

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Rostock
(Direktor: Prof. Dr. B. KARITZKY).

Ursachen des „Platzbauches“ nach Laparotomie. (Tierexperimentelle Untersuchungen.)

Von

GERD KUHLGATZ.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. Januar 1955.)

Der Platzbauch im Anschluß an eine Laparotomie ist meistens ein völlig überraschendes Ereignis. Die Rupturgefährdung kann vorher klinisch nicht erkannt werden. Rechtzeitige Prophylaxe ist daher nicht möglich. In einer früheren klinischen Arbeit haben wir nachgewiesen, daß die bisher als Ursachen der Ruptur angeschuldigten Faktoren nicht eigentlich ursächlich, sondern nur begünstigend oder auslösend wirken. Dies gilt vor allem für mechanische Faktoren. Intraabdominelle Druckerhöhung durch Meteorismus, Husten usw. und auch die Schnittführung erhöhen wohl die Spannung an der Laparotomiewunde und können in einzelnen Fällen die Wunddehizensenz begünstigen. Ebenso beeinträchtigen unzuweckmäßige Nahttechnik und unzulängliches Nahtmaterial zuweilen die notwendige Ruhigstellung der Wunde bis zur Vernarbung. Aber diese Umstände allein führen nicht zur Ruptur.

Bekanntlich treten Platzbäuche am häufigsten zwischen dem 8. und 14. Tag nach der Operation auf. Zu dieser Zeit ist die Wunde normalerweise bereits so haltbar, daß sie mechanischen Insulten ohne weiteres standhält. Wir haben das auch in umfangreichen Tierversuchen nachgewiesen. Wird aber durch irgendeine Störung der Wundheilung die Narbenbildung verzögert oder die Festigkeit der Narbe beeinträchtigt, so können schon physiologische Zugkräfte, noch mehr die pathologische Spannung der Bauchmuskulatur, zur Ruptur führen, besonders wenn resorbierbares Nahtmaterial benutzt worden ist.

Somit müssen allgemeine Wundheilungsstörungen, funktionelle Faktoren, im Mittelpunkt der weiteren Rupturforschung stehen. Da die Ätiologie der Wunddehizensenz, wie wir früher festgestellt haben, am Krankenbett nicht ausreichend zu erklären ist, haben wir im Tierexperiment geprüft, welche funktionellen Störungen als eigentliche Ursachen des Platzbauches in Betracht kommen. Dabei haben wir uns bemüht, vor der Laparotomie am Tier die gleichen Bedingungen zu schaffen, unter denen es beim Menschen erfahrungsgemäß häufiger zum Platzbauch kommt.

In der klinischen Statistik steht die Wunddehiszenz bei Krebskranken an erster Stelle. Daher haben wir zuerst die Wundheilung nach Laparotomie bei tumorkranken Tieren untersucht.

Als Versuchstier diente die Jensen-Sarkomratte. Der Tumor wurde durch Implantation von Tumorstückchen unter die Rückenhaut von Tier zu Tier übertragen. Nach Anheilen des Tumortransplantates, das zu etwa 60% erfolgte, entwickelten sich schnell zerfallende Gewächse, die zu hochgradiger Kachexie der Tiere und durchschnittlich nach 4 Wochen zum Tode führten. Metastasen sahen wir bei diesen Tumoren nicht. Im Zustand fortgeschrittenen Verfalls wurde laparotomiert (oberer Medianschnitt in Äthernarkose, Verschluss der Bauchwunde in 2 Schichten mit Catgutknopfnähten). Ein Teil der Tiere ging bereits in der ersten Woche p.o. zugrunde. *Bei den länger überlebenden Versuchstieren* beobachteten wir zwar vereinzelt oberflächliche Wunddehiszenzen, jedoch *nie eine vollständige Ruptur* der ganzen Bauchdecken.

Unser klinisches Krankengut zeigt eine auffallende Häufung von Platzbäuchen bei Leberschädigungen mit oder ohne Ikterus. Nach SOKOLOV stehen Gallenwegserkrankungen mit 10,12% an dritter Stelle in der Platzbauchstatistik. Daher haben wir am Tier den Heilungsverlauf von Laparotomiewunden bei Leberschädigung, und zwar zunächst beim kompletten Verschlussikterus beobachtet.

15 Meerschweinchen (Gewicht 400–600 g) wurden in Äthernarkose durch oberen Medianschnitt laparotomiert, der Choledochus doppelt mit Seide unterbunden, die Bauchwunde dreischichtig (Peritoneum, Fascie und Haut) mit Catgut vernäht. Wie bei allen späteren Versuchen wurde eine entsprechende Anzahl Kontrolltiere lediglich laparotomiert ohne Choledochusligatur. Nach 3–4 Tagen entstand bei den Tieren ein deutlicher Ikterus mit acholischen Faeces und stark erhöhten Gallenfarbstoffwerten im Urin. Im Verlauf der ersten Woche nach der Operation waren die Wunden äußerlich im allgemeinen unauffällig. In der 2. und 3. Woche nahm die Freßlust der Tiere ab. Gewichtsverlust und Diarrhoen vereinzelt mit Blutbeimengungen traten auf. Bei mehreren Versuchstieren sah man zu dieser Zeit seröse bzw. blutige Sekretion aus den Stichkanälen und aus dem Wundspalt. Zwischen dem 9. und 17. Tag kam es *in 4 Fällen zum vollständigen Platzbauch* mit Vorfall von Bauchinhalt. Diese Tiere verendeten sämtlich wenige Stunden später. Durch histologische Untersuchung ließen sich schwere *Parenchymschäden der Leber* nachweisen (Abb. 1). Bis auf einen Fall mit Sekundärheilung infolge Wundinfektes verlief bei den restlichen Tieren die Heilung äußerlich glatt. Später fand sich *in einem Fall* bei der Sektion ein *subcutaner Platzbauch* mit Darmprolaps unter die Haut. SOKOLOV rechnet übrigens derartige Zustände in der Klinik zu den inkompletten Platzbäuchen. Alle *Kontrolltiere* überlebten die Laparotomie, und die Wunden heilten p.p.

Die Versuche zeigen, daß nach *Choledochusunterbindung am Meerschweinchen* postoperative Wundheilungsstörungen mit Platzbauch gehäuft auftreten. Die Tiere gehen innerhalb kurzer Zeit zugrunde. Die Choledochusunterbindung an der Ratte hat dagegen nicht die gleiche Wirkung. Es entwickelt sich zwar zunächst auch ein Ikterus mit entsprechenden Allgemeinstörungen. Wir haben jedoch wiederholt beobachtet, daß der Ikterus in der 2.–3. Woche zurückging, und die zäheren Ratten sich erholten. Durch Sektion ließ sich nachweisen, daß in diesen

Fällen *spontane Anastomosen zwischen intrahepatischen Gallengängen und dem Magen* entstanden waren.

