder bei Naht- noch bei Clipanastomosierung Thrombenbildung beobachteten, erzielten Lambert et al. [96] und Pauli et al. [146] geringere Gefäßthrombosierung unter Einsatz der Cliptechnik.

Wir führen das Ausbleiben von Gefäßthrombosierung bei der Anastomosierung mittels VCS®-Clip in unserer Studie übereinstimmend mit Schild et al. [167], Boeckx et al. [22] und Komori et al. [94] auf die geringere Traumatisierung des Gefäßendothels und die Abwesenheit von thrombogenem Fremdmaterial im Gefäßlumen zurück. Hierdurch kommt es zu geringerer Exposition von thrombogenem subendotheliale Bindegewebe und geringerer Ausbildung von stenosierender (und damit ebenfalls thrombosefördernder) Intimahyperplasie (vgl. Kap. 5.3.3.4 und 5.3.3.5) als bei konventioneller Nahtanastomosierung.

### 5.3.4 Nichtquantitative Ergebnisse / Weitere Beobachtungen

In der vorliegenden Studie bestätigt sich, dass die Gefäßanastomosierung mittels VCS®-Clip durch nur einen Operateur ohne Assistenz durchführbar ist. Zu diesem Zweck war das Anlegen von drei Haltenähten in 180°-Position nötig. Hiermit widerlegten wir die von Yamamoto et al. [193] vertretene Auffassung, dass zur Durchführung dieser Technik eine operative Assistenz nötig sei.

Während wir in zwei Fällen von Nahtanastomosierung Nahtdehiszenz beobachteten, fanden wir bei keiner Clipanastomose Clipwanderung oder gar Cliplösung, wie sie von Zeebregts et al. [194] und Haraguchi et al. [69] beschrieben wurden. Dies führen wir zurück auf unser konstant praktiziertes Erfassen von ausreichendem Gewebe durch die Mikroclips. Dieses Vorgehen führt tendenziell, wie schon Birth et al. [17] feststellten und auch in unserer Studie bestätigt wurde, durch Raffung der Gefäßwand zur Einengung des Gefäßlumens. Dementsprechend führt die von Zeebregts et al. [194] vorgeschlagene Technik, wenig Gewebe mit den Clips zu erfassen, zu den von ihnen beobachteten Cliplösungen.

Die histologische Auswertung und die mikroskopische Betrachtung der angefertigten Gefäßausgüsse zeigten, dass keiner der applizierten Mikroclips die Gefäßwand penetrierte und das Gefäßlumen erreichte. Abweichend hiervon berichten Leppaniemi et al. [102] vom regelmäßigen Durchstechen der Gefäßwand durch die Mikroclips.

Die drei beobachteten Fälle von Fehlfunktion des Clipapplikators (siehe Kap. 4.10) sind schwerwiegend und hätten im klinischen Einsatz einen wesentlichen intraoperativen Zeitverlust zur Folge.

Der Clipapplikator erschien uns als zu groß und unhandlich. Im kleinen mikrochirurgischen Operationsfeld schränkt er die Sicht noch weiter ein. Wie schon Boeckx et al. [22] feststellten, wird aufgrund der eingeschränkten Sicht die Punktgenauigkeit und Präzision der Clipapplikation zusätzlich erschwert. Beim Gebrauch des Clipapplikators kam es wiederholt zur Berührung mit dem Objektiv des Operationsmikroskops und damit zu der Kontamination des Applikators. Diese Beobachtung dokumentierten bereits Rampillon et al. [161].

Weiterhin erscheint die Wirtschaftlichkeit der Gefäßanastomosierung mittels der VCS®-Clipstechnik fraglich. Die Kosten eines Einwegclipapplikators mit einem Magazin zu 25 Titanclips liegen bei ca. 130 Euro, die einer Adaptionsspizette bei ca. 35 Euro, eines Einwegclipentferners bei ca. 15 Euro. Demgegenüber sind für die Anschaffung einer Packung mikrochirurgischen Nahtmaterials lediglich ca. 20 Euro zu veranschlagen.

### 5.4 Nichtvaskuläre Anwendungen des VCS®-Clips

Das VCS®-Clip-Applier-System wurde von einigen Forschungsgruppen im tierexperimentellen Bereich bei nichtvaskulären Anwendungen erprobt. Hierbei erwies es sich als geeignet zum Verschluss und der Anastomosierung verschiedener tubulärer Hohlorgane und bei intrauterinen Eingriffen am Fötus. Der Vollständigkeit halber werden die entsprechenden Studien an dieser Stelle aufgeführt.

Birth et al. [17] verwendeten den VCS®-Clip erfolgreich bei Gallenganganastomosen an Schweinen. Gaskill et al. [53] führten Vasovasostomien an der Ratte durch, verzeichneten unter Einsatz der Cliptechnik aber eine erhöhte Rate von Granulombildung im Vergleich zur Nahttechnik. Leppaniemi et al. [104, 105] führten mit Hilfe des VCS®-Clips Verschlüsse longitudinaler Inzisionen an Gallengängen und Ureteren von Schweinen durch. Die Ergebnisse waren denen der Nahttechnik vergleichbar. Maxwell et al. [119] nahmen mittels Cliptechnik Ureteroureterostomien an Minischweinen vor. Die erzielten Ergebnisse waren denen der Nahttechnik v.a. in Bezug auf die Operationszeit überlegen. Tredway et al. [178] und Zhu et al. [198] verwendeten den VCS®-Clip zur mikrochirurgischen Rekonstruktion und der Korrektur der Uterushorns an der Ratte. Hierbei verzeichneten beide Forschungsgruppen eine geringere Fremdkörperreaktion durch die Mikroclips. Diese führten jedoch zu stärkerer Muskelausdünnung und Fibrose als die Nahttechnik.

Im Bereich der intrauterinen Rekonstruktion fötaler Fehlbildungen setzten Oberg et al. [137] die Cliptechnik zur digitalen Separierung bei Oligosyndaktylie an Mäusen ein. Die Separierungen unter Einsatz des Titanclips waren in dieser Studie dauerhaft, Separierungen mit Hilfe von Nähten wuchsen stets wieder zusammen. Oberg et al. [138, 139] nahmen weiterhin mit Hilfe des VCS®-Clips die intrauterine Rekonstruktion von künstlich erzeugten Spaltlippen an Lämmern bzw. Pavianföten vor. Hierbei beobachteten sie eine geringere Ausprägung von Entzündung, Fremdkörperreaktion und Narbenbildung als unter Einsatz der Nahttechnik.

### 5.5 Klinische Anwendung des VCS®-Clips

Das VCS®-Clip-Applier-System wurde in einigen chirurgischen Zentren bereits in der klinischen Anwendung erprobt. Der Großteil dieser dokumentierten vaskulären Eingriffe mittels des VCS®-Clips fand jedoch an Gefäßen mit einem größeren Durchmesser als 2-3 mm statt, also in Größenordnungen, die nicht mehr als mikrochirurgisch einzustufen sind.

Im mikrovasculären Bereich verwendeten Boeckx et al. [21] in 25 Fällen den VCS®-Clip zur plastischen Defektdeckung an der unteren Extremität mittels freier, vaskularisierter Lappen (verwendete Flaps: Latissimus dorsi, Gracilis, Rectus abdominis, Fascia temporalis). Alle Eingriffe waren erfolgreich, die Zeitersparnis durch Verkürzung der Anastomosenzeit wird betont. Cariou et al. [28] führten 16 vaskuläre Anastomosen bei freien Lappen unter Einsatz der Cliptechnik durch. In 2 Fällen trat eine perioperative Thrombose auf, in 14 Fällen verzeichneten sie keine Komplikationen. Im Bereich der Schädelbasischirurgie verwendeten Kirsch et al. [90] die Cliptechnik in mehreren Fällen erfolgreich und komplikationsfrei zur mikrochirurgischen Rekonstruktion und Anastomosierung von Gefäßen. Es wurden freie Lappen transplantiert, Aneurysmen verschlossen und Blutstillung mittels der Cliptechnik vorgenommen. Yamamoto et al. [193] verwendeten den VCS®-Clip ebenfalls zur Reanastomosierung bei 8 freien, vaskularisierten Lappen. Der Durchmesser der anastomosierten Gefäße betrug 2,3-5,5 mm. In zwei Fällen kam es aufgrund von verdickter Gefäßwand und intimaler Dissektion zu intraoperativen Komplikationen, so dass die Cliptechnik durch die konventionelle Nahttechnik ersetzt werden musste. Bei 5 Anastomosenblutungen war es aufgrund Platzmangels nicht möglich, weitere Clips zu applizieren, es wurden Korrekturnähte eingefügt. Die Autoren betonen, dass nach ihren Erfahrungen und den geschilderten Komplikationen die Cliptechnik wohl keine Alternative zur konventionellen mikrochirurgischen Naht darstellt.

Im folgenden werden die Publikationen, die sich mit dem klinischen Einsatz des VCS®-Clip-Applier-Systems bei Gefäßen mit einem Durchmesser von mehr als 2-3 mm beschäftigen, aufgeführt.

