

Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen  
Universitäts-Frauenklinik

**Auswirkungen auf das Peritoneum durch  
Wasserstrahlanwendung - Experimentelle  
Untersuchungen mit Argonplasma**

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

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

**vorgelegt von  
Keckstein, Simon Johannes**

**2018**



Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. B. Krämer

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. R. Ladurner

Tag der Disputation: 04.10.2018



<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
<b>1 Einleitung – Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Entwicklung und Anwendungsgebiete verschiedener</b>	
<b>Hochfrequenzkoagulationstechniken .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Erste Anwendung elektrischer Koagulationsmethoden .....	1
1.1.2 Entwicklung der Hochfrequenzchirurgie.....	1
<b>1.2 Die Argonplasma-Koagulation – Eine kontaktlose monopolare Koagulationstechnik ...</b>	<b>2</b>
<b>1.3 Gewebeeffekt der monopolaren Hochfrequenztechniken .....</b>	<b>4</b>
1.3.1 Problematik der Gewebeschädigung bei der Anwendung von monopolarer	
Hochfrequenzchirurgie .....	8
1.3.2 Das Prinzip der Gewebeunterspritzung zur Distanzierung und Schonung tiefer	
liegender Strukturen .....	9
<b>1.4 Technische Weiterentwicklung: Hybrid-Argonplasma-Koagulation – eine Kombination</b>	
<b>der Argonplasma-Koagulation mit Wasserstrahl-Unterspritzung.....</b>	<b>11</b>
<b>1.5 Reduktion von postoperativen Adhäsionen – eine bis heute nicht befriedigend</b>	
<b>geklärte Problematik.....</b>	<b>13</b>
1.5.1 Physiologie des Peritoneums und Prinzip der Heilung eines Gewebedefektes .....	13
1.5.2 Adhäsionsätiologie.....	14
1.5.3 Pathophysiologie der peritonealen Adhäsionsentstehung.....	15
1.5.4 Diagnostik.....	16
1.5.5 Klinische Aspekte der postinflammatorischen und postoperativen	
Adhäsionsausbildung .....	16
1.5.6 Maßnahmen zur Prävention von Adhäsionen.....	17
<b>1.6 Etablierung gewebeschonender Operationsmethoden zur Minimierung der</b>	
<b>Adhäsionsausbildung – Vorarbeiten der Arbeitsgruppe .....</b>	<b>19</b>
1.6.1 Erste Untersuchungen des Gewebeeffekts der Argonplasma-Koagulation am	
Rattenperitoneum .....	19
1.6.2 Argonplasma-Koagulation versus Aerosolplasma-Koagulation.....	19
1.6.3 Argonplasma-Koagulation versus monopolare Kontakt-Koagulation .....	20
<b>1.7 Zielsetzung der Arbeit .....</b>	<b>21</b>

1.7.1	Auswirkungen der alleinigen Wasserstrahl-Unterspritzung auf das Peritoneum – Rationale .....	21
1.7.2	Auswirkungen der Hybrid-Argonplasma-Koagulation auf das Peritoneum – Rationale .....	21
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>23</b>
2.1	<b>Standardisiertes Vorgehen im Tierexperiment.....</b>	<b>23</b>
2.2	<b>Versuchstiere und Versuchstierhaltung.....</b>	<b>23</b>
2.3	<b>Operation.....</b>	<b>24</b>
2.3.1	Vorbereitung und Narkose.....	24
2.3.2	Allgemeines chirurgisches Vorgehen.....	24
2.3.3	Spezielles chirurgisches Vorgehen: Unterspritzung des Peritoneums mit isotoner Kochsalzlösung .....	25
2.3.4	Spezielles chirurgisches Vorgehen: Unterspritzung des Peritoneums mit anschließender Argonplasma-Koagulation .....	28
2.4	<b>Postoperative Versorgung der Tiere.....</b>	<b>30</b>
2.5	<b>Second Look – Operation zur Bewertung des Gewebeeffekts.....</b>	<b>30</b>
2.6	<b>Histologische Auswertung der Läsionen.....</b>	<b>32</b>
2.7	<b>Änderungsanzeige.....</b>	<b>33</b>
2.8	<b>Komplikationen.....</b>	<b>33</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
3.1	<b>Auswertung der technischen Parameter .....</b>	<b>34</b>
3.1.1	Unterspritzungsvolumen bei reiner Unterspritzung und bei Hybrid-Argonplasma- Koagulation .....	34
3.1.2	Energieeintrag bei Hybrid-Argonplasma-Koagulation .....	34
3.2	<b>Makroskopische Auswertung des Situs bei Second Look nach n = 10 Tagen .....</b>	<b>34</b>
3.2.1	Adhäsionsausbildungsrate bei peritonealer Wasserstrahl-Unterspritzung und bei Hybrid-Argonplasma-Koagulation .....	34
3.3	<b>Histopathologische Auswertung der Gewebepräparate .....</b>	<b>37</b>
3.3.1	Eindringtiefe der Wasserstrahl-Unterspritzung und das Ausmaß des thermischen Schadens der Hybrid-Argonplasma-Koagulation.....	37

3.3.2	Akute Entzündungsreaktion .....	38
3.3.3	Chronische Entzündungsreaktion .....	38
3.3.4	Grad der Myonekrose .....	39
3.3.5	Auftreten von Fremdkörperreaktionen .....	40
3.3.6	Auftreten von Karbonisation .....	40
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>41</b>
4.1	Wasserstrahl-Unterspritzung .....	43
4.2	Wasserstrahl-Unterspritzung mit darauffolgender Argonplasma-Koagulation.....	46
4.3	Zusammenfassende Schlussfolgerung .....	50
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>51</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>54</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil.....</b>	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>Veröffentlichungen der Arbeitsergebnisse .....</b>	<b>62</b>
<b>9</b>	<b>Danksagungen.....</b>	<b>63</b>

## Abkürzungsverzeichnis

kHz	Kilohertz
MHz	Megahertz
APC	Argonplasma-Koagulation
HF	Hochfrequenz
gek.	gekennzeichnet
HybridAPC	Hybrid-Argonplasma-Koagulation
MRT	Magnetresonanztomographie
AePC	Aerosolplasma-Koagulation
vgl.	Vergleiche
OP	Operation
J	Joule
W	Watt
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
HE	Haematoxylin-Eosin
NOTES	Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery
kV	Kilovolt

# **1 Einleitung – Hintergrund**

## **1.1 Entwicklung und Anwendungsgebiete verschiedener Hochfrequenzkoagulationstechniken**

### **1.1.1 Erste Anwendung elektrischer Koagulationsmethoden**

Mitte des 19. Jahrhunderts wurde die Operationstechnik der Galvanokaustik durch den Breslauer Mediziner Albrecht Theodor Middeldorpf entwickelt. Mit galvanischem Strom konnte ein dünner Platindraht zum Glühen gebracht werden. Zum einen konnten nun größere Gefäße gezielt durch die Hitze einwirkung ligiert werden, zum anderen konnte Gewebe mit einem wesentlich geringeren Blutverlust durchtrennt werden. Die neue innovative Technik wurde insbesondere bei der Abtragung von polypoiden Tumoren eingesetzt [3].

### **1.1.2 Entwicklung der Hochfrequenzchirurgie**

Der nächste chirurgische Fortschritt bei der Entwicklung von blutstillenden Techniken war die Erkenntnis, dass ein Stromfluss durch den Körper drei Wirkungen im Gewebe zeigt.

Diese sind: 1) Nervenstimulation, 2) Elektrolyse als chemischer Effekt und 3) Erwärmung des Gewebes als thermischer Effekt. Anfang des 20. Jahrhunderts entwickelte William T. Bovie eine neue Koagulationstechnik, als man erkannte, dass durch den Einsatz von hohen Frequenzen eine Erwärmung und Austrocknung des Gewebes erzielt werden kann, während die Effekte der Nervenstimulation und Elektrolyse dabei sehr gering sind (Im modernen operativen Setting werden Frequenzen zwischen 300 kHz und 4 MHz verwendet. Erst bei dem Einsatz von Frequenzen unterhalb von 300 kHz besteht das Risiko einer neuralen Reizung.) [1, 4]. Dadurch konnten Blutgefäße erstmals sicher verschlossen werden. Die Technik wurde unter dem Begriff „Elektrochirurgie“ bekannt. Heutzutage findet sie in fast allen chirurgischen Disziplinen Anwendung und hat

den Einsatz von Ligaturen oder der aufwändigen Anwendung von Gewebekleber stark reduziert.

Bei der Elektrokoagulation wird zwischen zwei grundlegenden Anwendungsarten unterschieden, die im Folgenden kurz beschrieben werden.

Bei der **monopolaren Elektrochirurgie** fließt der Strom von der Aktivelektrode auf dem Weg des geringsten Widerstandes zur Neutralelektrode. Diese ist dem Patienten möglichst großflächig aufgeklebt. Da in nächster Nähe zur Aktivelektrode die höchste Stromdichte herrscht, kommt es hier zum stärksten thermischen Effekt. Durch die große Kontaktfläche der Neutralelektrode mit der Haut des Patienten können hier hohe Stromdichten vermieden werden. Ein thermischer Effekt kann somit verhindert werden [1, 5].

Der Stromfluss bei der **bipolaren Koagulationstechnik** findet im Gegensatz dazu nur zwischen zwei gegeneinander isolierten Elektroden statt.

Nachteile dieser Operationstechniken sind die zum Teil starke Karbonisation des Gewebes und das potentielle Verkleben des Gewebes mit den Elektroden. Beim Öffnen der Branchen des Instrumentes besteht die Gefahr des Einreißens des Gewebes, welches eine erneute Blutung als Konsequenz haben kann. Die dadurch notwendige nochmalige Koagulation führt zu einer großflächigeren Traumatisierung des Gewebes [6].

## **1.2 Die Argonplasma-Koagulation – Eine kontaktlose monopolare Koagulationstechnik**

Ende der Siebzigerjahre wurde die Argonplasma-Koagulation (APC) für die abdominale Chirurgie zur Blutstillung von parenchymatösen Geweben entwickelt [7].

Die Argonplasma-Koagulation ist ein kontaktloses monopolarer Hochfrequenzverfahren. Argongas wird beim Austritt aus der Sonde, welche ungefähr 5 - 7 mm über die zu koagulierenden Strukturen gehalten wird, ionisiert. Die Ionen fließen über das Argonplasma auf dem Weg des geringsten Widerstandes ins Gewebe und erzeugen dort den gewünschten thermischen

Effekt. Im Gegensatz zur normalen monopolen Hochfrequenzchirurgie findet kein Kontakt zwischen der Sonde und dem Gewebe statt. Die Gefahr des Verklebens des Instruments mit den koagulierten Strukturen besteht bei der APC somit nicht.

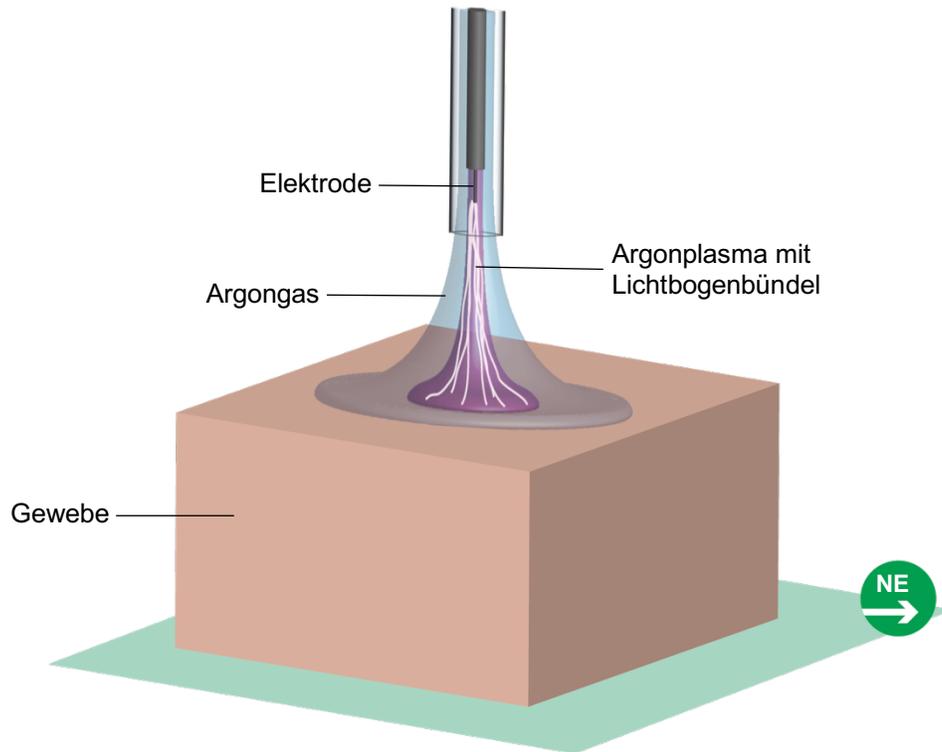
Erste Studien in Tiermodellen konnten zeigen, dass der thermische Gewebeeffekt der Argonplasma-Koagulation, bei gleichem Energieeintrag, mit der monopolen Koagulation vergleichbar ist [8]. In darauffolgenden klinischen Studien verschiedener Fachdisziplinen konnte die APC als eine schnelle und effiziente Methode der Blutstillung beschrieben werden, wobei sie anderen Techniken der Koagulation nicht unterlegen war [9-11].

Durch die Entwicklung flexibler APC-Sonden konnte die Koagulationsmethode erstmals 1991 in der Endoskopie angewandt werden. Mit der Argonplasma-Koagulation konnten nicht nur Blutungen im gastrointestinalen und tracheo-bronchialen System sicher gestillt werden, sondern es waren auch die Abtragung von Tumoren, Polypen und malignen Gewebeproliferationen nach Stentimplantation möglich. Durch das kontaktlose Verfahren konnten beispielsweise Komplikationen, wie das Verkleben der Elektrode (bei monopolarer Koagulation) mit dem Gewebe und die dadurch verstärkte thermische Nekrose, verhindert werden [12].

Zeitgleich wurden in tierexperimentellen Studien erstmals laparoskopische Cholezystektomien unter Verwendung der Argonplasma-Koagulation durchgeführt. Postoperativ konnte keine erhöhte Komplikationsrate festgestellt werden [13]. In den darauffolgenden Jahren folgten klinische Studien, die eine erfolgreiche laparoskopische Anwendung der APC im Fach der Gynäkologie zeigen konnten. Angewandt wurde die Technik insbesondere bei der Ablation von Endometrioseherden, bei der Tumormassenreduktion bei Ovarialkarzinomen, sowie zur Adhäsionolyse [10, 14].

