

Aus dem Departement für Frauengesundheit Tübingen

Universitäts-Frauenklinik

**Evaluation des laparoskopischen
Elektrokoagulationsinstruments „BiCision[®] M“ (Erbe), anhand
eines Vergleiches mit dem „EnSeal[®]“ (Johnson&Johnson) und
dem „UltraCision Harmonic Scalpel[®]“ (Johnson&Johnson) im
Schweinemodell und im klinischen Einsatz bei der
suprazervikalen Hysterektomie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Reda, Ali

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. B. Krämer

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Rausch

Tag der Disputation 27.01.2021

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG MIT FRAGESTELLUNG	5
Burst Pressure	7
Lateraler Thermalschaden	7
Beurteilungskriterien Teil A - Tierstudie	12
Beurteilungskriterien Teil B - Humanstudie	13
Zielsetzung	13
2 MATERIAL UND METHODEN	14
2.1 Teil A – Tierstudie (BiCision® vs. EnSeal®)	14
2.1.1. Studiendesign	14
2.1.1.1. Grundsätzliches	14
2.1.1.2. Akute Phase	15
2.1.1.3. Chronische Phase – Überlebensphase der Tiere E = 7 Tage	16
2.1.2. Instrumente	16
2.1.2.1. BiCision® (Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Deutschland)	17
2.1.2.2. EnSeal® (Johnson&Johnson, New Brunswick, USA)	18
2.1.2.3. Geräteeinstellungen	19
2.1.3. Statistik und Dokumentation	19
2.1.3.1. Fallzahl	19
2.1.3.2. Statistische Analyse	19
2.1.3.3. Dokumentation	20
2.1.4. Tiere	23
2.1.4.1. Anzahl	23
2.1.4.2. Anästhesie	24
2.1.5. Operatives Vorgehen	24
2.1.5.1. Operationsplan (Vgl. Tab. 3)	25
2.2 Teil B – Humanstudie (BiCision® vs. UltraCision®)	26
2.2.1. Studiendesign	26
2.2.1.1. Ein-/Ausschlusskriterien	26
2.2.2. Instrumente	27
2.2.2.1. BiCision M®	27
2.2.2.2. Ultracision® (Johnson&Johnson, New Brunswick, USA)	27
2.2.2.3. Geräteeinstellungen	28
2.2.3. Statistik und Dokumentation	28

2.2.3.1 Fallzahl	28
2.2.3.2. Statistische Analyse	29
2.2.3.3. Dokumentation	29
2.2.4. Operatives Vorgehen	32
2.2.4.1. Operationsplan	32
2.2.4.2. Komplikationsmanagement	33
3 ERGEBNISSE	35
3.1. Tierstudie – Teil A	35
3.1.1. Schneidequalität (Vgl. Tab. 6, Diagramm 1)	35
3.1.2. Schnittränder (Vgl. Tab. 7, Diagramm 2)	36
3.1.3. Ankleben (Vgl. Tab. 7)	37
3.1.4. Zuverlässigkeit (Vgl. Tab. 8)	38
3.1.5. Koagulationszeiten (Vgl. Tabelle 9, Diagramm 3)	38
3.1.6. Burst-Pressure (Vgl. Diagramm 4)	39
3.1.7. Lateraler Thermalschaden (Vgl. Diagramm 5)	40
3.1.8. Chronische Phase	41
3.1.9. Histologie (Vgl. Diagramm 6)	41
Zusammenfassung Teil A	43
3.2. Humanstudie – Teil B	44
3.2.1. Resektionszeit (Vgl. Diagramm 7)	44
3.2.2. Koagulationseigenschaften (Vgl. Tab. 12, Diagramm 8)	44
3.2.3. Blutverlust (Vgl. Diagramm 9)	46
3.2.4. Griffigkeit & Ankleben (Vgl. Diagramm 10 und 11)	47
Zusammenfassung Teil B	48
4 DISKUSSION	49
4.1. Teil A - Tierstudie	49
4.1.1. Schneidequalität & Ankleben	49
4.1.2. Koagulationsversagen	50
4.1.3. Koagulationszeit	50
4.1.4. Burstpressure	51
4.1.5. Lateraler Thermalschaden	52
4.2. Teil B - Humanstudie	54
4.2.1. Ankleben & Griffigkeit	54
4.2.2. Koagulationseigenschaften & Komplikationen	55
4.2.3. Blutverlust	56

4.2.4. Resektionszeit	57
4.3. Limitationen und Schlussfolgerung - Teil A & B	58
5 ZUSAMMENFASSUNG	61
6 LITERATURVERZEICHNIS	64
7 TABELLEN-, DIAGRAMM- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	70
8 PUBLIKATIONEN	71
9 ERKLÄRUNG ZUM EINGENANTEIL DER DISSERTATIONSSCHRIFT	72

1 Einleitung mit Fragestellung

Die Vorstellung von der Möglichkeit, in den vitalen Körper hineinsehen zu können, geht auf das Mittelalter zurück, als Albukasim (936-1013) erste Versuche unternahm, die dem heutigen Begriff der Endoskopie nahekämen, indem er mit einem Scheidenspiegel den Blick in die Vagina wagte. (1-3) Dennoch dauerte es weitere 800 Jahre, bis Endoskope alltäglich in den medizinischen Praxen mit urologischer Spezialisierung zur Anwendung kamen. Als erste Laparoskopie ist vermutlich ein Prozedere aus dem Jahre 1901 zu werten, als über einen kleinen umbilikalen Zugang der Blick in das Abdomen eines Hundes anhand eines Zystoskops erfolgte (3-5). Die Idee, einen großen Bauchschnitt durch mehrere kleine Zugänge zu ersetzen, war revolutionär. Neben dem deutlich befriedigenderen kosmetischen Ergebnis konnte das Wundinfektionsrisiko gesenkt und die postoperative Regenerationszeit im Vergleich zu offenen chirurgischen Eingriffen verkürzt werden (6). Mangels geeigneter Instrumente und ausreichender Sichtverhältnisse dienten Eingriffe dieser Art zunächst überwiegend diagnostischen Zwecken (7). Es war vermutlich Kurt Semm, selbst gelernter Instrumentenmacher, dem eine entscheidende Rolle bei der Weiterentwicklung des Instrumentariums zukam und der schließlich auch die erste laparoskopische Appendektomie im Jahre 1982 durchführte. Die Durchführung der ersten laparoskopischen Cholezystektomie erfolgte 1985 (8).

Im Laufe der Zeit wurden spezielle Greifinstrumente für die unterschiedlichen Strukturen entwickelt. Heute finden sich im Sieb einer jeden operativen Abteilung anatomische und chirurgische Pinzetten in den verschiedensten Größen und Formen, wie auch sehr spezifische Pinzetten für beispielsweise Darm und Ureter (9-11), gebogene oder gerade, spitze oder stumpfe Scheren. Die verschiedenen Disziplinen entwickelten darüber hinaus spezielle Hilfsmittel für ihre Zwecke, welche besondere laparoskopische Aufgaben erfüllten (12-14). Ein derartiges Beispiel aus der Onkochirurgie ist der Bergesack bei Verdacht auf Malignität, oder speziell aus der Gynäkologie die monopolare Schlinge zum Absetzen des Uterus bei der suprazervikalen Hysterektomie dar (15).

Ein im Hinblick auf die Auswirkungen einer Blutung besonders wichtiges laparoskopisches Instrument ist das Koagulationsinstrument. Die Entwicklung von Instrumenten, die das Präparieren des Gewebes möglichst einfach und blutfrei gestalten sollten, wurde in den vergangenen Jahren unter Berücksichtigung der speziellen Anforderungen an die verschiedenen Operationen angepasst und vorangetrieben. Da die Ligatur technisch sehr aufwendig ist, entfällt diese Option für die akute Blutung bei Laparoskopien in den meisten Fällen. Folglich muss die Präparation des Gewebes laparoskopisch mit höchster Sorgfalt und Vorsicht durchgeführt werden. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit nach Pinzetten, die zuverlässig und suffizient koagulieren. Zusätzlich steigen die Ansprüche an das Instrumentarium mit der stetigen Entwicklung operativer Therapiemöglichkeiten: Eine Cholezystektomie benötigt andere Koagulationspinzetten als eine Hysterektomie oder eine Darmoperation. Die Idee, auch Lymphonodektomien laparoskopisch durchzuführen, stellte die technischen Entwickler aus unterschiedlichen Gründen vor neue Herausforderungen. Das Design von Pinzetten, die sowohl zuverlässig koagulierten, als auch feine Gewebepräparationen möglich machten, wurde nötig. Possover et al. waren Pioniere in der laparoskopischen Durchführung von pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomien in der gynäkoonkologischen Chirurgie (16).

Zur Vermeidung lebensbedrohlicher Komplikationen infolge einer Blutung ist die paraaortale Lymphonodektomie, aufgrund ihrer Nähe zu den großen Bauchgefäßen, hervorzuheben. Ungeachtet des hohen technischen Aufwandes, stellen diese Eingriffe ebenfalls hohe Anforderungen an den Operateur dar, sodass der Zeitfaktor eine entscheidende Rolle bei der Durchführung einer solchen Operation darstellt (17). Zur Durchführung derartiger Operationen ist es notwendig, die Operationszeit – gemessen am offenen Prozedere – in einem moderaten Rahmen zu halten, da ansonsten sowohl der finanzielle Aufwand, als auch die Anforderung an den Operateur nicht mehr zumutbar sind (18-20).

Über einen langen Zeitraum war es üblich, bei laparoskopischen Eingriffen das Gewebe – wie in der offenen Chirurgie – zunächst mit einem Koagulationsinstrument zu koagulieren und es anschließend mit der Schere zu durchtrennen. Dieses Prozedere, das bei vergleichsweise einfachen Eingriffen angebracht ist, erschwert komplexe Eingriffe und kann den zeitlichen Rahmen deutlich erweitern (21). In der Gynäkologie finden sich hierfür Beispiele wie ausgedehnte laparoskopische Endometriosesanierungen mit ausgeprägten Verwachsungen am Darm oder auch die paraaortale Lymphonodektomie. Daraus entstand die Notwendigkeit nach Instrumenten, die in der Lage waren, in Abhängigkeit der jeweiligen Situation, sowohl simultan als auch versetzt, koagulieren und schneiden zu können (11). Derartige Koagulationspinzetten sollten zuverlässig koagulieren, den lateralen Thermalschaden um die Koagulationsstelle herum möglichst gering halten, handlich sein und nicht nach dem Koagulationsprozess am Gewebe ankleben (22-24).

Burst Pressure

In diesem Zusammenhang spielt der Begriff „Burstpressure“ eine zentrale Rolle bei der Beurteilung der Koagulationszuverlässigkeit eines Gefäßes, die in der Regel in Abhängigkeit vom Gefäßdurchmesser stark variiert (25-28). Zur experimentellen Ermittlung des Burstpressures wird ein Gefäß – nachdem es koaguliert wurde – an ein System angeschlossen und der Druck sukzessive gesteigert, bis es dem Druck nicht mehr standhält.

Lateraler Thermalschaden

Eine weitere Erschwernis beim laparoskopischen Koagulieren stellt die bei der Koagulation entstandene Wärme dar. Die Instrumente erreichen beim Koagulationsvorgang Temperaturen von rund 200°C (29). Folglich wird nicht nur die augenblicklich in der Pinzette befindliche Struktur koaguliert, sondern auch ein Teil der umliegenden Strukturen (30-32). Der Begriff „lateraler Thermalschaden“ beschreibt den hierbei entstandenen, thermisch bedingten, Schaden umliegender Strukturen, der neben der Koagulationszuverlässigkeit

und zusätzlicher Eigenschaften (beispielsweise schneiden zu können) bei der Entwicklung und Optimierung laparoskopischer Koagulationspinzetten ebenfalls Berücksichtigung finden muss. Dieser Aspekt ist speziell in der Gynäkologie aufgrund der ständigen Nähe zum Ureter im kleinen Becken von großer Relevanz. Lateraler Thermalschaden lässt sich mithilfe von Thermalkameras experimentell einschätzen und histologisch genauer überprüfen (33, 34). Der laterale Thermalschaden variiert in Abhängigkeit von der strukturellen Oberfläche des Instrumentes (35) ebenso wie von der Energieeinstellung (36, 37), der Anwendung (37, 38) und dem Material (37).

Die zum gegenwärtigen Zeitpunkt verfügbaren Instrumente zeigen deutliche Unterschiede in der Struktur, Koagulationsstärke und -zuverlässigkeit (39). Pinzetten mit vergleichsweise kleinen Flächen ermöglichen feine Präparationen, koagulieren jedoch große Gefäße weniger zuverlässig (9, 40). Die Ausrichtung anderer Instrumente zielt darauf ab, möglichst große Schritte beim Präparieren zu ermöglichen. (25) Aufgrund dieser mittlerweile großen Auswahl an verfügbaren Koagulationspinzetten (9, 11, 25-27, 40, 41) hängt präoperativ die Auswahl des geeigneten Instrumentes von dem Operationsplan und der Indikation ab. Entsprechend ist das Kontingent an verfügbaren Instrumenten einer Abteilung an ihr Operationsspektrum angepasst.

Das bei dieser Versuchsreihe verwendete UltraCision Harmonic Scalpel® (UC) (Johnson&Johnson, New Brunswick, USA) ist ein Koagulationsinstrument, das mittels Ultraschalltechnik simultan koaguliert und schneidet. Der mit Ultraschall (55.000Hz) bewegte Arm erreicht durch die mechanische Reibung eine Temperatur 50-100°C, die zur Dissektion des Gewebes führt. Das UC war bereits Gegenstand zahlreicher Studien, in denen die Zuverlässigkeit der Koagulationseigenschaften des Gerätes anhand der Burstpressure, des lateralen Thermalschadens, der Handlichkeit und der Koagulationsgeschwindigkeit des Gerätes evaluiert wurden (41, 42). Mittlerweile hat es sich in einigen Kliniken als Standardinstrument für die laparoskopische Hysterektomie etabliert, obwohl es die Operationszeit im Vergleich mit herkömmlichen bipolaren Koagulationsinstrumenten nicht verkürzt (41). Ein weiteres von der Firma Johnson&Johnson entwickeltes

laparoskopisches Instrument mit Koagulation- und Schneidefunktion ist das EnSeal® (ES). Das ES unterscheidet sich vom BiCision® (BC), indem es – ähnlich dem UC – bereits während des Koagulationsprozesses schneidet. Das ES war ebenfalls häufig Bestandteil von Vergleichsstudien zur Beurteilung der Koagulationspinzetten mit Schneidefunktion (28, 40, 43). Dabei konnte es vor allem beim Burstpressure von größeren Gefäßen und dem lateralen Thermalschaden sehr gute Ergebnisse in Relation zu den anderen Instrumenten erzielen (28). Im Jahre 2008 haben Smaldone et al. (44) von der University of Pittsburgh eine Nephrektomie und ein Jahr später Somasundar et al. (45) Leberteilresektionen mit dem ES durchgeführt und es für zuverlässig befunden.

Im Gegensatz zu UC und ES geschieht der Schneideprozess beim BiCision zeitlich versetzt. Nachdem das gegriffene Gewebestück koaguliert wurde, wird es im Anschluss durchtrennt. Das BC wurde 2011 von der Firma „Erbe“ präsentiert und wird im Rahmen dieser Studie anhand der üblichen Parameter Burstpressure, der Zuverlässigkeit der Koagulation, lateraler Thermalschaden und Handlichkeit evaluiert.

Die laparoskopische Hysterektomie hat sich in den vergangenen 20 Jahren zu einer Standardoperation in der Gynäkologie entwickelt (46-49). Das Vorgehen ist unter normalen Umständen präzise und schnell durchführbar; sowohl die totale als auch die suprazervikale Hysterektomie sind gut erprobte und komplikationsarme Operationen (50-53). Die Operationsschritte wurden weitgehend vereinheitlicht. Es wird eine möglichst uterusnahe Präparation der Parametrien zur Schonung des Ureters angestrebt. Sobald die Cervix uteri dargestellt und die Aa. uterinae koaguliert sind, erfolgt entweder mithilfe einer koagulierenden Schlinge (suprazervikal) oder mit dem monopolaren Haken (total) das Absetzen und gegebenenfalls anschließend das „Morcellement“ des Uterus. Als Morcellement bezeichnet man die Zerstückelung eines Organs oder eines Tumors. Dies kann bei sehr großen Uteri sowohl von vaginal nötig sein und mit einer Präparierschere, oder laparoskopisch mithilfe eines sich rotierenden Messers über einen Arbeitstroikar durchgeführt werden.

Eine Laparoskopie hat im Vergleich zur offenen Chirurgie für Patienten kleinere Wunden, dementsprechend ein geringeres Infektionsrisiko, weniger Blutverlust, schnellere postoperative Regenerationszeit und ein deutlich besseres kosmetisches Ergebnis zur Folge (46-50, 52-57). Zusätzlich zu diesen Vorteilen für die Patientinnen, ermöglicht die Laparoskopie dem Operateur teilweise eine vergrößerte Übersichtlichkeit und folglich feinere Präparationen an sensiblen Strukturen. Insbesondere Darmadhäsionen – diese finden sich häufig pelvin oder im Bereich des Douglas'schen Raumes – lassen sich laparoskopisch häufig einfacher lösen. Unter Berücksichtigung der steigenden Anzahl an adipösen Patienten, stellt die Laparoskopie eine sehr wichtige Therapiemöglichkeit für die Zukunft dar. Die Arbeit von McIllwaine et al. (58) wies keinen Zusammenhang zwischen steigendem Body Mass Index (BMI) und steigender Komplikationsrate bei laparoskopischem Vorgehen nach. Die Gegenüberstellung von intra- und postoperativen Komplikationen bei adipösen Patientinnen mit einem BMI über 36 kg/m^2 im Rahmen der operativen Therapie des Endometriumkarzinoms, zeigte weniger Wund- und allgemeine postoperative Komplikationen, wie auch weniger Blutverlust in der Gruppe der laparoskopisch operierten Patientinnen. (57) Aus ähnlichen Gründen wurde die „Single Port“-Technik eingeführt, die sich auf einen einzigen Zugang am Bauchnabel beschränkt, jedoch andere Instrumente und damit einhergehend andere Bewegungen als eine herkömmliche Laparoskopie erfordert; deshalb kommt sie in der Gynäkologie bisher nur selten zum Einsatz (59-62).