Aarnio et al. [1] setzten den Clip erfolgreich in 17 Fällen von femoropoplitealer und femorotibialer arterieller Rekonstruktion mittels V. saphena magna- bzw. PTFE-Graft ein. Findlay et al. [48] nahmen 8 Verschlüsse von Karotisarteriotomien nach Endarterektomie mit Hilfe des VCS®-Clips vor. Während der Clip Zeitvorteile gegenüber der Nahttechnik zeigte, wurden

folgende Komplikationen beobachtet: In einem Fall kam es zu Clipdehiszenz und in einem weiteren Fall aufgrund von akuter arterieller Hypertension (220 mmHg) zu Anastomoseninsuffizienz. In beiden Fällen war Notfallischämie bei einem großen Halshämatom und zerebralem Insult die Folge.

Haraguchi et al. [69], Kirsch et al. [91] und Schild et al. [167] verwendeten den VCS®-Clip zur Anlage von autologen und synthetischen arteriovenösen Fisteln bei Hämodialysepatienten. Hierbei verzeichneten Haraguchi et al. [69] in einem Fall die intraoperative Lösung von drei der applizierten Clips und in einem Fall eine Blutung nach Lösen der Gefäßklemme. Abgesehen hiervon waren alle Fistelanlagen erfolgreich. Alle drei Autoren bestätigen die Eignung des VCS®-Clipsystems zur Anlage von AV-Fisteln. Betont werden wiederum die schnelle Lernkurve dieser Technik und deren operative Zeitersparnis. Papalois et al. [145] verwendeten das Clipsystem ebenfalls bei der Erstellung von 50 AV-Fisteln, setzten dieses aber auch bei sechs Nierentransplantationen und zwei kombinierten Pankreas-Nierentransplantationen ein. Auf Grund des komplikationsfreien Verlaufs stufen die Autoren das VCS®-Clipsystem als gut geeignet für den Einsatz in der Transplantationschirurgie ein.

Kaneoka et al. [86] verwendeten die Cliptechnik erfolgreich bei 5 Rekonstruktionen der rechten Lebervene nach Resektion der Lebersegmente VII und VIII. Auch in der Angioplastie der A. pulmonalis wiesen Kawamura et al. [87] anhand zweier klinischer Fälle die Eignung des Clipsystems nach.

Im Bereich der koronaren Bypasschirurgie verwendeten Nataf et al. [128] den VCS®-Clip zur Anastomosierung von einem A. mamma interna-Bypass und neun V. saphena-Bypässen. Sämtliche Eingriffe verliefen komplikationsfrei.

Rhee et al. [162] setzten das Clipsystem in der Rekonstruktion traumatischer Gefäßverletzungen ein. Hierbei unternahmen sie jeweils eine Rekonstruktion der A. femoralis superficialis und der A. axillaris mit Hilfe eines Saphenagrafts. In einem weiteren Fall wurde ein posttraumatisches Pseudoaneurysma der A. brachialis mittels des VCS®-Clips behoben.

Die aufgeführten Erkenntnisse im klinisch-vaskulären Bereich, vor allem aber die geschilderten Komplikationen unter Einsatz des VCS®-Clips [48, 69, 193] führten uns dazu, die Cliptechnik zunächst innerhalb der vorliegenden Studie im vorklinisch-tierexperimentellen Bereich zu erproben.

### 6 Schlußfolgerung

Das VCS®-Clip-Applier-System stellt unserer Meinung nach eine interessante Ergänzung zur Nahtanastomosierung mittels konventioneller Einzelknopftechnik dar. In unserer vorklinischen Studie zeigte es Vorteile in Bezug auf Erlernbarkeit und Zeitersparnis. Die Gefäßanastomosierung durch nur einen Operateur ohne Assistenz ist problemlos möglich.

Aufgrund der geringen Traumatisierung des Gefäßes und der fehlenden luminalen Fremdkörperexposition empfinden wir die Cliptechnik übereinstimmend mit Zeebregts et al. [194] als die theoretisch ideale Form der Gefäßanastomosierung. Gegenüber der konventionellen Nahtanastomosierung fanden wir bei der Cliptechnik weniger Entzündungsreaktion, Fremdkörperreaktion, Medianekrose, Intimahyperplasie, Thrombosierung und eine früher abgeschlossene Re-Endothelialisierung des Gefäßes.

Wir stellten jedoch eine erhöhte Inzidenz von Gefäßstenosierung unter Einsatz der Cliptechnik fest, deren Ausmaß mit sinkendem Gefäßdurchmesser zunahm.

Boeckx et al. [22] betonen, daß bei Gefäßen mit einem Durchmesser unter 1,4 mm die Anwendung der Cliptechnik nicht sinnvoll sei. Die Gründe hierfür sind verstärkte Gefäßstenosierung und erschwerte Punktgenauigkeit der Clipapplikation bei kleinsten Gefäßen.

In der Beurteilung der Cliptechnik müssen auch die Erfahrungen von Yamamoto et al. [193] berücksichtigt werden. Sie berichten über das Auftreten von schwerwiegenden Blutungskomplikationen unter Einsatz der Cliptechnik bei Gefäßwandverdickung und intimaler Dissektion. Dies führt zu einer strengen Indikationsstellung beim Einsatz der Cliptechnik. Bei Gefäßen mit Wandverdickung (z.B. im Rahmen arteriosklerotischer Veränderungen) und einem Durchmesser unter 1,0-1,4 mm erscheint nur die Anastomosierung mittels konventioneller Nahttechnik sinnvoll. Aufgrund unserer Erfahrungen ist die mikrochirurgische Nahttechnik weiterhin zur Applikation von Haltenähten und Korrekturstichen im Falle von Nachblutungen auch bei der Clipanastomosierung nicht zu ersetzen.

Zu bedenken sind weiterhin die erhöhten Anschaffungskosten des Clipsystems, die aber teilweise durch Einsparung von OP-Zeit kompensiert werden.

Zusammenfassend ist unserer Meinung nach die Gefäßanastomosierung mittels VCS®-Clip eine sinnvolle Ergänzung zur konventionellen Nahtanastomosierung mittels Einzelknopf-  
nähten. Sie kann diese aber aufgrund der geschilderten Einschränkungen nicht völlig ersetzen.

Ihre Anwendung erscheint vorteilhaft in Situationen mit erhöhtem intraoperativen Zeitmangel. Dies ist z.B. in der Replantationschirurgie im Hinblick auf die Ischämiezeit des anastomosenabhängigen Areals gegeben. Auch bei der Durchführung mehrerer Gefäßanastomosen in einer operativen Sitzung wäre die Zeitersparnis durch die Anwendung des Clipsystems relevant. Ein weiteres Anwendungsgebiet ergibt sich durch den tierexperimentell bereits erfolgreichen Einsatz des VCS®-Clips bei der Anastomosierung nichtvaskulärer, tubulärer Hohlorgane und bei der intrauterinen Korrektur embryonaler Fehlbildungen (siehe Kap. 5.4).

Aus diesen Ergebnissen ergibt sich die Notwendigkeit zur weiteren Erforschung der Eignung des VCS®-Clip-Applier-Systems im venösen System, bei End-zu-Seit-Anastomosen und im klinischen Bereich.

### 7 Zusammenfassung

#### Einleitung

Seit Einführung der mikrovaskulären Nahttechnik Mitte der 60er Jahre suchte man aufgrund der möglichen Komplikationen (u.a. Stenose, Thrombose, Fremdkörperreaktion, Medianekrose, Intimahyperplasie) nach alternativen mikrochirurgischen Verfahren mit mechanischen Hilfsmitteln.

Keines der seither vorgestellten Verfahren konnte sich jedoch bisher in der klinischen Routine gegenüber der konventionellen Einzelknopfnahnt durchsetzen.

Seit einigen Jahren steht das VCS®-Clipsystem der Firma USSC (Norwalk, USA) als mechanisches Klammernahtinstrument zur Verfügung.

Ziel unserer Studie ist es, dieses Verfahren mit dem Goldstandard der mikrochirurgischen Nahttechnik mit Einzelknopfnähten zu vergleichen.

#### Material und Methodik

Bei 96 CD-Ratten wurde eine vergleichende Studie an der Aorta abdominalis (Durchmesser  $1,5 \pm 0,2$  mm) durchgeführt.

Es wurden je 42 End-zu-End-Gefäßanastomosen mit konventioneller Einzelknopftechnik und dem VCS®-Clipsystem durchgeführt. 12 CD-Ratten dienten als Kontrollgruppe. Als Nahtmaterial fanden monofile Fäden der Stärke 9-0 (Ethilon®) der Firma Ethicon und das VCS®-Clipsystem Größe „S“ der Firma USSC Verwendung. Alle Eingriffe erfolgten durch den gleichen Operateur ohne Assistenz. Auf postoperative Heparinisierung wurde verzichtet.

Die Evaluierung der Ergebnisse erfolgte durch Messung der Anastomosenzeit, sonographische Untersuchung, sowie mikroangiographisch, histologisch und durch Gefäßausgussverfahren.

Die postoperativen Beobachtungszeiträume betragen 1 d, 3 d, 7 d, 14 d, 30 d. Jedem Beobachtungszeitraum wurden 6 Versuchstiere zugeteilt.

