

Aus dem  
Department für Frauengesundheit Tübingen  
Universitäts-Frauenklinik

**Die Wirksamkeit von Hybrid-Argonplasma-Koagulation  
versus Exzision bei der chirurgischen Behandlung von  
Endometriose: Eine prospektive klinische Studie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

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

**vorgelegt von**

**Keckstein, Julia Sarah, geb. Dippon**

**2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Rothmund

2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. P. Horvath

Tag der Disputation: 02.06.2023

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	xi
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Krankheitsbild Endometriose . . . . .	1
1.1.1 Ätiologie und Pathophysiologie der Endometriose . . . . .	2
1.1.2 Makroskopisches Erscheinungsbild . . . . .	3
1.1.3 Mikroskopisches Erscheinungsbild . . . . .	3
1.2 Symptomatik von Endometriose . . . . .	3
1.2.1 Symptomfreiheit trotz manifester Endometriose . . . . .	5
1.2.2 Unspezifische Symptomatik . . . . .	5
1.2.3 Symptomatik in Abhängigkeit der Entität . . . . .	5
1.2.4 Pathogenese des Schmerzes bei Endometriose . . . . .	6
1.2.5 Pathogenese der Infertilität bei Endometriose . . . . .	7
1.3 Diagnostik von Endometriose . . . . .	7
1.4 Therapie von Endometriose . . . . .	7
1.4.1 Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten . . . . .	8
1.4.2 Operative Behandlungsmöglichkeiten . . . . .	8
1.5 Operationstechniken der Hochfrequenzchirurgie . . . . .	10
1.5.1 Gewebeeffekte . . . . .	11
1.5.2 Komplikationen der Hochfrequenz-Chirurgie . . . . .	12
1.5.3 Argonplasma-Koagulation . . . . .	15

1.5.4	Wasserstrahl-Elevation . . . . .	18
1.6	Zielsetzung der Arbeit . . . . .	20
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>21</b>
2.1	Patientinnen . . . . .	21
2.2	Geräte . . . . .	22
2.2.1	HybridAPC . . . . .	22
2.2.2	Exzision . . . . .	23
2.3	Hard- und Software . . . . .	24
2.3.1	Laparoskopie-Setting . . . . .	24
2.3.2	Kamera und Software zur Fotodokumentation . . . . .	24
2.4	Studienbeschreibung . . . . .	24
2.4.1	Standardvorgehen . . . . .	24
2.4.2	Studienbedingtes Vorgehen . . . . .	25
2.5	Statistik . . . . .	29
2.5.1	Fallzahlplanung . . . . .	29
2.5.2	Patientinnenzahl . . . . .	30
2.5.3	Datenauswertung . . . . .	31
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>33</b>
3.1	Präoperative Daten . . . . .	33
3.1.1	Beschreibung des Studienkollektivs . . . . .	33
3.1.2	Symptomatik des Studienkollektivs . . . . .	33
3.1.3	Diagnostische Befunde . . . . .	36
3.2	Erstlaparoskopie . . . . .	38
3.3	Zweitlaparoskopie . . . . .	41
3.3.1	Analyse des Drop-Outs . . . . .	41
3.4	Histologie . . . . .	43
3.4.1	Histologie von Gewebeproben der Erstlaparoskopie . . . . .	43
3.4.2	Histologie von Gewebeproben der Zweitlaparoskopie . . . . .	43
3.4.3	Statistische Auswertung . . . . .	45
3.4.4	Adhäsionen . . . . .	49

<b>4 Diskussion</b>	<b>51</b>
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse . . . . .	51
4.2 Diskussion der Methoden . . . . .	52
4.2.1 Studiendesign . . . . .	52
4.2.2 Diagnostik . . . . .	53
4.2.3 Chirurgische Techniken zur Entfernung von SPE — Exzision und APC . . . . .	54
4.2.4 Studienendpunkt . . . . .	56
4.2.5 Statistische Methoden . . . . .	56
4.3 Diskussion der Ergebnisse . . . . .	57
4.3.1 Komplikationen . . . . .	58
4.3.2 Diskrepanz zwischen makroskopischem Endometrioseverdacht und histologischem Endometriosenachweis . . . . .	58
4.3.3 Eradikationsraten . . . . .	59
4.3.4 Adhäsionen . . . . .	62
4.3.5 Interventionszeit . . . . .	63
4.4 Ausblick . . . . .	63
<b>Anhang A: Standard- versus Studienvorgehen</b>	<b>65</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>69</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>71</b>
<b>Erklärung zum Eigenanteil</b>	<b>85</b>
<b>Veröffentlichung</b>	<b>87</b>
<b>Danksagungen</b>	<b>89</b>



# Abbildungsverzeichnis

1.1	Makroskopisches Bild von SPE . . . . .	4
1.2	Adhäsionssitus . . . . .	14
1.3	Funktionsweise des Argonplasma-Koagulator . . . . .	15
1.4	Gewebeeffekt der Argonplasma-Koagulation . . . . .	16
2.1	Anwendung der HybridAPC . . . . .	28
3.1	Altersverteilung im Studienkollektiv . . . . .	34
3.2	Verteilung des BMI im Studienkollektiv . . . . .	34
3.3	Gestapeltes Säulendiagramm mit relativen Häufigkeiten von Endometriose- typischen Schmerzen . . . . .	35
3.4	Mosaikplot mit Abhängigkeit zwischen vorausgegangener Endometriose- OP und unerfülltem Kinderwunsch . . . . .	36
3.5	Säulendiagramm mit Ergebnissen der präoperativen Diagnostik . . . . .	37
3.6	Säulendiagramm mit Herdzahl pro Patientin . . . . .	39
3.7	Häufigkeitsverteilung der Herdtypen . . . . .	40
3.8	Interventionszeiten als Boxplot . . . . .	41
3.9	Zeitabstand zwischen Erst- und Zweit-LSK . . . . .	42
3.10	Mosaikplot mit Ergebnissen der Herd-Histologie nach Zweit-LSK: . . . . .	44
3.11	Darstellung der Eradikationsraten der HybridAPC und Exzision in Abhän- gigkeit vom Anwender . . . . .	46
3.12	Tests auf (Nicht-)Unterlegenheit und Äquivalenz der Eradikationsraten von HybridAPC und Exzision . . . . .	47
A.1	Mögliches Standardvorgehen . . . . .	66

A.2 Studienvorgehen . . . . .	67
-------------------------------	----

# Tabellenverzeichnis

1.1	Entitäten der Endometriose . . . . .	2
1.2	Gewebeeefekte in Abhängigkeit von der erreichten Temperatur . . . . .	11
1.3	Schnitt, Hämostase und Devitalisierung von Gewebe mittels HF-Chirurgie	12
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien . . . . .	22
3.1	Anzahl der Gravidas, Paras und Kinderwunsch-Patientinnen . . . . .	33
3.2	Anzahl von Erst-LSKs und Herden pro Operateur . . . . .	38
3.3	Histologieergebnisse der Exzisionsherde . . . . .	43
3.4	Kreuztabelle mit Ergebnissen der Histologie nach Zweit-LSK . . . . .	44
3.5	Kreuztabelle mit Gegenüberstellung der Histologieergebnissen der Exzisionsherde nach Erst- und Zweit-LSK . . . . .	45
3.6	Adhäsionen in Abhängigkeit von Adhäsiolyse bei Erst-LSK . . . . .	49
3.7	Adhäsionen in Abhängigkeit von der Interventionsart . . . . .	50



# Abkürzungsverzeichnis

<b>APC</b>	Argonplasma-Koagulation
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>HF</b>	Hochfrequenz
<b>ITT</b>	Intention-To-Treat-Auswertung
<b>LSK</b>	Laparoskopie
<b>NSAR</b>	Nichtsteroidales Antirheumatikum
<b>OEM</b>	Endometriome des Ovars
<b>PP</b>	Per-Protocol-Auswertung
<b>SPE</b>	superfizielle peritoneale Endometriose
<b>TIE</b>	tief infiltrierende Endometriose
<b>UFK</b>	Universitäts-Frauenklinik



# Kapitel 1

## Einleitung

### 1.1 Krankheitsbild Endometriose

Endometriose ist eine gutartige chronische Erkrankung, die als das Vorkommen von endometroidem Gewebe außerhalb des Cavum uteri definiert ist. Die Angaben über die Prävalenz variieren in der Literatur und werden mit 3 % – 10 % der Frauen im gebärfähigen Alter angegeben (Duffy et al., 2014; Giudice, 2010).

Die häufigsten Lokalisationen sind das Beckenperitoneum, die Ovarien, die Ligg. sacrouterinae, das Septum rectovaginale, sowie die Vagina, der Darm, die Harnleiter und die Harnblase (Totev et al., 2015; Kondo et al., 2012). Seltener manifestiert sich Endometriose extraperitoneal, beispielsweise an Perikard, Pleura und Gehirn (Bergqvist, 1992). Bei der Endometriosis genitalis externa lassen sich drei Entitäten unterscheiden:

- **Superfizielle peritoneale Endometriose (SPE)**
- **Endometriome des Ovars (OEM)**
- **Tief infiltrierende Endometriose (TIE)**

Von tief infiltrierender Endometriose spricht man bei Herden mit einer Infiltrationstiefe von  $\geq 5$  mm (Cornillie et al., 1990). Neben der Endometriosis genitalis externa gibt es die Endometriosis genitalis interna, auch als Adenomyosis uteri bezeichnet. Sie ist charakterisiert durch Endometriumsinseln im Myometrium des Uterus, welche als inhomogene Veränderungen der Gebärmutter imponieren.

Entität	Lokalisation	Erscheinungsbild	Symptomatik
Endometriosis genitalis interna	Myometrium des Uterus	inhomogene, teils knotige Veränderung des Uterus	v.a. Dysmenorrhoe, Infertilität
Endometriosis genitalis externa	Beckenperitoneum, Ligg. sacrouterinae, Septum rectovaginale, Ovarien, Vagina	sehr variabel: rötlich, bläulich, blasige Herde bis zu derben Infiltraten	u.a. Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Infertilität
Endometriose extragenitalis	häufig Harnblase, Darm, Ureter, seltener andere Organe		Lokalisations-abhängig

Tabelle 1.1: **Entitäten der Endometriose:** Die Tabelle skizziert die drei Erscheinungsformen der Endometriose hinsichtlich Lokalisation, makroskopischem Bild und typischer Symptomatik.

Die häufigsten Symptome von Endometriose sind chronische Unterbauchschmerzen, Infertilität, Schmerzen während der Menstruation (Dysmenorrhoe) und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) (Riazi et al., 2015). Das Stadium der Erkrankung korreliert nur bedingt mit der Symptomatik (Vercellini et al., 1996).

### 1.1.1 Ätiologie und Pathophysiologie der Endometriose

Die Ätiologie der Endometriose ist noch nicht abschließend geklärt. Es werden die Transplantationstheorie (retrograde Menstruation) (Sampson, 1927), die Theorie der Metaplasie (Gruenwald, 1942; Burney et al., 2012) und das Gewebe-Verletzung-und Reparaturkonzept (Leyendecker et al., 2009) als Erklärungsmodelle diskutiert. Jedoch ist keine der Theorien in der Lage, alle Aspekte des Krankheitsbildes befriedigend zu erklären, sodass von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen ist. Hierzu gehören genetische und hormonelle Faktoren, sowie Umwelteinflüsse. Hervorzuheben ist hierbei die Östrogenabhängigkeit der Erkrankung, welche sich aus dem Auftreten von Endometriose im reproduktiven Alter zwischen Menarche und Menopause, das seltenere Auftreten bei Multiparität sowie der Rückgang von Symptomen und klinischen Befunden unter Therapie mit GnRH-Analoga und hormonellen Kontrazeptiva ableiten lässt (Bulun, 2009).

### 1.1.2 Makroskopisches Erscheinungsbild

Als *superfizielle peritoneale Endometriose* werden Endometrioseherde am Peritoneum mit einer Infiltrationstiefe unter 5 mm bezeichnet. Das makroskopische Bild hat ein weites Spektrum. Herde können auffällig rötlich, bläulich, bräunlich, schwärzlich und weiß gefärbt erscheinen (Redwine, 1987). Es gibt aber auch vesikuläre nicht pigmentierte Herde, die erst bei naher Betrachtung des Peritoneums auffallen (Jansen et al., 1986) (s. Abb. 1.1). Es wird angenommen, dass die unterschiedlichen Färbungen auf ein unterschiedliches Alter der Läsionen hinweisen. So werden nicht pigmentierte Läsionen als die jüngsten Läsionen angesehen, welche sich über rot zu braun, schwarz und schließlich zu weißen Läsionen entwickeln. Bei dieser Entwicklung nehmen kollagene und elastische Fasern zu, endometroide Drüsen und Stroma, sowie die Hormon-Rezeptor Expression hingegen ab (Strehl et al., 2014).

### 1.1.3 Mikroskopisches Erscheinungsbild

Histologisch präsentiert Endometriose sich typischerweise mit endometroiden Drüsen und Stroma, wobei auch eines dieser beiden Charakteristika für die Diagnosestellung ausreicht (Clement, 2007). Häufig lassen sich mit Lipofuszin und Hämosiderin beladene Histozyten finden. Das Stroma ähnelt eutopem Endometrium, mit inaktiven und proliferierenden Anteilen sowie einem Netzwerk kleiner Arteriolen (Clement, 2007). Jedoch ist auch das histopathologische Bild der Endometriose nicht einheitlich. In manchen Fällen ist das endometroide Stroma spärlich ausgeprägt und fibrotisches Gewebe überwiegt. In diesen Fällen kann der Nachweis mittels Immunhistochemie mit dem Marker CD10 hilfreich sein (Sumathi et al., 2002).

## 1.2 Symptomatik von Endometriose

Die häufigsten Symptome unter Endometriosepatientinnen sind unklare Schmerzen oder unerfüllter Kinderwunsch. Zu den häufigsten Schmerzsymptomen gehören chronische, häufig krampfartige Unterbauchschmerzen, Dysmenorrhoe (Schmerzen während der Periode), Dyspareunie (Schmerzen beim Geschlechtsverkehr) und Dyschezie (Schmerzen

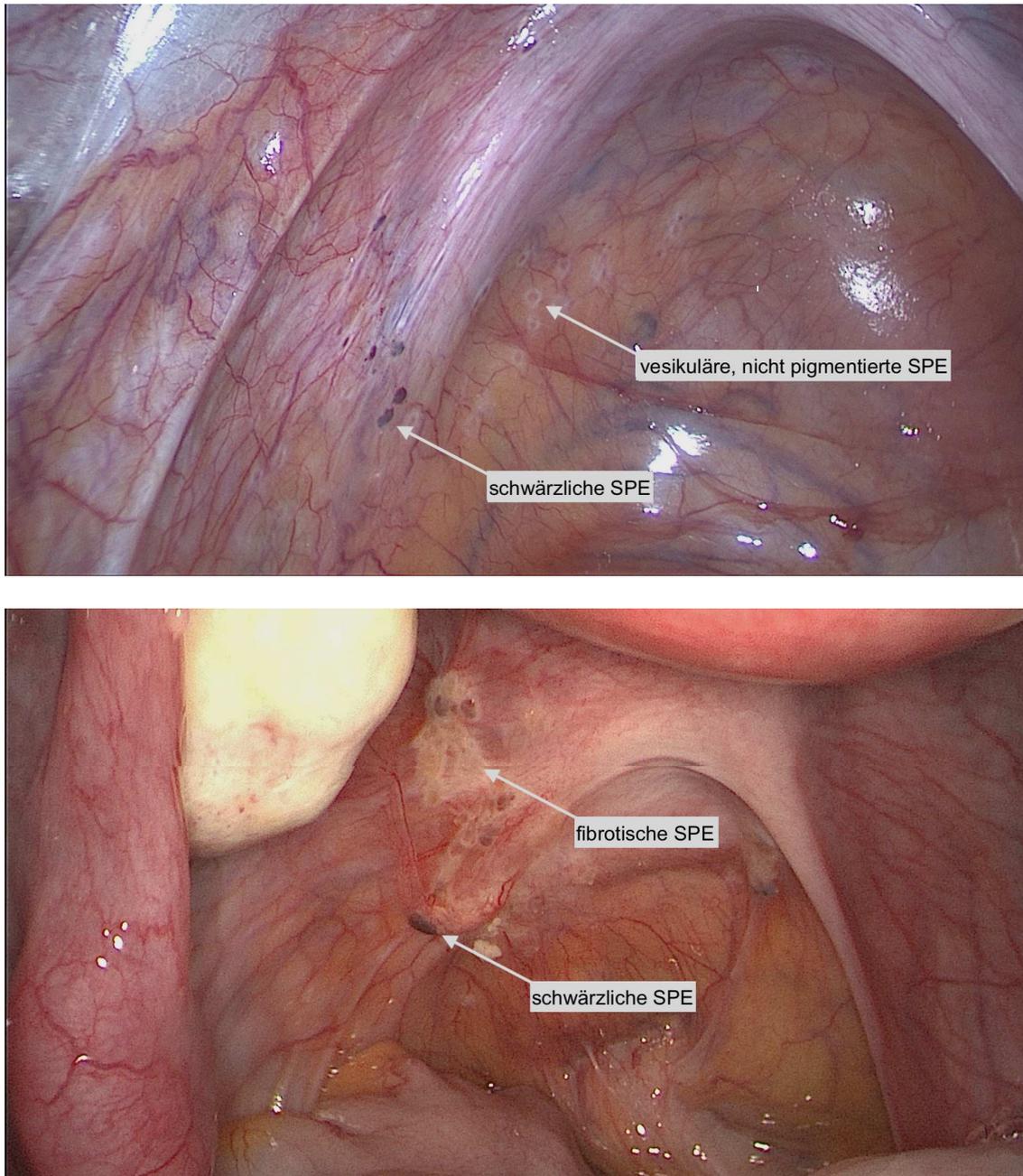


Abbildung 1.1: **Makroskopisches Bild von SPE:** Blick in den Douglasraum mit unterschiedlichen Läsionen von superfizieller peritonealer Endometriose. Auf dem unteren Bild außerdem Uterusrückwand, linkes Ovar und linke Tube abgebildet. (Abbildung mit freundlicher Genehmigung aus dem Bilderarchiv der Universitätsfrauenklinik Tübingen übernommen)

beim Stuhlgang) (Schliep et al., 2015).

### **1.2.1 Symptomfreiheit trotz manifester Endometriose**

Endometriose bleibt nicht selten auch symptomlos. In einem Studienkollektiv von Frauen ohne Schmerzsymptomatik, die eine Laparoskopie (LSK) zur Sterilisatio erhielten, wurde in bis zu 20 % Endometriose als Zufallsdiagnose gestellt (Moen et al., 1991; Rawson, 1991).

Da frühe Endometriosestadien häufig ohne Schmerzsymptomatik bleiben, wurde postuliert, dass solch milde Ausprägungen keinen Krankheitswert haben (Moen et al., 2002). Koninckx geht davon aus, dass möglicherweise die meisten Frauen von Zeit zu Zeit superfizielle peritoneale Endometrioseherde aufweisen, welche aber symptomarm bis symptomlos bleiben und sich von selbst wieder zurück bilden (Koninckx, 1994).

### **1.2.2 Unspezifische Symptomatik**

Symptome, die bei betroffenen Patientinnen häufig auftreten, sind jedoch nicht pathognomonisch für Endometriose. So litten bei einer Befragung Frauen im reproduktiven Alter, unabhängig von deren Diagnose, zu 90 % an Dysmenorrhoe, zu 46 % an Dyspareunie und zu 39 % an Unterbauchschmerzen (Jamieson et al., 1996). Symptome wie Unterbauchschmerzen, Dysmenorrhoe, Dyspareunie und Subfertilität sind demnach häufige Symptome, die nicht unbedingt mit einer Endometriose assoziiert sein müssen, sondern auch bei „gynäkologisch gesunden“ Patientinnen vorkommen können. Treten sie aber in hoher Intensität und in Kombination mit weiteren Schmerzsymptomen oder Infertilität auf, können sie ein Hinweis auf das Vorliegen von Endometriose geben (Schliep et al., 2015).

### **1.2.3 Symptomatik in Abhängigkeit der Entität**

Die Zuordnung der Symptome zu den drei Entitäten der Endometriose (superfizielle peritoneale Endometriose, tief infiltrierende Endometriose und Endometriome) gestaltet sich schwierig. Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass tief infiltrierende Endometriose für ausgeprägte Dysmenorrhoe und tiefe rektovaginale Endometriose für Dyschezie und Dyspareunie ursächlich sein kann (Porpora et al., 1999; Apostolopoulos et al., 2016; Chapron et al., 2005). Desweiteren führen die ektopischen endometrialen Zellen der Endometriose

zu einer entzündlichen Reaktion am Peritoneum, welche zu Verwachsungen (Adhäsionen) führen kann (Somigliana et al., 2012). Adhäsionen können mit Unterbauchschmerzen, Dysmenorrhoe und Subfertilität symptomatisch werden (Porpora et al., 1999).

Trotz mehrerer Studien bleibt unklar, ob superfizielle peritoneale Endometriose allein ursächlich für oben genannte Symptome sein kann. Perper et al. konnten die Anzahl an peritonealen Endometrioseherden mit der Schmerzintensität (Dysmenorrhoe) korrelieren (Perper et al., 1995). Jedoch gibt es auch Studien, die gegenteiliges postulieren (Muzii et al., 1997). Ebenfalls fraglich bleibt, ob die makroskopisch unterschiedlichen Herdtypen der peritonealen Endometriose sich in ihrer Symptomatik unterscheiden, auch hierzu gibt es gegensätzliche Studienergebnisse (Italiano, 2001; Vercellini et al., 1991).

Unabhängig von der Schmerzsymptomatik konnte bezüglich Sub- und Infertilität gezeigt werden, dass diese vor allem im Zusammenhang mit SPE auftritt und nicht, wie lange vermutet, im Zusammenhang mit Endometriomen des Ovars oder mit TIE (Santulli et al., 2016).

#### **1.2.4 Pathogenese des Schmerzes bei Endometriose**

Mehrere Mechanismen werden diskutiert, wie Endometriose Schmerzen verursacht. Bei TIE ist möglicherweise die fibrotische Durchsetzung von Nerven ursächlich für die Entstehung von Schmerzen (Anaf et al., 2000). Außerdem ist die Anzahl an Nervenfasern im die Endometrioseläsionen umgebenden Gewebe höher als in gesundem Gewebe und somit die Sensibilität erhöht (Barcena de Arellano et al., 2014). Die für Endometriose pathognomonischen ektopen Endometriuszellen führen unter hormonellem Einfluss zu zyklischen Mikroblutungen, die wiederum ein Trigger für Schmerzen sind (Fauconnier et al., 2005). Auch produzieren diese Zellen selbst, sowie im umgebenden Gewebe vermehrt vorkommende Makrophagen und Mastzellen, Entzündungsmediatoren, wie Prostaglandine, Chemokine und Zytokine. Diese bedingen eine chronischen Entzündung des Gewebes mit einhergehender erhöhter Schmerzempfindlichkeit (Barcena de Arellano et al., 2014).

### 1.2.5 Pathogenese der Infertilität bei Endometriose

Endometriose beeinflusst die Fertilität in mehrerlei Hinsicht. Durch Endometriose kommt es zu Veränderungen der Anatomie des kleinen Beckens und hierdurch zu mechanischer Einschränkung der Tubenmotilität. Außerdem führt das inflammatorische Milieu im kleinen Becken zu Störungen der Oozytenproduktion, der Spermienqualität und zur Beeinträchtigung der Funktion des eutopen Endometriums (Macer et al., 2012; Santulli et al., 2016).

## 1.3 Diagnostik von Endometriose

Die Zeitspanne zwischen Einsetzen von Symptomen und der klinischen Sicherung der Diagnose ist in Deutschland sehr groß und beträgt durchschnittlich zehn Jahre (Hudelist et al., 2012). Dies lässt sich u.a. darauf zurückführen, dass nach wie vor keine guten nicht-invasiven Methoden zur zuverlässigen Diagnosestellung zur Verfügung stehen. Wie oben beschrieben kann die Symptomatik einen Hinweis geben. Bei TIE lässt sich aufgrund klinischer Untersuchung (vaginale Inspektion und Palpation, sowie rekto-vaginale Palpation) ein Verdacht äußern. Die sonographische Untersuchung von vaginal, abdominal oder rektal kann sowohl bei OEM sowie bei TIE den Verdacht erhärten. Biomarker im Blut, in eutopem Endometrium und im Menstruationsblut sind nicht hilfreich.

Der Goldstandard für die Diagnosestellung ist die Laparoskopie mit Probenentnahme zum histologischen Nachweis. Vor allem für superfizielle peritoneale Endometriose stellt dies die einzige diagnostische Methode dar (Dunselman et al., 2014).

## 1.4 Therapie von Endometriose

Das Ziel der Endometriosetherapie ist stets die Symptomkontrolle, also die Linderung von Schmerzen, die Wiederherstellung der Fertilität und die Verhinderung von Organdysfunktionen (Ozkan et al., 2008). Hierzu stehen medikamentöse und operative Therapieoptionen zur Verfügung; außerdem wirken sich Schwangerschaften positiv auf den Verlauf der Erkrankung aus (Kistner, 1959). Welche Therapieform gewählt und wie ausgedehnt therapiert wird ist stets eine individuelle Entscheidung, abhängig von der Symptomatik

und den Wünschen der Patientin. Wichtig ist die Differenzierung, ob **Schmerzen** oder **Kinderwunsch** im Vordergrund stehen .

### 1.4.1 Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Eine zentrale Rolle in der Behandlung von Endometriose kommt der medikamentösen Therapie zu. Das Hauptprinzip zielt auf die Östrogenabhängigkeit der Erkrankung ab. Hierfür wird die ovarielle Östrogensekretion supprimiert, um ein hormonelles Überwiegen der Gestagene zu bewirken. Unterschiedliche Wirkstoffe können zum Einsatz kommen, u.a. reine Gestagenpräparate, gestagenbetonte Kontrazeptiva im Langzeitzyklus (ohne hormonfreies Intervall), sowie GnRH-Analoga. Sie wirken sich positiv auf die Schmerzsymptomatik aus und deren Effekt hält auch nach dem Absetzen der Medikation weiter an (Brown et al., 2014; Petraglia et al., 2012). Auf die natürliche Fertilität hat die medikamentöse Therapie jedoch keinen positiven Effekt und ist daher für Patientinnen mit aktuellem (dringendem) Kinderwunsch weniger geeignet (Brown et al., 2014). Obwohl NSAR zur Schmerztherapie in der Praxis häufig angewendet werden, gibt es in der Literatur keine Belege für einen positiven Effekt (Brown et al., 2017).

