

Chirurgische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität  
München, Klinikum rechts der Isar  
(Direktor : Univ.-Prof. Dr. J.R. Siewert)

Abteilung für Plastische und Wiederherstellungschirurgie  
(Vorstand : Univ.-Prof. Dr. E. Biemer)

Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der  
Technischen Universität München  
(Direktor : Univ.-Prof. Dr. B. Gänsbacher )

# **Die Neovaskularisation im präformierten Gewebelappen in Abhängigkeit von der Implantation einer Silikon-Elastomerfolie**

Untersuchung am Tiermodell

Kai Oliver Kaye

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. F. Fend

Die Dissertation wurde am 03.12.2001 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 08.05.2002 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

## I. Einleitung

- I.1 Entwicklung und klinische Anwendung der freien Gewebelappen
- I.2 Problematik und Lösungsversuche
- I.3 Fragestellung und Zielsetzung der Studie

## II. Material und Methoden

- II.1 Studienkonzept und Versuchsgruppen
- II.2 Versuchstiere
- II.3 Anästhesie und Operationsvorbereitung
- II.4 Operationstechniken :
  - II.4.1 Versuchsgruppe ohne Silikon-Implantation
  - II.4.2 Versuchsgruppe mit Silikon-Implantation
  - II.4.3 Kontrollgruppe
- II.5 Therapie postoperativ und im Beobachtungszeitraum
- II.6 Beobachtungszeiträume
- II.7 Methoden der Auswertung :
  - II.7.1 Makroskopische Beurteilung
  - II.7.2 Mikroangiographische Untersuchungen :
    - II.7.2.1 Versuchsgruppen
    - II.7.2.2 Kontrollgruppen
    - II.7.2.3 Auswertungsverfahren
  - II.7.3 Histologische Untersuchungen

### **III. Ergebnisse**

III.1 Makroskopische Beurteilung

III.2 Komplikationen und Ausfallquote

III.3 Mikroangiographische Untersuchungen :

III.3.1 Gruppe 4 Tage

III.3.2 Gruppe 8 Tage

III.3.3 Gruppe 12 Tage

III.3.4 Gruppe 16 Tage

III.3.5 Gruppe 20 Tage

III.3.6 Kontrollgruppe

III.4 Statistische Gesamtdarstellung :

III.4.1 Modell 1 / 2 / Kontrolle

III.4.2 Perfusionsverhältnis kaudal / kranial

III.5 Histologische Untersuchungen :

III.5.1 Morphologie

III.5.2 Beurteilung der mit Kontrastmittel perfundierten Gefäße

### **IV. Diskussion**

IV.1 Beurteilung des Ansatzes und der Methoden

IV.2 Beurteilung der Ergebnisse und Ausblick

### **V. Zusammenfassung/ Summary**

### **VI. Abbildungsverzeichnis**

### **VII. Tabellenverzeichnis**

### **VIII. Abkürzungsverzeichnis**

### **IX. Literaturverzeichnis**

### **X. Danksagung**

## **I.1 Entwicklung und klinische Anwendung der freien Gewebelappen**

Seit ihrer ersten klinischen Anwendung 1973 durch DANIEL und WILLIAMS hat die freie mikrovaskuläre Lappentechnik einen so rasanten Bedeutungszuwachs erfahren, daß sie heute sicherlich zu einem der unverzichtbaren Elemente der modernen rekonstruktiven Chirurgie gezählt werden muß (BIEMER 1982 ; BERGER und SCHNEIDER 1993 ; HÖRL et al. 1994 ; STOCK et al. 1994).

Erst die simultane und konsequente Weiterentwicklung der mikrochirurgischen Techniken und der vermehrte klinische Einsatz haben die freie mikrovaskuläre Transplantation einer autologen Gewebeeinheit zu einem etabliertem Verfahren gemacht, welches das Spektrum der vorhandenen rekonstruktiven Techniken ergänzen und erweitern kann. Die Auswahl der anzuwendenden Technik aus diesem Spektrum sollte immer nach einer definierten Indikationsstellung erfolgen, um den Anforderungen des jeweils speziellen Defekts eines Patienten möglichst gerecht zu werden (STOCK et al. 1994).

Indikationen für den freien mikrovaskulären Transfer ergeben sich in allen Fällen, in denen die Versorgung durch eine lokale Lappenplastik mit Schwierigkeiten verbunden ist; diese können beispielsweise anatomischer oder metabolisch- pathologischer Natur sein (BIEMER 1986, BIEMER et al 1982). So ergeben sich Probleme bei der Deckung von Defekten am Kopf, an der Hand, am mittleren und distalen Unterschenkel und im Fußbereich. Desweiteren können Infektionen oder andere pathologische Prozesse im Wundbereich es notwendig machen, ein defektfernes Spendergebiet zu wählen und eine freie Gewebetransplantation vorzunehmen.

Diese freien Transplantate können aus nur einer Gewebeart bestehen (CLEMENT et al. 1984, EROL und SPIRA 1980, HIRASE et al. 1988, ITOH und ARAI 1992) oder aus mehreren Gewebearten zusammengesetzt ein; man unterscheidet hier beispielsweise freie fasziokutane Lappen, freie myokutane Lappen, freie osteomyokutane Lappen und einige Abwandlungsformen der genannten (DUARTE et al. 1987, DZWIERZYNSKI et al. 1995, ERK et al. 1983, HARIJ et al. 1973, WIECKO et al. 1980 ).Grundlage für die mikrovaskuläre Transplantation dieser Lappen ist jedoch immer die Existenz eines anatomisch definierten Gefäßstiels, welcher die Versorgung des Transplantates übernehmen kann.

## **I.2 Problematik und Lösungsversuche**

McKEE et al. formulierten schon 1982 die Grundprinzipien des freien Gewebetransfers:

- Ausreichende Blutversorgung über die Gefäße der Empfängerseite
- Möglichst perfekte Anastomose zwischen Empfängergefäß und Lappengefäßstiel
- Weitreichend verzweigtes Kapillarbett im Lappen selbst

Besonders der letzte Punkt trägt zu den Problemen und Limitationen des freien Gewebetransfers bei, da viele der für eine im Sinne von Hautkolorit, Hauttyp, Belastbarkeit und anderen Faktoren optimale Defektdeckung in Frage kommenden Gewebetypen die anatomischen Voraussetzungen eines suffizienten Gefäßbettes bzw. eines definierten Gefäßstieles nicht oder nur unzureichend erfüllen. Insgesamt sind Gewebeareale mit geeignetem anatomischen Gefäßverlauf am menschlichen Körper per se limitiert und können,

gerade beim polytraumatisierten und Verbrennungspatienten, nicht mehr zur Verfügung stehen.

Da neben den funktionellen Anforderungen an die plastische Defektdeckung auch die ästhetischen Aspekte eine immer größere Rolle spielen, sind insbesondere auch die bei der Entnahme der freien Transplantate entstehenden Hebedefekte ein limitierender Faktor; hierbei spielt auch die durch die Lage der Gefäße bedingte, oft nicht unerhebliche Dicke des Gewebelappens eine Rolle. Desweiteren verhindert eben diese anatomisch vorgegebene Struktur des Lappens häufig auch eine befriedigende Rekonstruktion feiner, dreidimensionaler Strukturen wie Nase oder Ohr. Ein weiteres wichtiges Problem ist die Versorgung eines Defektes mit mehreren Gewebetypen, wie z.B. Haut, Knochen und Knorpel im Kopfbereich; hier sind anatomisch definierte Spenderregionen oft gar nicht vorhanden.

Die oben genannten Probleme im Blick begann man schon Anfang 1980 Möglichkeiten zu erarbeiten, ortsfremde autologe Gefäßträger zu implantieren und dadurch eine neugeschaffene, anatomisch unabhängige Blutversorgung eines zu transplantierenden Gewebelappens zu garantieren. So begann man mit Gefäßträgern wie dem Omentum majus (EROL und SPIRA 1980 und 1981), in den folgenden Jahren konnten durch HIRASE et al. (1987) die Implantation verschiedener Gefäßstiele und die nachfolgende Vaskularisation von Haut-, Muskel-, Knorpel- und Knochengewebe gezeigt werden - der präformierte Lappen (‘prefabricated flap’) entstand.

Die Grundidee ist also, durch Implantation geeigneter Spendergefäße gestielte Lappen unabhängig vom lokalen Gefäßverlauf zu schaffen; die Auswahl der Entnahmeregion kann sich hierbei viel freier an der Gewebebeschaffenheit des Defekts orientieren, Gewebetyp, Transplantatdicke, Hautkolorit und -typ können passender als beim freien Lappen möglich gewählt werden.

Desweiteren ist es mit dieser Technik möglich, kombinierte Transplantate verschiedener Gewebetypen mit einer wesentlich geringeren Hebemorbidity zu gestalten, wodurch das Transplantationsangebot und die Variabilität solcher Lappen erheblich gesteigert wird. Außerdem ist auch das Einbringen künstlicher und heterologer, vorgeformter Gerüstsubstanzen durchführbar, die beispielsweise eine Rekonstruktion diffiziler Strukturen wie Nase oder Ohr erleichtern (KLÖPPEL et al. 1994).

Grundlage für die Versorgung des zu transplantierenden Lappens ist eine Neovaskularisation, deren Resultat eine ausreichende Verbindung zwischen dem implantierten Gefäßstiel und dem Gefäßbett des Lappens selbst sein muß, damit die Versorgung nach freier Transplantation nur über das mikrochirurgisch angeschlossene Trägergefäß erfolgen kann. Das grundsätzliche Stattfinden einer solchen Neovaskularisation konnte in mehreren experimentellen Studien nachgewiesen werden, die Faktoren aber, welche die Geschwindigkeit, die Intensität, die Qualität und die für eine erfolgreiche Transplantation benötigte Zeitdauer der Neovaskularisation beeinflussen, sind noch nicht völlig aufgeklärt und erfordern zum Zwecke der Standardisierung und Optimierung weitere Studien.

Die Untersuchung einiger dieser Faktoren soll auch Grundlage der Fragestellung dieser Arbeit sein.

### I.3 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Wie schon oben angeführt, ist die Neovaskularisation ein zentraler Punkt bei der Anlage von präformierten Lappen.

So konnten EROL und SPIRA schon 1976-1981 Neovaskularisation von Muskel-, Haut- und Knorpelgewebe durch einen Omentum-majus-Gefäßstiel eindrucksvoll nachweisen, 1981 wurden von SHEN, 1987-1989 von HIRASE et al. weitere experimentelle Modelle entwickelt, die sich allerdings noch nicht vornehmlich mit der Dauer bis zur möglichen, erfolgreichen Transplantation beschäftigten. 1993 veröffentlichten DUFFY et al. ein Modell der Neovaskularisation eines Hinterhauptareals beim Kaninchen nach der Implantation eines Gefäßbündels aus dem Ohr, nach verschiedenen Verweilzeiten gelang hier die erfolgreiche Transplantation.

Studien jüngerer Zeit beschäftigten sich nun spezieller mit den einzelnen Modalitäten der Neovaskularisation und der benötigten Zeit bis zur Transplantation. So versuchte ZHANG 1994 ein Verhältnis zwischen Gefäßträgergröße und maximal damit zu versorgender Hautfläche zu ermitteln; er kam hierbei zu einer Relation von 1:2. Eine Untersuchung von TARK und SHAW (1996) befasste sich ebenfalls mit diesem Verhältnis. Nach Studien von FALCO et al. (1992) und WINKEL et al. (1995) kann gefolgert werden, daß die Neovaskularisation zum einen durch Aussprossung neuer Gefäße, zum anderen durch Anschlußfindung zwischen ortsständigen und implantierten Gefäßen erfolgt; WINKEL et al. beobachteten an einer implantierten Vene bereits nach 5 Tagen morphologische Veränderungen wie Endothelzellmigration und Kapillarsprossen. Nach Studien von HICKEY et al. (1998) sind die Verbindungen nach 2-3 Wochen suffizient genug, um das Überleben des Lappens zu ermöglichen, Untersuchungen von KLÖPPEL et al. (1997) nennen einen ähnlichen Zeitrahmen.

Die Aussagen über den Zeitpunkt der Transplantierbarkeit sind höchst unterschiedlich, MORRISON et al. (1990) geben 12 Wochen als sicheren Zeitraum am Kaninchenmodell an, ONO et al. (1993) und KOSTAGLU et al. (1997) 8 Wochen, während KLÖPPEL et al. (1997) und FALCO et al. (1992) einen Zeitraum von 3 Wochen angeben, nachdem sich die Neovaskularisation nicht mehr signifikant von der Kontrollgruppe unterscheidet. HICKEY et al. (1998) verkürzen den Zeitraum auf 2 Wochen, indem sie lokal am Lappen im Kaninchenmodell bFGF applizieren.

Eine Abhängigkeit der Neovaskularisation von den Faktoren der physiologischen Angiogeneese auch im präformierten Lappen wurde schon von VOLKMANN (1982), HICKEY et al. (1998) und HOM et al. (1988) belegt, hierbei scheint insbesondere eine lokale Entzündungsreaktion im Rahmen der Wundheilung und die damit verbundene Ausschüttung angiogener Faktoren die Neovaskularisation zu beeinflussen (VOLKMANN 1982; HIRASE et al. 1987; MORRISON et al. 1990).

Dieser noch nicht ausreichend geklärte Themenkomplex von absolut benötigtem Zeitraum bis zur erfolversprechenden Transplantation und den diesen beeinflussenden Faktoren bietet Raum für weitere Forschung und wirft viele Fragen auf, von denen einige Grundlage dieser Arbeit sein sollen :

1. Ist die Geschwindigkeit der Neovaskularisation relativ oder absolut beeinflussbar durch eine intensivierete, systematische lokale Entzündungsreaktion ?
2. Ist die Intensität bzw. die Ausdehnung der Neovaskularisation beeinflussbar durch eine vermehrte systematische lokale Entzündungsreaktion ?
3. Ist der für eine sichere Transplantation benötigte Zeitraum durch eine solche Entzündungsreaktion absolut zu beeinflussen ?
4. Kann eine produktive, lokale Entzündungsreaktion ohne Komplikationen für die übrige Wundheilung durch einen Fremdkörperreiz gesteigert werden ?

Diese Fragen sollen an Hand eines tierexperimentellen Modells am Kaninchen untersucht und erarbeitet werden.

Aufgrund der vielen immer noch bestehenden Unsicherheiten und der fehlenden Standards ist die Technik des präformierten Lappens in der klinischen Anwendung auf einige Einzelfälle beschränkt , z.B. CLEMENT (1984), HALLOCK (1997), ITOH und ARAI (1992), KHOURI et al. (1991), SHEN (1981), PRIBAZ et al. (1994).

Zielsetzung dieser Arbeit ist es daher, durch die Untersuchung obengenannter Aspekte der Neovaskularisation dazu beizutragen, die Technik der Präformierung eines Gewebelappens zu standardisieren und zu optimieren und damit eventuell dieser Art des freien Gewebetransfers in absehbarer Zeit einen breiteren klinischen Einsatz zu ermöglichen.

## II. Material und Methoden

### II.1 Studienkonzept und Versuchsumfang

Die Entwicklung des tierexperimentellen Modells erfolgte in möglichst großer Anlehnung an die klinische Situation beim Menschen für die Anlage des präformierten Lappens. So wurde beim Kaninchen ein Bauchhautlappen der Größe 15 x 8 cm mit lateraler Basis gehoben, was einer Fläche von etwa 2/3 des Bauch/Brustbereichs des erwachsenen Tiers entspricht. In einem weiteren Schritt wurde nach einer medialen Hautinzision des Ober- und Unterschenkels die A. femoralis und in Fortsetzung die A. saphena magna bis zum Innenknöchel präpariert und dort abgesetzt, wobei alle Seitenäste ligiert wurden. Das entstandene kaudale Ende wurde in der Leiste mikrochirurgisch End-zu-End mit der dort abgesetzten V.femoralis anastomosiert. Der so entstandene Gefäßbogen («Loop») wurde anschließend nach kranial verlegt und im nächsten Operationsschritt auf der Unterseite des Bauchhautlappens fixiert. Zwei Modellvarianten wurden in einem letzten Operationsschritt realisiert:

- Bei Modell 1 erfolgte nun die direkte Rückverlagerung des so präformierten Lappens in situ unter primären Wundverschluß
- Bei Modell 2 erfolgte die Implantation einer dünnen Silikonfolie in Lappengröße direkt auf die Bauchwandfaszie mit anschließender Rückverlagerung des präformierten Lappens auf die Oberfläche der Folie und primärem Wundverschluß

Die während der gesamten Beobachtungszeit in situ verbleibende Silikonfolie im Modell 2 dient als Vermittler des zu untersuchenden Fremdkörper / Entzündungsreizes und verhindert gleichzeitig ein mögliches Einsprossen von Gefäßen aus der Bauchwand.

Ziel der Studie war es, die vom implantierten Gefäßstamm ausgehende Neovaskularisation in den 2 Modellen über 5 verschiedene Zeiträume hinweg zu vergleichen und durch verschiedene Untersuchungsmethoden (siehe II.8) qualitative und quantitative Aussagen über den Versorgungsstatus des präformierten Lappens zu machen.

Insgesamt wurden für die Studie 58 Tiere ausgewertet, die alle nach dem obengenannten OP-Modell operiert wurden; 28 in Modell 1 und 30 in Modell 2. Darüber hinaus kamen 4 nicht operierte Tiere als Kontrollgruppe zur Auswertung.

### II.2 Versuchstiere:

Die Studie wurde an Chinchilla Bastard Kaninchen durchgeführt, die aus laborspezifischen Zuchten stammen. Es wurden männliche und weibliche Tiere im Alter zwischen 10 Monaten und 1 Jahr operiert, das Gewicht zum Zeitpunkt der Operation lag zwischen 2200g und 3500g.

Die postoperative Unterbringung der Tiere erfolgte in Einzelhaltung mit Wasser und Futter ad libidum.

Tabelle 1 zeigt die Verteilung der einzelnen Tiere auf die Operationsmodelle und die Verweilzeiten.

*Tabelle 1:*

lfd. Tier-Nr.	Gewicht	Operationstyp	Zeitraum post OP
050 / 99	3,3 kg	Modell 1	4 Tage
029 / 99	3,5 kg	Modell 1	4 Tage
004 / 00	2,9 kg	Modell 1	4 Tage
078 / 00	3,0 kg	Modell 1	4 Tage
089 / 00	2,4 kg	Modell 1	4 Tage
076 / 00	2,6 kg	Modell 1	4 Tage
030 / 99	3,4 kg	Modell 2	4 Tage
023 / 99	3,1 kg	Modell 2	4 Tage
018 / 99	3,4 kg	Modell 2	4 Tage
014 / 99	3,2 kg	Modell 2	4 Tage
028 / 99	3,3 kg	Modell 2	4 Tage
019 / 99	3,5 kg	Modell 2	4 Tage
051 / 99	3,1 kg	Modell 1	8 Tage
106 / 99	2,6 kg	Modell 1	8 Tage
168 / 99	2,4 kg	Modell 1	8 Tage
178 / 99	3,3 kg	Modell 1	8 Tage
215 / 99	2,6 kg	Modell 1	8 Tage
216 / 99	3,0 kg	Modell 1	8 Tage
209 / 98	3,5 kg	Modell 2	8 Tage
020 / 99	3,4 kg	Modell 2	8 Tage
196 / 98	3,5 kg	Modell 2	8 Tage
009 / 99	3,5 kg	Modell 2	8 Tage
022 / 99	3,2 kg	Modell 2	8 Tage
199 / 98	3,4 kg	Modell 2	8 Tage
075 / 99	2,8 kg	Modell 1	12 Tage
076 / 99	2,6 kg	Modell 1	12 Tage
074 / 99	2,9 kg	Modell 1	12 Tage
081 / 99	2,5 kg	Modell 1	12 Tage
123 / 99	3,0 kg	Modell 1	12 Tage
223 / 99	2,7 kg	Modell 1	12 Tage
013 / 99	3,5 kg	Modell 2	12 Tage
021 / 99	3,5 kg	Modell 2	12 Tage
208 / 98	3,3 kg	Modell 2	12 Tage
003 / 99	3,4 kg	Modell 2	12 Tage
200 / 98	3,5 kg	Modell 2	12 Tage
197 / 98	3,5 kg	Modell 2	12 Tage
174 / 99	3,0 kg	Modell 1	16 Tage
017 / 00	3,1 kg	Modell 1	16 Tage

075 / 00	2,8 kg	Modell 1	16 Tage
020 / 00	3,2 kg	Modell 1	16 Tage
087 / 00	2,5 kg	Modell 1	16 Tage
018 / 00	3,0 kg	Modell 1	16 Tage
004 / 00	3,2 kg	Modell 2	16 Tage
010 / 99	3,5 kg	Modell 2	16 Tage
207 / 98	3,5 kg	Modell 2	16 Tage
215 / 98	3,4 kg	Modell 2	16 Tage
012 / 99	3,5 kg	Modell 2	16 Tage
011 / 99	3,4 kg	Modell 2	16 Tage
096 / 00	2,8 kg	Modell 1	20 Tage
121 / 00	3,0 kg	Modell 1	20 Tage
140 / 00	2,3 kg	Modell 1	20 Tage
141 / 00	2,2 kg	Modell 1	20 Tage
216 / 98	3,4 kg	Modell 2	20 Tage
214 / 98	3,5 kg	Modell 2	20 Tage
001 / 99	3,5 kg	Modell 2	20 Tage
187 / 98	3,4 kg	Modell 2	20 Tage
198 / 98	3,5 kg	Modell 2	20 Tage
002 / 99	3,5 kg	Modell 2	20 Tage
068 / 98	3,4 kg	Kontrolle 1	
069 / 98	3,3 kg	Kontrolle 2	
086 / 98	3,5 kg	Kontrolle 3	
107 / 98	3,5 kg	Kontrolle 4	

Alle Tiere wurden zwischen Juni 1998 und Juli 2000 im der Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der TU München operiert.

16 Tiere wurden zum Erlernen/Modifizieren des Modells operiert, darüber hinaus wurden 75 Tiere operiert, von denen 17 wegen Infektionen, Anästhesiezwischenfällen oder Thrombose des Gefäßstammes nicht in die Auswertung einfließen.

Diese Studie ist die 4. in einer Versuchsreihe über den präformierten Lappen (HOANG 1997, Schweinbeck 1999), aus der letzten vorangegangenen Studie von HOANG und WERNER (1999) wurden die Daten und Angiographien einer Studiengruppe und der Kontrollgruppe neu ausgewertet; so konnte auf weitere Versuchstiere verzichtet werden.

### II.3 Anästhesie und Operationsvorbereitung

Am Vortag der Operation werden alle Tiere gewogen und auf ihren Allgemeinzustand, insbesondere auch auf Atemwegserkrankungen hin untersucht.

Als Anästhesieverfahren wurde bei allen Tieren eine i.v. Mischnarkose gewählt (ERHARDT et al. 1986). Die Einleitung der Narkose erfolgt mit einer i.m. Injektion von

- Ketaminhydrochlorid (*Narketan*®) 50 mg / kg KGW
- Xylazin (*Xylapan*®) 4 mg / kg KGW

Nach Rasur beider Oberschenkelinnenseiten, des Abdomens und Brustbereichs und der Lagerung in Rückenlage mit Spreizstellung der Hinterläufe wird eine Venenverweilkanüle in eine Ohrvene einbracht; die Weiterführung der Narkose erfolgt nun als i.v. Narkose im obengenannten Mischverhältnis, allerdings in einer 2:10 Verdünnung mit NaCl 0,9 %. Je nach individueller Konstitution des Tieres reicht 1 ml der verdünnten Lösung für 10-15 min. Zusätzlich wird bei Tieren, bei denen die Analgesietiefe schwer zu kontrollieren ist, von Zeit zu Zeit Fentanyl (*Fentanyl-Janssen*®) 0,03 – 0,05 mg/ kg KGW i.v. gespritzt.

Kreislaufunterstützend erfolgt über die ganze Narkosezeit eine Infusion mit Ringer-Laktat-Lösung (30 ml/h/kg KGW ).

Unter nasal vorgelegten Sauerstoff ( 2L/min) atmen die Tiere spontan, die Intubation wird nur bei Ateminsuffizienz bzw. Kreislaufstillstand notwendig. Sauerstoffsättigung und Puls werden kontinuierlich über eine Zungensonde mit einem Pulsoxymeter (OHMEDA®, Louisville, USA) überwacht, hierbei liefert die Pulsfrequenz neben der regelmäßigen Prüfung von Korneal- und Zwischenzehenreflex einen wichtigen Fixpunkt für die Steuerung der Narkosetiefe. Um ein Auskühlen während der 5-6 Stunden dauernden Operation zu vermeiden erfolgt die Lagerung auf einer Heizdecke bei 35° C, die Augen werden mit Bepanthen®-Augensalbe geschützt.

Die Narkoseausleitung beginnt mit dem Verschluss der letzten Hautnaht, Sauerstoff und Wärmezufuhr werden beibehalten; die Dauer der Nachschlafphase/ Aufwachphase bestimmt sich vorrangig über die Gesamtnarkosedauer, hierbei wird bei Operationszeiten über 5 Stunden durch Rotlichtbestrahlung eine Hypothermie vermieden.

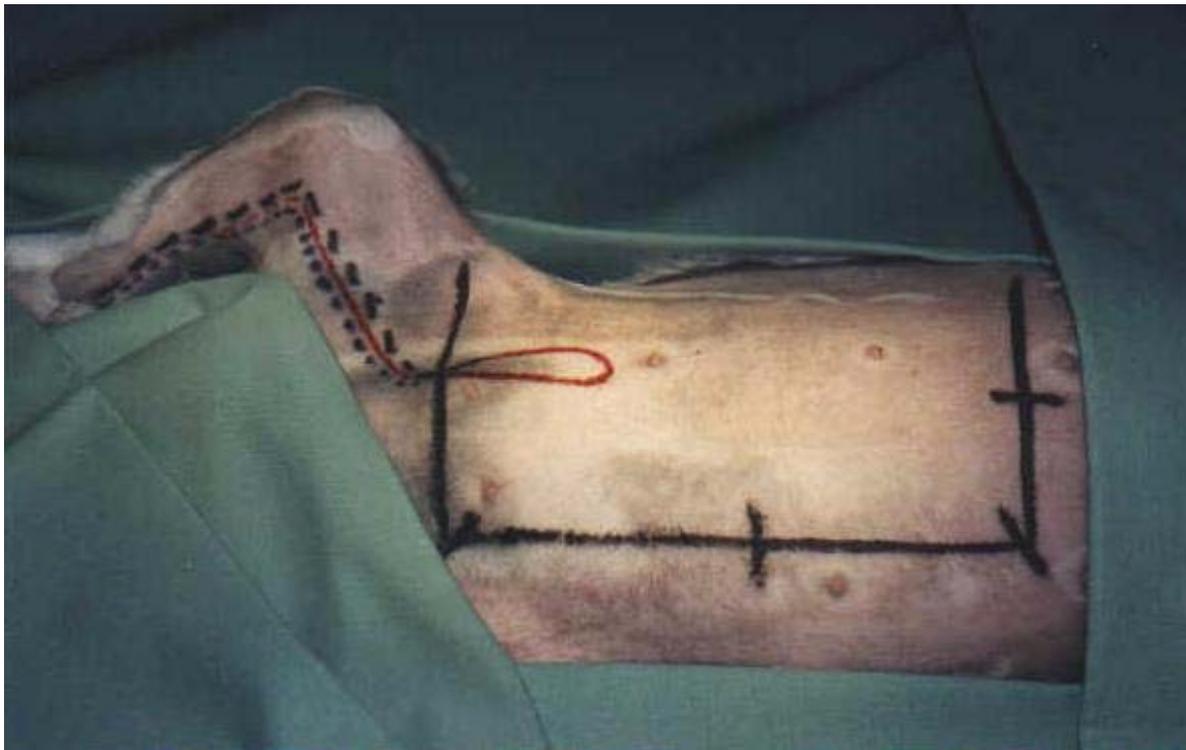
Die Operationsvorbereitungen beinhalten schließlich die sorgfältige Desinfektion des gesamten Operationsfeldes mit Neo-Kodan® und abschließende Abdeckung mit sterilen Tüchern.

## II.4 Operationstechniken

### II.4.1 Versuchsgruppe ohne Silikon-Implantation

Es wird auf der rechten Bauchwandseite ein Bauchhautlappen der Größe 15 x 8 cm eingezeichnet, wobei die laterale Längsseite die Basis bildet und die mediale Längsseite etwa 2 cm rechts von der Linea alba zu liegen kommt. Die kraniale Querseite verläuft etwa 1,5 cm unter dem Xyphoid, die kaudale Querseite kommt etwa 1 cm oberhalb der Austrittsstelle der A. femoralis in der Leiste zu liegen.

*Abbildung 1 : Planung des Bauchhautlappens*



Entlang der medialen, kaudalen und kranialen Linie erfolgt der Hautschnitt und die Durchtrennung aller Schichten einschließlich des M. panniculus carnosus, hierbei ist auf eine sorgfältige Blutstillung durch Elektrokoagulation zu achten. Die Hebung des Lappens erfolgt unter Schonung des lappeneigenen Gefäßnetzes, wobei der M. panniculus carnosus von der Bauchwandfaszie getrennt wird, diese Ablösung erfolgt bis zur lateralen Basis. Zum Schutz vor Austrocknung werden feuchte Kompressen auf die Bauchwand gelegt und der Lappen darauf zurückgelagert und mit Klemmen fixiert.

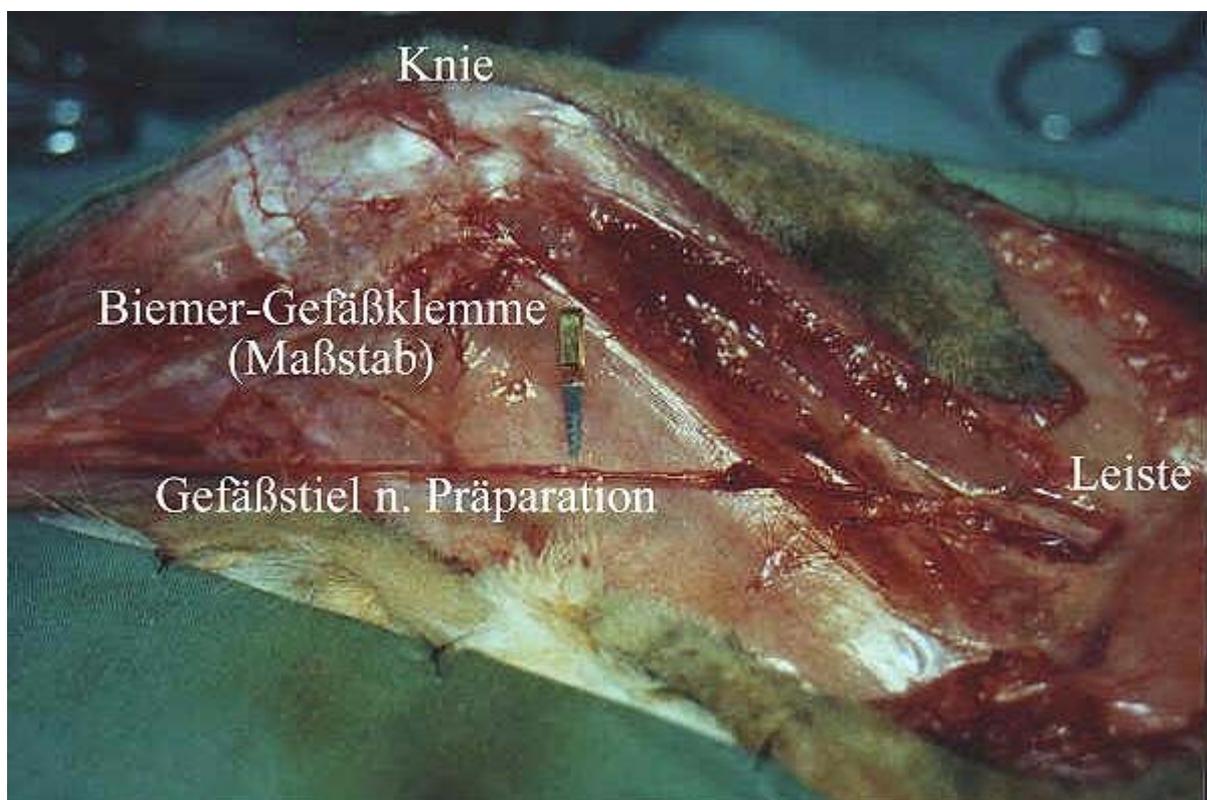
Es schließt sich eine Inzision des medialen Ober- und Unterschenkels bis zum Malleolus medialis an; der relativ oberflächlich auf den Muskelfaszien liegende Gefäßstamm wird unter dem OP-Mikroskop (J.K.H. Fibermatic®, USA, 4-12-fache Vergrößerung) von proximal nach distal freipräpariert, abgehende Gefäße werden hierbei ligiert und/oder koaguliert.