#### Ergebnisse

Die Anastomosierung von Gefäßen mittels VCS®-Clipsystem konnte ebenso wie die konventionelle Einzelknopftechnik von einem Operateur ohne Assistenz durchgeführt werden. Die Clipanastomosierung war schneller und subjektiv leichter erlernbar. Clipanastomosen waren

im Durchschnitt schneller durchführbar als Nahtanastomosen (Clip:  $10.9 \pm 2,6$  min; Naht:  $19.4 \pm 5,0$  min). Bei Clipanastomosen wurden  $12.6 \pm 1,5$  und jeweils drei temporäre Einzelknopfnähte appliziert während bei Nahtanastomosen  $12.3 \pm 2,3$  Einzelknopfnähte angelegt wurden. Die Auswertung der mikroangiographisch, sonographisch und durch Gefäßausguß erhaltenen Daten ergaben eine durchschnittliche Stenosierung des Gefäßlumens von  $4.1 \pm 6,6$  % bei Nahtanastomosen gegenüber  $15.8 \pm 6,0$  % bei Clipanastomosen. Bei zwei Nahtanastomosen wurde Aneurysmenbildung beobachtet. Es traten keine Anastomoseninsuffizienzen auf. Histologisch war keiner der applizierten Mikroclips durch Penetration der Gefäßintima dem Blutstrom ausgesetzt. Die Fremdkörperreaktion war bei Nahtanastomosen geringfügig stärker (statistisch nicht signifikant) und die Entzündungsreaktion signifikant stärker ausgeprägt als bei Clipanastomosen. Medianekrose und reaktive Intimahyperplasie der Gefäßwand traten bei Clipanastomosen in signifikant geringerem Ausmaß als bei Nahtanastomosen auf. Komplette Re-Endothelialisierung erfolgte bei den Clipanastomosen bis zum 7. postoperativen Tag, bei den nahtanastomosierte Gefäßen zwischen dem 7. und dem 30. postoperativen Tag. Geringgradige Teilthrombosen fanden sich lediglich bei 6 Nahtanastomosen und bei keiner Clipanastomose.

### Diskussion und Schlussfolgerung

Das VCS®-Clipinstrument stellt eine interessante Ergänzung zur konventionellen Nahtanastomosierung von Gefäßen dar.

Die wesentlichen Vorteile dieser Technik sind deren leichte Erlernbarkeit, schnelle Anastomosendurchführung und die erzielten günstigen histologischen Ergebnisse im Hinblick auf Entzündungsreaktion, Fremdkörperreaktion, Medianekrose, Intimahyperplasie, Endothelkontinuität und Thrombosierung. Dem stehen Nachteile wie erhöhter Kostenaufwand und erhöhte Stenoserate der anastomosierte Gefäße gegenüber.

Im klinischen Einsatz ist die Indikationsstellung folglich abzuwägen. Dies gilt insbesondere bei extrem kleinkalibrigen und dünnwandigen Gefäßen unter 1,5 mm Durchmesser aufgrund erhöhter Stenoseraten und erhöhtem Auftreten von OP-Komplikationen.

## 8 Verzeichnisse

### 8.1 Literaturverzeichnis

- 1 Aarnio P, Jarvinen O, Varjo P: Vascular clips in anastomoses of femoropopliteal arterial reconstruction.  
Int J Angiol 2000; 9(2): 62-64
- 2 Abbé R: The surgery of the hand.  
NY Med J 1894; 59: 33-35
- 3 Acland RD: New instruments for microvascular surgery.  
Brit J Surg 1972; 59: 181-184
- 4 Acland RD, Trachtenberg L: The histopathology of small arteries following experimental microvascular anastomosis.  
Plast Reconstr Surg 1977; 59: 868-875
- 5 Acland RD: Photomicrography through the operating microscope.  
Plast Reconstr Surg 1977; 60(5): 730-734
- 6 Aksik IA, Kikut RP, Apshkalne DL: Extracranial anastomosis performed by means of biological gluing materials: Experimental and clinical study.  
Microsurgery 1986; 7: 2-8
- 7 Androsov PI: New method of surgical treatment of blood vessel lesions.  
A.M.A. Arch Surg 1956; 902-910
- 8 Arnot RS, Lee S, Engelbrecht GCH, Terblanche J: Microvascular surgery in south africa. Part I. The teaching workshop.  
S Afr Med J 1973; 47: 1541
- 9 Ashton RC Jr, Oz MC, Lontz JF, Matsumae M, Taylor R, Lemole GM Jr, Shapira N: Laser-assisted fibrinogen bonding of vascular tissue.  
J Surg Res 1991; 51(4): 324-328
- 10 Baguneid MS, Goldner S, Fulford PE, Hamilton G, Walker MG, Seifalian AM: A comparison of para-anastomotic compliance profiles after vascular anastomosis: nonpenetrating clips versus standard sutures.  
J Vasc Surg 2001; 33(4): 812-20
- 11 Bassiouny HS, White S, Glagov S, Choi E, Giddens DP, Zarins CK: Anastomotic intimal hyperplasia: Mechanical injury or flow induced.  
J Vasc Surg 1992; 15: 708-17
- 12 Baxter TJ, O'Brien B, Henderson PN, Bennett RC: The histopathology of small vessels following microvascular repair.  
Brit J Surg 1972; 59(8): 617-22

- 13 Berggren A, Östrup LT, Lidman D: Mechanical anastomosis of small arteries and veins with the Unilink Apparatus: A histologic and scanning electron microscopic study.  
Plast Reconstr Surg 1987; 80(2): 274-83
- 14 Berggren A, Östrup LT, Ragnarsson R: Clinical experience with the Unilink/3M Precise microvascular anastomotic device.  
Scand J Plast Reconstr Surg 1993; 27(1): 35-39
- 15 Bertelsen S, Rygg IH: A simple stapling device for vascular surgery.  
Surg Gynecol Obstet 1967; 125: 1087-91
- 16 Biemer E, Duspiva W: Rekonstruktive Mikrogefäßchirurgie.  
Springer Verlag - Berlin, Heidelberg, New York, 1982, 3-142
- 17 Birth M, Geberding J, Markert U, Wohlschlager C, Brugmans F, Bruch HP: Biliary end-to-end anastomosis with extramucosal titanium clips. Initial results with a new technique.  
Zentralbl Chir 2000; 125(12): 990-6
- 18 Blair WF, Steyers CM, Brown TD, Gable RH: A microvascular anastomotic device: Part I. A hemodynamic evaluation in rabbit femoral arteries and veins.  
Microsurgery 1989; 10: 21-28
- 19 Blair WF, Morecraft RJ, Steyers CM, Maynard JA: A microvascular anastomotic device: Part II. A histologic study in arteries and veins.  
Microsurgery 1989; 10: 29-39
- 20 Blakemore AH, Lord JW, Stefko PL: Restoration of blood flow in damaged arteries. Further studies on a nonsuture method of blood vessel anastomosis.  
Ann Surg 1943; 117(4): 481-97
- 21 Boeckx W, Van den Hof B, Darius O: VCS stapled microvascular anastomoses in lower leg free flap.
- 22 Boeckx WD, Darius O, van den Hof B, van Holder C: Scanning electron microscopic analysis of the stapled microvascular anastomosis in the rabbit.  
Ann Thorac Surg 1997; 63: 128-134
- 23 Buncke HJ, Schulz WP: Experimental digital amputation and replantation.  
Plast Reconstr Surg 1965; 36: 62-70
- 24 Buncke HJ, Schulz WP: The suture repair of one-millimeter vessels.  
In: "Microvascular surgery" Donaghy RMP, Yasargil MG (Hrsg.), Mosby - St. Louis, 1967, 24-35
- 25 Caiati JM, Madigan JD, Bhagat G, Benvenisty AI, Nowygrod R, Todd GJ: Vascular clips have no significant effect on the cellular proliferation, intimal changes, or peak systolic velocity at anastomoses in rabbit vein grafts.  
J Surg Res 2000; 92(1): 29-35

- 26 Carrel A: La technique operatoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des visceres.  
Lyon Med 1902; 98: 859-863
- 27 Carrel A: Results of the transplantation of blood vessels, organs, and limbs.  
JAMA 1908; 51: 1662
- 28 Cariou JL, Lambert F, Bey E, Bellavoire A: Mechanical vascular clips with an automatic stapler in reconstructive microsurgery. Apropos of 16 clinical cases.  
Chirurgie 1997; 122(10): 511-515
- 29 Carter EL, Roth EJ: Direct non-suture coronary anastomosis in the dog.  
Ann Surg 1958; 148: 212-218
- 30 Chase MD, Schwartz SI, Rob C: A technique of small artery anastomosis.  
Surg Gynecol Obstet 1963; 116: 361
- 31 Chen ZW, Chien YC, Bao YS: Salvage of the forearm following complete traumatic amputation: report of a case.  
Chin Med J 1963; 82: 632-638
- 32 Chignier E, Eloy R: Adventitial resection of small artery provokes endothelial loss and intimal hyperplasia.  
Surg Gynecol Obstet 1986; 163(4): 327-34
- 33 Cikrit DF, Dalsing MC, Weinstein TS, Palmer K, Lalka SG, Unthau JL: CO2-welded venous anastomosis: enhancement of weld strenght with heterologous fibrin glue.  
Lasers Surg Med 1990; 10(6): 584-590
- 34 Cobbett JR: Small vessel anastomosis.  
Brit J Plast Surg 1967; 20: 16-20
- 35 Cobbett JR: Microvascular surgery.  
Surg Clin North Am 1967; 47: 521
- 36 Cobbett JR: Diameter changes in small vessel anastomosis.  
In: "Microvascular surgery" Donaghy RMP, Yasargil MG (Hrsg.), Mosby - St. Louis, 1967, 24-35
- 37 Cobbett JR: Free digital transfer.  
J Bone Jt Surg 1969; 51B: 677-679
- 38 Cooper P, Christie SG: Development of the surgical stapler with emphasis on vascular anastomosis.  
NY Acad Sci 1962; 25: 365
- 39 Daniel RK, Lidman D, Olding M et al: An anastomotic device for microvascular surgery: Evolution.  
Ann Plast Surg 1984; 13(5): 402-411

