

Untersuchungen zur extrazellulären Matrix unter Implantation
differentier Netzmaterialien zum Bauchwandersatz

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Zahnmedizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Lucas Bialasinski

aus

Tichau, Polen

Berichter: Herr Universitätsprofessor

Dr. med. Dr. E.h. (GUS) Volker Schumpelick

Herr Professor

Dr. med. Bernd Klosterhalfen

Tag der mündlichen Prüfung: 04. Juli 2005

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Gliederung

1. Einleitung	1
1.1 Physiologie und Pathophysiologie der Wundheilung	1
1.2 Kollagenmetabolismus	2
1.3 Matrixmetalloproteinasen	5
1.4 Allgemeine Aspekte der Fremdkörperreaktion	5
1.5 Spezielle Aspekte der Implantation chirurgischer Netzmaterialien	6
1.6 Hernienreparation unter Einsatz von Netzmaterialien	7
1.6.1 Epidemiologie	7
1.6.2 Pathophysiologie der Narbenhernie	8
1.6.3 Historische Entwicklung von Netzmaterialien	8
1.6.4 Komplikationen	9
1.7 Fragestellung	9
2. Material und Methoden	11
2.1 Studiendesign	11
2.2 Operatives Vorgehen	11
2.3 Netzmaterialien	12
2.3.1 Polyethylenterephthalat (Polyester)	13
2.3.2 Polyvinylidenfluorid	14
2.3.3 Polypropylen	15
2.3.4 Polyglactin 910	16
2.3.5 Polypropylen und Polyglactin 910 Composite	17
2.4 Probenaufarbeitung	18
2.5 Histologische Untersuchungen	19
2.5.1 Granulomdicken	19
2.5.2 Bridging	20
2.5.3 Kollagen Typ-I/-III Quotient	21
2.5.4 Matrixmetalloproteinasen	22
2.5.4.1 MMP-1	22
2.5.4.2 MMP-13	23
2.5.4.3 TIMP-1	23
2.6 Statistik	24

3. Ergebnisse	25
3.1 Granulomdicken	25
3.2 Bridging	27
3.3 Kollagen Typ-I/-III Quotient	29
3.4 Matrixmetalloproteinasen	31
3.4.1 MMP-1	31
3.4.2 MMP-13	32
3.4.3 TIMP-1	33
4. Diskussion	35
4.1 Granulomdicken	37
4.2 Bridging	38
4.3 Kollagen Typ-I/-III Quotient	38
4.4 Matrixmetalloproteinasen	40
5. Zusammenfassung	43
6. Literatur	45
Anhang	54
Danksagung	54
Tabellen und Diagramme	55
Lebenslauf	64

1. Einleitung

1.1 Physiologie und Pathophysiologie der Wundheilung

Die Wundheilung ist grundsätzlich nichts anderes als der Ablauf einer Entzündung. Das Verständnis ihrer Einzelkomponenten ist unverzichtbar zur Beurteilung der Biokompatibilität von Fremdmaterialien. Morphologisch werden allgemein drei Phasen der Wundheilung beschrieben: Eine exsudative, eine proliferative und eine reparative Phase¹. Unmittelbar nach der Wundsetzung kommt es aufgrund des sich rasch ausbildenden Sauerstoffmangels zu einer Umschaltung des Energiestoffwechsels hin zur Glykolyse mit Freisetzung einer Fülle von Zytokinen und Mediatoren (Histamin und Serotonin aus den Mastzellen, Prostaglandine und Leukotriene aus polymorphkernigen Leukozyten, Bradykinin und Kallikrein, Wachstumshormonen). Die durch die Glykolyse bedingte pH-Verschiebung im Gewebe verursacht eine Depolymerisierung der Glykosaminoglykane. Die vorwiegend aus den Fibroblasten stammende Kollagenase greift das freigewordene Kollagen an, so dass dieses durch unspezifische Proteasen weiter abgebaut werden kann. Freies Kollagen bewirkt seinerseits die Freisetzung des Plättchenfaktors 3 aus Thrombozyten, der mit dem Hagemann-Faktor die plasmatische Gerinnung in Gang setzt. Das hierbei gebildete, noch lösliche Fibrin S wird durch den aktivierten Faktor 13a zum unlöslichen Fibrin I umgewandelt. In das so gebildete Netzwerk wird von den Thrombozyten Ausgeschleustes Fibronektin mit eingebaut. Der provisorische Wundverschluß durch Fibrin schützt die Wunde anfangs zusammen mit der Naht vor mechanischer Einwirkung und Infektion². In der sich anschließenden proliferativen Wundheilungsphase beginnt der endgültige Wundverschluss. Nach Aktivierung der Makrophagen durch Nekrosen, Zelltrümmer oder Bakterien erfolgt eine Stimulation der Fibroblasten. Hauptaufgabe dieser Zellen ist die Verkleinerung der Wundfläche durch Wundkontraktion, wobei dem Kollagen Typ-III eine besondere Bedeutung zukommt. Die Differenzierung der Fibroblasten in Myofibroblasten ist für die Wundkontraktion verantwortlich³. Fibroblasten im umgebenden Gewebe proliferieren in den ersten 3 Tagen, am 4. Tag wandern sie in die Wunde ein und beginnen mit der Kollagensynthese. Die Einsprossung von Kapillaren wird stimuliert durch den Fibroblasten-Wachstumsfaktor (fibroblast growth factor), Transforming Growth Factor (TGF), Laminin und Heparin. In der anschließenden reparativen Wundheilungsphase kommt es zu einer zunehmenden Kollagensynthese, wobei die Synthese die Kollagenolyse quantitativ übertrifft. Daraus

resultiert eine zunehmende Festigkeit der Wunde vom 4. bis 10. Tag postoperativ. Das Ergebnis der Wundheilung ist immer eine Defektheilung mit einer verbleibenden Narbe. Indikator des Kollagenabbaus ist die Konzentration an Hydroxyprolin und die Kollagenase-Aktivität. Zusammengefaßt sind die einzelnen Schritte der Wundheilung: Blutgerinnung, Reepithelisation, Migration von Fibroblasten, Kapillareinsprossung, und schließlich Matrixumbau. Aufgrund der komplexen Interaktionen kam M. Harrison, San Francisco zu der Schlußfolgerung: "Healing is a symphony of cells talking to the extracellular matrix and vice versa, of messenger signals running around talking to each other, up regulating and down regulating... The process is too finely tuned, too beautiful orchestrated to yield to that simple approach."

1.2 Kollagenmetabolismus

Der Hauptteil der extrazellulären Matrix besteht aus Kollagen (Tabelle 1). Kollagen Typ-I und -III bilden Fasen mit typischer Tripelhelixstruktur. Kollagen Typ-I erzeugt typische dicke, dicht gepackte Bündel und findet sich vor allem in Haut, Faserknorpel, Faszien und Sehnen. Kollagen Typ-III bildet ein lockeres Netzwerk aus dünnen Fasern und kommt unter anderem in glatter Muskulatur, Arterien, Leber und Lunge vor (Tabelle 1). Im Rahmen der Kollagen-Synthese wird zunächst Prokollagen gebildet, das extrazellulär zu Tropokollagen polymerisiert wird. Vier Tropokollagenmoleküle lagern sich zu einer Protofibrille zusammen, die dann mit vielen anderen zur Mikrofibrille polymerisiert. Mikrofibrillen bilden Kollagenfibrillen, die wiederum Kollagenfasern bilden (Abb.1).

Tabelle 1: Genetische Varianten des Kollagens

Typ	Anzahl	Kette	Moleküllänge	Assoziat	Vorkommen
I	2 1	$\alpha 1(I)$ $\alpha 2(I)$	300 nm	Fibrillen und Fasern	Haut, Sehnen, Knochen, Gefäße
II	3	$\alpha 1(II)$	300 nm	Fibrillen	Knorpel, Glaskörper
III	3	$\alpha 1(III)$	300 nm	Fibrillen	Haut, Aorta, innere Organe
IV	2 1	$\alpha 1(IV)$ $\alpha 2(IV)$	390 nm C-globuläre Domäne	Netzwerk	Basalmembranen
V	1(2) 1	$\alpha 1(V)$ $\alpha 2(V)$ $\alpha 3(V)$	300 nm N+C-globuläre Domäne	Fibrillen	Kornea, perizellulärer Bereich interstitiellen Bindegewbes
VI	1 1 1	$\alpha 1(VI)$ $\alpha 2(VI)$ $\alpha 3(VI)$	105 nm N+C-globuläre Domäne	Mikrofibrillen 100 nm Bandenmuster	Blutgefäße, interstitielles Bindegewebe
VII	3	$\alpha 1(VII)$	425 nm	Dimere (780 nm)	Verankerung von Basalmembranen
VIII	3	$\alpha 1(VIII)$	?	?	Endothelzellen, Descement-Membran
IX	1 1 1	$\alpha 1(IX)$ $\alpha 2(IX)$ $\alpha 3(IX)$	200 nm N-globuläre Domäne	geb. an Kollagen TYP-II	Knorpel
X	3	$\alpha 1(X)$	150 nm	?	Hypertropher Knorpel
XI	1 1 1	$\alpha 1(XI)$ $\alpha 2(XI)$ $\alpha 3(XI)$	300 nm	assoz. mit Kollagen TYP-II	Knorpel
XII	3	$\alpha 1(XII)$	75 nm N-globuläre Domäne	Tetramere	Sehnen, Ligamentum, Perichondrium, Periost

Unter den bekannten Kollagen-Varianten ist insbesondere das zugfesteste Kollagen Typ-I für die mechanische Gewebebelastbarkeit verantwortlich, während das mechanisch instabilere Kollagen Typ-III vornehmlich während der frühen Wundheilungsphase exprimiert und anschließend im Rahmen der Organisation durch Kollagen Typ-I ersetzt wird. In der normalen Haut beträgt das Verhältnis Kollagen Typ-I zu Typ-III ungefähr 4:1, während dieses Verhältnis in hypertrophen und unreifen Narben deutlich abfällt.

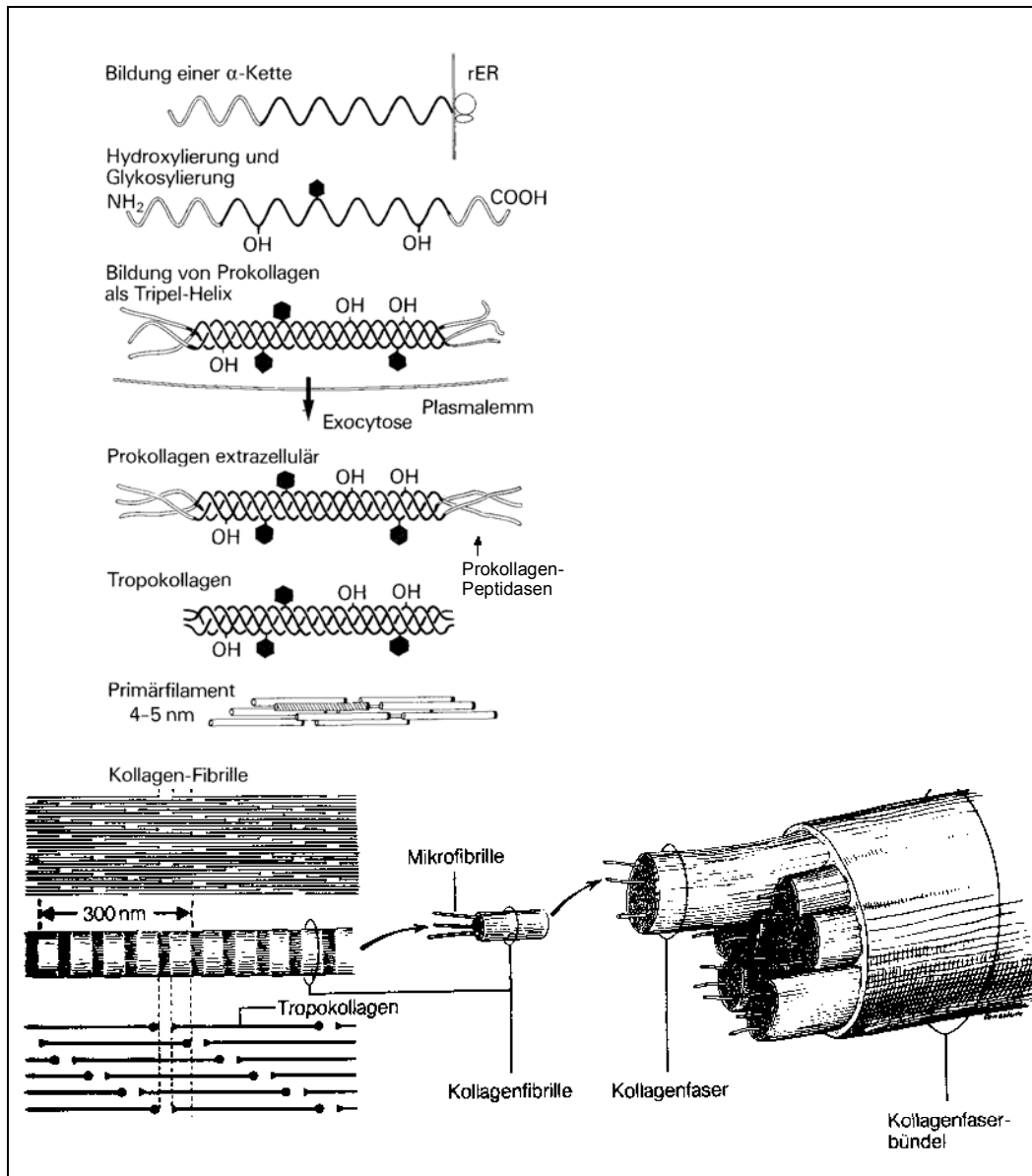


Abb.1: Aufbau von Kollagenfasern und Kollagenfibrillen^{4;5}.

Bei der Kollagenbildung sind als Kofaktoren Eisen, Kupfer und Vitamin C entscheidend. Nicht nur die Kollagensynthese, sondern auch der Abbau gehört zum natürlichen Bindegewebsumbau. Verantwortlich für den Abbau des Kollagens sind unter anderem die Matrixmetalloproteinasen-1 (Kollagenase-1), -8 (Kollagenase-2) und -13 (Kollagenase-3). Sie sind in der Lage, die Tripelhelix von fibrillärem Kollagen zu spalten⁶. Eine Entzündung bewirkt über Makrophagen eine Aktivierung der Kollagenase mit nachfolgend vermehrtem Kollagen-Abbau. Mastboom fand 1991, dass sich der postoperative Kollagenabfall durch Gabe von NSAID (nichtsteroidale antiinflammatorische Drugs) über eine Inaktivierung der Kollagenase vermindern ließ. Allerdings kam es zu einer erheblichen Steigerung der Anastomoseninsuffizienzen und letalen Verläufe⁷.

1.3 Matrixmetalloproteinasen

Matrixmetalloproteinasen (MMP's) sind zinkabhängige Endopeptidasen mit einer proteolytischen Aktivität für viele Komponenten der extrazellulären Matrix⁸. Zu der Familie der Matrixmetalloproteinasen gehören (nach Substratspezifität) die Kollagenasen, Gelatinasen, Stromelysine und Membran-Typ MMP's⁹. Es sind heutzutage über 20 MMP's bekannt. Ihre Aktivität wird auf dem Level der Genexpression, der Proenzymaktivierung und durch „tissue inhibitors of MMP's“ (TIMP's) reguliert. Bis zum heutigen Tage sind vier TIMP's bekannt. Das Gleichgewicht zwischen MMP und TIMP scheint ausschlaggebend für die Kontrolle der Proteolyse durch MMPs⁸.

Zu den Kollagenasen werden MMP-1, -8 und -13 gezählt. Von MMP-1, auch als interstitielle Kollagenase bezeichnet, ist eine Substratspezifität zu Kollagen Typ-I, -II, -III, -VI und -X sowie Entaktin und Aggrekan bekannt. MMP-8 (neutrophile Kollagenase) spaltet Kollagen Typ-I, -II, -III und Aggrekan. Für MMP-13 (Kollagenase-3) sind Kollagen Typ -I, -II und -III als Substrate bekannt. Kollagen Typ-III wird dabei vornehmlich von MMP-1 gespalten, Kollagen Typ-I dagegen von MMP-8¹⁰. MMP-13 spaltet dagegen Kollagen Typ-II mit höherer Effizienz als MMP-1 und MMP-8¹¹⁻¹³. MMP-1 wird in vielen physiologischen Situationen, wie Embryonalentwicklung und Wundheilung, aber auch in pathologischen Situationen, wie chronischen Hautulzera und verschiedenen Typen von malignen Tumoren exprimiert¹⁴⁻¹⁶. Physiologisch findet man MMP-13 in fetaler Knochenentwicklung, postnataler Knochenremodelation und gingivaler Wundheilung expremiert¹⁷⁻¹⁹. Als pathologische Situationen bei denen Expressionen vom MMP-13 beobachtet werden sind unter anderem chronische Parodontitis²⁰, abdominalen Aortenaneurysma²¹, chronischen Hautulzera²² und verschiedenen malignen Tumoren zu nennen.

1.4 Allgemeine Aspekte der Fremdkörperreaktion

Die Wundheilung wird durch die Beziehung zu einem Fremdkörper beeinflusst. Direkt nach Implantation erfolgt die Plasmaproteinabsorption an der Fremdkörperoberfläche. Vornehmlich Albumin, Immunglobulin G und Fibrinogen sind beteiligt²³. Nach Erlangung eines initialen Äquilibrium erfolgt in Abhängigkeit von der elektrischen Affinität und der biochemischen Eigenschaften die Redistribution dieser Proteine (Vroman-Effekt), welche zwischen verschiedenen Polymeren variieren kann²⁴⁻²⁶. Es erfolgt eine Aktivierung

zirkulierender inflammatorischer Zellen. Laminin, Fibronectin und Vitronectin können mit dem Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorkomplex der Plättchenmembran interagieren und über Änderungen im Zytoskelett zu einer Degranulation und Freisetzung bioaktiver Substanzen führen. Alle bekannten Implantatmaterialien aktivieren darüber hinaus sowohl über den klassischen als auch den alternativen Weg die Komplementkaskade, welche zu einer Freisetzung von C5a (Anaphylatoxin) führt. C5a induziert verschiedene zelluläre Reaktionen: Kontraktion der glatten Muskulatur, Mastzelldegranulation, Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten und Zunahme der Gefäßpermeabilität wie auch direkte Neutrophilenaktivierung. Kann während der akuten Inflamationsphase das auslösende Agens nicht eliminiert werden, wie es bei den nicht resorbierbaren Biomaterialien der Fall ist, erfolgt ein Übergang in eine chronische Entzündung. Die primären zellulären Komponenten der chronischen Entzündung sind Makrophagen, Plasmazellen, Lymphozyten und unter bestimmten Bedingungen eosinophile Granulozyten. Hierbei spielen Makrophagen die tragende Rolle sowohl für Materialdegradation und persistierende immunologische Aktivierung, als auch für die durch Biomaterialien direkt induzierte Fibroblastenaktivität.

1.5 Spezielle Aspekte der Implantation chirurgischer Netzmaterialien

Die großflächige Implantation von Netzkonstruktionen beinhaltet die Inkorporation einer großen Menge Fremdmaterials mit einer erheblichen Kontaktfläche. Unausweichliche Folge ist die Induktion einer entzündlichen Fremdkörperreaktion^{27;28}. Das Ausmaß der entzündlichen Komponente der Fremdkörperreaktion nach Implantation von Netzmaterialien wird erheblich durch die Art (Polypropylen, Polyester, PTFE), die Menge (schwer-/leichtgewichtig), die Struktur und die Oberfläche des eingebrachten Polymers bestimmt²⁹⁻³¹. Bei den schwergewichtigen Netzen ist die Initialphase mit einer granulozytär dominierten Entzündungsreaktion verbunden mit einer moderaten, rein serösen Ödembildung in den ersten 3 Wochen. Das Maximum der Entzündung wird nach 14-21 Tagen erreicht, um anschließend in eine chronische Verlaufsform mit der Umschließung des Implantates durch epitheloidzellige Granulome überzugehen. Leichtgewichtige Materialien dagegen zeigen eine weit geringere Entzündungs- und Proliferationsaktivität. Schwergewichtige Materialien induzieren vornehmlich eine protrahiert proliferierende inflammatorische Reaktion, während leichtgewichtige Materialien viel früher das Bild einer chronischen Entzündung zeigen. Wenngleich das histologische Bild 3 Monate nach

Implantation weitgehend konstant bleibt, so ist im Interface anhaltend, auch nach mehreren Jahren, eine nennenswerte inflammatorische Aktivität nachweisbar^{32;33}. Überraschend ist der mit der Materialmenge korrelierende hohe Prozentsatz apoptotischer Zellen an der Grenzfläche³⁴.

Simultan zur ablaufenden Entzündungsreaktion erfolgt die Formation der Extrazellulärmatrix. In der zweiten Woche beginnt der Aufbau eines kollagenreichen Narbengewebes mit reichlichen Quervernetzungen im Bereich implantatfreier Netzporen. Fibroblasten sind nach einer Woche nachweisbar. Das Ausmaß des perifilamentären Bindegewebes ist dabei proportional zur Entzündungsaktivität. Parallel zur beginnenden Fibrose ist Kollagen (vornehmlich Typ-III) eine Woche nach Implantation nachweisbar, welches im Rahmen der physiologischen Wundheilung zunehmend durch reifes Kollagen Typ-I ersetzt wird.