Heute findet die Argonplasma-Koagulation große Anwendung in der Gastroenterologie. Hier wird sie zur Ablation von Barrett-Mukosa, zur Hämostase und zur Devitalisierung von Restadenomen eingesetzt. Des Weiteren wird die APC bei der Freilegung überwachsener Stents und der Behandlung von Zenker-

Divertikeln verwendet [15-19]. Gleichmaßen findet die Argonplasma-Koagulation in der tracheobronchialen Endoskopie Anwendung. Auch hier können mit Hilfe der APC Blutungen gestillt, Stents rekanalisiert und oberflächliche Tumoren abgetragen werden [20, 21].



#### **Abbildung 1: Aufbau einer APC-Sonde**

Dargestellt ist der Vorgang des Energieeintrags von einer APC-Sonde in das Gewebe über ionisiertes Argongas (Argonplasma). NE: Neutralelektrode (Abbildung mit freundlicher Genehmigung aus dem Bilderarchiv der Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Deutschland, übernommen)

In der Gynäkologie findet die Argonplasma-Koagulation bislang keine standardmäßige Anwendung. Ein mögliches Anwendungsgebiet wird in der Eradikation von oberflächlicher Endometriose und der Destruktion von peritonealer Tumoraussaat gesehen.

### **1.3 Gewebeeffekt der monopolaren Hochfrequenztechniken**

Bei der monopolaren HF-Koagulationstechnik fließt der Strom vom chirurgischen Instrument, der Aktivelektrode, zur Neutralelektrode. Diese ist dem Patienten meist

aufgeklebt und sollte möglichst großflächig sein, um Verbrennungen an der Haut zu vermeiden.

Bei der Erhitzung des Gewebes wird zwischen endogener und exogener Wärmeerzeugung unterschieden. Endogene Wärme entsteht beim Übertritt des Stromflusses von der Aktivelektrode in das Gewebe. Durch die relativ kleine Kontaktfläche zwischen Kontaktelektrode und Gewebe und dessen viel schlechterer Leitfähigkeit im Vergleich zur metallischen Aktivelektrode erfolgt eine Umwandlung der Energie in Hitze. Die Konsequenz ist das Verdampfen des Zellwassers und das Schrumpfen des Gewebes. Die Weiterleitung der **endothermisch** erzeugten Hitze ist wichtig, um einen Koagulationseffekt in tieferen Schichten zu erzielen. Ein Schneideeffekt wird durch die endogene Konversion nicht erzielt [1, 2].

Bei der exogenen Konversion erfolgt der thermische Effekt über elektrische Lichtbögen, welche von der Aktivelektrode ins Gewebe ziehen. Damit können Temperaturen von über 300°C generiert werden. Mit dieser Technik können Strukturen geschnitten und vaporisiert werden [1, 2].

#### **Technische Generator-Spezifikationen:**

Abgesehen von der sogenannten Soft-Koagulation, bei der nur die endogene Konversion wirkt, sind bei allen anderen Modalitäten (Schnitt, Forced Koagulation, Argonplasma-Koagulation) beide Formen der Konversion in unterschiedlicher Gewichtung am Effekt beteiligt [2].

Die Stromdichte nimmt unterhalb der Elektrode im Gewebe zum Quadrat des Abstands ab. Dadurch entsteht ein Temperaturprofil im Gewebe, wobei die Temperatur mit der vierten Potenz zum Elektrodenabstand abnimmt [22]. (Bei blutigen Operationsbedingungen vergrößert sich das Koagulationsareal, als Konsequenz der besseren Leitfähigkeit des Stromes.) So lassen sich in histologischen Schnitten nach Koagulation verschiedene Schichten der Gewebeschädigung erkennen [2].

$$T \sim \frac{1}{d^4}$$

**Abbildung 2: Abhängigkeit der Temperatur im Gewebe zum Abstand des HF-Instruments**

Dargestellt ist die Proportionalität der Temperatur im Gewebe abhängig vom Abstand des HF-Instruments. T: Temperatur, d: Abstand im Gewebe zum HF-Instrument

Je nach Operationssituation kann eine unterschiedlich hohe Temperatur im Gewebe erwünscht sein. Für eine effektive Blutstillung müssen Temperaturen zwischen 70 und 100 °C erreicht werden. Dies führt zur Verdampfung des intrazellulären Wassers mit gleichzeitiger Schrumpfung des Gewebes. Damit kann eine effektive irreversible Okklusion von Gefäßen erzielt werden. Um mit Hochfrequenzchirurgie einen Schneideeffekt erzielen zu können, müssen Temperaturen um 500 °C generiert werden.

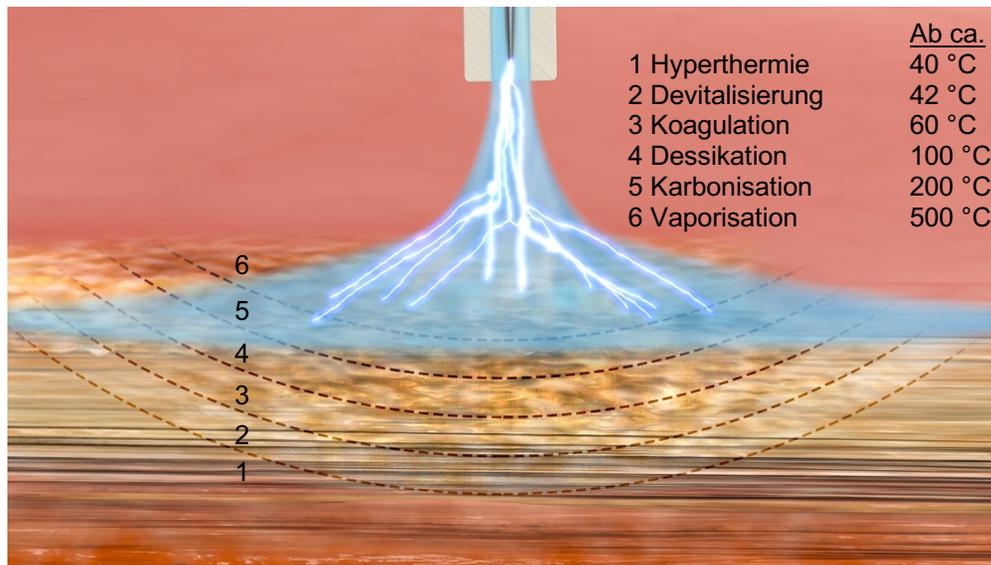
Ab Temperaturen von 200 °C tritt durch das Verbrennen der Strukturen der unerwünschte Effekt der Karbonisation ein. Karbonisiertes Gewebe leitet Strom sehr schlecht und erschwert somit eine weitere Koagulation. Zudem führt karbonisiertes Gewebe zu einer verstärkten Immunreaktion, welche den Heilungsprozess verzögern kann [23]. Aus diesen Gründen sollte versucht werden, den Effekt der Karbonisation auf ein Minimum zu reduzieren [1, 2].

<b>Temperatur</b>	<b>Gewebeeffekt</b>
ab ca. 500 °C	Vaporisation (Verdampfung des Gewebes) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Entsteht beim Zünden von elektrischen Lichtbögen</li> <li>- Schneideeffekt</li> </ul>
ab ca. 200 °C	Karbonisation
ab ca. 100 °C	Dessikation <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verdampfung des intra- und extrazellulären Wassers</li> <li>- Schrumpfung des Gewebes</li> </ul>
ab ca. 60 °C	Koagulation <ul style="list-style-type: none"> <li>- Umwandlung von Kollagenen zu Glukose</li> <li>- Klebeffekt</li> <li>- Hämostase</li> </ul>
ab ca. 42 °C	Devitalisierung (irreversible Zellschädigung)
ab ca. 40 °C	Hyperämie (reversibler Effekt, abhängig von der Dauer)

### **Tabelle 1: Erzeugte Temperaturen und deren Effekt auf das Gewebe**

Die Tabelle zeigt die durch HF-chirurgische Instrumente erzeugbaren Temperaturen und deren Effekte auf das Gewebe [1, 2].

Durch unterschiedliche Aufsätze und die Auswahl verschiedener Modi am Generator, kann die „konventionelle“ monopolare Hochfrequenzchirurgie vielseitig eingesetzt werden. In der Gynäkologie findet die Technik bei der Exzision von Endometriose, bei Hysterektomien, Konisationen, operativen Hysteroskopien und in der Mamma-Chirurgie Verwendung. Der Gewebeeffekt der Koagulation ist eher punktuell als flächig. Mit der Argonplasma-Koagulation hingegen wird eher eine gleichmäßige oberflächliche Gewebedestruktion erzielt.



**Abbildung 3: Graphische Darstellung der Gewebefeffekte bei monopolarer Energieeintrag (Argonplasma-Koagulation)**

Dargestellt sind die unterschiedlichen Effekte, die monopolare Hochfrequenzchirurgie (in dieser Abbildung Argonplasma-Koagulation) im Gewebe auslöst, abhängig von der Stromdichte und dem Abstand zur Aktivelektrode [1, 2]. (Abbildung mit freundlicher Genehmigung aus dem Bilderarchiv der Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Deutschland, übernommen)

### 1.3.1 Problematik der Gewebeschädigung bei der Anwendung von monopolarer Hochfrequenzchirurgie

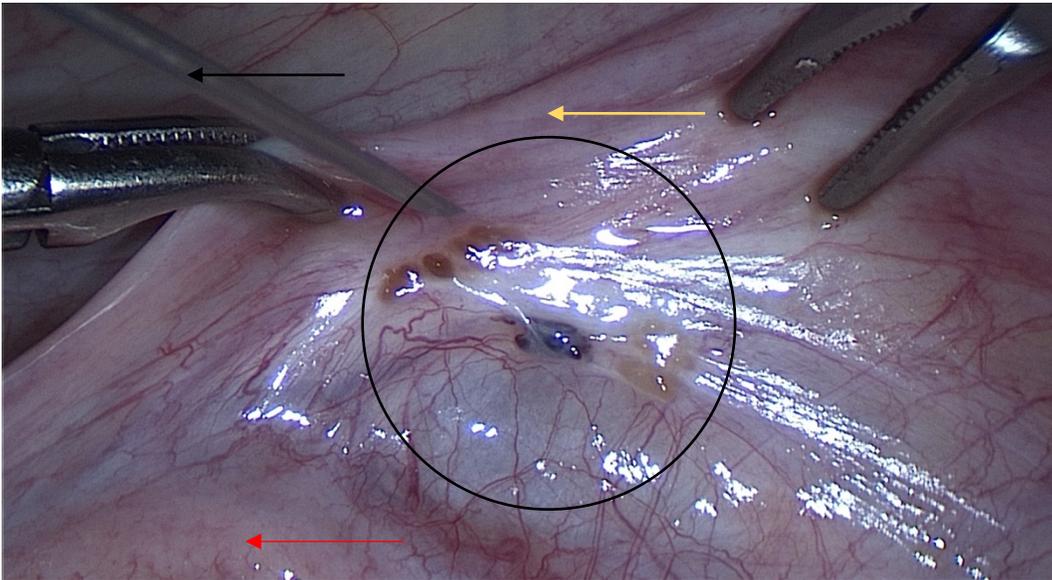
Die Schwierigkeit bei der Anwendung monopolarer Koagulationstechniken besteht darin, im Zielgewebe den gewünschten thermischen Effekt zu erzielen und gleichzeitig den Kollateralschaden in angrenzenden Gewebeschichten zu minimieren. Die Devitalisierung des Gewebes beginnt schon bei 42 °C. Dieser Effekt wird mit bloßem Auge nicht erkannt und kann unabsichtlich zu einem größeren Koagulationsareal führen, als dies erwünscht ist. Eine tierexperimentelle Studie der eigenen Arbeitsgruppe konnte zudem zeigen, dass die Eindringtiefe des thermischen Schadens bei monopolarer Koagulationstechniken bei ähnlichem Energieeintrag stark variieren kann [24]. Auch in klinischen Studien werden monopolare Koagulationstechniken aufgrund der zum Teil fehlenden Präzision als Risikofaktor für eine Schädigung eng benachbarter Strukturen und postoperativer Komplikationen beschrieben [25-27]. Es ist somit viel chirurgische Erfahrung nötig,

um die Eindringtiefe der Gewebedestruktion abschätzen zu können. Die fehlende Präzision kann insbesondere bei Eingriffen in Regionen mit kompakt aneinander liegenden anatomischen Strukturen problematisch sein.

### **1.3.2 Das Prinzip der Gewebeunterspritzung zur Distanzierung und Schonung tiefer liegender Strukturen**

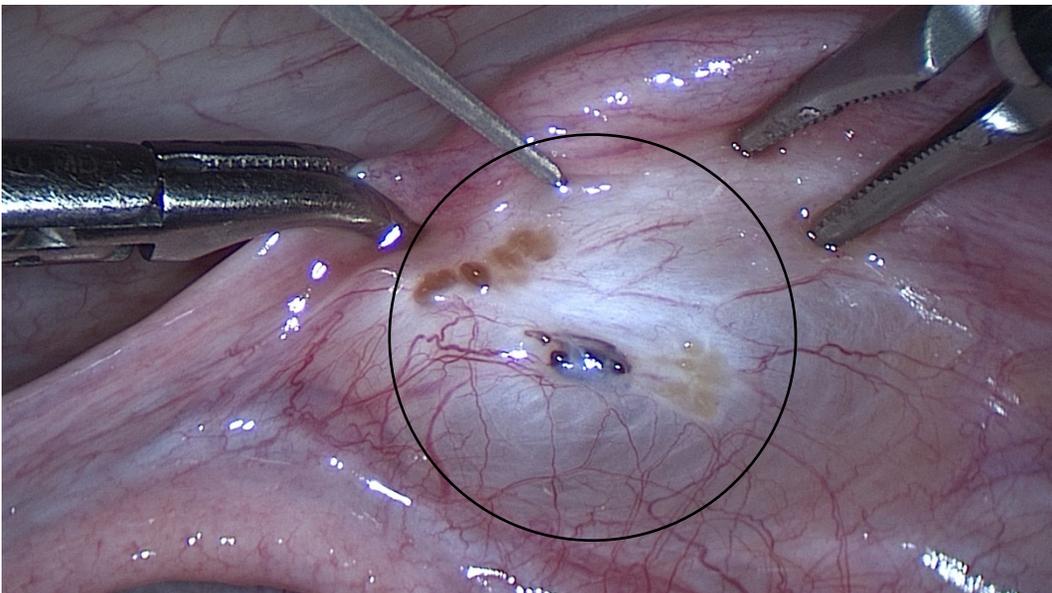
Um die Eindringtiefe der Koagulation besser kontrollieren zu können, wurde in den letzten Jahren insbesondere in der Gastroenterologie der Effekt von Instrumenten zur submukosalen Unterspritzung mit verschiedensten Lösungen untersucht (beispielsweise: physiologische Kochsalzlösung, physiologische Kochsalzlösung mit Adrenalin und Wasser mit einem 20 prozentigen Gehalt von Dextrose) [28-31]. Das Abheben der Mukosa von den darunterliegenden Schichten ermöglicht eine sicherere Destruktion und Entfernung von erkranktem Gewebe bei gleichzeitiger Schonung der tiefer gelegenen Strukturen vor thermischem Schaden. Das Risiko von unbeabsichtigter Muskeldestruktion und postoperativen Strikturen der Muskulatur kann damit reduziert werden [32].