### 1.4.2 Operative Behandlungsmöglichkeiten

Die Methode der Wahl zur operativen Therapie der Endometriose ist die Laparoskopie (Busacca et al., 1998). Der Eingriff kann der definitiven Diagnosesicherung, der Stadieneinteilung und als Therapie dienen. Das Ziel des Eingriffes ist die Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Endometrioseherde und die Wiederherstellung der normalen Anatomie (Duffy et al., 2014). Abbott et al. zeigten in einer klinischen Studie mit 5-Jahres-Follow-up, dass der positive Effekt der laparoskopischen Endometrioseseresektion auf die Schmerzreduktion und Lebensqualität zwar langanhaltend ist, jedoch häufig (36 %) erneute Operationen erforderlich sind und nicht selten (22 %) ein Endometrioserezidiv gesichert werden kann (Abbott et al., 2003).

## Endometriome

Bei Endometriomen des Ovars ist die laparoskopische Entfernung des Zystenbalgs sowohl in Bezug auf die Fertilität, als auch auf die Schmerzsymptomatik der alleinigen Zysten-drainage mit nachfolgender Koagulation überlegen (Hart et al., 2008). Hinsichtlich des Erhalts der ovariellen Reserve sind eine frühzeitige Diagnose und Therapie von Endometriomen günstig. Vor allem in Rezidivfällen ist die ovarielle Reserve gefährdet, sodass bei Kinderwunsch die assistierte Reproduktion der operativen Therapie vorgezogen werden kann (Cranney et al., 2017).

## Tief infiltrierende Endometriose

Das Ziel der TIE-Therapie ist die komplette Resektion von endometroidem Gewebe. Die komplette Resektion hat den besten Effekt auf die Senkung von Schmerzen und Wiederherstellung der Fertilität (Chopin et al., 2005). Vor allem aber bei organüberschreitenden Manifestationen der Endometriose ist eine operative Sanierung risikoreich. Daher sollte bei symptomfreien oder symptomarmen Patientinnen ein Eingriff gut abgewogen werden (Dunselman et al., 2014).

## Superfizielle peritoneale Endometriose

Für die Therapie der superfiziellen peritonealen Endometriose ist die operative LSK hinsichtlich Schmerzreduktion und Fertilität einer rein diagnostischen LSK überlegen (Marcoux et al., 1997; Duffy et al., 2014).

Zur operativen Therapie von SPE-Herden kommen folgende Techniken häufig zur Anwendung:

- scharfe Exzision der Herde, ggf. mit nachfolgender Koagulation zur Blutstillung (Duffy et al., 2014)
- alleinige Ablation durch Koagulation mit bipolarem oder monopolarem Strom

Weniger verbreitet, aber auch eingesetzt werden:

- Vaporisation mit  $CO_2$ -Laser (Dunselman et al., 2014)
- thermische Koagulation mittels Heliumgas (Helica) (Hill et al., 2006)

- Ablation mit PlasmaJet (Nezhat et al., 2009)

Problematisch bei der operativen Therapie von SPE sind oft großflächig versprengte Herde an kritischen Lokalisation, häufig in der Nähe zu Ureter, Harnblase, Rektum oder Sacrouterinligamenten mit nervalen Strukturen. Dies erfordert einen hohen Erfahrungsgrad des Operateurs und eine großräumige und aufwändige Präparation der anatomischen Strukturen, welche große Wundflächen bedingen kann. Hier kann es zu Vernarbungen und Adhäsionen kommen.

Im Gegensatz zur TIE beantwortet die Literatur nicht abschließend, inwiefern SPE alleine die klassischen Symptome Schmerz und Infertilität verursacht. Möglicherweise gibt es eine große interindividuelle Spannbreite, in der kleinste Herde zu massiven Schmerzen führen und ausgeprägte Befunde symptomlos bleiben können. (Hsu et al., 2011) Gleichmaßen ist weiterhin nicht beantwortet, ob eine operative Entfernung die gewünschte Symptomreduktion erbringt und für wie lange der gewünschte Effekt anhält (Duffy et al., 2014). Unter diesen beiden Gesichtspunkten muss für die operative Therapie von SPE-Herden der Grundsatz gelten, dass so schonend und defensiv wie möglich operiert werden muss und die operative Technik so gewählt werden muss, dass Folgekomplikationen wie Adhäsionen und Rezidive möglichst vermieden werden.

## 1.5 Operationstechniken der Hochfrequenzchirurgie

In der Hochfrequenzchirurgie wird durch Stromfluss im Gewebe Hitze erzeugt, welche zur Hämostase, Gewebedurchtrennung und -entfernung genutzt werden kann (Grund et al., 2015).

Die Menge an erzeugter Wärme ist abhängig von Stromfluss, Spannung und Widerstand (Ohmsches Gesetz). Der Strom fließt in einem geschlossenen Stromkreis zwischen zwei Elektroden, die mit dem HF-Generator verbunden sind. Zwischen diesen zwei Elektroden wird eine elektrische Spannung angelegt. Das Gewebe selbst hat einen elektrischen Widerstand und durch den Spannungsabfall am Widerstand entsteht Wärme als gewünschter Operationseffekt (Massarweh et al., 2006).

## Applikationsarten

Bei der Applikation des Stromes wird zwischen Kontakt und Non-Kontakt Verfahren unterschieden, je nach dem ob das Instrument in direktem Kontakt mit dem Gewebe steht oder ob die Stromübertragung über Lichtbögen erfolgt.

Bei monopolaren Verfahren fließt der Strom von einer Aktivelektrode zu einer Neutralelektrode, welche beispielsweise als Aufklebelektrode am Oberschenkel des Patienten angebracht werden kann. Bei der bipolaren Stromapplikation fließt der Strom nur auf einer sehr kurzen Strecke durch das Gewebe, dort wo der thermische Effekt gewünscht ist. Beide Elektroden befinden sich hierbei in einem Instrument, beispielsweise als die beiden Branchen einer Pinzette (Law et al., 2014).

### 1.5.1 Gewebeeffekte

Der Gewebeeffekt ist maßgeblich abhängig von der erreichten Temperatur. Wie viel Wärme im Gewebe entsteht ist abhängig von vielerlei Faktoren (siehe Tabelle 1.2).

Temperatur	Effekt	Vorgang im Gewebe	Klinischer Aspekt
ab ca. 49°C	Devitalisierung	irreversible Zellschädigung	initial nicht zu sehen
ab ca. 70°C	Koagulation	Eiweißdenaturierung, Klebeeffekt und Hämostase	ockerfarben
ab ca. 100°C	Desikkation	Verdampfung der intra- & extrazellulären Flüssigkeit, Austrocknung und Schrumpfung	Blutstillung
ab ca. 200°C	Karbonisation	Verkohlung	dunkelbraun, schwarz, unerwünschter Effekt
ab ca. 500°C	Vaporisation	Funken bzw. Lichtbögen	Gewebe verdampft, chirurgischer Schnitt

Tabelle 1.2: Effekt am Gewebe in Abhängigkeit von der erreichten Temperatur, (Grund et al., 2015)

Die technischen Bedingungen (Strom, Spannung, Frequenz, monopolare oder bipolare Anwendung, ...) spielen eine wichtige Rolle. Ein zweiter wichtiger Faktor ist das Gewebe und dessen Beschaffenheit (Flüssigkeitsgehalt und somit Leitfähigkeit, Durchmesser, den der Strom durchfließen muss und somit Stromdichte, Durchblutung und somit Abtransport von Wärme, ...), sowie die Dauer der Stromapplikation. Bei der Wärmeentstehung

unterscheidet man endogene und exogene Konversion im Gewebe. Endogene Konversion bedeutet, dass wasserhaltiges Gewebe bei dem Durchfluss von Strom erhitzt wird, bis es zur Dampfbildung und fortschreitenden Austrocknung des Gewebes kommt. Bei der exogenen Konversion (auch Fulguration) führen Lichtbögen zur Erhitzung des Gewebes. Hier kann sowohl ein Schneideeffekt als auch eine Vaporisation des Gewebes erzielt werden (Grund et al., 2015).

Die in der Tabelle 1.2 erwähnten Gewebefeffekte treten häufig gleichzeitig in unterschiedlicher Ausprägung auf, da das Gewebe sich im Kontakt mit der Elektrode am stärksten erwärmt, das weiter entfernte Gewebe entsprechend weniger. Durch die verschiedenen Applikationsarten und durch Modifikation der Einstellungen an den HF-Generatoren lassen sich gezielt die Effekte Hämostase, Gewebedurchtrennung und Devitalisierung von Gewebe herbeiführen (C Sutton, 1995).

<b>Schnitt</b>	hohe Spannungen und kontinuierlicher Strom Funken führen zu Vaporisation des Gewebes im Schnittkanal → Schnitt
<b>Hämostase</b>	mono- oder bipolares Kontaktverfahren oder APC als Non-Kontaktverfahren langsame Erwärmung → Denaturierung der Proteine, Kontraktion von Gefäßwänden, Schrumpfung des Gewebes → Desikkation und Verschluss der Gefäßwände
<b>Devitalisierung</b>	tiefe Läsion: Kontaktkoagulation mit Kugelelektrode oberflächliche Läsion: Argonplasma-Koagulation irreversible Zellschädigung ab 49°C, meist mit Desikkation und Karbonisation Abbau der geschädigten Zellen durch Stoffwechselfvorgänge

Tabelle 1.3: Schnitt, Hämostase und Devitalisierung von Gewebe mittels HF-Chirurgie (Grund et al., 2015) (Law et al., 2014)

## 1.5.2 Komplikationen der Hochfrequenz-Chirurgie

Die Anwendung von HF-Operationstechniken kann zu einer Vielzahl unerwünschter Effekte und Komplikationen führen. Im folgenden soll nur auf zwei, auch in Hinblick auf die Endometriose-therapie relevante Komplikationen eingegangen werden.

## **Adhäsionen**

Die Bildung von intraperitonealen bindegewebigen Verwachsungen ist eine häufige Komplikation, die sowohl bei Laparotomien als auch bei Laparoskopien auftritt. Neben post-entzündlichen Adhäsionen, sowohl infektiöser (z.B. Chlamydien), als auch steriler Genese (z.B. Endometriose), ist ein häufiger Mechanismus die mechanische Reizung des Peritoneums bei Operationen. Die Symptome von Adhäsionen reichen von Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Darmverschlüssen bis zu Infertilität und führen häufig zu erneuten Operationen (Brüggmann et al., 2010).

Die Mechanismen, die zur Adhäsionsbildung führen, sind noch nicht gänzlich verstanden. Adhäsionen entstehen vor allem dann, wenn zwei beschädigte peritonealisierte Strukturen in direktem Kontakt stehen, wie beispielsweise das parietale Peritoneum der Bauchwand mit dem viszeralem Peritoneum des Darms (Haney et al., 1994). Da nach chirurgischem Trauma ischämische Bedingungen herrschen, bildet sich auf den Läsionen eine Fibrinmatrix, welche sich in den folgenden Tagen zu fibrinen Bändern organisiert. Diese Adhäsionen können Gefäße, nervale Strukturen und Organe einschließen (diZerega et al., 2001).

Mehrere intraoperative Faktoren konnten identifiziert werden, welche die Adhäsionsgenese beeinflussen; u.a. die Reizung des Peritoneums durch Kontakt mit Instrument oder Tupfer, die Tiefe der thermischen Schädigung, sowie das Ausmaß an Karbonisation (Wallwiener et al., 2010).

## **Thermische Schädigung**

Die laterale Ausdehnung des thermischen Schadens lässt sich intraoperativ schwer einschätzen und stellt vor allem dann ein Problem dar, wenn in räumlicher Nähe zu empfindlichen Organen wie Ureter und Darm thermische Energie appliziert wird. Neben der Dauer der Stromapplikationen ist auch der Energieeintrag und die Applikationsmethode für die laterale Ausdehnung von Bedeutung. (PA Sutton et al., 2010) Die Größenentwicklung der thermischen Schädigung ist ein weiterer schwer einzuschätzender Faktor. Es wurde mehrfach gezeigt, dass die Nekrosezone nach thermischer Schädigung im post-operativen Verlauf (Stunden bis Tage) weiter wächst (Kraemer et al., 2011; Wiersinga

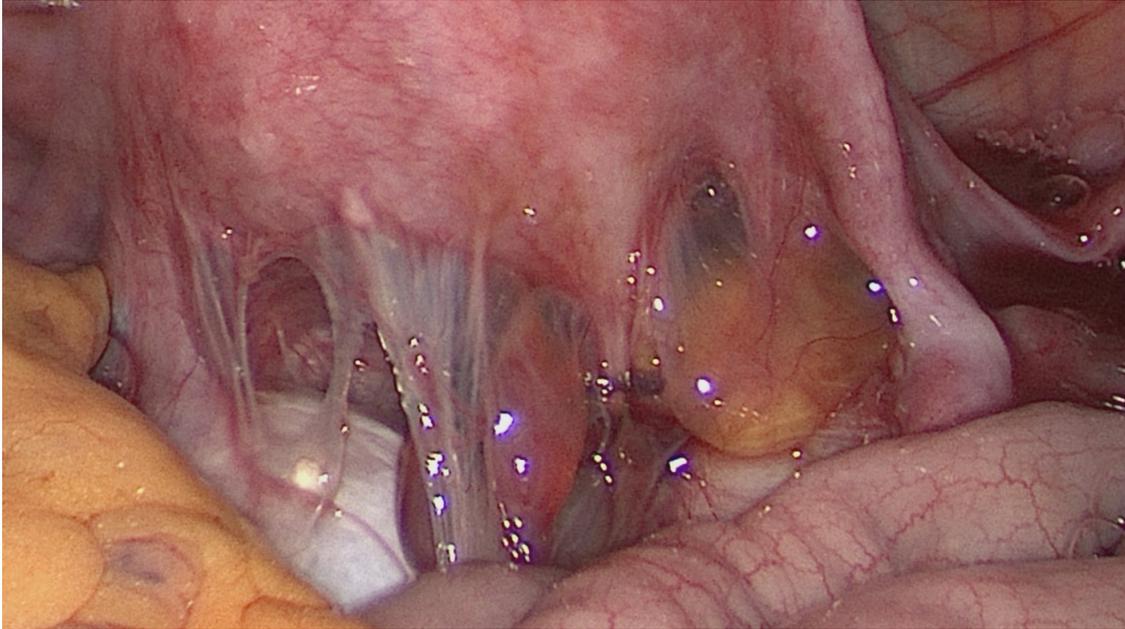


Abbildung 1.2: **Adhäsionssitus:** Multiple Verwachsungen im kleinen Becken mit Organeinschlüssen bei an Endometriose erkrankter Patientin; Uterus, Ovar, Tuben und Rektum sind von Adhäsionen eingeschlossen. (Abbildung mit freundlicher Genehmigung aus dem Bilderarchiv der Universitätsfrauenklinik Tübingen übernommen)

et al., 2003).

Ab Temperaturen von ca. 200°C kann es zur Karbonisation des Gewebes kommen. Die Karbonisation ist ein unerwünschter Effekt, da es dabei zu unberechenbaren Änderungen der elektrischen Leitfähigkeit, sowie zu Entzündungsprozessen und verzögerter Wundheilung kommen kann (Neugebauer et al., 2012). Bei Kontakt-Koagulationsverfahren ist außerdem ein Verkleben des koagulierten Gewebes zwischen den beiden Branchen problematisch. Das Gewebe reißt beim Öffnen der Branchen auf, beginnt erneut zu bluten und macht eine wiederholte Koagulation notwendig (Law et al., 2014). Bei Non-Kontakt Verfahren, wie der Argonplasma-Koagulation besteht diese Problematik hingegen nicht.

Die Bestrebungen in der Entwicklung und Optimierung von HF-Instrumenten sind daher, in der Anwendung so einfach und sicher wie möglich zu sein sowie die laterale thermische Schädigung und die Adhäsigenität zu minimieren.

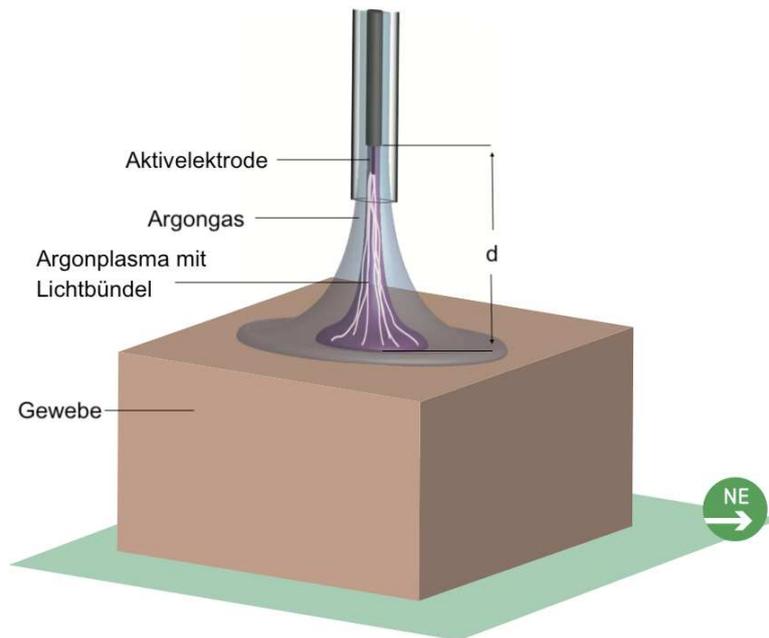


Abbildung 1.3: **Funktionsweise des Argonplasma-Koagulator:** Dargestellt ist der Eintrag von Energie ins Gewebe mit Argonplasma: Platzierung der APC-Sonde mit Abstand  $d$  vom Gewebe; Spannungsaufbau zwischen Aktivelektrode und Neutralelektrode (NE); Ionisierung des auströmenden Argonplasmas an der Aktivelektrode; Übertragung des elektrischen Stroms über Lichtbögen im Argonplasma-Strahl ins Gewebe; thermischer Effekt am Gewebe aufgrund des Widerstandes; Argongas fließt seitlich ab. (Abbildung mit freundlicher Genehmigung aus dem Bilderarchiv der Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Deutschland, übernommen)

### 1.5.3 Argonplasma-Koagulation

Argonplasma-Koagulation (APC) ist ein monopolarer Non-Kontakt-Verfahren (Abb. 1.3). Für die Stromübertragung wird zwischen APC-Sonde und Gewebe eine Distanz von 3–5 mm durch Argonplasma überbrückt. Zwischen der aktiven Elektrode (Zündplättchen im distalen Ende der APC-Sonde) und dem Gewebe des Patienten entsteht durch Anlegen einer Hochfrequenzspannung von 2 bis 5 kV ein Argonplasma. Hierbei wird das an der aktiven Elektrode vorbeistreichende Argongas teilweise ionisiert und elektrisch angeregt. Die bei der Plasmaerzeugung entstehenden Argonionen schließen den Stromkreis zwischen der aktiven Elektrode und dem Patienten. Der Strom fließt dann über die Neutralelektrode zum Generator zurück.

#### Gewebeeffekt der APC

Die Argonplasma-Koagulation wird vor allem zur Hämostase und zur Devitalisierung von Gewebe eingesetzt. Eine längere Applikationszeit, eine höhere Leistung und ein geringer

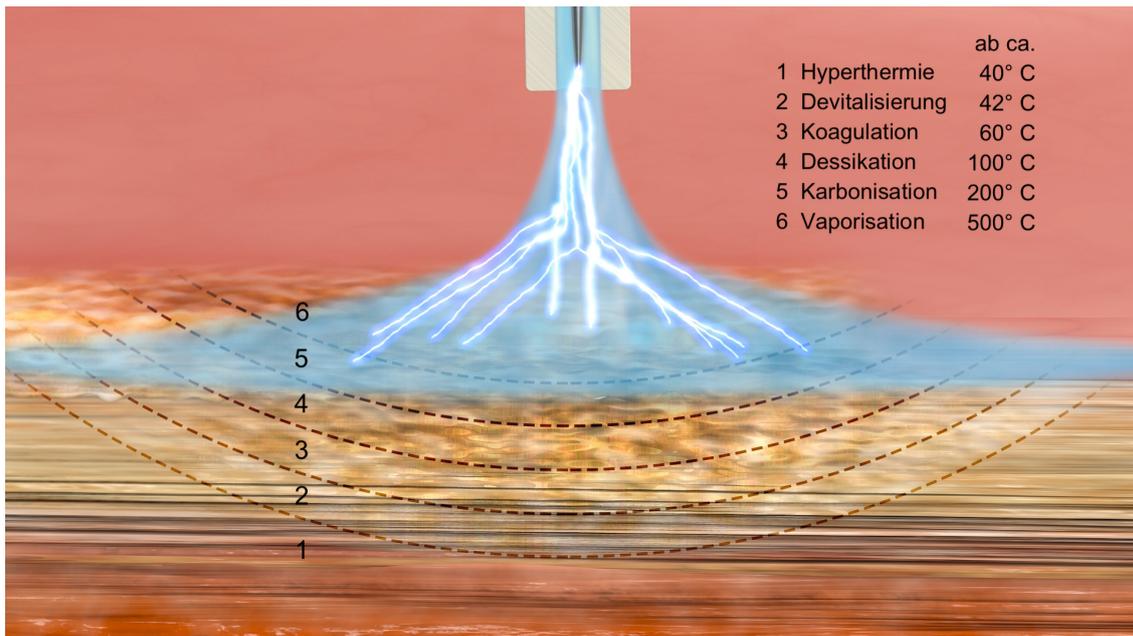


Abbildung 1.4: **Gewebeeffekt der Argonplasma-Koagulation:** Dort wo die Lichtbögen in das Gewebe eintreffen, wird die höchste Temperatur erreicht. Die Temperatur nimmt in der vierten Potenz zum Abstand ab. (Abbildung mit freundlicher Genehmigung aus dem Bilderarchiv der Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Deutschland, übernommen)

Abstand zwischen Sonde und Gewebe führen zu einem tieferen thermischen Effekt (Watson et al., 2000). Der Durchmesser der Gewebläsion lässt sich u.a. durch den Abstand zwischen Sondenspitze und Gewebe variieren. Je weiter der Abstand, desto größer ist der Durchmesser des Argongaskonus und somit der Durchmesser der Läsion (Daniell, 1993). Die Temperaturen und somit der Gewebeeffekt sind an der Oberfläche, dort wo die Funken eintreffen, am höchsten und nehmen nach außen hin ab (Abb. 1.4). Eine Karbonisation und Rauchentwicklung bleiben weitestgehend aus, da Sauerstoff durch das Argongas verdrängt wird. Da die Funken stets den Weg des geringsten Widerstands gehen, ist es zum einen möglich, die APC-Sonde auch tangential zum Gewebe zu platzieren, zum anderen führt es dazu, dass sich der Argonplasma-Strahl aufgrund des höheren Flüssigkeitsgehaltes dem weniger koagulierten Gewebe zuwendet. Außerdem werden durch das ausströmende Argongas Auflagerungen, wie Blut und Zell-Trümmer "weggeblasen", sodass die Funken direkt auf das Gewebe treffen und beispielsweise nicht Proteine im aufgelagerten Blut koaguliert werden (Daniell, 1993).

## **Vor- und Nachteile der APC**

Die Argonplasma-Koagulation birgt ebenfalls die für HF-Operationstechniken typischen Risiken, jedoch in anderer Gewichtung. Bei der PulsedAPC, einem Anwendungsmodus, bei dem einzelne Argonpulse pro Zeiteinheit (beispielsweise ein Puls pro Sekunde) abgegeben werden, kann es zu einer neuromuskulären Stimulation kommen, welche zu intraoperativ störenden Muskelzuckungen führt (Eickhoff et al., 2008). Wie auch bei anderen Koagulationsmethoden wurde auch für die APC eine Größenzunahme des lateralen thermischen Schadens am 10. postoperativen Tag im Vergleich zum Zeitpunkt direkt nach Applikation gezeigt (Kraemer et al., 2011). Durch die kontaktlose Anwendung kommt es zu keiner zusätzlichen Reizung der Gewebeoberfläche durch Berührung und zu keinem Verkleben von Branchen mit dem koagulierten Gewebe (Kraemer et al., 2011). Von Vorteil sind des Weiteren die geringe Rauchentwicklung und die bereits oben erwähnte Abwendung der Funken von stärker zu weniger koaguliertem Gewebe. Daher wird das Gewebe nur kurz von Strom durchflossen und es kommt weniger zu einer tiefen Koagulation des Gewebes (Watson et al., 2000).

## **Anwendungsgebiete**

Heutzutage sind die Anwendungen der Argonplasma-Koagulation vielfältig. Die APC findet breite Anwendung bei der Ablation und Devitalisierung von Gewebe, beispielsweise in der Gastroenterologie zur endoskopischen Ablation von Barrett-Mukosa oder zur bronchoskopischen Abtragung von Tumoren (Manner et al., 2008; Crosta et al., 2001). Des Weiteren zur Stillung von diffusen Blutungen, wie beispielsweise der Leber oder gastrointestinaler Ulcera (Manner et al., 2008; Bristow et al., 2001). In der Gynäkologie wird die Anwendung u.a. zum Debulking bei Peritonealkarzinose des Ovarialkarzinoms und zur Endometrioseablation eingesetzt (Brand et al., 1990; Daniell, 1993).

## **APC-Anwendung zur Endometriosetherapie**

Die Anwendung von Argonplasma-Koagulation zur Therapie von Endometriose wird mehrfach berichtet, u.a. zur Koagulation von superfizieller peritonealer Endometriose, zur Exzision von tiefinfiltrierender Endometriose, sowie zur Koagulation des Zystenbalgs

von Endometriomen (Daniell et al., 1994; Kulakov et al., 1996). Es fehlt jedoch an prospektiven randomisierten klinischen Studien, die die Effektivität und Komplikationsraten mit anderen operativen Therapiemöglichkeiten bei Endometriose vergleichen.