1.6 Hernienreparation unter Einsatz von Netzmaterialien

1.6.1 Epidemiologie

In Deutschland werden pro Jahr ca. 230.000 Reparationen von Leistenhernien und 50.000 von Narbenhernien durchgeführt. Man rechnet damit, dass 25% aller Männer und 2% aller Frauen in ihrem Leben eine Leistenhernie entwickeln³⁵. Ca. 1/3 der Hernien entfallen auf kindliche Leistenhernien, 1/3 auf Leistenhernien des Erwachsenen und ein weiteres Drittel auf Bauchwandhernien (je zur Hälfte Nabelhernien bzw. Narbenhernien). Aufgrund fehlender konservativer Therapiemöglichkeiten, gehören damit Hernienoperationen zu den häufigsten Eingriffen in der Chirurgie³⁶. Mit einer Inzidenz von 7.4 – 13% gehört das Auftreten einer Narbenhernie zu den häufigsten postoperativen Komplikationen nach einer Laparotomie^{37;38}. Mit steigendem Alter nimmt aufgrund gelockerter faszialer Strukturen die Inzidenz zu³⁹. Sie manifestieren sich zu 50% in den ersten 5 Monaten, zu 75% in den ersten 2 Jahren und zu 97% in den ersten 5 Jahren⁴⁰. Die Implantation von Netzmaterialien gilt heutzutage, aufgrund der signifikant reduzierten Rezidivrate, als Goldstandard zur Versorgung der Narbenhernie, wobei der routinemäßige Einsatz dieser Materialien kontrovers diskutiert wird⁴¹.

1.6.2 Pathophysiologie der Narbenhernie

Die Faktoren, die zur Entstehung einer Narbenhernie führen, müssen grundsätzlich in zwei Gruppen unterteilt werden: chirurgisch-technische und biologische, patientenabhängige Faktoren. Wenngleich der Einfluss der chirurgischen Technik auf die Entstehung von Rezidiven unstrittig ist, so weißt doch die verzögerte Manifestation oft mehrere Jahre nach initialer Laparotomie, die geringe Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen, die mit über 50% hohen Rezidivraten nach erneutem Nahtverschluss und das gehäufte Auftreten bei Patienten mit bekannten Kollagen-Erkrankungen, auf die Bedeutung konstitutioneller Faktoren hin. Neben Alter und Geschlecht, Adipositas und dem Vorliegen einer Wundinfektion erlangen somit biologische Alterationen der Extrazellulärmatrix in der Genese der Narbenhernie zunehmende Beachtung⁴²⁻⁴⁵. Konnte bei Patienten mit Narbenhernien ohnehin schon eine defekte Narbenbildung nachgewiesen werden mit signifikant vermindertem Kollagen Typ-I/-III Quotienten, einer erhöhten MMP-13 sowie einer reduzierten MMP-1 Expression⁴⁶, so konnte nach Implantation zumindest von schwergewichtigen Netzen zwar eine erhebliche quantitative Zunahme des Bindegewebes festgestellt werden, eine qualitative Verbesserung blieb jedoch aus^{47;48}. Tierexperimentell zeigte die Narbe im Netz-Bereich im Vergleich zu einer Narbe nach Fasziennaht auch nach 3 Monaten stets einen signifikant reduzierten Kollagen Typ-I Gehalt. Bei der Analyse humaner Netz-Explantate ist eine intensivierete Kollagen Typ-III Ablagerung im Implantat-Lager auch noch nach Jahren feststellbar. Bei einer mittleren Implantationsdauer von ca. 2 Jahren konnte immerhin bei 74% der wegen eines Rezidivs entnommenen Explantate ein auf unter 0,5 reduzierter Kollagen Typ-I/-III Quotient nachgewiesen werden. Wenngleich dies vornehmlich als Ausdruck einer primär gestörten Narbenbildung anzusehen ist, so belegen diese Daten aber auch, dass die durch die Netze induzierte Implantatfibrose diese auf jeden Fall nicht korrigieren kann und somit wider Erwarten meist nicht zu Ausbildung qualitativ hochwertigen Narbengewebes führt.

1.6.3 Historische Entwicklung von Netzmaterialien

Die Entwicklung polymerer Kunststoffe für den medizinischen Gebrauch begann nach dem 2. Weltkrieg. Vorher wurde mit Netzen aus Silber, Gold und Draht oder Stoff experimentiert. 1948 setzten Acquaviva und Bourret synthetisches Material (Nylon) beim

Bruchlücken-Verschluß ein. Cumberland berichtete 1952 über den Einsatz von Netzen bei Hernien⁴⁹.

Das multifile Polyester-Netz Mersilene wurde 1954 in den USA entwickelt. Das ursprünglich aus Polyester bestehende Marlex-Netz wurde erstmals 1959 durch Usher eingesetzt⁵⁰. Es wurde 1962 aus Polypropylen neukonstruiert. 1985 berichtete Dayton über den Einsatz von resorbierbaren Materialien mit schlechten Langzeitergebnissen. Derzeitige verwandte Materialien sind neben Polypropylen und Polyester, Polyglactin Polytetrafluorethylen und Polyvinylidenfluorid.

1.6.4 Komplikationen

Induziert durch die Implantatbedingte Fremdkörperreaktion wird über nicht unerhebliche Komplikationen, wie Netzwanderungen^{51;52}, Arrosion von Nachbarorganen wie Haut^{53;54}, Blase⁵⁵⁻⁵⁷, von Gefäßen oder des Ductus spermaticus⁵⁸ sowie Darmarrosionen^{51;52;59-63} berichtet. Des Weiteren können Beschwerden im Sinne von Missempfindungen, Nervenirritationen, Schmerzen oder Bewegungseinschränkungen der Bauchwand^{64;64-68}, sowie eine Erhöhung der Rate lokaler Wundkomplikationen^{65;69} auftreten.

1.7 Fragestellung

Aufgrund des zunehmenden Einsatzes von Netzen in der Hernienchirurgie und nicht unerheblichen Komplikationen, bedarf es einer Untersuchung der Biokompatibilität der heute zahlreichen auf dem Markt erhältlichen Netze. Da bei Hernienpatienten Veränderungen der Extrazellulärmatrix bekannt sind (Alterationen des Kollagen Typ-I/-III Quotient, Expression von MMP's), soll im Rahmen dieser Studie untersucht werden, welche Veränderungen im Laufe der Netzipplantation in der extrazellulären Matrix ohne patientenabhängige Einflussfaktoren im standardisiertem Tiermodel zu beobachten sind. Untersucht wird dabei die Integration der verschiedenen Netze, speziell unter folgenden Fragestellungen:

1. Wie ist die zeitliche Kinetik der Granulomdicke als Parameter für das Ausmaß der Fremdkörperreaktion in Abhängigkeit von Material, Porengröße, Filamentstärke und Implantationszeit?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines überbrückenden Narbengewebes (Bridging) und der Netz-Struktur? Ab welchem Filamentabstand tritt dieses Phänomen auf?
3. Welche MMP's und TIMP's lassen sich im Granulom nachweisen? Gibt es eine Korrelation in Abhängigkeit von Material, Porengröße, Filamentstärke und Implantationszeit?
4. Wie ändert sich das Verhältnis Kollagen Typ-I zu Kollagen Typ-III im zeitlichen Verlauf? Zeigen sich Unterschiede im Verhältnis Kollagen Typ-I zu Kollagen Typ-III in Abhängigkeit von Material, Porengröße und Filamentstärke?
5. Gibt es eine Korrelation zwischen Granulomdicke, Kollagen Typ-I/-III Quotient und der Expression von MMP's und TIMP's?

Ziel der vorliegenden Studie ist es somit, einen Einblick in die Reaktion der extrazellulären Matrix nach Netzümplantation im standardisierten Tiermodell zu gewinnen, um konsekutiv patientenabhängige Alterationen der extrazellulären Matrix besser abschätzen zu können.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Zur Erfassung der Veränderungen im Bereich der Extrazellulärmatrix und zur Analyse der Entzündungsreaktion erfolgte im Rahmen dieser Studie die Implantation verschiedener Netzmaterialien (Mersilene, Pronova, Prolene, Softpro, Vypro, Vypro II und Vicryl) als Bauchwandersatz im Rattenmodell. Nach einer Implantationszeit von 3, 21 und 90 Tagen erfolgte die histomorphologische Auswertung der Fremdkörperintegration unter Analyse des Ausmaßes der Fremdkörpergranulome sowie der Expression von Matrixmetalloproteinasen (MMP-1/-13, TIMP-1). Hierzu wurde das Ausmaß der Fremdkörperreaktion durch Quantifizierung der Fremdkörpergranulomdicke im zeitlichen Verlauf bestimmt. Die Expression der Matrixmetalloproteinasen (MMP-1/-13) erfolgte im perifilamentären Bereich (100 x 100 µm) durch Analyse des Prozentsatzes der immunhistochemischen positiven Zellfraktion. Die bindegewebige Integration wurde quantitativ über das Vorliegen einer perifilamentären Bindegewebsbrücke („bridging“) sowie qualitativ durch Ermittlung des perifilamentären Kollagen Typ-I/-III Quotienten nach Sirius Red Färbung untersucht.

2.2 Operatives Vorgehen

Die Studie wurde entsprechend den Regeln des Deutschen Tierschutzgesetzes (AZ 23.203.2 AC 18, 17/94 bzw. AZ 23.203.2 AC 18 31/96) und der NIH-Richtlinien für tierexperimentelle Studien durchgeführt. Insgesamt wurden 60 männliche Sprague Daley Ratten mit einem Körpergewicht von 250-300 g für die Studie verwendet. Die Haltung der Tiere erfolgte bei konstanter Temperatur und einem Tag/Nacht Rhythmus von jeweils 12 Stunden. Das operative Vorgehen gestaltete sich wie folgt:

- Einleitung der Narkose durch Inhalationsnarkotika (Sevofluran)
- Überleitung der Inhalationsanästhesie durch intraperitoneale Injektion von Ketamin-Hydrochlorid (80mg/kg) und Xylazin (8mg/kg). So konnte eine suffiziente Anästhesie unter erhaltener Spontanatmung erreicht werden.
- Rasur der kompletten Bauchhaut und Desinfektion mit Betaisodonna
- Steriles Abdecken des Operationsgebietes (Lochtuch)

- Mediane Hautinzision und Präparation der Cutis
- Vollständige Resektion des Musculus rectus abdominis 2 cm caudal des Xyphoids, beginnend über eine Breite von 2 cm und eine Länge von 3 cm unter Mitnahme des Peritoneums.
- Implantation der Netzmaterialien (2,5 x 3,5cm) Stoß-auf-Stoß fortlaufend mit Prolene 5/0 im Inlay Verfahren.
- Hautverschluss fortlaufend mit Seide der Stärke 3/0.

Nach Implantation erfolgte die tägliche Kontrolle der Tiere auf lokale oder systemische Entzündungszeichen. Antibiotika wurden in keinem Fall appliziert.

Die Explantation der ventralen Bauchdecke erfolgte nach einer Implantationszeit von 3, 21 bzw. 90 Tagen nach Finalnarkose durch cervikale Dislokation.

2.3 Netzmaterialien

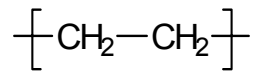
Eine Übersicht der textilen Eigenschaften chirurgischer Netzmaterialien ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Textile Eigenschaften chirurgischer Netzmaterialien

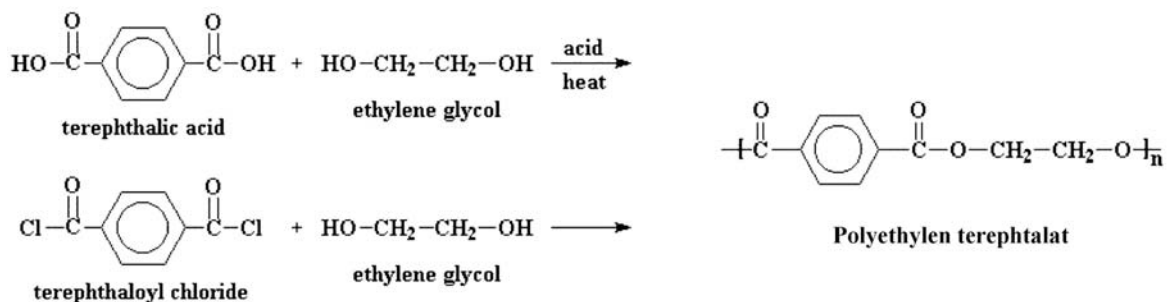
Netz	Polymer	Porengröße [µm] Median (range)	Verarbeitung	Materialmenge
Mersilene	Polyester	80,33 (24,22-141,19)	Multifil	39,5 g/m ²
Pronova	PVDF	475,85 (110,99-1996,37)	Monofil	73 g/m ²
Prolene	Polypropylen	975,15 (915,58-1046,53)	Monofil	108,5 g/m ²
Softpro	Polypropylen	284,45 (110,96-1865,28)	Monofil	44,9 g/m ²
Vicryl	Polyglactin 910	313,00 (87,33-462,73)	Multifil	53,6 g/m ²
Vypro	Polypropylen + Polyglactin 910	3052,09 (2944,08- 3196,36)	Multifil	54,64 g/m ²
Vypro II	Polypropylen + Polyglactin 910	1858,25 (113,60- 2529,72)	Multifil	82,9 g/m ²

2.3.1 Polyethylenterephthalat (Polyester)

Bezeichnung für zu den Polyolefinen gehörende Polymere mit Gruppierungen des Typs



als charakteristische Grundeinheit der Polymerkette. Polyester werden in der Regel durch Polymerisation von Ethylen nach zwei grundsätzlich unterschiedlichen Methoden hergestellt, dem Hochdruckverfahren (Produkte mit niedriger Dichte) und dem Niederdruckverfahren (Produkte mit hoher Dichte)⁷⁰. Diese makromolekularen Verbindungen entstehen durch Polykondensation von mehrbasischen Karbonsäuren. Es handelt sich um Polyester-Polymerisate von Äthylenglykol und Terephthalsäure.



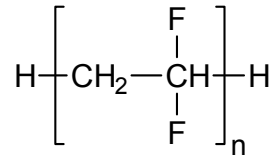
Das am häufigsten gebrauchte Polyester-Netz ist das leichtgewichtige kleinporige Mersilene-Netz. Durch die Konstruktion aus Multifilamenten ist es in seiner textilen Form sehr flexibel (Abb.2).



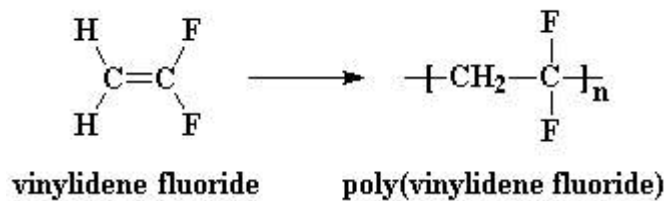
Abb.2: Mersilene Vergrößerung 12,5X

2.3.2 Polyvinylidenfluorid

Bezeichnung für aus Vinylidenfluorid herstellbare Polymere der allgemeinen Formel:



Polyvinylidenfluoride sind thermoplastische, leicht verarbeitbare Fluorkunststoffe mit hoher Beständigkeit gegenüber Temperatur- u. Chemikalien-Einwirkung. Sie erreichen in dieser Hinsicht aber nicht PTFE-Qualität. Die Polymerisation erfolgt radikalisch und unter Druck nach dem Verfahren der Suspensions- oder Emulsionspolymerisation⁷⁰.



Das Pronova-Netz aus Polyvinylidenfluorid ist monofil und nicht resorbierbar (Abb.3).

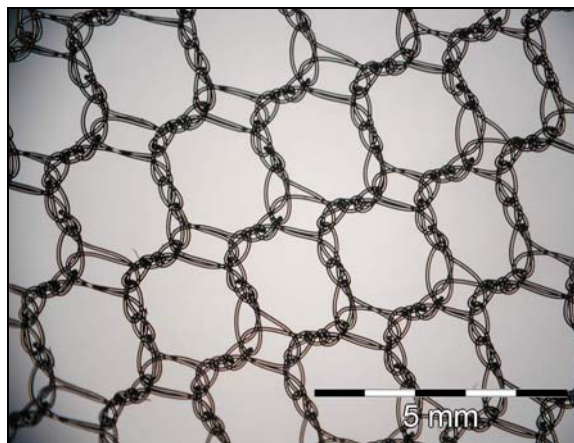
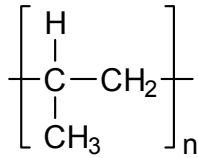


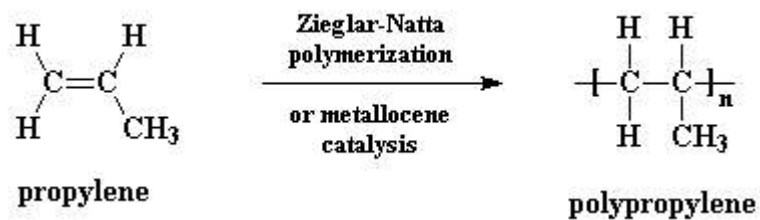
Abb.3: Pronova Vergrößerung 12,5X

2.3.3 Polypropylen

Bezeichnung für thermoplastische Polymere des Propylens mit der allg. Formel:



Basis für die Polypropylen- Herstellung war die Entwicklung des Verfahrens zur stereospezifischen Polymerisation von Propylen in der Gasphase oder in Suspension durch Natta. Diese wird mit Ziegler-Natta-Katalysatoren, in zunehmendem Maße aber auch durch Metallocen-Katalysatoren initiiert. Die Regelung der mittleren Molmasse (ca. 150000-600000 g/mol) kann durch Einstellung eines bestimmten Wasserstoff-Partialdruckes während der Polymerisation des Propylens erfolgen⁷⁰.



Im Rahmen dieser Studie wird das Prolene-Netz (schwergewichtig, monofil, mittelporig; Abb. 4) und das Softpro-Netz (leichtgewichtig, monofil; Abb. 5) untersucht. Die Netze sind nicht resorbierbar.

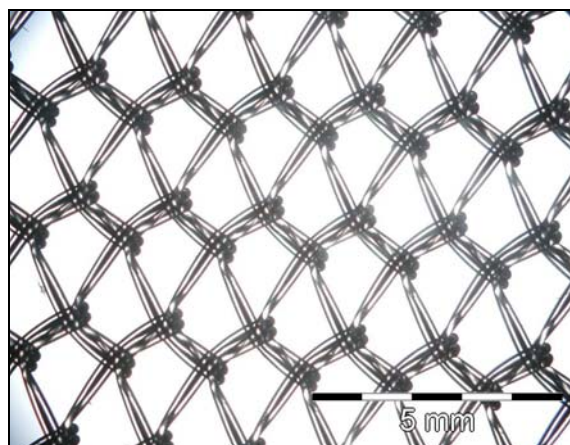


Abb.4: Prolene Vergrößerung 12,5X

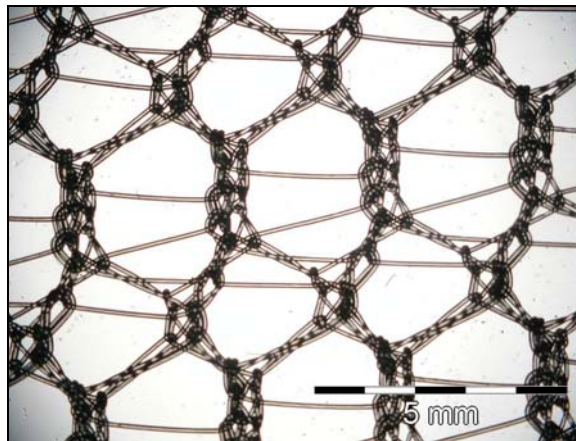
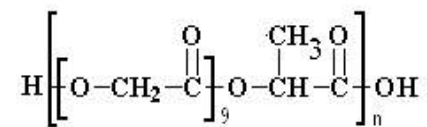


Abb.5: Softpro Vergrößerung 12,5X

2.3.4 Polyglactin 910

Polyglactin ist eine Kombination von Glykolid und Laktid im Verhältnis von 9:1. Es handelt sich um ein resorbierbares Material.

Polyglactin besitzt die Formel:



Das Vicryl-Netz ist leichtgewichtig, multifil und kleinporig (Abb.6).

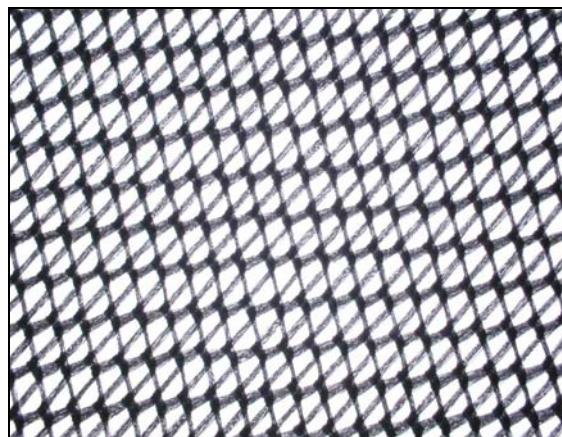


Abb.6: Vicryl Vergrößerung 12,5X

2.3.5 Polypropylen und Polyglactin 910 Composite

Die Netze Vypro und VyproII stellen leichtgewichtige, multifile und großporige Netzvarianten dar (Abb.7/8). Das Vypro-Netz enthält einen Polypropylenanteil von 26,8 g/m² und einen Polyglactinanteil von 27,84 g/m², das VyproII-Netz dagegen einen Polypropylenanteil von 32 g/m² und einen Polyglactinanteil von 51 g/m².

