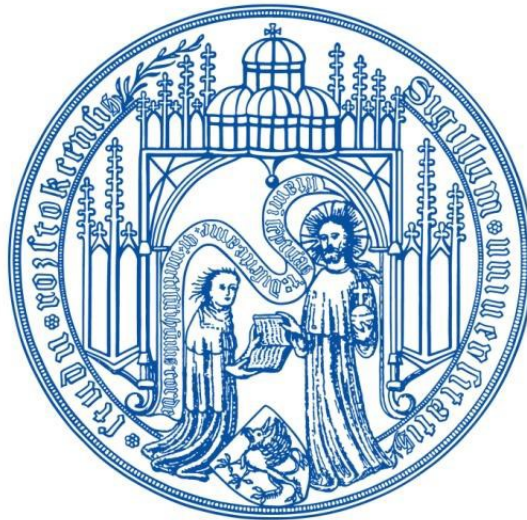


Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg

**Untersuchung zu Morphologie und Feinstruktur des geschädigten  
Harnleitergewebes im Tiermodell Ratte**



Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von Jonathan Frederick Koch,  
geb. am 23.09.1988 in Mannheim

Berlin, 29.11.2023

[https://doi.org/10.18453/rosdok\\_id00004508](https://doi.org/10.18453/rosdok_id00004508)

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. Oliver Hakenberg, Universitätsmedizin Rostock,  
Urologische Klinik und Poliklinik
2. Gutachter: PD Dr. Alexander Hawlitschka, Universitätsmedizin Rostock,  
Institut für Anatomie
3. Gutachter: Prof. Dr. Martin Burchardt, Universitätsmedizin Greifswald,  
Klinik und Poliklinik für Urologie

Datum der Einreichung: 27.03.2023

Datum der Verteidigung: 07.11.2023

---

## INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1 NIERE UND ABLEITENDE HARNWEGE .....	1
1.2 DAS UROTHEL .....	4
1.3 OBSTRUKTIVE ERKRANKUNGEN DES URETERS .....	5
1.4 PHASEN DER WUNDHEILUNG .....	6
1.5 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG .....	8
<b>II. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>9</b>
2.1 TIERVERSUCHSANTRAG UND VERWENDETE TIERE .....	9
2.2 INSTRUMENTE UND GERÄTE .....	10
2.3 VERBRAUCHSMATERIALIEN .....	12
2.4 OPERATIONS DURCHFÜHRUNG .....	14
2.4.1 Operationsvorbereitung .....	14
2.4.2 Allgemeiner Teil der Operation .....	14
2.4.3 Spezieller Teil der Operation.....	16
2.5 NACHSORGE.....	19
2.6 ENTNAHME UND EUTHANASIE .....	19
2.7 HISTOLOGISCHE AUFARBEITUNG.....	20
2.8 MIKROSKOPISCHE AUSWERTUNG.....	21
2.8.1 Beurteilung des Fibrosegrades .....	21
2.8.2 Beurteilung der Entzündungsreaktion .....	21
2.8.3 Beurteilung der Urothelveränderung .....	22
2.9 GEWICHTSVERLAUF .....	23
2.10 SCORE SHEET .....	23
2.11 BLUT- UND URINENTNAHME .....	25
2.11.1 Schwanzvenenpunktion (SVP).....	25
2.11.2 Herzspitzenpunktion (HSP) .....	25
2.11.3 Urinentnahme.....	26
2.12 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	26
<b>III. ERGEBNISSE.....</b>	<b>28</b>
3.1 VERSUCHSTIERE UND STUDIENABLAUF.....	28
3.2 HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE.....	28
3.3 GEWICHTSVERLAUF .....	30
3.4 SCORE-SHEET .....	37

---

---

3.5	BLUT- UND URINANALYSE .....	40
<b>IV.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>45</b>
4.1	AUSWERTUNG OPERATION UND MATERIAL .....	45
4.2	HISTOLOGISCHE AUSWERTUNG .....	46
4.3	AUSWERTUNG DES GEWICHTSVERLAUFS.....	49
4.4	SCORE SHEET .....	50
4.5	BLUT- UND URINANALYSE .....	51
<b>V.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>54</b>
<b>VI.</b>	<b>ABSTRACT .....</b>	<b>56</b>
<b>VII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>59</b>
<b>VIII.</b>	<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>64</b>
<b>IX.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>65</b>
<b>X.</b>	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>66</b>

---

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

ABBILDUNG 1: TOPOGRAPHIE DES HARNSYSTEMS.....	2
ABBILDUNG 2: URETER IM LÄNGSSCHNITT .....	3
ABBILDUNG 3: URETER IM HORIZONTALSCHNITT.....	3
ABBILDUNG 4: UROTHEL MIT DREISCHICHTIGEM AUFBAU .....	5
ABBILDUNG 5: ALLGEMEINER TEIL DER OPERATION.....	15
ABBILDUNG 6: ANASTOMOSE NACH FADENEINLAGE .....	16
ABBILDUNG 7: FIXIERUNG DES STENTS IM DISTALEN URETERANTEIL.....	17
ABBILDUNG 8: FIXIERTER STENT IM DISTALEN URETERANTEIL .....	18
ABBILDUNG 9: ANASTOMOSENNAHT .....	18
ABBILDUNG 10: URETER NACH ANASTOMOSE .....	18
ABBILDUNG 11: DARSTELLUNG DER HISTOLOGISCHEN ERGEBNISSE .....	29
ABBILDUNG 12: GEWICHT AM TAG DER OPERATION.....	31
ABBILDUNG 13: GEWICHT AM TAG DER ENTNAHME.....	32
ABBILDUNG 14: GEWICHTSVERLAUF DER VERSUCHSTIERE .....	34
ABBILDUNG 15: GEWICHTSVERÄNDERUNG IM GRUPPENVERGLEICH .....	34
ABBILDUNG 16: ERGEBNISSE DES SCORE SHEETS .....	38
ABBILDUNG 17: ANTEIL SCHWANZVENENPUNKTION .....	40
ABBILDUNG 18: ANTEIL HERZSPITZENPUNKTION.....	40
ABBILDUNG 19: LEUKOZYTEN IM BLUT .....	41
ABBILDUNG 20: ERYTHROZYTEN IM BLUT.....	42
ABBILDUNG 21: THROMBOZYTEN IM BLUT .....	43
ABBILDUNG 22: ANTEIL DER GRUPPEN BEI DER URINANALYSE .....	43
ABBILDUNG 23: LEUKOZYTEN IM URIN .....	44
ABBILDUNG 24: ERYTHROZYTEN IM URIN .....	44
ABBILDUNG 25: ANASTOMOSENBEREICH IM HISTOLOGISCHEN SCHNITT .....	48
ABBILDUNG 26: AUSWERTUNG DES SCORE SHEETS .....	51

---

## TABELLENVERZEICHNIS

---

TABELLE 1: INSTRUMENTE .....	10
TABELLE 2: GERÄTE .....	11
TABELLE 3: VERBRAUCHSMATERIALIEN.....	12
TABELLE 4: MEDIKAMENTE.....	13
TABELLE 5: NAHTMATERIAL .....	13
TABELLE 6: FIBROSEGRAD .....	21
TABELLE 7: ENTZÜNDUNGSREAKTION .....	22
TABELLE 8: UROTHELVERÄNDERUNG.....	22
TABELLE 9: SCORE SHEET.....	24
TABELLE 10: PROXIMALE URETERDILATATION.....	30
TABELLE 11: GEWICHT DER VERSUCHSTIERE AM OPERATIONSTAG .....	31
TABELLE 12: GEWICHT DER VERSUCHSTIERE BEI ENTNAHME.....	32
TABELLE 13: ERGEBNISSE DER ANOVA FÜR DEN GEWICHTSVERLAUF .....	35
TABELLE 14: ERGEBNISSE DER ANCOVA FÜR DEN GEWICHTSVERLAUF.....	35
TABELLE 15: AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE DES SCORE-SHEETS.....	38
TABELLE 16: KRUSKAL-WALLIS-TEST MIT BONFERRONI-KORREKTUR.....	39
TABELLE 17: WILCOX-TEST DER HISTOLOGISCHEN ERGEBNISSE.....	39

---

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

IVC	individual ventilated cages
SPF	specific pathogen free
NaCl	Natriumchlorid
PUR	Polyurethan
p.o.	post operationem
HE	Hämatoxylin-Eosin
CUO	chronic ureteral obstruction
IUO	intrinsic ureteral obstruction
EUO	extrinsic ureteral obstruction
BUO	benign ureteral obstruction
MUO	malignant ureteral obstruction
PDGF	platelet-derived growth factor
IGF-1	insulin-like growth factor-1
EGF	epidermal growth factor
TGF- $\beta$ -1	transforming growth factor- $\beta$ -1
IL-1	Interleukin-1
VEGF	vascular endothelial growth factor
FGF	fibroblast growth factor
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
MMP	Matrix-Metalloproteasen
ANOVA	analysis of variance
ANCOVA	analysis of covariance
DLC	diamond-like-carbon
SD	Standardabweichung
value	Wert
DF	Freiheitsgrade
t-value	t-Wert

---

p-value	p-Wert
residuals	Residuen
intercept	Abschnitt
$R^2$	Bestimmtheitsmaß

## I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

---

### 1.1 NIERE UND ABLEITENDE HARNWEGE

---

Das Harnsystem des Menschen besteht aus den Nieren, die den Harn produzieren, und den ableitenden Harnwegen. Diese setzen sich aus dem Nierenbecken (Pelvis renalis), dem Harnleiter (Ureter), der Harnblase (Vesica urinaria) und der Harnröhre (Urethra) zusammen.<sup>1,2</sup>

Die Funktion der paarig angelegten Nieren besteht in der Regulation des Wasser-, Elektrolyt-, Kalzium- und Säuren-Basen-Haushalts. Zudem synthetisieren die Nieren Hormone wie Erythropoetin und Calcitriol, beeinflussen den Blutdruck und scheiden über den Urin harnpflichtige Substanzen aus. Ihre Lage ist retroperitoneal in der Fossa lumbale. In diesem Raum werden sie, mit den ihnen aufsitzenden Nebennieren, von einer Fettkapsel (Capsula adiposa) und der Nierenfaszie umschlossen. Die Nieren produzieren am Tag abhängig von Alter und Geschlecht ungefähr 0,5 - 2 Liter Sekundärharn (Endharn).<sup>1-3</sup>

Dieser tritt in das Kelchsystem (Calices renales) des Nierenbeckens ein und wird dann durch die peristaltischen Wellen der glatten Wandmuskulatur in den Ureter gespült.<sup>1, 2, 4</sup>

Der menschliche Harnleiter leitet den Urin von den Nieren in die Harnblase. Er verläuft retroperitoneal, ist ungefähr 25-30 cm lang, hat einen Durchmesser von 4-7 mm und wird in drei Abschnitte unterteilt. Die Pars abdominalis ist der kraniale Anteil, welcher die Niere verlässt und auf der Psoasfaszie verläuft. Dort wird er von der Arteria ovarica bei der Frau und der Arteria testicularis beim Mann überkreuzt. Die Pars pelvica beginnt am Übergang zum kleinen Becken (Linea terminalis). Sie verläuft an der Wand des kleinen Beckens und überkreuzt auf der linken Seite die Arteria iliaca communis und auf der rechten Seite die Arteria iliaca externa, zudem unterkreuzt sie bei der Frau die Arteria uterina und beim Mann den Samenleiter (Ductus deferens). Beide Ureteren erreichen die Harnblase von dorso-kranial, treten in die Wand der Harnblase ein und verlaufen ungefähr 2 cm innerhalb der Wand, die Pars intramuralis, um dann im Trigonum vesicae in die Harnblase zu münden.<sup>1, 4, 5</sup>

Somit ergeben sich drei Ureterengen:

- am Übergang vom Nierenbecken in den Ureter
- am Übergang in das kleine Becken an der Überkreuzung der Arteria iliaca externa/communis
- beim Durchtritt in die Blase (die engste Stelle)

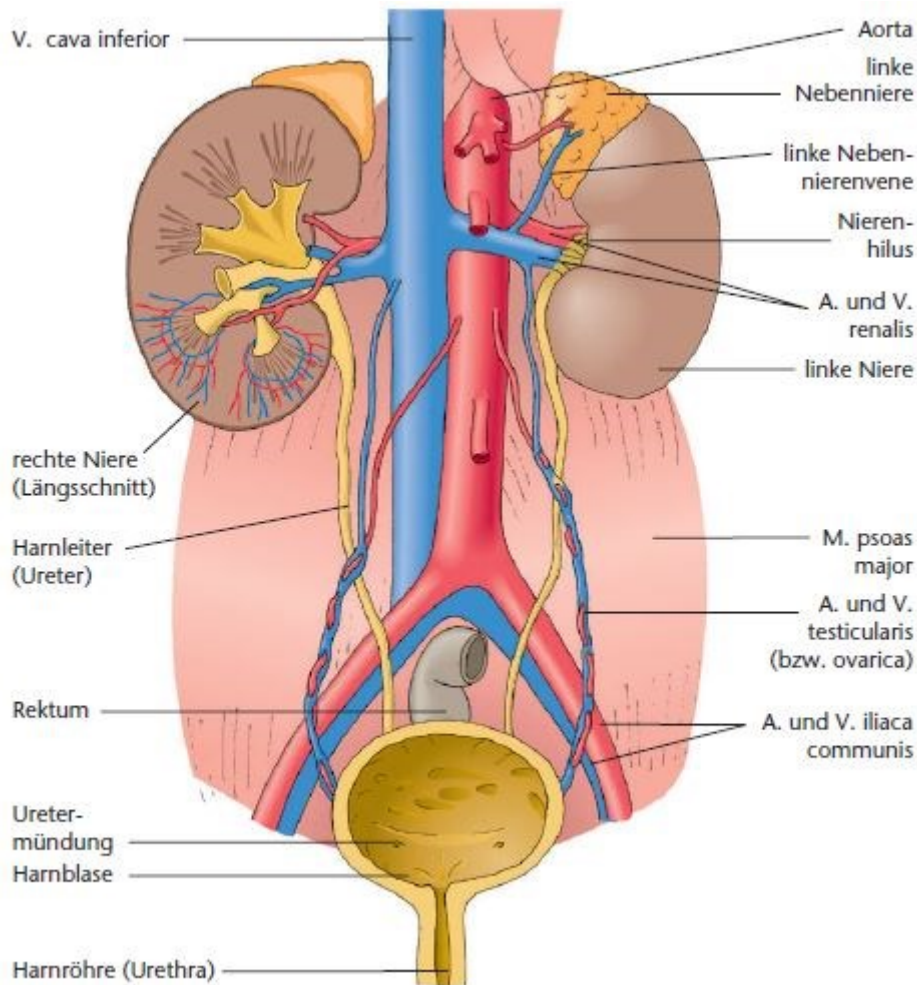


ABBILDUNG 1: TOPOGRAPHIE DES HARNSYSTEMS  
DARGESTELLT SIND BEIDE NIEREN UND DAS ABLEITENDE HARNSYSTEM (URETEREN MIT BLASE), ZUDEM SIND DIE DREI URETERENGEN ZU SEHEN<sup>6</sup>

Der Ureter ist ein Hohlorgan und seine Wand besteht typischerweise aus drei Schichten. Die innerste Schicht ist die Tunica mucosa, die zu Längsfalten aufgeworfen ist und dadurch das charakteristische, sternförmige Lumen bildet. Ihre oberste Schicht wird von einem speziellen Oberflächenepithel gebildet, dem Übergangsepithel (Urothel). Dieses besteht im kontrahierten Zustand aus 4-7 Zellschichten und kann sich bei Dehnung verringern. Die oberste Zellschicht (Deckzellen oder umbrella cells) ist im ungedehnten Zustand hochprismatisch und platt im Dehnungszustand. Dadurch überdeckt sie mehrere Zellen und verhindert durch ihre dichten *tight junctions* einen Übertritt von Harn in den Interzellularraum. Die Deckzellen selbst sind durch eine ausgeprägte Glykokalix gegen den schädlichen Einfluss des Harns geschützt. Der zweite Teil der Tunica mucosa ist die Lamina propria. Sie ist eine subepitheliale Bindegewebsschicht mit einem elastischen Faser- und Kapillarnetz.<sup>1,4</sup>

Die nächste Schicht der Wand des Ureters ist die Tunica muscularis. Sie besteht aus zwei Reihen glatter Muskelzellen, dem Stratum longitudinale internum und dem Stratum circulare.

Im distalen Drittel, der Pars pelvica, kommt noch eine dritte Muskelschicht hinzu, das Stratum longitudinale externum (Waldeyer-Scheide). Durch Schrittmacherzellen im Nierenbecken werden in diesen Muskelschichten peristaltische Kontraktion erzeugt und der Urin in die Harnblase transportiert.

Als äußerste Schicht schließt sich die Tunica adventitia an. Sie fixiert den Ureter im umliegenden Bindegewebe des Spatium retroperitoneale.<sup>1, 4, 5</sup>

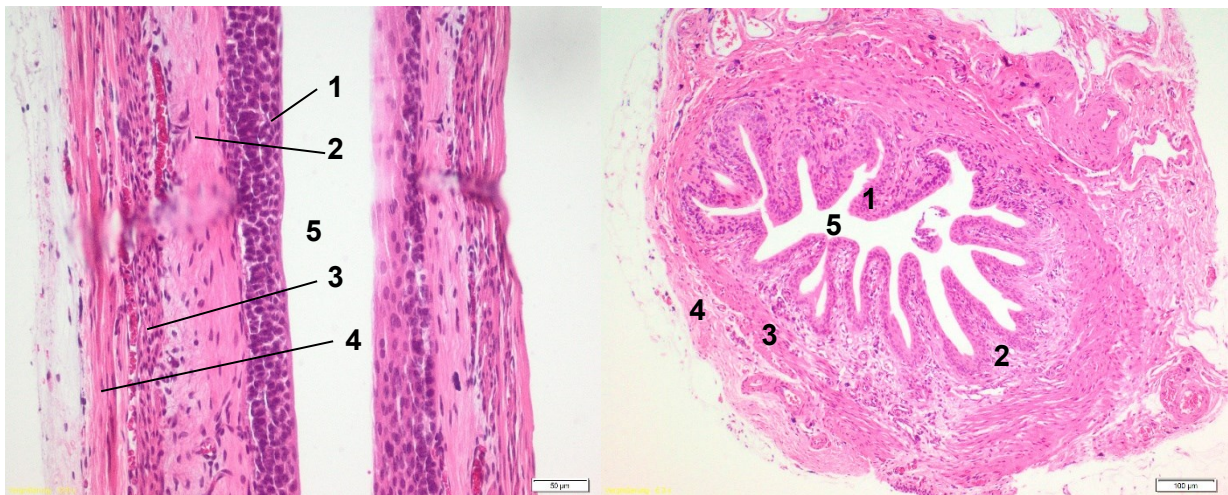


ABBILDUNG 2: URETER IM LÄNGSSCHNITT  
HE, 12,6x

ABBILDUNG 3: URETER IM HORIZONTALSCHNITT  
HE, 6,3x

MIT UROTHEL/TUNICA MUCOSA (1), LAMINA PROPRIA (2), TUNICA MUSCULARIS (3), TUNICA ADVENTITIA (4) UND URETERLUMEN (5)

Der Urin wird in der Harnblase gesammelt. Diese ist ebenfalls ein muskuläres Hohlorgan und liegt im subperitonealen Bindegewebe des kleinen Beckens hinter der Symphyse. Die Harnblase ist das Reservoir für den kontinuierlich produzierten Urin; sie gibt diesen portioniert über die Harnröhre (Urethra) ab und steuert somit die endgültige Ausscheidung des Urins.<sup>1, 5</sup>

Bei der Urethra finden sich geschlechtsspezifische Unterschiede. Die Urethra der Frau ist ungefähr 4 cm lang und dient ausschließlich der Ausscheidung des Urins. Die Urethra des Mannes hingegen transportiert sowohl Urin als auch das Sperma und ist somit eine Harn-Samen-Röhre. Sie ist etwa 20 cm lang und wird in 4 Teile gegliedert:

- Pars praeprostatica
- Pars prostatica
- Pars membranacea
- Pars spongiosa<sup>4, 5</sup>

## 1.2 DAS UROTHEL

---

Das Urothel kleidet als oberste Epithelschicht den gesamten Trakt der ableitenden Harnwege aus. Es wird auch als Übergangsepithel bezeichnet, da es sowohl Charakteristika eines nicht-verhornenden Plattenepithels als auch eines mehrreihigen, pseudostratifizierenden Zylinderepithels aufweist.<sup>7</sup> Das Urothel ist eine multifaktorielle, urotheliale Barriere, die das darunter liegende Gewebe vor den schädigenden Einflüssen des Urins schützt.<sup>8</sup>

Der Aufbau des Urothels ist generell dreischichtig:

Die unterste Schicht ist eine Basalzellschicht aus diploiden, kubischen Stammzellen, die der Basalmembran aufsitzen. Diese Basalzellen teilen sich und wandern nach luminal, um die nachfolgenden Schichten zu regenerieren. Die Basalzellschicht ist nur im kontrahierten Zustand der Schleimhaut erkennbar; die Längsachse der Zellen verläuft parallel zu Basalmembran.<sup>7-9</sup>

Daran schließen sich mehrere Reihen aus Intermediärzellen an. Es können im kontrahierten Zustand bis zu fünf Zellreihen, in gedehntem Zustand auch nur eine Zellreihe erkennbar sein. Diese Intermediärzellen sind tetraploid, haben ovale Nuklei, fein gezeichnetes Chromatin und vakuolisiertes Zellplasma. Ihre Zellachsen stehen senkrecht zu Basalmembran und sind durch Desmosomen miteinander verbunden.<sup>7, 9</sup>

Abschließend sitzt den Intermediärzellen eine Deckzellschicht aus Superfizialzellen auf. Diese sind oktoploid, hexagonal und überspannen mehrere Intermediärzellen wie ein Regenschirm. Daher auch die englische Bezeichnung „umbrella cells“. Diese Superfizialzellen weisen einige histologische Besonderheiten auf. Sie können zwei Zellkerne besitzen und haben eine einzigartige, apikale Zytoplasmamembran. Diese besteht aus drei Schichten mit eingelagerten Uroplakinen (spezielle Transmembranproteine) und einer kräftigen, stärker anfärbbaren Verdichtung aus Zytoplasma, die als Crusta oder Reservemembran bezeichnet wird. In dieser Schicht sind granuläres Material, diskoide Vesikel und Aktin- sowie Intermediärfilamente eingelagert. Sie können während des Dehnungsprozesses in die oberste Membranschicht inkorporiert werden und führen dadurch zu einer erheblichen Oberflächenvergrößerung.<sup>7, 8, 10, 11</sup>

Luminal wird die Superfizialschicht von der Glykokalix, einer Glykosaminoglykanschicht aus harnresistenten Glykoproteinen bedeckt. Diese ist für den Aufbau eines Gradienten entscheidend, der Wasser und selektiv Proteine im System der ableitenden Harnwege zurückhält. Die Zellen der Superfizialschicht sind untereinander mit *tight junctions*, zonulae occludentes und zonulae adherentes verbunden und schaffen somit eine dichte, urotheliale Barriere.

Eine Störung dieser urotheliale Barriere beeinflusst die Regeneration des Harntrakts nach Infektionen oder Verletzungen des Urothels.<sup>9, 12</sup>



ABBILDUNG 4: UROTHEL MIT DREISCHICHTIGEM AUFBAU  
MAN ERKENNT DAS LUMEN (1), DIE SUPERFIZIALSCHICHT MIT GROßKERNIGEN „UMBRELLA CELLS“ (2), DIE INTERMEDIÄRSCHICHT (3), DIE BASALZELLSCHICHT (4) UND LAMINA PROPRIA (5), HE, 400x<sup>13</sup>

### 1.3 OBSTRUKTIVE ERKRANKUNGEN DES URETERS

---

Obstruktive Erkrankungen des Ureters können sowohl in akute und chronische Geschehen als auch, je nach ihrer anatomischen Lage, in intraureterale (IUO) und extraureterale Obstruktionen (EUO) unterteilt werden. Zudem lässt sich auf Grund der Ätiologie eine benigne (BUO) von einer malignen Obstruktion (MUO) abgrenzen.<sup>14</sup>

Die häufigste Ursache für eine akute, intraureterale Obstruktion ist eine Urolithiasis.