Demgegenüber stehen einige Nachteile, deren Kenntnisse im Hinblick auf die präoperative Planung wichtig sind. Eine Laparoskopie stellt hohe Anforderungen an den Operateur, wobei gezielte Übungen und Routine die Leistungsfähigkeit deutlich zu steigern vermögen (63-68). Blutungen können nicht ohne weiteres ligiert werden und führen in seltenen, gravierenden Fällen zur Laparotomie. In manchen Situationen sind Präparationen durch ungünstige Winkel für den Operateur erheblich erschwert, oder gar unmöglich. Besondere Vorsicht ist im Bereich des Ureters, der die A. uterina im parametranen Gewebe kreuzt, geboten, da dieser hitzeunbeständig ist und dessen Koagulation irreversible Schäden hervorrufen kann. (69)

Eine durch Warren et al. (56) in den U.S.A. durchgeführte Kostenanalyse zu den verschiedenen Operationstechniken ergab, dass die vaginale Hysterektomie die kostengünstigste Methode ist, gefolgt von der laparoskopisch durchgeführten, wohingegen der offene Zugang am teuersten ausfiel. Die Möglichkeit des ambulanten Managements nach laparoskopischer Hysterektomie ist bei ausgewählten Patientinnen bereits in Dänemark untersucht worden (70) und findet auch in Deutschland an einzelnen Orten statt. Eine vaginale Hysterektomie, bei der die Cervix uteri ebenfalls mitentfernt wird, findet vorwiegend bei beweglichen Uteri, Zustand nach Spontanpartus und häufig in Kombination mit Senkungseingriffen statt. Die Größe des Uterus kann entsprechend für die häufigste benigne Indikationen zur Hysterektomie – dem Uterus Myomatosus – den Ausschluss für das vaginale Vorgehen zur Folge haben. Häufig kommt die vaginale Hysterektomie daher bevorzugt bei älteren Patientinnen in Verbindung mit einer Deszensusoperation zur Anwendung. Die Gegenüberstellung von suprazervikaler und totaler Gebärmutterentfernung ergab kürzere Liegezeiten, geringeren Blutverlust, kürzere Operationszeit und eine geringere Konversionsrate von Laparoskopie auf Laparotomie für das suprazervikale Vorgehen (46-48, 51-54, 71).

An der Universitätsfrauenklinik Tübingen ist die laparoskopisch durchgeführte Hysterektomie mittlerweile das Standardverfahren zur Gebärmutterentfernung. Im Jahr 2010 erfolgten rund 60% der Hysterektomien laparoskopisch und 30% vaginal; die abdominelle Hysterektomie stellt mittlerweile die Ausnahme dar. Selbst adipöse Patientinnen mit einem BMI von 44 kg/m² können zumeist problemlos laparoskopisch hysterektomiert werden. Falls notwendig, können Adhäsionen durch den alternativen Zugang am Palmer'schen Punkt gelöst werden, um die üblichen Zugänge zu gewährleisten und das laparoskopische Vorgehen zu ermöglichen. Das Umsteigen von laparoskopisch auf abdominal erfolgt lediglich in seltenen Fällen, bei großen, immobilen Uteri, wenn sich die Parametrien nicht darstellen lassen. Die Häufigkeit von Komplikationen wie Ureter- oder Darmverletzungen lag deutlich unter einem Prozent. Die Operationszeit betrug in Abhängigkeit von der Größe des Uterus im Mittel ca.

90 Minuten. Häufigste Indikation benigner Ursache ist der Uterus Myomatosus. Die postoperative Liegezeit betrug in der Regel zwei Tage und wurde selten, meist bedingt durch subjektives Unwohlgefühl der Patientinnen, um einen Tag verlängert.

Die folgende Arbeit zur Untersuchung des Koagulationsinstruments BiCision® gliedert sich in zwei Teile: Die Tierstudie (Teil A) und die Humanstudie (Teil B). In Teil A wird zunächst im Versuch an Schweinen die Effizienz und Zuverlässigkeit getestet und mit dem EnSeal® verglichen werden. Das EnSeal® diente mehrfach in den Vergleichsstudien zur Gegenüberstellung von Elektrokoagulationsinstrumenten und wurde aufgrund dessen für diese Versuchsreihe ausgewählt. Anschließend erfolgt in Teil B der in-vivo Vergleich mit einem ähnlichen Instrument, dem UltraCision®, welches häufig als Instrument für die laparoskopische Hysterektomie zur Anwendung kommt.

Beurteilungskriterien Teil A - Tierstudie

Vor dem Einsatz wurde der Fokus auf die Handlichkeit des Gerätes gelegt und eine Einschätzung durch die erfahrenen Operateure abgegeben. Die zentralen Fragen, die sich stellen sind: Wie zuverlässig koaguliert das Instrument? Wie viel Koagulationsschaden richtet es an? Wo liegen die Stärken und Schwächen im Vergleich zu bekannten Koagulationspinzetten? Welche Präparationen sind nicht möglich?

Folgende Parameter dienen zur Beurteilung bei der Tierstudie:

- Burstpressure
- Lateraler Thermalschaden
- Zeit zur Entnahme eines Organs
- Koagulationszeit
- Verkleben des Instrumentes
- Schneidequalität
- Koagulationsversagen

Beurteilungskriterien Teil B - Humanstudie

Im Anschluss an die Tierstudie erfolgt der klinische Einsatz bei der suprazervikalen Hysterektomie am Menschen. Patientinnen mit benignen Diagnosen ohne systemische Begleiterkrankungen wurden ausgewählt und von je einem der zwei studienbegleitenden Operateure laparoskopisch operiert. Die Laparoskopie sollte weitere Erkenntnisse über die Handlichkeit des Gerätes geben und den Vergleich mit dem UltraCision® ermöglichen. Von zentraler Bedeutung ist die Frage, ob die Präparation mit dem BiCision® dem UltraCision® unter Berücksichtigung des zeitlichen Aspektes mindestens gleichwertig und ebenso zuverlässig ist.

Folgende Parameter dienen zur Beurteilung bei der Humanstudie:

- Resektionszeit
- Koagulationseigenschaften
- Blutverlust
- Griffigkeit & Ankleben
- Schneidequalität (Zuverlässigkeit)

Zielsetzung

Ziel dieser zweiarmigen Arbeit ist die Evaluation des neu entwickelten BiCision®, einem Koagulationsinstrument mit Schneidefunktion. Dies geschieht zunächst anhand einer Tierstudie (Teil A) nach den gängigen Kriterien vorangegangener Studien für vergleichbare Instrumente. Anschließend erfolgt der klinische Einsatz (Teil B), zur Vergleichbarkeit mit einem Standardgerät bei der suprazervikalen Hysterektomie am Menschen.

2 Material und Methoden

2.1 Teil A – Tierstudie (BiCision® vs. EnSeal®)

2.1.1. Studiendesign

Bei dieser Studie handelte es sich um eine prospektive-, kontrollierte-, einseitige-Äquivalenz-, in-vivo-Tierstudie an weiblichen Schweinen. Es wurde eine akute von einer chronischen Phase mit einem sieben-Tages-Überleben der Tiere unterschieden.

2.1.1.1. Grundsätzliches

Das operative Vorgehen entsprach einer Laparotomie mit dem Ziel der Koagulation und Resektion möglichst vieler Gefäße in der Bauchhöhle, die komplett von einem gynäkologischen Chirurgen durchgeführt wurde. Das Koagulieren der Gefäße wurde bei einem Fehlversuch dreimalig wiederholt, bis es zum totalen Gefäßverschluss kam. War die Koagulation weiterhin insuffizient, erfolgte die Ligation. Gefäße mit einem Durchmesser von mehr als sieben Millimeter wurden vor dem Durchtrennen drei Mal koaguliert, da die Instrumente lediglich für Gefäße mit einem Durchmesser bis sieben Millimeter zugelassen sind.

Die Kriterien zur Qualität der Koagulation sind Rauchproduktion, Verkleben des Instruments mit dem Gefäß, sowie die Schneidequalität, die anhand einer semiquantitativen Skala eingestuft wurden. Der thermische Lateralschaden wurde mikroskopisch durch Ausmessen der Nekrose vom Koagulationsrand bestimmt. Der sogenannte „Burst-pressure“ ist ein Versuch, bei dem der größtmögliche Druck ermittelt wurde, dem das koagulierte Gefäß noch experimentell standzuhalten vermag, ehe die Koagulationsstelle aufbricht. Dabei fließt Kochsalzlösung bei einem konstanten Fluß von 99 ml/h unter ständiger Beobachtung des Drucks in das Gefäß ein. Die Gefäße wurden in Gruppen von 2-3 mm, 4-5 mm und 6-7 mm Durchmesser unterteilt.

2.1.1.2. Akute Phase

Die Eröffnung des Abdomens erfolgte durch Laparotomie, die Bauchorgane wurden unter Verwendung von BiCision® und EnSeal® freipräpariert und ihre Gefäße – Venen wie Arterien – anschließend koaguliert und durchtrennt. Das Präparieren erfolgte bilateral und zum direkten Vergleich der Instrumente jeweils mit einem Instrument für eine Seite. Bei den hierbei entnommenen Organen handelte es sich um die Milz, die Nieren, einen Teil des Dünndarms sowie den Adnexen. Ebenfalls präparierten und koagulierten wir die pelvinen und sakralen Gefäße mit BiCision®/EnSeal®. Zum Freilegen der cervikalen- und inguinalen Gefäße benutzten wir die hierfür standardmäßigen Instrumente für offene Chirurgie, um diese später mit BiCision® und EnSeal® zu koagulieren.

Es erfolgte die Koagulation folgender Gefäße:

- Arteria carotis interna
- Vena jugularis interna
- Vena jugularis externa
- Arteria iliaca interna
- Vena iliaca interna
- Arteria femoralis
- Vena femoralis
- Ein beim Schwein besonders prominent ausgeprägtes Venengeflecht in der Lendenregion

Die erfassten Daten zur Beurteilung beinhalteten:

- Koagulationsdauer
- Die Zeit zur Entnahme eines Gefäßes
- Die zur Organentnahme benötigte Zeit
- Schneidequalität
- Ankleben des Instruments an das Gefäß
- Zuverlässigkeit der Koagulation initial und im Verlauf
- Quantifizierung des Blutverlustes durch Absaugen des Blutes und Wiegen der Tupfer. (2.1.3. iii.)

Außerdem erfolgte nach Entnahme der Gefäße zunächst eine makroskopische Beurteilung der Dichtigkeit, anschließend die mikroskopische Messung des Thermalschadens und zuletzt die Fotodokumentation. Zur Überprüfung der Dichtigkeit wurde bei einem Teil der Gefäße der „Burstpressure-Versuch“ durchgeführt. Die restlichen Gefäße wurden histologisch untersucht. Die Tiere wurden nach Versuchsende euthanasiert.

2.1.1.3. Chronische Phase – Überlebensphase der Tiere E = 7 Tage

Das Vorgehen bei der chronischen Phase unterscheidet sich von der akuten Phase lediglich durch ein sieben tägliches Überleben der Tiere und damit einhergehend dem Verbleiben der lebensnotwendigen Organe (Linke Niere, Dünndarm). Darüber hinaus observierten wir aus Gründen der Dichtigkeit jene Gefäßstümpfe der exzidierten Organe erneut, ehe der Verschluss des Abdomens durch gewöhnliche subkutane Faszien- und fortlaufender Intrakutannaht erfolgte.

Nach sieben Tagen erfolgte die Re-laparotomie unter erneuter Revision der Gefäßstümpfe und anschließender Entnahme der rechten Niere, des Dünndarmabschnittes und der Gefäße gemäß der akuten Phase. Auch hier erfolgte im Anschluss an die fotografische Dokumentation der Burstpressure-Versuch bei einem Teil der Gefäße, während die restlichen Gefäße histologisch untersucht wurden. Nach der Re-laparotomie wurden diese Tiere ebenfalls euthanasiert.

2.1.2. Instrumente

Bei den verwendeten Instrumenten handelt es sich um das BiCision M® (Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Deutschland) und das EnSeal® (Ethicon GmbH, Norderstedt, Deutschland) – zwei bipolare, laparoskopische Koagulationspinzetten mit gleichzeitiger Schneidefunktion. Sie eignen sich sowohl zum Präparieren von Gewebe als auch zum Verschluss von Gefäßen.

2.1.2.1. BiCision® (Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Deutschland)

Das BiCision M® ist ein aus zwei Branchen bestehendes, bipolares laparoskopisches Koagulationsinstrument mit Schneidefunktion. Die erste Branche besteht aus einem schalenförmigen, unbeweglichen Arm, welcher die erste Elektrode enthält. Die zweite Branche bildet den beweglichen Arm und beinhaltet die zweite Elektrode. Die Oberfläche der U-förmig geformten Arme ist flach, sie passen nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip aufeinander und können so das Gewebe zur Koagulation zusätzlich dank einer Einrastfunktion fest umschließen. Es sind zwei Koagulationsstufen „min“ und „max“ verfügbar; eine 360°-Rotation der Pinzette um die eigene Achse ist möglich. Das Gewebe wird nach Einrasten des beweglichen Armes fest fixiert und anschließend impedanzgesteuert koaguliert, bis die „auto-stopp“ Funktion einsetzt. Zur Dissektion des Gewebes fährt im Anschluss an die Koagulation – aktiv durch den Operateur ausgelöst – ein zwischen den beiden Armen kolbenartig angeordnetes Messer schubartig vor. Das BiCision ist ein Einweg-Instrument. Durch die U-Form der zweiten Branche kann die entstandene Wärme beim Koagulationsprozess theoretisch nicht nach lateral entweichen, wodurch der laterale Thermalschaden auf ein Minimum reduziert werden sollte. Zusätzlich befindet sich eine Keramikschale im unbeweglichen Arm, welche ein schnelles Abkühlen des Instrumentes nach der Koagulation ermöglichen soll.

Technische Daten

Generator	VIO 300 D
Anschluss	MF-Stecker
Schaftdurchmesser	5 mm
Länge	350 mm
Max. Betriebsspannung	0.25 kVp



Abbildung 1 – BiCision M® (Mit freundlicher Genehmigung von Erbe Elektromedizin)

2.1.2.2. EnSeal® (Johnson&Johnson, New Brunswick, USA)

Bei dem EnSeal® handelt es sich analog zum BiCision® um ein bipolares, laparoskopisches Koagulationsinstrument mit Schneidefunktion; einem Einweg-Instrument mit 360°-Rotationsfunktion, das aus einer beweglichen und einer unbeweglichen Elektrode zusammengesetzt ist.

Die Elektroden bestehen aus zwei identischen Armen flacher Oberfläche mit teils geriffelten Anteilen. Der bewegliche Arm des EnSeals weist – zur Anpassung des Energieverbrauchs – einen temperaturabhängigen Regulationsmechanismus der Impedanz auf, um eine maximale Koagulationstemperatur von 100 °C nicht zu überschreiten. Gegenüber dem Koagulations- und Schneideprozess beim BiCision findet beim EnSeal das Koagulieren und Schneiden, nach Aktivierung durch den Operateur, gleichzeitig statt. Das kolbenartig angeordnete Messer fährt bereits während des Koagulationsprozesses kontinuierlich vor, während sich die Arme der Pinzette immer weiter verschließen.

Eine Besonderheit des EnSeals® ist die Anordnung der Elektroden. Die positiven Elektroden befinden sich im Inneren der Branchen und sind von den negativen Elektroden umgeben. Die Folge ist ein nach innen gerichteter Stromfluss, die Koagulationszone und die dabei entstandene Wärme entsteht im Innern des Instruments und wird zusätzlich durch vertikal angeordnete Isolatoren und dem sogenannten „PTC“ (positive temperature coefficient material) absorbiert. Aufgrund der glatt angeordneten Branchen kann ein Teil der entstandenen Wärme dennoch nach lateral entweichen.

Technische Daten

Generator	VIO 300 D
Anschluss	MF-Stecker
Schaftdurchmesser	5 mm
Länge	350 mm
Max. Betriebsspannung	0.25 kVp



Abbildung 2 - EnSeal® (Abbildung aus der Publikation)

2.1.2.3. Geräteeinstellungen

Das BiCision wurde mit dem „Mode Effect 1“ und einer Stromstärke von maximal $2,4 A_{rms}$, das EnSeal mit „Mode Effect 2“ und einer maximalen Stromstärke von $1,2 A_{rms}$ betrieben.

Prinzipiell gilt, dass die höhere Einstellung eine stärkere Koagulation erreicht. Die Auswahl dieser Geräteeinstellungen erfolgte aufgrund der klinischen Vorerfahrung der Operateure mit den Instrumenten und aufgrund der Empfehlungen des Herstellers zur Anwendung.

2.1.3. Statistik und Dokumentation

2.1.3.1. Fallzahl

Das BiCision® wird dem EnSeal® in einer einseitigen Äquivalenz-Studie gegenübergestellt. Von der Firma Erbe zuvor durchgeführte Experimente an explantierten Nierenarterien zeigten ähnliche Ergebnisse für beide Instrumente, so dass gemeinsam eine Erfolgsrate von 75 % für das EnSeal® bei einmaliger Aktivierung determiniert wurde ($p_0 = 0.75$). Um die Äquivalenz für das BiCision® zu beweisen, darf die Erfolgsrate nicht geringer als 50 % betragen ($p_1 = 0.50$). Die Differenz der Erfolgsraten sollte mit einer Signifikanz von 5 % und einer Stärke von 80 % ermittelt werden.

Auf dieser Annahme basierend werden $n = 66$ Datensätze pro Instrument (66 Arterien und 66 Venen) benötigt. Einem Zuschlag von 10 % entsprechend wird die Anzahl der Datensätze pro Instrument auf 73 determiniert, sodass bei 2 Instrumenten $\times 73$ jeweils 146 zu koagulierende Arterien und Venen benötigt werden.

2.1.3.2. Statistische Analyse

Die Daten werden als deskriptive Statistik (Mittlere- und Standardabweichung) einem statistischen Hypothesentest und linearer Regression nach Pearson und Spearman analysiert. Für eine unabhängige, normalverteilte Auswahl wird der Students t-Test angewandt. Im Falle von inhomogener Varianz werden die Werte anhand der Welch'schen Korrektur korrigiert. Sollte eine Auswahl nicht

normalverteilt sein, kommt der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Anwendung. Der exakte Fisher-Test wird zum Vergleich von Gruppen unterschiedlicher kategorischer Variablen verwendet. P-Werte < 0.05 sind als statistisch signifikant anzusehen.

2.1.3.3. Dokumentation

Zur objektiven Beurteilung der Koagulations- und Schneidefähigkeit der Instrumente sind verschiedene Parameter zu berücksichtigen. Zunächst war vor dem Koagulieren der Gefäßdurchmesser zu bestimmen. Hierfür verwendeten wir einen digitalen Messschieber (Model No. 15CP, Mitutoyo Ltd., UK) in der akuten und einen sterilen Messschieber in der chronischen Phase. Von den folgenden erhobenen Parametern zur Beurteilung der Qualität des Instruments ist ein Teil in die spätere Beurteilung eingeflossen (Fett markiert):

- **Ankleben des Gewebes am Instrument** (Subjektiv durch Operateur bestimmt)
- **Schneidequalität**
- **Koagulationsversagen**
- **Blutverlust**
- **Lateraler Thermalschaden**
- **Koagulationszeit**
- **Schnittträger**
- Zeit vom Beginn bis zum Ende der Organresektion
- Zeit vom Beginn bis zum Ende des Koagulationsvorgangs
- Rauchproduktion
- Entnahmezeit des Gefäßes

Einstufungs- und Messskala

Zeit vom Beginn bis zum Ende der Organresektion	hh : mm (h = Stunde, m = Minute)
Zeit vom Beginn bis zum Ende des Koagulationsvorgangs	hh : mm (h = Stunde, m = Minute)
Verkleben des Gewebes am Instrument	0 = kein Ankleben 1 = Ankleben, das Instrument ist leicht zu entfernen 2 = Ankleben, das Instrument ist schwierig zu entfernen / kein Schaden 3 = Ankleben, das Instrument ist schwierig zu entfernen/ Verschluss beschädigt
Rauchproduktion	0 = kein Rauch 1 = wenig Rauch (Genügend Sicht) 2 = viel Rauch (Sicht eingeschränkt)
Schneidequalität	0 = Komplet durchtrennt 1 = inkomplett / 1 weiterer Schneideversuch 2 = inkomplett / 2 weitere Schneideversuche 3 = inkomplett > 2 weitere Schneideversuche
Koagulationsversagen	0 = kein Versagen 1 = Sickerblutung, die spontan abklingt 2 = Sickerblutung, die eine erneute Koagulation erfordert 3 = keine Koagulation
Blutverlust	(in Gramm, mit Tupfer und Waage ermittelt)
Entnahmezeit des Gefäßes	hh : mm (h = Stunde, m = Minute)

Tabelle 1: Bewertungsskala Koagulationseigenschaften, intraoperativ. Teil A

Postoperativ erfolgte eine Fotodokumentation zur Untersuchung der extrahierten Gefäße auf Austrocknung sowie zur Beurteilung des Verkohlungsgrades und der Schneideränder. Anschließend wurde bei einem Teil der Gefäße der Burstpressure ermittelt. Die restlichen Gefäße wurden histologisch untersucht. Die Auswahl erfolgte verblindet.