Wir entnehmen daraus, daß Wundheilungsstörungen sich vorwiegend dann entwickeln, wenn im Verlauf des mechanischen Ikterus ein bestimmter Grad der Leberschädigung erreicht und dadurch eine erhebliche Allgemeinschädigung des Organismus verursacht worden ist. Allerdings läßt sich auf Grund dieser Befunde noch nicht entscheiden, welche Leberfunktionsstörungen die Wundheilung stören und für die nachfolgende Wunddehiszenz verantwortlich zu machen sind. Um diese Frage zu

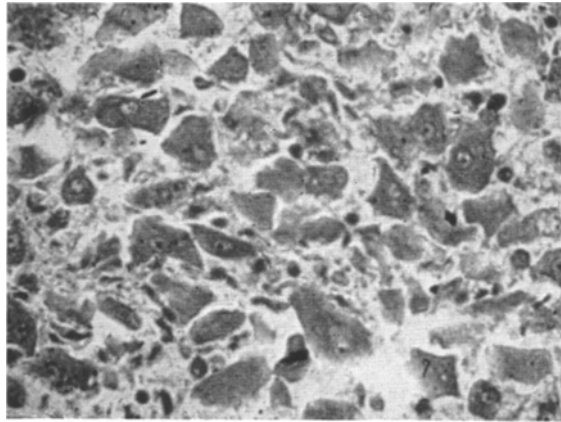


Abb. 1. Schwere Leberschädigung nach Choledochusunterbindung beim Meerschweinchen.

klären, haben wir in weiteren Tierversuchen *Leberparenchymschäden durch Phosphor* erzeugt, bei denen der Ikterus entweder gar nicht oder erst in der Endphase der Phosphorkrankheit auftritt.

12 Meerschweinchen erhielten vom Tag der Laparotomie an, die in gleicher Weise wie bisher beschrieben, ausgeführt wurde, Phosphorus solutus in Paraff. liquid. in einer Tagesdosis von 0,1—0,25 mg je 100 g Körpergewicht durch Schlundsonde zugeführt. 3 Tiere, die die Höchstdosis von 0,25 mg je 100 g erhalten hatten, gingen im Verlauf der ersten 6 Tage nach dem Eingriff unter den Erscheinungen einer akuten Phosphorvergiftung zugrunde. Bei den übrigen Tieren traten etwa vom 5.—10. Tag an zunehmende Allgemeinstörungen mit Nachlassen der Freßlust, Haarausfall, Rest-N-Steigerung, Albuminurie usw. auf. Die Wunden heilten zunächst äußerlich glatt. In der 2.—3. Woche sah man seröse oder blutig-seröse Exsudationen aus den Stichkanälen und dem Wundspalt. Später entstanden an den Wundrändern, meistens im Bereich der Fäden, Wundrandnekrosen, die teilweise zu tiefgreifenden Ulcerationen führten. Bei 4 Tieren kam es zwischen 10. und 20. Tag, nachdem die Hautwunden bereits p.p. verheilt erschienen, zu *kompletten Wunddehiszenzen mit Darmprolaps* (Abb. 2). Bei allen Tieren war der örtliche Befund an den Wunden durch folgende Merkmale gekennzeichnet: 1. *Fehlen von Fibrinbelägen* an Wundflächen, Peritoneum und Serosa der prolabierte Darmteile. 2. *Fehlen von Fibrinverklebungen* und Verwachsungen im Bauchraum. 3. Vorhandensein flüssigen Blutes in der Bauchhöhle. 4. Schlappe, nekrosenreiche Wund-

ränder, Trockenheit und Zerreißbarkeit des Gewebes.— Bei allen waren histologisch schwere Leberschäden nachweisbar (Abb. 3). Beim Vergleich fällt die große Ähnlichkeit dieser Wunden mit denen nach Choledochusligatur auf.

Unter allen Symptomen schien uns das Fehlen von Fibrin in den Wunden von Bedeutung, da *Fibrin im Wundheilungsprozeß* eine große



Abb. 2. Kompletter Platzbauch, 12. Tag nach Laparotomie am phosphorvergifteten Meerschweinchen.

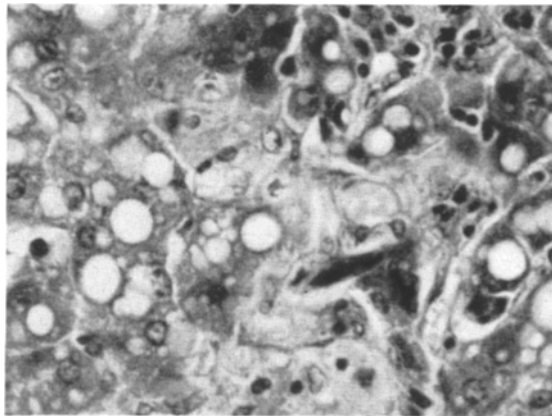


Abb. 3. Zerfall des Leberparenchyms bei Phosphorvergiftung (Meerschweinchen von Abb. 2).

Rolle spielt. Normalerweise ist es im Wundbelag bzw. im Wundexsudat sehr reichlich vorhanden (Abb. 4). Es fällt im Wundspalt aus und dient als primäres Wundklebemittel. Durch Schrumpfung wird es in einen festen Faserfilz umgewandelt, wodurch die Wundfestigkeit erhöht wird. Außerdem schafft das Fibrin eine Voraussetzung für die Bildung des Granulationsgewebes und gewinnt damit auch Bedeutung für die end-

gültige Vernarbung. Das Fehlen oder die vorzeitige Wiederauflösung von Fibrin muß sich daher für alle Phasen der Wundheilung nachteilig auswirken.

Die Phosphorvergiftung beeinflusst den Fibrinstoffwechsel (JACOBY). Das Blut phosphorvergifteter Hunde besitzt die Fähigkeit, Blutgerinnsel wieder aufzulösen. Nach HALSE ist dies auf eine Erhöhung der „fibrinolytischen Aktivität“ des Blutes zurückzuführen. Die Erhöhung der Fibrinolyse ist, wie man nach ROSEMANN annehmen kann, keine spezifische Phosphorwirkung, sondern ein Symptom schwerer hepatocellulärer Schädigungen bei Phosphorvergiftung. Wir sehen daher Fibrinolysesteigerungen auch bei anderen Formen schwerer Leberschädigungen, z. B. nach langdauerndem kompletten Verschlussikterus. Diese Tatsache legt den Gedanken nahe, daß *Fibrinolysesteigerung* mitverantwortlich ist für die gleichartigen Wundheilungsstörungen unter Phosphorvergiftung und nach Cholelithiasis.

Ob Fibrinstoffwechselstörungen (Fibrinolysesteigerung) *allein* den Wundheilungsablauf so sehr beeinflussen können, daß es zum Platzbauch kommt, versuchten wir zu klären, indem wir eine elektive Fibrinolyseerhöhung in der Wunde herbeiführten.

Fibrin kann durch körpereigene Fermente, sog. Fibrinolysine, im Organismus aufgelöst werden (HALSE, HUDEMANN, ROSEMANN, SCHMITZ, TAGNON usw.). Die Wirksamkeit dieser spezifisch gegen das Fibrin gerichteten Fermente ist aber von vielfachen Faktoren, z. B. von der Gegenwart sog. Fibrinolysininhibitoren (McFARLANE, BIGGS usw.) bzw. Antifibrinolysinen im Serum abhängig. Sie unterliegt außerdem bisher nicht restlos geklärten regulativen Einflüssen von seiten der Hypophyse, Nebenniere und der Milz (UNGAR und DAMGAARD). Wegen dieser funktionellen Verflechtungen ist daher im Tierversuch eine isolierte Wirkungsverstärkung der körpereigenen Fibrinolysine schwer zu erzielen.