#### 1.5.4 Wasserstrahl-Elevation

Bei der Wasserstrahl-Elevation wird Flüssigkeit, zumeist physiologische Kochsalzlösung, ins Gewebe eingebracht. Dies kann mithilfe einer scharfen Kanüle oder einer Hochdruckwasserstrahldüse erfolgen. Abhängig von der Applikationsart, dem Wasserdruck, dem Organ und dessen Gewebsbeschaffenheit bildet sich in einer Schicht ein Wasserkissen aus und separiert die Schichten. Dies vereinfacht die Präparation und das Aufsuchen der „richtigen“, gefäßarmen Schicht (Durai et al., 2010). Bei der Resektion von Tumoren, wie Karzinomen oder Endometrioseherden, kann der Tumor durch das Wasserkissen von tieferliegenden Schichten abgehoben werden. Ob das Abheben des Tumors von der tieferen Schicht gelingt, kann dem Operateur im Sinne eines „non-lifting sign“ einen Hinweis auf die Infiltrationstiefe des Tumors geben (Uno et al., 1994). Nach der Wasserstrahl-Elevation kann in einem nächsten Schritt das abgehobene Gewebe mit HF-Techniken oder einem Laser koaguliert, vaporisiert oder reseziert werden. Hierbei stellt das Wasserkissen einen Schutz für tiefere Schichten und Strukturen dar, indem es isolierend wirkt. Die Vorteile der Anwendung der Wasserstrahl-Elevation-Technik zur operativen Therapie bei superfizieller und tief infiltrierender Endometriose wurden von Nezhat et al. berichtet (Nezhat et al., 1989).

#### Hybrid-Argonplasma-Koagulation

Die HybridAPC ist ein von *Erbe Elektromedizin, Tübingen* entwickeltes Instrument, welches Wasserstrahl-Elevation und Argonplasma-Koagulation in einem Instrument kombiniert. Die Wasserstrahl-Elevation erfolgt mit einer Hochdruckwasserstrahldüse. Aus der Spitze der Sonde wird mit hohem Druck ein feiner Flüssigkeitsstrahl abgegeben, der beim Auftreffen auf das Gewebe das Peritoneum perforiert. An dieser Stelle kann der Wasserstrahl ins Gewebe eindringen und sich zu einem Flüssigkeitskissen ansammeln.

Entwickelt wurde die HybridAPC primär für die Gastroenterologie zur Therapie von

Barrett-Ösophagus. Erste Erfahrungen sind positiv, die Komplikationsrate von Ösophagusstrikturen, welche aufgrund von tiefer Wandschädigung auftreten, konnte gesenkt werden (Manner et al., 2016).

Die Anwendung am Peritoneum wurde durch die eigene Arbeitsgruppe in einer tierexperimentellen Studie an der Ratte getestet (Kraemer et al., 2018). Hier zeigte sich, dass die alleinige Wasserstrahl-Elevation keinen adhäsigen Reiz darstellt. Argonplasma-Koagulation nach vorheriger Unterspritzung des Gewebes führt zu einer geringeren Läsionstiefe, einer geringeren Varianz der Läsionstiefen und zu einer geringeren Rate von Adhäsionsbildung im Vergleich zu alleiniger APC bei gleichen Energieeinstellungen (Kraemer et al., 2014). Die vorherige Unterspritzung des Gewebes scheint vor einer zu tiefen thermischen Schädigung zu schützen, die Entzündungsreaktion fällt geringer aus und es bilden sich weniger Adhäsionen (Kraemer et al., 2018). Aufgrund dieser vielversprechenden experimentellen Ergebnisse der Anwendung von HybridAPC am Peritoneum sollte in einer klinischen Studie die Einsetzbarkeit der HybridAPC an superfizieller peritonealer Endometriose untersucht werden und die Effektivität, im Sinne der histologischen Eradikation sowie die Adhäsigenität mit der herkömmlichen Methode der Exzision verglichen werden. Dies ist Gegenstand dieser Dissertation.

## 1.6 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Eignung der HybridAPC zur operativen Therapie von superfizieller peritonealer Endometriose zu untersuchen. Im Gegensatz zur tief infiltrierende Endometriose wird superfizielle peritoneale Endometriose häufig auch außerhalb von spezialisierten Zentren diagnostiziert und therapiert. Um in diesem Setting eine adäquate Therapie sicherstellen zu können, besteht die Notwendigkeit für effektive Operationstechniken mit einfacher und zeitsparender Handhabung sowie komplikationsarmer Anwendung.

Für diese Anforderungen scheint die HybridAPC eine geeignete Technologie zu sein. Durch die Wasserstrahlunterspritzung wird die Präparation erleichtert, die anatomischen Strukturen distanziert und der thermische Kollateralschaden werden reduziert, sodass der oberflächliche thermische Effekt der Argonplasma-Koagulation voll ausgeschöpft werden kann. Durch die Kombination in einem Instrument erfolgt die Anwendung durch einen Arbeitskanal und ohne Instrumentenwechsel.

Um die Eignung der HybridAPC zur operativen Therapie von superfizieller peritonealer Endometriose zu untersuchen, wurde eine prospektive randomisierte kontrollierte klinische Studie durchgeführt. Folgende drei Fragen wurden als Studienziele formuliert:

1. Ist die HybridAPC bezüglich der histologischen Eradikation von Endometriose gegenüber der etablierten Behandlungsmethode *Exzision* nicht unterlegen?
2. Ist die HybridAPC bezüglich Komplikationen gegenüber der Exzision über- oder unterlegen (Adhäsionen)?
3. Ist die HybridAPC bezüglich Praktikabilität gegenüber der Exzision über- oder unterlegen (Interventionsdauer)?

# Kapitel 2

## Material und Methoden

Die klinische Studie *Hybrid-Argonplasma-Koagulation versus Exzision bei der chirurgischen Behandlung der peritonealen Endometriose* mit der Projektnummer 559/2015BO1 wurde von der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Tübingen am 14.09.2015 nach § 15 für Ärzte in Baden-Württemberg berufsordentlich beraten. Die Studie wurde monozentrisch an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen durchgeführt.

Die Studie gliederte sich in zwei Eingriffe: eine Erstlaparoskopie, bei welcher die Intervention stattfand und eine Zweitlaparoskopie, bei welcher der Effekt der Intervention kontrolliert wurde.

Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit wurden 236 Patientinnen gescreent. Von diesen 236 Patientinnen konnten 39 in die Studie eingeschlossen werden und im Sinne einer Erstlaparoskopie operiert werden. Eine Zweitlaparoskopie gemäß Studienprotokoll erhielten 31 Patientinnen. Während den Erstlaparoskopien wurden insgesamt 132 Herde behandelt, davon 67 mit HybridAPC und 65 mit Exzision. Bei 115 Herden konnte im Rahmen der Zweitlaparoskopien eine Gewebeprobe gewonnen werden.

### 2.1 Patientinnen

Die Patientinnen entstammen dem Kollektiv der Universitäts-Frauenklinik Tübingen. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen, bei denen eine superfizielle peritoneale Endometriose (SPE) vorlag und aufgrund einer gleichzeitig vorhandenen TIE ein **zweizeitiges Vorgehen** nach Klinikstandard des universitären Endometriosezentrums indiziert

war. Zweizeitige Therapie bedeutet, dass eine diagnostische LSK zur Sicherung der Diagnose Endometriose und zur Abschätzung des Ausmaßes der Erkrankung durchgeführt und erst bei einem zweiten Eingriff der Befund der tiefinfiltrierenden Endometriose operativ therapiert wurde. Nicht eingeschlossen werden konnten Patientinnen, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten: Alter unter 18 Jahren, nicht einwilligungsfähige Patientin, schwangere Patientin, superfizielle peritoneale Endometrioseherde ausschließlich in Darmnähe oder im Bereich des Ureters sowie ein Nichteinwilligen der Patientin.

<b>Einschlusskriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. peritoneale Endometriose</li> <li>2. Indikation für Zweitlaparoskopie</li> </ol>
<b>Ausschlusskriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alter unter 18 Jahren</li> <li>2. aktuelle Schwangerschaft</li> <li>3. peritoneale Herde ausschließlich in Ureter- oder Darmnähe</li> <li>4. fehlende Einwilligung</li> </ol>
<b>Abbruchkriterien</b> für einzelnen Studienteilnehmer	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aktiver Abbruch durch Studienteilnehmer</li> <li>2. Kontaktverlust</li> <li>3. Auftreten von schwerwiegende Komplikationen</li> <li>4. Verletzung von Ein-/Ausschlusskriterium</li> </ol>
für die gesamte klinische Prüfung	signifikante Erhöhung von Komplikationen

Tabelle 2.1: **Ein- und Ausschlusskriterien, sowie Abbruchkriterien der Studie.** Für einen Einschluss mussten alle Einschlusskriterien erfüllt sein und durften keine Ausschlusskriterien vorliegen.

Die Aufklärung für die Studie erfolgte während des perioperativen Aufenthalts für die diagnostische Laparoskopie, welche im Rahmen dieser Arbeit als Erstlaparoskopie bezeichnet wird. Das Aufklärungsgespräch wurde durch Ärzte der Universitäts-Frauenklinik geführt. Die Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie erfolgte freiwillig und konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden.

## 2.2 Geräte

### 2.2.1 HybridAPC

Für die Hybrid-Argonplasma-Koagulation wurde eine flexible HybridAPC-Sonde (No. 20150-015, ERBE) mit einem Durchmesser von 2.3 mm und einer Länge von 1.9 m

verwendet. Die HybridAPC-Sonde ist ein Einmalprodukt. Sie wurde mit einer Pumpeneinheit (No. 20150-300, ERBE), ebenfalls ein Einmalprodukt, unter sterilen Bedingungen verbunden. Die Pumpeneinheit wurde dann an den ERBEJET2 (No. 10150-000, ERBE) angeschlossen. Hieran wurde eine NaCl-Lösung über ein Infusionssystem angeschlossen. Als Elektrochirurgiesystem wurden ein Hochfrequenz-Generator (VIO300D, No. 10140-100, ERBE) und ein Argonplasma-Koagulationsgerät (APC2, No. 10134-000, ERBE) verwendet. An Ersteres wurde die HybridAPC-Sonde angeschlossen. Die voreingestellte Wasserstrahl-Effektstufe am ERBEJet2 war E25. Diese konnte intraoperativ an den Endometrioseherd und die Beschaffenheit des Peritoneums angepasst werden. Als Einstellungen am VIO300D war die Effektstufe 1, ein Argonfluss von 0.9 l/min und 25 Watt vorgewählt. Es wurde eine 5l Argongasflasche (No. 20132-004, ERBE) verwendet. An der Patientin wurde eine Neutralelektrode (NESSY Omega Plate, No. 20193-082, ERBE) angebracht. Die Unterspritzung sowie die PulsedAPC wurden vom Operateur durch Bedienung von Fußpedalen ausgelöst.

Um die flexible HybridAPC-Sonde in den Bauchraum einzuführen wurde sie durch ein Saug-Spülrohr (No. 26173 BN, Karl Storz-Endoskopie) gelegt, welches über einen Trokar in den Bauchraum eingeführt wurde.

### **2.2.2 Exzision**

Für die Exzision der peritonealen Endometrioseherde wurde das in diesem Operationsaal gebräuchliche Instrumentarium verwendet. Der Endometrioseherd wurde unter Zuhilfenahme einer Faszange nach MANHES (No. 33362 MG, Karl Storz-Endoskopie) angehoben und mit bipolarem Strom an seiner Basis koaguliert. Die bipolare Koagulation erfolgte mit einer ROBI Präparier- und Faszange nach Kelly (No. 38651 ML, Karl Storz-Endoskopie) und einem HF-Generator (VIO300D, No. 0140-100, ERBE) im BIPOLAR SOFT-Mode mit einer Leistungseinstellung von 60 Watt. Dann wurde der Herd mit einer Schere (No. 35351 MA, Karl Storz-Endoskopie) exzidiert und für die histopathologische Untersuchung asserviert.

## 2.3 Hard- und Software

### 2.3.1 Laparoskopie-Setting

Die Ausstattung des Operationssaals bestand aus einem Karl Storz OR1™ NEO System. Das Pneumoperitoneum wurde mit CO<sub>2</sub> mit dem SCB Electronic CO<sub>2</sub> ENDOFLATOR (SN: 26430520, Karl Storz) erzeugt.

### 2.3.2 Kamera und Software zur Fotodokumentation

Das Kamera-Setting setzte sich zusammen aus IMAGE1 S CONNECT (TC200, Karl Storz), IMAGE1 H3 LINK HD (TC300, Karl Storz), IMAGE1 S™ Kamerakopf (H3-P, Karl Storz), Kaltlichtfontäne XENON 175 SCB (No. 201321 20, Karl Storz) und HOPKINS Großbild-Geradeausblick-Optik 0°, Ø 10 mm (No. 26003 AA, Karl Storz). Als Software zur Fotodokumentation wurde AIDA control NEO (No. 200461 20, Karl Storz) verwendet.

## 2.4 Studienbeschreibung

Um den Ablauf der Studie besser verständlich zu machen, soll an dieser Stelle das Standardvorgehen bei Diagnostik und Therapie von Endometriose an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen dem studienbedingten Vorgehen gegenübergestellt werden. Hierzu geben die Flowcharts im Anhang einen Überblick (siehe A.1, A.2).

### 2.4.1 Standardvorgehen

In der Ambulanz des zertifizierten Endometriosezentrums der Universitäts-Frauenklinik Tübingen werden Patientinnen vorstellig, die endometriosetypische Beschwerden aufweisen, bei denen die Verdachtsdiagnose Endometriose besteht oder bei denen bereits Endometriose diagnostiziert wurde. In der Endometrioseambulanz kann ein solcher Verdacht mit einer ausführlichen Anamnese, einer gynäkologischen Untersuchung inklusive Ultraschalluntersuchung und gegebenenfalls weiterer bildgebender Verfahren (z.B. mittels MRT) abgeklärt werden. Trotz ausführlicher Diagnostik kann das Ausmaß eines

Endometriosebefundes bei einem Teil der Patientinnen nicht mit ausreichender Sicherheit eingeschätzt werden. Daher wird bei diesen Patientinnen zunächst eine diagnostische Laparoskopie (Erstlaparoskopie) empfohlen. Diese Erstlaparoskopie dient zum einen der Diagnose der Endometriose, zum anderen der Beurteilung des Schweregrades. Liegen ausschließlich superfizielle peritoneale Endometrioseherde vor, so können diese direkt bei der Erstlaparoskopie mittels Exzision des endometroiden Gewebes oder mittels Hybrid-APC therapiert werden. Liegt hingegen (zusätzlich) eine TIE vor, so bietet die Erstlaparoskopie die Möglichkeit einer ausführlichen Diagnostik, um das weitere therapeutische Vorgehen für die tief infiltrierende Endometriose planen zu können. Befällt oder umwächst die tief infiltrierende Endometriose einen Ureter oder den Darm, schließt die Planung gegebenenfalls ein urologisches oder chirurgisches Konsil ein. Außerdem hat die Patientin in der Zeit zwischen Erst- und Zweitlaparoskopie die Möglichkeit, sich auf das Ausmaß der Resektion einzustellen. Die Zweitlaparoskopie findet vier bis zwölf Wochen (1-3 Zykluslängen) nach der Erstlaparoskopie statt. Sie dient der Sanierung der TIE, gegebenenfalls mit Resektion von befallenen Organanteilen wie Darm oder Harnblase und, falls nicht bereits bei der Erstlaparoskopie erfolgt, auch der Sanierung der peritonealen Endometriose. Dieses Vorgehen wird als „zweizeitig“ bezeichnet und ist an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen ein standardisiertes Vorgehen bei der Therapie von ausgeprägter Endometriose.

## 2.4.2 Studienbedingtes Vorgehen

### Präoperativ

Im Rahmen der Prämedikationsambulanz einige Tage bis ein Tag vor der diagnostischen Laparoskopie wurden die Patientinnen über die Studie informiert. Sofern die Patientinnen der Studienteilnahme freiwillig einwilligten und die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt waren, wurden die Patientinnen über die Studie aufgeklärt und es erfolgten die Unterzeichnung der Einverständniserklärung sowie die Information zum Datenschutz. Nun erfolgte der vorläufige Einschluss in die Studie und die Vergabe einer sogenannten *S-Nummer*. Die *S-Nummern* wurden fortlaufend vergeben.

## Erstlaparoskopie

Die Erstlaparoskopien wurden von Prüfarzten der Universitäts-Frauenklinik (UFK) Tübingen durchgeführt. Sie fanden in den Operationssälen der UFK Tübingen unter den hier üblichen Bedingungen statt.

Fanden sich bei einer Patientin superfizielle peritoneale **und** tief infiltrierende Endometriose, so erfolgte der definitive Einschluss in die Studie und es wurde eine sogenannte *P-Nummer* für die Patientin vergeben. Die P-Nummern wurden fortlaufend vergeben. Die Sanierung der superfiziellen peritonealen Endometrioseherde erfolgte gemäß der Randomisierung. Bei der Behandlung jedes Herdes wurde die Zeit gestoppt. Die Zeitmessung wurde nach Einführen des jeweiligen Instrumentes begonnen und vor dem Herausnehmen des Instrumentes beendet. Die Behandlung mit der HybridAPC erfolgte wie im Abschnitt „Behandlung mit HybridAPC“ detailliert beschrieben. Für die Behandlung durch Exzision wurde der Endometrioseherd mit einer stumpfen oder scharfen Klemme angehoben und mittels Schere exzidiert. Falls notwendig wurden Blutungen mit einer bipolaren Klemme gestillt. Das entnommene Gewebe wurde in Formalin gegeben und ins Institut für Pathologie des Universitätsklinikum Tübingen zur histologischen Beurteilung gesandt. Die Lokalisation, die Größe und der Herdtyp wurden im CRF dokumentiert. Bei der Herdgröße wurde zwischen kleiner und größer als 5 mm unterschieden, bei den Herdtypen zwischen vesikulär, rötlich, fibrotisch und schwarz. Es erfolgte eine Fotodokumentation vor und nach Intervention, um ein sicheres Auffinden der Herdlokalisationen bei der Zweitlaparoskopie gewährleisten zu können.

Die Erstlaparoskopien fanden als ambulante Operation statt. Die Patientinnen konnten am selben Tag entlassen werden und wurden nach ca. zwei bis vier Wochen in der Endometrioseambulanz vorstellig. Hier konnte der postoperative Verlauf und etwaige Komplikationen erfragt werden.

## Randomisierung

Die peritonealen Endometrioseherde wurden von links nach rechts (linke Beckenwand, Blasendach, Douglasraum, rechte Beckenwand) durchnummeriert. Durch das Öffnen von Umschlägen wurde die Behandlungsart den Herden randomisiert zugeteilt. Die Randomi-

sierung erfolgte in Abhängigkeit von der Anzahl an Herden. Dazu wurde für jedes Paar an Herden ein Umschlag geöffnet und gemäß der darin enthaltenen Randomisierung ein Herd mit HybridAPC, der andere Herd mit Exzision behandelt. **Somit kamen beide Behandlungsarten in einem Individuum zur Anwendung.** Für ungerade Herdanzahlen wurde ein Umschlag für einzelne Herde geöffnet. So wurden beispielsweise bei drei Herden zuerst ein Umschlag für Herdpaaire geöffnet, in welchem die Behandlungsart für Herd Eins und Zwei festgelegt war und danach ein Umschlag für einzelne Herde, in welchem die Behandlungsart für Herd Drei festgelegt war.

### **Behandlung mit HybridAPC**

Die HybridAPC-Sonde wurde durch ein Spülrohr über einen Trokar mit 5 mm Durchmesser ins Abdomen eingeführt. Für die Unterspritzung mit dem Wasserstrahl wurde die Sonde auf das Peritoneum aufgesetzt. Durch den Wasserstrahl wurde das Peritoneum von den tieferen Schichten abgehoben, sodass sich unter dem Herd ein Wasserkissen bildete. Gelegentlich war es notwendig, die Effektstufe des Wasserstrahls zu erhöhen um eine ausreichende Unterspritzung zu erreichen. Für die Argonplasma-Koagulation wurde die Sonde mit 2–4 mm Abstand vom Peritoneum gehalten und die PulsedAPC solange aktiviert, bis makroskopisch eine ausreichende Destruktion des Endometriosegewebes erreicht worden war, ohne dass eine übermäßige Karbonisierung stattgefunden hatte.

### **Zweitlaparoskopie**

Die Zweitlaparoskopie fand idealerweise vier bis zwölf Wochen nach der Erstlaparoskopie statt. Der früheste Zeitpunkt für die Zweitlaparoskopie mit vier Wochen wurde so gewählt, dass etwaige Adhäsionen sich gefestigt hatten. Der späteste Zeitpunkt nach zwölf Wochen wurde gewählt, damit die Lokalisationen der Erstlaparoskopie noch auffindbar waren. Die Indikation für diesen zweiten Eingriff war zumeist die Sanierung der TIE entsprechend des oben genannten Klinikstandards, in einem Fall auch die operative Therapie eines Uterus myomatosus.

Zu Beginn dieses Eingriffes wurden anhand der Bilder und Beschreibungen die Lokalisationen der Herde der Erstlaparoskopie aufgesucht und fotodokumentiert.

Die Stellen, an welchen bei der Erstlaparoskopie reseziert worden war, wurden biop-

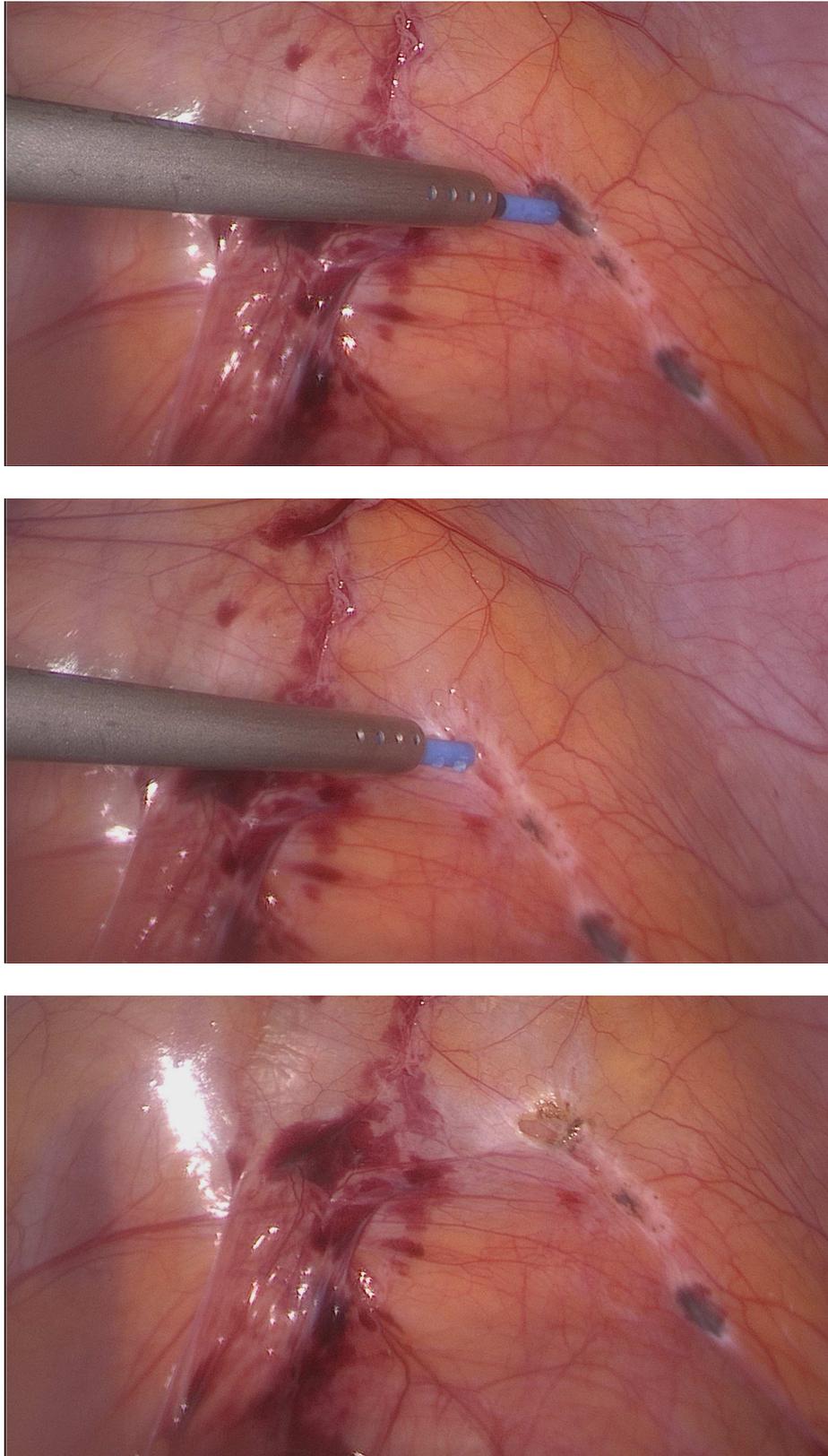


Abbildung 2.1: **Anwendung der HybridAPC:** 1. Aufsetzen der HybridAPC-Sonde auf einen schwärzlichen superfiziellen Endometrioseherd. 2. Unterspritzung der Herdes; Elevation des Peritoneums durch das Wasserkissen (weißliche Färbung). 3. Nach der Argonplasmakoagulation

siert. Die Stellen, die mit HybridAPC therapiert worden waren, wurden reseziert, damit die Patientinnen durch eine möglicherweise schlechtere Eradikation durch die Hybrid-APC keinen Nachteil erlitten. Die Biopsate und Resektate wurden in Formalin fixiert und in die Pathologie versandt.

## **Histologie und Gewebeprobe**

Die Gewebeprobe wurde am Institut für Pathologie und Neuropathologie der Universität Tübingen untersucht. Um einen zeitnahen, studienunabhängigen Histologiebericht sicher zu stellen, wurden die Proben zunächst von den zuständigen Klinikpathologen befundet. In einem zweiten Schritt wurden alle Proben von dem Studienpathologen Dr. M. Scharpf beurteilt.

- Bei histologischem Nachweis von Endometriose wurde der Herd als „Endometriose-positiv“ gewertet
- Bei ausbleibendem Endometriosenachweis erfolgten Nachstufungen der histologischen Präparate. In uneindeutigen Fällen erfolgte zusätzlich eine CD10-Färbung, welche die Membran Metalloproteinasen der Stromazellen eines Endometrioseherdes nachweist. Ließ sich mit diesen Maßnahmen Endometriose nachweisen, floss der Herd als „Endometriose-positiv“ in die Auswertung mit ein.
- Blieb der Endometriosenachweis auch nach Anwendung der o.g. Maßnahmen aus, wurde der Herd als „Endometriose-negativ“ gewertet.