- 40 Daniel RK, Olding M: An absorbable anastomotic device for microvascular surgery: Experimental studies.  
Plast Reconstr Surg 1984; 74(3): 329-336
- 41 Daniel RK, Olding M: An absorbable anastomotic device for microvascular surgery: Clinical Applications.  
Plast Reconstr Surg 1984; 74(3): 337-342
- 42 Daniel RK, Taylor GI: Distant transfer of an island flap by microvascular anastomoses.  
Plast Reconstr Surg 1973; 52: 111-117
- 43 Davies MG, Hagen P-O: Pathology of intimal hyperplasia.  
Brit J Surg 1994; 81: 1254-69
- 44 Ducasse E, Basseau F, Puppincq P, Baquey C: Can minimal arterial aggressions using non-penetrating mechanical clip suture prevent myo-intimal hyperplasia? Preliminary results.  
J Mal Vasc 2001; 26(1): 50-54
- 45 Dumanian GA, Dacombe W, Hong C: A new photopolymerizable blood vessel glue that seals human vessel anastomoses without augmenting thrombogenicity.  
Plast Reconstr Surg 1995; 95: 901-907
- 46 Duspiva W, Biemer E : Technik der Mikrogefäßchirurgie  
Med Welt 1976; 27: 852-855
- 47 Eck NV: Voprosn o perevayazkie vorotuois voi. Predvaritelnoye soobstitjenye.  
Voен Med St Petersburg 130: 11, 1877
- 48 Findlay JM, Megyesi JF: Carotid arteriotomy using a vascular clip system.  
Neurosurgery 1998; 42(3): 550-553
- 49 Flemming AF, Colles MJ: Laser assisted microvascular anastomosis of arteries and veins: laser tissue welding.  
Br J Plast Surg 1988; 41(4): 378-388
- 50 Franchi G, Mitrofanoff M, Maladry D, Seknadje P, Mitz V: Dispositif resorbable endoluminal a`laide a la micro-anastomose vasculaire. Etude experimentale sur vingt aortes de rats.  
Ann Chir Plast Esthet 1998; 43(1) : 7-13
- 51 Fredrickson JM, Strahan RW, Fascenelli FW: Technique of microvascular suture anastomosis.  
Arch Otolaryngol 1969; 89: 569
- 52 Fujino T, Tanino R, Sugimoto C: Microvascular transfer of free deltopectoral dermal-fat flap.  
Plast Reconstr Surg 1975; 55:428-434

- 53 Gaskill DM, Steward S, Kirsch WM, Zhu YH, Thompson K: Sutureless vasovasostomy.  
Urology 1992; 40: 191-194
- 54 Gelderman PW, Berendsen W: Re-endothelialization of microvascular carotid end-to-side anastomosis in the rat.  
J Neurosurg 1979; 51(6): 785-795
- 55 Gerbault O, Arrouvel C, Servant JM, Revol M, Banzet P: VCS microclip anastomosis on blood vessels of less than 2 millimeters in diameter. Preliminary experimental study in the rat.  
Ann Chir Plast Esthet 1998; 43(1): 27-39
- 56 Gilbert RW, Ragnarsson R, Berggren A, Ostruo LT: Strength of microvascular anastomoses: Comparison between the Unilink anastomotic system and sutures.  
Microsurgery 1989; 10(1): 40-46
- 57 Goetz RH, Rohman M: Internal mammary-coronary artery anastomosis. A nonsuture method employing tantalum rings.  
J Thoracic Cardiovasc Surg 1961; 41(3): 378-386
- 58 Goldstein RD, Strauch B: Pathophysiology of vessels in coagulation.  
In: "Textbook of microsurgery". Brunelli G (Hrsg.), Masson, Milano, 1988, 45-46
- 59 Golling M, Mehrabi A, Weiss G, Schaffer F, Kraus T, Klar E: The VCS clip-experimental experiences with a new vascular suture stapling device.  
Chirurg 1999; 70(2): 206-210
- 60 Gottlob R, Blümel G: Anastomoses of small arteries and veins by means of bushings and adhesive.  
Vorgestellt auf dem 8. Kongress der internationalen Gesellschaft für kardiovaskuläre Chirurgie, Wien, 7.-9. September 1967
- 61 Goyanes J: Nuevos trabajos de cirugía vascular.  
El siglo Med 53: 446-461, 1906
- 62 Grubbs PE Jr, Wang S, Marini C, Basu S, Rose DM, Cunningham JN Jr.: Enhancement of CO2 laser vascular anastomoses by fibrin glue.  
J Surg Res 1988; 45(1): 112-119
- 63 Gu YD, Li JF, Jiang JF, Zhong CS, Tang PZ: Scanning electron microscopic observations on the endothelial healing mechanism of vessels.  
J Reconstr Microsurg 1989; 5(4): 327-330
- 64 Guity A, Young PH, Fischer VW: In search of the „perfect“ anastomosis.  
Microsurgery 1990; 11(1): 5-11
- 65 Guo J, Chao YD: Low power CO2-laser-assisted microvascular anastomosis.  
Neurosurgery 1988; 22: 540-543

- 66 Guthrie CC: Blood vessel surgery and its applications. Longmans, Green & Co, New York, 1912
- 67 Haller JD: Long-term results of small vessel anastomoses with a ring technique. *Ann Surg* 1965; 161: 67-72
- 68 Hamm KD, Beer R, Pothe H: Animal experiment studies of combined suture and glue microanastomoses using a fibrin glue based on the Cohn I human plasma fraction. *Zentralbl Neurochir* 1986; 47(4): 322-333
- 69 Haraguchi H, Nakagawa Y, Uchida Y, Sageshima J, Fuchinoe S, Agishi T: Clinical application of vascular closure staple clips for blood access surgery. *Asaio J* 1998; 44(5): 562-564
- 70 Hayhurst JW, O'Brien B: An experimental study of microvascular technique, patency rates and related factors. *Brit J Plast Surg* 1975; 28: 128-132
- 71 Hess F: History of (micro) vascular surgery and the development of small-caliber blood vessel prostheses (with some notes on patency rates and re-endothelialization). *Microsurgery* 1985; 6(2): 59-69
- 72 Holmgren G: Some experiences in surgery of otosclerosis. *Acta Otolaryngol* 1923; 5: 460-466
- 73 Holt GP, Lewis FJ: A new technique for end-to-end anastomosis of small arteries. *Surg Forum* 1960; 11: 242-243
- 74 Huang GK, Li HQ, Wu XM: Study on microvascular anastomosis of arteries with absorbable polyglyconate suture. *Microsurgery* 1995; 16(7): 505-509
- 75 Ikuta Y, Watari S, Kubo T, Oyama K, Hiramatsu T, Nakasaki T, Mouri T, Yoshimura O, Hiramatsu H, Tsuge K: The reattachment of severed fingers. *Hiroshima J Med Sci* 1973; 22: 131-154
- 76 Inokuchi K: A new type of vessel-suturing apparatus. *A.M.A. Arch Surg* 1958; 77: 954-57
- 77 Inokuchi K: Stapling device for end-to-side anastomosis of blood vessel. *Arch Surg* 1961; 82: 337-41
- 78 Isogai N, Kamiishi H, Chichibu S: Re-endothelialization stages at the microvascular anastomosis. *Microsurgery* 1988; 9(2): 87-94
- 79 Jaboulay M, Brian E: Recherches experimentales sur la suture et la greffe arterielles. *Lyon Med* 1896; 80: 97