TILLET und GARNER, H. SCHMIDT, JABLONOWITZ, MASSEL u. a. haben fibrinolytische Wirkungen von Kulturfiltraten bestimmter Streptokokken nachgewiesen. CHRISTENSEN gelang es, fibrinolytische Fermente, sog. „Streptokokken-Fibrinolysine“ aus Streptokokkenkulturen zu isolieren. Später hat sich jedoch gezeigt, daß es sich bei den Streptokokken-

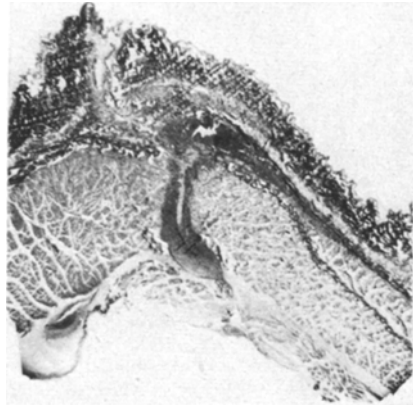


Abb. 4. Laparotomiewunde am 2. Tag p. o. Normaler Fibringehalt. (Fibrinfärbung.)

Fibrinolysinen nicht um echte Fermente, sondern um Aktivatoren körpereigener Fibrinolysine handelt (MILSTONE, HALSE), daher die Bezeichnung „Streptokinase“ statt „Streptokokken-Fibrinolysin“.

Die Streptokinase erlangt gegenwärtig in der Therapie eine zunehmende Bedeutung, z. B. zur Lösung von fibrinösen, eitrigen oder sanguinolenten Pleuraergüssen, bei der enzymatischen Ausräumung von Blutergüssen usw.

Wir haben bei unseren weiteren Versuchen ein Streptokinasepräparat, die Bistreptase der Behring-Werke benutzt, ein Gemisch von Streptokinase mit Streptodornase, einem Desoxyribonucleoproteide-spaltenden Ferment.

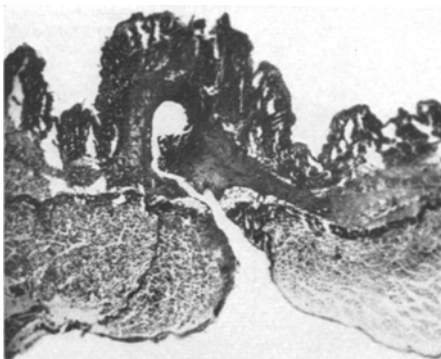


Abb. 5. Fehlende Wundrandverklebung und Fibrinmangel nach Behandlung mit Streptokinase + Streptodornase. (Laparotomiewunde 5. Tag p. o.)

16 Meerschweinchen im Gewicht von 400—500 g wurden in Äthernarkose wie beschrieben laparotomiert. 8 Tieren injizierten wir im Anschluß daran 6stündlich 1000 E Streptokinase + 250 E Streptodornase in 1—2 cm³ Aqua dest. in das Wundgebiet. Den übrigen Tieren wurden zur Kontrolle im gleichen Rhythmus 1—2 cm³ Aqua dest. gespritzt. In ihrem Gesamtverhalten unterschieden sich zunächst Kontroll- und Versuchstiere nicht voneinander. Bei den mit Bistreptase behandelten Meerschweinchen be-

merkten wir aber schon nach 3—4 Injektionen vereinzelt Blutungen im Wundgebiet. Ein Tier ging am 5. Tag aus nicht geklärter Ursache zugrunde. Ein histologischer Schnitt durch die Wunde dieses Tieres läßt erkennen, daß selbst am 5. Tag noch jede fibrinöse Verklebung der Wundränder fehlte (Abb. 5). Fibrin war durch die WEIGERTSche Fibrinfärbung nicht darzustellen. Man kann sich gut vorstellen, daß diese Wunde dem auf die Wundränder ausgeübten Zug nicht mehr standhalten kann und rupturiert, wenn die Sicherung durch die Naht, die bei Verwendung von Catgut um den 5.—7. Tag infolge der Fädenresorption fortfällt. Bei 2 Tieren entwickelte sich am 4. und 5. Tag ein kompletter Platzbauch mit ausgedehntem Darmvorfall. In beiden Fällen führte dieses Ereignis zum Tode. Ein weiterer, ebenfalls vollständiger Platzbauch entstand bei einem anderen Tier am 7. Tag. Wir excidierten sofort die Wundränder, verschlossen den Bauch schichtweise mit Catgutknopfnähten und gaben Bistreptase nicht mehr weiter. Die Wunde heilte p.p. Bei den übrigen Tieren und sämtlichen Kontrolltieren erfolgte die Wundheilung glatt.

In den Rupturwunden fiel wieder das Fehlen jeglicher Fibrinverklebung auf (Abb. 6).

Durch örtliche Applikation körperfremder fibrinolyseverstärkender Substanzen ist es also möglich, den Fibringehalt der frischen Wunde herabzusetzen, dadurch den Wundheilungsvorgang zu stören, und den Platzbauch nach Laparotomie im Experiment zu erzeugen. Ganz ähnliche Resultate lassen sich auch mit dem körpereigenen Heparin erzielen.

Nach HALSE wirkt Heparin direkt fibrinolytisch und verstärkend auf die körpereigenen Fibrinolytine.

In einer ersten Versuchsreihe wurde laparotomierten Meerschweinchen 4stündlich nach der Operation bis einschließlich zum 8. Tag Heparin intravenös in Tagesdosen von 1 Toronto-E/1 g Körpergewicht verabfolgt. Unter dieser Behandlung kam es innerhalb der ersten 2 Tage bei einigen Tieren zu starken Nachblutungen. Der weitere Verlauf der Wundheilung war dann jedoch ungestört. Wahrscheinlich wird das Heparin bei intravenöser Zufuhr relativ rasch durch Heparininhibitoren inaktiviert.

Darum haben wir in weiteren Versuchen Heparin lokal in das Wundgebiet gebracht (1—2 Toronto-E/1 g Körpergewicht in 2 g Aqua dest. gelöst). Bei 2 unter



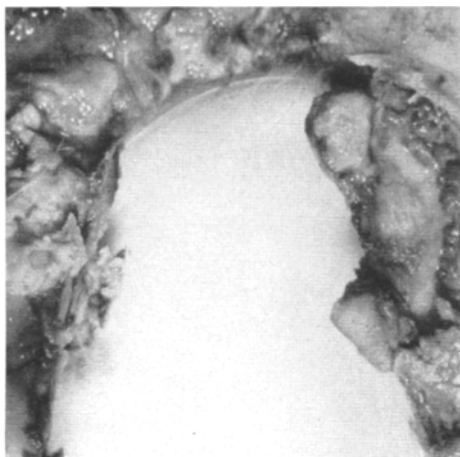
Abb. 6. Ruptur einer Laparotomiewunde (7. Tag p. o.) nach Streptokinase- + Streptodornasebehandlung. Bauchfell spiegelnd, keinerlei Fibrinverklebungen.

