

Chirurgisches Forum '85

für experimentelle und klinische Forschung

102. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie
München, 10.-13. April 1985

Wissenschaftlicher Beirat

Ch. Herfarth (Vorsitzender)	H. Meisner, München
W. Brendel, München	M. Reifferscheid, Aachen
H. Ecke, Gießen	G. Uhlschmid, Zürich
H.-D. Röher, Marburg	F. Unger, Innsbruck

Schriftleitung

Ch. Herfarth U.B. Brückner P. Merkle

Herausgeber

F. Stelzner

Präsident des 102. Kongresses der Deutschen
Gesellschaft für Chirurgie

Springer-Verlag

Berlin Heidelberg New York Tokyo

Inhaltsverzeichnis

<u>I.</u>	<u>Trauma</u> (Sitzungsleiter: H. ECKE, Gießen und W. REICHMANN, Köln)	1
1.	Biomechanische Untersuchungen am Ileosacralgelenk (W. BERNER, H.J. ROTHKÖTTER, H. HOYER und H. TSCHER- NE)	1
2.	Biomechanische und morphologische Untersuchungen zum Einwachsverhalten spongiösen Knochens in strukturier- te Titan- und Kohlenstoffoberflächen (H. KIEFER, L. CLAES, C. BURRI und K. KUGLMEIR)	5
3.	Synthetisches resorbierbares Material zur Refixation von kleinen knöchernen Fragmenten oder Sehnen- bzw. Bandausrissen im Tierexperiment (H. GREVE und J. HOLSTE)	9
4.	Abheilung segmentaler Knochendefekte nach Auffüllung mit biologischen und synthetischen Knochenersatzmit- teln im Tierexperiment (J.M. RUEGER, H.R. SIEBERT und A. PANNIKE)	13
5.	Die mechanische Belastbarkeit der Knochen-Implantat- Grenzschicht unter Verwendung von Implantaten aus Methyl-Methacrylat, kohlenfaserverstärktem Kunst- stoff, Reintitan, Titan-Eisen-Legierung (TiAlFe), Aluminiumoxyd-Keramik und Hydroxylapatit (J. EITEN- MÜLLER, T. SCHMICKAL, K.H. SCHMIDT, G. GELLISSEN und W. REICHMANN)	19
6.	Experimentelle Untersuchungen zur Torsionsstabilität verschiedener dorsaler Osteosyntheseverfahren an der LWS (Chr. ULRICH, O. WÖRSDÖRFER und L. CLAES)	25
7.	Immunologische Untersuchungen zu den Folgen des Milz- verlustes (W. HOHENBERGER, J.R. KALDEN, D. DJAWARI und M. SIMON)	31
8.	Quantitativer Nachweis der IgM-Produktion in Milz- transplantaten mittels Hämolyse Plaque-Assay (W. PIMPL, J. THALHAMMER, W. WAYAND und M. PATTERMANN) ..	35
9.	Quantitative Bestimmung des cellulären und humoralen Immunsystems bei chronisch posttraumatischer Osteo- myelitis mit Hilfe von monoklonalen Antikörpern sowie des Rosettentestes (Ch. JOSTEN und G. MUHR)	39

II. Schock

	(Sitzungsleiter: K. MEßMER, Heidelberg und S. HAGL, München)	43
10.	Erste Erfahrungen mit einem klonierten Hemmstoff für lysosomale Elastase und Cathepsin G, dem sog. Eglin des Medizinischen Blutegels, beim septischen Schock des Schweines (M. JOCHUM, H.F. WELTER, H. WIESINGER, M. SIEBECK, O. THETTER und H. FRITZ)	43
11.	"Low T ₃ Syndrome" bei Patienten im hämorrhagischen und septischen Schock und nach großen Operationen (A. BAUER, P. GORETZKI, Ch. OHMANN, K. JOSEPH, K. HAVEMANN und R.A. WAHL)	49
12.	Der pulmonale Effekt von Knochenmarksfettintrasation und Endotoxinämie beim Schaf (M.L. NERLICH, D.H. WISNER, J. ALBES und J.A. STURM)	55
13.	Die Bedeutung von Sauerstoffradikalen in der Pathogenese postischämischer Gewebsschäden (M.H. SCHOENBERG, M. YOUNES, U. HAGLUND, B.B. FREDHOLM und F.W. SCHILDBERG)	59
14.	Versuche zur Therapie der Schocklunge mittels Superoxiddismutase (SOD) und C1-Inaktivator (C1-INA) (H.F. WELTER, O. THETTER, M. SIEBECK, H. WIESINGER, U. ELSTER und M. JOCHUM)	63
15.	Die Albuminextravasation als Meßverfahren zur klinischen Erfassung einer Permeabilitätsschädigung der Lungencapillaren (J.A. STURM, H. CREUTZIG, H.-J. OESTERN, M. MAGHSUDI, D.H. WISNER und O. SCHOBER) ...	69
16.	Capillarmembran und Interstitium der Lunge unter alternativer Volumetherapie des traumatisch-hämorrhagischen Schocks (C.-J. KANT, J.A. STURM, C. NEUMANN und H.-J. OESTERN)	75
	<u>III. Chemilumineszenz</u>	
	(Sitzungsleiter: W. BRENDEL, München und W. LORENZ, Marburg)	81
17.	Untersuchungen zur Wertigkeit der Luminol Chemilumineszenz im Vollblut (M. PETER, P. WENDT, A. STEMBERGER, R. LANGE, A.G. GATTHOF und G. BLÜMEL)	81
18.	Chemilumineszenz (CL) und Morphologie von Milzzellen in Mäusen unter Tumorwachstum (M. THIEL, C. LERSCH, C. HAMMER, F. KROMBACH, F. SCHÖDEL, P. LENZ und W. BRENDEL)	85
19.	Perioperative Chemilumineszenz polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten und Monozyten - Markerfunktion bei Malignompatienten (H.K. SCHACKERT, M. BETZLER, G.F. ZIMMERMANN, L. EDLER, H.P. GEISEN und G.H. GEELHAAR)	89