Akute, extraureterale Gründe für Obstruktionen sind retroperitoneale Prozesse wie zum Beispiel Blutungen; sie werden aber auch iatrogen verursacht nach Ligaturen des Ureters bei Operationen.

Der häufigste Grund für chronische, intraureterale Obstruktionen (CUO) sind Ureterstrikturen. Diese können durch eine Vielzahl von Erkrankungen hervorgerufen werden. Allen voran ist eine wiederkehrende Urolithiasis der Grund. Strikturen werden aber auch durch entzündliche Prozesse wie urogenitale Tuberkulose oder Bilharziose hervorgerufen. Zudem können sie posttraumatisch nach Verletzungen oder iatrogen nach Ureterskopie und Radiatio oder postoperativ zum Beispiel nach Nierentransplantation oder pelvinen Operationen auftreten.

Weitere Gründe sind Tumore des oberen Harntrakts und angeborene Fehlbildungen des Ureters. Hierzu können auch die Obstruktionen des ureteropelvinen Übergangs gezählt werden,

---

falls sie ohne eine Vorbehandlung auftreten. Nach Vorbehandlung werden sie zu den postinterventionellen Strikturen gezählt.<sup>15-21</sup>

Chronisch extraureterale Ursachen für Obstruktionen des Ureters sind Tumore, die nicht vom Harntrakt ausgehen, auf Grund ihrer Lage und ihres Wachstums jedoch den Ureter komprimieren. Eine weitere extraureterale Ursache ist die retroperitoneale Fibrose (M. Ormond).<sup>22, 23</sup> Für alle gleichermaßen gilt, dass sie mit einer Ureterschiene wie dem Doppel-J-Katheter geschient werden können, um die Abflussstörung des Urins zu beheben.<sup>14, 22</sup>

### 1.4 PHASEN DER WUNDHEILUNG

---

Verletzungen von Gewebe führen zu komplexen Reparationsvorgängen, bei denen viele Faktoren Einfluss nehmen. Generell kann die Wundheilung in drei Phasen unterteilt werden, wobei diese teilweise gleichzeitig oder überlappend stattfinden und ineinander übergehen:

- Entzündungsphase (4-5 Tage) mit
  - o Vasokonstriktion und Hämostase
  - o Vasodilatation und Gefäßpermeabilitätserhöhung
- Proliferationsphase (einige Wochen) mit
  - o Granulation
  - o Angiogenese
  - o Wundkontraktion
- Reparaturphase/ Remodelling (bis zu 2 Jahre)<sup>24-27</sup>

Um die Blutung in verletztem Gewebe zu stoppen, kontrahieren die Blutgefäße und schaffen somit eine Stase des Blutflusses. Dadurch können sich Thrombozyten an den Defekt heften und miteinander verbinden. Die aktivierten Thrombozyten dieses Thrombozytenaggregats schütten einerseits Zytokine und Wachstumsfaktoren wie PDGF, IGF-1, EGF und TGF- $\beta$ -1 aus und setzen dadurch Folgeprozesse in Gang. Andererseits aktivieren sie die Gerinnungskaskade, an deren Ende das Blutgerinnsel durch Fibrinpolymere stabilisiert wird. Dieses Blutgerinnsel bildet gleichzeitig eine Grundlage für die Anhaftung, Wanderung und Proliferation weiterer beteiligter Zellen.<sup>24, 26</sup>

Nach anfänglicher Vasokonstriktion setzt dann eine Dilatation der Gefäße ein, die mit einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität einhergeht. Sie ist durch Prostaglandine, Histamin aus Mastzellen und vasoaktiven Aminen aus Thrombozyten vermittelt und sorgt dafür, dass weitere Zellen in das Gebiet des Defekts gelangen und sich im Gewebe verteilen können.<sup>26</sup>

---

Angelockt durch die chemotaktischen Signale wandern anfangs neutrophile Granulozyten als erste Entzündungszellen in das Gewebe ein. Sie phagozytieren Bakterien und produzieren proinflammatorische Zytokine wie IL-1 und TNF. Nach einigen Tagen werden sie von Monozyten abgelöst, die aus den Blutgefäßen in das Gewebe einwandern und sich zu Makrophagen entwickeln, und verschwinden aus dem Gewebe. Makrophagen nehmen eine Schlüsselposition im weiteren Verlauf ein. Sie initiieren eine Wundreinigung, indem sie Bakterien eliminieren, phagozytieren und fremdes oder devitales Gewebe abbauen. Des Weiteren vermitteln sie durch die Ausschüttung von zusätzlichen Wachstumsfaktoren wie VEGF, FGF, TNF- $\alpha$  den Übergang in die Proliferationsphase.<sup>25, 26, 28</sup>

In dieser Phase beginnen die Reparationsvorgänge. Über das Fibringerüst des initialen Blutgerinnsels wandern, angelockt durch die Wachstumsfaktoren der Thrombozyten und Makrophagen, Fibroblasten in den Wundbereich ein und beginnen mit der Synthese von kollagenreicher Matrix. Eine entscheidende Rolle bei der Migration der Fibroblasten spielen Matrixmetalloproteasen (MMP's) und Serinproteasen. Sie ermöglichen den Fibroblasten eine Bewegung über die provisorische Matrix. Die Fibroblasten synthetisieren zu Beginn vor allem das Kollagen Typ III, das elastische Eigenschaften aufweist.<sup>25, 26</sup>

Neben Wachstumsfaktoren stimulieren lokale Hypoxie, erhöhter Laktatgehalt und saurer pH-Wert die Einsprossung neuer Blutgefäße. Indem Endothelzellen in die Matrix einwandern und ein komplexes und verzweigtes System neuer Gefäße erschaffen, sichern sie die Versorgung des Gewebes mit Nährstoffen und Sauerstoff. Zudem verbessern sie den Abtransport von Abfallstoffen. Somit entsteht aus der kollagenreichen Matrix das so genannte Granulationsgewebe. Im ersten Schritt der Wundheilung findet also eine Auffüllung des Defekts statt; ein zweiter ist die Verringerung der Wundfläche durch Wundkontraktion. Diese wird initial durch das elastische Kollagen Typ III, später durch die Umwandlung von Fibroblasten in kontraktionsfähige Myofibroblasten erreicht.<sup>24–26, 28</sup>

Die letzte Phase der Wundheilung kann bis zu zwei Jahre dauern und beinhaltet den Prozess der Umwandlung des Granulationsgewebes in Narbengewebe. Ausschlaggebend dafür ist die Umwandlung des elastischen Kollagens Typ III in das stabilere Kollagen Typ I. Mit fortschreitender Organisierung und Ausbreitung des Kollagens Typ I im Gewebe wird eine zunehmende Festigkeit der Narbe erreicht. Nach zwei Wochen beträgt die Stärke des Gewebes ungefähr 5% der Originalfestigkeit, nach vier Wochen ungefähr 40% und kann ein Maximum von 80% des Ausgangswertes erreichen.<sup>24</sup>

## 1.5 ZIELSETZUNG UND HYPOTHESEN

---

Die vorliegende Dissertation ist Teil der Uro-Antibak Studie, die an der Universitätsmedizin Rostock mit den beteiligten Firmen RoweMed AG und Materion GmbH die Entwicklung eines Kupfer-dotierten, DLC-beschichteten urologischen Katheters begleitet. Der Harnleiterkatheter soll sowohl antibakterielle als auch inkrustationshemmende Eigenschaften haben. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Etablierung eines Kleintiermodells, in dessen Rahmen die Beeinflussung der urothelialen Wundheilung durch einen biokompatiblen Polyurethan-Stent näher betrachtet wird.

Dies wird durch drei Operationsgruppen realisiert, die aus den Tieren mit Schein-Operationen (*Sham*), den Tieren mit der Anlage der uretero-ureteralen Anastomose mit Fadeneinlage (*Nahtmaterial*) und den Tieren mit der Anlage der uretero-ureteralen Anastomose mit Stent (*Stent*) bestehen.

Die finale Beurteilung ist durch die Funktionalität der Harnableitung und durch histologische Untersuchungen der Ureteren nach Opferung der Tiere vorgesehen. Im Verlauf werden zudem klinische Beobachtungsparameter untersucht. Dazu gehören Blut, Urin, Scorewerte, die durch versuchsspezifische Symptome definiert werden und der Gewichtsverlauf.

Die in der Literatur deklarierte Wundheilungszeit von 28 Tage im Fall einer Ureterresektion und anschließende End-zu-End-Anastomose ist nicht ausreichend. Vermutet wird eine Wundheilungszeit von bis zu sechzig Tagen, dabei ist die Anwendung eines Stents zu berücksichtigen.

Ziel dieser Dissertation ist es zu zeigen, ob sechzig Tage Wundheilungszeit ausreichen, um eine vollständige Rekonstruktion des Harnleiters zu erreichen. Zudem soll der Einfluss des Stents auf die Wundheilung erfasst werden.

Hierzu werden folgende Hypothesen überprüft:

1. Die Einlage eines Stents beeinflusst den Grad der Fibrosierung.
  2. Die Insertion des Stents ruft eine Entzündungsreaktion hervor.
  3. Es gibt signifikante Unterschiede in der Bewertung der Urothelveränderung zwischen den drei Versuchsgruppen.
  4. Es treten Unterschiede im Gewichtsverlauf auf und diese können als Zeichen einer postoperativen Belastungsreaktion gesehen werden.
  5. Es lässt sich bezüglich des Score-Sheets ein Unterschied in den drei Versuchsgruppen erkennen.
  6. Es lässt sich labordiagnostisch ein Unterschied im postoperativen Verlauf der drei Versuchsgruppen nachweisen.
  7. Die Heilungsdauer von sechzig Tagen ist für die urotheliale Wundheilung ausreichend.
-

## II. MATERIAL UND METHODEN

---

### 2.1 TIERVERSUCHSANTRAG UND VERWENDETE TIERE

---

Das Tierversuchsvorhaben „Untersuchungen zur Feinstruktur des geschädigten Harnleitergewebes im Tiermodell Ratte“ wurde vom Landesamt für Landwirtschaft, Lebensmittelsicherheit und Fischerei Mecklenburg-Vorpommern unter dem Aktenzeichen AZ 7221.3-1-065/16 vom 13. September 2016 genehmigt.

Die Haltungsbedingungen entsprachen den gesetzlichen Vorschriften, den FELASA-Richtlinien (europäische Richtlinien 2010/63/EU) und der Nutzerordnung für die Tierhaltung der Core Facilities Zentrale Versuchstierhaltung und Kleintierbildung der Universitätsmedizin Rostock, Schillingallee 69a, 18057 Rostock.

Die Tiere wurden in einzelbelüfteten IVC (individual ventilated cages) Käfigen in SPF (specific pathogen free) und SPF-nahen Bedingungen gehalten. Den neu angekommenen Tieren wurde eine Adaptionszeit von mindestens einer Woche gegeben und sie wurden über den gesamten Zeitraum des Versuchs von den Mitarbeitern des Instituts für experimentelle Chirurgie versorgt und betreut (Rudolf-Zenker-Institut für Experimentelle Chirurgie, Universitätsmedizin Rostock, Schillingallee 69a, 18057 Rostock).

Im Tierversuch wurden 57 Tiere genehmigt, inklusive Reservetiere. Auf Grund von Liefer-schwierigkeiten des Züchters musste eine ungleiche Gruppenverteilung gewählt werden. Somit dienten 52 männliche Ratten vom Stamm Sprague-Dawley, ein ausgezüchteter Albino-Ratten-Stamm, als Versuchstiere; wegen ihrer Gutmütigkeit und leichten Handhabung werden sie häufig für Versuchsreihen im Bereich der Toxikologie, Pharmakologie, Reproduktions- und Verhaltens-Forschung eingesetzt (Charles River Laboratories Research Models and Services, Germany GmbH, Sulzfeld, Germany).

Die Tiere wurden für diese Untersuchung in 3 Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe mit 17 Tieren hatte eine Scheinoperation ohne uretero-ureterale Anastomose (Gruppe *Sham*), jedoch mit Eröffnung der Bauchdecke und stumpfer Manipulation des Ureters; eine zweite, gleich große Gruppe hatte eine uretero-ureterale Anastomose mit resorbierbarem Nahtmaterial als vorübergehenden Platzhalter auf Höhe der Anastomose (Gruppe *Nahtmaterial*); und die dritte Gruppe mit 18 Tieren wurde einer uretero-ureterale Anastomose mit Einlage und Fixation eines nativen PUR-Stents (Item No.:0007740, 12.mm x 0,36.mm, ALZET Osmotic Pumps®) (Gruppe *Stent*) unterzogen. Es handelt sich dabei um eine randomisierte und kontrollierte Interventionsstudie; das bedeutet ganz allgemein, dass in mindestens einer Gruppe eine Intervention oder ein Eingriff stattfindet, nach einem bestimmten Zeitraum die Wirkung oder das Ergebnis untersucht wird und zeitgleich auch Werte für eine weniger invasiv behandelte Kontrollgruppe erhoben werden.

---

Die Einteilung der Gruppen wurde gewählt, um eine Vergleichbarkeit herstellen zu können. Zwischen den Gruppen *Nahtmaterial* und *Sham* lag das Augenmerk auf der Wundheilung des Ureters nach der Dissektion und Anastomose. Außerdem sollte der Einfluss eines, im Ureter verbleibenden, Fremdkörpers (Stent) im Vergleich zu einem temporären Platzhalter (Nahtmaterial), der keinen permanenten Reiz auf das Gewebe auslöst, ermittelt werden. Hier war die Frage, ob die Wundheilung ähnlich abläuft und der Stent eine chronische Entzündungsreaktion auslöst. Die Gruppe *Sham* sollte als Kontrollgruppe dienen, um Referenzwerte für einen Vergleich zu den anderen Gruppen zu generieren. Es wurde erwartet, dass die weniger invasive Operation keinen oder nur wenig Einfluss auf den Ureter und das Tier im Allgemeinen haben.

## 2.2 INSTRUMENTE UND GERÄTE

TABELLE 1: INSTRUMENTE

Instrumente	
Mikro-Nadelhalter Barraquer 0.Sper.Geb 120 mm, FD231R	Aesculap®, Tuttlingen
Mikro-Federschere Ger 120 mm, FD012R	Aesculap®, Tuttlingen
Mikro-Knüpfpinzette Geb. Maul 0,3 mm 120mm, FD281R	Aesculap®, Tuttlingen
Mikro-Pinzette Uhrmacher Typ Abgew. 110 mm, BD330R	Aesculap®, Tuttlingen
Mikro-Federschere, OC497R	Krauth+Timmermann GmbH, Hamburg
Chirurgische Pinzette, 321030	Krauth+Timmermann GmbH, Hamburg
Anatomische Pinzette, BD047R	Krauth+Timmermann GmbH, Hamburg
Retraktoren/Wundspreizer	Eigenbau
Schere, chirurgisch, gerade, spitz/stumpf, BC 303R	Aesculap®, Tuttlingen
Nadelhalter Mayo-Hegar, 322650	Krauth+Timmermann GmbH, Hamburg
Anlegepinzette, 30° abgewinkelt, 140 mm	Micromed Medizintechnik GmbH, Wurmlingen
Microvascular clamp, 2 single clamps, 350-501-1V1	Micromed Medizintechnik GmbH, Wurmlingen

CD+ LABS, Magnetic Fixator, 2 slot, 3 cm	Sothmedic Inc., Barrie, Kanada
Petrischale aus Laborglas	A. Hartenstein GmbH, Würzburg
Becherglas Simax® -100 ml aus Laborglas	A. Hartenstein GmbH, Würzburg
Cork Plate 1,0 mm x 300 x 100 mm, Zuschnitt	Musikhaus Thomann, Burgebrach
Magnetic Fixator Retraction System	Fine Science Tools GmbH, Heidelberg

Quelle: Eigene Darstellung

TABELLE 2: GERÄTE

<b>Geräte</b>		
Schermaschine/Trimmer	Exacta GT415	Aesculap®, Tuttlingen
Heizplatte	TC 01	Multi Channel Systems MCS GmbH, Reutlingen
Operationsmikroskop	SOM 62/32/22 LED	Karl Kaps GmbH&Co.KG, Aßlar/Wetzlar
Kamera	ILCE-6000	Sony Corp., Minato, Japan
Lampe	Dr. Mach Typ 2351	Dr. Mach GmbH&Co.KG, Ebersberg
Waage	Soehnle Olympia Plus	Leifheit AG, Nassau an der Lahn
Analysegerät	Automated Hematology Analyzer	Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt
Rollenmischer	RM5-V	Labortechnik Frobel GmbH, Lindau
Mikroskop zur histologischen Auswertung	BX43	Olympus K.K., Shinjuku, Japan
Software zur histologischen Auswertung	cellSens Life Science Imaging Software, Count+Measure	Olympus Soft Imaging Solutions GmbH, Münster
Uhr	TFA	Dostmann Electronic GmbH, Wertheim
Aufbewahrung	POLYSTERIBOX®	Ritter Medical Care, Schwabmünchen
Aufbewahrung	Silikon-Noppenmatte	Ritter Medical Care, Schwabmünchen

Quelle: Eigene Darstellung

## 2.3 VERBRAUCHSMATERIALIEN

TABELLE 3: VERBRAUCHSMATERIALIEN

Verbrauchsmaterialien	
Gazin® Mullkompresse, 10x10 cm, 11574	Lohmann&Rauscher International, Rengsdorf
Raucotupf® Stieltupfer	Lohmann&Rauscher International, Rengsdorf
Wattestäbchen, naturvell	Globus SB-Warenhaus Gmbh&Co.KG, St.Wendel
Handschuhe, Peha-soft®nitrile, AQL1.5	Paul Hartmann AG, Heidenheim an der Brenz
Schraubbecher 100 ml, PP	Sarstedt AG&Co., Nümbrecht
Opsite® Sprühpflaster	Smith&Nephew, London, UK
Rollenpflaster, 3M™ Micropore™	3M Deutschland GmbH, Berlin
Micro-Kanüle, 25G	Sarstedt AG&Co., Nümbrecht
Safety-Kanüle, 20G	Sarstedt AG&Co., Nümbrecht
Safety-Kanüle, 21G	Sarstedt AG&Co., Nümbrecht
Safety-Kanüle, 26G	Sarstedt AG&Co., Nümbrecht
Microvette® 200 K3E	Sarstedt AG&Co., Nümbrecht
S-Monovette® 2,6 ml Z	Sarstedt AG&Co., Nümbrecht
S-Monovette® 2,6 ml K3E, K3 EDTA	Sarstedt AG&Co., Nümbrecht
Mikro-Schraubröhre 1,5 ml, PP	Sarstedt AG&Co., Nümbrecht
BD Microlance™ 3, 20G	Becton Dickinson S.A., Fraga, Spain
BD Microlance™ 3, 21G	Becton Dickinson S.A., Fraga, Spain
BD Microlance™ 3, 26G	Becton Dickinson S.A., Fraga, Spain
BD Discardit™ II, 10 ml Spritze	Becton Dickinson S.A., Fraga, Spain
Omnifix®-F Luer Solo, 0.1 ml-1 ml	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Rat intrathecal catheter Item No.: 0007740	ALZET osmotic pumps, Cupertino, USA
Biopsiekassetten,22-500-463, Cellsafe Biopsy	Fisher Scientific GmbH, Schwerte
Leica Jet Kasette II	Fisher Scientific GmbH, Schwerte

Betaisodona®-Lösung	Mundipharma GmbH, Limburg
Isotonische Kochsalzlösung, NaCl 0,9 %	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Ampuwa® Spüllösung	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg
Aqua ad iniectabilia	Berlin-Chemie AG, Berlin
Formafix 4 % gepuffert	Grimm med. Logistik GmbH, Torgelow
Bacillol® AF, Flächendesinfektion	Paul Hartmann AG, Heidenheim an der Brenz
Manisoft®	Ecolab Inc., Minnesota, USA
AHD 2000®	Lysoform Dr. Hans Rosemann GmbH, Berlin

Quelle: Eigene Darstellung

TABELLE 4: MEDIKAMENTE

<b>Medikamente</b>	
Novalgin® 500 mg/ml	Sanofi, Paris, Frankreich
Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg/ml	ratiopharm GmbH, Ulm
Rompun® 2 %, Xylazinhydrochlorid	Bayer Vital GmbH, Leverkusen
Ketamin 10 %	Medistar Arzneimittelvertrieb GmbH, Ascheberg

Quelle: Eigene Darstellung

TABELLE 5: NAHTMATERIAL

<b>Nahtmaterial</b>	
Marlin®, resorbierbar, 3-0	Catgut GmbH, Markneukirchen
Ethicon™ Prolene PDS™ II, 6-0, BV-1	Ethicon, Inc., Somerville, USA
Ethicon™ Prolene™ 8-0, TG175-8	Ethicon, Inc., Somerville, USA
Ethicon™ Ethilon™ 11-0, BV 75-4	Ethicon, Inc., Somerville, USA

Quelle: Eigene Darstellung

## 2.4 OPERATIONS DURCHFÜHRUNG

---

### 2.4.1 OPERATIONS VORBEREITUNG

---

Den Versuchstieren wurde eine Mischung aus Ketamin (100 mg/kg KG KETAMIN 10 %, Medistar Arzneimittelvertrieb GmbH, Ascheberg) und Xylazin (6 mg/kg KG Rompun<sup>®</sup> 2 %, Bayer Vital GmbH, Leverkusen) intramuskulär in einen der langen Hüftbeuger injiziert. Nach 10-15 Minuten war die Narkose suffizient und wurde durch Setzen eines Schmerzreizes mit einer Pinzette an der Pfote und dem Bestreichen der Barthaare der Tiere überprüft. Daraufhin wurden die Tiere mit einem elektrischen Haartrimmer vom Xiphoid bis in den suprapubischen Bereich rasiert. Danach wurden die narkotisierten Tiere in Rückenlage auf einer Wärmeplatte (38,5 °C, Temperaturcontroller 01, Multi Channel Systems MCS GmbH, Reutlingen) atraumatisch an den Extremitäten fixiert.

### 2.4.2 ALLGEMEINER TEIL DER OPERATION

---

Die Operation erfolgte mit konventionellen Operationsinstrumenten und wurde unter sterilen Bedingungen durchgeführt.

Durch einen medianen Schnitt mit einer chirurgischen Schere (Schere, chirurgisch, gerade, spitz/stumpf, BC 303R, Aesculap<sup>®</sup>, Tuttlingen) wurde die Bauchdecke der Tiere von Symphyse bis Xiphoid eröffnet. Dadurch wurde die oberflächliche Körperfazie freigelegt und durch einen zweiten Schnitt entlang der Linea alba durchtrennt. Hierbei wurde besonders darauf geachtet, die unter der Bauchdecke liegenden Darmabschnitte nicht zu verletzen. Mittels zweier Retraktoren wurde die Bauchöffnung so gespreizt, dass keine Darmabschnitte zwischen Retraktor und Haut eingeklemmt wurden. Diese Retraktoren wurden in magnetischen Fixateuren (CD+ LABS, Sothmedic Inc., Barrie, Kanada) befestigt und auf einer Metallplatte (Magnetic Fixator Retraction System, Fine Science Tools GmbH, Heidelberg) positioniert. Die sich im Operationsgebiet befindenden Darmabschnitte konnten nun lateral aus der Bauchhöhle mobilisiert und in eine feuchte, sterile Kompresse gehüllt werden. Die Kompresse wurde während der Operation mit NaCl 0,9 % befeuchtet, um ein Austrocknen der Darmabschnitte zu verhindern. Die folgenden Schritte wurden unter einem Operationsmikroskop (SOM 62/32/22 LED, Karl Kaps GmbH&Co.KG, Aßlar/Wetzlar) mit 22-40facher Vergrößerung durchgeführt. Um den linken Ureter aufzufinden, wurden die linke Niere und die Harnblase identifiziert. Nun konnte unter dem Operationsmikroskop bei sorgfältiger Beobachtung des Binde- und Fettgewebes zwischen den beiden Organen der kontrahierende Ureter ausgemacht werden.

---

In allen drei Gruppen wurde der linke Ureter freipräpariert.