11 Tieren traten im Verlauf der ersten 24 Stunden p. o. starke Blutungen im Wundgebiet mit ausgedehnter Haematombildung unter der Haut, prä- und intraperitoneale Blutungen auf, an denen 1 Tier zugrunde ging. Bei weiteren 3 Versuchstieren kam es zwischen dem 4. und 5. Tag zur kompletten Wunddehiszenz, bei 1 Tier zur partiellen Bauchwanddehiszenz mit Darmvorfall. In allem Fällen gingen dem Platzbauch keinerlei klinische Symptome voraus. Der örtliche Wundbefund war gekennzeichnet durch *Fibrinmangel*, Blutungen im Wundbereich, Hämatombildung mit flüssigem Blut und Blutungen in die freie Bauchhöhle.

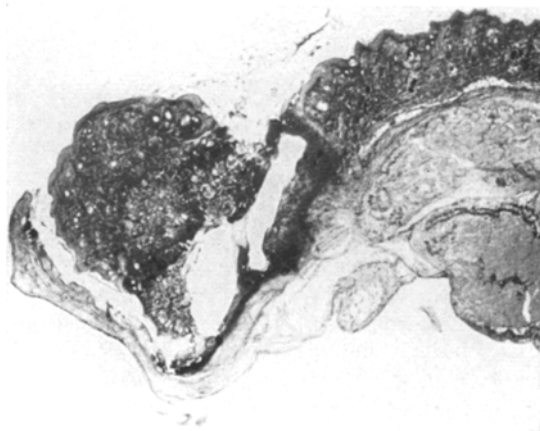
Diese Befunde stehen in gewisser Übereinstimmung mit Versuchen von ALVICH und LEHMANN und von KLINGENBERG. Letzterer beobachtete unter lokaler Heparinanwendung ebenfalls Wundheilungsstörungen. Die Meinungen dieser Untersucher über den Angriffspunkt des Heparins sind allerdings nicht einheitlich.

Wenn wir zum Ausgangspunkt dieser letzten Versuchsreihen zurückkehren, nämlich zu der Frage, ob die gesteigerte Fibrinolyse im Wundbereich ausschließlich verantwortlich ist für die bei Phosphorvergiftung und Choledochusunterbindung auftretenden Wundheilungsstörungen, so müssen wir feststellen, daß bei allen Platzbäuchen der *Fibrinmangel* in der Wunde auffällig war. In anderer Hinsicht bestehen aber ganz deutliche

Unterschiede zwischen den Befunden nach Phosphorvergiftung und Choledochusunterbindung einerseits und Bistreptase- und Heparinbehandlung andererseits. Zunächst unterscheiden sich die Rupturen schon



a



b

Abb. 7a u. b. a Platzbauchwunde nach Choledochusunterbindung (17. Tag p. o.). Ausgedehnte Wundrandnekrosen, trockenes Gewebe ohne Granulationen. b Histologisches Bild wie Abb. 7a.

durch die Begleitumstände, unter denen sie auftreten. Nach Phosphorvergiftung und Choledochusunterbindung bestehen immer schwere *Allgemeinstörungen*, oftmals bereits eine ausgesprochene Kachexie, wenn es zur Ruptur kommt. Im Gegensatz dazu fehlen unter der örtlichen Behandlung mit Heparin und Bistreptase Allgemeinerscheinungen stets. Bezeichnend für das Aussehen der Wunden nach Choledochusligatur und

Phosphorvergiftung ist die ausgeprägte Torpidität des Gewebes, die am deutlichsten in Form ausgedehnter Wundrandnekrosen zum Ausdruck kommt (Abb. 7a, und 7b). Das Gewebe ist trocken, Wundexsudat kaum vorhanden. Im histologischen Bild findet sich nur mangelhafte Granulationsbildung, selbst noch 3 Wochen nach der Operation. Nur vereinzelt fanden wir als Zeichen einer Gegenreaktion von seiten des Gewebes eitrige Demarkation an den Wundrändern (Abb. 8). Die mechanische Widerstandslosigkeit des Gewebes auch im Tierexperiment fällt besonders dann auf, wenn versucht wird, nach der Ruptur die Wunden durch Naht wieder zu vereinigen. Das ist wie beim klinischen Platzbauch in manchen Fällen einfach deshalb nicht möglich, weil die Fäden sofort durchschneiden.

Wesentlich anders ist das Bild nach Bistreptase- oder Heparinbehandlung: Glattrandige Wunden, auch histologisch nur sehr wenig Wundrandnekrosen, jedoch auch hier kaum Granulationsbildung (Abb. 9a und 9b).

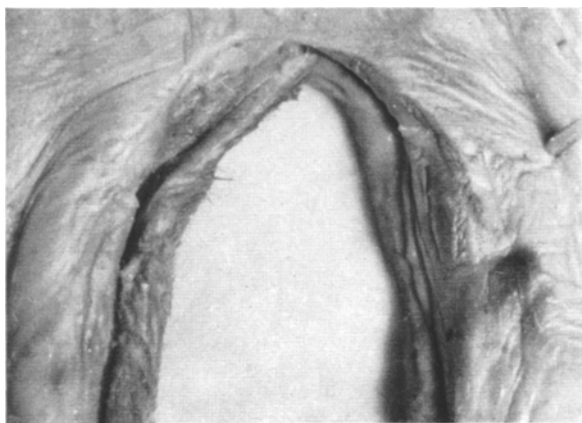
Weiterhin ist der Zeitpunkt der Ruptur kennzeichnend für beide Gruppen. Nach Heparin- und Bistreptasebehandlung der Wunden liegt die größte Rupturwahrscheinlichkeit um den 3.

bis 5. Tag, nach Phosphorvergiftung und Choledochusligatur dagegen zwischen 10. und 20. Tag. Diese Tatsache läßt es fraglich erscheinen, ob das Fibrin bzw. die Fibrinolyse im Entstehungsmechanismus des Platzbauches nach Choledochusunterbindung und Phosphorvergiftung die ausschlaggebende Rolle spielt. Die Wundheilung vollzog sich ja im allgemeinen zunächst ohne erkennbare Störungen. Erst nach 2 bis 3 Wochen traten zusammen mit den Symptomen der Allgemeinschädigung die ersten Zeichen einer Wundheilungsstörung ein. Zu dieser Zeit kann aber das Fibrin als provisorisches Wundklebemittel keine entscheidende Bedeutung mehr haben. In histologischen Schnitten aus reizlosen Operationswunden, die von Kontrolltieren in verschiedenen Zeitabständen nach der Operation gewonnen wurden, ließ sich im allgemeinen vom 3.—5. Tag an kein Fibrin mehr nachweisen.