## **2.5 Statistik**

### **2.5.1 Fallzahlplanung**

Die Fallzahl berechnete sich aus der beabsichtigten Nichtunterlegenheitsaussage bezüglich HybridAPC gegenüber Exzision. Ausschlaggebend für die Fallzahlberechnung war das primäre Zielkriterium (Eradikationsrate). Zu Beginn wurde für die Eradikationsrate der Exzision 100 % angenommen. Nach der histologischen Auswertung von 34 Herden wur-

de im Rahmen einer Zwischenauswertung die angenommene Eradikationsrate auf 90 % reduziert.

Die Hypothesen lauten dann:

$$H_0 : p_1 \leq p_0 - \delta$$

$$H_1 : p_1 > p_0 - \delta$$

wobei

$H_0$  : Nullhypothese

$H_1$  : Alternativhypothese

$p_0$  : Eradikationsrate der Exzision

$p_1$  : Eradikationsrate der HybridAPC

$\delta$  : Nicht-relevanter Unterschied

Folgende Annahmen wurden getroffen:

Signifikanzniveau  $\alpha = 0.05$

Nicht-relevanter Unterschied  $\delta = 0.15$

Power = 0.8 bei  $p_0 = p_1 = 0.9$

Nach Tabelle 5.1, S. 126, in (Bock, 1998) ist ein Stichprobenumfang von **n=56** je Gruppe erforderlich. Da bei den Patientinnen meist mehrere Endometrioseherde vorliegen, muss die Abhängigkeit der Beobachtungen bei der Auswertung berücksichtigt werden. Dies soll mittels einer logistischen Regression mit zufälligen Effekten erfolgen.

Wird eine Drop-Out-Rate von Erst- zu Zweitlaparoskopie von 15 % zugrunde gelegt, müssen pro Gruppe  $56/0.85 = 66$  Herde randomisiert werden. Es ergibt sich eine benötigte Herdanzahl von 66 Herden pro Behandlungsarm. Insgesamt sollten somit 132 Herde in die Studie eingeschlossen werden.

## 2.5.2 Patientinnenzahl

Die Zahl an einzuschließenden Patientinnen war abhängig von der Anzahl der Herde, die pro Patientin aufgefunden und eingeschlossen werden konnten. Nach Erreichen von 132 Herden bei 39 eingeschlossenen Patientinnen konnte die Rekrutierung beendet werden.

## 2.5.3 Datenauswertung

### Software zur statistischen Datenauswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der statistischen Software R (R Core Team, 2021) in der Version 4.1. Um spezielle statistische Probleme zu analysieren, kamen die folgenden Zusatzbibliotheken für R zum Einsatz: `lme4` für lineare und verallgemeinerte lineare Modelle mit zufälligen Effekten (Bates et al., 2015), `lmerTest` zum Vergleich von linearen Modellen mit zufälligen Effekten (Kuznetsova et al., 2017), `Barnard` zur Durchführung des Barnard-Tests zum Vergleich von Proportionen (Erguler, 2016), `TOSTER` zur Durchführung eines Nichtunterlegenheitstest (Lakens, 2017), `knitr` zur Erstellung des statistischen Reports (Xie, 2021), `kableExtra` und `tables` zur Erzeugung von Tabellen (Zhu, 2021) bzw. (Murdoch, 2020) und `ggplot2` zur Konstruktion von Grafiken (Wickham, 2016).

### Statistische Methoden

Zum Vergleich von Proportionen zweier Stichproben werden der Zwei-Stichproben-Binomialtest, der exakte Test von Fisher und der etwas mächtigere exakte Test von Barnard verwendet (Mehta et al., 1993).

Um die Nichtunterlegenheit (einseitige Äquivalenz) der HybridAPC-Methode gegenüber der Exzisionsmethode zu sichern, wird ein einseitiger Z-Test zum Vergleich zweier Proportionen mit gepoolter Varianz und einer vorgegebenen nicht-relevanten Differenz der beiden Raten verwendet. Um die zweizeitige Äquivalenz der beiden Methoden nachzuweisen, werden zwei einseitige Signifikanztests (TOST) eingesetzt (Yin, 2012). Zur Berechnung des exakten Stichprobenumfangs zu vorgegebenem Niveau, vorgegebener Power, angenommenen Proportionen in beiden Gruppen und nicht-relevantem Unterschied wird auf die in (Bock, 1998) beschriebene Methode zurückgegriffen.

Bei einigen Fragestellungen können die betrachteten Zielvariablen nicht ohne weiteres als unabhängig angesehen werden. Da in einer Patientin meist mehrere Herde behandelt wurden, kann das Behandlungsergebnis nicht nur von der Behandlungsmethode sondern auch von nichtkontrollierbaren Eigenschaften der einzelnen Patientinnen abhängen. In ähnlicher Weise kann die Behandlungsdauer eines Herdes nicht nur von der Behand-

lungsmethode sondern auch von der individuellen Arbeitsweise der einzelnen Operateure abhängen. Diesem Abhängigkeitseffekt kann in einem linearen oder logistischen Regressionsmodell (mixed effects model) dadurch Rechnung getragen werden, dass für jedes Cluster von Beobachtungen (also für jede Patientin bzw. jeden Operateur) zusätzlich ein weiterer zufälliger Effekt (random effect) dem klassischen Regressionmodell (fixed effects model) hinzugefügt wird. Diese zufälligen Effekte können als unabhängige Realisierungen normalverteilter Zufallsvariablen mit Erwartungswert Null und gemeinsamer (unbekannter) Varianz angenommen werden. Diese Vorgehensweise hat den Vorteil, dass nicht für jede Patientin oder jeden Operateur ein fester Effekt sondern nur die gemeinsame Varianz der zufälligen Effekte geschätzt werden muss (Pinerio et al., 2000), (Everitt et al., 2001).

# Kapitel 3

## Ergebnisse

### 3.1 Präoperative Daten

#### 3.1.1 Beschreibung des Studienkollektivs

	Gravida	Para	Kinderwunsch
nein	24 (61.5 %)	30 (76.9 %)	14 (35.9 %)
ja	14 (35.9 %)	9 (23.1 %)	24 (61.5 %)
NA	1 (2.6 %)	0 (0 %)	1 (2.6 %)

Tabelle 3.1: **Anzahl der Gravidas, Paras und Kinderwunsch-Patientinnen:** Die Tabelle zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten von Patientinnen mit vorausgegangenen Schwangerschaften (Gravida), mit stattgefundenen Geburten (Para) und mit aktuell bestehendem unerfülltem Kinderwunsch (n = 39 Patientinnen).

In die Studie wurden 39 Patientinnen eingeschlossen. Das minimale Alter zum Zeitpunkt der Erst-LSK lag bei 20 Jahren, das maximale bei 43, das mittlere Alter bei 32.8 Jahren (siehe Abb.3.1). Der Body-Mass-Index lag bei durchschnittlich 24.2 kg/m<sup>2</sup> (siehe Abb. 3.2). 24 Patientinnen waren Nulligravida, 30 Patientinnen Nullipara und 14 Patientinnen hatten ein oder mehrere Kinder geboren. Bei 24 Patientinnen bestand ein unerfüllter Kinderwunsch (s. Tab. 3.1) (Keckstein et al., 2022).

#### 3.1.2 Symptomatik des Studienkollektivs

Das Diagramm (Abb. 3.3) zeigt die relativen Häufigkeiten der Schmerzsymptomatik der Patientinnen. Dysmenorrhoe war das häufigste Symptom und lag bei 37 Patientinnen

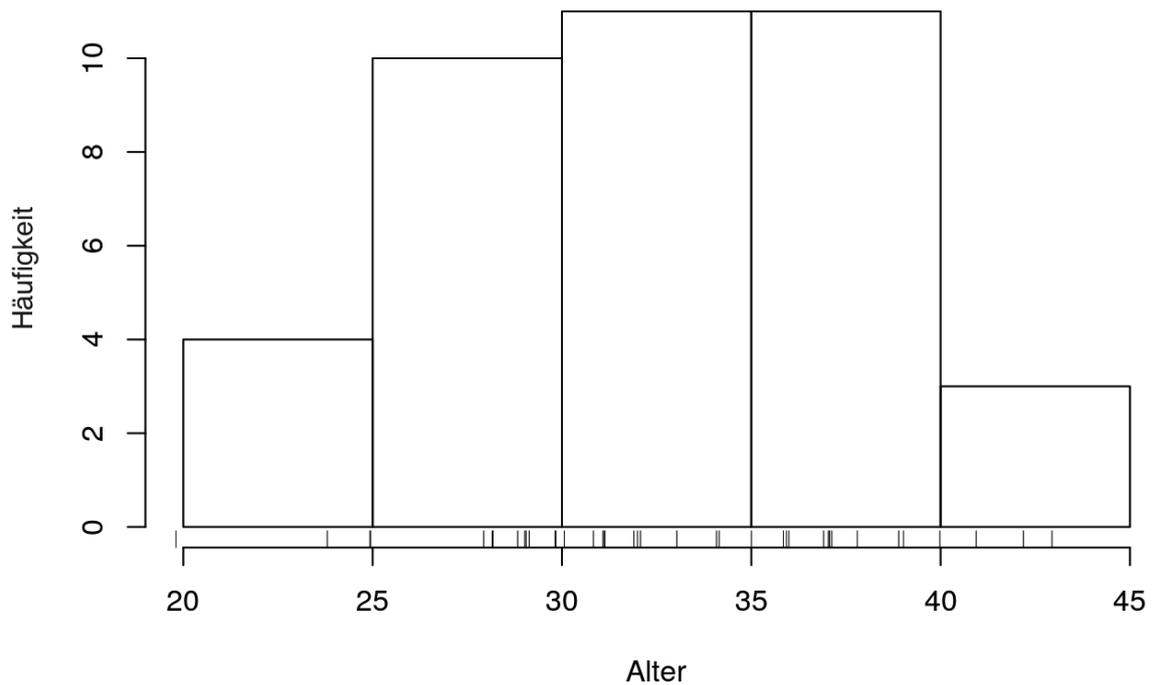


Abbildung 3.1: Darstellung der Altersverteilung des Studienkollektivs als Histogramm: x-Achse: Alter in Jahren, y-Achse: Häufigkeit (n = 39 Patientinnen).

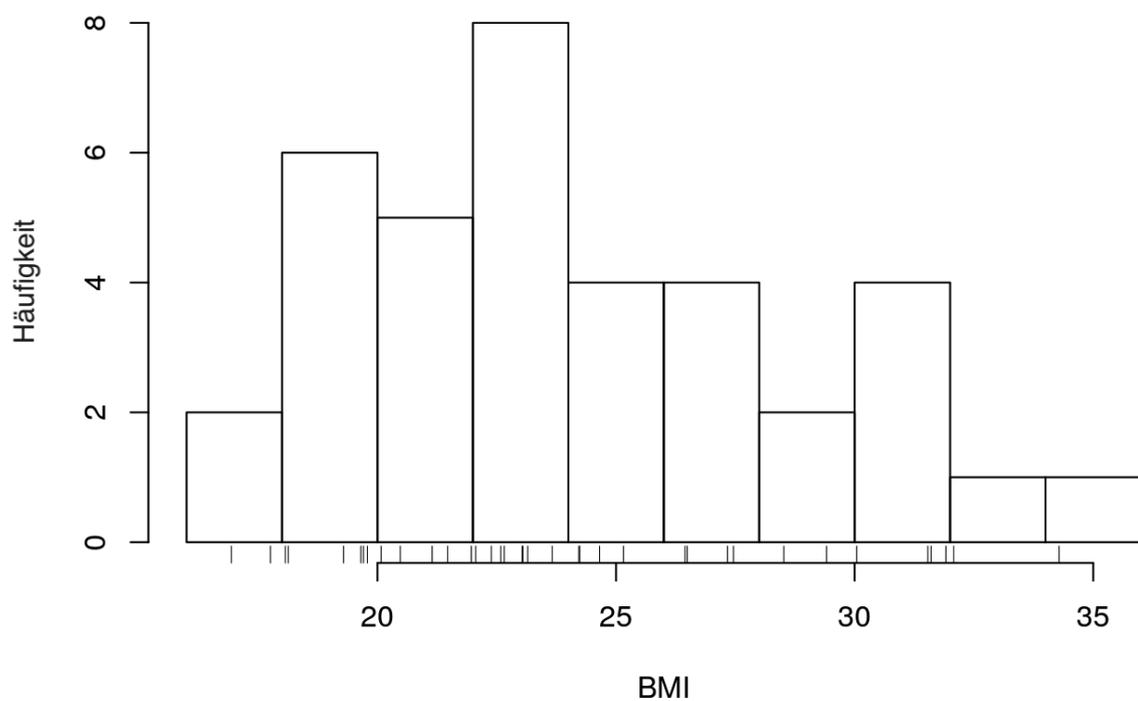


Abbildung 3.2: Darstellung der absoluten Häufigkeitsdichte des BMI des Studienkollektivs als Histogramm: x-Achse: BMI in  $kg/m^2$ , y-Achse: Häufigkeit (n = 39 Patientinnen).

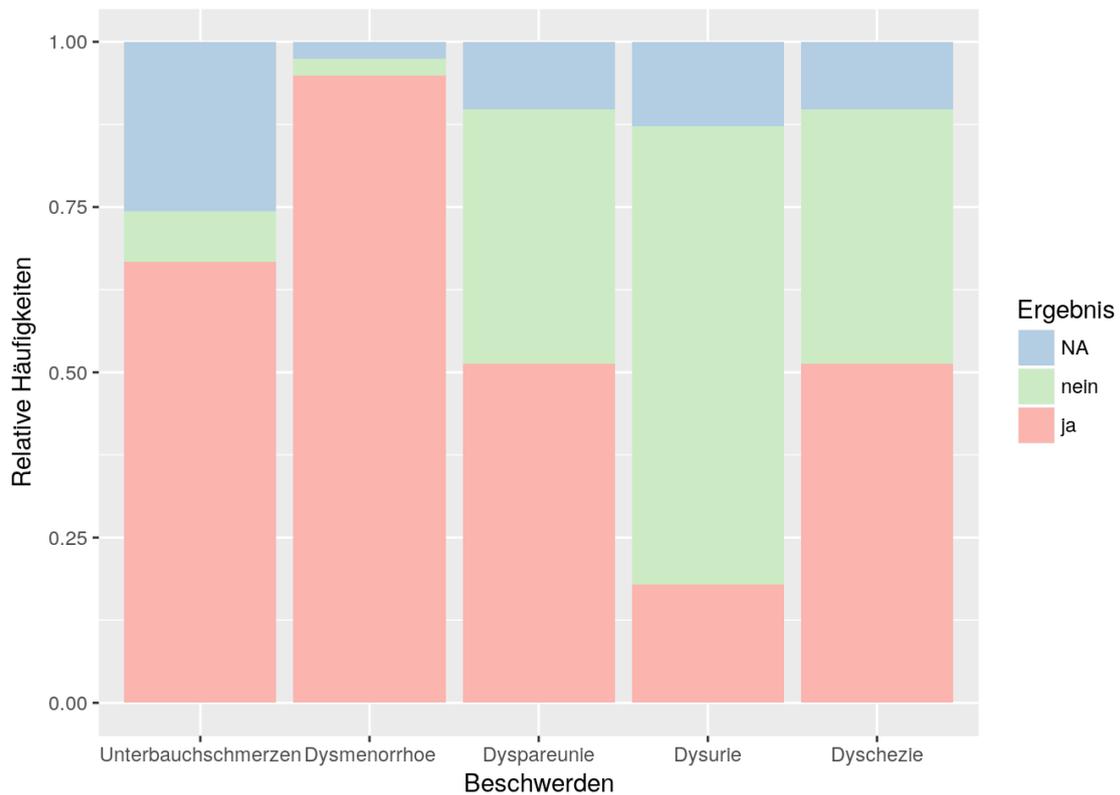


Abbildung 3.3: Darstellung der relativen Häufigkeiten von Endometriose-typischen Schmerzen als gestapeltes Säulendiagramm: x-Achse: für Endometriose typische Schmerzsymptome: zyklusunabhängige Unterbauchschmerzen, Schmerzen bei der Periodenblutung (Dysmenorrhoe), Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie), Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie), Schmerzen beim Stuhlgang (Dyschezie); y-Achse: relative Häufigkeit der Beantwortung mit „ja“ = rot, mit „nein“ = grün, Antwort nicht bekannt = blau; (n = 39 Patientinnen).

vor, Dysurie war das seltenste Symptom.

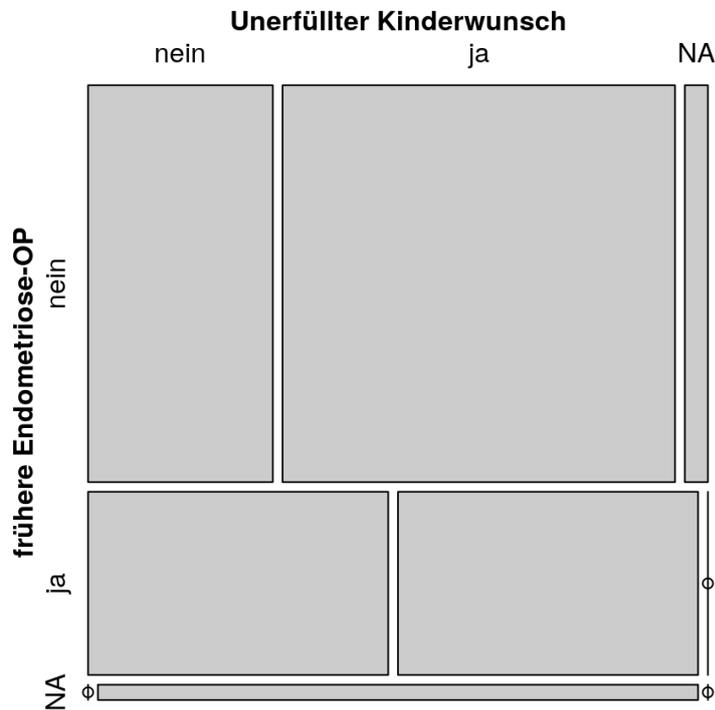


Abbildung 3.4: **Abhängigkeit zwischen früherer Endometriose-OP und aktuell unerfülltem Kinderwunsch als Mosaikplot:** x-Achse: bestehender Kinderwunsch der Patientin, der aktuell unerfüllt bleibt; y-Achse: vorausgegangene Operation im Zusammenhang mit einer Endometrioseerkrankung. Die Breite einer Spalte und einer Zeile gibt die relative Häufigkeit der Merkmalausprägung wieder (n = 39 Patientinnen).

12 Patientinnen waren bereits ein- oder mehrmals aufgrund von Endometriose voroperiert. Abb. 3.4 zeigt, dass in unserem Kollektiv Patientinnen ohne Vor-OP verhältnismäßig häufiger an unerfülltem Kinderwunsch litten als voroperierte Patientinnen.

### 3.1.3 Diagnostische Befunde

Das Diagramm (Abb. 3.5) zeigt die relative Häufigkeiten von auffälligen Befunden in der präoperativen klinischen Untersuchung und Sonographie. Auffällig ist hier die seltene Beschreibung von tiefinfiltrierender Endometriose bei 2 Patientinnen in der Sonographie, angesichts des Vorliegens bei allen Patientinnen (das Vorliegen von TIE war ein Einschlusskriteriums).

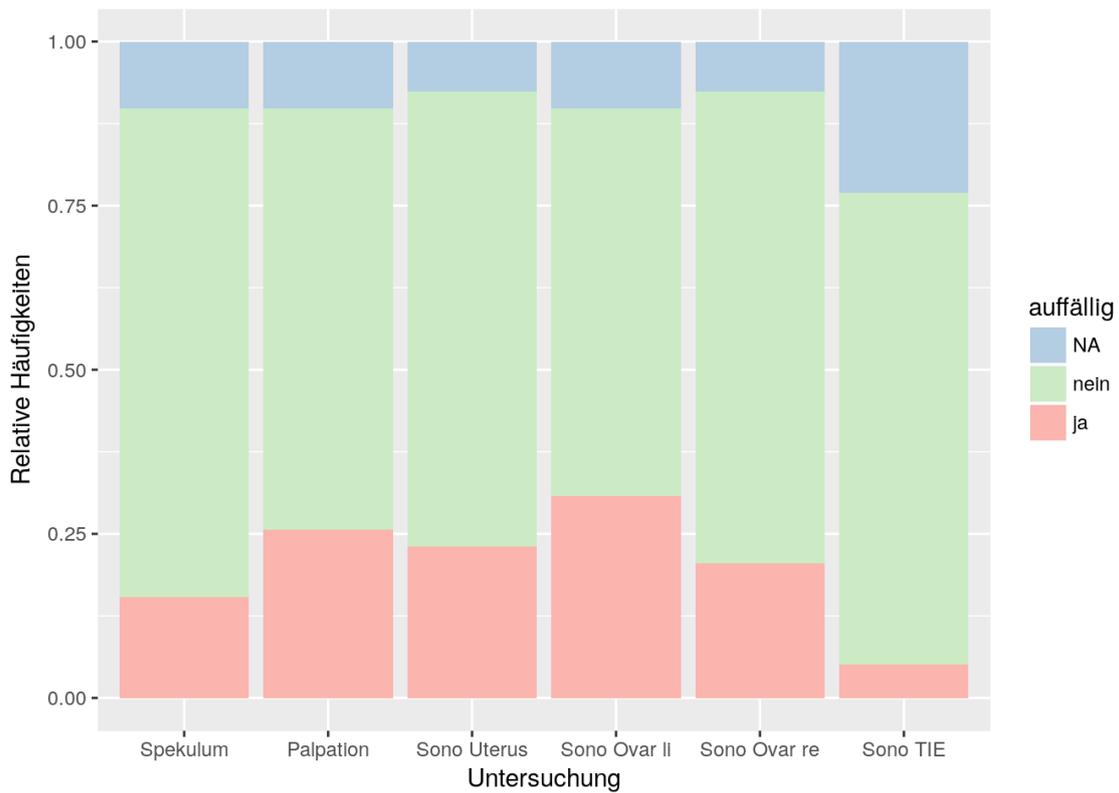


Abbildung 3.5: **Darstellung der Ergebnisse der präoperativen Diagnostik als gestapeltes Säulendiagramm:** x-Achse: präoperative Diagnostik mit vaginaler Spiegeleinstellung (Spekulum), gynäkologischer Tastuntersuchung (Palpation), vaginalem Ultraschall des Uterus, des linken und rechten Ovars und sonographischer Anzeichen für TIE; y-Achse: relative Häufigkeiten von Endometriose-verdächtigen Befunden: auffällig = rot, unauffällig = grün, Antwort nicht bekannt = blau; (n = 39 Patientinnen).

## 3.2 Erstlaparoskopie

Die Erstlaparoskopien fanden zwischen 11/2015 und 08/2017 statt. Die Operationen dauerten von Schnitt bis Naht durchschnittlich 51.5 Minuten. Hierbei zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit der Operationsdauer vom Operateur, jedoch nicht von der Herdzahl. Die Operationen wurden durch 11 Operateure durchgeführt, wobei die minimale Anzahl behandelter Herde 2 und die maximale 52 pro Operateur betrug (s. Tab. 3.2).

Operateur	Erst-LSKs	Herdanzahl
A	1	2
B	6	10
C	1	3
D	2	3
E	6	27
F	3	17
G	1	3
H	1	7
I	1	3
J	2	5
K	15	52

Tabelle 3.2: **Anzahl der Erstlaparoskopien und behandelten Herde bei Erst-LSK pro Operateur:** Die Namen der Operateure sind anonymisiert (n = 132 Herde).

Bei gleichzeitigem Vorliegen von superfizieller peritonealer und tiefinfiltrierender Endometriose konnten aus 236 gescreenten Patientinnen während der Erstlaparoskopie 39 Patientinnen mit insgesamt 132 peritonealen Endometrioseherden gemäß Studienprotokoll eingeschlossen werden. Die Herdzahl pro Patientin lag zwischen 1 und 12. Die Anzahl der Endometrioseherde pro Patientin wird in Abb. 3.6 dargestellt. Man erkennt, dass meist eine kleine Herdzahl pro Patientin eingeschlossen wurde. Allerdings lagen bei vielen Patientinnen weitere superfizielle peritoneale Endometrioseherde vor, die aber aufgrund ihrer Lokalisation oder Größe nicht eingeschlossen werden konnten.

Die peritonealen Endometrioseherde zeigten makroskopisch am häufigsten schwarze Herdanteile (siehe Abb. 3.7). 33 Herde wurden als kombinierte Herdtypen eingestuft.