Einstufungs- und Messskala

Gewebefeuchtigkeit	0 = feucht 1 = leicht trocken 2 = moderat trocken 3 = komplett trocken
Verkohlungsgrad	0 = nicht verkohlt 1 = wenige schwarze Stellen 2 = konfluierende schwarze Stellen 3 = Gewebe vollständig schwarz
Schneideränder	0 = glatt 1 = fransig

Tabelle 2: Bewertungsskala Koagulationseigenschaften, postoperativ. Teil A

Histologie (vgl. Abbildung 3)

Die Auswahl der Gefäße für die histologische Aufarbeitung erfolgte zufällig in den verschiedenen Phasen der Studie und an unterschiedlichen Stellen. Um einen Bias, der makroskopisch weniger beschädigte Gefäße bevorzugen könnte, zu minimieren, erfolgte die Verblindung. Die Unterteilung der Gefäße in Gruppe A und Gruppe B erfolgte vor dem Versand in die Pathologie. Die Gruppierung erfolgte anhand des Gefäßdurchmessers in 2-3mm, 4-5mm und 6-7mm. Der Pathologe wurde instruiert, jeweils drei Venen und drei Arterien aus den drei verschiedenen Durchmessern zufällig auszuwählen.

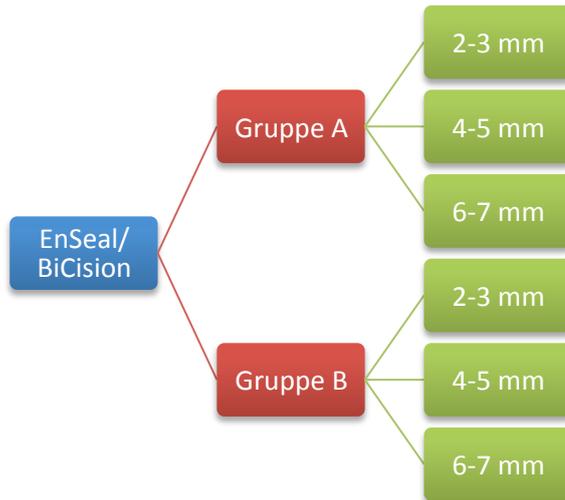


Abbildung 3 - Verblindung der für die Histologie ausgewählten Gefäße. Die Gruppierung erfolgte anhand des Durchmessers

Die Aufarbeitung der Gefäße erfolgte durch Fixierung in Formalin, Einbettung in Paraffin, anschließend Schneiden in 4 µm dünne Scheiben und schließlich Färbung mit Hämatoxylin/Eosin.

Histologische Beurteilungskriterien:

- Koagulationsausbreitung
- Integrität der einzelnen Schichten in der Gefäßwand
- Karyolyse und Nekrose der Gefäßwand
- Anwesenheit von Vakuolen im Koagulationsgewebe
- Anwesenheit von Hämatomen im Koagulationsgewebe
- Verletzung des glatten Muskels in der proximalen Tunica media
- Leukozyten/Lymphozyteninfiltration
- Kollagenablagerung, Fibroblastenproliferation

2.1.4. Tiere

2.1.4.1. Anzahl

Bei den Tieren handelte es sich um weibliche Schweine mit einem Gewicht von 40-50 kg. Die ausschlaggebende Variable bei der Berechnung der benötigten Anzahl der Tiere war die nötige Anzahl an Gefäßen für ein aussagekräftiges Ergebnis. Die in 2.1.3.i) berechnete Gesamtanzahl an benötigten Gefäßen

betrug 146. In den oben erwähnten Vergleichsstudien lieferte jedes Tier in der akuten Phase 17 und in der chronischen Phase 11 Gefäße. Daraus resultierte folgende Rechnung:

$$(6 \times 17) + (4 \times 11) = 146$$

Für die akute Phase würden demnach sechs und für die chronische Phase vier Tiere benötigt werden. Um nun jedoch eine bessere Vergleichbarkeit und eine aussagekräftige statistische Untergruppenanalyse über die Effizienz der beiden Instrumente zu erhalten, wurden ebenfalls für die chronische Phase sechs Tiere beantragt. Hinzu kommen zwei Ersatztiere, die im Falle von Koagulationsversagen oder bei Komplikationen, die eine Euthanasie notwendig machen würde, zum Einsatz kämen. Somit beläuft sich die Gesamtzahl der Tiere auf zwölf plus zwei.

Die Gesamtzahl der für den Versuch beantragten und verwendeten Tiere wurde vom Regierungspräsidium Tübingen unter der Nr. F1/11 genehmigt.

2.1.4.2. Anästhesie

Die Tiere wurden mit 2ml/10kg Azaperon und Atropin i.m. prämediziert; 15 Minuten später erfolgte dann eine Gabe von 1ml/10kg Ketamin – ebenfalls intramuskulär und anschließend intravenös. Zur Narkoseinduktion und trachealen Intubation kam nun Propofol 1mg/kg (max. 3ml/35kg/Schwein) hinzu. Die Narkose wurde mit 0,02 mg/lkg/KGBW Isofluran/Fentanyl aufrechterhalten. Die Homöostase erfolgte mit 9ml/kg/h NaCl-Lösung.

2.1.5. Operatives Vorgehen

Nach der Laparotomie in Medianlinie erfolgte die Mobilisierung von Nieren und Milz mit Darstellung der Gefäße und anschließend, möglichst organnaher Koagulation und Durchtrennung derselben. Die Nephrektomie wurde in der chronischen Phase uni-, in der akuten Phase bilateral durchgeführt. Als nächstes erfolgte die bilaterale Salpingoovariektomie in der akuten Phase, gefolgt von der Entnahme eines Dünndarmabschnittes von 30 - 40cm Länge nach dem Aufsuchen, Koagulieren und Durchtrennen der Gefäße. In der

chronischen Phase wurden alle koagulierten Gefäßstümpfe nun erneut inspiziert und anschließend das Abdomen durch Faszien- und Hautnaht verschlossen. Die peripheren Gefäße (A. carotis int., V. jugularis int., V. jugularis ext., A. iliaca int., V. iliaca int., A. femoralis, V. femoralis) wurden in der akuten Phase mithilfe von chirurgischen Instrumenten freipräpariert und anschließend koaguliert und durchtrennt. Dieser Schritt erfolgte in der chronischen Phase gemeinsam mit der Resektion eines 40 cm langen Dünndarmabschnittes und der Resektion der anderen Niere erst nach siebentägigem Überleben der Tiere, die während dieser sieben Tage unter kontinuierlicher postoperativer Nachbetreuung standen.

Jedes Gefäß wurde vor der Entnahme mit einem Messschieber ausgemessen. Da die BiCision- und EnSeal-Instrumente für Gefäße ab einem Durchmesser von sieben Millimetern laut Herstellerangaben theoretisch nicht zugelassen sind, erfolgte die Koagulation derartiger Gefäße drei Mal langstreckig ehe im Anschluss ein Schnitt in der Mitte dieser Koagulationsstrecke durchgeführt wurde. Kam es vor, dass die Koagulation eines Gefäßes nicht oder nur teilweise suffizient war, wurde die Stelle weitere drei Male koaguliert. Für den Fall, dass auch dies nicht das gewünschte Resultat erbrachte, kamen übliche chirurgische Maßnahmen wie Ligatur, Clips oder Hochfrequenzkoagulation zur Anwendung. Andere Komplikationen wie die Perforation von großen Gefäßen oder Organen wären entsprechend versorgt worden, derartige Komplikationen blieben jedoch aus.

Die Euthanasie fand direkt im Anschluss an die akute Phase und entsprechend sieben Tage nach der chronischen Phase statt.

2.1.5.1. Operationsplan (Vgl. Tab. 3)

Die Instrumente kamen paarweise in jedem Tier für die jeweiligen Organe und Gefäße zur Anwendung. Um genau dieselbe Anzahl an Präparationen zu erreichen, wurde beim bilateralen Vorgehen jeweils ein Instrument für eine Seite vorgesehen. Der Dünndarmabschnitt wurde jeweils zur einen Hälfte mit BiCision und zur anderen mit EnSeal präpariert.

	EnSeal™	BiCision
Akute Phase (6 Tiere)	Tiernr.:	Tiernr.:
Dünndarmabschnitt	1, 3, 5: proximal 20 cm 2, 4, 6: distal 20 cm	1, 3, 5: distal 20 cm 2, 4, 6: proximal 20 cm
Splenektomie	1, 3, 5	2, 4, 6
Nephrektomie	1, 3, 5: linke Niere 2, 4, 6: rechte Niere	1, 3, 5: rechte Niere 2, 4, 6: linke Niere
Periphere Gefäße	1, 3, 5: links 2, 4, 6: rechts	1, 3, 5: rechts 2, 4, 6: links
Chronische Phase (6 Tiere)	Tiernr.:	Tiernr.:
Splenektomie	1, 3, 5	2, 4, 6
Salpingo-ovariektomie	1, 3, 5: links 2, 4, 6: rechts	1, 3, 5: rechts 2, 4, 6: links
Nephrektomie	1, 3, 5: links	2, 4, 6: links
Tag 7 Re-Exploration Nephrektomie	2, 4, 6: rechts	1, 3, 5: rechts
Dünndarmabschnitt	1, 3, 5: proximal 20 cm 2, 4, 6: distal 20 cm	1, 3, 5: distal 20 cm 2, 4, 6: proximal 20 cm
Periphere Gefäße	1, 3, 5: links 2, 4, 6: rechts	1, 3, 5: rechts 2, 4, 6: links

Tabelle 3: Operationsplan, Teil A

2.2 Teil B – Humanstudie (BiCision® vs. UltraCision®)

2.2.1. Studiendesign

Bei der Humanstudie handelte es sich um eine monozentrische, prospektive, kontrollierte und randomisierte in-vivo-Studie am Menschen. Für die Studie wurden Patientinnen, bei denen eine suprazervikale Hysterektomie ohne Zusatzoperationen vorgesehen war, ausgewählt. **Für die Humanstudie ist ein Ethikvotum durch die Ethik-Kommission eingeholt worden. (Ethikvotumnummer 361/2011MPG23)**

2.2.1.1. Ein-/Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen, die mindestens das 18. Lebensjahr erreicht hatten und bei denen die Indikation zur laparoskopischen, suprazervikalen Hysterektomie ohne jegliche Zusatzoperationen mit benigner Ursache gestellt worden ist. Die schriftliche Einwilligung nach Aufklärung setzt die Fähigkeit und den Willen, die Studienbedingungen einzuhalten, voraus. Eine Altersobergrenze wurde nicht gesetzt.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Frauen, die im Rahmen einer anderen Operation – insbesondere bei Malignomen (hierzu zählten auch auffällige PAP-Abstriche) – hysterektomiert wurden. Eine gründliche Anamnese und weitere diagnostische Maßnahmen waren notwendig, um jegliche, eine Operation erschwerende Bedingungen, auszuschließen. Hierzu zählten Zervixmyome, Endometriose im Spatium rektovaginale oder der Zustand nach Längsschnittlaparotomie. Die Frage nach unterschiedlichen anatomischen Bedingungen der Präparationsstellen, die ein einheitliches Vorgehen unmöglich gemacht hätten, stellte ein Ausschlusskriterium dar, welches lediglich intraoperativ beurteilt werden konnte; dies galt ebenso für die Notwendigkeit einer ausgeprägten Adhäsiolyse von mehr als fünf Durchtrennungsschritten. Ferner wurde jede, für die Studie vorgesehene Hysterektomie, die eine Änderung des Vorgehens von laparoskopisch auf offene Laparoskopie, Laparotomie oder vaginale Hysterektomie nötig machte, ausgeschlossen. Ein Herzschrittmacher oder ein implantierter Defibrillator/Kardioverter, für den keine

gesicherte Information vorliegt, dass Hochfrequenzenergie die Funktion nicht negativ beeinflusst, stellte ein weiteres Ausschlusskriterium dar. Schließlich wurden abnorme Blutwerte beim Kreatinin und dem kleinen Blutbild, welche bei der Screeninguntersuchung einen Faktor von 0,8 unter der Unter- oder 1,25 über der Obergrenze erreichten, ebenso wie PTT-Zeiten von >40 Sekunden oder ein Quick-Wert <50%, nicht toleriert.

2.2.2. Instrumente

2.2.2.1. BiCision M®

siehe 2.1.2.1.

2.2.2.2. Ultracision® (Johnson&Johnson, New Brunswick, USA)

Das Ultracision Harmonic Scalpel® ist ein von der Firma Ethicon hergestelltes und auf dem Prinzip der durch Ultraschall erzeugten Schwingungen basierendes Instrument. Die zu koagulierende Struktur wird mit dem nötigen Druck durch den beweglichen Arm gegriffen und das Gerät durch den Anwender aktiviert, woraufhin der Ultraschall Generator des unbeweglichen Armes Schwingungen mit einer Frequenz von 55 kHz erzeugt. Als Resultat der erzeugten mechanischen Reibung entsteht Hitze, die das Gewebe koaguliert und gleichzeitig schneidet. Durch die „MIN“ und „MAX“ Funktion kann der Operateur zwischen überwiegender Koagulation (MIN) und Dissektion (MAX) variieren. Es gibt einen beweglichen und einen unbeweglichen Arm, eine 360° Rotation um die eigene Achse ist möglich. Die Oberfläche des beweglichen Armes ist rau, die des immobilen glatt.

Technische Daten

Generator	Generator 300, Endo Surgery
Schaftdurchmesser	5 mm
Länge	360 mm
Einstellungen	Min (3) Max (5)



Abbildung 3 - UltraCision® (Abbildung aus der Publikation)

2.2.2.3. Geräteeinstellungen

Das BiCision® wurde im „Mode Effect 2“ betrieben. (Vgl. Teil A: Geräteeinstellung für BiCision® „Mode Effect 1“) Diese Einstellung wurde am Generator vorgenommen und während des operativen Vorgehens nicht geändert.

Die Einstellung für das UltraCision® konnte vom Operateur am Handstück vorgenommen werden. Beide Koagulationsstufen „3 (min)“ und „5 (max)“ kamen während der Operation zur Anwendung und entsprechen den üblicherweise für die Anwendung gewählten Einstellungen.

2.2.3. Statistik und Dokumentation

2.2.3.1 Fallzahl

Das primäre Ziel war die Ermittlung der Resektionszeit ab Beginn des Absetzens der cornualen Strukturen am Uterus bis zur vollständigen Präparation des parametranen Gewebes unmittelbar vor Absetzen des Corpus uteri von der Zervix während der laparoskopischen suprazervikalen Hysterektomie.

Nach bisherigen, klinikinternen Erfahrungen dauert dies mit dem Ultracision® 20 ± 5 Minuten. Geplant war eine Nicht-Unterlegenheitsstudie des Bicisions® gegenüber dem Ultracision®, so dass dieselbe OP-Zeit auch für das Bicision® angenommen wurde.

Beträgt die Differenz der Eingriffszeiten der zu vergleichenden Instrumente weniger als 20%, so werden die Eingriffszeiten als nicht signifikant unterschiedlich angesehen ($p > 0.05$). Der Vergleich erfolgte mit einem zweiseitigen Student's T-Test. Es wird von einem Signifikanzniveau von 5% und einer Power von 80% ausgegangen.

Der Zeitunterschied δ darf max. 4 min. betragen. Die Standardabweichung wird auf $\delta = 5$ min festgelegt. Hiermit ergaben sich $n = 26$ Patientinnen pro Gruppe. Bei einem Overhead von 15 % resultierte daraus eine Fallzahl von $n = 30$ Eingriffen pro Gruppe.

2.2.3.2. Statistische Analyse (aus dem Studienprotokoll übernommen - in Zusammenarbeit mit ERBE Elektromedizin Tübingen)

„Bei der primären Zielgröße, d.h. beim Unterschied der mittleren Absetzungszeit des Corpus uteri je Seite, wurde ein zweiseitiger Wilcoxon Rangsummentest für zwei unverbundene Stichproben angewendet. Ein Signifikanzniveau von 5% wurde gewählt.

Für die sekundären Zielgrößen wurden 95% Konfidenzintervalle für den Unterschied der Mediane bzw. der Anteile angegeben. Diese Auswertung war explorativ, eine α -Adjustierung nicht vorgesehen.

Die intendierte Zahl der auswertbaren Studienteilnehmer beinhaltete alle, bei denen eine laparoskopische suprazervikale Hysterektomie unter Verwendung beider Instrumente (BiCision und Ultracision) auf jeweils einer Präparationsseite durchgeführt werden konnte.

Die Randomisierung des auf der jeweiligen Uterusseite zu verwendenden Instruments erfolgte anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste.“

2.2.3.3. Dokumentation

Die Dokumentation begann mit der Voruntersuchung am Tag -14 bis -1. Nach der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde die schriftliche Patienteneinwilligung eingeholt, die demographischen Daten wie Alter, Körpergröße, Körpergewicht, Parität dokumentiert, die Anamnese bezüglich

relevanter Voroperationen erfragt und ein kleines Blutbild mit Bestimmung von Quick-, PTT- und Kreatinin-Wert veranlasst. Bei Patientinnen, deren letzte Hämoglobin-Wert-Kontrolle mehr als zwei Tage vor dem OP-Termin zurücklag, veranlasste man zusätzlich eine Bestimmung des Hb-Wertes kurz vor der OP. Am OP-Tag schließlich erfolgte die Randomisierung und Dokumentation der Anästhesie.

Die erhobenen Parameter waren:

- Die Gesamt-OP-Dauer
- Die Präparationszeit:
 - o Vom Beginn des Absetzens der cornualen Strukturen, bis zum vollständigen Präparieren des parametranen Gewebes
 - o Bis zum Absetzen der uterinen Gefäßbündel
 - o Bis zum Ansetzen der monopolen Schlinge
- Die Anzahl der zusätzlichen benötigten Koagulationsschritte nach dem Ansetzen der Schlinge und nach Absetzen des Uterus
- Der Blutverlust

Alle Komplikationen, insbesondere jene, die die Notwendigkeit eines Methodenwechsels zur vollständigen Gefäßversiegelung wie Clipping oder Einsatz anderer Instrumente nötig machten, wurden dokumentiert. Der Blutverlust konnte anhand der Absaugeinrichtung und der Anzahl verabreichter Bluttransfusionen ermittelt werden und wurde wie folgt kategorisiert: <25, 25-100 und >100 ml.