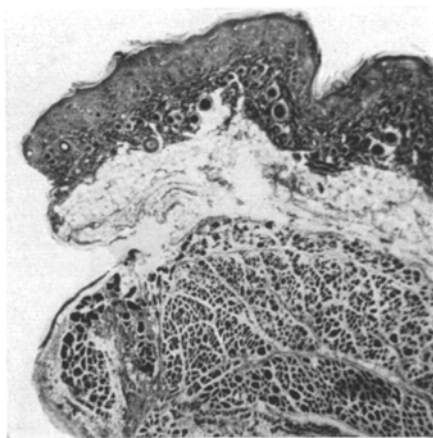


Abb. 8. Platzbauchwunde (15. Tag p. o.) bei Choledochusunterbindung. Eitrige Demarkation von Wundrandnekrosen.

Wie schon PENNEY und BALFOUR, STEARNS u. a. gezeigt haben, ist diese zweite Phase der Wundheilung gekennzeichnet durch das Hervortreten cellulärer Elemente, vorwiegend der Fibroblasten. Sie treten an



a



b

Abb. 9a u. b. a Ruptur einer Laparotomiewunde (4. Tag p. o.) Bistreptasebehandlung.
Im Vergleich zu Abb. 7 glatte Wundränder und nur geringe Wundrandnekrosen.
b Histologisches Bild zu 9a.

der Peripherie der Wunde auf und dringen von hier aus in das Wundgerinnsel vor. Zugleich erfolgt eine vasculäre Einwanderung. Von STEARNS und SYLVÉN wurde im Zusammenhang mit den Fibroblasten das Auftreten von extracellulären, amorphen, metachromatisch färbbaren Substanzen beobachtet. Diese stehen nach MEYER und BALFOUR wahrscheinlich in enger Beziehung zur Faserbildung. Es wird angenommen,

daß die Fasern unmittelbar aus einer Verdichtung der homogenen, extracellulären Substanz, dem Produkt der Fibroblasten, hervorgehen. Es ließ sich nämlich zeigen, daß die amorphen, durch ihre Metachromasie gekennzeichneten Massen zahlenmäßig in dem Maße abnahmen, in dem sich fibröse, silberimprägnierbare Strukturen entwickelten.

Bei den Intercellularsubstanzen handelt es sich nach STACEY, MEYER, WISLOCKI, BENSLEY usw. um saure Mucopolysaccharide, unter ihnen vorwiegend um hyaluron- und chondroitinschwefelsaure Ester. Die chemische Identifizierung gelang dadurch, daß die genannten Substanzen durch Hyaluronidase (Testikel- bzw. Streptokokkenhyaluronidase) aufgelöst werden konnten. Die Wirkung der Hyaluronidase ist nach HUMPHREY substratspezifisch für Hyaluron- und Chondroitinschwefelsäure. PENNEY und BALFOUR, STEARNS usw. betonen die Wichtigkeit der sauren Mucopolysaccharide für die Faserbildung im Granulationsgewebe und damit die Bedeutung für die endgültige mechanische Festigkeit der ausheilenden Wunde.

Auch wir konnten mit folgenden Versuchen zeigen, daß ein Mangel an Hyaluronsäuren im Wundgebiet, hervorgerufen durch verstärkte Hyaluronidasensäurewirkung, ganz ähnliche Folgen für die endgültige Heilung der Wunde hat wie die übermäßige Verstärkung der Fibrinolyse im Wundbereich.

Versuche: Wir benutzten als Hyaluronidasepräparat das Kinetin von SCHERING. 10 Meerschweinchen im Gewicht von 350–400 g wurden in üblicher Weise laparotomiert und bekamen im Anschluß an die Operation 6stündlich Kinetin (2 Schering-E in 2 cm³ Lösungsmittel) örtlich in das Wundgebiet infiltriert. Eine gleiche Anzahl laparotomierter Kontrolltiere erhielt statt dessen in gleichen Zeitabständen nur Lösungsmittel. Postoperativ bestanden im bezug auf das Allgemeinverhalten und im örtlichen Befund der Wunden zwischen Kontroll- und Versuchsgruppe keine Unterschiede. Vom 4. Tag an entstanden bei mehreren mit Kinetin behandelten Tieren Absonderungen aus Wundspalt und Stichkanälen und am 5. Tag trat bei einem Meerschweinchen ein Platzbauch in ganzer Ausdehnung des Schnittes mit Vorfall großer Teile des Dünndarms und Abriß des Mesenteriums auf. Das Tier ging im Schock nach kurzer Zeit zugrunde. Ein zweiter *partieller Platzbauch* entwickelte sich bei einem anderen Tier am 7. Tag. Das Tier wurde nach der Ruptur getötet. Am Bauchdeckenpräparat ist zu erkennen, daß die Dehiszenz des Peritoneum vollständig ist, daß Muskulatur und Haut aber nur teilweise auseinandergewichen sind. Das Bauchfell ist überall spiegelnd, und es finden sich keinerlei Fibrinauflagerungen bzw. Verklebungen. Die Wundränder selbst erscheinen vollkommen glatt. Histologisch lassen sich Nekrosen an den Wundrändern kaum nachweisen.

Beim Vergleich dieser Wundbefunde mit denen nach Bistreptase- und Heparinbehandlung erkennt man die weitgehende Übereinstimmung. Das läßt darauf schließen, daß trotz des verschiedenen zeitlichen und örtlichen Angriffspunktes im Wundheilungsgeschehen die Einwirkung aller dieser Stoffe gleiche Folgen für die Heilung hat. Wie schon bei der Besprechung der Bistreptase- und Heparinversuche erörtert, müssen wir

aber auch bei den Hyaluronidaseversuchen feststellen, daß die hiermit erzeugten Wundstörungen nicht denen gleichen, die wir am Krankenbett beobachten, und auch nicht identisch sind mit den Rupturen, die im Verlauf einer Phosphorvergiftung oder nach Choledochusunterbindung entstehen, für die das Hinzutreten von mehr oder weniger schweren Allgemeinsymptomen des Organismus zu den örtlichen Erscheinungen an der Wunde kennzeichnend ist. Die Allgemeinstörungen aber sind Folge komplexer Leberfunktionsausfälle.

Die Leber ist als Hauptstoffwechselorgan wesentlich dafür verantwortlich, daß dem Organismus die notwendigen Energie- und Aufbau-stoffe in verwertbarer Form zugeführt, und die aus den Geweben abtransportierten Schlackenstoffe entgiftet und eliminiert werden. Bei einer so universellen Schädigung des Leberparenchyms, wie sie z. B. nach Phosphorvergiftung eintritt, kommt es zu vielfachen Funktionsstörungen im Stoffwechsel der Kohlenhydrate, der Eiweißkörper, der Lipide und Fette, im Mineral- und Wasserhaushalt, im Säure-Basengleichgewicht, ferner zu Störungen im Gallenfarbstoffwechsel, im Blutgerinnungssystem usw., die wir wegen ihrer Mannigfaltigkeit mit unseren klinischen und laboratoriumsdiagnostischen Methoden nur zu einem geringen Teil erfassen können. Sie alle wirken sich auf den gesamten Organismus aus.