Dem Randomisierungsplan entsprechend wurden intraoperativ 65 Herde dem Kontrollarm „Exzision“ zugeteilt und 67 Herde dem Studienarm „HybridAPC“. Für die HybridAPC wurden die Standardeinstellungen mit Jet-Effekt 25, PULSED APC Effekt 1 und

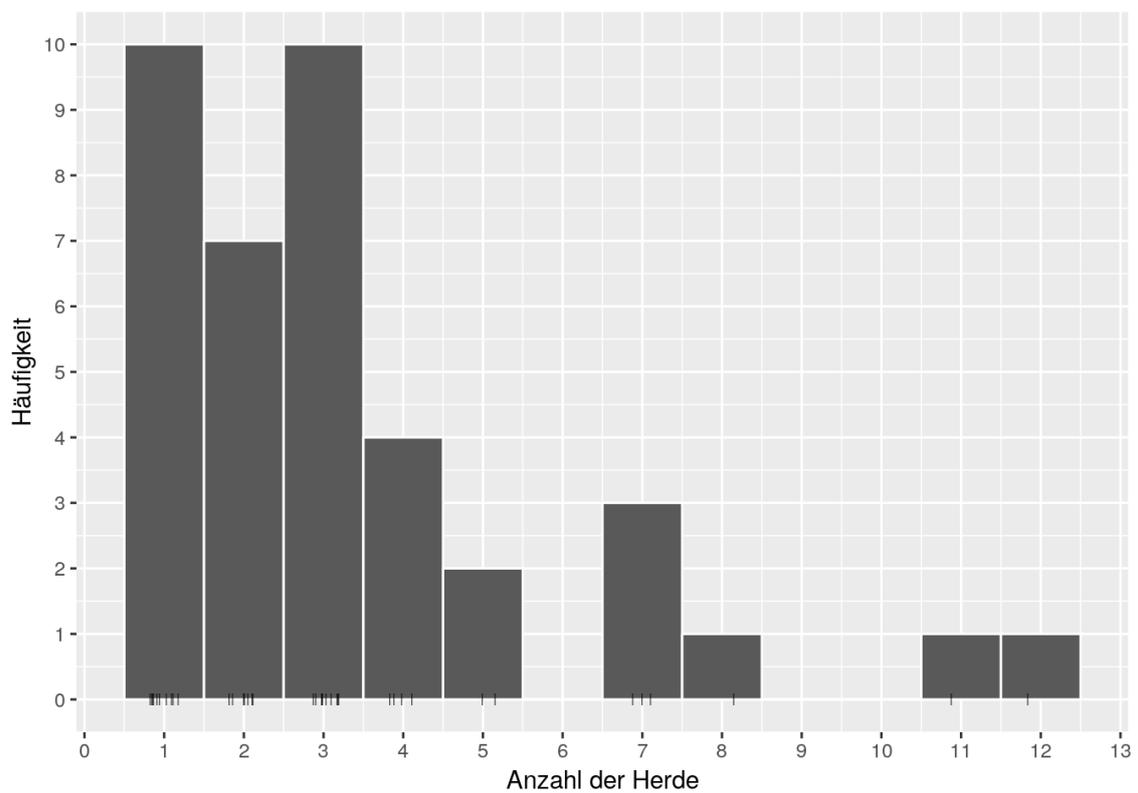


Abbildung 3.6: Darstellung der in die Studie eingeschlossenen Herdzahl pro Patientin als Säulendiagramm: x-Achse: eingeschlossene Anzahl an Herde pro Patientin; y-Achse: absolute Häufigkeit; ( $n = 132$  Herde).

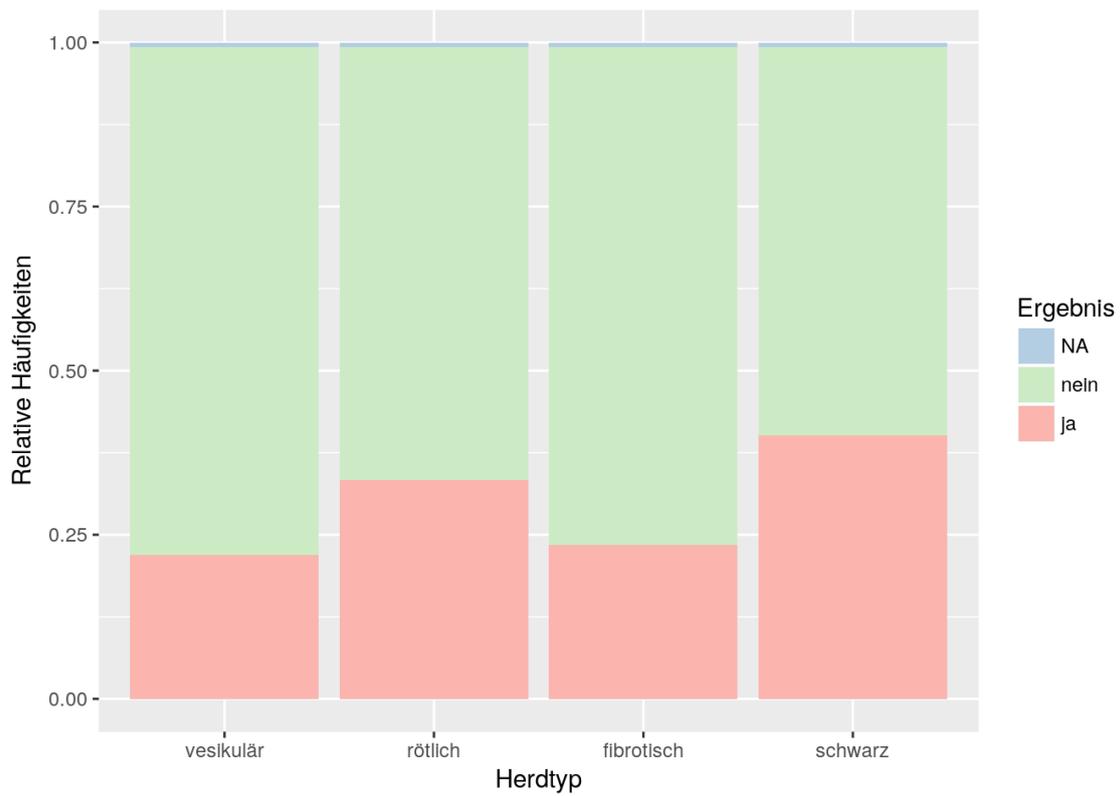


Abbildung 3.7: **Darstellung der Häufigkeiten der Herdtypen als Säulendiagramm:** Die superfiziellen peritonealen Endometrioseherde wurden in die Kategorien: vesikulärer, rötlicher, fibrotischer und schwarzer Herdtyp eingeteilt, es waren auch kombinierte Herdtypen möglich. x-Achse: Herdtyp, y-Achse: relative Häufigkeit der Nennung der Herdtypen; (n = 132 Herde).

Leistung 25 Watt verwendet. Bei zwei Herden (Herd 001 und 009) wurde der Jet-Effekt auf 35 bzw. 30 erhöht.

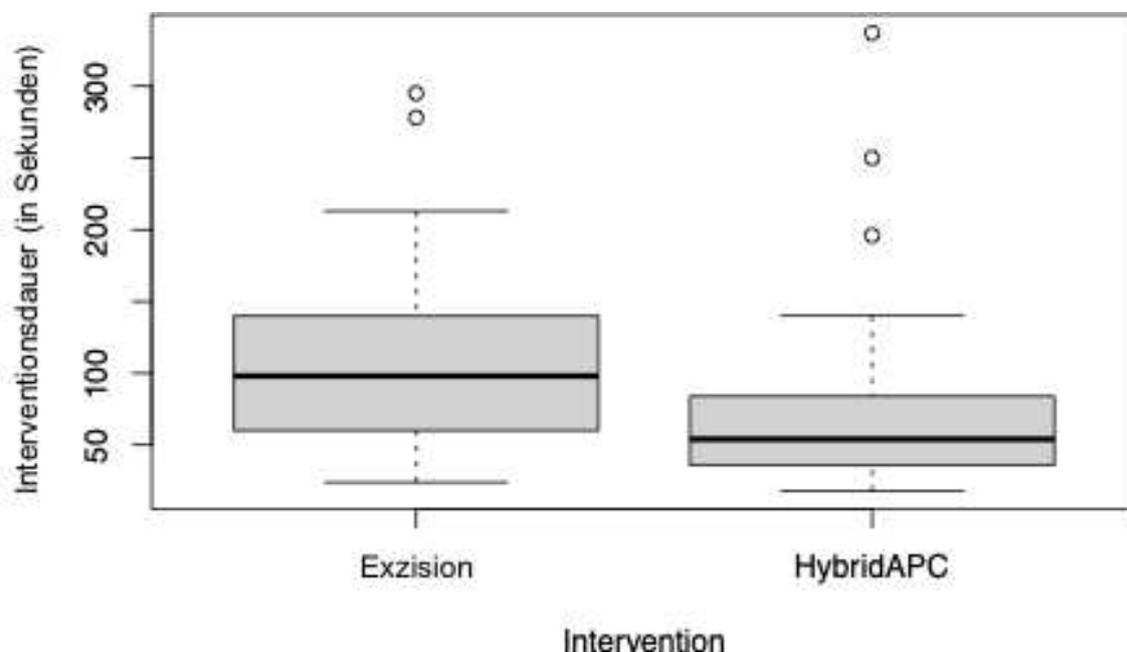


Abbildung 3.8: Darstellung der Interventionszeiten als Boxplot: x-Achse: Interventionsarten HybridAPC vs. Exzision, y-Achse: Interventionsdauer in Sekunden, die für die Behandlung eines Herdes benötigt wurde. Die Messung wurde nach Einführen des Instrumentes begonnen und vor Herausnehmen beendet (n = 121 Herde). (Bereits modifiziert publiziert in Keckstein et al., 2022)

Die benötigte Zeit pro Intervention ab Einführen bis Herausnehmen des Instruments betrug bei Exzision im Mittel 106 s und bei HybridAPC im Mittel 69 s (s. Abb. 3.8). Die Interventionszeiten der HybridAPC zeigen sich als signifikant kürzer als die der Exzision ( $p < 0.001$ ) (Keckstein et al., 2022).

## 3.3 Zweitlaparoskopie

### 3.3.1 Analyse des Drop-Outs

Von den insgesamt 39 eingeschlossenen Patientinnen konnte bei 31 Patientinnen (79.5 %) auch die Zweitlaparoskopie gemäß Studienprotokoll durchgeführt werden. Die acht Drop-Out-Patientinnen setzten sich zusammen aus:

- **Lost to follow-up:** Fünf Patientinnen, die nicht zu einer Zweit-LSK erschienen sind (P012, P027, P030, P036, P039). Bei vier dieser Patientinnen stand nach

ErstLSK die Erfüllung des Kinderwunschs im Vordergrund, ohne dass eine weitere Resektion der tiefinfiltrierenden Endometriose erfolgte.

- **Incomplete observation:**

- 3 Patientinnen, die bei dem Folgeeingriff nicht Studienprotokoll-konform operiert wurden (P006, P008, P015)
- 2 Herde, die bei einer Patientin in der Zweit-LSK intraoperativ nicht wiedergefunden wurden (P031)

- **Missing values:** 1 Herd, dessen Histologie nach Exzision in der Erst-LSK nicht ausgewertet werden konnte

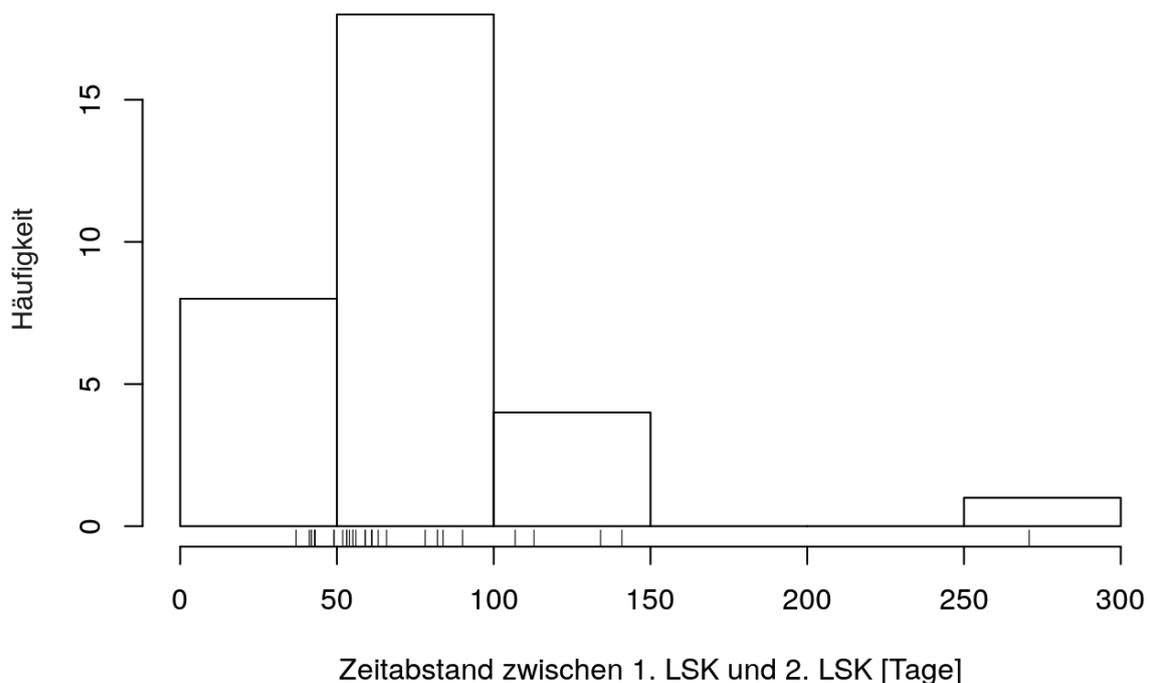


Abbildung 3.9: **Zeitabstand zwischen Erst- und Zweit-LSK:** x-Achse: Zeitlicher Abstand zwischen Erst- und Zweit-LSK in Tagen, geclustert in die Gruppen 0–50 Tage, 50–100 Tage, 100–150 Tage, 150–200 Tage, 200–250 Tage, 250–300 Tage. Die Striche zeigen den Zeitabstand für jede einzelne Patientin. y-Achse: relative Häufigkeit in den geclusterten Gruppen; (n = 31 Patientinnen).

Der Zeitabstand zwischen Erst- und Zweit-LSK betrug im Median 8.4 Wochen (Minimum 5.2 Wochen, Maximum 38.7 Wochen) (s. Abb. 3.9). Das ursprüngliche angestrebte Zeitfenster von maximal 12 Wochen konnte in 6 Fällen nicht eingehalten werden (P023,

P026, P028, P029, P031, P038). Eine relevante Abhängigkeit zwischen Zeitabstand und Eradikationsrate liegt nicht vor. Die Zweit-LSK wurden von insgesamt 8 Ärzten durchgeführt (Keckstein et al., 2022).

## 3.4 Histologie

### 3.4.1 Histologie von Gewebeproben der Erstlaparoskopie

Histologie nach Erst-LSK		
neg	pos	NA
10 (15 %)	54 (83 %)	1 (2 %)

Tabelle 3.3: **Tabellarische Darstellung der absoluten und relativen Ergebnisse der Histologie der Exzisionsherde nach Erst-LSK:** neg = kein Endometriosenachweis, pos = Endometriosenachweis; (n = 65 Herde).

In den Gewebeproben der Exzision ließ sich in 54 der 65 Herde Endometriose nachweisen, bei 10 Herden blieb der histologische Endometriosenachweis aus, bei einem Herd konnte die Histologie nicht beurteilt werden (s. Tab. 3.3). Der Anteil der Endometriose-negativen Herde an der Herdgesamtzahl betrug 15.6 %, in diesen Fällen konnte der intraoperative makroskopische Endometrioseverdacht mikroskopisch nicht bestätigt werden. Dies entspricht einem positiv prädiktiven Wert von 84.4 %. Von den 67 mit HybridAPC behandelten Herden wurden in der Erst-LSK keine Gewebeproben gewonnen, hier konnte folglich kein histologischer Endometriosenachweis bzw. -ausschluss erfolgen.

### 3.4.2 Histologie von Gewebeproben der Zweitlaparoskopie

Nach der Zweit-LSK ergaben sich 58 auswertbare Gewebeproben im Exzisionsarm und 57 im HybridAPC-Arm. Die geplante Fallzahl von 56 Herde pro Gruppe konnte folglich in beiden Armen erreicht werden. Im Exzisionsarm waren 47 Herde Endometriose-negativ und 11 Herde Endometriose-positiv, bei einem Drop-Out von 7. Im HybridAPC-Arm waren 37 Herde Endometriose-negativ und 20 Herde Endometriose-positiv bei einem Drop-Out von 10 (s. Tab. 3.4). Dies entspricht einer Eradikationsrate von 81 % bei Exzision und 65 % bei HybridAPC. Aus Abb. 3.10 ist erkenntlich, dass der Anteil von

Endometriose-positiven Herden nach Intervention mit HybridAPC größer ist als nach Exzision.

	HybridAPC	Exzision
neg	37 (55 %)	47 (72 %)
pos	20 (30 %)	11 (17 %)
Drop-Out	10 (15 %)	7 (11 %)

Tabelle 3.4: Kreuztabelle mit absoluten und relativen Ergebnissen der Histologie nach Zweit-LSK: Negativ = kein Endometriosenachweis, Positiv = Endometriosenachweis; (n = 132 Herde).

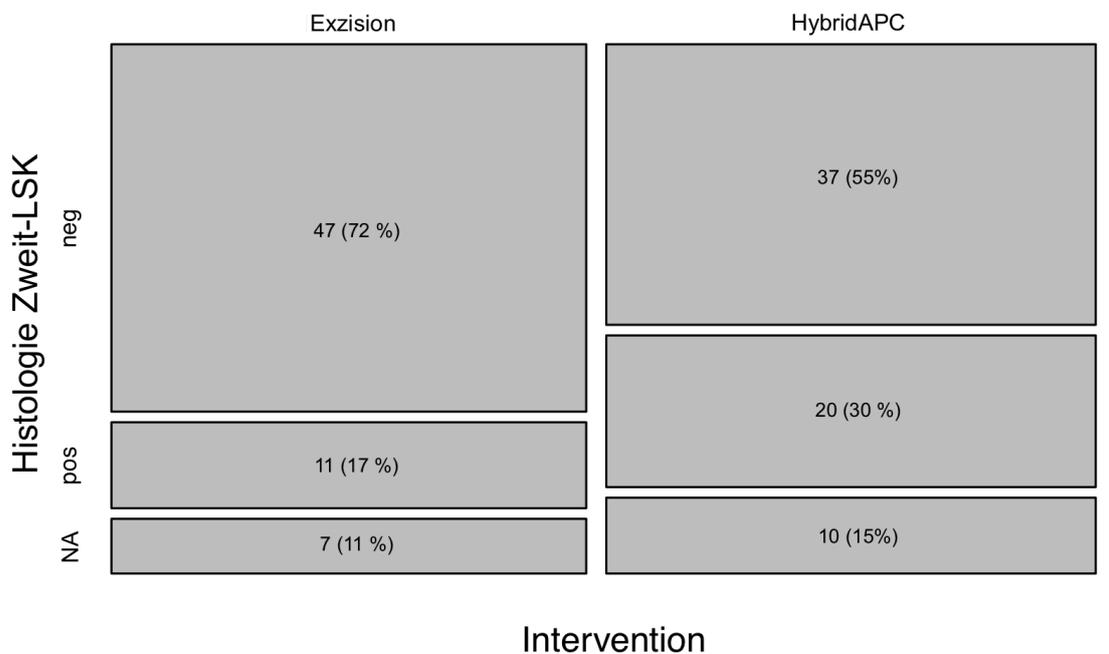


Abbildung 3.10: Mosaikplot mit Ergebnissen der Histologie nach Zweit-LSK: x-Achse: Interventionsart bei Erst-LSK (HybridAPC oder Exzision), y-Achse: Histologie bei Zweit-LSK (Negativ = kein Endometriosenachweis, Positiv = Endometriosenachweis, NA = kein Ergebnis) Die Breite einer Spalte und einer Zeile gibt die relative Häufigkeit der Merkmalausprägung wieder; (n = 132 Herde). (Bereits modifiziert publiziert in Keckstein et al., 2022)

Die Kreuztabelle 3.5 stellt die Histologieergebnisse der Exzisionsherde nach Second-Look in Abhängigkeit von den Histoergebnissen nach Erst-LSK dar. Man sieht, dass all die Herde, die bei der Histologie nach Erst-LSK Endometriose-negativ waren, auch beim Second-Look noch Endometriose-negativ sind (1 Herd Drop-Out). Von den 47 Endometriose-positiven Herden bei Erst-LSK sind beim Second-Look 37 Herde negativ

und 11 Herde noch immer positiv (6 Herde Drop-Out). Im Studienprotokoll war anfangs von einer 100 %igen Eradikationsrate bei Exzision ausgegangen worden. Im Rahmen der Zwischenauswertung nach 34 Herden wurde diese Annahme von 100 % auf 90 % herabgesetzt, was 10 % Endometriose-positiven Fällen entsprechen würde. In unserem Kollektiv lag nach Auswertung aller Herde die Eradikationsrate der Exzision bei 81 % (Keckstein et al., 2022).

Histo Erst-LSK	Histo Zweit-LSK		
	neg	pos	NA
neg	9 (100 %)	0 (0 %)	1
pos	37 (77 %)	11 (23 %)	6

Tabelle 3.5: **Kreuztabelle mit Gegenüberstellung der absoluten und relativen Zahlen der Histologieergebnisse der Exzisionsherde nach Erst- und Zweit-LSK:** Die Tabelle stellt die Histologie eines Herdes bei Erst-LSK der Histologie nach Zweit-LSK gegenüber. Negativ = kein Endometriosenachweis, Positiv = Endometriosenachweis. NA-Herde bei Zweit-LSK entsprechen den Drop-Out-Herden. Aus dem HybridAPC-Arm finden sich in dieser Tabelle keine Herde, da in der HybridAPC-Gruppe bei Erst-LSK keine Histologie entnommen wurde. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Zeilensumme ohne Drop-Out-Werte (NA); (n = 64 Herde).

Aufgrund der geringen Herdanzahl lassen die Daten weder für die Methode HybridAPC noch für die Exzision eine signifikante Abhängigkeit der Eradikationsraten vom Operateur erkennen (s. Abb. 3.11).

### 3.4.3 Statistische Auswertung

#### Test auf Nichtunterlegenheit

Die Studie wurde als Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert. Hierbei wurde als Nullhypothese formuliert: die Eradikationsrate der HybridAPC ist der der Exzision relevant unterlegen, bzw. als Alternativhypothese: die Eradikationsrate der HybridAPC ist der der Exzision nicht relevant unterlegen, wobei als nicht-relevanter Unterschied  $\delta = \pm 0.15$  definiert wurde.

Bei einer rechtsseitigen Testung dieser Hypothese mit einer TOST-Analyse (two one-sided-tests) (s. Abb. 3.12) ergibt sich ein Unterschied von **-0.161** (also betragsmäßig  $> \delta = 0.15$ ) und ein zweiseitiges 90 %-Konfidenzintervall von -0.295 bis -0.027. Die Alternativhypothese darf mit einem **p = 0.55** bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha =$

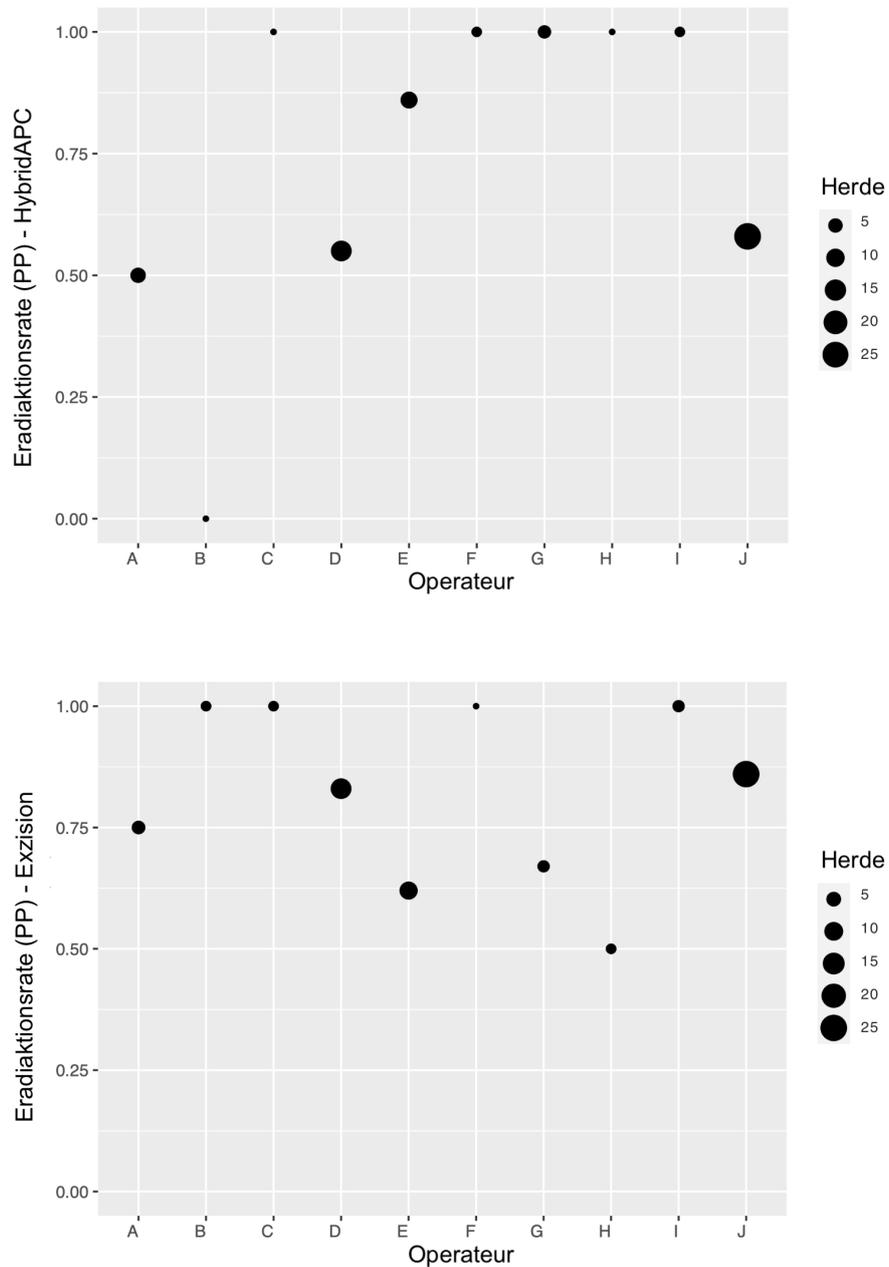


Abbildung 3.11: Darstellung der Eradikationsraten der HybridAPC (oben) und Exzision (unten) in Abhängigkeit vom Anwender: x-Achse: Operateur, anonymisiert; y-Achse: Eradikationsrate bei Per-Protocol-Auswertung; die Größe der Kreise stellt die Anzahl der Herde dar, die ein Operateur therapiert hat; ( $n = 57$  (oben) bzw.  $n = 58$  Herde (unten)). (Bereits modifiziert publiziert in Keckstein et al., 2022)

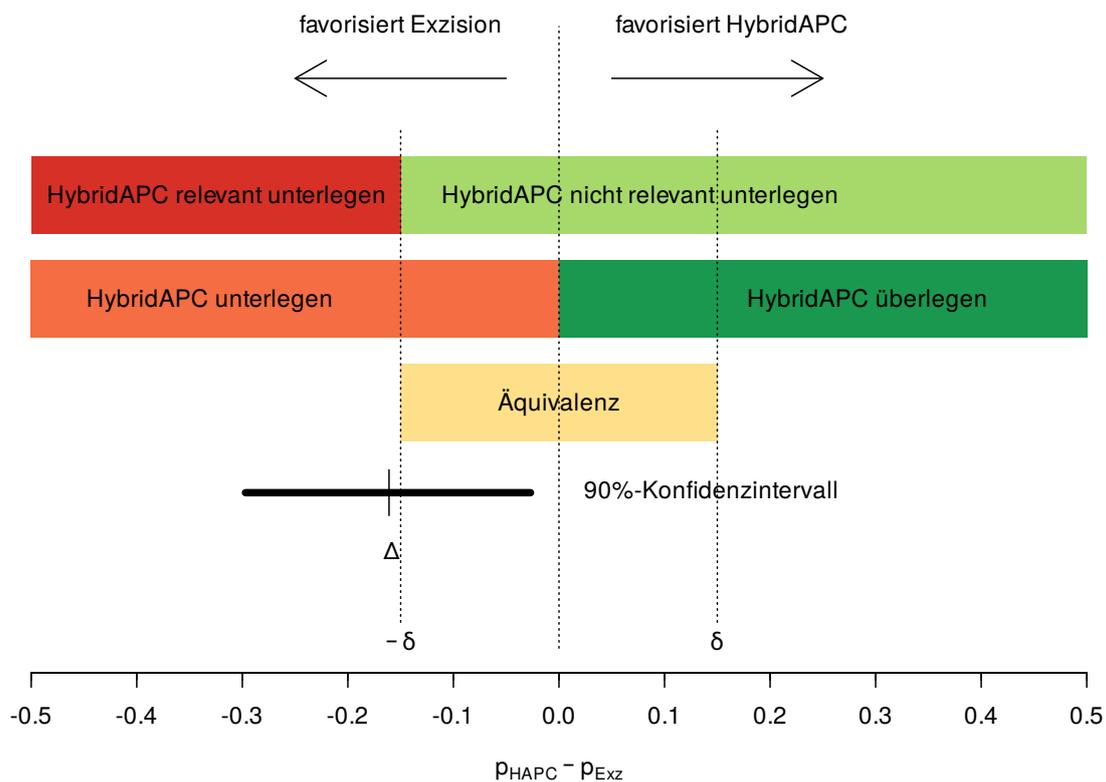


Abbildung 3.12: Tests auf (Nicht-)Unterlegenheit und Äquivalenz der Eradikationsraten von HybridAPC und Exzision:  $\Delta$ : beobachtete Differenz der Eradikationsraten bei HybridAPC und Exzision;  $\delta = 0,15$ : vorgegebene relevante Differenz; schwarzer Balken: 90 %-Konfidenzintervall für die wahre (aber unbekannt) Differenz  $p_{HAPC} - p_{Exz}$  der Eradikationsraten. Liegt das 90 %-Konfidenzintervall ganz in einem der ersten vier farbigen Streifen, kann die dazugehörige einseitige Hypothese zum Niveau 5 % angenommen werden; liegt es in dem fünften Streifen, kann die Hypothese der Äquivalenz zum Niveau 10 % angenommen werden. Offensichtlich kann die Hypothese „HybridAPC ist der Exzision unterlegen“ zum 5 %-Niveau angenommen werden, nicht jedoch die Hypothese „HybridAPC ist der Exzision relevant unterlegen“ ( $n = 115$  Herde).

