

Anna Wiebe
Dr. med.

Evaluation eines neuartigen polyurethanbasierten biodegradierbaren Gewebeklebers in der Pankreaschirurgie

Fach/Einrichtung: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Wolfram Lamadé

Trotz einer Vielzahl unterschiedlicher Operationstechniken treten postoperative Pankreasfisteln (POPF) nach partieller Pankreatoduodenektomie noch immer bei 10-22 % der Fälle auf. Auch wenn die interventionspflichtigen POPF Grad C Fisteln nur ca. 2,6 % ausmachen, steigt in dieser Untergruppe die Mortalität auf 35 %.

Immer wieder wurde die Anwendung von Gewebeklebern diskutiert, um diese Fistelrate zu vermindern. Dies scheiterte bisher daran, dass verfügbare Kleber entweder nicht resistent gegenüber Pankreassekret oder nicht biokompatibel sind. Einen möglichen Lösungsansatz bietet die Anwendung des neuartigen, elastischen und biodegradierbaren Polyurethanklebers VIVO.

Die vorliegende Arbeit untersuchte in einem mehrstufigen Prozess die Einsatzfähigkeit bei der Pankreasanastomose: In einem Benchtest wurde ein dreiwöchiger Degradationsversuch durchgeführt mittels makroskopischer, morphologischer und repetitiver CT-Analyse. Der Polyurethankleber zeigte sich sowohl resistent gegenüber Wasser und saurer Lösung als auch Pankreasenzymen. Mit seiner Widerstandsfähigkeit gegenüber Pankreasenzymen unterscheidet sich der Polyurethankleber VIVO grundlegend von den vielfach angewendeten Fibrinklebern. Das mäßige Aufquellen des Polyurethanklebers *in vitro* war in den folgenden Tierexperimenten offensichtlich nicht von Bedeutung, da hier Degradationsprozesse bereits einsetzen.

Bei den *in vivo* Experimenten im Schweinmodell wurden insgesamt ein Schwein als Akuttier sowie 11 Schweine im Langzeitüberlebensexperiment über zwei Wochen eingesetzt. Dabei kam eine vereinfachte Pankreatogastrostomie mit Einleitung des resezierten Pankreasschwanzes (Pankreaslinksresektion) in die Magenhinterwand zum Einsatz, um eine Interferenz mit anderen Anastomosen zu vermeiden. In einem Berstungsdruckversuch zeigte sich die Pankreatogastrostomie bis zu einem Druck von 40 mmHg wasserdicht. Eine weitere Berstungsstabilität ist jedoch abhängig vom geklebten Gewebe selbst, sodass auf eine Naht möglicherweise nicht komplett verzichtet werden kann. Die Eigenschaft der primären Abdichtung der Anastomose und der Resistenz gegen Pankreasenzyme hebt die Bedeutung als Kompartimentierungs-Verfahren zum Schutz umgebender Strukturen insbesondere der großen Gefäße hervor.

Im Tiermodell mit Langzeitüberleben wurden drei verschiedene Applikationsverfahren verglichen: Gruppe 1 mit intraluminaler Klebung, Gruppe 2 mit extraluminaler Klebung und Gruppe 3 mit intraluminaler Klebung plus Druckimpression des Klebers in den Pankreasgang und in die Absetzungsfläche des Pankreas.

Der Polyurethankleber VIVO zeigte bei oberflächiger Applikation auf die Pankreasanastomose sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch eine gute Biokompatibilität. Bei extraluminaler Applikation auf die Pankreasanastomose wurde der Polyurethankleber von Bindegewebe eingebunden. Bei intraluminaler Applikation wurde er im Verlauf mechanisch abgetragen oder durch Abschilferung oberflächlicher Zelllagen mit abgeworfen. Makroskopisch zeigten sich keinerlei Entzündungsreaktionen, Abszedierung oder gar Biofilmentwicklung, auch konnten keine Gewebenekrosen in Verbindung mit dem Kleber nachgewiesen werden. Histologisch bestätigte sich bei oberflächlicher extraluminaler Auftragung des Polyurethanklebers auf die Anastomose eine weitgehend entzündungsfreie Einbindung in das Gewebe mit typischer Fremdkörperreaktion mit Einwanderung zunächst von Granulozyten und im weiteren Verlauf von Makrophagen unter Ausbildung von mehrkernigen Riesenzellen, die am Abbau des Klebers beteiligt waren. Eine postoperative Pankreasfistel trat bei den Tieren mit oberflächlicher rein intra- oder extraluminaler Kleberapplikation nicht auf, was durch Untersuchungen der Drainagensekrete dokumentiert wurde.

Im Gegensatz dazu führte eine Druckapplikation des Polyurethanklebers in das Pankreasgewebe selbst zu einer lokalen Pankreatitis mit massiver Fibroblastenproliferation. Die lokale Pankreatitis führte bei zwei dieser Tiere mit Druckinjektion in das Pankreasparenchym zu Arrosionsblutungen und bei einem dieser Tiere zusätzlich zur Auflösung des anastomosierten Pankreasareals, möglicherweise als Folge der mechanisch bedingten Störung der Mikrozirkulation. Eine Druckimpression sollte daher vermieden werden.

Zusammengefasst ist der Polyurethankleber VIVO resistent gegenüber Pankreassekret. Bei oberflächlicher Applikation ist er biokompatibel und geeignet zur Abdichtung sowie Kompartimentierung von Pankreasanastomosen. Die Ergebnisse sollten jedoch in einer größeren klinischen Studie weiter validiert werden.