Wichtig ist hierbei die Infiltration des mit den Gefäßen verlaufenden N. femoralis mit Xylocain® und dessen größtmögliche Schonung.

Nach der Präparation verbleibt ein Gefäßstamm, dessen arteriellen Teil die A. femoralis und ihre Fortsetzung als A. saphena bis zum medialen Knöchel bildet, der venöse Teil besteht aus V. femoralis und der V. saphena magna, welche im Unterschenkelbereich fast immer als Doppelvene ausgebildet ist.

Zum anatomischen Verlauf der Bein Gefäße siehe auch BARONE (1973) und KRAUSE (1868).

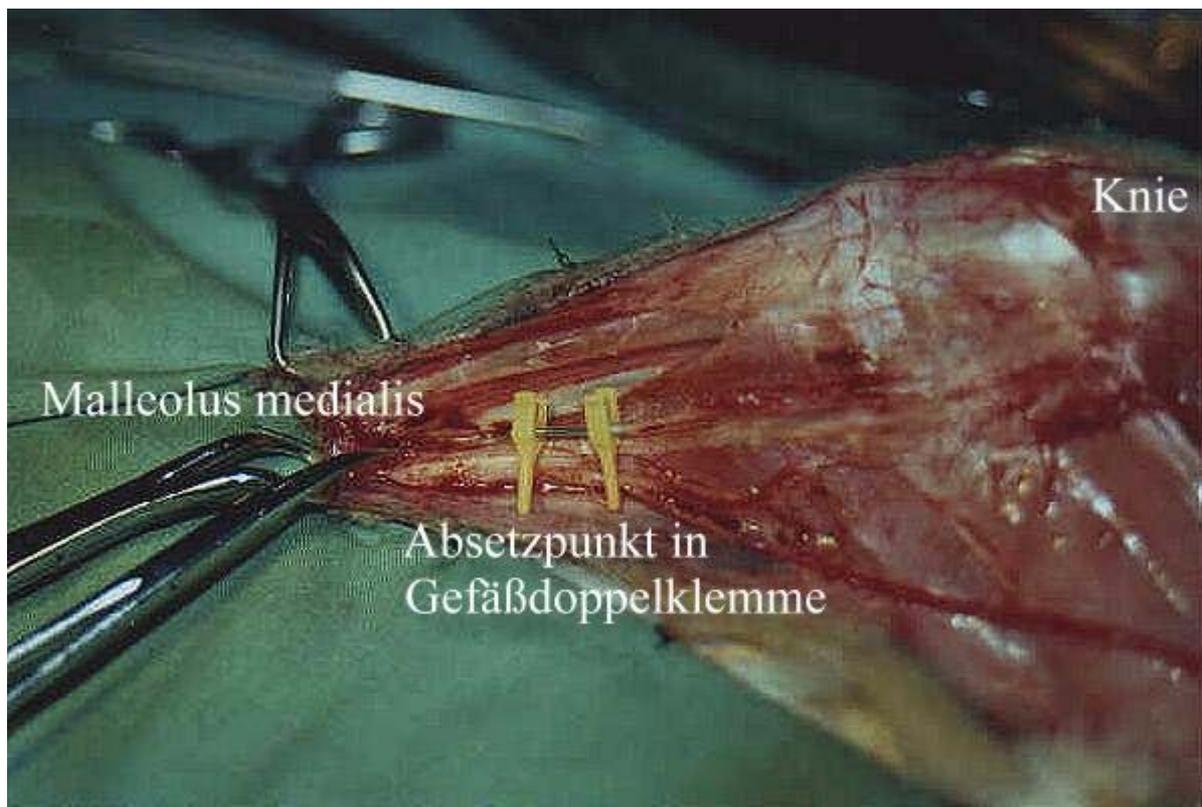
Abbildung 2 : Gefäßstiel nach Präparation



Die Vorbereitung des Gefäßstiels endet mit der Trennung des arteriellen Schenkels von den Venen, diese werden distal koaguliert und abgesetzt, proximal wird die V. femoralis ca. 2 cm nach Austritt aus der Leiste durch ein Gefäßklämmchen nach BIEMER verschlossen und abgesetzt.

Der letzte Schritt bei der Anlage des Gefäßstiels ist die Ligatur des distalen Endes der A.saphena und die Durchtrennung oberhalb der Ligatur nach Aufsetzen eines Gefäßdoppelklämmchens. Das entstandene distale Ende der A.saphena wird mit dem Doppelklämmchen möglichst rotationsfrei nach oben gezogen und der Gefäßstumpf der V.femoralis in das andere Ende des Doppelklämmchens eingebracht. Die vorher aufgesetzte Gefäßklemme nach Biemer wird entfernt.

Abbildung 3 : Distaler Absetzpunkt des Gefäßstiels



An beiden sich in der Gefäßdoppelklemme gegenüberliegenden Enden von A. saphena und V. femoralis erfolgt nun unter maximaler Vergrößerung ein sorgfältiges Abpräparieren der Adventitia. Anschließend anastomosiert man die Gefäße End-zu-End durch Einzelknopfnähte mit monofilen Nylonfaden (ETHICON® 10/0), hierzu werden je nach Gefäßkaliber 8-10 Einzelknopfnähte benötigt, um eine möglichst faltenfreie Adaptation und gute Dichtigkeit zu erreichen. Vor der Anastomosierung erhält das Tier 1000 I.E. Heparin i.v. (Heparin-Natrium 25.000-RATIOPHARM®).

Nach Entfernung der Gefäßdoppelklemme ist ein Gefäßbogen («Loop») mit einer Shunt-Perfusion von der A.saphena in die V.femoralis entstanden. Der ca. 6-7 cm lange Gefäßloop wird anschließend möglichst spannungs- und torsionsfrei nach kranial umgeschlagen und auf der viszeralen Seite des wieder aufgeklappten Bauchhautlappens fixiert, hierzu werden periadventitielle Einzelknopfnähte (ETHILON® 6/0) in ca. 1 cm Abstand verwandt.

Abbildung 4 : Gefäßstiel vor Anastomose

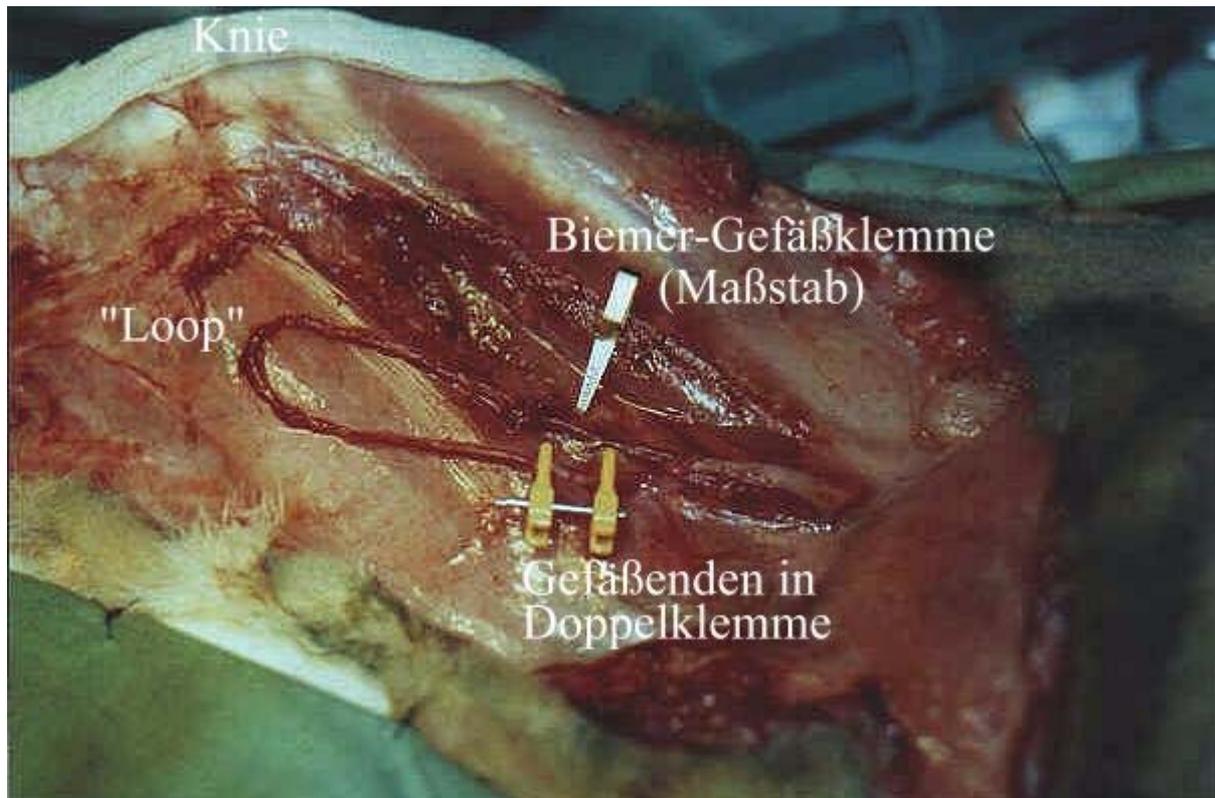
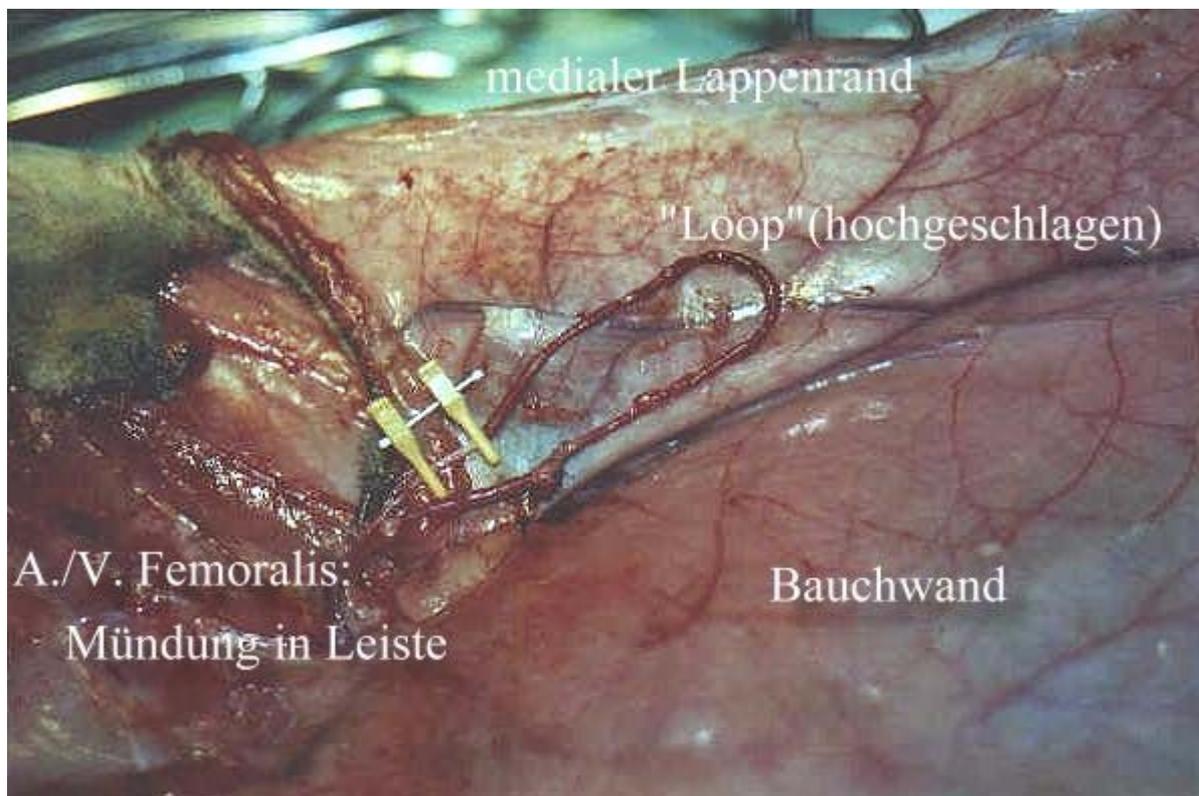
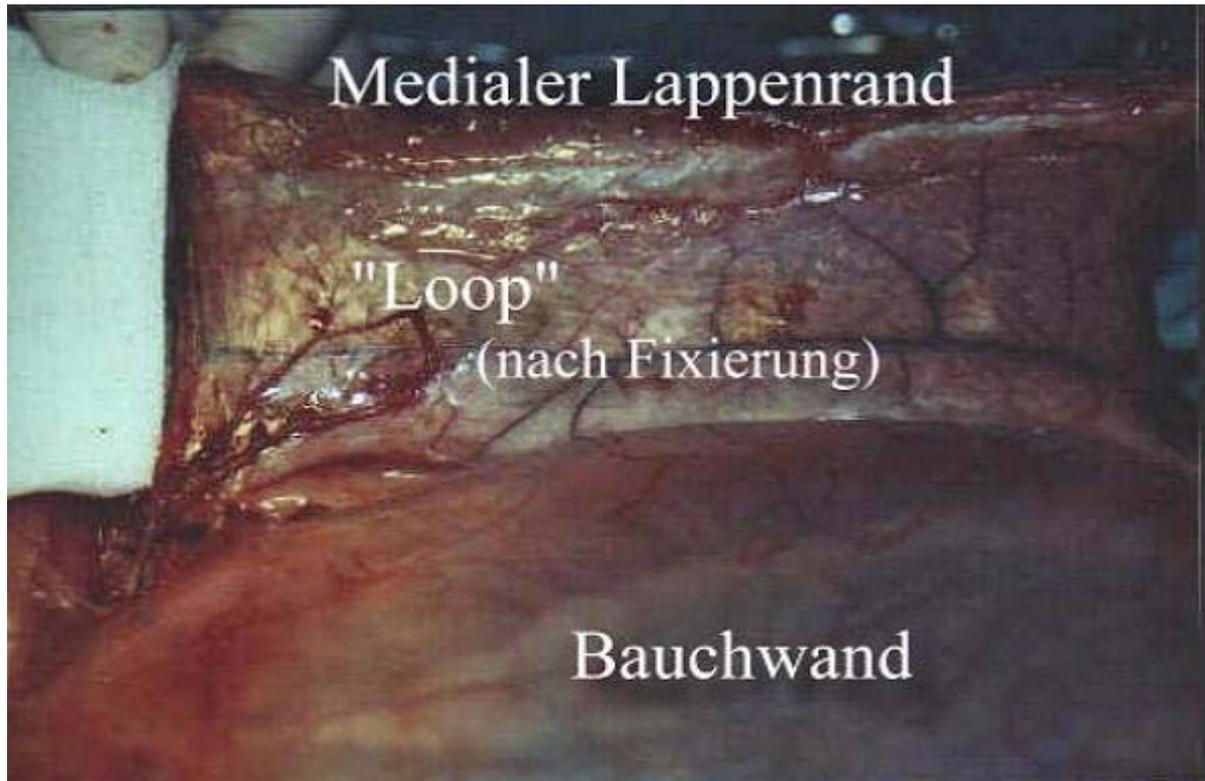


Abbildung 5 : « Loop » nach Anastomose



Die Anastomose kommt ca. 1 cm kranial vom kaudalen Lappenrand entfernt zu liegen und wird zum Schutz mit einem dünnen Stück Muskelgewebe aus dem Oberschenkel bedeckt. Die Lage des Loops sollte derart sein, daß möglichst viele lappeneigene (epigastrische) Gefäße gequert werden, um die Strecke für die Neovaskularisation und mögliche Anschlußfindung klein zu halten. Abschließend wird der gesamte Gefäßloop durch ein Faszienstück bedeckt, welches der gegenüberliegenden Bauchwandseite entnommen wird und mit Einzelknopfnähten (ETHILON® 6/0) rechts und links vom Gefäß in ca. 1 cm Abständen fixiert wird.

Abbildung 6 : « Loop » nach Fixierung



Der letzte Operationsabschnitt beinhaltet den möglichst spannungsfreien Wundverschluß aller Schichten, hierbei werden die subkutanen Schichten fortlaufend mit VICRYL® 4/0 verschlossen, die obere Hautnaht erfolgt als einfach fortlaufende Naht mit ETHILON® 3/0. Für den Hautverschluß am Bein hat sich eine fortlaufende Intrakutannaht mit ETHILON® 3/0 bewährt, da sie das Aufbeißen der Fäden durch das Tier verhindert.

Abbildung 7 : « Loop » nach Faszienbedeckung

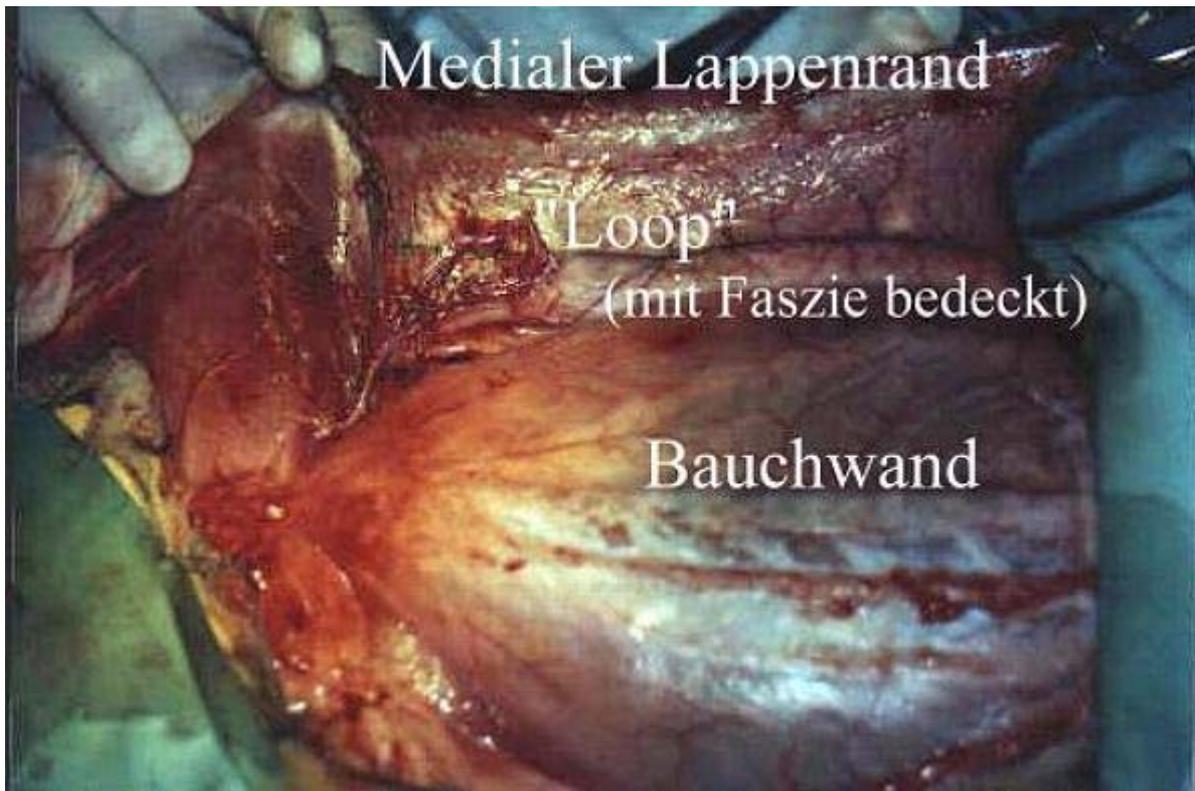
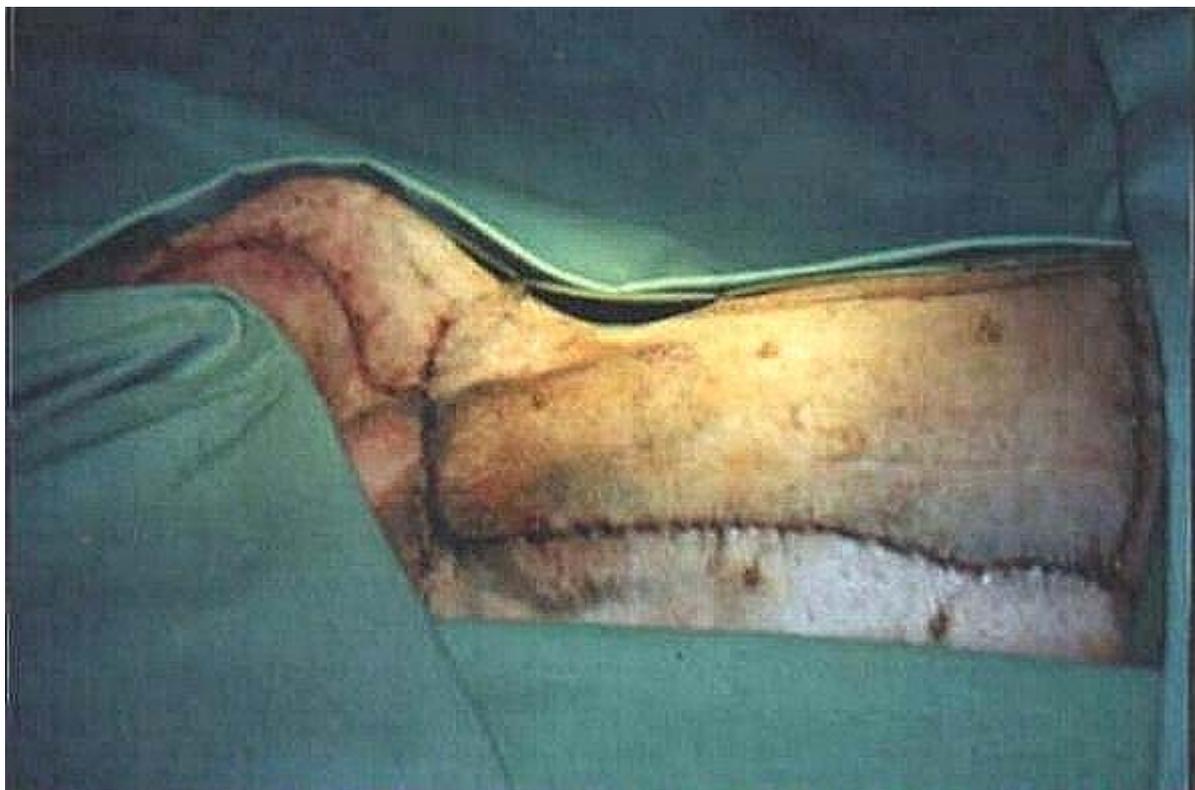


Abbildung 8 : Hautnähte bei Operationsende

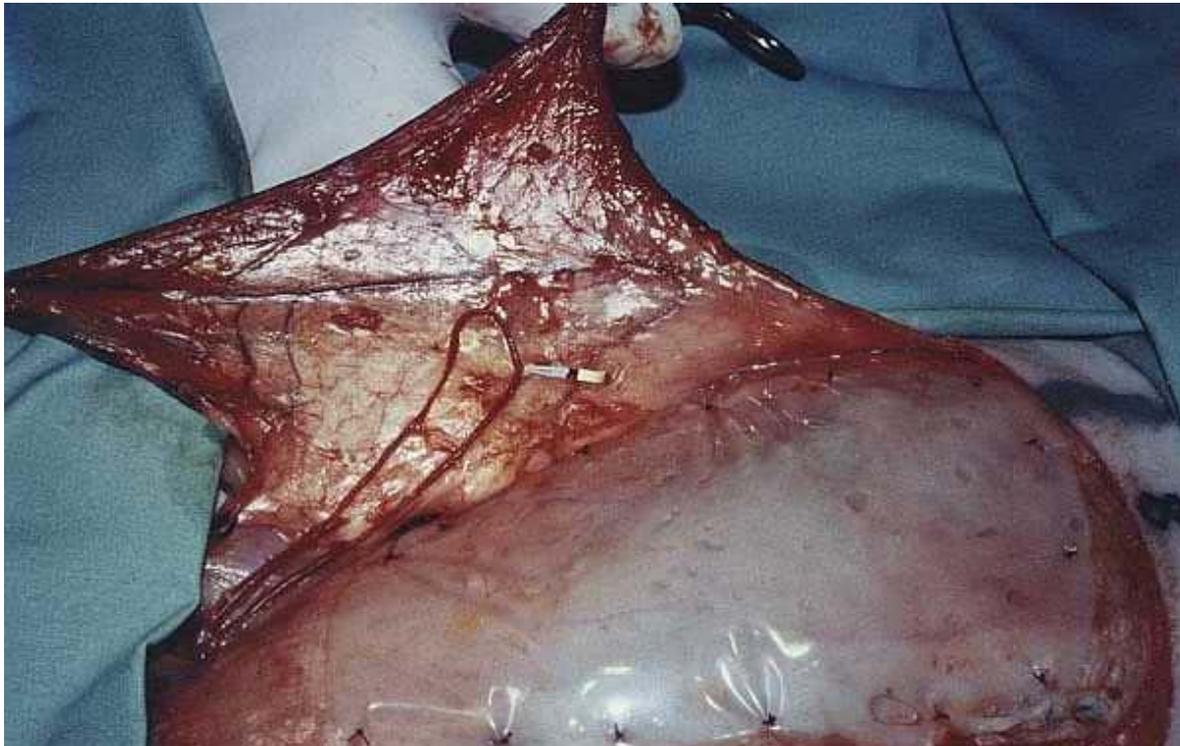


Es wird ein Sprühverband und darüber ein Schlauchverband mit Löchern für Vorder- und Hinterläufe (LOHMANN® tg-grip, 12 cm ) angelegt, dieser verbleibt bis zum Auswertungszeitpunkt.

#### II.4.2 Versuchsgruppe mit Silikon-Implantation

Hierbei erfolgt nach den oben beschriebenen Schritten bis zur Hebung des Lappens die Fixierung einer Silikon-Elastomerfolie der Größe 150 x 80 x 0,25 mm (Hersteller : LPI® - Laboratoire Perouse Implant, Bornel, Frankreich ) mit fortlaufender Naht (ETHILON® 4/0) direkt auf der Bauchwand.

*Abbildung 9 : Fixierung der Silikonfolie auf der Bauchwand*



Alle weiteren Operationsschritte sind mit Modell 1 identisch.

Die Silikonfolie ist mit Gas und Dampf sterilisierbar, wiederverwendbar und kann leicht auf die o.g. Größe zugeschnitten werden. Das Implantat wird trotz seiner Größe im Kaninchenmodell gut toleriert (HOANG 1997), verhindert ein Einsprossen von Gefäßen aus der Bauchwand und ist Grundlage des zu evaluierenden Fremdkörperreizes.

### **II.4.3 Kontrollgruppe**

In der Kontrollgruppe wurden 4 Tiere untersucht, bei denen durch systemische Mikroangiographien des physiologischen Gefäßnetzes der Bauchhaut und durch Anfertigung von Histologien der Gefäßmuster Referenzen entwickelt wurden, mit denen ein Vergleich zu den zwei Operationsmodellen vorgenommen wurde.

Diese nicht operierten Tiere entstammen derselben Zuchtlinie und wurden nach Gewicht und Größe ausgewählt.

### **II.5 Therapie postoperativ und im Beobachtungszeitraum**

Um postoperativ eine komplikationslose Heilung zu ermöglichen, ist die Gabe von schmerzhemmenden Mitteln schon wegen der Größe des Eingriffs obligat, daher wurde für 2-3 Tage post-OP Buprenorphin (TEMGESIC®) 0,3 ml s.c. alle 12 h verabreicht .

Zur Infektionsprophylaxe kam Enrofloxacin (BAYTRIL® 2,5 % ,1 ml/d für 5 Tage post-OP) zum Einsatz.

Ein weiterer wichtiger Punkt der Nachsorge ist die Thromboseprophylaxe, hierbei wurde über den gesamten Operationszeitraum hinweg entweder Heparin (Heparin-Natrium-25.000-RATIOPHARM) 1000 I.E. morgens und abends oder MONO-EMBOLEX® 0,3 ml /d s.c. gespritzt.

### **II.6 Beobachtungszeiträume**

Die Ergebnisse der vorangegangenen zwei Studien mit diesem Modell (HOANG 1997, HOANG und WERNER 1999) haben gezeigt, daß nach einem Zeitraum von 20 Tagen mit einer dem physiologischen Bild entsprechenden Durchblutung des Lappens zu rechnen ist, daher soll dieser Wert auch in dieser Studie als längster Beobachtungszeitraum definiert werden. Um den Fortschritt der Neovaskularisation bis zu diesem Zeitpunkt vergleichend für beide Modelle evaluieren zu können wurden weitere Gruppen nach 4, 8, 12 und 16 Tagen untersucht.

Nach Ablauf der entsprechenden Zeiträume wurden die Tiere im Anschluß an die Untersuchungen über die Zunahme der Neovaskularisation (siehe II.7) durch eine Überdosis Pentobarbital (Narcoren®) euthanasiert.

### **II.7 Methoden der Auswertung**

#### **II.7.1 Makroskopische Beurteilung**

Zur Beurteilung der Vitalität des präformierten Lappens erfolgte eine Bewertung an Hand eines Kriterien-Scores, hierbei wurden insbesondere die Faktoren bewertet, die makroskopisch auf eine gute Perfusion des Gefäßstiels und eine Vitalität der Haut im Lappenbereich schließen lassen. So wurde jeder Hautlappen bei am Auswertungstermin nach folgendem Schema bewertet:

Haut im Lappenbereich :	Unauffällig	0
	Nahtnekrosen, partielle Oberflächennekrosen	1
	Flächige, tiefreichende Nekrosen	2
	Totalnekrose	3
Zustand des Gefäßstiels :	Weich, sichtbare Perfusion	0
	Leichte Einziehungen/ Degenerationen	1
	Sichtbare Thrombose, Restperfusion	2
	Hart, komplette Thrombose, keine Perfusion	3

Werte zwischen 2 und 3 in der makroskopischen Beurteilung verhinderten mehrmals eine weitere Auswertung des Lappens für die folgend beschriebenen Untersuchungen.

## II.7.2 Mikroangiographische Untersuchungen

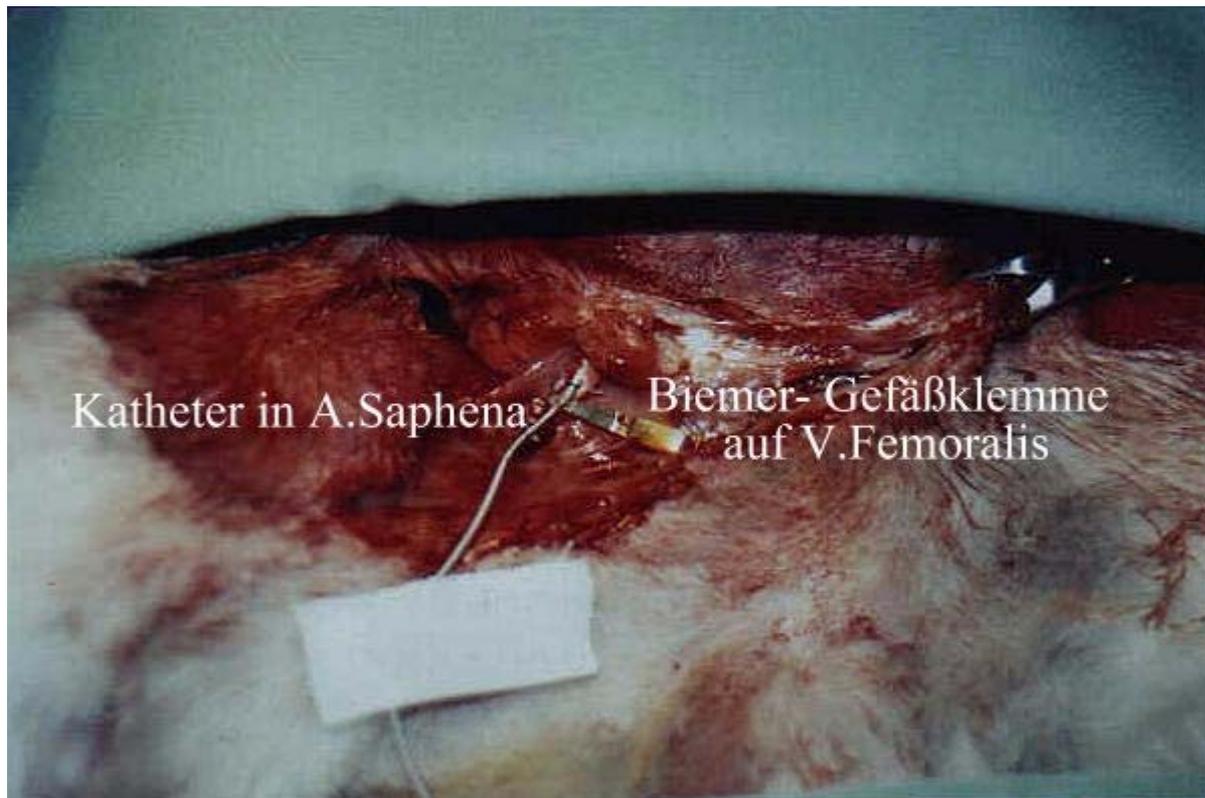
### II.7.2.1 Versuchsgruppen

Die selektive Mikroangiographie mit Bariumsulfat stellt eine effektive Methode dar, um die Neovaskularisation in Bezug auf Verteilungsmuster, Dichte und Ausdehnung hin darzustellen und sie mit Hilfe eines histometrischen Verfahrens zu quantifizieren.