In chirurgischen Disziplinen findet die Gewebeunterspritzung mit Kochsalzlösung ebenfalls Anwendung. Es handelt sich hierbei um ein rein mechanisches Verfahren, um die Präparation zu erleichtern. Auch hier kann die physiologische Kochsalzlösung beispielsweise mit Adrenalin kombiniert werden um Blutungen zu reduzieren. Angewandt (jedoch nicht standardmäßig) wird die Technik in der Gynäkologie bei der Kolporrhaphie der Scheidenwand, der Exzision von Endometriose und Myomen, der Exstirpation von Ovarialzysten, und bei der Distanzierung des Gebärmutterhalses von der Blase bei Hysterektomien.



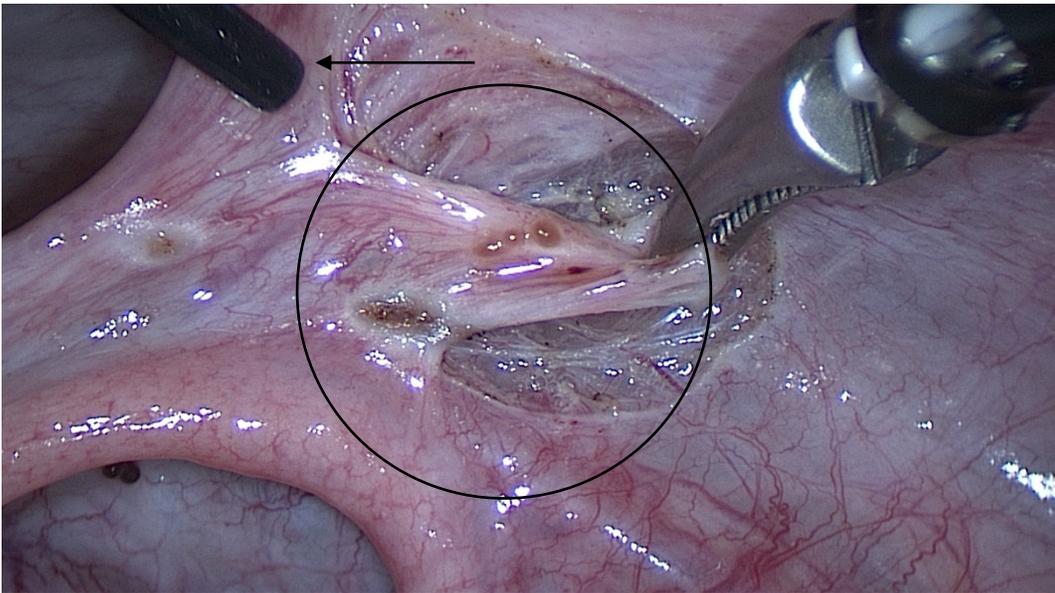
**Abbildung 4: Unterspritzung eines peritonealen Endometrioseherdes**

Dargestellt ist die Unterspritzung (mit physiologischer Kochsalzlösung) eines peritonealen Endometrioseherdes (gek. durch den schwarzen Kreis) mit Hilfe einer scharfen Kanüle (schwarzer Pfeil), zwischen der rechten Tube (roter Pfeil) und dem Ligamentum teres uteri (gelber Pfeil). (Abbildung mit freundlicher Genehmigung aus dem Bilderarchiv von Prof. Jörg Keckstein übernommen)



**Abbildung 5: Elevierter peritonealer Endometrioseherd nach Unterspritzung**

Dargestellt ist der ödematös elevierte peritoneale Endometrioseherd (gek. durch schwarzen Kreis) nach Unterspritzung mittels physiologischer Kochsalzlösung. (Abbildung mit freundlicher Genehmigung aus dem Bilderarchiv von Prof. Jörg Keckstein übernommen)



**Abbildung 6: Exzision des peritonealen Endometrioseherdes**

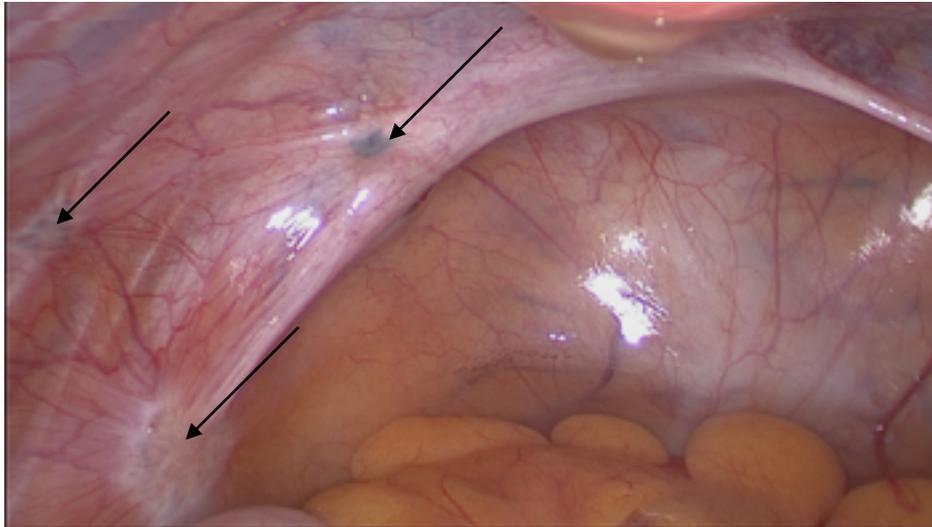
Dargestellt ist die Exzision des zuvor unterspritzten Endometrioseherdes (gek. durch den schwarzen Kreis) mit Hilfe einer monopolaren Nadel (schwarzer Pfeil). (Abbildung mit freundlicher Genehmigung aus dem Bilderarchiv von Prof. Jörg Keckstein übernommen)

**1.4 Technische Weiterentwicklung: Hybrid-Argonplasma-Koagulation – eine Kombination der Argonplasma-Koagulation mit Wasserstrahl-Unterspritzung**

Bei der sogenannten Hybrid-Argonplasma-Koagulation (HybridAPC) handelt es sich um ein neu entwickeltes Instrument, welches die Technik der Wasserstrahl-Unterspritzung und die der APC in einem Gerät kombiniert. Das Instrument verbindet den positiven gewebeschützenden Effekt eines Wasserkissens mit den oben beschriebenen Vorteilen der kontaktlosen Argonplasma-Koagulation. Entwickelt wurde das Instrument für die Gastroenterologie, insbesondere für die Ablation von Barrett-Mukosa [32, 33].

Intraabdominell wurde der Gewebeeffekt einer subperitonealen Wasserstrahlunterspritzung zur Distanzierung von Gewebeschichten mit anschließender Argonplasma-Koagulation noch nicht untersucht. Eine mögliche Indikation wäre die Destruktion von peritonealer Endometriose. Hierbei handelt es sich um endometroides Gewebe, welches oberflächlich auf dem Peritoneum

wächst. Wie reguläre Uterusschleimhaut menstruieren die Zellverbände im Zyklus der Frau und können für zyklusabhängige Schmerzen und Infertilität ursächlich sein [34]. Durch das nur superfizielle Wachstum des erkrankten Gewebes ist eine Unterspritzung des Herdes und die anschließende Koagulation mithilfe der HybridAPC-Sonde gut vorstellbar.



**Abbildung 7: Peritoneale Endometrioseherde in unterschiedlichen Stadien im kleinen Becken**

Auf der Abbildung sind peritoneale Endometrioseherde (durch Pfeile gekennzeichnet) im Bereich des linken Sacrouterinligaments, sowie der linken Ovarialloge zu erkennen. (Abbildung mit freundlicher Genehmigung aus dem Bilderarchiv von Prof. Jörg Keckstein übernommen)

## **1.5 Reduktion von postoperativen Adhäsionen – eine bis heute nicht befriedigend geklärte Problematik**

### **1.5.1 Physiologie des Peritoneums und Prinzip der Heilung eines Gewebedefektes**

Das Peritoneum ist eine einschichtige, aus Mesothel bestehende seröse Membran, welche mit einem viszeralen und einem parietalen Blatt die Bauchhöhle auskleidet. Die durch das Epithel sezernierte Flüssigkeit ermöglicht ein fast reibungsloses Gleiten der intraabdominell gelegenen Organe gegeneinander [35]. Zudem sind die Epithelzellen durch die Sezernierung von Plasminogenaktivatoren in der Lage, einen antithrombotischen Effekt auf der Peritonealoberfläche zu erzielen [36]. Durch die Ausschüttung von proinflammatorischen Mediatoren wie Interleukin 8 und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  sind peritoneale Mesothelzellen auch an der Aktivierung von Lymphozyten und Monozyten beteiligt [37]. Die submesotheliale Schicht besteht aus lockerem kollagenhaltigem Bindegewebe, in welches Gefäße und Nerven eingebettet sind [38]. Insbesondere das parietale Blatt des Peritoneums ist durch die dichte Innervierung besonders wichtig für die Vermittlung von Schmerzempfindungen [39].

Nach einem traumatischen Reiz auf das Peritoneum erfolgt die Heilung des Defektes, unabhängig von dessen Größe, in einem relativ kurzen Zeitraum von 5 bis 10 Tagen [40]. Der Schaden am Mesothel löst die Exsudation von Fibrin aus, welches sich im Verlauf zu einem dichten Netz ausbildet. In den darauffolgenden 12 Stunden wandern vermehrt polymorphe Granulozyten in die Wundfläche ein. 24 Stunden später wird das Zellbild von Makrophagen dominiert [40]. Diese bedecken den Peritonealdefekt nach zwei Tagen fast vollständig. In tieferen Schichten entwickeln sich primitive mesotheliale Vorläuferzellen, welche teilweise durch Tight Junctions und Desmosome miteinander verbunden sind. Fünf Tage nach dem Trauma hat sich eine einschichtige Mesothelschicht ausgebildet. Weitere zwei Tage später zeigt sich mikroskopisch eine diskontinuierliche Basalmembran, die sich im Laufe der nächsten 48 Stunden vollständig ausbildet und sich mit den

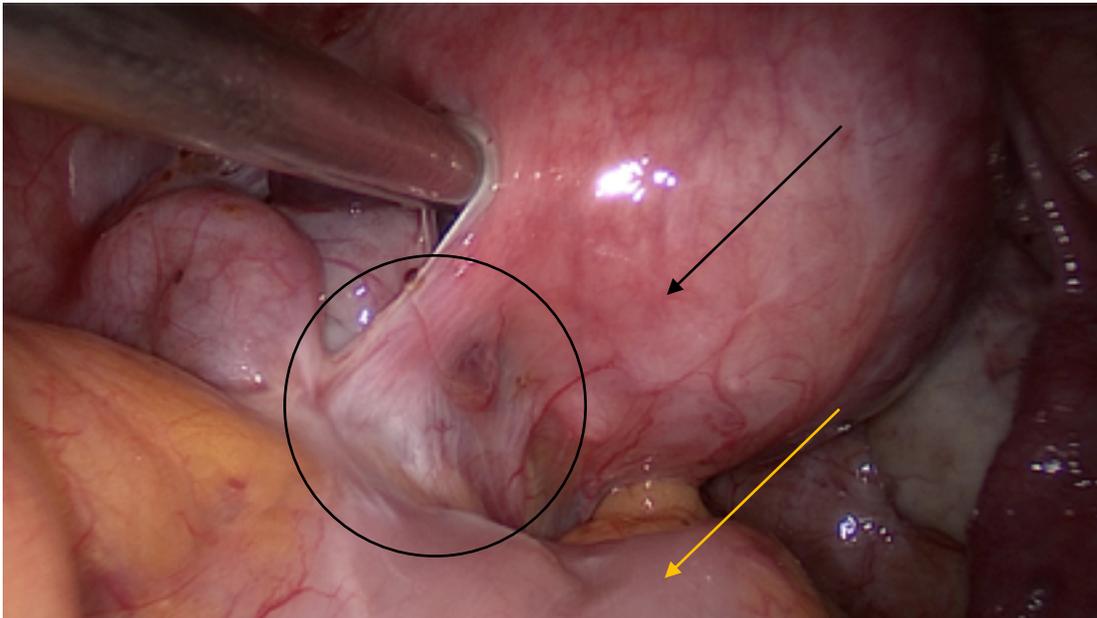
Mesothelzellen verankert. In der Wundfläche organisieren sich Fibroblasten, die untereinander durch Kollagenfasern verbunden sind und deren Zellachsen sich parallel zur Wundoberfläche ausrichten [23, 41].

### **1.5.2 Adhäsionsätiologie**

Unter dem Begriff Adhäsionen versteht man die Verbindung verschiedener peritonealer Oberflächen innerhalb der Bauchhöhle durch bindegewebige, narbige Stränge. Diese können unterschiedliche Organsysteme aneinander binden oder von diesen zur Bauchwand ziehen [42]. In der Gynäkologie sind insbesondere die Verwachsungen zwischen Darm, den inneren Geschlechtsorganen und der Beckenwand von Bedeutung.

Verwachsungen können entweder kongenital bestehen oder sich im Laufe des Lebens entwickeln. Angeborene Adhäsionen entwickeln sich während der Organogenese, bleiben meist asymptomatisch und werden oft zufällig im Zuge von Operationen diagnostiziert. Eine der häufigsten kongenitalen Adhäsionen ist beispielsweise das Anhaften des Sigmas an der linken Beckenwand [43, 44].

Erworbene Adhäsionen können durch Traumatisierungen des Peritoneums unterschiedlicher Genese (chirurgisch/traumatisch, inflammatorisch) verursacht werden. Postmortale Untersuchungen an Patienten konnten eine Prävalenz von inflammatorisch bedingten Adhäsionen von 28 % feststellen [45]. Insbesondere Peritonitiden, Endometriose, Bestrahlung und Peritonealdialyse können mit entzündlichen Adhäsionen assoziiert sein [44]. Im Vergleich dazu konnte gezeigt werden, dass sich Verwachsungen nach Operationen in bis zu 93 % der Fälle ausbilden [45, 46]. Während angeborene und post-inflammatorische Adhäsionen nur in seltenen Fällen symptomatisch werden, ist dies bei postoperativen Verwachsungen durchaus häufiger der Fall [47].