Im lokalen Gewebsstoffwechsel hat die allgemeine Mangelversorgung mit Nährstoffen eine Verminderung der Leistungsfähigkeit des Gewebes zur Folge, ähnlich wie sie durch ungenügende Sauerstoffversorgung, Ischämie oder Permeabilitätsstörungen entsteht. Je nach dem Grad der allgemeinen Leistungseinschränkung kann es zu mehr oder weniger schweren Insuffizienzerscheinungen im lokalen Gewebsstoffwechsel kommen. Im stärksten Grade führt sie zum örtlichen Gewebsuntergang, zur Nekrobiose und Nekrose. Es kann aber auch der Fall eintreten, daß die dem Gewebe zugeleitete Energie gerade noch zur Aufrechterhaltung der örtlichen Lebensvorgänge *in Ruhe* ausreicht, jede dem Gewebe in diesem Zustand zugemutete Leistungssteigerung aber einen nicht mehr tragbaren zusätzlichen Energieverbrauch bedeutet. So fordern alle Abwehrreaktionen des Gewebes, auch die Entzündung, durch die jede Wunde zur Ausheilung kommt, erheblichen Energieaufwand. Darum kann der erhöhte Aufwand bei der Wundheilung in diesem Zustand Anlaß zu einer vollständigen Gewebserschöpfung sein.

MAJOR hat im Tierexperiment nachgewiesen, daß chronischer allgemeiner Eiweißmangel zur Gewebseiweißverarmung führt. Dieses ist nach seiner Ansicht eine Ursache von Wundheilungsverzögerungen, besonders der mangelhaften Wundfestigkeit infolge verzögerter Fibroblasten- und Kollagenfaserbildung. Er konnte die verzögerte Wundheilung aber erst dadurch veranschaulichen, daß er die Laparotomie-

wunden durch stärkere intraperitoneale Druckerhöhung, wie sie physiologischerweise nicht auftreten kann, sprengte und den dazu erforderlichen Druck registrierte. Im Eiweißmangelzustand war der erforderliche Druck deutlich niedriger als bei normalen Vergleichstieren.

Im Gegensatz zu diesen Versuchen sind die Wundheilungsstörungen, die wir in unseren Experimenten unter einer Leberinsuffizienz auftreten sahen, so hochgradig, daß schon die physiologischen Zugkräfte der Muskulatur zur Sprengung der Bauchwunde genügen. Das erklärt sich damit, daß unter der Leberinsuffizienz eine Vielzahl wichtiger Stoffwechselfunktionen ausfällt. Dementsprechend sind die Folgen für die Gewebstätigkeit weitreichender als bei isoliert auftretenden Schäden wie Eiweißmangel, Fibrinolysesteigerung, Hyaluronidaseüberwirkung usw. Man kann den Gewebszustand im Wundgebiet, den wir im Verlauf einer experimentellen Leberinsuffizienz (nach Phosphorvergiftung und Choledochusligatur) antreffen, am besten als „Gewebsatonie“, „Gewebe-lähmung“ oder „Gewebstorporität“ charakterisieren. Diese Bezeichnungen sind in der Klinik geprägt worden (SOKOLOV, A. MEYER). Sie können hier übernommen werden, weil die experimentellen Befunde mit denen am Krankenbett weitgehend übereinstimmen.

Aufgeplatzte Bauchwunden verheilen in der Regel glatt, wenn sie zum zweiten Mal genäht werden. Das bedeutet, daß sich nach der Ruptur die Reaktionsfähigkeit des Gewebes geändert haben muß. Der schnelle Umschwung im Verhalten des Wundgewebes vor und nach der Zweitnaht, der Wechsel von Anergie zu normaler Reaktionsweise läßt sich nicht mit der Vorstellung vereinbaren, daß eine organische Leberschädigung Ursache der Gewebsinsuffizienz ist. Er weist darauf hin, daß dieser Wandel funktionell bedingt ist.

Reaktivitätsveränderungen des Körpers und seiner Gewebe sind aus der Allergielehre bekannt. Die Wiederholung eines spezifischen allergisierenden Reizes kann die Art der Reizbeantwortung durch das Gewebe ändern. Es gibt aber auch unspezifische Reaktivitätsveränderungen des Gewebes. Eine einmal abgelaufene Entzündung kann die Reaktionsfähigkeit des Gewebes einer später auftretenden, Entzündung erregenden Ursache erhöhen. Ob spezifisch oder unspezifisch ausgelöst, in beiden Fällen vollzieht sich ein Funktionswandel im Gewebe.

Durch die Arbeiten von SELYE und TONUTTI wissen wir, daß für derartige funktionelle Umschaltungen neurohormonale Einflüsse eine gewisse Rolle spielen. Trifft ein Trauma auf das Gewebe, so löst es einmal direkte Abwehrreaktionen (Entzündungserscheinungen) im benachbarten Gewebe aus. Das Trauma wirkt darüber hinaus aber auch auf den Gesamtorganismus, indem es diesen in einen Alarmzustand (Stress nach SELYE) versetzt, dem sich der Körper mit Hilfe von Gegenregulationen — vorwiegend der Hypophyse und Nebenniere — anzupassen

versucht. (Adaptation nach SELYE.) Nach SELYE wird die Hypophyse „zur Ausschüttung von ACTH, adrenocorticotropem Hormon, veranlaßt. ACTH stimuliert die Nebennierenrinde zur Ausschüttung ihrer Hormone, der Gluco und Mineralocorticoide. Von diesen steigern einige — die prophlogistischen Corticoide — z. B. Desoxycorticosteron (DOCA) oder Cortiron, die Reaktionskraft des Reticuloendothels und des Bindegewebes und seine Fähigkeit der Proliferation und fördern damit die Entzündung, das „Entzündungspotential“, die örtliche Abwehr des Angriffs. Allerdings stimuliert das ACTH die Nebennierenrinde viel

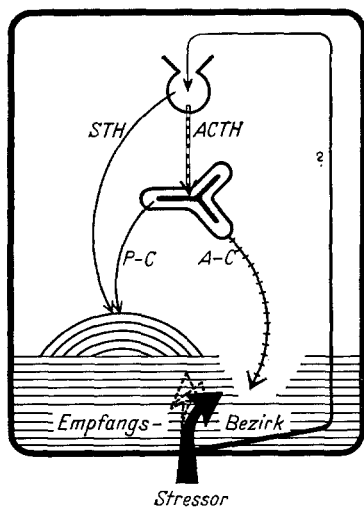


Abb. 10. Hormonale Regulationen beim „Stress“ (nach SELYE).

stärker zur Ausschüttung von anti-phlogistischen Corticoiden, von denen das bekannteste Cortison ist. Diese arbeiten der Fähigkeit des Körpers, den Invasionsweg mit Granulationsgewebe zu verbarrikadieren, also der Entzündung entgegen. Sie haben sogar die Tendenz, Bindegewebe zum Schwinden zu bringen, verringern damit das Entzündungspotential wesentlich, öffnen der Infektion den Weg und begünstigen ihre Ausbreitung. Andererseits erhöht das somatotrophe Hormon der Hypophyse (STH) das Entzündungspotential des Bindegewebsapparates, und es sensibilisiert den Empfangsorganismus gegenüber den prophlogistischen Corticoiden“ (Abb. 10).