- 80 Jacobson JH, Donaghy RMP: Microsurgery as an aid to middle cerebral artery endarterectomy.  
J Neurosurg 1962; 19: 108-115
- 81 Jacobson JH, Suarez EL: Microsurgery in anastomosis of small vessels.  
Surg Forum 1960; 11: 243-245
- 82 Jacobson JH, Suarez EL: Microvascular surgery.  
Dis Chest 1962 ; 41: 220
- 83 Jain KK, Gorisch W: Repair of small blood vessels with the neodymium-Yag laser: A preliminary report.  
Surgery 1979; 85: 684-688
- 84 Jakob H, Campbell CD: Use of fibrin sealant for reinforcing arterial anastomoses.  
J Vasc Surg 1984; 1(1): 171-180
- 85 Kamiji T, Maeda M, Matsumoto K, Nishioka K: Microvascular anastomosis using polyethylene glycol 4000 and fibrin glue.  
Br J Plast Surg 1989; 42(1): 54-58
- 86 Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M, Hori A: Hepatic vein reconstruction by external iliac vein graft using vascular clips.  
World J Surg 2000; 24(3): 377-382
- 87 Kawamura M, Kase K, Watanabe M, Kobayashi K: Successful angioplasty on the left pulmonal artery using the vascular clip system.  
Surg Today 2000; 30(9): 866-868
- 88 Kirsch WM, Zhu YH: A new method for microvascular anastomosis.  
Am Surgeon 1992; 58: 722-727
- 89 Kirsch WM, Zhu YH: Tissue reconstruction with nonpenetrating arcuate-legged clips. Potential endoscopic applications.  
J Reprod Med 1992; 37: 581-586
- 90 Kirsch WM, Zhu YH, Hardesty RA, Petti G, Furnas D: Nonpenetrating clips successfully replacing sutures in base of skull surgery.  
Skull Base Surg 1993; 3: 171-181
- 91 Kirsch WM, Wahlstrom E, Raithel D: A multi-centered controlled clinical trial comparing clips to sutures for construction of hemodialysis vascular access sites.  
Cardiovasc Surg 1996; 35[Suppl 1]: 35
- 92 Kirsch WM, Zhu YH, Steckel R, Katzmann H: Comparative evaluation of sutures and nonpenetrating metal clips for vascular reconstruction.  
Cardiovasc Surg 1996; 35[Suppl 1]: 35
- 93 Komatsu S, Tamai S: Successful replantation of a completely cut off thumb.  
Plast Reconstr Surg 1968; 42: 374-377

- 94 Komori K, Shoji T, Furuyama T, Yonemitsu Y, Mori E, Yamaoka T, Matsumoto T, Sugimachi K: Non-penetrating vascular clips anastomosis inhibited intimal thickening under poor runoff conditions in canine autogenous vein grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 2001; 21(3): 241-7
- 95 Kopchok GE, White RA, White GH: CO2 and Argon laser vascular welding: acute histologic and thermodynamic comparison. *Laser Surg Med* 1988; 8: 584-588
- 96 Lambert F, Couturaud B, Cruel T, Lecoin G, Cariou JL: Vascular microanastomosis by eversion and stapling using VCS forceps. Presentation of the technique and experimental evaluation of its reliability. *Ann Chir Plast Esthet* 1998; 43(1): 14-26
- 97 Lawrence PF, Li K, Merrell SW, Goodman GR: A comparison of absorbable suture and argon laser welding for lateral repair of arteries. *J Vasc Surg* 1991; 14(2): 184-189
- 98 Lee S: Experimental microsurgery. Igaku-Shoin Medical Publishers, New York, 1987
- 99 Lee S: Microsurgical models in rats for transplantation research. In: "Microsurgical models in rats for transplantation research". Thiede A, Deltz E, Engemann R, Hamelman H (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 1985, 1-9
- 100 Lee JW, Choo SJ, Oh JH, Lee IC, Kwon YM, Lee YJ, Lee SK, Son H, Song MG: Anastomosis of vessels less than 2mm with the Vascular Clip System clip applier. *J Korean Med Sci* 2001; 16(3): 303-308
- 101 Lendway PG: Anastomosis of digital vessels. *Med J Aust* 1968; 2: 723-724
- 102 Leppaniemi AK, Wherry DC, Soltero RG, Pikoulis E, Hufnagel HV, Fishback N, Rich NM: A quick and simple method to close vascular, biliary, and urinary tract incisions using the new VCS : A preliminary report. *Surg Endosc* 1996; 10(7): 771-774
- 103 Leppaniemi AK, Wherry D, Pikoulis E, Hufnagel H, Waasdorp C, Fishback N, Rich N: Arterial and venous repair with vascular clips: Comparison with suture closure. *J Vasc Surg* 1997; 26(1): 24-28
- 104 Leppaniemi AK, Wherry D, Pikoulis E, Hufnagel H, Waasdorp C, Fishback N, Rich N: Common bile duct repair with titanium staples. Comparison with suture closure. *Surg Endosc* 1997; 11(7): 714-717
- 105 Leppaniemi AK, Wherry DC, Pikoulis E, Hufnagel HV, Fishback N, Rich NM: Ureteral repair with titanium staples: comparison with suture closure. *Urology* 1998; 51(4): 553-557
- 106 Lexer E: Die ideale Operation des arteriellen und arteriovenösen Aneurysma. *Arch Klin Chir* 1907; 83: 459-477

- 107 Li YN, Wood MB: End-to-side-anastomosis in the dog using the 3M precise microvascular anastomotic system: a comparative study. *J Reconstr Microsurg* 1991; 7(4): 345-350
- 108 Lidman D, Daniel K: The normal healing process of microvascular anastomoses. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1981; 15: 103-110
- 109 Liebermann-Meffert DMI, Luescher U, Neff U, Ruedi T, Allgöwer M: Esophagectomy without thoracotomy: Is there a risk of intramediastinal bleeding? A study on blood supply of the esophagus. *Ann Surg* 1987; 206(2): 184-192
- 110 Liebermann-Meffert DMI, Meier R, Siewert RJ: Vascular anatomy of the gastric tube used for esophageal reconstruction. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1110-1115
- 111 Littmann H: Ein neues Operationsmikroskop. *Klein Monatsbl Augenheilkd* 1954; 124: 473-476
- 112 Longa EZ, Weinstein PR, Chater G: Scanning electron microscopy studies of needle and suture damage in rat carotid and femoral arteries. *Microsurgery* 1984; 5(4): 169-174
- 113 Macchiarelli G, Familiari G, Caggiati A, Magliocca FM, Riccardelli F, Miani A, Motta PM: Arterial repair after microvascular anastomosis. *Acta Anat* 1991; 140: 8-16
- 114 Madras PN, Ward CA, Johnson WR, Singh PI: Anastomotic hyperplasia. *Surgery* 1981; 90(5): 922-923
- 115 Malis LI: Bipolar coagulator in microsurgery. In: "Microvascular surgery", Donaghy & Yasargil (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1967, 126-130
- 116 Mallina RF, Miller TR, Cooper P, Christie SG: Surgical stapling. *Sci Am* 1962; 207: 48
- 117 Malt RA, McKhann CF: Replantation of severed arms. *JAMA* 1964; 189: 114-120
- 118 Maroon JC, Roberts, Esther, Numoto M, Donaghy RMP: Microvascular surgery: Simplified instrumentation. Technical note. *J Neurosurg* 1973; 38: 119
- 119 Maxwell KL, McDougall EM: Laparoscopic ureteroureterostomy using vascular closure staples in porcine model. *J Endourol* 1998; 12(3): 265-268
- 120 McCarthy WJ, LoCicero J, Hartz RS, Yao JS: Patency of laser-assisted anastomoses in small vessels: one-year follow-up. *Surgery* 1987; 102(2): 319-326

- 121 McGraw JB, Furlow LT Jr.: The dorsalis pedis arterialized flap. A clinical study.  
Plast Reconstr Surg 1975; 55: 177-85
- 122 McLean DH, Buncke HJ Jr: Autotransplantation of omentum to a large scalp defect with microsurgical revascularisation.  
Plast Reconstr Surg 1972; 49: 268-274
- 123 Merell SW, Lawrence PF: Initial evaluation of absorbable polydioxanone suture for peripheral vascular surgery.  
J Vasc Surg 1991; 14: 452-456
- 124 Miehke A: Geschichte der Mikrochirurgie  
Urban & Schwarzenberg, München 1996
- 125 Muir ES: A new device for anastomosing blood vessels.  
Lancet 1914; 34: 211-213
- 126 Nakayama K: A simple new apparatus for small vessel anastomosis.  
Surg 1962; 52: 918-931
- 127 Nakayama K, Yamamoto K, Tamiya T, Makino H, Odaka M, Ohwada M, Takahashi H: Experience with free autografts of the bowel with a new venous anastomosis apparatus.  
Surgery 1964; 53: 796-802
- 128 Nataf P, Kirsch WM, Hill AC, Anton T, Zhu YH, Ramadan R, Lima L, Pavie A, Cabrol C, Gandjbakhch: Nonpenetrating clips for coronary anastomosis.  
Ann Thorac Surg 1997; 63: 135-137
- 129 Nightingale G, Fogdestam J, O'Brien B: Scanning electron microscope study of experimental microvascular anastomoses in the rabbit.  
Brit J Plast Surg 1980; 33: 283-298
- 130 Nitze M: Kongress in Moskau.  
Centralbl Chir 1897; 24: 1042
- 131 Nylander G, Ragnarsson R, Berggren A, Östrup LT: The Unilink system for mechanical microvascular anastomosis in hand surgery.  
J Hand Surg 1989; 14A(1): 44-48
- 132 Nylén CO: The microscope in aural surgery, its first use and later development.  
Acta Otolaryngol Supple 1954; 116: 226-240
- 133 O'Brien BMcC: The tricloscope-a triple operating microscope.  
Plast Reconstr Surg 1970; 45: 279
- 134 O'Brien BMcC, Henderson PN, Bennett RC, Crock GW: Microvascular surgical technique.  
Med J Aust 1970; 1: 722