**Abbildung 8: Postinflammatorischer Adhäsionssitus**

Dargestellt sind durch Endometriose induzierte Verwachsungen (gekennzeichnet durch den Kreis), welche vom Uterus (schwarzer Pfeil) zum Sigma (gelber Pfeil) ziehen. (Abbildung mit freundlicher Genehmigung aus dem Bilderarchiv von Prof. Jörg Keckstein übernommen)

**1.5.3 Pathophysiologie der peritonealen Adhäsionsentstehung**

Den primären Reiz für die Ausbildung von erworbenen Adhäsionen stellt eine Verletzung der mesothelialen Oberfläche dar, welche zur Freilegung oder Zerstörung der Basalmembran führt. Das Trauma am Peritoneum kann nicht nur durch chirurgische Maßnahmen, sondern auch durch die Exposition mit reizenden Stoffen oder Fremdkörpern endogenen (Urin, Gallenflüssigkeit) und exogenen (Netze, Bauchtücher, Dialyseflüssigkeit) Ursprungs, Austrocknung (laparoskopische Eingriffe) oder Kontamination mit Mikroorganismen (endogenen oder exogenen Ursprungs) verursacht werden [48].

Die Verletzung des Peritoneums verursacht eine Entzündungsreaktion, welche ein hämo-seröses, stark fibrinhaltiges Exsudat verursacht. Der Überzug der Wundfläche mit Fibrin, stellt einen grundlegenden Prozess in der Heilung des Defekts dar. Unter physiologischen Bedingungen wird diese Schicht durch die fibrinolytische Aktivität der mesothelialen Zellen abgebaut. Für die adhäsionsfreie Heilung des peritonealen Defekts ist die zeitnahe Auflösung des Fibrinbelags durch

die fibrinolytische Aktivität der mesothelialen Zellen sehr wichtig. Größere Wundflächen, ausgeprägte Ischämie und eine ineffiziente fibrinolytische Aktivität begünstigen ein verlängertes Bestehen des Fibrinbelags. Dies fördert wiederum das Einwandern von Fibroblasten und Blutgefäßen, die eine Umstrukturierung des Wundbelages induzieren und somit benachbarte Organe innerhalb der Bauchhöhle durch bindegewebige Stränge als Defektheilung „aneinanderhaften“ lassen [49-54].

#### **1.5.4 Diagnostik**

Eine ausführliche Anamnese über die Symptome der Patientin oder des Patienten kann Hinweise auf mögliche abdominelle Adhäsionen liefern. Die Verwendung hochauflösender bildgebender Verfahren, wie des funktionellen Cine-MRT oder des hochauflösenden Ultraschalls kann unter Umständen indirekte Hinweise auf Verwachsungen liefern (im MRT zeigt sich eine verminderte Verschiebung der Darmschlingen zueinander bei Anwendung des Valsalva Manövers) [55, 56]. Die Aussage dieser Verfahren hierzu ist aber oft zu unsicher und findet aus diesem Grund in der klinischen Routine kaum Anwendung. Die definitive Diagnose von intraabdominellen Adhäsionen wird meist erst im Zuge eines operativen Eingriffes gestellt.

#### **1.5.5 Klinische Aspekte der postinflammatorischen und postoperativen Adhäsionsausbildung**

Verwachsungen müssen nicht zeitnah nach den Eingriffen symptomatisch werden, sondern können auch erst nach Jahren oder Jahrzehnten zu Komplikationen führen [46]. Die Symptome sind häufig unspezifisch und können von Patient zu Patient stark variieren. Chronische Unterbauchschmerzen, Meteorismus, Probleme bei der Verdauung und Stuhlunregelmäßigkeiten können unter anderem auch durch Adhäsionen bedingt sein [44, 57]. Postoperative Verwachsungen sind in 65-75 % der Fälle die Ursache für Dünndarmobstruktionen. Insbesondere Operationen im Unterbauch und Becken mit großen Peritonealdefekten erhöhen das Risiko für diese schwerwiegende Komplikation [46].

Ein Adhäsionssitus kann bei weiteren Eingriffen das Vorgehen erschweren, die Operationszeit verlängern und das Risiko von Komplikationen erhöhen sowie ein minimalinvasives Vorgehen erschweren oder sogar unmöglich machen [58].

Verwachsungen im Bereich des kleinen Beckens sind mit einem Anteil von 15-20 % auch die häufigste Ursache für die sekundäre Sterilität von Frauen. Adhäsionen im Bereich der Ovarien und der Tuben können die Beweglichkeit der Tuben einschränken oder diese sogar mechanisch verschließen. Eine solche Pathologie erhöht auch das Risiko einer Extrauterin gravidität [59, 60].

### **1.5.6 Maßnahmen zur Prävention von Adhäsionen**

Die Prävention der Adhäsionsentstehung beginnt schon während der Operation durch den vorsichtigen und schonenden Umgang mit dem Gewebe. Durch das Beachten bestimmter intraoperativer Einflussgrößen, welche die Entstehung von Adhäsionen begünstigen können, kann die Inzidenz und die Schwere der Adhäsionen reduziert werden. Am Darm sollten Serosaverletzungen vermieden werden. Zudem sollte der Kontakt von Fremdmaterialien mit dem Peritoneum auf ein Minimum beschränkt werden (intraperitoneale Nähte reduzieren; möglichst wenig Kontakt von Tupfern mit dem Peritoneum; Verwendung von puderfreien Handschuhen). Nekrotisches oder entzündlich verändertes Gewebe sollte reseziert werden. Ebenso sollte durch den gezielten Einsatz von Elektrokautern das Ausmaß des thermischen Schadens auf das Gewebe auf ein Minimum reduziert werden, denn eine starke Karbonisation des Gewebes korreliert positiv mit der Ausbildung von Adhäsionen. Trotzdem sollte auf eine genaue Blutstillung geachtet werden [58, 61, 62].

Neben einem subtilen chirurgischen Vorgehen besteht die Möglichkeit der Applikation von festen oder flüssigen (gelförmigen) Barrieren auf peritoneale Wundflächen am Ende der Operation. Dadurch soll die Wundheilung der verletzten Oberflächen ohne Anhaften an anderen Organstrukturen ermöglicht und die Ausbildung von Adhäsionen vermieden werden [44]. Alternativ besteht die Möglichkeit der medikamentösen Therapie durch lokal oder systemisch

angewendete Reagenzien. Diese versuchen an unterschiedlichen Stellen in den Pathomechanismus der Adhäsionsentstehung einzugreifen: Reduktion des primären Peritonealschadens; Verringerung der Fibrinbildung; Verstärkung der Fibrinolyse; Vermeidung der Kollagenablagerung [62].

### **Maßnahmen zur Adhäsionsprophylaxe**

Intraoperativ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vermeidung von Serosaverletzungen des Darmes</li> <li>- Minimierung des Kontaktes von Fremdmaterialien mit dem Peritoneum</li> <li>- Entfernung von nekrotischem und entzündlich verändertem Gewebe</li> <li>- Minimierung der Karbonisation von Gewebe bei der Koagulation</li> <li>- genaue Blutstillung</li> </ul>
Mechanische Barrieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>- flüssig (gelförmig)</li> <li>- fest</li> </ul>
Medikamentöse Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- lokal</li> <li>- systemisch</li> </ul>

### **Tabelle 2: Maßnahmen zur Adhäsionsprophylaxe**

In der Tabelle sind unterschiedliche Maßnahmen zur Adhäsionsprophylaxe aufgelistet.

## **1.6 Etablierung gewebeschonender Operationsmethoden zur Minimierung der Adhäsionsausbildung – Vorarbeiten der Arbeitsgruppe**

Angesichts des zum Teil unpräzisen thermischen Effekts von monopolarer Koagulationstechniken und der bis heute unbefriedigend geklärten Problematik der postoperativen Adhäsionsentstehung, mitverursacht durch eine zum Teil übermäßige Traumatisierung des Gewebes beim Einsatz von Diathermie, beschäftigt sich die Arbeitsgruppe von B. Krämer et. al. mit der experimentellen Untersuchung schonenderer und präziserer chirurgischer HF-Instrumente. Aufgrund der möglichen Vorteile der APC, im Vergleich zu konventionellen monopolarer HF-Instrumenten, wurde deshalb in mehreren Vorstudien der Gewebeeffekt der Argonplasma-Koagulation am Rattenperitoneum untersucht.

### **1.6.1 Erste Untersuchungen des Gewebeeffekts der Argonplasma-Koagulation am Rattenperitoneum**

In der Literatur gab es bisher keine eindeutige Aussage über den Gewebeeffekt der Argonplasma-Koagulation am Rattenperitoneum in Bezug auf die Gewebeschädigung und die postoperative Adhäsionsgenität. Bei einer Versuchsgruppe von  $n = 10$  Tieren wurden thermische Läsionen mit unterschiedlich hohem Energieeintrag ( $45 \pm 3\text{J}$  versus  $109 \pm 9\text{J}$ ) induziert. Bei beiden Gruppen konnten am 10. postoperativen Tag Adhäsionen festgestellt werden. Es konnte aber gezeigt werden, dass ein höherer Energieeintrag zu signifikant tieferen und großflächigeren Läsionen mit einer höheren Adhäsionsinzidenz, im Vergleich zur Versuchsgruppe mit niedrigem Energieeintrag, führt [63].

### **1.6.2 Argonplasma-Koagulation versus Aerosolplasma-Koagulation**

Die darauffolgende Studie verglich die neu entwickelte Aerosolplasma-Koagulation (AePC) mit der konventionellen Argonplasma-Koagulation in Bezug auf die gleichen Aspekte der Gewebetraumatisierung am Rattenperitoneum wie die vorherige Studie. Bei der AePC tritt aus der Sonde neben dem Argongas auch

Wasser aus. Durch den Kontakt des dünnen Wasserstrahls mit dem Gas wird dieses zerstäubt und es entsteht ein Aerosol aus Argongas, kleinen Wassertropfen und Wasserdampf. Histologisch konnten signifikant weniger Adhäsionen bei durch Aerosolplasma-Koagulation induzierten Läsionen nachgewiesen werden. Des Weiteren zeigte sich histologisch kein signifikanter Unterschied bezüglich der Tiefe des thermischen Schadens. Jedoch konnte eine stärkere Karbonisation in der Gruppe der konventionellen APC nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung wäre der kühlende und befeuchtende Effekt des Aerosolplasmas auf das Peritoneum. Hierdurch ließen sich Austrocknung und Karbonisation der peritonealen Strukturen reduzieren [64].

### 1.6.3 Argonplasma-Koagulation versus monopolare Kontakt-Koagulation

In einer dritten Studie wurde der Gewebeeffekt der APC mit dem der monopolaren Kontakt-Koagulation bei gleichem Energieeintrag verglichen. Zwar zeigten sich signifikant weniger Adhäsionen im Vergleich zu monopolarer Kontakt-Koagulation, jedoch verblieb die Adhäsionsausbildungrate bei immer noch 50 %. Unabhängig von der Technik konnte eine große Varianz der Eindringtiefe festgestellt werden [24].

**Zusammengefasst führen also folgende Arbeiten zur Fragestellung der hier vorgelegten Dissertation:**

	APC mit unterschiedlicher Energie [63]	Gewebeeffekte am Peritoneum
<b>Vorarbeiten</b>	AePC vs. APC [64]	
	APC vs. MCC [24]	
<b>Zielsetzung der Arbeit (Vgl. 1.7)</b>	Wasserstrahl-Unterspritzung Wasserstrahl-Unterspritzung mit APC (=Hybrid-APC)	

**Tabelle 3: Vorarbeiten und Zielsetzung der aktuellen Arbeit**

In der Tabelle werden die Vorarbeiten und die Fragestellungen der Arbeit chronologisch aufgelistet.

## **1.7 Zielsetzung der Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit sollen also zunächst der Gewebeeffekt der alleinigen Wasserstrahl-Unterspritzung und dann der Gewebeeffekt der Wasserstrahl-Unterspritzung mit anschließender Argonplasma-Koagulation anhand einer tierexperimentellen Studie untersucht werden.

### **1.7.1 Auswirkungen der alleinigen Wasserstrahl-Unterspritzung auf das Peritoneum – Rationale**

Wie oben bereits angeführt kann der Effekt der Gewebedissektion durch ein Wasserkissen in anderen chirurgischen Disziplinen das operative Vorgehen erleichtern, risikoärmer gestalten und den postoperativen Verlauf verbessern. Während im gastrointestinalen Trakt die Wasserstrahl-Unterspritzung keine negativen Langzeitkonsequenzen hat, wurde der Gewebeeffekt am Peritoneum bislang noch nicht untersucht. Ein möglicher positiver gewebeschonender Effekt der Unterspritzung während einer Koagulation, könnte irrelevant sein, falls die Unterspritzung allein schon einen traumatischen und adhäsigen Reiz für das Peritoneum darstellt. Aus diesem Grund wurde im ersten Teil der Studie, *der alleinige Effekt der Wasserstrahl-Unterspritzung am Rattenperitoneum untersucht*.

### **1.7.2 Auswirkungen der Hybrid-Argonplasma-Koagulation auf das Peritoneum – Rationale**

Ergebnisse aus vorausgegangenen Studien konnten zeigen, dass die APC in gewissen Aspekten konventionellen Koagulationstechniken überlegen ist. Gepaart mit dem potentiell schonenden Effekt des Wasserkissens könnte gezielter mit APC koaguliert werden und möglicherweise die postoperative Adhäsionsausbildungsraten gesenkt werden.

Der zweite Teil der Studie untersuchte deshalb den Gewebeeffekt von Wasserstrahl-Unterspritzung mit anschließender Argonplasma-Koagulation. Die Ergebnisse der vorausgegangenen Studien der Arbeitsgruppen mit APC, welche die Faktoren der Adhäsionsentstehung untersuchten, legen nahe, dass die

vielseitigen Vorteile der HybridAPC-Anwendung im Gastrointestinaltrakt auch in der Peritonealhöhle einen positiven Effekt auf die Koagulation und die postoperative Adhäsionsentstehung haben könnten.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Standardisiertes Vorgehen im Tierexperiment**

Die Durchführung der Operationen erfolgte unter den immer gleichen, standardisierten Rahmenbedingungen.

### **2.2 Versuchstiere und Versuchstierhaltung**

Für die Versuchsreihe wurden 24 weibliche, nicht trächtige Wistar-Ratten (genaue Typisierung: Crl:WI) mit einem Gewicht von 250-300 Gramm von Charles River (Charles River Laboratories, Erkrath, Deutschland) bezogen. Die Versuchstiere waren während der ganzen Versuchsreihe in der Tierhaltung der medizinischen Fakultät Tübingen (Röntgenweg 11, Tübingen) untergebracht. Die Tiere wurden bei einer Temperatur von  $21\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ , einer Luftfeuchtigkeit von  $55\% \pm 10\%$  und einem festen Tag-Nacht-Rhythmus unter künstlicher Beleuchtung von 12/12 Stunden gehalten. Die Ratten waren maximal zu viert in Käfigen vom Typ IV (1354G Eurostandard Type IV cages, Tecniplast Deutschland GmbH, Hohenpreisenberg, Germany) untergebracht. Der Boden der Käfige war mit  $5 \times 5 \times 1$  mm großen Holzspänen (Abedd - Lab and Vet Service GmbH, Österreich) bedeckt. Während der ganzen Versuchsreihe hatten die Tiere freien Zugang zu Trinkwasser und Futter in Form von Pellets (10 mm Pellets, Provimi Kliba AG, Kaiseraugst, Schweiz). Um den Versuchstieren eine Akklimatisierung in der Tierhaltung zu ermöglichen, wurden die ersten Operationen erst 10 Tage nach deren Eintreffen durchgeführt.