20.	Granulocytenaktivierung bei Nierentransplantatabstossung (F. KROMBACH, F. SCHÖDEL, C. LERSCH, C. HAMMER und W. BRENDEL)	95
21.	Die Granulocytenfunktion nach schwerem Polytrauma (M. MAGHSUDI, J.A. STURM, G. REGEL, H.-J. OESTERN, A. DWENGER und G. SCHWEITZER)	99
<u>IV. Onkologie</u>		
	(Sitzungsleiter: O. BOECKL, Salzburg und P. SCHLAG, Heidelberg)	105
22.	Selektive Blockade der Mikrozirkulation durch Hyperthermie - Ein neuer Ansatz in der Therapie maligner Tumoren? (B. ENDRICH, A. LEHMANN und J. VOGES)	105
23.	Experimentelle toxikologische Untersuchungen zur locoregionalen Chemotherapie der Leber mit 5-Fluoro-2'-deoxyuridin und 5-Fluorouracil an Ratten (T.H. HENNE, M.R. BERGER, D. SCHMÄHL, R. BARTKOWSKI, G.H. GEELHAAR und P. SCHLAG)	111
24.	Einfluß von Operation und Narkose auf Wachstum und Metastasierung solider Tumoren bei Ratten (G.H. GEELHAAR, M. BETZLER, M. ZÖLLER, H. STIMMEL, G.F. ZIMMERMANN und H.K. SCHACKERT)	117
25.	Untersuchungen zur Wirksamkeit einer cytostatischen Behandlung auf xenotransplantierte menschliche Schilddrüsenkarzinomgewebe (H.J.C. WENISCH, R.-H. WAGNER, P.-M. SCHUMM und A. ENCKE)	123
26.	Differenzierung von Tumormarkern verschiedener histopathologischer Bronchialcarcinome anhand von Zellkulturen und ihre mögliche Bedeutung für die chirurgische Therapie (D. BRANSCHIED, W. LUSTER, C. GROPP, P.E. GORETZKI und H.-D. RÖHER)	127
27.	Untersuchungen zur Cytostaticasensibilität des exokrinen menschlichen Pankreascarcinom (M. von BÜLOW, Ch. GAEDERTZ, G. KLÖPPEL, R. KLAPDOR, H. BAISCH und H. KERN)	133
28.	Klinisches Erscheinungsbild, Tumorlokalisation und Letalität bei 1335 Magencarcinomkranken: Vorläufige Zwischenergebnisse der multiklinischen, chirurgisch-pathologischen Magencarcinom-TNM-Validierungsstudie (H. ROHDE, E. RAU und B. GEBBENSLEBEN)	139
29.	Die Rolle der Prostaglandine beim Dimethylhydrazin-induzierten Colocarcinom der Ratte (U. METZGER, M. BERENS, G. UHLSCHMID und F. LARGIADER)	143
30.	Die Aktivität mikrosomaler und GSH-abhängiger Enzyme in der Schleimhaut des menschlichen Colons (E. THIES, M. YOUNES, H. BÖSE-YOUNES, G. MEYER und C.P. SIEGERS)	147

31.	Endorectale Sonographie des Mastdarmkrebses (S. TRUONG und R. HARTUNG)	153
V.	<u>Transplantation</u> (Sitzungsleiter: C. HAMMER, München und K. WONIGEIT, Hannover)	157
32.	Celluläre Abstoßungsmechanismen nach allogener Ner- ventransplantation unter Cyclosporin A (R. HETTLAGE, P. GROCHOWICZ, C. HAMMER, W. OLCHEWSKI und W. BRENDDEL)	157
33.	Untersuchungen über die Funktionsfähigkeit kultivier- ter fetaler Pankreas-Inselzellen nach der Transplan- tation auf diabetes-induzierte Mäuse (G. KIRSTE, H. WILMS, K. BURKHARDT und H. KOCH)	161
34.	Transplantation von kryokonservierten Pankreasinsel- zellen an der Ratte (P. THUL, N. KIPPING und R. GRUNDMANN)	165
35.	Verhinderung der Abstoßung von allogenen transplan- tierten Langerhans'schen Inseln durch eine Kurzzeit- prophylaxe mit Cyclosporin (P. WALTER, B.U. v. SPECHT, N. WOLF, H. KÖNIGSBERGER, A. DIBELIUS und K.-H. MERKEL)	169
36.	Heterotope Herz-Lungen-Transplantation im Tiermodell (W. ERTEL, H. REICHENSPURNER, B.M. KEMKES, B. REI- CHART, C. HAMMER und W. BRENDDEL)	175
37.	Differentialdiagnose (DD) zwischen Abstoßungsreaktion (AR) und Infektion aus dem peripheren Blut (PB) von herztransplantierten Patienten (HTP) (C. LERSCH, C. HAMMER, M. PLAHL, M. LEHMANN, H. REICHENSPURNER und B. REICHART)	179
38.	Ergebnisse der orthotopen Ratten-Dünndarmtransplan- tation (Ch. PREISSNER, E. DELTZ, P. LIEDGENS und A. THIEDE)	183
39.	Thymusalteration durch einen die Immunreaktion regu- lierenden Leberfaktor (T.S. LIE, Y. NAKAJIMA, Ch. HÖHNKE und K.J. NIEHAUS)	187
40.	Suppressorzellmechanismen bei Cyclosporin A (CSA) in- duzierter Toleranz nach orthotoper Rattenlebertrans- plantation (ORTL). In vivo und in vitro Daten zur To- leranzkinetik (R. ENGEMANN, K. ULRICHS, A. THIEDE und H. HAMELMANN)	193
41.	Veno-venöser Bypass bei klinischer Lebertransplan- tation (B. RINGE, P. NEUHAUS, H. GROSSE, L. VERNER und R. PICHLMAYR)	199