- 135 O'Brien BMcC, Crock GW, Bennett RC, Henderson PN, Galbraith JEK: Experimental and clinical microsurgery. Med J Aust 1970; 1: 708-725
- 136 O'Brien BMcK, Miller GDH: Saving the amputated digit and hand. Med J Aust 1973; 1: 558-562
- 137 Oberg KC, Robinson J, Kirsch WM: Intrauterine and juxtantatal repair of syndactily in fetal mice. J Reprod Med 1992; 37(7): 1-9
- 138 Oberg KC, Robles AE, Ducsay CA, Childers BJ, Rasi CR, Gates DL, Kirsch WM, Hardesty RA: Endoscopic excision and repair of simulated bilateral cleft lips in fetal lambs. J Plast Reconstr Surg 1997; 102: 1-9
- 139 Oberg KC, Robles AE, Ducasy CA, Rasi CR, Rouse GA, Childers BJ, Evans ML, Hardesty RA: Endoscopic intrauterine surgery in primates: overcoming technical obstacles. Surg Endosc 1999; 13(4): 420-426
- 140 Obora Y, Tamaki N, Matsumoto S: Nonsuture microvascular anastomosis using magnet rings: Preliminary report. Surg Neurol 1978; 9: 117-120
- 141 Okada M, Shimizu K, Ikuta H, Horii H, Nakamura K: An alternative method of vascular anastomosis by laser : experimental and clinical study. Lasers Surg Med 1987; 7(3): 240-248
- 142 Östrup LT, Berggren A: The Unilink instrument system for fast and safe microvascular anastomosis. Ann Plast Surg 1986; 17: 521-525
- 143 Östrup LT: Anastomosis of small veins with suture or Nakayama`s apparatus. Scand J Plast Reconstr Surg 1976; 10: 9-17
- 144 Östrup LT: Microvascular surgery. Scand J Plast Reconstr Surg 1976; 10: 18-28
- 145 Papalois VE, Romagnoli J, Hakim NS: Use of vascular closure staples in vascular access for dialysis, kidney and pancreas transplantation. Int Surg 1998; 83(2): 177-180
- 146 Pauli S, Lauwers P: Stapled versus hand-sewn vascular anastomoses. An experimental study in the rabbit. Eur Surg Res 2000; 32(1): 39-42
- 147 Payr E: Beiträge zur Technik der Blutgefäß- und Nervennaht nebst Mitteilungen über die Verwendung eines resorbierbaren Metalles in der Chirurgie. Arch Klein Chir 1900; 62: 67-93

- 148 Payr E: Zur Frage der circulären Vereinigung von Blutgefäßen mit resorbierbaren Prothesen.  
Arch Klein Chir 1904; 72: 32-54
- 149 Pikoulis E, Rhee P, Nishibe T: Arterial reconstruction with vascular clips is safe and quicker than sutured repair.  
Cardiovasc Surg 1998; 6: 573-578
- 150 Pikoulis E, Rhee P, Nishibe T, Burris D, Leppaniemi A, Fishback N, Wherry DC, Rich NM: Rapid arterial anastomosis with titanium clips.  
Am J Surg 1998; 175(6): 494-6
- 151 Pikoulis E, Rhee P, Nishibe T, Leppaniemi A, Wherry D, Rich N: Arterial repair with synthetic patch by using titanium clips.  
J Trauma 2000; 48(2): 292-295
- 152 Piza – Katzer H: Mikrochirurgische Technik bei Gefäßen mit einem Durchmesser unter 1,2mm (Homologe Aortentransplantation).  
Vasa 1974; 3: 293-298
- 153 Quigley MR: Aneurysm formation after low power CO2 laser-assisted vascular anastomosis.  
Neurosurgery 1986; 18: 292-299
- 154 Quigley MR, Bailes JE, Kwaan HC, Vidovich D, Nora P, Cerullo LJ: Laser-assisted end-to-side anastomoses.  
J Reconstr Microsurgery 1987; 3(4): 277-279
- 155 Quigley MR, Heiferman K, Kwaan HC, Vidovich D, Nora P, Cerullo LJ: Laser-sealed arteriotomy: a reliable aneurysm model.  
J Neurosurg 1987; 67(2): 284-287
- 156 Ragnarsson R, Berggren A, Östrup LT: Microvascular anastomoses in irradiated vessels: A comparison between the Unilink system and sutures.  
Plast Reconstr Surg 1990; 85(3): 412- 418
- 157 Ragnarsson R, Berggren A, Ostrup LT: Arterial end-to-side anastomosis with the Unilink system. Ann Plast Surg 1989; 22(5): 405-415
- 158 Ragnarsson R, Berggren A, Ostrup LT: Long term evaluation of the Unilink anastomotic system. A study with light and scanning electron microscopy.  
Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 1992; 26(2):167-171
- 159 Ragnarsson R, Berggren A, Ostrup LT: Microvascular anastomosis of interpositional vein grafts with the Unilink system. A comparative experimental study.  
Scand J Plast Reconstr Hand Surg 1989; 23(1): 23-28
- 160 Ragnarsson R, Berggren A, Östrup LT: Microvenous end-to-side anastomosis: an experimental study using the Unilink system and sutures.  
J Reconstr Microsurg 1989; 5: 217-224

- 161 Rampillon F, Hailaud Y-M, Malka G, Justrabo E: Microsurgical sutures using non-penetrating clips. Experimental study on 15 rat aorta. *Ann Chir Plast Esthet* 1996; 41(4): 381-383
- 162 Rhee P, Sharpe R, Huynh T: Use of titanium vascular staples in trauma. *J Trauma* 1998; 45: 1097-1099
- 163 Romeis: Doppelfärbung mit Hämalaun-Eosin. In: „Mikroskopische Technik“ Romeis B (Hrsg.), Oldenbourg, Wien 1968, 16. Auflage, 235-236
- 164 Rygg IH, Westengaard E, Fredriksen T: A new method for fixation of prosthetic cardiac valves and and closure of the arteriotomy with staples. *J Cardiovasc Surg* 1963; 4: 467-470
- 165 Samuels PB: Method of blood vessel anastomosis by means of metal clips. *Arch Surg* 1954; 70: 29-38
- 166 Sasson HN, Stofman GM, Berman P: Clinical use of the 3M 2.5 mm mechanical microcoupling device in free tissue transfer. *Microsurgery* 1994; 15(6): 421-423
- 167 Schild AF, Raines J: Preliminary prospective randomized experience with vascular clips in the creation of arteriovenous fistulae for hemodialysis. *Am J Surg* 1999; 178(1):33-37
- 168 Schmiedt W, Gruber G, Iversen S, Oelert H: Laser welding-suitable for vascular anastomosis? *Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 42(6): 333-336
- 169 Schmitt W: Our surgical heritage. Alexis Carrel (1873-1944). *Zentralbl Chir* 1983; 108(8): 495-503
- 170 Seidenberg B, Hurwitt ES, Carton CA: The technique of anastomosing small arteries. *Surg Gynecol Obstet* 1958; 106: 743
- 171 Sottiurai VS, Sue SL, Feinberg EL, Bringaze WL, Tran AT, Batson RC: Distal anastomotic intimal hyperplasia: biogenesis and etiology. *Eur J Vasc Surg* 1988; 2(4): 245-256
- 172 Steichen FN, Ravitch MM: History of mechanical devices and instruments for suturing. In: “Current problems in surgery”. Ravitch MM, Steichen FM, Austen WG, Scott HW, Fonkalsrud EW, Polk HC (Hrsg.), Chicago: Year Book Medical 1982: 3-51
- 173 Sultan SA, Madharan P, Evoy D, Purcell EM, Colgan MP, Moore DJ, Shanik GD: Arcuate-legged nonpenetrating vascular closure staples (VCS): Early experience. *Ann Vasc Surg* 2001; 15: 338-342

- 174 Tamai S, Sasauchi N, Hori Y, Tatsumi Y, Okuda H: Microvascular surgery in orthopaedics and traumatology.  
J Bone Joint Surg 1972; 54B: 637-646
- 175 Tamai S, Hori Y, Tatsumi Y, Okuda H, Mii Y: Little finger replantation in a 20-month-old child : A case report.  
Brit J Plast Surg 1974; 27: 1-4
- 176 Thurston JB, Buncke HJ, Chater NL, Weinstein PR: A scanning electron microscopy study of micro-arterial damage and repair.  
Plast Reconstr Surg 1976; 57(2): 197-203
- 177 Tomasello F, Spandaro A, Albanese V, Conforti P: SEM evaluation of endothelial changes following end-to-side microvascular anastomoses in the rat.  
J Neurosurg 1981; 54(4): 525-531
- 178 Tredway DR, Kirsch WM, Zhu YH, Weber K, Norburg M, Saukel GW, Seraj I: A new concept for anastomosis of the fallopian tube: Tissue reconstruction with nonpenetrating, arcuate, legged clips in the rat model.  
Fertility and Sterility 1994; 62(3): 624-628
- 179 Tschopp HM: Small artery anastomosis, using a cuff of dura mater and a tissue adhesive.  
Plast Reconstr Surg 1975; 55: 606
- 180 Tuffier M: De l'intubation dans les plaies des grosses arteres.  
Bull Acad Natl Med 1915; 74: 455-457
- 181 Vale BH, Frenkel A, Trenka-Benthin S, Matlaga BF: Microsurgical anastomosis of rat carotid arteries with the CO2 laser.  
Plast Reconstr Surg 1986; 77(5): 759-766
- 182 Vinters HV, Galil KA, Rundie MJ, Kaufmann JCE: The histotoxicity of cyanoacrylates.  
Neuroradiology 1985; 27: 279-283
- 183 Vogelfanger IJ, Beattie WG: A concept of automation in vascular surgery: a preliminary report on a mechanical instrument for arterial anastomosis.  
Can J Surg 1958; 1: 262
- 184 Von Brücke H: Über ein neuartiges chirurgisches Nähinstrument.  
Zentralbl Chir 1935; 62: 1684-1686
- 185 Weinrib H, Schenck RR, Sadr B: The external ring method of microvenous anastomosis: A new experimental concept.  
Microsurgery 1983; 4: 134-139
- 186 Weissberg D, Goetz RH: Necrosis of arterial wall following application of methyl 2-cyanoacrylate.  
Surg Gynecol Obstet 1964; 119: 1248-1252