Die Eingriffe wurden alle im Operationssaal des Tierschutzbeauftragten der Universität Tübingen (Calwerstraße 7/4) unter Aufsicht und Anleitung der Tierärzte durchgeführt. Die Verlegung der Versuchstiere in den Operationssaal erfolgte bereits einen Tag vor dem Eingriff, um den Tieren die Möglichkeit der Beruhigung und Adaptation in den neuen Räumlichkeiten zu geben.

Nach den Operationen wurden die Tiere für 24 Stunden einzeln in Käfigen vom Typ III (1291H Eurostandard Typ III, Tecniplast Deutschland GmbH, Hohenpreisenberg, Deutschland) untergebracht, um die gegenseitige Verletzung der noch frischen Laparotomiewunde zu vermeiden. Nach dem ersten postoperativen Tag wurden die Tiere wieder in einem Typ IV Käfig zusammengeführt und noch für einen weiteren Tag überwacht. Danach erfolgte die Rückverlegung in die Tierhaltung, in der die Tiere bis zur Euthanasierung beim Second Look (nach n = 10 Tagen) verblieben.

## **2.3 Operation**

### **2.3.1 Vorbereitung und Narkose**

Eingeleitet wurde die Operation bei allen Versuchstieren mittels Isofluran, welches mit einem speziell für tiermedizinische Eingriffe konzipierten Verdampfers zugeführt wurde. Nach dem Einschlafen der Tiere wurde eine Drei-Komponenten-Narkose, bestehend aus Fentanyl 0,0005 mg/kg + Midazolam 2,0 mg/kg + Medetomidin 0,15 mg/kg, intraperitoneal appliziert. Während der Eingriffe atmeten alle Tiere spontan. Im nächsten Schritt folgte die Rasur der Tiere mit Hilfe eines elektrischen Rasierers (Favorita II, Aesculap, Deutschland) am Bauch zur Freilegung des OP-Feldes und am Rücken zur Ermöglichung des Stromflusses zur Kontaktelektrode. Vor Beginn der Eingriffe wurden die Reflexe der Tiere überprüft, um eine ausreichende Tiefe der Narkose gewährleisten zu können. Außerdem wurde Augensalbe aufgetragen, um das Austrocknen der Augen während der Narkose zu verhindern. Während der Operation lagen die Versuchstiere auf einer auf 38 °C erwärmten Heizmatte. Das OP-Areal wurde mittels Octenisept-Lösung desinfiziert.

### **2.3.2 Allgemeines chirurgisches Vorgehen**

Alle Eingriffe wurden von demselben Operateur mit puderfreien Handschuhen unter aseptischen Bedingungen durchgeführt.

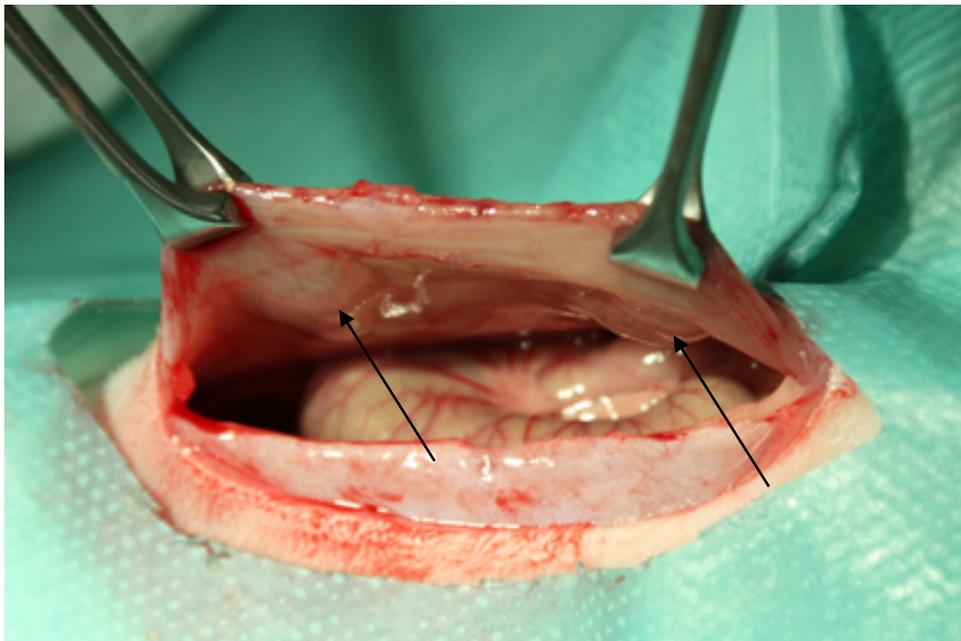
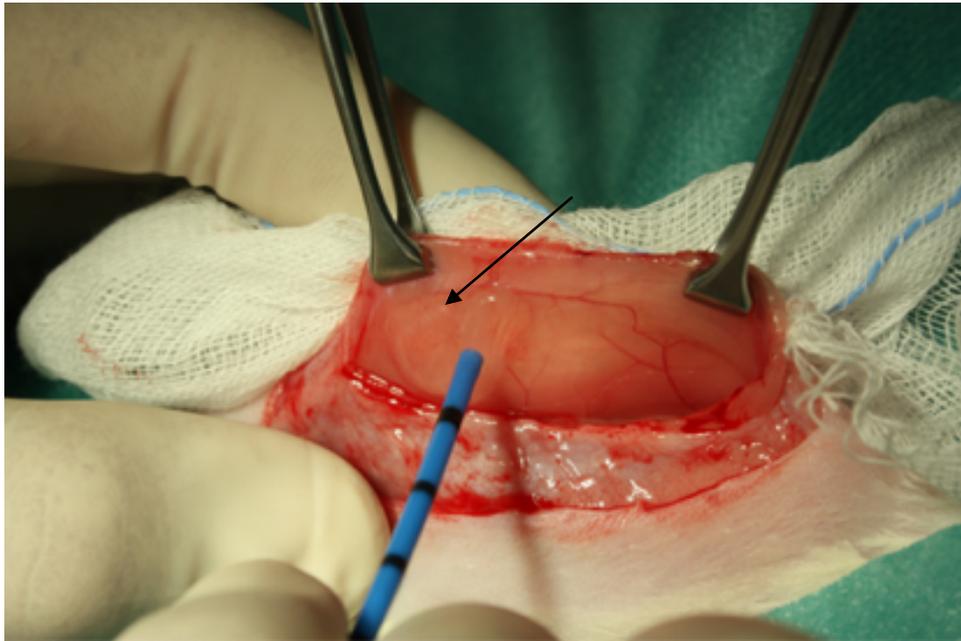
Nach der medianen Inzision mittels Skalpell, erfolgte die stumpfe Abpräparation der Haut von der darunterliegenden Fett- und Muskelschicht mittels Schere. Nach erfolgreicher Darstellung der Linea Alba wurde entlang dieser die Bauchhöhle mittels Skalpell und Präparierschere eröffnet. Im nächsten Schritt wurden die Muskulatur und das Peritoneum mit Hilfe von zwei Klemmen fixiert. Am Peritoneum der einen Bauchwandinnenseite wurden mit Hilfe der HybridAPC-Sonde lediglich zwei Wasserkissen gesetzt (Unterspritzung). Auf der anderen Seite wurde nach Unterspritzung eine umschriebene thermische Läsion auf den von den Wasserkissen abgehobenen Strukturen gesetzt.

Die Zuteilung der beiden Behandlungsmöglichkeiten zur jeweiligen Seite erfolgte durch Randomisierung. Nach erfolgreicher Anwendung beider Verfahren wurde im ersten Schritt das Peritoneum und die Muskelschicht mit Vicryl 5-0 mit Einzelstichen verschlossen. Das subkutane Fettgewebe und die Haut wurden mit einer fortlaufenden Naht adaptiert (Fettgewebe: Vicryl 5-0, Haut Vicryl 4-0). Anschließend wurde ein Fibrinkleber auf die Naht appliziert.

### **2.3.3 Spezielles chirurgisches Vorgehen: Unterspritzung des Peritoneums mit isotoner Kochsalzlösung**

Im ersten Schritt wurde die HybridAPC Sonde (HybridAPC-Applikator, flexibel,  $\varnothing$  2,3mm, Länge 190 mm, Ref. No. 20150-015, Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Deutschland; Generator: VIO 300D, V2.1.4, Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Deutschland) mit leichtem Druck auf das Peritoneum und die darunterliegende Muskulatur aufgesetzt. Die Unterspritzung mit isotoner Kochsalzlösung erfolgte durch Aktivierung des ERBE Jet2 (Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Germany). Es wurde ein Effekt zwischen 10 und 15 am ERBE Jet2 gewählt. Pro Läsion wurde die Menge der isotonischen Kochsalzlösung so angepasst, dass vergleichbar große Wasserkissen entstanden. Pro Versuchstier und Seite wurden zwei Wasserkissen gesetzt. Abschließend erfolgte die fotografische Dokumentation (Canon EOS 350D, Canon Inc., Tokyo, Japan) der

Herde. Zur Bestimmung der Wasserkissengröße wurde eine Metallscheibe mit einer Fläche von  $4 \text{ mm}^2$  verwendet.

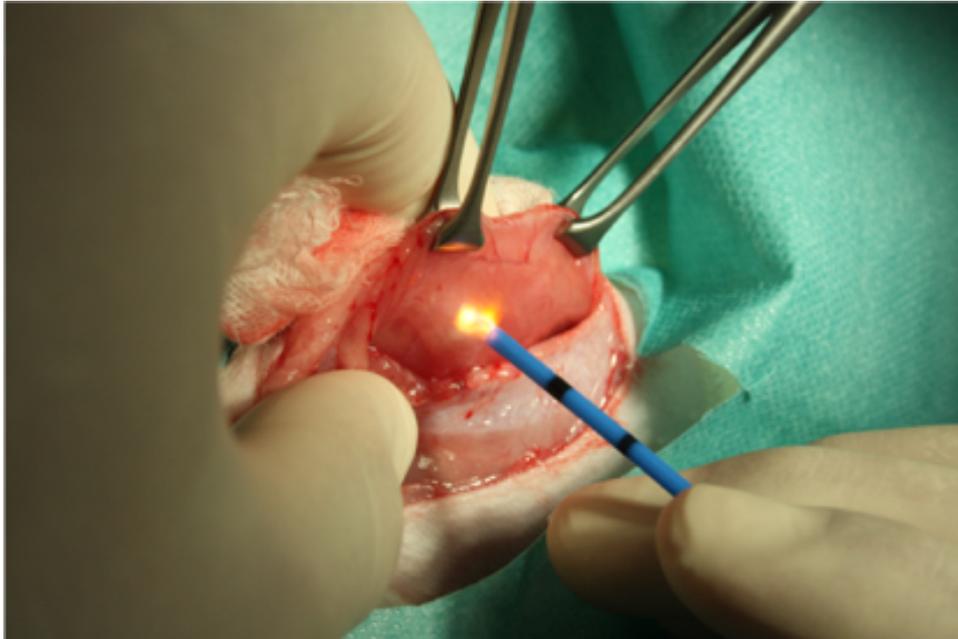


**Abbildung 9: Setzen des Wasserkissens am Peritoneum**

Dargestellt ist das Setzen des ersten von zwei Wasserkissen auf der einen Seite der Bauchwand mittels HybridAPC-Sonde (erstes Bild). Das Instrument wird hierbei mit leichtem Druck auf das Gewebe gehalten. Das zweite Bild zeigt die Bauchwand nach zwei Unterspritzungen. Alle Elevationen sind mit einem Pfeil gekennzeichnet.

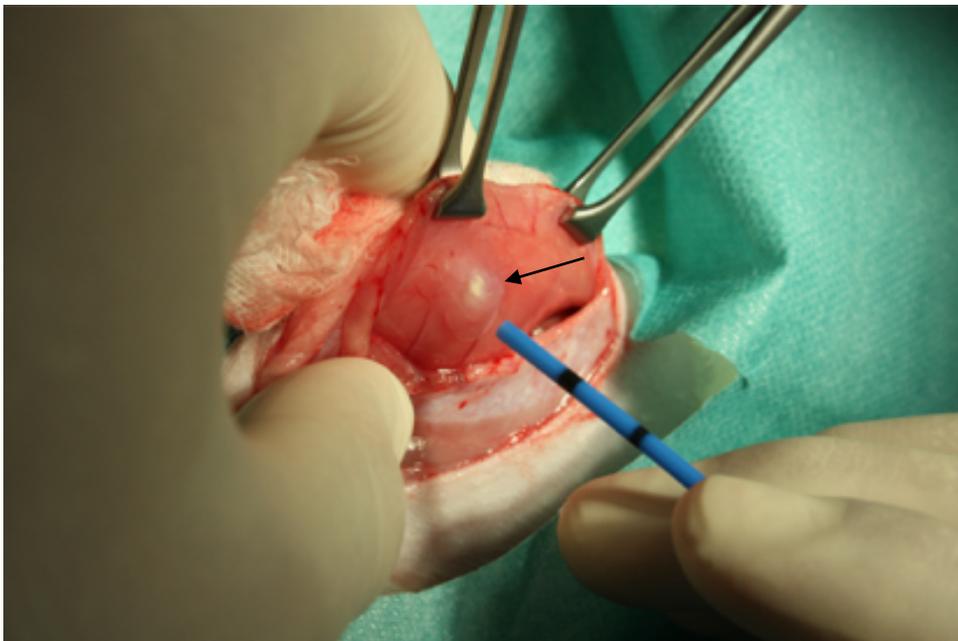
#### **2.3.4 Spezielles chirurgisches Vorgehen: Unterspritzung des Peritoneums mit anschließender Argonplasma-Koagulation**

Nach der oben beschriebenen Unterspritzung erfolgte auf der entsprechend randomisierten Seite die Argonplasma-Koagulation mit der gleichen Sonde. Hierbei wurde das Instrument mit einem Abstand von 2-3 mm über dem Wasserkissen gehalten. Bei der Koagulation wurde die Einstellung „APC-Mode PULSED APC“ Effekt 1 mit einer Leistungseinstellung von 25 W und einem Argonfluss von 0,8 l/min verwendet. Pro Herd betrug die Aktivierungszeit  $7 \pm 1$  HF-Impulse, um einen ungefähren Energieeintrag von 100 J zu erzielen. Pro Versuchstier und Seite wurden zwei Läsionen gesetzt. Im Anschluss erfolgte die fotografische Dokumentation der Herde. Auch hier erfolgte die Abschätzung der Koagulationsfläche mit Hilfe der Metallscheibe ( $4 \text{ mm}^2$ ). Während der Applikation erfolgte die Messung der elektronischen Parameter (Spannung, Strom, Leistung, Energieeintrag) mit Hilfe des VIO-Doku System (Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Deutschland) und über ein Speicheroszilloskop (Teledyne LeCroy, Chestnut Ridge, New York, USA).