Nach dem speziellen Operationsteil der jeweiligen Gruppen wurden die ausgelagerten Darmabschnitte wieder in das Abdomen zurück verlagert und die abdominelle Wand in zwei Schichten mit einer fortlaufenden Naht nach Kürschner (Marlin® 3-0) verschlossen. Zudem erfolgte eine Desinfektion der Naht mit Betaisodona®-Lösung und ein oberflächlicher Wundverschluss mit Opsite®-Sprühpflaster.



ABBILDUNG 5: ALLGEMEINER TEIL DER OPERATION  
ERÖFFNETER SITUS MIT AUSGELAGERTEN DARMTHEILEN IN  
FEUCHTER KOMPRESSE

### 2.4.3 SPEZIELLER TEIL DER OPERATION

---

#### Gruppe 1: Scheinoperation (*Sham*)

In dieser Gruppe wurde der Situs geöffnet, der linke Ureter aus dem umgebenden Fettgewebe freipräpariert und mit einem stumpfen Instrument manipuliert, jedoch nicht verletzt.

#### Gruppe 2: Anlage der uretero-ureteralen Anastomose mit Fadeneinlage (*Nahtmaterial*)

In dieser Gruppe wurde der Ureter im medio-distalen Bereich mit einer Mikro-Federschere (FD012R, Krauth+Timmermann GmbH, Hamburg) in vollem Umfang durchtrennt. Um das Kollabieren des Ureters während der Anastomosennaht zu verhindern, wurden sowohl das proximale als auch das distale Ende des Ureters mit einer Uhrmacherpinzette (BD330R, Aesculap®, Tuttlingen) bougiert und ein Stück resorbierbarer Faden (Ethicon™ Prolene PDS™II, 6-0) eingeführt. Durch eine Gewebefassklemme (Microvascular clamp, Micromed Medizintechnik GmbH, Wurmlingen) wurden beide Seiten der Anastomose fixiert und die beiden Anteile des Ureters mit drei Einzelknopfnähten mit 11-0 Nahtmaterial (Ethicon™ Ethilon™ 11-0) anastomosiert.

Abschließend wurde auf eine Peristaltikwelle des Ureters gewartet, um einerseits die Durchgängigkeit des Urins und andererseits die Suffizienz der Anastomose zu kontrollieren.

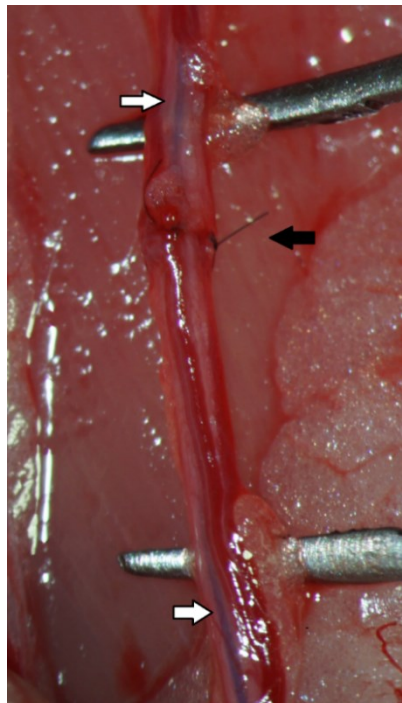


ABBILDUNG 6: ANASTOMOSE NACH FADENEINLAGE  
IM URETER IST DAS BLAUE NAHTMATERIAL (WEIßE PFEILE) ZU SEHEN, ZUDEM MITTIG IM ANASTOMOSENBEREICH 2 EINZELKNOPFNÄHTE (SCHWARZER PFEIL)

Gruppe 3: Anlage der uretero-ureteralen Anastomose mit Stent (Stent)

Auch in dieser Gruppe wurde der Ureter mit einer Mikro-Federschere vollständig durchtrennt. Der proximale Anteil des Ureters wurde mit einer Uhrmacherpinzette bougiert, der Stent in den Ureter eingeführt und mit einer Gewebefassklemme fixiert. Da die Peristaltik der Uretermuskulatur von der Niere in Richtung Blase verläuft, musste der Stent proximal des Anastomosenbereichs durchstoßen und mit einer Einzelknopfnahet der Fadenstärke 8-0 (Ethicon™ Prolene™ 8-0) fixiert werden. Hierdurch konnte eine Migration des Stents in die Blase verhindert werden. Anschließend wurde auch der distale Abschnitt des Ureters bougiert, der distale Teil des Stents darin appliziert und ebenfalls mit einer Gewebefassklemme fixiert. Somit konnte ein stabiler Arbeitsbereich für die Anastomose geschaffen werden. Diese erfolgte wieder mit drei Einzelknopfnähten mit 11-0 Nahtmaterial (Ethicon™ Ethilon™ 11-0). Auch bei dieser Gruppe erfolgte eine Kontrolle der Durchlässigkeit und Suffizienz der Anastomose wie oben beschrieben.

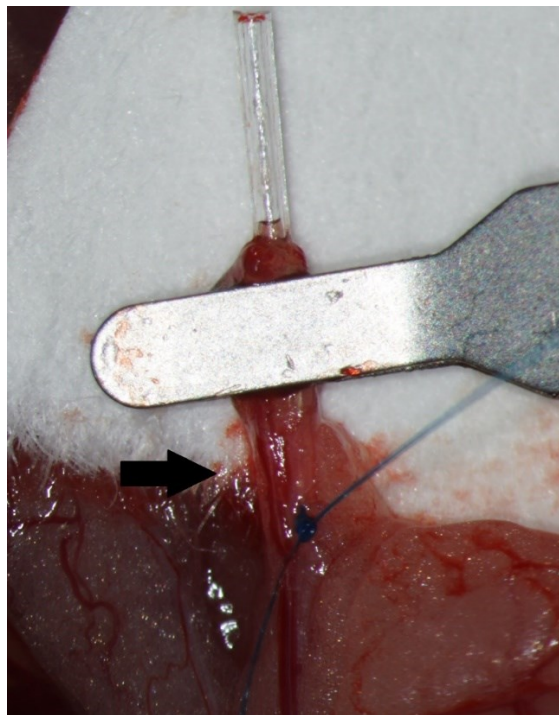


ABBILDUNG 7: FIXIERUNG DES STENTS IM DISTALEN URETERANTEIL  
DER STENT IST IM DISTALEN URETER (SCHWARZER PFEIL) APPLIZIERT,  
MIT EINER GEWEBEFASSKLEMMME FIXIERT UND DIE FIXIERUNGSNAHT  
WIRD GESETZT (BLAUER FADEN)

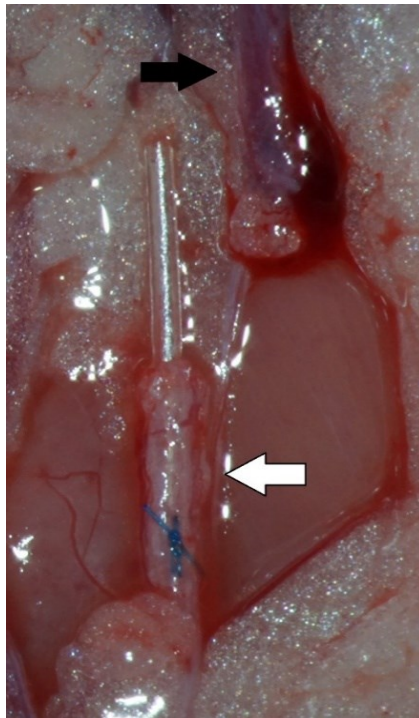


ABBILDUNG 8: FIXIERTER STENT IM DISTALEN URETERANTEIL (WEIßER PFEIL) DER REST DES STENTS WIRD DANACH IM PROXIMALEN ANTEIL DES URETERS (SCHWARZER PFEIL) APPLIZIERT

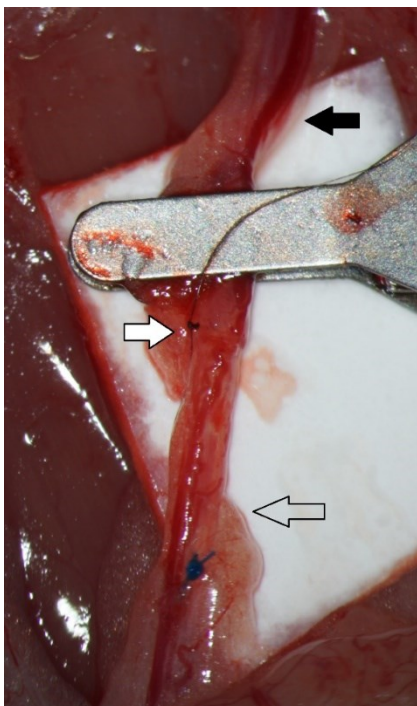


ABBILDUNG 9: ANASTOMOSENNAHT (WEIßER PFEIL LINKS) DER STENT IST DURCH DIE GEWEBEFASSKLEMME IM PROXIMALEN ANTEIL DES URETERS (SCHWARZER PFEIL) FIXIERT, DISTALER URETERANTEIL MIT FIXIERUNGSNAHT (WEIßER PFEIL RECHTS)

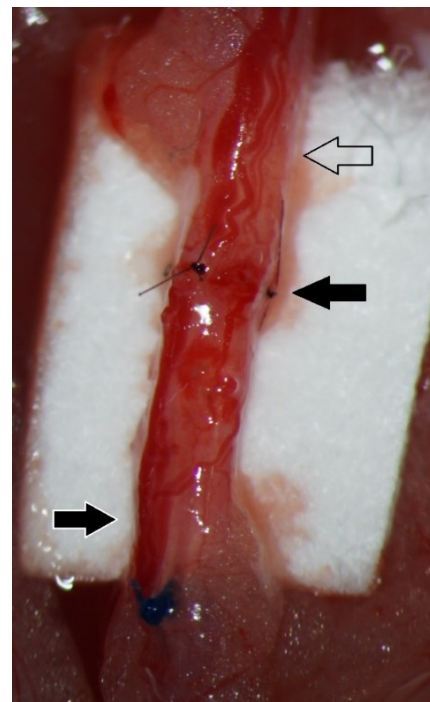


ABBILDUNG 10: URETER NACH ANASTOMOSE PROXIMALER URETERANTEIL (WEIßER PFEIL), ANASTOMOSENBEREICH MIT 3 EINZELKNOPFNÄHTEN (SCHWARZER PFEIL RECHTS), DISTALER URETERANTEIL MIT FIXIERUNGSNAHT (SCHWARZER PFEIL LINKS)

## **2.5 NACHSORGE**

---

Die Tiere wurden bis zum 3. Tag p.o. täglich, danach alle sieben Tage gewogen.

Um eine suffiziente Analgesie zu gewährleisten, wurde den Tieren in den ersten sieben Tagen nach der Operation Novalgin (200 mg/kg/KG, ratiopharm GmbH, Ulm) über das Trinkwasser zur Verfügung gestellt. Ein möglicher Versuchsabbruch wurde klinisch-symptomatisch unter Zuhilfenahme eines Score Sheets beurteilt.

## **2.6 ENTNAHME UND EUTHANASIE**

---

Die Tiere wurden sechzig Tage nach der ersten Operation einem zweiten Eingriff unterzogen. Hierbei wurden die Bauchdecke, in gleichem Narkoseverfahren wie zuvor, wieder geöffnet und die im Weg liegenden Darmanteile ausgelagert. Bei der Entnahme wurden sowohl der linke als auch der rechte Ureter freipräpariert und entnommen. Der linke Ureter wurde sofort mit 2 Stecknadeln auf einem Korkstreifen (Cork Plate, Musikhaus Thomann, Burgebrach) befestigt und in einen mit Formalin (Formafix 4 %, Grimm med. Logistik GmbH, Torgelow) befüllten Probenbehälter (Schraubbecher 100 ml, Sarstedt AG&Co., Nümbrecht) gelegt.

Anschließend erfolgte die Entnahme beider Nieren, des rechten Ureters und der Blase. Auch diese wurden in Formalin gelegt.

Am Ende Operation wurde den Tieren eine Überdosis Narkosemittel und Analgetika verabreicht, um sie keinen Schmerzen auszusetzen. Eine Herzspitzenpunktion wurde durchgeführt. Für eine sichere Euthanasie wurden den Tieren zum Schluss die großen Bauchgefäße (Vena cava inferior und Aorta abdominalis) eröffnet und sie wurden durch vollständige Entblutung geopfert.

## 2.7 HISTOLOGISCHE AUFARBEITUNG

---

Um die Ureteren mikroskopisch untersuchen zu können, mussten die Gewebeproben vorbehandelt werden. Folgende Schritte waren nötig:

- Fixierung
- Einbettung in Paraffin
- Schnitthanfertigung
- Entparaffinierung
- Anfärbung
- Entwässerung
- Eindeckung

Die Fixierung erfolgte durch das Einlegen in eine Fixierungslösung (Immersionsfixierung, 4 % Formalin); dadurch konnten Stoffwechselforgänge wie die Autolyse angehalten werden. Das Material härtete aus und erreichte somit eine bessere Schneidbarkeit. Zudem wurden Krankheitserreger im Gewebe abgetötet.<sup>10, 12, 29</sup>

Die Einbettung erfolgte in flüssiges Paraffin. Das Gewebe wurde erst in einer ansteigenden Konzentrationsreihe in Alkohol (von 50 – 100 % Alkohol) eingelegt, um die Flüssigkeit zu entziehen, und dann in Xylol überführt. In einem Wärmeschrank verdampfte anschließend das Lösungsmittel Xylol und wurde durch flüssiges Paraffin ersetzt.<sup>4, 11, 29</sup>

Aus diesem Paraffinblock erfolgte die Schnitthanfertigung mit einem Mikrotom (Feinhobel). Die Schnittstärke betrug ca. 4 µm.<sup>4</sup> Die Schnitte wurden in ein Wasserbad (20 °C) überführt, mit einem Pinsel geglättet, auf einen Objektträger aufgezoogen und das Paraffin durch Xylol wieder herausgelöst. Danach erfolgte die Färbung. Es wurden die Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung verwendet. Die Schnitte wurden danach zuerst in Aqua destillata, dann mehrmals in Tris-Puffer gespült. Nach einer Vorbehandlung mit (2x2 min) Xylol wurden die Deckgläschen aufgelegt und mit Entellan<sup>®</sup>Neu eingedeckt.<sup>4, 11, 12, 29</sup>

Die histologische Aufarbeitung erfolgte als Auftragsleistung vom Labor Habedank, Karl-Marx-Straße 24, 12529 Berlin, [info@habedank.biz](mailto:info@habedank.biz)

## 2.8 MIKROSKOPISCHE AUSWERTUNG

---

Die lichtmikroskopischen Untersuchungen wurden an dem Mikroskop BX43, Olympus durchgeführt. Zur digitalen Dokumentation der histologischen Schnitte wurden die dazugehörige Digitalkamera CAM-XC30 und das Programm cellsens 1.16 Life Science Imaging Software, Olympus genutzt.

Es wurden sowohl Zeichen mechanischer Belastung als auch akuter und chronischer Entzündung gesucht und beurteilt. Eine akute Entzündung wird durch das alleinige Auftreten von neutrophilen Granulozyten definiert. Als Zeichen mechanischer Belastung werden Ödembildung, gesteigerte kapilläre Vaskularisation der Lamina propria und die Anwesenheit von Entzündungszellen wie mehrkernigen Riesenzellen und Lymphozyten angesehen. Zeichen einer chronische Entzündung sind Lymphozyten oder Granulozyten im subepithelialen Stoma.<sup>7, 30, 31</sup>

### 2.8.1 BEURTEILUNG DES FIBROSEGRADES

---

Zur Beurteilung des Fibrosegrades wurde ein Score erstellt, um die Schnitte an Hand der Faservermehrung zu beurteilen.

TABELLE 6: FIBROSEGRAD  
HISTOLOGISCHE BEURTEILUNG DER FIBROSIERUNG DES URETERS DER VERSUCHSTIERE ANHAND DER FASERVERMEHRUNG

<b>Fibrosegrad</b>	
0	Keine Faservermehrung
1	geringgradig
2	mittelgradig
3	hochgradig

Quelle: Eigene Darstellung

### 2.8.2 BEURTEILUNG DER ENTZÜNDUNGSREAKTION

---

Um die Entzündung des Gewebes in den histologischen Schnitten beurteilen zu können, wurde ein Score erstellt. Hierbei wurde bewertet, wie viele Entzündungszellen (Lymphozyten, Granulozyten und Makrophagen) in den Anastomosenbereich eingewandert waren.

---

TABELLE 7: ENTZÜNDUNGSREAKTION  
HISTOLOGISCHE BEURTEILUNG DER ENTZÜNDUNGSREAKTION IM URETERGEWEBE DER VERSUCHSTIERE ANHAND DER INFILTRATION VON ENTZÜNDUNGSZELLEN

<b>Entzündungsreaktion</b>	
0	Keine Entzündung
1	Leichte Infiltration von Entzündungszellen
2	Starke Infiltration von Entzündungszellen
3	Entzündungsherde

Quelle: Eigene Darstellung

### 2.8.3 BEURTEILUNG DER UROTHELVERÄNDERUNG

---

Hier wurde ein Score erstellt, um die Veränderungen des Urothels vergleichen und beurteilen zu können. Bewertet wurde, in wie weit sich die Urothelzellen im Bereich der Anastomose verändert hatten.

TABELLE 8: UROTHELVERÄNDERUNG  
HISTOLOGISCHE BEURTEILUNG DER UROTHELVERÄNDERUNG DER VERSUCHSTIERE ANHAND VON HYPERPLASIEN, EXFOLIATION ODER STRUKTURAUFLOCKERUNGEN

<b>Urothelveränderungen</b>	
0	unauffälliges Urothel
1	Auffälligkeiten, einfache Hyperplasie
2	Exfoliation, ödematöse Strukturauflockerung

Quelle: Eigene Darstellung

## 2.9 GEWICHTSVERLAUF

---

Das Gewicht der Tiere wurde an den ersten drei Tagen nach der Operation täglich gemessen, um die Genesung der Tiere zu überwachen und bei Komplikationen schnell reagieren zu können. Danach wurde das Gewicht alle sieben Tage bis zur Entnahme gemessen. Dabei wurden die Tiere einzeln aus ihren Käfigen genommen und in einer Schalenwaage gewogen. Auf Grund des ruhigen Charakters der Tiere war keine Sedierung notwendig. Der Gewichtsverlauf der ersten fünf Tage war zudem Teil des Score Sheets, wodurch der Heilungsverlauf beurteilt und die Gesundheit der Tiere generell eingeschätzt werden konnte.

## 2.10 SCORE SHEET

---

Das Score-Sheet ist beauflagter Bestandteil bei Tierversuchen.

Im aktuellen Tierschutzrecht wird für alle Tierversuche eine prospektive Belastungseinschätzung der Tiere durch Einstufung in Schweregrade gefordert, sowie ein Konzept zur Erfassung und Bewertung der Belastung. Daraus resultieren konkrete Handlungsanweisungen.

Neben der Beschreibung der durch die Eingriffe und Behandlungen zu erwartenden Belastungen (in einer Belastungstabelle) soll mit Hilfe eines klinischen Beurteilungsblattes (Score Sheet) allen Projektmitarbeitern ermöglicht werden, auf das Auftreten bestimmter, zu erwartender Symptome zu achten, diese zu benennen und zu bewerten (scoren). Die Symptome sollen einem Belastungsgrad (oder einer Belastungskategorie) zugeordnet werden. Abhängig vom Symptom und dem Belastungsgrad erfolgt dann die Festlegung einer Handlungsanweisung mit konkreten Maßnahmen, die die Mitarbeiter umsetzen müssen.

Dies geschah in Anlehnung an die Vorgaben des Canadian Council on Animal Care, CCAC: Guidelines on choosing an appropriate endpoint in experiments using animals in research, education, testing.<sup>32</sup>

Es wurden in dieser Studie fünf Belastungskategorien über die ersten fünf Tage nach der ersten Operation der Tiere beobachtet. Diese Kategorien waren Verhalten, Fressverhalten, Mobilität und Aussehen, zusätzlich das Gewicht, wobei hier nur an den ersten drei Tagen täglich, dann ab dem siebten Tag p.o. wöchentlich Werte erhoben wurden. In diesen Kategorien konnten jeweils drei Werte (0,0; 0,2; 0,4) vergeben werden. Aus diesen Werten wurde dann pro Tag jeweils ein totaler Score ermittelt. Der beste Score war 0,0 und der schlechteste 2,0. Bei einem Score  $\geq 1,2$  wurde festgelegt, dass weitere Maßnahmen wie Kontrolle durch den Versuchsleiter oder frühzeitige Euthanasie in Erwägung gezogen werden müssen.

TABELLE 9: SCORE SHEET

DER VERSUCHSTIERE, WODURCH DER HEILUNGSVERLAUF BEURTEILT UND EIN MÖGLICHER VERSUCHSABBRUCH BEWERTET WURDE

Ratte Nr.:                      Start:                      Gewicht:                      Ende:                      Gewicht:

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Score	Beobachtung
<b>Verhalten</b>						0,0	unauffällig, aktiv, interessiert
						0,2	ruhig, bewegt sich bei Berührung
						0,4	unbeweglich, uninteressiert, zusammengekauert
<b>Gewicht</b>						0,0	stabil oder zunehmend
						0,2	Abnahme 5-10%
						0,4	Abnahme >10%
<b>Fressverhalten</b>						0,0	frisst unauffällig
						0,2	frisst nicht, trinkt
						0,4	frisst nicht, trinkt nicht, dehydriert
<b>Mobilität</b>						0,0	bewegt sich normal
						0,2	bewegt sich reduziert, Schmerzen beim Gehen ersichtlich
						0,4	unbeweglich, hinkt oder schleppt sich vorwärts
<b>Aussehen</b>						0,0	glattes, glänzendes Fell
						0,2	mattes, leicht gesträubtes Fell
						0,4	stumpfes, gesträubtes Fell
<b>Total Score</b>							

Quelle: Eigene Darstellung

0,0: bester Score

2,0: schlechtester Score

≥ 1,2: Kontrolle durch Versuchsleiter, weitere Maßnahmen besprechen, Euthanasie in Erwägung ziehen

## 2.11 BLUT- UND URINENTNAHME

---

### 2.11.1 SCHWANZVENENPUNKTION

---

Die Schwanzvenenpunktion wurde nach einer Woche durchgeführt. Den Tieren wurde eine leichte Sedierung verabreicht und der Schwanz in ein mit warmem Wasser gefülltes Reagenzglas (Becherglas Simax® -100 ml, A. Hartenstein GmbH, Würzburg) gelegt. Durch diese Erwärmung konnte eine Dilatation der Gefäße erreicht werden, wodurch die Punktion erheblich erleichtert wurde. Auf Grund der Sedierung waren die Ratten träge und die Punktion konnte ohne zusätzliche Fixierung der Tiere durchgeführt werden. Nach Trocknung und Desinfektion des Rattenschwanzes, was die Durchblutung zusätzlich anregte, konnte die laterale Schwanzvene mit einer Micro-Kanüle (Micro-Kanüle, 25G, Sarstedt AG&Co., Nümbrecht) punktiert und ungefähr 1 ml Blut entnommen werden. Das Blut wurde in eine Microvette® 200 (K3E, Sarstedt AG&Co., Nümbrecht) überführt und am Analysegerät (Automated Hematology Analyzer, Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt) ausgewertet. Nach der Entnahme wurde die Blutung an der Punktionsstelle mit einer Kompresse und leichtem Druck mit dem Finger zum Stillstand gebracht und danach erneut desinfiziert. Die Tiere wurden weiterhin beobachtet, bis die Sedierung wieder abgeklungen war.

### 2.11.2 HERZSPITZENPUNKTION

---

Die Herzspitzenpunktion wurde im Zuge der Entnahme der Organe und der Euthanasie durchgeführt. Hierbei lag das Tier auf dem Rücken und die vorderen Extremitäten waren nach kranio-lateral fixiert, wodurch sich ein freies Punktionsfeld über dem Brustkorb ergab. Nun konnte die Herzspitze per Palpation aufgesucht werden. Mit einer Safety-Kanüle (21G, Sarstedt AG&Co., Nümbrecht) wurde dann die Herzspitze punktiert, wobei zweimal 2,6 ml Blut (S-Monovette® 2,6 ml K3E, Sarstedt AG&Co., Nümbrecht) entnommen. Die Proben wurden im Anschluss am Analysegerät (Automated Hematology Analyzer, Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt) ausgewertet. Nach der Herzspitzenpunktion wurden, wie in 2.6 beschrieben, die großen Bauchgefäße eröffnet und das Tier wurde durch Entblutung geopfert.