- 187 Werker PMN, Kon M: Review of facilitated approaches to vascular anastomosis surgery.  
Ann Thorac Surg 1997; 63:122-127
- 188 White RA, Kopchok G, Donayre C, White G, Lyons R, Fujitani R, Klein SR, Uitto J: Argon laser-welded arteriovenous anastomoses.  
J Vasc Surg 1987; 6(5): 447-453
- 189 White RA, Kopchok GE, Vlasak J, Hsiang Y, Fujitani RM, White GH, Peng SK: Experimental and early clinical evaluation of vascular anastomoses with argon laser fusion and the use of absorbable guy sutures: a preliminary report.  
J Vasc Surg 1990; 12(4): 401-406
- 190 White RA, Kopchok GZ: Laser vessel sealing with the argon laser.  
Lasers Surg Med 1987; 7: 229-263
- 191 Wiman D, Östrup LT, Eneström S: The effect of dextran on the incidence of thrombosis in microvenous Nakayama ring pin anastomoses.  
Scand J Plast Reconstr Surg 1979; 13: 263-268
- 192 Woodward SC, Herrmann JB, Cameron JL, Brandes G, Sulaski EJ, Leonard F: Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives in the rat.  
Ann Surg 1965; 162: 113-116
- 193 Yamamoto N, Nakai H, Satoh Y, Oshima Y: Clinical application of a nonpenetrating microvascular stapling device for vascularized free tissue transfer.  
Ann Plast Surg 1999; 42(1): 49-55
- 194 Zeebregts CJ, Van Den Dungen JJ, Kalicharan D, Cromheecke M, Van Der Want J, Van Schilfgaarde R: Nonpenetrating vascular clips for small-caliber anastomosis.  
Microsurgery 2000; 20(3): 131-138
- 195 Zelt DT, LaMuraglia GM, L'Italien GJ, Megerman J, Kung RT, Stewart RB, Abbott WM: Arterial laser welding with a 1.9 micrometer Raman-shifted laser.  
J Vasc Surg 1992; 15(6): 1025-1031
- 196 Zhang I, Kolker AR, Choe EI, Bakshandeh N, Josephson G, Wu FC, Siebert JW, Kasabian AK: Venous microanastomosis with the Unilink system, sleeve, and suture techniques: A comparative study in the rat.  
J Reconstr Microsurg 1997; 13(4): 257-261
- 197 Zhu YH, Kirsch WM, Cushman R, Becker K, McCabe W, Kornfeld M, Saland L, Cooper VR: Comparison of suture and clip for microvascular anastomosis.  
Surg forum 1985; 36: 492-495
- 198 Zhu YH, Kirsch WM, Tredway D, Weber K, Norburg M, Saukel GW, Oberg KC, Seraj I, Chrisler J: Nonpenetrating arcuate-legged clip reconstruction of the rat uterine horn.  
J Am Association Gyn Laparo 1991; 1: 395-400

**8.2 Abbildungsverzeichnis****Seite**

Abb. 1: Verwendetes chirurgisches Instrumentarium	24
Abb. 2: Verschluß der muskulären Bauchwand mit fortlaufender Naht	25
Abb. 3: Verschluß der Bauchhaut mit Einzelknopfnähten	25
Abb. 4: Verwendetes mikrochirurgisches Instrumentarium	26
Abb. 5: Durchführung der Nahtanastomosierung nach Biemer (aus Biemer/Duspiva: Rekonstruktive Mikrogefäßchirurgie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1982, S.18f)	27
Abb. 6: Durchführung einer Nahtanastomose	28
Abb. 7: Fertiggestellte Nahtanastomose	28
Abb. 8: VCS®-Clipsystem	30
Abb. 9: Größenvergleich zwischen Mikroclip der Größe "S" und Nahtmaterial der Stärke 9-0	30
Abb. 10: Durchführung der Clipanastomosierung (aus: Dokumentationsmaterial zum VCS®-Clip-Applier-System), Anastomosenvorbereitung, Gefäßenden von Adventitia befreit	31
Abb. 11: Durchführung der Clipanastomosierung (aus: Dokumentationsmaterial zum VCS®-Clip-Applier-System), Eversion der Gefäßenden mittels Adaptionseversionspinzette	32
Abb. 12: Durchführung der Clipanastomosierung (aus: Dokumentationsmaterial zum VCS®-Clip-Applier-System), Applikation eines Mikroclips mittels Clipapplikator	32
Abb. 13: Durchführung der Clipanastomosierung (aus: Dokumentationsmaterial zum VCS®-Clip-Applier-System)	32
Abb. 14: Durchführung einer Clipanastomose, Adaption der Gefäßenden	33
Abb. 15: Durchführung einer Clipanastomose, Applikation eines Mikroclips	33
Abb. 16: Durchführung einer Clipanastomose, applizierter Mikroclip	33
Abb. 17: Fertiggestellte Clipanastomose in situ	33
Abb. 18: Abdominelle Aorta mit Clipanastomose in situ	36
Abb. 19: Abdominelle Aorta mit Nahtanastomose in situ	36
Abb. 20: Perfusionsgerät (Fa. USSC, Norwalk, USA)	38

Abb. 21: Unter physiologischem Druck mit Röntgenkontrastmittel perfundiertes Aortenteilstück, Kanülenspitze markiert die Anastomose	39
Abb. 22: Angiographie einer nahtanastomosierten Aorta, Kanülenspitzen markieren die Anastomose	39
Abb. 23: preoperative Sonographie der infrarenalen Aorta im geplanten Anastomosenbereich, Ermittlung des Gefäßdurchmessers	41
Abb. 24: postoperative Sonographie einer clipanastomosierten infrarenalen Aorta, Stenosierung an der Anastomosenstelle	41
Abb. 25: Schnittebenen der histologischen Präparate	42
Abb. 26: Nahtanastomose 14 Tage postoperativ, 15fache Vergrößerung, HE-Färbung	45
Abb. 27: Ausschnittsvergrößerung der Abb. 23; 40fache Vergrößerung, HE-Färbung	45
Abb. 28: Clipanastomose 14 Tage postoperativ, 15fache Vergrößerung, HE-Färbung	46
Abb. 29: Ausschnittsvergrößerung der Abb. 28; 40fache Vergrößerung, HE-Färbung	46
Abb. 30: Lichtmikroskopie - Ausguss einer Nahtanastomose 30d postOP mit Stenosierung	52
Abb. 31: Polarisationsmikroskopie - Ausguss einer Nahtanastomose 30d postOP	52
Abb. 32: Lichtmikroskopie - Ausguss einer Clipanastomose 30d postOP mit Stenosierung	52
Abb. 33: Polarisationsmikroskopie - Ausguss einer Clipanastomose 30d postOP	52
Abb. 34: Angiographie einer Nahtanastomose 1 Tag postoperativ	65
Abb. 35: Gefäßausguss eines nahtanastomosierten Gefäßes 7 Tage postoperativ	66
Abb. 36: Sonographie eines clipanastomosierten Gefäßes 1 Tag postoperativ	66
Abb. 37: Nahtanastomose 14d postoperativ, 40fache Vergrößerung, HE-Färbung	71
Abb. 38: Nahtanastomose 7d postoperativ, 40fache Vergrößerung, HE-Färbung	72
Abb. 39: Nahtanastomose 30d postoperativ, 40fache Vergrößerung, HE-Färbung	72
Abb. 40: Nahtanastomose 30d postoperativ, 100fache Vergrößerung, HE-Färbung	76
Abb. 41: Nahtanastomose 14d postoperativ, 100fache Vergrößerung, HE-Färbung	77
Abb. 42: Nahtanastomose 7d postoperativ, 100fache Vergrößerung, HE-Färbung	77
Abb. 43: Nahtanastomose, 3d postoperativ, 40fache Vergrößerung, HE-Färbung	82
Abb. 44: Nahtanastomose, 1d postoperativ, 100fache Vergrößerung, HE-Färbung	82
Abb. 45: Nahtanastomose 14d postoperativ, 40fache Vergrößerung, HE-Färbung	87
Abb. 46: Nahtanastomose 30 d postoperativ, 40fache Vergrößerung, HE-Färbung	87
Abb. 47: Nahtanastomose 30d postoperativ, 100fache Vergrößerung, HE-Färbung	91
Abb. 48: Nahtanastomose 14d postoperativ, 15fache Vergrößerung, HE-Färbung	91