Nach Ablauf der jeweiligen Verweildauer post-OP werden die Bauchhautlappen unter Allgemeinnarkose (siehe II.3) dem ursprünglichen Inzisionsverlauf folgend kranial, medial und lateral umschnitten, am kaudalen Ende erfolgt eine Präparation des implantierten Gefäßstiels. Diese Präparation erfolgt nach Durchtrennung der oberen Hautschichten mit Hilfe einer Lupenbrille (4-fache Verg.).

Im Anschluß an die getrennte Darstellung von Arterie und Vene des Gefäßstiels über ca. 1 cm Länge im Leistenbereich und der Ligatur der Arterie an ihrer Austrittsstelle erfolgt eine inkomplette Durchtrennung der Arterie und das Einführen eines Venenkatheters (0,6 mm Durchmesser, Länge 25 cm, Hersteller B.BRAUN AG, Melsungen ) ca. 1 cm in anterograder Richtung.

Abbildung 10 : Lage des Katheters während der Bariumperfusion



Nach systemischer Vollheparinisierung mit 3000 I.E Heparin nimmt man die Spülung des Gefäßloops mit einer Spüllösung ( 500 ml Ringer-Laktat-Lösung + 25.000 I.E. Heparin ) für 30 min vor.

Anschließend wird die Vene 1 cm kaudal vom unteren Lappenrand durchtrennt und über den Katheter eine Bariumsulfat-Lösung (Micropaque ® flüssig ) infundiert. Das Bariumsulfat wurde vorher mit Rheomakrodex 10 % im Verhältnis 2:1 verdünnt um eine optimale Viskosität und Kapillargängigkeit zu erreichen.

Die Dauer der Infusion beträgt 90 min, wobei während der letzten 30 min die Vene mit einem Gefäßklemmchen verschlossen wird, um einen stärkeren Rückstau in die Lappengefäße zu erreichen.

Am Ende der Infusionszeit erfolgte jeweils die Euthanasierung des Tieres mit Pentobarbital (NARKOREN®, 160 mg / kg KGW i.v. ).

Anschließend wird der Lappen inclusive Katheter gehoben und auf einer Papierfolie mit röntgendurchlässigen Klebeband rechteckig aufgespannt. Die anschließenden 2 Aufnahmen erfolgen auf Mammographiefilm (KODAK® X-OMAT ready-pack) im posterior-anterior Strahlengang mit 18 und 20 KV und 30 sec. Belichtungszeit. Die Entwicklung erfolgt im standardmäßigen, automatischen Entwickler.

### II.7.2.2 Kontrollgruppen

Um eine komplette, systemische Perfusion mit Bariumsulfat bei den Kontrollgruppen zu erreichen, wurden in oben beschriebener Allgemeinnarkose (II.3) A.carotis und V.jugularis

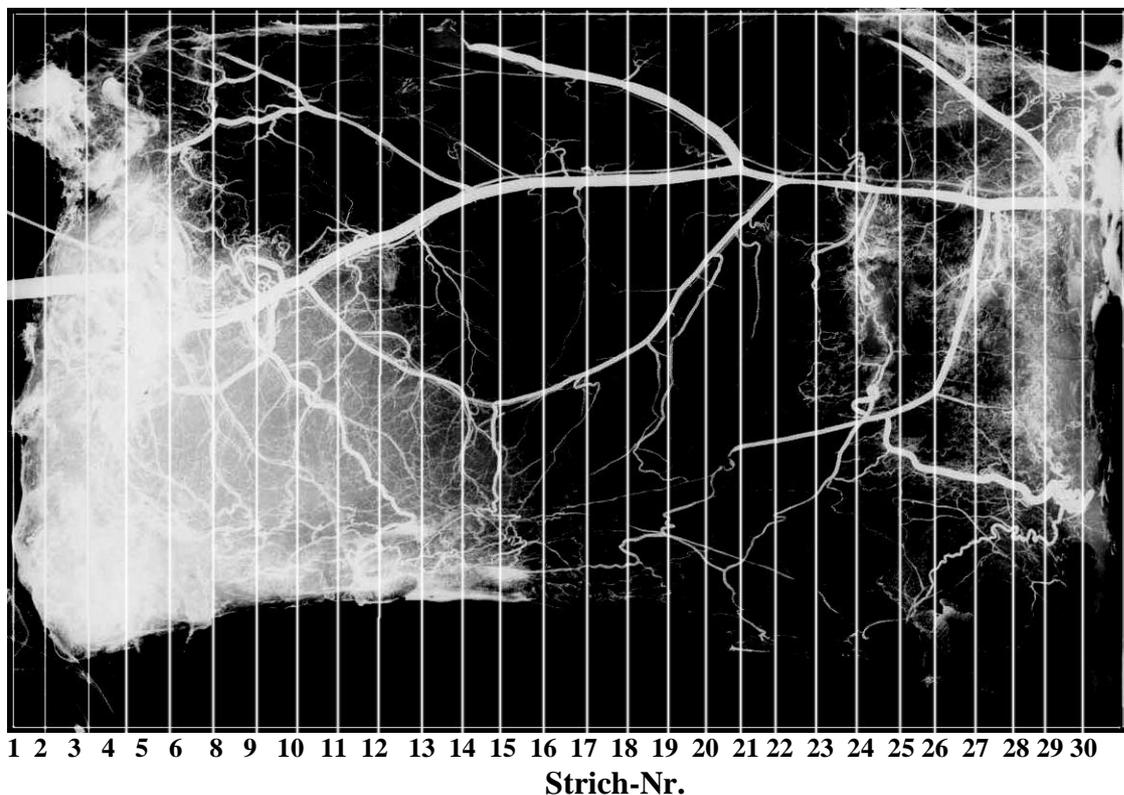
dargestellt, anschließend erfolgte die Katheterisierung der Arterie mit einem Kunststoffkatheter (0,8 mm Durchmesser, Länge 25 cm, Hersteller B.Braun AG, Melsungen). Über diesen erfolgte nach Ligatur der Arterie distal des Katheters eine Infusion mit 10% iger Rheomakrodex-Lösung bis zum klaren Rückfluss aus der eröffneten V. jugularis. Die Tiere wurden nach Beginn der Infusion mit einer Überdosis Pentobarbital (NARKOREN®) euthanasiert.

Hiernach erfolgte die systemische Perfusion mit o.g. Bariumsulfat/Rheomakrodex-Lösung über 30 min, abschließend wurde ein 8 x 15 cm großer Bauchhautlappen umschnitten, gehoben und wie für die Versuchsgruppe beschrieben im Röntgenbild dargestellt.

### II.7.2.3 Auswertungsverfahren

Um die für den Betrachter der Röntgenbilder subjektiv schon deutlich sichtbaren Unterschiede in der Neovaskularisation in eine statistisch auswertbare Form zu bringen wird ein Verfahren angewandt, welches eine Form des in der Histologie häufig verwendeten Raster-Verfahrens (Schnittpunktzählung, s.a BURCK 1973 ) darstellt. Hierbei wird eine Integralstrichplatte DIN A4 mit definierten Strichabstand (hier 5mm) so auf das Röntgenbild gelegt, daß die Striche senkrecht vom medialen zum lateralen Lappenrand verlaufen und sich der 1. Strich auf den kaudalen Rand des Lappens im Röntgenbild projiziert (Abbildung 11).

Abbildung 11 : *Auswertung durch Integralstrichplattenprojektion, (schematisch, Abstände nicht maßstabsgetreu )*



Ausgehend vom operativen Ursprungsmaß des Lappens 8 x 15 cm kommt es bei dem auszuwertenden Bild durch Narbenkontraktion u.ä. zu einer auf durchschnittlich 13 cm Länge verkleinerten Projektion; bei einem gewählten Strichabstand von 5 mm ergibt sich eine Vorgabe von 25 auszuwertenden Strichen/Röntgenbild. Dieser Wert wurde bei allen Angiographien der Versuchsgruppe, als auch bei der Kontrollgruppe standartmäßig zur Auszählung verwendet.

Mit Hilfe von 2-facher Lupenvergrößerung werden so die Schnittpunkte mit perfundierten Gefäßen für jeden der 25 Striche ausgezählt, es ergibt sich so eine statistisch verwertbare Zahlenbasis für den Vergleich der Gruppen untereinander und der Kontrollgruppe. Darüberhinaus lassen sich Aussagen über die Dichteverteilung im einzelnen Lappen selbst machen, d.h. ein Vergleich der Region um den implantierten Gefäßstiel herum, in der die Anschlußfindung an das physiologische Gefäßnetz über Neovaskularisation abläuft, mit dem kranialen Bereich des Lappens, in welchem nur ortsständige Gefäße vorhanden sind und wo damit die Perfusion erst nach Neubildung im kaudalen Anteil möglich ist.

So läßt sich die Gefäßdichte im kaudalen, den Gefäßstiel umgebenden Areal zu der im kranialen Anteil in Verhältnis setzen, in dem man die Werte für die Integralstriche aufaddiert (kaudal Strich 1-12; kranial Strich 13-25) und dieses sich mit der unterschiedlich langen Verweildauer verändernde Verhältnis mit der Dichteverteilung in der Kontrollgruppe vergleicht. Hierdurch läßt sich der Zeitpunkt der Annäherung an das physiologische Perfusionsverhältnis für beide Modelle optimal darstellen.

Die durch die Auszählung erhaltenen absoluten Zahlenwerte werden im Teil III dieser Arbeit in Diagrammen für das jeweilige Operationsmodell und die jeweiligen Verweilzeiten im Vergleich mit der entsprechenden Kontrollgruppe dargestellt, hierzu werden arithmetischer Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD) errechnet.

Für den direkten Vergleich zwischen Modell 1 und 2 werden die Auszählungswerte beider Modelle prozentual zu denen der Kontrollgruppe (100 %) errechnet und darauf der Oneway-ANOVA-TEST mit anschließendem SCHEFFE-Post-Hoc-Test angewandt; das Signifikanzniveau beträgt hierbei 5%.

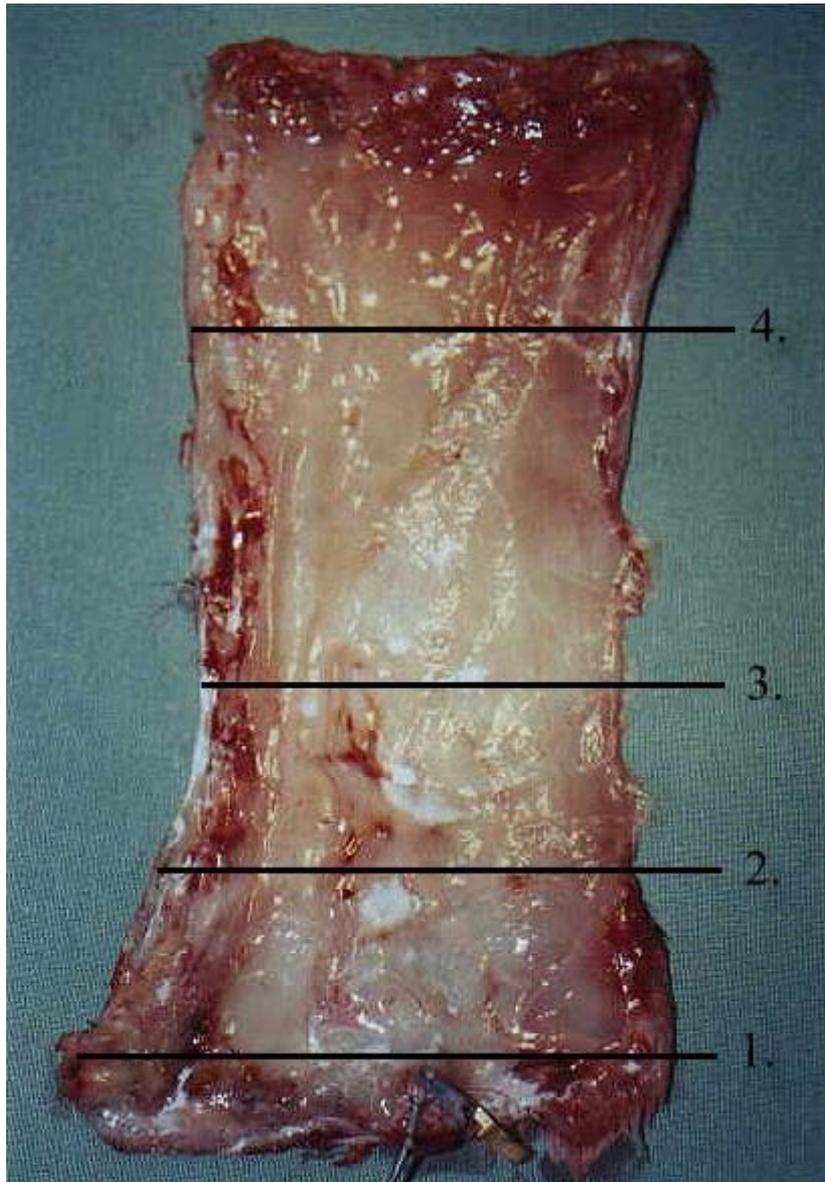
Zum Beurteilung der Perfusionsverteilung im kaudalen und kranialen Anteil beider Modelle werden die Auszählwerte für die kaudale (Strich 1-12) und die kraniale Lappenhälfte (Strich 13-25) prozentual gegenübergestellt und mit dem Verhältnis der Kontrollgruppe verglichen, die Signifikanz wird durch den ANOVA / SCHEFFE -TEST für das Niveau von 5 % geprüft.

Alle Tests werden zweiseitig durchgeführt und wurden hier mit dem Statistikprogramm SPSS 10.0 erstellt.

### II.7.3 Histologische Methoden

Alle durch Angiographie ausgewerteten Lappen wurden in 6%igen Formalin fixiert und später als Paraffinhistologie aufbereitet ; zur Auswertung wurden hierbei 4 Ebenen definiert, die repräsentativ für bestimmte Lappenbereiche untersucht wurden und aus welchen die Gewebeschnitte stammen :

Abbildung 12 :        *Schnittebenen der Paraffinhistologie*



1. Kaudaler Lappenrand mit Gefäßstiel in Höhe der Anastomose
2. Kaudaler Lappenbereich in Höhe der Gefäßstielmitte
3. Mittlerer Lappenbereich mit Gefäßstielende
4. Mittlerer bis oberer Lappenbereich ohne Gefäßstiel

Aus den so definierten Ebenen wurden mit einem Mikrotom Serienschritte gefertigt, die nach Färbung in H.E. - (Hämatoxylin-Eosin ) und Elastica van Gieson -Technik nach folgenden Kriterien bewertet wurden :

- Morphologie des implantierten Gefäßstiels
- Morphologie der perfundierten Gefäße
- Morphologie von Haut und Subkutis
- Kapselbildung bei implantierten Silikon-Sheet

Die Kontrollgruppe wurde nach denselben Kriterien bewertet und die Gruppen untereinander deskriptiv-vergleichend beurteilt. Auf eine quantitative Analyse der perfundierten Gefäße in der Histologie wurde verzichtet, da zum einen die Fixierung mit Formalin und Paraffin das Bariumsulfat nicht exakt fixiert (Auswaschung etc.), zum anderen durch die unter II.7.2.3 beschriebene Methode eine statistisch gut auswertbare quantitative Analyse der Neovaskularisation erfolgt ist.

### **III. Ergebnisse**

#### **III.1 Komplikationen und Ausfallquote**

16 Tiere wurden als Vorversuch zur Entwicklung des Operationsmodells operiert, im Rahmen des Projektes wurden dann 75 Tiere operiert, von denen 17 Tiere auf Grund unterschiedlicher Komplikationen nicht ausgewertet werden konnten; aufgrund der Komplexität des Operationsmodells lag die Ausfallquote für diese Studie bei ca. 23 %.

3 Tiere starben bei Narkosezwischenfällen, weitere 4 Tiere verstarben während der ersten zwei Tage post-operativ an Nachblutungen oder Herz-/Kreislaufversagen. Von den die Zeiträume überlebenden Tieren konnte 1 wegen Naht-/Lappenrandnekrosen nicht in die Wertung genommen werden, bei weiteren 9 Tieren war die angiographische Darstellung der Gefäße trotz vitaler Lappen nicht möglich; bei diesen Tieren konnte man eine deutliche Thrombosierung bzw. Degeneration des Gefäßstiels erkennen. Hierbei war die Degenerierung/Thrombosierung meist auf eine lokal begrenzte Infektreaktion mit Serombildung zurückzuführen, teilweise war der Gefäßstiel zu stark unter Spannung geraten und ausgerissen.

Post-operativ war die Rekonvaleszenz bei allen Tieren bis auf die 4 o.g. ohne wesentliche Probleme, lediglich die Beinnaht mußte bei einigen Tieren mehrmals revidiert werden, da sich hier aufgrund der leichten Erreichbarkeit für das Tier Nahtinsuffizienzen durch Fadenbisse ergaben.

#### **III.2 Makroskopische Auswertung**

Die makroskopische Auswertung erfolgte nach den unter 2.7. genannten Kriterien und bewertet den Lappen hinsichtlich der Vitalität der Haut und der Perfusion des Gefäßstiels. Die Befunderhebung erfolgte durch die tägliche Sichtung und eine abschließenden Beurteilung am Auswertungstermin.

##### **4 Tage, OP-Modell 1 und 2**

Bei beiden Operationsmodellen ist die Wundheilung bis Tag 4 unauffällig, Nekrosen treten weder im Nahtbereich noch im Lappen auf. Es kommt zu keinerlei Kontraktionen, das Lappenmaß 8 x 15 cm bleibt erhalten. Der Gefäßstiel ist weder mit der Bauchwand (Modell 1) noch mit dem Lappen verwachsen, sondern liegt unter der Faszienbedeckung dem Hautlappen noch locker auf. Thrombosierungen des Gefäßstiels wurden in dieser Gruppe nicht betrachtet; eine Silikon-induzierte Kapselbildung trat nicht auf.

##### **8 Tage, OP-Modell 1 und 2**

Am Tag 8 post-OP lassen sich teilweise schon erste Narbenkontraktionen feststellen, die Lappengröße verkleinert sich im Durchschnitt um 1-2 cm (längs und quer). Bei der Wundheilung in den Hautnähten steht bereits festes Granulationsgewebe im Vordergrund; eine Lappenrand/Nahtnekrose trat auch in dieser Gruppe nicht auf. Der Gefäßstiel ist bei beiden Modellen schon fest in den Bauchhautlappen eingewachsen, wesentliche Verwachsungen mit der Bauchwand treten auch bei Modell 1 (ohne Silikon) nicht auf. Der Gefäßstiel ist im Leistenbereich schon geringfügig bindegewebig umwachsen und weist

dadurch z.T. deutliche Verziehungen auf, bei 2 Tieren kam es hierbei zu einer Thrombosierung des Gefäßstiels, welche eine weitere Auswertung verhinderte und 2 weitere Operationen für diese Gruppe notwendig machte. Beginnender Haarwuchs ist am Tag 8 im gesamten Lappenbereich erkennbar.

### **12 Tage, OP Modell 1 und 2**

Die bei Tag 8 schon eingetretenen Kontrakturen nehmen bis Tag 12 nicht wesentlich zu, die Lappengröße beträgt immer noch durchschnittlich 13 x 7 cm. Die Wundränder sind mittlerweile fest adaptiert unter einer gut haftenden Schorfschicht. Der Gefäßstiel ist bei beiden Modellen fest in die viszerale Seite des Bauchhautlappens eingewachsen, bei Modell 1 läßt sich durch flaches Präparieren der Lappen immer noch gut von der Bauchwand lösen, die Verwachsungen sind nicht stärker als nach 8 Tagen. Im Modell 2 (mit Silikon) ist bei allen Tieren eine beginnende Kapselbildung an der vizeralen Seite des Lappens zu erkennen. Bei einem Tier kam es zu einem Serom und einer Nekrose von 2/3 des Lappenbereichs, bei 2 weiteren Tieren kam es zur totalen Thrombosierung des Gefäßstiels, was die Operation von drei weiteren Tieren in dieser Gruppe erforderlich machte.

### **16 Tage, OP Modell 1 und 2**

16 Tage post-OP ist die Wundheilung der Hautnähte fast abgeschlossen, die Schorfschicht beginnt sich mit den nicht gezogenen Fäden zu lösen, der Lappen ist bei fast allen Tieren mit deutlichem, aber noch ungleichmäßigen Haarflaum bedeckt und scheint makroskopisch vital. Der Gefäßstiel präsentiert sich im Bereich der viszeralen Lappenseite stark eingewachsen ; bei Modell 1 läßt sich der Verlauf des Gefäßbogens z.T. makroskopisch nicht mehr verfolgen, die Präparation des Lappens von der Bauchwand muß scharf erfolgen. Die Kapselbildung ist bei Modell 2 deutlich erkennbar. Im Bereich der Leiste ist der Gefäßstiel stark bindegewebig umwachsen und steht dadurch teilweise unter Zug, eine Einengung in diesem Bereich führte bei 3 Tieren zur partiellen Thrombosierung des « Loops » ; diese Tiere wurden durch weitere Operationen ersetzt.

### **20 Tage, OP Modell 1 und 2**

Nach dem längsten Beobachtungszeitraum ist die Wundheilung im Bereich der Hautnähte beendet, der größte Teil der Schorfschicht löst sich mit den Fäden, im Bereich der Wundränder bleibt eine weiße, feste Narbe. Der Haarwuchs erstreckt sich fast gleichmäßig über den Lappen, welcher bei allen Tieren dieser Gruppe vital scheint. Die Lösung des Lappens von der Bauchwand muß auch hier scharf erfolgen, im Bereich der viszeralen Lappenseite ist zu diesem Zeitpunkt der Gefäßstiel so eingewachsen, daß sein Verlauf bei beiden Modellen makroskopisch kaum noch erkennbar ist. Bei Modell 2 ist die Kapselbildung noch deutlicher als nach 16 Tagen. Im Leistenbereich sind die Verwachsungen im wesentlichen genauso stark wie nach 16 Tagen, auch in dieser Gruppe werden 2 Tiere wegen Thrombosierung und Degeneration des « Loops » aus der Auswertung herausgenommen und durch weitere Tiere ersetzt.

### III.3 Mikroangiographische Untersuchungen

Als erstes soll im Folgenden eine Darstellung der durch die unter II.7.2.3 beschriebene Methode gewonnenen Auszählungswerte erfolgen, hierbei werden für jede Gruppe repräsentative Angiographien für Modell 1 und Modell 2 abgebildet und die Mittelwerte aller Tiere einer Gruppe im Vergleich zu dem der Kontrollgruppe in Diagrammen dargestellt. Eine Angiographie aus der Kontrollgruppe ist unter III.3.6 abgebildet.

#### III.3.1 Gruppe 4 Tage

Abbildung Nr.13 : Angiographie 4 Tage, Modell 1

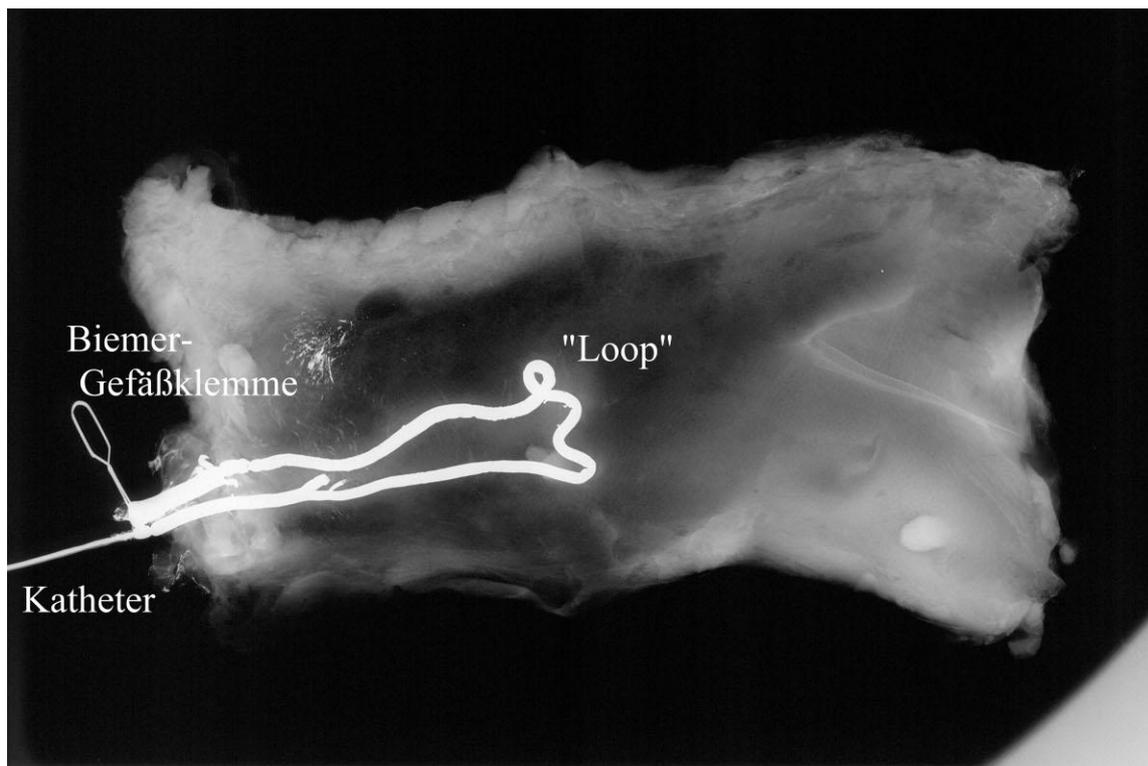


Abbildung Nr.14 : Angiographie 4 Tage, Modell 2

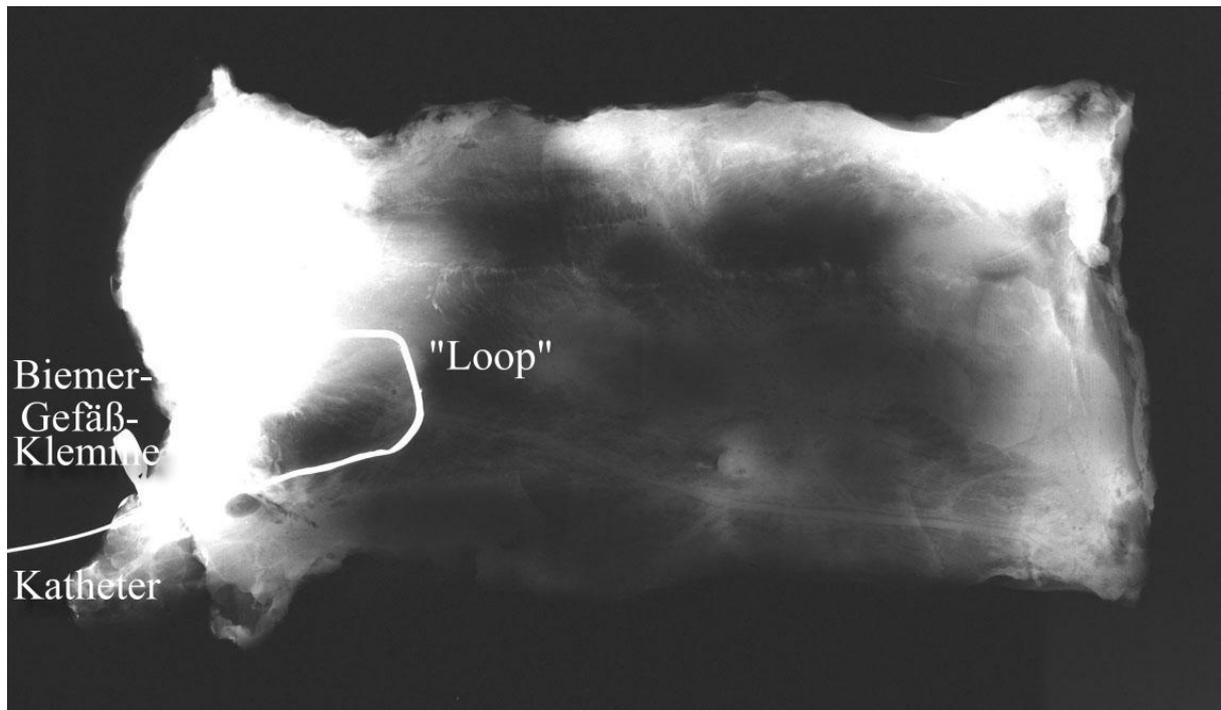
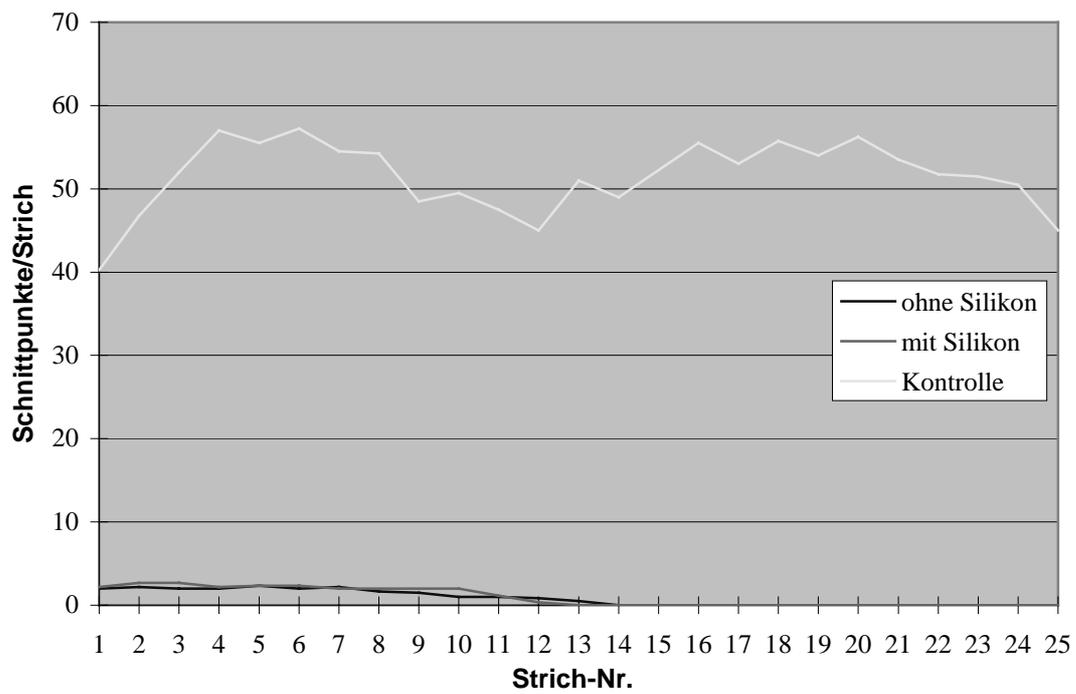


Abbildung Nr.15 : Diagramm 4 Tage-Gruppe



Die statistische Auswertung der 4 Tage-Gruppen unterstreicht den bei der makroskopischen Betrachtung entstehenen Eindruck, daß 4 Tage post OP noch keine Neovaskularisation nachzuweisen ist ; die ausgezählten Werte beschreiben hier nur die Schnittpunkte mit dem implantierten Gefäßstiel selbst und betragen im kranialen Lappenanteil (Strich 13-25) 0. Zwischen Modell 1 (ohne Silikon) und Modell 2 (mit Silikon) besteht bei einem 95% Konfidenz-Intervall ( $p \leq 0,05$ ) kein statistisch meßbarer Unterschied, beide Gruppen unterscheiden sich natürlich deutlich und signifikant von der Kontrollgruppe. Gemessen an der Kontrollgruppe (=100%) liegen die Werte für Modell 1/2 bei 1,64% bzw. 1,85%. Eine Aussage über Unterschiede in der Neovaskularisation für Modell 1/2 läßt sich daher zum Zeitpunkt 4 Tage nicht treffen (Abbildung 15).