Die Instrumentenbewertung im Sinne von Hämostaseeigenschaften, Schneideeigenschaften, Ankleben von Gewebe am Instrument und Griffigkeit der Branchen erfolgte subjektiv anhand eines semiquantitativen scoring-Systems (siehe Tabelle 4).

Schneidequalität	0 = Komplette Durchtrennung 1 = inkomplett / +1 zusätzlicher Schneideversuch 2 = inkomplett / +2 zusätzlicher Schneideversuch 3 = inkomplett + ≥ 2 zusätzliche Schneideversuche
Ankleben des Gewebes am Instrument	0 = kein Ankleben 1 = Ankleben + leichte Entfernung des Instruments 2 = Ankleben + schwierige Entfernung des Instruments / keine Schädigung der Fusionsstelle 3 = Ankleben + schwierige Entfernung des Instruments / Schädigung der Fusionsstelle
Griffigkeit der Branchen vor Koagulation	0 = sehr gut (sicheres, sehr griffiges Gefühl) 1 = gut (sicherer Griff, minimales Abrutschen der Branche) 2 = mittelmäßig (es muss 1-2x nachgefasst werden) 3 = schlecht (es muss $\geq 2x$ nachgefasst werden)
Blutstillungseigenschaften	0 = keine Blutung 1 = primäre Blutung (Blutung während des Schneidens) 2 = sekundäre Blutung (Blutung nach erfolgtem Schnitt) 3 = primäre + sekundäre Blutung

Tabelle 4: Bewertungsskala Koagulationseigenschaften, Teil B

Am ersten postoperativen Tag erfolgte eine klinische Visite, die den körperlichen Zustand der Patientin objektivieren sollte. Dies erfolgte anhand von Temperaturmessung im Ohr, Bestimmung des Hämoglobinwertes, Dokumentation von Bluttransfusionen, Erhebung schwerwiegender Ereignisse und – abhängig von der Verfassung der Patientin und dem Ermessen des Operateurs – eine körperliche Untersuchung.

Die Abschlussuntersuchung erfolgte in der Regel am zweiten postoperativen Tag, sofern die Patientin entlassen werden konnte. War dies nicht der Fall, so wurden diese Patientinnen zusätzlich zu dieser Untersuchung am zweiten postoperativen Tag nochmals am Entlassungstag untersucht. Postoperative

Nachblutungen, Infektionen, Hämatome, Fieber über 38,5 °C und die stationäre postoperative Aufenthaltsdauer sowie eine vaginale Untersuchung kamen als zu dokumentierende Parameter für die Abschlussuntersuchung hinzu.

2.2.4. Operatives Vorgehen

2.2.4.1. Operationsplan

Bei der Operation handelte es sich um eine laparoskopisch durchgeführte, suprazervikale Hysterektomie unter Verwendung des BiCision® und dem Ultracision®. Die Präparation erfolgte unilateral mit je einem Instrument.

Das operative Vorgehen verlief folgendermaßen:

Anhaken der Portio mit der Kugelzange quer. Dilatation des Zervikalkanals durch Einlage des Uterusmanipulators nach Tintara mit Portioadapter. Inzision der Nabelgrube mit dem 11er-Skalpell. Eingehen mit 10 mm Trokar und Optik nach Anlage eines Pneumoperitoneums mittels Veress-Nadel. Zweiteinstich in der Medianlinie suprasymphysär unter Diaphanoskopie. Dritt- und Vierteinstich bds. lateral der epigastrischen Gefäße, jeweils ebenfalls unter diaphanoskopischer Sicht. Fünfteinstich in der Medianlinie zwischen Symphyse und Nabel. Anspannen des Uterus und Lateralisierung zur jeweils kontralateralen Seite. Absetzen der Ligamenta rotunda beidseits. Darstellen der Beckenwände. Fassen des Ligamentum ovarium proprium rechts und links. Koagulation des jeweiligen Bandes mit den jeweiligen Gefäßen und Absetzen des Uterus am jeweiligen Ovar. Darstellung des Ligamentum rotundum am uterinen Ansatz. Koagulation des rechten und linken Ligamentum rotundum und Absetzen der Lig. rotunda bds. Präparation des Ligamentum latum beidseits und scharfes Absetzen des Corpus uteri Richtung kaudal bis zu den Uterinagefäßen.

Durchtrennen der Plica vesicouterina und Abschieben der Blase nach kaudal. Anschließend Aufsuchen der A. und V. uterina beidseits und Koagulation und Durchtrennung und Absetzen der A. und V. uterina. Komplette Freipräparation der Blase über dem Manipulator, bis der Zervix- / Corpusübergang dargestellt werden kann. Entfernen des Uterusmanipulators, Einführen der monopolaren

Schlinge über den suprasymphysären Troicart und anschließend Absetzen des Corpus uteri von der Zervix mit der monopolaren elektrochirurgischen Hochfrequenz-Schneide-/Koagulationsschlinge zur besseren Trennung zwischen Corpus und Zervix und zur Herstellung einer besseren Trennfläche, sowie zur besseren Blutstillung. Fotodokumentation. Kontrolle auf Blutrockenheit. Koagulation einzelner ascendierender Gefäße der Zervix uteri. Nach adäquater Hämostase, Erweiterung der suprasymphysären Inzision und Einbringen des Morcellators unter diaphanoskopischer Sicht. Morcellierung des Uterus. Entfernung des morcellierten Uterus aus dem Intraabdominalraum. Entfernen des Morcellators und der 3 Hilfstrokare. Tiefe Naht zum Verschluss der Faszie im Bereich der suprasymphysären Inzision unter diaphanoskopischer Sicht mit Vicryl-0-CT2. Anschließend Ablassen des Gases und vollständiges Entfernen des Instrumentariums.

Plastische Intrakutannaht aller Wunden und Einstiche mit Monocryl-3/0. Desinfektion. Applikation von Lokalanästhetikum an allen 5 Trokarstellen zur postoperativen Schmerzprophylaxe.

Intraoperativ können starke Blutungen durch Verletzung von Blutgefäßen durch einen Trokar oder andere Arbeitsinstrumente entstehen. Auch bei der regelrechten Präparation des Uterus kann es zu stärkeren Blutungen durch eine mangelhafte Versiegelung der Gefäße bei Anwendung der oben genannten Koagulations- und Schneideinstrumente kommen. Eine schwerwiegende Komplikation kann auch durch die intraoperative Verletzung der Blase, des Ureters oder des Darmes entstehen. Sie können ebenfalls durch die Trokare oder die verwendeten Arbeitsinstrumente hervorgerufen werden.

2.2.4.2. Komplikationsmanagement

Komplikationen wurden entsprechend üblicher chirurgischer Maßnahmen behandelt. Sehr selten vorkommende Verletzungen an Ureter oder Darm, wären – abhängig von der Verletzungsart – eventuell in Kooperation mit einem chirurgischen und/oder urologischen Konsiliaris versorgt worden.

Die „Robi Kelly Clermont-Ferrand Bipolar Forceps®“ ist ein reines Koagulationsinstrument der Firma Storz und diente zur Koagulation nicht

suffizient koagulierter Gefäße durch die in dieser Studie benutzten Instrumente. Genügte auch dieser Schritt nicht aus, kamen Gefäßclips zum Einsatz.

Würde eine Patientin während des laparoskopischen Eingriffes aufgrund von Koagulationsversagen, oder unzureichender Schneidequalität der hier untersuchten Instrumente akut durch eine Blutungskomplikation gefährdet, käme es zum Abbruch der Laparoskopie durch den Operateur und zur Konversion auf Laparotomie (nach Studienprotokoll). Der Abbruch drei aufeinanderfolgender Operationen, hätte den Abbruch der Studie zur Folge gehabt.

Eine Konversion von Laparoskopie auf Laparotomie war in der gesamten Versuchsreihe nicht notwendig.

3 Ergebnisse

Die Dokumentation wie auch die Auswertung der Ergebnisse erfolgte in Zusammenarbeit mit der Firma Erbe, die anschließend in zwei Publikationen (72, 73) präsentiert wurden. Diese Publikationen dienen ebenfalls als Grundlage für die hier dargelegten Ergebnisse.

3.1. Tierstudie – Teil A

Die folgenden Ergebnisse ergeben sich zusammenfassend aus akuter und chronischer Phase.

- Im Rahmen der Splenektomie konnten insgesamt 36 hiläre Milzgefäße mit den zwei Instrumenten koaguliert und anschließend entfernt werden. Aufgrund der großen Gefäßdurchmesser erfolgte die Koagulation der Nierengefäße einzeln.
- Zusätzlich wurden insgesamt 253 periphere Gefäße darunter 110 periphere Arterien und 143 periphere Venen gewonnen. Bei 56 Arterien und 73 Venen erfolgte die Koagulation mit dem BiCision, 54 Arterien und 70 Venen wurden mit dem EnSeal koaguliert.
- Die arteriellen Gefäßdurchmesser bewegten sich zwischen 2 und 7,4 mm, die venösen zwischen 1,2 und 9,1 mm. Die Kategorisierung der kleinen mesenterialen Gefäße erfolgte als <2 mm.

	BiCision®	EnSeal®
Periphere Arterien	56	54
Periphere Venen	73	70
Gesamt	129	124

Tabelle 5 - Anzahl extrahierter peripherer Gefäßabschnitte

3.1.1. Schneidequalität (Vergl. Tab. 6, Diagramm 1)

Die Beurteilung der Schneidequalität erfolgte in Abhängigkeit von der zusätzlich benötigten Anzahl an Applikationen der Schneidefunktion am Instrument bis zur vollständigen Dissektion des Gefäßes. Hier benötigte das BiCision® (art. 0.02 ± 0.13 , ven. 0.03 ± 0.23) weniger zusätzliche Schneideapplikationen als das

Enseal® (art. 0.28 ± 0.6 , ven. 0.03 ± 0.23) in Venen und Arterien; Insgesamt waren im Mittel lediglich zwischen 0 und 0,3 zusätzliche Applikationen des Schneideinstruments nötig.

	BC	ES	p
Arterien	0.02 ± 0.13	0.28 ± 0.6	0.0009
Venen	0.03 ± 0.23	0.1 ± 0.35	0.043
Splenektomie	0.0	0.15 ± 0.38	n.a.
Dünndarmres.	0.30 ± 0.67	0.0	n.a.
Adnexektomie	0.0	0.08 ± 0.29	n.a.

Tabelle 6: Schneidequalität (Zusätzliche Applikationen bis zur kompletten Dissektion des Gefäßes)

BC = BiCision®, ES = EnSeal®, n.a. = nicht anwendbar

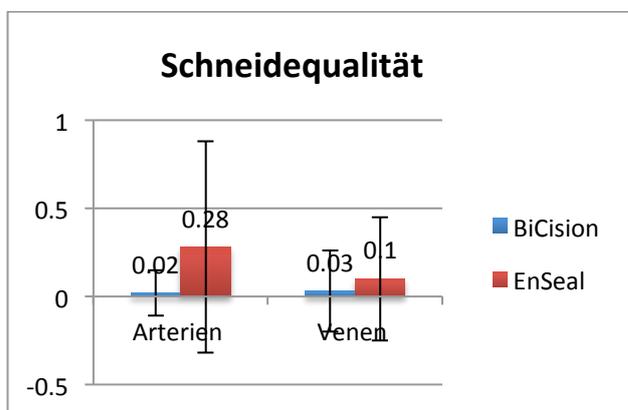


Diagramm 1: Schneidequalität – Zusätzlich benötigte Koagulationsschritte

3.1.2. Schnittränder (Vergl. Tab. 7, Diagramm 2)

Anhand der Fotodokumentation der peripheren Gefäße konnte die Begutachtung der Schnittränder erfolgen. Das Ergebnis aus den Kriterien „ausgefranst“ und „glatt“ viel in diesem Zusammenhang zugunsten des BiCisions aus. Es waren signifikant häufiger ausgefranste Schnittränder nach Koagulation mit dem EnSeal (88.1 % Arterien, 91,9% Venen) im Vergleich zu dem BiCision (19.5% Arterien, 18.4% Venen) sichtbar ($p < 0.0001$). Diese Beurteilung erfolgte anhand subjektiver Einschätzung.

	BC (%)	ES (%)	p
Arterien	19.5	88.1	< 0.0001
Venen	18.4	91.9	< 0.0001
Splenektomie	n.e.	n.e.	
Dünndarmres.	n.e.	n.e.	
Adnexektomie	n.e.	n.e.	

Tabelle 7: Schnittränder „ausgefranst“ ja oder nein in %
BC = BiCision, ES = EnSeal, n.e. = nicht erfolgt

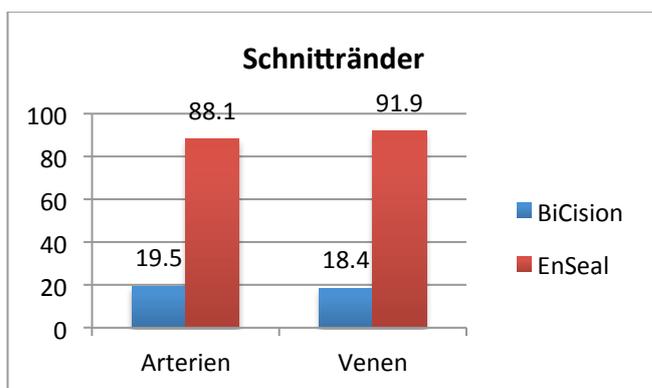


Diagramm 2: Schnittränder – Häufigkeit ausgefranster Gefäßenden in %
(Makroskopische subjektive Beurteilung anhand Fotodokumentation)

3.1.3. Ankleben (Vgl. Tab. 8)

Das Beurteilungskriterium „Ankleben“ brachte unterschiedliche Ergebnisse ein. Während der Koagulation der **venösen Gefäße** mit dem BiCision kam es signifikant häufiger zum Ankleben des Instrumentes gegenüber dem EnSeal.

Das Ankleben an die **arteriellen Gefäße** fand nicht signifikant häufiger während der Koagulation mit dem BiCision statt (ven.: BC 0.57 +/- 0.82, ES 0.1 +/- 0.42, $p = 0.0016$; art.: BC 0.23 +/- 0.5, ES 0.09 +/- 0.29, $p = 0.11$). Im Rahmen der Koagulation der Gefäße zur Dünndarmresektion kam es bei beiden Instrumenten nicht zum Ankleben an der Gefäßwand.

Insgesamt blieb es maximal bei Stufe 1: „Ankleben, das Instrument lässt sich leicht lösen“.

	BC	ES	p
Arterien	0.23 ± 0.5	0.09 ± 0.29	0.11
Venen	0.57 ± 0.82	0.1 ± 0.42	0.0016
Splenektomie	0.81 ± 0.83	0.0	n.a.
Dünndarmres.	0.0	0.0	n.a.
Adnexektomie	0.58 ± 0.79	0.0	n.a.

Tabelle 8: Ankleben ja oder nein in %, BC = BiCision, ES = EnSeal, n.a. = nicht anwendbar

3.1.4. Zuverlässigkeit (Vgl. Tab. 9)

Das BiCision und das EnSeal sind in Punkto Zuverlässigkeit der Koagulation gleichwertig. Die Zuverlässigkeit definierten wir als das Koagulationsversagen während oder nach der Koagulation, welche Anhand etwaiger Blutungen aus dem Gefäß objektiviert werden konnte. Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede (Arteriell: BC 5.4 % vs. ES 16.7 %, $p=0.071$; Venös: BC 17.8 % vs. ES 12.9 %, $p=0.49$; Hiläre Milzgefäße: BC 7.1 % vs. ES 12 %, $p=0.66$).

	BC (%)	ES (%)	p
Arterien	5.4	16.7	0.071
Venen	17.8	12.9	0.49
Splenektomie	7.1	12	0.66
Dünndarmres.	0	0	n.a.
Adnexektomie	0	0	n.a.

Tabelle 9 - Zuverlässigkeit BC = BiCision, ES = EnSeal, n.a. = nicht anwendbar

3.1.5. Koagulationszeiten (Vgl. Tabelle 10, Diagramm 3)

Die Gegenüberstellung der „Koagulationszeit“ beider Instrumente ergab längere Koagulationszeiten für das BiCision gegenüber dem EnSeal bei den peripheren Gefäßen wie auch bei den hilären Milzgefäßen [Arteriell: 8.1 ± 1.9 s (BiCision) und 5.7 ± 1.1 s (EnSeal), $p<0.0001$; Venös: 7.5 ± 2.3 s (BiCision) und 5.1 ± 1.5 s (EnSeal), $p<0.0001$; Hiläre Milzgefäße: 7.5 ± 1.4 s (BiCision) und 5.6 ± 0.5 s (EnSeal), $p = 0.018$]. Demgegenüber waren keine signifikanten Unterschiede in

der Präparationszeit für die Milz, die Dünndarmresektion, sowie die Salpingoovarektomie für beide Instrumente zu verzeichnen (Milz: $p=0.16$, D: $p=0.25$, S: $p=0.48$).

	BiCision	EnSeal	p
Arterien	8.1 ± 1.9	5.7 ± 1.1	<0.0001
Venen	7.5 ± 2.3	5.1 ± 1.5	<0.0001
Hiläre Milzgefäße	7.5 ± 1.4	5.6 ± 0.5	0.018

Tabelle 10: Koagulationszeiten in Sekunden

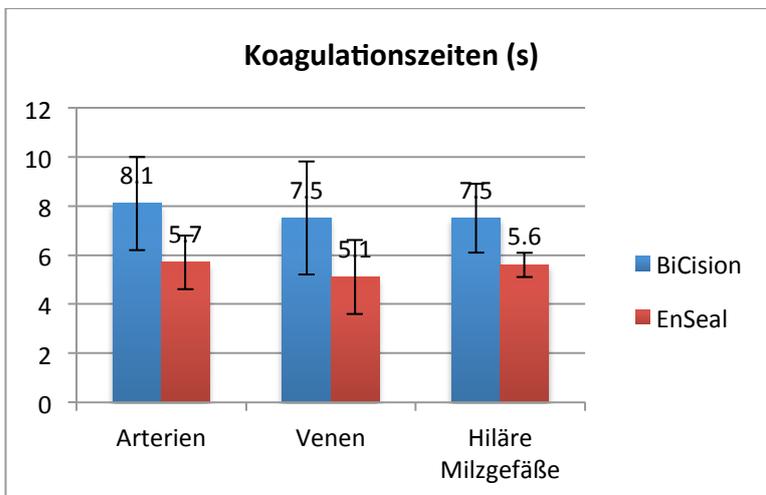


Diagramm 3: Koagulationszeiten in Sekunden

3.1.6. Burst-Pressure (Vgl. Diagramm 4)

Sowohl in Arterien als auch in Venen konnte ein signifikant höherer „Burst pressure“ für die durch das BiCision koagulierten Gefäße gemessen werden (Arterien: BC 537 ± 297 mmHg, ES 463 ± 284 mmHg; $p=0.044$; Venen: BC 219 ± 157 mmHg, ES 169 ± 149 mmHg, $p=0.023$).

