

Aus der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie,
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Erforschung der Materialeigenschaften von biologischem Weichteilgewebe
durch Indenterversuche an der nicht perfundierten und perfundierten
Schweineleber**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

vorgelegt von Lisa Herrmann

aus Erlangen

Magdeburg 2017

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Herrmann, Lisa

Erforschung der Materialeigenschaften von biologischem Weichteilgewebe durch Indenterversuche an der nicht perfundierten und perfundierten Schweineleber. - 2017 - 103 Bl., 47 Abb., 4 Tab.

Kurzreferat

Ziel der Dissertation ist die Erforschung der Materialeigenschaften von biologischem Weichteilgewebe durch Indenterversuche unter verschiedenen Perfusionsbedingungen am Tiermodell der Schweineleber. Dabei wird im Besonderen auf drei Fragestellungen eingegangen: Gibt es signifikante Unterschiede im Materialverhalten des perfundierten und nicht perfundierten Lebergewebes? Gibt es eine signifikante perfusionsdruckabhängige Veränderung im Materialverhalten des Lebergewebes? Ist es möglich die Topografie der Lebergefäße aufgrund veränderten Materialverhaltens im Versuch darzustellen?

Hierzu wurden Indenterversuche an 10 nicht perfundierten und 8 perfundierten ganzen Organen ex vivo durchgeführt. Bei den Messungen mit Perfusion der Leber wurde jeweils bei 3 mmHg und 8 mmHg Perfusionsdruck gemessen. Es wurden die mittleren maximalen Eindringtiefen des Indenters in das Leberparenchymgewebe gemessen. Es konnten Unterschiede im Materialverhalten zwischen perfundiertem und nicht perfundiertem Lebergewebe gefunden werden. Diese zeigten sich vor allem im Bereich des Leberlappenrandes. Des Weiteren fanden sich perfusionsdruckabhängige Veränderungen der Materialeigenschaften des Leberparenchymgewebes. Diese zeigten sich vor allem im Bereich des Leberlappen zentrums. Im hier vorgestellten Messaufbau war es nicht möglich den topografischen Verlauf der Lebergefäße aufgrund veränderten Materialverhaltens darzustellen. Es zeigten sich jedoch Unterschiede im Materialverhalten zwischen dem mit großen Gefäßen durchzogenen Leberlappenzentrum und dem mit kleinen Gefäßen durchzogenen Leberlappenrand.

Schlüsselwörter

Materialeigenschaften, Schweineleber, Biologisches Weichteilgewebe, Indenterversuche, Perfusion, ex vivo Versuche

Inhaltsverzeichnis

Titelblatt	I
Dokumentationsblatt	II
Kurzreferat	II
Schlüsselwörter	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	IX
Formelverzeichnis	X
Abkürzungsverzeichnis	XI
1 Einführung	1
1.1 Motivation der Dissertation	1
1.2 Aktueller Stand der Wissenschaft	6
1.3 Theoretischer Hintergrund	10
1.3.1 Definition grundlegender mechanischer Begriffe	11
1.3.2 Testmethoden in der Materialwissenschaft	12
1.3.3 Materialeigenschaften	14
1.3.4 Biologisches Weichteilgewebe als Verbundwerkstoff	22
1.4 Funktion und anatomischer Aufbau der Schweineleber	26
1.4.1 Funktion der Leber	26
1.4.2 Anatomie und Topografie der Leber	26
1.4.3 Gefäßsystem und Läppchenaufbau der Leber	28
1.4.4 Mikroskopischer Feinbau der Leber	31
1.5 Anatomische Unterschiede von Schweineleber und Menschenleber	32
1.6 Aufgabenstellung der Dissertation	33

Inhaltsverzeichnis

2	Material und Methode	34
2.1	Material	34
2.1.1	Schweinelebern als Versuchsobjekte	34
2.2	Kompressionsversuche mittels Indenter	35
2.2.1	Prinzip der Kompressionsversuche	35
2.2.2	Beschreibung des Messaufbaus	38
2.2.3	Kompressionsversuche an der nicht perfundierten Schweineleber	39
2.2.4	Kompressionsversuche an der perfundierten Schweineleber mit einem ex vivo Perfusionsmodell	40
2.3	Mathematisches Vorgehen	42
3	Ergebnisse	43
3.1	Kraft-Weg-Verläufe	43
3.2	Kraft-Weg-Verläufe bei Belastung und Entlastung	44
3.3	Maximale Eindringtiefen	50
3.4	Zweidimensionale grafische Darstellung der maximalen Eindringtiefen	50
3.4.1	Allgemeine Orientierung der zweidimensionalen Darstellung	50
3.4.2	Messung der nicht perfundierten Leber	52
3.4.3	Messung der Leber bei 3 mmHg	55
3.4.4	Messung der Leber bei 8 mmHg	58
3.4.5	Zusammenfassung	61
3.5	Vergleich der maximalen Eindringtiefen	61
3.5.1	Maximale Eindringtiefen am Leberlappenrand	62
3.5.2	Maximale Eindringtiefen im Leberlappenzentrum	65
3.5.3	Zusammenfassung	68
4	Diskussion	69
4.1	Viskoelastisches Materialverhalten des Lebergewebes	70
4.2	Unterschiede im Materialverhalten des perfundierten und nicht perfundierten Lebergewebes	70
4.3	Perfusionsdruckabhängige Veränderung im Materialverhalten des Lebergewebes	74
4.4	Darstellung der Topografie der Lebergefäße durch verändertes Materialverhalten	76
5	Zusammenfassung	80

Inhaltsverzeichnis

6	Ausblick	81
7	Literaturverzeichnis	82
	Danksagung	89
	Eidesstattliche Erklärung	90
	Lebenslauf	91

Abbildungsverzeichnis

1.1	Spannungsmaße	11
1.2	Normalbelastung und Schubbelastung	12
1.3	Hookescher Grundkörper und Nowtonscher Grundkörper	16
1.4	Modelle zur Beschreibung von viskoelastischem Materialverhalten	17
1.5	Kriechverhalten viskoelastischer Materialien	18
1.6	Spannungsrelaxation viskoelastischer Materialien	18
1.7	Hysterese viskoelastischer Materialien	18
1.8	Darstellung eines idealisierten Verbundwerkstoffes	23
1.9	Schematische Darstellung des Zugversuches am Verbundwerkstoff	24
1.10	E-Modul-Kurven für den Zugversuch am Verbundwerkstoff	25
1.11	Gliederung der Schweineleber in Lappen	27
1.12	Schweineleber, Facies visveralis	28
1.13	Intrahepatisches Venensystem beim Ferkel	29
1.14	Feinbau der Schweineleber I	30
1.15	Ausschnitt aus der Schweineleber	30
1.16	Feinbau der Schweineleber II	31
1.17	Feinbau der Schweineleber III	32
2.1	Messaufbau der Kompressionsversuche	36
2.2	Prinzip des Rasters der Leberoberfläche in x- und y-Richtung	37
2.3	Schematische Darstellung des Messkopfes	38
2.4	Messung mit dem ex vivo Perfusionsmodell	41
3.1	Darstellung eines exemplarischen Kraft-Weg-Verlaufes	44
3.2	Kraft-Weg-Verlauf bei Belastung und Entlastung	45
3.3	Leber nicht perfundiert: Kraft-Weg-Verläufe bei Belastung und Entlastung	46
3.4	Leber 3 mmHg: Kraft-Weg-Verläufe bei Belastung und Entlastung	46
3.5	Leber 8 mmHg: Kraft-Weg-Verläufe bei Belastung und Entlastung	47
3.6	Rand: Kraft-Weg-Verläufe bei Belastung und Entlastung	47

Abbildungsverzeichnis

3.7	Zentrum: Kraft-Weg-Verläufe bei Belastung und Entlastung	48
3.8	Rand: Vergleich mehrerer Schweinelebern	49
3.9	Zentrum: Vergleich mehrerer Schweinelebern	49
3.10	Zweidimensionale Darstellung: Orientierung	51
3.11	Lobus sin. lat., 0 mmHg: Zweidim. Gesamtdarstellung	52
3.12	Lobus sin. lat., 0 mmHg: Zweidim. Darstellung, Zentrum u. Rand	53
3.13	Lobus sin. med., 0 mmHg: Zweidim. Gesamtdarstellung	54
3.14	Lobus sin. med., 0 mmHg: Zweidim. Darstellung, Zentrum u. Rand	54
3.15	Lobus sin. lat., 3 mmHg: Zweidim. Gesamtdarstellung	55
3.16	Lobus sin. lat., 3 mmHg: Zweidim., Zentrum u. Rand	56
3.17	Lobus sin. med., 3 mmHg: Zweidim. Gesamtdarstellung	57
3.18	Lobus sin. med., 3 mmHg: Zweidim. Darstellung, Zentrum u. Rand	57
3.19	Lobus sin. lat., 8 mmHg: Zweidim. Gesamtdarstellung	58
3.20	Lobus sin. lat., 8 mmHg: Zweidim. Darstellung, Zentrum u. Rand	59
3.21	Lobus sin. med., 8 mmHg: Zweidim. Gesamtdarstellung	60
3.22	Lobus sin. med., 8 mmHg: Zweidim., Zentrum u. Rand	60
3.23	Lobus sin. lat.: Vergleich der Eindringtiefen am Rand	63
3.24	Lobus sin. med.: Vergleich der Eindringtiefen am Rand	63
3.25	Lobus sin. lat.: Vergleich der Eindringtiefen im Zentrum	66
3.26	Lobus sin. med.: Vergleich der Eindringtiefen im Zentrum	66

Tabellenverzeichnis

1.1	Elastizitätsmodule ausgewählter Werkstoffe	20
3.1	Auszug Messtabelle vom 25.11.2008	43
3.2	Vergleich der Mittelwerte der Eindringtiefen im Leberlappenrand	62
3.3	Vergleich der Mittelwerte der Eindringtiefen im Leberlappenzentrum	65

Formelverzeichnis

1.1	Normalspannung	11
1.2	Schubspannung	11
1.3	Normaldehnung	12
1.4	Scherung	12
1.5	Hookesches Gesetz	15
1.6	Elastizitätsmodul	19
1.7	Schubmodul	20
1.8	Zugsteifigkeit	21
1.9	Biegesteifigkeit	21
1.10	Torsionssteifigkeit	22
1.11	Elastizitätsmodul (Zugversuch parallel zur Faserrichtung)	23
1.12	Elastizitätsmodul (Zugversuch senkrecht zur Faserrichtung)	24

Abkürzungsverzeichnis

A	Querschnittsfläche
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
° C	Grad Celsius
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
et al.	und andere
E	Elastizitätsmodul
E_M	Elastizitätsmodul der Matrix
E_F	Elastizitätsmodul der Fasern
ex corpus	außerhalb des Körpers
ex vivo	außerhalb des lebenden Organismus
F	Kraft
FTM	Flächenträgheitsmoment
G	Schubmodul
g	Gramm
I_a	axiales Flächenträgheitsmoment
I_p	polares Flächenträgheitsmoment
in vitro	unter künstlichen Bedingungen
in vivo	im lebenden Organismus
in situ	am Ursprungsort, unter natürlichen Lageverhältnissen
kg	Kilogramm
kPa	Kilopascal
l	Länge
l_0	Ausgangslänge
lat.	lateral(is)
med.	medial(is)
mm	Millimeter

Abkürzungsverzeichnis

mm/s	Millimeter pro Sekunde
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MPa	Megapascal
N	Newton
nm	Nanometer
pp.	Pages
S.	Seite
S_b	Biegesteifigkeit
S_t	Torsionssteifigkeit
S_z	Zugsteifigkeit
sin.	sinister
V	Volumen
V_M	Volumen der Matrix
V_F	Volumen der Fasern
V.	Vena
Vv.	Venae
\bar{x}	Mittelwert
z. B.	zum Beispiel
zweidim.	zweidimensional

Griechische Buchstaben und Symbole

γ	Scherung
ε	Dehnung
η	Viskositätskoeffizient
σ	Normalspannung
$\sigma(\bar{x})$	Standardabweichung
$\sigma^2(\bar{x})$	Stichprobenvarianz
τ	Schubspannung
μ	Federkonstante
u	Dehnung
Δ	Differenz
\perp	senkrecht
\parallel	parallel

1 Einführung

1.1 Motivation der Dissertation

In der Chirurgie ist der Tastsinn des Operateurs bei der Beurteilung der verschiedenen Gewebe des menschlichen Körpers von entscheidender Bedeutung. Während in einigen Fachbereichen, wie Traumatologie und Orthopädie, vor allem an harten knöchernen Strukturen operiert wird, stehen in der Viszeralchirurgie Weichteilgewebe im Vordergrund. Diese sogenannten soft bodies unterliegen großen Unterschieden in ihren Materialbeschaffenheiten. Mit seinem Tastsinn kann der Chirurg bei offenen Operationen die Weichteilgewebe durch Palpation beurteilen und so physiologische von pathologischen Veränderungen aufgrund seiner persönlichen Erfahrung differenzieren (Mazza et al. 2006). Seit Jahren nimmt jedoch die Nachfrage nach minimal invasiven Operationstechniken immer weiter zu. Diese Verfahren sind zu einer der Standardmethoden für die Behandlung vieler Krankheitsbilder in den meisten operativen Fächern geworden (Kauer 2001, Larsen et al. 2009). Um Gewebeschädigungen durch den Zugang zum Operationsgebiet zu minimieren, wird auf eine große Inzision der Haut mit ausgedehnter Weichteilverletzung verzichtet. Stattdessen werden mehrere kleine Einschnitte angebracht. Durch diese Inzisionen werden Trokare eingeführt, die den Zugang zu Körperhöhlen ermöglichen. Mittels spezieller chirurgischer Instrumente, die durch die Trokare ins Körperinnere eingeführt werden, kann der Operateur Manipulationen an inneren Organen durchführen. Die minimal invasiven Operationstechniken werden auch als Schlüssellochchirurgie bezeichnet. Hierbei ist kein direktes haptisches oder visuelles Feedback möglich. Die indirekte Visualisierung der inneren Organe erfolgt durch das Einführen einer Optik durch einen der Trokare, deren aufgezeichnete Bilder auf einen Monitor übertragen werden. 1981 führte Semm von der Universitätsfrauenklinik Kiel die erste laparoskopische Appendektomie durch, wodurch er weltweite Kritik erntete. 1983 veröffentlichte er seine Ergebnisse über die endoskopische Appendektomie (Semm 1983). Heute wird dieser Eingriff als gleichwertige Alternative zur offenen, laparotomischen Appendektomie gesehen (Wei et al. 2010, Khalil et al. 2011). Die derzeit am häufigsten durchgeführte minimal invasive Intervention ist die laparoskopische Cholezystektomie, der Goldstandard zur Behandlung der akuten

1 Einführung

Cholezystitis (Teixeira et al. 2011).

Verschiedene Studien befassten sich in den letzten Jahren mit dem Vergleich zwischen laparoskopischen und konventionell offenen Operationstechniken bei unterschiedlichen Operationen und Indikationsstellungen. Hierbei konnten Vorteile der minimal invasiven Operationen wie schnellere postoperative Erholungszeiten, kürzerer Krankenhausaufenthalt, geringerer Bedarf an Narkotika und Analgetika, geringerer Blutverlust und geringerer Transfusionsbedarf nachgewiesen werden (Nelson et al. 2004). Es ist folglich festzustellen, dass die minimal invasiven Techniken nicht nur für den Chirurgen sondern auch für den Patienten in der heutigen Medizin immer mehr an Bedeutung gewinnen. Hierbei wird zunehmend deutlich, dass auch ältere Patientengruppen von minimal invasiven Operationen profitieren (Lian et al. 2010). Auch bei einigen karzinomatösen Indikationsstellungen werden laparoskopische Verfahren zum Beispiel in der Viszeralchirurgie zunehmend als gleichwertige Alternative angesehen (Nelson et al. 2004). Dieser Trend lässt sich fächerübergreifend in den letzten Jahren beobachten. Empfehlungen zur Durchführung von laparoskopischen Verfahren werden auch in der gynäkologischen Onkologie ausgesprochen, beispielsweise zur Behandlung von frühen Stadien des Low-Risk-Endometriumkarzinoms (Rimbach et al. 2014).

Ziad räumte 2009 in einem Artikel zur minimal invasiven Chirurgie bei kolorektalem Karzinom ein, dass die Patienten von dieser operativen Technik vor allem dann profitieren, wenn der Operateur entsprechende laparoskopische Erfahrungen aufzuweisen hat (Ziad 2009). Denn der Chirurg muss sich spezielle Fertigkeiten und eine sehr gute Koordination zwischen Hand und Auge aneignen, ehe er minimal invasive Eingriffe an Patienten durchführen sollte (Delingette und Ayache 2005). Bevor die Möglichkeit zur digitalen Simulation von Operationen bestand, konnten angehende Chirurgen an Modellen wie Endo-Trainern oder Tieren ihre chirurgischen Kompetenzen trainieren. Endo-Trainer ermöglichten den Gebrauch von Instrumenten, die ebenfalls in der minimal invasiven Chirurgie verwendet wurden. Diese wurden durch Öffnungen in einen transparenten Behälter eingeführt, in dem verschiedene Objekte aus Plastik als Modell für Weichteilgewebe dienten. Es handelte sich um eine sehr einfache und statische Annäherung an die Wirklichkeit, die die dynamische Natur der Gewebe, das Vorhandensein von Blutgefäßen, das indirekte Blickfeld des Operateurs, die Gefahr einer Blutung und viele weitere Faktoren unbeachtet ließ. Chirurgisches Training an Tieren konnte dazu vergleichsweise realistische Bedingungen simulieren, warf aber gleichzeitig eine Vielzahl ethischer Fragestellungen auf, die die aktuelle und zukünftige Bedeutung dieser Methode des Lernens limitieren. (Delingette und Ayache 2005)

Digitale Simulatoren bieten hingegen eine Reihe von Vorteilen, wie das Lernen aus Feh-

1 Einführung

lernen, unendliche Wiederholungsmöglichkeiten, Trainieren auch in Abwesenheit von Mentoren oder die Möglichkeit verschiedene Operationsszenarien simulieren zu können, deren Bandbreite von Standardpathologien bis hin zu sehr speziellen Fällen reicht. Des Weiteren kann die chirurgische Situation eines minimal invasiven Eingriffes mittels digitalem Operationssimulator leicht nachgestellt werden (Kauer 2001). Die indirekte Visualisierung erfolgt auch bei echten Eingriffen über einen Monitor und alle Manipulationen am Gewebe erfolgen über die durch Trokare in den Körper eingeführten speziellen Instrumente. In mehreren Studien wurde die medizinische Ausbildung an Operationssimulatoren erforscht (Ström et al 2006, Larsen et al. 2009). So konnte nachgewiesen werden, dass mit Hilfe von virtuellen, realitätsbasierten Simulatoren erlernte chirurgische Fertigkeiten auf echte Operationen übertragen werden können (Larsen et al. 2009). Aber es gibt noch weitere Vorteile, die über das Erlernen minimal invasiver Operationstechniken hinausgehen. So können patientenspezifische Daten in die Simulation integriert werden und somit in der präoperativen Planungsphase hilfreich sein (Delingette und Ayache 2005).

Notwendig ist dieses Aneignen spezieller Kompetenzen in minimal invasiven Operationstechniken für Chirurgen unter anderem deswegen, da im Vergleich zu offenen Eingriffen der eigene Tastsinn reduziert ist. Diesen verminderten Tastsinn müssen Operateure durch andere Informationen kompensieren, wie durch das manuelle Erfassen von Kräften, die aus den Interaktionen zwischen Instrumenten und Geweben resultieren. Denn obwohl Farbe und Oberflächenstruktur eines Organes wichtige anatomische Informationen visuell übermitteln, ist der Tastsinn dennoch oft ausschlaggebend, um schlecht einsehbare Organabschnitte sowie Gewebepathologien und Blutgefäße zu beurteilen oder die optimale Kraft einzuschätzen, die zur Manipulation am Gewebe aufgebracht werden sollte (Basdogan et al. 2004).

Kann ein Operateur ohne Tastsinn operieren? Diese Frage stellten Wissenschaftler im Robotics and Mechatronics Laboratory der Koç Universität in Istanbul und forschten in den letzten Jahren an der Erfassung von haptischem Feedback und Charaktereigenschaften von Weichteilgewebe (Basdogan 2009).

Um Daten für die Programmierung von virtuellen Umgebungen und von roboterassistierten chirurgischen Eingriffen zu erhalten, ist es notwendig Gewebeeigenschaften unter in vivo und ex vivo Bedingungen zu erfassen (Brouwer et al. 2001). Aktuell gibt es keine umfassende experimentelle Datenbank über Materialeigenschaften von Weichteilgewebe unter verschiedenen Versuchsbedingungen (Ahn und Kim 2010). Es fehlen verlässliche Daten, die das realistische Verhalten von biologischem Weichteilgewebe unter dem Einwirken von Kräften beschreiben, die bei chirurgischen Manipulationen auf das Gewebe einwirken (Kerdok et al. 2006). Diese Tatsache und das konsekutive Fehlen von akkuraten

1 Einführung

mathematischen Modellen für biomechanisches Verhalten von biologischem Weichteilgewebe sind wesentliche Hindernisse auf dem Weg der Weiterentwicklung von virtuellen, realitätsbasierten Operationssimulatoren, die dem Benutzer ein realistisches virtuelles und haptisches Feedback bieten können (Samur et al. 2005, Liu et al. 2004).

Zur Integrierung der in Experimenten ermittelten Absolutdaten in digitale Systeme werden derzeit unterschiedliche mathematische Modelle, wie das Finite-Element-Modell (Schüle 1997, Zachow et al. 2000, Resapu et al. 2008, Liu et al. 2011, Ardnt et al. 2015) oder das Partikel-Modell (Baran et al. 2010) angewendet. Die biomechanischen Weichteileigenschaften, die in experimentellen Versuchsaufbauten ermittelt wurden, sind grundlegend für die Entwicklung realitätsbasierter Modelle für die chirurgische Ausbildung und Operationssimulation (Hu und Desai 2004). Die Konsequenzen von ungenauen Modellen für Weichteilgewebe, die in mathematische Systeme von Simulatoren integriert werden, sind noch nicht vollständig geklärt. Es besteht jedoch die begründete Annahme, dass medizinisches Personal, das sich während der Ausbildung an nicht realistisches visuelles und haptisches Feedback durch Simulationsprogramme gewöhnt hat, Patienten während der Durchführung echter minimal invasiver Eingriffe einem erhöhten Operationsrisiko aussetzt (Kalanovic et al. 2003, Ottensmeyer et al. 2004, Sedef et al. 2006, Samur et al. 2007, Rosen et al. 2008). Neben dem Wunsch zum ergänzenden Einsatz von Operationssimulatoren in der medizinischen Ausbildung besteht folglich auch die Anforderung an Simulatoren zur möglichst hohen Genauigkeit und Verlässlichkeit in Bezug auf das biomechanische Verhalten von Weichteilgewebe und haptisches Feedback.

Bisherige experimentelle Daten wurden größtenteils *in vitro* an Materialproben unter definierten Belastungs- und Randbedingungen mittels standardisierter Testmethoden ermittelt (Fung 1993). Zwischen den in der Literatur beschriebenen Materialeigenschaften der Weichteilgewebe gibt es signifikante Unterschiede. Der von der Arbeitsgruppe um Carter durch Indenterversuche berechnete Elastizitätsmodul der Schweineleber betrug 4.9 MPa (= 4900 kPa) (Carter et al. 2001), während Ottensmeyer zu einem Ergebnis von 10-15 kPa kam (Ottensmeyer 2001). Der Unterschied dieser beiden Werte liegt im Bereich von Zehnerpotenzen und ist somit deutlich zu erkennen. Erklärungsansätze hierfür liegen sicherlich in den unterschiedlichen angewendeten Versuchsprotokollen. Dieses Beispiel veranschaulicht dennoch, dass auf dem Gebiet der Erforschung der Materialbeschaffenheit von Weichteilgewebe noch weitere Experimente notwendig sind, um eine verlässliche experimentelle Datenbank zu erlangen, die in Zukunft in mathematische Systeme integriert werden kann und mit deren Hilfe die Forschung an der Programmierung von Simulationsmodellen weiter voranschreiten kann.

Insbesondere die Bedeutung des Einflussfaktors Perfusion auf die experimentelle Da-

1 Einführung

tenerfassung konnte bisher jedoch noch nicht umfassend geklärt werden. Nur durch den Vergleich von wissenschaftlichen Daten, die unter perfundierten und nicht perfundierten Organbedingungen ermittelt wurden, können Aussagen über Veränderungen der Weichteileigenschaften bei veränderten Perfusionsbedingungen getroffen werden. Sofern die Versuche nicht unter in vivo Bedingungen durchgeführt werden können, müssen geeignete Perfusionsmodelle für ex vivo Versuchsprotokolle entwickelt werden. In der Literatur werden verschiedene Modelle zur ex vivo Perfusion von Organen beschrieben (Ottensmeyer et al. 2004, Kerdok et al. 2006). Der Anspruch an ein geeignetes ex vivo Perfusionsmodell ist die realistische und gleichzeitig technisch realisierbare Simulation der in vivo Perfusionsbedingungen eines Organes außerhalb des Körpers.

Laut Delingette und Ayache beeinflusst die Varietät der Perfusion eines Organes zwischen in vivo und ex vivo Bedingungen die mechanischen Materialeigenschaften dramatisch (Delingette und Ayache 2005). Dass besonders die elastischen und viskösen Materialeigenschaften des Lebergewebes von der Perfusion des Organes abhängig sind, konnte die Arbeitsgruppe um Kerdok durch Indenterexperimente mit einem Perfusionsmodell nachweisen (Kerdok et al. 2006).

Diesen Sachverhalt genauer zu untersuchen ist sowohl wichtig für die Durchführung und Interpretation von Experimenten als auch für die Programmierung von Operations-simulatoren. In der vorgelegten Dissertation wird ein ex vivo Perfusionsmodell beschrieben, mit dessen Hilfe Unterschiede der Materialeigenschaften von Weichteilgewebe bei Veränderung der Perfusionsbedingungen näher beschrieben werden sollen.

Im Folgenden wird eine Literaturübersicht über Publikationen gegeben, die sich mit der Erforschung von Materialeigenschaften von Weichteilgewebe befassen. Anschließend wird auf den theoretischen Hintergrund der Materialeigenschaften eingegangen und kurz die Anatomie und Funktion der Schweineleber und deren Ähnlichkeit zur menschlichen Leber dargestellt, bevor die Aufgabenstellungen der Dissertation definiert werden. In Kapitel 2 werden die Versuchsobjekte sowie der Versuchsaufbau und die Durchführung der Experimente genauer beschrieben. Deren Ergebnisse werden in Kapitel 3 vorgestellt und in Kapitel 4 diskutiert und auf den Zusammenhang der hier dargestellten Versuche und deren Ergebnisse im Rahmen des aktuellen Forschungsstandes eingegangen.

1.2 Aktueller Stand der Wissenschaft

Um die Materialeigenschaften von biologischem Weichteilgewebe zu erforschen haben verschiedene Arbeitsgruppen Experimente unter unterschiedlichen Versuchsbedingungen durchgeführt. Es wurden Experimente an menschlichen Organen sowie am Tiermodell vorgestellt. Die Versuche wurden *in vivo*, *ex vivo* und *in vitro* durchgeführt. Einige Protokolle sahen die Perfusion des Gewebes bei *ex vivo* Experimenten vor. Gewebe wurden unter Kompression, Indention, Aspiration, Scherung und Rotation getestet. Aussagekräftig ist vor allem das Vergleichen der Experimente unter verschiedenen Versuchsbedingungen und mit verschiedenen Versuchsaufbauten miteinander. Nur so kann das komplexe mechanische Materialverhalten von biologischem Weichteilgewebe genauer beschrieben und verstanden werden.

Fung leistete bereits 1993 einen großen Beitrag zur Beschreibung der mechanischen Eigenschaften von biologischem Weichteilgewebe. Er beschrieb die mechanischen Eigenschaften verschiedener Gewebearten des Organismus und derer Einzelkomponenten (Fung 1993). Sein Werk dient noch heute vielen Arbeitsgruppen als Grundlage für aktuelle Forschung.

Aspirationsversuche mit Gewebeaspirationsgeräten

Die Arbeitsgruppe um Kauer führte Experimente mit einem Gewebeaspirationsgerät an menschlichen Uteri durch. Die Daten wurden zunächst *in vivo* während der Durchführung einer Hysterektomie per Laparotomie am Korpus und Fundus des Uterus und anschließend nach Beendigung der Operation *ex vivo* ohne Perfusion an denselben Messpunkten ermittelt. Hierbei konnte eine deutlich geringere Organsteifigkeit *ex vivo* festgestellt werden (Kauer 2001, Kauer et al. 2002). Das hierfür verwendete manuelle Gewebeaspirationsgerät wurde von Vuskovic entwickelt (Vuskovic 2001).

Die Arbeitsgruppe um Mazza führte Aspirationsversuche mit dem gleichen Gewebeaspirationsgerät an der menschlichen Zervix durch, wobei im Besonderen auf den Vergleich experimenteller Daten unter *in vivo* und *ex vivo* Bedingungen eingegangen wurde (Mazza et al. 2006). Ein Jahr später wurde ein ähnliches Versuchsprotokoll für die menschliche Leber vorgestellt (Mazza et al. 2007). Weder die Cervix noch die Leber wurden während der *ex vivo* Messung perfundiert. Bei den Versuchen an der humanen Zervix konnten vernachlässigbare Unterschiede der Steifigkeit zwischen *in vivo* und *ex vivo* Bedingungen nachgewiesen werden, wohingegen sich bei den Experimenten an menschlichen Lebern ein um 17 % gesteigener Steifigkeitsindex unter *ex vivo* Bedingungen zeigte. Die Autoren argumentierten, dass dies auf ein unterschiedliches mechanisches Verhalten ei-

1 Einführung

nes gering durchbluteten Organes (Zervix) und eines hoch durchbluteten Organes (Leber) hinwies. Diese Beobachtung unterstreicht die Bedeutung des Faktors Perfusion auf experimentelle Daten. Die Arbeitsgruppe um Mazza sprach außerdem vom diagnostischen Potential der mechanischen Parameter eines Gewebes. Die Autoren konnten nachweisen, dass eine Leberfibrose zu einer Verdreifachung der Steifigkeit des Organes im Vergleich zu einer gesunden Leber führte (Mazza et al. 2007).

Die Arbeitsgruppe um Nava führte mit einer optimierten Version des durch Vuskovic entwickelten Gewebeaspirationsgerätes postmortem Aspirationsversuche an menschlichen Nieren und Lebern durch. Hierfür wurden die Organe postmortem zur Testung ohne Perfusion entnommen. Aufgrund der abgeleiteten mechanischen Weichteileigenschaften konnte zwischen verschiedenen Organtypen (Niere/ Leber) und im Fall der Leber zwischen normalen und pathologisch veränderten Organen unterschieden werden (Nava et al. 2003). In einer weiterführenden Studie wurden Aspirationsversuche mit einer weiterentwickelten Variante des Gewebeaspirationsgerätes nach Vuskovic als in vivo Experimente an menschlichen Lebern während Laparatomien durchgeführt (Nava et al. 2008). Die Autoren wollten so experimentelle in vivo Daten von menschlichen Organen gewinnen und für die weitere Forschung bereitstellen. Sie berechneten den Elastizitätsmodul für die Leber (Langzeit-Elastizitätsmodul: 20 kPa; unmittelbarer Elastizitätsmodul: 60 kPa) und verglichen ihre Ergebnisse mit Werten der aktuellen Literatur.