### III.3.2 Gruppe 8 Tage

Abbildung Nr.16 : Angiographie 8 Tage, Modell 1

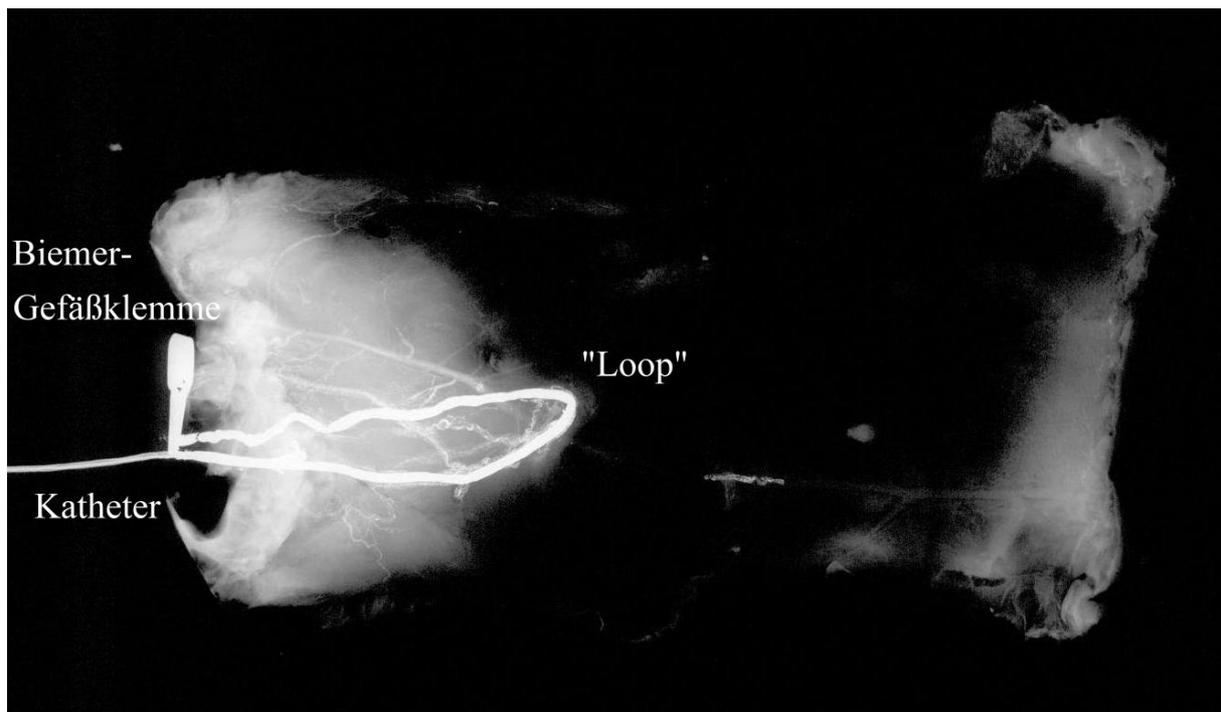


Abbildung Nr.17 : Angiographie 8 Tage, Modell 2

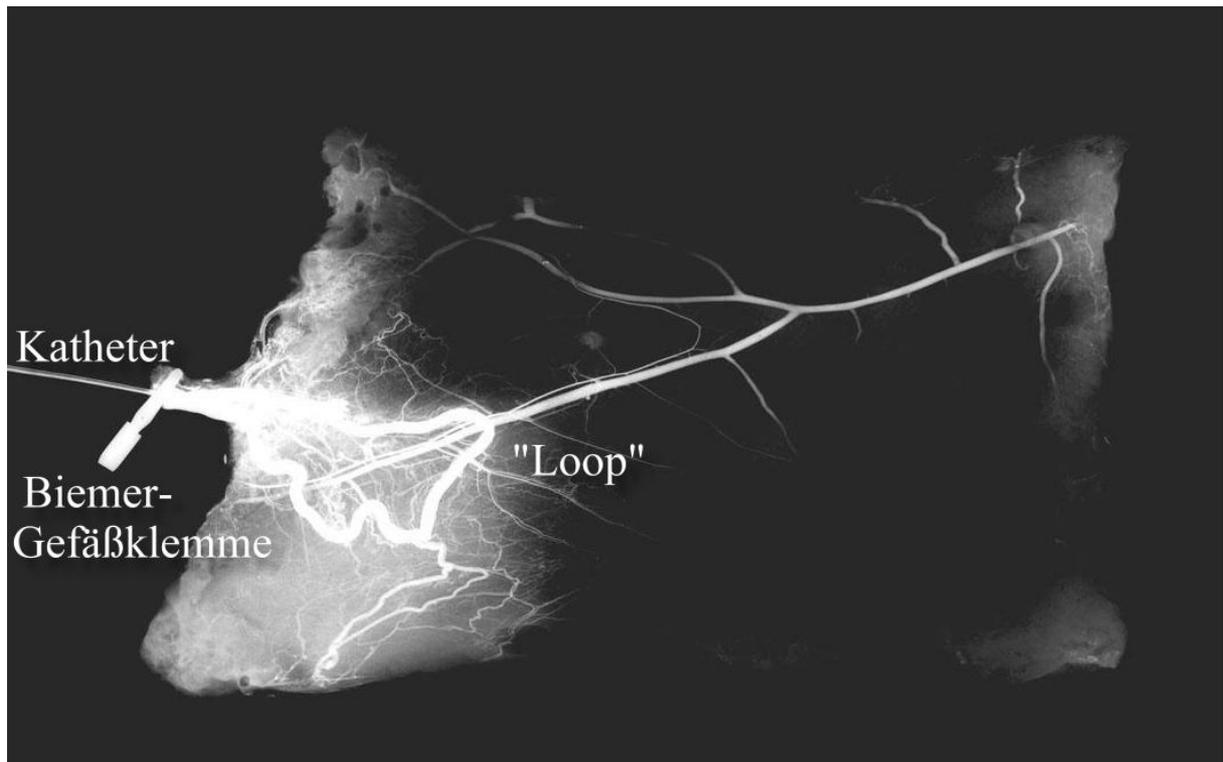
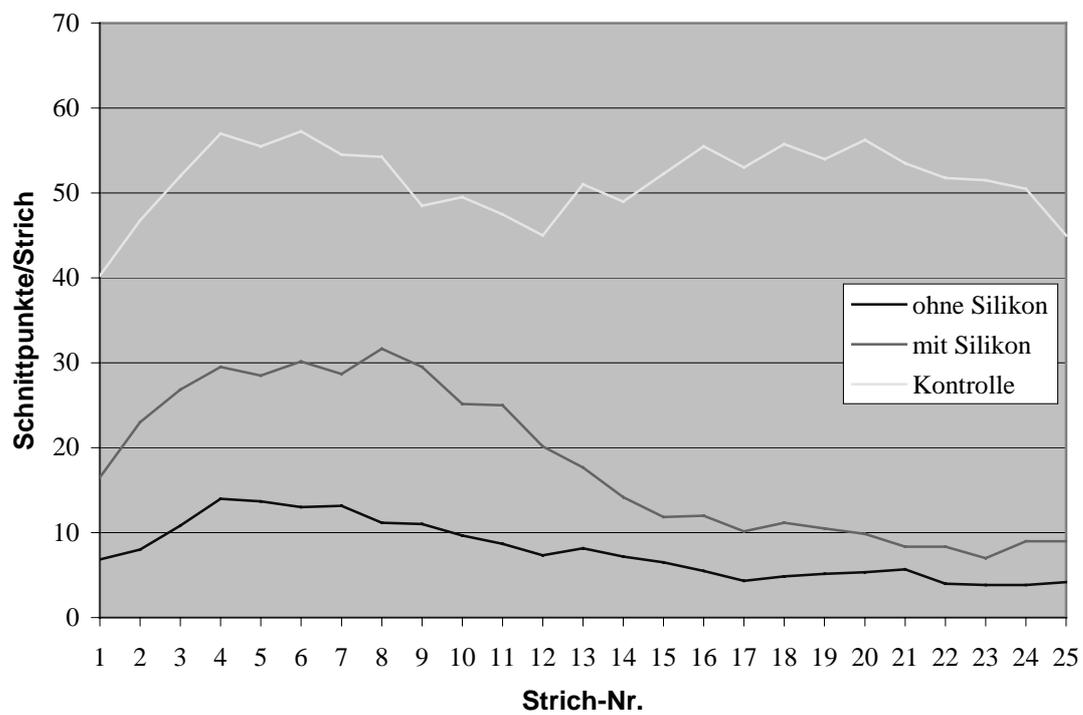


Abbildung Nr.18 Diagramm 8 Tage-Gruppe



Nach 8 Tagen post OP ist bei beiden Modellen eine Zunahme der perfundierten Gefäße über den gesamten Lappenbereich angiographisch nachzuweisen, statistisch ergab sich eine Zunahme auf 15,21% für Modell 1 und auf 35,24% für Modell 2, jeweils gemessen an der Kontrollgruppe (=100%). Dieser Unterschied zwischen Modell 1 und 2 ist bei einem 95% Konfidenz-Intervall ( $p \leq 0,05$ ) signifikant, beide Modelle unterscheiden sich ebenfalls signifikant von der Kontrollgruppe.

Für diesen Zeitpunkt läßt sich also für Modell 2 eine vermehrte Neovaskularisation/Perfusion im Vergleich zu Modell 1 belegen, allerdings ist die Neovaskularisation bei beiden Modellen im wesentlichen auf den kaudalen Lappenanteil konzentriert (Abbildung 18).

### III.3.3 Gruppe 12 Tage

Abbildung Nr.19 Angiographie 12 Tage, Modell 1

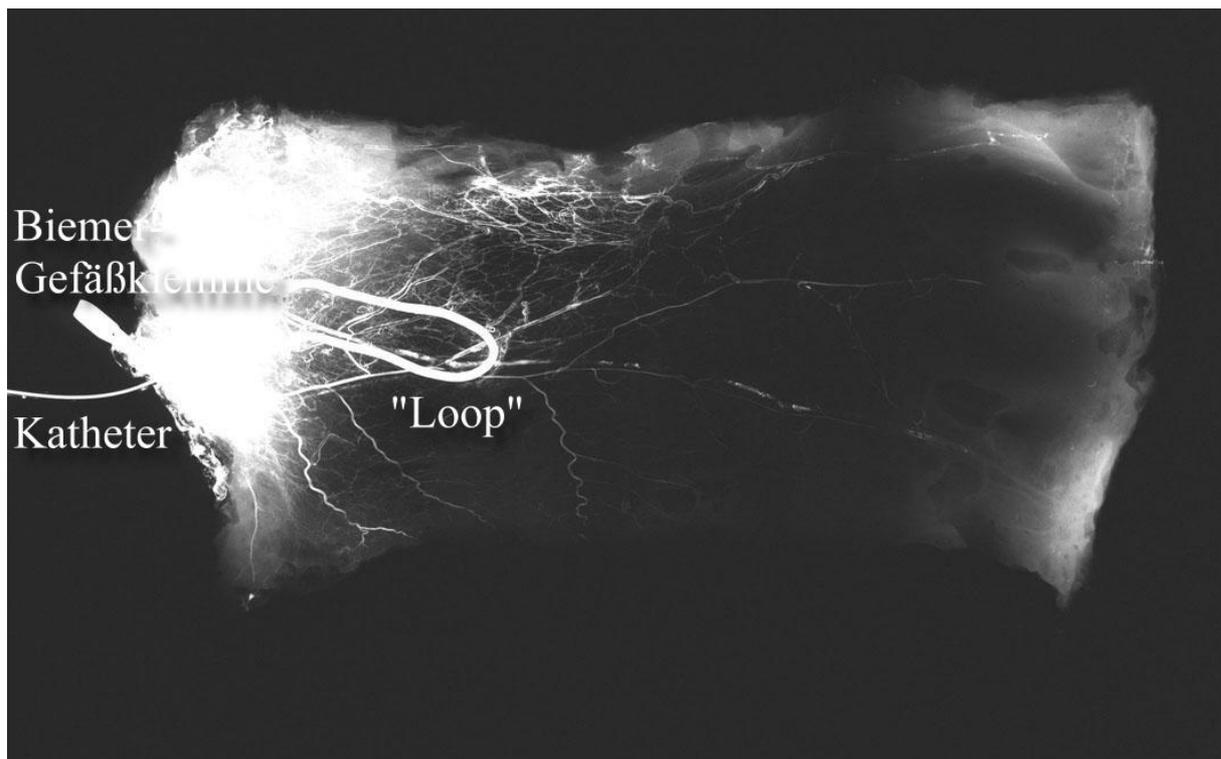


Abbildung Nr.20     Angiographie 12 Tage, Modell 2

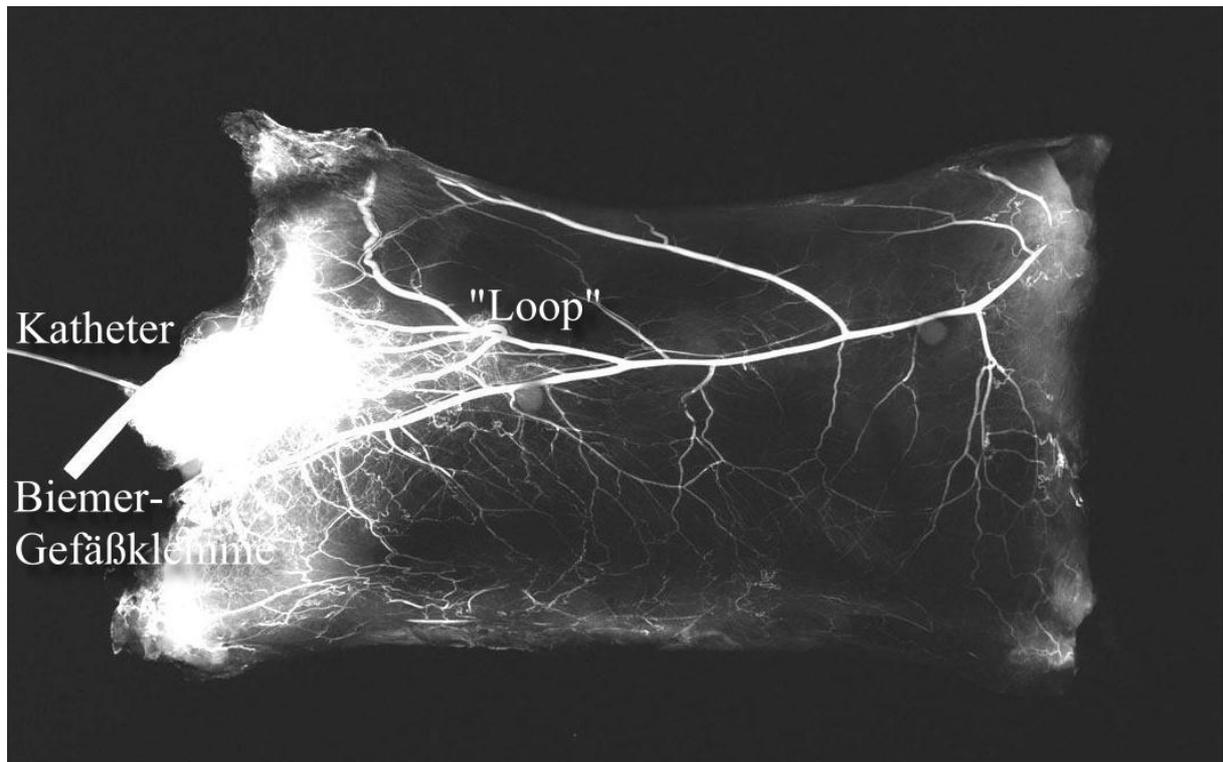
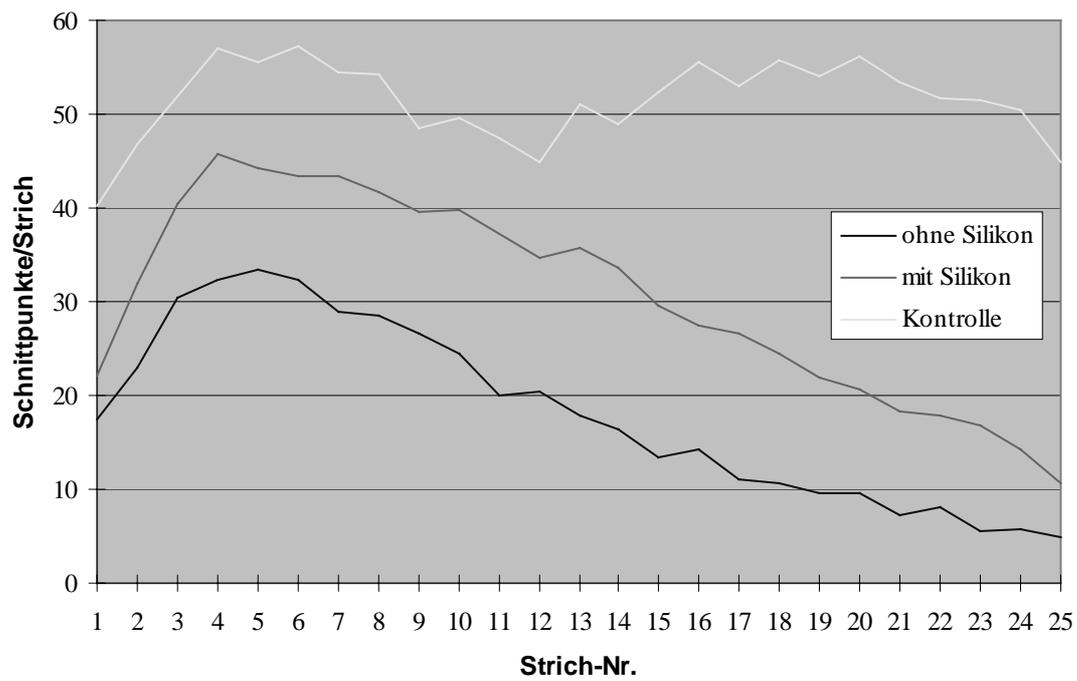


Abbildung Nr.21     Diagramm 12 Tage- Gruppe



Zum Zeitpunkt 12 Tage post OP ist bei beiden Modellen eine weitere Zunahme der perfundierten Gefäße zu erkennen, hierbei war bei Modell 1 ein Anstieg auf 35,15% und bei Modell 2 auf 59,27% zu ermitteln, jeweils bezogen auf die Kontrollgruppe (=100%). Innerhalb dieser Werte unterschied sich Modell 2 von Modell 1 signifikant bei einem Konfidenz-Intervall von 95% ( $p \leq 0,05$ ), beide Modelle unterschieden sich immer noch signifikant von der Kontrollgruppe.

Somit ist Neovaskularisation/Perfusion im Modell 2 am Zeitpunkt 12 Tage als signifikant ausgeprägter zu bewerten, wobei die Anzahl der perfundierten Gefäße im kaudalen Lappenbereich immer noch höher ist als im kranialen Bereich, jedoch nimmt der Gradient deutlich ab (Abbildung 21).

### III.3.4 Gruppe 16 Tage

Abbildung Nr.22 Angiographie 16 Tage, Modell 1

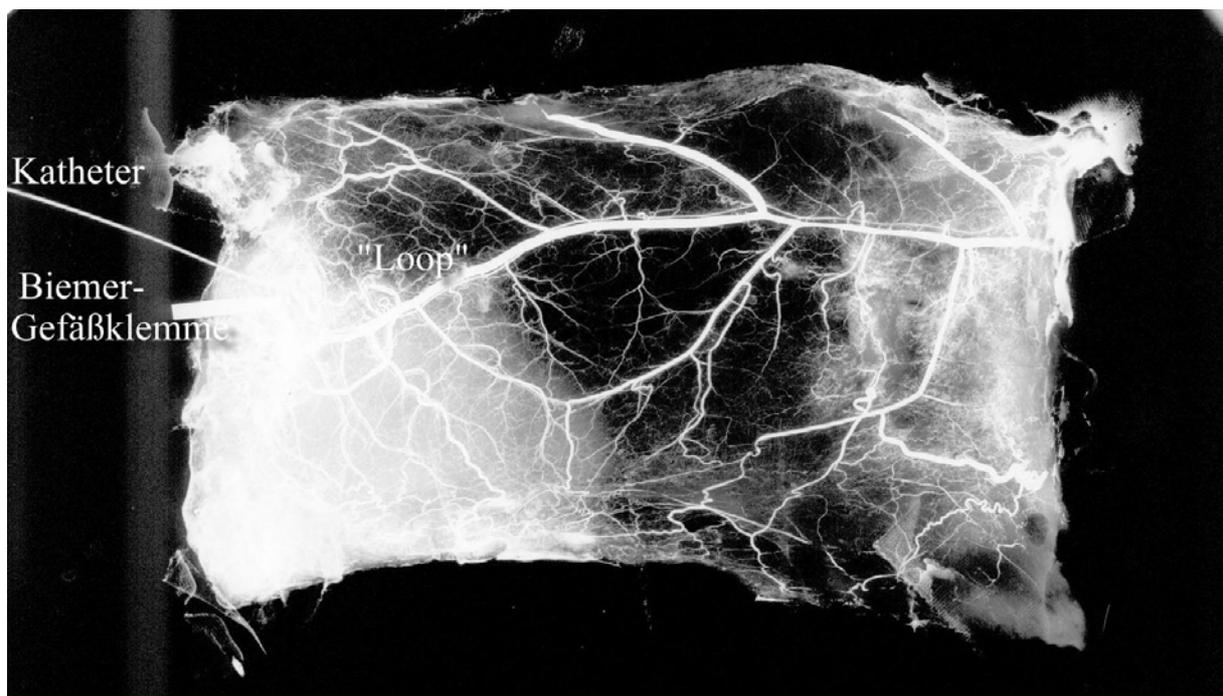


Abbildung Nr.23 Angiographie 16 Tage, Modell 2

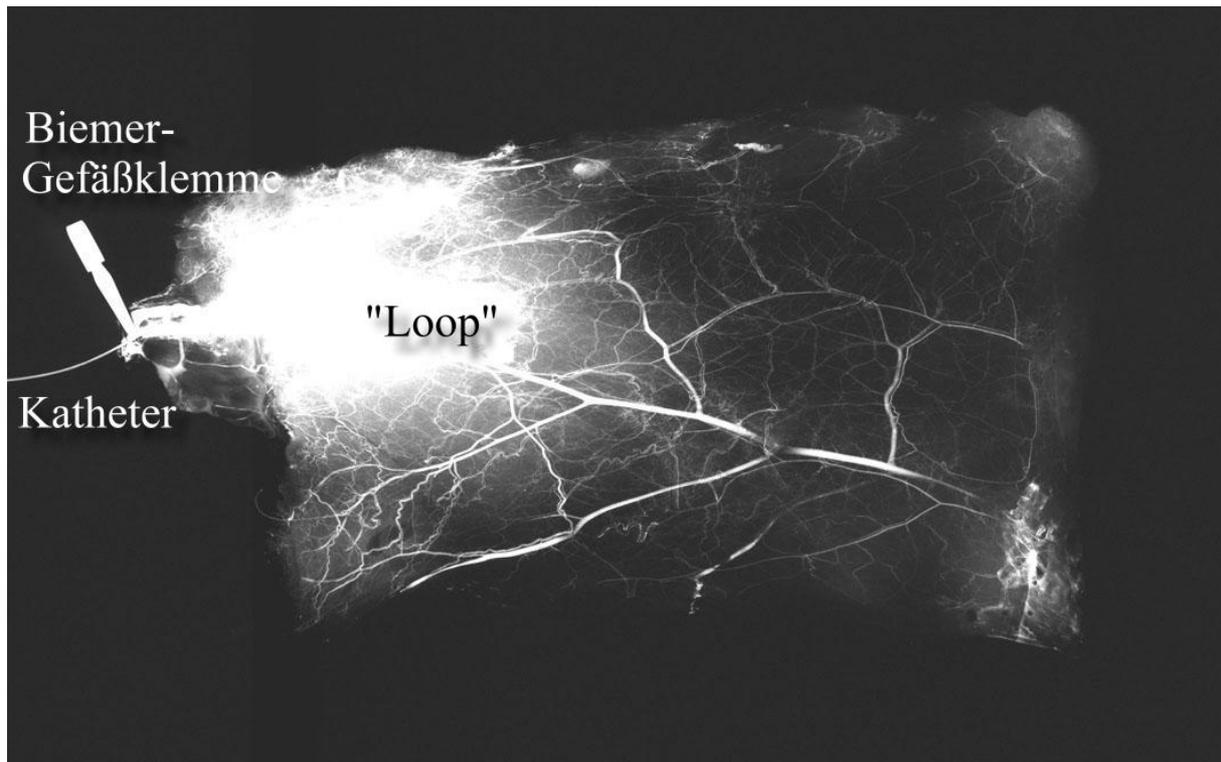
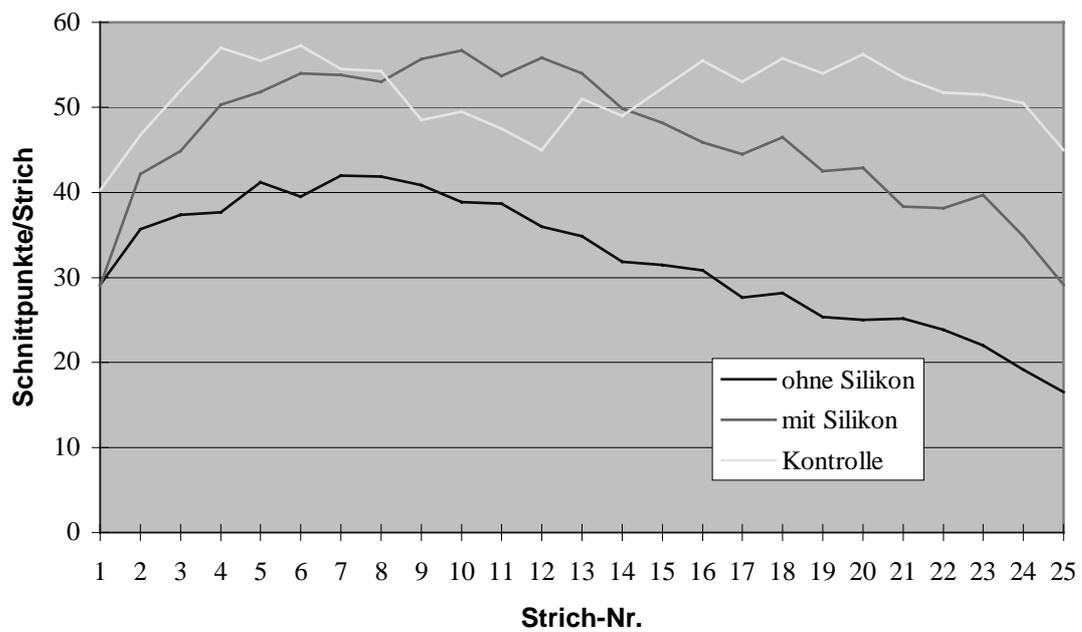


Abbildung Nr.24 Diagramm 16 Tage- Gruppe



Nach 16 Tagen post OP erreicht Modell 2 in manchen Lappenbereichen die Werte der Kontrollgruppe, über den gesamten Lappenbereich gesehen kommt es bei Modell 1 zu einer Steigerung auf 62,19%, bei Modell 2 schon auf 89,75% der Kontrollgruppe (100%). Hierbei ist allerdings bei einem Konfidenz-Intervall von 95% ( $p \leq 0,05$ ) die Signifikanz nach dem ANOVA-Test mit 0,07 nur noch als « Borderline » zu bewerten ; der Post-Hoc-Test als LSD zeigt Signifikanz nur für den Unterschied zwischen Modell 1 und der Kontrollgruppe ( $p \leq 0,05$ ). Nach 16 Tagen läßt sich also ein Unterschied zwischen Modell 1 und 2 nicht statistisch belegen. Die Anzahl der Gefäße im kranialen Lappenanteil hat bei beiden Modellen deutlich zugenommen, der Gradient kaudal/kranial ist deutlich kleiner, dennoch entspricht die Verteilung zu diesem Zeitpunkt noch nicht der der Kontrollgruppe (Abbildung 24).

### III.3.5 Gruppe 20 Tage

Abbildung Nr.25 Angiographie 20 Tage, Modell 1

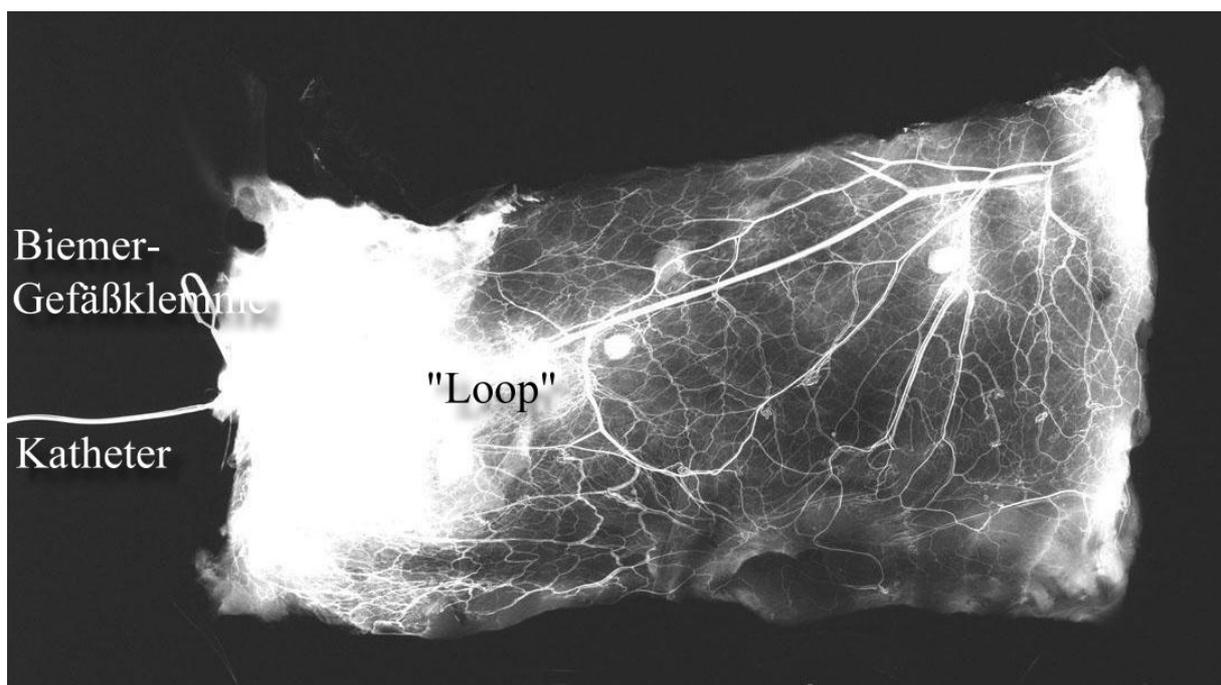


Abbildung Nr.26      Angiographie 20 Tage, Modell 2

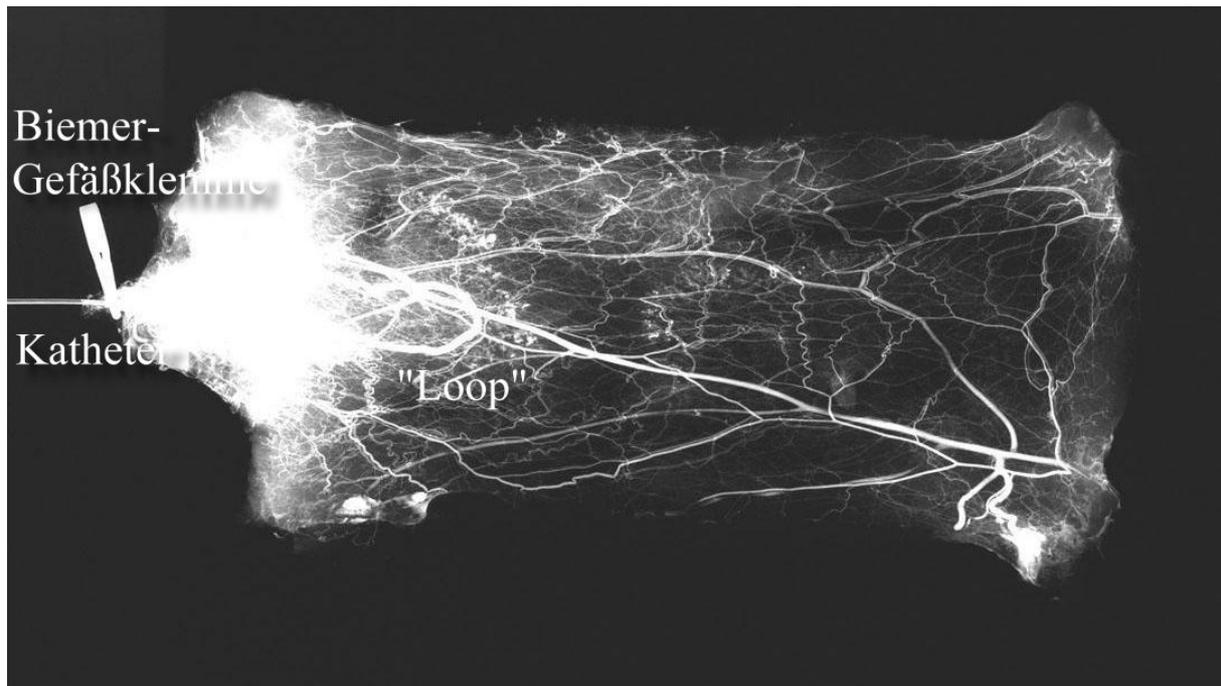
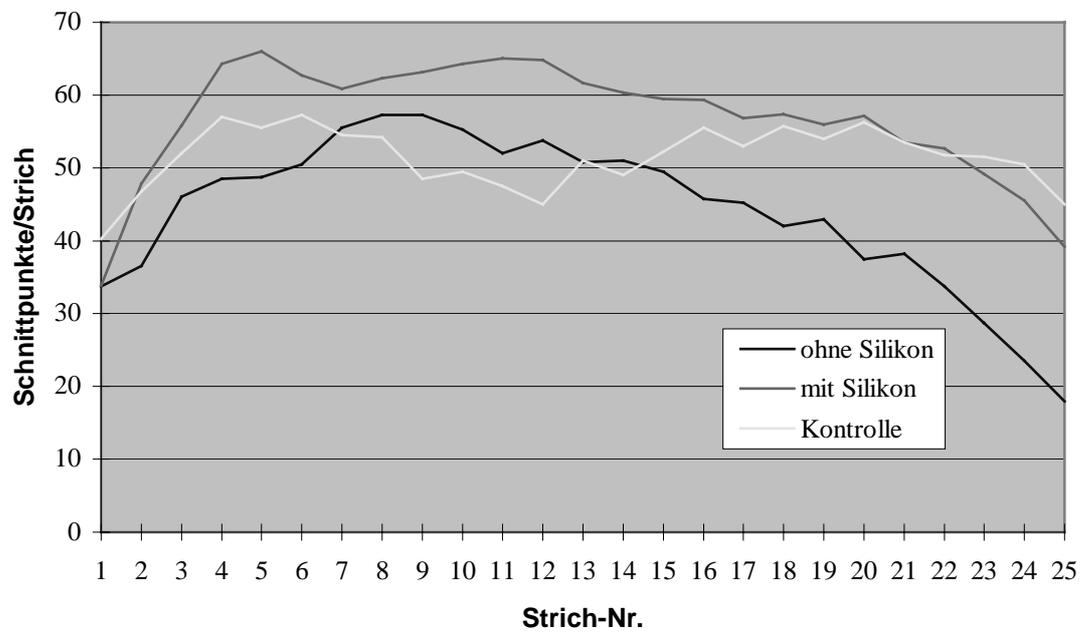


Abbildung Nr.27      Diagramm 20 Tage- Gruppe



Am längsten Beobachtungszeitpunkt von 20 Tagen post OP haben Modell 1 und Modell 2 in Bezug auf die Dichte der perfundierten Gefäße noch weiter zugelegt, Modell 1 erreicht einen Wert von 85,62%, während Modell 2 mit 110,26% sogar deutlich über dem Wert der Kontrollgruppe liegt. Bei einem Konfidenz-Intervall von 95% ( $p \leq 0,05$ ) ist der Unterschied zwischen Modell 1 und 2 signifikant, während der Unterschied beider Modelle zur Kontrollgruppe die Signifikanz-Kriterien nicht erfüllt. Bei der Verteilung der Gefäßdichte weist Modell 2 im gesamten Lappenbereich bis auf Strich-Nr. 23-25 eine der Kontrollgruppe entsprechende oder größtenteils höhere Anzahl perfundierter Gefäße auf; der Gradient kaudal/kranial entspricht im wesentlichen dem der Kontrollgruppe. Modell 1 weist noch einen deutlicheren Gradienten zwischen kaudalen und kranialen Lappenanteil auf. Zum Perfusionsverhältnis kaudal/kranial siehe auch III.4.2 .