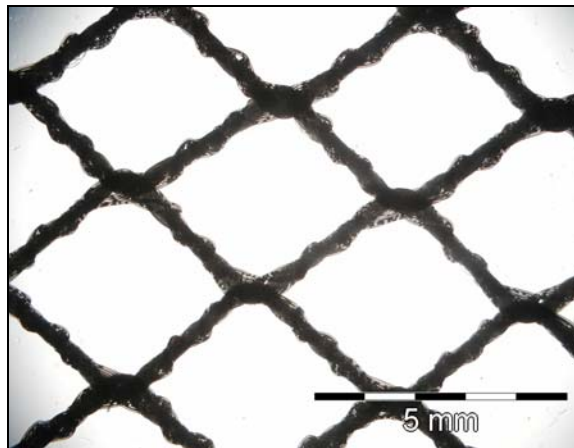


Abb.7: Vypro Vergrößerung 12,5X

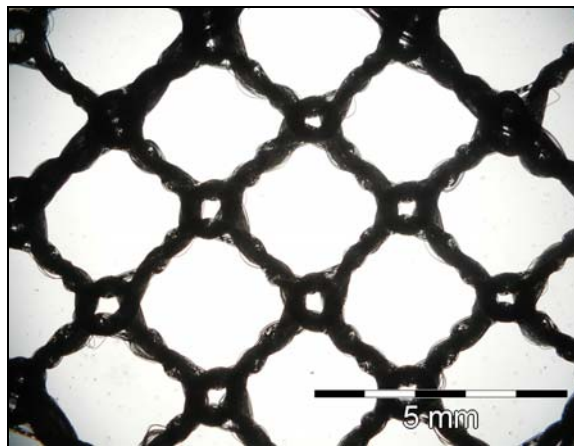


Abb.8: Vypro II Vergrößerung 12,5X

2.4 Probenaufarbeitung

Die Aufarbeitung der nach Explantation gewonnenen Präparate erfolgte durch Aufspannung auf eine Korkplatte und Fixation in 10%igem Formalin für 12 und 24 Stunden. Anschließend Dehydratation in Äthylalkohol und Einbetten in Paraffin.

Für die Auswertung der durch die differenten Färbemethoden erhaltenen histologischen Präparate wurde ein digitales Bildaufnahme- und Analyseverfahren verwendet. Nach digitaler Bildaufnahme mittels Olympus C3030 ZOOM Kamera (Olympus, Hamburg, Deutschland) auf einem Olympus BX41 Lichtmikroskop (Olympus) konnte die Gewebsintegration durch Bildanalyse quantitativ und qualitativ ermittelt werden (Abb.9). Hierzu dienten zum einen das Programm Olympus DP-Soft 3.0 (Soft Imaging System GmbH) für die Herstellung aller histologischen Bilder und Bestimmung der Granulomdicken bzw. zur Untersuchung auf das Vorliegen von interfilamentär überbrückendem Bindegewebe („bridging“), zum anderen Image-Pro Plus – Version 4.1 (Media Cybernetics) zur Bestimmung des Kollagen Typ-I/-III Quotienten und Untersuchung der immunhistochemisch aufgearbeiteten Proben (MMP-1/-13, TIMP-1).



Abb.9: Kamera „C3030 ZOOM“; Mikroskop „BX41“ (Olympus, Hamburg, Deutschland)

2.5 Histologische Untersuchungen

2.5.1 Granulomdicken

Die Ermittlung der Granulomdicken zur Bestimmung des Ausmaßes der Fremdkörperreaktion erfolgte an 10-15 Hämatoxylin und Eosin (HE)-gefärbten histologischen Schnitten mit einer Dicke von 3 μm . Nach digitaler Bildaufnahme konnte bei entsprechender Programmkalibrierung die Dicke des Fremdkörpergranuloms evaluiert werden. Hierzu wurde im Bereich jedes Granuloms in vier periferfilamentären Richtungen der Abstand vom Netzfilament bis zur äußeren Begrenzung des zellulären Anteils des Fremdkörpergranuloms gemessen (Abb.10). Von jedem Netzmaterial wurden somit zu allen Implantationszeiten (3, 21 und 90 Tage) jeweils 25 Granulome ausgewertet.

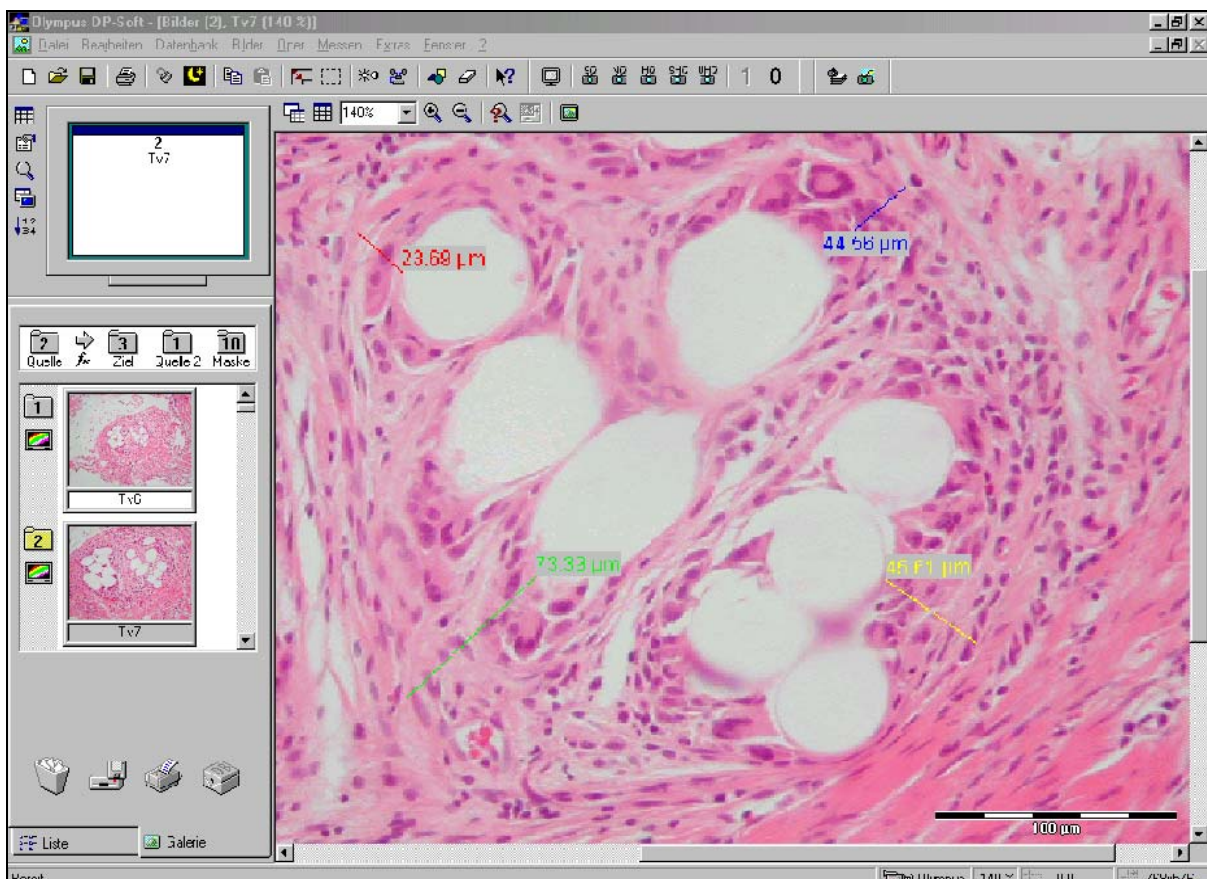


Abb.10: Software Olympus DP-Soft 3.0 (Soft Imaging System GmbH) Bestimmung der Granulomdicken. Das Fremdkörpergranulom wird in vier Richtungen vermessen.

2.5.2 Bridging

Diese Messungen wurden ebenfalls an den HE-gefärbten Schnitten und wiederum mit der Software Olympus DP-Soft 3.0 (Soft Imaging System GmbH) durchgeführt. Hierzu wurde der Abstand zwischen zwei Granulomen gemessen, sowie notiert, ob sich eine bindegewebige Verbindung zwischen den beiden Netzfilamenten zeigte oder isoliert physiologisches Fettgewebe im Interfilamentärraum vorlag (Abb.11). Es wurden zum Zeitpunkt von 90 Tagen zu jedem Netz 25 Abstände gemessen. Die Wahl der zu messenden Abstände erfolgte zufällig, wobei versucht wurde, möglichst das gesamte Spektrum der verschiedenen großen Poren zu erfassen. Die Messungen wurden erst am 90. Tag der Studie durchgeführt, da zu diesem Zeitpunkt die Narbenbildung am weitesten fortgeschritten war.

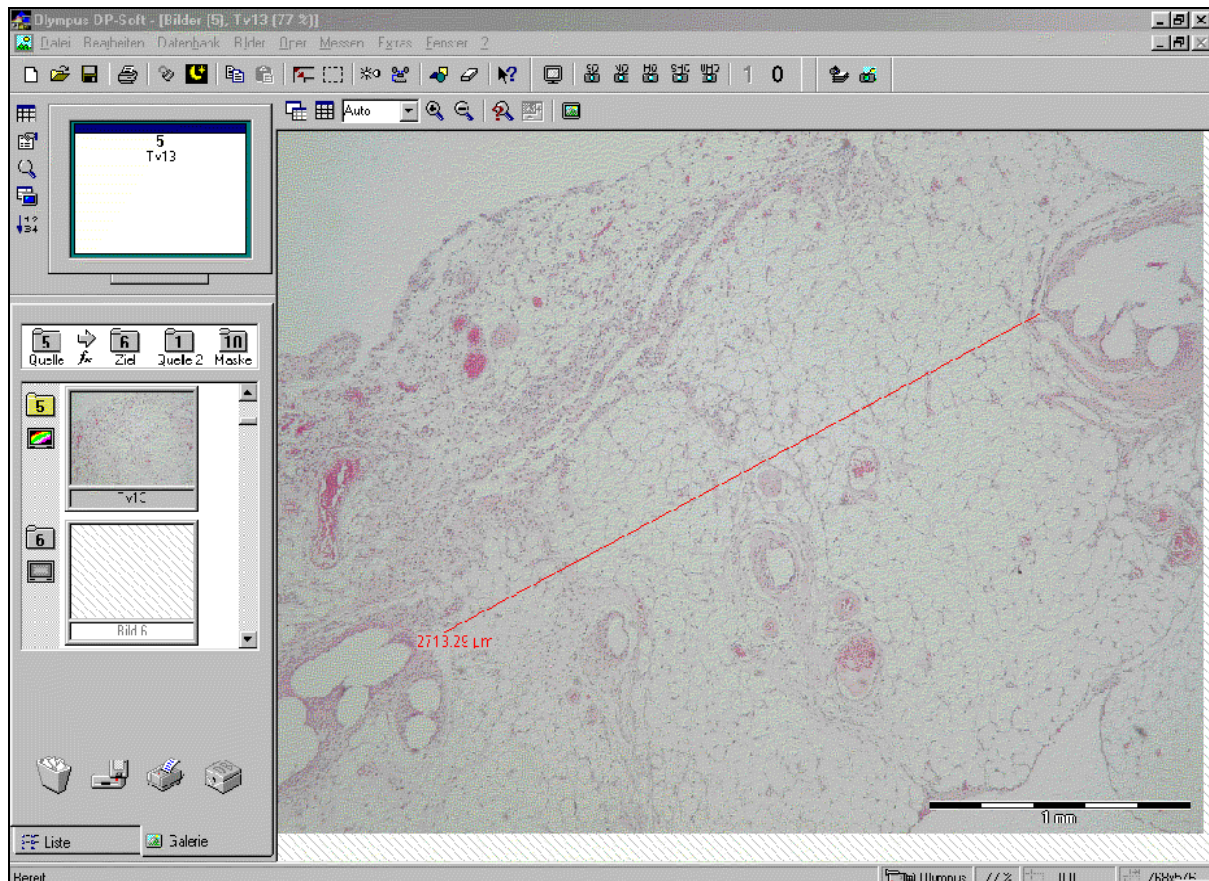


Abb.11: Software Olympus DP-Soft 3.0 (Soft Imaging System GmbH) Exemplarische Darstellung der Ermittlung des Bridging. Gemessen wurde der Abstand zwischen zwei perifilamentären Granulomen. In diesem Beispiel zeigt sich kein überbrückendes Narbengewebe.

2.5.3 Kollagen Typ-I/-III Quotient

Die Ermittlung des Kollagen Typ-I/-III Quotienten erfolgte in einer modifizierten Methode nach Junqueira. Dabei werden zwei Polarisationsfolien (Polarisator und Analysator) am Mikroskop angebracht. Der Polarisator lässt nur eine Schwingungsrichtung des Lichtes hindurch. Durch Kreuzpolarisation (Analysator 90° zum Polarisator gedreht) wird außer dem durch die Farbmoleküle gedrehten Licht, kein Licht mehr durchgelassen. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit, Kollagen selektiv darzustellen und Typ-I und -III voneinander zu unterscheiden. Kollagen Typ-I zeigt eine gelbe, orange bis rote Färbung, während Kollagen Typ-III blaß-hellgrün erscheint⁷¹. Zur Bestimmung des Kollagen Typ-I/-III Quotienten wurden histologische Schnitte von 5 µm angefertigt, die nach Entparaffinisierung eine Stunde in 0,1%-iger Sirius-Red-Lösung (Farbstoff Sirius-Red mit gesättigter Pikrinsäurelösung) bei pH 2 gefärbt wurden. Damit wurde eine Verstärkung der Anisotropie des Kollagens erreicht. Sirius Red reagiert unter dieser Inkubation mit basischen Gruppen des Kollagens und die langen Farbstoffmoleküle orientieren sich parallel zu den Kollagenmolekülen⁴. Die Auswertung erfolgte mit der Software „Image-Pro Plus – Version 4.1“ der Firma Media Cybernetics (Silver Spring, Maryland, USA).

Es wurden zu allen sieben Netzen jeweils 30 Messungen an 3-4 Präparaten für 3, 21 und 90 Tage Implantationszeit durchgeführt. Die Messungen wurden im Bereich des perifilamentären Granuloms durchgeführt, wobei wiederum in einem konstanter Bereich von 100x100 µm gemessen wurde. Es wurde dabei das Verhältnis Kollagen Typ-I zu Kollagen Typ-III bestimmt, indem mit Hilfe einer Farbanalyse die Fläche bestimmt wurde, welche eine rötliche Färbung (Kollagen Typ-I), bzw. eine grünliche Färbung (Kollagen Typ-III) aufwies (Abb.12). Dazu wurden zwei verschiedene Farbklassen definiert und markiert, welche Rot- bzw. Grünfärbungen in die Messung einbezogen werden sollen.

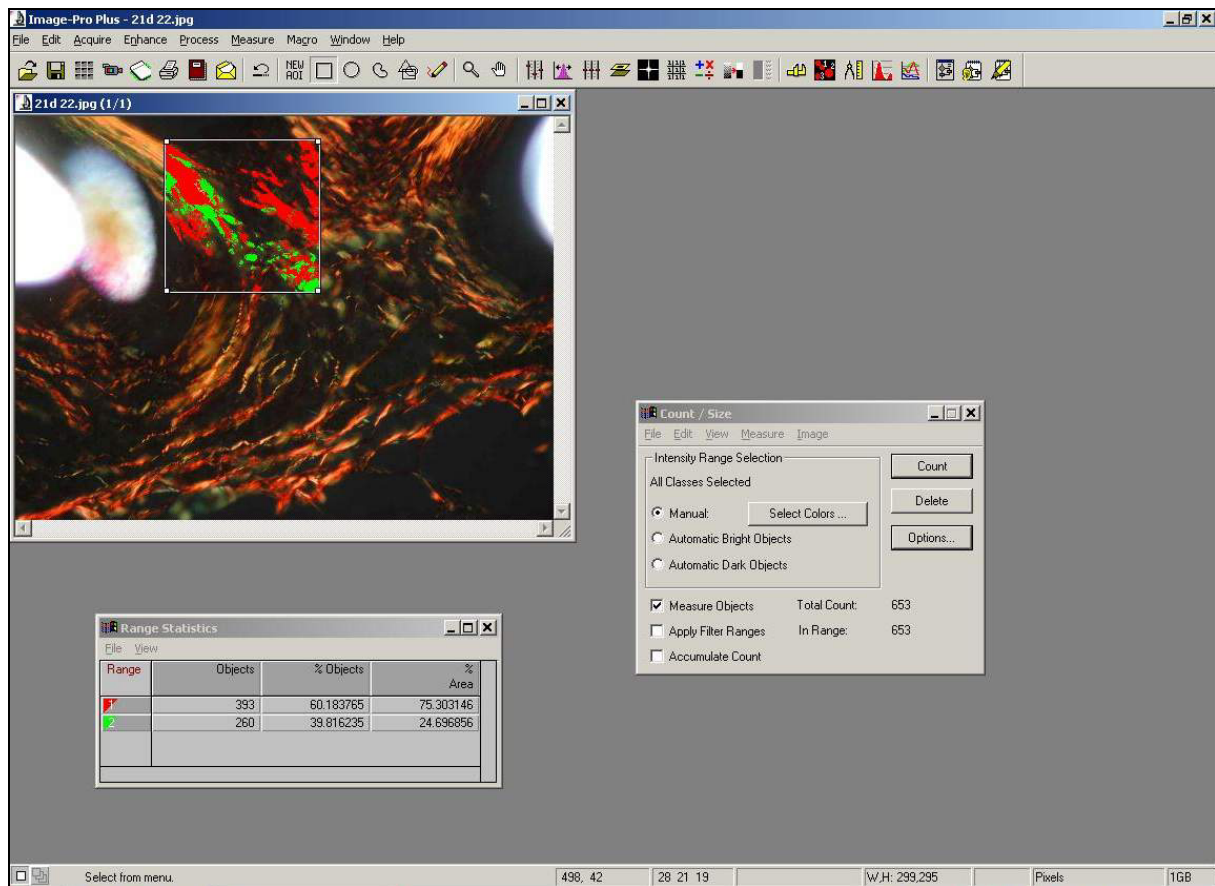


Abb.12: Bestimmung des Kollagen Typ-I/-III Quotienten mit der Software „Image-Pro Plus – Version 4.1“ (Media Cybernetics, Silver Springs, Maryland, USA). Kollagen Typ-I erscheint rötlich, Kollagen Typ-III grünlich.

2.5.4 Matrixmetalloproteinasen

Die folgenden immunhistologischen Untersuchungen erfolgten an Schnitten von 3µm, die nach der bekannten Avidin-Biotin-Komplex Methode und 3,3'-Diaminobenzidine als Chromogen hergestellt wurden. Die Gegenfärbung erfolgte mit Hämalun. Als Vorbehandlung erfolgte eine Denaturierung in der Mikrowelle bei 600 Watt in Citratpuffer mit pH 6.

2.5.4.1 MMP-1

Als primären Antikörper benutzten wir den monoklonalen Maus-Antikörper (Clone 41-1E5) der Firma Oncogene (Boston, USA) in einer Verdünnung von 1:50. Rabbit-Anti-Mouse

(Dako, Carpinteria, USA) wurde in einer Verdünnung von 1:300 als sekundärer Antikörper verwendet.

2.5.4.2 MMP-13

Verwendet wurde der polyklonale goat-Antikörper der Firma Chemikon (Temecula, USA) in einer Verdünnung von 1:50 und selbiger zusätzlicher Vorbehandlung mit Trypsin und Rabbit-Serum. Als sekundärer Antikörper wurde wiederum Rabbit-Anti-Goat der Firma Dako (Carpinteria, USA) in einer Verdünnung von 1:500 verwendet.

2.5.4.3 TIMP-1

Für diese Färbungen verwendeten wir den polyklonalen rabbit-Antikörper der Firma DPC Biermann (Bad Nauheim, Deutschland) in einer Verdünnung von 1:300. Zusätzlich wählten wir eine Vorbehandlung mit Goat-Serum (Dako, Carpinteria, USA) 1:20 für 10 Minuten. Als sekundären Antikörper wählten wir Goat-Anti-Rabbit (Dako, Carpinteria, USA) in einer Verdünnung von 1:500.

Zur Auswertung wurde ebenfalls die Software „Image-Pro Plus – Version 4.1“ (Media Cybernetics, Silver Springs, Maryland, USA) verwendet.

Es wurden zu jedem Netz und jedem Zeitpunkt 10 Messungen durchgeführt. Dazu wurde bei 400-facher Vergrößerung ein konstanter Messbereich (area of interest) von 100x100 µm definiert. Die Messung wurde im Bereich des Fremdkörpergranuloms durchgeführt und die Prozentzahl der positiv gefärbten Zellen notiert. Die positiven Zellen erscheinen bräunlich, die negativen blau. Es wurden in zwei Farbklassen die positiven bzw. die negativen Zellen markiert und mit Hilfe des Programms die prozentualen Anteile bestimmt (Abb.13).