Kompressionsversuche mit motorisierten endoskopischen Greifern

Mit einem motorisierten endoskopischen Greifer testete die Arbeitsgruppe um Brown innere Organe (Leber, Milz, Gallenblase, Dünn- und Dickdarm, Magen und Harnblase) des Schweines unter in vivo, in situ und ex corpus Bedingungen. Die in situ Messung wurde nach der Euthanasie des Tieres durchgeführt. Es handelte sich somit um intaktes aber totes Gewebe innerhalb des euthanasierten Organismus des Tieres. Das Organ wurde anschließend aus dem Körper entnommen und die ex corpus Messung ohne Perfusion durchgeführt. Die Ergebnisse der Messungen an der Leber ergaben deutliche Unterschiede im Verhalten des Organes in vivo und postmortem (Brown et al. 2003).

Die Arbeitsgruppe um Rosen führte mit einem endoskopischen Greifer sowie mit einem universellen Testgerät Versuche an inneren Organen (Leber, Milz, Gallenblase, Dünn- und Dickdarm, Magen und Harnblase) des Schweines in vivo, in situ postmortem und ex corpus postmortem ohne Perfusion durch, um strukturelle biomechanische Eigenschaften zu erforschen. Auch hierbei ließen sich signifikante Unterschiede zwischen den in vivo und postmortem Bedingungen erfassen (Rosen et al. 2008).

Indenterversuche

Eine Methode zur Durchführung von *in vivo* Messungen an menschlichen Lebern mit einer manuell zu haltenden Messeinrichtung im Sinne eines Indenters wurde von der Arbeitsgruppe um Carter entwickelt. Hierbei konnte festgestellt werden, dass sich krankhaft veränderte Organe härter verhielten als die als normal definierten Lebern. Außerdem konnten aus Daten aus *ex vivo* durchgeführten Versuchen an Schweinelebern mittels einer statischen Messeinrichtung mit Indentern ein Elastizitätsmodul von 4,9 MPa berechnet werden (Carter et al. 2001).

Die Arbeitsgruppe um Tay führte Indenterversuche unter *in vivo*, *ex vivo* und *in vitro* Bedingungen mittels eines Roboters durch, um statisches und dynamisches Verhalten der Leber und des distalen Ösophagus von Schweinen zu untersuchen. Bei den *ex vivo* Messungen handelte es sich um die *in situ* belassenen Organe nach der Euthanasie des Tieres. Diese wurden für die *in vitro* Messung aus dem Tierkadaver entnommen und als ganzes Organ ohne Perfusion untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass sich die biomechanischen Eigenschaften von Weichteilgewebe nach der Exzision des Organes zeitabhängig signifikant verändern, was sich durch ansteigende Steifigkeit und höhere Nichtlinearität im mechanischen Verhalten äußerte. Die Autoren berechneten den statischen Elastizitätsmodul der Schweineleber auf $12,88 \pm 2,53$ kPa (Tay et al. 2006).

Die Arbeitsgruppe um Samur entwickelte einen robotergesteuerten Indenter für minimal invasive Messungen während laparoskopischen Eingriffen an Schweinelebern. Der Elastizitätsmodul des Organes wurde auf 10 - 15 kPa geschätzt (Samur et al. 2007).

Um die Materialeigenschaften der Schweineleber genauer zu beschreiben wurden von Wex et al. *ex vivo* Indenterversuche an ganzen Schweinelebern durchgeführt. Hierbei wurde im Besonderen auf die Materialeigenschaften der Leber nach Thermoablation eingegangen. Die Thermoablation ist eine der Möglichkeiten primäre oder sekundäre Karzinomerkrankungen der Leber mittels lokal angewandter Hitze zu behandeln. Ganze Schweinelebern wurden in einer Pufferlösung auf verschiedene Temperaturen zwischen 40 und 90° Celsius erhitzt und anschließend die Indenterversuche durchgeführt. Das Materialverhalten zeigte eine Temperaturabhängigkeit, so stieg zum Beispiel die Steifigkeit des Gewebes ab einer Temperatur von 60 ° Celsius signifikant an. Desweiteren wurden mikroskopische Untersuchungen am nicht erwärmten bzw. auf 80° erwärmten Lebergewebe durchgeführt. Hierbei konnte eine Korrelation zwischen dem biomechanischem Verhalten der Gewebes und den histologischen Veränderungen gezeigt werden. Durch das Erhitzen des Gewebes kam es zur Denaturierung der Kollagenfasern, das Gewebe verhielt sich nach dem Erhitzen steifer als zuvor (Wex et al. 2014a). Messungen an Lebergewebe bei -20 ° Celsius und 20 ° Celsius erbrachten hingegen keine signifikanten Unterschiede im

Materialverhalten (Wex et al. 2014b).

Mittels Indenter- und uniaxialer Kompressionsversuche führten Arndt et al. Messungen zum Materialverhalten bezüglich des Auftretens von Brüchen sowohl an ganzen Schweinelebern als auch an zugeschnittenen Gewebeprobe in vitro durch. Es konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Brüchen abhängig von der Kontaktfläche war. Die Autoren schlussfolgerten, dass somit die Geometrie von minimal invasiven Instrumenten während endoskopischer Eingriffe Einfluss auf mögliche Gewebeschäden hat (Arndt et al. 2016).

Versuche mit Perfusionsmodellen

Die Arbeitsgruppe um Ottensmeyer führte Kompressionsversuche mit Indentern an Lebern von Schweinen durch, um die Unterschiede im biomechanischen Verhalten von Organewebe in vivo, ex vivo mit Perfusion, ex vivo ohne Perfusion und in vitro (warme, ischämische Gewebeprobe) zu vergleichen (Ottensmeyer et al. 2004). Zur Simulation der Perfusion wurde heparinisierte Ringerlaktatlösung auf 39 ° C erwärmt und mit einer Pumpe in Reservoirs unterschiedlicher Höhe gepumpt. Durch ein Schlauchsystem wurde ein intraarterieller Druck von 100 - 120 mmHg und ein portalvenöser Druck von 15 - 20 mmHg erzeugt. In den experimentellen Daten konnten Unterschiede im Materialverhalten des perfundierten und nicht perfundierten Lebergewebes festgestellt werden. Der in dieser Studie angebrachte portalvenöse Druck lag über dem in der Literatur beschriebenen Druck von 8 ± 1 mmHg (Lange et al. 1997, Rasmussen et al. 1999), der unter physiologischen Bedingungen in der Portalvene des Schweines herrscht. So legte die Arbeitsgruppe um Ottensmeyer in der Diskussion ihrer wissenschaftlichen Arbeit dar, dass die weitere Forschung mittels Perfusionsversuchen mit verschiedenen Druckwerten nötig sein wird, um den Einfluss der Perfusion auf gemessene experimentelle Daten weiter zu erforschen.

Weitere Indenterversuche unter in vivo, ex vivo mit Perfusion, ex vivo ohne Perfusion, und in vitro Versuchsbedingungen wurden von der Arbeitsgruppe um Kerdok durchgeführt (Kerdok et al. 2006). Hierbei wurde das 2004 von der Arbeitsgruppe um Ottensmeyer verwendete Perfusionsmodell weiterentwickelt und ein intraarterieller Druck von 97 ± 5 mmHg sowie ein portalvenöser Druck von 18 ± 2 mmHg angebracht. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Organe unter den beiden nicht perfundierten Messbedingungen (ex vivo nicht perfundiert, in vitro) steifer und visköser verhielten als unter den perfundierten Versuchsbedingungen (in vivo, ex vivo perfundiert). Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass sich das viskoelastische Materialverhalten von ex vivo perfundiertem Lebergewebe ähnlich dem in vivo untersuchten Gewebe verhielt. Die Autoren merkten an,

1 Einführung

dass die eingesetzten Perfusionsdrücke auf der Basis von physiologischen Druckwerten in der menschlichen Leber ausgewählt wurden. Im Organismus des Schweines herrschen unter physiologischen Bedingungen geringere portalvenöse Drücke.

Die Arbeitsgruppe um Gravante untersuchte die Variationen des Gefäßsystems der Schweineleber und deren Einfluss auf die Durchführung von Experimenten mit Perfusionsmodellen (Gravante et al. 2011). Sie kam zu dem Schluss, dass einige der Gefäßvarianten mit der inkompletten Perfusion der Leber während der Versuchsdurchführung assoziiert waren, wenn die Platzierung der Perfusionskanüle die individuelle Gefäßverzweigung nicht berücksichtigte.

Obwohl verschiedenste Versuche zur Messung und Modellierung der qualitativen Gewebeanantwort durchgeführt wurden, sind die biomechanischen Eigenschaften von Weichteilgewebe noch immer unzureichend genau beschrieben, was unter anderem mit deren komplexen mechanischem Verhalten und den komplizierten Versuchsbedingungen zu erklären ist. In den vergangenen Jahren wurden verschiedene ex vivo Perfusionsmodelle zur Charakterisierung der Veränderung von Weichteileigenschaften bei unterschiedlichen Perfusionsbedingungen vorgestellt. Diese konnten jedoch nicht immer die in situ Perfusion realistisch simulieren. So konnte insbesondere der Einfluss des Faktors Perfusion auf experimentelle Daten in bisherigen Versuchen noch nicht allumfassend geklärt werden. Nur durch weitere Experimente kann das biomechanische Verhalten dieser Gewebe näher verstanden und beschrieben werden. In dieser Dissertation wird eine Methode zur Durchführung von Indenterversuchen an der perfundierten und nicht perfundierten Schweineleber am ganzen Organ unter ex vivo Bedingungen vorgestellt.

1.3 Theoretischer Hintergrund

Im folgenden Abschnitt werden die theoretischen Grundlagen zum weiteren Verständnis der biomechanischen Materialeigenschaften von Weichteilgewebe dargestellt. Wichtige physikalische und materialwissenschaftliche Begriffe werden definiert und in den Zusammenhang zu dieser Arbeit gesetzt. Außerdem soll verständlich werden, wie sich biologisches Weichteilgewebe verhält und wo die Schwierigkeiten in der Erforschung, Berechnung und Simulation dieses Verhaltens liegen.

1.3.1 Definition grundlegender mechanischer Begriffe

Spannung σ

Stoffe werden nach Rösler et al. durch bestimmte Kräfte belastet, wobei es von deren Querschnittsfläche abhängt, wie stark das Material beansprucht wird (Rösler et al. 2006). Die Beanspruchung verringert sich, wenn der Querschnitt vergrößert wird. Als normierte Größe wird die mechanische Spannung σ eingeführt, welche im einfachsten Fall durch die auf eine Fläche A einwirkende Kraft F definiert ist. Spannungen unterscheidet man nach der Beziehung zwischen wirkender Kraft und Fläche. Steht die Kraft F senkrecht auf der Fläche A , so wird die Spannung als Normalspannung bezeichnet. Es gilt:

$$\sigma = \frac{F_{\perp}}{A}. \quad (1.1)$$

Steht die Kraft parallel zur Fläche A , so bezeichnet man die Spannung als Schubspannung. Es gilt:

$$\sigma = \frac{F_{\parallel}}{A}. \quad (1.2)$$

Für alle anderen Fälle lässt sich die Kraft in einen senkrechten und einen parallel wirkenden Anteil aufteilen, das Material wird also gleichzeitig durch eine Normal- und eine Schubspannung belastet. In Abbildung 1.1 sind die unterschiedlichen Spannungsmaße veranschaulicht. Die Spannung hat die Einheit $1 \text{ Nm}^{-2} = 1 \text{ Pa}$ (Pascal).

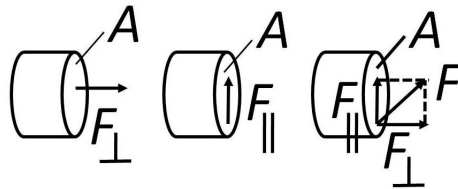


Abbildung 1.1: Unterschiedliche Spannungsmaße: Normalspannung (links), Schubspannung (Mitte), Gemischte Spannung (rechts)
Eigendarstellung nach Rösler 2006, S. 32

Dehnung ε

Nach Rösler et al. lassen sich alle möglichen Formänderungen eines Objektes aus Längenänderungen und Winkelverzerrungen (Scherungen) zusammensetzen (Rösler et al. 2006). Die Normaldehnung ε ist die relative Längenänderung. Sie wird definiert als Längenänderung Δl bezogen auf die Ausgangslänge l_0 . Sie ist in dieser Definition dimensionslos.

Es gilt:

$$\varepsilon = \frac{l_1 - l_0}{l_0} = \frac{\Delta l}{l_0}. \quad (1.3)$$

Scherung γ

Scherung wird durch Kräfte verursacht, die parallel zu der belasteten Fläche A liegen und Scher- oder Schubspannungen τ erzeugen. Der Scherkraft auf der einen Seite muss eine gleich große, entgegengesetzt gerichtete Kraft auf der anderen Seite gegenüberstehen, so dass statische Verhältnisse eingestellt werden können (Bürgel 2005). Für Winkelverzerrungen ist die Scherung γ , die der Winkelveränderung eines anfänglich rechten Winkels entspricht, für kleine Δx definiert als

$$\gamma = \frac{\Delta x}{y}, \quad (1.4)$$

wobei hier Δx und y senkrecht aufeinander stehen (Rösler et al. 2006). Sie ist in dieser Definition dimensionslos. Abb. 1.2 veranschaulicht Dehnung und Scherung.

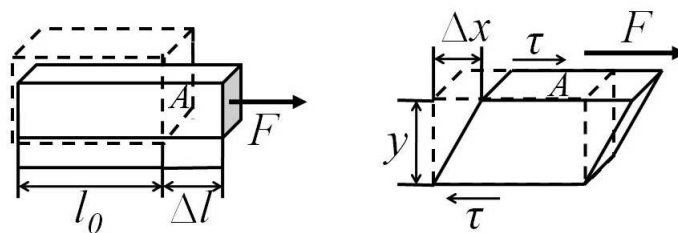


Abbildung 1.2: Normalbelastung (links) und Schubbelastung (rechts)
Eigendarstellung nach Rösler 2006, S. 35

1.3.2 Testmethoden in der Materialwissenschaft

Die Bestimmung von mechanischen Eigenschaften von biologischen Geweben und Industriematerialien unterscheidet sich nicht grundsätzlich. Dennoch gibt es bei Experimenten an biologischen Materialien Aspekte, die näher in Betracht zu ziehen sind. Zum einen ist es nur selten möglich größere Materialproben von biologischem Gewebe zu bekommen. Zum anderen muss im Besonderen darauf geachtet werden, die Gewebeproben vital zu erhalten und die Versuchsbedingungen den in vivo Bedingungen anzupassen. Des Weiteren ergibt sich die Problematik, dass es sich bei biologischen Geweben oft um inhomogene Materialien handelt (Fung 1993).

1 Einführung

Häufig wird das mechanische Verhalten von Werkstoffen mit Hilfe von Spannungs-Dehnungs-Kurven beschrieben, die durch Zugversuche ermittelt wurden. Der Zugversuch ist in der Materialwissenschaft einer der elementaren Versuche zur Messung aller mechanischen Materialeigenschaften (Föll 2009). Bei biologischem Gewebe ist die Durchführung von Zugversuchen durch dessen Konsistenz und Struktur, die sehr leicht zerreißbar und verletzlich ist, erschwert. Schon während des Einspannvorganges des Materials kann es leicht zu Verletzungen und Gewebeerstörung kommen, die die Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit der experimentell ermittelten Daten nicht gewährleisten. Alternativ können zur Bestimmung des biomechanischen Verhaltens Kompressionsversuche durchgeführt werden. Eindruckverfahren werden nach Rösler et al. in der Praxis häufig als Härteprüfverfahren eingesetzt, da die praktische Durchführung besser gelingt als beim klassischen Zugversuch. Es wird ein harter Prüfkörper mit vorgegebener Geometrie in das zu prüfende Material eingedrückt, wobei entweder die Fläche des Eindruckes oder die Eindringtiefe ausgemessen und mit der zum Eindrücken verwendeten Kraft in Beziehung gesetzt wird (Rösler et al. 2006). Nach diesem Prinzip wurden die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Versuche durchgeführt. Die Indenterspitze ist hierbei der harte Prüfkörper mit vorgegebener Geometrie, der in das zu prüfende Lebergewebe eingedrückt wird. Während der Versuche wurde die Eindringtiefe gemessen und anschließend mit der aufgewendeten Kraft in Beziehung gesetzt. Trotz allem bleiben die von biologischem Gewebe tolerierten Krftebereiche gering, so dass auch Kompressionsversuche nur mit niedrigen Kräften und geringen Kompressionsgeschwindigkeiten durchgeführt werden sollten.

In der aktuellen Literatur gibt es Versuchsprotokolle mit unterschiedlichen materialwissenschaftlichen Testmethoden zur Erforschung des biomechanischen Verhaltens von Organen. Verschiedene Arbeitsgruppen führten Indenterversuche an biologischem Weichteilgewebe durch, um dessen Materialeigenschaften zu erforschen (Miller et al. 2000, Carter et al. 2001, Ottensmeyer et al. 2004, Tay et al. 2006, Samur et al. 2007). ber dies hinaus gibt es noch weitere Testverfahren, wie Aspirationsversuche (Vuskovic 2001, Kauer et al. 2002, Nava et al. 2003, Mazza et al. 2007), Scherungs- und Rotationsversuche (Nasseri et al. 2002, Kalanovic et al. 2003, Valtorta und Mazza 2005, Wex et al. 2015a), oder Kompressionsversuche (Brown et al. 2003, Sakuma et al. 2003, Hu und Desai 2004, Rosen et al. 2008), die durchgeführt wurden um biologisches Gewebe und sein Materialverhalten zu beschreiben.

Ein weiterer Aspekt bei der Materialtestung von biologischem Weichteilgewebe ist die Präkonditionierung. Viele Versuchsprotokolle, wie das der Arbeitsgruppe um Brouwer, beinhalteten das Prkonditionieren mit 10-20 Belastungszyklen vor dem Beginn der eigentlichen Messung (Brouwer et al 2001). Wie von der Arbeitsgruppe um Rosen

dargelegt unterliegt Weichteilgewebe dem Phänomen der Konditionierung (Rosen et al. 2008). Das Verhalten eines Gewebes verändert sich nach mehreren Belastungszyklen und erreicht ein steady state. Die Präkonditionierung von Gewebeproben erleichtert den Vergleich von Messergebnissen unterschiedlicher Versuchsreihen, da die Messungen durch das Präkonditionieren reproduzierbar werden (Brouwer et al 2001). Diese Vorbelastung des Gewebes beeinflusst jedoch gleichzeitig die gemessenen Materialeigenschaften. Die Arbeitsgruppe um Rosen konnten in ihren Experimenten an inneren Organen am Tiermodell des Schweines nachweisen, dass ab dem siebten bis neunten Belastungszyklus eine stabile Konditionierung des Gewebes erreicht wurde, die dessen Verhalten während nachfolgenden Messungen beeinflusste (Rosen et al. 2008). Auch die Arbeitsgruppe um Kerdok führte Versuche mit Präkonditionierung an der Schweineleber durch. Hierbei wurde die Vermutung aufgestellt, dass durch den Präkonditionierungsvorgang Flüssigkeit aus dem Organ verdrängt wird, was die viskosen Eigenschaften des Gewebes und die inneren Versuchsbedingungen ändert (Kerdok et al. 2006). Dies zeigt die Abhängigkeit experimentell ermittelter Daten von den Vorbelastungen, denen Weichteilgewebe ausgesetzt war. Es bleibt unklar, ob Messergebnisse aus Versuchen mit Präkonditionierung repräsentativ für nicht präkonditioniertes biologisches Weichteilgewebe sind. So entschieden sich einige Arbeitsgruppen, wie die um Brown, ausdrücklich für Experimente ohne Präkonditionierung (Brown et al. 2003).

In den in dieser Arbeit beschriebenen Indenterversuchen wurde nicht vorbelastetes Lebergewebe experimentell ex vivo untersucht, wobei keine Präkonditionierung angewendet wurde. Aus mehreren Gründen wurde im dargestellten Versuch auf eine Präkonditionierung des Gewebes verzichtet. Zum einen sollten realistische Bedingungen nachgestellt werden. In einer Operation versucht der Operateur das Organgewebe so wenig wie möglich zu manipulieren. Des Weiteren hätte die Präkonditionierung die Messdauer deutlich verlängert, so dass es mit hoher Wahrscheinlichkeit vor Beendigung der Experimente zu Autolyse und Zersetzungsprozessen gekommen wäre.

Dass das biomechanische Verhalten von biologischem Weichteilgewebe zeitabhängig ist konnten Wex et al. mit Rheometer-Versuchen an Schweinelebergewebe zeigen (Wex et al. 2013). Mit Zunahme der Konservierungszeit des untersuchten Gewebes kam es zu Veränderungen in den Materialeigenschaften.

1.3.3 Materialeigenschaften

Biologisches Weichteilgewebe zeigt ein viskoelastisches Materialverhalten (Fung 1993), weswegen im Folgenden auf die Begriffe Elastizität, Viskosität und Viskoelastizität genauer eingegangen wird.

1 Einführung

Nach Rösler et al. wird das mechanische Verhalten eines Materials innerhalb der Materialwissenschaften durch die Beziehung zwischen der Dehnung und der dazu notwendigen Kraft bei dessen Verformung charakterisiert (Rösler et al. 2006). Wird ein Material mit einer Kraft belastet, so reagiert es auf diese Kraft mit einer Verformung, welche das mechanische Verhalten des Stoffes bestimmt. Es werden verschiedene Arten der Verformung beschrieben. Grundsätzlich kann zwischen reversibler (elastischer) und irreversibler (plastischer) Verformung unterschieden werden. Bei der elastischen Verformung nimmt das Material nach Entlastung wieder seine ursprüngliche Form an, bei der plastischen Verformung bleibt diese auch noch nach der Entlastung bestehen. Es kann zwischen zeitabhängiger und zeitunabhängiger Verformung unterschieden werden. Sowohl die elastische als auch die plastische Verformung können zeitabhängig und zeitunabhängig auftreten.

Elastizität und Viskosität

Im Folgenden wird genauer auf Elastizität und Viskosität eingegangen.

Elastizität

Die Elastizität ist nach Rösler et al. die Eigenschaft eines Körpers, sich unter Krafteinwirkung zu deformieren und bei Wegfall der einwirkenden Kraft in die Ursprungsform zurückzukehren (Rösler et al. 2006). Linear elastische Federelemente, oder auch Hookescher Grundkörper genannt (Festkörper z. B. Stahl), weisen ein ideal elastisches Verhalten auf, das nach dem Hookeschen Gesetz berechnet werden kann. Das Hookesche Gesetz,

$$\sigma = E \cdot \varepsilon, \quad (1.5)$$

beinhaltet den Elastizitätsmodul E , ein Maß für die Steifigkeit eines Materials, auf den in Kapitel 1.3.3 genauer eingegangen wird. Erfährt ein Körper eine sehr große Kraft, wird der linear elastische Bereich verlassen und sein Materialverhalten hyperelastisch.

Wex et al. gibt einen Überblick über die aktuell am meisten akzeptiertesten hyperelastischen Modelle, die heutzutage für die Modellierung von biologischem Weichteilgewebe verwendet werden. Für Lebergewebe sind die beliebtesten zwei Modelle das Mooney-Rivlin-Modell und das Ogden-Modell (Wex et al. 2015b).

Viskosität

Die Viskosität, auch Zähigkeit genannt, ist die Eigenschaft einer Flüssigkeit, den gegenseitigen laminaren Verschiebungen zweier benachbarter Schichten einen Widerstand (Rei-

bung) entgegensetzen. Geschwindigkeitsunabhängige Dämpferelemente werden auch Newtonsche Grundkörper genannt (Flüssigkeiten, z. B. Wasser) und zeigen ein ideal viskoses Verhalten, dass mit dem Newtonschen Gesetz beschrieben werden kann. Abb. 1.3 zeigt die schematische Darstellung der beiden Grundkörper. Nicht-Newtonsche Flüssigkeiten zeigen ein geschwindigkeitsabhängiges viskoses Verhalten und können nicht durch das Newtonsche Gesetz beschrieben werden.

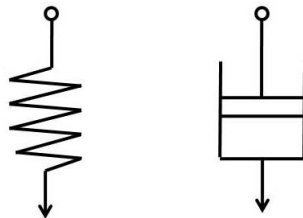


Abbildung 1.3: Hooke'scher Grundkörper (links) und Newtonscher Grundkörper (rechts) Eigendarstellung

Viskoelastizität

Biologisches Weichteilgewebe zeigt ein viskoelastisches Verhalten, das sich sowohl aus einer viskosen als auch aus einer elastischen Komponente zusammensetzt (Fung 1993). Zur Beschreibung von viskoelastischem Materialverhalten existieren mehrere Modelle unterschiedlicher Komplexität und Handhabbarkeit, die sich aus elastischen Feder- und viskosen Dämpferelementen zusammensetzen. Beispiele hierfür sind das 4-Parameter-Modell (Burger-Modell), das Kelvin-Modell, das Voigt-Modell sowie das Maxwell-Modell. Die letztgenannten drei Modelle sind in Abb. 1.4 schematisch dargestellt.

Für die Simulation des Deformationsverhaltens von biologischem Weichgewebe wird ein entsprechendes, physikalisch-mechanisch basiertes Modell benötigt. Wex et al. beschreiben beispielsweise die Anwendung eines Kelvin-Voigt-Modells zur Simulation der biomechanischen Eigenschaften von Lebergewebe (Wex et al. 2014c).

Bei biologischem Weichteilgewebe liegt die Besonderheit vor, dass es sich hierbei um ein sehr komplexes, inhomogenes Material handelt, welches aus vielen unterschiedlichen Zellverbänden besteht. Die mechanischen Eigenschaften dieses biologischen Materials resultieren hauptsächlich aus den physikalisch-mechanischen Eigenschaften der Einzelkomponenten Elastin, Kollagen und der Grundsubstanz, wobei das Gewebe insgesamt ein anisotropes Verhalten aufweist. Fung beschrieb das Materialverhalten der Einzelkomponenten von biologischem Weichteilgewebe genauer (Fung 1993). Das mechanische Verhalten von Elastinfasern gleicht dem elastischer Federelemente, welche nach Entlastung

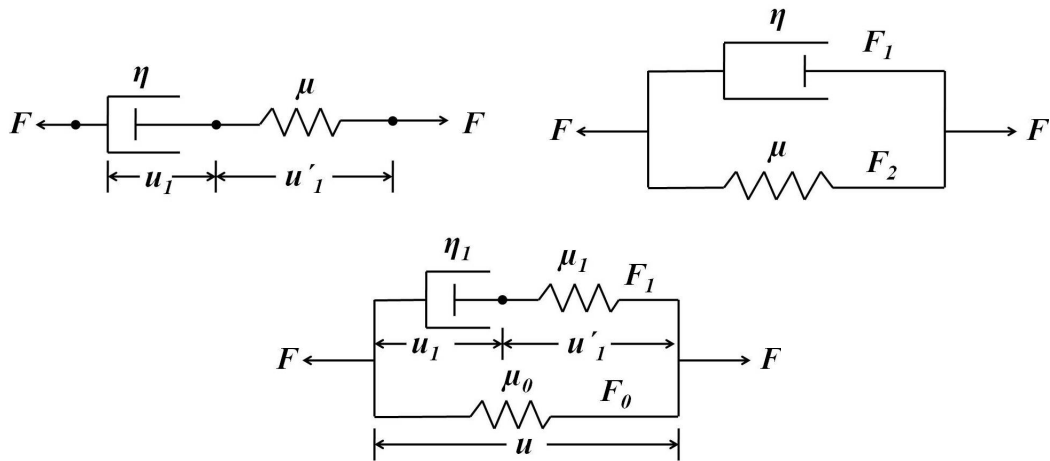


Abbildung 1.4: Modelle zur Beschreibung von viskoelastischem Materialverhalten: Maxwell-Modell (oben links), Voigt-Modell (\parallel), Kelvin-Modell (unten), (Fung 1993, S. 41)

vollständig in ihre Ursprungsform zurückkehren. Elastin ist wahrscheinlich die Einzelkomponente von biologischem Weichteilgewebe, die am ehesten linear elastische Eigenschaften aufweist. Die Kollagenfasern zeichnen sich dagegen durch eine extrem hohe Zugfestigkeit aus. Durch die Fähigkeit Gewebeflüssigkeit binden zu können, verfügt die Grundsubstanz über viskose Eigenschaften und führt durch Hemmung der Faserbewegung zu einer Dämpfung. Die Arbeitsgruppe um Wenger untersuchte den Elastizitätsmodul einzelner Kollagenfibrillen (Durchmesser 50 - 200 nm) mittels Nanoindenter unter Atomkraftmikroskopie um die Materialeigenschaften von Kollagen näher beschreiben zu können (Wenger et al. 2007).

Da die Leber aus unterschiedlichen Einzelkomponenten mit verschiedenen mechanischen Eigenschaften besteht, sind die Berechnung und das Simulieren von biomechanischem Verhalten dieses Gewebes hochkomplex.

Als viskoelastische Materialien weisen biologische Weichteilgewebe Eigenschaften wie Kriechen, Spannungsrelaxation und Hysterese der Spannungs-Dehnungskurve auf (Fung 1993), worauf im Folgenden eingegangen werden soll.

1. *Kriechen*: Wird auf einen viskoelastischen Körper plötzlich eine Kraft ausgeübt und diese konstant gehalten, so erfolgt eine kontinuierliche Deformation, wie in Abb. 1.5 veranschaulicht wird.
2. *Spannungsrelaxation*: Bei konstanter Deformation des Körpers nimmt die Spannung mit der Zeit ab. Dies zeigt Abb. 1.6.

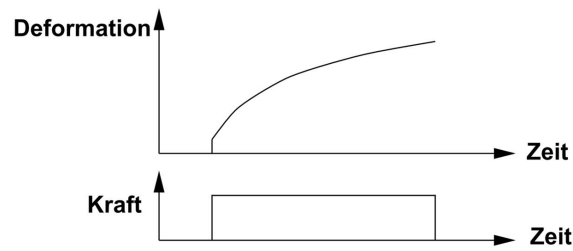


Abbildung 1.5: Kriechverhalten viskoelastischer Materialien (Schüle 1997, S. 14)

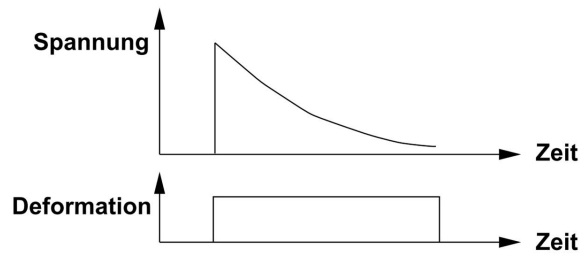


Abbildung 1.6: Spannungsrelaxation viskoelastischer Materialien (Schüle 1997, S. 14)

3. *Hysterese der Spannungs-Dehnungskurve*: Wird ein viskoelastisches Material belastet und wieder entlastet, so weist die Spannungs-Dehnungskurve eine Hysterese auf. Die Belastungskurve unterscheidet sich von der Entlastungskurve. Das Material besitzt in der Belastungsphase einen von der Entlastungsphase abweichenden Elastizitätsmodul, der jeweils der Steigung der Kurve entspricht. Die Fläche zwischen der Belastungs- und Entlastungskurve entspricht der inneren Energie, die durch Reibung verloren geht. Nach Entlastung nimmt der Körper wieder seine ursprüngliche Gestalt an. Dies wird in Abb. 1.7 dargestellt.