Die genannten Werte erlauben die Aussage, daß Modell 2 (mit Silikon) nach dem längsten Zeitraum eine signifikant bessere Perfusion/Neovaskularisation als Modell 1 (ohne Silikon) besitzt, desweiteren entspricht die Perfusionsverteilung kaudal/kranial stärker der Kontrollgruppe bzw. dem physiologischen Zustand (Abbildung Nr.27).

### III.3.6 Kontrollgruppe

Abbildung Nr.28 *Angiographie Kontrollgruppe 0 Tage*

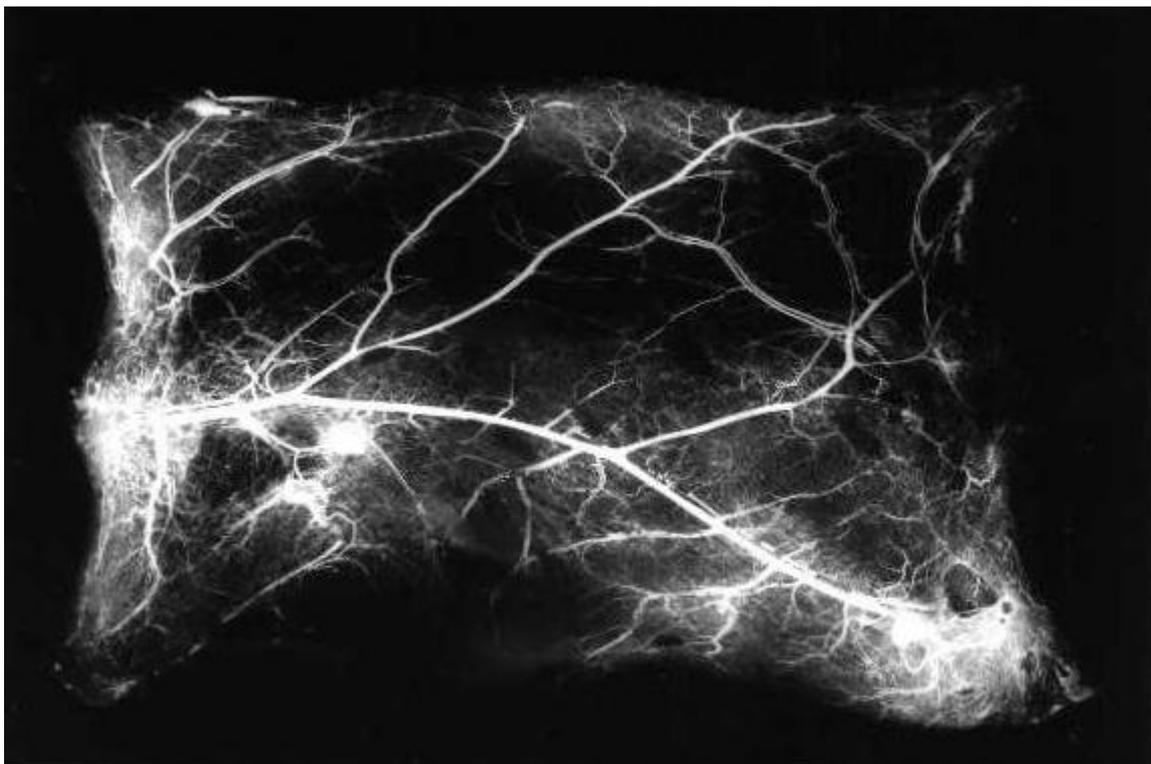
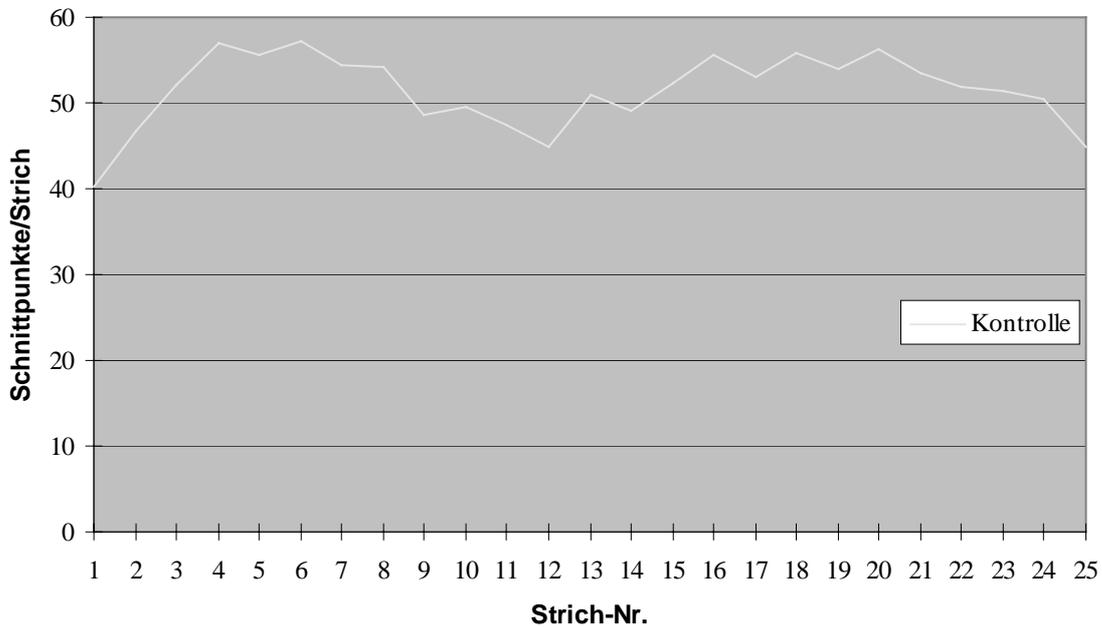


Abbildung Nr.29 Diagramm Kontrollgruppe



Die Werte in der Kontrollgruppe stellen eine repräsentative Vergleichsgrundlage der physiologischen Perfusion der Bauchhaut dar; die in dieser Gruppe relativ homogene Verteilung der Perfusion dient auch als Maßstab für den mit Zunahme der Verweilzeit abnehmenden Gradienten zwischen kaudalen und kranialen Lappenanteil (Abbildung 29). Siehe dazu auch III.4.2 .

### III.4. Statistische Gesamtdarstellung

#### III.4.1 Modell 1 / 2 / Kontrolle

Abbildung Nr.30 Darstellung der Angiographieauswertung für Modell 1 und 2 in prozentualer Relation zur Kontrollgruppe (100%)

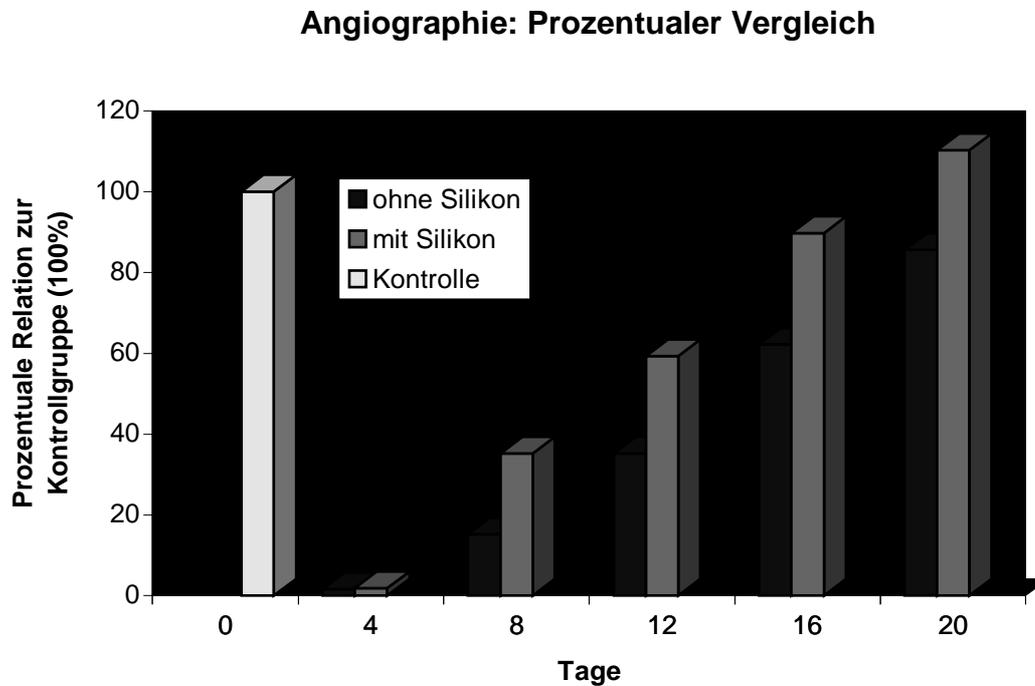


Tabelle Nr.2 Tabellarische Darstellung der statistischen Parameter der Angiographieauswertung von Modell 1 und 2 in Relation zur Kontrollgruppe K (100%) und Signifikanzdarstellung ( >= signifik. besser, <= signifik. schlechter, 0 = keine Signif.)

<b>Modell 1 : Lappen ohne Silikon</b>			
Gruppe	Relation zu K	Standartabw.	Signifikanz bei $p \leq 0,05$
4 Tage	1,64%	0,38%	M1/M2=0 ;K>M1
8 Tage	15,21%	8,49%	M1 < M2 ;K>M1
12 Tage	35,15%	23,44%	M1 < M2 ;K>M1
16 Tage	62,19	37,33%	M1/M2/K=0(Borderl.)
20 Tage	85,62%	18,84%	M1 < M2 ;K/M1=0

<b>Modell 2 : Lappen mit Silikon</b>			
Gruppe	Relation zu K	Standartabw.	Signifikanz bei $p \leq 0,05$
4 Tage	1.85%	0,13%	M2/M1=0 ;K>M2
8 Tage	35,24%	14,90%	M2>M1 ;K>M2
12 Tage	59,27%	3,83%	M2>M1 ;K>M2
16 Tage	89,75%	14,14%	M2/M1/K=0 (Borderl.)
20 Tage	110,26%	9,00%	M2>M1 ;K/M2=0

Silikon	Tag p.O	Tier nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
0	4	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	4	29	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	4	50	2	2	2	2	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	4	76	2	2	2	2	2	2	3	2	2	2	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	4	78	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	4	89	2	3	2	3	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1	4	14	2	3	3	3	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1	4	18	2	2	2	2	3	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1	4	19	2	3	3	2	3	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1	4	23	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1	4	28	2	3	2	2	2	3	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1	4	30	2	2	3	2	2	3	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	8	51	4	8	10	16	18	15	19	15	15	9	7	6	3	3	4	4	2	2	2	3	3	1	1	1	1	
0	8	106	6	5	9	11	6	4	3	4	6	7	5	3	4	4	4	3	3	4	3	3	5	3	2	2	2	
0	8	168	7	10	15	17	18	22	24	16	14	14	9	5	9	6	6	3	2	2	2	2	3	3	2	5	5	
0	8	178	14	13	13	25	23	26	23	25	20	15	21	21	20	18	12	14	12	14	12	14	13	7	9	10	9	
0	8	215	7	7	8	5	7	6	5	3	4	3	3	3	3	5	6	4	4	4	4	4	4	3	3	3	2	
0	8	216	3	5	10	10	10	5	5	4	7	10	7	6	10	7	7	5	3	3	8	6	7	7	5	5	6	
1	8	9	15	26	29	34	36	39	34	37	32	31	27	22	24	23	16	20	14	16	14	13	13	14	11	15	17	
1	8	20	18	20	32	33	29	35	37	31	32	24	19	10	9	7	6	7	4	4	3	2	2	2	1	1	0	
1	8	22	10	14	22	28	25	27	25	36	31	30	37	31	28	19	20	17	15	17	15	15	12	6	2	0	0	
1	8	196	7	10	11	9	6	7	8	7	7	7	5	5	5	4	4	4	3	3	2	2	2	2	2	2	2	
1	8	199	27	36	36	35	42	38	39	40	31	31	33	31	21	18	16	17	18	19	22	19	17	22	21	27	28	
1	8	209	22	32	31	38	33	35	29	39	44	28	29	22	19	14	9	7	7	8	7	8	4	4	5	9	7	
0	12	74	27	29	40	41	39	39	36	36	39	40	30	25	20	18	11	9	3	2	4	2	2	5	3	3	2	
0	12	75	26	38	41	42	42	39	34	39	42	41	38	45	40	38	37	40	41	39	37	36	29	33	22	25	25	
0	12	76	7	8	6	11	12	13	17	17	12	13	10	11	11	9	7	7	3	3	2	2	2	1	1	1	0	
0	12	81	12	10	16	16	13	9	4	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	12	123	15	25	39	44	46	44	42	36	24	17	9	6	4	4	4	4	3	4	3	5	3	3	2	2	2	
0	12	223	18	28	40	40	48	50	40	41	41	34	33	36	32	29	22	26	16	16	12	12	8	7	5	4	1	
1	12	3	28	32	39	42	46	40	43	39	38	42	38	35	33	35	31	25	29	27	26	27	24	24	25	21	15	
1	12	8	15	41	44	45	46	38	38	40	35	41	38	36	41	31	33	31	24	28	21	24	12	13	6	5	4	
1	12	13	33	34	40	45	37	42	43	40	35	36	37	35	36	32	26	30	27	28	23	24	25	18	26	21	13	
1	12	21	17	25	43	45	40	44	42	45	47	42	40	40	35	40	29	26	25	20	19	12	14	13	14	12	11	
1	12	200	18	24	31	48	52	50	47	39	40	38	38	30	34	33	34	30	31	31	29	27	28	29	21	22	19	
1	12	208	22	36	46	50	44	46	48	47	43	40	32	32	36	31	24	23	24	13	14	10	7	10	9	5	2	
0	16	17	21	23	28	30	32	29	32	33	27	27	27	22	17	16	10	9	9	6	4	5	7	6	5	4	5	
0	16	18	28	40	43	45	47	50	49	45	39	31	38	37	36	32	32	30	28	29	22	14	12	10	10	8	3	
0	16	20	60	65	60	56	59	52	56	59	64	56	59	63	60	56	61	58	53	57	53	49	56	51	48	43	36	
0	16	75	9	9	8	8	10	5	4	6	7	6	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	16	87	31	32	41	39	40	44	54	55	52	56	50	49	50	42	42	43	38	41	37	44	42	38	33	24	24	
0	16	174	26	45	44	48	59	57	57	53	56	57	54	43	46	45	44	45	38	36	36	38	34	38	36	36	31	
1	16	4	24	50	49	48	50	51	50	49	52	62	53	58	55	46	47	45	45	49	45	44	42	40	36	33	28	
1	16	10	32	38	42	47	51	60	67	65	70	69	73	68	67	58	56	57	56	53	47	49	40	45	50	41	36	
1	16	11	17	30	34	45	47	52	44	45	49	47	45	50	49	44	37	36	36	34	28	29	21	18	18	16	17	
1	16	12	39	57	55	65	62	64	62	63	62	59	56	57	49	56	52	51	51	54	51	49	46	45	51	48	32	
1	16	207	32	45	51	52	50	48	50	37	46	42	38	40	45	36	39	34	32	33	37	35	35	38	41	35	28	
1	16	215	30	33	38	45	51	49	50	59	55	61	57	62	59	59	58	52	47	56	47	51	46	43	42	36	34	
0	20	96	15	23	43	52	50	49	56	61	55	63	53	56	57	53	51	50	46	41	43	32	43	38	34	28	27	
0	20	121	48	44	53	53	56	58	64	66	63	67	56	58	57	55	61	58	60	50	54	55	58	53	51	41	28	
0	20	140	28	31	41	37	38	37	46	44	49	40	42	43	44	49	40	34	33	32	34	21	11	5	0	0	0	
0	20	141	44	48	47	52	51	58	56	58	62	51	57	58	45	47	46	41	42	45	41	42	41	39	30	25	17	
1	20	1	24	39	50	68	71	61	60	59	68	64	70	67	67	70	66	62	64	60	59	58	60	58	53	52	36	36
1	20	2	22	41	55	58	61	56	48	57	56	61	63	66	53	55	56	56	49	59	55	54	54	39	40	38	36	
1	20	187	20	41	48	60	72	68	68	70	68	60	64	62	69	65	62	60	54	57	56	59	50	51	48	45	29	
1	20	198	60	61	65	64	63	61	59	62	60	65	57	57	51	45	49	43	50	43	41	43	42	46	46	40	37	
1	20	214	25	42	59	74	69	71	74	68	67	72	78	75	73	71	68	73	71	69	69	70	60	63	55	48	43	
1	20	216	52	63	58	62	60	59	56	58	60	64	58	62	57	56	56	62	53	56	56	59	55	59	53	50	54	
0	0	68	37	44	53	58	58	58	55	58	43	46	41	40	50	60	58	59	58	60	61	57	55	58	54	53	48	
0	0	69	46	54	58	62	59	61	60	46	50	50	53	52	52	48	57	58	56	60	55	59	59	53	54	53	40	
0	0	86	53	55	52	60	55	62	58	65	64	61	59	54	67	56	57	54	53	55	52	53	51	45	48	46	48	
0	0	107	25	34	45	48	50	48	45	48	37	41	37	34	35	32	37	51	45	48	48	56	49	51	50	50	44	

Tabelle Nr.3

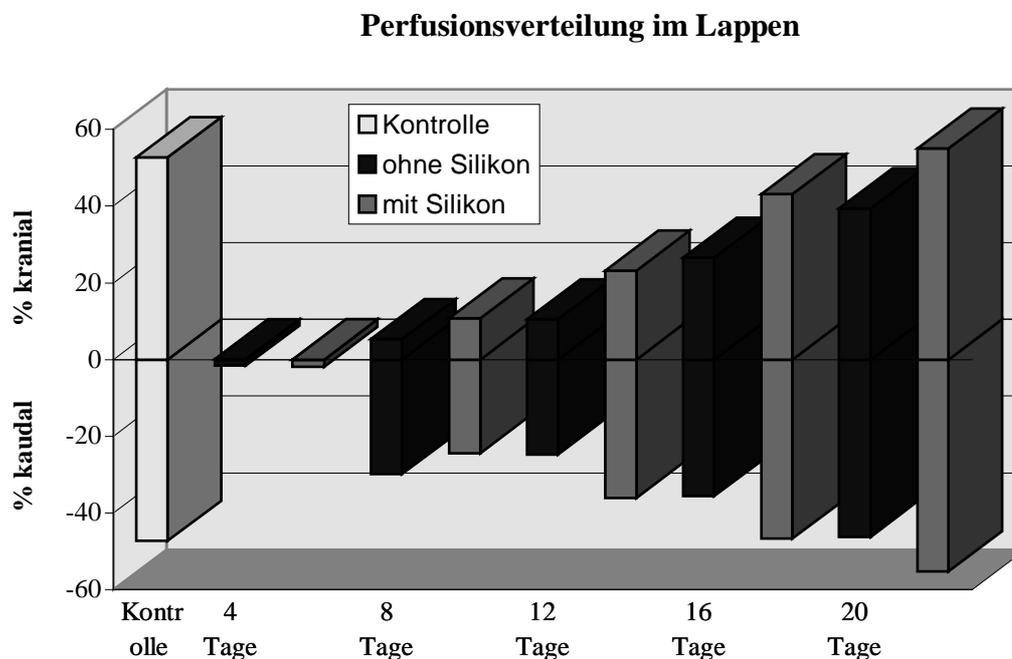
Ergebnisse der Integralstrichauszählung, Strich 1- 25

### III.4.2 Perfusionsverhältnis kaudal/kranial

Um die unterschiedliche Perfusionsverteilung in verschiedenen Lappenbereichen statistisch deutlich machen zu können, wurde der Lappen in einen kaudalen (Integralstrich 1-12) und in einen kranialen (Integralstrich 13-25) Bereich eingeteilt und die Perfusion während der verschiedenen Zeitpunkte in beiden Modellen verglichen.

Hierbei wurde die durchschnittliche, kaudal-kraniale Verteilung der Kontrollgruppe als annähernde Normalverteilung gewertet, beide Modelle werden prozentual in Bezug auf die jeweilige kaudal-kraniale Verteilung und im Vergleich zu der Kontrollgruppe dargestellt.

Abbildung Nr.31 Darstellung der kaudal-kranialen Perfusionsverhältnisse im Lappen, Modell 1 und Modell 2 im Vergleich zur Kontrollgruppe



Die Verteilungen innerhalb der Gruppen wurden mit dem ONEWAY-ANOVA- Test und anschließendem SCHEFFE-Test auf Signifikanz untereinander und im Vergleich zur Kontrollgruppe geprüft, die Darstellung der statistischen Kenndaten erfolgt in Tabelle Nr.4 .

Tabelle Nr.4

Tabellarische Darstellung der statistischen Parameter der kaudal-kranialen Perfusionsverteilung bei Modell 1 / Modell 2 und der Kontrollgruppe K und Signifikanzdarstellung :

(  $\geq$  signifik. besser,  $\leq$  signifik. schlechter, 0 = keine Signif.);

SD= Standardabweichung, LH=Lappenhälfte

Modell 1 : Lappen ohne Silikon				
Gruppe	% kaudale LH	% kraniale LH	SD kaud./kran.	Signifikanz ( $p \leq 0,05$ )
4 Tage	1,60%	0,03%	0,03% / 0,09%	M1/M2 =0, K>M1
8 Tage	9,89%	5,32%	5,43% / 3,84%	kaudal M1<M2, kranial M1/M2 =0, K>M1
12 Tage	24,69%	10,46%	12,88%/12,71%	M1/M2 =0, K>M1
16 Tage	35,63%	26,56%	17,43%/20,41%	kaudal K/M1=0, kranial K>M1, M1/M2=0
20 Tage	46,23%	39,39%	7,09% / 12,13%	kaudal M1/M2=0, kranial M1<M2, K/M1=0

Modell 2 : Lappen mit Silikon				
Gruppe	% kaudale LH	% kraniale LH	SD kaud./kran.	Signifikanz ( $p \leq 0,05$ )
4 Tage	1,85%	0%	0,32% / 0,09%	M2/M1=0 ;K>M2
8 Tage	24,44%	10,80%	9,10% / 7,06%	kaudal M2>M1, kranial M2/M1 =0, K>M2
12 Tage	36,09%	23,18%	0,92% / 4,57%	kaudal K/M2=0, kranial K>M2, M2/M1=0
16 Tage	46,68%	43,07%	6,10 % / 8,45%	K/M2=0, M2/M1=0
20 Tage	55,24%	55,02%	3,33% / 7,01%	kaudal M1/M2=0, kranial M2>M1, K/M2=0

Kontrolle				
Gruppe	% kaudale LH	% kraniale LH	SD kaud./kran.	Signifikanz ( $p \leq 0,05$ )
0 Tage	47,24%	52,75%	6,90% / 4,54%	siehe Modell 1 / 2

Die Auswertung zeigt, daß nur Modell 2 (mit Silikon) nach 20 Tagen eine Perfusionsverteilung erreicht, die der der Kontrollgruppe entspricht bzw. diese übertrifft. Modell 1 erreicht nach 20 Tagen nur im kaudalen Lappenbereich, also im Bereich des Gefäßstiels, eine der Kontrollgruppe in etwa entsprechende Perfusion, der kraniale Bereich erreicht nur ein sehr viel geringeres Perfusionsniveau.

### III.4 Histologische Untersuchungen

#### III.4.1 Morphologie

Bei der mikroskopischen Untersuchung der nach der unter II.7.3 beschriebenen Technik hergestellten Schnitte bot sich bei allen untersuchten Schnitten ein normales Bild der Haut und der Subkutis, welches die makroskopische Beurteilung der Vitalität der Hautlappen auch histologisch bestätigt.

In den verschiedenen Färbungen zeigt die Epidermis in allen Gruppen einen regelrechten Aufbau aus mehrschichtigem, verhornenden Plattenepithel; die Verzahnung mit den Papillen des Stratum papillare ist unauffällig wie auch das Stratum papillare selbst. Die in dieser Schicht zahlreich vorhandenen Haarfollikel und Talgdrüsen entsprechen einem vitalen, physiologischem Zustand der Haut. Die an diese Schicht anschließende Subkutis zeigt in allen Beobachtungszeiträumen ein histologisch buntes Bild von Gefäßen, Muskelsträngen und Drüsen, spezifisch für das gewählte Versuchstier sind hier zwei weitere Schichten: Zum einen eine als Panniculus adiposus bezeichnete Schicht regelmäßig angeordneter Fettzellen, zum anderen der bei der Lappenhebung als letzte Schicht mitgehobene M. panniculus carnosus. Hierbei handelt es sich um eine beim Kaninchen regelrecht vorkommende Muskelschicht, die beim Menschen kein anatomisches Korrelat findet.

Beide Schichten wirken in den Schnitten normal und zeigen lediglich ein mit fortschreitender Verweildauer zunehmendes Einsinken/Einwachsen des aufliegenden Gefäßstiels in diesen Lappenbereich, dieses Phänomen ist besonders nach 16 und 20 Tagen zu beobachten, der Aufbau der darüberliegenden Schichten wird hierdurch allerdings kaum beeinträchtigt.

Wesentlicher histologischer Unterschied zwischen Modell 1 und Modell 2 ist sicherlich die bei Modell 2 aufgrund der Fremdkörperwirkung der implantierten Silikonfolie entstehende Kapselbildung, die vom 12 Tage-Zeitraum an immer stärker zu beobachten ist und nach 20 Tagen deutlich als unterste Schicht zu erkennen ist. Bei Modell 1 ist eine derartige bindegewebige Reaktion nicht oder nur in Ansätzen zu beobachten.

Zusammengefaßt bieten die histologischen Schnitte bei allen Gruppen ein dem normalen anatomisch-physiologisch Aufbau entsprechendes Bild, was an Hand ausgewählter Schnitte der jeweiligen Gruppen im folgenden Abschnitt zur Darstellung kommt.

#### III.4.2 Beurteilung der mit Kontrastmittel perfundierten Gefäße

Die histologische Beurteilung der mit Bariumsulfat perfundierten Gefäße beruht, wie schon unter II.7.3 erwähnt, auf deskriptiven Aussagen über die Morphologie, Verteilung und Anzahl der in Schnitten erfassten Gefäße.

Auf eine quantitative Analyse, d.h. eine Auszählung der im Schnitt sichtbaren, mit Bariumsulfat perfundierten Gefäße wird hier bewußt verzichtet, da sowohl die Problematik der fehlenden Fixierung des Bariums in Formalin-Technik und die dadurch bei der Färbung auftretende Auswaschung, als auch der für die Paraffineinbettung bei vertretbarem technischem Aufwand max. mögliche Ausschnitt von ca. 2 cm aus einem 7,5 bis 8 cm breiten Lappen keine befriedigenden, statistisch verwertbaren Zahlen erwarten lässt. Dennoch sei an dieser Stelle auf einen solchen Ansatz hingewiesen (HOANG 1997).

Die in den 4 Schnittebenen zur Darstellung kommenden Teile des Gefäßstiels stellen sich in Bezug auf den Wandaufbau der implantierten Arterie/Vene unauffällig dar, allerdings ist das Bariumsulfat aufgrund o.g. Problematik oft herausgespült und gerade im relativ großlumigen

Gefäßstiel selbst meist nur als bräunlicher, fluoreszierender Randsaum zu erkennen; durch diesen Umstand ist auch die unterschiedlich Form der Gefäße von rund bis zu oval-zusammengefallen als Fixationsartefakt zu beurteilen. Wegen der begrenzten Schnittgröße sind auch nicht auf allen Bildern respektive Schnittebenen beide Schenkel des «Loops» dargestellt.

#### 4 Tage-Gruppe

Bei beiden Modellen ist nach 4 Tagen eine Perfusion nur im implantierten Gefäßstiel selbst und z.T. in den Vasa vasorum (welche präparationsbedingt im wesentlichen um den Venenstumpf liegen) zu beobachten, diese Beobachtung deckt sich mit den entsprechenden Angiographiebildern (Abbildungen 32/33).