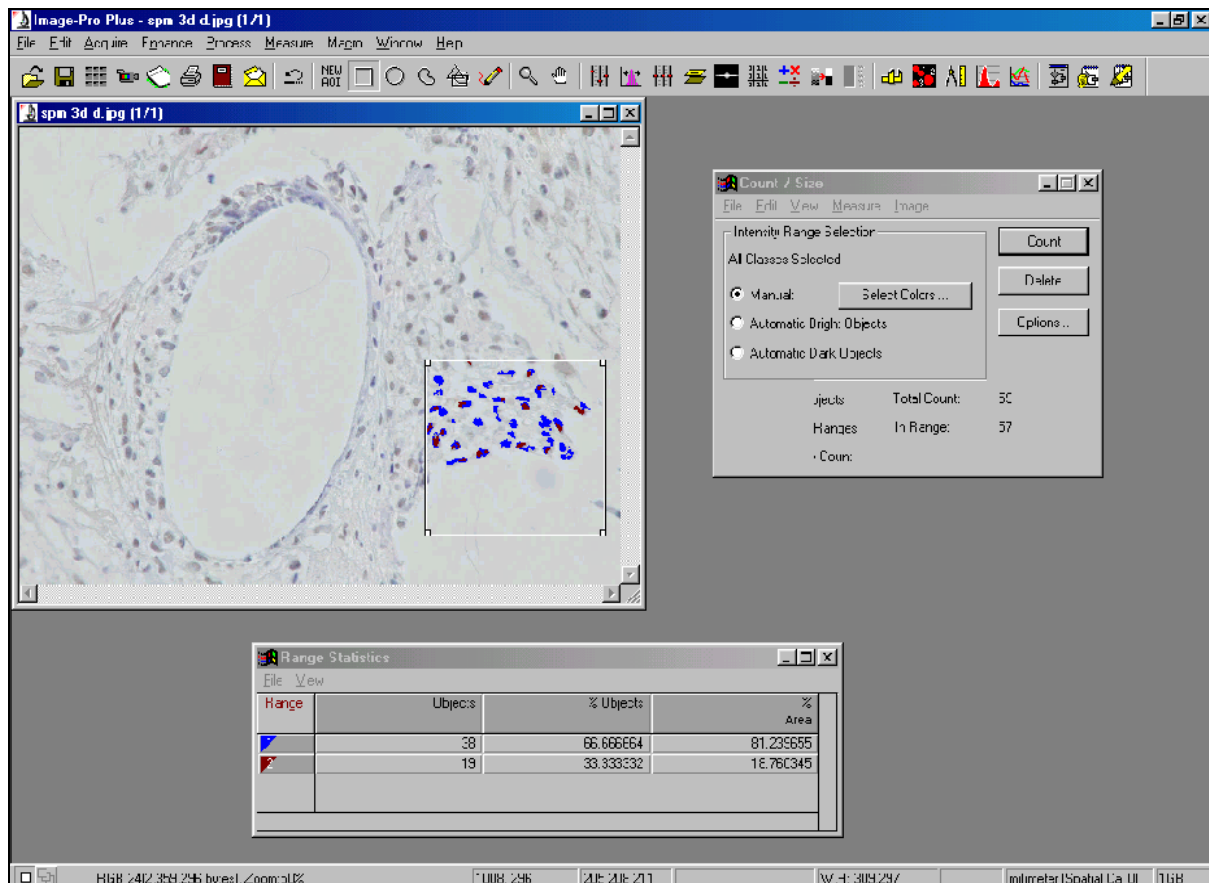


Abb.13: Software „Image-Pro Plus – Version 4.1“ (Media Cybernetics, Silver Springs, Maryland, USA) Expression von Matrixmetalloproteinasen. Bestimmung des prozentualen Anteils positiver Zellen.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem “Statistical Package for Social Sciences”, SPSS für Windows 10.0. Alle funktionellen und morphologischen Resultate wurden auf eine statistische Signifikanz überprüft. Benutzt wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse, sowie ein unabhängiger t-test. Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1 Granulomdicken

Es wurden zu jedem Netz und Zeitpunkt 25 Granulome in vier perifilamentären Richtungen ausgemessen. Dabei wurde der Abstand vom Netzfilament bis zur äußeren Begrenzung des zellulären Anteils des Fremdkörpergranuloms bestimmt.

Alle Netze zeigten eine maximale Granulomdicke nach einer Implantationsdauer von 21 Tagen (Abb.14 a-g). Den stärksten Anstieg der Granulomdicke vom 3. zum 21. Tag erfuhr das Vicryl-Netz (von $35,99\mu\text{m} \pm 6,79\mu\text{m}$ auf $143,43\mu\text{m} \pm 23,12\mu\text{m}$ ($p < 0,001$)), wogegen der Anstieg beim Softpro-Netz am geringsten ausfiel (von $35,35\mu\text{m} \pm 13,97\mu\text{m}$ auf $58,88\mu\text{m} \pm 16,17\mu\text{m}$ ($p < 0,001$)).

Den stärksten Abfall der Granulomdicke vom 21. zum 90. Tag erfuhr, abgesehen vom Vicryl-Netz, das fast vollständig resorbiert worden ist, das Vypro II-Netz (von $115,71\mu\text{m} \pm 19,48\mu\text{m}$ auf $36,90\mu\text{m} \pm 12,36\mu\text{m}$ ($p < 0,001$)). Das Mersilene-Netz zeigt dagegen den geringsten Abfall (von $47,01\mu\text{m} \pm 13,51\mu\text{m}$ auf $45,19\mu\text{m} \pm 18,64\mu\text{m}$ ($p=1,0$)).

Das Mersilene-Netz zeigte am 3. Tag die geringste Granulomdicke ($13,64\mu\text{m} \pm 6,4\mu\text{m}$) mit signifikanten Unterschieden zu allen anderen Netzen. Dagegen zeigte das Prolene-Netz den größten Wert ($37,25\mu\text{m} \pm 40,46\mu\text{m}$) mit signifikanten Unterschieden zu allen Netzen außer dem Softpro- und Vicryl-Netz.

Am 21. Tag zeigte das Vicryl-Netz die größte Granulomdicke ($143,43\mu\text{m} \pm 23,12\mu\text{m}$) mit signifikanten Unterschieden zu allen anderen Netzen. Den geringsten Wert zeigte das Mersilene-Netz ($47,01\mu\text{m} \pm 13,51\mu\text{m}$) mit signifikanten Unterschieden zu allen Netzen außer dem Softpro-Netz.

Die größte Granulomdicke am 90. Tag konnte beim Prolene-Netz festgestellt werden ($109,03\mu\text{m} \pm 16,27\mu\text{m}$) mit signifikanten Unterschieden zu allen anderen Netzen. Den geringsten Wert zeigte, ausgenommen vom Vicryl-Netz, das fast vollständig resorbiert wurde, das Vypro II-Netz ($36,9\mu\text{m} \pm 12,36\mu\text{m}$) mit signifikanten Unterschieden zu allen Netzen außer dem Softpro- und Mersilene-Netz.

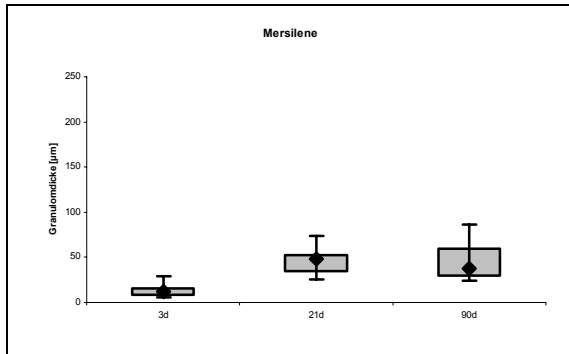


Abb. 14a

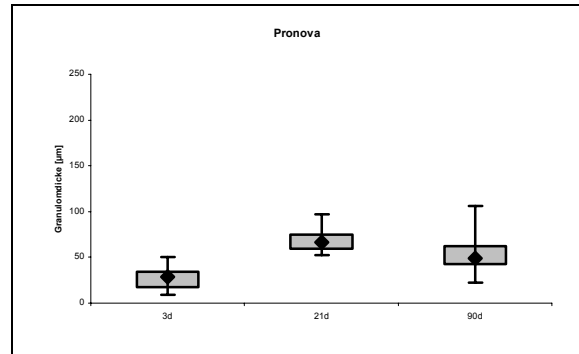


Abb. 14b

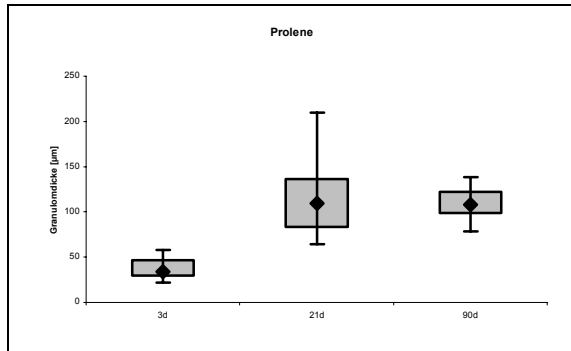


Abb. 14c

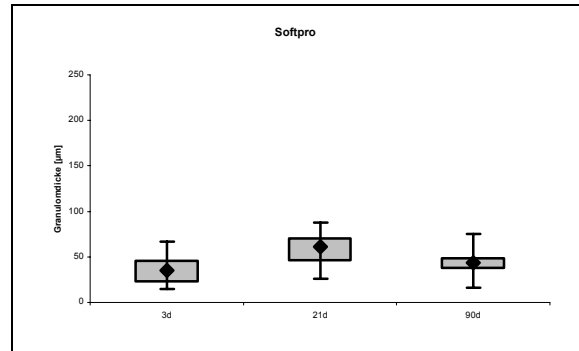


Abb. 14d

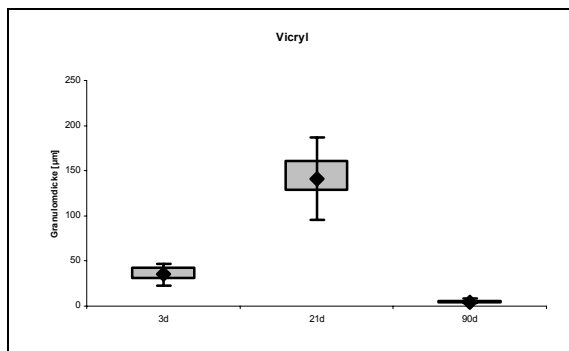


Abb. 14e

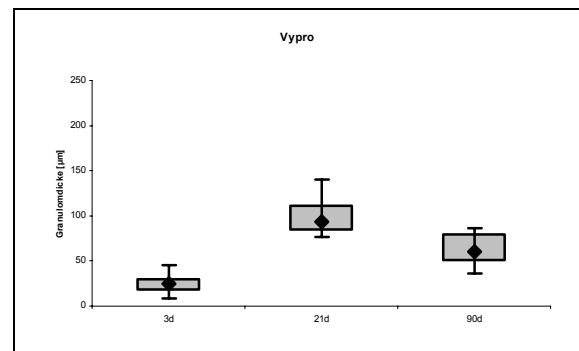


Abb. 14f

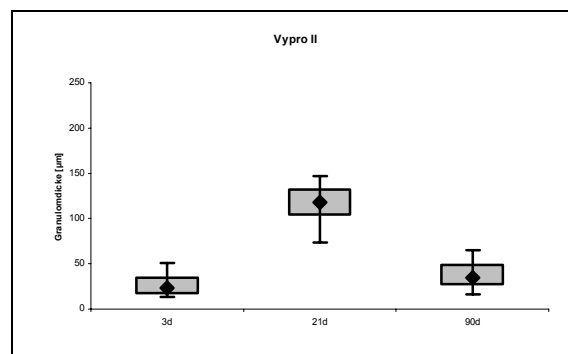


Abb. 14g

Abb.14 a-g: Darstellung der Granulomdicken als Boxplots 3, 21 bzw. 90 Tage nach Implantation (a Mersilene, b Pronova, c Prolene, d Softpro, e Vicryl, f Vypro, g Vypro II).

3.2 Bridging

Es wurde nach einer Implantationszeit von 90 Tagen bei 25 Messungen pro Netz der Abstand zwischen zwei Netzfildamenten bestimmt, und notiert, ob überbrückendes Narbengewebe (Bridging) feststellbar ist.

Die Untersuchungen zeigten beim Mersilene-Netz bis zu einem Filamentabstand von 331 μm immer ein Bridging. Ab diesem Filamentabstand war kein Bridging mehr festzustellen. Damit zeigten 11 von 25 Messungen (44 %) ein Bridging (Abb.15a).

Beim Pronova-Netz konnte, abgesehen von einer Messung mit 271 μm , bis zu einem Filamentabstand von 474 μm immer ein Bridging festgestellt werden. Bei größeren Abständen war kein überbrückendes Narbengewebe mehr nachweisbar. 15 von 25 Netzporen (60 %) zeigten überbrückendes Narbengewebe (Abb.15b).

Das Prolene-Netz zeigte, abgesehen von zwei Messungen mit 640 μm und 780 μm , bis zu einem Filamentabstand von 997 μm immer ein Bridging. Ein Bridging war des Weiteren nicht mehr feststellbar. Mit 21 von 25 Messungen (84 %), die überbrückendes Narbengewebe zeigten, wurde bei diesem Netz der höchste Prozentsatz erreicht (Abb.15c).

Das Softpro-Netz zeigte bis zu einem Filamentabstand von 260 μm immer ein Bridging. Abgesehen von zwei Messungen mit 269 μm und 1279 μm lag kein Bridging mehr vor. Das Netz zeigte mit 28 % (7 von 25 Messungen) den geringsten Prozentsatz „gebridgter“ Poren (Abb.15d).

Beim Vypro-Netz konnte, abgesehen von einer Messung mit 238 μm , bis zu einem Filamentabstand von 421 μm immer ein Bridging festgestellt werden. Abgesehen von zwei Messungen mit 539 μm und 694 μm war ab diesem Filamentabstand kein Bridging mehr festzustellen. Es konnte bei 13 von 25 Messungen (52 %) überbrückendes Narbengewebe festgestellt werden (Abb.15e).

Beim Vypro II-Netz konnte bis zu einem Filamentabstand von 746 μm immer ein Bridging festgestellt werden. Bei größeren Filamentabständen konnte keine Überbrückung mehr nachgewiesen werden. Ein Bridging lag bei 15 von 25 Messungen (60 %) vor (Abb.15f). Das Vicryl-Netz wurde nach 90 Tagen fast vollständig resorbiert. Es entstand eine große Narbenplatte, so dass es nicht möglich war ein Bridging zu messen.

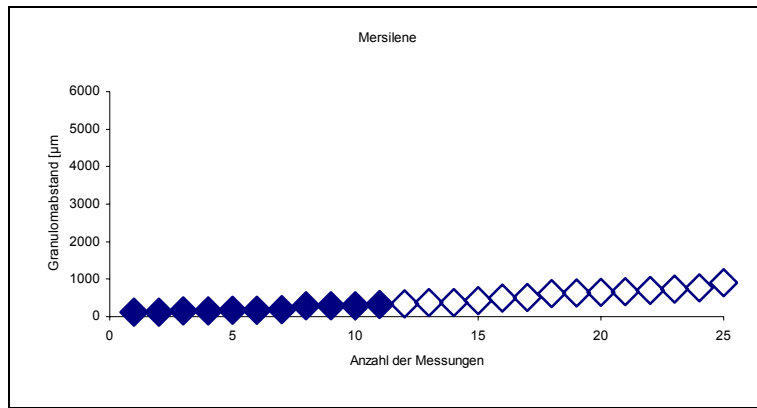


Abb. 15a

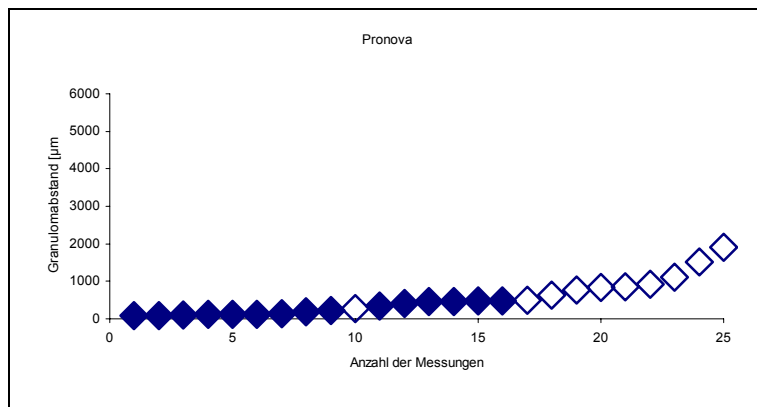


Abb. 15b

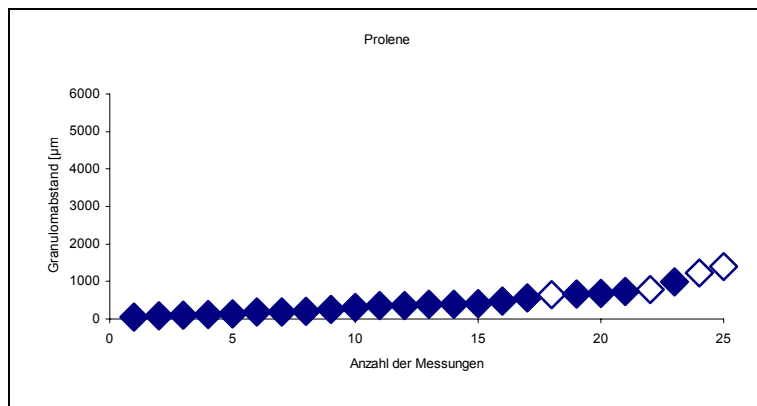


Abb. 15c

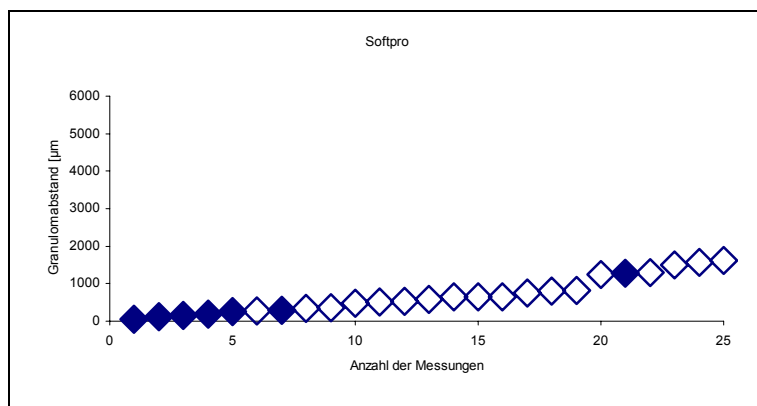


Abb. 15d

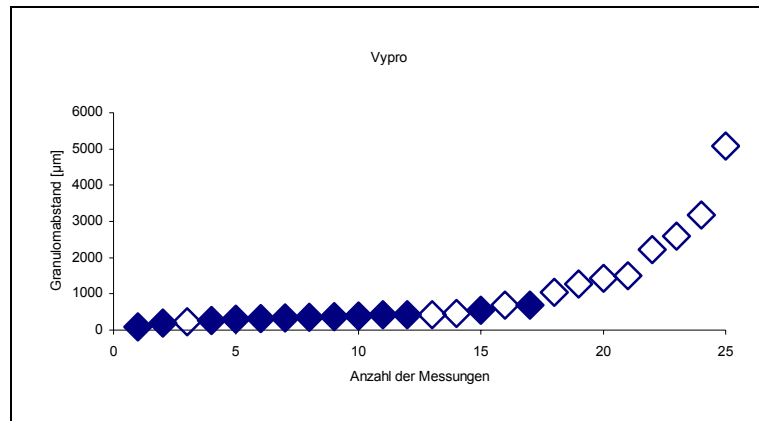


Abb. 15e

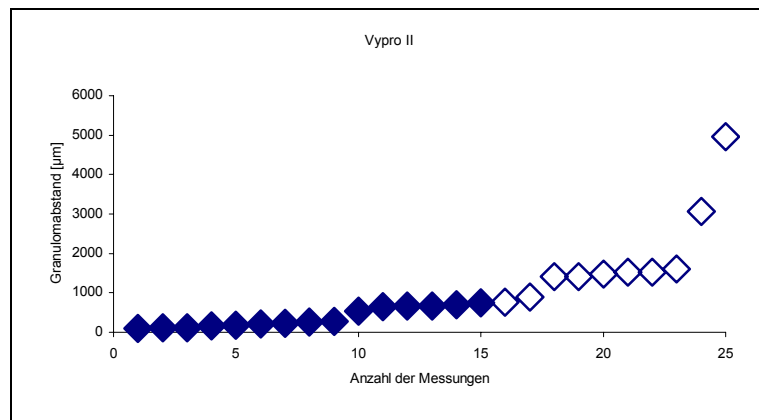


Abb. 15f

Abb. 15 a-f: Darstellung des überbrückenden Narbengewebes (Bridging) als Punktdiagramm 90 Tage nach Implantation (a Mersilene, b Pronova, c Prolene, d Softpro, e Vypro, f Vypro II)

3.3 Kollagen Typ-I/-III Quotient

Die Bestimmung erfolgte mit Hilfe der Kreuzpolarisation wodurch Kollagen Typ-I von Kollagen Typ-III unterschieden werden kann. Es wurde im Bereich des Fremdkörpergranuloms am 3. 21. und 90. Tag das Verhältnis von Kollagen Typ-I zu Typ-III bestimmt (Abb.16 a-g).

Der Kollagen Typ-I/-III Quotient stieg bei allen Netzen vom 3. über den 21. zum 90. Tag. Softpro zeigte am 3. Tag den größten Kollagen Typ-I/-III Quotienten ($2,29 \pm 1,8$) mit signifikanten Unterschieden zu Mersilene, Prolene, Softpro und Vypro. Den geringsten Kollagen Typ-I/-III Quotienten zeigte das Vypro-Netz ($0,80 \pm 0,58$) mit signifikanten Unterschieden zu Pronova, Softpro, Vicryl und Vypro.

Am 21. Tag zeigte das Prolene-Netz den größten Kollagen Typ-I/-III Quotienten ($10,60 \pm 14,31$) mit signifikanten Unterschieden zu allen Netzen. Den geringsten Wert zeigte das Vypro II-Netz ($2,58 \pm 1,47$).