In den folgenden Versuchen haben wir nachweisen können, daß durch hormonale Stimulation (ACTH-Überwirkung) die Fähigkeit des Gewebes zur Entzündung soweit gedrosselt werden kann, daß dadurch an der Wunde ähnliche Heilungsstörungen auftreten wie unter der Leberinsuffizienz, die eventuell zur Ruptur einer Laparotomiewunde führen können. Im Gegensatz zur Gewebsanergie bei Leberinsuffizienz kann die hormonal ausgelöste auch durch hormonale Gegenregulation (Überwirkung antagonistischer Hormone z. B. Cortiron) rückgängig gemacht werden.

Wir haben an 15 laparotomierten Meerschweinchen die Auswirkungen einer ACTH-Dauerzufuhr p.o. untersucht. Als Präparat stand uns das holländische „Cortrophine“ zur Verfügung. Die Tiere erhielten hiervon nach der Operation fortlaufend 4stündlich 0,0005 g je 100 g Körpergewicht. Unter dieser Behandlung starben 2 Tiere in der 3. Woche unter allgemeinen Verfallserscheinungen. Bei einem dieser Tiere klappte die Wunde in der 2. Woche oberflächlich und war schmierig belegt, im weiteren Verlaufe entwickelte sich ein bis auf das Peritoneum reichendes

torpides Ulcus mit zahlreichen Nekrosen an den Wundrändern. Bei 2 anderen Tieren entstand am 12. und am 17. Tag ein kompletter Platzbauch, bei einem weiteren Tier am 15. Tag eine partielle Dehiszenz, ebenfalls mit Darmprolaps. Sämtliche Tiere waren vor der Ruptur deutlich in ihrem Allgemeinzustand beeinträchtigt. (Gewichtsabnahme, Nachlassen der Freßlust usw.) 2 Meerschweinchen kamen nach

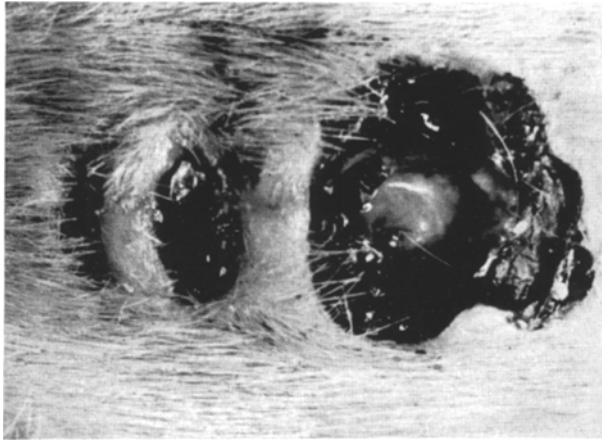


Abb. 11. Laparotomiewunde 72 Tage p. o. ACTH-Behandlung nach der Operation. Partielle Wundruptur am 17. Tag. Nach Wiedervernähung Behandlung mit Cortiron: Heilung unter dem Schorf. Ab 45. Tag erneut ACTH. 54. Tag: Kompletter Platzbauch. Nochmalige Wundnaht und fortgesetzte ACTH-Behandlung bis zum 72. Tag.

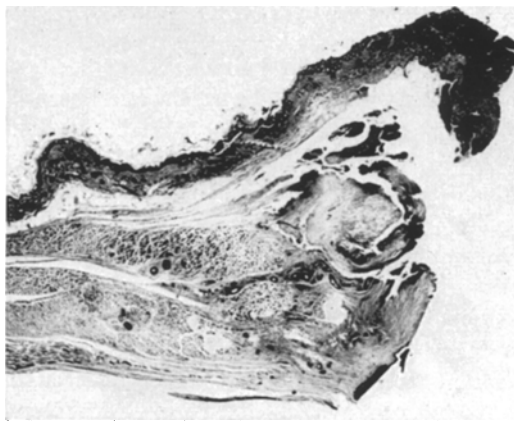


Abb. 12. Histologisches Bild zu Abb. 11. Torpide Wundränder mit zahlreichen Nekrosen und Fehlen von Granulationen.

der Ruptur um. Bei dem 3. wurde die Wunde ohne Wundanfrischung sofort mit Catgut durchgreifend genäht und Cortiron täglich in einer Dosis von 0,5 mg je 100 g Körpergewicht intramuskulär gegeben. Die Wunde heilte unter dem Schorf fest aus. Vom 20. Tag an nach dem Zweiteingriff wurde erneut täglich 0,0001 g ACTH je 100 g Körpergewicht injiziert. Am 29. Tag entstand, als das Tier zur Injektion aus dem Käfig genommen wurde, wiederum ein Platzbauch in ganzer Ausdehnung

des Schnittes. Der prolabierte Dünndarm wurde reponiert, die Wunde nochmals durchgreifend mit Catgut vernäht und ACTH weiterhin in der gleichen Dosierung gegeben. Aus Stichkanälen und aus der Wunde entleerte sich sanguinolentes Exsudat, und am 18. Tag bot die Wunde folgendes Bild: Abb. 11. An den Nahtstellen war es zur Dehiszenz gekommen. Dazwischen ausreichende Vernarbung der Hautwunde. Im oberen Winkel der Wunde Dehiszenz der Bauchdecken und Vorliegen des Magens (der histologische Befund dieser Wunde — Abb. 12 — zeigt ebenfalls große Ähnlichkeit mit den Wunden nach Phosphorvergiftung bzw. Cholelithiasis: Ausgedehnte Wundrandnekrosen, kaum ein Demarkationswall, Fehlen von Fibrin). Da eine nochmalige Naht unsicher erschien, wurde die Wunde tamponiert und das ACTH abgesetzt. Die Wunde zeigte aber weiterhin keine Heilungstendenz. Das Tier starb in der 4. Woche.

An Ratten wurden von ALVICH, CASTER, LEHMAN usw. in ähnlichen Versuchen die Wirkung von ACTH und Cortison auf die Wunde beobachtet. Besonders unter Cortisonbehandlung erlebten sie schwere Wundheilungsstörungen und unter 24 laparotomierten Ratten nach Cortison sogar 7mal Wunddehiszenzen mit Eventerationen.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Der postoperative Platzbauch ist eine Komplikation, die als besondere Erscheinungsform unter den Sammelbegriff der postoperativen Krankheit (Léris) einzureihen ist. Sie hat wie diese keine speziellen Ursachen, sondern ist auf ein Versagen bestimmter vegetativer Funktionen, vor allem der Stoffwechselfunktionen bei Überlastung des autonomen Systems durch die Krankheit und den chirurgischen Eingriff zurückzuführen.

Derartige Funktionsstörungen können latent bleiben, solange die durch Überleistungen nicht geschädigter Organe ausgeglichen werden. Sie treten erst zutage, wenn in diesem Zustand neue Belastungen hinzutreten.

Jede Wunde löst Abwehrmaßnahmen, entzündliche Vorgänge von seiten des Gewebes aus. Das bedeutet Steigerung des örtlichen Gewebestoffwechsels, Erhöhung des Blutumlaufes, vermehrtes Sauerstoffbedürfnis des Gewebes usw., eine Leistungssteigerung, zu der ein vorbelasteter Organismus bisweilen nicht mehr imstande ist. Es kommt daher zu den Erscheinungen der „Gewebsinsuffizienz“, die sich in Form von Wundheilungsstörungen äußert. Die Wundstörungen ihrerseits führen zu verzögerter bzw. ungenügender Narbenbildung. Dadurch wird die Belastungsfähigkeit der Wunde Zugkräften gegenüber vermindert, so daß schon die physiologischen Spannungen an den Bauchdecken, die jede Laparotomiewunde verhältnismäßig stark mechanisch beanspruchen, einen Platzbauch herbeiführen können.