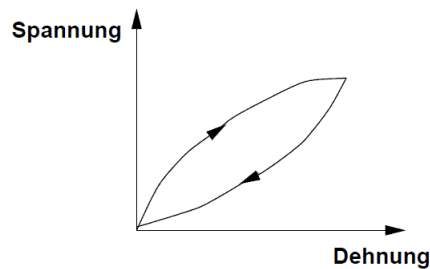


Abbildung 1.7: Hysterese viskoelastischer Materialien (Schüle 1997, S. 15)

1 Einführung

Nach Schüle zeigen die meisten aller biologischen Materialien viskoelastische Eigenschaften. Diese können für steife Materialien (Knochen) vernachlässigt werden. Kollagenhaltige Substanzen (Sehnen und Bänder) zeigen eine Viskoelastizität in ihrem mechanischen Verhalten, wobei der Energieverlust in Reibungsenergie bei mechanischer Beanspruchung relativ gering ist. Knorpel, Haut und biologische Weichteilgewebe weisen ein erhebliches viskoelastisches Verhalten auf. Besonders bei diesen Materialien muss das als viskoelastisch beschriebene zeitabhängige Verhalten bei mechanischen Belastungen berücksichtigt werden (Schüle 1997).

Auch in den Indenterversuchen an ganzen Schweinelebern von Wex et al. zeigte das Gewebe das nicht-lineare Verhalten der Hysterese, das für viskoelastische Materialien typisch ist (Wex et al. 2014a).

Elastische Konstanten Elastizitätsmodul E und Schubmodul G

Im Folgenden werden die elastischen Konstanten Elastizitätsmodul E und Schubmodul G beschrieben.

Elastizitätsmodul E

Der Elastizitätsmodul (E-Modul), auch Zugmodul, Elastizitätskoeffizient oder Youngscher Modul genannt, ist eine Materialkonstante aus der Werkstofftechnik, die den Zusammenhang zwischen Spannung und Dehnung bei der Verformung eines Körpers bei linear elastischem Verhalten beschreibt. Es handelt sich um einen der wichtigsten mechanischen Materialparameter (Föll 2009). Er hat die Einheit der mechanischen Spannung, $1 \text{ Nm}^{-2} = 1 \text{ Pa}$ (Pascal). Für den elastischen Bereich einer Spannungs-Dehnungskurve lässt sich der E-Modul definieren als

$$E = \frac{\Delta\sigma}{\Delta\varepsilon}, \quad (1.6)$$

der Quotienten aus Spannungsänderung und Dehnungsänderung. Dies entspricht im Spannungs-Dehnungs-Diagramm bei einachsiger Belastung innerhalb des linearen Elastizitätsbereichs der Steigung der Kurve. Besteht eine lineare Beziehung zwischen Spannung und Dehnung gilt vereinfacht das Hookesche Gesetz (siehe Formel 1.5). Der Elastizitätsmodul ist folglich die Federkonstante eines Materials (Föll 2009). Er ist ein Maß für die Steifigkeit eines Werkstoffes. Der Betrag des Elastizitätsmoduls ist umso größer, je mehr Widerstand ein Material seiner Verformung entgegensetzt. Ein Material mit hohem Elastizitätsmodul (z. B. Diamant) ist dementsprechend eher steif mit geringerem elastischen Verformungsverhalten. Ein Material mit niedrigem Elastizitätsmodul (z. B. Nylon) ist

1 Einführung

eher nachgiebig. Der Elastizitätsmodul ist nicht bezüglich aller physikalischen Größen konstant, sondern hängt von verschiedenen Umgebungsbedingungen wie z. B. Temperatur (Fung 1993) oder Feuchtigkeit (Rösler et al. 2006) ab. Einen Überblick über E-Module einiger Materialien der Werkstofflehre gibt Tab. 1.1. Es ist ersichtlich, dass die Elastizitätsmoduln von Verbundwerkstoffen, auf die im Folgenden noch genauer eingegangen wird, eine große Variation aufweisen. Außerdem wird deutlich, dass es eine Beziehung zwischen der Faserrichtung bei Verbundwerkstoffen und ihrem Elastizitätsmodul gibt. Kapitel 1.3.4 geht genauer auf Verbundwerkstoffe und deren Bedeutung für die vorgelegte Arbeit ein.

Tabelle 1.1: Elastizitätsmodule (in GPa) ausgewählter Werkstoffe
(Rösler et al., 2006, S. 41)

Werkstoff	Elastizitätsmodul	Werkstoff	Elastizitätsmodul
Keramiken	$\approx 40 \dots 1000$	Polymere	$\approx 0,1 \dots 5,0$
Diamant	1000	Polyester	1,0 ... 5,0
Beton	45 ... 50	Nylon	2,0 ... 4,0
Fensterglas	69	Polyethylen	0,2 ... 0,7
Metalle	$\approx 15 \dots 500$	Verbundwerkstoffe	
Wolfram	411	Kohlefaserverstärkter Kunststoff	70 ... 200
Gusseisen	170 ... 190	Glasfaserverstärkter Kunststoff	7 ... 45
		Holz, \parallel zur Faser	9 ... 16
		Holz, \perp zur Faser	0,6 ... 1

Der Elastizitätsmodul ist in der Erforschung der Materialeigenschaften von biologischem Weichteilgewebe von Bedeutung, da er Aussagen über die Steifigkeit des Gewebes liefert und Vergleiche von experimentellen Daten ermöglicht. Verschiedene wissenschaftliche Studien führten aufgrund im Versuch gemessener Daten Berechnungen des Elastizitätsmoduls von Lebergewebe am Tiermodell der Schweineleber (Carter et al. 2001, Ottensmeyer 2001, Hu und Desai 2004, Tay et al. 2006, Samur et al. 2007) und von menschlichem Lebergewebe (Huwart et al. 2006, Nava et al. 2008) durch.

Schubmodul G

Zwischen Schubspannung τ (Einheit Pa) und Scherung γ besteht nach Bürgel analog zum Spannungs-Dehnungs-Verhalten der meisten Werkstoffe im elastischen Bereich ein linearer Zusammenhang nach dem Hookeschen Gesetz für Scherung (Bürgel 2005):

$$\tau = G \cdot \gamma. \quad (1.7)$$

1 Einführung

Hieraus lässt sich die elastische Konstante G , der Schubmodul, auch Gleitmodul genannt, berechnen (Einheit 1 GPa). Entsprechend dem Elastizitätsmodul bestimmt der Schubmodul die Steifigkeit des Materials gegen Scherverformungen (Rösler et al. 2006).

Steifigkeit

Nach Bürgel ist der Begriff Steifigkeit vom Begriff der Festigkeit abzugrenzen (Bürgel 2005). Festigkeit bezeichnet die Fähigkeit eines Materials, einer vorhandenen Spannung standzuhalten. Steifigkeit hingegen beschreibt die Eigenschaft eines Körpers, der aus einem Material und einer Geometrie besteht, einer Verformung durch eine Kraft oder ein Drehmoment Widerstand entgegenzusetzen (Bürgel 2005). Die Steifigkeit ist somit nicht nur vom Material des Körpers, sondern auch von der Geometrie des Werkstoffes abhängig. Je nach Art der Belastung, der ein Körper ausgesetzt wird, kann man verschiedene Formen der Steifigkeit unterscheiden. Die Einheit der Steifigkeit ist 1 Nm^2 .

Zugsteifigkeit S_z

Die Zugsteifigkeit ist nach Kurzweil das Produkt aus Elastizitätsmodul E des Werkstoffes in Belastungsrichtung und Querschnittsfläche A . Sie ist von der Form des Querschnitts unabhängig und berechnet sich durch folgende Formel (Kurzweil 2002):

$$S_z = E \cdot A. \quad (1.8)$$

Biegesteifigkeit S_b

Die Biegesteifigkeit ist nach Bürgel das Produkt aus Elastizitätsmodul und axialem Flächenträgheitsmoment (= FTM). Das axiale FTM I_a drückt die Trägheit eines Querschnittsprofils gegen Durchbiegung aus und hat die Einheit mm^4 . Die Biegesteifigkeit berechnet sich durch

$$S_b = E \cdot I_a. \quad (1.9)$$

Die Steifigkeit ist folglich abhängig vom Elastizitätsmodul eines Stoffes. Um einen besonders biegesteifen Körper zu konstruieren, müssen der Materialkennwert E und/oder der Geometriewert I hoch sein. Ein geringer E-Modul kann somit durch "intelligente" Profile mit einem höheren FTM kompensiert werden (Bürgel 2005).

Torsionssteifigkeit S_t

Nach Bürgel bedeutet Torsion die Verdrehung eines Körpers um seine Längsachse. Die Torsionssteifigkeit S_t , auch Drillsteifigkeit genannt, ist das Produkt aus der geometrischen Form des Profils I_p und des Schubmoduls G des Werkstoffes (Bürgel 2005). I_p ist hierbei das polare FTM. Die durch Torsion verursachte Verformung ist somit vom Materialkennwert G und von der geometrischen Form des Profils I_p abhängig. Die Torsionssteifigkeit berechnet sich nach Bürgel durch die folgende Formel:

$$S_t = G \cdot I_p. \quad (1.10)$$

Die bisher besprochenen Gleichungen gelten nur für reine Normal- oder Schubbeanspruchung. Sie wurden als allgemeines theoretisches Hintergrundverständnis zur Mechanik und Werkstofflehre erläutert. In realen Stoffen liegen jedoch fast immer kompliziertere, mehrachsige Belastungen mit kombinierten Normal- und Schubspannungen vor. Das mechanische Verhalten von biologischem Weichteilgewebe unter realen Manipulationen während einer chirurgischen Intervention zu erfassen und zu berechnen ist dementsprechend komplexer als die vorgestellten vereinfachten Modelle.

1.3.4 Biologisches Weichteilgewebe als Verbundwerkstoff

Innerhalb der Materialwissenschaften wird zwischen homogenen und inhomogenen Materialien unterschieden. Als Verbundwerkstoffe werden alle Materialien bezeichnet, die aus mindestens zwei verschiedenen Phasen oder Komponenten bestehen. Diese werden zum einen künstlich hergestellt (Beton, glasfaserverstärkter Kunststoff), kommen allerdings auch natürlich vor (Holz, Wirbeltiere) (Föll 2009).

Der Großteil der in der Realität vorkommenden Materialien sind Verbundwerkstoffe. Um die mechanischen Eigenschaften eines solchen Stoffes zu beschreiben, beschränkt man sich zunächst nur auf elastisches Verhalten als Voraussetzung. Es können der Elastizitätsmodul, der Schermodul sowie der Kompressionsmodul berechnet werden. Anhand von Experimenten konnte gezeigt werden, dass der E-Modul der Verbundwerkstoffe von den E-Moduln der beteiligten Einzelkomponenten abhängt. Dies entspricht in der Elektrotechnik einem Schaltbild als Reihen- oder Parallelschaltung von Widerständen (Föll 2009).

Zunächst muss herausgearbeitet werden, aus welchen einzelnen Komponenten der Verbund besteht. Die meisten Werkstoffe bestehen aus einer Matrix in Form von weichem Material mit niedrigem E-Modul und härteren Fasern mit großem E-Modul. Die Fasern laufen im einfachsten Fall parallel und gerade durch die Matrix. Abb. 1.8 zeigt

1 Einführung

die schematische Darstellung eines idealisierten Verbundwerkstoffes, der sich aus zwei Einzelkomponenten zusammensetzt.

Der Elastizitätsmodul eines Faserverbundes ergibt sich aus den elastischen Eigenschaften der beteiligten Materialien und hängt dabei auch von der Belastungsrichtung ab. Da die Fasern im Allgemeinen steifer als die Matrix sind, ist der Elastizitätsmodul des Verbundes in Faserrichtung deutlich höher als quer zur Faserrichtung (Rösler et al. 2006).

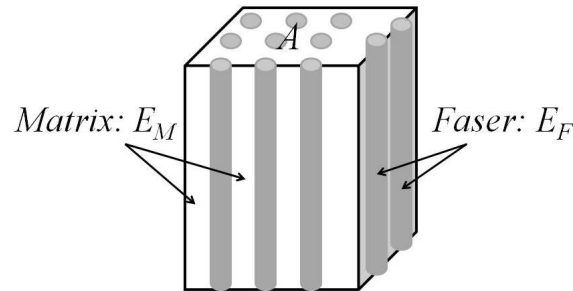


Abbildung 1.8: Darstellung eines idealisierten Verbundwerkstoffes
Eigendarstellung nach Föll 2009

Nach Föll haben die Fasern einen E-Modul E_F und die Matrix einen E-Modul E_M . Es gilt: $E_F > E_M$ (Föll 2009). In der Aufsicht haben die Fasern, relativ zur Gesamtfläche A betrachtet, eine gesamte Querschnittsfläche von A_F . Der Volumenanteil der Fasern berechnet sich somit als $V_F = \frac{A_F}{A}$. Es können Zugversuche auf zwei unterschiedliche Arten durchgeführt werden, der Zug kann entweder parallel oder senkrecht zur Faserrichtung verlaufen. Dies wird schematisch in Abb. 1.9 verdeutlicht. Hierbei gilt als Voraussetzung, dass die Haftung der Fasern in der Matrix so gut ist, dass der Verbundwerkstoff zusammenhält, ohne die Fasern durch den angebrachten Zug aus der Matrix herauszulösen. Bei der Messung parallel zur Faserrichtung gilt als Bedingung, dass die Dehnung ε auf jeder Querschnittsfläche gleich groß ist, bei der Messung senkrecht zur Faserrichtung gilt als Bedingung, dass die Spannung auf jeder Querschnittsfläche konstant ist.

Mit Hilfe dieser Überlegungen lassen sich für beide Extremfälle, $E_{parallel}$ und $E_{senkrecht}$, der effektive E-Modul des Verbundwerkstoffes berechnen. Im Zugversuch parallel zur Faserrichtung setzt sich der E-Modul aus den E-Moduln der Einzelkomponenten bezogen auf deren Volumen zusammen und kann im hier dargestellten Beispiel durch folgende Formel berechnet werden (Föll 2009):

$$E_{parallel} = E_F \cdot V_F + E_M \cdot (1 - V_F). \quad (1.11)$$

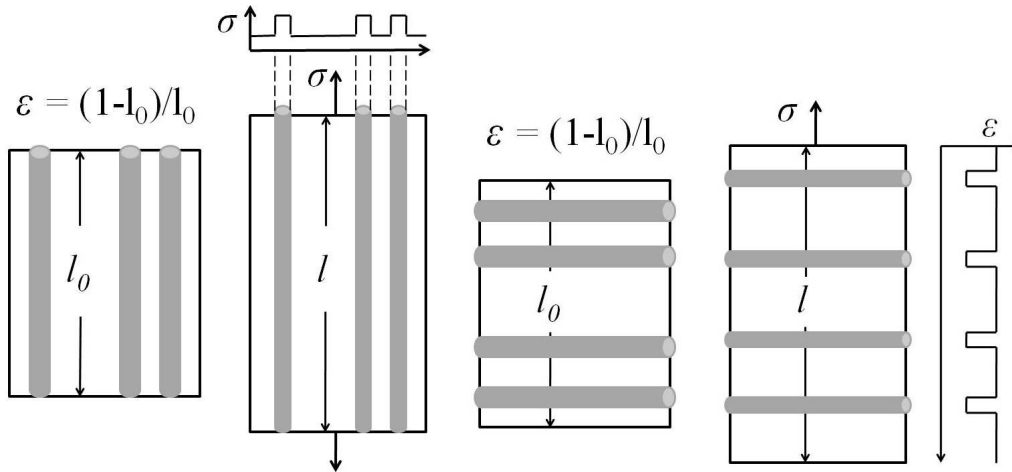


Abbildung 1.9: Schematische Darstellung des Zugversuches am Verbundwerkstoff: Zugversuch parallel zur Faserrichtung (links), Zugversuch senkrecht zur Faserrichtung (rechts)
Eigendarstellung nach Föll 2009

Im Zugversuch senkrecht zur Faserrichtung ergibt sich folgende Formel zur Berechnung des E-Moduls (Föll 2009):

$$E_{senkrecht} = \frac{1}{\frac{V_F}{E_F} + \frac{1-V_F}{E_M}}. \quad (1.12)$$

Allerdings handelt es sich hierbei um ein stark vereinfachtes Modell eines Verbundwerkstoffes, das einen idealen Verbundwerkstoff mit zwei Extremvarianten (Fasern senkrecht oder parallel zur Matrix) darstellt. In realen Verbundwerkstoffen verlaufen die Fasern ungerichtet durch die Matrix, teilweise mit Biegungen und unterschiedlicher Länge, so dass es sich in Wirklichkeit um dreidimensionale Körper innerhalb des Verbundwerkstoffes handelt.

Die Module für $E_{parallel}$ und $E_{senkrecht}$ der oben genannten idealen Extremfälle lassen sich nach Föll (Föll 2009) als Kurven in einem Diagramm (siehe Abb. 1.10) darstellen. Diese idealen Extremwertkurven geben den jeweils größt- und kleinstmöglichen E-Modul für eine gegebene Zusammensetzung an. Der Kurvenverlauf von $E_{Verbundwerkstoff}$ eines realen Verbundwerkstoffes für die gegebene Zusammensetzung muss demnach zwischen den beiden Kurven liegen. Der E-Modul eines realen Verbundwerkstoffes liegt in der schraffierten Fläche zwischen den beiden Kurven. Daraus wird ersichtlich, dass die genaue Berechnung des E-Moduls eines Verbundwerkstoffes, der einen der wichtigsten mechanischen Materialparameter darstellt, aufwendig und hoch komplex ist.

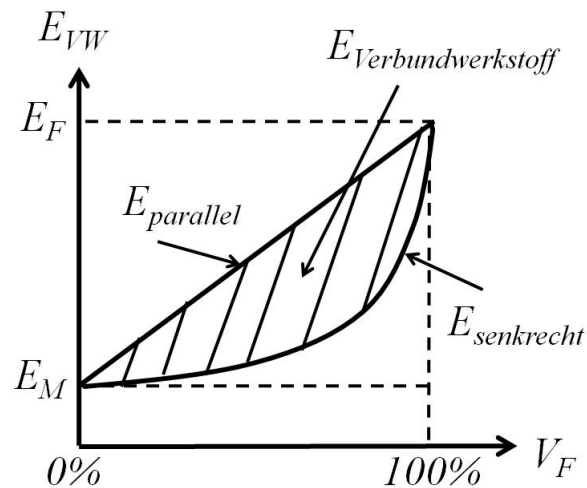


Abbildung 1.10: E-Modul-Kurven für den Zugversuch am Verbundwerkstoff parallel und senkrecht zur Faserrichtung
Eigendarstellung nach Föll 2009

Im Gegensatz zu den meisten von Menschen verwendeten Konstruktionswerkstoffen sind biologische Verbundwerkstoffe nach Rösler et al. entscheidend durch ihren Wassergehalt gekennzeichnet (Rösler et al. 2006). Im natürlichen, feuchten Zustand unterscheiden sich die mechanischen Eigenschaften von Holz oder Knochen deshalb deutlich von den Eigenschaften im trockenen Zustand. Folglich sollte die Testung von biologischen Verbundwerkstoffen im natürlichen Zustand erfolgen. Dies fordert einen entsprechenden technischen Aufwand, da es schwierig ist den natürlichen Wassergehalt der Proben im Laborversuch einzustellen.

Diese Schwierigkeit stellte sich auch bei den im Folgenden beschriebenen Versuchen. Durch verschiedene Maßnahmen wie Lagerung in feuchtem Milieu, Befeuchtung der Oberfläche während des Versuches, und ein Perfusionsmodell wurde versucht, den natürlichen Wassergehalt der Organe so gut wie möglich zu erhalten.

1.4 Funktion und anatomischer Aufbau der Schweineleber

1.4.1 Funktion der Leber

Die Leber ist eines der zentralen Stoffwechselorgane des Schweines. Durch ihre Einschaltung in den Pfortaderkreislauf wird sie zu einer Zwischenstation für eine Vielzahl von aus dem Magen-Darm-Trakt resorbierten Stoffen auf dem Weg in den Organismus. Das Organ übt verschiedene komplexe Funktionen aus. Hierzu gehören der Abbau von Nährstoffen, die Synthese von Energieträgern und Proteinen, die Glykogenspeicherung, die Entgiftung körpereigener und körperfremder Substanzen sowie die Gallensäuresynthese und Gallebildung (Salomon und Cerný 2005).

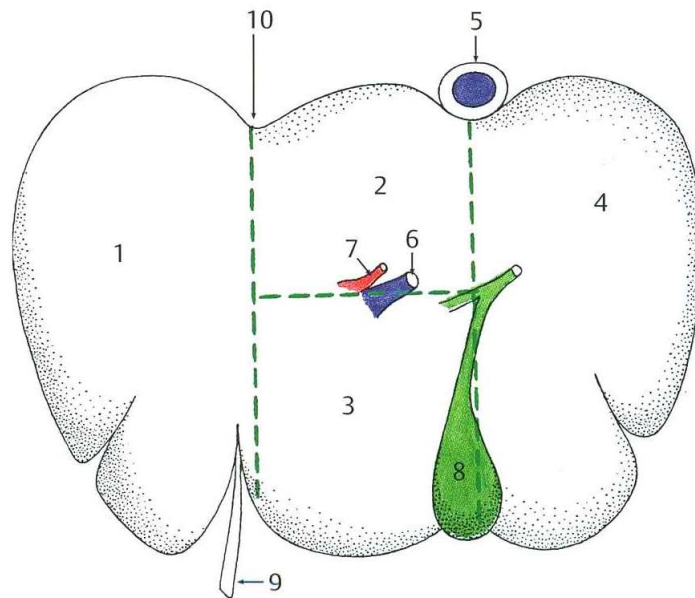
1.4.2 Anatomie und Topografie der Leber

Das Organ liegt im intrathorakalen Abschnitt der Peritonealhöhle direkt kaudal des Zwerchfells. Die Lebermasse beträgt bei Schweinen bis zu 2 % des Körpergewichtes und nimmt mit steigendem Alter der Tiere stets ab. Etwa 70 % des Organes liegen rechts der Medianebene (Salomon und Cerný 2005). Kranial reicht die Leber bis in den sechsten Interkostalraum. Der größere rechte Anteil erstreckt sich kaudal bis in den 12., der kleinere linke Abschnitt bis in den 10. Interkostalraum. Das Leberparenchym hat unabhängig von der Durchblutung eine rot-braune Farbe. Die Konsistenz des Organes ist brüchig, durch Traumata kann es leicht zu Rupturen und starken Blutungen aus der Leber kommen. Das Organ gleicht beim Schwein *intra vitam* einem stumpfen Kegel. *In vivo* entstehen, durch die topografische Nähe zu Nachbarorganen wie Magen, Duodenum, Kolon und rechte Niere, deutliche Eindrückungen. Nach Entnahme des Organes kommt es zu einer Verformung durch sein Eigengewicht, so dass diese Eindrückungen nicht mehr zu erkennen sind (Salomon und Cerný 2005).

Die *Facies diaphragmatica* der Leber liegt der Zwerchfellkuppel, die *Facies visceralis* den benachbarten inneren Organen in der Peritonealhöhle an. Die Bezeichnung der Leberländer erfolgt nach ihrer räumlichen Ausrichtung im Organismus als *Margo dorsalis*, *ventralis*, *dexter* und *sinister*. Der Dorsalrand der Leber ist in seinem Mittelabschnitt abgerundet, die übrigen Leberländer sind scharf abgegrenzt. Der Ösophagus hinterlässt auf dem Dorsalrand die *Impressio esophagea*, während am Ventralrand ein Einschnitt, die *Incisura ligamenti teretis*, die Eintrittsstelle der zum *Ligamentum teres hepatis* zurückgebildeten *V. umbilicalis* markiert. An der *Facies visceralis* des Organes (siehe Abb. 1.11 und 1.12) liegt sichtbar die Leberpforte, auch *Porta hepatis* genannt. Hier befindet sich die Ein- bzw. Austrittsstelle der *V. portae*, der *A. hepatica*, des *Ductus choledochus* sowie der Nerven- und Lymphbahnen der Leber. Durch die in Abb. 1.11 dargestellte

1 Einführung

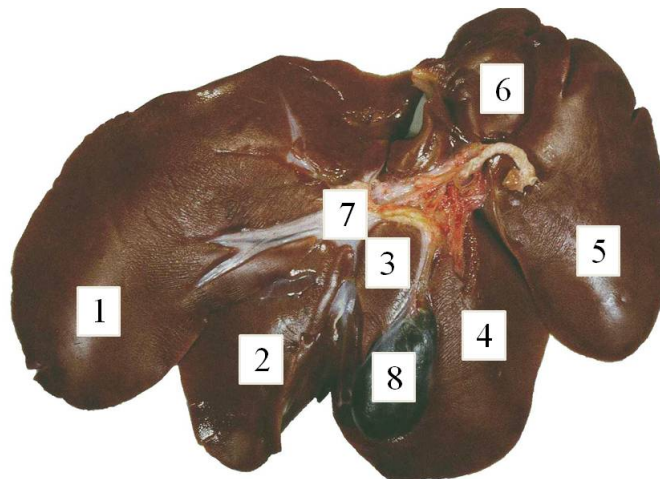
H-förmige Figur kann die Leber vereinfacht betrachtet in vier Lappen eingeteilt werden: Lobus hepatis sinister, Lobus hepatis dexter, Lobus caudatus und Lobus quadratus. Der linke sowie der rechte Leberlappen werden durch zusätzliche Fissuren in einen medialen und einen lateralen Abschnitt eingeteilt. Der Lobus caudatus besteht beim Schwein nur aus dem kleinen Processus caudatus, der Lobus quadratus ist klein und erreicht den ventralen Leberrand nicht.



1 Lobus hepatis sinister, 2 Lobus caudatus, 3 Lobus quadratus, 4 Lobus hepatis dexter, 5 Vena cava caudalis, 6 Vena portae, 7 Arteria hepatica, 8 Vesica fellea, 9 Ligamentum teres hepatis

Abbildung 1.11: Gliederung der Schweineleber in Lappen
(Salomon und Cerný 2005, S. 312)

Die in dieser Arbeit vorgestellten Versuche wurden am lateralen und medialen Teil des linken Leberlappens durchgeführt. Für die Interpretation der Versuche wurden die topografischen Begriffe Leberlappenzentrum und Leberlappenrand für die beiden Teile des linken Leberlappens folgendermaßen definiert: das Leberlappenzentrum bezieht sich auf Lebergewebe mit zentraler Lage nahe der Leberpforte. Dieser Bereich ist in Abb. 1.12 nahe der weißen, bindegewebigen Struktur der Porta hepatis zu sehen. Der Begriff Leberlappenrand bezieht sich dementsprechend auf Lebergewebe in der Peripherie des Leberlappens, das in größerer Entfernung zur Leberpforte liegt.



1 Lobus hepatis sinister lateralis, 2 Lobus hepatis sinister medialis, 3 Lobus quadratus, 4 Lobus hepatis dexter medialis, 5 Lobus hepatis dexter lateralis, 6 Processus caudatus, 7 Porta hepatis, 8 Vesica fellea

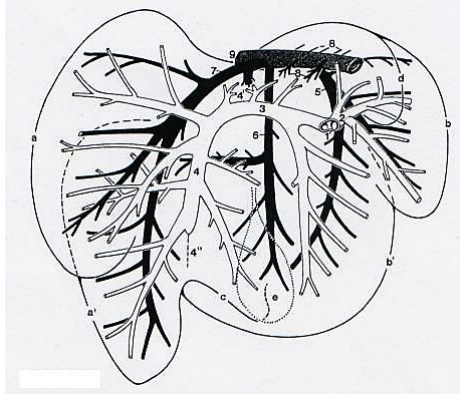
Abbildung 1.12: Schweineleber, Facies visceralis (Salomon und Cerný 2005, S. 314)

1.4.3 Gefäßsystem und Läppchenaufbau der Leber

An der Leberpforte münden sowohl die Pfortader als auch die A. hepatica, welche dem Organ Blut zuführen. Die V. portae ist das funktionelle Gefäß der Leber, in dem das venöse Blut aus dem Gastrointestinaltrakt die Leber erreicht. Im Leberparenchym finden verschiedene Stoffwechselreaktionen statt, bevor das Blut über die untere Hohlvene in den restlichen Organismus fließt. Nach Eintritt der V. portae in das Leberparenchym verzweigt sie sich je nach Art des Tieres unterschiedlich. Ein schematisches Verzweigungsmuster des intrahepatischen Venensystems beim Ferkel wurde von Nickel et al. dargestellt (Siehe Abb. 1.13).

Salomon und Cerný stellen fest, dass das Verzweigungsmuster der Pfortader nicht der von außen sichtbaren Lappengliederung der Leber entspricht. Vielmehr entstehen durch die Gefäßverzweigungen ein rechter und ein linker funktioneller Lappen. Aus den Pfortaderhauptästen ziehen Segmentäste in makroskopisch nicht sichtbare Lebersegmente. Auch die Aufteilung der A. hepatica und der Gallengänge folgen dieser segmentalen Gliederung. Die Endäste der V. portae, die Vv. interlobulares, verlaufen gemeinsam mit den Endästen der A. hepatica, den Aa. interlobulares. Neben den Gallengängen liegen sie außen an den Leberläppchen und bilden so die Trias hepatica. Die Lebertrias befindet

1 Einführung



Pfortadersystem (weiß): 1 Vena portae, 2-4 Pfortaderäste, 2 Ramus dexter, 3-4 Ramus sinister, 4' Reste des umgebauten Ductus venosus, 4'' Reste der V. umbilicalis als Lig. teres hepatis

Lebervenenensystem (schwarz): 5 V. hepatica dextra, 6 V. hepatica media, 7 V. hepatica sinistra, 8 Rami hepatici zum Lobus caudatus, 9 V. cava caudalis

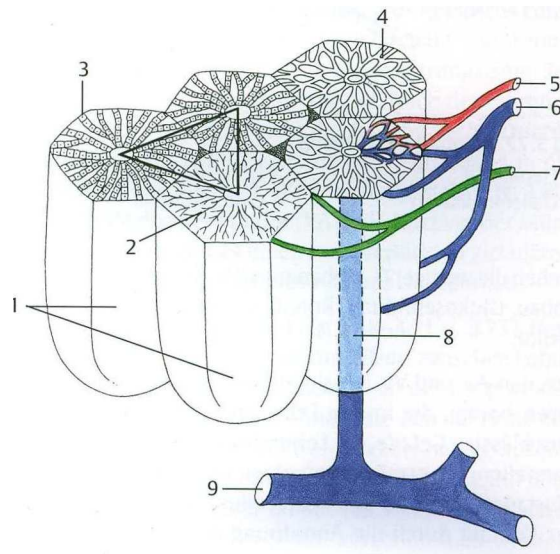
a Lobus hepatis sinister lateralis, á Lobus hepatis sinister medialis, b Lobus hepatis dexter lateralis, b' Lobus hepatis dexter medialis, c Lobus quadratus, e Vesica felle

Abbildung 1.13: Intrahepatisches Venensystem beim Ferkel, Fascies visceralis
(Nickel et al. 2004, S. 135)

sich in den GLISSON-Dreiecken, die auch als periportale Felder bezeichnet werden und in Abb. 1.14 zu sehen sind (Salomon und Cerný 2005).