Den größten Quotienten am 90. Tag zeigte erneut das Prolene-Netz ($11,85 \pm 14,06$) mit signifikanten Unterschieden zu Mersilene, Softpro und Vypro II. Mersilene zeigte dagegen den geringsten Wert mit $4,93 \pm 3,18$.

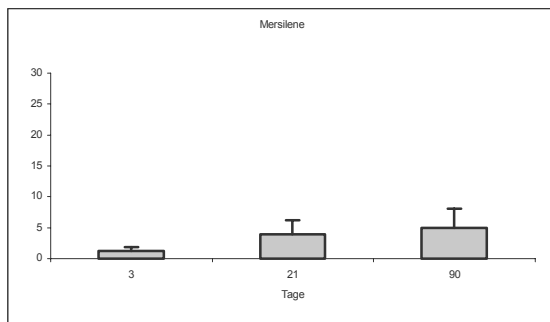


Abb. 16a

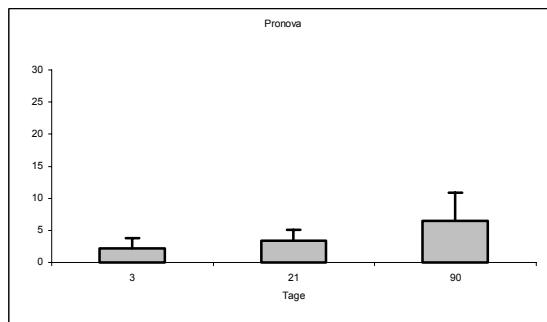


Abb. 16b

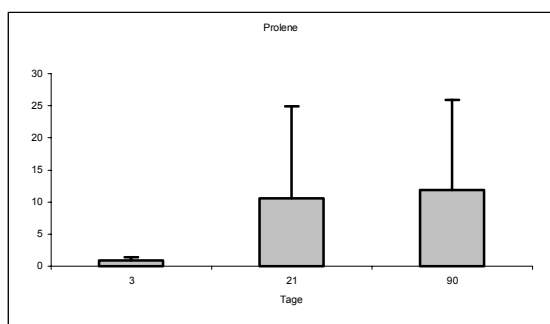


Abb. 16c

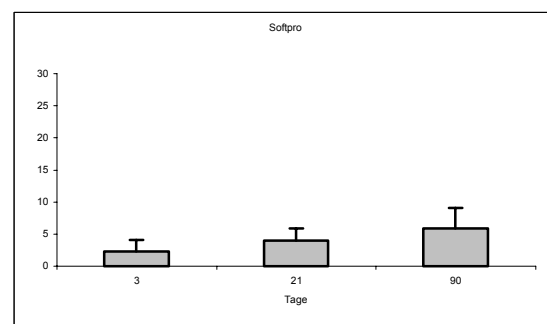


Abb. 16d

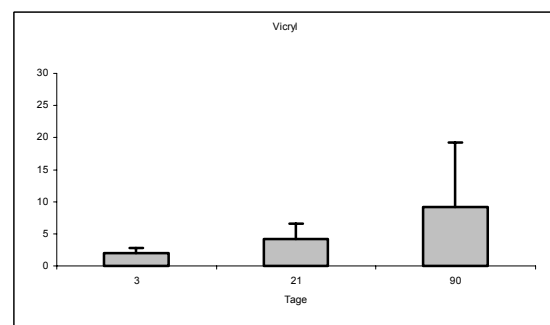


Abb. 16e

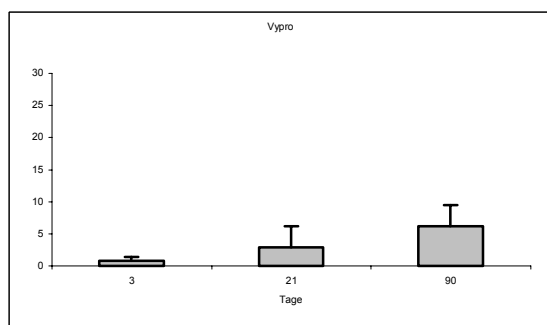


Abb. 16f

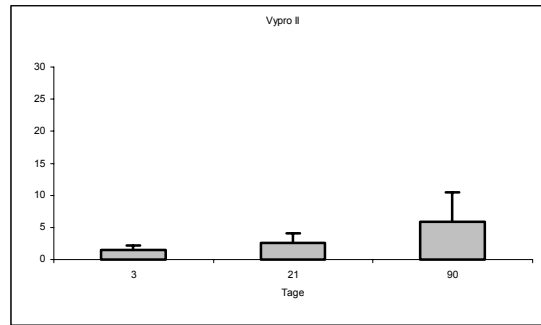


Abb. 16g

Abb. 16 a-g: Darstellung des Kollagen Typ-I/-III Quotienten als Punktdiagramm 3, 21 bzw. 90 Tage nach Implantation (a Mersilene, b Pronova, c Prolene, d Softpro, e Vicryl, f Vypro, g Vypro II).

3.4 Matrixmetalloproteinasen

Nach immunhistochemischer Färbung erfolgte die Bestimmung des prozentualen Anteils an positiv gefärbten Zellen im Interface mit Hilfe der Software „Image-Pro Plus“ (Media Cybernetics, Silver Springs, Maryland, USA).

3.4.1 MMP-1

Die Untersuchungen zu MMP-1 zeigten am 3.Tag den geringsten Prozentwert an positiven Zellen für das Pronova-Netz ($12,90\% \pm 11,64\%$) mit signifikanten Unterschieden zum Mersilene- und Vypro-Netz. Den größten Wert wies das Mersilene-Netz ($39,00\% \pm 9,03\%$) auf, mit signifikanten Unterschieden zum Pronova- und Softpro-Netz.

Den geringsten Wert am 21. Tag zeigte das Vicryl-Netz ($23,10\% \pm 7,59\%$), mit signifikanten Unterschieden zum Mersilene- und Softpro-Netz. Das Mersilene-Netz zeigte dagegen den größten Wert ($52,80\% \pm 10,08\%$) mit signifikanten Unterschieden zu allen Netzen außer dem Softpro-Netz.

Am 90. Tag konnte für das Vypro-Netz der geringste Wert festgestellt werden ($15,00\% \pm 8,22\%$). Dabei bestehen signifikante Unterschiede zu allen Netzen außer zum Prolene- und Softpro-Netz. Den größten Wert zeigte dagegen das Vypro II-Netz ($42,40\% \pm 7,37\%$), mit signifikanten Unterschieden zu allen Netzen außer zum Mersilene- und Pronova-Netz.

Ein Anstieg von MMP-1 vom 3. auf den 21. Tag konnte beim Mersilene- (von $39,00\% \pm 9,03\%$ auf $52,80\% \pm 10,08\%$ ($p=0,008$)), Pronova- (von $12,90\% \pm 11,64\%$ auf $34,70\% \pm$

5,46% ($p < 0,001$)), Prolene- (von 26,40% $\pm$ 11,78% auf 30,00% $\pm$ 7,59% ($p=1,0$)), Softpro- (von 24,60% $\pm$ 7,14% auf 41,80% $\pm$ 12,15% ($p < 0,001$)) und Vypro II-Netz (von 29,30% $\pm$ 9,44% auf 37,20% $\pm$ 15,50% ($p < 0,001$)) festgestellt werden. Ein Abfall konnte dagegen bei Vypro- (von 34,70% $\pm$ 8,30% auf 28,40% $\pm$ 11,39% ($p=0,439$)) und Vicryl-Netz (von 29,50% $\pm$ 7,59% auf 23,10% $\pm$ 7,59% ($p=0,324$)) festgestellt werden.

Ein Anstieg von MMP-1 vom 21. zum 90. Tag konnte beim Pronova- (von 34,70% $\pm$ 5,56% auf 37,40% $\pm$ 7,23% ($p=1,0$)), Vypro II- (von 37,20% $\pm$ 15,50% auf 42,40% $\pm$ 7,37% ($p=0,939$)) und Vicryl-Netz (von 23,10% $\pm$ 7,59% auf 30,90% $\pm$ 10,35% ($p=0,158$)) festgestellt werden. Einen Abfall zeigten dagegen das Mersilene- (von 52,80% $\pm$ 10,08% auf 39,30% $\pm$ 8,63% ($p=0,009$)), Prolene- (von 30,00% $\pm$ 7,59 auf 25,90% $\pm$ 6,08 ($p=0,923$)), Softpro- (von 41,80% $\pm$ 12,15 auf 25,10% $\pm$ 7,71 ($p < 0,001$)) und Vypro-Netz (von 28,40% $\pm$ 11,39 auf 15,00% $\pm$ 8,22% ($p=0,011$)).

3.4.2 MMP-13

Für MMP-13 konnte am 3.Tag für das Mersilene-Netz der geringste prozentuale Anteil an positiven Zellen festgestellt werden (26,00% $\pm$ 10,00%). Signifikante Unterschiede zeigten sich zu allen anderen Netzen. Den größten Wert wies das Vypro II-Netz auf (59,00% $\pm$ 8,43%). Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede zum Mersilene- und Vicryl-Netz. Den geringsten Wert am 21. Tag zeigte das Softpro-Netz (50,40% $\pm$ 5,80%), mit signifikanten Unterschieden zum Vypro-, Vypro II- und Vicryl-Netz. Der größte Wert zeigte sich beim Vicryl-Netz (64,80% $\pm$ 10,08%). Signifikante Unterschiede zeigten sich zum Softpro-Netz.

Am 90. Tag konnte für das Vicryl-Netz der geringste Wert festgestellt werden (26,20% $\pm$ 11,47%). Dabei bestehen signifikante Unterschiede zu allen Netzen außer zum Prolene- und Softpro-Netz. Den höchsten Wert zeigte das Pronova-Netz (61,70% $\pm$ 10,78%), mit signifikanten Unterschieden zu allen Netzen außer Vypro und Vypro II.

Ein Anstieg von MMP-13 vom 3. zum 21. Tag konnte bei allen Netzen festgestellt werden.

Vom 21. zum 90. Tag konnte ein Anstieg nur beim Pronova-Netz festgestellt werden (von 56,70% $\pm$ 9,21% auf 61,70% $\pm$ 10,78% ($p=1,0$)). Einen Abfall zeigten alle anderen Netze.

3.4.3 TIMP-1

Die Untersuchungen zu TIMP-1 zeigten am 3. Tag den geringsten Wert für das Softpro-Netz ($32,00\% \pm 8,51\%$), mit signifikanten Unterschieden zu allen anderen Netzen. Das Pronova-Netz zeigte dagegen den größten Wert ($93,30\% \pm 4,47\%$). Signifikante Unterschiede zeigten sich zu allen Netzen außer Vypro und Vypro II.

Der geringste Wert am 21. Tag konnte für das Softpro-Netz festgestellt werden ($53,80\% \pm 11,78\%$). Signifikante Unterschiede waren zu allen Netzen außer zum Pronova- und Vypro II-Netz festzustellen. Das Vicryl-Netz zeigte dagegen den größten Wert ($87,50\% \pm 11,69\%$), mit signifikanten Unterschieden zu Pronova und Softpro.

Am 90. Tag konnte der geringste Wert für das Softpro-Netz festgestellt werden ($51,20\% \pm 13,82\%$). Signifikante Unterschiede bestehen zum Mersilene-, Vypro- und Vypro II-Netz. Den größten Wert wies das Vypro-Netz auf ($85,20\% \pm 9,38\%$). Signifikante Unterschiede bestehen zu allen Netzen außer Mersilene und Vypro II.

Ein Anstieg von TIMP-1 vom 3. zum 21. Tag konnte beim Mersilene- (von $66,30\% \pm 12,57\%$ auf $74,80\% \pm 14,48\%$ ($p=0,561$)), Prolene- (von $60,50\% \pm 15,66\%$ auf $75,90\% \pm 13,61\%$ ($p=0,035$)), Softpro- (von $32,00\% \pm 8,51\%$ auf $53,80\% \pm 11,78\%$ ($p=0,001$)) und Vicryl-Netz (von $66,80\% \pm 10,80\%$ auf $87,50\% \pm 11,69\%$ ($p < 0,001$)) festgestellt werden.

Ein Abfall konnte dagegen beim Pronova- (von $93,30\% \pm 4,47\%$ auf $62,90\% \pm 12,40\%$ ($p < 0,001$)), Vypro- (von $90,80\% \pm 8,61\%$ auf $85,30\% \pm 16,12\%$ ($p = 0,927$)) und Vypro II-Netz (von $85,70\% \pm 8,69\%$ auf $71,60\% \pm 7,14\%$ ($p = 0,001$)) festgestellt werden.

Ein Anstieg von TIMP-1 vom 21. zum 90. Tag zeigte das Mersilene-Netz (von $74,80\% \pm 14,48\%$ auf $80,50\% \pm 14,95\%$ ($p=1,0$)). Alle anderen Netze zeigten einen Abfall zum 90.Tag (Abb. 17a-g).

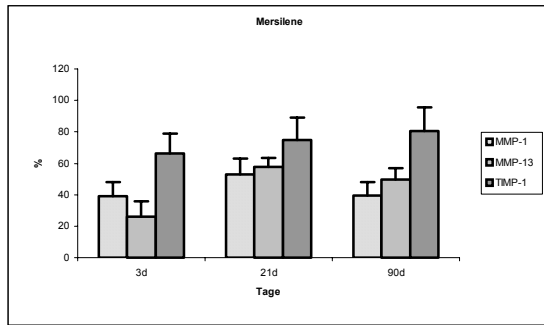


Abb. 17a

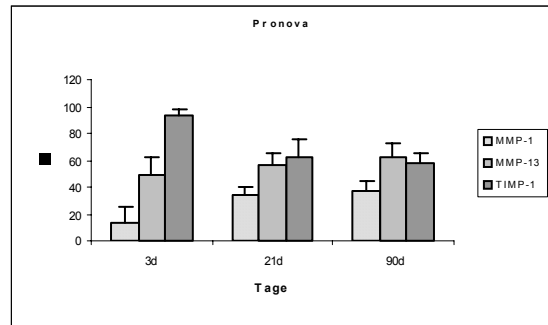


Abb. 17b

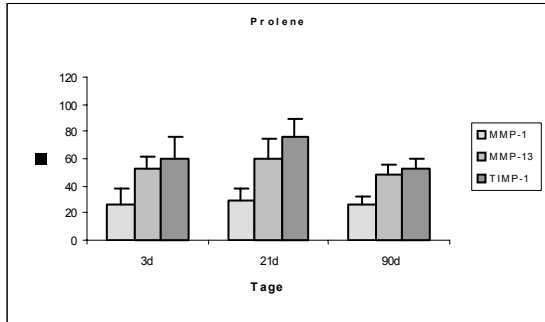


Abb. 17c

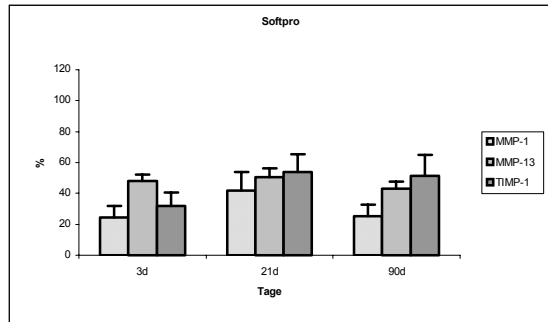


Abb. 17d

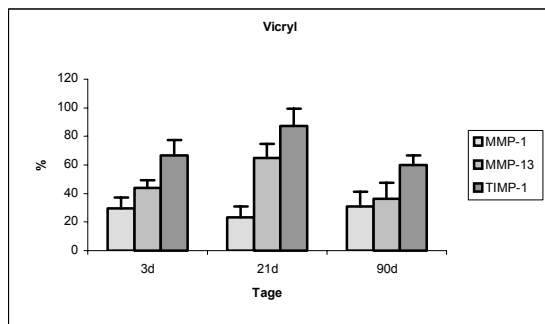


Abb. 17e

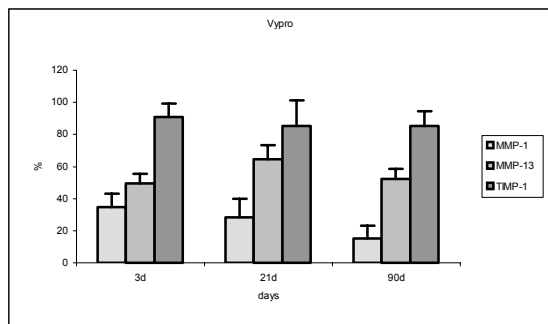


Abb. 17f

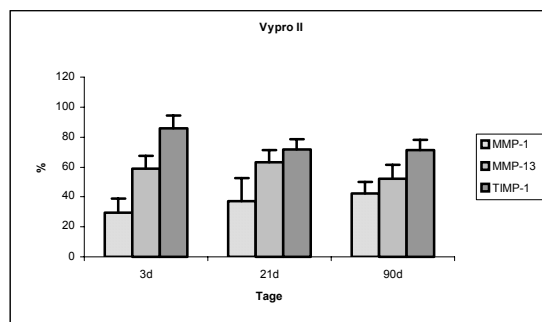


Abb. 17g

Abb. 17 a-g: Matrixmetalloproteinasen; Darstellung des prozentualen Anteils der positiven Zellen als Balkendiagramm 3, 21 bzw. 90 Tage nach Implantation (a Mersilene, b Pronova, c Prolene, d Softpro, e Vicryl, f Vypro, g Vypro II)

4. Diskussion

Netzmaterialien finden heutzutage immer mehr Anwendung in der Hernienchirurgie. Sie finden Anwendung in der Versorgung von Narbenhernien, sind aber auch obligater Bestandteil aller laparoskopischen Reparaturstechniken. Insgesamt bewirkt die Implantation von Netzen eine deutliche Senkung der Rezidivquote, doch geht sie auch mit Komplikationen einher. Daher ist eine Optimierung der Netzmaterialien unumgänglich. Dabei konnten Alterationen im Kollagen Typ-I/-III Quotienten und in der Expression von MMP's nachgewiesen werden. Die Evaluation der Biokompatibilität chirurgischer Netzmaterialien beschränkte sich dagegen im Tiermodell auf die Charakterisierung der Fremdkörperreaktion unter Bestimmung der Proliferation (KI 67), Stressantwort (HSP 70), der Rate apoptotischer Zellen (TUNEL) sowie der quantitative Nachweis der Entzündungsreaktion im Interface. Ziel der vorliegenden Studie war es, einen Einblick in die Reaktion der extrazellulären Matrix nach Netzipplantation im standardisierten Tiermodell zu gewinnen, um patientenabhängige Alterationen der extrazellulären Matrix besser abschätzen zu können.

Aufgrund der heutzutage routinemäßigen Implantation von Netzmaterialien werden die Faktoren der Extrazellulärmatrix untersucht und analysiert, ob in einem standardisierten Tiermodell verschiedene Netzmaterialien Einfluss auf diese Faktoren haben.

Das Einbringen von Fremdmaterial ist im Rahmen der Fremdkörperreaktion mit einer chronischen Entzündung verbunden. Das Ausmaß der entzündlichen Komponente der Fremdkörperreaktion wird erheblich durch die Art, die Menge, die Struktur und die Oberfläche des eingebrachten Polymers bestimmt^{29;30;72}. Schumpelick et al. stellten nach Implantation eines Atrium-Netzes im Vergleich zum annähernd gleichgewichtigen Marlex-Netz eine relative Verbesserung der Ergebnisse fest, was ihrer Meinung vornehmlich auf dessen um 30% größere Poren zurückzuführen ist⁷³. Dabei bedingt viel Material und eine große Kontaktfläche eine vornehmlich akute Entzündungsreaktion mit einer massiven Bindegewebsinduktion, während umgekehrt wenig Material und eine kleine Kontaktfläche eine vorrangig chronische Entzündung hervorrufen, mit einer geringen konsekutiven Bildung von Bindegewebe. Ein nachweisbarer Infekt verstärkt die Entzündungsreaktion und in den meisten Fällen auch die Bindegewebsinduktion⁷⁴. Wenngleich das histologische Bild nach drei Monaten weitgehend konstant bleibt, so ist im Interface anhaltend, auch nach mehreren Jahren, eine nennenswerte inflammatorische Aktivität nachweisbar^{32;75}. Klosterhalfen et al. wiesen bei Polypropylenetzen auch nach Jahren in situ eine noch gering floride chronische

Fremdkörperreaktion mit Nachweis von aktivierten, proinflammatorischen Makrophagen und neutrophilen und eosinophilen Granulozyten im Grenzgebiet zwischen Netz- und Wirtsgewebe nach. Dabei zeigten alle Netze eine erhöhte, chronisch-persistierende Proliferations- (KI67), DNS-Schädigungs- und Apoptoserate (TUNEL). Polypropylenetze mit hohem proliferativen und apoptotischen Zell-Turnover zeigen darüber hinaus bereits eine verminderte adaptative HSP70-Expression. Die möglichen Folgen dieser "chronischen Wunde" insbesondere im Hinblick auf eine mögliche Fremdkörper-induzierte Karzinogenese werden kritisch diskutiert⁷⁴.

Mersilene ist vor allem im französischen Sprachraum sehr gebräuchlich. Dieses Polyester-Netz ist zwar hinsichtlich der Zell- und Gewebeverträglichkeit als sehr inert einzustufen, problematisch ist aber die unausweichliche Degradation^{36;74;76;77}. Die Polyester-Netze können im Laufe der Zeit degradieren und verlieren nach > 10 Jahren ihre mechanische Stabilität⁷⁸.