0.05 nicht angenommen werden. Die Nullhypothese, dass die HybridAPC der Exzision bezüglich Eradiaktionsrate relevant unterlegen ist, kann also zum Niveau  $\alpha = 0.05$  nicht abgelehnt werden (Keckstein et al., 2022).

### **Proportionaltest alias Zweistichproben-Binomialtest**

Um zu überprüfen, ob die Eradikationsraten der HybridAPC und der Exzision verschieden sind, eignet sich der zweiseitige Zweistichproben-Binomialtest. Hier lautet die Nullhypothese: die Eradikationsraten der HybridAPC und der Exzision sind gleich bzw. die Alternativhypothese: die Eradikationsraten der HybridAPC und der Exzision sind verschieden.

Mit einer Eradikationsrate der Exzision von 81 % und der HybridAPC von 65 % ergibt sich mit einem zweiseitigen Zweistichproben-Binomialtest ein 95 %-Konfidenzintervall für die Differenz der beiden Raten von -0.426 bis 0.016. Mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit liegt die wahre Differenz der Eradikationsraten in diesem Konfidenzintervall. Bei einem p-Wert von 0.0822 (und einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$ ) sind die Eradikationsraten von HybridAPC und Exzision nicht signifikant verschieden.

### **Fishers exakter Test**

Die Hypothesen sind analog zum Zweistichproben-Binomial Test formuliert. Hiermit ergibt sich ein p-Wert von 0.0606. Berechnet man den Test mit doppelter Fallzahl und simuliert, dass die Verhältnisse fortbestehen, so zeigt sich ein deutlich signifikanter p-Wert von 0.0073. Eine größere Fallzahl hätte (wenn man davon ausgeht, das Verhältnis der Eradiaktionsraten bliebe gleich) zu einer klaren Ablehnung der Nullhypothese geführt und die HybridAPC als die schlechtere Methode bezüglich Eradikationsrate bestätigt.

### **Barnards exakter Test**

Auch der Barnardtest, welcher eine etwas höhere Power als Fishers exakter Test besitzt, kann keinen signifikanten Unterschied der Methoden zeigen ( $p = 0.0617$ ).

## Drop-Out

In der Studie war ein Drop-Out von 8 Patientinnen mit insgesamt 15 Herden zu verzeichnen (7x Exzision- und 8x HybridAPC-Herde). Außerdem konnten bei einer Patientin (P031) 2 Herde (2x HybridAPC) bei der Zweit-LSK anhand der Bilddokumentation der Erst-LSK nicht sicher lokalisiert werden. Somit besteht ein Gesamt-Drop-Out von 17 Herden. Dies entspricht einem Gesamt-Drop-Out von 12.9 % und liegt somit unter dem im Studienprotokoll angenommenen Drop-Out von 15 %.

## Random-Effects-Analyse

Streng genommen sind die oben angewendeten Tests nicht zulässig, da die Herdhistologien in einem Individuum möglicherweise nicht unabhängig sind. Um die möglichen Abhängigkeiten der histologischen Befunde der einzelnen Herde innerhalb eines Patienten zu modellieren, kann eine Analyse der logistischen Regression mit zufälligen Effekten (Random-Effects-Analyse) durchgeführt werden. Hierbei zeigt sich eine Varianz des zufälligen Effekts von 0; es besteht folglich kein Anlass, an der Unabhängigkeit der Herde in einer Patientin zu zweifeln.

### 3.4.4 Adhäsionen

Adhäsionalyse Erst-LSK	Adhäsionen Zweit-LSK		
	ja	nein	NA
ja	1 (3 %)	32 (97 %)	3
nein	8 (10 %)	72 (90 %)	16

Tabelle 3.6: **Adhäsionen in Abhängigkeit von Adhäsionalyse bei Erst-LSK:** Bei Erst-LSK wurde, falls notwendig, eine Adhäsionalyse durchgeführt. Die Kreuztabelle zeigt die aufgefundenen Adhäsionen bei Zweit-LSK in Abhängigkeit von einer Adhäsionalyse bei der Patientin bei Erst-LSK. NA = kein Ergebnis (Drop-Out bzw. kein Eintrag im CRF). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Zeilensummen ohne NA-Werte; (n = 132 Herde)

Bei der Zweit-LSK wurden insgesamt 9 Adhäsionen nachgewiesen. Hiervon hatten sich im Exzisions-Arm 6 Adhäsionen gebildet (entsprechend 10.5 % der wieder aufgefundenen Herde) und im HybridAPC-Arm 3 Adhäsionen (entsprechend 5.3 % der wieder aufgefundenen Herde) (s. Tab. 3.7) (Keckstein et al., 2022). In unserem Kollektiv ließ sich ein

Intervention	Adhäsionen		
	nein	ja	NA
HybridAPC	53 (95 %)	3 (5 %)	11
Exzision	51 (89 %)	6 (11 %)	8

Tabelle 3.7: **Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten von Adhäsionen in Abhängigkeit von der Interventionsart** NA = kein Ergebnis (Drop-Out bzw. kein Eintrag im CRF). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Zeilensummen ohne NA-Werte; (n = 132 Herde).

patientenspezifischer Effekt auf die Ausbildung von Adhäsionen beobachten, d.h., dass die Ausbildung von Adhäsionen zwischen den Herden einer Patientin korreliert ist. Ein Effekt durch den Operateur der Erst-LSK ließ sich hingegen nicht beobachten.

# Kapitel 4

## Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde die Eignung der HybridAPC zur operativen Therapie von SPE untersucht. Die HybridAPC ist die Kombination eines Wasserstrahls zur Gewebeunterspritzung mit der Argonplasma-Koagulation in einem Instrument. Hierfür wurden von 39 Patientinnen bei einer Erst-LSK insgesamt 132 superfizielle peritoneale Endometrioseherde durch Randomisierung dem Kontrollarm „Exzision“ und dem Studienarm „HybridAPC“ zugeteilt. Bei einer Zweit-LSK (deren Indikation die Entfernung von TIE war) nach durchschnittlich 8-9 Wochen wurden histologische Proben an den zuvor behandelten Herden entnommen. Die Eradikationsrate der Exzision lag bei 81 % und der HybridAPC bei 65 %. Eine Nicht-Unterlegenheit der HybridAPC gegenüber der Exzision bezüglich der Eradikationsrate konnte mit der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Allerdings konnte auch keine relevante Unterlegenheit der HybridAPC gezeigt werden. In der Exzisionsgruppe hatten sich zu 10.5 % der Herde Adhäsionen ausgebildet und in der HybridAPC-Gruppe zu 5.3 % der Herde, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Die Interventionszeit der HybridAPC ist signifikant kürzer als die der Exzision.

## 4.2 Diskussion der Methoden

### 4.2.1 Studiendesign

Die Studie wurde mit einem zweizeitigen Vorgehen konzipiert. Die Intervention erfolgte bei einer Erst-LSK und die Kontrolle des Therapieerfolgs erfolgte durch Gewebeentnahme und histologische Beurteilung bei einer Zweit-LSK. Dieses Vorgehen wäre unethisch, würde nicht eine klinische Indikation für eine Zweit-LSK bestehen. Das in der UFK Tübingen etablierte zweizeitige Vorgehen in der Therapie der Endometriose mit diagnostischer LSK zur Evaluation des Endometriosestadiums, folgendem Gespräch mit der Patientin zur Planung des weiteren Vorgehens und dann therapeutischer LSK, machte ein zweizeitiges Studiendesign möglich.

Aus der Literatur ist uns dieses Studiendesign nicht bekannt. In anderen Studien wurde als Endpunkt entweder die Symptomatik abgefragt oder, falls eine Second-Look-Operation stattfand, das Gesamt-Stadium der Endometriose bewertet, jedoch nicht die Eradikationsrate anhand einzelner Herde ausgewertet (Parker et al., 2005). Dementsprechend ist ein direkter Vergleich unserer Ergebnisse mit anderen Arbeiten nur bedingt möglich.

Vorteilig an der Zweizeitigkeit ist die Beurteilung der Studienintervention hinsichtlich ihres langfristigen Effekts bei einem Second-Look. Da bekannt ist, dass der gewünschte thermische Effekt, sowie auch die Kollateralschäden an gesundem Gewebe nach Anwendung von HF-Instrumenten im zeitlichen Verlauf zunehmen, hat eine sofortige Entnahme einer Gewebeprobe eine geringere Aussagekraft als die Kontrolle zu einem späteren Zeitpunkt. (Kraemer et al., 2011). Endometriosereste in primär nicht ausreichend behandelten Herden könnten in dem Zeitintervall zwischen Erst- und Zweit-LSK proliferieren und bei der Second-Look-OP entdeckt werden. Außerdem lässt das Studiendesign die makroskopische Beurteilung der Adhäsivgenität einer operativen Methode zu.

Allerdings ist das zweizeitige Studiendesign aufwändig. Es können nur Patientinnen eingeschlossen werden, bei denen eine Indikation zur Zweizeitigkeit besteht und die mit diesem Vorgehen einverstanden sind. In unserem Kollektiv zeigte sich dies mit einer Anzahl von 236 für die Studie aufgeklärten und in der Erst-LSK gescreenten Patientinnen, von denen letztlich 39 Patientinnen eingeschlossen werden konnten. In den anderen Fäl-

len war der Einschluss nicht möglich, da entweder nur SPE-Herde ohne TIE vorlagen oder nur TIE ohne SPE-Herde. Darüber hinaus besteht die Gefahr eines Drop-Outs zwischen Erst- und Zweit-LSK bei Patientinnen, die sich in der Klinik nicht wieder vorstellen, sich gegen eine Zweit-LSK entscheiden oder bei denen sich eine Schwangerschaft eingestellt hat. Das geplante Zeitfenster von maximal 12 Wochen konnte bei 6 Patientinnen aufgrund von persönlichen oder organisatorischen Gründen nicht eingehalten werden. Dies könnte eventuell die Vergleichbarkeit der Eradikationsraten schmälern; allerdings zeigte sich zumindest in unserer Arbeit kein relevanter Unterschied zwischen den Eradikationsraten bei kurzem versus langem Zeitabstand zwischen Erst- und Zweit-LSK. Ferner besteht bei einer Second-Look-Operation die Problematik des Wiederauffindens der Läsionen. Techniken der Herdmarkierung wurden diskutiert, unter anderem aufgrund von möglichen adhäsigen Effekten allerdings nicht als geeignet bewertet, sodass die Wiederauffindung anhand der Fotodokumentation und des OP-Berichtes erfolgte. Hierbei ist jedoch eine unpräzise Relokalisierung nicht auszuschließen.

Insgesamt lässt sich sagen, dass das in dieser Studie verwendete zweizeitige Studiendesign zur Beantwortung bestimmter Fragestellungen, wie nach Adhäsigenität und langfristiger Eradikationsrate, trotz der Problematiken und Aufwändigkeit besser geeignet ist als Modelle mit nur einer Intervention.

#### **4.2.2 Diagnostik**

Im Rahmen der Studie wurde die präoperative Routinediagnostik mit klinischer Tast- und Spekulumuntersuchung sowie transvaginalen Ultraschall durchgeführt (s. 3.1.3). Von 30 erhobenen transvaginalen Ultraschallbefunden wurde lediglich bei 2 Patientinnen sonographisch der Verdacht auf eine TIE geäußert. Dieses Verhältnis ist irritierend, da in der Literatur eine Sensitivität der transvaginalen Sonographie für den Nachweis von TIE zwischen 59 % und 87 % beschrieben wird (Exacoustos et al., 2014; Bazot et al., 2007). Vermutlich lässt sich dies am ehesten durch die ausgeprägte Untersucherabhängigkeit der Sonographie erklären. Die in dieser Arbeit ausgewerteten Sonographiebefunde wurden in der routinemäßigen OP-Vorbereitung erhoben und nicht, wie in den oben genannten Publikationen, durch spezialisierte Ultraschall-Untersucher.

### 4.2.3 Chirurgische Techniken zur Entfernung von SPE — Exzision und APC

Exzision und Ablation sind die zwei gängigsten Methoden zur operativen Entfernung von superfizieller peritonealer Endometriose. Obwohl sich die beiden Techniken in ihren Grundprinzipien relevant unterscheiden und beide Techniken häufig zum Einsatz kommen, ist die Zahl von prospektiven, randomisierten Studien, die beide Methoden miteinander vergleichen, sehr überschaubar und in ihren Ergebnissen widersprüchlich. Bezüglich postoperativer Schmerzreduktion konnten Wright et al. keinen Unterschied zwischen Exzision und Ablation zeigen, Radosa et al. zeigten in einer retrospektiven Arbeit die Überlegenheit der Ablation und Healey et al. die Überlegenheit der Exzision (Wright et al., 2005; Radosa et al., 2010; Healey et al., 2014).

Bei der Exzision wird der Endometrioseherd mit einem scharfen Instrument herausgeschnitten und das Gewebe kann zur histopathologischen Untersuchung asserviert werden. Da das Peritoneum unter Spannung steht, kommt es bei der Exzision zu einer Retraktion der Wundränder und zu einer Vergrößerung des Gewebedefekts.

Das Prinzip aller HF-ablativen Methoden ist das Einbringen von elektrischer Energie ins Gewebe. Aufgrund des hohen elektrischen Widerstandes im Gewebe kommt es zu einer Hitzeentwicklung und hierdurch zu einer Verdampfung der intrazellulären Flüssigkeit mit Schrumpfung der Zellen, sowie zu einer Proteinkoagulation. Höhere Temperaturen resultieren in der Vaporisation mit Disruption der Zellen. Sowohl die Verdampfung als auch die Vaporisation führen zu einer Schrumpfung am Peritoneum (Grund et al., 2015). Das unterschiedliche Verhalten des Peritoneums auf die Exzision bzw. Hybrid-APC ließ sich makroskopisch an der Größe der resultierenden Läsionen beobachten. Eine Quantifizierung der Läsionsgrößen war in unserer Arbeit versucht worden, aufgrund von technischen Schwierigkeiten bei der digitalen Ausmessung der anhand des Bildmaterials dann im weiteren Verlauf aber verworfen worden.

Die Ablation ist mit mono- oder bipolarer Koagulation möglich, sowie mit Laser oder Argonplasma-Koagulation (Healey et al., 2014). Die Argonplasma-Koagulation stellt eine gängige Methode in der Gastroenterologie dar. Der Einsatz im Abdominalraum und bei Endometriose wurde berichtet (Sankaranarayanan et al., 2013; Daniell et al., 1994).

## HybridAPC

Im Vorfeld wurde durch die eigene Arbeitsgruppe der Einsatz der HybridAPC am Peritoneum im Tiermodell getestet. Die Wasserstrahlunterspritzung alleine ließ sich am Peritoneum gut durchführen und stellt keinen adhäsigen Reiz dar. Die HybridAPC, also die Kombination der Wasserstrahlunterspritzung mit Argonplasma-Koagulation führte bei gleichem Energieeintrag zu einer signifikant geringeren Eindringtiefe des thermischen Schadens und zu weniger Karbonisation als die APC (Kraemer et al., 2018; Kraemer et al., 2014).

Die vorliegende Studie befasst sich nun mit der Anwendung der HybridAPC im menschlichen Situs.

Eine erste wichtige Feststellung war, dass eine Unterspritzung am Peritoneum mit einem Wasserstrahl wie bei der HybridAPC möglich ist. Das Einbringen eines Wasserkissens ins Gewebe, die sogenannte Aquadisektion, ermöglicht eine schonende Trennung von anatomischen Gewebeschichten und wird in der Gynäkologie beispielsweise zur Adhäsilyse und zur Ausschälung von Ovarialzysten eingesetzt (Reich, 1987; Luxman et al., 1996). Allerdings wird bis dato hierfür meist eine scharfe Injektionskanüle verwendet, deren Einsatz in der Laparoskopie das Risiko der Organverletzung birgt. Die HybridAPC ermöglicht jetzt, dass aus einem stumpfen Instrument ein Wasserstrahl abgegeben wird, der ohne direkten Kontakt zwischen Instrument und Gewebe das Peritoneum perforiert und eine Wasserstrahlunterspritzung ermöglicht. In unserer Arbeit konnten wir feststellen, dass sich auch superfizielle peritoneale Endometrioseherde (SPE) mit dem Wasserstrahl der HybridAPC unterspritzen lassen. Das Wasserkissen unter dem Peritoneum zeigte sich beständig genug, um die Argonplasma-Koagulation anzuwenden. Herde, die sich mit der Voreinstellung nicht unterspritzen ließen, konnten durch eine Erhöhung der Wasserstrahlstärke (Effektstufe) angehoben werden. Wie lange das Wasserkissen bestehen bleibt und von welchen Faktoren die Beständigkeit abhängt, wurde in unserer Arbeit nicht näher untersucht.

#### 4.2.4 Studienendpunkt

Der relevante Behandlungserfolg bei der Endometriosetherapie ist die Reduktion der Schmerzsymptomatik und die Wiederherstellung der Fertilität. Diese beiden klinischen Endpunkte wurden in den oben genannten Vergleichsstudien von Ablation und Exzision zur Entfernung von SPE untersucht (Healey et al., 2014; Radosa et al., 2010; Wright et al., 2005). In unserer Arbeit hingegen wurde die histologische Endometrioseeradikation bei Second-Look als Surrogat-Marker für einen Therapieerfolg gewertet. Wir hatten uns für dieses Design entschieden, da die HybridAPC bis dato keine etablierte Methode der Endometriosetherapie ist. Durch die Exzision aller mit HybridAPC behandelten Herde bei Zweit-LSK konnte der Patientin eine Therapie nach „Goldstandard“ gewährleistet werden. In erster Linie aber ermöglicht dieses Studiendesign eine Untersuchung der Eradikations- und Adhäsionsausbildungsrate. Die Auswirkung auf die Symptomatik lässt sich durch unsere Arbeit nicht beantworten, da einerseits bei den meisten Patientinnen bei der Erst-LSK gleichzeitig beide Interventionarten (HybridAPC und Exzision) zum Einsatz kamen und andererseits sich nicht trennen lässt, ob Änderungen in der Symptomatik auf die Behandlung der SPE bei der Erst-LSK oder der TIE bei der Zweit-LSK zurückzuführen sind. Die klinischen Endpunkte könnten in einer Folgestudie untersucht werden, in welche ausschließlich Patientinnen mit SPE eingeschlossen werden, bei der die SPE-Herde des einen Studienarmes mit Exzision und des anderen mit HybridAPC therapiert werden und das FollowUP mit Fragebögen erfolgt.

#### 4.2.5 Statistische Methoden

##### Intention-To-Treat-Analyse versus Per-Protocol-Analyse

Bei der Intention-To-Treat-Analyse (ITT) (auch als Full-Sample-Analyse bezeichnet) wurden alle eingeschlossenen Herde ausgewertet, inklusive Herde von Patientinnen, bei denen keine Zweit-LSK gemäß Studienprotokoll erfolgte, sowie auch Herde, die bei der Zweit-LSK nicht gefunden werden konnten. Bei fehlender Histologie des Second-Looks wurde die Histologie konservativ, also durch eine positive Histologie ersetzt.

Bei der Per-Protocol-Analyse (PP) gingen nur die Herde in die Auswertung ein, welche planmäßig therapiert und kontrolliert wurden; Drop-Out-Herde wurden von der Auswer-

tung ausgeschlossen. Für die statistischen Tests wurde vornehmlich eine Per-Protocol-Auswertung verwendet. Diese ist für die vorliegende Studie vertretbar, da eine Verzerrung der Auswertung durch Studienabbruch (Drop-Out) nicht zu erwarten ist, weil in einer Patientin beide Interventionen, also beide Studienarme zur Anwendung kamen (außer bei Patientinnen mit nur einem Herd).

### **Endometriose-negative Herde**

Die histologisch Endometriose-negativen Herde der Exzision bei Erst-LSK lassen bei Second-Look keine Rückschlüsse auf die Eradikationsrate zu. Da von den HybridAPC-Herden keine Histologien bei der Erst-LSK gewonnen werden konnten, ist es nicht möglich, die histologisch Endometriose-negativen Herde für beide Gruppen aus der Auswertung auszuschließen. Aufgrund der randomisierten Zuteilung der Herde zu den Studienarmen kann aber in beiden Armen ein ähnlicher Anteil histologisch Endometriose-negativer Herde angenommen werden und die Auswertung im Sinne einer Intention-To-Treat-Analyse erfolgen.

### **Relevanter Unterschied $\delta$**

Zur Abgrenzung einer klinisch relevanten Unterlegenheit erscheint die Festlegung einer Schranke  $\delta = 0.15$  als sinnvoll, ist im Grunde jedoch willkürlich. Sowohl größere als auch kleinere  $\delta$  wären als Schranke für eine klinische Relevanz denkbar. In unserer Arbeit würden etwas größere oder kleinere  $\delta$  allerdings keine anderen Schlüsse zulassen, wie in Abb. 3.12 ersichtlich ist.

## **4.3 Diskussion der Ergebnisse**

Als primäres Studienziel galt es zu beantworten, ob die HybridAPC eine sichere Alternative zur Exzision ist, um peritoneale Endometriose zu behandeln. Hierfür ist die Rate von Komplikationen, sowie die Eradikationsrate der HybridAPC gegenüber der Exzision ausschlaggebend. Als Sekundärziel wurde nach möglichen Vorteilen der HybridAPC gefragt.

Die HybridAPC als neue Methode zur Endometriose-therapie blieb in der Anwendung in unserer Studie ohne Komplikationen. Es zeigte sich eine Eradikationsrate der Exzision von 81 % und der HybridAPC von 65 %. Hierbei konnte eine Nichtunterlegenheit der HybridAPC gegenüber der Exzision nicht gezeigt werden ( $> \delta = 0.15$ ,  $p = 0.55$ ). Andererseits waren die beiden Eradikationsraten aber auch nicht signifikant verschieden ( $p = 0.0606$ ). Die Adhäsivgenität der beiden Methoden ist gering und in unserer Arbeit nicht signifikant unterschiedlich. Die HybridAPC ist in der Anwendung signifikant schneller als die Exzision.

### **4.3.1 Komplikationen**

Die Sicherheit der Anwendung kann durch das Ausbleiben von Komplikationen beurteilt werden. In unserer Studie wurde das Auftreten von intraoperativen Komplikationen erhoben, sowie die Patientinnen postoperativ bei einem ambulanten Termin nach Beschwerden befragt. Es zeigten sich in unserer Arbeit keine HybridAPC-assoziierten Komplikationen. Es traten keine größeren Blutungen und keine Harnblasen-, Ureter- oder Darmverletzungen auf. Um die Komplikationsrate der HybridAPC aber abschließend beurteilen zu können, wäre allerdings eine größere Fallzahl notwendig.