Abbildung Nr.32 *Histologischer Schnitt Modell 1, 4 Tage, Färbung H.E*

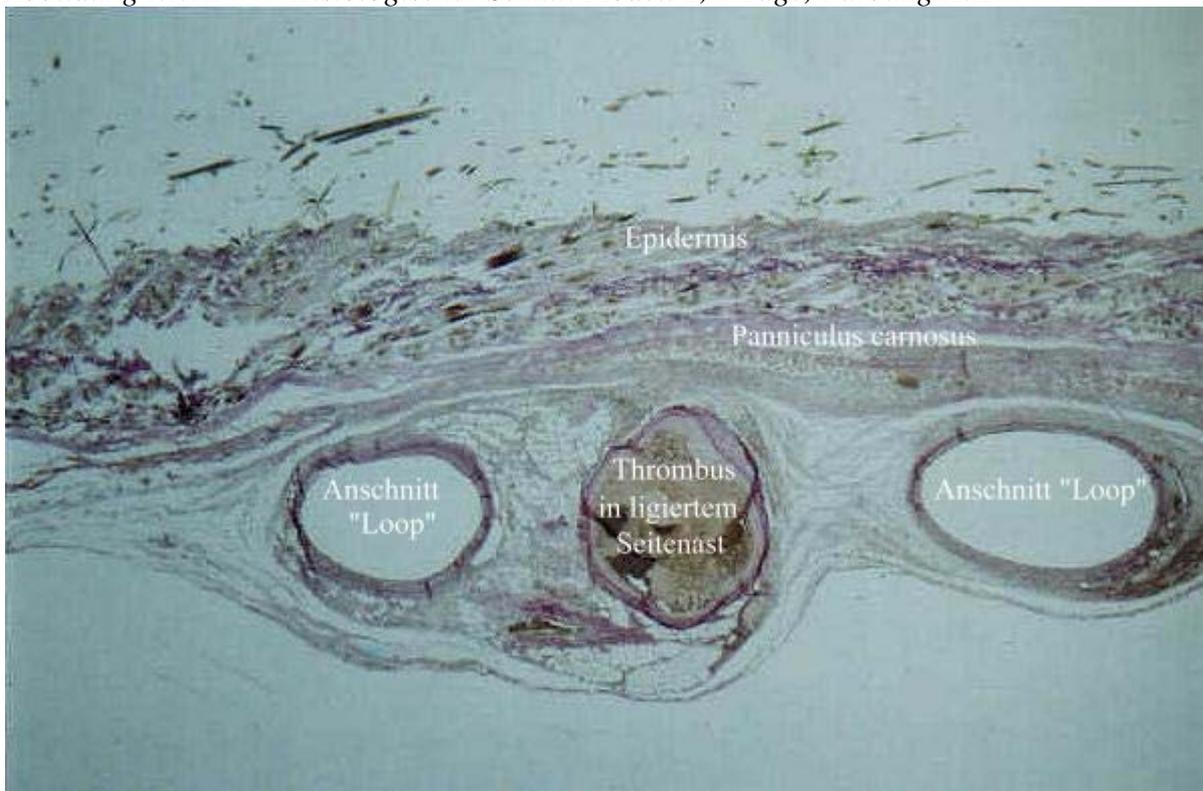
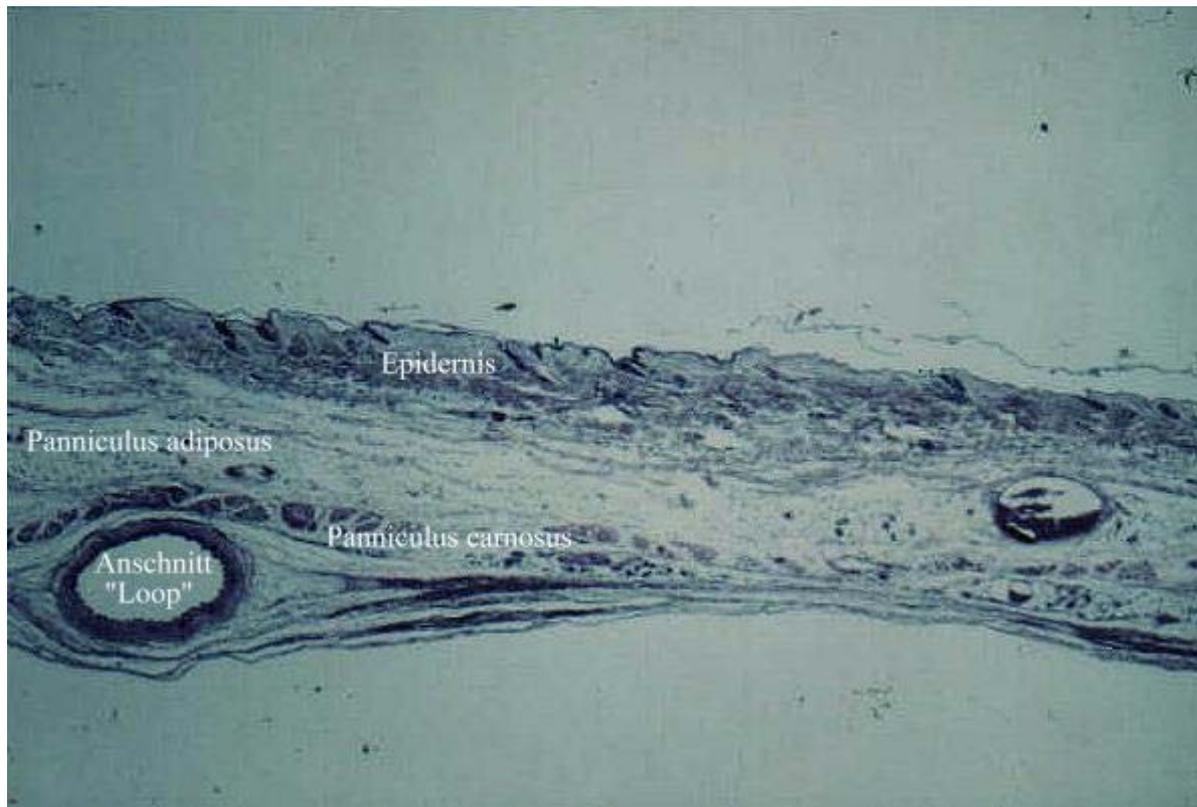


Abbildung Nr.33      *Histologischer Schnitt Modell 2, 4 Tage, Färbung H.E.*



### **8 Tage-Gruppe**

Nach 8 Tagen Verweildauer findet sich Bariumsulfat außerhalb des Gefäßstiels lediglich in Gefäßen der Subcutis und ganz vereinzelt im basalen Bereich des Stratum papillare, hierbei sind bei Modell 2 meist mehr perfundierte Gefäße sichtbar als bei Modell 1 ; eine regelmäßige Verteilung in allen Hautschichten ist noch nicht zu beobachten (Abbildungen 34/35).

Abbildung Nr.34 *Histologischer Schnitt Modell 1, 8 Tage, Färbung H.E.*

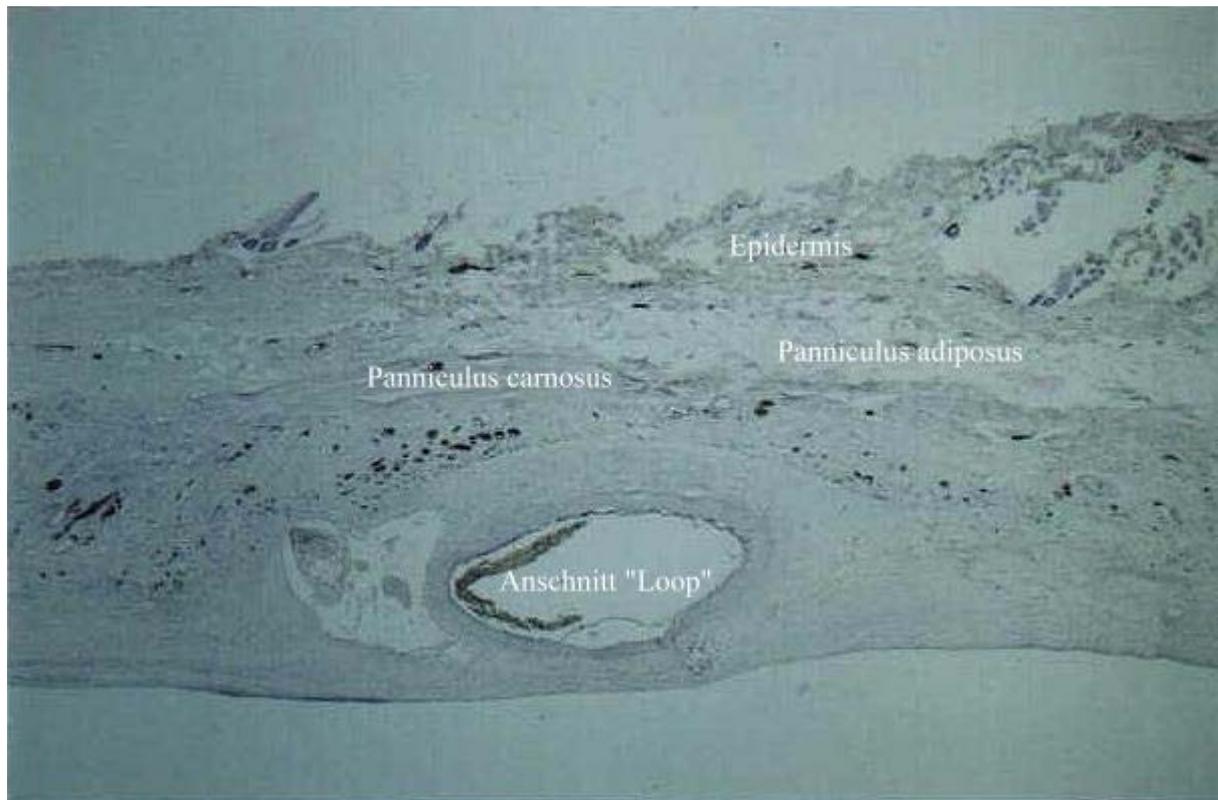
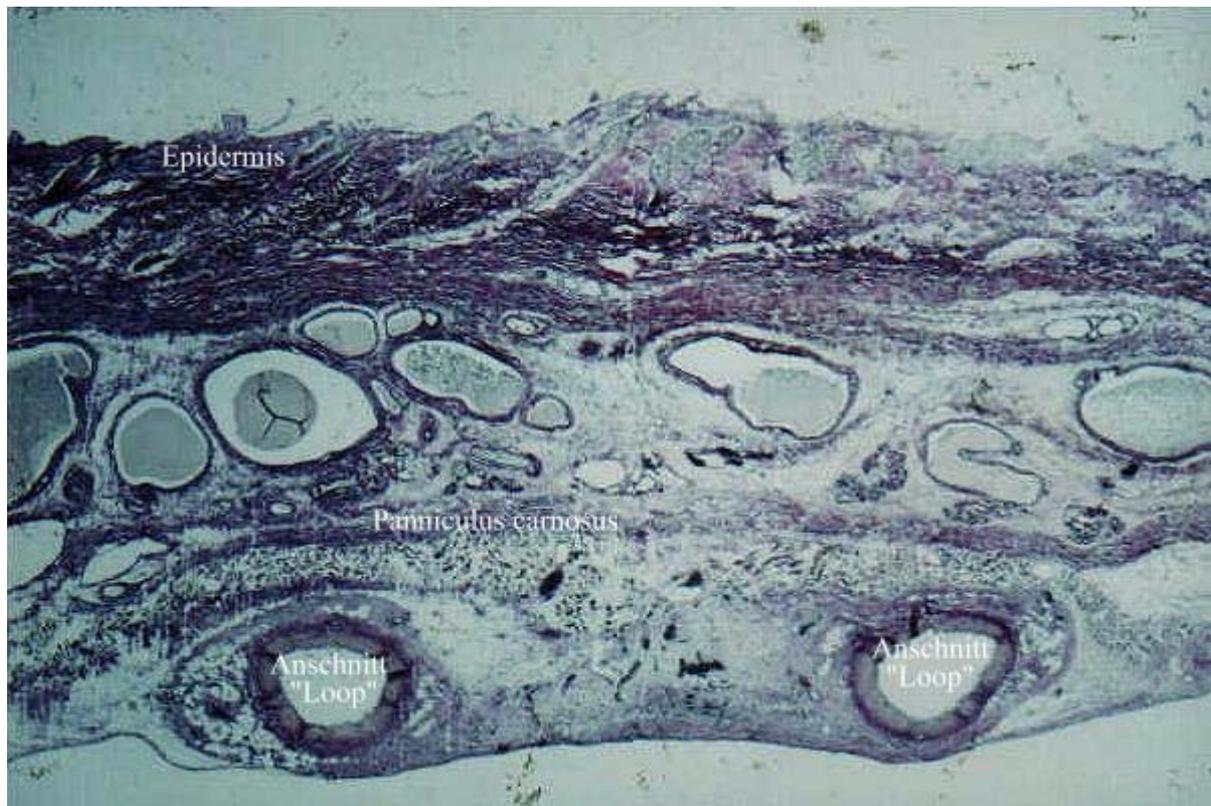


Abbildung Nr.35 *Histologischer Schnitt Modell 2, 8 Tage, Färbung H.E.*



## 12 Tage-Gruppe

Anschnitte perfundierter Gefäße sind nach 12 Tagen bei beiden Modellen in allen Hautschichten auszumachen, allerdings liegt scheint auch hier die Ausprägung bei Modell 2 größer zu sein, das Vorkommen perfundierter Anschnitte ist nicht mehr nur auf die Subkutis beschränkt (Abbildungen 36/37).

Abbildung Nr.36 *Histologischer Schnitt Modell 1, 12 Tage, Färbung H.E.*

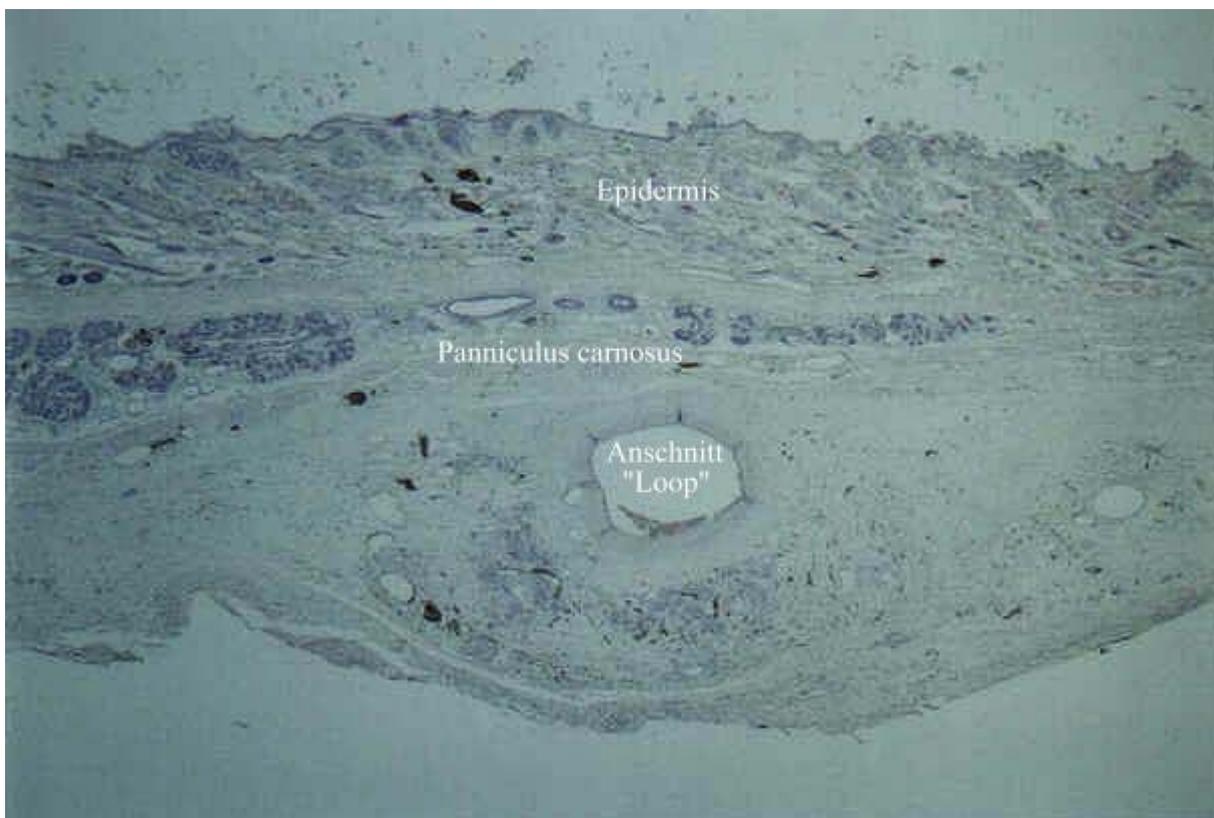
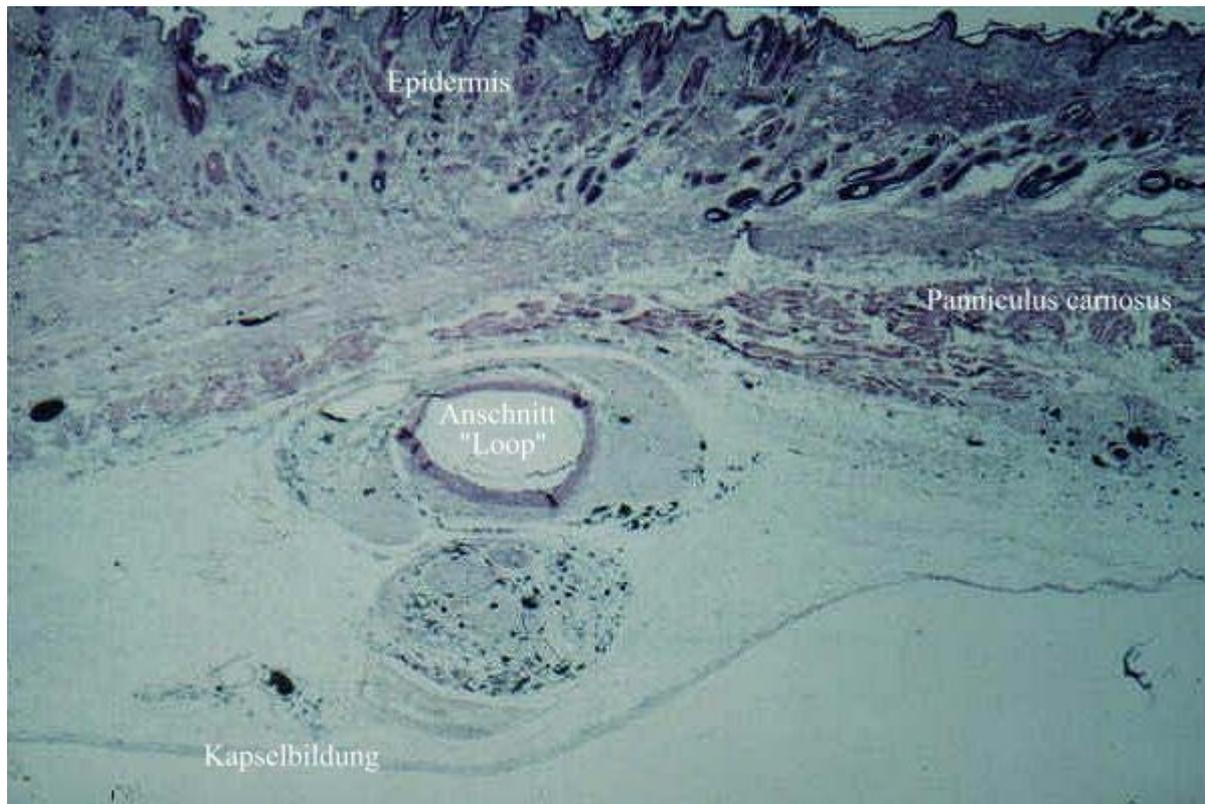


Abbildung Nr.37      *Histologischer Schnitt Modell 2, 12 Tage, Färbung H.E.*



### **16 Tage-Gruppe**

Die Anzahl der Anschnitte mit Bariumsulfat perfundierter Gefäße hat in beiden Modellen weiter zugenommen, auch Gefäße im Panniculus carnosus/adiposus sind gefüllt. Ein deutlicher Unterschied zwischen Modell 1 und 2 ist bei der Betrachtung mehrerer Schnitte nicht mehr hervorhebbar (Abbildungen 38/39).

Abbildung Nr.38      *Histologischer Schnitt Modell 1, 16 Tage, Färbung H.E.*

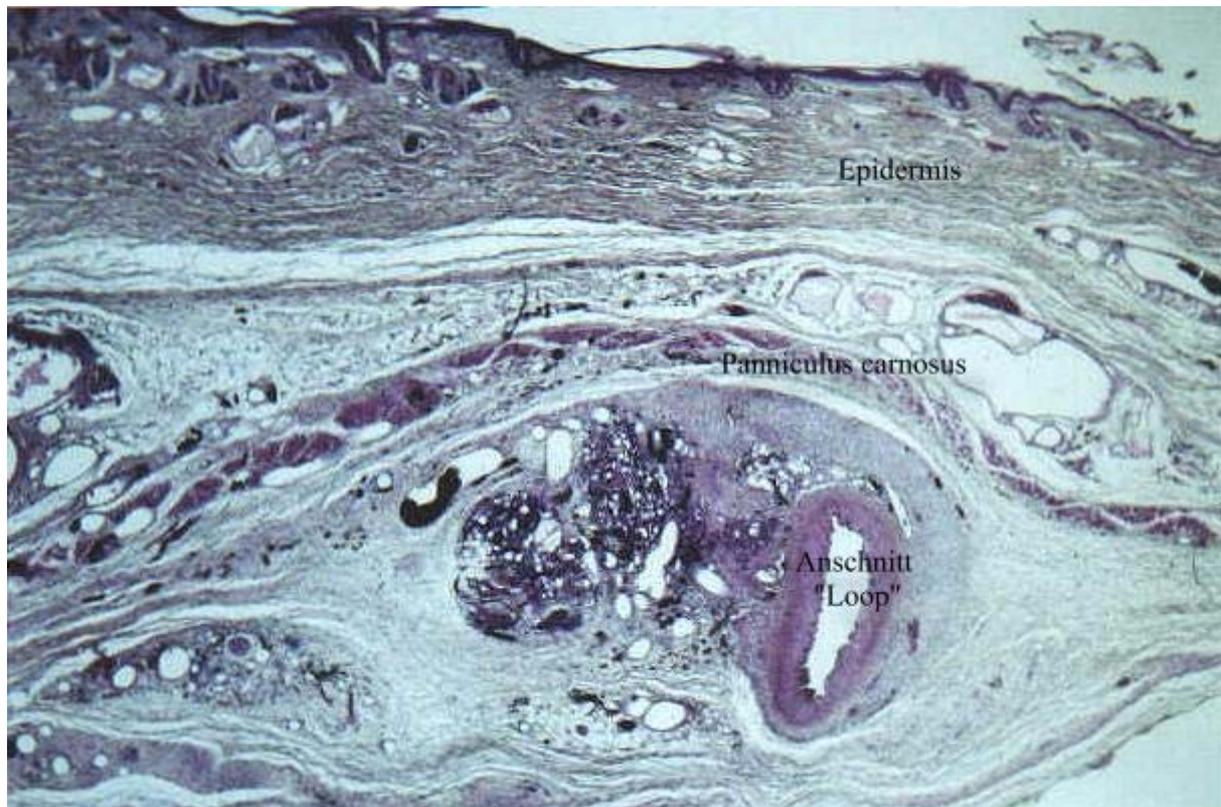


Abbildung Nr.39      *Histologischer Schnitt Modell 2, 16 Tage, Färbung H.E.*



## 20 Tage-Gruppe

Quer durch alle vaskularisierten Hautschichten sind bei beiden Modellen perfundierte Gefäße auszumachen, durch die Bariumfüllung, die in Gefäßen kleineren Querschnitts besser verbleibt, werden hier auch kleinere, kapilläre Strukturen augenscheinlich, die das Gefäßnetz des Hautlappens im Querschnitt eindrucksvoll darstellen. Es lassen sich nur wenig Gefäße ohne Spuren von Bariumsulfat ausmachen (Abbildungen 40/41). Abbildung 42 stellt zum Vergleich einen Schnitt aus der Kontrollgruppe dar.

Abbildung Nr.40      *Histologischer Schnitt Modell 1, 20 Tage, Färbung H.E.*

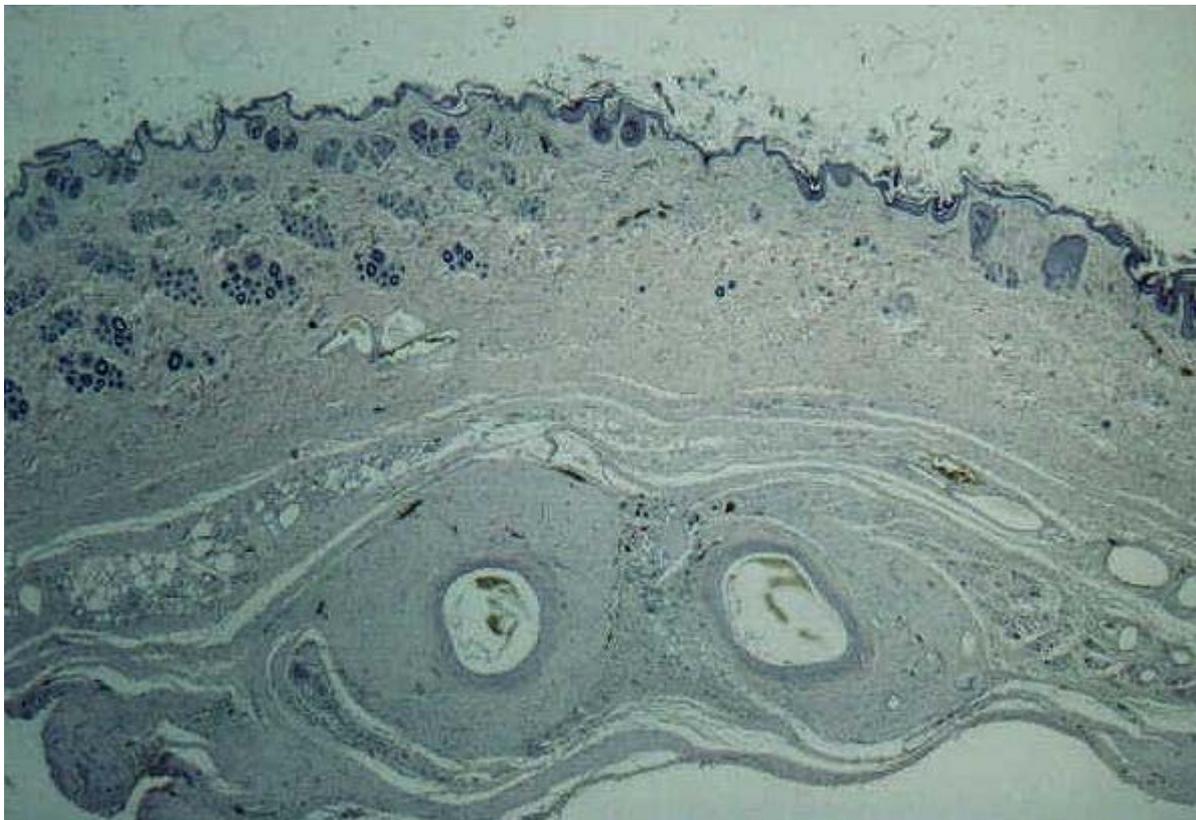


Abbildung Nr.41 *Histologischer Schnitt Modell 2, 20 Tage, Färbung H.E.*

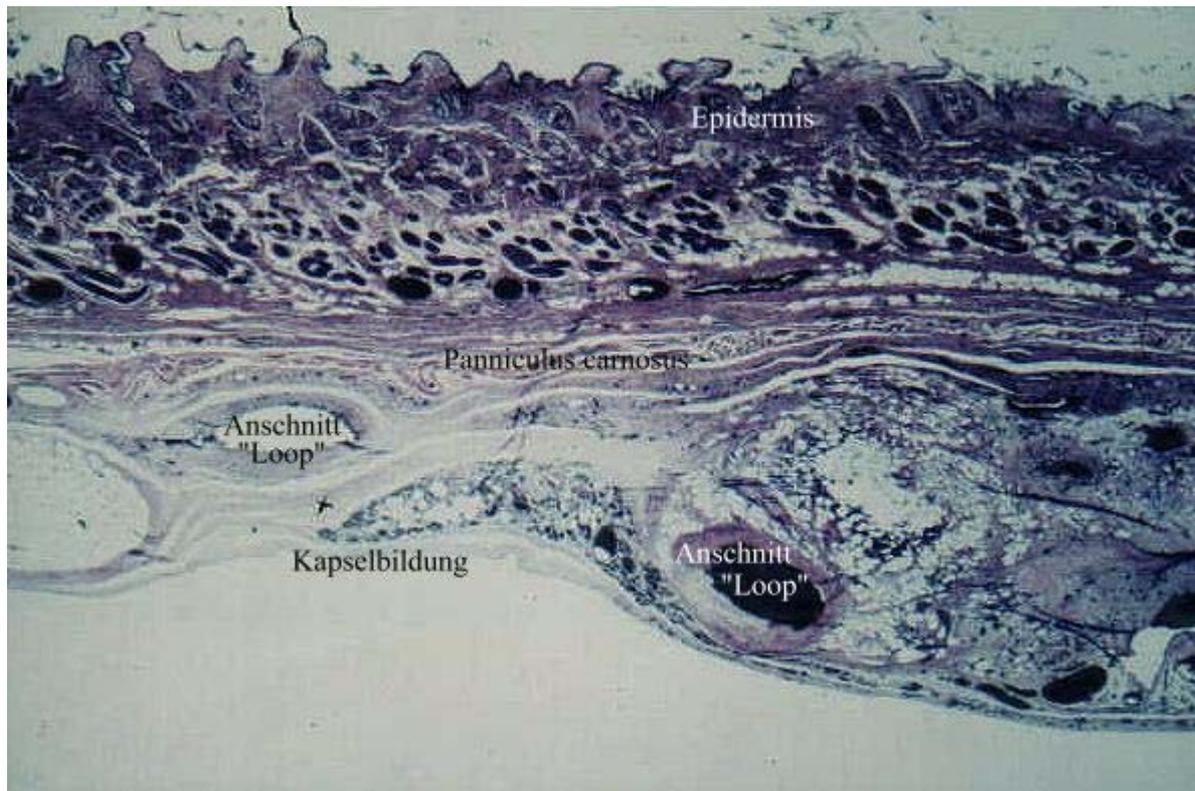
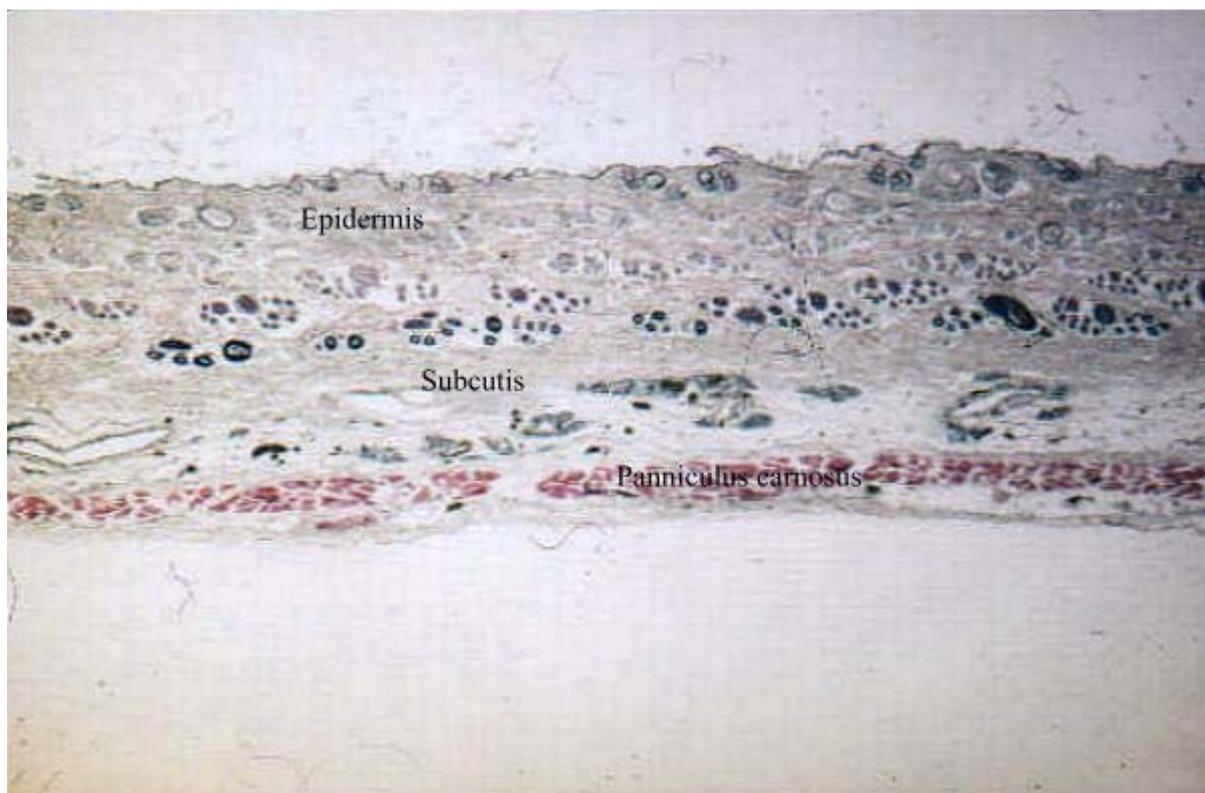


Abbildung Nr.42 *Histologischer Schnitt Kontrollgruppe, 0 Tage, Färbung H.E.*



## IV. Diskussion

### IV.1 Beurteilung des Ansatzes und der Methoden

#### Bewertung des Ansatzes

Die Transplantation eines Gewebelappens ist ein Bereich der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie, der in den letzten 20 Jahren kontinuierlich an Bedeutung gewonnen hat. Die freie Transplantation autologer, gefäßgestielter Lappen z.B. in Form der myokutanen oder fasziokutanen Lappen ist weltweit eine etablierte Methode geworden, deren Möglichkeiten durch die Weiterentwicklung mikrochirurgischer Techniken und die Vorstellung neuer, möglicher Spenderareale stetig zugenommen haben.