### 2.11.3 URINENTNAHME

---

Die Urinentnahme erfolgte im Zuge der zweiten Operation. Hierbei wurde die Blase vor der Entnahme punktiert (Safety-Kanüle 26G, Sarstedt AG&Co., Nümbrecht) und bis zu 1 ml (Einzelspritze, Omnifix®-F Luer Solo, Urin, B. Braun AG, Melsungen) Urin gewonnen. Dieser wurde in ein Reaktionsgefäß (Mikro-Schraubröhre 1,5 ml, PP, Sarstedt AG&Co., Nümbrecht) überführt, im Kühlfach bei 5 °C konserviert und vom Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Rostock analysiert.

### 2.12 STATISTISCHE AUSWERTUNG

---

Die deskriptive statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel® und die induktive statistische Auswertung wurde mittels der statistischen Programmiersprache „R“ in „RStudio“ (Open Source Version 1.2.5033 © 2009-2019 RStudio, Inc.) erstellt.<sup>33</sup> Zur Auswertung der metrischen Daten wurden sowohl der Mittelwert, der Median und die Standardabweichung als auch das 25. und das 75. Quartil berechnet. Diese wurden tabellarisch und bildlich durch Balken-, Linien- oder Kreisdiagramme und Boxplots dargestellt. Die Whisker (Ausreißer) im Boxplot stellen das Minimum und das Maximum dar. Der Kasten wird durch das 25. Quartil als untere Linie und das 75. Quartil als obere Linie eingegrenzt. Während die mittlere Linie den Median widerspiegelt, wird der Mittelwert durch das schwarze Quadrat dargestellt. Die Auswertung der relativen und absoluten Häufigkeiten der kategorialen Daten wurde durch Balken-, Linien- oder Kreisdiagramme veranschaulicht.

Bei der induktiven statistischen Auswertung wurde das Signifikanzniveau bei  $\alpha = 0,05$  (5%) festgelegt. Somit waren p-Werte  $\leq 0,05$  statistisch signifikant.

Metrische Daten wurden mit Hilfe des Shapiro-Wilks-Test auf eine Normalverteilung geprüft. Durch den Levene-Test wurden die Gruppen auf Gleichheit der Varianz geprüft. Bei Normalverteilung von bis zu zwei Gruppen wurde der T-Test, bei mehr als zwei Gruppen eine ANOVA (analysis of variance) angewandt. Waren die Daten nicht normalverteilt, wurde bei bis zwei Gruppen der Man-Whitney-Test und bei mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Zur weiteren Beurteilung der Ergebnisse wurde der post-hoc Tukey-Test und der Wilcoxon-Test genutzt.

Um den Einfluss von Kovariablen zu überprüfen und die Trennschärfe zu erhöhen, wurden Teile der Daten mittels ANCOVA (analysis of covariance) für Messwiederholungen ausgewertet.

Wenn der stochastische Zusammenhang zweier Variablen bei nominalem oder ordinalem Skalenniveau überprüft werden sollte, wurden der Pearson's Chi-Quadrat-Test und eine Kreuztabelle genutzt. Die Korrektur auf multiples Testen erfolgte durch die Bonferroni-Methode.

### III. ERGEBNISSE

---

#### 3.1 VERSUCHSTIERE UND STUDIENABLAUF

---

In die Studie wurden 52 Tiere vom Stamm Sprague-Dawley eingeschlossen. Davon wurden 17 (32,69%) Tiere einer Scheinoperation (Gruppe *Sham*), 17 (32,69%) Tiere einer uretero-ureteralen Anastomose mit resorbierbarem Nahtmaterial (Gruppe *Nahtmaterial*) und 18 (34,62%) Tiere einer uretero-ureteralen Anastomose mit Einlage und Fixation eines nativen PUR-Stents (Gruppe *Stent*) unterzogen. Alle Tiere überlebten und konnten in die Studie einbezogen werden.

Sechzig Tage nach der Schein- oder Anastomosenoperation wurden die Tiere planmäßig ein zweites Mal operiert; hierbei wurden jeweils die Nieren, die Harnleiter beidseits und die Blase entnommen. Die Tiere wurden danach euthanasiert.

#### 3.2 HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE

---

Die Hämatoxylin-Eosin-(H.E.-)Färbung ist die typische Standardfärbung. Durch das basische Hämatoxylin werden Zellkerne und Zytoplasmaanteile auf Grund ihres hohen Anteils an endoplasmatischem Retikulum blau-violett eingefärbt. Das saure Eosin hingegen färbt intrazelluläre Bestandteile wie das Zytoplasma und extrazelluläre Komponenten wie Kollagen rot ein.<sup>9</sup>

Die Auswertung der histologischen Ergebnisse über alle Gruppen ergab beim Fibrosegrad einen durchschnittlichen Score von 0,7, bei der Entzündungsreaktion von 0,4 und bei den Urothelveränderungen einen Wert von 0,8.

Die Werte für die Gruppe *Stent* waren beim Fibrosegrad 1,2, bei der Entzündungsreaktion 1 und bei der Urothelveränderung 1,3.

Die Gruppe *Nahtmaterial* erreichte beim Fibrosegrad einen Wert von 0,5, bei der Entzündungsreaktion 0,2 und bei der Urothelveränderung eine 0,8.

Auch die Gruppe *Sham* zeigte histologische Auffälligkeiten. Der Fibrosegrad hatte einen Wert von 0,3, die Entzündungsreaktion 0,1 und die Urothelveränderung 0,2.

Die erweiterte statistische Auswertung erfolgte auf Grund der ordinalskalierten Daten (Scores) durch Pearson's Chi-Quadrat-Test. Dieser wurde durch die Bonferroni-Methode auf multiples Testen korrigiert. Insgesamt ergaben sich folgende Ergebnisse:

Es gibt zwischen Gruppe *Stent* und Gruppe *Sham* einen signifikanten Unterschied sowohl bezüglich des Fibrosegrades ( $X^2 = 8$ ,  $df = 1$ ,  $p\text{-value} = 0,005$ ), der Entzündungsreaktion

---

(X-squared = 11,025, df = 1, p-value < 0,001) als auch bei den Urothelveränderungen (X-squared = 18, df = 3, p-value < 0,001).

Vergleicht man die Gruppen *Stent* und *Nahtmaterial*, besteht kein signifikanter Unterschied beim Fibrosegrad (X-squared = 5,031, df = 2, p-value = 0,081) und auch nicht bei der Urothelveränderung (X-squared = 5,9, df = 3, p-value = 0,117). Bei der Entzündungsreaktion zeigte sich initial eine Signifikanz (X-squared = 4,743, df = 1, p-value = 0,03), welche jedoch nach Bonferroni-Korrektur keinen Bestand hatte.

Zwischen den Gruppen *Nahtmaterial* und *Sham* hingegen lässt sich bezüglich des Fibrosegrades (X-squared = 1,108, df = 1, p-value = 0,293) und der Entzündungsreaktion (X-squared = 0,563, df = 1, p-value = 0,453) kein signifikanter Unterschied ermitteln, während die Urothelveränderungen einen signifikanten Unterschied aufweisen (X-squared = 9, df = 2, p-value = 0,011).

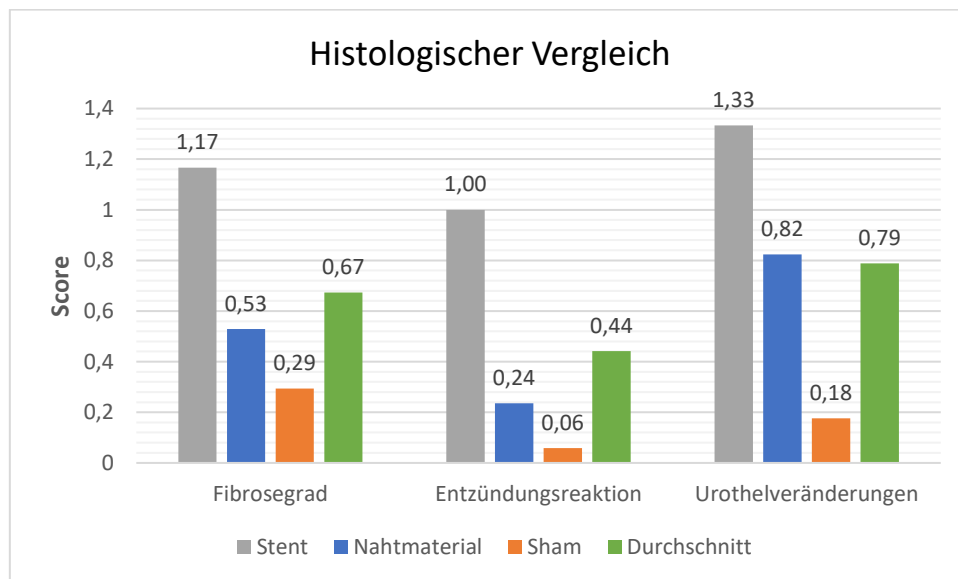


ABBILDUNG 11: DARSTELLUNG DER HISTOLOGISCHEN ERGEBNISSE IM SCORESYSTEM ÜBER DIE GRUPPEN STENT, NAHTMATERIAL, SHAM UND DEM DURCHSCHNITT BEWERTET WURDEN FIBROSEGRAD (STENT/NAHT: P=0,081; STENT/SHAM: P=0,005; NAHT/SHAM: P=0,293), ENTZÜNDUNGSREAKTION (STENT/NAHT: P=0,03; STENT/SHAM: P< 0,001; NAHT/SHAM: P=0,453), UND UROTHELVERÄNDERUNGEN (STENT/NAHT: P=0,117; STENT/SHAM: P< 0,001; NAHT/SHAM: P=0,011),  
Quelle: Eigene Darstellung

**URETERDILATATION**

Bei der Entnahme konnte in den Gruppen *Nahtmaterial* und *Stent* bei einigen Tieren eine Dilatation des linken Ureters proximal der Anastomose beobachtet werden. Insgesamt zeigten 2 von 17 Tieren der Gruppe *Nahtmaterial* (11,7%) und 11 von 18 Tiere der Gruppe *Stent* (61,1%) eine Dilatation des proximalen Ureteranteils im Vergleich zum distalen Anteil und zum rechten Ureter. In der Gruppe *Sham* konnte keine Dilatation beobachtet werden.

TABELLE 10: PROXIMALE URETERDILATATION  
ANGABE IN ABSOLUTEN UND RELATIVEN ZAHLEN

	Gruppe Stent		Gruppe Nahtmaterial		Gruppe Sham	
<b>Dilatation</b>	11	61,1%	2	11,77%	0	0%
<b>Keine Dilatation</b>	7	38,9%	15	88,23%	17	100%
	18	100%	17	100%	17	100%

Quelle: Eigene Darstellung

**3.3 GEWICHTSVERLAUF**

Das Körpergewicht wurde am Tag der ersten Operation, den drei darauffolgenden Tagen und ab dem 7. Tag wöchentlich, sowie am Tag der Entnahme gemessen. Somit kam jedes Tier auf 13 Gewichtsmessungen.

Das durchschnittliche Gewicht aller Tiere bei der Operation betrug 328 g bei einem Median von 324 g. Durch ein Mindestgewicht von 237 g und einem Maximalgewicht von 507 g ergab sich eine Spannweite von 270 g. Die 25.-Percentile betrug 274 g und die 75.-Percentile lag bei 387 g.

In der Gruppe *Stent* war das Gewicht bei 390 g im Durchschnitt, bei einem Median von 390 g. Da das leichteste Tier bei der Operation 256 g wog und das schwerste 507 g, ergab sich eine Spannweite von 251 g. Die 25.-Percentile lag bei 369 g und die 75.-Percentile bei 414 g.

Der Mittelwert der Gruppe *Nahtmaterial* betrug 310 g bei einem Median von 310 g. Durch das Mindestgewicht von 244 g und das Maximalgewicht von 403 g ergab sich eine Spannweite von 159 g. Die 25.-Percentile lag bei 274 g und die 75.-Percentile bei 346 g.

In der Gruppe *Sham* war der Mittelwert am Tag der Operation 280 g bei einem Median von 277 g. Es ergab sich eine Spannweite von 113 g, bei einem Minimalgewicht von 237 g und einem Maximum von 350 g. Die 25.-Percentile lag bei 268 g und die 75.-Percentile bei 286 g.

TABELLE 11: GEWICHT DER VERSUCHSTIERE AM OPERATIONSTAG  
MIT ANGABE DER STANDARDABWEICHUNG, DES MEDIANS UND DER SPANNWEITE

	Mittelwert + Standardabweichung	Median (Spannweite)
<b>Gesamt</b>	328 g ± 64 g	324 g (237g - 507g)
<b>Gruppe Stent</b>	390g ± 55 g	390 g (256g - 507g)
<b>Gruppe Nahtmaterial</b>	310 g ± 45 g	310 g (244g - 403g)
<b>Gruppen Sham</b>	280 g ± 29 g	277 g (237g - 350g)

Quelle: Eigene Darstellung

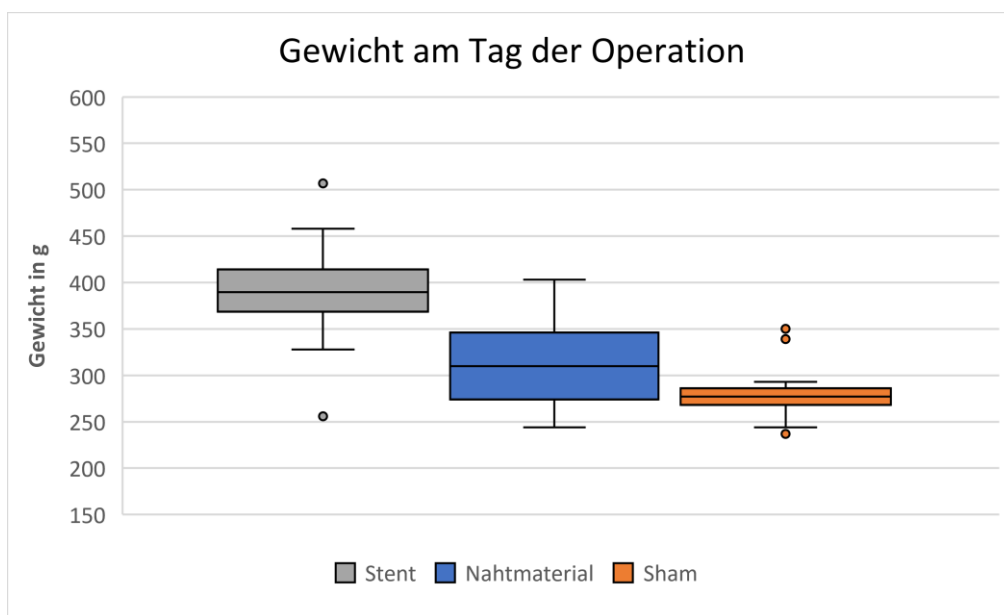


ABBILDUNG 12: GEWICHT AM TAG DER OPERATION  
IM BOXPLOTFORMAT, WHISKER MARKIEREN DIE AUSREIßER. GRUPPEN: STENT, NAHTMATERIAL, SHAM (IN GRAMM)  
Quelle: Eigene Darstellung

Die Gewichtsmessungen am Ende des Tierversuchs ergaben im Durchschnitt über alle Gruppen folgende Werte:

Das Durchschnittsgewicht zum Zeitpunkt der Entnahme war 553 g, der Median betrug 556 g. Bei einem Mindestgewicht von 406 g und einem Maximalgewicht von 671 g ergab sich eine Spannweite von 265 g. Die 25.-Percentile betrug 533 g und die 75.-Percentile lag bei 579 g. In der Gruppe *Stent* lag der Durchschnitt bei 553 g, bei einem Median von 554 g. Es konnte ein Minimalgewicht von 406 g und ein Maximalgewicht von 671 g ermittelt werden. Daraus ergab sich eine Spannweite von 265 g. Die 25.-Percentile betrug 546 g und die 75.-Percentile lag bei 582 g.

Die Gruppe *Nahtmaterial* erreichte ein mittleres Entnahmegewicht von 560 g, der Median betrug 550 g. Aus einem Minimalgewicht von 491 g und einem Maximalgewicht von 625 g ergab sich eine Spannweite von 134 g. Die 25.-Percentile betrug 537 g und die 75.-Percentile lag bei 584 g.

Der Mittelwert des Gewichts der Gruppe *Sham* betrug zum Zeitpunkt der Entnahme 545 g, bei einem Median von 540 g. Das leichteste Tier wog 478 g, das schwerste 611 g, woraus sich eine Spannweite von 133 g ergab. Die 25.-Percentile betrug 529 g und die 75.-Percentile lag bei 573 g. In den folgenden Tabellen und Abbildungen werden die oben genannten Werte veranschaulicht:

TABELLE 12: GEWICHT DER VERSUCHSTIERE BEI ENTNAHME  
NACH 60 TAGEN P.O., ZUDEM ANGABE DER STANDARDABWEICHUNG, DES MEDIANS UND DER SPANNWEITE

	Mittelwert + Standardabweichung	Median (Spannweite)
<b>Gesamt</b>	553 g ± 43 g	556 g (406g - 671g)
<b>Gruppe Stent</b>	553 g ± 53 g	554 g (406g - 671g)
<b>Gruppe Nahtmaterial</b>	560 g ± 37 g	550 g (491g - 625g)
<b>Gruppen Sham</b>	545 g ± 38,58 g	540 g (478g - 611g)

Quelle: Eigene Darstellung

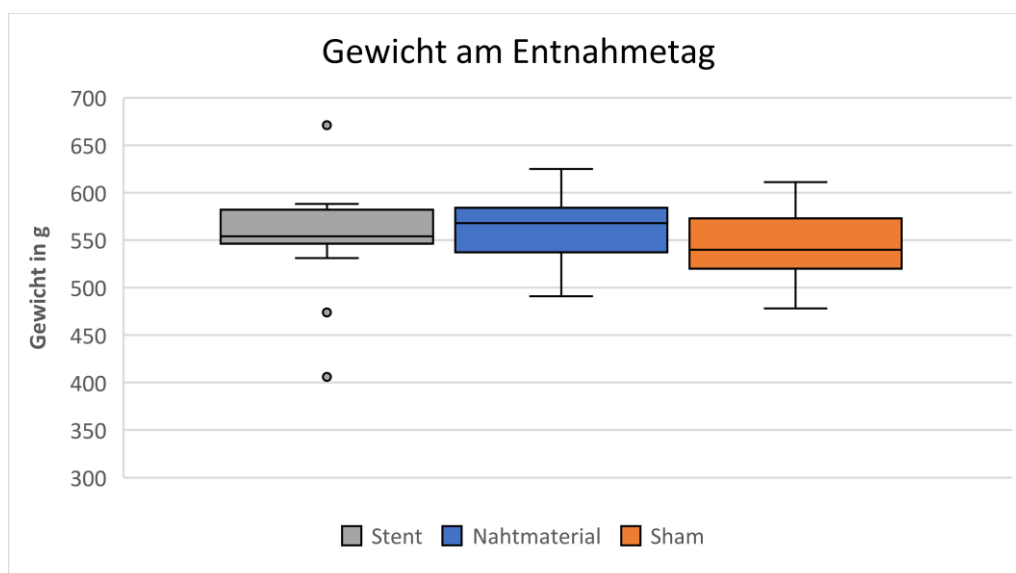


ABBILDUNG 13: GEWICHT AM TAG DER ENTNAHME  
IM BOXPLOT, WHISKER MARKIEREN DIE AUSREIßER. GRUPPEN: STENT, NAHTMATERIAL, SHAM (IN GRAMM)  
Quelle: Eigene Darstellung

Das Durchschnittsgewicht war am 1. Tag p.o. auf 316 g um 12 g im Durchschnitt gesunken. Ab dem 2. Tag stieg es wieder an, um dann am 3. Tag mit 328 g fast wieder den Ausgangswert erreicht zu haben.

Das am 21. Tag gemessene durchschnittliche Gewicht von 419 g stieg in den nächsten 2 Wochen um 62 g auf 481 g an. In den zwei darauffolgenden Wochen wurde wieder eine Steigerung von 43 g auf durchschnittlich 524 g erreicht. Dies endete mit einem durchschnittlichen Gewicht zum Entnahmezeitpunkt von 553 g.

### Gruppe *Stent*:

In der Gruppe *Stent* gab es in den ersten 24 Stunden nach der Operation einen Gewichtsverlust von durchschnittlich 21 g. Auch am 2. Tag verloren die Tiere noch Gewicht (3 g), um dann ab dem 3. Tag p.o. eine Gewichtszunahme zu verzeichnen. Somit konnte das durchschnittliche Startgewicht (399 g) nach einer Woche p.o. (388 g) fast wieder erreicht werden. Danach kam es bis zum 28. Tag zu einer stetigen Gewichtszunahme, die im weiteren Verlauf bis zur Entnahme wieder abnahm. Somit ergab sich in dieser Gruppe ein Endgewicht von 406 g bis 671 g.

### Gruppe *Nahtmaterial*:

In der Gruppe *Nahtmaterial* verloren die Tiere in den ersten 24 Stunden nach der Operation im Durchschnitt 14 g, im Laufe des ersten Tages p.o. dann nur noch marginal an Gewicht (0,4 g) und konnten ihr Durchschnittsgewicht vom Operationstag (310 g) nach einer Woche übertreffen (319 g). Bei Entnahme ergab sich in dieser Gruppe ein Gewicht von 491 g bis 625 g.

### Gruppe *Sham*:

Die Tiere aus der Gruppe *Sham* konnten ihr Gewicht in den ersten 24 Stunden nach der Operation halten, denn es gab einen durchschnittlichen Zuwachs von 0,2 g. Im Verlauf steigerten sie ihr Gewicht in der ersten Woche auf durchschnittlich 346 g und waren somit zu diesem Zeitpunkt 66 g schwerer als am Tag der Operation. In dieser Gruppe war das Endgewicht bei Entnahme bei 478 g bis 611 g.