42.	Morphologische Grundlagen zur autologen Milzimplantation - elektronenmikroskopische, enzymhistochemische und lichtmikroskopische Untersuchungen (L. SCHROEDER und U. HEUSERMANN)	205
VI.	<u>Peri-/postoperative Pathophysiologie</u> (Sitzungsleiter: W. ISSELHARD, Köln und U.B. BRÜCKNER, Heidelberg)	209
43.	Schneller Radioimmunoassay für Parathormon zur Differentialdiagnose hypercalcämischer Krisen (H. SCHMIDT-GAYK, D. ZILLIKENS, P. MERKLE, H. BUHR und W. HITZLER)	209
44.	Aktive Immunisierung gegen 11 verschiedene Serotypen von Pseudomonas aeruginosa mit einer Zellmembran Vaccine vom Serotyp 12 (B.U. v. SPECHT, G. STRIGL, W. EHRET und W. BRENDEL)	215
45.	Plasmaproteine und Opsonine als potentiell prognostische Faktoren bei abdomineller Sepsis? (F. SCHULZ, R. FÜGGER, W. GRANINGER und M. SCHEMPER)	219
46.	Pankreasresektion und cyclische Peritoneallavage bei hämorrhagisch-nekrotisierender Pankreatitis - Tierexperimentelle Untersuchungen am Natriumtaurocholat-Pankreatitismodell der Ratte (G.P. DZIENISZEWSKI) ...	223
47.	Neurophysiologische Parameter zur Beurteilung der Extremitäten-Ischämiebelastbarkeit und Reversibilität von Ischämiefolgen (J.D. RODER, F. LEHMANN-HORN, U. BUCHNER, M. HÖLSCHER und W. ERHARDT)	227
48.	Der Einfluß verschieden geformter Gewebeexpander auf den intraluminalen Druck, die transcutane Sauerstoffspannung, Histologie und Gewebedehnung bei Schweinen (G.F. BROBMANN und J. HUBER)	231
49.	Untersuchungen zur postoperativen Insulinsensitivität der Gewebe mit Hilfe der Glucose Clamp Technik (K.-W. JAUCH, B. GÜNTHER, W. HARTL, R. TEICHMANN, M. WICKLMAYR und G. DIETZE)	235
VII.	<u>Herz-, Lunge- und Gefäßsystem</u> (Sitzungsleiter: M. TURINA, Zürich und F. UNGER, Innsbruck)	241
50.	Blut, Plasma, synthetische Lösungen als Vehikel zur Kardioplegie - Ein Vergleich an stillgestellten, ischämischen Herzen (E. REMBS, W. ISSELHARD, Th. HOHL-FELD, B. HERSE, C. PELZ und E. MAIBAUM)	241
51.	Vergleichende Untersuchungen zum teilweisen und totalen Herzersatz mit nonpulsatilen Blutpumpen (I. KOLLER, J. HAGER und F. UNGER)	245

52. Experimentelle Thrombogenitätsreduktion von kleinlumigen Dacronprothesen durch Beimpfung mit autologen Endothelzellen (G. KÖVEKER, K.H. PETZKE und M. BORG) 251
53. Das Schicksal autologer Thromben im "Helix" Cavafilter: Eine tierexperimentelle Studie (D. MAASS, D. DEMIERRE und A. SENNING) 257
54. Untersuchungen zur Verlängerung der Ischämietoleranz des Rückenmarks bei thoracoabdominaler Aortenocclusion (A.G. KASCHNER, W. SANDMANN, H.W. KNIEMEYER, M. HENNERICI, M. LANGENBACH und W. WECHSLER) 261
55. Die Hämodynamik der infrarenalen Aortenabklemmung: Beeinflußbarkeit und prognostische Bedeutung beim Bauch-aortenaneurysma (H. BECKER und J. ALLENBERG) 267

VIII. Magen - Darm

- (Sitzungsleiter: G.K. UHLSCHMID, Zürich und P. MERKLE, Heidelberg) 271
56. Gastrin-stimulierende Wirkung von Ductus thoracicus-Lymphe nach gastrointestinaler Immunreaktion (R.K. TEICHMANN, E. PRATSCHKE, J. GRAB, E. TUTERT, G. ENDERS und W. BRENDEL) 271
57. Freisetzung endogener Prostaglandine beim mechanischen Dünndarmileus (R. ROSCHER, W. OETTINGER und H.G. BEGER) 275
58. Prostaglandin (PG) F_{2α} - Eine Bereicherung der Pharmakotherapie des paralytischen Ileus? (L. FIEDLER, W. VOGEL und Ch. SCHRULLE) 279
59. HCl-Stimulierung des Magens durch intravenöse Aminosäuren bei gesunden Probanden und Ulcus duodeni (W. PEITSCH und H.D. BECKER) 285
60. Reduktion der sympathischen Innervation des Magens nach selektiv proximaler Vagotomie beim Menschen (W. BÖTTCHER, V. PAOLUCCI, F.-J. THEIS, R. SILBER, J. WINCKLER und Ch. HOTTENROTT) 291
61. Der Einfluß von Mastzellprodukten auf die Gastrinfreisetzung (E. PRATSCHKE, R.K. TEICHMANN, J. GRAB, E. TUTERT und W. BRENDEL) 295
62. Ösophagusmotilität und Kardialfunktion nach Einlegen einer Silikonprothese nach Angelchik (J. SCHNEIDER, H.-D. BECKER und G. LEPSIEN) 299

<u>IX. Leber - Galle - Pankreas</u>	
(Sitzungsleiter: G. BLÜMEL, München und R.K. TEICH- MANN, München)	
	305
63. Der Einfluß des colloidosmotischen Druckes auf die Plasmaproteinsynthese in der isoliert perfundierten Meerschweinchenleber (R. BUMM, G. ASCHENBRENNER, G. BLÜMEL und U. PFEIFFER)	305
64. Bestimmung der Thymidinkinaseaktivität zur Messung des zeitlichen Verlaufes der Leberregeneration der Ratte (St. v. SOMMOGGY, T. GERENCSEK und M. GOLDBERG)	311
65. Sekretionsstudien an menschlichem Pankreasgewebe (M. BÜCHLER, P. MALFERTHEINER, C. RIGG, W. KRAUTZBERGER, R. BITTNER und H.G. BEGER)	315
66. Biliäre Obstruktion stimuliert die exokrine Pankreas- sekretion (N. SENNINGER, J.C.U. COELHO, D.H. v. BUREN und F.G. MOODY)	321
67. Wirkung von Atropin auf die mit Sekretin und HCl stimulierte Pankreasbicarbonatsekretion des Hundes vor und nach trunkaler Vagotomie (W. NIEBEL, M.V. SINGER, H. GOEBELL und F.W. EIGLER)	325
68. Blutstillung bei Milz- und Leberverletzungen - Ver- gleich unterschiedlicher Methoden im Tierexperiment (H.S. BRIELER, T. BIRKER, L. JOSTARNDT und J. SEI- FERT)	329
69. Zur Parenchym-Versiegelung nach Leberresektionen: Fibrinklebung vs. Infrarotsaphir-Coagulation (E. FAIST, J. WITTE, B. SISKIND, G. RODGERS, P. DURAY und A.E. BAUE)	335
Bedingungen für die Vortragsanmeldungen zum Chirurgischen Forum 1986	341