**Abbildung 10: Setzen einer APC Läsion bei vorangegangener Unterspritzung**

Dargestellt ist das Setzen einer peritonealen Läsion mittels APC. Die flexible Sonde wird dabei ca. 3 mm über dem zu koagulierenden Gewebe gehalten.



**Abbildung 11: HybridAPC Läsion**

Dargestellt ist die Bauchwand eines Versuchstieres nach Unterspritzung mit anschließender Argonplasma-Koagulation. Der Pfeil kennzeichnet die Läsion.

## 2.4 Postoperative Versorgung der Tiere

Nach Beendigung der Operation wurde allen Tieren 4ml Ringerlactat zur Rehydrierung und 0,5 ml Metamizol (50 mg/ml) subkutan injiziert. 30 Minuten nach Operationsende folgte die Gabe des Antidots (Flumazenil 0,2 mg/kg; Atipamezol: 0,75 mg/kg). Nach weiteren 30 Minuten erfolgte die erste Gabe Buprenorphin (0,05 mg/kg). Im sechs Stunden-Intervall wurde über 48 Stunden postoperativ Buprenorphin verabreicht. Zudem erfolgte eine regelmäßige Wundkontrolle bei allen Tieren. Klaffende oder durch die Tiere postoperativ selbst geöffnete Wunden wurden unter Kurznarkose wieder verschlossen.

## 2.5 Second Look – Operation zur Bewertung des Gewebeeffekts

Am 10. Tage postoperativ erfolgte die Euthanasierung der Tiere mittels CO<sub>2</sub>. Nach der Eröffnung der Bauchhöhle erfolgte die Fotodokumentation der beiden Bauchwände. Das Ausmaß und die Qualität der Adhäsionen wurden von einem davor nicht an den Operationen beteiligten Operateur bewertet. Hierzu wurde ein in der Literatur etablierter 4-stufiger Score verwendet [65].

Grad	Qualität der Adhäsionen
1	avaskulär
2	filmig vaskulär
3	dicht vaskulär
4	Adhäsion mit Einschluss von intraabdominalen Organen

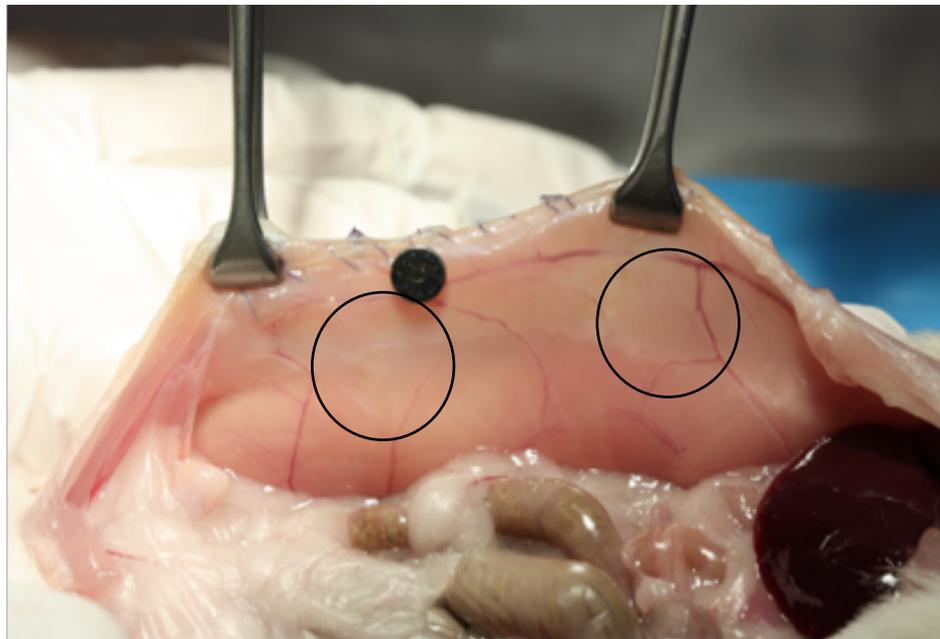
**Tabelle 4: Adhäsionsscore**

Die Tabelle zeigt den in der Literatur etablierten Score zur Klassifizierung der Qualität von Adhäsionen, welcher in dieser Studie verwendet wurde.



**Abbildung 12: Postoperative Adhäsion, induziert durch eine HybridAPC Läsion**

Die Abbildung zeigt eine filmig-vaskularisierte Adhäsion zum Omentum am 10. Tag postoperativ, induziert durch Unterspritzung mit anschließender Argonplasma-Koagulation.



**Abbildung 13: HybridAPC Läsionen am 10. Tag postoperativ**

Dargestellt sind, durch zwei Kreise markiert, zwei Hybrid APC Läsionen am 10. Tag postoperativ, welche keine Adhäsionen ausbildeten. Die 4mm<sup>2</sup> große Metallscheibe diente als Größenreferenz bei der digitalen Ausmessung der Bilder.

## 2.6 Histologische Auswertung der Läsionen

Anschließend wurden die Läsionsbereiche großflächig exzidiert, in 4,5 % Phosphat gepufferter Formalinlösung fixiert und in Paraffin eingebettet. Die histologische Auswertung erfolgte durch das pathologische Institut der Universität Tübingen, Abteilung Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. Es wurden Haematoxylin-Eosin (HE) und Masson-Trichrom-Färbungen verwendet. Bilder der Schnitte wurden mit Hilfe eines Zeiss Axio Scope Mikroskops (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Jena), einer Progress C10 Kamera und der Imagic Image Access Software, Version 6.39 (Imagic AG, Glattbrugg, Schweiz) aufgenommen. Histologisch erfolgte eine Untersuchung der Läsionen in Bezug auf die Qualität, sowie den Ausprägungsgrad von möglichen Entzündungsreaktionen. Hierbei wurde zwischen *akuter/florider* und *chronischer* Entzündung unterschieden. Während bei der akuten/floriden Entzündungsreaktion neutrophile Granulozyten das Zellbild dominieren, sind bei der chronischen Entzündungsreaktion hauptsächlich Lymphozyten und Plasmazellen vorzufinden. Die Einteilung der Entzündungsreaktion erfolgte semiquantitativ in vier Stufen.

<b>Grad der Entzündungsreaktion</b>	
keine	Keine oder nur vereinzelte Entzündungszellinfiltrate
gering	schütterere vereinzelte Entzündungsinfiltrate
mäßig	mäßig dichtes Entzündungsinfiltrat
deutlich	dichtes Entzündungsinfiltrat

### **Tabelle 5: Einteilung der akuten und chronischen Entzündung in unterschiedliche Schweregrade**

Dargestellt ist die bei der histologischen Auswertung verwendete Einteilung der Präparate in Bezug auf die akute und chronische Entzündungsreaktion.

Des Weiteren wurden histologisch Fremdkörperreaktionen und Karbonisationsreaktionen bewertet. Die Auswertung der histologischen Schnitte erfolgte

verblindet durch denselben Pathologen (Dr. M. Scharpf, Institut für Pathologie und Neuropathologie der Universitätsklinik Tübingen).

## **2.7 Änderungsanzeige**

Bei der histologischen Untersuchung der Unterspritzungsläsionen der ersten Versuchstiere konnte histologisch nicht festgestellt werden, in welcher anatomischen Schicht sich das Wasserkissen intraoperativ ausgebildet hatte. Es zeigten sich intakte Peritoneal- und Muskelstrukturen ohne Zeichen einer Traumatisierung. Zudem waren die HybridAPC-Läsionen im Vergleich zu APC Läsionen aus vorherigen Studien (bei gleichem Energieeintrag) schwieriger wiederzufinden und schienen besser verheilt zu sein. Um die Lokalisation des Flüssigkeitspolsters im Gewebe während der Operation bestimmen zu können und um den thermischen Schaden der HybridAPC mit der konventionellen APC zu vergleichen, sollte ein Versuchstier direkt nach der Intervention euthanasiert werden. Im Anschluss sollten die Läsionen histologisch untersucht werden. Da dieses Vorgehen nicht dem ursprünglichen Studiendesign entsprach, wurde eine Änderungsanzeige beim Regierungspräsidium beantragt (Änderungsanzeige zu F1/15). Nach der Genehmigung des Antrags wurden bei einem Versuchstier auf einer Seite der Bauchwand drei Läsionen mit APC und auf der anderen Seite drei Läsionen mit HybridAPC gesetzt. Anschließend wurde das Tier euthanasiert und das Gewebe histopathologisch untersucht.

## **2.8 Komplikationen**

Während der Studie mussten zwei Versuchstiere vor der geplanten Second Look-Operation euthanasiert werden. Eines der beiden Tiere eröffnete durch Autokanibalismus die Naht mit konsekutiv schwerwiegender Peritonitis, sodass es euthanasiert werden musste. Das andere Versuchstier erlitt durch die Argonplasmakoagulation eine thermische Darmschädigung, sodass die Euthanasierung der Wistar-Ratte durch eine intrakardiale Barbiturat-Injektion erfolgen musste.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Auswertung der technischen Parameter

##### 3.1.1 Unterspritzungsvolumen bei reiner Unterspritzung und bei Hybrid-Argonplasma-Koagulation

Bei der alleinigen Unterspritzung wurden  $851 \pm 291$   $\mu$ l Kochsalzlösung unter das Peritoneum gespritzt.

Bei der Anwendung der HybridAPC lag das Volumen bei  $790 \pm 353$   $\mu$ l.

##### 3.1.2 Energieeintrag bei Hybrid-Argonplasma-Koagulation

Der Energieeintrag der HybridAPC lag bei  $106 \pm 10,7$  J, bei  $7 \pm 1$  HF Impulsen.

#### 3.2 Makroskopische Auswertung des Situs bei Second Look nach n = 10 Tagen

##### 3.2.1 Adhäsionsausbildungsrate bei peritonealer Wasserstrahl-Unterspritzung und bei Hybrid-Argonplasma-Koagulation

Bei 22 Tieren wurden insgesamt 44 Wasserkissen und 44 HybridAPC Läsionen gesetzt. In der Gruppe der reinen Unterspritzung kam es zu keiner Ausbildung von Adhäsionen (0 von 44). Bei den insgesamt 44 HybridAPC Läsionen wurde 1 Adhäsion dokumentiert. Mit Fischers exaktem Test konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=1.00$ ) in der Adhäsionsbildungsrate zwischen HybridAPC und der reinen Unterspritzung festgestellt werden. Zur Klassifikation der Adhäsionen wurde der in der Literatur etablierte Score verwendet [65].

Adhäsionsscore	0	1	2	3	4
Unterspritzung (n = 44)	44 (100%)	0 (=%)	0 (=%)	0 (=%)	0 (=%)
HybridAPC (n = 44)	43 (97,7%)	0 (100%)	1 (2,3%)	0 (=%)	0 (=%)

**Tabelle 6: Adhäsionsausbildungsrate bei peritonealer Wasserstrahl-Unterspritzung und HybridAPC Anwendung**

Die Tabelle zeigt die Häufigkeit und die Qualität von postoperativ entstandenen Adhäsionen, induziert durch alleinige Wasserstrahl-Unterspritzung und HybridAPC Anwendung



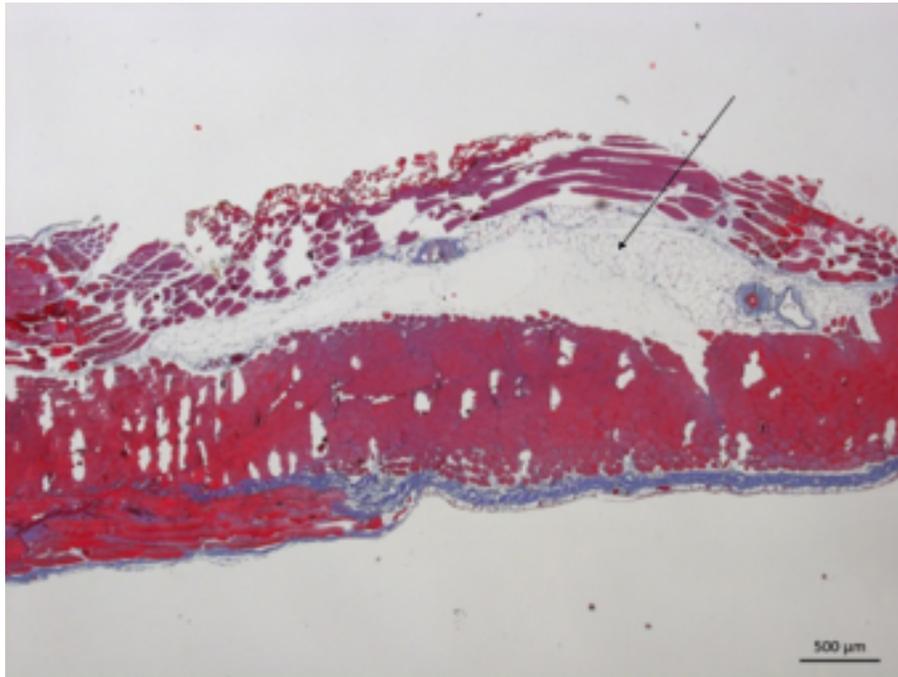
**Abbildung 14: Histologisches Bild einer Unterspritzungs-Läsion (HE-Färbung)**

Dargestellt ist das histologische Bild einer Unterspritzungsläsion ohne Anzeichen einer Entzündungsreaktion und mit intaktem Peritoneum und muskulären Strukturen am 10. postoperativen Tag. Ausgewertet und zur Verfügung gestellt von Dr. M. Scharpf (Institut für Pathologie und Neuropathologie der Universitätsklinik Tübingen).



**Abbildung 15: Histologisches Bild einer HybridAPC Läsion (HE-Färbung)**

Dargestellt ist das histologische Bild der Bauchwand am 10. postoperativen Tag, bei der nach Unterspritzung mit APC koagulierte wurde. Der schwarze Pfeil markiert eine Formation von mäßigem Granulationsgewebe. Der weiße Pfeil kennzeichnet eine mäßige Myonekrose. Der thermische Schaden reicht bis zum M. transversus abdominis. Ausgewertet und zur Verfügung gestellt von Dr. M. Scharpf (Institut für Pathologie und Neuropathologie der Universitätsklinik Tübingen).