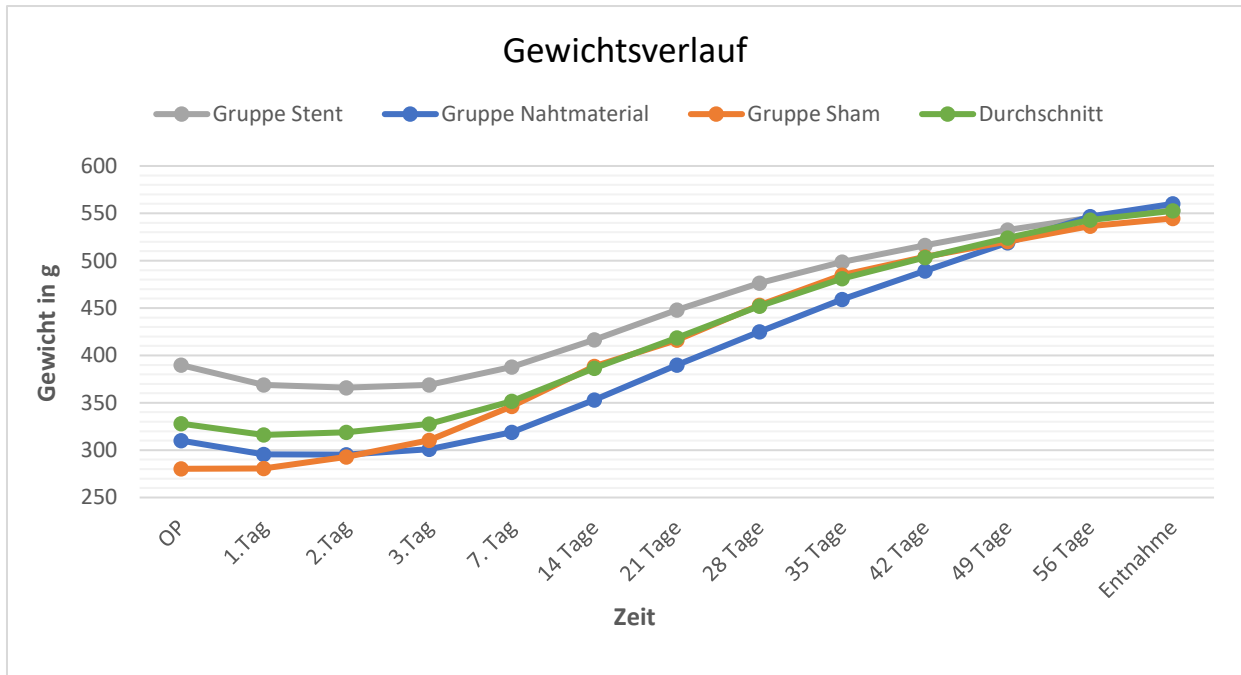


ABBILDUNG 14: GEWICHTSVERLAUF DER VERSUCHSTIERE  
60 TAGE POSTOPERATIV, MITTELWERT IN GRAMM  
Quelle: Eigene Darstellung

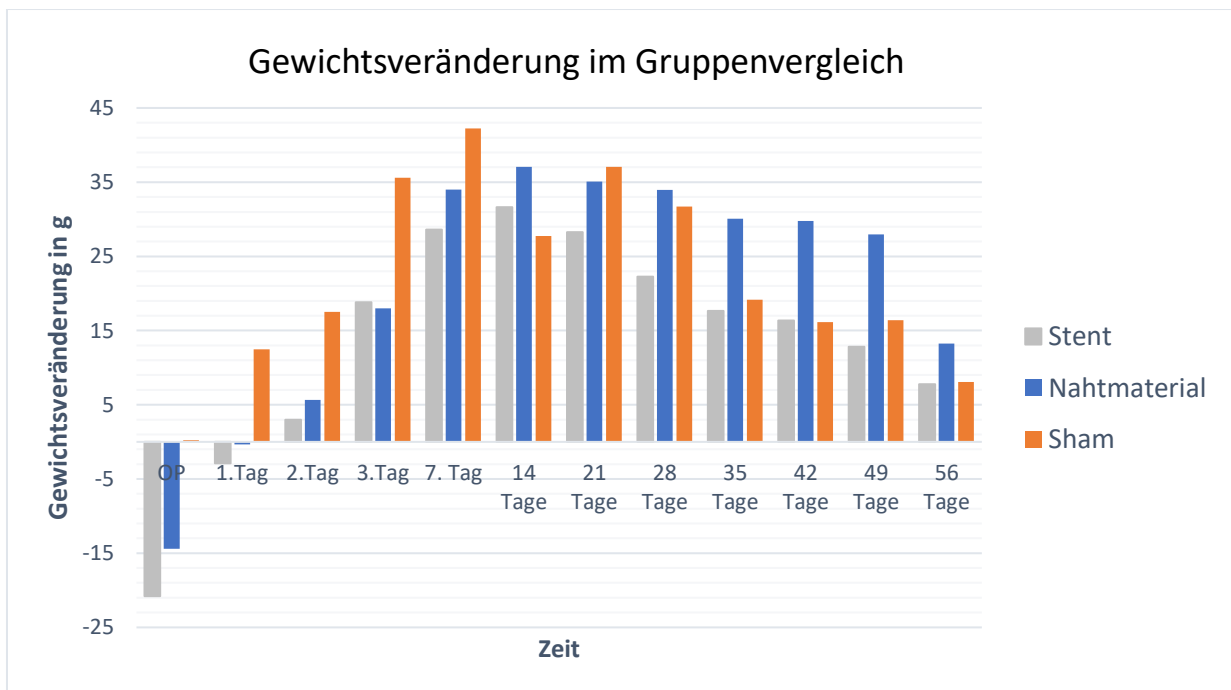


ABBILDUNG 15: GEWICHTSVERÄNDERUNG IM GRUPPENVERGLEICH  
ÜBER 60 TAGE, DIE WERTE GEBEN JEWEILS DIE GEWICHTSVERÄNDERUNG IN GRAMM ZUM NÄCHSTEN TAG/MESSPUNKT AN  
Quelle: Eigene Darstellung

Bei Betrachtung des Ausgangsgewichts sieht man, dass die Gruppe *Stent* gemittelt mit einem höheren Gewicht (390 g) als die anderen Gruppen (*Nahtmaterial* 310 g, *Sham* 280 g) in den Versuch gestartet ist. Deshalb wurde mit Hilfe einer multivariaten Regressionsanalyse (ANOVA) überprüft, ob dies den Verlauf der Gewichtsergebnisse beeinflusst. Bei einem p-Wert von 0,186 kann dieser Einfluss auf Grund fehlender Signifikanz verneint werden.

Weitere Ergebnisse der statistischen Auswertung ergaben, dass bei einem p-Wert 0,546 kein signifikanter Unterschied im Gewichtsverlauf zwischen den Gruppen *Nahtmaterial* und *Sham* besteht. Jedoch hat die Zugehörigkeit zu der Gruppe *Stent* den Gewichtsverlauf über alle Tage signifikant beeinflusst ( $p = 0,001$ ).

Die Voraussetzungen einer ANOVA (Normalverteilung und gleiche Varianz) sind in diesem Fall verletzt, jedoch gilt diese bei über dreißig Proben als robust.<sup>34, 35</sup> Um die Werte zu überprüfen, wurde zusätzlich eine ANCOVA für Messwiederholungen durchgeführt. Diese konnte die ermittelten Signifikanzen bestätigen. In Tabelle 13 und Tabelle 14 werden die Ergebnisse für die ANOVA und die ANCOVA dargestellt.

TABELLE 13: ERGEBNISSE DER ANOVA FÜR DEN GEWICHTSVERLAUF

	Value	SD	DF	t-value	p-value
intercept	313,213	8,668	622	36,136	0,000
day	4,008	0,051	622	78,472	0,000
Nahtmaterial	-7,38	12,127	49	-0,609	0,546
Stent	40,517	11,861	49	3,416	0,001
Multiple R <sup>2</sup>	0,799				
Adjusted R <sup>2</sup>	0,918				

TABELLE 14: ERGEBNISSE DER ANCOVA FÜR DEN GEWICHTSVERLAUF

	DF	Sum Sq	Mean Sq	f-value	Pr(<F)
group	2	221802,826	110901,913	135,198	5.088 x10 <sup>-49</sup>
factor (day)	11	4630563,609	420960,237	513,188	1.207 x10 <sup>-292</sup>
basew	1	509325,357	509325,357	620,913	4.776 x10 <sup>-94</sup>
group:factor (day)	22	121593,685	5527,940	6,738	4.011 x10 <sup>-18</sup>

ERGEBNISSE

residuals	587	481507,208	820,285		
Multiple R <sup>2</sup>	0,919				
Adjusted R <sup>2</sup>	0,914				

	Estimate	SD	t-value	Pr(> t )
(Intercept)	94,496	10,198	9,267	< 2 x10 <sup>-16</sup>
groupNahtmaterial	-4,637	9,856	-0,471	0,638
groupStent	16,727	10,105	1,655	0,098
factor(day)2	12,471	9,824	1,269	0,205
factor(day)3	30,000	9,824	3,054	0,002
factor(day)7	65,588	9,824	6,677	5,68 x10 <sup>-11</sup>
factor(day)14	107,823	9,824	10,976	< 2 x10 <sup>-16</sup>
factor(day)21	135,588	9,824	13,802	< 2 x10 <sup>-16</sup>
factor(day)28	172,647	9,824	17,575	< 2 x10 <sup>-16</sup>
factor(day)35	204,353	9,824	20,802	< 2 x10 <sup>-16</sup>
factor(day)42	223,529	9,824	22,754	< 2 x10 <sup>-16</sup>
factor(day)49	239,647	9,824	24,395	< 2 x10 <sup>-16</sup>
factor(day)56	256,059	9,824	26,066	< 2 x10 <sup>-16</sup>
factor(day)63	264,118	9,824	26,886	< 2 x10 <sup>-16</sup>
basew	0,664	0,027	24,918	< 2 x10 <sup>-16</sup>
groupNahtmaterial:factor(day)2	-12,823	13,893	-0,923	0,356
groupStent:factor(day)2	-15,36	13,698	-1,121	0,263
groupNahtmaterial:factor(day)3	-24,706	13,893	-1,778	0,076
groupStent:factor(day)3	-29,889	13,698	-2,182	0,029
groupNahtmaterial:factor(day)7	-42,294	13,893	-3,044	0,002
groupStent:factor(day)7	-46,644	13,698	-3,405	7,07 x10 <sup>-4</sup>
groupNahtmaterial:factor(day)14	-50,529	13,893	-3,637	3 x10 <sup>-4</sup>
groupStent:factor(day)14	-60,268	13,698	-4,400	1,29 x10 <sup>-05</sup>

groupNahtmaterial:factor(day)21	-41,235	13,893	-2,968	0,003
groupStent:factor(day)21	-56,422	13,698	-4,119	4,35 x10 <sup>-05</sup>
groupNahtmaterial:factor(day)28	-43,235	13,893	-3,112	0,002
groupStent:factor(day)28	-65,203	13,698	-4,760	2,44 x10 <sup>-06</sup>
groupNahtmaterial:factor(day)35	-41,000	13,893	-2,951	0,003
groupStent:factor(day)35	-74,631	13,698	-5,448	7,50 x10 <sup>-08</sup>
groupNahtmaterial:factor(day)42	-30,118	13,893	-2,168	0,031
groupStent:factor(day)42	-76,141	13,698	-5,558	4,14 x10 <sup>-08</sup>
groupNahtmaterial:factor(day)49	-16,471	13,893	-1,186	0,236
groupStent:factor(day)49	-75,925	13,698	-5,543	4,51 x10 <sup>-08</sup>
groupNahtmaterial:factor(day)56	-4,941	13,893	-0,356	0,722
groupStent:factor(day)56	-79,503	13,698	-5,804	1,06 x10 <sup>-08</sup>
groupNahtmaterial:factor(day)63	0,235	13,893	0,017	0,986
groupStent:factor(day)63	-79,784	13,698	-5,824	9,45 x10 <sup>-09</sup>

### 3.4 SCORE-SHEET

Durch das Score-Sheet wurde der Gesundheitszustand der Tiere für fünf Tage nach der Operation überwacht und beurteilt.

Der durchschnittliche Wert lag bei 0,54 am 1.Tag, 0,27 am 2.Tag, 0,12 am 3.Tag, 0,02 am 4. Tag, während alle Tiere über alle drei Gruppen am 5.Tag einen Score von 0 hatten.

In der Gruppe *Stent* wurde über die fünf Tage ein Score von 0,63 (1.Tag), 0,37 (2.Tag), 0,18 (3.Tag), 0,04 (4.Tag) und 0 (5.Tag) gemessen.

Die Gruppe *Nahtmaterial* hat folgende Werte erreicht: Am 1.Tag 0,65, am 2. Tag 0,35, am 3.Tag 0,15, am 4.Tag 0,02 und am 5.Tag 0.

Die Werte der Gruppe *Sham* waren am 1.Tag 0,33, am 2.Tag 0,08, am 3.Tag 0,03, am 4. und am 5.Tag 0.

Dies ist in der folgenden Tabelle noch einmal aufgeführt und in der Abbildung 16 graphisch dargestellt.

TABELLE 15: AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE DES SCORE-SHEETS  
 ÜBER DIE ERSTEN 5 TAGE P.O.

	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag
Stent	0,63	0,37	0,18	0,04	0
Naht	0,65	0,35	0,15	0,02	0
Sham	0,33	0,08	0,03	0	0
Durchschnitt	0,54	0,27	0,12	0,02	0

Quelle: Eigene Darstellung

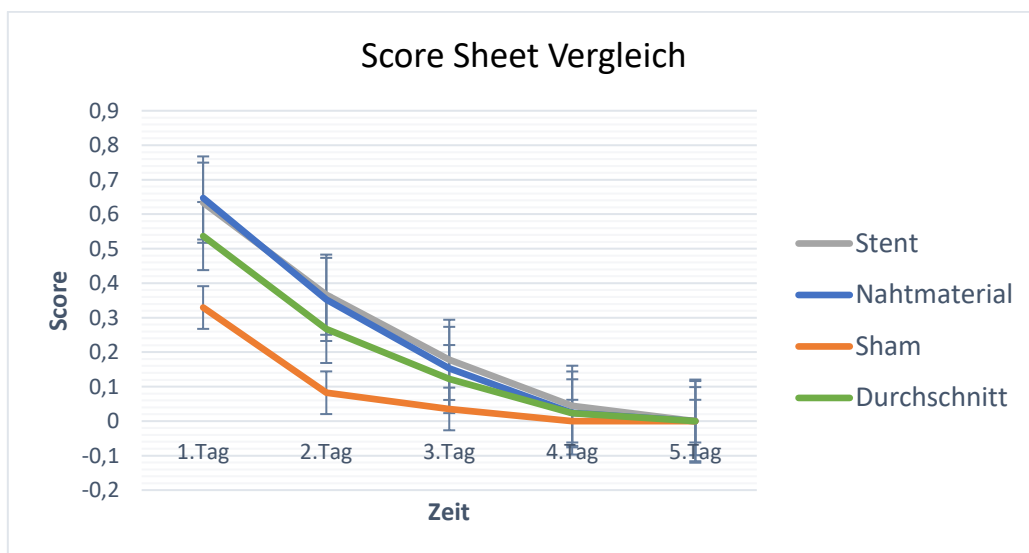


ABBILDUNG 16: ERGEBNISSE DES SCORE SHEETS  
 VERLAUF DER SCORES DER EINZELNEN OPERATIONSGRUPPEN ÜBER 5 TAGE P.O. ALS LINIENDIAGRAMM  
 Quelle: Eigene Darstellung

Initial erfolgte die Auswertung der Scores der einzelnen Gruppen mit einer ANOVA mit Messwiederholung, da die statistische Untersuchung der einzelnen Tage mit einfließen sollte. Auch wenn die Voraussetzungen einer ANOVA (Normalverteilung und gleiche Varianz) nicht gegeben sind, gilt diese bei über dreißig Proben als robust.<sup>34, 35</sup> Zudem erfolgte ein Paarvergleich der einzelnen Tage mittels Tukey-post-hoc-Test. Da die Voraussetzungen für die ANOVA verletzt waren, wurden die Ergebnisse überprüft und zusätzlich separate Kruskal-Wallis-Tests für den Vergleich der Gruppen an den jeweiligen Tagen durchgeführt. Es erfolgte eine Korrektur mittels Bonferroni auf multiples Testen und die Werte wurden mit dem Wilcoxon-Test einer post-hoc Analyse unterzogen. Beide Testverfahren ergaben einen signifikanten Unterschied über

die Tage 1 - 4 zwischen den Gruppen *Stent* und *Sham* (ANOVA: p-value < 0,001), sowie *Nahtmaterial* und *Sham* (ANOVA: p-value =< 0,001). Jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen *Stent* und *Nahtmaterial* (ANOVA: p-value = 0,904). Ergebnisse des Kruskal-Wallis- Tests mit Bonferroni-Korrektur sind in Tabelle 16 dargestellt. In Tabelle 17 werden die Ergebnisse des Wilcox-Tests dargestellt.

TABELLE 16: KRUSKAL-WALLIS-TEST MIT BONFERRONI-KORREKTUR  
 TAG 1 P.O. BIS 3 P.O. SIND SIGNIFIKANT, NICHT JEDOCH TAG 4 P.O.  
 TAG 5 P.O. (=0) AUS GRÜNDEN DER ÜBERSICHT NICHT DARGESTELLT

	Tag 1 p.o.	Tag 2 p.o.	Tage 3 p.o.	Tag 4 p.o.
Kruskal-Wallis	6,772 x10 <sup>-6</sup>	7,617 x10 <sup>-5</sup>	0,008	0,126
nach Bonferroni	2,709 x10 <sup>-5</sup>	3,047 x10 <sup>-4</sup>	0,033	0,502

TABELLE 17: WILCOX-TEST DER HISTOLOGISCHEN ERGEBNISSE  
 TAG 4 P.O. WURDE AUF GRUND FEHLENDER SIGNIFIKANZ UND TAG 5 P.O. (=0) AUS GRÜNDEN DER ÜBERSICHT NICHT DARGESTELLT, SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE ZWISCHEN GRUPPE SHAM UND NAHTMATERIAL SOWIE STENT ÜBER ALLE TAGE JEDOCH KEINE SIGNIFIKANZ ZWISCHEN STENT UND NAHTMATERIAL ÜBER ALLE TAGE

	Nahtmaterial			Sham		
	Tag 1 p.o.	Tag 2 p.o.	Tag 3 p.o.	Tag 1 p.o.	Tag 2 p.o.	Tag 3 p.o.
Sham	1,2 x10 <sup>-4</sup>	6 x10 <sup>-4</sup>	0,024	-	-	-
Stent	1	1	1	5,3 x10 <sup>-5</sup>	5,9 x10 <sup>-4</sup>	0,013

### 3.5 BLUT- UND URINANALYSE

Bei der Analyse des Blutes wurden die Leukozytenanzahl als Indikator für die Entzündungsreaktion und die Erythrozytenanzahl als Indikator für die Belastung und die Regeneration nach der Operation gemessen.

Im Urin wurden beide Parameter erhoben, um eine bestehende Irritation des Ureters nachweisen zu können.

Bei der Schwanzvenenpunktion konnten insgesamt bei 33 Tieren Werte ermittelt werden, davon bei 18 Tieren (55%) der Gruppe *Stent*, bei 10 Tieren (30%) der Gruppe *Nahtmaterial* und von 5 Tieren (15%) der Gruppe *Sham*.

Die Herzspitzenpunktion lieferte Werte für insgesamt 47 Tiere. Davon 18 Tiere (38%) aus der Gruppe *Stent*, 15 Tiere (32%) der Gruppe *Nahtmaterial* und 14 Tiere (30%) der Gruppe *Sham*.

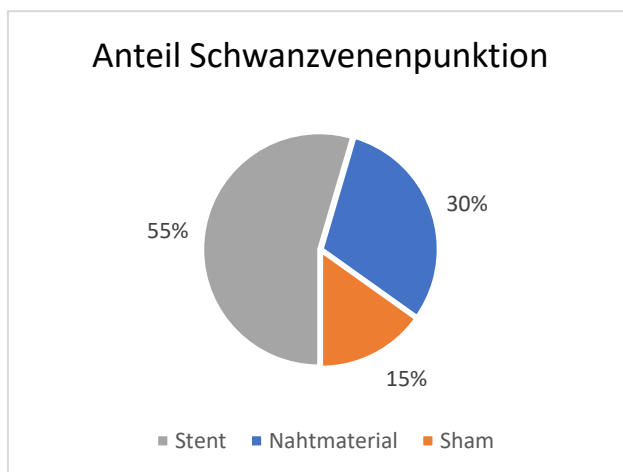


ABBILDUNG 17: ANTEIL SCHWANZVENENPUNKTION ANZAHL DER TIERE DER EINZELNEN GRUPPEN MIT ERFOLGREICHER SCHWANZVENENPUNKTION

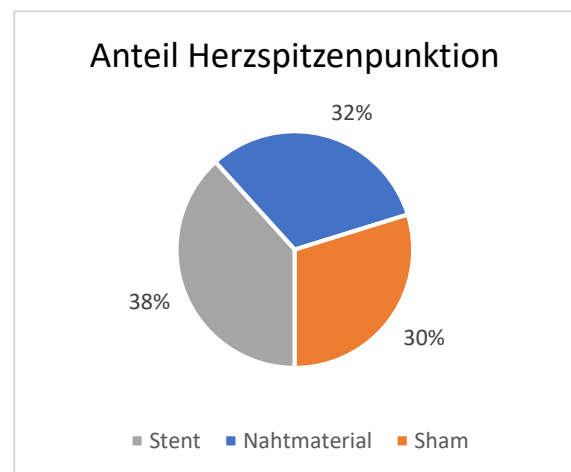


ABBILDUNG 18: ANTEIL HERZSPITZENPUNKTION ANZAHL DER TIERE DER EINZELNEN GRUPPEN MIT ERFOLGREICHER HERZSPITZENPUNKTION

Quelle: Eigene Darstellung

Die Messung der Leukozyten bei der Schwanzvenenpunktion ergab geringe Wertunterschiede in den Gruppe *Stent* (gerundet  $20 \times 10^9 /L$ ; SD:  $3,71 \times 10^9 /L$ ) und *Nahtmaterial* (gerundet  $20 \times 10^9 /L$ ; SD:  $6,13 \times 10^9 /L$ ), während die Gruppe *Sham* einen Mittelwert (mit Standardabweichung, SD) von  $24 \times 10^9 /L$ ; SD:  $7,5 \times 10^9 /L$  erreichte. Hieraus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede unter den einzelnen Gruppen (*Stent/Nahtmaterial*:  $p=0,885$ ; *Stent/Sham*:  $p=0,121$ ; *Nahtmaterial/Sham*:  $p=0,277$ ).

Bei der Herzspitzenpunktion fielen die Leukozytenwerte in allen Gruppen in den normwertigen Bereich ab.<sup>36</sup> Der Wert der Gruppe *Stent* war  $9 \times 10^9 /L$ ; SD:  $2,67 \times 10^9 /L$ , der Gruppe *Nahtmaterial*  $8 \times 10^9 /L$ ; SD:  $2,71 \times 10^9 /L$  und die Gruppe *Sham* erreichte einen Wert von  $7 \times 10^9 /L$ ; SD:

1,8 x10<sup>9</sup>/L. Auch hier zeigten sich in der weiterführenden statischen Aufarbeitung keine signifikanten Unterschiede (*Stent/Nahtmaterial*: p=0,685; *Stent/Sham*: p=0,079; *Nahtmaterial/Sham*: p=0,203).

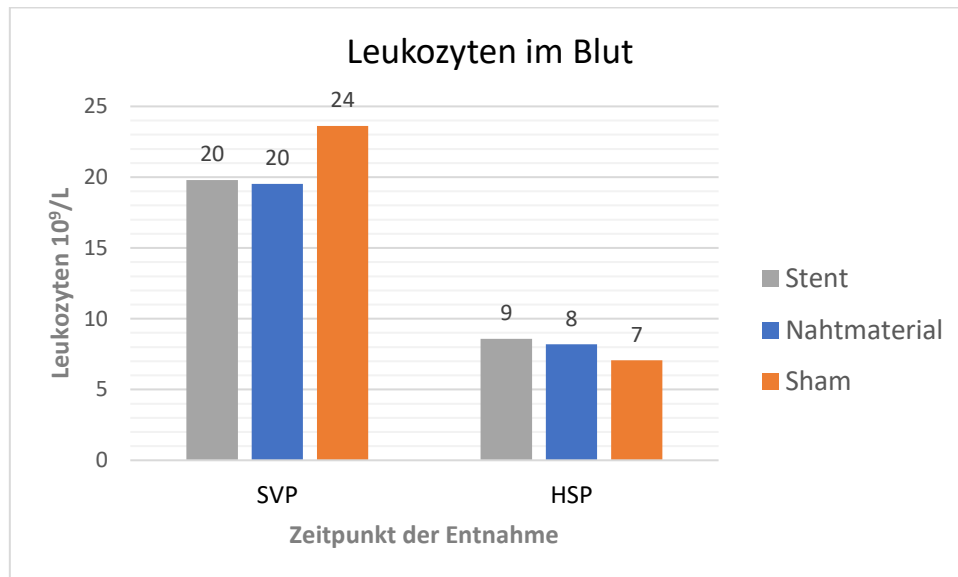


ABBILDUNG 19: LEUKOZYTEN IM BLUT

SCHWANZVENENPUNKTION (STENT/NAHT: P=0,885; STENT/SHAM: P=0,121; NAHT/SHAM: P=0,277) UND HERZSPITZENPUNKTION (STENT/NAHT: P=0,685; STENT/SHAM: P=0,079; NAHT/SHAM: P=0,203)

Quelle: Eigene Darstellung

Die Werte der Erythrozytenanalyse bewegten sich bei der Gruppe *Stent* im Bereich von 7,41 x10<sup>12</sup>/L; SD: 0,44 x10<sup>12</sup>/L, in der Gruppe *Nahtmaterial* knapp darunter bei 6,89 x10<sup>12</sup>/L; SD: 0,55 x10<sup>12</sup>/L und die Gruppe *Sham* lieferte einen Wert von 6,68 x10<sup>12</sup>/L; SD: 0,74 x10<sup>12</sup>/L. Daraus ergaben sich sowohl ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen *Stent* und *Nahtmaterial* (p=0,031) sowie *Stent* zu *Sham* (p=0,01). Zwischen den Gruppen *Nahtmaterial* und *Sham* zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied (p=0,38).