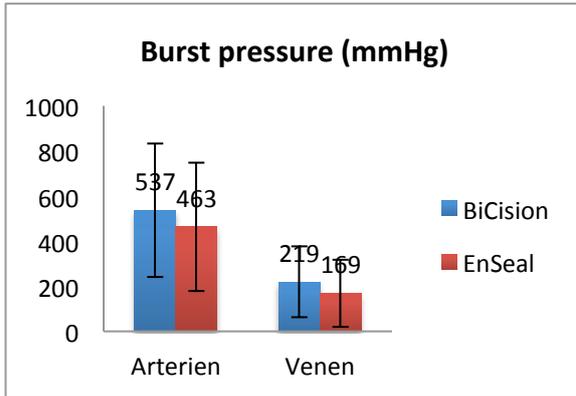


Diagramm 4: Burst-pressure in mmHg

3.1.7. Lateraler Thermalschaden (Vgl. Diagramm 5)

Keine signifikanten Unterschiede konnten in der mikroskopischen Inspektion für den lateralen Thermalschaden (thermisch bedingter Schaden jenseits der Koagulationsstelle) beider Instrumente nachgewiesen werden. Das Signifikanzintervall lag bei $p=0.50$ für Arterien, $p=0.51$ für Venen sowie für das mesoovarielle Fett- und Bindegewebe bei $p=0.71$ und für die hilären Strukturen der Milz $p=0.55$. Insgesamt war der größte Thermalschaden in den Venen nachweisbar, gefolgt von Arterien, der Milz und des Mesovariums. In der makroskopischen Inspektion der Koagulationsstellen konnte unmittelbar nach dem Koagulations- und Schneidevorgang kein Schaden und keine Verkohlungen an den Gefäßstümpfen oder der umliegenden Strukturen festgestellt werden.

(Arterien: BC 1.7 ± 0.7 , ES 2.3 ± 1.2 ; Venen: BC 2.1 ± 1.6 , ES 2.7 ± 1.9 ; Milz: BC 1.4 ± 0.8 , ES 1.2 ± 0.7 ; Adnexe: BC 1.3 ± 0.3 , ES 1.2 ± 0.7)

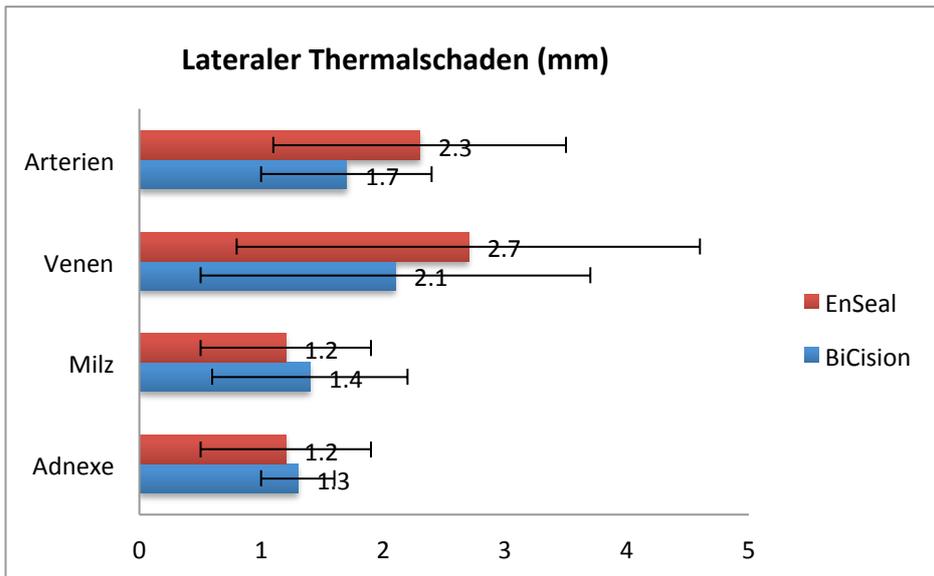


Diagramm 5: Lateraler Thermalschaden in mm

3.1.8. Chronische Phase

In der chronischen Phase des Experiments musste Tier Nr. 4 aufgrund Verweigerung der Nahrungsaufnahme und Gewichtsverlust an Tag 5 euthanasiert werden. Die Laparotomie ergab eine Dünndarmstenose ohne Anhalt für eine intraabdominale Blutung. Alle anderen Tiere zeigten keine postoperativen Komplikationen, insbesondere jene, die einen Hinweis für intraabdominale Blutungen geben könnten.

In der second look Laparotomie – sieben Tage nach dem operativen Vorgehen – bestätigte sich dieser Eindruck: Es gab keine Hinweise für Blutungen intraabdominal, an den Gefäßstümpfen waren keine Nekrosen, Hinweise auf Fistelbildungen oder Adhäsionen mit dem umliegenden Gewebe sichtbar. Großflächige Verwachsungen mit der Bauchdecke präsentierten sich zwischen Dünndarm, Dickdarm und Leber.

3.1.9. Histologie (Vgl. Tabelle 11, Diagramm 6)

- Die histologische Aufarbeitung durch den Pathologen mittels Hämatoxylin-Eosin Färbung der koagulierten peripheren Gefäße und organnahen Gefäßbündel zeigte kontinuierlichen **Kontakt der zwei Gefäßwände** in allen

untersuchten Präparaten.

- Ferner konnte eine **Thrombusbildung** in einigen Gefäßen festgestellt werden.
- Die **Bildung von Gasvakuolen**, welche als Ausdruck mangelnder Integrität der Gefäßwand interpretiert werden könnte, wurde für beide Instrumente in gleichem Ausmaß beobachtet. Das Intervall bewegte sich zwischen 1 „kleine Bläschen mit geringen Veränderungen am Gewebe“ und 2 „moderate Bläschenbildung mit milder Torsion der Gewebsschicht“.

	BiCision	EnSeal	p
Arterien	1.70 ± 1.00	1.40 ± 0.50	0.77
Venen	1.70 ± 0.80	1.70 ± 0.90	0.92
Milzgefäße	1.70 ± 0.67	1.60 ± 0.70	0.75
Adnexgefäße	1.50 ± 0.67	1.20 ± 0.44	0.30
Dünndarmgefäße	1.31 ± 0.63	1.56 ± 0.70	0.27

Tabelle 11 - Bildung von Gasvakuolen: 0 keine, 1 kleine Bläschen mit geringen Veränderungen am Gewebe, 2 moderate Bläschenbildung mit milder Torsion der Gewebsschicht

- Für die **paravaskuläre thermale Nekrose** sowie die **Gewebsnekrose** in Organnähe erhielten wir ebenfalls gleichwertige Ergebnisse für beide Instrumente, die in Milznähe bis hin zur Bewertungsstufe 3 „massive thermale Gewebsnekrose“ (Bewertungsskala 1-3) führte. (BC 2,5 ± 0.53, ES 2.0 ± 0.82)
- Im umliegenden Gewebe der Adnexe und der Milz konnten sowohl wenig **karyolytische Phänomene**, als auch **Granulombildung** nachgewiesen werden.
- Die **Lymphozyten- und Granulozyteninfiltration** ist für beide Instrumente gleichwertig in geringem bis moderatem Rahmen nachweisbar.

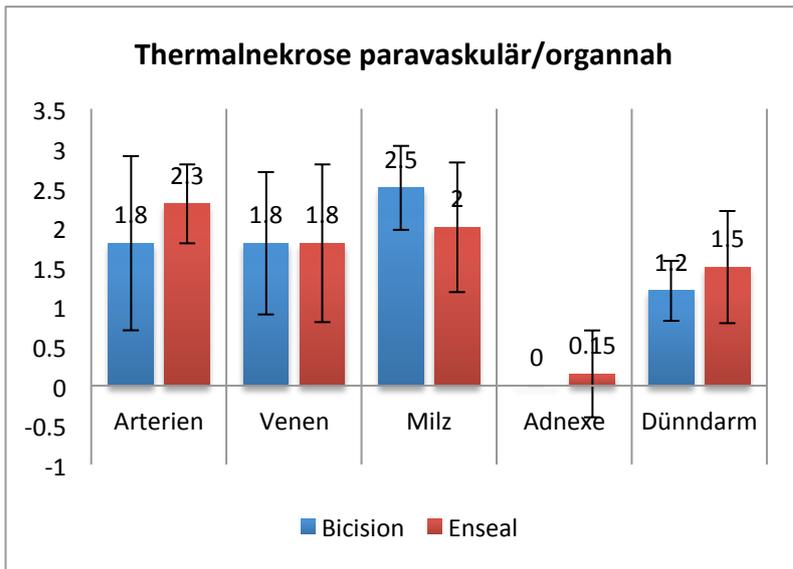


Diagramm 6: Thermalnekrose
 0 = keine Koagulationsnekrose , 1 = milde Koagulationsnekrose, 2 = moderate Koagulationsnekrose , 3 = massive Koagulationsnekrose

Zusammenfassung Teil A

Das BiCision® präsentierte sich dem EnSeal® überlegen in:

- Schneidequalität
- Burstpressure
- Schneideränder (glatt vs. fransig)

Das EnSeal® erreichte gegenüber dem BiCision®:

- Signifikant kürzere Koagulationszeiten bei der Koagulation der peripheren und hilären Milzgefäße
- Weniger „Ankleben“ während der Koagulation der venösen Gefäße

Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich in den Kriterien „Zuverlässigkeit“, „lateraler Thermalschaden“, so wie „Präparationszeiten der Organe“ (Milz, Adnexe, Dünndarm).

3.2. Humanstudie – Teil B

In der Humanstudie konnten für die laparoskopisch suprazervikale Hysterektomie insgesamt 30 Patientinnen in einem Alter von 36 bis 57 Jahren mit einem Gewicht von 53 bis 115 kg eingeschlossen werden. Die ausgewählten Indikationen waren Blutungsstörungen und Uterus myomatosus. Die Präparation an den Parametrien erfolgte je mit dem BiCision® und dem UltraCision® für eine jeweilige Seite.

3.2.1. Resektionszeit (Vgl. Diagramm 7)

Die durchschnittlich benötigte Zeit vom Beginn der Präparation an den cornualen Strukturen bis zur Anlage der monopolaren Schlinge betrug 8.8 Minuten mit dem BiCision® und 8.3 Minuten mit dem UltraCision®. Die Präparation dauert demnach im Mittel mit dem BiCision 30 Sekunden länger – der Unterschied ist bei einem p-Wert von 0.31 nicht signifikant (BC: 8.8 ± 1.8 Minuten, UC: 8.3 ± 1.9 Minuten, $p = 0.31$).

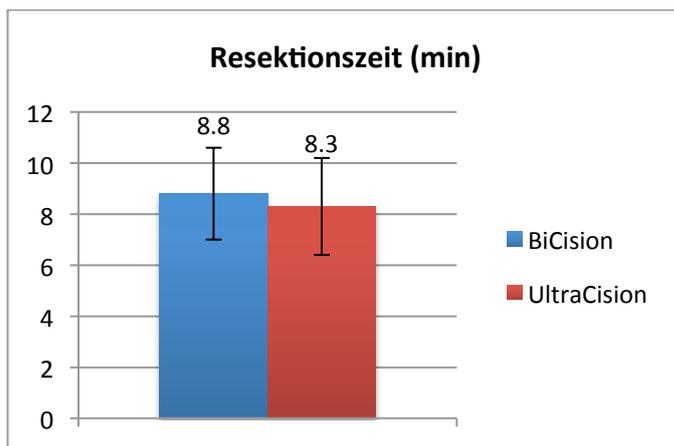


Diagramm 7: Resektionszeit in Minuten

3.2.2. Koagulationseigenschaften (Vgl. Tab. 12, Diagramm 8)

Für die totale Anzahl an Koagulationen bis zum Ansetzen der monopolaren Schlingen, erzielten beide Instrumente keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse mit einem Signifikanzwert von $p = 0.64$. Nach diesem Vorgang

waren schließlich dennoch weitere Koagulationen notwendig, bis eine komplette und suffiziente Hämostase erreicht wurde. Hier zeigte sich das BiCision® dem Ultracision® überlegen (BC: 6.9 ± 4.8 ; UC: 8.6 ± 4.1 , $p = 0.047$). Die anschließende Anzahl an notwendigen Koagulationen nach dem Absetzen mit der monopolaren Schlinge betrug für das BiCision® 5.4 ± 1.2 und 8.6 ± 3.2 für das Ultracision®. Hieraus ergibt sich $p < 0.0001$ und damit ebenfalls für die Anzahl an Koagulationen nach dem Absetzen des Uterus eine signifikant geringere Anzahl zugunsten des BiCisions®. Im Falle einer Blutung beim Absetzen der uterinen Gefäße, welche von den Instrumenten nicht beherrscht werden konnte, kam die bipolare Robi Kelly Clermont Ferrand® (Storz GmbH, Tuttlingen, Deutschland) zum Einsatz. Dieses Einschreiten war lediglich für das UltraCision® in acht Fällen notwendig – in keinem Fall für das BiCision®.

	BiCision®	UltraCision®	p
Anzahl Koagulationen bis Ansetzen der Schlinge	21.53 ± 3.76	22.17 ± 6.46	0.64
Zusätzliche Koagulationen nach Ansetzen der Schlinge	6.9 ± 4.8	8.6 ± 4.1	0.047
Zusätzliche Koagulationen nach Absetzen des Uterus	5.4 ± 1.2	8.6 ± 3.2	<0.0001

Tabelle 12: Koagulationseigenschaften

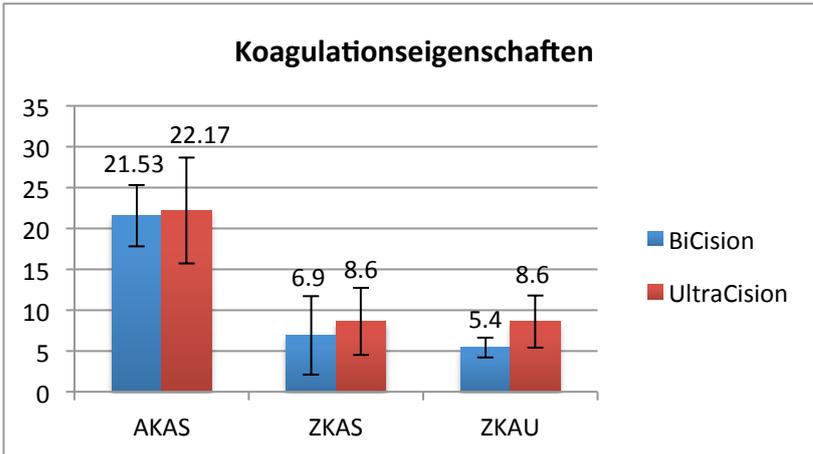


Diagramm 8: Koagulationseigenschaften
 AKAS : Anzahl Koagulationen bis zum Ansetzen der Schlinge
 ZKAS: Zusätzliche Koagulationen nach Ansetzen der Schlinge
 ZKAU: Zusätzliche Koagulationen nach Absetzen des Uterus

3.2.3. Blutverlust (Vgl. Diagramm 9)

Zur Quantifizierung des intraoperativen Blutverlustes durch das jeweilige Instrument wurde während der Präparation des parametranen Gewebes das Blut auf der jeweiligen Seite sorgfältig abgesaugt. Die Kategorisierung erfolgte in drei Gruppen: (1) <25 ml, (2) 25-100ml und (3) >100 ml. Insgesamt war der Blutverlust sehr moderat, Kategorie (3) wurde nicht erreicht, Clips mussten nicht eingesetzt werden, folglich kam es nicht zu Blutungen, die eine Laparotomie notwendig machten. Das BiCision® (1.07 ± 0.25) erzielte signifikant weniger Blutverlust als das UltraCision® (1.63 ± 0.49 ; $p < 0.0001$).

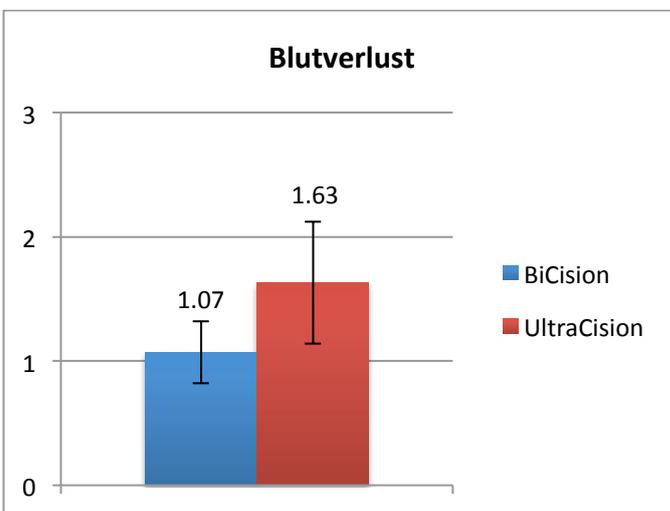


Diagramm 9: Blutverlust –
 Kategorie 1: <25ml
 Kategorie 2: 25-100ml
 Kategorie 3: >100ml

3.2.4. Griffigkeit & Ankleben (Vgl. Diagramm 10 und 11)

In Tabelle 4 sind die Beurteilungsparameter für die Griffigkeit und das Ankleben der Instrumente aufgeführt. Die Ergebnisse erbrachten für das BiCision® für die Griffigkeit signifikant bessere Daten als für das UltraCision® ($p = 0.0002$). Diagramm 10 lässt sich entnehmen, dass die Griffigkeit für das BiCision® in 23 Fällen „sehr gut“ und in sieben Fällen mit „gut“ bewertet wurde, wohingegen das UltraCision® 8 „sehr gut“, 14 „gut“ und 8 „moderat“ Bewertungen erhielt (BC: 0.23 ± 0.43 , UC: 1.00 ± 0.43).

Ähnlich verhielt es sich mit dem Beurteilungskriterium „Ankleben“, bei dem das BiCision® signifikant bessere Ergebnisse erzielte als das UltraCision® ($p = 0.015$). Insgesamt kam es im Rahmen der Koagulation mit dem BiCision lediglich vier Mal zu leichtem Ankleben (BC $n=29$, UC $n=30$). Bei der Koagulation mit dem UltraCision® hingegen kam es in sechs Fällen zu leichtem, wie auch in weiteren sechs Fällen zu schwerem Ankleben, ohne sichtbaren Schaden am Gewebe.