Table of Contents

I. Trauma

(Chairmen: H. ECKE, Gießen and W. REICHMANN, Köln) .. 1

1. Biomechanical Studies of the Sacroiliac Joint (W. BERNER, H.J. ROTHKÖTTER, H. HOYER, and H. TSCHERNE) . 1
2. Biomechanical and Morphological Evaluation of Bone Ingrowth into Carbon and Titan Implants with Different Surface Structures (H. KIEFER, L. CLAES, C. BURRI, and K. KUGLMEIER) 5
3. Synthetic Absorbable Material for Refixation of Small Osseous Fragments or of Tendon or Ligament Osseous Disrupture in Animal Experiment (H. GREVE and J. HOLSTE) 9
4. Healing of Segmental Bony Defects After Implantation of Biologic and Synthetic Bone Replacement Materials. An Animal Model (J.M. RUEGER, H.R. SIEBERT, and A. PANNIKE) 13
5. The Mechanical Loadbearing Capacity of Bone-Implant Border Layer with Methylmethacrylate, Carbon Fiber Reinforced Plastic Pure Titanium, Ti-Fe Alloy (TiAlFe), Aluminium Oxide Ceramics, and Hydroxylapatite Implants (J. EITENMÜLLER, T. SCHMICKAL, K.H. SCHMIDT, G. GELLISSEN, and W. REICHMANN) 19
6. Experimental Study in the Torsional Stiffness of Various Dorsal Internal Fixation Procedures in Lumbar Spines (Chr. ULRICH, O. WÖRSDÖRFER, and L. CLAES) ... 25
7. Immunological Studies in Splenectomized Patients (W. HOHENBERGER, J.R. KALDEN, D. DJAWARI, and M. SIMON Jr.) 31
8. Quantitation of IgM Production in Splenic Transplants by Means of a Hemolytic Plaque Assay (W. PIMPL, J. THALHAMMER, W. WAYAND, and M. PATTERMANN) 35
9. Quantitative Determination of the Cellular and Humoral Immune System of Patients with Chronic Posttraumatic Osteomyelitis Using Monoclonal Antibodies and the Rosette Test (Ch. JOSTEN and G. MUHR) 39

II. Shock

(Chairmen: K. MEBMER, Heidelberg and S. HAGL, München) 43

10. Preliminary Experiments with an Inhibitor of Lysosomal Elastase and Cathepsin G ("Eglin" from the Leech) During Septicemia in Pigs (M. JOCHUM, H.F. WELTER, H. WIESINGER, M. SIEBECK, O. THETTER, and H. FRITZ) . 43

11.	"Low T ₃ Syndrome" in Patients with Hemorrhagic or Septic Shock and After Major Surgery (A. BAUER, P. GORETZKI, Ch. OHMANN, K. JOSEPH, K. HAVEMANN, and R.A. WAHL)	49
12.	Pulmonary Effects of IV Injection of Bone Marrow Fat and Endotoxemia in Sheep (M.L. NERLICH, D.H. WISNER, J. ALBES, and J.A. STURM)	55
13.	The Participation of Oxygen Radicals in the Pathogenesis of Postischemic Tissue Damages (M.H. SCHOENBERG, M. YOUNES, U. HAGLUND, B.B. FREDHOLM, and F.W. SCHILDBERG)	59
14.	Study on the Treatment of Shock Lung with Superoxide Dismutase (SOD) and C1-Inactivator (C1-INA) (H.F. WELTER, O. THETTER, M. SIEBECK, H. WIESINGER, U. ELSTER, and M. JOCHUM)	63
15.	Albumin Extravasation as a Method of Following Pulmonary Permeability Changes in Multiple-Trauma Patients (J.A. STURM, H. CREUTZIG, H.-J. OESTERN, M. MAGHSUDI, D.H. WISNER, and O. SCHOBER)	69
16.	The Capillary Membrane and Interstitium of the Lung During Alternative Volume Therapy After Traumatic-Hemorrhagic Shock (C.-J. KANT, J.A. STURM, C. NEUMANN, and H.-J. OESTERN)	75

III. Chemiluminescence

	(Chairmen: W. BRENDEL, München and W. LORENZ, Marburg)	81
17.	Investigations on the Relevance of Luminol Chemiluminescence in Whole Blood (M. PETER, P. WENDT, A. STEMBERGER, R. LANGE, A.G. GATTHOF, and G. BLÜMEL)	81
18.	Chemiluminescence (CL) and Morphology of Spleen Cells in Tumor-Bearing Mice (M. THIEL, C. LERSCH, C. HAMMER, F. KROMBACH, F. SCHÖDEL, P. LENZ, and W. BRENDEL) ...	85
19.	Perioperative Chemiluminescence of Polymorphonuclear Leukocytes and Monocytes - A Tumor Marker in Malignancies (H.K. SCHACKERT, M. BETZLER, G.F. ZIMMERMANN, L. EDLER, H.P. GEISEN, and G.H. GEELHAAR)	89
20.	Granulocyte Activation During Kidney Graft Rejection (F. KROMBACH, F. SCHÖDEL, C. LERSCH, C. HAMMER, and W. BRENDEL)	95
21.	Granulocyte Function in Multiple-Trauma Patients (M. MAGHSUDI, J.A. STURM, G. REGEL, H.-J. OESTERN, A. DWENGER, and G. SCHWEITZER)	99