**8.3 Tabellenverzeichnis****Seite**

Tab. 1: Anzahl der Versuchstiere und deren Zuteilung zu Anastomosierungsverfahren bzw. Kontrollgruppe mit jeweiliger Beobachtungsdauer	21
Tab. 2: Scoreverfahren - Ausprägung der Merkmale	43
Tab. 3: Bewertung der Endothelkontinuität	44
Tab. 4: Scoreverfahren - Beurteilungskriterien der einzelnen Parameter	44
Tab. 5: Protokoll zur Paraffineinbettung von Gewebeproben	47
Tab. 6: Protokoll zur Methylmetacrylateinbettung von Gewebeproben	49
Tab. 7: Anzahl der verwendeten Clips/Nähte	55
Tab. 8: Anastomosenzeit	56
Tab. 9: Nachblutung	57
Tab. 10: Lernkurve / Anastomosenzeit im zeitlichen Verlauf der Studie	58
Tab. 11: Korrelation zwischen Sonographie und Angiographie	59
Tab. 12: Korrelation zwischen Sonographie und Ausguss	60
Tab. 13: Stenosierung des Gefäßlumens in der Gesamtgruppe der Clipanastomosen und der Nahtanastomosen	61
Tab. 14: Stenosierung des Gefäßlumens getrennt nach Anastomosierungsmethode und Beobachtungsdauer	62
Tab. 15: Gefäßstenosierung in Abhängigkeit vom Gefäßdurchmesser	64
Tab. 16: Vergleich der Entzündungsreaktion bei clipanastomosierten bzw. nahtanastomosierten Gefäßen	68
Tab. 17: Ausprägung der Entzündungsreaktion bei nahtanastomosierten Gefäßen	69
Tab. 18: Ausprägung der Entzündungsreaktion bei clipanastomosierten Gefäßen	69
Tab. 19: Vergleich der Fremdkörperreaktion bei clipanastomosierten bzw. nahtanastomosierten Gefäßen	73
Tab. 20: Ausprägung der Fremdkörperreaktion bei nahtanastomosierten Gefäßen	74
Tab. 21: Ausprägung der Fremdkörperreaktion bei clipanastomosierten Gefäßen	74
Tab. 22: Vergleich der Medianekrose bei clipanastomosierten bzw. nahtanastomosierten Gefäßen	78
Tab. 23: Ausprägung der Medianekrose bei nahtanastomosierten Gefäßen	79
Tab. 24: Ausprägung der Medianekrose bei clipanastomosierten Gefäßen	79

Tab. 25: Vergleich der Intimahyperplasie bei clipanastomosierten bzw. nahtanastomosierten Gefäßen	83
Tab. 26: Ausprägung der Intimahyperplasie bei nahtanastomosierten Gefäßen	84
Tab. 27: Ausprägung der Intimahyperplasie bei clipanastomosierten Gefäßen	84
Tab. 28: Vergleich der Endothelkontinuität bei clipanastomosierten bzw. nahtanastomosierten Gefäßen	88
Tab. 29: Histologischer Zustand des Endothels bei nahtanastomosierten Gefäßen	89
Tab. 30: Histologischer Zustand des Endothels bei clipanastomosierten Gefäßen	89
Tab. 31: Vergleich der Thrombenbildung bei clipanastomosierten bzw. nahtanastomosierten Gefäßen	92
Tab. 32: Ausprägung der Thrombosierung bei nahtanastomosierten Gefäßen	93

## Lebenslauf



### *Persönliche Angaben*

- Name: Christian Todutza
- Geburtsdatum: 07.04.1973
- Geburtsort: Klausenburg
- Staatsangehörigkeit: Deutsch
- Familienstand: ledig
- Adresse: Wankstrasse 6, 82319 Starnberg

### *Ausbildung*

- Sept. 1980-März 1984 Grundschule in Hermannstadt, Rumänien
- Sept. 1984-Juli 1993 Gymnasium in Starnberg
- Aug. 1993 Abitur, Note: 1,5
- Okt. 1994-Mai 2001 Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München
- Sept. 1996 Ärztliche Vorprüfung, Note: 3,0
- Sept. 1997 1.Staatsexamen, Note: 2,0
- Apr. 2000 2.Staatsexamen, Note: 2,0
- Mai 2001 3.Staatsexamen, Note: 1,0
- Mai 2001 Ärztliche Prüfung, Gesamtnote: 1,66
- Seit Okt. 2001 Studium der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

### *Praktische Erfahrungen*

- Okt. 1993-Okt. 1994 Medizinische Pflegeausbildung und Assistententätigkeit im BWK Freising
- 1994-1996 Pflegetätigkeit in der Intensivstation der Inneren Medizin und der Chirurgie im KKH Starnberg
- März 1997-Apr. 1997 Famulatur in der Abteilung für Innere Medizin im KKH Starnberg
- Sept. 1997-Okt. 1997 Famulatur in der Abteilung für Herz-, Gefäß- und Thoraxchirurgie im Inselspital Bern, Schweiz
- Sept. 1998-Okt. 1998 Famulatur in einer gynäkologischen Praxis in Starnberg
- März 1999-Apr. 1999 Famulatur in der Plastisch-Rekonstruktiven Chirurgie im Brigham and Woman's Hospital der Harvard Medical School in Boston, USA
- Seit Aug. 1998 Assistententätigkeit im Schlaflabor der psychiatrischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar, München
- Apr. 2000-Aug. 2000 PJ in der Abteilung für Innere Medizin des Universitätsspitals Zürich, Schweiz
- Aug. 2000-Sept. 2000 PJ in der Abteilung für Chirurgie des MSKCC der Cornell University in New York, USA
- Okt. 2000-Nov. 2000 PJ in der Abteilung für Neurochirurgie und Skull Base Surgery im Brigham and Woman's Hospital der Harvard Medical School in Boston, USA
- Dez. 2000-März 2001 PJ in der Abteilung für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikums Rechts der Isar, München

### *Wissenschaftliche Tätigkeit*

- Seit Jan. 1998 Promotion. Thema: Mikrovaskuläre End-zu-End- Anastomosen mittels konventioneller Nahttechnik und dem VCS®-Clip. Eine vergleichende Untersuchung an der Ratte

## **Danksagung**

Die Mithilfe zahlreicher Freunde, Kollegen und Bekannten ermöglichte erst die Fertigstellung dieser Arbeit. In diesem Abschnitt möchte ich die Gelegenheit wahrnehmen, mich für die mir entgegengebrachte freundliche Unterstützung und Hilfe zu bedanken.

Herrn Univ.- Prof. Dr. med. E. Biemer, Vorstand der Abteilung für Plastische und Wiederherstellungschirurgie an der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, danke ich für die Überlassung des Themas, des Arbeitsplatzes und seine stets gewährte großzügige Unterstützung.

Ebenso möchte ich Herrn Univ.- Prof. Dr. med. B. Gänsbacher, Direktor des Institutes für experimentelle und onkologische Therapieforschung an der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, für die Bereitstellung der Labor- und Operationsräume sowie der nötigen Arbeitsmaterialien danken.

Mein besonderer Dank gebührt meinem Betreuer, Herrn Dr. med. M. Klöppel, der mir während der gesamten Durchführung dieser Arbeit mit Erfahrung, konstruktiven Impulsen und freundschaftlichem kritischem Ansporn zur Seite stand.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. med. Nguyen The Hoang danken, der mich vor allem in der Anfangsphase der Arbeit zusammen mit Herrn Dr. med. M. Klöppel in die Technik der mikrovaskulären Chirurgie und die mit dieser Arbeit verbundene experimentelle Methodik einführte.

Ich danke weiterhin allen Mitarbeitern des Instituts für experimentelle Onkologie und Therapieforschung, insbesondere den tierärztlichen Betreuern dieser Arbeit, Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt, Frau Dr. med. vet. J. Henke und Herrn Dr. med. vet. T. Brill, den OP-Schwestern, allen Tierpflegern für die gute Betreuung der Versuchstiere, den Fotografen für ihre Hilfe bei der Dokumentation.

Frau Dr. med. vet. M.-L. Schmeller, Frau Dr. med. vet. K. Herfeld und Frau Heinze danke ich für ihre Hilfe bei der Herstellung der histologischen Aufnahmen und deren histopathologische Auswertung.

Ich danke Herrn Univ. Prof. Dr. Alt und seinem kardiologischen Forschungsteam für deren freundliche Überlassung der Gerätschaften zur Anfertigung von histologischen Methylmetacrylatschnitten und die Einführung in diese histologische Technik.

Frau Dipl. math. R. Busch und Herrn Priv. Doz. Dr. med. vet. O. Petrovicz danke ich für die mathematische Konzeption dieser Arbeit und die präzise statistische Auswertung der ermittelten Daten.

An dieser Stelle möchte ich mich auch ganz besonders bei meiner Partnerin und Kollegin Isabelle Himsl für ihre langjährige Unterstützung und ihre stets wertvollen Anregungen bedanken.

Mein tiefster Dank aber gilt meinen Eltern, die durch ihr hohes Maß an mir entgegengebrachtem Verständnis, moralischer und nicht zuletzt finanzieller Unterstützung entscheidend meinen Werdegang und auch diese ihnen gewidmete Promotionsarbeit ermöglicht haben.