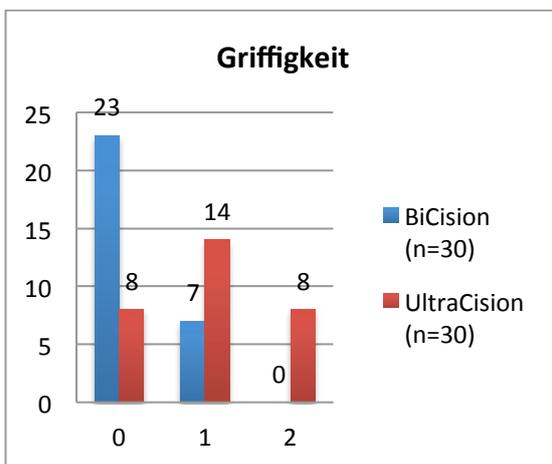


Diagramm 10: Griffigkeit - 0 sehr gut; 1 gut; 2 moderat

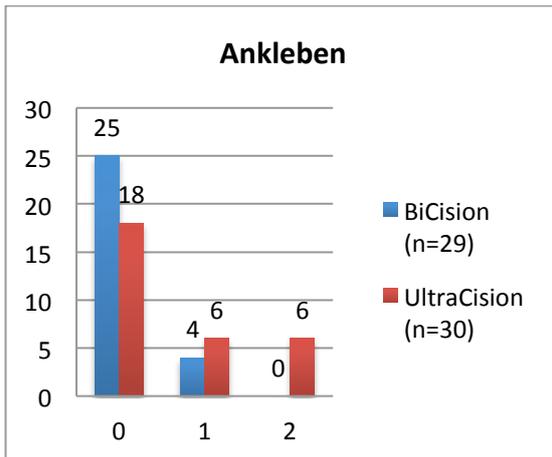


Diagramm 11: Ankleben - 0 kein Ankleben; 1 Ankleben, leicht zu entfernen; 2 Ankleben, schwer zu entfernen, kein Schaden am Gewebe

3.2.5. Schneidequalität

Der Schneidevorgang war während des gesamten operativen Vorgehens zuverlässig. Kein Instrument bot Probleme beim Schneiden, die einen weiteren Schneideversuch nötig gemacht hätten.

Zusammenfassung Teil B

Die Resektionszeit des Uterus vom Beginn der Präparation bis zum Ansetzen der monopolaren Schlinge ist für das BiCision® und UltraCision® ohne signifikanten Unterschied. Größere Komplikationen, die beispielsweise eine Laparotomie zur Folge gehabt hätten, blieben während des gesamten operativen Vorgehens aus – die Schneidequalität beider Instrumente war stets suffizient.

Das BiCision® präsentierte sich griffiger als das UltraCision® und es kam weniger häufig zum Ankleben des Instruments am Gewebe. Ebenfalls überlegen zeigte sich das BiCision® in den Blutstillungseigenschaften: Es waren weniger Koagulationsschritte bis zur vollständigen Hämostase nötig und der Gesamtblutverlust war signifikant geringer. Ein Wechsel zur Roby Clamp® aufgrund unzureichender Koagulation war lediglich für das UltraCision® in acht Patientinnen notwendig.

4 Diskussion

Die Diskussion wird nachstehend anhand der Gliederung der Dissertation entsprechend in „Teil A – Tierstudie“ und „Teil B – Humanstudie“ durchgeführt. Die Gegenüberstellung von neu entwickelten mit bereits etablierten laparoskopischen Instrumenten zur Koagulation und Dissektion ist ein Vorgehen, dessen Notwendigkeit sich unmittelbar aus dem Aspekt der Sicherheit für den Patienten ergibt - das Vorhandensein zahlreicher Studien dieser Art unterstreicht die Signifikanz derartiger Untersuchungen. (9, 13, 14, 23-28, 35, 40-43, 74-77)

4.1. Teil A - Tierstudie

Die Gegenüberstellung des bereits zugelassenen Instruments BiCision® mit dem EnSeal® brachte im Tierversuch zunächst den Beweis der Vergleichbarkeit mit einem Instrument, das im klinischen Alltag bereits gut erprobt ist, ein.

4.1.1. Schneidequalität & Ankleben

Das BiCision® erzielte in unserem Versuch signifikant bessere Werte gegenüber dem EnSeal® in der Schneidequalität, welche anhand zusätzlich benötigter Applikationen der Schneidefunktion am Instrument bis zur vollständigen Dissektion des Gefäßes evaluiert wurde. Die im Mittel höchste Anzahl an zusätzlichen Schneideversuchen betrug für das EnSeal® 0.28 in den Arterien.

In der Arbeit von Okhunov et al. (77) erhält das EnSeal® im Mittel die bestmögliche Bewertung (1 - „Komplette Dissektion vom proximalen bis zum distalen Ende der Branche“) für die Schneidequalität, wie auch für das Ankleben (1 - „Kein Ankleben“); Anzumerken ist jedoch, dass alle anderen bei dieser Studie untersuchten Instrumente ebenfalls dieses Ergebnis erzielten, mit Ausnahme des Ligasure® im Punkt Ankleben. (4 - „Ankleben mit der Notwendigkeit von Gegendruck und extensiver Kraft zum Lösen der Branche“). Während es im Rahmen der Koagulation der peripheren Arterien keinen

signifikanten Unterschied beim Ankleben gab, kam es bei der Koagulation der peripheren Venen, der Adnexgefäße und der renalen Arterien zu signifikant häufiger Ankleben beim BiCision® als beim EnSeal®. Ankleben wird bei Chekan et al. (78) mit einer Gesamthäufigkeit von 1.39% für das EnSeal® an Schweinearterien mit einem Durchmesser von 5,6 und 7 mm, angegeben.

4.1.2. Koagulationsversagen

Vergleichbare Werte für BiCision® und EnSeal® ohne signifikanten Unterschied wurden für das Koagulationsversagen erzielt. Das Koagulationsversagen ist als Ausdruck von Blutung während oder nach dem Koagulationsvorgang festgelegt worden. Newcomb et al. (76) verglichen acht verschiedene Koagulationsinstrumente mit Schneidfunktion unter Berücksichtigung des Koagulationsversagens - das EnSeal® erzielte mitunter die besten Ergebnisse. Auch eine Untersuchung von Bibi et al. (79) zur Koagulationszuverlässigkeit des EnSeals® oberhalb der Zulassungsgrenze, ergab ein Koagulationsversagen von lediglich 15% bei Gefäßdurchmessern zwischen 7 und 10 mm. Dabei wurde das EnSeal® gezielt aufgrund seiner guten Eigenschaften in den Punkten Burstpressure und Koagulationszuverlässigkeit für diese Studie ausgewählt.

4.1.3. Koagulationszeit

Die Koagulationszeit des BiCisions® bei der Koagulation aller peripheren Venen und Arterien wie auch die der hilären Milzgefäße war signifikant länger als die des EnSeals®. Während die Koagulationszeit des EnSeals® durchschnittlich etwa 5.5 Sekunden betrug, benötigte das BiCision® für ebenjene Gefäße circa 7.7 Sekunden. Versuche von Lamberton et al. (80) an Rinderarterien von 5 mm Durchmesser ergaben deutlich längere Koagulationszeiten für das EnSeal® mit 19.2 Sekunden. Newcomb et al. (76) hingegen benötigten am Schweinemodel bei Gefäßen von 4-5 mm im Durchschnitt eine Koagulationszeit von ca. 7 s mit dem EnSeal®. Zu diskutieren ist in diesem Zusammenhang, ob Rinder- oder Schweinearterien sich am

Besten zum Vergleich mit menschlichen Gefäßen eignen. Zur Beantwortung dieser Frage wäre eine komparative Gegenüberstellung an den einzelnen Arterientypen Rind-Schwein-Mensch in einem ex-vivo Model nötig. Der Fokus in der Literatur liegt jedoch auf der Gesamtoperationszeit. (23, 40, 41, 74) Die wichtigsten Studien dieser Art fanden an Schweinen statt. (25-27, 76, 77)

Newcomb et al. (76) zeigten, dass der Gefäßdurchmesser die Koagulationszeit beeinflusst. In den zwei verschiedenen Gruppen (2-3mm und 4-5mm) erzielten unterschiedliche Instrumente die kürzeste Koagulationszeit. Da diese Koagulationszeit in Abhängigkeit von der Impedanz ist, spielt sowohl der Gewebewiderstand als auch die Geräteeinstellung eine zentrale Rolle. Eine genaue Gegenüberstellung ist entsprechend komplex und erklärt die teils sehr unterschiedlichen Ergebnisse in der Literatur.

4.1.4. Burstpressure

Zur Beurteilung des Burstpressures geht aus der Vergleichsliteratur hervor, dass das EnSeal® bei der Gegenüberstellung von Person et al. (28) dem Ligasure V®, Ligasure Atlas® (beide Valleylab, Boulder, CO, USA) und dem UltraCision® überlegen ist. Das gemessene Druckintervall betrug 678 ± 184 mmHg. In unserem Versuch erreicht das BiCision® (537 ± 297 mmHg Arterien, 219 ± 157 mmHg Venen) signifikant höhere Werte für die Burstpressure als das EnSeal® (463 ± 283 mmHg Arterien, 169 ± 149 mmHg Venen). Unter Berücksichtigung der zuvor erwähnten Studie von Person et al. weist dies auf eine sehr gute Versiegelung des BiCisions® hin. Ebenfalls ist hervorzuheben, dass die Burstpressure in Arterien für das EnSeal® in unserem Versuch 463 mmHg betrug, wohingegen Person et al. ebenfalls mit Schweinsgefäßen eine Burstpressure von 862 mmHg erreichten.

Die Burstpressure ist ein weiterer Ausdruck der Qualität einer Gefäßversiegelung. Störfaktoren, weshalb dasselbe Instrument verschiedene Ergebnisse in unterschiedlichen Studien erreicht, sind Gefäßdurchmesser, verschiedene Geräteeinstellungen und unterschiedliche Koagulationszeit.

4.1.5. Lateraler Thermalschaden

Rothmund et al. (81) zeigten, dass ex-vivo Experimente zur Evaluation des lateralen Thermalschadens mit den in-vivo Resultaten vergleichbar sind. Der Versuch von Campbell et al. (33), im Rahmen einer Laparotomie mit einer Thermalkamera den Thermalschaden während der Koagulation in-vivo zu beurteilen, konnte durch die anschließende histologische Beurteilung als valide befunden werden, lässt sich laparoskopisch jedoch nicht anwenden, da bei einer Laparoskopie die Bauchdecke als anatomische Barriere fungiert und die Kameraoptik ein sich in der Nähe befindlicher Wärmekörper darstellt (28, 30-34, 36-39, 82, 83). Eine genaue Analyse der Auswirkungen auf das umliegende Gewebe durch Zhu et al. (39) zeigte, dass die Ausdehnung des entstandenen Schadens durch die hier untersuchten Instrumente in die unterschiedlichen Richtungen stark variieren kann. Das Ligasure® etwa verursacht in der horizontalen wie vertikalen Ebene vergleichsweise viel Thermalschaden, ist in der Eindringtiefe jedoch sehr schonend.

In der Versuchreihe von Druzijanic et al. (30) zur Evaluation des lateralen Thermalschadens am Peritoneum mit monopolarer Haken, LigaSure® und UltraCision® betrug die Ausdehnung des lateralen Thermalschadens zwischen 90 und 210µm. Der Monopolare Haken verursachte den größten lateralen Thermalschaden, das UltraCision® den geringsten, wobei die Koagulationseinstellung (am UltraCision®) „min“ mit 90µm weniger Schaden verursachte als die Einstellung „max“ mit 127µm. Demgegenüber steht die Evaluation des lateralen Thermalschadens an Gefäßen durch Eberli et al. (34) mit dem LigaSure®, welche eine Ausbreitung von 2.5mm zeigte. Richter et al. (35) fanden heraus, dass die Struktur der Oberfläche der Koagulationsflächen bei ein- und demselben Instrument unterschiedliche Auswirkungen auf das Koagulationsergebnis haben kann. Lateraler Thermalschaden und Ankleben der Instrumente zeigten signifikant schlechtere Werte bei geriffelter im Vergleich zu glatter Oberfläche eines Instrumentes, hingegen bessere Werte beim Koagulationsversagen. Die Oberflächen der in dieser Studie verwendeten Koagulationspinzetten variieren zwischen beidseits glatt (BiCision®), einer glatten und einer geriffelten Branche (Ultracision®) und beidseits glatten

Branchen mit geriffelten Anteilen (EnSeal®). Folglich ist der laterale Thermalschaden, zusätzlich zu den bereits erwähnten Faktoren Gewebekonsistenz und Geräteeinstellung, abhängig von der Oberfläche des Instruments.

Person et al. (28) maßen den geringsten lateralen Thermalschaden nach Koagulation mit dem EnSeal® im Vergleich zum LigaSure V®, LigaSure Atlas® und dem UltraCision®. Die etwas besseren Ergebnisse in diesem Kontext zugunsten des BiCisions® (1.7mm in Arterien, 2.1 mm in Venen) in unserem Versuch, ohne signifikanten Unterschied ($p=50$ für Arterien, $p=51$ für Venen) gegenüber dem EnSeal® (2.3mm in Arterien, 2.7mm in Venen) attestieren dem BiCision® somit ein sehr gutes Koagulationsverhalten in Bezug auf den lateralen Thermalschaden.

Die chronische Phase des Experiments lieferte Erkenntnisse über die Zuverlässigkeit der Koagulation in vivo. Dabei kam es in einem Fall zur Nahrungsverweigerung und Gewichtsverlust aufgrund einer Dünndarmstenose, welche die vorzeitige Euthanasie eines Tieres zur Folge hatte. Bei der Laparotomie dieses Tieres, wie auch bei der second look Laparotomie der übrigen Tiere, zeigten sich alle Gefäßstümpfe verschlossen ohne Hinweise auf intraabdominale Blutung. Zu beobachten waren ferner ausgeprägte, flächenhafte Adhäsionen mit der Bauchwand, weshalb die Dünndarmstenose als Komplikation in Folge einer Adhäsion (Bridenileus) zu diskutieren ist. Inwiefern diese Adhäsionen insbesondere durch die hier verwendeten Instrumente verursacht wurden bleibt unklar, da postoperative Adhäsionen nach offenem abdominalem Zugang unabhängig von den verwendeten Instrumenten in der Literatur mit etwa 20% angegeben werden. (84) In 40-60% der Fälle sind derartige Adhäsionen für eine Dünndarmstenose verantwortlich. (85) Zu berücksichtigen ist, dass die Schweine nach der durch uns durchgeführten Längslaparotomie naturgemäß deutlich mehr Bewegung als ein Mensch nach einem vergleichbaren Eingriff aufwiesen.

Für die Beurteilung des BiCisions® anhand der zentralen Parameter nach dem Tierversuch, lässt sich somit im Hinblick auf den klinischen Einsatz beim

Menschen folgendes postulieren:

- Das BiCision® benötigt eine längere Koagulationszeit, ohne die Präparationszeit der Organe zu verlängern.
- Die erzielte Burstpressure für das BiCision® ist grösser als die für das EnSeal®.
- Keine Unterschiede beim lateralen Thermalschaden und der Koagulationszuverlässigkeit zwischen BiCision® und EnSeal®.

4.2. Teil B - Humanstudie

Die Humanstudie ermöglichte den direkten Vergleich des BiCisions® im klinischen Einsatz mit dem UltraCision®, welches sich für die laparoskopische Hysterektomie in einigen Kliniken als Standardinstrument etabliert hat und deshalb von Gyr et. al (86) und Demirturk et. al (41) auf Effizienz und Zuverlässigkeit untersucht wurde. Gyr et. al verglichen das UltraCision® bei der totalen laparoskopischen Hysterektomie mit der offenen abdominalen Hysterektomie und konnten kürzere Operationszeiten, weniger Blutverlust, weniger Analgetikabedarf, so wie weniger gastrointestinale Beschwerden feststellen. Die Gegenüberstellung von Demirturk et al. des UltraCisions® mit dem LigaSure Atlas® (Valleylab, Boulder, CO, USA) zeigte mehr Blutverlust und längere Operationszeit mit dem UltraCision®, bei einer kleinen Fallzahl von n=40 und einer nicht deklarierten Anzahl an Operateuren. Darüber hinaus wählte man als Indikation für die eingeschlossenen Patientinnen Myome von mindestens 5cm Größe, jedoch Uteri, die kleiner als die Größe nach zwölf Gestationswochen waren aus, was die Vergleichbarkeit der beiden Instrumente in Punkto Blutverlust und Operationszeit deutlich erschwerte.

4.2.1. Ankleben & Griffigkeit

Nebst des bereits für die Tierstudie verwendeten Kriteriums „Ankleben“ richteten wir in der Humanstudie ebenfalls das Augenmerk auf die „Griffigkeit“ der Instrumente. Entgegen des Vergleiches mit dem EnSeal® bei der Gefäßkoagulation, zeigte sich das BiCision® in der Humanstudie dem

Vergleichsinstrument UltraCision® bei dem Beurteilungskriterium „Ankleben“ ebenso wie in der „Griffigkeit“ überlegen. Im Gegensatz zum UltraCision® verfügt das BiCision® - dessen U-Form der Branchen das Gewebe laut Hersteller besonders fest umschließen soll - über eine Keramikbeschichtung, welche dem Ankleben vorbeugen soll.

Für das UltraCision® liegen bislang keine Daten aus der Literatur zu Griffigkeit und Ankleben vor. Grundsätzlich unterstehen die Beurteilungskriterien über die Handlichkeit der Instrumente der subjektiven Bewertung durch die zwei Operateure. Auch in diesem Zusammenhang ist prinzipiell anzumerken, dass der Ausbildungsstand wie auch die üblichen Standards unter denen Operateure täglich arbeiten, Auswirkungen auf die Bewertung haben können. Das Phänomen der unterschiedlichen Bewertung und Klassifikation von Befunden wird in der Literatur mit dem Begriff „interobserver variability“ beschrieben und ist beispielsweise in der diagnostischen Beurteilung und Klassifikation von Tumoren von Bedeutung. (87, 88)

4.2.2. Koagulationseigenschaften & Komplikationen

Die Koagulationseigenschaften der Instrumente im Teil B wurden Anhand der nötigen Koagulationsschritte bis zum Ansetzen der monopoloaren Schlinge, nach dem Ansetzen dieser und schließlich nach dem Absetzen des Uterus evaluiert. Das BiCision® benötigte weniger zusätzliche Koagulationsschritte nach Anlegen der Schlinge und Absetzen des Uterus als das UltraCision®, alle anderen Werte zeigten keinen signifikanten Unterschied. Koagulationseigenschaften des UltraCisions® bei Clements et al. (27) im in vivo Versuch an Schweinearterien beinhalteten Parameter wie Burstpressure und Koagulationsversagen im Vergleich mit SonoSurg® (Olympus K.K., Tokyo, Japan). Das UltraCision® hatte eine Versagerrate von 13.6%, erzielte stets eine Burstpressure von über 360mmHg und war dem SonoSurg® in diesem Vergleich ebenbürtig. Hier erfolgte der Vergleich zweier Koagulationsinstrumente auf der Basis von Ultraschall.

Die Vergleichbarkeit der Koagulations- und Schneideeigenschaften zwischen BiCision® und UltraCision® hingegen ist in unserer Versuchsreihe nur

eingeschränkt durchführbar, da es sich elektrophysiologisch um zwei sehr verschiedene Instrumente handelt. Während es sich beim BiCision® um eine bipolare Koagulation handelt und der Schnitt durch ein ausscherendes Messer erfolgt, fließt beim UltraCision® kein Strom in das Gewebe und die Dissektion erfolgt als Folge der Schwingungen des unbeweglichen Armes. Aus diesem Grund wurde in Teil B das Hauptaugenmerk auf die Operationszeit und den Blutverlust gelegt.

Sowohl im klinischen Follow-up nach zwei Tagen, als auch im folgenden telefonischen Follow-up nach drei Monaten wurden keine postoperativen Komplikationen wie Fieber, Blutung mit anschließender Transfusion oder Hämatome festgestellt. Zwei Frauen gaben Spotting an, welches nach einer suprazervikalen Hysterektomie in der Literatur in Abhängigkeit von der Ausdehnung der Resektion des Zervikalkanals mit einer Inzidenz von 0.2 bis 24 % beschrieben wird (48, 89).