Die Analyse der Erythrozyten bei der Herzspitzenpunktion ergab einen Wert von 7,08 x10<sup>12</sup>/L; SD: 0,85 x10<sup>12</sup>/L in der Gruppe *Stent*, von 7,46 x10<sup>12</sup>/L; SD: 0,57 x10<sup>12</sup>/L in der Gruppe *Nahtmaterial* und von 7,22 x10<sup>12</sup>/L; SD: 0,75 x10<sup>12</sup>/L in der Gruppe *Sham*. Es konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden (*Stent/Nahtmaterial*: p=0,146; *Stent/Sham*: p= 0,634; *Nahtmaterial/Sham*: p=0,326).

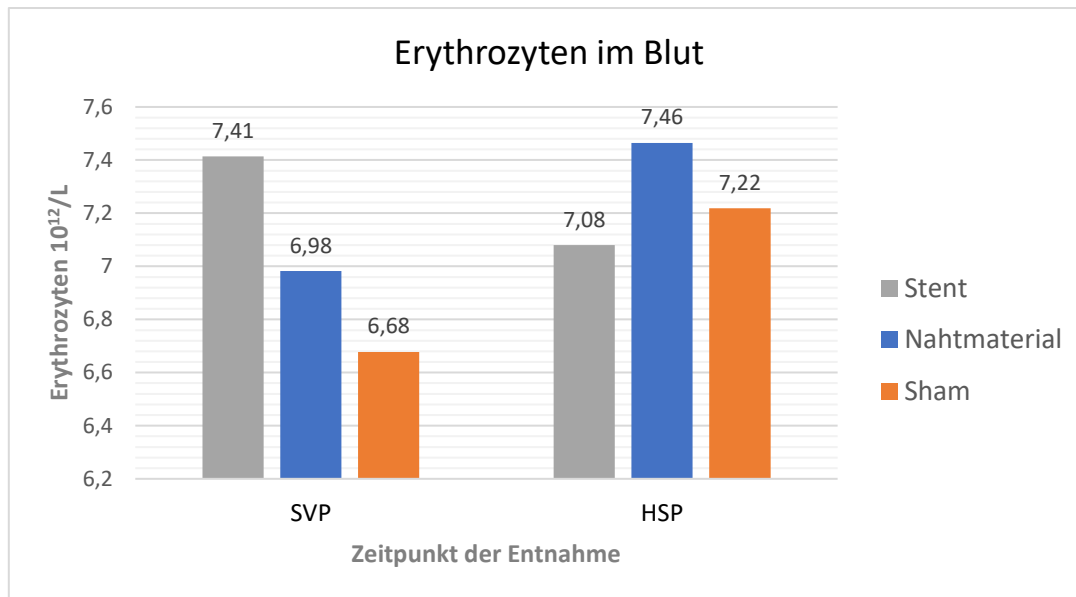


ABBILDUNG 20: ERYTHROZYTEN IM BLUT

SCHWANZVENENPUNKTION (STENT/NAHT:  $p=0,031$ ; STENT/SHAM:  $p=0,01$ ; NAHT/SHAM:  $p=0,38$ ) UND HERZSPITZENPUNKTION (STENT/NAHT:  $p=0,146$ ; STENT/SHAM:  $p=0,634$ ; NAHT/SHAM:  $p=0,326$ )

Quelle: Eigene Darstellung

Die Auswertung der Thrombozyten bei der Schwanzvenenpunktion ergab einen Wert von  $711 \times 10^9/L$ ; SD:  $28 \times 10^9/L$  in der Gruppe *Stent*, in der Gruppe *Nahtmaterial* einen Wert von  $604 \times 10^9/L$ ; SD:  $385 \times 10^9/L$  und die Gruppe *Sham* wurde mit  $381 \times 10^9/L$ ; SD:  $194 \times 10^9/L$  bemessen. Hieraus ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen *Stent* und *Sham* ( $p=0,027$ ). Die übrigen statistischen Auswertungen ergaben keine Signifikanz (*Stent/Naht*:  $p=0,411$ ; *Nahtmaterial/Sham*:  $p=0,251$ ).

Auch bei der Herzspitzenpunktion wurden die Thrombozyten ausgewertet. Es ergab sich ein Wert von  $849 \times 10^9/L$  SD:  $392 \times 10^9/L$  bei der Gruppe *Stent*, von  $886 \times 10^9/L$ ; SD:  $270 \times 10^9/L$  bei der Gruppe *Nahtmaterial* und ein Wert von  $933 \times 10^9/L$ ; SD:  $336 \times 10^9/L$  bei der Gruppe *Sham*. In der statistischen Aufarbeitung ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (*Stent/Nahtmaterial*:  $p=0,81$ ; *Stent/Sham*:  $p=0,165$ ; *Nahtmaterial/Sham*:  $p=0,093$ ).

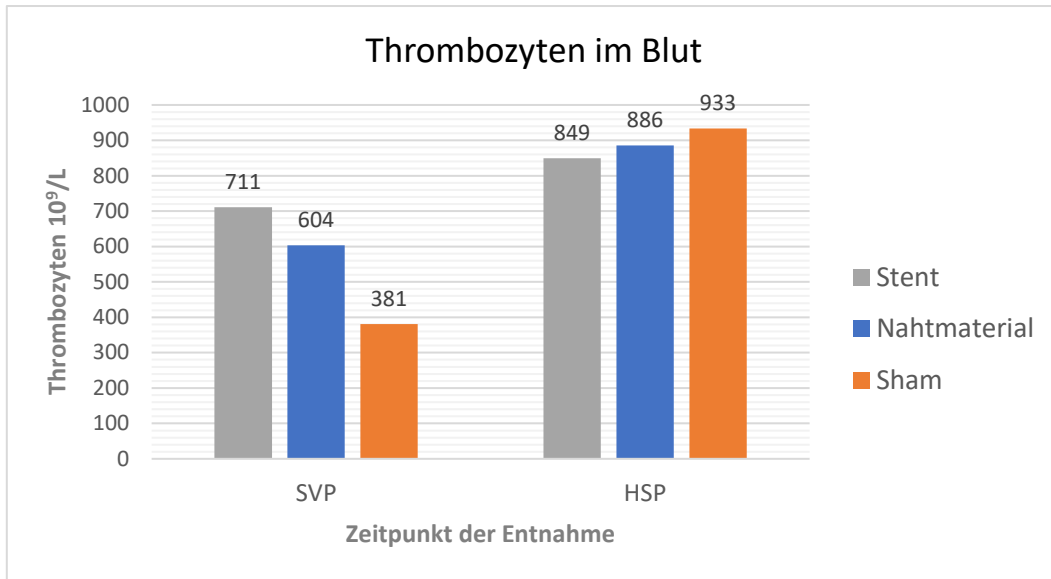


ABBILDUNG 21: THROMBOZYTEN IM BLUT

SCHWANZVENENPUNKTION (STENT/NAHT:  $P=0,411$ ; STENT/SHAM:  $P=0,027$ ; NAHT/SHAM:  $P=0,251$ ) UND HERZSPITZENPUNKTION (STENT/NAHT:  $P=0,81$ ; STENT/SHAM:  $P=0,165$ ; NAHT/SHAM:  $P=0,093$ )

Quelle: Eigene Darstellung

Bei der Urinanalyse konnten 28 Tiere ausgewertet werden. Davon 15 Tiere (54%) aus der Gruppe *Stent*, 7 Tiere (25%) der Gruppe *Nahtmaterial* und 6 Tiere (21%) aus der Gruppe *Sham*.

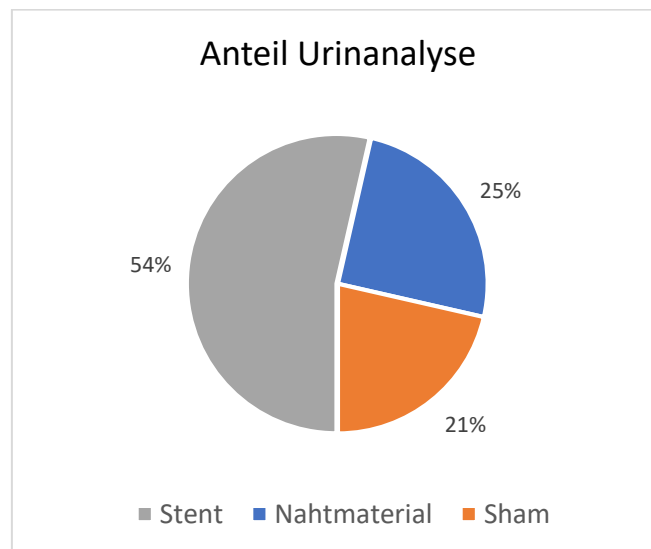


ABBILDUNG 22: ANTEIL DER GRUPPEN BEI DER URINANALYSE

Quelle: Eigene Darstellung

Die durchschnittliche Leukozytenzahl im Urin der Tiere war zum Zeitpunkt der Entnahme bei 135 / $\mu$ L; SD: 191/ $\mu$ L in der Gruppe *Stent*, bei 182 / $\mu$ L; SD: 220/ $\mu$ L in der Gruppe *Nahtmaterial* und bei 183 / $\mu$ L; SD: 245/ $\mu$ L in der Gruppe *Sham*. Es konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden (*Stent/Nahtmaterial*:  $p=0,563$ ; *Stent/Sham*:  $p>0,999$ ; *Nahtmaterial/Sham*:  $p=0,674$ ).

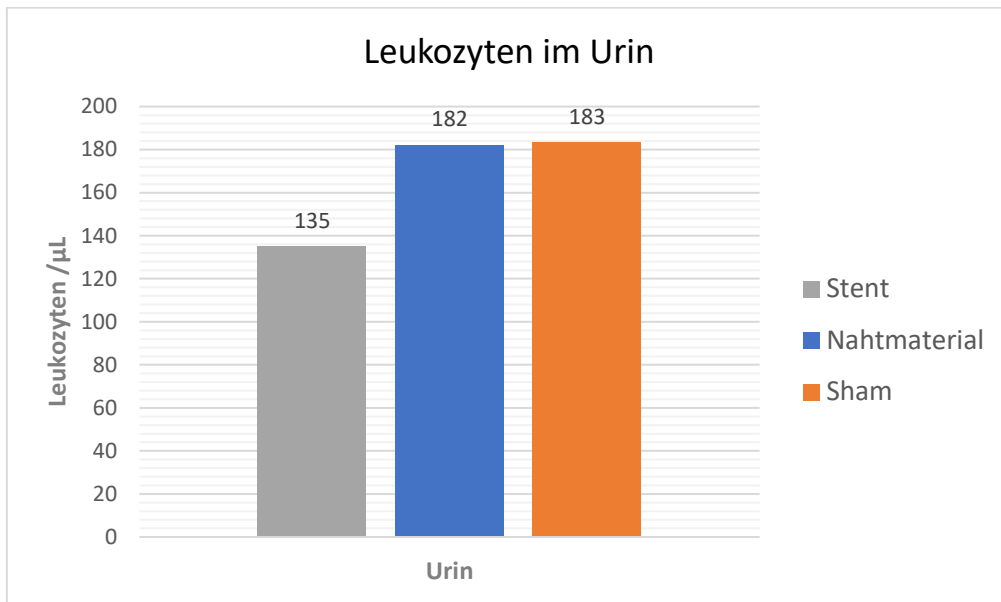


ABBILDUNG 23: LEUKOZYTEN IM URIN  
 (STENT/NAHT:  $P=0,563$ ; STENT/SHAM:  $P>0,999$ ; NAHT/SHAM:  $P=0,674$ )  
 Quelle: Eigene Darstellung

Die Erythrozytenanzahl im Urin der Gruppe *Stent* betrug  $148 \mu\text{L}$ ; SD:  $100/\mu\text{L}$  in der Gruppe *Nahtmaterial*  $169 \mu\text{L}$ ; SD:  $110/\mu\text{L}$  und in der Gruppe *Sham*  $129 \mu\text{L}$ ; SD:  $103/\mu\text{L}$ . Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (*Stent/Nahtmaterial*:  $p=0,67$ ; *Stent/Sham*:  $p=0,704$ ; *Nahtmaterial/Sham*:  $p=0,514$ ).

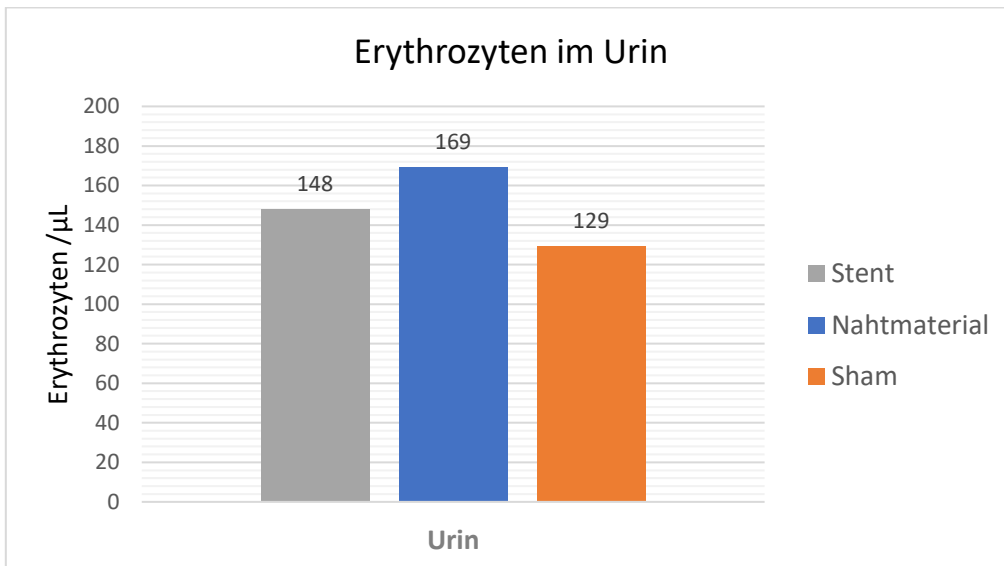


ABBILDUNG 24: ERYTHROZYTEN IM URIN  
 (STENT/NAHT:  $P=0,67$ ; STENT/SHAM:  $P=0,704$ ; NAHT/SHAM:  $P=0,514$ )  
 Quelle: Eigene Darstellung

## IV. DISKUSSION

---

Um Einblicke in die Verträglichkeit und Funktionstüchtigkeit eines Harnleiterstents zu erhalten, wurde ein Kleintiermodell etabliert; dabei wurde der Heilungsprozess unter Kriterien wie Entzündungsreaktionen, Urothelveränderungen und postoperativer Belastung beobachtet.

### 4.1 AUSWERTUNG OPERATION UND MATERIAL

---

Für das Modell wurden Ratten als Versuchstiere gewählt, da sie relativ geringe Kosten verursachen und somit größere Gruppen gebildet werden konnten. Dadurch konnte nicht nur eine Tendenz dargestellt, sondern eine statistisch signifikante Aussage getroffen werden. Zudem sind Ratten leicht zu pflegen und eine aseptische Operation ist sehr gut an ihnen durchzuführen<sup>37</sup>. Diese Annahme hat sich auch während der Studie bestätigt. Die Tiere konnten technisch einfach, das heißt ohne Intubation, in Narkose versetzt werden und im Gegensatz zum Versuchstier Schwein von einer Person operiert werden. Dies führte zu einer Vereinfachung des Studienverlaufs. Allerdings wurde die Durchführung der Operation auf Grund des geringen Durchmessers des Ureters der Ratte erschwert. So erwiesen sich die Applikation des Stents und die Anastomosennaht für den Operateur als chirurgische Herausforderungen.

Für die Anastomose des Ureters wurde eine „End-zu-End“-Technik genutzt. Diese ist technisch anspruchsvoll, bringt jedoch laut Pahlavan et al. die besten Langzeitergebnisse und wird auch von Schumacher et al., Asfar et al., Oesterwitz et al. empfohlen. Auch bei der vorliegenden Studie zeigten die Tiere keine Beeinträchtigung des Heilungsverlaufs nach der aseptischen Operation. Die oberflächliche Wundheilung der Bauchnaht wies zu keinem Zeitpunkt Zeichen einer Infektion oder anderer Wundheilungsstörungen auf.<sup>37-40</sup>

Bezüglich der Nahttechnik beschreiben Lamesch et al. bei 10-0/0,30 monofilem Nahtmaterial ( $\varnothing$  0,02 mm), dass mit dieser Stärke sehr gute Ergebnisse erzielt werden können, und erläutern, dass dünneres Nahtmaterial (11-0/0,10 monofil,  $\varnothing$  0,01 mm) zu keinem besseren Ergebnis führen würde. Eigene Versuche und die Ergebnisse von Maruschke et al. ergaben allerdings, dass durch 11-0 Nahtmaterial weniger traumatische Läsionen erzeugt werden. Ein weiterer Vorteil ist eine geringere entzündliche Reaktion auf das Nahtmaterial. Das erleichterte in Folge die Beurteilung der Entzündungsreaktion des Uretergewebes. Denn erwiesenermaßen bildet sich um das Nahtmaterial ein Fadengranulom, da der Körper versucht, Fremdmaterial einzukapseln. Somit ist die Differenzierung zwischen unerwünschten Entzündungsreaktionen und denen, die man versuchsbedingt erwarten kann, leichter. Auch Degner et al. präferieren

in ihrer Arbeit an Katzen 11-0 Nahtmaterial und empfehlen diese Fadenstärke auch für Untersuchungen an Ratten. So hat sich das 11-0 Nahtmaterial in dieser Studie ebenfalls bewährt, da auch die extramuköse Nahttechnik, die schon 1992 von Castejon et al. beschrieben wurde, durch den geringen Durchmesser des Nahtmaterials leichter durchgeführt werden konnte.<sup>31, 41–43</sup>

Bei der Auswahl des Stentmaterials wurde ein Polyurethankatheter gewählt, da sich dieses Material auch schon in vorherigen Studien als gut verträglich erwiesen hatte.<sup>44</sup> Auch Polyimid könnte als Stentmaterial in nachfolgenden Studien in Erwägung gezogen werden, denn Wang et al. konnten in einer aktuellen Studie zeigen, dass sich Polyimid auf Grund einer guten Biokompatibilität und ausbleibender Migration in die Blase eignet.<sup>45</sup>

## 4.2 HISTOLOGISCHE AUSWERTUNG

---

Mit der Einteilung der Versuchstiere in drei Gruppen konnte eine gute Vergleichbarkeit hergestellt werden. Die zunehmende Invasivität der Operation beginnend von der Gruppe *Sham*, über die Gruppe *Nahtmaterial* bis hin zur Gruppe *Stent* ließ Aussagen darüber zu, in wie weit der Stent das umliegende Gewebe beeinflusste.

Denn wenn man die histologische Auswertung der Gruppen *Stent* und *Nahtmaterial* betrachtet, fällt auf, dass es in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Fibrosegrades oder eventueller Urothelveränderungen gibt; erste Ergebnisse zeigten einen signifikant höheren Wert der Gruppe *Stent* bei der Entzündungsreaktion. Dies führte zu der Vermutung, dass der im Ureter verbleibende Stent einen permanenten Reiz auf das Uretergewebe ausübt und somit eine Entzündungsreaktion auslöst und diese bestehende Reaktion unterhält. Nach der Bonferroni-Korrektur ließ sich diese Signifikanz jedoch als Fehler des multiplen Testens identifizieren. Die Gruppe *Nahtmaterial* zeigte auch Entzündungsreaktionen, die allerdings geringer waren, da das resorbierbare Nahtmaterial vermutlich keinen dauerhaften Reiz auf das umgebende Gewebe auslöste. Auch Bégin et al. dokumentieren diese Beobachtung. Sie beschreiben keine morphologischen Unterschiede im Heilungsverlauf zwischen der Gruppe mit Stent und der Gruppe ohne Stent, beobachten jedoch auch epitheliale Metaplasien und eine Entzündung in Form von subepithelialen Lymphozyten in der Gruppe *Stent*.<sup>46</sup> Dem gegenüber stehen die Erkenntnisse der Arbeitsgruppen Degner et al. und Bhatnagar et al. Sie erkennen im Stent ein wichtiges Gerüst für die Anastomose und geben an, dass während der Heilungszeit des Ureters, die von ihnen mit  $\pm 42$  Tagen angegeben wird, eine intraluminale Unterstützung wichtig ist, um das Risiko von Komplikationen zu reduzieren. Allerdings sollte dafür gewebefreundliches Stentmaterial genutzt werden.<sup>42, 47</sup> Auch Hölzl et al. sprechen sich für eine

---

Stenteinlage aus, denn sie kommen zu dem Ergebnis, dass die Muskelschicht des Ureters in der Gruppe mit Stent gut regeneriert und weniger fibrotisches Bindegewebe gebildet wird als in der Gruppe ohne Stent.<sup>48</sup> Soria et al. hingegen stellten im Schweinemodell und nach Ureterligatur 21 Tage als optimale Liegedauer für den Stent fest, weil dadurch weniger intramuraler Schaden im Ureter ausgelöst und das Risiko für eine aufsteigende Infektion über den Stent verringert wird.<sup>49</sup>

Bei der Analyse der Scores der Gruppe *Sham* stellt sich die Frage, warum das Uretergewebe Auffälligkeiten aufweist, obwohl der Ureter in dieser Gruppe kein Trauma erlitten hat. Wie bei Pahlavan et al. beschrieben, lässt sich diese Veränderung am ehesten damit erklären, dass in dieser Gruppe, obwohl der Ureter nicht direkt verletzt wurde, periureterales Gewebe während der Präparation des Ureters in Mitleidenschaft gezogen wurde und somit die Gefäßversorgung des Ureters beeinträchtigt wurde. Dies kann als eine Erklärung für die Veränderung des Uretergewebes angesehen werden.<sup>38</sup> Auch Schumacher et al. beschreiben diesen Sachverhalt und weisen darauf hin, dass möglichst wenig periureterales Gewebe verletzt und Gefäßschäden verhindert werden sollten.<sup>37</sup>

Eine weitere Auffälligkeit ist die Zunahme der Fibrosierung in der Gruppe *Stent*, vermutlich hervorgerufen durch die Reizkombination von Fremdkörper und Nahtmaterial. Das Ergebnis widerspricht nur im ersten Moment der Beobachtung von Hölzl et al., denn der dortige geringe Fibrosierungsgrad ist wahrscheinlich auf die Biodegradierbarkeit des dort verwendeten Stents zurückzuführen.<sup>48</sup>

Überraschend ist der signifikante Unterschied bezüglich der Urothelveränderungen zwischen den Gruppen *Nahtmaterial* und *Sham*. Eine mögliche Hypothese zur Erklärung wäre das Prinzip der 'letzten Wiese'.<sup>50</sup> Es ist vorstellbar, dass durch die Operation die Gefäßversorgung des Ureters unterbrochen wird. Die hierdurch entstandene Hypoxie schädigt zuerst die Zellen, die am weitesten vom kapillaren Endstromgebiet entfernt sind. Dies könnte begründen, warum es zu Zeichen reaktiver Regeneration des Urothels kommt. Auch Frazier et al. beschreiben das Urothel als sehr anfällig für eine hyperplastische Reaktion. Wie schon in der Einleitung beschrieben, erzeugen die Zellen der Superfizialschicht (*umbrella cells*) mit den Verbindungen (*tight junctions*, *zonulae occludentes*, *zonulae adherentes*) eine dichte urotheliale Barriere. Diese wird durch das Operationstrauma beschädigt und kann somit ihre Funktion nicht mehr ausreichend ausüben; deswegen kommt es zu reaktiven Urothelveränderungen.<sup>51</sup>

Aus dieser Studie kann geschlossen werden, dass sechzig Tage für die urotheliale Wundheilung ausreichend sind. Denn alle Tiere wiesen in den histologischen Schnitten eine wiederhergestellte Tunica muscularis auf, die als Leitstruktur der Wundheilung angesehen werden kann<sup>46, 52</sup> (siehe Abbildung 25). Die Tatsache, dass in der Gruppe *Stent* bei der Entnahme bei 61,1% Tieren eine Dilatation des Ureters proximal der Anastomose zu sehen war, die bei der Gruppe *Nahtmaterial* nur zu 11,77% beobachtet werden konnte, lässt die Annahme zu, dass

---

eine Liegezeit von sechzig Tagen bei einem nativen PUR-Stent zur einer Obstruktion des Ureters führt. Diese könnte durch eine Inkrustation des Stents hervorgerufen werden. Insofern wäre eine anschließende Studie interessant und aufschlussreich, die die Anastomosenheilung in Proportionalität zum Dilatations- und Inkrustationsgrad bei verschiedenen Zeitintervallen (Heilungsdauer von 20/40/<60 Tage) untersucht.