Das Pronova-Netz ist ein aus Polyvinylidenfluorid gefertigtes Netz. Polyvinylidenfluorid wird schon seit längerer Zeit in der Gefäßchirurgie eingesetzt. Klinge et al. stellten bei zwei verschiedenen PVDF-Netzen im Gegensatz zu einem Polypropylenetz eine signifikant niedrigere Entzündungsreaktion und Fibrose fest, wobei sich das Fremdkörpergranulom auf die perifilamentäre Region beschränkte und keine Narbenplatte entstand⁷⁹.

Das Prolene-Netz ist ein herkömmliches Polypropylenetz. Polypropylen ist das zurzeit gebräuchlichste und bevorzugte Material.

Das Softpro-Netz wurde als leichtgewichtiges, großporiges Netz aus Polypropylen-monofilamenten konstruiert, da Multifilamente mit einer erhöhten Bakterienadherenz einhergehen. So konnte gezeigt werden, dass die Bakterienhaftung bei monofilem Polypropylen (Prolene) sehr gering, während sie bei multifilen Polyester (Mersilene) 3-mal höher ist⁸⁰. Dabei gelang es zum ersten Mal, ein großporiges Netz aus Monofilamenten zu konstruieren, was aus textiltechnischen Gründen bisher nicht möglich war.

Im Hinblick auf eine Reduktion des Fremdmaterials wurden die Netze Vypro und Vypro II entwickelt, da die bisherigen Netze im mechanischen Sinne überdimensioniert waren^{65;81-85}. Diese Netze bestehen sowohl aus Polypropylen als auch aus Polyglactin 910. Es wurde ein leichtgewichtiges großporiges Polypropylenetz hergestellt, dass zur besseren Handhabung

mit Polyglactin 910 verarbeitet wurde. Vypro II stellt dabei eine Modifikation mit erhöhtem resorbierbarem Materialanteil dar. Es weist daher eine höhere Anfangssteifigkeit auf und erleichtert daher die Handhabung.

Resorbierbare Netze wie das Vicryl-Netz aus Polyglactin werden aufgrund der hohen Rate an Frührezidiven und schlechten Langzeitergebnissen nur zum temporären Bauchwandverschluß bei der Etappenlavage oder bei infizierten Wunden genutzt.

Die resorbierbaren Kunststoffmaterialien verlieren innerhalb von einem Monat jegliche Festigkeit. Es bleibt eine großflächige, vulnerable Narbe, die keine Stabilität besitzt⁸⁶.

Die Entwicklung der Netze geht in Richtung leichtgewichtiger, großporiger Netze, die aufgrund reduzierter Materialmenge die Häufigkeit von Komplikationen der Netzümplantation reduzieren können. Schumpelick et al. konnten zeigen, dass aufgrund verminderten Rate an lokalen Komplikationen und verbesserter Bauchwandfunktion die Verwendung eines leichtgewichtigen, großporigen Netze vorteilhaft erscheint⁸¹.

4.1 Granulomdicken

Das Fremdkörpergranulom, beziehungsweise die Granulomdicke, gibt Aufschluss über das Ausmaß der Fremdkörperreaktion. Auffallend ist, dass alle Netzmaterialien diesbezüglich im zeitlichen Verlauf die gleiche Tendenz aufweisen. Während am 3.Tag die Granulomdicke gering ist, erreicht sie am 21.Tag ihr Maximum. Am 90. Tag ist ein geringerer Wert der Granulomdicke festzustellen, der aber nicht das Niveau des 3.Tages erreicht. Die Granulomdicke zeigte damit einen definierten zeitlichen Verlauf der Fremdkörperreaktion mit einem Maximum nach 21 Tagen. Das ist kongruent mit zahlreichen bisherigen Studien, die eine maximale Ausbildung des fremdkörperinduzierten Entzündungsinfiltrates nach 21 Tagen Implantationszeit zeigen konnten^{36;79;87}.

Unterschiede zwischen den Netzen sind unter anderem durch die verschiedene Reaktion auf die differenten Polymere zu erklären. Klosterhalfen et al. stellten dazu materialspezifische Unterschiede zwischen Polypropylen und Polyester fest⁷⁴. Zusätzlich konnte bisher auch ein Einfluss der Materialmenge gezeigt werden^{81;88;89}, der sich auch in dieser Studie widerspiegelt.

Bei Vergleich der beiden Polypropylenetze Prolene und Softpro kann man erkennen, dass die Granulomdicke beim Softpro-Netz geringer ist, was auf die geringere Materialmenge und größeren Poren zurückzuführen ist. Am 3. Tag ist der Unterschied gering, am 21. und

90. Tag aber deutlich. Durch die vorliegende Studie konnte somit die Bedeutung der Materialmenge als auch der textilen Struktur auf das Ausmaß der Induktion der Fremdkörperreaktion bestätigt werden.

4.2 Bridging

Aufgrund der zum Teil starken Vernarbung im Bereich implantierter Netze kann es besonders bei großflächigen Implantaten zu unerwünschten Einschränkungen der Bauchwandbeweglichkeit kommen^{64;66;90-92}. Das Untersuchte „bridging“ zeigt, dass überbrückendes Narbengewebe ab einen Filamentabstand von ~1000 µm, bzw. dem 7-11fachen der Granulomdicke kaum noch zu finden ist. So findet man beim kleinporigen Prolene-Netz bei 21 von 25 Messungen ein bridging, bei den großporigen Mersilene dagegen nur bei 11 von 25 und bei Softpro sogar nur bei 7 von 25 Messungen ein bridging. Dabei ist das Narbengewebe auf die perifilamentäre Region beschränkt. Es entsteht ein flexibles Netzwerk und keine starre Narbenplatte, was zu einer deutlichen Reduktion dieser Komplikationen führt. Dies konnte schon in früheren Studien am leichtgewichtigen großporigen Vypro-Netz gezeigt werden^{72;88}. Klinge et al. stellten im Vergleich eines schwergewichtigen Prolene-Netz zu einem leichtgewichtigen Softpro-Netz eine deutlich erhöhte Bauchwandbeweglichkeit für das leichtgewichtige Netz fest⁸⁷. Auch beim leichtgewichtigen Vypro II-Netz konnte dieses festgestellt werden⁹³.

Somit sollte für zukünftige Netzentwicklungen eine Porengröße von mindestens 1000 µm angestrebt werden, um die Ausbildung des „bridging“ Phänomens zu unterdrücken. Nur dadurch kann die textile in-vitro Elastizität von Netzmaterialien auch in-vivo erhalten bleiben und der Patientenkomfort durch Vermeidung der Ausbildung einer großflächigen Narbenplatte mit konsekutiver Einschränkung der Bauchwandmobilität optimiert werden.

4.3 Kollagen Typ-I/-III Quotient

Die Umwandlung von Granulationsgewebe zur Narbe dauert Monate. In den ersten zwei Monaten kommt es vornehmlich zur Synthese und Ablagerung von Kollagen in der Extrazellulär-Matrix. Anschließend erfolgt die Kollagen-Reifung mit Cross-linking im Zeitraum bis zu einem Jahr⁸⁶. Da das mechanisch instabilere Kollagen Typ-III durch das zugfeste, für die mechanische Gewebelastbarkeit verantwortliche, Kollagen Typ-I ersetzt wird, stellt der Kollagen Typ-I/-III Quotient einen wichtigen Parameter für die Festigkeit einer Narbe dar⁹⁴.

Die Untersuchungen zum Kollagen Typ-I/-III Quotient zeigten, dass der Quotient vom 3. über den 21. bis zum 90. Tag stieg und somit eine Ausreifung der Narbe zu beobachten war. Knight et al. zeigten, dass der Anteil von Kollagen Typ-III am 3. Tag am höchsten ist und mit der Reife des neu gebildeten Gewebes kontinuierlich fällt⁹⁵. Dies bestätigt sich in der vorliegenden Studie. Eisenmenger et al. haben durch Anwendung monoklonaler Antikörper am nativen Gewebe eine zeitliche Zuordnung des Kollagennachweises in der Hautwunde vorgenommen. Kollagen Typ-III war nach 2 Tagen, Prokollagen Typ-I nach 4 Tagen, epitheliales Basalmembrankollagen nach 5 Tagen und Kollagen Typ-I nach 6 Tagen nachweisbar⁹⁶. Dies deutet ebenfalls daraufhin, dass der Kollagen Typ-III-Anteil in den ersten Tagen am größten sein muss.

In hypertrophen und unreifen Narben konnte ein Kollagen Typ-I/-III Quotient von 2:1 festgestellt werden⁹⁷, wogegen im normalen Hautgewebe ein Kollagen Typ-I/-III Quotient von 4:1 festgestellt wurde, der gleich dem im normalen Narbengewebe ist⁹⁸. Auch andere Untersuchungen wiesen einen verminderten Kollagen Typ-I/-III Quotienten in hyperthrophen Narbengewebe und Keloiden nach^{99;100}. Stumpf et al. fanden bei colorectalen Anastomosen eine Quotienten von 1¹⁰¹.

Klinge et al. untersuchten den Kollagen Typ-I/-III Quotienten in Hautgewebe in Patienten mit Narbenhernien und rezidivierter Narbernhernie anhand von Westernblots in einer Fibroblastenkultur und verglichen ihn mit einer Kontrollgruppe ohne Hernienbildung, wobei einmal in gesunder Haut und einmal in Narbengewebe gemessen wurde. Für die Haut von Patienten mit Narbenhernien wurde ein Quotient von $1,0 \pm 0,1$, für die Haut von Patienten mit rezidivierter Narbenhernie ein Quotient von $0,8 \pm 0,1$ gemessen. Im Vergleich hierzu lag der Wert bei der Kontrollgruppe in gesunder Haut bei $2,1 \pm 0,2$ und im Narbengewebe bei $1,2 \pm 0,2$ ¹⁰².

Der Quotient bei meinen Untersuchungen lag für den 3. Tag zwischen 0,80 und 2,29, für den 21.Tag zwischen 2,58 und 10,60 und für den 90.Tag zwischen 4,93 und 11,85. Das schwergewichtige Prolene-Netz wies für den 21. und 90. Tag den höchsten Wert auf. Bei den leichtgewichtigen Netzen konnten keine besonderen Unterschiede zwischen kleinporigen und großporigen Netzen festgestellt werden. Auch in Bezug auf die verschiedenen Materialien scheinen keine Besonderheiten aufzufallen. Die Untersuchungen von Junge et al. zeigten bei Marlex- (Polypropylen), Mersilene- (Polyester), und Vypro- (Polypropylen und Polyglactin) Netzen in Ratten, im Vergleich zur Narbe, einen verminderten Kollagen Typ-I/-III Quotienten. Sie stellten ebenfalls keine signifikanten

Unterschiede zwischen den Netzen fest. Nach 90. Tagen Implantationszeit ergab sich ein Quotient von ca. 10:1⁹³, der sich auch in dieser Studie widerspiegelt.

Somit kann in einem Zeitraum von 90 Tagen nicht von einer stabilen Narbenbildung im perifilamentärem Bereich, und damit von einer insuffizienten narbigen Implantatintegration ausgegangen werden. Vielmehr zeigt sich ein persistierendes Remodelling der Extrazellulären Matrix mit einem im Vergleich zur gesunden Narbe reduzierten Kollagen Typ-I/-III Quotienten. Daher ist für den praktischen Einsatz die ausreichende allseitige Überlappung bei der Netzümplantation von entscheidender Bedeutung, um keine Randrezidive zu provozieren.

4.4 Matrixmetalloproteinasen

Matrixmetalloproteinasen sind eine Familie von zink-abhängigen Endopeptidasen mit proteolytischer Aktivität für eine Menge von Komponenten der extrazellulären Matrix. Ihnen wird eine wichtige Rolle sowohl in physiologischen Situationen, wie der Wundheilung und der Gefäßbildung, aber auch in pathologischen Situationen, wie der rheumatoiden Arthritis oder der Tumordinfiltration, zugeschrieben¹⁰³. Es sind bis heute mehr als 20 verschiedene MMP's beschrieben worden, welche nach Struktur und Substratspezifität in Gruppen eingeteilt werden: kollagenasen, gelatinasen, stromelysine und stromelysin-like MMP's. Als weitere Gruppe kann man die Membrangebundenen MT-MMP's zählen. Alle MMP's werden als inaktive proenzyme synthetisiert. Zur Aktivierung muss eine 80 Aminosäuren lange Domäne entfernt werden. Die extrazelluläre Aktivität der wird auf der Ebene der Genexpression, proenzymaktivierung und durch spezifische Inhibitoren den TIMP's reguliert. MMP interagieren mit ihren Inhibitoren (TIMP). Das Gleichgewicht zwischen MMP und TIMP scheint ausschlaggebend für die Kontrolle der Proteolyse durch MMP's zu sein⁸.

MMP-1 und -13 zählen zu den Kollagenasen und sind die wichtigsten Enzyme, die die Tripelhelix von fibrillären Kollagen Typ-I und -III spalten^{104;105}. Als weiteres Hauptsubstrat zählt für MMP 1 Kollagen Typ-X. Des Weiteren zeigt MMP-13 eine weite Substratspezifität. Dazu zählen Kollagen Typ-IV, -IX, -X und -XIV, tenascin, fibronectin, aggrecan, fibrillin, osteonectin und serine proteinase inhibitory^{12;13;106;107}. Als Aktivatoren von MMP 1 gelten MMP-3, -7 und -10, sowie Plasmin. MMP-13 wird durch MT-MMP's aktiviert. Als Inhibitoren sind neben EDTA bisher für MMP-1 TIMP-1, -2, -3 und -4 sowie

Tetracycline bekannt¹⁰⁸. MMP-1 wird zu 18% und MMP-13 zu 50-60% durch Doxycyclin inhibiert¹⁰⁹.

MMP-1 (Kollagenase-1) spaltet fibrilläres, vor allem aber Kollagen Typ-III¹¹⁰. Eine Expression ist in physiologischen Situationen, wie z. B. embryonaler Entwicklung und Wundheilung, aber auch in pathologischen Situationen, wie z.B. chronischen Hautulzerationen und verschiedenen malignen Tumoren festzustellen^{14-16;111}.

Die physiologische Expression von MMP-13 (Kollagenase-3) ist auf Situationen mit schnellem und effektivem Umbau der kollagenen extrazellulären Matrix, wie z.B. Knochenbildung und Umbau oder gingivale Wundheilung, beschränkt^{17;112}. Andererseits erfolgt eine Expression von MMP-13 in pathologischen Situationen, die durch exzessiven Abbau der kollagenen extrazellulären Matrix, wie z.B. chronische Parodontitis¹¹³, chronische Hautulzerationen¹¹⁴ und intestinale Ulzerationen¹¹⁵, charakterisiert sind. Schäffer et al. beschrieben, dass MMP-13 nur in chronischen Wunden und akuten Wunden jenseits des 7. Tages zu finden ist⁹.

TIMP-1 ist verbreiteter als die anderen TIMP's und inhibiert die Aktivität aller MMP's. Es scheint eine Schlüsselrolle bei dem Erhalt des Gleichgewichtes zwischen Matrix Auf- und Abbau zu besitzen {Fassina, 2000 5845 /id}¹¹⁶. Vaalamo et al. fanden eine Expression von TIMP-1 in 3-5 Tagen alten normal heilenden Wunden, aber nicht in chronischen Ulzera¹¹⁷. Auch bei der Apoptose scheint TIMP-1 eine Rolle zu spielen^{118;119}.

Die Rolle der MMP's bei der Wundheilung scheint eindeutig. So ist schon länger bekannt, dass Unterschiede zwischen chronischen und akuten Wunden bestehen. Es wurde, im Vergleich zu akuten Wunden, in chronischen Wunden eine erhöhte Konzentration von MMP's gefunden^{120;121}. Wysocki et al. fanden in chronischen Wunden eine Überexpression von Matrixmetalloproteinasen. Diese Expression war in chronischen Wunden höher als in Mastektomiewunden und diese wiederum höher als in Serum von Blut und Plasma¹²². Dies bestätigt sich auch in der Untersuchung, dass der Breitspektrum MMP-Inhibitor BB-1101 die Reißfestigkeit von Colonanastomosen während der frühen postoperativen Phase erhöht¹²³.

Die Untersuchungen zu den Matrixmetalloproteinasen 1 und 13, sowie TIMP-1 zeigten eine diffuse Expression. Es findet sich keine Korrelation zur Entzündungs- und Fibroseaktivität sowie zur Qualität der Narbe im Vergleich der Netzmaterialien. Dagegen findet sich eine im Allgemeinen höhere Expression von MMP-13 im Vergleich zu MMP-1, sowie ein annähernd gleicher zeitlicher Verlauf der Expression von MMP-13 bei den verschiedenen untersuchten Netzen, was als Zeichen einer chronischen Wunde zu deuten ist. Auch wenn kein Vergleich zu normalem Gewebe, bzw. normalem Narbegewebe besteht, wird dieses Ergebnis durch andere Studien bestätigt. Klinge et al. stellten eine verminderte Expression von MMP-1 in Relation zu MMP-13 in der Faszia von Hernienpatienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe fest¹²⁴.

Im Allgemeinen ist eine biologisch konstante Fremdkörperreaktion zu erkennen, welche durch eine komplexe Regulation zwischen Matrix und Struktur gekennzeichnet ist. Die einflussnehmenden Faktoren sind durchaus noch nicht alle bekannt und in ihrem Wirken verstanden. Wie Komplex diese Regulation zu sein scheint, geben Berichte über den Einfluss von Rauchen und Nikotin auf den Kollagenmetabolismus und die Fibroblastenfunktion^{125;126}, die Inhibition der Kollagenaseaktivität durch alpha2-Makroglobulin¹²⁷, sowie der Einfluss von Corticosteroiden auf den Kollagenmetabolismus von Fibroblasten¹²⁸. Auch Plasmin kann Matrixkomponenten direkt oder indirekt durch Aktivierung von MMP's abbauen¹²⁹. Des Weiteren lassen die nachgewiesenen Expressionen noch keine Rückschlüsse auf die Aktivität der MMP's zu. Hierzu sollten weiterführende Studien unter Bestimmung der Aktivität z.B. durch Zymographie durchgeführt werden.

5. Zusammenfassung

Aufgrund der Senkung der hohen Rezidivrate finden in der Reparation von Narbenhernien alloplastische Netze immer mehr Anwendung. Da bei Hernienpatienten Veränderungen der Extrazellulärmatrix bekannt sind (Alterationen des Kollagen Typ-I/ -III Quotient, Expression von MMP's), wurde im Rahmen dieser Studie untersucht, welche Veränderungen im Laufe der Netzeimplantation in der extrazellulären Matrix ohne patientenabhängige Einflussfaktoren im standardisiertem Tiermodel zu beobachten sind.

Untersucht werden Netze unterschiedlicher Materialien, Porengrößen und Materialmengen in Hinsicht auf ihre Integration: Mersilene, ein leichtgewichtiges, kleinporiges Netz aus Polyester; Pronova, ein leichtgewichtiges kleinporiges Netz aus Polyvinylidenfluorid; Prolene, ein schwergewichtiges, kleinporiges Polypropylenetz; Softpro, ein leichtgewichtiges, großporiges Polypropylenetz; Vypro und Vypro II, als leichtgewichtige und großporige Netze aus einer Kombination von Polypropylen und resorbierbarem Polyglactin 910, sowie ein kleinporiges leichtgewichtiges Vicryl-Netz aus Polyglactin 910. Analysiert wurde der Durchmesser des entstehenden Fremdkörpergranuloms als quantitatives Merkmal der Entzündungsreaktion und der Filamentabstand, ab welchem eine zusammenhängende Narbenstruktur (narbige Überbrückung der Pore) entstand. Da bei der Narbenhernie eine Störung des Kollagenmetabolismus diskutiert wird, wurde ebenfalls untersucht, welchen Einfluss die unterschiedlichen Netze auf die Kollagenasen MMP-1 und -13, deren Inhibitor TIMP-1, sowie das Verhältnis Kollagen Typ-I zu Kollagen Typ-III haben.

Es konnte gezeigt werden, dass die Größe des entstehenden Granuloms und damit das Ausmaß der Fremdkörperreaktion abhängig ist von der Implantationsdauer sowie der Materialmenge und Struktur der Netzmaterialien. Dabei zeigte sich generell eine im Verlauf der Implantationsdauer abnehmende Fremdkörperreaktion mit den geringsten Ausprägungen für leichtgewichtige und großporige Netze. Konsekutiv fand sich bei diesen Netzen auch keine Ausbildung einer kompletten perifilamentären Fibrose und somit Implantatintegration in ein Narbennetz.

Die Untersuchungen zum Kollagen Typ-I/-III Quotient zeigten, dass der Quotient vom 3. über den 21. bis zum 90. Tag im Sinne einer Ausreifung der Narbe stieg. Qualitative Unterschiede zwischen den Netzen waren nicht festzustellen. Dagegen konnte aber ein im Vergleich zu normalen Haut- bzw. Narbengewebe erniedrigter Quotient als Zeichen eines auch zum Ende

des Untersuchungszeitraums nach bestehenden chronischen Remodellings nachgewiesen werden.

Die Expression von MMP-1 und -13 sowie dessen Inhibitors TIMP-1 konnte in allen Fremdkörpergranulomen immunhistochemisch nachgewiesen werden. Dabei scheint die Expression diffus, ohne offensichtlichen Zusammenhang mit der Art der Netzmaterialien und der Implantationsdauer. Die auch nach 90 Tagen noch bestehende Expression der MMP's weist auf einen persistierenden chronisch, inflammatorischen Prozess im Implantatlager hin.