### **4.3.2 Diskrepanz zwischen makroskopischem Endometrioseverdacht und histologischem Endometriosenachweis**

Die Korrelation von klinischem Verdacht auf Endometriose in einem Herd bei Laparoskopie und konsekutivem histologischem Endometriosenachweis in diesem Herd (positiv prädiktiver Wert) lag in unterschiedlichen Studien laut einem Review zwischen 25 % und 100 % (Wykes et al., 2004). Der positiv prädiktive Wert ist abhängig von Herdtyp, Herdlokalisierung und Operateur, sowie Endometriosestadium (Fernando et al., 2013). In unserer Arbeit lag der positiv prädiktive Wert bei 84.4 %. Eine neben weiteren Erklärungen für den ausbleibenden Endometriosenachweis in manchen Herden ist der Gebrauch von bipolarer Koagulation zur Blutungsstillung während scharfer Exzision und hierdurch thermische Schädigung der endometriose-typischen Histologie (Fernando et al., 2013).

### 4.3.3 Eradikationsraten

Entscheidend für die Eignung der HybridAPC ist, ob die HybridAPC Endometriose vollständig entfernen kann. Hierzu wurde die histologische Eradikation bei einer Second-Look-Operation nach einem Zeitintervall von mindestens einem hormonellen Zyklus bestimmt. Als Kontrollarm wurde die Eradikationsrate der Exzision histologisch erhoben.

#### Eradikationsrate der Exzision

Bei Planung der Studie wurde von einer Eradikationsrate der Exzision von nahezu 100 % ausgegangen. In der Auswertung zeigte sich aber, dass sich in 11 von 58 Exzisionsherden zum Zeitpunkt der Zweit-LSK histologisch erneut Endometriose nachweisen ließ, die Eradikationsrate der Exzision liegt hier bei 81 %. Dieses Ergebnis lässt sich leider nicht direkt mit Zahlen aus der Literatur vergleichen: Es ist uns keine Studie bekannt, welche den Therapieerfolg anhand der histologischen Eradikation eines Herdes zum Zeitpunkt eine Second-Looks misst. Stattdessen ist der Endpunkt der meisten Studien die Schmerzsymptomatik oder das Endometriosestadium bei Re-LSK. Die Rezidivraten sind sehr heterogen und liegen je nach Studiendesign zwischen 6 und 67 % (Bozdag, 2015).

Prinzipiell sind mehrere Erklärungen denkbar, weshalb es nicht zu einer Eradikationsrate von 100 % kommt. Eventuell war die Exzision des Herdes bereits in erster Linie unvollständig, entweder aufgrund einer Unterschätzung der Infiltrationstiefe des Herdes (mikroskopisch nicht freie Resektionsränder) oder der lateralen Ausdehnung (z.B. aufgrund von nicht-pigmentierten Herdanteilen (Albee et al., 2008)). Speziell bei unserem Studiendesign könnte eine Rolle spielen, dass große Anteile der Endometriose (die gesamte TIE) bis zur Zweit-LSK im Situs belassen wurden. Hier könnte es (hypothetisch) zu einem „Abklatsch“ und erneutem Anwachsen von Endometriose auf den Wundflächen gekommen sein. Außerdem besteht das Risiko, dass bei der Zweit-LSK das Wiederauffinden unpräzise war, und die Kontrollbiopsien neben der eigentlichen Interventionsstelle entnommen wurden. Die beiden zuletzt genannten Erklärungen treffen in ähnlicher Weise auf Exzision und HybridAPC zu und lassen daher keinen Unterschied zwischen den beiden Methoden erklären.

## Eradikationsrate der HybridAPC

In unserer Arbeit lag die Eradikationsrate der Exzisionsgruppe bei 81 % und in der HybridAPC-Gruppe bei 65 %. Die statistische Analyse zeigte, dass das Studienziel der Nicht-Unterlegenheit bei einem angenommenen nicht-relevanten Unterschied von  $\delta = \pm 0.15$  der HybridAPC gegenüber der Exzision, nicht erreicht werden konnte ( $p = 0.55$ ). Die Exzision ist jedoch auch nicht signifikant besser ( $p = 0.0606$ ). Dass die Eradikationsraten der HybridAPC niedriger sind als die der Exzision, kann entweder auf der Methode an sich beruhen, oder aber an den Umständen des Studiendesigns. In unserer Studie wurden die Operationen von insgesamt 11 Operateuren durchgeführt, welche teilweise noch wenig Erfahrungen mit der HybridAPC gesammelt hatten. Bei niedrigem Erfahrungsgrad des Operateurs mit einem neuen Instrument besteht das Risiko der Untertherapie, aus Vorsicht vor thermischen Kollateralschäden. Die statistische Analyse zeigte allerdings, dass die Eradikationsraten der einzelnen Operateure nicht signifikant unterschiedlich sind (siehe Abb. 3.11).

Bei der Anwendung der HybridAPC im Rattenmodell bildete sich das Wasserkissen nicht direkt unter dem Peritoneum, sondern unter der obersten Muskelschicht der Bauchwand aus (Kraemer et al., 2018). Da sich die Ergebnisse aus dem Tiermodell weder auf die gesunde, noch die an Endometriose erkrankte Bauchwand des Menschen übertragen lassen, ist nicht sicher, wie tief der Wasserstrahl dringt und ob das Wasserkissen sich unterhalb eines Endometrioseherdes ausbildet oder eventuell einen Herd separiert und die tiefen Anteile durch das Wasserkissen vor der Destruktion durch APC geschützt bleiben. Hierzu wären weitere Studien notwendig.

Eine weitere Erklärung für die niedrigere Eradikationsrate der HybridAPC könnte ein kühlender Effekt des Wasserkissens sein. Dieses schützt das Gewebe zwar vor thermischer Schädigung, könnte aber auch den gewünschten Effekt reduzieren, sodass die notwendige Temperatur zur Eradikation nicht erreicht wird. Bei der Anwendung in der Gastroenterologie wird die Problematik einer niedrigen Eradikationsrate allerdings nicht berichtet (Manner et al., 2016).

Ein Nachteil der HybridAPC gegenüber der Exzision ist das „Eisberg-Problem“. Superfizielle peritoneale Endometriose ist definiert als ein Herd mit Infiltrationstiefe kleiner 5 mm (Cornillie et al., 1990). Ob ein Herd superfiziell ist, lässt sich anhand des Ausse-

hens zwar abschätzen, vor allem bei fibrotischen Endometrioseherden ist dies allerdings nicht immer mit Sicherheit möglich. In manchen Fällen sieht ein Herd makroskopisch wie superfizielle peritoneale Endometriose aus, ist jedoch tatsächlich tief infiltrierend (Healey et al., 2010). Der peritoneale Anteil zeigt sich hier als die Spitze eines tief infiltrierenden Herdes. Bei der Exzision eines solchen Herdes bemerkt der Operateur anhand der Haptik des Gewebes, ob das zurückbleibende Gewebe frei oder infiltriert ist. Mit ablativen Verfahren wie der HybridAPC fehlt dem Operateur diese Sicherheit (Healey et al., 2014).

In der Literatur wurde beschrieben, dass die Unterspritzbarkeit eines Tumors Aufschluss über dessen Gewebeinvasion gibt, das so genannte „non-lifting sign“ (Uno et al., 1994). Möglicherweise könnte dies dem Operateur helfen bei der Einschätzung, ob ein Endometrioseherd strikt oberflächlich bleibt oder tief infiltrierende Anteile hat.

Um eine vollständige Eradikation zu erreichen, ist es essentiell, ausreichend Energie zu applizieren, um alle Endometriosezellen zu devitalisieren. Das Ausmaß des thermischen Effekts im Gewebe ist abhängig von der eingestellten Leistung, dem Abstand zwischen Sonde und Gewebe und der Applikationszeit (Watson et al., 2000) (siehe 1.5.3). Abhängig von der Energiedichte entsteht ein Temperaturprofil im Gewebe, welches zu unterschiedlichen Schichten der Gewebeschädigung führt (siehe Abb. 1.4). Ob ausreichend Energie appliziert wurde, um den gewünschten thermischen Effekt in der Tiefe zu erreichen, muss der Operateur anhand des optischen Aspekts an der Oberfläche entscheiden.

Offensichtlich ist eine erfolgreiche Therapie von vielerlei Faktoren abhängig, welche die Einstellungen am Generator sowie die Expertise des Operateurs mit der HybridAPC betreffen. Die gewählten Voreinstellungen am HF-Generator in dieser Studie beruhen in erster Linie auf Erfahrungen bei der Anwendung der alleinigen APC am Peritoneum. Um diese Einstellungen für die Anwendung der HybridAPC zur Therapie von SPE zu optimieren, wäre vorab möglicherweise eine Findungsstudie sinnvoll gewesen. Aufgrund der ohnehin schwierigen Rekrutierung wurde auf eine größere Findungsstudie verzichtet, auch weil die Mannigfaltigkeit von SPE-Herden ein standardisiertes Vorgehen mit standardisiertem Energieeintrag nicht zulässt. Rückblickend hätte bei einer Findungsstudie eine Korrelation von oberflächlichem Aspekt und histologischer Eradikation erfolgen können, um dem Operateur ein Manual zur Hand zu geben, wie eine therapierte Läsion aussehen soll, um eine möglichst vollständige Eradikation zu erreichen.

Schließlich können vielfältige Überlegungen angeführt werden, weshalb die Eradikationsrate der HybridAPC in unserem Kollektiv niedriger bleibt als die der Exzision — eine fehlerhafte Anwendung, ein unberechenbares Wasserkissen oder die Grundproblematik der Ablation — hierauf kann diese Arbeit keine Antwort liefern. Um diese Frage eindeutig beantworten zu können, bedarf es weiterer Untersuchungen der zugrunde liegenden Mechanismen sowie größeren Fallzahlen.

#### 4.3.4 Adhäsionen

Ein Sekundärziel unserer Arbeit war die Erhebung der Adhäsionsrate. Diese bindegewebigen intraperitonealen Verwachsungen entstehen aufgrund entzündlicher Prozesse, hervorgerufen durch Infektionen oder Endometriose, aber auch durch operativ gesetzte Traumata. Deren Vermeidung spielt in der operativen Behandlung von Endometriose eine wichtige Rolle, um adhäsionsbedingte Beschwerden und Komplikationen zu verhindern und einen Fertilitätserhalt zu ermöglichen (Brüggmann et al., 2010). In Vorarbeiten der eigenen Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass durch die Anwendung von schonenden Operationstechniken die Adhäsionsbildung reduziert werden kann. Hier bewies sich die HybridAPC als wenig adhäsio gene Koagulationsmethode im Vergleich zu monopolarer Kontaktkoagulation und alleiniger APC (Kraemer et al., 2014; Kraemer et al., 2018).

In unserer Arbeit liegt die Adhäsionsrate für die HybridAPC bei 5.3 % und für die Exzision bei 10.5 % und ist bei unserer Fallzahl nicht signifikant unterschiedlich. Andere Arbeiten berichten bei Endometrioseexzisionen mit Nd-YAG Kontaktlaser oder scharfer Exzision von Adhäsionsraten zu Läsionen der Erst-LSK zwischen 8 und 15 % bei Second-Look (Oboh et al., 2007; Parker et al., 2005). Unsere Adhäsionsraten sind somit vergleichbar zu Ergebnissen in der Literatur. Oboh et al. vermuteten aufgrund ihrer Beobachtungen, dass das Risiko für die Ausbildung von Adhäsionen zu therapierten Läsionen größer ist, falls floride Endometriose im Situs verbleibt (Oboh et al., 2007). Falls dieser Zusammenhang tatsächlich vorliegt, könnte er auch in unsere Arbeit eine Rolle spielen, da die TIE im Situs bis zur Zweit-LSK belassen wurde.

### 4.3.5 Interventionszeit

Ein wichtiger Vorteil der HybridAPC ist, dass beide Funktionen, die Wasserstrahlunterspritzung und die APC, mit einem Instrument ausgeführt werden können und keine Instrumentenwechsel notwendig sind. Hierdurch können störende Instrumentenwechsel vermieden werden und dadurch die Interventionszeit verkürzt werden. Dies zeigte sich in unserer Arbeit in einer signifikant geringeren Interventionszeit pro behandeltem Endometrioseherd bei Verwendung der HybridAPC gegenüber der Exzision, unter anderem da hier ein Wechsel zwischen Koagulationsinstrument und Schere stattfinden muss. Die mittlere Differenz der beiden Interventionszeiten beträgt 37 s. Bei Behandlung von nur einem Endometrioseherd ist diese Zeitdifferenz jedoch klinisch wohl eher nicht relevant, wohingegen sich bei der Behandlung eines flächigen Befalls die Operationszeit eventuell relevant verkürzen ließe. Eine Verkürzung der Operationszeit ist sowohl aus Kosteneffizienzgründen, als auch aus klinischer Sicht erstrebenswert. Es wurde gezeigt, dass das CO<sub>2</sub>-Pneumoperitoneum an sich während Laparoskopien bei zunehmender Operationsdauer Adhäsionen induzieren kann (Mais, 2014). Folglich sind kurze Interventions- und Operationszeiten erstrebenswert.

In diesem Zusammenhang zu erwähnen sind auch andere Operationstechniken wie die monopolare Schere oder die Ultraschalldissektion, welche eine Kombination von Blutstillung und Schneidfunktion in einem Instrument ermöglichen und somit durch kurze Interventionszeiten gekennzeichnet sind. Allerdings haben auch diese Instrumente Nachteile, wie die thermische Gewebeschädigung bei der Verwendung von monopolarer Strom, sowie der hohe Kostenpunkt bei der Ultraschalldissektion.

## 4.4 Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass die HybridAPC zur operativen Therapie von superfizieller peritonealer Endometriose eingesetzt werden kann. In unserem Kollektiv jedoch ist die Eradikationsrate der HybridAPC niedriger als die der Exzision, auch wenn der Unterschied nicht signifikant ist. Untersucht wurde aber auch nur der Surrogatparameter „Eradikationsrate“ und kein klinischer Endpunkt. Dies ist neben der relativ kleinen Fallzahl als Limitation der Studie zu betrachten. Da die HybridAPC auch wich-

tige Vorteile mit sich bringt, wie eine niedrige Adhäsionsrate, eine kurze Interventionszeit sowie ein einfaches Handling, könnten weitere Studien in der Zukunft die Methode HybridAPC mit anderen etablierten Methoden hinsichtlich klinischen Endpunkten wie Schmerzsymptomatik, Fertilität und Re-Operationsraten untersuchen. Allerdings sind auch noch grundlegende Fragen offen: Wir wissen nicht sicher, in welcher Schicht sich das Wasserkissen unterhalb des Peritoneums ausbildet. Des Weiteren ist noch unklar, wie sich der Wasserstrahl verhält und wo sich das Wasserkissen ausbildet, wenn (unwissentlich) ein tief infiltrierender Herd unterspritzt wird. Diese Fragen sollten in weiteren Studien beantwortet werden.

# Anhang A

## Standard- versus Studienvorgehen

Die beiden Flowcharts der folgenden Seiten stellen das Vorgehen zur operativen Therapie von tief infiltrierender Endometriose nach Klinikstandard der Universitätsfrauenklinik Tübingen dem Studienvorgehen gegenüber.

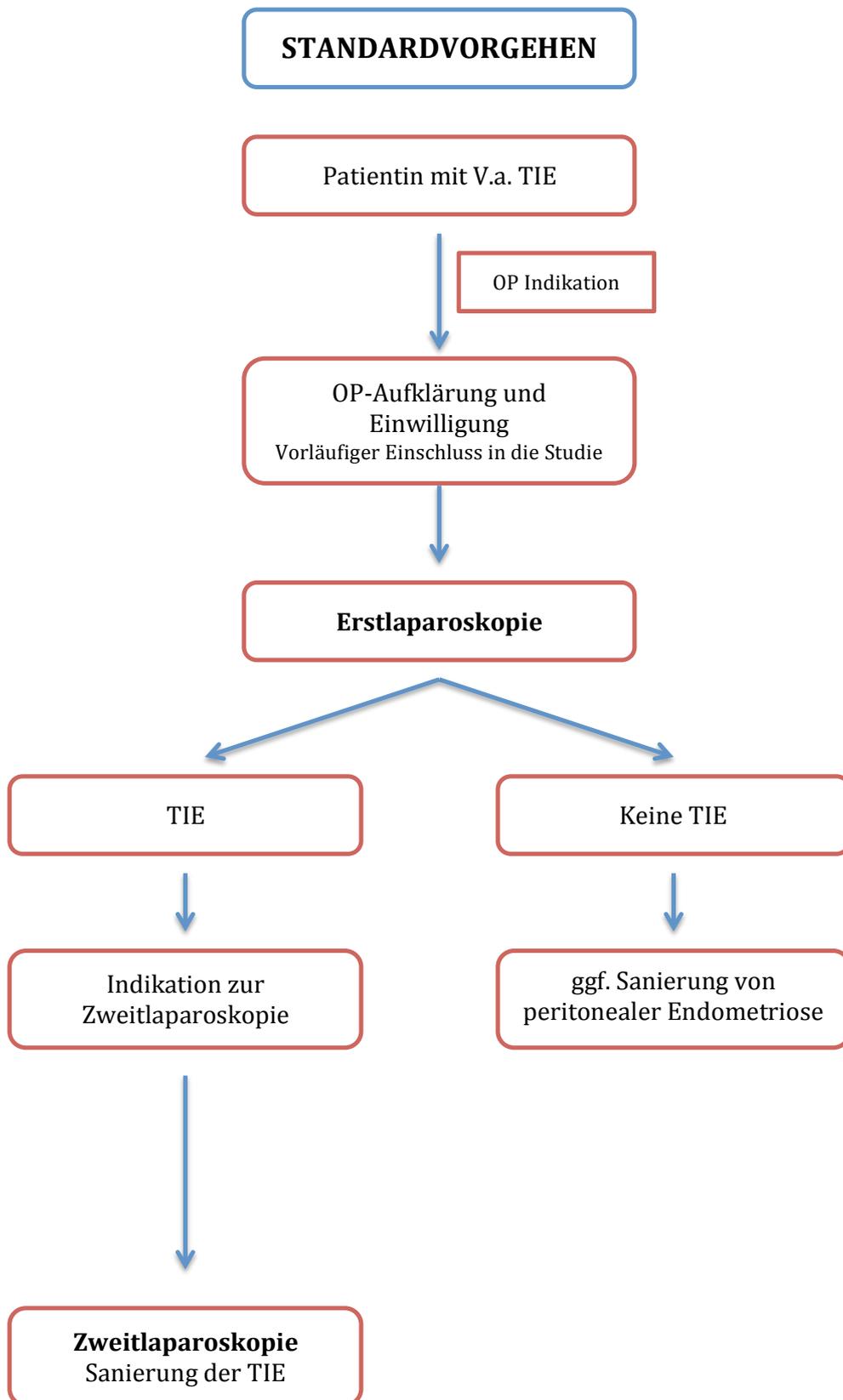


Abbildung A.1: Mögliches Standardvorgehen

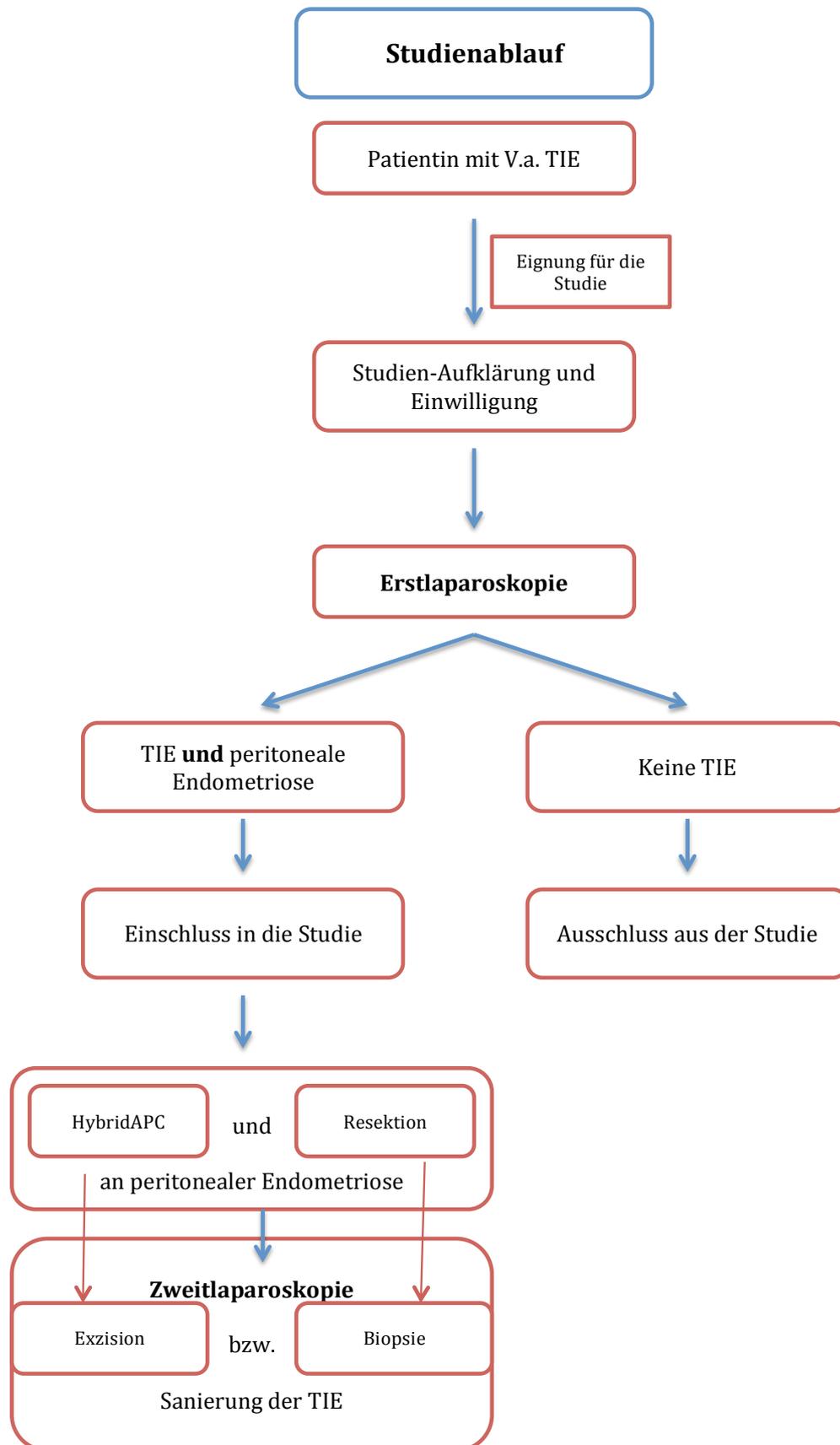


Abbildung A.2: Studienvorgehen



# Zusammenfassung

**Hintergrund** Endometriose ist eine Erkrankung des weiblichen Genitals, die 3–10 % aller Frauen im gebärfähigen Alter betrifft und zu Schmerzen und Infertilität führt. Es werden die folgenden drei Entitäten unterschieden:

- **Superfizielle peritoneale Endometriose (SPE)**
- **Endometriome des Ovars (OEM)**
- **Tief infiltrierende Endometriose (TIE)**

Für die Behandlung der SPE ist die operative Entfernung mittels Laparoskopie (LSK) der medikamentösen Therapie überlegen. Als operative Techniken kommen am häufigsten die scharfe Exzision und die Ablation mittels Hochfrequenz-Chirurgie zum Einsatz. Ob eine der beiden Methoden überlegen ist, wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Eine möglicherweise geeignete Technologie ist die Hybrid-Argonplasma-Koagulation (HybridAPC). Die Argonplasma-Koagulation ist eine etablierte Technik, welche über einen Argonplasmastrahl Energie ins Gewebe einbringt und dort zu einem thermischen Effekt führt und somit zur Devitalisierung und Koagulation von Gewebe eingesetzt werden kann. Die HybridAPC kombiniert die herkömmliche APC mit einem Wasserstrahl zur Gewebeunterspritzung, sodass tieferliegende Strukturen geschont werden können.

Da SPE meist im kleinen Becken vorliegt und hier empfindliche Strukturen wie Harnleiter, Harnblase und Enddarm eng beeinander liegen, scheint die HybridAPC geeignet, um den SPE-Herd vom umliegenden Gewebe durch das Wasserkissen abzuheben und die Endometriose oberflächlich aber vollständig zu devitalisieren. Durch die geringe Tiefenwirkung des thermischen Effekts soll außerdem die Ausbildung von Adhäsionen vermieden werden.

**Zielsetzung** Ziel der durchgeführten Studie war es, die Eignung der HybridAPC für die operative Therapie der SPE zu untersuchen. In erster Linie sollte beantwortet werden, ob die HybridAPC der etablierten Exzision hinsichtlich der Eradikationsrate nicht unterlegen ist. Als

Sekundärziele wurden die Adhäsionsraten und die Interventionsdauer der beiden Methoden verglichen.

**Methodik** Es wurde eine prospektive randomisierte klinische Studie an der Universitätsfrauenklinik Tübingen durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit SPE und TIE. Bei einem diagnostischen Ersteingriff (Erst-LSK) wurden die SPE-Herde einer Patientin einzeln randomisiert den Studiengruppen HybridAPC und Exzision zugeteilt und mit der jeweiligen Methode therapiert. Bei einem zweiten Eingriff (Zweit-LSK) wurden von den Läsionen der Erst-LSK histologische Proben entnommen, etwaige Adhäsionen dokumentiert und studienunabhängig die TIE saniert.

**Ergebnisse** Bei 39 Patientinnen wurden 65 Herde reseziert und 65 Herde mit HybridAPC behandelt. Bei der Zweit-LSK nach durchschnittlich 8.4 Wochen konnten bei 31 Patientinnen vom Kontrollarm Exzision 58 Herde wieder gefunden werden und vom Studienarm HybridAPC 57 Herde. Die Eradikationsrate der Exzision lag bei 81 % und der HybridAPC bei 65 %. Eine Nicht-Unterlegenheit der HybridAPC gegenüber der Exzision bezüglich der Eradikationsrate konnte mit der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden ( $p = 0.55$ ).

Allerdings konnte auch kein signifikanter Unterschied der beiden Methoden gezeigt werden ( $p = 0.0606$ ). In der Exzisionsgruppe hatten sich zu 10.5 % der Herde Adhäsionen ausgebildet und in der HybridAPC-Gruppe zu 5.3 % der Herde; der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Die Interventionszeit der HybridAPC ist signifikant kürzer als die der Exzision.