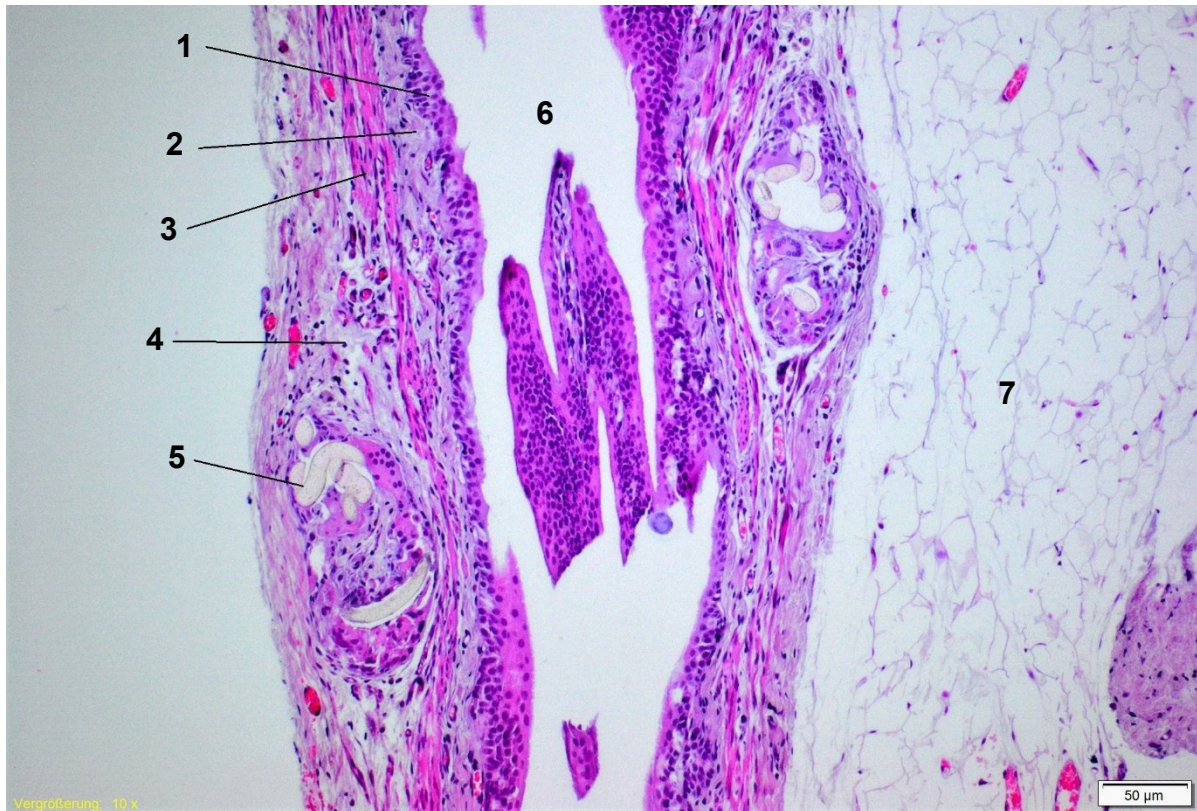


ABBILDUNG 25: ANASTOMOSENBEREICH IM HISTOLOGISCHEN SCHNITT  
TUNICA MUCOSA (1), LAMINA PROPRIA (2), TUNICA MUSCULARIS (3), TUNICA ADVENTITIA (4), ANASTOMOSENNAHT MIT FADENGRANULOM (5), URETERLUMEN (6) UND PERIURETERALES FETTGEWEBE (7), HE, 10X

### 4.3 AUSWERTUNG DES GEWICHTSVERLAUFS

---

Die Bestimmung des Gewichtsverlaufs war gut durchführbar, da die Ratten auf Grund ihres ausgeglichenen Gemüts ruhig in der Schalenwaage saßen und genaue Messungen erhoben werden konnten.

In den ersten Tagen nach der Operation zeigten sich deutliche Unterschiede in der Gewichtsentwicklung der Tiere. Während die Gruppe *Sham* in den ersten 24 Stunden nach der Operation keine Gewichtsverluste anzeigte und im Durchschnitt sogar eine leichte Zunahme (0,2 g) verzeichnete, kam es sowohl in der Gruppe *Nahtmaterial* (14 g) als auch der Gruppe *Stent* (21 g) zu einem deutlichen Gewichtsverlust. Dies lässt sich sicher auf die geringere Belastung der Gruppe *Sham* sowohl während der Operation als auch danach zurückführen. Denn die Operationen unterscheiden sich auf Grund der Intensität des ausgelösten Traumas, da das Durchtrennen des Ureters und die Applikation des Nahtmaterials oder des Stents eine wesentlich höhere Belastung darstellt. Zusätzlich dauerte die *Sham*-Operation im Schnitt 40,06 Minuten, während die Tiere der Gruppe *Nahtmaterial* 79,35 Minuten und die Tiere der Gruppe *Stent* durchschnittlich 92,88 Minuten operiert wurden. Somit waren die Gruppen *Nahtmaterial* und *Stent* mehr Narkosemittel ausgesetzt und ihr Metabolismus war im Durchschnitt fast doppelt so lange/ oder länger reduziert, was einen wesentlichen Einfluss auf die postoperative Regeneration hat.

Bei Betrachtung der raschen, postoperativen Gewichtszunahme der Gruppe *Sham* hätte vermutet werden könnte, dass das geringere Ausgangsgewicht ein Indikator für ein größeres Wachstumspotenzial war. Diese Vermutung konnte durch die Ergebnisse der Regressionsanalyse und der anschließenden ANOVA ausgeschlossen werden. Deren Resultate besagen, dass das Ausgangsgewicht keinen Einfluss auf die Gewichtsentwicklung hat ( $p = 0,186$ ). Ausschlaggebend für die Gewichtsverluste in der Gruppe *Stent* (auch zu einem geringeren Grad in der Gruppe *Nahtmaterial*) ist die invasivere Operation.

Betrachtet man das mittlere Endgewicht der Tiere, fällt auf, dass trotz sehr unterschiedlichem Startgewicht die Abschlussgewichte bei der Entnahme mit 553 g in der Gruppe *Stent*, 560g in der Gruppe *Nahtmaterial* und 555g in der Gruppe *Sham* nah beieinander liegen. Dies überschneidet sich sowohl mit den Angaben des Zuchtinstituts der Ratten als auch mit Angaben in den Arbeiten von Brower et al. und Archer et al. zum Thema Körpergewichtszunahme und Wachstumscharakteristika bei Sprague-Dawley Ratten.<sup>53, 54</sup> In den Daten der Charles River Laboratories wird eine Wachstumskurve mit einer Plateauphase zwischen 350 g und 600 g ab 15 Wochen Lebenszeit angezeigt.<sup>36</sup> Die Tiere der drei Gruppen haben sich somit gegen Ende des Versuchs an das erwartete Maximalgewicht angeglichen.

---

Abschließend kann man sagen, je invasiver die Operation war, desto höher ist der Gewichtsverlust ausgefallen; diese Beobachtung kann als Zeichen einer postoperativen Belastungsreaktion gewertet werden. Die dominante Darstellung des Gewichtsverlaufs zur Beurteilung der postoperativen Belastungsreaktion wurde gewählt, da der Gewichtsverlust ein frühzeitiger Indikator für pathologische Prozesse ist. Interessant ist jedoch, dass der im Ureter liegende Stent wohl keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die langfristige Gewichtszunahme und damit die Regeneration und das Wachstum der Tiere hatte. Denn nach Abheilen des Operationstraumas erreichten alle Gruppen in der gleichen Zeit die Plateauphase des Maximalgewichts.

#### 4.4 SCORE SHEET

---

Bei Tierversuchen ist das Score-Sheet einerseits eine Maßnahme, um das Wohlbefinden der Tiere beurteilen zu können und gegebenenfalls entsprechend zu handeln; andererseits war es im Fall dieser Dissertation gleichzeitig ein Werkzeug, um die Auswirkungen der unterschiedlichen Operationen auf die einzelnen Gruppen erfassen zu können.

Wie schon in der Tabelle 12 (Auswertung der Ergebnisse des Score Sheets, Seite: 38) zu erkennen ist, sind die Werte der Gruppen *Stent* und *Nahtmaterial* relativ gleich und ohne signifikanten Unterschied. Jedoch lässt sich aus beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied in den Scores im Vergleich zur Gruppe *Sham* ziehen. Da der Score ein Instrument zur umfassenden Beurteilung des Gesundheitszustands des Tieres ist, lässt sich dieses Ergebnis am ehesten damit erklären, dass die Tiere aus der Gruppe *Sham* auf Grund der weniger invasiven und traumatisierenden Operation geringer beeinträchtigt waren und sich von den Folgen der Operation schneller wieder erholten. Daher erreichten sie über alle Tage niedrigere Scorewerte.

Auf Grund des guten Heilungsverlaufs hatte kein Tier am 5. Tag einen Scorewert über 0. Dieser komplikationslose Verlauf mag etwas überraschend erscheinen, unterstreicht jedoch die Aussage, dass sich Ratten auf Grund ihrer raschen Regenerationsfähigkeit sehr gut für Tierversuche eignen und lokale Ereignisse, wie in diesem Fall eine Anastomose, gut beurteilbar sind. Abschließen kann man sagen, dass das Score Sheet ein einfaches und aufschlussreiches Werkzeug war, um sowohl einen Eindruck über die körperliche Verfassung, den Heilungsverlauf und auch erste vergleichbare Werte über die Tiere zu erhalten.

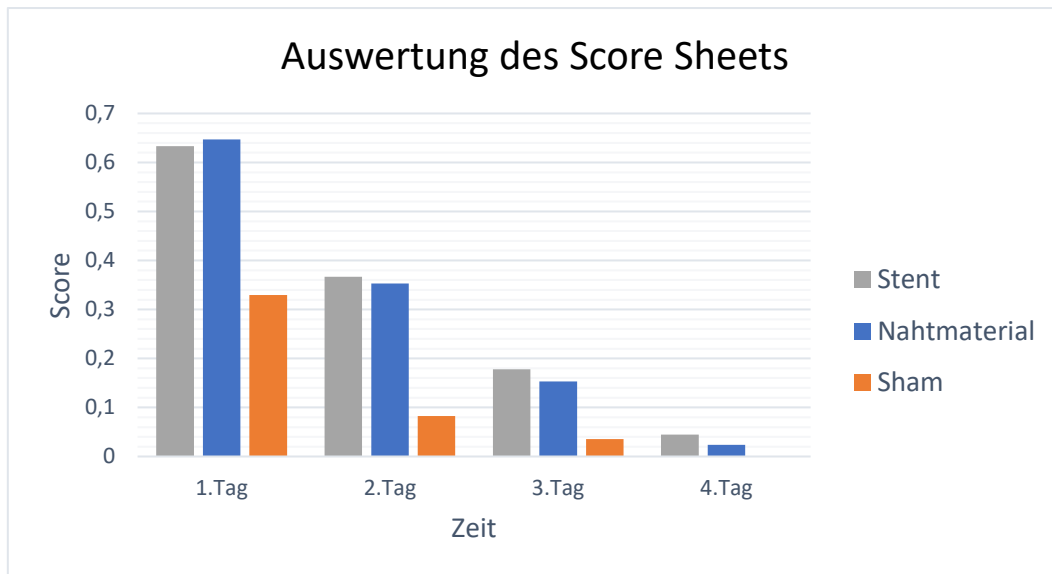


ABBILDUNG 26: AUSWERTUNG DES SCORE SHEETS

DER SIGNIFIKANTE UNTERSCHIED IM HEILUNGSVERLAUF DER ERSTEN TAGE P.O. DER GRUPPEN STENT/NAHTMATERIAL GEGENÜBER DER GRUPPE SHAM IST ZU ERKENNEN, DER 5. TAG WURDE ZUR BESSEREN DARSTELLUNG WEGGELASSEN, DA ÜBER ALLE GRUPPEN EIN SCORE VON 0 ERREICHT WURDE

Quelle: Eigene Darstellung

#### 4.5 BLUT- UND URINANALYSE

Auf Grund des geringen Durchmessers der Schwanzvene einer Ratte gestaltete sich die Blutentnahme, trotz Dilatation in warmem Wasser, häufig als schwierig. Dies führte dazu, dass nur bei 33 Tieren eine Schwanzvenenpunktion durchgeführt werden konnte. Im Vergleich hierzu war die Herzspitzenpunktion auf Grund der größeren Punktionsfläche leichter durchzuführen und ergab bei 47 Tieren ein Ergebnis. Zusätzlich waren einige Proben auf Grund von Hämostase am Analysegerät nicht auswertbar.

Die Punktion der Blase gestaltete sich als gut durchführbar, jedoch konnten viele Proben auf Grund der zu geringen Probenmenge nicht ausgewertet werden; die Tiere urinierten häufig stressbedingt schon bei der Entnahme aus dem Käfig, weswegen am Ende der Operation nur wenig Probenmaterial aus der Blase zu entnehmen war. So konnte nur bei 28 Tieren ein verwertbares Messergebnis erzielt werden.

Bei der Schwanzvenenpunktion eine Woche nach der ersten Operation konnten in allen drei Versuchsgruppen im Blut erhöhte Leukozytenwerte ohne signifikanten Unterschied nachgewiesen werden. Dies kann als akute Entzündungsreaktion auf das Trauma der Operation gewertet werden. Die Herzspitzenpunktion bei Entnahme ergab Werte, die dann wieder auf eine normwertige Anzahl gefallen waren. Auch hier ließ sich keine Signifikanz ermitteln. Das lässt darauf schließen, dass die durch die Operation ausgelöste Entzündungsreaktion im Verlauf

der Heilung kompensiert wurde. Eine isolierte Leukozytose in der Gruppe *Stent* wäre als chronische Entzündungsreaktion denkbar gewesen, ausgelöst durch den im Ureter liegenden Katheter. Dies konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Somit wurde die Leukozytose nur als unspezifische Reaktion auf das Operationstrauma und nicht als Nachweis einer lokalen Entzündungsreaktion gewertet.

Die Erythrozytenanzahl im Blut war sowohl bei der Schwanzvenenpunktion als auch bei der Herzspitzenpunktion normwertig.<sup>55</sup> Daraus lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass die Operation, ob mit Ligatur des Ureters oder ohne wie in der Gruppe *Sham*, keinen hämodynamischen Einfluss auf die Versuchstiere hatte. Die Auswertung der Herzspitzenpunktion ergab keine Signifikanzen. Jedoch ergab sich ein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen der Schwanzvenenpunktion der Gruppe *Stent* zu den Gruppen *Nahmaterial* und *Sham*. Dies lässt sich mit einer kompensatorischen Erhöhung nach dem größeren Operationstrauma der Gruppe *Stent* erklären.

Bei der Analyse der Thrombozytenanzahl im Blut fällt auf, dass die Werte sowohl bei der Schwanzvenenpunktion als auch der Herzspitzenpunktion unterhalb des vom Züchter (Charles River Laboratories) angegebenen Normwertes von  $1630,91 \times 10^9 / L (\pm 406,29)$  liegen.<sup>55</sup> Während sich die Werte in der Herzspitzenpunktion um  $890 \times 10^9 / L$  ordnen und somit knapp bei der Hälfte des Normwertes sind, fallen die Werte bei der Schwanzvenenpunktion noch geringer aus. Dies könnte mit dem Operationstrauma und den damit verbundenen Reparationsvorgängen zusammenhängen, denn wie im Kapitel 1.4 (Phasen der Wundheilung) beschrieben, sind Thrombozyten darin aktiv involviert und werden vom Körper verbraucht. Allerdings werden in der Literatur sehr unterschiedliche Werte angegeben und Veränderungen der Normwerte im Altersverlauf sind mehrfach beschrieben. Bei Petterino et al. wird die Thrombozytenanzahl bei dreizehn Wochen alten Sprague-Dawley Ratten mit  $959,0 \times 10^9 / L (\pm 136,2)$  angegeben.<sup>56</sup> Für diese Studie fällt der Thrombozytenwert bei der Herzspitzenpunktion damit altersbereinigt in einen normwertigen Bereich. Während sich in der erweiterten Statistik keine signifikanten Unterschiede bei der Herzspitzenpunktion ermitteln ließen, war in der Schwanzvenenpunktion ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe *Stent* und der Gruppe *Sham* nachzuweisen. Dies kann als sekundäre (reaktive) Thrombozytose erklärt werden, da die Thrombozyten, wie in der Einleitung erwähnt, durch den Verbrauch bei Reparationsvorgängen initial verringert sind, auf Grund des erhöhten Reizes der *Stent*-Operation jedoch schneller regeneriert werden.<sup>57</sup>

Bei der Urinanalyse wurden sowohl die Leukozyten als auch die Erythrozyten gemessen. Dahinter stand die Überlegung, dass die Leukozytenanzahl als ein Indikator für eine lokale, chronische Entzündung des Ureters gelesen werden könnte. Die Erythrozyten im Urin könnten auf einen chronischen Reizzustand des Ureters hinweisen. Somit wurde erwartet, dass in der

---

Gruppe *Stent* erhöhte Werte im Vergleich zu den anderen Gruppen, bei denen kein Fremdmaterial im Ureter verblieben ist, gemessen werden. Diese Annahme konnte durch die Ergebnisse nicht bestätigt werden. Denn bei der Auswertung der Leukozyten im Urin war die Gruppe *Sham* (183/ $\mu$ L) nahezu gleichauf mit der Gruppe *Nahtmaterial* (182/ $\mu$ L) und erzielte bemerkenswerterweise höherer Werte als die Gruppe *Stent* (135/ $\mu$ L). Dies führte in der statistischen Auswertung jedoch zu keinem signifikanten Unterschied.

Die Auswertung der Erythrozyten scheint die oben genannte Annahme zu bestätigen, da die Gruppe *Nahtmaterial* (168/ $\mu$ L) und die Gruppe *Stent* (148/ $\mu$ L) höhere Werte als die Gruppe *Sham* (129/ $\mu$ L) erzielt wobei sich allerdings kein signifikanter Unterschied ermitteln ließ. Es stellt sich jedoch die Frage, warum die Gruppe *Nahtmaterial* höhere Werte als die Gruppe *Stent* erreicht, obwohl sich der resorbierbare Faden im Ureter nach einigen Tagen auflöst und somit keine lokale Reizung des Ureters unterhalten sollte. Es wäre jedoch auch denkbar, dass das Nahtmaterial, welches als Operationshilfe zur Vermeidung einer ungewollten Obstruktion verwendet wurde, in die Blase migrierte und dort als Fremdkörper verblieb.

Ein Bezug zu anderen Studien oder vorgegebenen Normwerten konnte nicht hergestellt werden, da dort keine Messungen dieser Art durchgeführt wurden. Ähnliche Studien, die eine Urinanalyse durchführten, erhoben Nierenparameter wie Elektrolyte ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ) oder Creatinin, testeten jedoch nicht auf eine lokale Entzündungsreaktion.<sup>56,58</sup> Auch der Züchter Charles River Laboratories Research Models and Services konnte nur Normwerte zu Elektrolyten, N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG), Alpha- Glutathion-S-Transferase (Alpha-GST), Laktatdehydrogenase (LDH) und Gamma-Glutamyltransferase (GGT) geben. Somit wäre es interessant, die Ergebnisse dieser Dissertation bezüglich der Urinanalyse von potentiellen Entzündungsmediatoren wie Leukozyten und Erythrozyten in nachfolgenden Studien zu überprüfen und gegebenenfalls zu verifizieren.

Als Limitation lässt sich in diesem Zusammenhang Folgendes festhalten: Erstens hat sich die Schwanzvenenpunktion bei Ratten aufgrund des geringen Durchmessers als schwierig und zu wenig erfolgreich erwiesen. Hier wäre eine alternative Entnahmestelle wie der retrobulbäre Venenplexus denkbar.<sup>59</sup> Außerdem sollte konsequent eine Ersatzmenge Blut entnommen werden, da die gelegentliche Hämostase am Gerät einige Proben unbrauchbar gemacht hat. Zweitens war die entnommene Urinmenge bei einigen Versuchstieren so niedrig, dass eine Analyse unmöglich war. Hier wären andere Entnahmetechniken wie ein Stoffwechsellkäfig oder die manuelle Blasenkompression denkbar. Bei täglicher Urinkontrolle könnten durch die Beurteilung einer Hämaturie eventuell Rückschlüsse auf die Anastomosenheilung oder Migration des Nahtmaterials gezogen werden. Neben den Vorteilen, die die Ratte als Versuchstier bietet, zeigten sich in diesem Bereich eben auch die Nachteile.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

---

Der Ureter ist ein hochspezialisiertes Hohlorgan zwischen Niere und Blase. Häufig wird er durch Krankheiten wie Harnsteine oder Tumorerkrankungen in Mitleidenschaft gezogen oder auch iatrogen bei operativen Eingriffen in der Umgebung verletzt. Deshalb besteht ein Bedarf an Stents, deren Material an die besondere Beschaffenheit des Urins und an das Gewebe des Ureters angepasst ist.

Thema dieser Arbeit war die Beurteilung der Wundheilung des Ureters und des Einflusses eines Stents bezüglich des Grades der Fibrosierung, der Entzündungsreaktion und der Urothelveränderung mittels einer histologischen Untersuchung.

Dazu wurden die Versuchstiere in einer neunwöchigen Studie zufällig in drei Gruppen (*Sham*, *Nahtmaterial*, *Stent*) eingeteilt. Die Tiere jeder Gruppe wurden einer Präparation des linken Ureters unterzogen. Bei der Gruppe Scheinoperation (*Sham*) wurde die Operation nach Präparation des linken Ureters und Manipulation mit einem stumpfen Instrument beendet. In der zweiten Gruppe (*Nahtmaterial*) wurde der Ureter durchtrennt und die beiden Anteile des Ureters nach Insertion eines resorbierbaren Fadens wieder anastomosiert. Der dritten Gruppe (*Stent*) wurde nach Dissektion des Ureters ein nativer PUR-Stent insertiert und dieser mit einer Einzelknopfnäht fixiert. Auch in dieser Gruppe wurde die Kontinuität des Ureters durch eine Anastomose wiederhergestellt. Sechzig Tage nach der Operation wurden die Tiere euthanasiert und die Nieren, Ureteren und Blasen entnommen. Die linken Ureteren wurden zur mikroskopischen Analyse histologisch aufgearbeitet und nach Fibrosegrad, Entzündungsreaktion und Urothelveränderung beurteilt. Außerdem wurde der Gewichtsverlauf über die gesamte Versuchsdauer dokumentiert und für jedes Tier ein Score Sheet geführt. Jeweils am siebten Tag nach der ersten Operation und in der abschließenden Operation wurden Blutproben entnommen. Auch eine Urinanalyse wurde im Zuge der zweiten Operation durchgeführt.

Nach der Auswertung der histologischen Präparate zeigte sich im Vergleich der Gruppen *Stent* und *Sham* sowohl beim Fibrosegrad, der Entzündungsreaktion als auch der Urothelveränderung ein signifikanter Unterschied. Bei der Gegenüberstellung der Gruppen *Stent* und *Nahtmaterial* zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, während eine Signifikanz zwischen den Gruppen *Nahtmaterial* und *Sham* bei den Urothelveränderungen auffiel.