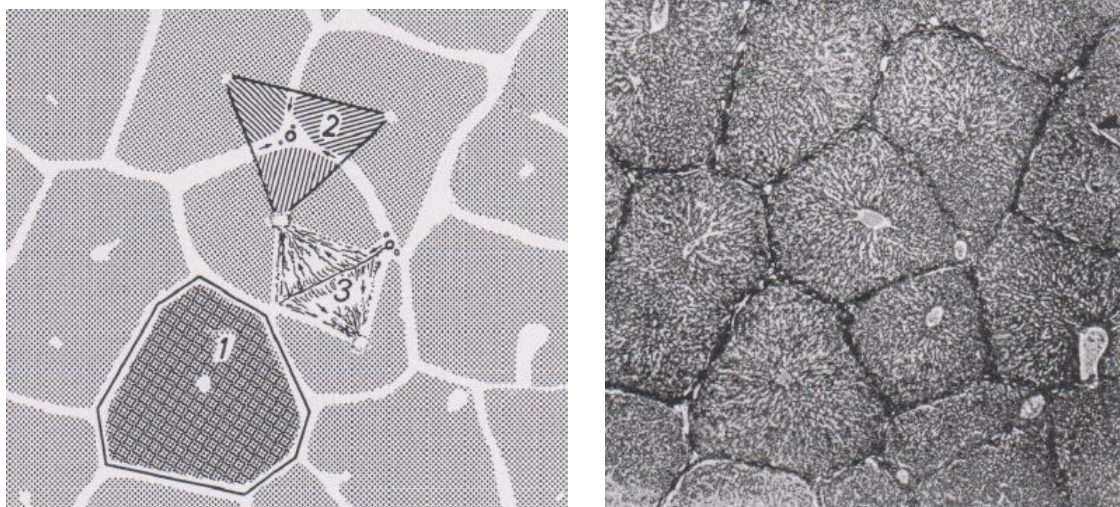
Bindegewebe aus der Kapsel, der Tunica fibrosa, setzt sich ins Innere der Leber fort und unterteilt das Parenchym in Leberläppchen, die in Abb. 1.15 und Abb. 1.16 veranschaulicht werden. Nach Mosimann und Kohler haben die Lobuli hepatici oder auch Zentralvenenläppchen genannt die Form eines unregelmäßigen Polyeders mit einem Durchmesser von 0,7 bis 2 mm (Mosimann und Kohler 1990). Die Läppchengliederung ist beim Schwein besonders gut zu erkennen, da das interlobuläre Bindegewebe die Läppchen allseitig umhüllt und gut voneinander abgrenzt. Ein Pfortader- bzw. Gallenläppchen bezeichnet den Versorgungsbezirk einer V. interlobularis bzw. den Parenchymbezirk, dessen Galle zu einem Ductus interlobularis bilifer fließt. Die Fließrichtung des Blutes verläuft von den periportal Feldern zum Zentrum der Leberlobuli. Hierbei ergibt sich ein Sauerstoffgradient zwischen sauerstoffreichem Blut in der Peripherie des Lobulus und sauerstoffarmem Blut im Läppchenzentrum. Zwischen zwei periportal Feldern liegt ein Leberazinus, der drei Zonen umfasst, die unterschiedlich mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt sind. Im Zentrum der Lobuli wird das Blut in den Zentralvenen gesammelt, die über die Vv. sublobulares in die Vv. hepaticae und schließlich in die V. cava caudalis münden (Salomon und Cerný 2005).

1 Einführung



1 Leberläppchen, 2 Gallenkappilaren, 3 Leberzellbalken, 4 Lebersinusoide, 5 Arteria interlobularis, 6 Vena interlobularis, 7 Ductus biliferus, 8 Vena centralis, 9 Vena sublobularis, das Dreieck markiert ein Portalläppchen

Abbildung 1.14: Feinbau der Schweineleber I (Salomon und Cerný 2005, S. 317)



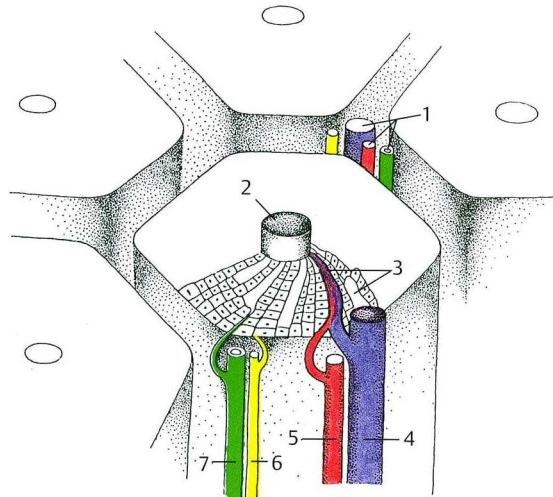
1 Zentralvenenläppchen, 2 Pfortaderläppchen bzw. Gallenläppchen, 3 Acinus

Abbildung 1.15: Ausschnitt aus der Schweineleber:

Linke Abbildung: Schematische Darstellung; Rechte Abbildung: Mikrofotografie; (Nickel et al. 2004, S. 133)

1 Einführung

Die Leber ist folglich ein sehr stark durchblutetes Organ mit einer komplexen Struktur des Gefäßsystemes, das durch die Leber zieht. Die großen Blutgefäße liegen im Leberlappenzenrum, nahe der Leberpforte, von wo aus sie sich weiter verzweigen. Der Leberlappenrand wird von den kleinen Lebergefäßen durchblutet. Dies ist schematisch in Abb. 1.13 dargestellt. Diese strukturellen Unterschiede spielen für die Interpretation der in dieser Arbeit vorgestellten Versuchsergebnisse eine entscheidende Rolle. Der Einflussfaktor Perfusion auf Experimente ist bei der Schweineleber im Gegensatz zu weniger stark durchbluteten Organen von großer Bedeutung.



1 Trias hepatica, 2 Vena centralis, 3 Sinusoide, 4 Vena interlobularis, 5 Arteria interlobularis, 6 Lymphgefäß, 7 Ductus biliferus

Abbildung 1.16: Feinbau der Schweineleber II (Salomon und Cerný 2005, S. 318)

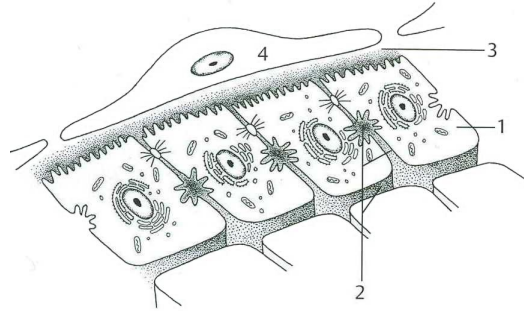
1.4.4 Mikroskopischer Feinbau der Leber

Aus den Vv. und Aa. interlobulares gehen die Lebersinusoiden hervor. Die Hepatozyten sind um die Zentralvene in radiären Platten angeordnet, welche von den Sinusoiden umgeben werden. Hier findet die Stoffwechselleistung des Organes statt.

Die in Abb. 1.17 dargestellten Lebersinusoiden unterliegen baulichen Besonderheiten. Sie besitzen keine Basalmembran und zwischen den Endothelzellen bestehen Poren und interzelluläre Lücken. So kann das Blut in den perikapillären Spalt, den Disse-Raum, eindringen und direkt in Kontakt mit den Hepatozyten treten. Im Disse-Raum finden sich die Ito-Zellen, die zum einen für die Speicherung von Vitamin A und zum anderen für die Produktion von Bindegewebsfibrillen zuständig sind. Eine Sonderform der Sinusoidendothelzellen sind die Kupffer-Sternzellen. Sie sind eine spezielle Form von Makrophagen

1 Einführung

und gehören zum mononukleären Phagozytosesystem. Ca. 70% der Zellen in der Leber sind Hepatozyten, deren Lebensdauer bei mindestens 150 Tagen liegt. Die Leber ist ein zellkonstantes Organ und verfügt über eine hohe Regenerationsfähigkeit. Nach Untergang von Leberparenchymgewebe, z. B. durch Toxine, kann die mitotische Aktivität der Hepatozyten um ein Vielfaches der Norm ansteigen (Salomon und Cerný 2005).



1 Hepatozyt, 2 Gallenkapillaren, 3 DISSÉ-Raum, 4 Sinusoidendothel

Abbildung 1.17: Feinbau der Schweineleber III (Salomon und Cerný 2005, S. 318)

Aus dem histologischen Aufbau des Organes wird ersichtlich, dass das Lebergewebe eine komplexe Struktur besitzt, die aus unterschiedlichen Einzelkomponenten wie Bindegewebe, Gefäßen, Gallengängen, Flüssigkeit und Protein-Netzwerken besteht. Die einzelnen Komponenten sind mikroskopisch gut beschreibbar. In der Gesamtheit handelt es sich aus materialwissenschaftlicher Sicht um einen inhomogenen Verbundwerkstoff, der aus der Kombination verschiedener Einzelelemente entsteht.

1.5 Anatomische Unterschiede von Schweineleber und Menschenleber

Ein Vergleich der zuvor ausgeführten Darstellungen der Funktion sowie der makro- und mikroskopischen Anatomie der Schweineleber mit der menschlichen Leber zeigt, dass sich die Organe bei Mensch und Schwein nur geringfügig voneinander unterscheiden. Als makroskopischer Unterschied ist anzuführen, dass beim Schwein der rechte und linke Leberlappen jeweils in einen medialen und einen lateralen Abschnitt eingeteilt werden. Diese Differenzierung entfällt bei der menschlichen Leber. Außerdem ist beim Menschen der rechte Lappen im Regelfall größer als der linke. Dieser Unterschied ist bei der Schweineleber weniger deutlich ausgeprägt. Abgesehen von den genannten Unterschieden gleichen sich Anatomie, topografische Lage im Organismus, Funktion und Gefäßversorgung bei

Mensch und Schwein sehr stark.

Dies führt dazu, dass die Schweineleber in der medizinischen Forschung oft als tierexperimentelles Modell herangezogen wird, um auf den Menschen übertragbare Ergebnisse zu erzielen (Lange et al. 1997, Carter et al. 2001, Ottensmeyer et al. 2004, Samur et al. 2007, Ahn und Kim 2010). Dies trifft auch für die hier vorgestellte Arbeit zu.

1.6 Aufgabenstellung der Dissertation

Die Zielsetzung dieser Doktorarbeit ist die Erforschung der Materialeigenschaften von biologischem Weichteilgewebe am Beispiel der Schweineleber um Informationen zur Umsetzung eines realistischen haptischen Feedbacks für virtuelle, realitätsbasierte Computersimulatoren bereitstellen zu können. Hierbei soll insbesondere der Einfluss der Perfusion auf die Materialeigenschaften näher beschrieben werden, wozu ein ex vivo Perfusionsmodell vorgestellt wird.

Diese Hauptziele sollen in der vorgelegten Arbeit durch die Beantwortung folgender Fragestellungen angegangen werden:

1. Gibt es signifikante Unterschiede im Materialverhalten des perfundierten und nicht perfundierten Lebergewebes?
2. Gibt es eine signifikante perfusionsdruckabhängige Veränderung im Materialverhalten des Lebergewebes?
3. Ist es möglich die Topografie der Lebergefäße aufgrund veränderten Materialverhaltens im Versuch darzustellen?

2 Material und Methode

Um diese Fragestellungen zu untersuchen wurden Indenterversuche an ganzen Schweinelebern ex vivo durchgeführt. Hierbei wurden verschiedene Perfusionsbedingungen angewandt, um den Einfluss der Perfusion auf die gemessenen Daten zu erfassen. Als Referenzmessung wurden Versuche an der nicht perfundierten Schweineleber herangezogen. Das folgende Kapitel befasst sich mit den Schweinelebern sowie dem Versuchsaufbau und der Durchführung der Experimente.

2.1 Material

2.1.1 Schweinelebern als Versuchsobjekte

Es wurden ex vivo Versuche an insgesamt 10 Schweinelebern durchgeführt. Die Schweinelebern stammten vom Schlachtbetrieb des Biohofes Gut Glüsig in Sachsen-Anhalt. Die Organentnahme erfolgte post mortem unter chirurgisch-technischen Gesichtspunkten durch vorher angeleitetes Personal, um das Leberparenchym so wenig wie möglich zu verletzen. Die Tiere wurden geschlechtsunabhängig ausgewählt und die Organe nach regulärer Schlachtung im toten Zustand entnommen. Hierbei wurde darauf geachtet das Leberparenchym so wenig wie möglich zu verletzen. Die Gallenblase, das Zwerchfell sowie die großen Gefäßstämme wurden an der Leber belassen. Das Alter der Schweine betrug standardmäßig acht Monate, das Gewicht der Tiere lag zwischen 250 kg und 270 kg. Das Gewicht der Schweinelebern betrug zwischen 1870 g und 2630 g. Es wurden nur unverletzte Lebern ohne pathologische Veränderungen in den Versuch aufgenommen. Trotz des heterogenen Pools der Schweinelebern und deren zufälliger Auswahl wiesen sie eine hohe Konstanz der makroskopischen Morphologie auf. Die Organe wurden tierärztlich beschaut und unterlagen dem Nahrungsmittelgesetz. Die Lagerung und Konservierung der Organe erfolgte analog der Vorgehensweise in der Transplantationschirurgie. Nach Entnahme der Organe erfolgte die sofortige Kühlung und das Einbringen in eine Konservierungslösung. Statt der für die Transplantationschirurgie übliche University-of-Wisconsin-Lösung oder Custodiol-Lösung (Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung) wurde der für Zellkulturen entwickelte Krebs-Ringer-Hepes-Puffer jeweils frisch zubereitet und angewendet. Die

Organe wurden entweder sofort den Versuchen zugeführt oder maximal 24 Stunden in der genannten Pufferlösung bei 5 ° C im Kühlschrank gelagert, bis mit den Messungen begonnen wurde. So konnte gewährleistet werden, dass es weder zur Austrocknung noch zur Erwärmung des Gewebes kam. Außerdem wurde davon ausgegangen, dass Autolyse und Zersetzungsprozesse bei niedrigeren Temperaturen langsamer ablaufen. Im hier dargelegten Versuchsablauf wurde versucht so schnell wie möglich nach Entnahme der Lebern mit den Experimenten zu beginnen und diese in einem möglichst kurzen Zeitraum abzuschließen, um den zeitlichen Einfluss auf die Messungen so gering wie möglich zu halten.

Es wurde einerseits aus ethischen Aspekten auf das experimentelle Tiermodell zurückgegriffen, andererseits wegen der hohen Ähnlichkeit in der Funktion und im Aufbau der Organe zwischen Schwein und Mensch. Außerdem konnten die Schweinelebern, da sie als Nahrungsmittel tierärztlich beschaut waren, als frei von Infektionen beurteilt werden. Bei menschlichen Organen wäre der Aspekt der Hepatitis- oder HIV-Übertragung mit einzubeziehen gewesen und hätte die Handhabung der Experimente deutlich erschwert.

2.2 Kompressionsversuche mittels Indenter

Im Folgenden wird auf den Versuchsaufbau sowie die Durchführung der Indenterversuche eingegangen und das verwendete ex vivo Perfusionsmodell vorgestellt.

2.2.1 Prinzip der Kompressionsversuche

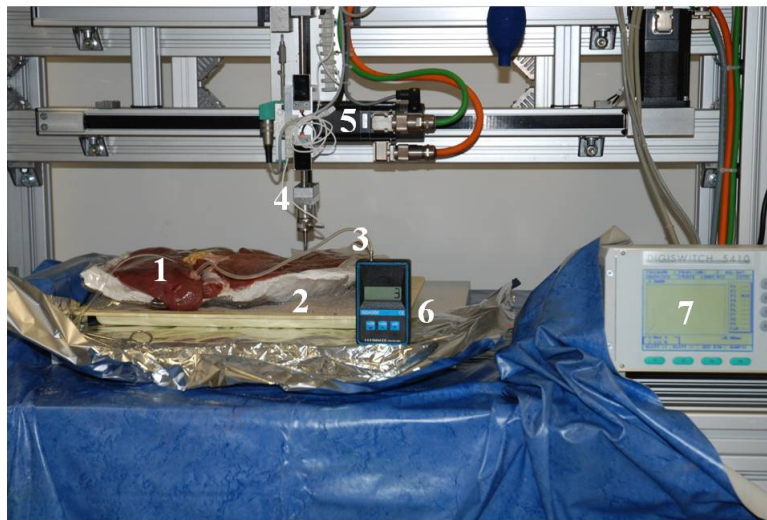
Für die Perfusionsversuche wurden in die V. portae sowie in die Äste der Lebervenen Infusionsschläuche eingeführt und möglichst wasserdicht verknotet. Die Äste der Lebervenen, die am Leberlappen sichtbar waren, wurden übernährt, so dass ein geschlossenes System resultierte. Dann wurde mit Hilfe eines Manometers ein definierter intravasaler Druck angebracht, der während des Experimentes konstant gehalten und kontinuierlich gemessen wurde. Die zum Befüllen verwendete Flüssigkeit war erneut Krebs-Ringer-Hepes-Puffer, um sowohl extravasal als auch intravasal physiologische Verhältnisse zu simulieren und osmotische Phänomene zu vermeiden. Dies wird im Folgenden näher erläutert.

Die Versuche am Tiermodell der Schweineleber wurden im Zeitraum von Oktober 2008 bis Januar 2009 an 10 verschiedenen Organen durchgeführt, wobei ein eigens für diese Experimente konstruierter Messaufbau verwendet wurde (siehe Abb. 2.1). Dargestellt ist das, von der Firma Symacon Barleben angefertigte, zweiachsige Messsystem zur Durchführung der Kompressionsversuche mittels Indenter. Auf der Abbildung ist der Versuchsaufbau an der perfundierten Schweineleber zu sehen. Die Leber ist mit der

2 Material und Methode

Viszeralseite nach oben in einer, eigens für dieses Organ angefertigten, Gipsschale auf einem Sandbett gelagert. Die Variante, die Leber in ein Gipsbett mit unterliegendem Sand zu lagern, resultierte aus ausgiebigen Vorversuchen, bei denen Gleiteffekte, Verrutschen und variable Auftreffwinkel der Indenters außerhalb 90° beobachtet wurden und die Messergebnisse verfälschten. Das Gipsbett wurde für den jeweiligen Leberlappen neu hergerichtet und wasserdicht ausgekleidet, so dass ein Austrocknen erschwert wurde. Die Details werden im dazugehörigen Abschnitt ausführlich erklärt.

Durch das Schlauchsystem wurde zuvor mit Krebs-Ringer-Hepes-Pufferlösung der für die Messung definierte intravasale Druck angebracht, der während des Experimentes mit einem Manometer kontrolliert wird. Der Indenter, an dem sich die Messspitze befindet, fährt in z-Richtung in das Lebergewebe ein. Sobald die Maximalkraft erreicht wird, fährt dieser mit der gleichen, konstanten Geschwindigkeit aus dem Parenchymgewebe heraus.



1 Schweineleber, 2 Gipsschale auf Sandbett, 3 Schlauchsystem zur Perfusion, 4 Messsensor mit Indenter, 5 Messarm der Firma Symacon Barleben, 6 Manometer, 7 Datenerfassung

Abbildung 2.1: Messaufbau zur Durchführung der Kompressionsversuche mittels Indenter an der perfundierten Schweineleber

Sowohl der mediale als auch der laterale Anteil des linken Leberlappens wurde in ein Raster von 10 mal 10 mm unterteilt. Der Abstand der einzelnen Messpunkte voneinander betrug dementsprechend in x- und y-Richtung jeweils 10 mm. In Vorversuchen hatten sich am Rand des Organes versuchsbedingte Artefakte durch die harte Unterlage abgezeichnet. Da das Lebergewebe am Rand oft nur sehr dünn war, verfälschte die

2 Material und Methode

Gipsschale die Messung und hatte zu nicht verwertbaren Messwerten geführt. Der erste und letzte Messpunkt einer jeden Messreihe befand sich aus diesem Grund mindestens 10 mm vom seitlichen Leberlappenrand entfernt. Die Entfernung der ersten und letzten Messreihe betrug aus gleichen Überlegungen mindestens 10 mm vom kranialen bzw. kaudalen Leberlappenrand. Die Verschiebung in y-Richtung zwischen den Messreihen erfolgt manuell. Abb. 2.2 zeigt eine schematische Darstellung des Rasters der Leberoberfläche. Es wurde zuerst der laterale und anschließend der mediale Teil des linken Leberlappens gemessen.

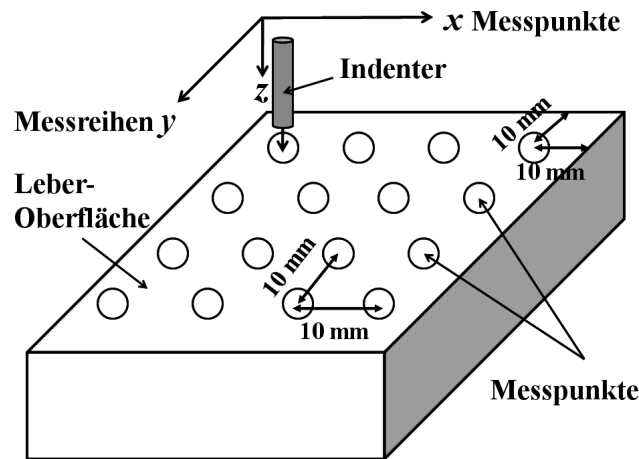


Abbildung 2.2: Prinzip des Rasters der Leberoberfläche in x- und y-Richtung. Der Indenter fährt in z-Richtung in das Parenchymgewebe ein.

Zur Erfassung der Eigenschaftsunterschiede wurde jeder Messpunkt unter drei Versuchsbedingungen gemessen. Alle Messungen erfolgten bei Zimmertemperatur. Die erste Messung erfolgte an der nicht perfundierten Leber (0 mmHg) und diente als Referenzmessung. Es wurden insgesamt 10 verschiedene Schweinelebern im nicht perfundierten Zustand gemessen. Eine zweite und dritte Messung erfolgte im perfundierten Zustand bei einem intravasalen portalvenösen Druck von 3 bzw. 8 mmHg, der durch die Befüllung mit der Krebs-Ringer-Hepes-Pufferlösung eingestellt wurde. Hierbei ergaben sich Probleme mit der Dichtigkeit des Systems, wenn es trotz umsichtigen Vorgehens bei der Entnahme des Organes durch den Schlachter zu Mikroverletzungen des Leberparenchyms gekommen war. Dies erklärt, warum nicht alle der 10 Lebern auch im perfundierten Zustand gemessen werden konnten. Die Messungen an der perfundierten Schweineleber gelangen in 8 von 10 Fällen. Die intravasalen Druckverhältnisse wurden mit der oben beschriebenen Pufferlösung hergestellt und während des Versuches konstant gehalten.

2 Material und Methode

In Vorversuchen stellte sich heraus, dass die Messdauer für die Messung der gesamten Leberoberfläche der Facies visceralis unter einer Perfusionsbedingung, abhängig von der Größe des Organes, ca. acht bis neun Stunden betrug. Da das Experiment sowohl an der nicht perfundierten Leber als auch unter 3 und 8 mmHg erfolgen sollte, konnte bei der Messung der gesamten Leberoberfläche für jede Perfusionsbedingung die Frische des Organgewebes nicht gewährleistet werden. Als Folge dieser Beobachtung wurde sich im hier vorgestellten Experiment exemplarisch auf den Lobus sin. med. und lat. beschränkt. Es wird davon ausgegangen, dass die gemessenen Daten auf das restliche Lebergewebe übertragbar sind. Die Daten wurden analog erfasst und anschließend in digitale Daten umgewandelt.

2.2.2 Beschreibung des Messaufbaus

Im Folgenden wird genauer auf den zweiachsigen Prüfstand der Firma Symacon Barleben eingegangen, der als Messaufbau für die durchgeführten Versuche diente.

An einem hydraulisch gesteuerten Messarm mit Kraftmesssensor (Messbereich 0,1 bis 10 Newton) wurde ein Indenter angebracht, der den Druck auf das Organgewebe ausübte. Die Spitze bestand aus einem Zylinder mit einem Durchmesser von 4 mm. In Abb. 2.3 wird der Messkopf schematisch dargestellt.

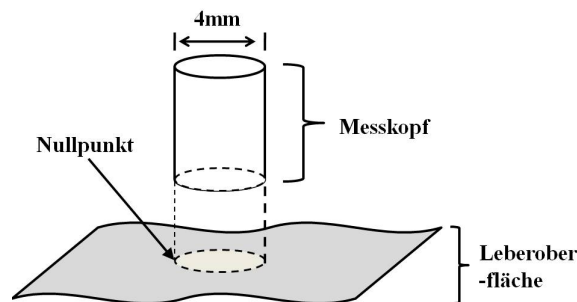


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung des Messkopfes

Der Messarm hatte zwei Freiheitsgrade und konnte sich in x- und z-Richtung bewegen. Mittels eines Sensors wurde der vom Messarm zurückgelegte Weg (z-Richtung) registriert, mit Hilfe des beschriebenen Kraftmessensors wurde der Druck in Form von Kraft gemessen, die vom Organ von unten entgegenwirkte. Im Rahmen der Wegermittlung erfolgte zunächst die Bestimmung des Nullpunktes. Dieser lieferte die Information, nach

2 Material und Methode

welcher zurückgelegten Strecke des Indenters die Leberoberfläche begann (siehe Abb. 2.3). Aufgrund dieser Information war es möglich die reine Eindringtiefe des Indenters in das Lebergewebe zu ermitteln.

Bei jeder Messung wurde mittels Indenter eine Kraft von bis zu 2 Newton auf die Leberoberfläche aufgebracht, welche sich in Vorversuchsreihen als geeignet für diesen Versuchsaufbau erwiesen hatte. Beim Anbringen von höheren Kräften war es zur Zerreißung der Leberkapsel gekommen, was zur Folge hatte, dass für nachfolgende Messdurchgnge keine vergleichbaren Messbedingungen vorlagen. Auch Rosen beschreibt dieses Phänomen der Kapselzerreiung durch Kompressionsversuche mit Indentern an Lebergewebe beim Test über die Belastungsgrenze hinaus (Rosen et al., 2008). In späteren Versuchsreihen wurden von Arndt Indenter- und unilaterale Kompressionsversuche an der Schweineleber bis zur Kapselzerreiung durchgeführt (Arndt et al. 2016). Da jedoch bei dem in dieser Arbeit vorgestellten Versuchsaufbau am selben Organ nacheinander Messungen unter verschiedenen Perfusionsbedingungen erfolgen sollten, wurde die angebrachte Kraft so gewählt, dass die Leberkapsel intakt blieb. Dies konnte bei Kräften über 2 Newton nicht mehr gewährleistet werden.

Im Rahmen der Messung bewegte sich der Messkopf mit einer konstanten Geschwindigkeit von 10 mm/s in der z-Richtung auf das Versuchsobjekt zu. Sobald die Einwirkung von 2 Newton durch den Sensor registriert wurde, kehrte der Messarm um und fuhr mit derselben Geschwindigkeit aus dem Organgewebe heraus. Während der Messung erfolgte die Aufzeichnung von Kraft-Weg-Messpaaren alle 0,06 mm. Zur Erfassung der Gewebeeigenschaften wurden Kraft-Weg-Kurven für die einzelnen Messpunkte auf der Schweineleber gemessen. Die Messungen wurden an mehreren Schweinelebern durchgeführt und anschließend miteinander verglichen.

2.2.3 Kompressionsversuche an der nicht perfundierten Schweineleber

Nach Entnahme der Schweineleber aus der Pufferlösung wurde eine Gipsschale von der Ventralseite angefertigt. Die getrocknete Gipsschale wurde in einem feuchten Sandbett unter dem Prüfstand gelagert, wodurch das Risiko des Verrutschens auf der Unterlage minimiert werden konnte. Danach wurde das vollständige Organ mit der Dorsalseite nach oben in die Schale eingepasst und mittels Wasserwaage horizontal ausgerichtet. So konnte eine ebene Fläche erzeugt werden, um einen einheitlichen Eindringwinkel des Indenters zu garantieren und Schereffekte sowie das Abrutschen der Messspitze an einer gewölbten Oberfläche zu verhindern. Vor Beginn jeder Versuchsreihe erfolgte zudem die Überprüfung bzw. Rejustierung des Indenters in senkrechter Stellung in der Halterung.

Zuerst wurde der laterale Anteil des linken Leberlappens gemessen. Der Messkopf

2 Material und Methode

wurde auf den Startpunkt, den ersten Messpunkt der ersten Messreihe, gesetzt und ein Probelauf durchgeführt, um zu überprüfen, dass das Messsystem richtig eingestellt war. War dieser erfolgreich, wurde mit der Messung begonnen. An jedem der Messpunkte wurden Kraft-Weg-Kurven aufgezeichnet. Nach jeder abgeschlossenen Messreihe in der x-Achse wurde das gesamte Organ mit Gipsschale und Sandbett manuell um 10 mm in der y-Achse verschoben, so dass der Startpunkt der nächsten Messreihe aufgesucht werden konnte. Zuerst wurde der Lobus sin. lat. gemessen. Die erste Messreihe lag am kaudalen Rand, die letzte Messreihe am kranialen Rand des Leberlappens. Jeweils der erste Messpunkt einer Messreihe lag am medialen Rand, der letzte Messpunkt der Reihe am lateralen Rand des Leberlappens. Nachdem alle Messreihen des lateralen Teil des linken Leberlappens abgeschlossen waren, wurde die Leber in der Gipsschale auf dem Sandbett manuell so verschoben und positioniert, dass nun der Lobus med. des linken Leberlappens optimal gemessen werden konnte. Dabei wurde ebenfalls Wert auf die horizontale Lagerung der Leberoberfläche gelegt. Die Positionierung der Messreihen und Messpunkte erfolgte analog der Messung am lateralen Teil des linken Leberlappens.

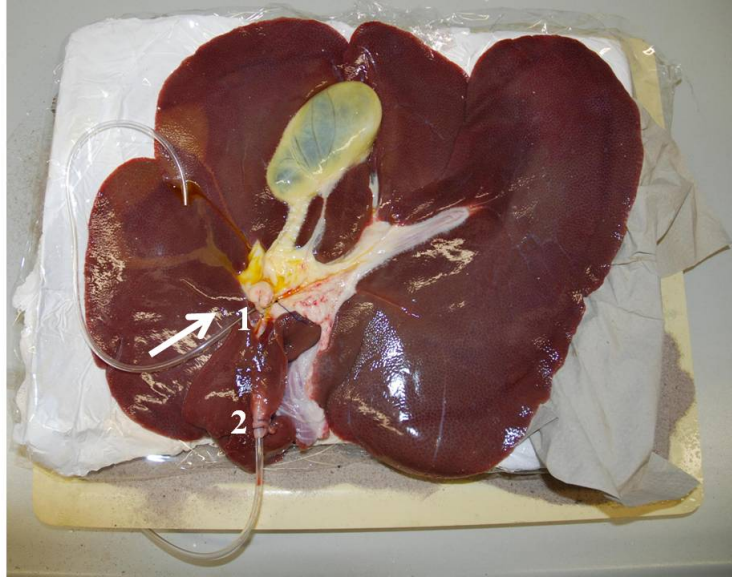
Die Messung der nicht perfundierten Leber wurde als Referenzmessung durchgeführt. So konnten erste Größenordnungen von Messwerten gewonnen werden.