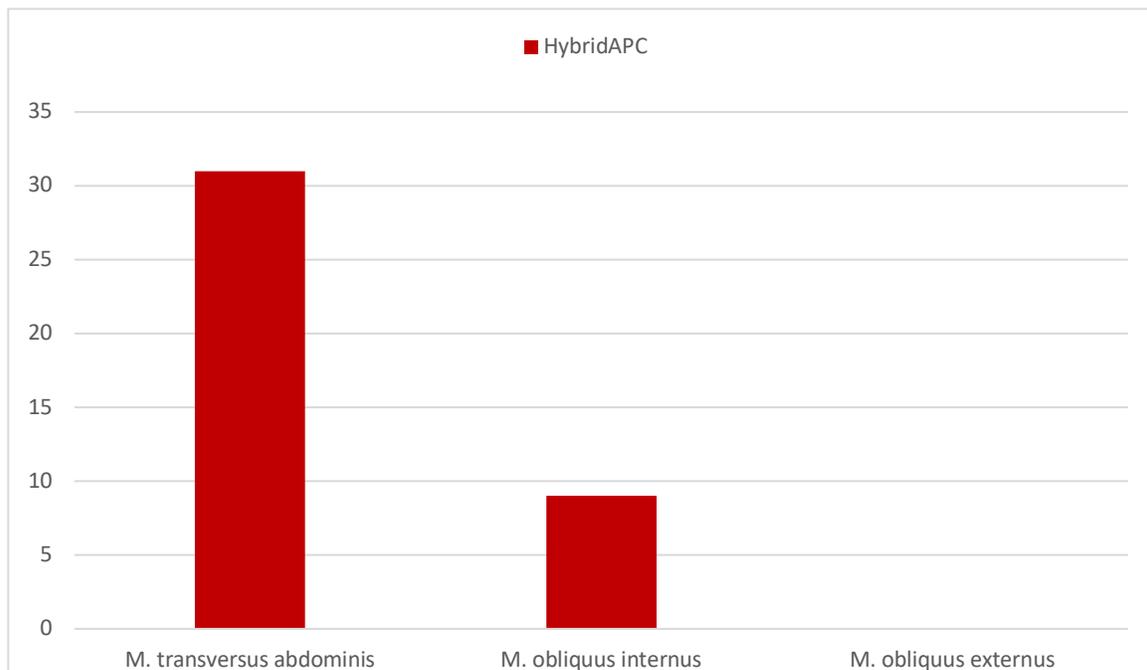
**Abbildung 16: Histologisches Bild einer HybridAPC Läsion direkt postoperativ (Masson's Trichrome Färbung)**

Dargestellt ist die histologische Aufarbeitung einer HybridAPC Läsion direkt nach der Operation. Das Gewebe für das Präparat wurde dem Tier, welches für die Änderungsanzeige verwendet wurde, entnommen. Das mit einem Pfeil gekennzeichnete Unterspritzungskissen liegt zwischen den obersten zwei Muskelschichten (M. transversus abdominis und M. obliquus internus). Am stärksten ist die Gewebeschädigung bei dieser Läsion im Bereich der Serosa/Subserosa und reicht bis zum Wasserkissen. Ausgewertet und zu Verfügung gestellt von Dr. M. Scharpf (Institut für Pathologie und Neuropathologie der Universitätsklinik Tübingen).

### 3.3 Histopathologische Auswertung der Gewebepräparate

#### 3.3.1 Eindringtiefe der Wasserstrahl-Unterspritzung und das Ausmaß des thermischen Schadens der Hybrid-Argonplasma-Koagulation

Bei einer Gesamtdicke des Peritoneums von  $1436 \pm 381 \mu\text{m}$  lag die Eindringtiefe der thermischen Schädigung bei Anwendung der HybridAPC bei  $329 \pm 123 \mu\text{m}$ . Histologisch konnte bei 31 von 40 Läsionen (77,5 %) nur eine Schädigung des Musculus transversus abdominis festgestellt werden. In den restlichen 9 Fällen (22,5 %) reichte die thermische Schädigung darüber hinaus bis zum Musculus obliquus internus abdominis. Der am nächsten zur Bauchdecke gelegene Musculus obliquus externus abdominis blieb in allen 40 Herden unverletzt. Die anatomische Eindringtiefe der reinen Unterspritzung konnte histologisch nicht bestimmt werden.



**Abbildung 17: Eindringtiefe des thermischen Schadens bei Hybrid-Argonplasma-Koagulation**

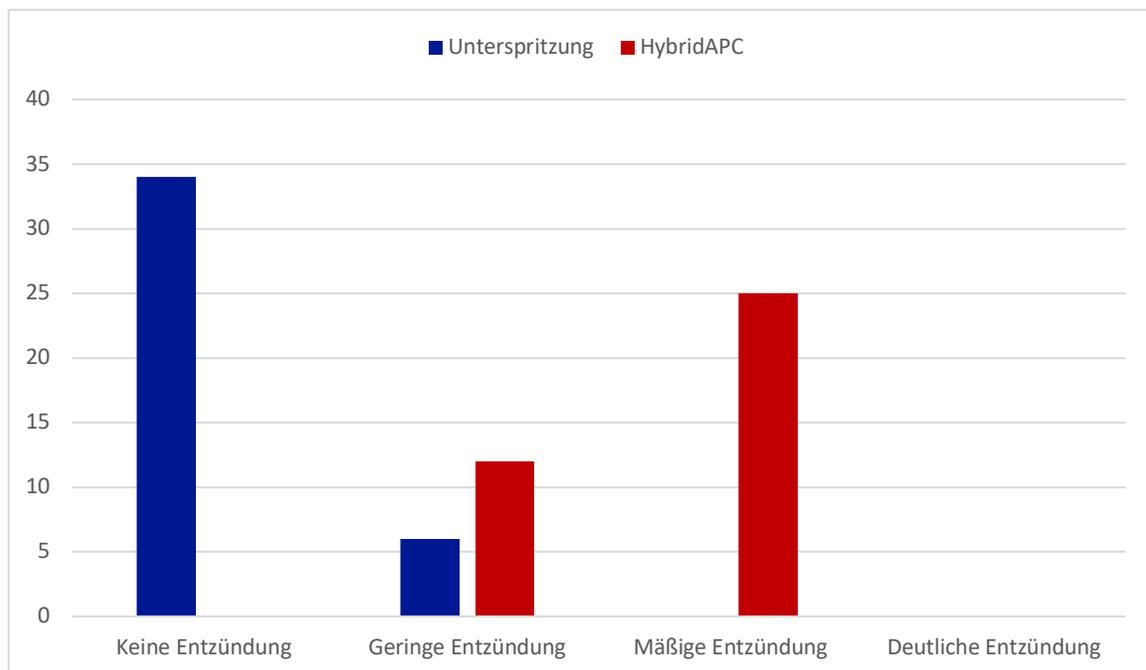
Im Diagramm ist die absolute Häufigkeit dargestellt, bis zu welcher Muskelschicht der thermische Schaden der Hybrid-Argonplasma-Koagulation reichte.

### 3.3.2 Akute Entzündungsreaktion

Weder bei der reinen Unterspritzung, noch bei der HybridAPC Anwendung konnte 10 Tage nach der Intervention eine akute Entzündungsreaktion festgestellt werden.

### 3.3.3 Chronische Entzündungsreaktion

Bei 34 von 40 Unterspritzungen (85 %) konnte keine chronische Entzündungsreaktion festgestellt werden. Die Areale der restlichen 6 Unterspritzungen (15 %) zeigten eine geringe chronische Entzündungsreaktion. Die Anwendung der HybridAPC verursachte bei 12 Läsionen (30 %) eine geringe chronische Entzündung. 25 Koagulationsareale (62,5 %) wiesen eine mäßige Entzündungsreaktion auf. Bei 3 Herden (7,5 %) konnte eine deutliche chronische Entzündung festgestellt werden. Der geclusterte Wilcoxon-Rangsummentest unter der Verwendung der Rosner-Glynn-Lee Methode bestätigt eine signifikant geringere chronische Entzündung bei der reinen Unterspritzung im Vergleich zur Anwendung der HybridAPC ( $p < 0,0001$ ) [66].



**Abbildung 18: Ausmaß der chronischen Entzündung**

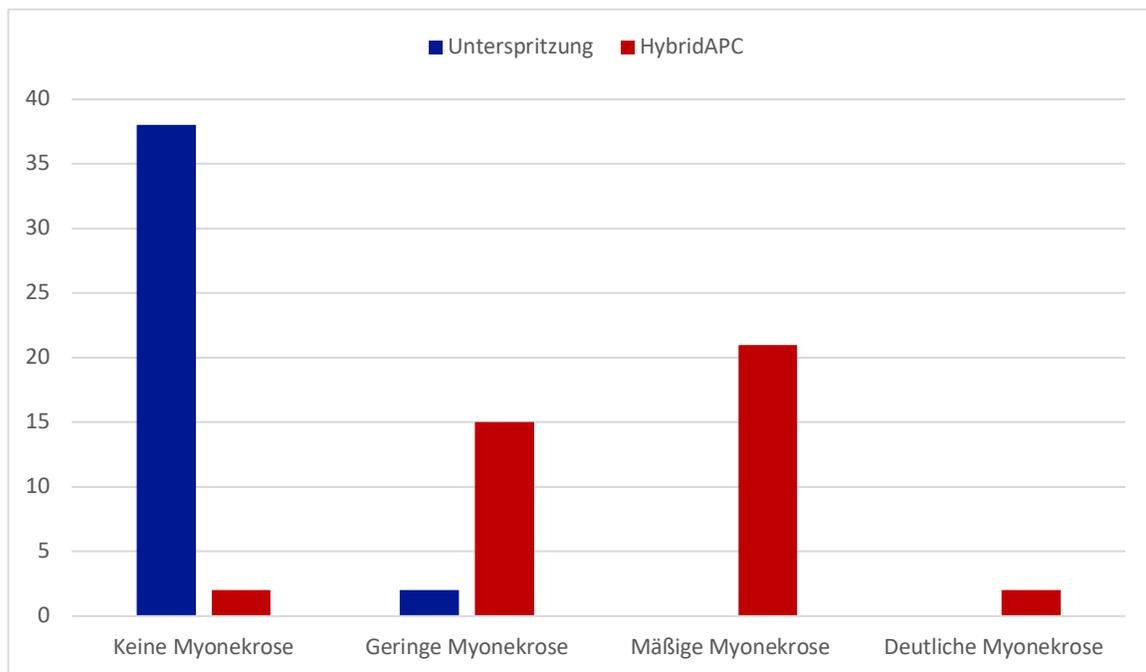
Dargestellt ist die Häufigkeit der unterschiedlichen Schweregrade chronischer Entzündung ausgelöst durch reine Unterspritzung (blaue Balken) und Unterspritzung mit anschließender Argonplasma-Koagulation (rote Balken).

### 3.3.4 Grad der Myonekrose

Bei alleiniger Unterspritzung konnte bei 2 der insgesamt 40 Läsionen (5 %) histologisch eine Myonekrose festgestellt werden.

Die Anwendung der HybridAPC verursachte in 15 Fällen (37,5 %) eine geringe Myonekrose. Bei 21 Herden (52,5 %) zeigte sich eine mäßige Nekrose der Muskulatur. Bei 2 Koagulationsarealen (5 %) war histologisch eine deutliche Myonekrose zu sehen. In nur 2 Fällen (5 %) konnte keine Nekrose der Muskulatur festgestellt werden.

Es ist festzustellen, dass der Grad der Myonekrose bei alleiniger Unterspritzung signifikant geringer ist als bei zusätzlicher Argonplasma-Koagulation (geclustertes Wilcoxon-Rangsummentest unter der Verwendung der Rosner-Glynn-Lee Methode:  $p < 0,0001$ ) [66].



**Abbildung 19: Ausmaß der Myonekrose**

Dargestellt ist der Umfang der Myonekrose verursacht durch reine Unterspritzung (blaue Balken) und durch Unterspritzung mit anschließender Argonplasma-Koagulation (rote Balken).

### 3.3.5 Auftreten von Fremdkörperreaktionen

In den Arealen der Wasserstrahl-Unterspritzung zeigte sich bei keinem der 40 Herde eine Fremdkörperreaktion. Die Anwendung der HybridAPC verursachte in 30 Fällen (75 %) eine Fremdkörperreaktion. Es besteht ein signifikanter Unterschied im Auftreten von Fremdkörperreaktionen (geclusterter Wilcoxon-Rangsummentest unter der Verwendung der Rosner-Glynn-Lee Methode:  $p < 0,0001$ ) [66].

Auftreten einer Fremdkörperreaktion	Ja	Nein
Unterspritzung (n = 40)	0 (0 %)	40 (100 %)
HybridAPC (n = 40)	30 (75 %)	10 (25 %)

**Tabelle 7: Häufigkeit des Auftretens von Fremdkörperreaktionen**

Die Tabelle zeigt die Häufigkeit des Auftretens von Fremdkörperreaktionen bei Wasserstrahl-Unterspritzung und HybridAPC Anwendung

### 3.3.6 Auftreten von Karbonisation

Die Applikation der HybridAPC verursachte in 13 Fällen (32,5 %) eine Karbonisation mit Fremdkörperreaktion. Eine Läsion (2,5 %) zeigte histologisch eine Karbonisation ohne Fremdkörperreaktion. Die restlichen 26 (65 %) Applikationsareale waren frei von Karbonisationen.

	Karbonisation mit Fremdkörperreaktion	Karbonisation ohne Fremdkörperreaktion	Keine Karbonisation
HybridAPC (n = 40)	13 (32,5 %)	1 (2,5 %)	26 (65 %)

**Tabelle 8: Auftreten von Karbonisation bei HybridAPC-Anwendung**

Die Tabelle zeigt die Häufigkeit von karbonisiertem Gewebe mit und ohne Fremdkörperreaktion bei HybridAPC Anwendung.

## 4 Diskussion

In dieser Studie sollten unterschiedliche Auswirkungen am parietalen Rattenperitoneum durch das Trauma mittels zweier verschiedener Operationstechniken untersucht werden.

Auf der einen Seite wurde der Gewebeeffekt der reinen Wasserstrahl-Unterspritzung untersucht. Bisher gibt es zwar Studien, die den positiven Effekt eines Flüssigkeitspolsters vor Resektion oder Ablation von erkranktem Gewebe im Gastrointestinaltrakt [28, 29, 31] belegen, jedoch existieren keine Studien, welche die Auswirkungen eines Flüssigkeitspolsters am Peritoneum intraoperativ und in Bezug auf Langzeitfolgen untersuchten. Erst durch die Untersuchung der alleinigen Wasserstrahl-Unterspritzung am Peritoneum kann die Gewebewirkung der HybridAPC evaluiert werden. Durch die *alleinige Unterspritzung des Peritoneums*, soll nämlich geprüft werden, ob ein *Gewebeeffekt, unabhängig von der Argonplasma-Koagulation*, besteht.