<u>IV.</u>	<u>Oncology</u>	
	(Chairmen: O. BOECKEL, Salzburg and P. SCHLAG, Heidelberg)	105
22.	Selective Obstruction of the Microcirculation by Local Hyperthermia - A New Modality for Treating Malignant Tumors? (B. ENDRICH, A. LEHMANN, and J. VOGES)	105
23.	Experimental Toxicologic Investigations on Loco-Regional Liver Chemotherapy with 5-Fluoro-2'-deoxyuridine and 5-Fluorouracil in a Rat Model (T.H. HENNE, M.R. BERGER, D. SCHMÄHL, R. BARTKOWSKI, G.H. GEELHAAR, and P. SCHLAG)	111
24.	The Influence of Operation and Anesthesia on Growth and Metastasis of Solid Tumors in Rats (G.H. GEELHAAR, M. BETZLER, M. ZÖLLER, H. STIMMEL, G.F. ZIMMERMANN, and H.K. SCHACKERT)	117
25.	Influence of Cytostatic Drug Therapy on Growth Behavior of Human Thyroid Carcinomas Xenotransplanted into Athymic Nude Mice (H.J.C. WENISCH, R.-H. WAGNER, P.-M. SCHUMM, and A. ENCKE)	123
26.	Differentiation of Tumor Markers of Different Histopathological Types of Lung Cancer in Cell Cultures and Its Possible Relevance for Surgery (D. BRANSCHIED, W. LUSTER, C. GROPP, P.E. GORETZKI, and H.-D. RÖHER) ...	127
27.	Investigation of Drug Sensitivity Tests in Human Exocrine Pancreatic Carcinoma (M. von BÜLOW, Ch. GAEDERTZ, G. KLÖPPEL, R. KLAPDOR, H. BAISCH, and H. KERN)	133
28.	The German Cooperative Study on Gastric Cancer: Preliminary Results of the Cooperative Multicenter Surgical-Pathological Observational Study to Validate TNM Classification (H. ROHDE, E. RAU, and B. GEBBENSLEBEN)	139
29.	The Role of Prostaglandins in Dimethylhydrazine-Induced Rat Colon Cancer (U. METZGER, M. BERENS, G. UHLSCHMID, and F. LARGIADÈR)	143
30.	The Activity of Cytochrome P-450- and GSH-Dependent Enzymes in Human Colonic Mucosa (E. THIES, M. YOUNES, H. BÖSE-YOUNES, G. MEYER, and C.P. SIEGERS)	147
31.	Endorectal Sonography of Rectal Carcinoma (S. TRUONG and R. HARTUNG)	153
<u>V.</u>	<u>Transplantation</u>	
	(Chairmen: C. HAMMER, München and K. WONIGEIT, Hannover)	157
32.	Cellular Rejection Mechanisms in Nerve Allografts with Ciclosporin A Therapy (R. HETTLAGE, P. GROCHOWICZ, C. HAMMER, W. OLCHEWSKI, and W. BRENDDEL)	157

33. Investigations of the Function of Cultured Fetal Pancreatic Islet Cells After Transplantation into Mice with Induced Diabetes (G. KIRSTE, H. WILMS, K. BURKHARDT, and H. KOCH) 161

34. Transplantation of Cryopreserved Pancreatic Islet Cells in the Rat (P. THUL, N. KIPPING, and R. GRUND-MANN) 165

35. Prolongation of Graft Survival of Allogeneic Transplanted Pancreatic Islets by a Short Course of Ciclosporin (P. WALTER, B.U. v. SPECHT, N. WOLF, H. KÖNIGSBERGER, A. DIBELIUS, and K.-H. MERKEL) 169

36. Hetero-Orthotopic Heart-Lung Transplantation in Dogs (W. ERTEL, H. REICHENSPURNER, B.M. KEMKES, B. REICHART, C. HAMMER, and W. BRENDEL) 175

37. Differential Diagnosis Between Rejection and Infection Arising in the Peripheral Blood in Heart Transplant Recipients (C. LERSCH, C. HAMMER, M. Plahl, M. LEHMANN, H. REICHENSPURNER, and B. REICHART) 179

38. Results of Orthotopic Small-Bowel Transplantation in the Rat (Ch. PREISSNER, E. DELTZ, P. LIEDGENS, and A. THIEDE) 183

39. Alteration of the Thymus by a Hepatic Immune Regulatory Factor (T.S. LIE, Y. NAKAJIMA, Ch. HÖHNKE, and K.J. NIEHAUS) 187

40. Suppressor Cell Mechanisms in Ciclosporin A (CSA)-Induced Transplant Tolerance Following Orthotopic Rat Liver Transplantation (ORTL). In Vivo and In Vitro Data on Tolerance Kinetics (R. ENGEMANN, K. ULRICH, A. THIEDE, and H. HAMELMANN) 193

41. Venovenous Bypass in Clinical Liver Transplantation (B. RINGE, P. NEUHAUS, H. GROSSE, L. VERNER, and R. PICHLMAYR) 199

42. Morphologic Basis of Autologous Spleen Implantation - Electron-Microscopic, Enzyme-Histochemical and Light-Microscopic Investigations (L. SCHROEDER and U. HEUSERMANN) 205

VI. Peri-/Postoperative Pathophysiology
(Chairmen: W. ISSELHARD, Köln and U.B. BRÜCKNER, Heidelberg) 209

43. Rapid Radioimmunoassay for Parathyroid Hormone as a Diagnostic Aid in Hypercalcemic Crisis (H. SCHMIDT-GAYK, D. ZILLIKENS, P. MERKLE, H. BUHR, and W. HITZLER) 209