2.2.4 Kompressionsversuche an der perfundierten Schweineleber mit einem ex vivo Perfusionsmodell

Nachdem die Referenzmessung erfolgt war, wurde die Schweineleber für die Perfusionsversuche präpariert. Um die Leber zu perfundieren wurden in die V. cava caudalis und die V. portae bzw. in ihre Äste Silikonschläuche eingenäht. Diese Schläuche, aus medizinischen Infusionssystemen mit einem Durchmesser von 4 mm, wurden mittels chirurgischer Nahttechnik in den Lebergefäßen fixiert und dicht abgeschlossen, so dass das Herausfließen von Flüssigkeit verhindert wurde. Sichtbare kleinkalibrige Gefäße wie die Leberarterien wurden durch chirurgische Nähte verschlossen, damit ein dichtes System entstand. Die Leber wurde analog der Durchführung der Indenterversuche am nicht perfundierten Organ in der Gipsschale platziert und horizontal ausgerichtet. Abb. 2.4 zeigt die für die Messung mit dem ex vivo Perfusionsmodell präparierte Leber. Anschließend wurde das vaskuläre System der Schweineleber über die V. portae mittels Spritzen mit der oben beschriebenen Pufferlösung befüllt. Beim Auftreten von Flüssigkeitsverlusten an den Nahtstellen wurden die Nähte readaptiert. An die V. cava caudalis wurde ein Manometer angebracht, das den intravasalen Druck während des Experimentes anzeigte. In der Literatur wird der physiologische portalvenöse Druck beim Schwein mit Werten um die 8 ± 1 mmHg beschrieben (Lange et al. 1997, Rasmussen et al. 1999). In Vorver-

2 Material und Methode

suchen kam es beim Anbringen von höheren Druckwerten zur Parenchymverletzung und Undichtigkeiten. Es erwies sich im Versuchsaufbau als technisch schwierig während der gesamten Messung höhere Druckwerte als 8 mmHg konstant zu halten. Aus diesen Gründen wurden die Messungen jeweils bei einem Druck von 3 und 8 mmHg durchgeführt, welcher unter Beachtung des Umgebungsluftdruckes eingestellt wurde.



Die V. portae (1) wird mit Pufferlösung befüllt, der intravasale Druck wird in der V. cava caudalis (2) gemessen.

Abbildung 2.4: Präparierte Leber für die Messung mit dem ex vivo Perfusionsmodell

Nach Erreichen des erwünschten intravasalen Druckwertes wurde das Schlauchsystem mit chirurgischen Klemmen abgeklemmt. Die Versuche an der perfundierten Schweineleber erfolgten in ihrer Durchführung analog den oben dargestellten Versuchen an der nicht perfundierten Leber. Sobald das Manometer einen Druckabfall registrierte, wurde durch erneute Befüllung der V. portae mit Pufferlösung der Druck auf den definierten Wert angehoben, bevor die Messung weitergeführt wurde.

Bei Verletzungen des Leberparenchyms durch den Entnahmeprozess aus dem Tier konnten die konstanten Druckverhältnisse nicht immer gewährleistet werden, weswegen Organverletzungen zu einem der Ausschlusskriterien aus dem Experiment wurden. Bei höherem intravasalen Druck kam es durch mikroskopische Verletzungen des Parenchyms bei der perfundierten Leber, im Gegensatz zum nicht perfundierten Organ, bei allen Versuchen zu geringen, vernachlässigbaren Flüssigkeitsverlusten, was sich in Flüssigkeitsansammlungen auf der Leberoberfläche äußerte. Da dies zum Verrutschen des Indenters

und somit zu abweichenden Messergebnissen führte, wurde während des Versuches die Oberfläche intermittierend mit Tüchern abgetupft.

Bei dem in dieser Arbeit vorgestellten Perfusionsmodell handelt es sich um ein statisches Modell, das nur die venösen Drücke des Leberkreislaufes berücksichtigt. Aufgrund der technischen Realisierbarkeit wurde auf eine dynamische Komponente, z. B. durch eine Pumpe, und auf die separate Befüllung des arteriellen Leberkreislaufes mit einem zweiten Druckwert verzichtet. Für zukünftige Versuche ist die Weiterentwicklung des vorgestellten ex vivo Perfusionsmodells wünschenswert, so dass die in vivo herrschenden Perfusionsbedingungen noch realistischer simuliert werden können.

2.3 Mathematisches Vorgehen

Die Auswertungen wurden mit Matlab programmiert. Für die statistische Auswertung wurde der einseitige ANOVA Test verwendet. Für die Auswertung wurden die einzelnen Messreihen zugrunde gelegt. Aufgrund der Fülle an Daten bei der großen Anzahl an Messpunkten wurden die statistischen Auswertungen stets an zusammengehörigen Reihen von Messpunkten der unterschiedlichen Leberlappen durchgeführt. Die Standardabweichung wurde bestimmt und das Signifikanzniveau als $p < 0,05$ definiert.

3 Ergebnisse

Die Datenerfassung erfolgte zunächst analog und wurde anschließend über einen Analog-Digital-Wandler in digitale Daten umgewandelt, die in ASCII Files gespeichert wurden. Die Messung der nicht perfundierten Leber wurde als Referenzmessung durchgeführt. Im Folgenden wird auf die Ergebnisse der Messungen eingegangen.

3.1 Kraft-Weg-Verläufe

Die Speicherung der Messergebnisse erfolgte für jeden Messpunkt einzeln. Tabelle 3.1 zeigt exemplarisch einen Auszug aus einer der erfassten Messtabellen vom 25.11.2008.

Tabelle 3.1: Auszug Tabelle vom 25.11.2008, Lobus sin. lat., Messung bei 3 mmHg, Messreihe 8, Messpunkt 5

Weg [mm]	Kraft [N]
...	...
0,83	0,35
0,89	0,35
0,95	0,37
1,01	0,41
1,07	0,41
...	...

Abhängig von der Größe der Schweineleber wurden ca. 300 Messpunkte für jedes untersuchte Organ und Druckniveau berücksichtigt. Auf dem größeren Lobus sin. lat. konnten im Durchschnitt 20 Messreihen erfasst werden. Aufgrund der nach kaudal kegelförmig zulaufenden Form des Leberlappens wurden in den kaudalen Messreihen weniger Messpunkte als in den kranialen Messreihen gemessen. Die durchschnittliche Messpunktzahl pro Reihe lag bei 10 Punkten. Im kleineren Lobus sin. med. erfolgte im Durchschnitt eine Erhebung von 11 Messreihen mit je 9 Messpunkten. Dadurch ergaben sich für eine

3 Ergebnisse

gemessene Schweineleber für die drei verschiedenen Druckverhältnisse ca. 900 Messpunkte.

Jeder Messpunkt dokumentiert einen Kraft-Weg-Verlauf mit Hilfe von ca. 100 Messwertpaaren. Somit können für jede Schweineleber insgesamt ca. 900 Kurven aufgezeichnet werden. Ein exemplarischer Kraft-Weg-Verlauf wird in Abb. 3.1 dargestellt. Die gestrichelte Kurve zeigt die gemessenen Messwertpaare, die durchgezogene Kurve zeigt die Kurve des gleitenden Mittelwert. Hierbei wurde jeweils über den Messpunkt und die beiden benachbarten Messpunkte ein gleitender Mittelwert angelegt, um die Messergebnisse zu glätten. Das Fehlen eines Schnittpunktes der Kurve mit dem Koordinatenursprung, lässt sich mit der Bestimmung des Nullpunktes begründen. Da sich der Messkopf mit 10 mm/s bewegt, während in Abständen von 0,06 mm eine Datenerfassung stattfindet, registriert das Messgerät erst bei einer Kraft von 0,16 Newton das Auftreffen auf die Oberfläche. Weiterhin wird dieser Wert durch einen Schwellenwert in der Steuerungssoftware beeinflusst, der zur Filterung des Rauschens der Messapparatur beiträgt. Die gleiche Verzögerung ergibt sich am Ende der Messkurve. Dort steigt die Maximalkraft auf 2,16 N und nicht wie zuvor als Abbruchbedingung definiert auf 2,00 Newton an.

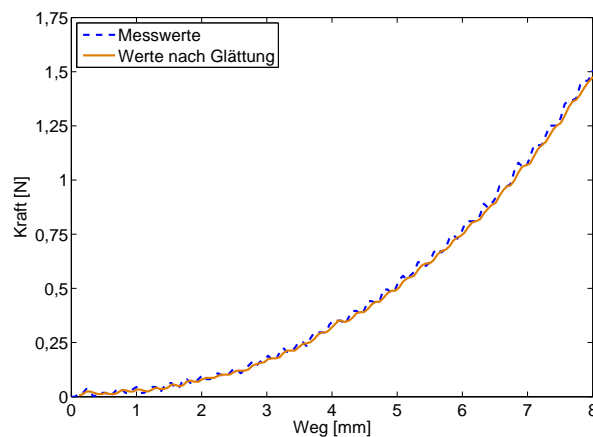


Abbildung 3.1: Darstellung eines exemplarischen Kraft-Weg-Verlaufes; Messung vom 27.01.2009 mit 3 mmHg Perfusionsdruck, Messreihe 10, Messpunkt 7

3.2 Kraft-Weg-Verläufe bei Belastung und Entlastung

Zunächst wurden die Kraft-Weg-Verläufe bei Belastung und Entlastung für beliebige Punkte des Lebergewebes erstellt. Abb. 3.2 zeigt den Kraft-Weg-Verlauf für einen exemplarisch ausgewählten Punkt des lateralen Anteils des linken Leberlappens. Die Hysterese

3 Ergebnisse

der Kurve ist deutlich zu sehen. Dies bestätigt die Erwartungen, dass das Lebergewebe als biologisches Weichteilgewebe ein viskoelastisches Materialverhalten zeigt, wie es in der Literatur bereits beschrieben wurde (Fung 1993).

Dass die Viskoelastizität nicht nur an diesem einzelnen Messpunkt vorliegt zeigen die im Folgenden in Abb. 3.3 bis Abb. 3.9 dargestellten Kurven, die alle eine Hysterese aufweisen.

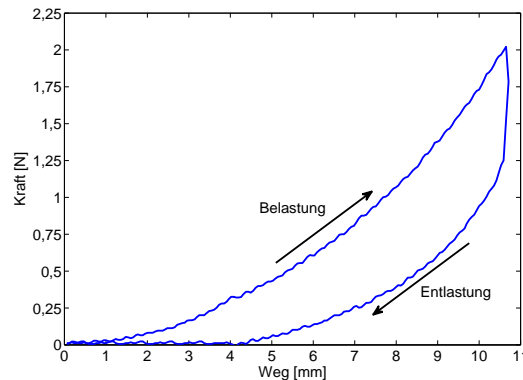


Abbildung 3.2: Kraft-Weg-Verlauf bei Belastung und Entlastung zeigt eine Hysterese; Messung vom 27.01.2009 Lobus sin. lat. mit 3 mmHg Perfusionsdruck, Messreihe 13, Messpunkt 5

In Abb. 3.3 sind Kraft-Weg-Verläufe bei Belastung und Entlastung für Punkte im Leberlappenzentrum und am Leberlappenrand für die nicht perfundierte Messung am lateralen Anteil des linken Leberlappens dargestellt. Analog dazu zeigen Abb. 3.4 und Abb. 3.5 Kraft-Weg-Verläufe für die Messungen unter 3 mmHg und 8 mmHg. Als Messpunkt im Zentrum wurde als ein exemplarischer Messpunkt Punkt 7 in Messreihe 8, als exemplarischer Messpunkt für den Leberlappenrand Punkt 3 in Messreihe 2 herausgegriffen. Alle Daten stammen von der Messung der selben Schweineleber am 21.02.2009.

Aus Abb. 3.3 bis Abb. 3.5 geht zum einen hervor, dass alle ausgewählten Messpunkte unabhängig vom Perfusionszustand der Leber und ihrer Lokalisation auf der Leberoberfläche eine Hysterese des Kraft-Weg-Verlaufs zeigen. Außerdem ist ersichtlich, dass es einen Unterschied zwischen den Kurven von Messpunkten im Leberlappenzentrum und am Leberlappenrand sowohl bei der nicht perfundierten Referenzmessung als auch bei den perfundierten Messungen gibt. Bei den Messpunkten am Lappenrand wird die Maximalkraft nach einem kürzeren zurückgelegten Weg erreicht als bei den der Perfusionsbedingung entsprechenden Messpunkten im Lappenzentrum. Die Steigung der Kraft-Weg-Verläufe der Messpunkte am Leberlappenrand ist dementsprechend größer als die

3 Ergebnisse

Steigung der Kurven der Messpunkte bei entsprechender Perfusionsbedingung im Leberlappenzentrum.

Ob sich dieser Unterschied des Materialverhaltens auf den gesamten Leberlappen übertragen lässt oder ob er auf einen Teilbereich des Organes beschränkt bleibt, soll im Folgenden und in Kapitel 3.4 anhand der zweidimensionalen Darstellung der Ergebnisse geklärt werden.

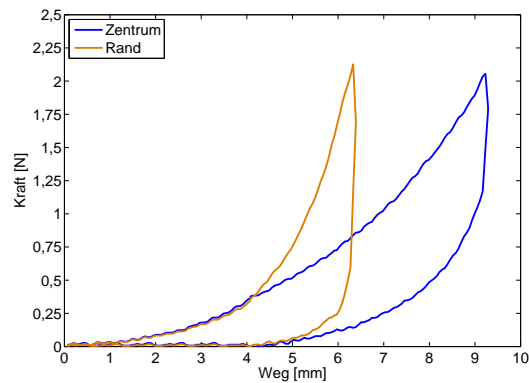


Abbildung 3.3: Kraft-Weg-Verläufe bei Belastung und Entlastung von Messungen im Zentrum und am Rand des Lobus sin. lat. bei der Referenzmessung (0 mmHg); Messung am 21.02.2009; Messpunkte: Zentrum: Messreihe 8, Messpunkt 7; Rand: Messreihe 2, Messpunkt 3

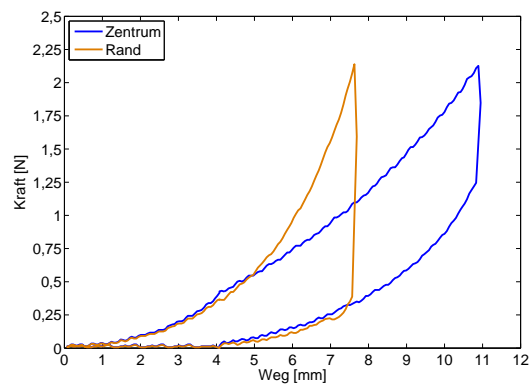


Abbildung 3.4: Kraft-Weg-Verläufe bei Belastung und Entlastung von Messungen im Zentrum und am Rand Lobus sin. lat. bei 3 mmHg; Messung am 21.02.2009; Messpunkte: Zentrum: Messreihe 8, Messpunkt 7; Rand: Messreihe 2, Messpunkt 3

3 Ergebnisse

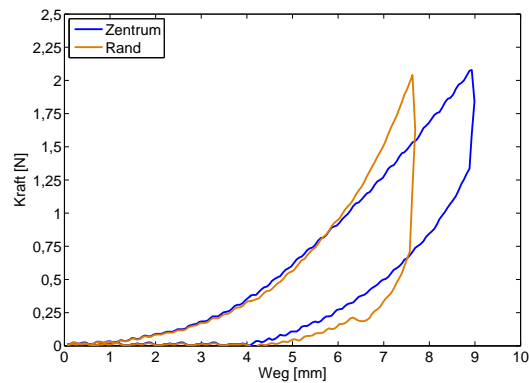


Abbildung 3.5: Kraft-Weg-Verläufe bei Belastung und Entlastung von Messungen im Zentrum und am Rand des Lobus sin. lat. bei 8 mmHg; Messung am 21.02.2009; Messpunkte: Zentrum: Messreihe 8, Messpunkt 7; Rand: Messreihe 2, Messpunkt 3

In Abb. 3.6 und Abb. 3.7 sind die selben Kraft-Weg-Verläufe bei Belastung und Entlastung unter den beiden perfundierten Messbedingungen nach Lappenrand und Lappenzentrum geordnet dargestellt. Es wurden die selben exemplarischen Punkte wie in den vorherigen Abbildungen betrachtet.

In Abb. 3.6 zeigt sich, dass die Kraft-Weg-Verläufe der herausgegriffenen Messpunkte am Leberlappenrand bei 3 mmHg und 8 mmHg fast identisch sind. Die zurückgelegten Wege bis zum Erreichen der Maximalkraft sowie die Steigungen der beiden Kurven weisen eine hohe Analogie auf.

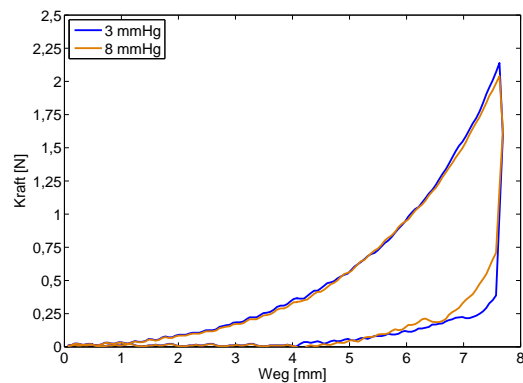


Abbildung 3.6: Kraft-Weg-Verläufe bei Belastung und Entlastung von Messungen bei 3 mmHg und 8 mmHg am Rand des Lobus sin. lat.; Messung am 21.02.2009; Messpunkte: Rand: Messreihe 2, Messpunkt 3

3 Ergebnisse

Bei der Betrachtung von Abb. 3.7 fällt auf, dass die Kraft-Weg-Verläufe der Messpunkte im Leberlappenzentrum im Gegensatz zum Leberlappenrand Unterschiede im zurückgelegten Weg bis zum Erreichen der Maximalkraft und in der Steigung der Kurve aufweisen.

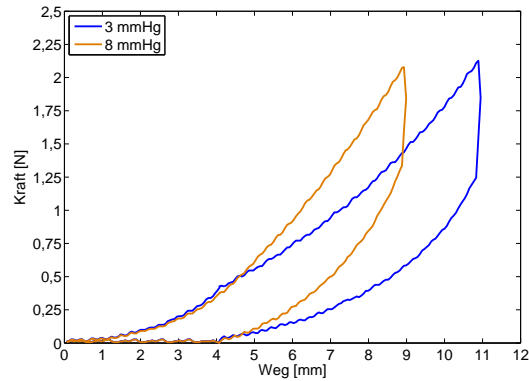


Abbildung 3.7: Kraft-Weg-Verläufe bei Belastung und Entlastung von Messungen bei 3 mmHg und 8 mmHg im Zentrum des Lobus sin. lat. Messung am 21.02.2009; Messpunkte: Zentrum: Messreihe 8, Messpunkt 7;

Zunächst sollte geklärt werden, ob dieser festgestellte Trend nur für das zufällig ausgewählte Versuchsobjekt typisch ist, oder ob weitere Lebern ein ähnliches Verhalten zeigen. Hierzu wurden für zwei weitere Schweinelebern (Messungen am 11.11.2008 und 25.11.2008) ebenfalls Kraft-Weg-Verläufe unter Belastung und Entlastung erstellt. Da sich die verschiedenen Versuchsobjekt in ihrer Größe unterschieden, wurden nicht immer die selben Messpunkte für Rand und Zentrum des Leberlappens bei jeder Schweineleber ausgewählt. Vielmehr wurden Punkte herausgegriffen, die der topografischen Lage Leberlappenrand und Leberlappenzentrum entsprechen.

In Abb. 3.8 wurden die Kraft-Weg-Verläufe von Messpunkten am Leberlappenrand für die drei ausgewählten Schweinelebern dargestellt, um die Unterschiede zwischen den Messungen bei 3 mmHg und 8 mmHg zu betrachten. Es wird deutlich, dass bei zwei der drei Messungen eine hohe Analogie der zurückgelegten Wege bis zum Erreichen der Maximalkraft sowie der Steigungen der Grafen bei den beiden Perfusionsbedingungen nachgewiesen werden kann. Bei einer Messung zeigen sich geringe Unterschiede im Kraft-Weg-Verlauf der Messpunkte am Leberlappenrand zwischen 3 mmHg und 8 mmHg.

3 Ergebnisse

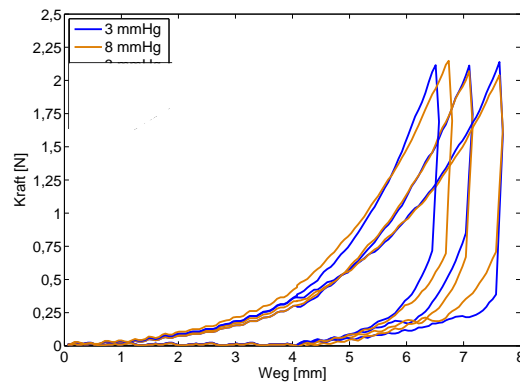


Abbildung 3.8: Kraft-Weg-Verläufe bei Belastung und Entlastung von drei verschiedenen Messungen bei 3 mmHg und 8 mmHg am Rand des Lobus sin. lat. (Messungen am 11.11.2008, 25.11.2008 und 21.2.2009)

Abb. 3.9 stellt die Kraft-Weg-Verläufe der selben Versuchsobjekte für Messpunkte im Leberlappenzentrum dar. Bei allen drei Messungen sind Unterschiede im zurückgelegten Weg bis zum Erreichen der Maximalkraft sowie in der Steigung der Kurven zwischen 3 mmHg und 8 mmHg Perfusionsdruck zu sehen.

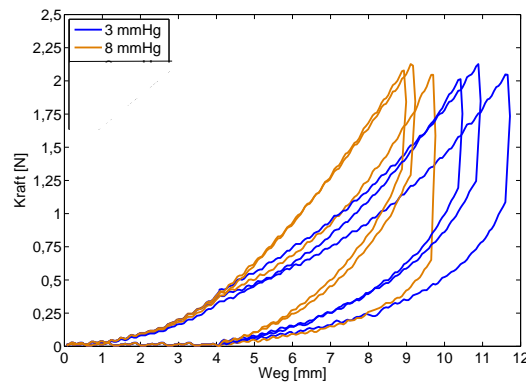


Abbildung 3.9: Kraft-Weg-Verläufe bei Belastung und Entlastung von drei verschiedenen Messungen bei 3 mmHg und 8 mmHg im Zentrum des Lobus sin. lat. (Messungen am 11.11.2008, 25.11.2008 und 21.2.2009)

Am Leberlappenrand verhalten sich die Kraft-Weg-Kurven unter verschiedenen Perfusionsbedingungen sehr ähnlich, wohingegen sie im Leberlappenzentrum bei unterschiedlichem Perfusionsdruck Unterschiede zeigen. Dieser in der Messung am 21.02.2009 festgestellte Trend konnte bei der Betrachtung mehrerer Lebern mit einer Ausnahme (Mes-

sung Leberlappenrand) bestätigt werden. Durch die zweidimensionale Darstellung der über alle Messungen gemittelten Daten für den gesamten Leberlappen soll im Folgenden in Kapitel 3.4 gezeigt werden, ob sich diese Beobachtung nur bei den exemplarischen Messpunkten oder herausgegriffenen Messobjekten feststellen lässt oder ob sie auf das gesamte Experiment übertragbar ist.

3.3 Maximale Eindringtiefen

Aus den gemessenen Daten an 10 nicht perfundierten Schweinelebern und 8 perfundierten Organen wurde für jedes Druckniveau der Mittelwert der maximalen Eindringtiefe (\bar{x}) für jeden Messpunkt ermittelt. Die maximale Eindringtiefe ist der im Kraft-Weg-Diagramm zurückgelegte Weg bis zum Erreichen der Maximalkraft von 2 Newton. Hierbei wurde der laterale und der mediale Anteil des linken Leberlappens getrennt voneinander betrachtet. Weiterhin wurden als Gütemaße die Stichprobenvarianz ($\sigma^2(\bar{x})$) und die Stichprobenstandardabweichung ($\sigma(\bar{x})$) der durchschnittlichen maximalen Eindringtiefe berechnet. Die Gesamtheit aller Mittelwerte der maximalen Eindringtiefen für alle Messpunkte eines Leberlappens stellt einen durchschnittlichen oder gemittelten Leberlappen dar. Diese Datenaggregation erfolgte für alle drei Druckverhältnisse.

Mit Hilfe der Daten ist es möglich für jeden Leberlappen und jedes Druckniveau die Topografie der Eindringtiefe grafisch darzustellen, was im folgenden Kapitel gezeigt wird. Dadurch wird ein grafischer Vergleich der Weichteileigenschaften bei verschiedenen Druckverhältnissen möglich.

3.4 Zweidimensionale grafische Darstellung der maximalen Eindringtiefen

3.4.1 Allgemeine Orientierung der zweidimensionalen Darstellung

Auf der Basis der berechneten Mittelwerte der maximalen Eindringtiefen wurden im Weiteren Grafiken zur bildlichen Veranschaulichung der Ergebnisse erstellt. Mit Hilfe des in Abb. 3.10 dargestellten linken Leberlappens soll die Orientierung der zweidimensionalen Grafiken erklärt werden. Es handelt sich um die Darstellung des gesamten lateralen linken Leberlappens, der in die Horizontalebene gekippt wurde, so dass er in der Ebene zu liegen kommt, in der die Leberoberfläche während der Versuche gemessen wurde. Der obere Rand in der Gesamtdarstellung des Leberlappens entspricht dem kaudalen, der untere Rand dem kranialen, der linke Rand dem medialen und der rechte Rand dem

3 Ergebnisse

lateralen Leberlappenrand. Dies entspricht einer Aufsicht von oben auf die gemessene Viszeralseite der Leber.

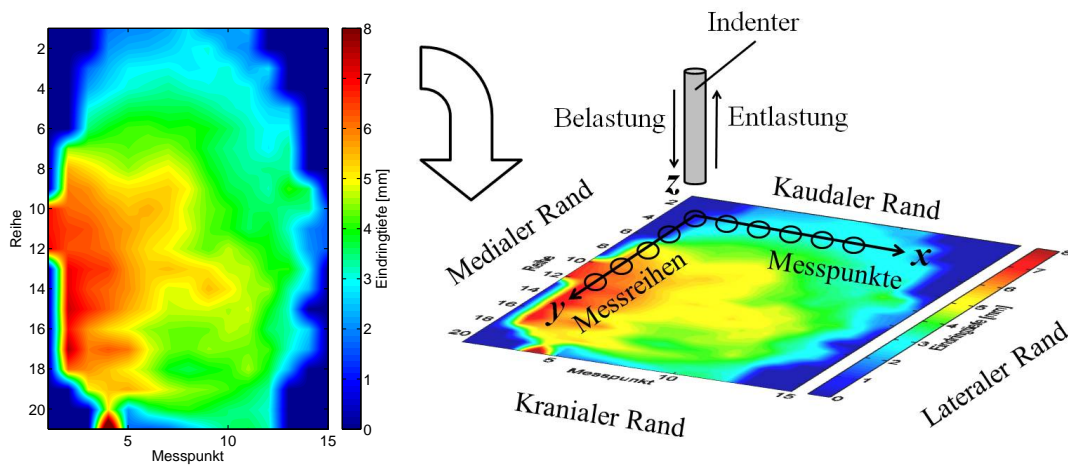


Abbildung 3.10: Zweidimensionale Darstellung: Orientierung

Auf der x-Achse sind die Messpunkte, auf der y-Achse die Messreihen abgetragen. Die Messungen wurden am kaudalen Rand des Leberlappens in der ersten Messreihe begonnen und endeten mit der letzten Messreihe am kranialen Rand. Die Messrichtung einer Messreihe verlief vom ersten Messpunkt einer Reihe am medialen Lappenrand zum letzten Messpunkt einer Reihe am lateralen Rand des Leberlappens. Die Messreihen sowie die Messpunkte lagen, wie bereits in Kapitel 2.2 erwähnt, im Abstand von 10 mm zueinander.

Die Mittelwerte der maximalen Eindringtiefe des Indenters in das Leberparenchymgewebe werden durch eine Farbskala dargestellt, die von dunkelblau (0 mm Eindringtiefe) bis dunkelrot (8 mm Eindringtiefe) reicht. Der dunkelblaue Farbbereich, der den Leberlappen umrandet ergibt sich aus der Hinzufügung von Nullpunkten um die zweidimensionale Darstellung als Rechteck zu ermöglichen. Es wurden Zwischenwerte zwischen zwei Messpunkten sowie zwischen zwei Messreihen interpoliert, um die Übergänge zwischen den Punkten und Reihen fließender zu machen.

Außerdem wurden vergrößerte Ausschnitte für die Bereiche Leberlappenzentrum und Leberlappenrand aus der Übersichtsdarstellung herausgegriffen und als eigenständige Grafiken dargestellt. Die Orientierung in kranial, kaudal, medial und lateral des vergrößerten Bereiches erfolgt analog der Abbildung des gesamten Leberlappens. Die vergrößerten Ausschnitt wurde so gewählt, dass ein Vergleich von Bereichen mit den größten

Unterschiede zwischen den Eindringtiefen bei den unterschiedlichen Perfusionsdrücken erleichtert wurde. Diese Erläuterungen gelten für alle folgenden zweidimensionalen Abbildungen dieser Dissertation.

3.4.2 Messung der nicht perfundierten Leber

Lateraler Teil des linken Leberlappens

In der Abb. 3.11 ist der gesamte laterale Anteil des linken Leberlappens dargestellt. Es lassen sich Unterschiede zwischen den Eindringtiefen am Rand des Leberlappens und im Lappenzentrum feststellen. Im Leberlappenzentrum werden die Eindringtiefen im gelben (8 mm) bis hellroten (11 mm) Bereich dargestellt, am Lappenrand im grünen (6 mm) bis hellblauen (4 mm) Bereich.

Für einen detaillierten optischen Vergleich zeigt Abb. 3.12 auf der linken Darstellung einen vergrößerten Ausschnitt des Bereichs Leberlappenzentrum (Messreihe 11 bis 17, Messpunkte 3 bis 10). Auf der rechten Darstellung ist ein vergrößertes Ausschnitt des Bereichs Leberlappenrand (Messreihe 2 bis 4, Messpunkt 5 bis 10) abgebildet.

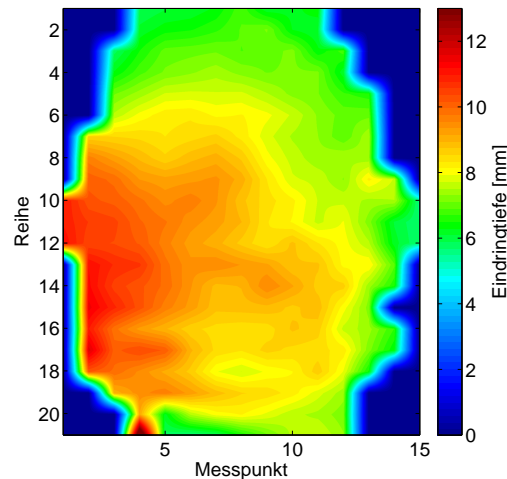


Abbildung 3.11: Zweidimensionale Darstellung der Mittelwerte der maximalen Eindringtiefen des Lobus sin. lat. im nicht perfundierten Zustand: Gesamtdarstellung des Lobus sin. lat.