Entsprechend der zuvor erwähnten Studien von Demirturk, Gyr und Rothmund et. al (41, 43, 86), welche UltraCision®, EnSeal® und LigaSure® bei der laparoskopischen Hysterektomie untersuchten und für Zuverlässig betrachteten und im Hinblick auf die bestätigte Zuverlässigkeit des BiCision® in Teil A, waren entsprechend wenig Komplikationen in dieser Versuchsreihe zu erwarten.

4.2.3. Blutverlust

Die Quantifizierung des Blutverlustes in der Humanstudie ergab sehr gute Werte für das BiCision®. Im Rahmen unserer Versuchsreihe ist der direkte Vergleich mit dem unterlegenen UltraCision® durchführbar, da derselbe Operateur an derselben Patientin mit den zwei unterschiedlichen Instrumenten je eine Seite operierte. Hierdurch werden Störfaktoren wie anatomische Verschiedenheiten der Patientinnen (der parametranen Strukturen, Größe des Uterus) und die nicht gänzlich kongruenten Fähigkeiten der Operateure, praktisch ausgeschaltet, da die unterschiedlichen Fähigkeiten und Erfahrungen von Operateuren direkte Auswirkungen auf den Blutverlust haben (63, 67, 68). In den meisten ähnlichen Studien (23, 40, 86) wurde die Hysterektomie

komplett mit je einem Instrument durchgeführt, wodurch die unmittelbare Vergleichbarkeit erschwert ist.

Im Vergleich von Campagnacci et al. zwischen UltraCision® und LigaSure® bei der Hemikolektomie war der Blutverlust mit dem UltraCision® deutlich höher - bei der linken Kolektomie beispielsweise 150 zu 450ml zugunsten des LigaSure®. Selbiges zeigte sich für diese beiden Instrumente bei der laparoskopischen Hysterektomie durch Demitürk et al., hier hatte das UltraCision® durchschnittlich 152 ml, das LigaSure® 87ml Blutverlust. Da LigaSure® und BiCision® bipolare Koagulationsinstrumente sind, liegt der Verdacht nahe, dass bipolare Koagulationsinstrumente bessere Hämostaseeigenschaften vorweisen. Der Vergleich der Hämostaseeigenschaften ist aufgrund der unterschiedlichen Geometrie und des Stromflusses der Instrumente schwer durchführbar. Während das BiCision® eine u-förmige und eine ovale Branche mit glatter Oberfläche aufweist, sind die Branchen des UltraCisions® einseits glatt und einseits geriffelt. Außerdem erfolgt die Koagulation mit dem BiCision® durch bipolaren Strom, das UltraCision® koaguliert lediglich durch die entstandene Hitze als Folge der mit Ultraschall erzeugten Schwingungen der unbeweglichen Branche.

Insgesamt ist anzumerken, dass sich in unserer Untersuchung der Blutverlust in einem Intervall zwischen 25 und 100 ml bewegt, was ein eher kleines Fenster darstellt. Folglich ist die Genauigkeit der Quantifizierung unter Berücksichtigung der etwaigen Notwendigkeit von Spülflüssigkeit etwas kritisch zu betrachten, wenngleich die Spülmenge im Rahmen der hier durchgeführten Operationen stets gering gehalten wurde.

4.2.4. Resektionszeit

Die Resektionszeit entspricht der Zeit vom Beginn der Präparation bis zum Ansetzen der monopolaren Schlinge zum Absetzen des Uterus. UltraCision® und BiCision® erreichten keinen signifikanten Zeitunterschied in dieser Hinsicht. Bojahr et al. (50) benötigten für eine laparoskopisch suprazervikale Hysterektomie im Mittel 70.9 Minuten (± 26.3), El-Mowafi et al. (46) 120 Minuten (± 3). Dieser erhebliche Unterschied deutet darauf hin, dass die Operationszeit

mit kontinuierlicher Übung und dem Erfahrungsgrad des Operators abnimmt (64) und deshalb generelle Vergleiche der Operationszeit zwischen den Studien kritisch zu hinterfragen sind.

Somit zeigt sich in der Humanstudie das BiCision® im direkten klinischen Vergleich mit dem Ultracision® als:

- Griffiger
- Weniger „Ankleben“
- Geringerer Blutverlust
- Insgesamt weniger Koagulationsschritte bis zum und nach dem Absetzen des Uterus

4.3. Limitationen und Schlussfolgerung - Teil A & B

Der direkte Vergleich der beiden Instrumente BiCision®/UltraCision® in unserer Humanstudie ist gut durchführbar, die Vergleichbarkeit mit anderen Studien (41, 86) ist aufgrund der geringen Fallzahl unserer Studie jedoch eingeschränkt. Die geringe Fallzahl und ein fehlendes Langzeit Follow-up sind ebenfalls im Hinblick auf die Beurteilung der Komplikationsrate kritisch zu betrachten. Der Zeitraum für ein Langzeit Follow-up ist abhängig vom Zielpunkt und kann stark variieren. Die Frage nach Langzeitfolgen am Beckenboden kann ein 14 jähriges Follow-up benötigen (90), Auswirkung einer Hysterektomie auf die Sexualität ist teils mit 7 jährigem Follow-up untersucht worden (91). Zur Evaluation etwaiger postoperativer Komplikationen wäre beispielsweise ein Langzeit Follow-up von 3-5 Jahren sinnvoll.

Ebenso ist eine leichte Einschränkung der Gegenüberstellung für das Beurteilungskriterium „Schneidequalität“ aufgrund des verschiedenen Schneideprozesses der Instrumente zu berücksichtigen. Während der Schneideprozess beim BiCision® im Anschluss an die Koagulation stattfindet, geschieht dies beim UltraCision® praktisch gleichzeitig durch die Vibration und Hitze eines Armes. Das EnSeal® hingegen fährt das Messer nach Aktivierung schon während des Koagulationsprozesses sukzessive vor.

Im Hinblick auf den zuvor erwähnten Aspekt der „interobserver Variability“ wäre in Bezug auf unsere Versuchsreihe zu diskutieren, ob ein Operateur mit wenig Erfahrung eine schlechtere Beurteilung des Instrumentes vornimmt, hingegen der Erfahrenere – aufgrund höherer Routine – besser bewertet. Eine Arbeit von Tummers et al. (92) zur diagnostischen Einteilung des Zervixkarzinoms in Narkose zeigte, dass die „interobserver variability“ bei den erfahreneren Untersuchern geringer war. Die zwei Operateure dieser Studie verfügen über einen ähnlichen Erfahrungsgrad bei der laparoskopisch suprazervikalen Hysterektomie.

Letztlich ist hervorzuheben, dass die Resektionszeit des Uterus in der Humanstudie mit dem BiCision® – trotz signifikant weniger Blutverlust und damit einhergehend einer geringeren Notwendigkeit des Instrumentenwechsels zur Koagulation – gegenüber dem UltraCision® nicht kürzer ausfällt. Während der Präparation mit dem UltraCision® war ein Instrumentenwechsel zum vollständigen Erreichen der Hämostase in acht Patientinnen nötig – in keinem Fall während der Nutzung des BiCisions®.

Ungeklärt bleibt ferner die Frage nach einem genauen Einsatzort, sprich einer genauen Indikation für das BiCision®. Die mittlerweile große Fülle an verfügbaren Instrumenten mit sehr ähnlicher Funktion deutet darauf hin, dass diese Frage letztlich am ehesten subjektiven Vorlieben untersteht.

Insgesamt sind wir der Meinung, dass unsere Versuchsreihe eine gute Vergleichbarkeit der Instrumente zulässt. Die Tierstudie ist mit den zuvor durchgeführten Studien zur Beurteilung neuer laparoskopischer Koagulationsspinzetten (9, 12, 14, 25-28, 40-42, 74, 75) vergleichbar, die Humanstudie nur bedingt; sie liefert jedoch eine sehr gute direkte Vergleichbarkeit der zwei Instrumente, trotz der geringen Fallzahl. Wir befinden das BiCision® für die hier untersuchte Indikation für zuverlässig und handlich. Die ausgewählten Parameter sind für diese Beurteilung ausreichend, das BiCision® erfüllt alle Anforderungen, um zu einem Standardinstrument für gynäkologische Operationen zu werden. Aufgrund der kleinen Fallzahl unserer Studie und der bisher geringen praktischen Anwendung sind jedoch zur Bestätigung dieser These weitere Untersuchungen nötig.

Aufgrund der offensichtlichen Vorteile kleinerer Schnitte gegenüber großen, wächst der Anspruch, minimal invasiv operieren zu können, stetig. Als Ausdruck des Fortschritts steigen folglich auch die Anforderungen an die technischen Hilfsmittel. In diesem Gesamtkontext leistet unsere Studie einen weiteren Beitrag auf dem Weg zu den optimalen laparoskopischen Bedingungen bei der Präparation in der Abdominalhöhle.

5 Zusammenfassung

Elektrokoagulationspinzetten sind im Hinblick auf die steigende Anzahl an laparoskopisch durchgeführten Operationen wichtige operative Instrumente im klinischen Alltag. Speziell der zunehmende Einsatz während anspruchsvollen Operationen – beispielsweise in der Nähe der großen Bauchgefäße – hebt die Notwendigkeit neuer Instrumente hervor. Koagulationspinzetten mit gleichzeitiger Schneidefunktion erleichtern die Präparation, da der ständige Wechsel zwischen Koagulationspinzette und Schere entfällt.

Die vorgelegte Dissertation zur Evaluation des Koagulationsinstruments BiCision® (Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Deutschland) mit Schneidefunktion, besteht aus zwei in sich abgeschlossenen Teilen:

- Teil A: Im ersten Teil erfolgte der Versuch an weiblichen Schweinen in einer prospektiven-, kontrollierten-, einseitigen-Äquivalenz-, in-vivo- Tierstudie im Vergleich mit dem bereits gut erprobten und häufig im klinischen Alltag eingesetzten vergleichbaren Instrument EnSeal® (Johnson&Johnson, New Brunswick, USA).

- Teil B: Im zweiten Teil erfolgte die Gegenüberstellung im klinischen Einsatz mit dem UltraCision Harmonic Scalpel® (Johnson&Johnson, New Brunswick, USA) in einer monozentrischen, prospektiven, kontrollierten und randomisierten in-vivo-Studie am Menschen.

Ziel von Teil A war es zu zeigen, dass das BiCision® dem Vergleichsinstrument in den Punkten Resektionszeit, Handlichkeit (Ankleben an den Gefäßen, Schneidequalität), lateraler Thermalschaden und Zuverlässigkeit (Burstpressure, Koagulationsversagen) nicht unterlegen ist.

In Teil B lag das Hauptaugenmerk auf der Zeit vom Beginn der Präparation an den Parametrien bis zum Ansetzen der monopolen Schlinge, sowie des Gesamtblutverlusts.

Die Tierstudie (Teil A) wurde in eine akute und eine chronische Phase gegliedert. In der akuten Phase wurden sechs Tiere laparotomiert, Milz, Nieren, Adnexe, ein Teil des Dünndarms sowie zahlreiche Gefäße entfernt und die Tiere im Anschluss euthanasiert. Die chronische Phase mit gleicher Fallzahl unterschied sich von der akuten durch ein sieben-Tage-Überleben der Tiere: damit einhergehend fand die Entfernung der lebensnotwendigen Organe (Dünndarm, zweite Niere, periphere Gefäße) erst im Rahmen der Re-Laparotomie nach sieben Tagen statt.

In der Humanstudie (Teil B) erfolgte bei 30 Patientinnen eine laparoskopisch suprazervikale Hysterektomie mit bilateraler Präparation durch je ein Instrument auf jeder Seite. Das Hauptaugenmerk war vorrangig auf die Resektionszeit gerichtet. Eingeschlossen wurden Frauen mit benigner Ursache ohne wesentliche Nebendiagnosen, die das operative Vorgehen hätten erschweren können.

Beide Versuche wurden von zwei erfahrenen Operateuren durchgeführt.

Die Tierstudie lieferte zunächst Erkenntnisse über die Handlichkeit und Zuverlässigkeit des BiCisions® im Vergleich mit dem EnSeal®. Hier zeigte sich das BiCision® in den meisten Parametern gleichwertig oder überlegen. Das EnSeal® verbuchte lediglich teilweise kürzere Koagulationszeiten und es kam zu weniger „Ankleben“ während der Koagulation der venösen Gefäße. Ein Tier musste in der chronischen Phase aufgrund einer Dünndarmstenose vorzeitig euthanasiert werden. Diese ist am ehesten als Folge von Adhäsionen interpretiert worden. Eine intraabdominale Blutung konnte nicht nachgewiesen werden.

In der Humanstudie lieferten wir den Beweis der vergleichbaren Resektionszeit ab dem Zeitpunkt der Präparation an den parametranen Strukturen bis zum Ansetzen der monopolaren Schlinge zum Absetzen des Uterus. Das BiCision® war dem UltraCision® in den meisten weiteren Beurteilungskriterien überlegen, oder zumindest gleichwertig.

Das Studienmodell ist mit den zahlreichen Vergleichsstudien zur Beurteilung neuer laparoskopischer Koagulationspinzetten nur teilweise vergleichbar. Für den Vergleich mit der Tierstudie gibt es sehr viele ähnliche Studien, die ebenfalls mit dem EnSeal® durchgeführt wurden. Unsere Ergebnisse attestierten dem BiCision® ein gutes Koagulationsverhalten, insbesondere für die Burstpressure und das Koagulationsversagen als Ausdruck der Zuverlässigkeit.

Unter kritischer Berücksichtigung der geringen Fallzahl lässt die Humanstudie eine sehr gute, direkte Gegenüberstellung der zwei Instrumente BiCision® und UltraCision® zu, da die Präparation der Parametrien an derselben Patientin mit je einem Instrument durch denselben Operateur stattfand. Dieses Vorgehen ist in den Vergleichsstudien bisher größtenteils so nicht durchgeführt worden, weshalb die Vergleichbarkeit mit anderen Studien somit eingeschränkt durchführbar ist. Neben der geringen Fallzahl und der Subjektivität in der Beurteilung der Handlichkeit ist ein fehlendes langzeit Follow-up als Schwachpunkt zu diskutieren.

Der Zweck dieser Studie war die Beurteilung eines operativen Instrumentes. Diese Versuchsreihe trägt zur Bewertung technischer Weiterentwicklungen für die Erweiterung operativer Techniken bei, da elektrochirurgische Instrumente häufig einer subjektiven Einschätzung unterliegen und in der Literatur der Vergleich zwischen den Instrumenten noch mehr Berücksichtigung finden sollte.

6 Literaturverzeichnis

1. Spaner SJ, Warnock GL. A brief history of endoscopy, laparoscopy, and laparoscopic surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 1997;7(6):369-73.
2. Schollmeyer T SM. Die Geschichte der Endoskopie <http://www.ag-endoskopie.de/geschichte-der-endoskopie-i> [
3. Radojicic B, Jokic R, Grebeldinger S, Meljnikov I, Radojic N. [History of minimally invasive surgery]. *Med Pregl*. 2009;62(11-12):597-602.
4. Vecchio R, MacFayden BV, Palazzo F. History of laparoscopic surgery. *Panminerva Med*. 2000;42(1):87-90.
5. Hatzinger M, Kwon ST, Langbein S, Kamp S, Hacker A, Alken P. Hans Christian Jacobaeus: Inventor of human laparoscopy and thoracoscopy. *J Endourol*. 2006;20(11):848-50.
6. Litynski GS. Endoscopic surgery: the history, the pioneers. *World J Surg*. 1999;23(8):745-53.
7. Gordon AG, Magos AL. The development of laparoscopic surgery. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1989;3(3):429-49.
8. Reynolds W, Jr. The first laparoscopic cholecystectomy. *JLS*. 2001;5(1):89-94.
9. Campagnacci R, de Sanctis A, Baldarelli M, Rimini M, Lezoche G, Guerrieri M. Electrothermal bipolar vessel sealing device vs. ultrasonic coagulating shears in laparoscopic colectomies: a comparative study. *Surg Endosc*. 2007;21(9):1526-31.
10. Bulsara KR, Sukhla S, Nimjee SM. History of bipolar coagulation. *Neurosurg Rev*. 2006;29(2):93-6; discussion 6.
11. Gozen AS, Teber D, Rassweiler JJ. Principles and initial experience of a new device for dissection and hemostasis. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2007;16(1):58-65.
12. Landman J, Kerbl K, Rehman J, Andreoni C, Humphrey PA, Collyer W, et al. Evaluation of a vessel sealing system, bipolar electrocautery, harmonic scalpel, titanium clips, endoscopic gastrointestinal anastomosis vascular staples and sutures for arterial and venous ligation in a porcine model. *J Urol*. 2003;169(2):697-700.
13. Sartori PV, De Fina S, Colombo G, Pugliese F, Romano F, Cesana G, et al. Ligasure versus Ultracision in thyroid surgery: a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393(5):655-8.
14. Elemen L, Yazir Y, Tugay M, Akay A, Aydin S, Yanar K, et al. LigaSure compared with ligatures and endoclips in experimental appendectomy: how safe is it? *Pediatr Surg Int*. 2010;26(5):539-45.
15. Pasic R, Abdelmonem A, Levine R. Comparison of cervical detachment using monopolar lap loop ligature and conventional methods in laparoscopic supracervical hysterectomy. *JLS*. 2006;10(2):226-30.
16. Possover M, Krause N, Plaul K, Kuhne-Heid R, Schneider A. Laparoscopic para-aortic and pelvic lymphadenectomy: experience with 150 patients and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 1998;71(1):19-28.
17. Mara M, Fanta M, Slama J, Zikan M, Kubinova K, Kuzel D, et al. [Laparoscopic lymph-node dissection in gynecological surgery]. *Ceska Gynekol*. 2012;77(4):320-6.
18. Nagao S, Fujiwara K, Kagawa R, Kozuka Y, Oda T, Maehata K, et al. Feasibility of extraperitoneal laparoscopic para-aortic and common iliac lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):732-5.
19. Kohler C, Klemm P, Schau A, Possover M, Krause N, Tozzi R, et al. Introduction of transperitoneal lymphadenectomy in a gynecologic oncology center: analysis of 650 laparoscopic pelvic and/or paraaortic transperitoneal lymphadenectomies. *Gynecol Oncol*. 2004;95(1):52-61.