Hatten die Gruppen *Stent* und *Nahtmaterial* wie zu erwarten nach der ersten Operation an Gewicht verloren, blieb das Ausgangsgewicht der Gruppe *Sham* nahezu gleich, und alle Tiere konnten im Verlauf des Versuchs das erwartete Gewichtsniveau erreichen. Das Score Sheet ergab signifikante Unterschiede der Gruppen *Stent* und *Nahtmaterial* gegenüber der Gruppe *Sham*, jedoch nicht untereinander. Bei der Blut- und Urinanalyse fiel bei allen Gruppen nach der ersten Operation eine Leukozytose auf.

Zweifellos kann kein Tiermodell perfekt auf den menschlichen Organismus übertragen werden, jedoch sind Rückschlüsse durch tierexperimentell gewonnene Daten auf Grund von anatomischen und physiologischen Eigenschaften möglich. Schafe, Hausschweine und Mini-Schweine eignen sich auf Grund der anatomischen Ähnlichkeit ihrer Ureteren zum Menschen am ehesten als Versuchstiere. Jedoch sind diese Tiere in Bezug auf Aufzucht, Pflege und Operationsanforderung sehr aufwendig; auch muss die emotionale und ethische Komplexität des Einsatzes dieser Tiere für klinische Experimente berücksichtigt werden.<sup>60, 61</sup>

Mäuse scheiden auf Grund ihrer geringen Körper- und Uretergröße aus, da sich die Operation deswegen äußerst schwierig gestaltet. Auch Kaninchen wären auf Grund der Größe denkbar, jedoch ist der pH-Wert des Urins und der hohe Kalziumoxalatanteil ungünstig.<sup>62</sup> Die Wahl des Versuchstiers Ratte erfolgte somit unter den Aspekten der Übertragbarkeit der anatomischen und physiologischen Verhältnisse auf den Menschen, sowie einer guten Reproduzierbarkeit mit angemessenem Kostenaufwand und mit Rücksicht auf den Tierschutz.

Insgesamt war es in dieser Studie möglich, in den Gruppen mit Dissektion des Ureters eine Anastomose und Rekonstruktion des Ureters zu erreichen. Die gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass die Heilungsdauer von sechzig Tagen für die Wundheilung des Ureters ausreichend ist. Einerseits sehen wir den Stent wie Degner et al. und Bhatnagar et al. als wichtiges Hilfsmittel zur Anastomosenheilung an, jedoch müssen der Aspekt der Fremdkörperreaktion und die Gefahr einer aufsteigenden Infektion bedacht werden.<sup>42, 47</sup>

Abschließend lässt sich sagen, dass das Tiermodell Ratte für Operationen am Ureter mit Stents gut geeignet war. Sowohl der Umgang, die operativen Eingriffe als auch die postoperative Beobachtung und Auswertung ließen sich problemlos von einer Person durchführen. Hierbei egalisierten sich die leichte Handhabung der Narkose, die mit größeren Versuchstieren wie dem Schwein schwieriger gewesen wäre, mit der etwas komplexeren Durchführung der Insertion des Stents auf Grund des geringen Durchmessers des Ureters. Wegen des geringen Gewebedurchmessers des Rattenureters wäre eine Einschränkung der histologischen Beurteilbarkeit durch eine Granulombildung am Nahtmaterial denkbar gewesen, dies ließ sich jedoch durch die Wahl des 11-0 Nahtmaterials ausgleichen.

Weitere Studien bezüglich des spezifischen Heilungsverlaufs des Ureters bei unterschiedlicher Liegedauer wären interessant. Denn in dieser Studie konnte zwar die Erkenntnis gewonnen werden, dass sechzig Tage für die Anastomosenheilung ausreichend sind, jedoch lässt dieses Ergebnis keine Angabe zu Mindestliegedauer zu. Denkbar wären mehrere Studien mit identischen Bedingungen, bei denen die Entnahme und Beurteilung nach unterschiedlichen Intervallen erfolgt. Somit könnte der Zeitpunkt erkannt werden, an dem die Anastomose genügend Stabilität aufweist und die Mindestdauer somit ermittelt werden.

Des Weiteren würden sich Untersuchungen mit alternativen, auf das Milieu des Urins angepassten, Stents zur detaillierten Erkenntnisgewinnung anbieten. Es wäre denkbar, dass eine

Optimierung des Materials die Entzündungsreaktion positiv beeinflussen könnte; was Auswirkungen sowohl auf die Fibrosierung, die Urothelveränderung als auch den Heilungsverlauf und dessen Dauer hätte. Zudem könnten elektronenmikroskopische Untersuchungen der urothelialen Barriere und ihres Heilungsverlaufs weiteren Aufschluss über den Einfluss eines Stents liefern. Denn somit ließen sich Fibrosierung, Entzündungsreaktion und Urothelveränderung/Entzündungsvorgänge noch detaillierter beurteilen.

## VI. ABSTRACT

---

The ureter is a highly specialized connecting piece between the kidney and the bladder. It is often affected by diseases such as urinary stones or tumors, or is iatrogenically injured during surgical procedures in the surrounding area. Therefore, there is a need for stents made of material adapted to the special nature of urine.

The subject of this work was to evaluate the wound healing of the ureter and the influence of a stent regarding the degree of fibrosis, inflammatory reaction, and urothelial alteration by means of a histological examination.

For this purpose, the experimental animals were randomly divided into three groups (*sham*, *suture*, *stent*) in a nine-week study. Animals in each group underwent preparation of the left ureter. In the sham operation group (*sham*), the operation was subsequently terminated and the ureter was not transected. In the second group (*suture*), the ureter was cut and the two parts of the ureter were reanastomosed after insertion of a resorbable suture. In the third group (*stent*), a native PUR stent was inserted after dissection of the ureter and fixed with a single button suture. In this group, continuity of the ureter was also restored by anastomosis. Sixty days after surgery, the animals were euthanized and the kidneys, ureters, and bladders were harvested. The left ureters were histologically processed for microscopic analysis and evaluated for degree of fibrosis, inflammatory reaction, and urothelial change. In addition, a score sheet was maintained for each animal and weight history was documented throughout the duration of the experiment. Blood samples were taken on the seventh day after the first surgery and during the final surgery. Urinalysis was also performed during the second operation.

After evaluation of the histological specimens, the comparison of the *stent* and *sham* groups showed a significant difference in the degree of fibrosis, inflammatory reaction, and urothelial change. When the *stent* and *suture* groups were compared no significant differences were found, whereas significance between the *suture* and *sham* groups was apparent in urothelial changes.

While the *stent* and *suture* groups had lost weight after the first surgery, as expected, the baseline weight of the *sham* group remained almost the same and all animals were able to reach the expected weight level during the course of the experiment. The score sheet revealed significant differences between the *stent* and *suture* groups versus the *sham* group, but not among each other. Blood and urine analysis revealed leukocytosis in all groups after the first operation.

Undoubtedly, no animal model can be perfectly extrapolated to the human organism, but certain conclusions can be drawn from animal-derived data based on anatomical and physiological similarities and overlap. Sheep, farm pigs, and mini pigs are the most suitable experimental animals due to the anatomical similarity of their ureters to humans. However, these animals are very costly in terms of rearing, care, and surgical requirements; the emotional and ethical complexities of using these animals for clinical experiments must also be taken into account.<sup>60</sup> <sup>61</sup> Mice are ruled out due to their small body and ureter size which makes surgery extremely difficult. Rabbits would also be conceivable due to their size, but the pH value of the urine and the high calcium oxalate content are unfavourable.<sup>62</sup> The choice of the rat as the experimental animal was thus made under the aspects of transferability of the anatomical and physiological conditions to humans, as well as good reproducibility at reasonable cost and with consideration for animal welfare.

Overall, in this study it was possible to achieve anastomosis and reconstruction of the ureter in the groups with dissection of the ureter. The results obtained show that the healing time of sixty days is sufficient for the healing of the ureter. On the one hand, like Degner et al. and Bhatnagar et al., we consider the stent to be an important tool for anastomotic healing, on the other hand the aspect of foreign body reaction and the risk of ascending infection must be considered.<sup>42, 47</sup>

In conclusion, it can be said that the animal model rat was well suited for operations on the ureter with stents. Both the handling, the surgical procedures and the post-operative observation and evaluation could be carried out by one person without any problems. The easy handling of the anesthesia, which would have been more difficult with larger experimental animals, such as pigs, was balanced by the somewhat more complex procedure of inserting the stent due to the small diameter of the ureter. Because of the small tissue diameter of the rat ureter a restriction of the histological assessment due to granuloma formation on the suture material would have been conceivable, yet this could be compensated by the choice of the 11-0 suture material.

Further studies on the specific healing process of the ureter with different lengths of time would be interesting. Although this study showed that sixty days are sufficient for anastomosis healing, this result does not allow any indication of the minimum duration. It would be conceivable to conduct several studies with identical conditions in which the removal and assessment take

---

place after different intervals. In this way, the time at which the anastomosis has sufficient stability could be identified and the minimum duration determined.

Furthermore, investigations with alternative stents adapted to the urine milieu would offer more detailed insights. It is conceivable that these could positively influence the inflammatory reaction which would have an impact on fibrosis, urothelial changes, and the healing process and its duration. In addition, electron microscopic examinations of the urothelial barrier and its healing process could provide further information about the influence of a stent. This would allow a more detailed assessment of fibrosis, inflammatory reaction, and urothelial change as well as inflammatory processes.

**VII. LITERATURVERZEICHNIS**

---

1. Schulte E (2010) Niere und ableitende Harnwege. In: Aumüller G (ed) Duale Reihe: Anatomie: 208 Tabellen; [mit DVD zum Präp.-Kurs], 2., überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart, pp 684–710
  2. Kurtz A, Wagner C (2012) Duale Reihe Physiologie: Niere und Salz-/Wasserhaushalt. In: Physiologie, 2., überarbeitete Auflage. Thieme, Stuttgart, pp 290–329
  3. Veelken R, Ditting T (2013) Nephrologie. In: Innere Medizin, 3., überarbeitete Auflage. Thieme, Stuttgart, pp 845–846
  4. Schiebler TH, Korf H-W (2007) Histologie, Grundzüge histologischer Techniken. In: Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie; unter Berücksichtigung des Gegenstandskatalogs, 10., vollständig überarbeitete Auflage. Steinkopff Verlag, Darmstadt, pp 87–90
  5. Bachmann S (2010) Niere, Ureter, Harnblase, Harnröhre. In: Anatomie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 503–524
  6. Renz-Polster H, Krautzig S, Bätge B, Stoll M (2013) Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt - greifbar - verständlich; [Plus im Web, mediscript], 5. Auflage. Elsevier, Urban & Fischer, München
  7. Klosterhalfen B, Röttger P (2018) Das nichtneoplastische Übergangsepithel der ableitenden Harnwege. In: Rathert P, Roth S, Hakenberg O, Neuendorf J (eds) Urinzytologie und Sedimentanalyse: Praxis und Atlas. pp 8–13
  8. Lewis SA (2000) Everything you wanted to know about the bladder epithelium but were afraid to ask. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 278(6):F867–F874. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.278.6.F867>
  9. Sobotta J, Welsch U (2009) Gewebe. In: Lehrbuch Histologie: Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie ; mit 21 Tabellen ; [+ mit dem plus im Web, Zugangscode im Buch, [www.studentconsult.de](http://www.studentconsult.de)], 2., völlig überarb. Aufl., 4. Nachdr. Elsevier, Urban & Fischer, München
  10. Ulfing N (2005) Gewebe - Das Epithelgewebe. In: Kurzlehrbuch Histologie: nach dem neuen GK 1, 2., korrigierte Aufl. Thieme, Stuttgart, pp 29–77
  11. Junqueira LCU, Carneiro J (2005) Epithelgewebe. In: Gratzl M (ed) Histologie: mit 500 Abbildungen in 618 Einzeldarstellungen und 17 Tabellen, 6., neu übers., überarb. und aktualisierte Aufl. Springer Medizin, Heidelberg, pp 37–57
  12. Witt M (2007) Allgemeine Anatomie, Gewebelehre und Histogenese. In: Anatomie - GK1: mit 59 Tabellen ; [+ IMPP-Fragen online 2002 - heute]. Springer Medizin, Heidelberg, p 22
  13. Rathert P, Roth S, Hakenberg O, Neuendorf J (2018) Urinzytologie und Sedimentanalyse: Praxis und Atlas
  14. Fiuk J, Bao Y, Calleary JG, Schwartz BF, Denstedt JD (2015) The Use of Internal Stents in Chronic Ureteral Obstruction. *The Journal of Urology* 193(4):1092–1100. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.10.123>
-

15. Wenzler DL, Kim SP, Rosevear HM, Faerber GJ, Roberts WW, Wolf Jr J Stuart (2008) Success of Ureteral Stents for Intrinsic Ureteral Obstruction. *Journal of Endourology* 22(2):295–300. <https://doi.org/10.1089/end.2007.0201>
  16. Yossepowitch O, Lifshitz DA, Dekel Y, Gross M, Keidar DM, Neuman M, Livne PM, Baniel J (2001) Predicting the success of retrograde stenting for managing ureteral obstruction. *The Journal of Urology* 166(5):1746–1749. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)65666-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)65666-2)
  17. Weidner W, Jocham D, Doehn C, Volkmer BG, Amend B, Stenzl A (2014) Urologische Diagnostik. In: Hautmann R, Gschwend JE (eds) *Urologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 35–95
  18. Straub M, Hautman R (2014) Urolithiasis - Harnsteinerkrankungen. In: Hautmann R, Gschwend JE (eds) *Urologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 249–283
  19. Knoll T, Michel MS (2006) Urolithiasis. In: Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W (eds) *Facharztwissen Urologie: differenzierte Diagnostik und Therapie*. Springer Medizin, Heidelberg, pp 121–145
  20. Schubert J, Steiner T (2006) Nierentransplantation - prä-, per-, postoperatives Vorgehen. In: Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W (eds) *Facharztwissen Urologie: differenzierte Diagnostik und Therapie*. Springer Medizin, Heidelberg, pp 635–649
  21. Lenk S (2006) Urogenitaltuberkulose. In: Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W (eds) *Facharztwissen Urologie: differenzierte Diagnostik und Therapie*. Springer Medizin, Heidelberg, pp 93–100
  22. Zimskind Paul D., Fetter Theodore R., Wilkerson J. Louis (1967) Clinical Use of Long-Term Indwelling Silicone Rubber Ureteral Splints Inserted Cystoscopically. *Journal of Urology* 97(5):840–844. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)63130-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)63130-6)
  23. Rohde V (2006) Retroperitoneal Fibrose. In: Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W (eds) *Facharztwissen Urologie: differenzierte Diagnostik und Therapie*. Springer Medizin, Heidelberg, pp 172–174
  24. Shai A, Maibach HI (2005) *Wound healing and ulcers of the skin diagnosis and therapy: the practical approach*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
  25. Fritsch P, Schwarz T (2018) Aufbau und Funktionen der Haut. In: Fritsch P, Schwarz T (eds) *Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 5–68
  26. Wild T, Auböck J (2007) *Manual der Wundheilung: chirurgisch-dermatologischer Leitfaden der modernen Wundbehandlung*. Springer, Wien
  27. Hertl M (2018) Dermatologische Grundlagen. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M (eds) *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 3–21
  28. Marjanovic G, Hopt UT (2011) Physiologie der Anastomosenheilung. *Der Chirurg* 82(1):41–47. <https://doi.org/10.1007/s00104-010-1898-2>
  29. Welsch U, Kummer W (2014) *Begriffe und Methodik*. In: *Lehrbuch Histologie, 4. Auflage*. Elsevier, Urban & Fischer, München, pp 4–7
-

30. Bilbao M, Spaniol A, Bearss J, Schellhase C, Shippey S, Aungst M (2014) Histology surrounding cystotomy healing in a Sprague–Dawley rat model. *International Urogynecology Journal* 25(1):97–101. <https://doi.org/10.1007/s00192-013-2165-0>
  31. Lamesch AJ, Docu N (1986) Microsurgical extramucous ureteroureterostomy in rats. *Microsurgery* 7(4):203–207. <https://doi.org/10.1002/micr.1920070415>
  32. CCAC - Canadian Council on Animal Care: General Guidelines. <https://ccac.ca/en/standards/guidelines/general-guidelines.html>. Accessed 5 May 2021
  33. R: The R Project for Statistical Computing. <https://www.r-project.org/>. Accessed 13 May 2021
  34. Reed JF, Stark DB (1995) Robust analysis of variance: a simulation study: Robust analysis of variance. *Journal of Applied Statistics* 22(1):87–104. <https://doi.org/10.1080/757584400>
  35. Buning H (1997) Robust analysis of variance. *Journal of Applied Statistics* 24(3):319–332. <https://doi.org/10.1080/02664769723710>
  36. CD® (Sprague Dawley) IGS Rat | Charles River Laboratories. <https://www.criver.com/products-services/find-model/cd-sd-igs-rat?region=23>. Accessed 5 May 2021
  37. Schumacher M, Van Vliet BN, Ferrari P (2003) Kidney transplantation in rats: An appraisal of surgical techniques and outcome. *Microsurgery* 23(4):387–394. <https://doi.org/10.1002/micr.10139>
  38. Pahlavan PS, Smallegange C, Adams MA, Schumacher M (2006) Kidney transplantation procedures in rats: Assessments, complications, and management. *Microsurgery* 26(5):404–411. <https://doi.org/10.1002/micr.20260>
  39. Asfar SK, Catto GR, Engeset J (1988) The rat renal transplant model. Details of microsurgical technique and complications. *J R Coll Surg Edinb* 33(6):314–317
  40. Oesterwitz H, Althaus P (1982) Orthotopic kidney transplantation in the rat with non-splinted end-to-end ureteric anastomosis: Details of a technique. *Urol Res* 10(3). <https://doi.org/10.1007/BF00255959>
  41. Maruschke M, Kram W, Nebe JB, Vollmar B, Zimpfer A, Hakenberg OW (2013) Development of a Rat Model for Investigation of Experimental Splinted Uretero-ureterostomy, Ureteral Stenting and Stenosis. *In Vivo* 27(2):245–249
  42. Daniel AD, Richard W (1996) Healing Responses of the Lower Urinary Tract. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 26(2):197–206. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(96\)50202-0](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(96)50202-0)
  43. Castejón R, Gamallo C, Jaureguizar E (1992) Histomorphometric study of experimental extramucosal ureteroureterostomy. *Microsurgery* 13(1):2–6. <https://doi.org/10.1002/micr.1920130103>
  44. Kram W, Maruschke M, Nebe B, Schnabelrauch M, Hakenberg O (2013) Tierexperimentelles Modell zur ureteralen Wundheilung und der urothelialen Barriere zur Entwicklung neuer Stents als Drug-Carrier
-

45. Wang T, Yu Z, Chen C, Song Y, Zeng X, Su Y, Yi C Ureteral anastomosis with a polyimide stent in rat kidney transplantation. *Ren Fail* 42(1):193–199. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1726386>
  46. Bégin LR, Selmy GI, Hassouna MM, Khalaf IM, Elhilali MM (1993) Healing and Muscular Restoration of the Ureteral Wall Following Balloon-Induced Rupture: An Experimental Animal Model with Light Microscopic and Ultrastructural Observations. *Experimental and Molecular Pathology* 59(1):58–70. <https://doi.org/10.1006/exmp.1993.1027>
  47. Bhatnagar B n. s., Chansouria J p. n. (2004) Healing process in the ureter: an experimental study in dogs. *J Wound Care* 13(3):97–100. <https://doi.org/10.12968/jowc.2004.13.3.26584>
  48. Hölzl F, Pfannschmidt O, Manegold E, Rohrmann D, Jakse G, Brauers A (2000) In-vitro-Analytik und tierexperimentelle Untersuchung oberflächenmodifizierter biodegradierbarer Polylactidureterstents. *Der Urologe A* 39(6):557–564. <https://doi.org/10.1007/s001200050411>
  49. Soria F, Sánchez FM, Sun F, Ezquerro J, Durán E, Usón J (2005) Comparative Study of Ureteral Stents Following Endoureterotomy in the Porcine Model: 3 vs 6 Weeks and 7F vs 14F. *Cardiovasc Intervent Radiol* 28(6):773–778. <https://doi.org/10.1007/s00270-004-0266-3>
  50. Hossmann K-A, Heiss W-D (2016) History of the Letzte Wiese/Last Meadow Concept of Brain Ischemia. *Stroke* 47(3):e46–e50. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010976>
  51. Frazier KS, Seely JC, Hard GC, Betton G, Burnett R, Nakatsuji S, Nishikawa A, Durchfeld-Meyer B, Bube A (2012) Proliferative and Nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Urinary System. *Toxicol Pathol* 40(4\_suppl):14S-86S. <https://doi.org/10.1177/0192623312438736>
  52. Selmy GI, Hassouna MM, Bégin LR, Khalaf IM, Elhilali MM (1993) Long-Term Effects of Ureteric Stent after Ureteric Dilation. *Journal of Urology* 150(6):1984–1989. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)35951-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)35951-7)
  53. Brower M, Grace M, Kotz CM, Koya V (2015) Comparative analysis of growth characteristics of Sprague Dawley rats obtained from different sources. *Lab Anim Res* 31(4):166–173. <https://doi.org/10.5625/lar.2015.31.4.166>
  54. Archer ZA, Rayner DV, Rozman J, Klingenspor M, Mercer JG (2003) Normal Distribution of Body Weight Gain in Male Sprague-Dawley Rats Fed a High-Energy Diet. *Obesity Research* 11(11):1376–1383. <https://doi.org/10.1038/oby.2003.186>
  55. Charles River Laboratories CD IGS Rat Model Information Sheet
  56. Petterino C, Argentino-Storino A (2006) Clinical chemistry and haematology historical data in control Sprague-Dawley rats from pre-clinical toxicity studies. *Exp Toxicol Pathol* 57(3):213–219. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2005.10.002>
  57. Rokkam VR, Kotagiri R (2022) Secondary Thrombocytosis. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)
  58. Maeda Y, Shibuya K (2002) Biological reference data on CD(SD)IGS rats. 2002-2003 2002-2003. CD(SD)IGS Study Group, Yokohama
-

59. Dr. Dülsner A, Dr. Hack R, Dr. Krüger C, Dr. Pils M, Dr. Scherer K, Dr. Schmelting B, Dr. Schmidt M, Weinert H, Dr. Jourdan T (2017) Empfehlung zur Blutentnahme bei Versuchstieren, insbesondere kleinen Versuchstieren. Fachinformation aus dem Ausschuss für Tierschutzbeauftragte und dem Arbeitskreis 4 in der TVT
60. Roosen A, Woodhouse CRJ, Wood DN, Stief CG, McDougal WS, Gerharz EW (2012) Animal models in urinary diversion. *BJU International* 109(1):6–23. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10494.x>
61. Wolf JS, Humphrey PA, Rayala HJ, Gardner SM, Mackey RB, Clayman RV (1996) Comparative Ureteral Microanatomy. *Journal of Endourology* 10(6):527–531. <https://doi.org/10.1089/end.1996.10.527>
62. Brewer NR (2006) Biology of the rabbit. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 45(1):8–24

**VIII. LEBENS LAUF**

---

Der Lebenslauf ist aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version nicht verfügbar.

**DANKSAGUNG**

---

Zuerst möchte ich mich bei meinem Betreuer Herr Dr. rer. hum. Wolfgang Kram für die ausgezeichnete fachliche, persönliche und stets optimistische Betreuung bedanken. Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg, Direktor der urologischen Klinik und Poliklinik am Universitätsklinikum Rostock, für die Überlassung des Themas.

Des Weiteren geht mein Dank an die Mitarbeiter des Instituts für experimentelle Chirurgie der Universitätsklinik Rostock für die liebevolle Pflege der Versuchstiere und die wichtigen Hinweise zum Umgang mit diesen.

Danken möchte ich auch dem Labor Habedank für die Erstellung der histologischen Schnitte.

Ein ganz besonderer Dank geht an Frau Dr. Annabella Königer für die hilfreichen Tipps zum Erstellen einer Dissertation.

Abschließend möchte ich meiner Familie und meiner Partnerin für die emotionale Unterstützung danken.

**IX. EIDESSTÄTLICHE VERSICHERUNG**

---

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Berlin,

\_\_\_\_\_  
(Abgabedatum)

\_\_\_\_\_  
(Vollständige Unterschrift)