44.	Active Immunization Against 11 Different Serotypes of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> with an Outer Membrane Vaccine of Serotype 12 (B.U. v. SPECHT, G. STRIGL, W. EHRET, and W. BRENDEL)	215
45.	Are Plasma Proteins and Opsonins of Prognostic Value in Patients with Abdominal Sepsis? (F. SCHULZ, R. FÜGGER, W. GRANINGER, and M. SCHEMPER)	219
46.	Pancreatic Resection and Cyclic Peritoneal Lavage for Sodium Taurocholate-Induced Acute Pancreatitis in the Rat (G.P. DZIENISZEWSKI)	223
47.	Reversibility of Long-Lasting Ischemic Effects on Rabbit Nerve and Muscle (J.D. RODER, F. LEHMANN-HORN, U. BUCHNER, M. HÖLSCHER, and W. ERHARDT)	227
48.	Effects of Differently Shaped Tissue Expanders on Intraluminal Pressure, Oxygen Tension, Histological Changes, and Skin Expansion in Pigs (G.F. BROBMANN and J. HUBER)	231
49.	Studies on Postoperative Insulin Resistance of Peripheral Tissues with the Glucose Clamp Technique (K.-W. JAUCH, B. GÜNTHER, W. HARTL, R. TEICHMANN, M. WICKLMAYR, and G. DIETZE)	235
VII.	<u>Heart-, Lung- and Vascular Systems</u> (Chairmen: M. TURINA, Zürich and F. UNGER, Innsbruck)	241
50.	Blood, Plasma, and Crystalloid Solutions as Vehicle for Cardioplegia - A Comparative Study in Arrested, Ischemic Hearts (E. REMBS, W. ISSELHARD, Th. HOHLFELD, B. HERSE, C. PELZ, and E. MAIBAUM)	241
51.	Comparison of Nonpulsatile Blood Pumps for Partial (Left-Sided) and Total Heart Replacement (I. KOLLER, J. HAGER, and F. UNGER)	245
52.	Reduction of Thrombogenicity in Small-Diameter Prostheses; Seeded with Autologous Endothelial Cells (G. KÖVEKER, K.H. PETZKE, and M. BORG)	251
53.	Behavior of Autologous Thrombi Trapped in the "Helix" Caval Filter: An Experimental Study (D. MAASS, D. DEMIERRE, and A. SENNING)	257
54.	Investigations on Extension of the Tolerance Time for Ischemia of the Spinal Cord During Thoracoabdominal Aortic Occlusion (A.G. KASCHNER, W. SANDMANN, H.W. KNIEMEYER, M. HENNERICI, M. LANGENBACH, and W. WECHSLER)	261

55. Cardiodynamics of Infrarenal Aortic Crossclamping: Maintenance and Prognostic Value in Repair of Abdominal Aortic Aneurysm (H. BECKER and J. ALLENBERG) 267

VIII. Stomach - Intestine

- (Chairmen: G.K. UHLSCHMID, Zürich and P. MERKLE, Heidelberg) 271
56. Gastrin Release by Lymph of the Thoracic Duct Following Gastrointestinal Immunological Reaction (R.K. TEICHMANN, E. PRATSCHKE, J. GRAB, E. TUTERT, G. ENDERS, and W. BRENDEL) 271
57. Release of Endogenous Prostaglandins in Small-Bowel Obstruction (R. ROSCHER, W. OETTINGER, and H.G. BEGER) 275
58. Prostaglandin (PG) F₂ α - A New Therapy for Paralytic Ileus? (L. FIEDLER, W. VOGEL, and Ch. SCHRULLE) 279
59. Stimulation of Gastric Acid Secretion by Intravenous Amino Acids in Healthy Volunteers and Duodenal Ulcer Patients (W. PEITSCH and H.D. BECKER) 285
60. Reduction of Gastric Sympathetic Innervation After Selective Proximal Vagotomy in Man (W. BÖTTCHER, V. PAOLUCCI, F.-J. THEIS, R. SILBER, J. WINCKLER, and Ch. HOTTENROTT) 291
61. Influence of Mast Cell Products on Gastrin Release (E. PRATSCHKE, R.K. TEICHMANN, J. GRAB, E. TUTERT, and W. BRENDEL) 295
62. Esophageal Motility and Cardia Function Following Angelchik Device (J. SCHNEIDER, H.-D. BECKER, and G. LEPSIEN) 299

IX. Liver - Gallbladder - Pancreas

- (Chairmen: G. BLÜMEL, München and R.K. TEICHMANN, München) 305
63. The Influence of Colloid Osmotic Pressure on the Plasma Protein Synthesis of the Isolated Perfused Guinea Pig Liver (R. BUMM, G. ASCHENBRENNER, G. BLÜMEL, and U. PFEIFFER) 305
64. Assessment of Thymidine Kinase Activity as a Measurement of the Temporal Course of Liver Regeneration in the Rat (St. v. SOMMOGGY, T. GERENCSEK, and M. GOLDBERG) 311
65. Human Pancreatic Tissue - Secretion Studies In Vitro (M. BÜCHLER, P. MALFERTHEINER, C. RIGG, W. KRAUTZBERGER, R. BITTNER, and H.G. BEGER) 315

66.	Stimulation of Exocrine Pancreatic Secretion by Biliary Obstruction (N. SENNINGER, J.C.U. COELHO, D.H. v. BUREN, and F.G. MOODY)	321
67.	Effect of Atropine on Pancreatic Bicarbonate Secretion in Response to Secretin and HCl Before and After Truncal Vagotomy in the Dog (W. NIEBEL, M.V. SINGER, H. GOEBELL, and F.W. EIGLER)	325
68.	Control of Hemorrhage Following Spleen and Liver Lesions - Comparison of Different Methods in Bioassay (H.S. BRIELER, T. BIRKER, L. JOSTARNDT, and J. SEIFERT)	329
69.	Tissue Sealing Following Liver Resection: Fibrin Sealant Vs Infrared Sapphire Coagulation (E. FAIST, J. WITTE, B. SISKIND, G. RODGERS, P. DURAY, and A.E. BAUE)	335
	Instructions for Abstract Submission, Chirurgisches Forum 1986	341

II. Schock

10. Erste Erfahrungen mit einem klonierten Hemmstoff für lysosomale Elastase und Cathepsin G, dem sog. Eqlin des Medizinischen Blutegels, beim septischen Schock des Schweines

Preliminary Experiments with an Inhibitor of Lysosomal Elastase and Cathepsin G ("Eqlin" from the Leech) During Septicemia in Pigs

M. Jochum¹, H. F. Welter², H. Wiesinger³, M. Siebeck², O. Thetter² und H. Fritz¹

¹Abteilung für Klin. Chemie und Klin. Biochemie in der Chirurgischen Klinik Innenstadt der Universität München (Leiter: Prof. Dr. H. Fritz)

²Chirurgische Klinik Innenstadt und Chirurgische Poliklinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. L. Schweiberer)

³Pathol. Institut der Universität München (Vorstand: Prof. Dr. M. Eder)

Eqlin (MG 8100) wurde ursprünglich neben dem Hirudin (Thrombinhemmstoff) und den Bdellinen (Trypsin/Plasmin-Inhibitoren) aus dem Blutegel (*Hirudo medicinalis*) isoliert. Es besitzt eine hohe inhibitorische Aktivität gegenüber Chymotrypsin, dem Bakterienenzym Subtilisin und den Granulocyten (PMN)-Proteinasen Elastase und Kathepsin G (2). Da der PMN Elastase eine essentielle pathogenetische Rolle bei der Ausbildung des Lungenversagens zukommen dürfte (1), war es Ziel dieser Studie, erste Erfahrungen über eine in Vivo-Wirksamkeit (experimentelle Sepsis) des Elastase-Hemmstoffs Eqlin zu gewinnen. Dies wurde durch die kürzlich gelungene gentechnologische Herstellung (3) des Inhibitors ermöglicht.

