

Alexander Witt

Dr. med.

## **Experimentelle autologe-allotope Dünndarmmukosatransplantation als chirurgische Therapie des Kurzdarmsyndroms**

Geboren am 15.10.1976 in Hannover

(Staats-) Examen am 26.10.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Zacharias Zachariou

Die vorliegende Arbeit hatte die Untersuchung und die Erforschung der autologen – allotopen Ileummukosatransplantation in einen Kolonmuskelmantel als neuen Therapieansatz zur chirurgischen Intervention bei dem Kurzdarmsyndrom zum Thema.

**Fragestellung:** Es wurde die histomorphologische Auswertung nach autologer-allotoper Dünndarmmukosatransplantation beim Beagle hinsichtlich des Lumens, der Schichtdicken und der neuronalen Innervation untersucht und die Ergebnisse mit den gängigen Therapiemethoden verglichen.

**Methodik:** Als Voraussetzung für die Versuche der Ileummukosatransplantation war es notwendig eine geeignete Operationstechnik zu entwickeln. In den bisherigen Vorversuchen kam es leider nicht zu einem suffizienten Anwachsen der transplantierten Mukosa. Bei dieser Versuchsreihe konnten es durch die sofortige Einbindung des Transplantates in die Dünndarmkontinuität sehr befriedigende Ergebnisse erzielt werden. Operativ erfolgte als erster Schritt die Ausschaltung eines Kolonsegmentes über zwei Anus-Praeter. In der zweiten Sitzung erfolgte die Mukosektomie des Kolon. Hierbei wurde die Mukosa zunächst mechanisch zirkulär bis auf dem Muskelmantel gelöst und dann durch einfachen Zug entfernt. In den entmukosierten Kolonmuskelmantel wurde in gleicher Sitzung ein freies Ileummukosapräparat transplantiert. Dies wurde aus einem Ileumsegment gewonnen, welches aus einem Ileumabschnitt ca. 15 cm vor der Ileocoecalklappe gewonnen wurde. Hierbei wurde nach zirkulärer Abtragung der Muskelschichten, die Ileummukosa sofort in den

Kolonmuskelmantel transplantiert und der somit entstandene Ileummukosa-Kolommuskelmantel-Komplex wieder in die Kontinuität des Dünndarmes eingefügt.

Nach 4 Wochen wurde eine Resorptionsstudie an den Transplantaten durchgeführt und anschließend das Transplantat und Vergleichsproben von Ileum und Kolon mittels einer in situ Perfusionsfixation asserviert. Die histomorphologische Auswertung erfolgte an Hämalaun, HE Präparaten und Protein Gene Produkt 9.5 (PGP 9.5) Präparaten.

**Ergebnisse:** Es kam bei allen Tieren zu einer vollständigen Mukosaauskleidung des Transplantates ohne Zeichen einer Nekrose oder Ischämie. Am auffälligsten war die signifikante Erhöhung der Mukosa des Transplantates als Zeichen der Adaptation und Regeneration. Weiterhin fiel eine verstärkte Kontraktion der Ringmuskulatur auf, welche zu einer Schrumpfung des Transplantates auf 50 bis 60 % der Ausgangslänge führte. Ähnliche Konstellationen in der Viszeralchirurgie zeigen jedoch eine Umkehrbarkeit dieser Kontraktion im Verlauf. Trotz dieser Kontraktion war das Transplantat jederzeit weit genug für die Passage des Nahrungsbreis. Die Kryptentiefe und die Längsmuskulatur zeigten keine wesentlichen Auffälligkeiten. Die Submukosa war aufgrund der Narbenbildung verdickt, zeigte jedoch einen normalen Schichtaufbau mit ausreichender Vaskularisation. Vereinzelt kam es zur Mitnahme von Peyerschen Plaques und Ileum-Ringmuskulatur bei der Transplantation. Die neurohistologische Auswertung zeigt zwar einen postoperativen Rückgang der Ganglienzahl und Fläche, doch mit Zeichen der Regeneration (Zunahme der Anzahl und Fläche) im Verlauf.

**Schlussfolgerung:** Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese neuartige operative Methodik zu einer erfolgreichen Transplantation von Ileummukosa in einen Kolonmuskelmantel führte. Dadurch ist eine weitere Möglichkeit geschaffen, suffiziente Resorptionsfläche zu gewinnen, welche den Kindern mit Kurzdarmsyndrom ein besseres Leben mit ihrer Krankheit ermöglichen soll. Die Vorteile dieser Methodik liegen in der Umgehung der Komplikationen anderer Methoden, wie fehlender Spender, insuffiziente Vaskularisation, Immunsuppression und vielem mehr. Durch die Weiterentwicklung und Kombination mit „tissue engineering“ / Gewebezüchtung sollte später möglich sein Resorptionsflächen zu schaffen.