3 Ergebnisse

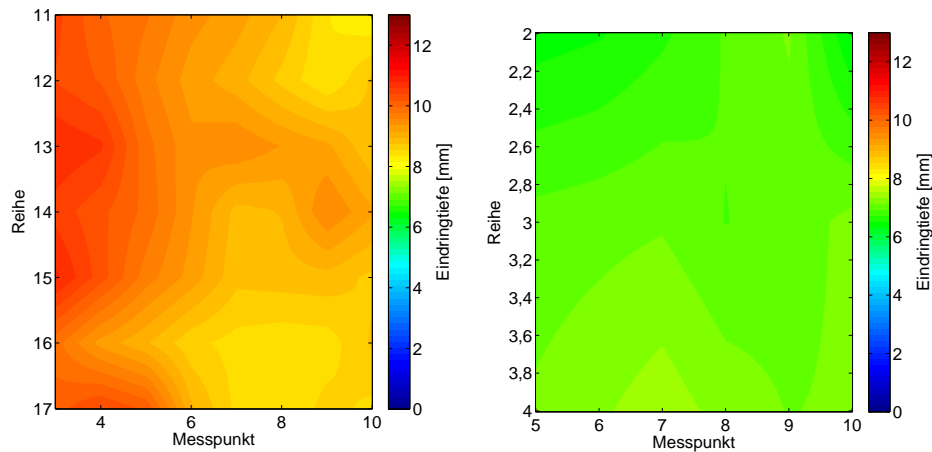


Abbildung 3.12: Zweidimensionale Darstellung der Mittelwerte der maximalen Eindringtiefen des Lobus sin. lat. im nicht perfundierten Zustand: vergrößerter Ausschnitt der Mittelwerte der maximalen Eindringtiefe im Leberlappenzentrum (links) und am Leberlappenrand (rechts)

Die zweidimensionale grafische Darstellung des Lobus sin. lat. der Messungen im nicht perfundierten Zustand der Schweineleber zeigt Unterschiede der Eindringtiefen zwischen Leberlappenzentrum und Lappenperipherie. Im Zentrum des Leberlappens dringt der Indenter weiter in das Leberparenchymgewebe ein, der Mittelwert der maximalen Eindringtiefe ist hier größer.

Medialer Teil des linken Leberlappens

In Abb. 3.13 sind die Mittelwerte der maximalen Eindringtiefen für den medialen Anteil des linken Leberlappens abgebildet. Abb. 3.14 zeigt auf der linken Darstellung einen vergrößerten Ausschnitt aus dem Leberlappenzentrum (Messreihe 9 bis 12, Messpunkt 2 bis 6). Rechts daneben befindet sich ein vergrößerter Ausschnitt aus dem Bereich Leberlappenrand (Messreihe 2 bis 4, Messpunkt 5 bis 8).

Aus den Abbildungen ist zu erkennen, dass es auch am medialen Teil des linken Leberlappens Unterschiede in den Mittelwerten der maximalen Eindringtiefe zwischen Messpunkten am Leberlappenrand und Punkten im Leberlappenzentrum gibt. Am Leberlappenrand werden Eindringtiefen im blauen (2 mm) bis grünen (6 mm) Bereich erreicht, wohingegen die Eindringtiefen im Leberlappenzentrum im roten (10 bis 12 mm) Bereich liegen.

Bei den zweidimensionalen grafischen Darstellung des Lobus sin. med. der Messungen im nicht perfundierten Zustand der Schweineleber lassen sich Unterschiede der Eindring-

3 Ergebnisse

tiefen zwischen Leberlappenzentrum und Lappenperipherie feststellen. Im Zentrum des Leberlappens ist die Eindringtiefe des Indenters größer als am Leberlappenrand.

Ausgehend von den Referenzdaten der nicht perfundierten Messung wurden anschließend zweidimensionale Darstellungen der Messungen bei 3 und 8 mmHg erstellt.

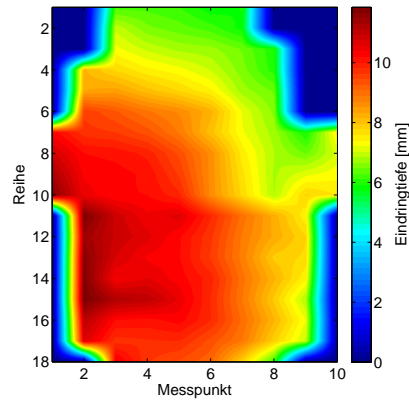


Abbildung 3.13: Zweidimensionale Darstellung der Mittelwerte der maximalen Eindringtiefen des Lobus sin. med. im nicht perfundierten Zustand: Gesamtdarstellung des Lobus sin. med.

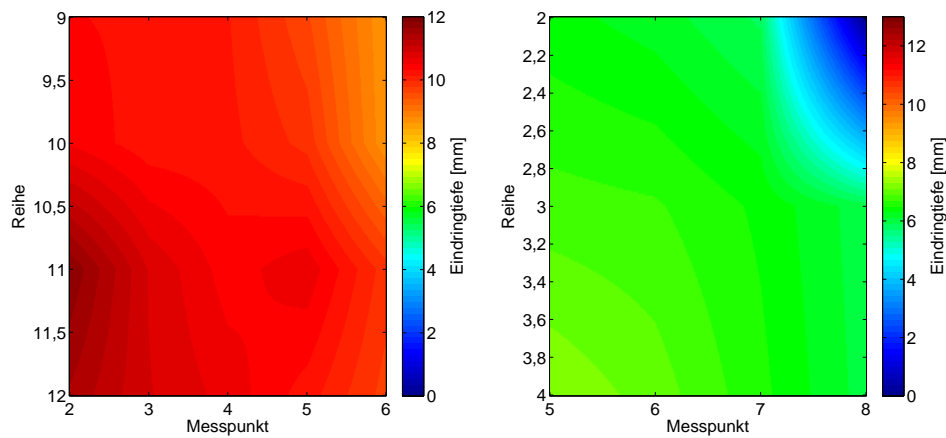


Abbildung 3.14: Zweidimensionale Darstellung der Mittelwerte der maximalen Eindringtiefen des Lobus sin. med. im nicht perfundierten Zustand: vergrößerter Ausschnitt der Mittelwerte der maximalen Eindringtiefe im Leberlappenzentrum (links) und am Leberlappenrand (rechts)

3.4.3 Messung der Leber bei 3 mmHg

Lateraler Anteil des linken Leberlappens

Abb. 3.15 zeigt die schematische Darstellung der maximalen Eindringtiefen des Lobus sin. lat. für die Messung bei einem angelegten Perfusionsdruck von 3 mmHg. In Abb. 3.16 werden jeweils ein vergrößerter Ausschnitt aus den Bereichen Leberlappenzentrum (links) und Leberlappenrand (rechts) dargestellt.

Die Abbildungen zeigen, dass die maximalen Eindringtiefen im Leberlappenzentrum im roten (10 bis 12 mm) Bereich und die Eindringtiefen am Leberlappenrand im grünen (6 mm) bis gelben (8 mm) Bereich dargestellt werden.

Auch bei der Messung bei einem Perfusionsdruck von 3 mmHg zeigen die zweidimensionalen Darstellungen des lateralen linken Leberlappens Unterschiede in den Mittelwerten der maximalen Eindringtiefen zwischen Leberlappenzentrum und Lappenrand. Im Zentrum des Lappens ist die Eindringtiefe größer, der Indenter dringt tiefer in das Lebergewebe ein als im Randbereich.

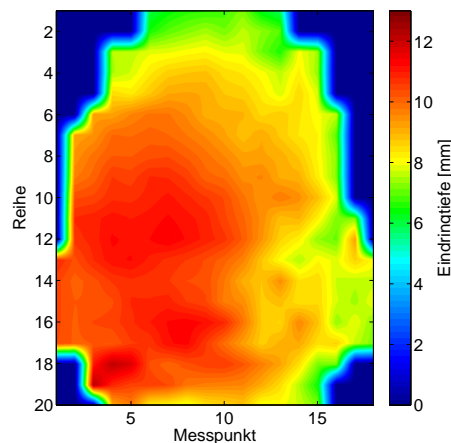


Abbildung 3.15: Zweidimensionale Darstellung der Mittelwerte der maximalen Eindringtiefen des Lobus sin. lat. bei einem Perfusionsdruck von 3 mmHg: Gesamtdarstellung des Lobus sin. lat.

3 Ergebnisse

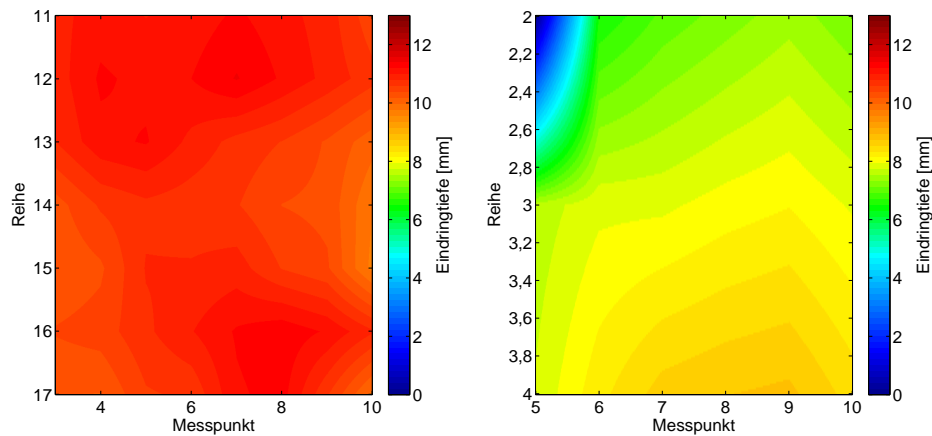


Abbildung 3.16: Zweidimensionale Darstellung der Mittelwerte der maximalen Eindringtiefen des Lobus sin. lat. bei einem Perfusionsdruck von 3 mmHg; vergrößerter Ausschnitt der Mittelwerte der maximalen Eindringtiefe im Leberlappenzentrum (links) und am Leberlappenrand (rechts)

Medialer Anteil des linken Leberlappens

Abb. 3.17 zeigt die Mittelwerte der maximalen Eindringtiefe für die Gesamtübersicht des Lobus sin. med. bei der Messung mit einem Perfusionsdruck von 3 mmHg. Die vergrößerten Ausschnitte aus den Bereichen Leberlappenzentrum (links) und Leberlappenrand (rechts) sind in Abb. 3.18 dargestellt.

Auf der Gesamtübersicht des Leberlappens werden die Eindringtiefen im Leberlappenzentrum im roten (10 bis 12 mm) Bereich, am Leberlappenrand im grünen (6 mm) bis gelben (8 mm) Bereich dargestellt.

Auch beim medialen Anteil des linken Leberlappens ist bei der Messung bei 3 mmHg ein Unterschied der Eindringtiefe des Indenters zwischen Zentrum und Peripherie festzustellen. Die Eindringtiefe ist im Leberlappenzentrum größer als am Leberlappenrand.

3 Ergebnisse

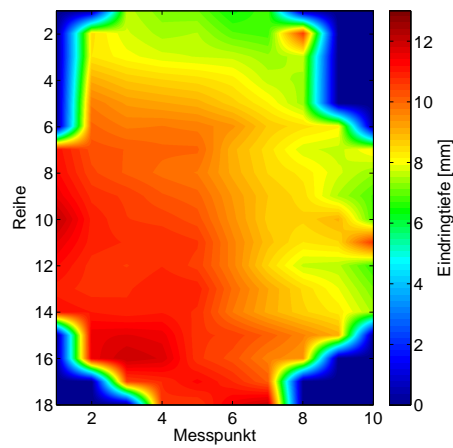


Abbildung 3.17: Zweidimensionale Darstellung der Mittelwerte der maximalen Eindringtiefen des Lobus sin. med. bei einem Perfusionsdruck von 3 mmHg: Gesamtdarstellung des Lobus sin. med.

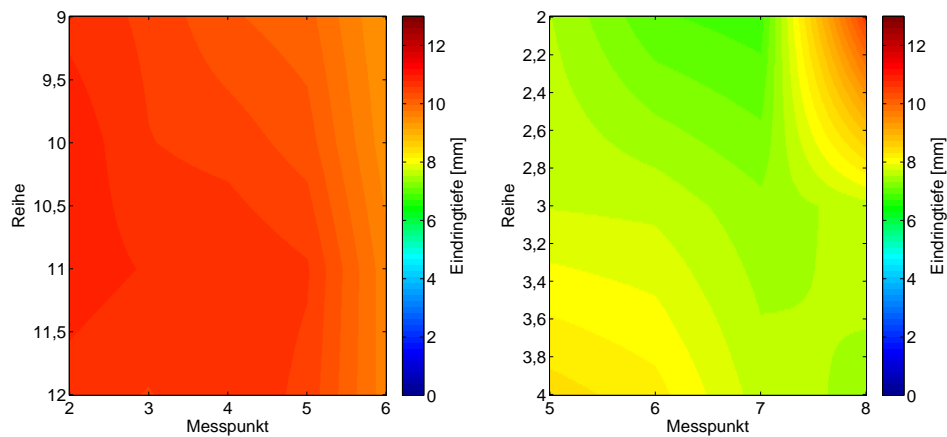


Abbildung 3.18: Zweidimensionale Darstellung der Mittelwerte der maximalen Eindringtiefen des Lobus sin. med. bei einem Perfusionsdruck von 3 mmHg: vergrößerter Ausschnitt der Mittelwerte der maximalen Eindringtiefe im Leberlappenzentrum (links) und am Leberlappenrand (rechts)

3.4.4 Messung der Leber bei 8 mmHg

Lateraler Anteil des linken Leberlappens

In Abb. 3.19 werden die Eindringtiefen für die Messung bei 8 mmHg Perfusionsdruck für den Lobus sin. lat. dargestellt. Abb. 3.20 zeigt dementsprechend die vergrößerten Ausschnitte aus den Bereichen Leberlappenzentrum (links) und Leberlappenrand (rechts).

Die Abbildungen zeigen im Leberlappenzentrum Eindringtiefen im gelben (8 mm) bis roten (12 mm) Bereich, am Lappenrand im grünen (6 mm) bis gelben (8 mm) Bereich.

Auch die zweidimensionale Darstellung des lateralen Anteils des linken Leberlappens bei einem Perfusionsdruck von 8 mmHg zeigt Unterschiede in den Mittelwerten der maximalen Eindringtiefen zwischen Leberlappenzentrum und Lappenrand. An Messpunkten im Zentrum des Lappens dringt der Indenter tiefer in das Lebergewebe ein als an Messpunkten im Randbereich. Die Eindringtiefe ist an Messpunkten am Lappenrand geringer.

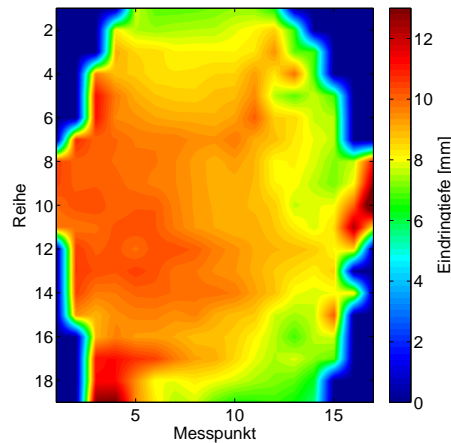


Abbildung 3.19: Zweidimensionale Darstellung der Mittelwerte der maximalen Eindringtiefen des Lobus sin. lat. bei einem Perfusionsdruck von 8 mmHg; Gesamtdarstellung des Lobus sin. lat.

3 Ergebnisse

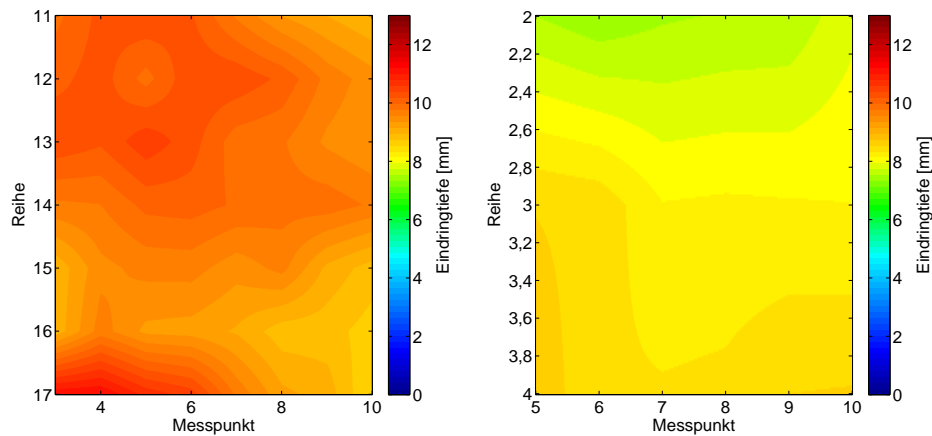


Abbildung 3.20: Zweidimensionale Darstellung der Mittelwerte der maximalen Eindringtiefen des Lobus sin. lat. bei einem Perfusionsdruck von 8 mmHg; vergrößerter Ausschnitt der Mittelwerte der maximalen Eindringtiefe im Leberlappenzentrum (links) und am Leberlappenrand (rechts)

Medialer Anteil des linken Leberlappens

Abb. 3.21 zeigt die Ergebnisse der Eindringtiefen der Gesamtgarstellung des Lobus sin. med. bei einem Perfusionsdruck von 8 mmHg. Vergrößerte Ausschnitte aus dem Bereich Leberlappenzentrum (links) und Leberlappenrand (rechts) werden in Abb. 3.22 dargestellt.

Es wird ersichtlich, dass die Mittelwerte der maximalen Eindringtiefen im Leberlappenzentrum gelben (8 mm) bis orangen (9 mm) Bereich dargestellt werden. Am Leberlappenrand liegen die maximalen Eindringtiefen im blauen (2 mm) bis gelben (8 mm) Bereich.

Es kann festgestellt werden, dass sich auch in der Darstellung der Ergebnisse des medialen Anteils des linken Leberlappens Unterschiede in der Eindringtiefe zwischen Leberlappenzentrum und Lappenrand darstellen lassen. Auch hier dringt der Indenter im Zentrum des Lappens tiefer in das Lebergewebe ein als im Randbereich des Leberlappens.

3 Ergebnisse

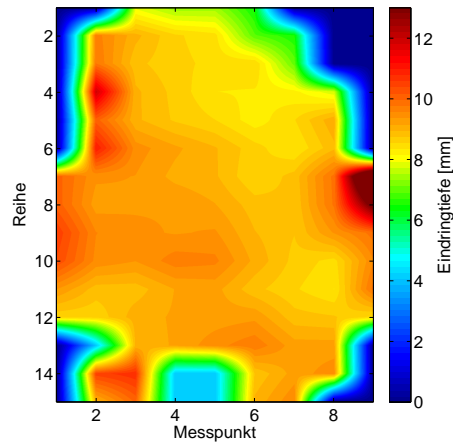


Abbildung 3.21: Zweidimensionale Darstellung der Mittelwerte der maximalen Eindringtiefen des Lobus sin. med. bei einem Perfusionsdruck von 8 mmHg: Gesamtdarstellung des Lobus sin. med.

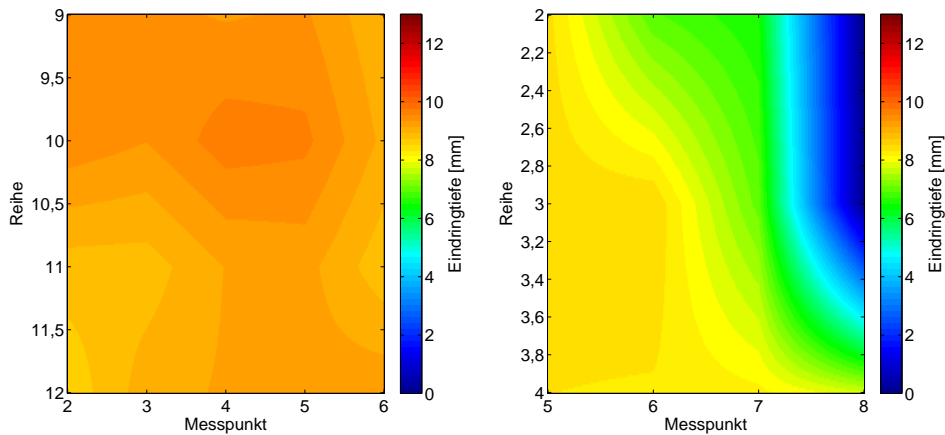


Abbildung 3.22: Zweidimensionale Darstellung der Mittelwerte der maximalen Eindringtiefen des Lobus sin. med. bei einem Perfusionsdruck von 8 mmHg: vergrößerter Ausschnitt der Mittelwerte der maximalen Eindringtiefe im Leberlappenzentrum (links) und am Leberlappenrand (rechts)

3.4.5 Zusammenfassung

Die Mittelwerte der maximalen Eindringtiefen des lateralen und medialen Leberlappens bei der nicht perfundierten und mit 3 mmHg bzw. 8 mmHg perfundierten Leber wurden als einzelne zweidimensionale Grafiken dargestellt. Es wurden Übersichtsdarstellungen der gesamten Leberlappen sowie vergrößerte Ausschnitte aus den Bereichen Leberlappenzentrum und Leberlappenrand für jede Perfusionsbedingung erstellt. Hierbei konnten topografische Unterschiede der Eindringtiefe gezeigt werden. Unter allen Perfusionsbedingungen ließen sich Unterschiede der Eindringtiefe innerhalb der Gesamtdarstellung eines Leberlappens zwischen Leberlappenrand und Leberlappenzentrum nachweisen. Diese konnten durch die vergrößerten Ausschnitte aus dem Leberlappenzentrum und Leberlappenrand bestätigt werden. Im Zentrum des Leberlappens ist die Eindringtiefe größer, hier kann der Indenter tiefer in das Parenchymgewebe eindringen. Der Leberlappenrand verhält sich steifer als das Leberlappenzentrum, die maximale Eindringtiefe ist am Lappenrand geringer.

Dies zeigt, dass sich die in Kapitel 3.2 aufgezeigten Trends des Materialverhaltens an exemplarisch ausgewählten Messpunkten einzelner Versuchsobjekte auf die aus allen Messungen gemittelten Daten übertragen lassen. Es konnte des Weiteren nachgewiesen werden, dass der laterale und der mediale Anteil des linken Leberlappens in den topografischen Unterschieden eine Analogie der Ergebnisse zeigten. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass diese Beobachtungen nicht für einen Lappen der Schweineleber gelten, sondern auch auf die restlichen Lappen des Organes übertragbar sind.

Hierbei ist anzumerken, dass sich der laterale und der mediale Anteil des linken Leberlappens in ihrer Anatomie unterscheiden. Dies erklärt individuelle Abweichungen der beiden Lappenanteile.

3.5 Vergleich der maximalen Eindringtiefen

Mit Hilfe der zweidimensionalen Darstellung der Mittelwerte der maximalen Eindringtiefe konnten in Kapitel 3.4 topografische Unterschiede der Eindringtiefe gezeigt werden. Im Folgenden werden die Eindringtiefen der Messungen an der Leber im nicht perfundierten Zustand mit den Messungen im perfundierten Zustand verglichen. Außerdem werden die Eindringtiefen der Messungen unter 3 und 8 mmHg miteinander in Beziehung gesetzt. Hierbei werden jeweils die beiden topografischen Regionen der Leberlappen miteinander verglichen.

3.5.1 Maximale Eindringtiefen am Leberlappenrand

In Kapitel 3.2 zeigten sich in den Kraft-Weg-Verläufen Unterschiede der Eindringtiefe zwischen den angelegten Perfusionsdrücken vor allem im Bereich des Leberlappenzen-trums. Am Leberlappenrand hingegen konnten in den Kraft-Weg-Verläufen nur gering-füige Unterschiede in der Eindringtiefe zwischen den verschiedenen Messbedingungen nachgewiesen werden. Für die dargestellten Kraft-Weg-Verläufe wurden exemplarische Messpunkte einzelner Messobjekte herausgegriffen. Um zu zeigen, ob sich diese Beobach-tung auf alle Versuche übertragen lässt, wurden nach der Datenaggregation aller Mes-sungen die Mittelwerte der Eindringtiefen für den Bereich Leberlappenrand ermittelt. Hierfür wurden Messdaten aller Versuche verwendet, die an Messpunkten im topogra-fischen Bereich Leberlappenrand gemessen wurden. Tab. 3.2 zeigt die Mittelwerte der Eindringtiefen der nicht perfundierten und perfundierten Messungen am Lappenrand.

Tabelle 3.2: Vergleich der Mittelwerte der Eindringtiefen im Leberlappenrand beider Le-berlappen; Mittelwert \bar{x} der Eindringtiefe in mm; Standardabweichung des Mittelwerts $\sigma(\bar{x})$ in mm

		Lateraler Anteil		Medialer Anteil	
		\bar{x} in mm	$\sigma(\bar{x})$ in mm	\bar{x} in mm	$\sigma(\bar{x})$ in mm
Nicht perfundiert	0 mmHg	6,98	0,90	6,46	0,66
	3 mmHg	7,91	0,94	7,64	1,55
Perfundiert	8 mmHg	8,11	0,94	7,82	1,72

Zum anschaulicheren Vergleich der Eindringtiefen am Leberlappenrand wurden Säulen-diagramme der nicht perfundierten Messung sowie der beiden perfundierten Messbedin-gungen erstellt. Abb. 3.23 stellt die maximalen Eindringtiefen für den lateralen linken Leberlappen dar. In Abb. 3.24 sind die Ergebnisse für den medialen Anteil des Leberlap-pens zu sehen.

3 Ergebnisse

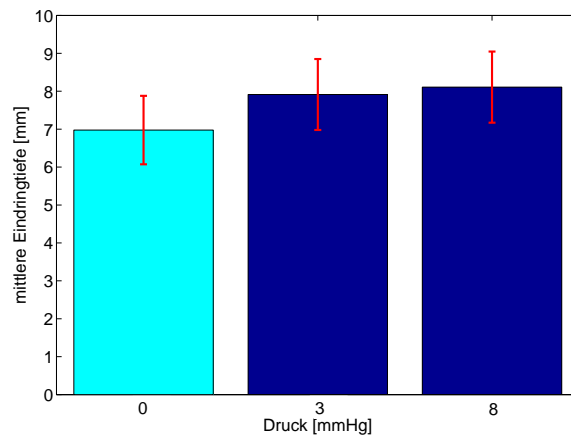


Abbildung 3.23: Vergleich der maximalen Eindringtiefen am Leberlappenrand des Lobus sin. lat.

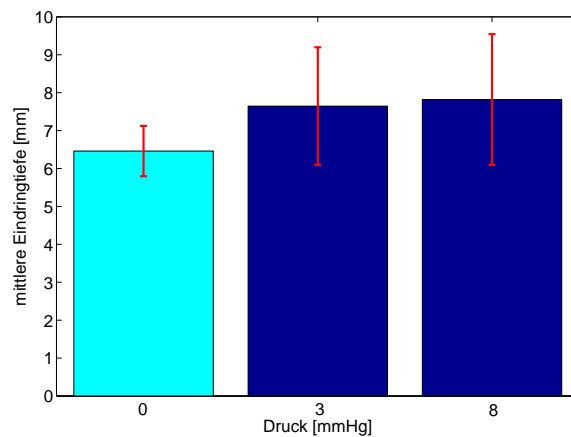


Abbildung 3.24: Vergleich der maximalen Eindringtiefen am Leberlappenrand des Lobus sin. med.

Vergleich nicht perfundierte Leber und perfundierte Leber am Leberlappenrand

Lateraler Anteil des linken Leberlappens

Tab. 3.2 und Abb. 3.23 zeigen, dass der Mittelwert der maximalen Eindringtiefe am Lobus sin. lat. bei der nicht perfundierten Referenzmessung kleiner ist als bei den beiden Messungen mit angelegtem Perfusionsdruck. Der Mittelwert der maximalen Eindringtiefe liegt bei der Referenzmessung bei 6,98 mm. Bei der Messung mit 3 mmHg liegt der Wert

3 Ergebnisse

bei 7,91 mm, bei 8 mmHg steigt der Mittelwert der maximalen Eindringtiefe auf 8,11 mm an. In Absolutzahlen liegen die Differenz bei 0,93 mm (3 mmHg) und 1,13 mm. Bezieht man die Veränderungen auf die Referenzmessung bei 0 mmHg so steigt bei einem Druck von 3 mmHg die maximale Eindringtiefe im Vergleich zur Referenzmessung 13 % an. Bei einem Perfusionsdruck von 8 mmHg steigt die Eindringtiefe um 16 % des Ausgangswertes an. Die nicht perfundierte Schweineleber verhält sich am Leberlappenrand steifer als das perfundierte Organ.

Medialer Anteil des linken Leberlappens

Tab. 3.2 für den Lobus sin. med. zeigt, dass auch an diesem Leberlappen der Mittelwert der maximalen Eindringtiefe bei der nicht perfundierten Refrenzmessung geringer ist als die Mittelwerte der beiden perfundierten Messungen. In Abb. 3.24 wird dies grafisch dargestellt. Der Mittelwert der maximalen Eindringtiefe liegt bei der Referenzmessung bei 6,46 mm. Bei der Messung mit 3 mmHg liegt der Wert bei 7,64 mm. Bei 8 mmHg steigt der Mittelwert der maximalen Eindringtiefe auf 7,82 mm an. Die Differenz liegt bei 1,18 mm (3 mmHg) bzw. 1,36 mm (8 mmHg). Setzt man auch diese Zahlen in Bezug zur Referenzmessung, so führt das Anlegen eines Perfusionsdruckes von 3 mmHg zu einer um 18 % des Ausgangswertes angestiegenen Eindringtiefe. Bei einem Druck von 8 mmHg steigt die Eindringtiefe um 21 % des Wertes der nicht perfundierten Messung an. Das nicht perfundierte Organ zeigt ein steiferes Verhalten als die perfundierte Schweineleber.

Vergleich beider Leberlappen

Beim Vergleich der Eindringtiefen am Leberlappenrand des Lobus sin. lat. und med. lässt sich dieselbe Beobachtung feststellen. Das nicht perfundierte Organ verhält sich steifer als die perfundierte Schweineleber. Am Lobus sin. lat. steigt die Eindringtiefe um 13 % bzw. um 16 % im Vergelich zum Ausgangswert an. Am Lobus sin. med. fällt der Anstieg mit 18 % und 21 % ähnlich aus. In Absolutzahlen liegen die Veränderung im Bereich weniger Millimeter.

Vergleich der Messungen bei 3 und 8 mmHg

Lateraler Anteil des linken Leberlappens

Tab. 3.2 und Abb. 3.23 zeigen, dass sich die Eindringtiefen am Lobus sin. lat. zwischen den beiden angelegten Perfusionsdrücken nur gering voneinander unterscheiden. Bei 3 mmHg liegt der Wert bei 7,91 mm, bei 8 mmHg bei 8,11 mm. Die absolute Differenz beträgt 0,20 mm.

Medialer Anteil des linken Leberlappens

Auch am Lobus sin. med. zeigt sich in Tab. 3.2 und Abb. 3.24, dass die Unterschiede der Messungen mit 3 mmHg und 8 mmHg nur sehr gering sind. Der Mittelwert der maximalen Eindringtiefe liegt bei 7,64 mm (3 mmHg) bzw. 7,82 mm (8 mmHg), die Differenz beträgt 0,18 mm.

Vergleich beider Leberlappen

Am Leberlappenrand des Lobus sin. lat. und med. zeigen sich zwischen den beiden perfundierten Messbedingungen kaum Unterschiede im Mittelwert der maximalen Eindringtiefen.