Versuchstiere und Methodik

Die Untersuchungen wurden an 45 Läufer Schweinen mit einem Gewicht von 16,5-23 kg durchgeführt. Gruppeneinteilung, Bakteriendosierung und Infusionsschemata sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Die Bestimmungen der biochemischen, hämatologischen, hämodynamischen und histologischen Parameter erfolgten wie in der Studie von WELTER et al. (4).

Ergebnisse

Mit Ausnahme je eines Tieres, das nach 30 h getötet wurde, betrug die Überlebenszeiten in den Bacteriämiegruppen 2 und 3 $7,2 \pm 3,0$ h bzw. $5,3 \pm 1,5$ h.

Tabelle 1. Gruppeneinteilung, Bakterien- und Eglindosierung sowie Überlebenszeit bei experimenteller Bacteriämie des Schweines

Gruppe Nr.	n	Bakteriendosis ^{a)} E. coli	Inhibitormenge ^{b)} in 50 ml phys. NaCl/h	Überlebenszeit h
1 (K)	10	-	-	30
2 (B)	8	3×10^9	-	$7,2 \pm 3,0$
3 (B)	9	3×10^{10}	-	$5,3 \pm 1,5$
4 (EK)	5	-	3,85 mg/kg x h (Eglin c; Charge I)	30 (4x); 6,5 (1x)
5 (ET)	5	3×10^9	3,85 mg/kg x h (Eglin c; Charge I)	$19,1 \pm 9,6$
6 (ET)	2	3×10^9	4,55 mg/kg x h (Eglin b)	30 (1x); 4,5 (1x)
7 (ET)	6	3×10^{10}	3,85 mg/kg x h (Eglin c; Charge II)	30 (4x); 15,2 (1x); 16,1 (1x)

a) Die angegebene Bakterienmenge wurde in 24 ml phys. Kochsalzlösung über 2 h i.v. infundiert. Die Tiere der Gruppen 1 und 4 erhielten nur phys. Kochsalzlösung

b) Die angegebene Inhibitormenge wurde über 4 h i.v. infundiert. Die Tiere der Gruppen 1-3 erhielten eine entsprechende Menge phys. Kochsalzlösung

K = Kontrollgruppe; B = Bacteriämiegruppe; EK = Eglin-Kontrollgruppe; ET = Eglin-Therapiegruppe

Da die erste gentechnologisch hergestellte Eglin-Charge I noch geringgradig endotoxinhaltig war, dienten die Versuche der Gruppe 4 (Eglin-Kontrolle) sowie die der Gruppe 5 (Therapiegruppe) lediglich zur Ermittlung der Pharmacokinetik. Mit Ausnahme eines Tieres, das nach 6,5 h starb, waren jedoch sämtliche Schweine dieser Gruppe kreislaufstabil und wiesen weder biochemisch, hämatologisch oder hämodynamisch Besonderheiten auf. Das nach 6,5 h verstorbene Versuchstier hatte kurz vor dem Exitus bereits 96,3 % des über 4 h infundierten Eglins ausgeschieden. In den übrigen Versuchen lag die Ausscheidungsquote zu diesem Zeitpunkt zwischen 59 und 84 %.

Obwohl die Tiere der Gruppe 5 eine der Gruppe 2 vergleichbare Bakterienmenge erhielten, wurde selbst bei Verwendung des endotoxinhaltigen Eglins c eine signifikant verlängerte mittlere Überlebenszeit von 19,1 h beobachtet. Ein Versuchstier der Gruppe 5 verstarb bereits nach 6,5 h. Aufgrund einer ausgeprägten Niereninsuffizienz lag hier die Ausscheidungsrate bei nur 17 % des verabreichten Eglins.

Nach Gabe des aus dem Blutegel isolierten Eglin b (Gruppe 6; Therapiegruppe) zeigte sich ein in den Gruppen 4 und 5 vergleichbarer Verlauf der Plasma- und Urinspiegel des Eglins. Während ein Versuchstier nach 36 h bei intakten Kreislaufverhältnissen getötet wurde, starb das mit 16,5 kg leichteste zweite Schwein dieser Gruppe nach 4,5 h, wobei kardiotoxische Bacteriämie-Effekte im Vordergrund standen.

Das in der Gruppe 7 (Therapiegruppe; Eglin-Charge II) eingesetzte Eglin c war (nach Limulus- und Pyrogentest) endotoxinfrei. Je ein Tier verstarb nach 15,2 und 16,1 h, vier weitere wurden nach 30 h getötet. In den beiden erstgenannten Versuchen bestand bis unmittelbar präfinal ein intakter Kreislauf mit normalen Druck- und HZV-Verhältnissen. Die Urinausscheidung sistierte in 5 von 6 Versuchen zwischen der 2. und 6. Stunde, nahm anschließend bis zur 10. Stunde jedoch passager wieder zu.

Während in den Bacteriämiegruppen 2 und 3 deutliche bis hochgradige interstitielle Lungenödeme und Zeichen der DIC zu beobachten waren, traten diese Veränderungen unter Eglin-Gabe (Gruppe 5-7) auffallend schwächer ausgeprägt auf. Geringgradige Ödeme entstanden jedoch auch unter Verwendung des endotoxinhaltigen Eglins (Gruppe 4; Eglin-Kontrolle).