Gerade aber die intensive klinische Anwendung dieser Methoden zeigte schon relativ früh die Limitierung vieler dieser Techniken: Ein oft den Anforderungen nicht entsprechendes, aber notwendiges Größenverhältnis der Lappen (MILTON 1970), die oft hohe Spenderregionmorbidity (McCARTHY 1990) und vor allem die durch die Anatomie bedingte, begrenzte Verfügbarkeit axial versorgter Spenderregionen (ZHOU et al. 1994). So war die Suche nach neuen Möglichkeiten, sich über die oben genannten Limitierungen hinwegzusetzen, eine logische Konsequenz, die in der Entwicklung des präformierten Lappens mündete.

Die Präformierung von Hautlappen eröffnete ein Forschungsgebiet, welches auf Grund der vielen Vorteile mittlerweile zu einem der bedeutenden in der plastischen Chirurgie gezählt werden kann (ABBASE et al. 1995, BERGER und SCHNEIDER 1993, KHOURI et al. 1992, HIRASE et al. 1987).

Von den 3 unterschiedenen Formen der Präformierung (GERMANN 1998 et al., GEISHAUSER und SCHWARZ 1995, KHOURI et al. 1992), nämlich Expansion/Delay, Kombination verschiedener Gewebe und Implantation eines autologen Gefäßträgers, ist die letztgenannte Grundlage dieser Studie. Die Idee hierbei ist, daß ein kleiner Lappen aus Faszie, Muskel, Darm, Omentum oder sogar nur isolierte Gefäße als Gefäßträger dienen und die Blutversorgung eines größeren Gewebeareals übernehmen (KHOURI et al. 1992). Während das Omentum als Gefäßträger sich in vielen klinischen Anwendungen relativ früh etabliert hat und im Vergleich zu Muskel oder Faszie auch meist bessere Resultate erhoffen läßt (ZHANG et al. 1992 und 1994), ist die Implantation einzelner Gefäße klinisch immer noch nur auf Einzelfälle beschränkt (CLEMENT 1984, HALLOCK 1997, ITOH und ARAI 1992, KHOURI et al. 1991, SHEN 1981, PRIBAZ et al. 1994).

Diese noch relativ neue Methode der Präformierung durch ein einzelnes Gefäß läßt also noch viele Fragen offen und bedarf bisher weiterer klinischer Untersuchungen (ZHANG et al. 1994); der Ansatz dieser Studie folgt dieser Feststellung und will dazu beitragen, die Neovaskularisation im präformierten Lappen ausgehend von einem implantierten Gefäß besser zu verstehen und deren Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren zu evaluieren.

Hierzu steht diese Studie als vierte in einer Reihe von Untersuchungen, deren Inhalt jeweils die Beurteilung der Neovaskularisation in Hinblick auf einen bestimmten Einflußfaktor war; die vorangegangenen Untersuchungen bewerteten bereits Vergleich Ligatur/Anastomose des Gefäßstiels (HOANG 1997), Implantation eines Gewebeexpanders im Vergleich mit Silikonsheeting (SCHWEINBECK 1999) und Vergleich implantierte Arterie/implantierte Vene (WERNER 2000).

## **Bewertung des Operationsmodells**

Das dieser Arbeit zugrunde liegende Operationsmodell basiert auf den Erfahrungen der vorangegangenen Studien (HOANG 1997, SCHWEINBECK 1999, WERNER 2000) und wurde jeweils entsprechend dem zu evaluierendem Faktor modifiziert.

Konsequenterweise wurden Ergebnisse der vorangegangenen Untersuchungen mit einbezogen, so erfolgte die Anlage des Gefäßstielimplantats (« Loops ») in dieser Studie nur mit der Arterie, die sich in Bezug auf die Neovaskularisation zwar nicht signifikant von einer implantierten Vene unterscheidet, operativ aber leichter zu handhaben ist und eine geringere Thromboserate aufweist (WERNER 2000).

Die Anlage des Gefäßstiels erfolgte als Shunt mit arteriovenöser Anastomose, da dieses Modell in der Studie von HOANG (1997) zumindestens im Zeitraum 8 - 16 Tage post OP eine signifikant frühzeitigere und ausgedehntere Perfusion/Neovaskularisation als die endständige Ligatur zeigte. Allerdings bringt die anastomosierende Variante des Gefäßstiels auch technische Komplikationen mit sich, die für einen erheblichen Teil der Ausfallrate verantwortlich gemacht werden müssen. So liegt der Durchmesser der in diesem Operationsmodell zu anastomosierenden Gefäßenden mit 0,6-0,9 mm an der Grenze des technisch sinnvoll machbaren, BIEMER et al. beschreiben 1982 deutliche Thromboseraten bei Anastomosen mit Gefäßdurchmessern um 1 mm.

Gerade aber die Durchgängigkeit der Anastomose bis zum Schluß ist bei diesem Versuchsmodell für die Auswertung durch selektive Mikroangiographie Voraussetzung. Weiterhin ist auf Grund des operativen Umschlagens nach oben um 160° eine zug- und druckfreie Fixierung des Gefäßstiels nur schwer realisierbar, zumal die Spannungsverhältnisse im Leistensitus beim sich bewegenden Tier intraoperativ nicht richtig einzuschätzen sind. Eine Untersuchung über die Dauer der relativen Abhängigkeit eines Lappens vom implantierten Gefäßstiel findet sich bei PIZA-KATZER et al. (1991).

Trotz dieser technischen Schwierigkeiten und der damit verbundenen Ausfälle ist das Operationsmodell insgesamt gesehen gut realisierbar und für die vorliegende Untersuchung sinnvoll einsetzbar.

## **Bewertung der Versuchstiere**

Der Auswahl des Tiermodells ist bei humanmedizinischen Studien eine besondere Wichtigkeit einzuräumen, um eine valide Übertragung der Ergebnisse auf spätere klinische Anwendungen zu ermöglichen.

So stellt sich bei Untersuchungen zur Neovaskularisation die Frage nach der Vergleichbarkeit der Angiogenese zwischen Tier und Mensch. ERK et al. stellen 1981 hierzu fest, das der Prozeß der Neovaskularisation im allgemeinen nicht « species-specific » ist, das Kaninchen ist demnach ein durchaus geeignetes Versuchstier. Allerdings ist bei der Übertragung auf den Menschen zu beachten, daß nur der Gesamtprozeß der Neovaskularisation bzw. Gewebereparation selbst, und nicht die Geschwindigkeit oder Ausprägung unabhängig vom Organismus ist (KITZ 1990). So ist bei kleinen Tieren wie Kaninchen schon auf Grund des höheren Metabolismus zu vermuten, daß Gewebeumbau und Wundheilung schneller als beim Menschen voranschreiten (FREITAG et al. 1988, SWENSON 1977).

Einen wesentlichen Augenmerk sollte man auch auf den doch recht unterschiedlichen Hautaufbau bei Mensch und Kaninchen legen, hierbei steht insbesondere im Vordergrund, daß beide zu unterschiedlichen Hauttypklassen gezählt werden .

Verantwortlich für diese Klassifizierung ist nicht der sich nur leicht unterscheidende histologische Hautaufbau, sondern die Blutversorgung der Haut. So werden Kaninchen bei den sogenannten "Loose-skin-types" eingeordnet (DUNN und MANCOLL 1992), bei diesem Hauttyp erfolgt die Versorgung hauptsächlich über die unmittelbar in der Unterhaut liegenden Gefäße, die zusammen mit einer quergestreiften Muskelschicht den stark vaskularisierten Panniculus carnosus bilden. Unterhalb dieses Panniculus carnosus ist die Haut dann nur sehr locker mit Muskulatur und Faszien verbunden (CHERRY et al. 1983, TIMMENGA et al. 1989).

Gerade diese Besonderheit muß in Bezug auf die Übertragbarkeit von Aussagen über die Geschwindigkeit und Ausdehnung der Neovaskularisation berücksichtigt werden, da schon vereinzelte Anschlüsse an das System des Panniculus carnosus zu einer weitläufigen Versorgung des Lappens führen können.

Die zu den "fixed-skin-types" zählende Haut des Menschen hat diese Möglichkeit der Versorgung nicht, sie ist auf die Versorgung aus tieferen Schichten über perforierende muskulocutane Gefäße angewiesen, so daß eine Perfusion gefäßstielferner Lappenareale erst später zu erwarten ist als im Tiermodell.

Aus allen genannten Gründen sollte immer bei der Übertragung von Erkenntnissen über die Neovaskularisation im Kaninchenmodell auf die klinische Anwendung beim Menschen ein ausreichender, zusätzlicher Zeitraum eingeplant werden; KOSAKOGLU (1997) spricht hier von einem Zeitraum von 2 bis 4 Wochen. Beachtet man allerdings diese Einschränkungen, so kann das hier gewählte Tiermodell übertragbare Aussagen über die Neovaskularisation im gefäßgestielten Lappen liefern, wobei gerade das Kaninchen auch in Hinblick auf Kosten, Haltung und Größenverhältnisse der zu anastomosierenden Gefäße ein sehr geeignetes Versuchstier darstellt.

### **Bewertung des Silikon-Implantats**

Da diese Studie die Unterschiede in der Neovaskularisation nach Implantation eines Silikon-Sheets evaluieren will, ist die Bewertung des eingesetzten Materials und seiner Effekte auf das Versuchstier von entscheidender Bedeutung.

Silikon ist das am längsten verwendete Implantatmaterial in der plastischen Chirurgie, schon 1963 beschrieben SPEIRS und BLOCKSMA die gute Gewebeerträglichkeit, die sich in der seitdem folgenden breiten klinischen Anwendung bestätigt hat. Die vielseitigen Einsatzmöglichkeiten dieses Materials bei großen Patientenzahlen brachten auch relativ bald Erkenntnisse über die möglichen Komplikationen hervor, deren Häufigkeit und Bedeutung in zahlreichen Studien erarbeitet wurden.

So berichten GAYOU 1979, BRANDT et al. 1984 über die Möglichkeit der Kontraktion der sich um das Implantat bildenden Kapsel, deren Entstehung als eine Reaktion auf die besondere Oberfläche des Materials und seine chemischen Eigenschaften zurückzuführen ist (IMBER et al. 1974, VISTNES et al. 1978). Eine histologisch eindeutig definierte Fremdkörperreaktion wurde in diesen Studien zwar nicht belegt, allerdings berichten auch MARTIN und ROHE 1988 von in z.T. sehr produktiven Entzündungen vorkommenden Fremdkörperriesenzellen. KIRCHER (1980) und SHIEL (1986) berichten von

Lymphadenopathien nach Silikonimplantation. Auch die in der vorliegenden Studie bei einem Tier vorkommende Serombildung ist in der Literatur beschrieben (SÖRENSEN 1988).

Dieser sich z.T. in Form einer lokalen Entzündung äußernde Fremdkörperreiz und seine vermuteten Auswirkungen auf die Geschwindigkeit und Qualität der Neovaskularisation sind ein zentraler Punkt der vorliegenden Arbeit.

Der die Neovaskularisation beschleunigende Effekt des Fremdkörperreizes wird 1992 auch von ITOH et al. als Reaktion auf ein Silikonsheeting bei präformierten, gefäßgestielten Bauchhautlappen im Rattenmodell beschrieben. Diese Aussage deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Der zu beobachtende Einfluß des lokalen Entzündungsreizes auf die Angiogenese scheint über die Stimulation von Faktoren zu erfolgen, die auch während der Entzündung vermehrt gebildet werden. Diese Annahme wird auch durch Ergebnisse der Arbeiten von CLARKE et al. (1992) und MAITZ et al. (1994) gestützt. Allerdings existieren auch Studien von MORISSON et al. (1990) und ONO et al. (1993), deren Ergebnisse sich nicht mit denen dieser Arbeit decken.

Das Silikonsheeting ist in Bezug auf die Operabilität beim Zweiteingriff zur Entnahme des präformierten Lappens nicht generell als besser zu bewerten ; zwar läßt sich der Lappen ohne weitere Präparation von der Silikonfolie heben, aber die beim Modell 1 (ohne Silikon) erforderliche Präparation läßt sich sehr schnell und ohne besondere Schwierigkeit durchführen. Eine Studie von KOMURO et al. (1993) evaluiert Bauchhautlappen mit und ohne Silikon beim Kaninchen und kommt zu der Schlußfolgerung, daß beide Modelle nach Anlage des Lappens unabhängig vom Wundbett bleiben.

Im Rahmen der vorliegenden Studie zusätzlich gemachte Angiographien der Bauchwand zeigen auch bei Modell 1 keine Neovaskularisation in oder aus der Bauchwand und bestätigen diese Schlußfolgerung. Aus diesem Grund wird auch bei einigen Autoren von der Verwendung eines Silikonsheetings im Tiermodell Abstand genommen, da die grundsätzlich nicht notwendige Trennung des Lappens vom Wundbett Komplikationen wie Serombildung oder Infektionen implizieren kann (MUFAT et al. 1994).

Insbesondere die Infektion ist gerade bei einem Implantat dieser Größe eine zu befürchtende Komplikation, die auch in dieser Studie bei einem Tier zu beobachten war ; hier läßt sich nur durch sorgfältige Sterilisation der Folie und eine regelmäßige Antibiose in den ersten 5 Tagen post OP eine höhere Infektrate vermeiden.

In Bezug auf die rein mechanische Verträglichkeit der Silikonfolie läßt das unauffällige Verhalten der Tiere während der gesamten Beobachtungszeit eine positive Bewertung zu, allerdings kam es bei zwei Fällen zu einem Ausreißen der Folie mit anschließender Degeneration des Gefäßstiels durch Kompression. Vielleicht ist hier die mit 0,25 mm relativ dünn gewählte Folie einer über 20 Tage andauernden Belastung nicht gewachsen. Über die Gesamtzahl der Operationen betrachtet ist die Silikonfolie dennoch als zuverlässig zu bewerten, was den Erfahrungen einer Studie von HOANG (1997) entspricht.

Abschließend läßt sich sagen, das der Einsatz des Silikonsheetings im vorliegenden Tiermodell sich aus rein präparatorischen Gründen und zum Schutz des Gefäßstiels nicht rechtfertigen ließe, wobei auch der relativ hohe Preis einbezogen werden muß. Berücksichtigt man allerdings den positiven Einfluß auf die Neovaskularisation, worauf mit der Diskussion der Ergebnisse in Teil IV.2 noch eingegangen wird, so kann die Implantation eines Silikonsheets aus Sicht dieser Studie als insgesamt vorteilhaft beurteilt werden.

## **Beurteilung der Auswertungsmethoden**

Um die Ergebnisse im nachfolgenden Teil IV.2 korrekt beurteilen zu können, ist es wesentlich darzustellen, welche Aussagen über die Neovaskularisation die verwendeten Auswertungsmethoden überhaupt zulassen.

Nach FALCO et al. (1992) sind im Rahmen der Neovaskularisation zwei Komponenten zu beobachten; zum einen die Aussprossung von ganz neuen Gefäßen, zum anderen die Anschlußfindung zwischen implantierten und ortsständigen Gefäßen. Die hier gewählte Methode der selektiven Barium-Perfusion und die Bewertung der Gefäßdichte an Hand der Angiographien und Histologien vermag zwischen neugebildeten und ortsständigen Gefäßen nicht zu unterscheiden. Da aber immer der Prozeß einer experimentell beeinflussbaren Angiogenese ablaufen muß, der für die Neubildung und für die Anschlußfindung gleichermaßen relevant ist, können dennoch Aussagen gemacht werden betreffend der qualitativen und quantitativen Beeinflussung der Neovaskularisation durch das Implantat (WINKEL et al. 1995).

So ist eine Verteilung des Bariumsulfats in immer größeren Arealen des Bauchhautlappens nur mit zunehmender Anschlußfindung nach vorangegangener Angiogenese möglich. Die Zahl der perfundierten Gefäße bietet im Rückschluß ein Maß für die erfolgte Neovaskularisation.

Darüber hinaus bietet die angiographische und histologische Darstellung der unoperierten Kontrollgruppe ein Vergleichsbild, in dem die vaskuläre Versorgung dem ortsständigen Gefäßnetz entspricht.

## **IV.2 Beurteilung der Ergebnisse**

### **Beurteilung der Auswertungsrate**

Bei der Bewertung der Ausfallquote muß unterschieden werden zwischen Ausfällen, die bedingt sind durch operationsimminente Komplikationen und Ausfällen, die beim ansonsten gesunden Versuchstier auf eine Degeneration des für die Auswertung notwendigen Gefäßstiels zurückzuführen sind.

Zu den mit der Operation verbundenen Ausfällen zählen 3 Verluste auf Grund von Narkosezwischenfällen und weitere 4 Verluste post operativ.

Das als Versuchstier verwendete Kaninchen gilt unter tiermedizinischen Gesichtspunkten als anfällig in der Narkose, hierbei liegen die Schwierigkeiten in einem oft beobachteten, langen Blutdruckabfall (LIPMAN et al. 1990, HENKE et al. 1997) und dem relativ engen Bereich zwischen chirurgischer Toleranz und Atemlähmung (ERHARDT 1984, WURSTER 1973). Hinzu kommt, daß die für die technisch aufwendige Operation benötigte lange Narkosezeit einen zusätzlichen Risikofaktor darstellt. Studien von FEHR (1984) und SCHWEINBECK (1999) sprechen von 5,8% respektive 8,2% Letalität unter Ketamin-Xylazin-Narkose. Unter diesem Blickwinkel ist der anästhesiebedingte Verlust von 4% in der vorliegenden Studie als akzeptabel zu beurteilen.

Die Ausfallquote von 5,3% durch Nachblutungen und Herz-/Kreislaufversagen in den ersten 2 Tagen post-operativ ist dadurch zu erklären, daß umfassendes Monitoring in den ersten 24

Stunden technisch nicht möglich ist und den aufkommenden Komplikationen daher nicht effektiv begegnet werden konnte.

Betrachtet man die Verluste, die auf Grund einer Degeneration/Thrombosierung des Gefäßstiels (12%) oder einer Teilnekrose des Lappens (1,3%) zustande gekommen sind, so sind insbesondere die anatomischen Voraussetzungen für die Bildung der Anastomose zu berücksichtigen: Der Durchmesser der zu anastomosierenden Gefäßen beträgt zwischen 0,6 mm und 0,8 mm, BIEMER und DUSPIVA (1982) berichten von erheblichen Thromboseraten bei Anastomosen von Gefäßen um 1 mm Durchmesser. Eine Studie am Kaninchen von TAKATO et al. (1991) nennt 10% Verluste durch Thrombose.

Im Hinblick auf diese Erfahrungen sind die 12% Thromboserate nicht als ungewöhnlich zu betrachten.

### **Beurteilung der makroskopischen Auswertung**

Bis zur Auswertung des jeweiligen Tieres läßt sich bei der täglichen Untersuchung die Vitalität der Bauchhautlappen nur hinsichtlich des zunehmenden Haarwachstums (BASHER 1994) oder eventuell auftretender Nekrosen beurteilen, dieses war nur bei einem Tier der Studie der Fall.

Die nach der Lappenhebung stattfindende, deskriptive Beurteilung des Gefäßstiels nach den in II.7.1 genannten Kriterien soll dazu dienen, eine Entscheidung über die nachfolgende angiographische und histologische Befundung zu treffen. Tiere, bei denen auf Grund von Degenerationen/Thrombosen keine weitere Auswertung sinnvoll scheint, werden als Verlust eingestuft. Allerdings ist die inspektorische Beurteilung des Gefäßstiels nicht immer eindeutig, mehrere Tiere hatten einen unauffälligen Gefäßstiel und waren dann bei der Angiographie nicht perfundierbar. In diesen Fällen ist der Gefäßverschluß weitgehend nur im Bereich der Anastomose zu lokalisieren, während das Gefäß vor diesem Bereich offen bleibt und unverändert scheint. Desweiteren zeigt sich, daß der Gefäßstiel mit zunehmender Verweildauer immer tiefer ins Niveau des Lappens einsinkt, diese Beobachtung läßt sich gut in den histologischen Befunden wiederfinden.

### **Bewertung der Angiographieergebnisse**

Eine wesentliche Schwierigkeit bei der Auswertung der Angiographien besteht in der statistischen Erfassung morphologisch komplexer Strukturen. Der dem Betrachter der Angiographien subjektiv meist recht augenfällige Unterschied in der Neovaskularisation/Lappenperfusion zwischen den beiden Modellen und zwischen unterschiedlichen Zeitpunkten muß in eine objektive, statistisch beschreibbare Form überführt werden.

Zwei der im Rahmen des Gesamtprojektes vorangegangenen Studien (HOANG 1997 und SCHWEINBECK 1999) beschreiben eine Auszählung aller mit dem bloßen Auge sichtbaren, perfundierten Gefäße eines Röntgenbildes. Dieses Verfahren hat den Nachteil, eine durch fehlende Orientierungspunkte im Lappen und durch die z.T. ungeheuer komplexe Schlingelung/Überlagerung der Gefäße bedingte hohe Fehlerimmanenz aufzuweisen. Auch eine Dichtemessung am Computer ist durch zu viele Graustufen und Artefakte im Bild ohne langwierige Interaktion und hohen technischen Aufwand nicht möglich.

Aus diesen Gründen wurde das unter II.7.2.3 beschriebene Verfahren gewählt, welches schon in der Studie von WERNER (2000) zur Anwendung kommt.

Die Grundlage dieser technisch unaufwendigen Methode zur Auszählung von Schnittpunkten zwischen Gefäßen und den Strichen einer Integralstrichplatte entstammt histologischen Techniken und soll gerade der Erfassung hoch komplexer, als Einheiten schlecht zählbarer Strukturen dienen (BURCK 1973).

Desweiteren ermöglicht die Strichplatte auf Grund ihrer definierten Abstände und der Zuordnung von Strich-Nummern zu bestimmten Lappenarealen die Darstellung der Verteilung der Gefäßdichte im Lappen selbst. Die Verteilung zwischen kaudalen und kranialen Lappenanteil und in speziellen Arealen, z.B. um den Gefäßstiel herum, kann somit ebenfalls statistisch dargestellt werden.

Die Ergebnisse der Schnittpunktzählung für beide Modelle werden untereinander und mit der Kontrollgruppe verglichen, hierzu werden die Ergebnisse der Kontrollgruppe als Normanzahl (=100%) und Normverteilung gewertet. Bei einem Konfidenzintervall von 95% ( $p \leq 0,05$ ) lassen sich für die beiden Modelle folgende Aussagen machen :

#### **4 Tage**

Modell 1 erreicht 1,64%, Modell 2 (mit Silikon) 1,85% der Kontrollgruppe (=100%), eine signifikanter Unterschied besteht nur jeweils zwischen Modell 1 / 2 und der Kontrollgruppe. Die Neovaskularisation zu diesem Zeitpunkt kann nur als für beide Modelle gleich angegeben werden. Die Versorgung des Lappens erfolgt hier nur über die lateral belassene Basis, der implantierte Gefäßstiel ist nicht an das ortsständige Gefäßsystem angeschlossen. Die Perfusion liegt bei beiden Modellen - bis auf 0,03% bei Modell 1 - nur in der kaudalen Lappenhälfte, da nur der Gefäßstiel perfundiert ist.

#### **8 Tage**

Nach 8 Tagen sind bei beiden Modellen erstmals weitere Gefäße außer dem Gefäßstiel perfundiert, Modell 2 (mit Silikon) erreicht mit 35,24% einen signifikant höheren Wert als Modell 1 mit 15,21%, beide unterscheiden sich weiterhin signifikant von der Kontrollgruppe. Dieser Anstieg ist als Resultat erster Anschlußfindungen zu bewerten, deren Zeitpunkt sich auch mit den Aussagen anderer Studien deckt (WERNER 2000 ; SCHWEINBECK 1999 ; HOANG 1997 ; DUFFY et al. 1993 ; HIRASE et al. 1987).

Die Perfusion erreicht erstmals auch die kraniale Lappenhälfte, es liegt ein kaudal-kranialer Perfusionsgradient von 1,85 :1 (Modell 1) bzw. 2,26 :1 (Modell 2) vor.

#### **12 Tage**

Zu diesem Zeitpunkt haben beide Modelle deutlich mehr perfundierte Gefäße, Modell 2 (mit Silikon) ist mit 59,27% signifikant stärker perfundiert als Modell 1 mit 35,15%, beide Modelle unterscheiden sich auch hier noch signifikant von der Kontrollgruppe.

Bei der Betrachtung der kaudal-kranialen Verteilung wird deutlich, daß der Perfusionsgradient bei Modell 1 noch weiter zugenommen hat (2,36 :1), sich bei Modell 2 aber zu Gunsten der kranialen Lappenhälfte verringert hat (1,55 :1).

## 16 Tage

Modell 1 unterscheidet sich hier mit 62,15% nicht signifikant von Modell 2 (mit Silikon) mit 89,75%, ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe besteht nur noch für Modell 1. Mit einem Wert von ca. 90% der Kontrollgruppe bei Modell 2 wäre ein erfolgreicher Transfer des Lappens erstmals denkbar.

Im Hinblick auf die Perfusionsverteilung im Lappen ist ein Transfer bei Modell 2 ebenfalls theoretisch vorstellbar, mit einem kaudal-kraniellen Gradienten von 1,08 :1 kann hier von einer gleichmäßigen Perfusion gesprochen werden (Kontrollgruppe 0,9 :1). Auch bei Modell 1 verringert sich erstmals der kaudal-kranielle Perfusionsgradient auf einen Wert von 1,34 :1

## 20 Tage

Am letzten Beobachtungszeitpunkt unterscheiden sich beide Modelle nicht mehr signifikant von der Kontrollgruppe, allerdings ist Modell 2 (mit Silikon) mit 110,26% signifikant besser perfundiert als Modell 1 mit 85,62%. Der Wert für Modell 2 deckt sich fast mit dem im gleichen Operationsmodell mit Silikon nach 20 Tagen ermittelten Wert von 108,7% bei HOANG (1997).

Diese Steigerung auf einen besseren Wert als den der Kontrollgruppe kann durch den Einfluß des Fremdkörperreizes und der lokalen Entzündung auf die Neovaskularisation zustande kommen, allerdings ist bei der Bewertung zu berücksichtigen, daß bei der Kontrollgruppe die Angiographie systemisch und damit auch mit geringeren Druck als bei der selektiven Angiographie bei Modell 2 erfolgt. Außerdem sind ca. 1,8% nur durch den implantierten Gefäßstiel selbst bedingt, was in der Gruppe 4 Tage zum Ausdruck kommt. Diese Besonderheiten nehmen Einfluß auf den statistisch ohnehin nicht signifikanten Unterschied. Der Wert des Perfusionsgradienten für Modell 2 spiegelt mit 1 :1 eine optimale, kaudal-kranielle Verteilung innerhalb des Lappens wider, Modell 1 erreicht bei insgesamt signifikant geringerer Gefäßzahl immerhin eine kaudal-kranielle Verteilung von 1,17 :1 . Nach 20 Tagen erreichen somit beide Modelle eine Verteilung, bei der die kaudale Lappenhälfte im Vergleich zur kranialen besser perfundiert ist als bei der Kontrollgruppe. Hierbei ist allerdings der quantitative Einfluß des Gefäßträgers selbst zu berücksichtigen (siehe oben), daher kann man wohl von einer der Kontrollgruppe relativ gleichen Verteilung sprechen.

## Bewertung der histologischen Befunde

Bei der Bewertung der histologischen Befunde wird auf eine quantitative Analyse der Barium-perfundierten Gefäßanschnitte verzichtet, da verschiedene Probleme betreffend die Fixierung und die max. mögliche Größe des Schnittes statistisch verwendbare Ergebnisse unwahrscheinlich machen.

Bei der deskriptiven Auswertung der histologischen Schnitte werden die Aussagen der selektiven Angiographie weitgehend bestätigt, wobei das Fortschreiten der Neovaskularisation/der Perfusion nur begrenzt beurteilbar ist; schon vom 12 Tage-Zeitraum an sind die Unterschiede zwischen den Modellen wegen der Vielzahl der z.T. befüllten, z.T. ausgewaschenen Gefäßanschnitte nur noch unsicher beurteilbar.

Das schon makroskopisch beobachtete Einsinken des implantierten Gefäßstiels ist über die Untersuchungszeiträume hinweg deutlich zu erkennen. Während der «Loop» und die ihn bedeckende Faszie in den Schnitten nach 4 und 8 Tagen dem Lappen noch eher aufgelagert

scheinen, so ist er nach 12 Tagen schon wesentlich in das Niveau des Lappens eingewachsen. Dieses vielleicht druckbedingte Eindringen in das Lappenniveau läßt sich über den Panniculus carnosus hinaus bis in den Bereich der oberen Subcutis verfolgen, die in diesem Bereich leicht dünner erscheint, der Schichtaufbau ist allerdings intakt. Die oberen Hautschichten zeigen sich völlig unverändert.

Eine Kapselbildung ist bei Modell 2 ab Tag 12 deutlich zu beobachten, diese Reaktion des Gewebes auf das Silikon ist in der Literatur schon häufig beschrieben (VISTNES et al. 1978, IMBER et al. 1974). Objektivierbare Anzeichen der Fremdkörperreaktion, wie z.B. eine durch MARTIN und ROHE 1988 beschriebene Differenzierung von Fremdkörperriesenzellen, fehlen in dieser Studie; die Kapselbildung, deren Dicke nach 20 Tagen zwischen 15 -20 Zellschichten betragen kann, stellt hier also eine eher Einbindung des Implantats in das Gewebe als eine Abstoßungsreaktion dar.

Im Hinblick auf die histologische Gewebeverträglichkeit des Implantats können allerdings trotz dieser unauffälligen Befunde keine Langzeitaussagen gemacht werden, der maximale Beobachtungszeitraum von 20 Tagen ist für die Beurteilung der komplexen, oft nur langsam voranschreitenden Bindegewebsreaktionen zu kurz.

### **Abschließende Bewertung der Befunde und klinischer Ausblick**

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse aller Untersuchungen läßt sich aussagen, daß die Verwendung eines Silikonsheetings im präformierten, arteriell gefäßgestielten Hautlappen beim Kaninchen in einem Beobachtungszeitraum von 20 Tagen signifikant bessere Ergebnisse bezüglich der Neovaskularisation erzielt als das gleiche Modell ohne Silikon.

Hierbei ist festzuhalten, daß das Modell mit Silikon von Tag 4 an sowohl hinsichtlich der Geschwindigkeit der Neovaskularisation, als auch in Bezug auf die absolute Dichte der Neovaskularisation signifikant bessere Werte erreicht.

So wird der Zeitpunkt, an dem die Neovaskularisation/Perfusion des Lappens ca. 90% der Kontrollgruppe entspricht und einen freien Transfer des Lappens möglich erscheinen läßt, beim Modell mit Silikonsheeting bereits nach 16 Tagen erreicht, beim Modell ohne Silikon erst nach 20 Tagen. Dies entspricht einer Verkürzung der Zeit zum Erreichen derselben Transplantationsbedingungen bezüglich der Perfusion um 20 %.

Darüberhinaus ist auch der erreichbare Maximalwert nach 20 Tagen im Tiermodell signifikant höher bei der Verwendung des Silikonsheetings. In Hinsicht auf die Operabilität, die spätere Hebung des Lappens und die möglichen Komplikationen kann ein deutlicher Vorteil eines Modells allerdings nicht dargestellt werden.

Für eine Übertragung dieser Erkenntnisse auf die klinische Anwendung beim Menschen sollten allerdings vorrangig die Aussagen über die relativen Unterschiede in der Neovaskularisation zur Anwendung kommen, da die Unterschiede zum Menschen gerade unter dem Gesichtspunkt der Blutversorgung der Haut nicht zu vernachlässigen sind. Im Tiermodell erarbeitete Erkenntnisse betreffend den Zeitpunkt eines möglichen Lappentransfers sollten daher stets mit einem ausreichenden Zeitaufschlag bedacht werden, um klinische Rückschläge zu minimieren (KOSAKOGLU 1997, ITOH et al. 1992).

Denkbare Einsatzgebiete des präformierten Lappens sind besonders in den speziellen Bedürfnissen der Rekonstruktion des Gesichts und großflächiger Defekte des Hals-, Hand- und Extremitätenbereichs zu sehen.

Abschließend läßt sich die Hoffnung ausdrücken, daß die aus dieser Studie kommenden Erkenntnisse zur vermehrten Anwendung und Optimierung des präformierten Lappens

beitragen können und daß diese vielversprechende Technik möglichst bald auch in der klinischen Routine der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie Erfolge zeigt.

## V. Zusammenfassung/Summary

### Zusammenfassung

Die Methode der freien mikrovaskulären Transplantation von Gewebelappen zur Behandlung von lokal nicht mehr deckbaren Defekten ist in den letzten 20 Jahren eine wesentliche Technik der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie geworden.

Trotz beachtlicher Erfolge und ständiger Weiterentwicklung sind die anatomisch gegebenen Möglichkeiten dieser Art der Transplantation begrenzt und lassen zudem in Hinblick auf Ästhetik und Funktionalität bei diffizilen und filigranen Rekonstruktionen (Gesicht, distale Akren) zu wünschen übrig. Diese Begrenzungen erwachsen aus der Forderung nach einer sicheren Blutversorgung der Gewebelappen; das hierzu notwendige, axiale Gefäßbett steht nur an wenigen Spenderregionen zur Verfügung und bringt durch seine meist tiefe Lage im Gewebe oft große Hebedefekte und dicke, schlecht formbare Lappen mit sich.