6. Literatur

1. Hernandez-Richter HJ, Struck H. Die Wundheilung. Theoretische und praktische Grundlagen. Thieme, 1970.
2. Nockemann PF. Suture technics following intestinal resections. Chirurg 1975; 46:421-2.
3. Ehrlich HP. Wound closure: evidence of cooperation between fibroblasts and collagen matrix. Eye 1988; 2 (Pt 2):149-57.
4. Junqueira, Carneiro. Histologie ed 3 Springer Verlag, 1991.
5. Bucher O, Wartenberg H. Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen ed 12 Verlag Hans Huber, Bern, 1997.
6. Ravanti L, Kahari VM. Matrix metalloproteinases in wound repair (review). Int.J.Mol.Med. 2000; 6:391-407.
7. Mastboom. The influence of NSAID's on experimental intestinal anastomosis. Dis Col Rec 1991; 34,3:236-43.
8. Barille S, et al. Metalloproteinases in multiple myeloma: production of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), activation of proMMP-2, and induction of MMP-1 by myeloma cells. Blood 1997; 90:1649-55.
9. Schäffer M, Becker H. Immunregulation der Wundheilung. Chirurg 1999; 70:897-908.
10. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. J.Periodontol. 1993; 64:474-84.
11. Freije JM, et al. Molecular cloning and expression of collagenase-3, a novel human matrix metalloproteinase produced by breast carcinomas. J Biol.Chem. 1994; 269:16766-73.
12. Knauper V, et al. Biochemical characterization of human collagenase-3. J Biol.Chem. 1996; 271:1544-50.
13. Mitchell PG, et al. Cloning, expression, and type II collagenolytic activity of matrix metalloproteinase-13 from human osteoarthritic cartilage. J.Clin.Invest 1996; 97:761-8.
14. McGowan KA, Bauer EA, Smith LT. Localization of type I human skin collagenase in developing embryonic and fetal skin. J Invest Dermatol. 1994; 102:951-7.

15. Saarialho-Kere UK. Patterns of matrix metalloproteinase and TIMP expression in chronic ulcers. *Arch.Dermatol.Res.* 1998; 290 Suppl:S47-S54.
16. Stetler-Stevenson WG, Aznavoorian S, Liotta LA. Tumor cell interactions with the extracellular matrix during invasion and metastasis. *Annu.Rev.Cell Biol.* 1993; 9:541-73.
17. Johansson N, et al. Collagenase-3 (MMP-13) is expressed by hypertrophic chondrocytes, periosteal cells, and osteoblasts during human fetal bone development. *Dev.Dyn.* 1997; 208:387-97.
18. Stahle Backdahl M, et al. Collagenase-3 (MMP-13) is expressed during human fetal ossification and re-expressed in postnatal bone remodeling and in rheumatoid arthritis. *Lab Invest* 1997; 76:717-28.
19. Ravanti L, et al. Transforming growth factor-beta induces collagenase-3 expression by human gingival fibroblasts via p38 mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem* 1999; 274:37292-300.
20. Uitto VJ, et al. Collagenase-3 (matrix metalloproteinase-13) expression is induced in oral mucosal epithelium during chronic inflammation. *Am J Pathol* 1998; 152:1489-99.
21. Mao D, et al. Expression of collagenase-3 (MMP-13) in human abdominal aortic aneurysms and vascular smooth muscle cells in culture. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 261:904-10.
22. Vaalamo M, et al. Distinct populations of stromal cells express collagenase-3 (MMP-13) and collagenase-1 (MMP-1) in chronic ulcers but not in normally healing wounds. *J Invest Dermatol* 1997; 109:96-101.
23. Andrade JD, Hlady V. Plasma protein adsorption: the big twelve. *Ann N Y Acad Sci.* 1987; 516:158-72.
24. Vroman L. Methods of investigating protein interactions on artificial and natural surfaces. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1987; 516:300-5.
25. Vroman L. The importance of surfaces in contact phase reactions. *Semin.Thromb.Hemost.* 1987; 13:79-85.
26. Roohk HV, et al. Kinetics of fibrinogen and platelet adherence to biomaterials. *Trans.Am.Soc.Artif.Intern.Organs* 1976; 22:1-8.
27. Klinge U, et al. Foreign body reaction to meshes used for the repair of abdominal wall hernias. *Eur.J.Surg.* 1999; 165:665-73.

28. Klosterhalfen B, et al. Pathology of traditional surgical nets for hernia repair after long-term implantation in humans. *Chirurg* 2000; 71:43-51.
29. Kon ND, et al. Abdominal wound closure. A comparison of polydioxanone, polypropylene, and Teflon-coated braided Dacron sutures. *Am Surg* 1984; 50:549-51.
30. Van Rijssel EJ, et al. Tissue reaction and surgical knots: the effect of suture size, knot configuration, and knot volume. *Obstet Gynecol* 1989; 74:64-8.
31. Klosterhalfen B, Klinge U, Schumpelick V. Functional and morphological evaluation of different polypropylene-mesh modifications for abdominal wall repair. *Biomaterials* 1998; 19:2235-46.
32. Delany HM. Intraperitoneal mesh--a word of caution. *Surg-Endosc* 1994; 8:287-8.
33. Beets GL, Go PM, van Mameren H. Foreign body reactions to monofilament and braided polypropylene mesh used as preperitoneal implants in pigs. *Eur.J.Surg.* 1996; 162:823-5.
34. Schumpelick V, et al. Meshes within the abdominal wall. *Chirurg* 1999; 70:876-87.
35. Condon RE, Carilli S. The Biology and Anatomy of Inguinofemoral Hernia. *Semin Laparosc Surg* 1994; 1:75-85.
36. Schumpelick V, et al. Meshes in der Bauchwand. *Chirurg* 1999; 70:876-87.
37. Schumpelick V, Kingsnorth G. Incisional hernia of the abdominal wall ed 1. Springer-Verlag, 1999.
38. Deysine MRGHS. Herniorrhaphy in the elderly: benefits of a clinic for the treatment of external abdominal wall hernias. *Am J Surg* 1987; 153,4:387-91.
39. Conner WT, Peacock EE, Jr. Some studies on the etiology of inguinal hernia. *Am J Surg* 1973; 126:732-5.
40. Stelzner F. Theorie und Praxis der fortlaufenden Laparotomienahrt (Platzbauch und Narbenhernie). *Chirurg* 1988; 59:654-60.
41. Collaboration EH. Mesh compared with non-mesh methods of open groin hernia repair: systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg* 2000; 87:854-9.
42. Bellon JM, et al. Study of biochemical substrate and role of metalloproteinases in fascia transversalis from hernial processes. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:510-6.
43. Bellon JM, et al. Fibroblasts from the transversalis fascia of young patients with direct inguinal hernias show constitutive MMP-2 overexpression. *Ann.Surg.* 2001; 233:287-91.

44. Friedman DW, et al. Increases in type III collagen gene expression and protein synthesis in patients with inguinal hernias. *Ann Surg* 1993; 218:754-60.
45. Rosch R, et al. A role for the collagen I/III and MMP-1/-13 genes in primary inguinal hernia? *BMC.Med.Genet.* 2002; 3:2.
46. Si Z, et al. Impaired balance of type I and type III procollagen mRNA in cultured fibroblasts of patients with incisional hernia. *Surgery* 2002; 131:324-31.
47. Klinge U, et al. Abnormal collagen I to III distribution in the skin of patients with incisional hernia. *Eur Surg Res* 2000; 32:43-8.
48. Klinge U, et al. Collagen I/III and matrix metalloproteinases MMP-1/-13 in the fascia of patients with incisional hernias. *J Invest Surg* 2001; 13:47-54.
49. Egger B, Fawcett J, Dowling BL. Use of skin staples for securing the mesh in the Lichtenstein repair of inguinal hernia. *Ann R Coll Surg Engl* 1996; 78:63-4.
50. Usher F, et al. Marlex mesh, a new plastic mesh for replacing tissue defects: clinical studies. *Arch Surg* 1959;138-45.
51. Santora TA, Roslyn JJ. Incisional hernia. *Surg-Clin-North-Am* 1993; 73:557-70.
52. Soler M, et al. Treatment of postoperative incisional hernias by a composite prosthesis (polyester-polyglactin 910). Clinical and experimental study. *Ann Chir* 1993; 47:598-608.
53. Schneider R, Herrington JL, Jr., Granda AM. Marlex mesh in repair of a diaphragmatic defect later eroding into the distal esophagus and stomach. *Am-Surg* 1979; 45:337-9.
54. Fitzgerald PG, Walton JM. Intratracheal granuloma formation: a late complication of Marlex mesh splinting for tracheomalacia. *J-Pediatr-Surg* 1996; 31:1568-9.
55. Gray MR, Curtis JM, Elkington JS. Colovesical fistula after laparoscopic inguinal hernia repair. *Br-J-Surg* 1994; 81:1213-4.
56. Houdelette P, et al. Urological surgical effect of the repair of inguinal hernia using bilateral subperitoneal prosthetic mesh. *Ann Urol Paris* 1991; 25:138-41.
57. Hume RH, Bour J. Mesh migration following laparoscopic inguinal hernia repair. *J Laparoendosc Surg* 1996; 6:333-5.
58. Silich RC, McSherry CK. Spermatic granuloma. An uncommon complication of the tension-free hernia repair. *Surg Endosc* 1996; 10:537-9.

59. Molloy RG, et al. Massive incisional hernia: abdominal wall replacement with Marlex mesh. *Br-J-Surg* 1991; 78:242-4.
60. van der Lei BRBRSRvS. Expanded polytetrafluorethylene patch for the repair of large abdominal wall defects. *Br J Surg* 1989; 76:803-5.
61. DeGuzman LJ, et al. Colocutaneous fistula formation following polypropylene mesh placement for repair of a ventral hernia: diagnosis by colonoscopy. *Endoscopy* 1995; 27:459-61.
62. Kaufman Z, Engelberg M, Zager M. Fecal fistula: a late complication of Marlex mesh repair. *Dis-Colon-Rectum* 1981; 24:543-4.
63. Miller K, Junger W. Ileocutaneous fistula formation following laparoscopic polypropylene mesh hernia repair. *Surg Endosc* 1997; 11:772-3.
64. McLanahan D, et al. Retrorectus prosthetic mesh repair of midline abdominal hernia. *Am-J-Surg* 1997; 173:445-9.
65. Trupka A, et al. Incisional hernia repair with an underlay polypropylene mesh plasty: an excellent technique from French hernia surgeons. *Chirurg* 1998; 69:766-72.
66. Vestweber K, et al. Results of recurrent abdominal wall hernia repair using polypropylene-Mesh. *Zentralblatt für Chirurgie* 1997; 122:885-8.
67. Vestweber K, et al. Netzplastiken bei Bauchwandrezidivhernien - Ergebnisse. *Zentralblatt für Chirurgie* 1997; 122:885-8.
68. Mizgala CL, Hartrampf CR, Jr., Bennett GK. Assessment of the abdominal wall after pedicled TRAM flap surgery: 5- to 7-year follow-up of 150 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93:988-1002.
69. Schumpelick V, Conze J, Klinge U. Preperitoneal mesh-plasty in incisional hernia repair. A comparative retrospective study of 272 operated incisional hernias. *Chirurg* 1996; 67:1028-35.
70. Römpf Lexikon Chemie. [2.0]. 1999.
Computer Program
71. Junqueira LC, Cossermelli W, Brentani R. Differential staining of collagens type I, II and III by Sirius Red and polarization microscopy. *Arch.Histol.Jpn.* 1978; 41:267-74.
72. Klosterhalfen B, Klinge U, Schumpelick V. Functional and morphological evaluation of different polypropylene-mesh modifications for abdominal wall repair. *Biomaterials* 1998; 19:2235-46.

73. Schumpelick V, et al. Minimized polypropylene mesh for preperitoneal net plasty (PNP) of incisional hernias. *Chirurg* 1999; 70:422-30.
74. Klosterhalfen B, et al. Pathologie traditioneller chirurgischer Netze zur Hernienreparation nach Langzeitimplantation im Menschen. *Chirurg* 2000; 71:43-51.
75. Beets GL, Go PM, van Mameren H. Foreign body reactions to monofilament and braided polypropylene mesh used as preperitoneal implants in pigs. *Eur J Surg* 1996; 162:823-5.
76. Riepe G, et al. Long-term in vivo alterations of polyester vascular grafts in humans. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13:540-8.
77. Riepe G, et al. Welchen Einfluß hat die Materialdegeneration bei der Indikation zur endovasculären Prothesenimplantation. *Zentralbl Chir* 1995; 120 Suppl:30-2.
78. Wahl W. Die Fasziendehiszenz - Ursache und Prognose. *Chirurg* 1992; 63:666-71.
79. Klinge U, et al. PVDF as a new polymer for the construction of surgical meshes. *Biomaterials* 2002; 23:3487-93.
80. Shuhaiber H, Chugh T, Burns G. In vitro adherence of bacteria to sutures in cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg Torino* 1989; 30:749-53.
81. Schumpelick V, et al. Minimierte Polypropylen Netze zur präperitonealen Netzplastik (PNP) - eine prospektive randomisierte klinische Studie. *Chirurg* 1999; 70:422-30.
82. Klein P, et al. Reconstruction of scar hernias-intraoperative tensiometry for objective determination of procedure of choice. *Chirurg* 1996; 67:1020-7.
83. Klinge U, et al. Changes in abdominal wall mechanics after mesh implantation. Experimental changes in mesh stability. *Langenbecks Arch Chir* 1996; 381:323-32.
84. Read R, E, McLoad P. Influence of relaxing incisions on suture tension in Bassini and McVay's repairs. *Arch Surg* 1981; 116:440-5.
85. Tauber RWS. Bedeutung mechanischer Faktoren bei der Entstehung der abdominalen Wunddehiszenz. *Zentralbl Chir* 1975; 19:1178-82.
86. Klinge U, et al. Entstehung und Pathophysiologie der Bauchwanddefekte. *Chirurg* 1997; 68:293-303.
87. Klinge U, et al. Functional and morphological evaluation of a low-weight, monofilament polypropylene mesh for hernia repair. *J.Biomed.Mater.Res.* 2002; 63:129-36.

88. Klinge U, et al. Modified mesh for hernia repair that is adapted to the physiology of the abdominal wall. *Eur J Surg* 1998; 164:951-60.
89. Klinge U, et al. Shrinking of polypropylene mesh in vivo: an experimental study in dogs. *Eur J Surg* 1998; 164:965-9.
90. Klinge U, et al. Pathophysiology of the abdominal wall. *Chirurg* 1996; 67:229-33.
91. Langer I, et al. Preperitoneal prosthesis implantation in surgical management of recurrent inguinal hernia. Retrospective evaluation of our results 1989- 1994. *Chirurg* 1996; 67:394-402.
92. Beets GL, et al. Long-term results of giant prosthetic reinforcement of the visceral sac for complex recurrent inguinal hernia. *Br J Surg* 1996; 83:203-6.
93. Junge K, et al. Functional and morphologic properties of a modified mesh for inguinal hernia repair. *World J.Surg.* 2002; 26:1472-80.
94. Birk DE, Mayne R. Localization of collagen types I, III and V during tendon development. Changes in collagen types I and III are correlated with changes in fibril diameter. *Eur.J.Cell Biol.* 1997; 72:352-61.
95. Knight KR, et al. Collagen content of uninjured skin and scar tissue in foetal and adult sheep. *Int.J.Exp.Pathol.* 1993; 74:583-91.
96. Eisenmenger W, Nerlich A, Gluck G. The significance of collagen in determining the age of a wound. *Z.Rechtsmed.* 1988; 100:79-100.
97. Stadelmann W, Digenis A, Tobin G. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am J Surg* 1998; 176 (Suppl 2A):26S-38S.
98. Bailey AJ, et al. Characterization of the collagen of human hypertrophic and normal scars. *Biochim Biophys Acta* 1975; 405(2):412-21.
99. Uitto J, et al. Altered steady-state ratio of type I/III procollagen mRNAs correlates with selectively increased type I procollagen biosynthesis in cultured keloid fibroblasts. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1985; 82:5935-9.
100. Friedman DW, et al. Regulation of collagen gene expression in keloids and hypertrophic scars. *J Surg Res* 1993; 55:214-22.
101. Stumpf M, et al. Collagen distribution and expression of matrix metalloproteinases 1 and 13 in patients with anastomotic leakage after large-bowel surgery. *Langenbecks Arch.Surg.* 2002; 386:502-6.
102. Klinge U, et al. Abnormal collagen I to III distribution in the skin of patients with incisional hernia. *Eur.Surg.Res.* 2000; 32:43-8.

103. Kahari VM, Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in tumour growth and invasion. *Ann.Med.* 1999; 31:34-45.
104. Welgus HG, Jeffrey JJ, Eisen AZ. The collagen substrate specificity of human skin fibroblast collagenase. *J Biol Chem* 1981; 256:9511-5.
105. Freije JM, et al. Molecular cloning and expression of collagenase-3, a novel human matrix metalloproteinase produced by breast carcinomas. *J Biol Chem* 1994; 269:16766-73.
106. Sasaki T, et al. Limited cleavage of extracellular matrix protein BM-40 by matrix metalloproteinases increases its affinity for collagens. *J Biol.Chem.* 1997; 272:9237-43.
107. Ashworth JL, et al. Fibrillin degradation by matrix metalloproteinases: implications for connective tissue remodelling. *Biochem.J* 1999; 340 (Pt 1):171-81.
108. Li YY, McTiernan CF, Feldman AM. Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling. *Cardiovasc.Res.* 2000; 46:214-24.
109. Smith GN, Jr., et al. Specificity of inhibition of matrix metalloproteinase activity by doxycycline: relationship to structure of the enzyme. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:1140-6.
110. Birkedal-Hansen H, et al. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev.Oral Biol.Med.* 1993; 4:197-250.
111. Liotta LA, Stetler-Stevenson WG. Metalloproteinases and cancer invasion. *Semin.Cancer Biol.* 1990; 1:99-106.
112. Ravanti L, et al. Transforming growth factor-beta induces collagenase-3 expression by human gingival fibroblasts via p38 mitogen-activated protein kinase. *J Biol.Chem.* 1999; 274:37292-300.
113. Uitto VJ, et al. Collagenase-3 (matrix metalloproteinase-13) expression is induced in oral mucosal epithelium during chronic inflammation. *Am.J Pathol.* 1998; 152:1489-99.
114. Vaalamo M, et al. Distinct populations of stromal cells express collagenase-3 (MMP-13) and collagenase-1 (MMP-1) in chronic ulcers but not in normally healing wounds. *J.Invest Dermatol.* 1997; 109:96-101.
115. Vaalamo M, et al. Distinct expression profiles of stromelysin-2 (MMP-10), collagenase-3 (MMP-13), macrophage metalloelastase (MMP-12), and tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3) in intestinal ulcerations. *Am.J Pathol.* 1998; 152:1005-14.

116. Woessner JF, Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J.* 1991; 5:2145-54.
117. Vaalamo M, Leivo T, Saarialho-Kere U. Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1, -2, -3, and -4) in normal and aberrant wound healing. *Hum.Pathol.* 1999; 30:795-802.
118. Guedez L, et al. In vitro suppression of programmed cell death of B cells by tissue inhibitor of metalloproteinases-1. *J.Clin.Invest* 1998; 102:2002-10.
119. Li G, Fridman R, Kim HR. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 inhibits apoptosis of human breast epithelial cells. *Cancer Res.* 1999; 59:6267-75.
120. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: Part II. Role in normal and chronic wound healing. *Am.J.Surg.* 1993; 166:74-81.
121. Greenhalgh DG. The role of growth factors in wound healing. *J.Trauma* 1996; 41:159-67.
122. Wysocki AB. Wound fluids and the pathogenesis of chronic wounds. *J.Wound.Ostomy.Continence.Nurs.* 1996; 23:283-90.
123. Syk I, et al. Inhibition of matrix metalloproteinases enhances breaking strength of colonic anastomoses in an experimental model. *Br.J.Surg.* 2001; 88:228-34.
124. Klinge U, et al. Collagen I/III and matrix metalloproteinases (MMP) 1 and 13 in the fascia of patients with incisional hernias. *J Invest Surg* 2001; 14:47-54.
125. Mosely LH, Finseth F, Goody M. Nicotine and its effect on wound healing. *Plast.Reconstr.Surg.* 1978; 61:570-5.
126. Silverstein P. Smoking and wound healing. *Am.J.Med.* 1992; 93:22S-4S.
127. Cohen IK, Diegelmann RF, Keiser HR. Collagen metabolism in keloid and hypertrophic scar. pp. 199-212. In: Longacre JJ., ed. *The ultrastructure of collagen*. Springfield, Ill., Thomas., 1976. WO 185.I61u.1973.
128. Hein R, et al. Influence of corticosteroids on chemotactic response and collagen metabolism of human skin fibroblasts. *Biochem.Pharmacol.* 1988; 37:2723-9.
129. Saksela O, Rifkin DB. Cell-associated plasminogen activation: regulation and physiological functions. *Annu.Rev.Cell Biol.* 1988; 4:93-126.

Anhang

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Volker Schumpelick danke ich für die Überlassung der Thematik sowie für die Möglichkeit, die Arbeit in der von ihm geführten Chirurgischen Klinik der RWTH Aachen durchführen zu dürfen.

Herrn PD Dr. med. Uwe Klinge danke ich für die hilfreiche Begleitung, zahlreiche interessante Anregungen und Problembewältigungen.

Herrn Dr. med. Karsten Junge danke ich für die hervorragende fachliche Betreuung, für die Anleitungen zum Umgang mit der entsprechenden Software, die detaillierten Korrekturen und stetige Unterstützung die erheblich zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.