Diskussion

Die erste verfügbare Charge eines gentechnologisch hergestellten Eglin c wurde primär zum Studium der Pharmakokinetik herangezogen, da sie geringe Endotoxinmengen enthielt. Die gentechnologische Produktion erfolgt durch Einschleusung einer rekombinanten DNA des Eglins in Plasmide von Bakterien (*E. coli*). Bei der anschließenden Isolierung des durch die Bakterien produzierten Hemmstoffs konnten offensichtlich nicht alle Bakterienendotoxine entfernt werden. Mit Ausnahme eines Temperaturanstiegs war lediglich noch eine geringgradige Leukopenie, wie sie normalerweise stärker ausgeprägt nach Endotoxin- oder Bakterieninfusionen im gewählten Modell auftritt, zu beobachten.

Die rasche Elimination von Eglin verdeutlicht, daß bei intakter Nierenfunktion keine Accumulation dieses Inhibitors in Blut oder Gewebe zu erwarten ist. Gleichzeitig dürfte vermehrt ausgeschüttete PMN Elastase, im Komplex an Eglin gebunden, rasch renal eliminiert werden.

Die signifikante Verlängerung der Überlebenszeit in Gruppe 5 (Therapiegruppe) verdeutlicht den therapeutischen Effekt trotz Endotoxingehalts der Charge.

Vielversprechende erste Beobachtungen, die eine therapeutische Wirksamkeit des Eglins wahrscheinlich machten, veranlaßten erste Versuche mit der zunächst nur in geringen Mengen verfügbaren Charge II durchzuführen. Unter Verwendung dieses klonierten, endotoxinfreien Eglins überlebten selbst bei hochdosierter Gabe von 3×10^{10} *E. coli* die Tiere mindestens 15 Versuchsstunden; diese Bakterienmenge führte bei unbehandelten Schweinen im Mittel nach 5,3 h zum Tode.

Trotz stabiler Kreislaufverhältnisse trat jedoch in 5 von 6 Fällen eine offensichtlich Bacteriämie-bedingte Niereninsuffizienz auf, die durch Eglin-Therapie nicht verhindert wurde.

Im Gegensatz zu den Beobachtungen bei nicht behandelten Bacteriämietieren fielen unter Eglin-Therapie die Konzentrationen der Plasmaprotein-Hemmstoffe Antithrombin III (AT III) und α_2 -Makroglobulin (α_2 M) nur geringfügig oder gar nicht ab. Die fibrinolytische Aktivität des Faktors XIII - eines sehr empfindlichen Substrates für PMN Elastase - sank zwar während der ersten Stunde der Bacteriämie auf ca. 40 % des Ausgangswertes, zeigte jedoch in der weiteren Beobachtungsphase eine deutliche Normalisierungstendenz, die bei den nicht therapierten Bacteriämieschweinen nicht erkennbar war. Diese bisherigen Befunde weisen auf eine Verringerung der extracellulären unspezifischen Proteolyse hin. Sie zeigen jedoch auch, daß erwartungsgemäß nicht alle Organschäden in der Sepsis durch diesen therapeutischen Ansatz zu beheben sind. Neben der Verwendung von Proteinasen-Inhibitoren ist daher im klinischen Alltag eine intensivmedizinische Behandlung mit Catecholaminen und eine geeignete Respiratortherapie unerlässlich. Entsprechende therapeutische Kombinationsversuche sind vorgesehen.

Zusammenfassung

Erste Versuche mit gentechnologisch hergestelltem Eglin, einem potenten Inhibitor für lysosomale PMN Elastase und Cathepsin G, zeigen einen ausgeprägten therapeutischen Effekt bezüglich verlängerter Überlebenszeit, geringerer Lungenschädigung und vermindertem Verbrauch von Plasmaproteinen (AT III, α_2 M) im Vergleich zu nicht therapierten Bacteriämietieren. Bei intakter Nierenfunktion wird Eglin innerhalb von 12 h zu 75-95 % im Urin ausgeschieden. Die Accumulation im Plasma bei Niereninsuffizienz verdeutlicht die überwiegend renale Ausscheidung dieses Inhibitors:

Summary

Preliminary experiments using genetically engineered eglin c, a potent inhibitor of lysosomal PMN elastase and cathepsin G, have demonstrated a significant therapeutic effect seen in prolonged survival, reduced pulmonary damage, and decreased consumption of plasma proteins (AT III, α_2 M) compared with untreated bacteriemic animals. Between 75 % and 95 % of eglin was excreted in the urine within 12 h in the presence of normal kidney function. In animals with renal insufficiency there was significant accumulation of eglin in the circulation, indicating the primarily renal excretion of this inhibitor.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei den Herren Dr. H.-P. Schnebli, Dr. W. Märkl und Dr. M. Liersch (Fa. Ciba-Geigy, Basel) für die Überlassung von gentechnologisch hergestelltem *Eglin c* (r-N^α-Acetyl-Eglin c; CGP 32968), Charge I (K 65/66-2) und Charge II (84-25,4)

und bei den Herren Dr. R. Maschler und Prof. Dr. Dr. E. Fink (Fa. Plantorgan, Bad Zwischenahn) für die Überlassung von *Eglin b* aus *Hirudo medicinalis*.

Literatur

1. Duswald KH, Jochum M, Witte J, Fritz H (1983) Pathobiochemie ausgewählter Plasmaproteine in der Sepsis. In: Beitr Infusionstherapie Klin Ernährung, Vol 10. Karger, Basel, S 102-110
2. Seemüller U, Eulitz M (1982) Inhibitors of human neutral granulocytic proteinases from the leech: biochemical characterization and pathobiochemical aspects. In: Voelter W, Wünsch E, Ovchinnikov J, Ivanov V (eds) Chemistry of peptides and proteins, Vol 1. de Gruyter & Co, Berlin New York, p 39
3. Rink H, Liersch M, Sieber P, Meyer F (1984) A large fragment approach to DNA synthesis: total synthesis of a gene for the protease inhibitor eglin c from the leech *Hirudo medicinalis* and its expression in *E. coli*. Nucleic Acids Res 12:6369
4. Welter HF, Thetter O, Siebeck M, Wiesinger H, Elster U, Jochum M (1985) Versuche zur Therapie der Schocklunge mittels Superoxiddismutase und C1-Inaktivator. In: Langenbecks Arch, Suppl Chir Forum. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo

Dr. rer. nat. Marianne Jochum, Abteilung für klinische Chemie und Biochemie in der Chirurgischen Klinik Innenstadt der Universität München, Nußbaumstr. 20, D-8000 München 2