Zur Erweiterung der operativen Möglichkeiten wurde daher die Technik der Präformierung eines Gewebelappens durch die Implantation eines versorgenden Gefäßträgers entwickelt.

Die vom implantierten Gefäß ausgehende Neovaskularisation kann die Versorgung des Lappens über einen definierten Gefäßstiel garantieren und macht es möglich Lappen vorzuformen, die in Hinblick auf Dicke und Gewebekombination der jeweiligen Anforderung besser entsprechen. Die Kenntnis der im Lappen erfolgenden Neovaskularisation und der Möglichkeiten, diese zu beschleunigen und zu steigern, ist von zentraler Bedeutung für die standardisierte und optimierte Anlage solcher Lappen.

Am tierexperimentellen Modell des Kaninchens wird ein Bauchhautlappen der Größe 8 x 15 cm angelegt und mit einer Gefäßschlinge (« Loop ») gestielt, die aus der mit der V.Femoralis anastomosierten A.Femoralis/A.Saphena besteht.

Vor der Rücklagerung des Lappens wird einer Versuchsgruppe eine Silikonfolie auf die Bauchwand aufgenäht; diese 28 Tiere umfassende Modell 2 wird mit einer 30 Tiere umfassenden Modell 1 ohne Silikonimplantat verglichen. Hierzu werden jeweils 6 Tiere einer Gruppe nach 4, 8, 12, 16 und 20 Tagen post OP durch selektive Mikroangiographie als auch durch histologische und makroskopische Befundung in Bezug auf die Neovaskularisation bewertet. Diese Bewertung erfolgt zwischen den zwei Gruppen und in Vergleich zu einer 4 Tiere umfassenden, nicht operierten Kontrollgruppe.

Die Auswertung zeigt, daß die Gruppe mit Silikonimplantat an allen Zeitpunkten nach Tag 4 post OP eine signifikant ausgedehntere Neovaskularisation aufweisen konnte, 20 Tage post OP unterscheidet sich die Anzahl perfundierter Gefäße bei beiden Gruppen nicht mehr signifikant von der Kontrollgruppe, die Verteilung im Lappen nähert sich der der Kontrollgruppe an.

Makroskopisch und histologisch zeigen die ausgewerteten Lappen keine Auffälligkeiten und bestätigen das angiographische Bild.

Auf Grund der genannten Ergebnisse läßt sich für das Tiermodell sagen, daß im präformierten Lappen die Neovaskularisation nach Implantation eines Silikonsheets signifikant schneller abläuft und zu größerer Maximalperfusion führt als in der Vergleichsgruppe ohne Silikon, wobei in Bezug auf die Operabilität und die Komplikationsrate beide Modelle ähnlich zu bewerten sind.

## Summary

The effects of silicon-sheeting on neovascularization in prefabricated free skin flaps :  
An experimental study

Current techniques of free flap transplantation with microvascular anastomosis have the disadvantages of limitation of available donor sites, loss of donor site function, and the possibility of donor site defect or deformity.

Furthermore standard free flaps often have the disadvantage of being not adaptable to the demands of difficult reconstructions (e.g. face or distal limbs) due to their caliber, colour or skin type. These limitations can be reduced by revascularization of a tissue flap from an implanted pedicle with axial vessels. These prefabricated flaps can greatly enhance reconstructive surgeons' freedom to achieve better results due to custom-designed flaps.

Prefabrication of skin flaps by implantation of an axial vascular pedicle based on femoral vessels was developed in a rabbit model.

An arteriovenous loop based on the femoral/saphenic vessels was transferred under lateral pedicled 8 x 15 cm panniculocutaneous abdominal flaps. The effects of an flap-underlying siliconsheeting were studied at different time intervals to determine significant difference in neovascularization.

At different time intervals (4, 8, 12, 16, 20 days) after prefabrication selective angiography was performed through the vascular pedicle and neovascularisation was measured by counts of perfused vessels in relation to a controlgroup.

Siliconsheeting induced after day 4 relatively faster and wider revascularization than the competing model ( $p \leq 0,05$ ); after day 20 a significant difference to the controlgroup was not measurable ( $p \leq 0,05$ ). Histological examination provided further visual evidence of the more advanced revascularization in the siliconsheeted model.

The mentioned results seem to make the use of siliconsheeting a promising model for prefabrication of vessel-pedicled skin flaps.

**VI. Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1 : Planung des Bauchhautlappens*
- Abbildung 2 : Gefäßstiel nach Präparation*
- Abbildung 3 : Distaler Absetzpunkt des Gefäßstiels*
- Abbildung 4 : Gefäßstiel vor Anastomose*
- Abbildung 5 : « Loop » nach Anastomose*
- Abbildung 6 : « Loop » nach Fixierung*
- Abbildung 7 : « Loop » nach Faszienbedeckung*
- Abbildung 8 : Hautnähte bei Operationsende*
- Abbildung 9 : Fixierung der Silikonfolie auf der Bauchwand*
- Abbildung 10 : Lage des Katheters während der Bariumperfusion*
- Abbildung 11 : Auswertung durch Integralstrichplattenprojektion*
- Abbildung 12 : Schnittebenen der Paraffinhistologie*
- Abbildung 13 : Angiographie 4 Tage, Modell 1*
- Abbildung 14 : Angiographie 4 Tage, Modell 2*
- Abbildung 15 : Diagramm 4 Tage-Gruppe*
- Abbildung 16 : Angiographie 8 Tage, Modell 1*
- Abbildung 17 : Angiographie 8 Tage, Modell 2*
- Abbildung 18 : Diagramm 8 Tage-Gruppe*
- Abbildung 19 : Angiographie 12 Tage, Modell 1*
- Abbildung 20 : Angiographie 12 Tage, Modell 2*
- Abbildung 21 : Diagramm 12 Tage- Gruppe*
- Abbildung 22 : Angiographie 16 Tage, Modell 1*
- Abbildung 23 : Angiographie 16 Tage, Modell 2*

*Abbildung 24 : Diagramm 16 Tage- Gruppe*

*Abbildung 25 : Angiographie 20 Tage, Modell 1*

*Abbildung 26 : Angiographie 20 Tage, Modell 2*

*Abbildung 27 : Diagramm 20 Tage- Gruppe*

*Abbildung 28 : Angiographie Kontrollgruppe 0 Tage*

*Abbildung 29 : Diagramm Kontrollgruppe*

*Abbildung 30 : Darstellung der Angiographieauswertung für Modell 1 und 2*

*Abbildung 31 : Darstellung der kaudal-kranialen Perfusionsverhältnisse im Lappen*

*Abbildung 32 : Histologischer Schnitt Modell 1, 4 Tage, Färbung H.E*

*Abbildung 33 : Histologischer Schnitt Modell 2, 4 Tage, Färbung H.E.*

*Abbildung 34 : Histologischer Schnitt Modell 1, 8 Tage, Färbung H.E.*

*Abbildung 35 : Histologischer Schnitt Modell 2, 8 Tage, Färbung H.E.*

*Abbildung 36 : Histologischer Schnitt Modell 1, 12 Tage, Färbung H.E.*

*Abbildung 37 : Histologischer Schnitt Modell 2, 12 Tage, Färbung H.E.*

*Abbildung 38 : Histologischer Schnitt Modell 1, 16 Tage, Färbung H.E.*

*Abbildung 39 : Histologischer Schnitt Modell 2, 16 Tage, Färbung H.E.*

*Abbildung 40 : Histologischer Schnitt Modell 1, 20 Tage, Färbung H.E.*

*Abbildung 41 : Histologischer Schnitt Modell 2, 20 Tage, Färbung H.E.*

*Abbildung 42 : Histologischer Schnitt Kontrollgruppe, 0 Tage, Färbung H.E.*

**VII. Tabellenverzeichnis**

<i>Tabelle Nr.1</i>	<i>Versuchstiere, Modellverteilung und Verweilzeiten</i>
<i>Tabelle Nr.2</i>	<i>Darstellung der statistischen Parameter der Angiographieauswertung</i>
<i>Tabelle Nr.3</i>	<i>Ergebnisse der Integralstrichauszählung</i>
<i>Tabelle Nr.4</i>	<i>Tabellarische Darstellung der statistischen Parameter der kaudal-kranialen Perfusionsverteilung</i>

**VIII. Abkürzungsverzeichnis**

A.	=	Arterie
bFGF	=	basic fibroblast growth factor
cm	=	Centimeter
°C	=	Grad Celsius
d	=	day/Tag
e.g.	=	example given, zum Beispiel
EvG	=	Elastica van Gieson
h	=	hour/Stunde
H.E.	=	Hämatoxilin-Eosin
i.m.	=	intramuskulär
i.v.	=	intravenös
K	=	Kontrollgruppe
kg	=	Kilogramm
KGW	=	Kilogramm Körpergewicht
L	=	Liter
LH	=	Lappenhälfte
mg	=	Milligramm
min	=	Minute
ml	=	Milliliter
M1/M2	=	Modell 1/Modell2
post OP	=	post operativ
s.c.	=	subcutan
SD	=	standart deviation, Standartabweichung
V.	=	Vene
$\bar{x}$	=	Mittelwert

**IX. Literaturverzeichnis****Abbase El-H.A., Shenaq S.M., Spira M., El-Falaky M.H.**

Prefabricated flaps: experimental and clinical review  
Plast Reconstr Surg 96,5 (1995): 1218-1225

**Adams W.P., Griffin J.R., Friedman R.M., Rohricht R.J., Robinson J.B.**

The myoadipose flap: a new composite  
Plast Reconstr Surg 102,3 (1998): 735-740

**Bakamijan V.Y.**

A two staged method for pharyngoesophageal reconstruction with a primary pectoral skin flap  
Plast Reconstr Surg 36 (1965): 173

**Barone R., Pavaux C., Blin P.C., Cuq P.**

Atlas D'Anatomie du lapin, Atlas of rabbit anatomy  
Masson & Cie, editeurs, Saint-Germain Paris (1973 ) 131,139

**Barrow D.L., Nahai F., Tindall G.T.**

The use of the greater omentum vascularized free flaps for neurosurgical disorders requiring reconstruction  
J Neurosurg 60 (1984): 305-311

**Barthe-Garcia P., Nieto C.S., Orthege J.M.R.**

Morphological changes in the vascularisation of delayed flaps in rabbits  
Br J Plast Surg 44 (1991): 285-290

**Basher A.**

Foot injuries in dogs and cats  
Comp Cont Pract Vet 16 (1994): 1159-1176

**Berger A., Schneider W.**

Prefabricated microsurgical tissue units: progress over the past 9 years  
Microsurgery 14 (1993): 241-243

**Biemer E.**

Der freie Gewebstransfer  
Langenbecks Arch Chir. 369 (Kongressbericht 1986): 647-650

**Biemer E., Duspiva W.**

Reconstructive microvascular surgery  
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1982): 3-29; 105-142

**Biemer E., Duspiva W., Stock W., Herndel E., Schmidt-Tintemann U.**

Möglichkeiten der Freien Gewebstransplantation mit mikrovaskulären Anschlüssen  
Münch med. Wschr. 124 (1982): 841-844

**Biemer E., Stock W.**

Total thumb reconstruction: a one-stage reconstruction using an osteocutaneous forearm flap

Br J Plast Surg 36 (1983): 52-54

**Braley S.A.**

The use of silikon in plastic surgery: a retrospective view

Plast Reconstr Surg 51,3 (1973): 280-288

**Brandt B., Breiting V., Christensen L., Nielsen M., Thomsen L.**

Five years experience of breast augmentation using silicone gel protheses with emphasis on capsular shrinkage

Scand J Reconstr Surg 18 (1984): 311-316

**Burck H.-C.**

Histologische Techniken, 3. Auflage

Georg Thieme Verlag Stuttgart (1973): 173-181

**Casabona F., Martin I., Muraglia A., Berrino P., Santi P., Cancedda R., Quarto R.**

Prefabricated engineered bone flaps: an experimental model of tissue reconstruction in plastic surgery

Plast Reconstr Surg 101 (1998): 577-581

**Cederna P.S., Chang P., Pittet-Cuenod B.M., Razaboni R.M., Cram A.E.**

The effect of the delay phenomenon on the vascularity of rabbit rectus abdominis muscles

Plast Reconstr Surg 99 (1997): 194-205

**Cherry G.W., Austad E.D., Pasyk K., McClatchey K., Rohrich R.J.**

Increased survival and vascularity of random-pattern Skin Flaps elevation in controlled, expanded skin

Plast Reconstr Surg 72 (1983): 680-685

**Clarke H.M., Chen G.**

Peripheral neovascularization of muscle and musculocutaneous flaps in the pig

Plast Reconstr Surg 89 (1992): 109-113

**Clarke H.M., Howard C., Pynn B.R., McKee N.**

Delayed neovascularization in free skin flap transfer to irritated beds in rats

Plast Reconstr Surg 75 (1985): 560-564

**Clement R.W., Young V.L., Marsh J.L.**

Use of the greather omentum as a vascular supply for free flap transfer: case report

Plast Reconstr Surg 74 (1984): 131-132

**Daniel R.K., Williams H.B.**

The free transfer of skin flaps by microvascular anastomoses

An experimental study and a reappraisal

Plast Rekonstr Surg 52 (1973): 16-31

**Duarte A., Valauri F.A., Buncke H.J.**

Creating a free muscle flap by neovascularization: An experimental investigation  
J Reconstr Microsurg 4 (1987): 15-18

**Duffy F.J., Pribaz J.J., Hergrueter C.A., Maitz P.K.M.**

Flap prefabrication using an exteriorised vaskular pedicle in a rabbit ear model  
Br J Plast Surg 46 (1993): 279-284

**Dunn M., Mancoll J.**

Flap models in the rat: a review and reappraisal  
Plast Reconstr Surg 90 (1992): 319-328

**Dzwierzynski W.W., Sanger J.R., Matloub H.S., Yousif N.J.**

Combination Latissimus Dorsi and Groin free flap with double microvascular transfer  
Ann Plast Surg 34/6 (1995): 631-634

**Erhardt W.**

Anästhesieverfahren beim Kaninchen  
Tierärztliche Praxis 12 (1984): 391-402

**Erhardt W. et al.**

Anästhesie bei Nagern  
(1986)

**Erk Y., Rose F.A., Spira M.**

Vascular augmentation of skin and musculocutaneous flaps  
Ann Plast Surg 10 (1983): 341-8

**Erol Ö.O.**

The transformation of a free skin graft into a vascularized pedicled flap  
Plast Reconstr Surg 58 (1976): 470-477

**Erol Ö.O., Spira M.**

Omentum island skin graft flaps  
Surg Forum 29 (1978): 594-597

**Erol Ö.O., Spira M.**

New capillary bed formation with a surgical constructed arteriovenous fistula  
Plast Reconstr Surg 66 (1980): 109-115

**Erol Ö.O., Spira M.**

Inlay technique for protection of skin and composite grafts in experimental animals  
Plast Reconstr Surg 64 (1979): 271-277

**Erol Ö.O., Spira M.**

Utilization of a composite island flap employing omentum in organ reconstruction:  
An experimental investigation  
Plast Reconstr Surg 68 (1981): 561-570

**Erol Ö.O., Spira M.**

Development and utilization of a composite island flap employing omentum:  
Experimental investigation  
Plast Reconstr Surg 65 (1980): 405-18

**Falco N.A., Pribaz J.J., Eriksson E.**

Vascularization of skin following implantation of an arteriovenous pedicle:  
Implications in flap prefabrication  
Microsurgery 13 (1992): 249-254

**Fehr M.**

Narkose bei Heimtieren  
Kleintierpraxis 29 (1984): 313-318

**Folkmann J.**

Angiogenesis: initiation and control  
Ann NY Acad Sci 401 (1982): 212-227

**Folkmann J.**

Tumor angiogenesis  
Adv Cancer Res 43 (1985): 175-203

**Freitag V., Handa Y., Beckers H., Rodemer H.**

Histologische Befunde an lymphatisierten homologen Knorpeltransplantaten vom Menschen  
Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 12 (1988): 397-403

**Gayou R.M.**

A histological comparison of contracted and non-contracted capsules around  
silicone breast implants  
Plast Rekonstr Surg 63 (1979): 700-707

**Geishauser M., Schwarz M.**

Freie mikrovaskuläre und axial gestielte Lappen  
Verlag Hans Huber, Bern Göttingen Toronto Seattle (1995): 111-118, 125-140, 215-217

**Germann G., Pelzer M., Sauerbier M.**

Vorfabrizierte Lappenplastiken («Prefabricated flaps»)  
Ein neues rekonstruktives Konzept  
Orthopäde 27 (1998): 451-456

**Hallock G.G.**

Repair of an untreated cleft palate in an adult using a prefabricated radial forearm flap  
Ann Plast Surg 38 (1997): 69-73

**Harii K., Ohmori S.**

Use of the gastroepiploic vessels as recipient or donor vessels in the free transfer of composite  
flaps by microvascular anastomosis  
Plast Rekonstr Surg 52 (1973): 541-548

**Henke J. Koch M., Brill T., Blokart B., Janczewski M., Erhardt W.**  
Zur Isoflurannarkose beim Kaninchen im geschlossenen Narkosesystem  
Tierärztliche Praxis 24 (1996): 85-87

**Heymanns M., Lengele N., Lahlali N., Vanwijck R.**  
A peri-implantat capsule flap  
Br J Plast Surg 46 (1993): 456-459

**Hickey M.J., Wilson Y., Hurley J.V., Morrison W.A.**  
Mode of vascularization of control and basic fibroblast growth factor-stimulated  
prefabricated skin flaps  
Plast Reconstr Surg 101 (1998): 1296-1306

**Hirase Y., Valauri F.A., Buncke H.J., Newlin L.Y.**  
Customized prefabricated neovascularized free flaps  
Microsurgery 8 (1987): 218-224

**Hirase Y., Valauri F.A., Buncke H.J.**  
Neovascularized free fat flaps: an experimental model  
J Reconstr Micro Surg 4 (1988a): 197-201

**Hirase Y., Valauri F.A., Buncke H.J.**  
Neovascularized free cutaneous cartilage flap transfer with microsurgical anastomosis:  
an experimental model in the rabbit  
Ann Plast Surg 2 (1988b): 342-347

**Hirase Y., Valauri F.A., Buncke H.J.**  
Neovascularized bone, muscle and myo-osseous free flaps: an experimental model  
J Reconstr Micro Surg 4 (1988c): 209-215

**Hirase Y., Valauri F.A., Buncke H.J.**  
Prefabricated sensate myocutaneous and osteocutaneous free flaps: an experimental model.  
A preliminary report  
Plast Reconstr Surg 82 (1988d): 440-445

**Hirase Y., Valauri F.A., Buncke H.J.**  
An experimental model for ear reconstruction with moulded perichondrial flaps:  
A preliminary report  
Br J Plast Surg 42 (1989a): 223-227

**Hirase Y., Valauri F.A., Buncke H.J.**  
Creation of neovascularized free flaps using vein grafts as pedicles:  
a preliminary report on experimental models  
Br J Plast Surg 42 (1989b): 216-222

**Hoang N.T.**  
Die Neovaskularisation im präformierten Gewebelappen in Abhängigkeit vom  
arteriovenösen Blutfluß des implantierten Gefäßstiels  
Med. Diss. TU München (1997)

**Holle J.**

Plastische Chirurgie  
Hippokrates Verlag, Stuttgart (1994)

**Hom D.B., Baker S.R., Graham L.M., McClatchey K.D.**

Utilizing angiogenetic agents to expedite the neovascularization process in skin flaps  
Laryngoscope 98 (1988): 521-526

**Hörl H.W., Klöppel M., Biemer E.**

Prefabricated free flaps with vascularized porous Polytetrafluoroethylene ( Proplast 2)  
Eur J Plast Surg 17 (1994): 144-155

**Imber G., Schwager R.G., Guthrie R.H., Gray G.F.**

Fibrous capsule formation after subcutaneous implantation of synthetic materials in experimental animals  
Plast Reconstr Surg 54 (1974):183-186

**Itoh Y.**

An experimental study of prefabricated flaps using silicone sheets, with reference to the vascular patternization process  
Ann Plast Surg 28 (1992): 140-146

**Itoh Y.**

Nasal reconstruction with a thin free flap prefabricated with a silicone sheet:  
A case report  
J Reconstr Micro Surg 8 (1992): 359-362

**Khuori R.K., Ozbek M.R., Hruza G.J., Young V.L.**

Facial reconstruction with prefabricated induced expanded (PIE) supraclavicular skin flaps  
Plast Reconstr Surg 95 (1995): 1007-1015

**Khuori R.K., Upton J., Shaw W.W.**

Principles of flap prefabrication  
Clinics Plast Surg Vol.19 (1992): 763-771

**Khuori R.K., Upton J., William W., Shaw W.W.**

Prefabrication of composite free flaps through staged microvascular transfer:  
an experimental and clinical study  
Plast Reconstr Surg 87 (1991): 108-115

**Kircher T.**

Silicone lymphadenopathy  
Ann Path 11 (1980): 240-244

**Kitt T.**

Lehrbuch der allgemeinen Pathologie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin  
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 10. Auflage (1990): 344-368

**Klöppel M.**

Vaskularisierbare, poröse Kunststoffe als Gerüstmaterial in präformierten, freitransplantierbaren, hautgedeckten Lappen  
Dissertation TU München (1994)

**Klöppel M., Nguyen T., Hoang, Graf P., Laubenbacher C., Höhnke C., Schwaiger M., Biemer E.**

Die Neovaskularisation im präformierten Gewebelappen in Abhängigkeit vom arteriösen Blutfluß des implantierten Gefäßstieles. Experimentelle Untersuchung am Kaninchen  
Langenbecks Arch Chir Suppl II (Kongreßbericht 1997): 1379-1380

**Ko C.Y., Shaw W.W.**

Durability of prefabricated versus normal random flaps against a bacterial challenge  
Plast Reconstr Surg 99 (1997):372-377

**Komuro Y., Takato T., Yamada A., Yonehara Y.**

Experimental study of prefabricated flaps using vein grafts  
J Reconstr Micro Surg 9 (1993): 373-379

**Kostakoglu N., Manek S., Terenghi G., Polak J.M., Green C.J.**

Free sensate secondary skin flaps: an experimental study on patterns of reinnervation and neovascularisation  
Br J Plast Surg 47 (1994): 1-9

**Kostagoglu N., Manek S., Green C.J.**

The development of neovascularisation in flap prefabrication with vascular implantation: an experimental study  
Br J Plast Surg 50 (1997): 428-434

**Krause W.**

Die Anatomie des Kaninchens in topographischer und operativer Rücksicht  
Wilhelm Engelmann Verlag, Leipzig (1868): 100-103, 190-201

**Leonhardt H.**

Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen  
Thieme Verlag Stuttgart (1985): 304-311

**Lilla J.A., Vistnes L.M.**

Long-term study of reactions to various silicon breast implants in rabbits  
Plast Reconstr Surg 57 (1976): 637-649

**Lipmann N.S., Marini R.P., Erdman S.E.**

A comparison of ketamin / xylazine / acepromazine anesthesia in the rabbit  
Lab Anim Sci 40 (1990): 395-398

**Maitz P.K.M., Pribaz J.J., Duffy F.J., Hergueter C.A.**

The value of the delay phenomenon in flap prefabrication: an experimental study in rabbits  
Br J Plast Surg 47 (1994): 149-154

**Maitz P.K.M., Pribaz J.J., Hergueter C.A**

Manipulating prefabricated flaps: An experimental study examining flap viability  
Microsurg 15 (1994): 624-629

**Martin A.K., Rohe K.**

Die Synovialitis des Handgelenkes nach Silikonersatz von Handwurzelknochen  
Handschirurgie 20 (1988): 295-300

**McCarthy C.**

Plastic Surgery General Principles, Vol I  
W.B. Saunders, Philadelphia USA, Eastbourne, East Sussex UK (1990): 275-348, 475-482

**McKee N.H., Clarke H.M., Nigra C.A.L., Manklelow R.T.**

A study of blood flow and pressure in the vessels supplying a free flap  
Plast Reconstr Surg 69 (1982): 68-73

**McLean D.H., Bruncke H.J.**

Autotransplant of omentum to a large skalp defect with microsurgical revascularization  
Plast Reconstr Surg 49 (1972): 268-274

**Milton S.H.**

Pedicled skin flaps: the fallacy of the length-width ratio  
Br J Plast Surg 57 (1970): 502

**Morrison W.A., Penington A.J., Kumta S.K., Callan P.**

Clinical applications and technical limitations of prefabricated flaps  
Plast Reconstr Surg 99 (1997): 387-385

**Morrison W.A., Doi K., Hurley J.V., Hickey M.J., McO'Brien B.**

Prefabrication of thin transferable axial-pattern skin flaps: an experimental study in rabbits  
Br J Plast Surg 43 (1990): 645-654

**Mufat M., Tasaki Y., Fujii T.**

Is bed isolation necessary during flap prefabrication? An experimental study in rats  
Ann Plast Surg 33 (1994): 392-400

**Ono H., Tamai S., Yajima H., Fukui A., Inada Y., Mizumoto S.**

Blood flow through prefabricated flaps - an experimental study in rabbits  
Br J Plast Surg 46 (1993): 449-455

**Piza-Katzer H., Schaden W.**

Wie lange ist ein mikrovaskulär transplantiertes muskulokutaner Lappen von seinem Gefäßstiel abhängig?  
Handchir Mikrochir Plast Chir 23 (1991): 169-173

**Pribaz J.J., Maitz P.K.M., Fine N.A.**

Flap prefabrication using the « vascular crane » principle :

An experimental study and clinical application

Br J Plast Surg 47 (1994) : 250-256

**Pribaz J.J., Orgill D.P., Epstein M.D., Sampson C.E., Hergueter C.A.**

Anterolateral thigh free flap

Ann Plast Surg 34 (1995) : 585-592

**Ross R., Fisher J.C., Ninemann J.L.**

Hauttransplantationen

Georg Thieme Verlag, Stuttgart -New York (1989)

**Schweinbeck S.**

Die Neovaskularisation im präformierten Gewebelappen unter Einfluß

eines Gewebeexpanders : Tierexperimentelle Studie am Kaninchen

Vet Med Diss LMU München (1999)

**Shiel W.C., Janson M.**

Granulomatous inguinal lymphadenopathy after

bilateral metatarsophalangeal joint silicon arthroplasty

Foot & Ankle 6 (1986): 216-218

**Shen T.Y.**

Vascular implantation into skin flaps. Experimental study and clinical application :

A preliminary report

Plast Reconstr Surg Vol. 68 (1981) : 404-409

**Shen T.Y.**

Microvascular transplantation of free thigh flap

Plast Reconstr Surg Vol.69 (1982) : 568

**Shen T.Y.**

Experimental study of tissue graft vascularization by mean of

vascular implantation and subcutaneous burying

Plast Reconstr Surg Vol.73 (1984) : 403-410

**Sörensen J.L.**

Subcutaneous silicon implants in pectus excavatum

Scand J Plast Reconstr Surg 22 (1988): 173-176

**Speirs A.C., Blocksma R.**

New implantable silicon rubbers: an experimental evaluation of tissue response

Plast Reconstr Surg 31 (1963): 166-175

**Stock W., Lewan U., Lukas B., Deiler S.**

Plastisch - chirurgische Weichteilrekonstruktion bei großen Extremitätendefekten

Orthopäde (1994) 23: 389-395

**Swenson M.J.**

Dukes's Physiology of Domestic Animals, ninth edition  
Comstock Publishing Associates (a division of) Cornell University Press  
Ithaca and London (1977): 368-377

**Takato T., Zuker R.M., Turley C.B.**

Prefabrication of skin flaps using vein grafts: an experimental study in rabbits  
Br J Plast Surg 44 (1991): 593-598

**Takato T., Zuker R.M., Turley C.B.**

Viability and versability of arterialized venous perfusion flaps and prefabricated flaps:  
An experimental study in rabbits  
J Reconstr Micro Surg 8 (1992): 111-119

**Takato T., Komuro Y., Yonehara H., Zuker R.M.**

Prefabricated venous flap: an experimental study in rabbits  
Br J Plast Surg 46 (1993): 122-123

**Tark K.C., Shaw W.W.**

The revascularization interface in flap prefabrication: a quantitative and morphologic study  
of the relationship between carrier size and surviving area  
J Reconstr Micro Surg 12 (1996): 325-330

**Timmenga E.J.F., Schoorl R., Bos J.D., Klopper P.J.**

An improved model for tissue expansion and flap research in the rabbit  
Br J Plast Surg 42 (1989) : 301-305

**Vesely J., Zaloudik J., Hemza J., Novak J.**

Free-transfer omental flap follow-up: an experimental study  
Act Chir Plast 27 (1985) 73-82

**Vistnes L.M., Ksander G.A., Kosek J.**

Study of encapsulation in animals : a foreign-body reaction  
Plast Reconstr Surg 62 (1978): 580-588

**Voy E.-D.**

Zur Vaskularisation und Resorption unterschiedlicher Stützgewebe durch das  
Omentum majus bei der Bildung mikrovaskulär kombinierter Transplantate  
Handchirurgie 17, Sonderheft (1985): 63-65

**Voy E.-D., Hettich R.**

Experimentelle Untersuchung zur Vaskularisation freier Transplantate durch das  
Omentum majus  
Dtsch Z Mund-Kiefer Gesichts-Chir 6 (1982): 34-38

**Voy E.-D., Mayer H.-R., Hettich R.**

Experimentelle Untersuchungen zur Herstellung mikrovaskulärer,  
mehrschichtig - zusammengesetzter Transplantate mit Hilfe des Omentum majus  
Handchirurgie 16 (1984): 157-160

**Werner J.B.C.**

Die Neovaskularisation durch isolierte Arterien und Venen als implantierter Gefäßstiel im präfabrizierten Hautlappen : Experimentelle Untersuchung am Kaninchen  
Vet Med Diss LMU München (2000)

**Wiecko J., Kukwa A., Hinek A.**

Auricle reconstruction with allogeneous costal cartilage and autogenous perichondrium  
Acta Med Pol 21 (1980) : 87-92

**Winkel R., Noah E.M., Schramm U.**

Endothelial cells of implanted veins to neovascularize free muscle grafts in a rat model  
Eur J Plast Surg 18 (1995): 201-208

**Wurster H.**

Zur Anästhesie beim Kaninchen  
Berl Münch Tierärztl Wsch 86 (1973): 354-355

**Zhang L., Tuchler R.E., Chang B., Bakshandeh N., Shaw W., Siebert J.W.**

Prefabrication of free flaps using the omentum in rats  
Microsurgery 13 (1992): 214-219

**Zhang L., Michaeles B.M., Bakshandeh N.**

Prefabrication flap size limitations utilizing an omental carrier  
Microsurgery 15 (1994): 568-570

**Zhou Z., Nichter L.S., West B.R., Nayarrette P.M.**

Evaluation of temporary arteriovenous shunt to establish neovascularization in a musculocutaneous flap: an experimental study  
Microsurgery 15 (1994): 63-69

## **X. Danksagung**

Allen Personen, die die Entstehung dieser Arbeit erst möglich gemacht haben, möchte ich an dieser Stelle meinen Dank ausdrücken :

Herrn Prof.Dr. E. Biemer für die Bereitstellung des Themas und für die Betreuung der Dissertation,

Herrn Prof.Dr. med. B. Gänsbacher und Herrn Prof.Dr.med.vet. W. Erhardt für die Bereitstellung der operativen und technischen Infrastruktur am Institut für experimentelle Onkologie und Therapieforchung,

Herrn Dr. M. Klöppel für die Betreuung der Dissertation und die organisatorische Leitung des Projekts,

Herrn cand. med. N. Miehle für die ausdauernde und hervorragende Arbeit, die er als Operateur, Assistent und Projektpartner in den letzten 2 Jahren geleistet hat,

Frau Dr.med.vet. J. Henke und Herrn Dr. med.vet. I. Pragst für die Hilfestellung bei allen tiermedizinischen Fragen,

Frau R. Bergmeier und dem Tierpflegerteam für die herausstehende Betreuung der Versuchstiere und für die Nachsicht bei allen Problemen,

Den OP-Schwestern Frau R. Hertel, Frau V. Pohlheimer und Frau B. Pichotka für ihre geduldige Unterstützung bei den oft langwierigen Operationen,

Frau Dr. med.vet. Herfeld, Frau Dr. med Schmeller, Frau Heintze für die schnelle Anfertigung der Histologien und für die Hilfe bei der Befundung,

Dem Photo-Team der experimentellen Onkologie für die Übernahme der Photoarbeiten,

Frau Dipl.-Math. R. Busch für das Consulting bei der Statistik,

und besonders Frau Ruth Vukovich für Ihre vielseitige Hilfe, Rücksicht und Geduld.