3.5.2 Maximale Eindringtiefen im Leberlappenzentrum

Analog zum Leberlappenrand wurden auch für das Leberlappenzentrum die Mittelwerte der maximalen Eindringtiefen aller Messungen für diesen topografischen Bereich ermittelt. Hierfür wurden Messdaten verwendet, die an Messpunkten im Leberlappenzentrum gemessen wurden. Diese werden in Tab. 3.3 gezeigt. Es wurden Daten aller Lebern für die Berechnung der Mittelwerte sowie der Standardabweichung verwendet. Die Verschiedenheit der unterschiedlichen Messobjekte erklärt die relativ große Standardabweichung. Für einen anschaulichen grafischen Vergleich wurden aus diesen Daten Säulendiagramme erstellt. Abb. 3.25 stellt dies für den lateralen Anteil, Abb. 3.26 für den medialen Anteil des linken Leberlappens dar.

Tabelle 3.3: Vergleich der Mittelwerte der Eindringtiefen im Leberlappenzentrum beider Leberlappen; Mittelwert \bar{x} der Eindringtiefe in mm; Standardabweichung des Mittelwerts $\sigma(\bar{x})$ in mm

		Lateraler Anteil		Medialer Anteil	
		\bar{x} in mm	$\sigma(\bar{x})$ in mm	\bar{x} in mm	$\sigma(\bar{x})$ in mm
Nicht perfundiert	0 mmHg	9,19	1,49	9,78	0,94
Perfundiert	3 mmHg	10,68	1,59	10,22	0,85
	8 mmHg	9,56	1,12	9,24	0,83

3 Ergebnisse

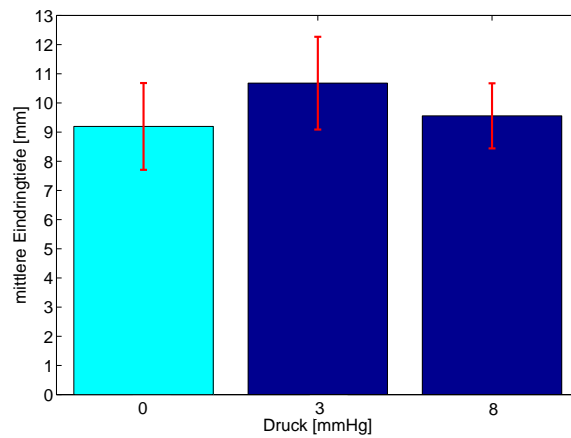


Abbildung 3.25: Vergleich der maximalen Eindringtiefen im Leberlappenzentrum des Lobus sin. lat.

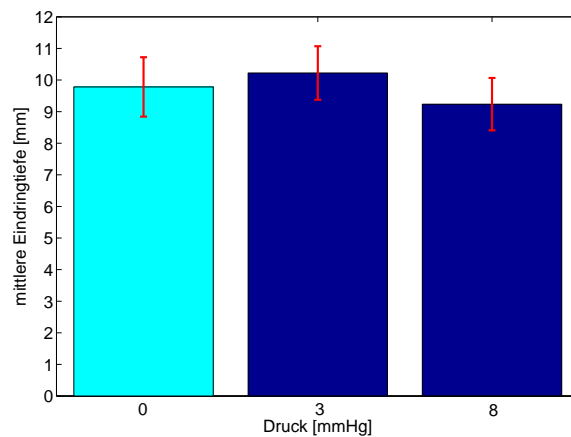


Abbildung 3.26: Vergleich der maximalen Eindringtiefen im Leberlappenzentrum des Lobus sin. med.

Vergleich nicht perfundierte Leber und perfundierte Leber im Leberlappenzentrum Lateraler Anteil des linken Leberlappens

Tab. 3.3 zeigt, dass der Mittelwert der maximalen Eindringtiefe am Lobus sin. lat. der nicht perfundierten Referenzmessung mit 9,19 mm geringer ist als die Eindringtiefen bei den beiden perfundierten Zuständen des Organes. Bei 3 mmHg liegt der Wert bei 10,68 mm, bei 8 mmHg bei 9,56 mm. Die Differenz beträgt bei der Messung mit 3mmHg

3 Ergebnisse

1,49 mm, bei der Messung mit 8 mmHg 0,37 mm. Setzt man diese Zahlen in Bezug auf die Referenzmessung, so steigt die Eindringtiefe bei 3 mmHg im Vergleich zur nicht perfundierten Messung um 16 %, bei 8 mmHg um 4 % an. Abb. 3.25 veranschaulicht die Eindringtiefen als Säulendiagramm.

Der Unterschied am Leberlappenzentrum des Lobus sin. lat. ist zwischen der Referenzmessung und der Messung bei 3 mmHg stärker ausgeprägt.

Medialer Anteil des linken Leberlappens

Tab. 3.3 und Abb. 3.26 zeigen, dass beim Lobus sin. med. der Mittelwert der maximalen Eindringtiefe im nicht perfundierten Zustand zwischen den Werten der Messungen am perfundierten Organ liegt. Bei der Referenzmessung liegt die Eindringtiefe bei 9,78 mm, bei 3 mmHg bei 10,22 mm, bei 8 mmHg jedoch nur bei 9,24 mm. Die Differenzen liegen bei 0,44 mm (3 mmHg) bzw. 0,54 mm (8 mmHg). Bei einem Anlegen von 3 mmHg Perfusionsdruck steigt der Mittelwert der maximalen Eindringtiefe leicht an, bei 8 mmHg fällt er im Vergleich zur Referenzmessung leicht ab.

Vergleich beider Leberlappen

Vergeicht man die Referenzmessung mit den Messungen unter Perfusionsdruck zeigen sich im Leberlappenzentrum divergente Ergebnisse. Das nicht perfundierte Organ verhält sich gering steifer als die Messungen mit 3 mmHg an beiden Leberlappen. Bei einem Perfusionsdruck von 8 mmHg unterscheiden sich die Messungen an den beiden Leberlappen. Am Lobus sin. lat. steigt der Mittelwert der maximalen Eindringtiefe leicht an, beim Lobus sin. med. fällt der Wert leicht ab.

Vergleich der Messungen bei 3 und 8 mmHg im Leberlappenzentrum

Lateraler Anteil des linken Leberlappens

Die mittlere Eindringtiefe liegt bei der Messung bei 3 mmHg bei 10,68 mm und bei 8 mmHg bei 9,56 mm (siehe Tab. 3.3). Die Differenz beträgt 1,12 mm. Setzt man diese Differenz in Bezug auf die Messung bei einem Perfusionsdruck von 3 mmHg so sinkt der Mittelwert der maximalen Eindringtiefe sinkt bei der Messung bei 8 mmHg um 10 % ab. Dies wird in Abb. 3.25 veranschaulicht. Das Organ verhält sich bei der Messung mit dem höheren Perfusionsdruck dementsprechend steifer.

Medialer Anteil des linken Leberlappens

Tab. 3.3 zeigt, dass auch beim Lobus sin. med. die Eindringtiefe bei der Messung bei 8 mmHg mit 9,24 mm kleiner ist als bei der Messung bei 3 mmHg mit 10,22 mm. Abb. 3.26 stellt dies bildlich dar. Bei 8 mmHg fällt der Mittelwert der maximalen Eindringtiefe im Vergleich zur Messung bei 3 mmHg um 10 % ab. Die unter dem größeren Perfusionsdruck gemessene Leber verhält sich somit steifer.

Vergleich beider Leberlappen

Beim Vergleich der maximalen Eindringtiefen im Leberlappenzentrum des medialen und des lateralen Anteils des linken Leberlappens unter den beiden angebrachten Perfusionsbedingungen lässt sich ein einheitliches Verhalten des Leberparenchymgewebes auf die Erhöhung des Perfusionsdruckes feststellen: bei der Messung mit dem höheren Perfusionsdruck sinkt der Mittelwert der maximalen Eindringtiefen des Indenters bei beiden Lappen um jeweils 10 % des Wertes der Messung bei 3 mmHg ab. Die mit dem höheren Perfusionsdruck befüllte Leber verhält sich steifer als das Organ unter einem niedrigen Perfusionsdruck.

3.5.3 Zusammenfassung

Es zeigten sich Unterschiede im Mittelwert der maximalen Eindringtiefe innerhalb jeweils eines Leberlappens zwischen dem Leberlappenrand und Leberlappenzentrum. Diese Ergebnisse zeigten sich einheitlich über alle Messungen. Am Leberlappenrand verhielt sich das Leberparenchymgewebe steifer als am Leberlappenzentrum.

Im topografischen Bereich Leberlappenrand ließen sich Unterschiede zwischen der nicht perfundierten Messung und der Messung mit einem angelegten Perfusionsdruck nachweisen. Das Gewebe am Leberlappenrand verhielt sich beim nicht perfundierten Organ steifer als bei der perfundierten Scheineleber. Die Differenzen lagen in Absolutzahlen im Bereich weniger Millimeter. Am Leberlappenrand zeigten sich zwischen den beiden perfundierten Messbedingungen kaum Unterschiede im Mittelwert der maximalen Eindringtiefen.

Im Leberlappenzentrum zeigten sich divergente Ergebnisse im Vergleich der Referenzmessung zur den Messungen am perfundierten Organ. Beim Vergleich der Messungen bei 3 mmHg und 8 mmHg im Leberlappenzentrum konnte ein einheitlicher Trend gefunden werden. Die mit 8 mmHg befüllte Leber verhielt sich steifer als das Organ unter einem Perfusionsdruck von 3 mmHg.

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse des vorgestellten experimentellen Protokolls interpretiert und in den Zusammenhang zur aktuellen Literatur gestellt.

4 Diskussion

Kann ein Operateur ohne Tastsinn operieren? Diese von Basdogan gestellte Frage wurde in Kapitel 1.1 dieser Arbeit aufgeworfen (Basdogan 2009). Der Tastsinn eines Chirurgen ist von großer Bedeutung für die Beurteilung von Weichteilgewebe in der Chirurgie. In den letzten Jahren kommen minimal invasive Operationstechniken wie in vielen medizinischen Bereichen auch in der Viszeralchirurgie immer häufiger zum Einsatz. Die minimal invasive Chirurgie hat gegenüber der konventionellen Chirurgie bei korrekter Indikationsstellung und Durchführung eine Vielzahl von Vorteilen. Einer der Nachteile der minimal invasiven Operationstechniken liegt im eingeschränkten Tastsinn des Operateurs. Dies kann durch haptisches Feedback, das in minimal invasive Instrumente einprogrammiert wird, sowie durch Erlernen von chirurgischen Fertigkeiten an Operationssimulatoren kompensiert werden. Eine mögliche Antwort auf die von Basdogan gestellte Frage ist somit diese: durch moderne medizinische Technik sollte sichergestellt werden, dass ein Operateur niemals ohne Tastsinn operieren muss. Heutzutage kann der Tastsinn eines Chirurgen dank des technischen Fortschritts der letzten Jahre durch Erlernen am Operationssimulator oder durch haptisches Feedback in Instrumenten bereitgestellt werden. Da sich die minimal invasiven Operationstechniken stetig weiterentwickeln, müssen auch die Entwicklung der Simulatoren sowie die Programme von haptischem Feedback ständig weiter erforscht werden. Hierfür ist die Charakterisierung von biologischem Weichteilgewebe grundlegend. Experimentell ermittelte Daten zur Beschreibung des Materialverhaltens von biologischem Weichteilgewebe sind die Grundlage um das mechanische Verhalten des Gewebes verstehen und realistisch simulieren zu können. Aktuell gibt es keine umfassende Datenbank über die Materialeigenschaften von Weichteilgewebe unter verschiedenen Versuchsbedingungen (Ahn und Kim 2010). Insbesondere der Einflussfaktor Perfusion auf stark durchblutete Weichteilgewebe ist bis heute noch nicht hinreichend erforscht.

Ziel dieser Dissertation war die Erforschung der Materialeigenschaften von biologischem Weichteilgewebe am Tiermodell der Schweineleber, wobei im besonderen auf den Einfluss der Perfusion eingegangen wurde. Hierfür wurden Indenterversuche unter *ex vivo* Bedingungen durchgeführt.

Im folgenden Abschnitt werden die mit dem vorgestellten experimentellen Versuchsauf-

bau gewonnenen Daten diskutiert, interpretiert und deren Bedeutung für die weitere Forschung an Materialeigenschaften von Weichteilgewebe herausgearbeitet. Dabei wird auf die in der Einführung dieser Arbeit aufgeworfenen Fragestellungen eingegangen.

4.1 Viskoelastisches Materialverhalten des Lebergewebes

Biologisches Weichteilgewebe zeigt ein viskoelastisches Verhalten (Fung 1993). Viskoelastisches Materialverhalten zeichnet sich durch Kriechen, Spannungsrelaxation und Hysterese der Spannungs-Dehnungskurve aus (Fung 1993). In den durchgeführten Versuchen konnte eine Hysterese der Kraft-Weg-Verläufe unter Belastung und Entlastung nachgewiesen werden (siehe Abb. 3.2 bis Abb. 3.6). Dieses Verhalten war auf das gesamte Lebergewebe übertragbar. Es konnte somit gezeigt werden, dass das Lebergewebe viskoelastische Eigenschaften besitzt. Dies geht konform mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen sowie materialwissenschaftlicher Lehrbücher (Fung 1993, Kauer 2001, Brouwer et al. 2001, Wex et al. 2014a).

4.2 Unterschiede im Materialverhalten des perfundierten und nicht perfundierten Lebergewebes

In Kapitel 1.1 wurde die Frage aufgeworfen ob Unterschiede im Materialverhalten der perfundierten und der nicht perfundierten Leber existieren. Dies ist von Bedeutung für die Durchführung von wissenschaftlichen Versuchen und die Interpretation von experimentellen Daten. Verschiedene Studien in der Literatur beschäftigen sich mit dem Einfluss der Perfusion auf Materialeigenschaften. Es herrschen unterschiedliche Ansichten über den Einfluss der Perfusion auf experimentelle Daten von biologischem Gewebe. Die Arbeitsgruppe um Gefen und Margulies konnte durch Indenterversuche am Schweinehirn das Konzept stützen, dass die Perfusion die Steifigkeit von vitalem Hirngewebe nicht beeinflusst (Gefen und Margulies 2004). Durch Indenterexperimente konnte die Arbeitsgruppe um Kerdok hingegen nachweisen, dass sich vor allem die elastischen und viskosen Eigenschaften der Schweineleber von der Perfusion abhängig zeigten. Die nicht perfundierte Schweineleber verhielt sich steifer und viskoser als das Organ unter perfundierten *in vivo* Bedingungen. In ihrer Studie konnten die Forscher außerdem zeigen, dass die mechanischen Eigenschaften der *ex vivo* perfundierten Schweineleber den Eigenschaften des Organes *in vivo* glichen. Sie führten des Weiteren an, dass die Leber eine höhere Volumenfraktion Blut führt als Hirngewebe und kamen zu dem Schluss, dass der Einfluss der Perfusion auf Materialeigenschaften vom Organ abhängig ist (Kerdok et al 2006).

4 Diskussion

Auch die Arbeitsgruppe um Mazza konnte durch einen Vergleich von Experimenten an der menschlichen Cervix und der Leber feststellen, dass ein weniger stark durchblutetes Organ wie die Cervix ein anderes mechanisches Verhalten zeigt als ein stark durchblutetes Organ wie die Leber (Mazza et al. 2006, Mazza et al. 2007).

Für die hier vorgestellten Experimente wurde die Leber als Versuchsobjekt gewählt, da sie ein sehr stark durchblutetes viszerales Gewebe im menschlichen Organismus sowie im Organismus des Schweines ist. Im Folgenden soll der Einfluss der Perfusion auf Materialeigenschaften am Beispiel der Schweineleber diskutiert werden.

Sollten sich keine Unterschiede im Materialverhalten der Leber zwischen perfundiertem und nicht perfundiertem Zustand nachweisen lassen, so ist darüber nachzudenken, ob die Perfusion in zukünftigen, experimentellen Versuchsaufbauten vernachlässigt werden kann. Dies hätte außerdem zur Folge, dass experimentell ermittelte Daten an nicht perfundiertem Lebergewebe mit geringeren Einschränkungen auf perfundiertes Organgewebe übertragen werden könnten. Dadurch würde die Durchführung von *ex vivo* Versuchen erleichtert werden, da die realitätsnahe Simulation der Perfusion des Organes oft mit Schwierigkeiten wie der Undichtigkeit des Systems oder anderen technischen Problemen verbunden ist. Des Weiteren könnte die Perfusion auch bei der Programmierung von Computersystemen für Simulatoren vernachlässigt werden, was zu einer geringeren Rechenleistung und somit zu schnelleren Berechnungen durch den Computer führen könnte.

Durch Recherche der aktuellen Literatur besteht allerdings die begründete Annahme, dass sich bei der Schweineleber als gut durchblutetes Weichteilgewebe Unterschiede im Materialverhalten zwischen dem nicht perfundierten und perfundierten Organ experimentell nachweisen lassen. Jedoch lagen die in bisherigen wissenschaftlichen Studien angebrachten portalvenösen Druckwerte über dem in der Literatur beschriebenen physiologischen Pfortaderdruck in der Schweineleber (Ottensmeyer et al 2004, Kerdok et al 2006). Daraus wird ersichtlich, dass die Charakterisierung der Materialeigenschaften von biologischem Weichteilgewebe unter physiologischen Perfusionsmodellen noch nicht hinreichend erforscht wurde.

Für die hier vorgestellten Kompressionsversuche wurde ein portalvenöser Druck von 3 und 8 mmHg gewählt. Der unter physiologischen Bedingungen in der Pfortader der Leber beim Schwein herrschende Druck liegt bei 8 ± 1 mmHg. Wie bereits erwähnt erwies es sich als technisch sehr schwierig Drücke von > 8 mmHg über die gesamte Messung bei dem ausgewählten Perfusionsmodell konstant zu halten. Es wurde somit versucht die in der Literatur beschriebenen Unterschiede im Materialverhalten zwischen nicht perfundiertem und perfundiertem biologischen Weichteilgewebe auch bei der Anbringung von geringeren, jedoch physiologischen Portaldruckwerten zu zeigen.

4 Diskussion

Beim Vergleich der ermittelten Daten der vorgestellten Experimente im nicht perfundierten und perfundierten Zustand des Organes konnten Unterschiede im Materialverhalten der Leber festgestellt werden. Diese Unterschiede zeigten sich vor allem am Leberlappenrand. Das nicht perfundierte Organgewebe des Lobus sin. lat. und med. verhielt sich am Leberlappenrand bei der Referenzmessung steifer als bei den beiden perfundierten Messbedingungen. Am lateralen linken Leberlappen stieg die maximale Eindringtiefe bei einem angebrachten Perfusionsdruck von 3 mmHg im Vergleich zur nicht perfundierten Referenzmessung um 13 %, bei einem portalvenösen Druck von 8 mmHg um 16 % des Ausgangswertes an. Beim Lobus sin. med. lagen die Anstiege der Mittelwerte der maximalen Eindringtiefen bei 18 % bei der Messung bei 3 mmHg und bei 21 % bei der Messung mit 8 mmHg. Die Absolutwerte der Differenzen zwischen den Mittelwerten der maximalen Eindringtiefen liegen im Bereich weniger Millimeter. Es darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass sich auch die Gesamteindringtiefe nur im Bereich einiger Millimeter bewegt.

Unterschiede im Materialverhalten zwischen perfundiertem und nicht perfundiertem Lebergewebe konnten vor allem im Bereich des Leberlappenrandes gezeigt werden. Im Leberlappenzentrum zeigten sich divergente Ergebnisse beim Vergleich der nicht perfundierten Referenzmessung zur den Messungen am perfundierten Organ.

Ein Erklärungsansatz hierfür könnte der Einfluss der Gipsunterlage sein, auf der die Leber für die Messungen plazierte wurde. Es wurde ein Abstand von 10 mm zu allen Rändern der einzelnen Leberlappen bei den Messungen eingehalten, um diesen Effekt so gering wie möglich zu halten. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die Messungen am Leberlappenrand, wo das Leberparenchymgewebe dünner als am Leberzentrum ist, durch die Gipsunterlage beeinflusst wurden. Möglicherweise beeinflusst diese Überlagerung die Unterschiede im Materialverhalten des Leberparenchymgewebes zwischen Leberlappenrand und Leberlappenzentrum.

Für zukünftige Experimente sollte überlegt werden, ob der Versuchsaufbau entsprechend angepasst werden kann.

In Überlegungen vor Beginn der Durchführung der Experimente wurde von der Hypothese ausgegangen, dass sich durch einen erhöhten intravasalen Druck die Materialeigenschaften des Lebergewebes verändern werden. Es wurde erwartet, dass sich die Steifigkeit des Organes durch die Perfusion erhöht und die mittlere Eindringtiefe ins Parenchymgewebe im perfundierten Zustand sinkt. In den durchgeführten experimentellen Messungen ließ sich jedoch nach Auswertung der experimentellen Daten der gegenteilige Effekt am Leberlappenrand nachweisen. Der Indenter drang tiefer in perfundiertes Lebergewebe als in nicht perfundiertes Lebergewebe ein. Die Leber verhielt sich folglich im nicht perfun-

4 Diskussion

dierten Zustand steifer als unter Perfusion.

Es wurden verschiedene Überlegungen angestellt, um Erklärungsansätze für diese Beobachtung zu finden. Bei der Befüllung des Organes mit Pufferlösung kam es zu einer deutlich sichtbaren Expansion des Parenchymgewebes. Nach Perfusion der Leber stand mehr Volumen zur Verfügung, das durch den Indenter eingedrückt werden konnte. Dies war ein ungewollter Effekt, der aus dem hier dargestellten Versuchsaufbau resultierte und der die Ergebnisse beeinflusste. Dementsprechend traten zwei gegensätzlich wirkende Effekte bei den Messungen an der perfundierten Leber auf: die durch den erhöhten intravasalen Druck erhöhte Steifigkeit des Organes und die höhere Verfügbarkeit von eindrückbarem Gewebe durch die Organexpansion. Ein Erklärungsansatz für die Ergebnisse der beschriebenen Experimente ist, dass der letztgenannte Effekt die Ergebnisse dominierte. Durch die Materialexpansion nach Befüllung mit Pufferlösung kam es zu einer höheren Verfügbarkeit eindrückbaren Lebergewebes, was dazu führte, dass der Indenter tiefer in das perfundierte Organgewebe eindringen konnte als in das nicht perfundierte Parenchym.

Es ist wünschenswert in zukünftigen experimentellen Versuchsreihen Messungen unter Perfusionsdrücken auch > 8 mmHg durchzuführen, um die Veränderung der Mittelwerte der maximalen Eindringtiefen zu beobachten. So könnte untersucht werden, ob bei der Anbringung von höheren Perfusionsdrücken der Effekt der Materialexpansion abnimmt und ein erhöhter intravasaler Druck ein steiferes Verhalten der Schweineleber bedingt.

Es schließt sich folglich die Frage an, wie der Versuchsaufbau für zukünftige Messungen verändert werden sollte, um zum einen Messungen unter weiteren Perfusionsdrücken zu ermöglichen und zum anderen Effekte wie z. B. Materialexpansion oder Beeinflussung durch den Versuchsaufbau (Gipsunterlage) zu minimieren. In den dargestellten Experimenten wurde versucht die *in vivo* Situation möglichst realitätsnah zu simulieren, weswegen das Organ mit Pufferlösung perfundiert wurde. Eine Perfusion der Lebergefäße führte zwangsläufig zu einer Expansion des Organgewebes, da das Volumen und der Druck in den Gefäßen erhöht wird. Intra- und Extravasalraum sind nicht einzeln betrachtbar, da sie durch Effekte wie Diffusion und Filtration in Beziehung zueinander stehen. Wird der intravasale Druck angehoben hat dies ebenfalls Effekte auf den Extravasalraum. Wenn die Perfusion in einem *ex vivo* Versuchsaufbau realitätsnah simuliert werden soll, kommt es somit gleichzeitig zu einem ungewollten Effekt durch diese Simulation der Perfusion, die die Ergebnisse beeinflusst. In Zukunft sollten Perfusionsmodelle entwickelt werden, mit deren Hilfe die Anbringung von portalvenösen Druckwerten > 8 mmHg technisch realisierbar ist, so dass Versuchsreihen mit unterschiedlichen Pfortaderdrücken durchgeführt werden können. Auf diese Weise kann das Verständnis der Perfusion auf biomechanisches

Verhalten von Weichteilgewebe in experimentellen Modellen weiter erforscht werden.

Dieses Verständnis ist auch von Bedeutung für die Programmierung von Operations-simulatoren, die ein realitätsnahes, haptisches Feedback bieten. Experimentell ermittelte Daten über Materialeigenschaften von Weichteilgewebe werden in mathematische Systeme integriert und somit zur Grundlage des simulierten Organverhaltens. Sollten experimentelle Daten unter Versuchsbedingungen ermittelt worden sein, die nicht die Realität im Organismus widerspiegeln, werden sie zu fälschlichen Grundlagen für simuliertes Organverhalten. Wird zum Beispiel durch einen im Experiment unphysiologisch hoch angebrachten Perfusionsdruck die Steifigkeit von Gewebe unphysiologisch hoch gemessen und Simulationen auf diesen Daten berechnet, könnten Operateure beim Training an Simulatoren einer fälschlichen Prägung unterliegen. Dies könnte dazu führen, dass sie aufgrund ihres Lernens am Simulator bei der Durchführung realer minimal invasiver Eingriffe zu viel Kraft auf die Oberfläche eines Organes aufbringen, da sie eine erhöhte Gewebesteifigkeit erwarten. Dadurch könnte das Risiko für Organverletzungen und Blutungen während Operationen erhöht sein. Diese Überlegungen zeigen, wie wichtig der Einflussfaktor Perfusion auch in Zukunft für moderne Medizintechnik sein wird.

4.3 Perfusionsdruckabhängige Veränderung im Materialverhalten des Lebergewebes

Es schließt sich nun die Fragestellung an, ob die Veränderungen im Materialverhalten eine Abhängigkeit vom Perfusionsdruck aufweisen. Wäre dies der Fall, wäre es gegebenenfalls möglich aus dem Perfusionsdruck Rückschlüsse auf das Materialverhalten des Organgewebes und umgekehrt zu ziehen. Hierzu müsste die Abhängigkeitsbeziehung zwischen Perfusionsdruck und Materialverhalten genauer definiert werden. All diese Informationen könnten in mathematische Systeme zur Programmierung von Simulatoren mit eingehen und so das realitätsnahe, haptische Feedback verfeinern. Wenn bei einem Patienten ein portalvenöser Hochdruck bekannt ist, könnte dies im Rahmen von patientenspezifischen Zusatzdaten in der präoperativen Phase in Operationssimulatoren programmiert werden. Während der Simulation des geplanten chirurgischen Eingriffes würde sich eine Leber mit portalvenösem Hochdruck steifer verhalten als eine gesunde Leber und den Operateur auf die Situation während des Eingriffes optimal vorbereiten. Wenn umgekehrt mit einem laparoskopischen Instrument eine erhöhte Steifigkeit des Lebergewebes intraoperativ als haptisches Feedback angezeigt wird, sollte der Chirurg, neben anderen möglichen malignen Diagnosen, auch das Vorliegen eines Pfortaderhochdruckes im weiteren diagnostischen Prozess bei diesem Patienten abklären. Materialeigenschaften

4 Diskussion

von Weichteilgewebe besitzen laut Mazza ein diagnostisches Potential. Folglich könnte die Evaluierung des mechanischen Verhaltens eines Gewebes zu einer genaueren Gewebeklassifikation und zur Früherkennung von Erkrankungen führen (Mazza et al 2007). Der Arbeitsgruppe um Carter gelang es bereits 2001 Unterschiede in der Steifigkeit von gesunden und erkrankten Lebern nachzuweisen (Carter et al. 2001). Bei in vivo Indenterversuchen zeigte eine Leber mit Gallengangverschluss eine mehr als doppelt so hohe Steifigkeit als die gesunden Lebern.

In der aktuellen Literatur existieren nur wenig Daten über ex vivo Experimente von biologischem Weichteilgewebe mit Perfusionsmodellen. Es werden verschiedene Perfusionsmodelle beschrieben (Ottensmeyer et al. 2004, Kerdok et al. 2006). In den erwähnten Studien wird jedoch jeweils nur ein Perfusionsdruck angebracht, so dass die Veränderung der Materialeigenschaften unter verschiedenen Perfusionsdrücken bisher noch nicht hinreichend beschrieben werden konnte.

Es wurde in den hier dargelegten Kompressionsversuchen eine Referenzmessung bei 0 mmHg durchgeführt, die die Größenordnung der zu erwartenden Messwerte bereits eingrenzen konnte. Wie bereits in Kapitel 4.2 dargelegt, konnten Unterschiede im Materialverhalten zwischen perfundiertem und nicht perfundiertem Lebergewebe vor allem im Bereich des Leberlappenrandes gezeigt werden. Beim Vergleich der beiden Messungen unter Perfusionsbedingungen zeigten sich Unterschiede vor allem im Bereich des Leberlappenzentrums. Am Leberlappenrand waren die Differenzen im Mittelwert der maximalen Eindringtiefen bei 3 mmHg und 8 mmHg sehr gering.

Beim Vergleich der beiden perfundierten Messbedingungen am Leberlappenzentrum beider Leberlappen konnte festgestellt werden, dass es bei den Messungen mit 8 mmHg zu einem Abfall der maximalen Eindringtiefe um je 10 % im Vergleich zur Messung bei 3 mmHg kommt. Im Leberlappenzentrum verhielt sich das Organ bei einem höheren Perfusionsdruck dementsprechend steifer als bei der Messung mit dem niedrigen Perfusionsdruck. Beim Anstieg des Pfortaderdruckes lies sich somit eine Zunahme der Steifigkeit beobachten. Ein Erklärungsansatz für dieses Verhalten des Leberparenchymgewebes im Zentrum des Leberlappens ist, dass der Effekt der Materialexpansion, der bereits in Kap. 4.2 erläutert wurde, durch die Anbringung des höheren Perfusionsdruckes an Einfluss auf die Messergebnisse verliert.

In Vorüberlegungen wurde davon ausgegangen, dass eine perfusionsdruckabhängige Veränderung der Materialeigenschaften der Leber nachweisbar wäre. Es wurde erwartet, dass die Steifigkeit mit steigendem Perfusionsdruck zunehmen würde und die Eindringtiefe des Indenters somit bei der Messung mit 8 mmHg abnehmen würde. Dies konnte in den vorgestellten Experimenten im Leberlappenzentrum beider Leberlappen nachge-

wiesen werden. Durch den höheren Perfusionsdruck kam es zu einer Veränderung des biomechanischen Materialverhaltens mit erhöhter Gewebesteifigkeit und geringerer Eindrückbarkeit durch den Indenter.

Es konnte gezeigt werden, dass topografische Unterschiede in den perfusionsdruckabhängigen Veränderungen der Materialeigenschaften existieren. Während es am Leberlappenrand kaum zu Veränderung der Steifigkeit kam, führte dieselbe Druckerhöhung im Leberlappenzentrum zu einer Zunahme der Steifigkeit. Als Erklärung für diese topografischen Unterschiede im Materialverhalten können anatomische Verschiedenheiten herangezogen werden. Im Leberlappenrand verlaufen kleine, dünne Gefäße, wohingegen im Leberlappenzentrum die großen Gefäße des Organes verlaufen. Dies erklärt, warum die Veränderung des Perfusionsdruckes vor allem im Leberlappenzentrum zu Unterschieden im Materialverhalten führt. Die Flüssigkeit staut sich besonders in den großen Gefäßen im Leberlappenzentrum und führt über einen erhöhten intravasalen Druck zu einer erhöhten Steifigkeit des Materials.