**Schlussfolgerung und Ausblick** Die Technologie HybridAPC ist zur operativen Therapie von superfizieller peritonealer Endometriose eine Option. Neben den Vorteilen der einfachen und schnellen Anwendung und der niedrigen Adhäsionsausbildungsrate muss jedoch auch die in unserem Kollektiv niedrigere Eradikationsrate im Vergleich zur Exzision gesehen werden, auch wenn der Unterschied nicht signifikant ist. Zukünftige Studien sollten die klinischen Endpunkten Schmerzreduktion und Fertilität von Exzision und HybridAPC vergleichen.

# Literatur

Abbott JA, Hawe J, Clayton RD & Garry R (2003). The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum Reprod* 18(9): 1922–7 (zitiert auf S. 8).

Albee RB, Sinervo K & Fisher DT (2008). Laparoscopic excision of lesions suggestive of endometriosis or otherwise atypical in appearance: relationship between visual findings and final histologic diagnosis. *J Minim Invasive Gynecol* 15(1): 32–37 (zitiert auf S. 59).

Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Buxant F, Simonart T, Peny MO & Noel JC (2000). Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod* 15(8): 1744–50 (zitiert auf S. 6).

Apostolopoulos NV, Alexandraki KI, Gorry A & Coker A (2016). Association between chronic pelvic pain symptoms and the presence of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 293(2): 439–45. DOI: 10.1007/s00404-015-3855-2 (zitiert auf S. 5).

Barcena de Arellano ML & Mechsner S (2014). The peritoneum—an important factor for pathogenesis and pain generation in endometriosis. *J Mol Med (Berl)* 92(6): 595–602. DOI: 10.1007/s00109-014-1135-4 (zitiert auf S. 6).

Bates D, Mächler M, Bolker B & Walker S (2015). Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J Stat Soft* 67(1): 1–48. DOI: 10.18637/jss.v067.i01 (zitiert auf S. 31).

Bazot M, Malzy P, Cortez A, Roseau G, Amouyal P & Darai E (2007). Accuracy of transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography in the diagnosis of deep

- infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 30(7): 994–1001 (zitiert auf S. 53).
- Bergqvist A (1992). Extragenital endometriosis. A review. *Eur J Surg* 158(1): 7–12 (zitiert auf S. 1).
- Bock J (1998). *Bestimmung des Stichprobenumfangs*. Oldenbourg, München (zitiert auf S. 30, 31).
- Bozdag G (2015). Recurrence of endometriosis: risk factors, mechanisms and biomarkers. *Womens Health (Lond)* 11(5): 693–699 (zitiert auf S. 59).
- Brand E & Pearlman N (1990). Electrosurgical debulking of ovarian cancer: a new technique using the argon beam coagulator. *Gynecol Oncol* 39(2): 115–118 (zitiert auf S. 17).
- Bristow RE, Smith Sehdev AE, Kaufman HS & Montz FJ (2001). Ablation of metastatic ovarian carcinoma with the argon beam coagulator: pathologic analysis of tumor destruction. *Gynecol Oncol* 83(1): 49–55. DOI: 10.1006/gyno.2001.6354 (zitiert auf S. 17).
- Brown J & Farquhar C (2014). Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* (3): Cd009590. DOI: 10.1002/14651858.CD009590.pub2 (zitiert auf S. 8).
- Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S & Prentice A (2017). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* (1) (zitiert auf S. 8).
- Brüggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg HR & Hackethal A (2010). Intra-abdominal adhesions. *Dtsch Arztebl Int* 107(44): 769–775 (zitiert auf S. 13, 62).
- Bulun SE (2009). Endometriosis. *N Engl J Med* 360(3): 268–79. DOI: 10.1056/NEJMr-a0804690 (zitiert auf S. 2).

- Burney RO & Giudice LC (2012). Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril* 98(3): 511–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029 (zitiert auf S. 2).
- Busacca M, Fedele L, Bianchi S, Candiani M, Agnoli B, Raffaelli R & Vignali M (1998). Surgical treatment of recurrent endometriosis: laparotomy versus laparoscopy. *Hum Reprod* 13(8): 2271–4 (zitiert auf S. 8).
- Chapron C, Barakat H, Fritel X, Dubuisson JB, Breart G & Fauconnier A (2005). Presurgical diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis based on a standardized questionnaire. *Hum Reprod* 20(2): 507–13. DOI: 10.1093/humrep/deh627 (zitiert auf S. 5).
- Chopin N, Vieira M, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Coste J, Mignon A, Fauconnier A & Chapron C (2005). Operative management of deeply infiltrating endometriosis: results on pelvic pain symptoms according to a surgical classification. *J Minim Invasive Gynecol* 12(2): 106–12. DOI: 10.1016/j.jmig.2005.01.015 (zitiert auf S. 9).
- Clement PB (2007). The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Adv Anat Pathol* 14(4): 241–60. DOI: 10.1097/PAP.0b013e3180ca7d7b (zitiert auf S. 3).
- Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM & Koninckx PR (1990). Deeply Infiltrating Pelvic Endometriosis - Histology and Clinical-Significance. *Fertil Steril* 53(6): 978–983 (zitiert auf S. 1, 60).
- Cranney R, Condous G & Reid S (2017). An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 96(6): 633–643 (zitiert auf S. 9).
- Crosta C, Spaggiari L, De Stefano A, Fiori G, Ravizza D & Pastorino U (2001). Endoscopic argon plasma coagulation for palliative treatment of malignant airway obstructions: early results in 47 cases. *Lung Cancer* 33(1): 75–80 (zitiert auf S. 17).

- Daniell JF, McTavish G, Kurtz BR & Tallab F (1994). Laparoscopic Use of Argon Beam Coagulator in the Management of Endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1(4, Part 2): S9 (zitiert auf S. 18, 54).
- Daniell JF (1993). Laparoscopic use of the argon beam coagulator. *Endoscopic surgery for gynaecologists*. WB Saunders Co. London: 71–76 (zitiert auf S. 16, 17).
- diZerega GS & Campeau JD (2001). Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Hum Reprod Update* 7(6): 547–555 (zitiert auf S. 13).
- Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, Olive D, Farquhar C, Garry R, Barlow DH & Jacobson TZ (2014). Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* (4): Cd011031. DOI: 10.1002/14651858.CD011031.pub2 (zitiert auf S. 1, 8–10).
- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D’Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D & Nelen W (2014). ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 29(3): 400–12. DOI: 10.1093/humrep/det457 (zitiert auf S. 7, 9).
- Durai R & Ng PCH (2010). Multi-stream saline-jet dissection using a simple irrigation system defines difficult tissue planes. *JSLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 14(1): 53 (zitiert auf S. 18).
- Eickhoff A, Hartmann D, Eickhoff JC, Riemann JF & Enderle MD (2008). Pain sensation and neuromuscular stimulation during argon plasma coagulation in gastrointestinal endoscopy. *Surg Endosc* 22(7): 1701–1707 (zitiert auf S. 17).
- Erguler K (2016). *Barnard: Barnard's Unconditional Test*. R package version 1.8 (zitiert auf S. 31).
- Everitt B & Rabe-Hesketh S (2001). *Analyzing medical data using S-PLUS*. Springer-Verlag, New York (zitiert auf S. 32).

- Exacoustos C, Malzoni M, Di Giovanni A, Lazzeri L, Tosti C, Petraglia F & Zupi E (2014). Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 102(1): 143–150 (zitiert auf S. 53).
- Fauconnier A & Chapron C (2005). Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 11(6): 595–606. DOI: 10.1093/humupd/dmi029 (zitiert auf S. 6).
- Fernando S, Soh PQ, Cooper M, Evans S, Reid G, Tsaltas J & Rombauts L (2013). Reliability of visual diagnosis of endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 20(6): 783–789 (zitiert auf S. 58).
- Giudice LC (2010). Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 362(25): 2389–98. DOI: 10.1056/NEJMcp1000274 (zitiert auf S. 1).
- Gruenwald P (1942). Origin of endometriosis from the mesenchyme of the celomic walls. *Am J Obst Gyn* 44(3): 470–474. DOI: 10.1016/S0002-9378(42)90484-8 (zitiert auf S. 2).
- Grund KE, Zipfel A & Farin G (2015). Hochfrequenzchirurgie in der Endoskopie. *Endo-Praxis* 31(03): 112–118. DOI: 10.1055/s-0035-1552678 (zitiert auf S. 10–12, 54).
- Haney AF & Doty E (1994). The formation of coalescing peritoneal adhesions requires injury to both contacting peritoneal surfaces. *Fertil Steril* 61(4): 767–775 (zitiert auf S. 13).
- Hart RJ, Hickey M, Maouris P & Buckett W (2008). Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* (2): Cd004992. DOI: 10.1002/14651858.CD004992.pub3 (zitiert auf S. 9).
- Healey M, Ang WC & Cheng C (2010). Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation. *Fertil Steril* 94(7): 2536–40. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.02.044 (zitiert auf S. 61).

- Healey M, Cheng C & Kaur H (2014). To excise or ablate endometriosis? A prospective randomized double-blinded trial after 5-year follow-up. *J Minim Invasive Gynecol* 21(6): 999–1004 (zitiert auf S. 54, 56, 61).
- Hill N, McQueen J, Morey R, Hanna L, Chandakas S, El-Toukhy T & Erian J (2006). Over one thousand patients with early stage endometriosis treated with the Helica Thermal Coagulator (HELICA): safety aspects. *Arch Gynecol Obstet* 274(4): 203–5. DOI: 10.1007/s00404-006-0154-y (zitiert auf S. 9).
- Hsu AL, Sinaii N, Segars J, Nieman LK & Stratton P (2011). Relating pelvic pain location to surgical findings of endometriosis. *Obstet Gynecol* 118(2 Pt 1): 223 (zitiert auf S. 10).
- Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, Tammaa A & Salzer H (2012). Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod* 27(12): 3412–6. DOI: 10.1093/humrep/des316 (zitiert auf S. 7).
- Italiano G (2001). Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Hum Reprod* 16(12): 2668–71 (zitiert auf S. 6).
- Jamieson DJ & Steege JF (1996). The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstet Gynecol* 87(1): 55–8 (zitiert auf S. 5).
- Jansen RP & Russell P (1986). Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic, and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol* 155(6): 1154–9 (zitiert auf S. 3).
- Keckstein JS, Keckstein S, Brunecker K, Neugebauer A, Nuessle D, Hoffmann S, Andress J, Neis F, Scharpf M, Enderle M, Rothmund R, Brucker S, Weiss M & Kraemer B (2022). Hybrid argon plasma coagulation (HybridAPC) versus sharp excision for the treatment of endometriosis: a prospective randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*: 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06473-9> (zitiert auf S. 33, 41, 43–46, 48, 49, 87).

- Kistner R (1959). Conservative management of endometriosis. *The Journal-lancet* 79(5): 179–183 (zitiert auf S. 7).
- Kondo W, Ribeiro R, Trippia C & Zomer MT (2012). [Deep infiltrating endometriosis: anatomical distribution and surgical treatment]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 34(6): 278–84 (zitiert auf S. 1).
- Koninckx PR (1994). Is mild endometriosis a condition occurring intermittently in all women? *Hum Reprod* 9(12): 2202–5 (zitiert auf S. 5).
- Kraemer B, Rothmund R, Fischer K, Scharpf M, Fend F, Smaxwil L, Enderle MD, Wallwiener D & Neugebauer A (2011). A prospective, randomized, experimental study to investigate the peritoneal adhesion formation of noncontact argon plasma coagulation in a rat model. *Fertil Steril* 95(4): 1328–32. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.138 (zitiert auf S. 13, 17, 52).
- Kraemer B, Scharpf M, Keckstein S, Dippon J, Tsaousidis C, Brunecker K, Enderle MD, Neugebauer A, Nuessle D & Fend F (2018). A prospective randomized experimental study to investigate the peritoneal adhesion formation after waterjet injection and argon plasma coagulation (HybridAPC) in a rat model. *Arch Gynecol Obstet* 297(4): 961 (zitiert auf S. 19, 55, 60, 62).
- Kraemer B, Scharpf M, Planck C, Tsaousidis C, Enderle MD, Neugebauer A, Kroecker K, Fend F, Brucker S & Rothmund R (2014). Randomized experimental study to investigate the peritoneal adhesion formation of conventional monopolar contact coagulation versus noncontact argon plasma coagulation in a rat model. *Fertil Steril* 102(4): 1197–202. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.007 (zitiert auf S. 19, 55, 62).
- Kulakov VV, Adamian LV, Kiselev SI, Yarotskaya EL & Golubev G (1996). Argon Beam Coagulator in Laparoscopic Gynecologic Surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 3(4, Supplement): S23 (zitiert auf S. 18).

- Kuznetsova A, Brockhoff PB & Christensen RHB (2017). lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models. *J Stat Softw* 82(13): 1–26. DOI: 10.18637/jss.v082.i13 (zitiert auf S. 31).
- Lakens D (2017). Equivalence tests: A practical primer for t-tests, correlations, and meta-analyses. *Soc Psychol Personal Sci* 1: 1–8. DOI: 10.1177/1948550617697177 (zitiert auf S. 31).
- Law KS, Abbott JA & Lyons SD (2014). Energy sources for gynecologic laparoscopic surgery: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 69(12): 763–76. DOI: 10.1097/ogx.000000000000130 (zitiert auf S. 11, 12, 14).
- Leyendecker G, Wildt L & Mall G (2009). The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet* 280(4): 529–38. DOI: 10.1007/s00404-009-1191-0 (zitiert auf S. 2).
- Luxman D, Cohen JR & David MP (1996). Laparoscopic conservative removal of ovarian dermoid cysts. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 3(3): 409–411 (zitiert auf S. 55).
- Macer ML & Taylor HS (2012). Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* 39(4): 535–49. DOI: 10.1016/j.ogc.2012.10.002 (zitiert auf S. 7).
- Mais V (2014). Peritoneal adhesions after laparoscopic gastrointestinal surgery. *World J Gastroenterol* 20(17): 4917 (zitiert auf S. 63).
- Manner H, May A, Kouti I, Pech O, Vieth M & Ell C (2016). Efficacy and safety of Hybrid-APC for the ablation of Barrett's esophagus. *Surg Endosc* 30(4): 1364–70. DOI: 10.1007/s00464-015-4336-1 (zitiert auf S. 19, 60).
- Manner H, Enderle MD, Pech O, May A, Plum N, Riemann JF, Ell C & Eickhoff A (2008). Second generation argon plasma coagulation: Two center experience with 600 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 23(6): 872–878 (zitiert auf S. 17).

- Marcoux S, Maheux R & Berube S (1997). Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 337(4): 217–22. DOI: 10.1056/nejm199707243370401 (zitiert auf S. 9).
- Massarweh NN, Cosgriff N & Slakey DP (2006). Electrosurgery: history, principles, and current and future uses. *J Am Coll Surg* 202(3): 520–30. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.11.017 (zitiert auf S. 10).
- Mehta CR & Hilton JF (1993). Exact power of conditional and unconditional tests: going beyond the  $2 \times 2$  contingency table. *Am Stat* 47(2): 91–98 (zitiert auf S. 31).
- Moen MH & Muus KM (1991). Endometriosis in pregnant and non-pregnant women at tubal sterilization. *Hum Reprod* 6(5): 699–702 (zitiert auf S. 5).
- Moen MH & Stokstad T (2002). A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization. *Fertil Steril* 78(4): 773–6 (zitiert auf S. 5).
- Murdoch D (2020). *tables: Formula-Driven Table Generation*. R package version 0.9.6 (zitiert auf S. 31).
- Muzii L, Marana R, Pedulla S, Catalano GF & Mancuso S (1997). Correlation between endometriosis-associated dysmenorrhea and the presence of typical or atypical lesions. *Fertil Steril* 68(1): 19–22 (zitiert auf S. 6).
- Neugebauer A, Zenker M & Enderle MD (2012). Grundlagen der Hochfrequenz-Chirurgie — Teil 1: Geräte, Instrumente und Einstellungen. *Endo heute* 25(01): 8–13. DOI: 10.1055/s-0031-1283926 (zitiert auf S. 14).
- Nezhat C, Kho KA & Morozov V (2009). Use of neutral argon plasma in the laparoscopic treatment of endometriosis. *Jsls* 13(4): 479–83. DOI: 10.4293/108680809x12589998403967 (zitiert auf S. 10).

- Nezhat C & Nezhat FR (1989). Safe laser endoscopic excision or vaporization of peritoneal endometriosis. *Ferti Steril* 52(1): 149–151 (zitiert auf S. 18).
- Oboh A & Trehan AK (2007). Pelvic adhesion formation at second-look surgery after laparoscopic partial and total peritoneal excision for women with endometriosis. *Gynecological Surgery* 4(4): 261–265 (zitiert auf S. 62).
- Ozkan S, Murk W & Arici A (2008). Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci* 1127: 92–100. DOI: 10.1196/annals.1434.007 (zitiert auf S. 7).
- Parker JD, Sinaii N, Segars JH, Godoy H, Winkel C & Stratton P (2005). Adhesion formation after laparoscopic excision of endometriosis and lysis of adhesions. *Fertil Steril* 84(5): 1457–1461 (zitiert auf S. 52, 62).
- Perper MM, Nezhat F, Goldstein H, Nezhat CH & Nezhat C (1995). Dysmenorrhea is related to the number of implants in endometriosis patients. *Fertil Steril* 63(3): 500–3 (zitiert auf S. 6).
- Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, Lazzeri L & Strowitzki T (2012). Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet* 285(1): 167–73. DOI: 10.1007/s00404-011-1941-7 (zitiert auf S. 8).
- Pinero J & Bates D (2000). *Mixed-effects models in S and S-PLUS*. Springer-Verlag, New York (zitiert auf S. 32).
- Porpora MG, Koninckx PR, Piazzze J, Natili M, Colagrande S & Cosmi EV (1999). Correlation between endometriosis and pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 6(4): 429–34 (zitiert auf S. 5, 6).
- R Core Team (2021). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria (zitiert auf S. 31).

- Radosa MP, Bernardi TS, Georgiev I, Diebolder H, Camara O & Runnebaum IB (2010). Coagulation versus excision of primary superficial endometriosis: a 2-year follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 150(2): 195–8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.02.022 (zitiert auf S. 54, 56).
- Rawson JM (1991). Prevalence of endometriosis in asymptomatic women. *J Reprod Med* 36(7): 513–515 (zitiert auf S. 5).
- Redwine DB (1987). Age-related evolution in color appearance of endometriosis. *Fertil Steril* 48(6): 1062–3 (zitiert auf S. 3).
- Reich H (1987). Laparoscopic treatment of extensive pelvic adhesions, including hydrosalpinx. *J Reprod Med* 32(10): 736–742 (zitiert auf S. 55).
- Riazi H, Tehranian N, Ziaei S, Mohammadi E, Hajizadeh E & Montazeri A (2015). Clinical diagnosis of pelvic endometriosis: a scoping review. *BMC Womens Health* 15: 39. DOI: 10.1186/s12905-015-0196-z (zitiert auf S. 2).
- Sampson JA (1927). Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gyn* 14(4): 422–469. DOI: 10.1016/S0002-9378(15)30003-X (zitiert auf S. 2).
- Sankaranarayanan G, Resapu RR, Jones DB, Schwaitzberg S & De S (2013). Common uses and cited complications of energy in surgery. *Surg Endosc* 27(9): 3056–3072 (zitiert auf S. 54).
- Santulli P, Lamau MC, Marcellin L, Gayet V, Marzouk P, Borghese B, Lafay Pillet MC & Chapron C (2016). Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility. *Hum Reprod*. DOI: 10.1093/humrep/dew093 (zitiert auf S. 6, 7).
- Schliep KC, Mumford SL, Peterson CM, Chen Z, Johnstone EB, Sharp HT, Stanford JB, Hammoud AO, Sun L & Buck Louis GM (2015). Pain typology and incident endometriosis. *Hum Reprod* 30(10): 2427–38. DOI: 10.1093/humrep/dev147 (zitiert auf S. 4, 5).

- Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, Busnelli A, Vercellini P & Fedele L (2012). Adhesion prevention in endometriosis: a neglected critical challenge. *J Minim Inv Gynecol* 19(4): 415–421 (zitiert auf S. 6).
- Strehl JD, Hackl J, Wachter DL, Klingsiek P, Burghaus S, Renner SP, Fasching PA, Hartmann A & Beckmann MW (2014). Correlation of histological and macroscopic findings in peritoneal endometriosis. *Int J Clin Exp Pathol* 7(1): 152–62 (zitiert auf S. 3).
- Sumathi VP & McCluggage WG (2002). CD10 is useful in demonstrating endometrial stroma at ectopic sites and in confirming a diagnosis of endometriosis. *J Clin Pathol* 55(5): 391–2 (zitiert auf S. 3).
- Sutton C (1995). Power sources in endoscopic surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 7(4): 248–56 (zitiert auf S. 12).
- Sutton PA, Awad S, Perkins AC & Lobo DN (2010). Comparison of lateral thermal spread using monopolar and bipolar diathermy, the Harmonic Scalpel and the Ligasure. *Br J Surg* 97(3): 428–433 (zitiert auf S. 13).
- Totev T, Tihomirova T, Tomov S & Gorchev G (2015). [Localization and size of the lesion in pelvic endometriosis]. *Akush Ginekol (Sofia)* 54(6): 24–7 (zitiert auf S. 1).
- Uno Y & Munakata A (1994). The non-lifting sign of invasive colon cancer. *Gastrointest Endosc* 40(4): 485–489 (zitiert auf S. 18, 61).
- Vercellini P, Bocciolone L, Vendola N, Colombo A, Rognoni MT & Fedele L (1991). Peritoneal endometriosis. Morphologic appearance in women with chronic pelvic pain. *J Reprod Med* 36(7): 533–6 (zitiert auf S. 6).
- Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F & Crosignani PG (1996). Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 65(2): 299–304 (zitiert auf S. 2).

- Wallwiener CW, Kraemer B, Wallwiener M, Brochhausen C, Isaacson KB & Rajab TK (2010). The extent of adhesion induction through electrocoagulation and suturing in an experimental rat study. *Fertil Steril* 93(4): 1040–1044 (zitiert auf S. 13).
- Watson JP, Bennett MK, Griffin SM & Matthewson K (2000). The tissue effect of argon plasma coagulation on esophageal and gastric mucosa. *Gastrointest Endosc* 52(3): 342–345 (zitiert auf S. 16, 17, 61).
- Wickham H (2016). *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York (zitiert auf S. 31).
- Wiersinga WJ, Jansen MC, Straatsburg IH, Davids PH, Klaase JM, Gouma DJ & Van Gulik TM (2003). Lesion progression with time and the effect of vascular occlusion following radiofrequency ablation of the liver. *Br J Surg* 90(3): 306–312 (zitiert auf S. 13).
- Wright J, Lotfallah H, Jones K & Lovell D (2005). A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 83(6): 1830–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.066 (zitiert auf S. 54, 56).
- Wykes CB, Clark TJ & Khan KS (2004). Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG* 111(11): 1204–12. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2004.00433.x (zitiert auf S. 58).
- Xie Y (2021). *knitr: A General-Purpose Package for Dynamic Report Generation in R*. R package version 1.33 (zitiert auf S. 31).
- Yin G (2012). *Clinical trial design: Bayesian and frequentist adaptive methods*. Bd. 876. John Wiley & Sons, Hoboken, NJ (zitiert auf S. 31).
- Zhu H (2021). *kableExtra: Construct Complex Table with 'kable' and Pipe Syntax*. R package version 1.3.4 (zitiert auf S. 31).



# Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsfrauenklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Ralf Rothmund und Prof. Dr. Bernhard Krämer durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch mich in Zusammenarbeit mit Prof. Rothmund und Prof. Krämer, sowie Dr. Kristin Brunecker von ERBE Elektromedizin. Die Klinische Studie wurde von mir in Zusammenarbeit mit der Universitätsfrauenklinik Tübingen und ERBE Elektromedizin durchgeführt. Die Operationen wurden durch die StudienärztInnen der Universitätsfrauenklinik Tübingen durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch PD Dr. Jürgen Dippon durch mich. Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den



# Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Keckstein JS, Keckstein S, Brunecker K, Neugebauer A, Nuessle D, Hoffmann S, Andress J, Neis F, Scharpf M, Enderle M, Rothmund R, Brucker S, Weiss M, Kraemer B (2022). Hybrid argon plasma coagulation (HybridAPC) versus sharp excision for the treatment of endometriosis: a prospective randomized clinical trial. Archives of Gynecology and Obstetrics: 1-8 (Keckstein et al., 2022)



# Danksagungen

Die dieser Arbeit zugrundeliegende Studie wurde von 2015 bis 2018 an der Universitätsfrauenklinik Tübingen in Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen und ERBE Elektromedizin GmbH durchgeführt. Bei der Durchführung der Studie waren zahlreiche Personen beteiligt, denen ich meinen größten Dank aussprechen möchte!

In erster Linie möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Ralf Rothmund, meinem Doktorvater, und Herrn Prof. Dr. Bernhard Krämer bedanken, die als Leiter dieser Studie essentiell zu dieser Arbeit beigetragen haben. Für die Möglichkeit der Durchführung dieser Studie an der UFK Tübingen möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Sara Y. Brucker und Herrn Prof. Dr. Diethelm Wallwiener bedanken. Mein Dank gilt Herrn Dr. Christos Tsaousidis, der mir stets ein hilfreicher Ansprechpartner war. Ich möchte mich bei den zahlreichen ÄrztInnen bedanken, die als StudienärztInnen in der Ambulanz und im OP die Rekrutierung und Durchführung möglich gemacht haben. Außerdem gilt mein Dank der sehr geduldigen OP-Pflege der UFK, die mir die vielen Besuche in Saal 6 erträglich gemacht hat. Des Weiteren möchte ich mich beim Institut für Pathologie Tübingen bedanken, im Besonderen bei Herrn Dr. Marcus Scharpf, der mit viel Geduld und Aufwand die Histologien ausgewertet hat.

Großer Dank geht an die Erbe Elektromedizin GmbH, besonders an Frau Dr. Kristin Bruncker, ohne die es diese Arbeit nicht geben würde, sowie Herrn Dr. Alexander Neugebauer und Frau Daniela Nüssle, die diese Studie und mich mit viel Energie unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt meiner Familie für die äußerst kompetente Unterstützung; meinen Schwiegereltern Sigrid und Jörg, die mit Ihrer Expertise mir gute Diskussionspartner waren, meinem Vater Jürgen für seine unermüdliche Hilfe bei statistischen und technischen Fragen und meinem Ehemann Simon für die gemeinsame Begeisterung für die HybridAPC!

Herzlichen Dank!