Überlastung des autonomen Systems macht sich zuerst am Stoffwechsel bemerkbar (KARITZKY). Vegetative Regulationsstörungen treten bevorzugt bei solchen Erkrankungen auf, in deren Mittelpunkt Stoff-

wechselschäden stehen, so vor allem bei Lebererkrankungen. Diese vergrößern die Gefahr der postoperativen Krankheit und disponieren daher, wie unsere klinischen Erfahrungen und die Tierversuche gezeigt haben, in erhöhtem Maße zu postoperativen Wundheilungsstörungen und zum Platzbauch.

Aus den Erkenntnissen, die wir auf Grund unserer Untersuchungen über den Entwicklungsmechanismus der postoperativen Wundruptur gewonnen haben, ergeben sich folgende Schlußfolgerungen für die Therapie:

Wichtiger als die Behandlung des Platzbauches ist die Prophylaxe. Diese setzt eine frühzeitige Erkennung der Rupturgefährdung voraus.

Da Leber- und Stoffwechselfunktionsstörungen die Gefahr der Wundheilungsstörungen und damit des Platzbauches erhöhen, müssen sie mit Hilfe von Leber- und Stoffwechselfunktionsproben vor der Operation aufgedeckt werden. Alle derartige Tests prüfen aber jeweils nur eine Teilfunktion. Aus diesem Grund muß eine Vielzahl von Funktionsproben zugleich angestellt werden.

Hormonale Steuerungen beeinflussen die Reaktionsweise des Gewebes auf ein Trauma. Deshalb muß präoperativ ermittelt werden, in welcher Weise das Inkretsystem auf einen traumatischen Reiz antwortet. Wieweit das durch einen sog. „hormonellen Mikrostress“ (MASSONE) möglich ist, wird von uns zurzeit überprüft.

Wenn auf Grund von solchen Funktionsproben eine Neigung zur Ruptur anzunehmen ist, müssen prophylaktisch die Heilmittel gegen die „postoperative Krankheit“ gegeben werden. Dazu gehören vor allem Blut- und Plasmatransfusionen, Leberschutztherapie in Form von Kohlenhydratzufuhr (Lävulose- und Dextroseinfusionen), Zufuhr von aufgeschlossenen Eiweißstoffen in Gestalt von Aminosäurepräparaten (besonders von S-haltigen Aminosäuren) und Vitamingaben (Vitamin A, B-Komplex, C, D und K). Fernerhin sollten in solchen Fällen vorbeugend Nebennierenhormone und zwar DOCA (z. B. Cortiron) gegeben werden. Gestatten besondere Umstände keine Vorbehandlung, so sind prophylaktische Nahtsicherungen erforderlich. Bei uns haben sich primäre Bleiplattenstütznähte mit Perlon wie bei der Versorgung des Platzbauches bewährt.

Zusammenfassung.

In Übereinstimmung mit klinischen Untersuchungen muß auch auf Grund der Tierversuche angenommen werden, daß eine „Gewebsinsuffizienz“ die eigentliche Ursache postoperativer Wundheilungsstörungen ist. Diese finden an der Laparotomiewunde infolge des Hinzutretens mechanischer Bedingungen in Form des „Platzbauches“ ihren besonderen Ausdruck.

Für die Leistungsminderung des Gewebes werden allgemeine und örtliche Stoffwechselstörungen verantwortlich gemacht, die durch organische Schäden, vor allem der Leber, oder hormonelle Regulationsstörungen verursacht werden können.

Mit Hilfe von Stoffwechselfunktionsproben und hormonellen Testen muß die präoperative Erkennung einer „Platzbauchgefährdung“ erstrebt werden, um bereits prophylaktisch dem Platzbauch entgegenwirken zu können.

Literatur.

- ALVICH, E. M., J. P. CASTER and E. P. LEHMANN: *Ann. Surg.* **133**, 783 (1951). — ALVICH, E. H., and E. P. LEHMANN: *Surg. etc.* **87**, 26 (1948). — BENSLEY, S.: *Anat. Rec.* **1934**, 93. — BIGGS, R., R. G. McFARLANE and J. PILLNIG: *Lancet* **1947**, 402. — CHRISTENSEN, L. R.: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **46**, 674 (1941). — HALSE, TH.: *Fibrinolyse*, Freiburg i. Br.: Cantor-Verlag 1948. — HUDEMANN, H.: *Kolloid-Z.* **92**, 189 (1948). — HUMPHREY, J.: *Biochemic. J.* **1946**, 442. — JABLONOWITZ, G.: *J. of Immun.* **36**, 261 (1939). — JAKOBY, E.: *Vjschr. gerichtl. Med.* **3**, 434 (1900). — KARITZKY, B.: *Grundlagen der Chirurgie*, Stuttgart: Ferdinand Enke 1950. — KLINGENBERG, H. G.: *Arzneimittel-Forsch.* **1952**, 120. — KUHLGATZ, G.: *Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir.* **277**, 373 (1953). — MAYOR, H.: *Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir.* **273**, 869 (1953). — MASSEL, M., A. MOTE and F. T. JONES: *J. of Immun.* **36**, 45 (1939). — MASSONE, J.: *Minerva ginec. (Torino)* **1953**, 15. — McFARLANE, R. G.: *Lancet* **1937**, 10. — MEYER, A.: *Z. Vitaminforsch.* **1943**, 332. — MEYER, K.: *Physiologie Rev.* **1947**, 335. — PENNEY, J. R. and B. M. BALFOUR: *J. of Path.* **61**, 171 (1949). — ROSEMAN, R.: *Biochem. Z.* **112**, 98; **129**, 109; **287**, 26; **290**, 213; **296**, 186 (1920—1938). — SCHMIDT, H.: *Z. Immun.forsch.* **87**, 1 (1936). — SCHMITZ, A.: *Z. physiol. Chem.* **255**, 234 (1938). — SELYE, H.: *Münch med. Wschr.* **1953**, 426. — SOKOLOV, A.: *Erg. Chir.* **25**, 306 (1932). — STEARNS, M.: *Amer. J. Anat.* **55** (1940). — SYLVÉN, B.: *Acta chir. scand. (Stockh.)* **66** (1941). — TAGNON, H. J.: *Arch. internat. Physiol.* **51**, 472 (1941). — TILLET u. GARNER: *Zit. nach TH. HALSE*. — TONUTTI, E.: *Zit. nach SELYE*. — UNGAR, G., and E. DAMGAARD: *J. of Exper. Med.* **1951**, 89. — WISLOCKI, G., H. BUNTIGN and E. W. DEMPSEY: *Amer. J. Anat.* **1947**, 1.

Dr. GERD KUHLGATZ, Chirurgische Univ.-Klinik Rostock.