In Folgeexperimenten sollte versucht werden diese dynamische Veränderung der Materialeigenschaften genauer zu charakterisieren, indem Versuche bei weiteren Druckniveaus > 8 mmHg durchgeführt werden. Mit höheren Druckwerten könnte so zum Beispiel die Pathologie des Pfortaderhochdruckes simuliert werden. Die Abhängigkeitsbeziehung zwischen Perfusionsdruck und Veränderung der Materialeigenschaften sollte weiter charakterisiert werden. Jedoch waren durch den hier vorgestellten Versuchsaufbau Grenzen gesetzt, da es in Vorversuchen bei höheren portalvenösen Drücken zu irreparablen Schäden an der Leber kam, die die Ergebnisse nachfolgender Messungen verfälschten. Auf Grund der in der Literatur angegebenen physiologischen Druckwerte in der Pfortader beim Schwein von 8 ± 1 mmHg (Lange et al. 1997, Rasmussen et al. 1999) und der technischen Umsetzung im Versuch wurden die Perfusionsdrücke von 3 und 8 mmHg für das dargestellte Experiment gewählt. Das Anbringen von unphysiologisch hohen Perfusionsdrücken spiegelt die in vivo Situation des Organes nicht dar.

4.4 Darstellung der Topografie der Lebergefäße durch verändertes Materialverhalten

Blutgefäße und deren umgebendes Bindegewebe unterscheiden sich histologisch und physiologisch vom Leberparenchymgewebe. Verschiedene Gewebearten bestehen somit aus unterschiedlichen Einzelkomponenten. Wie bereits in Kapitel 1.3.4 erwähnt, bestimmen die mechanischen Eigenschaften der Einzelkomponenten das Verhalten eines Gewebeverbundes. Diese Tatsache führte zu der Fragestellung, ob die Topografie der Lebergefäße

in den durchgeführten Kompressionsversuchen mittels Indenter durch Veränderungen im Materialverhalten dargestellt werden kann. In Vorüberlegungen wurde der Frage nachgegangen, ob es möglich wäre den genauen Verlauf von Blutgefäßen durch die Versuche "sichtbar" zu machen. So könnte in Zukunft während minimal invasiver Eingriffe durch haptisches Feedback, das in laparoskopische Instrumente integriert wird, zwischen Blutgefäßen und Lebergewebe differenziert werden. Dies könnte zu einer Reduzierung von Blutungskomplikationen führen.

Nach der Auswertung der gemessenen Daten musste jedoch festgestellt werden, dass es mit dem hier vorgestellten experimentellen Versuchsaufbau nicht gelungen war den genauen topografischen Verlauf des Gefäßsystems im Lebergewebe zu erfassen. Wie aus den Abb. 3.11 bis 3.22 ersichtlich wird, war es jedoch gelungen Unterschiede in der Eindringtiefe des Indenters zwischen dem Leberlappenzentrum und dem Leberlappenrand nachzuweisen. Im Leberlappenzentrum liegen die großen Gefäßstämme, die sich in ihrem Verlauf weiter aufzweigen. Am Leberlappenrand hingegen verlaufen vor allem kleinere Blutgefäße. An dieser Stelle wird noch einmal auf die schematische Abbildung des Venensystems beim Ferkel (Abb. 1.13 auf Seite 29) verwiesen. Es gibt dementsprechend deutliche Unterschiede zwischen unterschiedlich durchbluteten Gewebebereichen innerhalb der Leber. Dies spricht für die aufgestellte Arbeitshypothese des unterschiedlichen Materialverhaltens von verschiedenen Gewebearten. Des Weiteren konnte in Kap. 4.3 gezeigt werden, dass vor allem im Leberlappenzentrum die Unterschiede im Materialverhalten zwischen 3 und 8 mmHg nachgewiesen werden konnten. Dort, wo die großen Gefäßstämme und deren Aufzweigungen im Gewebe liegen, veränderte ein höherer Perfusiondruck die Eindringtiefe des Indenters stärker als am Leberlappenrand. Aufgrund der anatomischen Unterschiede des lateralen und des medialen Lobus sin. zeigte diese Veränderung im Leberlappenzentrum bei den beiden Leberlappen geringe topografische Unterschiede. Die großen Gefäßstränge der Leberpforte ziehen vom medialen Rand in den Lobus sin. lat., so dass das Zentrum dieses Leberlappens näher an den medialen Rand rückt. In den zweidimensionalen Darstellungen kommt es aus diesem Grund zu einer Annäherung der gelb-roten Farbbereiche, die die größeren Eindringtiefen darstellen, an den linken Rand der Abbildung. Beim Lobus sin. med. ziehen die großen Gefäßstränge der Leberpforte vom kranialen Rand in den Lappen ein. So nähert sich der Bereich der größeren Eindringtiefen im Leberlappenzentrum beim medialen linken Leberlappen dem unteren Rand in der zweidimensionalen Darstellung an.

Am Leberlappenrand, wo die kleinen Gefäße der Leber verlaufen, war der Unterschied der Materialeigenschaften unter verschiedenen Perfusionsbedingungen geringer ausgeprägt. Auch dies stärkt die Annahme des unterschiedlichen Materialverhaltens von Blut-

4 Diskussion

gefäßen und Leberparenchymgewebe.

Jedoch konnte mit dem in dieser Dissertation vorgestellten Versuchsaufbau der genaue Verlauf des Blutgefäßsystems im Leberparenchym nicht dargestellt werden.

Hierfür gibt es mehrere Erklärungsansätze. Zum einen könnten die Gefäße zu tief im Lebergewebe verlaufen, so dass sie auf die gemessene Eindringtiefe keinen signifikanten Einfluss nehmen. Wie in Abb. 1.12 dargestellt, sind nur an der Leberpforte die Stränge aus Gefäßen und Bindegewebe makroskopisch sicht- und tastbar. Im weiteren Verlauf verzweigen sich die Äste der Pfortader nach einem, nicht den Leberlappen entsprechenden Muster in kleinkalibrige Gefäße, die von Leberparenchymgewebe umgeben sind. Dies könnte dazu führen, dass durch ihre tiefe Lage im Parenchymgewebe der Einfluss der Gefäße durch das umliegende Lebergewebe überlagert wird.

Darüber hinaus könnte die in den Messungen verwendete Kraft zu gering sein, um den Einfluss tief verlaufender Gefäße zu berücksichtigen. Wie jedoch bereits erwähnt, erwiesen sich Kräfte von mehr als 2 Newton für diesen Versuchsaufbau als nicht geeignet, da durch Kapselzerreißung die Bedingungen für nachfolgende Messungen verändert wurden. Außerdem sollten realistische Kräfte angewendet werden, die auch im Rahmen einer Operation vorkommen. Ein Operateur manipuliert während eines realen chirurgischen Eingriffes die Leber nicht mit einer Kraft, mit der er das Risiko einer Organverletzung eingeht. Aus diesen erwähnten Gründen fiel die Entscheidung die Maximalkraft bei 2 Newton zu definieren. Auch in der Literatur wurden Indenterversuche mit Kräften durchgeführt, die sich in ähnlichen Größenordnungen befanden. Die Arbeitsgruppe um Brouwer führte Experimente durch, um die Interaktion von laparoskopischen Instrumenten mit den inneren Organen des Schweines zu untersuchen (Brouwer et al. 2001). Hierbei lagen die maximalen Kräfte für die meisten Versuchsreihen zwischen 1,5 und 3 N.

Ein weiterer Erklärungsansatz ist die Möglichkeit, dass die Gefäße bei den Messungen zufällig zwischen zwei Messpunkten zu liegen kamen. Bei den Experimenten wurden die Messpunkte im Abstand von 10 mm gewählt. Da die zylinderförmige Messspitze einen Durchmesser von 4 mm hatte, befand sich zwischen zwei Messpunkten höchstens ein Bereich von 6 mm, der in der Messung nicht berücksichtigt wurde. Sicherlich ist dieser Bereich zwischen jeweils zwei Messpunkten nicht zu vernachlässigen und kann mit als Erklärungshilfe für die nicht gelungene Darstellbarkeit der Topografie der Lebergefäße herangezogen werden. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass das Zusammenspiel mehrerer Faktoren hierfür ursächlich ist.

Dennoch wird aus den zweidimensionalen grafischen Darstellungen in Abb. 3.11 auf Seite 52 bis Abb. 3.22 auf Seite 60 ersichtlich, dass es Unterschiede der Eindringtiefen zwischen Messpunkten im Leberlappenzentrum und am Leberlappenrand gibt. Jedoch kann

4 Diskussion

in den hier dargestellten Versuchen nur zwischen dem Leberlappenrand und dem Zentrum eines Leberlappens, nicht jedoch zwischen dem genauen Verlauf von Gefäßen und Leberparenchymgewebe unterschieden werden. Wie bereits erwähnt wurde ein Abstand zu den Leberlappengrenzen eingehalten, um Überlagerungsartefakte durch die unterliegende, harte Gipsschale zu verhindern. Trotz dieser Maßnahmen ist es wahrscheinlich, dass die Eindringtiefen am Leberlappenrand bedingt durch das stetig dünner werdende Parenchymgewebe aufgrund Überlagerungseffekten durch die Unterlage abnehmen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es nicht gelungen ist die Topografie des Gefäßsystems in der Leber in diesem Versuchsaufbau im Sinne von Gefäßverzweigungen darzustellen, jedoch konnten Unterschiede im Materialverhalten zwischen Messpunkten am Leberlappenrand und im Zentrum eines Leberlappens nachgewiesen werden. Dies zeigt, dass sich die biomechanischen Materialeigenschaften von durch großkalibrige Gefäße durchbluteten Arealen und durch kleinkalibrige Gefäße durchbluteten Bereichen des selben Organes unterscheiden. So konnte bewiesen werden, dass der strukturelle Aufbau eines Organbereiches dessen biomechanisches Verhalten bestimmt. Bereiche, in denen die großen Gefäßstämme liegen, unterscheiden sich in ihren Materialeigenschaften von Bereichen, in denen kleine Gefäße verlaufen.

5 Zusammenfassung

Minimalinvasive Operationstechniken gewinnen an Bedeutung im klinischen Alltag. Digitale Simulatoren bieten die Möglichkeit verschiedene Operationsszenarien zu trainieren, bevor die Techniken am Menschen angewendet werden. Um möglichst realitätsnahe Operationsbedingungen zu simulieren ist es erforderlich das biomechanische Verhalten von biologischem Weichteilgewebe zu erforschen und diese Daten in digitale Simulatoren zu integrieren. In der vorgelegten Arbeit wurden durch Indenterversuche am Tiermodell der Schweineleber die Materialeigenschaften von biologischem Weichteilgewebe unter verschiedenen Perfusionsbedingungen (3 und 8 mmHg) untersucht. Es wurden die mittleren maximalen Eindringtiefen an 10 nicht perfundierten und 8 perfundierten ganzen Organen ex vivo gemessen. Aufgrund der Größe der Schweinelebern wurde exemplarisch jeweils der mediale und laterale Teil des linken Leberlappens untersucht und die Ergebnisse zwischen Leberlappenrand und Leberlappenzentrum verglichen.

Das Lebergewebe zeigte ein viskoelastisches Materialverhalten.

Unterschiede zwischen nicht perfundiertem und perfundiertem Gewebe zeigten sich vor allem am Leberlappenrand. Die nicht perfundierte Leber verhielt sich hier steifer. Bei 3 mmHg stieg die Eindringtiefe um 13 % und bei 8 mmHg um 16 % im Vergleich zur Referenzmessung an. Die Differenzen lagen im Bereich weniger Millimeter. Im Leberlappenzentrum zeigten sich divergente Ergebnisse.

Perfusionsdruckabhängige Unterschiede des Materialverhaltens zeigten sich vor allem im Leberlappenzentrum. Bei 8 mmHg sank die Eindringtiefe um jeweils 10 % im Vergleich zur Messung bei 3 mmHg ab. Auch hier lagen die Differenzen im Bereich weniger Millimeter. Bei der Messung mit dem höheren Perfusionsdruck verhielt sich die Leber im Leberlappenzentrum steifer. Am Leberlappenrand kam es hingegen nur zu geringeren Veränderungen des Materialverhaltens.

Durch die vorgestellten Versuche konnte die Topografie der Gefäße mit ihren einzelnen Aufzweigungen nicht genau dargestellt werden. Es zeigten sich jedoch Unterschiede zwischen dem mit großen Gefäßen durchzogenen Leberlappenzentrum und dem mit kleinen Gefäßen durchzogenen Leberlappenrand.

6 Ausblick

Es werden weitere wissenschaftliche Arbeiten notwendig sein, um dem stetigen Fortschritt in der Medizintechnik gerecht zu werden. Die Unterschiede des Materialverhaltens zwischen perfundiertem und nicht perfundiertem biologischem Weichteilgewebe, deren Abhängigkeit von der Perfusion sowie der Einfluss des Verlaufs von Blutgefäßen auf die Materialeigenschaften konnten in der vorgelegten Arbeit näher charakterisiert werden. Die aufgeworfenen Fragestellungen sollten in weiteren Studien jedoch weiter untersucht werden. Für zukünftige Experimente ist es wünschenswert hoch komplexe Perfusionsmodelle für materialwissenschaftliche Experimente an biologischem Weichteilgewebe zu nutzen.

Die Arbeitsgruppe um Nagel stellte 2005 ein verbessertes Perfusionsmodell für die isolierte Hämoperfusion der Schweineleber vor, das mit einer pneumatisch betriebenen, pulsierenden Blutpumpe arbeitet (Nagel et al. 2005). Diese Studie wurde im Rahmen der Toxikologie und Pharmakologie zur Arzneimitteltestung vorgestellt. Es wurden folglich keine materialwissenschaftlichen Versuche am perfundierten Gewebe durchgeführt. Die Integration eines solchen Perfusionsmodells in Experimente zur Erforschung materialwissenschaftlicher Fragestellungen könnte die Charakterisierung des biomechanischen Verhaltens von Weichteilgewebe weiterentwickeln. Das diagnostische Potential der Materialeigenschaften für die Medizin ist bisher noch nicht vollständig ausgeschöpft. Durch weitere Erforschung des Materialverhaltens von biologischem Weichteilgewebe sollte dieses Potential in Zukunft für die moderne Medizintechnik genutzt werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Ahn, B.; Kim, J.: Measurement and characterization of soft tissue behavior with surface deformation and force response under large deformations. *Med Image Anal* 14 (2), pp. 138–148 (2010)
2. Arndt, S.; Rusell, A.; Tomas, J.; Müller, P.; Shekhar, S.; Brandstädter, K.; Bruns, C.; Wex, C.: Rupture probability of porcine liver under planar and point loading. *Biomed. Phys. Eng. Express* 2 (2016)
3. Basdogan, C.: Haptics: Sense of Touch. *Koc University's Research Magazine* 4, pp. 2–7 (2009)
4. Basdogan, C.; De, S.; Kim, J.; Muniyandi, M.; Kim, H.; Srinivasan, M. A.: Haptics in Minimally Invasive Surgical Simulation and Training. *IEEE Comput Graph Appl* 24, pp. 56–64 (2004)
5. Brouwer, I.; Ustin, J.; Bentley, L.; Sherman, A.; Dhruv, N.; Tendick, F.: Measuring in vivo animal soft tissue properties for haptic modeling in surgical simulation. *Stud Health Technol Inform* 81, pp. 69–74 (2001)
6. Brown, J. D.; Rosen, J.; Sinanan, M. N.; Hannaford, B.: In-Vivo and Postmortem Compressive Properties of Porcine Abdominal Organs. *Lecture Notes in Computer Science* 2878, pp. 238–245 (2003)
7. Bürgel, R.: *Festigkeitslehre und Werkstoffmechanik. Band 1*, 1. ed. Friedr. Vieweg & Sohn Verlag/GWV Fachverlage GmbH. Wiesbaden, pp. 1-135 (2005)
8. Carter, F. J.; Frank, T. G.; Davies, P. J.; McLean, D.; Cuschieri, A.: Measurements and modelling of the compliance of human and porcine organs. *Med Image Anal* 5 (4), pp. 231–236 (2001)
9. Delingette, H.; Ayache, N.: Hepatic Surgery Simulation. *Communications of the ACM* 48 (2), pp. 31–36 (2005)

7 Literaturverzeichnis

10. Föll, H.: Vorlesungsskript Einführung in die Materialwissenschaften. Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Technische Fakultät Kiel, pp. 255-286 (2009)
11. Fung, Y.: Biomechanics. Mechanical properties of living tissues. 2. ed. Springer. New York, pp. 23-65 (1993)
12. Gefen, A.; Margulies, S. S.: Are in vivo and in situ brain tissues mechanically similar? *J Biomech* 37 (9), pp. 1339–1352 (2004)
13. Gravante, G.; Ong, S. L.; Metcalfe, M. S.; Lloyd, D. M.; Dennison, A. R.: The Porcine Hepatic Arterial Supply, Its Variations and Their Influence on the Extracorporeal Perfusion of the Liver. *J Surg Res* 168 (1), pp. 56–61 (2011)
14. Hu, T.; Desai, J. P.: Characterization of Soft-Tissue Material Properties: Large Deformation Analysis. In S. Cotin, D. N. Metaxas (Eds.): *Medical Simulation*, vol. 3078: Springer Berlin / Heidelberg (Lecture Notes in Computer Science), pp. 28–37 (2004)
15. Huwart, L.; Peeters, F.; Sinkus, R.; Annet, L.; Salameh, N.; ter Beek, L. C. et al.: Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography. *NMR Biomed* 19 (2), pp. 173–179 (2006)
16. Kalanovic, D.; Ottensmeyer, M. P.; Gross, J.; Buess, G.; Dawson, Steven L.: Independent testing of soft tissue visco-elasticity using indentation and rotary shear deformations. *Medicine Meets Virtual Reality*. Newport Beach, CA, (2003)
17. Kauer, M.: Inverse finite element characterization of soft tissues. Dissertation. ETH Zürich, Zürich. Swiss Federal Institute of Technology, Nr. 14233, pp. 1-125 (2001)
18. Kauer, M.; Vuskovic, V.; Dual, J.; Szekely, G.; Bajka, M.: Inverse finite element characterization of soft tissues. *Med Image Anal* 6 (3), pp. 275–287 (2002)
19. Kerdok, A. E.; Ottensmeyer, M. P.; Howe, R. D.: Effects of perfusion on the visco-elastic characteristics of liver. *J Biomech* 39 (12), pp. 2221–2231 (2006)
20. Khalil, J.; Muqim, R.; Rafique, M.; Khan, M.: Laparoscopic versus open appendectomy: A comparison of primary outcome measures. *Saudi J Gastroenterol* 17 (4), pp. 236–240 (2011)
21. Kurzweil, P.: *Das Vierweg Formel-Lexikon*. 1. ed. Friedr. Vierweg & Sohn Verlag/GWV Fachverlage GmbH, Wiesbaden, 115 - 182 (2002)

22. Lange, R.; Erhard, J.; Sander, A.; Kemnitz, J.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Arterialisierung der Pfortader bei der Lebertransplantation am Göttinger Miniaturschwein. *Langenbecks Arch Surg* 382 (6), pp. 277–283 (1997)
23. Larsen, C. R.; Soerensen, J. L.; Grantcharov, T. P.; Dalsgaard, T.; Schouenborg, L.; Ottosen, C. et al.: Effect of virtual reality training on laparoscopic surgery: randomised controlled trial. *BMJ* 338, pp. 1802–1807 (2009)
24. Lian, L.; Kalady, M.; Geisler, D.; Kiran, R.: Laparoscopic colectomy is safe and leads to a significantly shorter hospital stay for octogenarians. *Surg Endosc* 24 (8), pp. 2039–2043 (2010)
25. Liu, M.; Zhang, Q.H; Gao, L.Y; Qin, X.M: Non-Invasive Test of Soft Tissue for Tissue Reaction in Needle Biopsy. *Applied Mechanics and Materials* 66-68, pp. 983–988 (2011)
26. Liu, Y.; Kerdok, A. E.; Howe, R. D.: A Nonlinear Finite Element Model of Soft Tissue Indentation. In S. Cotin, D. N. Metaxas (Eds.): *Medical Simulation*, vol. 3078: Springer Berlin / Heidelberg (Lecture Notes in Computer Science), pp. 67–76 (2004)
27. Mazza, E.; Nava, A.; Bauer, M.; Winter, R.; Bajka, M.; Holzapfel, G. A.: Mechanical properties of the human uterine cervix: An in vivo study. *Med Image Anal* 10 (2), pp. 125–136 (2006)
28. Mazza, E.; Nava, A.; Hahnloser, D.; Jochum, W.; Bajka, M.: The mechanical response of human liver and its relation to histology: An in vivo study. *Med Image Anal* 11 (6), pp. 663–672 (2007)
29. Miller, K.; Chinzei, K.; Orsengo, G.; Bednarz, P.: Mechanical properties of brain tissue in-vivo: experiment and computer simulation. *J Biomech* 33 (11), pp. 1369–1376 (2000)
30. Mosimann, W.; Kohler, T.: *Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie der Haussäugetiere*. Parey. Berlin, pp.177-181 (1990)
31. Nagel, S.; Hegemann, O.; Groneberg, D.; Grosse-Siestrup, C.: An Improved Model of Isolated Hemoperfused Porcine Livers Using Pneumatically Driven Pulsating Blood Pumps. *Toxicol Pathol* 33 (4), pp. 434–440 (2005)

7 Literaturverzeichnis

32. Nasser, S.; Bilston, L. E.; Phan-Thien, N.: Viscoelastic properties of pig kidney in shear, experimental results and modelling. *Rheol Acta* 41 (1), pp. 180–192 (2002)
33. Nava, A.; Mazza, E.; Furrer, M.; Villiger, P.; Reinhart, W. H.: In vivo mechanical characterization of human liver. *Med Image Anal* 12 (2), pp. 203–216 (2008)
34. Nava, A.; Mazza, E.; Kleinermann, F.; Avis, N.; McClure, J.: Determination of the Mechanical Properties of Soft Human Tissues through Aspiration Experiments. *Proc Med Image Comput Comput Assist Interv* (1), vol. 1, pp. 222–229 (2003)
35. Nelson, H.; Sargent, D. J.; Wieand, H. S.; Fleshman, J.; Anvari, M.; Stryker, S. J. et al.: A Comparison of Laparoscopically Assisted and Open Colectomy for Colon Cancer. *N Engl J Med* 350 (20), pp. 2050–2059 (2004)
36. Nickel, R.; Schummer A.; Seiferle E.: *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band II Eingeweide*. Parey. Stuttgart, pp. 130-138 (2004)
37. Ottensmeyer, M. P.: Minimally invasive instrument for in vivo measurement of solid organ mechanical impedance. PhD Thesis. Massachusetts Institute of Technology. Dept. of Mechanical Engineering, pp. 131-134 (2001)
38. Ottensmeyer, M. P.; Kerdok, A. E.; Howe, R. D.; Dawson, S. L.: The effects of testing environment on the viscoelastic properties of soft tissues. *Lecture Notes in Computer Science* 3078, pp. 9–18 (2004)
39. Rasmussen, A.; Skak, C.; Kristensen, M.; Ott, P.; Kirkegaard, P.; Secher, N. H.: Preserved arterial flow secures hepatic oxygenation during haemorrhage in the pig. *J Physiol* 516 (2), pp. 539–548 (1999)
40. Resapu, R. R.; Bradshaw, R. D.; Farag, A.; Shi, H.: Finite Element Analysis of Liver Tissue Modeled Using Micro-CT. SEM XI International Congress & Exposition on Experimental & Applied Mechanics (2008)
41. Rimbach, S.; Neis, K.; Solomayer, E.; Ulrich, U.; Wallwiener, D.: Current and Future Status of Laparoscopy in Gynecologic Oncology. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 74 (9), pp. 852-859 (2014)
42. Rosen, J.; Brown, J. D.; De, S.; Sinanan, M.; Hannaford, B.: Biomechanical Properties of Abdominal Organs In Vivo and Postmortem Under Compression Loads. *Journal of Biomechanical Engineering* 130 (021020), pp. 1-17 (2008)

7 Literaturverzeichnis

43. Rösler, J.; Harders, H.; Bäker, M.: Lehrbuch Maschinenbau: Mechanisches Verhalten der Werkstoffe. 2., durchges. und erw. Aufl. Teubner. Wiesbaden, pp. 31-59 (2006)
44. Sakuma, I.; Nishimura, Y.; Chui, C.; Kobayashi, E.; Inada, H.; Chen, X.; Hisada, T.: In vitro Measurement of Mechanical Properties of Liver Tissue under Compression and Elongation Using a New Test Piece Holding Method with Surgical Glue. In N. Ayache, H. Delingette (Eds.): Surgery Simulation and Soft Tissue Modeling, vol. 2673: Springer Berlin / Heidelberg (Lecture Notes in Computer Science), pp. 1003-1003 (2003)
45. Salomon, F.; Cerný, H.: Anatomie für die Tiermedizin. Enke. Stuttgart, pp. 312-320 (2005)
46. Samur, E.; Sedef, M.; Basdogan, C.; Avtan, L.; Duzgun, O.: A robotic indenter for minimally invasive characterization of soft tissues. CARS 2005: Computer Assisted Radiology and Surgery. International Congress Series 1281, pp. 713-718 (2005)
47. Samur, E.; Sedef, M.; Basdogan, C.; Avtan, L.; Duzgun, O.: A robotic indenter for minimally invasive measurement and characterization of soft tissue response. Med Image Anal 11 (4), pp. 361-373 (2007)
48. Schüle, P.: Finite-Elemente-Simulation von Weichteilgewebe. Diplomarbeit. Eberhard-Karls-Universität, Tübingen. Institut für Astronomie und Astrophysik, pp. 11-25 (1997)
49. Sedef, M.; Samur, E.; Basdogan, C.: Visual and Haptic Simulation of Linear Viscoelastic Tissue Behavior Based on Experimental Data. Haptic Interfaces for Virtual Environment and Teleoperator Systems, 14th Symposium. College of Engineering, Koc University, Istanbul, Turkey (2006)
50. Semm, K.: Endoscopic appendectomy. Endoscopy 15 (2), pp. 59-64 (1983)
51. Ström, P.; Hedman, L.; Särnå, L.; Kjellin, A.; Wredmark, T.; Felländer-Tsai, L.: Early exposure to haptic feedback enhances performance in surgical simulator training: a prospective randomized crossover study in surgical residents. Surg Endosc 20 (8), pp. 1383-1388 (2006)
52. Tay, B. K.; Kim, J.; Srinivasan, M. A.: In Vivo Mechanical Behavior of Intra-abdominal Organs. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 53 (12), pp. 2129-2138 (2006)

7 Literaturverzeichnis

53. Teixeira, J. P.; Ribeiro, C.; Pinto, A.; Goulart, A.; Maia, J. C.; Pimenta, A.: Surgical management of acute cholecystitis (experience of 249 cases). *Hepatogastroenterology* 58 (106), pp. 281–284 (2011)
54. Valtorta, D.; Mazza, E.: Dynamic measurement of soft tissue viscoelastic properties with a torsional resonator device. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI. Med Image Anal* 9 (5), pp. 481–490 (2004)
55. Vuskovic, V.: Device for In vivo Measurement of Mechanical Properties of Internal Human Soft Tissues. Dissertation. ETH Zürich, Zürich. Swiss Federal Institute of Technology, Nr. 14222, pp. 71-77 (2001)
56. Wei, H.; Huang, J.; Zheng, Z.; Wei, Bo; Zheng, F.; Qiu, W. et al.: Laparoscopic versus open appendectomy: a prospective randomized comparison. *Surg Endosc* 24 (2), pp. 266–269 (2010)
57. Wenger, M. P. E.; Bozec, L.; Horton, M. A.; Mesquida, P.: Mechanical Properties of Collagen Fibrils. *Biophys J* 93 (4), pp. 1255–1263 (2007)
58. Wex, C.; Arndt, S.; Brandstädter, K.; Herrmann, L.; Bruns, C.: Biomechanical Characterization of Material Properties of Porcine Liver After Thermal Treatment. *Soft Mater* 12 (4), pp. 411-419 (2014a)
59. Wex, C.; Arndt, S.; Stoll, A.; Bruns, C.; Kupriyanova Y.: Isotropic incompressible hyperelastic models for modelling the mechanical behaviour of biological tissues: a review. *Biomed Tech (Berl)* 60 (6), pp. 577 - 592 (2015b)
60. Wex, C.; Bruns, C.; Stoll, A.: Fractional Kelvin-Voigt Model for Liver Tissue in the Frequency and Time Domain. *Scottish Journal of Arts, Social Sciences and Scientific Studies* 21 (1), pp. 69-82 (2014c)
61. Wex, C.; Stoll, A.; Fröhlich, M.; Arndt, S.; Lippert, H.: How preservation time changes the linear viscoelastic properties of porcine liver. *Biorheology* 50 (3-4), pp.115-31 (2013)
62. Wex, C.; Stoll, A.; Fröhlich, M.; Arndt, S.; Lippert, H.: Mechanics of fresh, frozen-thawed and heated porcine liver tissue. *Int. J. Hyperthermia* 30 (4), pp. 271-283 (2014b)
63. Wex, C.; Fröhlich, M.; Brandstädter, K.; Bruns, C.; Stoll, A.: Experimental analysis of the mechanical behavior of the viscoelastic porcine pancreas and preliminary case study on the human pancreas. *J Mech Behav Biomed Mater* 41, pp. 199-207 (2015a)

7 Literaturverzeichnis

64. Zachow, S.; Gladiline, E.; Hege, H.-C; Deuffhard P.: Finite-Element Simulation of Soft Tissue Deformation. In Lemke, H.U. et al (Eds.): Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS), Elsevier Science B.V., pp. 23–28 (2000)
65. Ziad, T. A. MD: Minimally Invasive Surgery for Colon Cancer. Northeast Florida Medicine 60 (1), pp. 10-14 (2009)

Danksagung

Besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Cora Wex, Frau Susann Arndt und Herrn Stephan Jacob für Ihre große Unterstützung bei der Erstellung dieser Dissertation, sowie meiner Familie.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Lisa Herrmann, erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg zur Promotion vorgelegte Dissertation mit dem Titel:

Erforschung der Materialeigenschaften von biologischem Weichteilgewebe durch Indenterversuche an der nicht perfundierten und perfundierten Schweineleber

in der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
mit Unterstützung durch Frau PD Dr. med. Cora Wex
ohne sonstige Hilfe verfasst und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.
Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.
Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

Lisa Herrmann

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Lisa Herrmann
Gartenstr. 10, 90443 Nürnberg
20.06.1985 in Erlangen

Schulische Ausbildung

1991 - 1995 | Grundschule Thoner Espan, Nürnberg
1995 - 2004 | Willstätter Gymnasium Nürnberg (Europäisches Gymnasium)
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium

2004 - 2011 | Medizinstudium an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
2007 - 2008 | Universidad de Guadalajara, Mexiko (Partnerhochschule der
Universität Magdeburg) 7. und 8. Semester als Auslandssemester

Promotion

Seit 2008 | Betreuer: Fr. PD Dr. med. Cora Wex
Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral-
und Gefäßchirurgie in Magdeburg

Berufliche Tätigkeit

Seit April 2012 | Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe am Klinikum
Fürth (Leitung Prof. V. Hanf)

Publikationen

2014 | Wex C, Arndt S, Herrmann L, Brandstädter K, Bruns C,
Biomechanical Characterization of Material Properties of Porcine
Liver after Thermal Treatment, Soft Materials. 12: 411-419 (2014)

Besondere Kenntnisse

Fremdsprachen | Englisch: sehr gut; Spanisch: sehr gut
2005 - 2011 | Ehrenamtliche Tätigkeit im Studentenclub Kiste e.V., Magdeburg

Magdeburg, den

Lisa Herrmann