20. Kohler C, Tozzi R, Klemm P, Schneider A. Laparoscopic paraaortic left-sided transperitoneal infrarenal lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies: technique and results. *Gynecol Oncol.* 2003;91(1):139-48.
21. A. Schneider MP, R. Kühne-Heid, N. Krause. Laparoskopische paraaortale und pelvine Lymphonodektomie. *Der Gynäkologe.* 1997(06/1997):483-99.
22. Zhao XF, Jeong O, Jung MR, Ryu SY, Park YK. A propensity score-matched case-control comparative study of laparoscopic and open extended (D2) lymph node dissection for distal gastric carcinoma. *Surg Endosc.* 2013;27(8):2792-800.
23. Lee CL, Huang KG, Wang CJ, Lee PS, Hwang LL. Laparoscopic radical hysterectomy using pulsed bipolar system: comparison with conventional bipolar electrocoagulation. *Gynecol Oncol.* 2007;105(3):620-4.
24. Wang CJ, Yuen LT, Yen CF, Lee CL, Soong YK. Comparison of the efficacy of the pulsed bipolar system and conventional bipolar electrocoagulation in laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2005;15(4):361-4.
25. Carbonell AM, Joels CS, Kercher KW, Matthews BD, Sing RF, Heniford BT. A comparison of laparoscopic bipolar vessel sealing devices in the hemostasis of small-, medium-, and large-sized arteries. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2003;13(6):377-80.
26. Harold KL, Pollinger H, Matthews BD, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Comparison of ultrasonic energy, bipolar thermal energy, and vascular clips for the hemostasis of small-, medium-, and large-sized arteries. *Surg Endosc.* 2003;17(8):1228-30.
27. Clements RH, Palepu R. In vivo comparison of the coagulation capability of SonoSurg and Harmonic Ace on 4 mm and 5 mm arteries. *Surg Endosc.* 2007;21(12):2203-6.
28. Person B, Vivas DA, Ruiz D, Talcott M, Coad JE, Wexner SD. Comparison of four energy-based vascular sealing and cutting instruments: A porcine model. *Surg Endosc.* 2008;22(2):534-8.
29. Seehofer D, Mogl M, Boas-Knoop S, Unger J, Schirmeier A, Chopra S, et al. Safety and efficacy of new integrated bipolar and ultrasonic scissors compared to conventional laparoscopic 5-mm sealing and cutting instruments. *Surg Endosc.* 2012;26(9):2541-9.
30. Druzijanic N, Pogorelic Z, Perko Z, Mrklic I, Tomic S. Comparison of lateral thermal damage of the human peritoneum using monopolar diathermy, Harmonic scalpel and LigaSure. *Can J Surg.* 2012;55(5):317-21.
31. Humes DJ, Ahmed I, Lobo DN. The pedicle effect and direct coupling: delayed thermal injuries to the bile duct after laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg.* 2010;145(1):96-8.
32. Kianmanesh R, Ogata S, Paradis V, Sauvanet A, Belghiti J. Heat-zone effect after surface application of dissecting sealer on the "in situ margin" after tumorectomy for liver tumors. *J Am Coll Surg.* 2008;206(3):1122-8.
33. Campbell PA, Cresswell AB, Frank TG, Cuschieri A. Real-time thermography during energized vessel sealing and dissection. *Surg Endosc.* 2003;17(10):1640-5.
34. Eberli D, Hefermehl LJ, Muller A, Sulser T, Knonagel H. Thermal spread of vessel-sealing devices evaluated in a clinically relevant in vitro model. *Urol Int.* 2011;86(4):476-82.
35. Richter S, Kollmar O, Schilling MK, Pistorius GA, Menger MD. Efficacy and quality of vessel sealing: comparison of a reusable with a disposable device and effects of clamp surface geometry and structure. *Surg Endosc.* 2006;20(6):890-4.
36. Perko Z, Pogorelic Z, Bilan K, Tomic S, Vilovic K, Krnic D, et al. Lateral thermal damage to rat abdominal wall after harmonic scalpel application. *Surg Endosc.* 2006;20(2):322-4.

37. Sutton PA, Awad S, Perkins AC, Lobo DN. Comparison of lateral thermal spread using monopolar and bipolar diathermy, the Harmonic Scalpel and the Ligasure. *Br J Surg.* 2010;97(3):428-33.
38. Pogorelic Z, Perko Z, Druzijanic N, Tomic S, Mrklic I. How to prevent lateral thermal damage to tissue using the harmonic scalpel: experimental study on pig small intestine and abdominal wall. *Eur Surg Res.* 2009;43(2):235-40.
39. Zhu Q, Ruan J, Zhang L, Jiang W, Liu H, Shi G. The study of laparoscopic electro-surgical instruments on thermal effect of uterine tissues. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(6):1637-41.
40. Aytan H, Nazik H, Narin R, Api M, Tok EC. Comparison of the use of LigaSure, HALO PKS cutting forceps, and ENSEAL tissue sealer in total laparoscopic hysterectomy: a randomized trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21(4):650-5.
41. Demirturk F, Aytan H, Caliskan AC. Comparison of the use of electrothermal bipolar vessel sealer with harmonic scalpel in total laparoscopic hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007;33(3):341-5.
42. Diamantis T, Kontos M, Arvelakis A, Syroukis S, Koronarchis D, Papalois A, et al. Comparison of monopolar electrocoagulation, bipolar electrocoagulation, Ultracision, and Ligasure. *Surg Today.* 2006;36(10):908-13.
43. Rothmund R, Kraemer B, Brucker S, Taran FA, Wallwiener M, Zubke A, et al. Laparoscopic supracervical hysterectomy using EnSeal vs standard bipolar coagulation technique: randomized controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(5):661-6.
44. Saldone MC, Gibbons EP, Jackman SV. Laparoscopic nephrectomy using the EnSeal Tissue Sealing and Hemostasis System: successful therapeutic application of nanotechnology. *JLS.* 2008;12(2):213-6.
45. Somasundar P, Boutros C, Helton WS, Espat NJ. Evaluation of a bipolar radiofrequency device for laparoscopic hepatic resection: technique and clinical experience in 18 patients. *HPB (Oxford).* 2009;11(2):145-9.
46. El-Mowafi D, Madkour W, Lall C, Wenger JM. Laparoscopic supracervical hysterectomy versus laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004;11(2):175-80.
47. Pouwels NS, Brito LG, Einarsson JI, Goggins ER, Wang KC, Cohen SL. Cervix removal at the time of hysterectomy: factors affecting patients' choice and effect on subsequent sexual function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;195:67-71.
48. Wallwiener M, Taran FA, Rothmund R, Kasperkowiak A, Auwarter G, Ganz A, et al. Laparoscopic supracervical hysterectomy (LSH) versus total laparoscopic hysterectomy (TLH): an implementation study in 1,952 patients with an analysis of risk factors for conversion to laparotomy and complications, and of procedure-specific re-operations. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(6):1329-39.
49. Grosse-Drieling D, Schlutius JC, Altgassen C, Kelling K, Theben J. Laparoscopic supracervical hysterectomy (LASH), a retrospective study of 1,584 cases regarding intra- and perioperative complications. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(5):1391-6.
50. Bojahr B, Tchartchian G, Ohlinger R. Laparoscopic supracervical hysterectomy: a retrospective analysis of 1000 cases. *JLS.* 2009;13(2):129-34.
51. Bojahr B, Raatz D, Schonleber G, Abri C, Ohlinger R. Perioperative complication rate in 1706 patients after a standardized laparoscopic supracervical hysterectomy technique. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13(3):183-9.
52. Donnez O, Jadoul P, Squifflet J, Donnez J. A series of 3190 laparoscopic hysterectomies for benign disease from 1990 to 2006: evaluation of complications compared with vaginal and abdominal procedures. *BJOG.* 2009;116(4):492-500.

53. van Evert JS, Smeenk JM, Dijkhuizen FP, de Kruif JH, Kluivers KB. Laparoscopic subtotal hysterectomy versus laparoscopic total hysterectomy: a decade of experience. *Gynecol Surg.* 2010;7(1):9-12.
54. Hobson DT, Imudia AN, Al-Safi ZA, Shade G, Kruger M, Diamond MP, et al. Comparative analysis of different laparoscopic hysterectomy procedures. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(5):1353-61.
55. Tozzi R, Malur S, Koehler C, Schneider A. Laparoscopy versus laparotomy in endometrial cancer: first analysis of survival of a randomized prospective study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005;12(2):130-6.
56. Warren L, Ladapo JA, Borah BJ, Gunnarsson CL. Open abdominal versus laparoscopic and vaginal hysterectomy: analysis of a large United States payer measuring quality and cost of care. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(5):581-8.
57. Helm CW, Arumugam C, Gordinier ME, Metzinger DS, Pan J, Rai SN. Laparoscopic surgery for endometrial cancer: increasing body mass index does not impact postoperative complications. *J Gynecol Oncol.* 2011;22(3):168-76.
58. McIlwaine K, Manwaring J, Ellett L, Cameron M, Readman E, Villegas R, et al. The effect of patient body mass index on surgical difficulty in gynaecological laparoscopy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014;54(6):564-9.
59. Bucher P, Pugin F, Morel P. Single port access laparoscopic right hemicolectomy. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23(10):1013-6.
60. Remzi FH, Kirat HT, Kaouk JH, Geisler DP. Single-port laparoscopy in colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2008;10(8):823-6.
61. Romanelli JR, Earle DB. Single-port laparoscopic surgery: an overview. *Surg Endosc.* 2009;23(7):1419-27.
62. Takemasa I, Sekimoto M, Ikeda M, Mizushima T, Yamamoto H, Doki Y, et al. Video. Transumbilical single-incision laparoscopic surgery for sigmoid colon cancer. *Surg Endosc.* 2010;24(9):2321.
63. Twijnstra AR, Blikkendaal MD, van Zwet EW, van Kesteren PJ, de Kroon CD, Jansen FW. Predictors of successful surgical outcome in laparoscopic hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2012;119(4):700-8.
64. Claerhout F, Verguts J, Werbrouck E, Veldman J, Lewi P, Deprest J. Analysis of the learning process for laparoscopic sacrocolpopexy: identification of challenging steps. *Int Urogynecol J.* 2014;25(9):1185-91.
65. Perez-Duarte FJ, Lucas-Hernandez M, Matos-Azevedo A, Sanchez-Margallo JA, Diaz-Guemes I, Sanchez-Margallo FM. Objective analysis of surgeons' ergonomics during laparoendoscopic single-site surgery through the use of surface electromyography and a motion capture data glove. *Surg Endosc.* 2014;28(4):1314-20.
66. Bjerrum F, Sorensen JL, Thinggaard J, Strandbygaard J, Konge L. Implementation of a Cross-specialty Training Program in Basic Laparoscopy. *JSLs.* 2015;19(4).
67. Nickel F, Kowalewski KF, Muller-Stich BP. [Risk awareness and training for prevention of complications in minimally invasive surgery]. *Chirurg.* 2015.
68. Bansal VK, Raveendran R, Misra MC, Bhattacharjee H, Rajan K, Krishna A, et al. A prospective randomized controlled blinded study to evaluate the effect of short-term focused training program in laparoscopy on operating room performance of surgery residents (CTRI /2012/11/003113). *J Surg Educ.* 2014;71(1):52-60.
69. Selli C, Turri FM, Gabellieri C, Manassero F, De Maria M, Mogorovich A. Delayed-onset ureteral lesions due to thermal energy: an emerging condition. *Arch Ital Urol Androl.* 2014;86(2):152-3.
70. Lassen PD, Moeller-Larsen H, P DEN. Same-day discharge after laparoscopic hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(11):1339-41.
71. Boosz A, Lermann J, Mehlhorn G, Loehberg C, Renner SP, Thiel FC, et al. Comparison of re-operation rates and complication rates after total laparoscopic

- hysterectomy (TLH) and laparoscopy-assisted supracervical hysterectomy (LASH). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158(2):269-73.
72. Rothmund R, Szyrach M, Reda A, Enderle MD, Neugebauer A, Taran FA, et al. A prospective, randomized clinical comparison between UltraCision and the novel sealing and cutting device BiCision in patients with laparoscopic supracervical hysterectomy. *Surg Endosc.* 2013;27(10):3852-9.
73. Rothmund R, Kraemer B, Neis F, Brucker S, Wallwiener M, Reda A, et al. Efficacy and safety of the novel electrosurgical vessel sealing and cutting instrument BiCision(R). *Surg Endosc.* 2012;26(11):3334-43.
74. Hagen B, Eriksson N, Sundset M. Randomised controlled trial of LigaSure versus conventional suture ligation for abdominal hysterectomy. *BJOG.* 2005;112(7):968-70.
75. Matthews BD, Pratt BL, Backus CL, Kercher KW, Mostafa G, Lentzner A, et al. Effectiveness of the ultrasonic coagulating shears, LigaSure vessel sealer, and surgical clip application in biliary surgery: a comparative analysis. *Am Surg.* 2001;67(9):901-6.
76. Newcomb WL, Hope WW, Schmelzer TM, Heath JJ, Norton HJ, Lincourt AE, et al. Comparison of blood vessel sealing among new electrosurgical and ultrasonic devices. *Surg Endosc.* 2009;23(1):90-6.
77. Okhunov Z, Yoon R, Lusch A, Spradling K, Suarez M, Kaler KS, et al. Evaluation and Comparison of Contemporary Energy-Based Surgical Vessel Sealing Devices. *J Endourol.* 2018;32(4):329-37.
78. Chekan EG, Davison MA, Singleton DW, Mennone JZ, Hinoul P. Consistency and sealing of advanced bipolar tissue sealers. *Med Devices (Auckl).* 2015;8:193-9.
79. Bibi S, Alblawi S, Velchuru V, Thiripuraneni G, Quinteros F, Coralic J, et al. Sealing of vessels larger than 7 millimeters using Enseal in porcine aorta. *JLS.* 2014;18(3).
80. Lamberton GR, Hsi RS, Jin DH, Lindler TU, Jellison FC, Baldwin DD. Prospective comparison of four laparoscopic vessel ligation devices. *J Endourol.* 2008;22(10):2307-12.
81. Rothmund R, Schaeller D, Neugebauer AA, Scharpf MM, Fend FF, Schenk M, et al. Evaluation of thermal damage in a pig model. *J Invest Surg.* 2012;25(1):43-50.
82. Noble EJ, Smart NJ, Challand C, Sleigh K, Oriolowo A, Hosie KB. Experimental comparison of mesenteric vessel sealing and thermal damage between one bipolar and two ultrasonic shears devices. *Br J Surg.* 2011;98(6):797-800.
83. Sahin DA, Kusaslan R, Sahin O, Akbulut G, Bas O, Dilek ON. Histopathological effects of bipolar vessel sealing devices on liver parenchyma and comparison with suture method: an experimental study. *Eur Surg Res.* 2007;39(2):111-7.
84. van Goor H. Consequences and complications of peritoneal adhesions. *Colorectal Dis.* 2007;9 Suppl 2:25-34.
85. Ellis H. The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg Suppl.* 1997(577):5-9.
86. Gyr T, Ghezzi F, Arslanagic S, Leidi L, Pastorelli G, Franchi M. Minimal invasive laparoscopic hysterectomy with ultrasonic scalpel. *Am J Surg.* 2001;181(6):516-9.
87. Ozkan TA, Eruyar AT, Cebeci OO, Memik O, Ozcan L, Kuskonmaz I. Interobserver variability in Gleason histological grading of prostate cancer. *Scand J Urol.* 2016;50(6):420-4.
88. Saha A, Grimm LJ, Harowicz M, Ghatge SV, Kim C, Walsh R, et al. Interobserver variability in identification of breast tumors in MRI and its implications for prognostic biomarkers and radiogenomics. *Med Phys.* 2016;43(8):4558.
89. Lieng M, Lomo AB, Qvigstad E. Long-term outcomes following laparoscopic and abdominal supracervical hysterectomies. *Obstet Gynecol Int.* 2010;2010:989127.

90. Andersen LL, Alling Moller LM, Gimbel HM. Objective comparison of subtotal vs. total abdominal hysterectomy regarding pelvic organ prolapse and urinary incontinence: a randomized controlled trial with 14-year follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;193:40-5.
91. Lo TS, Pue LB, Hung TH, Wu PY, Tan YL. Long-term outcome of native tissue reconstructive vaginal surgery for advanced pelvic organ prolapse at 86 months: Hysterectomy versus hysteropexy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(7):1099-107.
92. Tummers P, Gerestein K, Mens JW, Verstraelen H, van Doorn H. Interobserver variability of the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(5):890-4.

7 Tabellen-, Diagramm- und Abbildungsverzeichnis

Tabellen

Tabelle 1: Bewertungsskala Koagulationseigenschaften, intraoperativ. Teil A	21
Tabelle 2: Bewertungsskala Koagulationseigenschaften, postoperativ. Teil A	22
Tabelle 3: Operationsplan, Teil A	26
Tabelle 4: Bewertungsskala Koagulationseigenschaften, Teil A	31
Tabelle 5: Anzahl extrahierter peripherer Gefäßabschnitte	35
Tabelle 6: Schneidequalität	36
Tabelle 7: Schnittränder	37
Tabelle 8: Ankleben	38
Tabelle 9: Zuverlässigkeit	38
Tabelle 10: Koagulationszeiten	39
Tabelle 11: Bildung von Gasvakuolen	42
Tabelle 12: Koagulationseigenschaften	45

Abbildungen

Abbildung 1 - BiCision® (Mit freundlicher Genehmigung von Erbe Elektromedizin)	17
Abbildung 2 - Enseal® (Abbildung aus der Publikation)	17
Abbildung 3 - Verblindung der für die Histologie ausgewählten Gefäße	22
Abbildung 4 - UltraCision® (Abbildung aus der Publikation)	28

Diagramme

Diagramm 1 - Schneidequalität	17
Diagramm 2 - Schnittränder	37
Diagramm 3 - Koagulationszeiten	39
Diagramm 4 - Burstpressure	40
Diagramm 5 - Lateraler Thermalschaden	41
Diagramm 6 - Thermalnekrose paravaskulär/organnah	43
Diagramm 7 - Resektionszeit	44
Diagramm 8 - Koagulationseigenschaften	46
Diagramm 9 - Blutverlust	46
Diagramm 10 - Griffigkeit	47
Diagramm 11 - Ankleben	47

8 Publikationen

Die Veröffentlichung wesentlicher Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsschrift erfolgte in zwei Publikationen:

1. „Efficacy and safety of the novel electrosurgical vessel sealing and cutting instrument BiCision“

Rothmund R, Kraemer B, Neis F, Brucker S, Wallwiener M, Reda A, Hausch A, Scharpf M, Szyrach MN.

Surg. Endosc, 2012 Nov;26(11):3334-43. doi: 10.1007/s00464-012-2337-x. Epub 2012 Jun 8.

2. „A prospective, randomized clinical comparison between UltraCision and the novel sealing device BiCision in patients with laparoscopic supracervical hysterectomy“

Rothmund R, Szyrach MN, Reda A, Enderle MD, Neugebauer A, Taran FA, Brucker S, Hausch A, Wallwiener C, Kraemer B.

Surg. Endosc, 2013 Oct;27(10):3852-9. doi: 10.1007/s00464-013-2994-4. Epub 2013 May 14.

9 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationschrift

Die Arbeit wurde in der Klinik für Frauenheilkunde unter Betreuung von Prof. Dr. Bernhard Krämer und Prof. Dr. Ralf Rothmund durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Erbe, Elektromedizin GmbH, Tübingen. Verantwortlich für das Projekt war Frau Mara Szyrach.

Die Versuche wurden in Zusammenarbeit mit Erbe, Elektromedizin GmbH, Tübingen durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Erbe, Elektromedizin GmbH, Tübingen.

Die Abbildungen stammen aus den Publikationen und eine Genehmigung zur Verwendung in dieser Arbeit ist durch Erbe Elektromedizin GmbH erfolgt.

Ich versichere das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Prof. Bernhard Krämer verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen den 15.02.2020