Frau Ellen Krott gilt ein besonderer Dank für ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung im Labor.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. med. Petra Lynen, Herrn Dr. med. Raphael Rosch und Herrn Dr. med. Bernd Klosterhalfen sowie allen Mitarbeitern der Chirurgischen Klinik für die gute Atmosphäre und Unterstützung.

Tabellen und Diagramme

Tabelle 1: Granulomdicken [μm]

Material	Tage	Anzahl der Messungen	Mittelwert	Median	25%	75%	Max	Min	Standard-Abweichung	p-Werte		
										3	21	90
Merilene	3	100	13,64	12,31	8,65	15,88	29,29	5,42	6,40	X	< 0,001	< 0,001
	21	100	47,01	18,46	35,02	52,63	73,76	25,72	13,51	< 0,001	X	1,0
	90	100	45,19	37,46	29,79	59,18	86,12	23,78	18,64	< 0,001	1,0	X
Pronova	3	100	27,16	28,70	17,37	34,22	49,99	9,39	11,56	X	< 0,001	< 0,001
	21	100	67,29	66,51	59,06	74,49	96,79	52,47	11,09	< 0,001	X	< 0,001
	90	100	53,27	49,08	42,86	62,13	105,92	22,53	16,72	< 0,001	< 0,001	X
Prolene	3	100	37,25	34,13	29,61	46,70	58,17	21,60	40,46	X	< 0,001	< 0,001
	21	100	115,00	109,54	83,09	136,58	209,80	64,39	35,50	< 0,001	X	0,573
	90	100	109,03	107,97	98,52	122,05	138,35	78,72	16,27	< 0,001	0,573	X
Softpro	3	100	35,35	35,38	22,95	45,57	67,04	14,52	13,97	X	< 0,001	0,023
	21	100	58,88	60,79	46,28	70,47	87,85	25,91	16,17	< 0,001	X	< 0,001
	90	100	43,52	43,37	38,01	48,47	74,37	16,24	10,80	0,023	< 0,001	X
Vicryl	3	100	35,99	35,25	31,25	42,35	46,93	22,85	6,79	X	< 0,001	< 0,001
	21	100	143,43	140,64	128,65	160,73	187,10	95,87	23,12	< 0,001	X	< 0,001
	90	44	5,20	4,51	4,04	5,98	8,24	3,37	1,46	< 0,001	< 0,001	X
Vypro	3	100	25,10	24,67	18,17	29,45	45,45	8,27	9,14	X	< 0,001	< 0,001
	21	100	99,24	93,26	85,20	111,48	140,16	76,30	17,51	< 0,001	X	< 0,001
	90	100	63,83	60,07	51,26	79,25	86,65	23,12	14,55	< 0,001	< 0,001	X
Vypro II	3	100	26,18	23,00	17,99	34,58	51,11	13,77	10,19	X	< 0,001	0,003
	21	100	115,71	117,82	104,66	132,03	147,00	73,58	19,48	< 0,001	X	< 0,001
	90	100	36,90	34,49	27,37	48,68	64,91	16,06	12,36	0,003	< 0,001	X

Tabelle 2: p-Wert Granulomdicken; 3 Tage Implantationsdauer

	Mersilene	Pronova	Prolene	Softpro	Vicryl	Vypro	Vypro II
Mersilene	X	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Pronova	< 0,001	X	< 0,001	0,005	0,002	1,0	1,0
Prolene	< 0,001	< 0,001	X	1,0	1,0	< 0,001	< 0,001
Softpro	< 0,001	0,005	1,0	X	1,0	< 0,001	< 0,001
Vicryl	< 0,001	0,002	1,0	1,0	X	< 0,001	< 0,001
Vypro	< 0,001	1,0	< 0,001	< 0,001	< 0,001	X	1,0
Vypro II	< 0,001	1,0	< 0,001	< 0,001	< 0,001	1,0	X

Tabelle 3: p-Wert Granulomdicken; 21 Tage Implantationsdauer

	Mersilene	Pronova	Prolene	Softpro	Vicryl	Vypro	Vypro II
Mersilene	X	< 0,001	< 0,001	0,219	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Pronova	< 0,001	X	< 0,001	1,0	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Prolene	< 0,001	< 0,001	X	< 0,001	< 0,001	0,015	1,0
Softpro	0,219	1,0	< 0,001	X	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Vicryl	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	X	< 0,001	< 0,001
Vypro	< 0,001	< 0,001	0,015	< 0,001	< 0,001	X	0,008
Vypro II	< 0,001	< 0,001	1,0	< 0,001	< 0,001	0,008	X

Tabelle 4: p-Wert Granulomdicken; 90 Tage Implantationsdauer

	Mersilene	Pronova	Prolene	Softpro	Vicryl	Vypro	Vypro II
Mersilene	X	0,106	< 0,001	1,0	< 0,001	< 0,001	0,084
Pronova	0,106	X	< 0,001	0,015	< 0,001	0,004	< 0,001
Prolene	< 0,001	< 0,001	X	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Softpro	1,0	0,015	< 0,001	X	< 0,001	< 0,001	0,448
Vicryl	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	X	< 0,001	< 0,001
Vypro	< 0,001	0,004	< 0,001	< 0,001	< 0,001	X	< 0,001
Vypro II	0,084	< 0,001	< 0,001	0,448	< 0,001	< 0,001	X

Tabelle 5: Bridging [μm]; Grau unterlegte Felder bedeuten ein Bridging.

	Mersilene	Pronova	Prolene	Softpro	Vypro	Vypro II
Messungen						
1	111	91	46	57	94	101
2	120	91	83	121	186	111
3	145	97	97	146	238	113
4	145	112	120	179	260	162
5	170	115	136	260	295	184
6	176	119	182	269	312	208
7	179	135	188	292	337	235
8	284	182	210	348	358	257
9	292	230	262	362	363	279
10	295	271	314	471	390	532
11	331	333	352	511	418	653
12	345	404	357	528	421	657
13	372	458	390	585	427	666
14	374	465	392	648	455	694
15	420	472	406	650	539	746
16	487	474	481	651	686	770
17	514	494	564	747	694	885
18	617	632	640	795	1044	1403
19	638	759	663	820	1273	1409
20	653	841	679	1246	1436	1477
21	660	857	730	1279	1504	1523
22	703	924	780	1299	2230	1531
23	735	1104	997	1497	2595	1608
24	774	1523	1232	1564	3173	3065
25	911	1904	1405	1611	5082	4959

Tabelle 6: Kollagen Typ-I/-III Quotient

Material	Tage	Mittelwert	Standartabweichung	p-Werte		
				3	21	90
Mersilene	3	1,21	0,67	X	< 0,001	< 0,001
	21	3,92	2,30	< 0,001	X	0,273
	90	4,93	3,18	< 0,001	0,273	X
Pronova	3	2,17	1,61	X	0,332	< 0,001
	21	3,37	1,75	0,332	X	< 0,001
	90	6,50	4,36	< 0,001	< 0,001	X
Prolene	3	0,92	0,46	X	0,005	0,001
	21	10,60	14,31	0,005	X	1,0
	90	11,85	14,06	0,001	1,0	X
Softpro	3	2,29	1,80	X	0,019	< 0,001
	21	3,99	1,90	0,019	X	0,006
	90	5,93	3,13	< 0,001	0,006	X
Vicryl	3	1,98	0,81	X	0,449	< 0,001
	21	4,22	2,33	0,449	X	0,005
	90	9,19	10,03	< 0,001	0,005	X
Vypro	3	0,80	0,58	X	0,013	< 0,001
	21	2,85	3,28	0,013	X	< 0,001
	90	6,17	3,34	< 0,001	< 0,001	X
Vypro II	3	1,54	0,65	X	0,458	< 0,001
	21	2,58	1,47	0,458	X	< 0,001
	90	5,92	4,54	< 0,001	< 0,001	X

Tabelle 7: p-Wert Kollagen Typ-I/-III Quotient; 3 Tage Implantationsdauer

	Mersilene	Pronova	Prolene	Softpro	Vicryl	Vypro	Vypro II
Mersilene	X	0,012	1,0	0,002	0,111	1,0	1,0
Pronova	0,012	X	< 0,001	1,0	1,0	< 0,001	0,472
Prolene	1,0	< 0,001	X	< 0,001	0,003	1,0	0,512
Softpro	0,002	1,0	< 0,001	X	1,0	< 0,001	0,136
Vicryl	0,111	1,0	0,003	1,0	X	< 0,001	1,0
Vypro	1,0	< 0,001	1,0	< 0,001	< 0,001	X	0,156
Vypro II	1,0	0,472	0,512	0,136	1,0	0,156	X

Tabelle 8: p-Wert Kollagen Typ-I/-III Quotient; 21 Tage Implantationsdauer

	Mersilene	Pronova	Prolene	Softpro	Vicryl	Vypro	Vypro II
Mersilene	X	1,0	< 0,001	1,0	1,0	1,0	1,0
Pronova	1,0	X	< 0,001	1,0	1,0	1,0	1,0
Prolene	< 0,001	< 0,001	X	< 0,001	0,001	< 0,001	< 0,001
Softpro	1,0	1,0	< 0,001	X	1,0	1,0	1,0
Vicryl	1,0	1,0	< 0,001	1,0	X	1,0	1,0
Vypro	1,0	1,0	< 0,001	1,0	1,0	X	1,0
Vypro II	1,0	1,0	< 0,001	1,0	1,0	1,0	X

Tabelle 9: p-Wert Kollagen Typ-I/-III Quotient; 90 Tage Implantationsdauer

	Mersilene	Pronova	Prolene	Softpro	Vicryl	Vypro	Vypro II
Mersilene	X	1,0	0,006	1,0	0,505	1,0	1,0
Pronova	1,0	X	0,100	1,0	1,0	1,0	1,0
Prolene	0,006	0,100	X	0,038	1,0	0,058	0,037
Softpro	1,0	1,0	0,038	X	1,0	1,0	1,0
Vicryl	0,505	1,0	1,0	1,0	X	1,0	1,0
Vypro	1,0	1,0	0,058	1,0	1,0	X	1,0
Vypro II	1,0	1,0	0,037	1,0	1,0	1,0	X

Tabelle 10: MMP-1: Angabe des prozentualen Anteils MMP-1 positiver Zellen im Interface

Material	Tage	MMP-1		p-Werte		
		Mittelwert	Standardabweichung	3	21	90
Merilene	3	39,00	9,03	X	0,008	1,0
	21	52,80	10,08	0,008	X	0,009
	90	39,30	8,62	1,0	0,009	X
Pronova	3	12,90	11,64	X	< 0,001	< 0,001
	21	34,70	5,46	< 0,001	X	1,0
	90	37,40	7,23	< 0,001	1,0	X
Prolene	3	26,40	11,78	X	1,0	1,0
	21	30,00	7,59	1,0	X	0,923
	90	25,90	6,08	1,0	0,923	X
Softpro	3	24,60	7,14	X	0,001	1,0
	21	41,80	12,15	0,001	X	0,001
	90	25,10	7,71	1,0	0,001	X
Vicryl	3	29,50	7,59	X	0,324	1,0
	21	23,10	7,59	0,324	X	0,158
	90	30,90	10,35	1,0	0,158	X
Vypro	3	34,70	8,30	X	0,439	< 0,001
	21	28,40	11,39	0,439	X	0,011
	90	15,00	8,22	< 0,001	0,011	X
Vypro II	3	29,30	9,44	X	0,39	0,046
	21	37,20	15,50	0,39	X	0,939
	90	42,40	7,37	0,046	0,939	X

Tabelle 11: p-Wert MMP-1; 3 Tage Implantationsdauer

	Mersilene	Pronova	Prolene	Softpro	Vicryl	Vypro	Vypro II
Mersilene	X	< 0,001	0,099	0,029	0,646	1,0	0,578
Pronova	< 0,001	X	0,366	0,992	0,050	0,001	0,058
Prolene	0,099	0,366	X	1,0	1,0	1,0	1,0
Softpro	0,029	0,992	1,0	X	1,0	0,461	1,0
Vicryl	0,646	0,050	1,0	1,0	X	1,0	1,0
Vypro	1,0	0,001	1,0	0,461	1,0	X	1,0
Vypro II	0,578	0,058	1,0	1,0	1,0	1,0	X

Tabelle 12: p-Wert MMP-1; 21 Tage Implantationsdauer

	Mersilene	Pronova	Prolene	Softpro	Vicryl	Vypro	Vypro II
Mersilene	X	0,005	< 0,001	0,456	< 0,001	< 0,001	0,030
Pronova	0,005	X	1,0	1,0	0,331	1,0	1,0
Prolene	< 0,001	1,0	X	0,296	1,0	1,0	1,0
Softpro	0,456	1,0	0,296	X	0,004	0,118	1,0
Vicryl	< 0,001	0,331	1,0	0,004	X	1,0	0,077
Vypro	< 0,001	1,0	1,0	0,118	1,0	X	1,0
Vypro II	0,030	1,0	1,0	1,0	0,077	1,0	X

Tabelle 13: p-Wert MMP-1; 90 Tage Implantationsdauer

	Mersilene	Pronova	Prolene	Softpro	Vicryl	Vypro	Vypro II
Mersilene	X	1,0	0,009	0,004	0,475	< 0,001	1,0
Pronova	1,0	X	0,045	0,023	1,0	< 0,001	1,0
Prolene	0,009	0,045	X	1,0	1,0	0,074	< 0,001
Softpro	0,004	0,023	1,0	X	1,0	0,138	< 0,001
Vicryl	0,475	1,0	1,0	1,0	X	0,001	0,045
Vypro	< 0,001	< 0,001	0,074	0,138	0,001	X	< 0,001
Vypro II	1,0	1,0	< 0,001	< 0,001	0,045	< 0,001	X

Tabelle 14: MMP-13; Angabe des prozentualen Anteils MMP-13 positiver Zellen im Interface

Material	Tage	MMP-13		p-Werte		
		Mittelwert	Standardabweichung	3	21	90
Merilene	3	26,00	10,00	X	< 0,001	< 0,001
	21	57,80	5,69	< 0,001	X	0,082
	90	49,50	7,58	< 0,001	0,082	X
Pronova	3	48,20	14,05	X	0,332	0,043
	21	56,70	9,21	0,332	X	1,0
	90	61,70	10,78	0,043	1,0	X
Prolene	3	52,70	8,88	X	0,346	0,970
	21	60,30	14,02	0,346	X	0,041
	90	48,00	7,21	0,970	0,041	X
Softpro	3	47,90	4,09	X	0,813	0,099
	21	50,40	5,80	0,813	X	0,007
	90	42,90	4,89	0,99	0,007	X
Vicryl	3	44,00	5,29	X	< 0,001	0,217
	21	64,80	10,08	< 0,001	X	< 0,001
	90	26,20	11,47	0,217	< 0,001	X
Vypro	3	49,40	6,17	X	< 0,001	1,0
	21	64,50	8,82	< 0,001	X	0,003
	90	52,40	6,40	1,0	0,003	X
Vypro II	3	59,00	8,43	X	0,94	0,277
	21	63,00	8,35	0,94	X	0,03
	90	52,20	9,31	0,277	0,03	X

Tabelle 15: p-Wert MMP-13; 3 Tage Implantationsdauer

	Mersilene	Pronova	Prolene	Softpro	Vicryl	Vypro	Vypro II
Mersilene	X	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Pronova	< 0,001	X	1,0	1,0	1,0	1,0	0,152
Prolene	< 0,001	1,0	X	1,0	0,608	1,0	1,0
Softpro	< 0,001	1,0	1,0	X	1,0	1,0	0,123
Vicryl	< 0,001	1,0	0,608	1,0	X	1,0	0,006
Vypro	< 0,001	1,0	1,0	1,0	1,0	X	0,344
Vypro II	< 0,001	0,152	1,0	0,123	0,006	0,344	X

Tabelle 16: p-Wert MMP-13; 21 Tage Implantationsdauer

	Mersilene	Pronova	Prolene	Softpro	Vicryl	Vypro	Vypro II
Mersilene	X	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Pronova	1,0	X	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Prolene	1,0	1,0	X	0,409	1,0	1,0	1,0
Softpro	1,0	1,0	0,409	X	0,019	0,023	0,070
Vicryl	1,0	1,0	1,0	0,019	X	1,0	1,0
Vypro	1,0	1,0	1,0	0,023	1,0	X	1,0
Vypro II	1,0	1,0	1,0	0,070	1,0	1,0	X

Tabelle 17: p-Wert MMP-13; 90 Tage Implantationsdauer

	Mersilene	Pronova	Prolene	Softpro	Vicryl	Vypro	Vypro II
Mersilene	X	0,045	1,0	1,0	0,019	1,0	1,0
Pronova	0,045	X	0,013	< 0,001	< 0,001	0,368	0,322
Prolene	1,0	0,013	X	1,0	0,062	1,0	1,0
Softpro	1,0	< 0,001	1,0	X	1,0	0,322	0,368
Vicryl	0,019	< 0,001	0,062	1,0	X	0,002	0,002
Vypro	1,0	0,368	1,0	0,322	0,002	X	1,0
Vypro II	1,0	0,322	1,0	0,368	0,002	1,0	X

Tabelle 18 : TIMP-1; Angabe des prozentualen Anteils TIMP-1 positiver Zellen im Interface

Material	Tage	TIMP-1		p-Werte		
		Mittelwert	Standardabweichung	3	21	90
Merilene	3	66,30	12,57	X	0,561	0,096
	21	74,80	14,48	0,561	X	1,0
	90	80,50	14,95	0,096	1,0	X
Pronova	3	93,30	4,47	X	< 0,001	< 0,001
	21	62,90	12,40	< 0,001	X	0,501
	90	57,10	8,72	< 0,001	0,501	X
Prolene	3	60,50	15,66	X	0,035	0,468
	21	75,90	13,61	0,035	X	0,001
	90	52,20	7,42	0,468	0,001	X
Softpro	3	32,00	8,51	X	0,001	0,003
	21	53,80	11,78	0,001	X	1,0
	90	51,20	13,82	0,003	1,0	X
Vicryl	3	66,80	10,80	X	< 0,001	0,388
	21	87,50	11,69	< 0,001	X	< 0,001
	90	59,80	6,84	0,388	< 0,001	X
Vypro	3	90,80	8,61	X	0,927	0,901
	21	85,30	16,12	0,927	X	1,0
	90	85,20	9,38	0,901	1,0	X
Vypro II	3	85,70	8,69	X	0,001	0,001
	21	71,60	7,14	0,001	X	1,0
	90	71,50	6,65	0,001	1,0	X

Tabelle 19: p-Wert TIMP-1; 3 Tage Implantationsdauer

	Mersilene	Pronova	Prolene	Softpro	Vicryl	Vypro	Vypro II
Mersilene	X	< 0,001	1,0	< 0,001	1,0	< 0,001	0,002
Pronova	< 0,001	X	< 0,001	< 0,001	< 0,001	1,0	1,0
Prolene	1,0	< 0,001	X	< 0,001	1,0	< 0,001	< 0,001
Softpro	< 0,001	< 0,001	< 0,001	X	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Vicryl	1,0	< 0,001	1,0	< 0,001	X	< 0,001	< 0,001
Vypro	< 0,001	1,0	< 0,001	< 0,001	< 0,001	X	1,0
Vypro II	0,002	1,0	< 0,001	< 0,001	0,003	1,0	X

Tabelle 20: p-Wert TIMP-1; 21 Tage Implantationsdauer

	Mersilene	Pronova	Prolene	Softpro	Vicryl	Vypro	Vypro II
Mersilene	X	0,855	1,0	0,010	0,616	1,0	1,0
Pronova	0,855	X	0,542	1,0	0,001	0,004	1,0
Prolene	1,0	0,542	X	0,005	0,963	1,0	1,0
Softpro	0,010	1,0	0,005	X	< 0,001	< 0,001	0,056
Vicryl	0,616	0,001	0,963	< 0,001	1,0	X	0,401
Vypro	1,0	0,004	1,0	< 0,001	0,145	0,401	X
Vypro II	1,0	1,0	1,0	0,056	X	1,0	0,145

Tabelle 21: p-Wert TIMP-1; 90 Tage Implantationsdauer

	Mersilene	Pronova	Prolene	Softpro	Vicryl	Vypro	Vypro II
Mersilene	X	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	1,0	1,0
Pronova	< 0,001	X	1,0	1,0	1,0	< 0,001	0,050
Prolene	< 0,001	1,0	X	1,0	1,0	< 0,001	0,002
Softpro	< 0,001	1,0	1,0	X	1,0	< 0,001	0,001
Vicryl	0,001	1,0	1,0	1,0	< 0,001	X	0,079
Vypro	1,0	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,263	0,079	X
Vypro II	1,0	0,050	0,002	0,001	X	< 0,001	0,263

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Lukas Bialasinski
Geburtsdatum/-ort: 24. Mai 1976/ Tichau, Polen
Nationalität: deutsch

Schulbildung

1982 bis 1987 Martin - Grundschule, Ratingen - Tiefenbroich
1987 bis 1996 Erzbischöfliches Suitbertus Gymnasium, Düsseldorf - Kaiserswerth
14. Juni 1996 allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

1996 -1997 Medizinische Einrichtungen der Heinrich - Heine - Universität
Düsseldorf, Klinik für Zahn - Mund - Kiefer - und plastische
Gesichtschirurgie

Studium

Oktober 1997 Studium der Zahnmedizin an der RWTH - Aachen
März 1999 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
Oktober 2000 Zahnärztliche Vorprüfung
Juli 2003 Zahnärztliche Prüfung