Auf der anderen Seite sollte der Koagulationseffekt der APC bei vorausgegangener Wasserkissenapplikation am Peritoneum tierexperimentell untersucht werden. Die Auswirkungen von APC in verschiedenen technischen Ausführungen und mit unterschiedlichen Energieeinträgen wurden von der Arbeitsgruppe B. Krämer schon ausführlich beschrieben [24, 63, 64], jedoch gibt es auch hier keine Untersuchungen, welche den intraoperativen und postoperativen Effekt der Unterspritzung mit anschließender Argonplasma-Koagulation beschreiben.

Die Argonplasma-Koagulation ist eine kontaktlose monopolare Hochfrequenztechnik zur oberflächlichen Gewebeabtragung und Blutstillung. Hierbei fließen die Elektronen von der Aktivelektrode über aus der Sonde austretendes Argongas in das Gewebe zu der dem Patienten aufgeklebten Neutralelektrode. Durch den höheren Widerstand im Gewebe wird der gewünschte thermische Effekt erzielt. Für das Erzielen der Koagulation ist kein direkter Kontakt mit der Gewebeschicht notwendig. Die Gefahr eines möglichen Verklebens des

Instrumentes mit den zu devitalisierenden Strukturen, und das Einreißen des Gewebes beim Entfernen des Instrumentes mit anschließender Blutung, welche eine erneute Koagulation und damit ein vergrößertes Koagulationsareal zur Folge haben [6, 67], ist bei Argonplasma-Koagulation nicht gegeben. Außerdem konnte eine Studie der eigenen Arbeitsgruppe zeigen, dass die Argonplasma-Koagulation bei gleichem Energieeintrag im Vergleich zu monopolarer Kontakt-Koagulation signifikant weniger Adhäsionen induziert [24].

Die Argonplasma-Koagulation findet klinisch hauptsächlich in der flexiblen Endoskopie Anwendung [17, 68-72]. In der Gynäkologie wurde deren Anwendung zur Blutstillung bei Placenta accreta beschrieben [73]. Auch in einer tierexperimentellen Studie am Schwein konnte eine effektive Blutstillung mithilfe von Argonplasma-Koagulation während einer NOTES (natural orifice transluminal endoscopic surgery) Operation beschrieben werden [74]. Hierbei wurden laparoskopisch Blutungen an Seitenästen der Arteriae gastromentals induziert. Über einen transgastrischen oder transvaginalen Zugang wurde im nächsten Schritt versucht, mit unterschiedlichen Koagulationsmethoden (APC und monopolarer Klemme), die Blutung zu stillen.

Die Schwierigkeit für den Operateur bei der Anwendung von mono- und bipolaren Koagulationstechniken besteht darin, das Ausmaß des thermischen Effekts in Bezug auf die Tiefe und die laterale Ausdehnung richtig abzuschätzen. Dieser ist abhängig von der Effektstufe, dem Koagulationsmodus und der Zeit der Applikation. Studien zeigen, dass bei der Applikation von thermischer Energie eng benachbarte Strukturen unabsichtlich durch eine ungewollt ausgedehnte thermische Devitalisierung zu Schaden kommen können [27]. Insbesondere bei monopolarer Kontakt-Koagulation sowie Argonplasma-Koagulation konnten Studien am Tiermodell und in vivo eine deutliche Varianz der Eindringtiefe der thermischen Energie und damit des Gewebeschadens bei ähnlichem Energieeintrag feststellen [24, 75, 76].

## 4.1 Wasserstrahl-Unterspritzung

Um den thermischen Schaden besser kontrollieren und einschätzen zu können, ist beispielsweise die Technik der Gewebeunterspritzung in der flexiblen Endoskopie seit Jahren etabliert. Die Technik der Unterspritzung der Mukosa mit Kochsalzlösung wurde erstmals 1955 für die Abtragung von Polypen in der starren Sigmoidoskopie beschrieben [77] und 1973 zum ersten Mal in der flexiblen Colonoskopie eingesetzt [78]. Heute wird die Technik der submukosalen Unterspritzung bei der Resektion von oberflächlich malignen Läsionen im gesamten Gastrointestinaltrakt angewandt [31, 79, 80]. Mit dieser Technik ist eine bessere Trennung von Gewebeschichten möglich. Nicht invasive maligne Zellveränderungen können so gezielt abgehoben und präziser reseziert oder ablatiert werden. Zudem stellt das Wasserkissen einen zusätzlichen Schutz für tiefer gelegene Schichten während des Einwirkens von thermischer Energie dar.

Die reine „Aquadissektion“ zur mechanischen Separation von Gewebeschichten wird in verschiedenen chirurgischen Disziplinen angewandt (Adhäsioolyse, abdominale Hernienchirurgie) [81, 82]. Sie dient dazu, Gewebeschichten voneinander zu lösen und die Präparation zu erleichtern. Hierbei handelt es sich um ein rein mechanisches Verfahren. In der Gynäkologie findet die Technik Anwendung zum Beispiel bei der Exstirpation von Ovarialzysten, zur Distanzierung der Blase vom Gebärmutterhals und in der Endometriosechirurgie [83-86]. Die Applikation der Kochsalzlösung im Gewebe erfolgt dabei über eine Injektionskanüle. Die Anwendung dieser Technik ist insbesondere in der Laparoskopie aufgrund der scharfen Kanüle risikoreich in Bezug auf die unbeabsichtigte Verletzung von Organen. In unserer Studie hingegen wurde das Wasserkissen durch einen dünnen Wasserstrahl erzeugt, wobei das stumpfe Instrument dem Peritoneum mit leichtem Druck aufgesetzt wurde.

Die Vorteile einer Aquadisektion im operativen Setting wurden mehrfach beschrieben, es fehlen jedoch Daten über die möglichen Folgen dieses Dissektionsverfahren am Peritoneum. Es ist unklar, ob der peritoneale Defekt, welcher durch den bei dieser Technik verwendeten 120 µm dünnen Wasserstrahl

verursacht wird, und das schichtentrennende Wasserkissen einen relevanten traumatischen und inflammatorischen Reiz auf das Gewebe ausüben. Zudem konnte in einer Studie am Rattenmodell demonstriert werden, dass durch die Instillation von Kochsalzlösung mit Temperaturen zwischen 40 °C und 60 °C die Adhäsionsausbildungsrate im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant erhöht war [87]. Angesichts dieser Aspekte ist zu prüfen, ob die Unterspritzung mittels Kochsalzlösung einen adhäsigen Reiz per se für das Peritoneum darstellt.

In unserer Studie wurde das Wasserkissen mittels HybridAPC Sonde der Firma Erbe appliziert. Für die Stärke des Wasserstrahls wurden Effektstufen am Erbe JET2 zwischen 10 und 15 gewählt, um das Peritoneum abzuheben. Je höher die Effektstufe gewählt wird, desto höher ist der Druck des Wasserstrahls. Voruntersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe an der Ratte zeigten, dass eine Unterspritzung des Rattenperitoneums mit einer Effektstufe unterhalb von 10 nicht möglich ist. Diese Einstellung muss gewebespezifisch gewählt werden. Ein höherer Druck wie er beispielsweise bei der Elevation von Barret-Mukosa verwendet wird (60 bar) [32], könnte möglicherweise am Peritoneum eine ungewollte Penetration tieferer Schichten und die Verletzung tiefer liegender Strukturen zur Konsequenz haben. Es ist durchaus denkbar, dass bei Anwendung der Wasserstrahl-Unterspritzung mit HybridAPC am Humansitus die Effektstufe individuell angepasst werden muss. Bei narbig verändertem Peritoneum, wie beispielsweise bei fibrotischen Endometrioseherden, ist möglicherweise ein höherer Druck des Wasserstrahls notwendig, um das Eindringen des Wasserstrahls in die gewünschte Schicht zu ermöglichen.

Im Rahmen unserer Studie konnte durch die Euthanasierung eines Tieres direkt nach der Operation festgestellt werden, dass sich das Wasserkissen nicht wie ursprünglich angenommen, direkt unter dem parietalen peritonealen Blatt ausbildet, sondern zwischen den beiden inneren Muskelschichten. Am 10. postoperativen Tag konnten die Läsionen zwar wiedergefunden werden, allerdings war es nicht mehr möglich die Schicht zu bestimmen, in welcher sich das Wasserkissen intraoperativ befand. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass ein

bestimmter Druck (über 10 Bar) notwendig ist um eine Penetration des Peritoneums zu erzielen, gleichzeitig dieser Druck aber ausreicht, um auch die erste darunterliegende Muskelschicht im Tierexperiment zu perforieren.

Bei der Zweitoperation konnten bei der Inspektion des Abdomens im Bereich der Unterspritzungen keine Adhäsionen vorgefunden werden. Das Peritoneum präsentierte sich makroskopisch als unauffällig. In der Histologie der am 10. postoperativen Tag entnommenen Gewebeproben zeigte sich bei 15 % der Läsionen eine geringe chronische Entzündung und in nur 5 % der Fälle eine geringe Myonekrose, wahrscheinlich durch den mechanischen Druck des Wasserstrahls induziert.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die reine Unterspritzung mit isotoner Kochsalzlösung auch bei Applikation mittels Wasserstrahl die peritoneale und muskuläre Wundheilung nicht signifikant beeinträchtigt. Den geringen traumatischen Reiz des Wasserkissens erkennt man auch an der Tatsache, dass histologisch ein Nachweis der Schicht, in welcher sich die Flüssigkeit angereichert hat, am 10. postoperativen Tag nicht möglich war.

Daraus kann für die klinische Anwendung geschlossen werden, dass die Unterspritzung mit Kochsalz keinen relevanten traumatischen und adhäsigenen Reiz darstellt, wenn die Effekteinstellung so gewählt wird, dass nur oberflächliche Gewebeschichten abgehoben werden. Die Gefahr, tiefer liegende Strukturen wie Gefäße, Nerven oder andere Strukturen wie beispielsweise den Ureter zu verletzen, wird dabei sehr klein gehalten. Bei einer zu hohen Druckeinstellung würde die Wasserkissenausbildung in einer zu tiefen Schicht erfolgen und damit nicht den schützenden Effekt erzielen.

## **4.2 Wasserstrahl-Unterspritzung mit darauffolgender Argonplasma-Koagulation**

Für das Setzen der peritonealen Läsionen wurde der „pulsed“ APC-Modus gewählt. Bei diesem Modus ist der Energieeintrag diskontinuierlich. Der Vorteil dieser Einstellung ist, dass mit einer konstanten Spannung von 4,3 kV gearbeitet werden kann. Beim Modus „forced“ APC ist die Spannung hingegen abhängig von der Ausgangsleistung. Damit sinkt bei kleinerer Ausgangsleistung auch die Spannung. Durch die zu niedrige Spannung unterhalb einer Ausgangsleistung von 30 W ist keine verlässliche Applikation von Energie aufgrund von Zündungsschwierigkeiten mehr möglich. Der Modus „pulsed“ APC hingegen ermöglicht ein zuverlässiges Zünden des Plasmas ab einer Leistung von 1W. Dieser Modus ermöglicht zudem einen größeren Abstand der Probe zum Gewebe verglichen mit „forced“ APC („pulsed“:  $\leq 7$  mm; „forced“:  $\leq 5$  mm). Der diskontinuierliche Energieeintrag hat einen zerstreuen Effekt auf das ionisierte Argongas im Vergleich zum Modus „forced“ APC. Dadurch wird ein eher oberflächlicher Gewebefekt erzielt [88].

Bei Anwendung der Argonplasma-Koagulation mit vorausgegangener Unterspritzung konnte am 10. postoperativen Tag eine durchschnittliche Tiefe der Läsionen von  $329 \mu\text{m} \pm 123 \mu\text{m}$  festgestellt werden. Der eigentliche Studienansatz war, nur das Peritoneum von den darunterliegenden Muskelschichten abzuheben. Wie oben bereits beschrieben, bildete sich das Wasserkissen aber zwischen den beiden inneren Bauchmuskeln aus. Die Eindringtiefe der HybridAPC korrelierte mit der Lokalisation des Wasserkissens. Bei 77,5 % der Herde reichte der thermische Schaden bis zum M. transversus abdominis, also der Schicht die vom Wasser eleviert wurde. Bei den restlichen Läsionen reichte der thermische Schaden bis zur nächst tiefer gelegenen Muskelschicht (M. obliquus internus abdominis). Ursächlich dafür könnte zum einen ein zu kleines Flüssigkeitspolster sein, zum anderen ist aber auch denkbar, dass sich während der Unterspritzung das Polster in der nächst tieferen Schicht ausgebildet hat. Da bei nur einem Versuchstier die

Position des Flüssigkeitspolsters direkt nach der Operation (siehe Änderungsanzeige) bestimmt wurde, kann dieser Aspekt nicht abschließend geklärt werden, was eine Limitation der Studie darstellt.

In einer vorherigen Studie untersuchte die Arbeitsgruppe um B. Krämer den thermischen Effekt der konventionellen APC mit ähnlichen Energieeinträgen ( $99.5 \text{ J} \pm 7.39 \text{ J}$ ) am Rattenperitoneum. Bei diesem Energieeintrag wurden wesentlich größere Läsionstiefen von  $2,165 \text{ } \mu\text{m} \pm 739 \text{ } \mu\text{m}$  gemessen [24]. Die Wasserstrahl-Unterspritzung führte somit zu einer signifikanten Reduktion der Tiefe der thermischen Läsion (T-Test mit Welch-Korrektur liefert  $p < 0.0001$ ). Norton und Manner konnten den protektiven Effekt der Unterspritzung mit anschließender Argonplasma-Koagulation ebenfalls beobachten. Sie zeigten in tierexperimentellen Untersuchungen im Gastrointestinaltrakt von Schweinen, dass die Unterspritzung von Mukosaarealen zu einer signifikanten Reduktion der Eindringtiefe des thermischen Schadens von APC an Muskelschichten führte [89, 90]. Zudem kann durch die Applikation eines Wasserkissens vor Argonplasma-Koagulation eine Reduktion der Varianz der Läsionstiefen beobachtet werden. Als mögliche Faktoren für die Minimierung der Tiefe des thermischen Schadens, könnten der kühlende Effekt des Flüssigkeitspolsters auf das Gewebe und die erhöhte Distanz zu den tieferen Schichten gesehen werden. Zudem ist annehmbar, dass durch das isotone Wasserkissen eine Verteilung des Stromflusses auf eine größere Oberfläche stattfindet und damit die endogene Hitzeerzeugung reduziert wird [91, 92]. Wahrscheinlich wird der Effekt der reduzierten Tiefeneinwirkung durch das Zusammenspiel der verschiedenen Faktoren erzielt. Wie der Einfluss der unterschiedlichen Faktoren gewichtet ist, kann in dieser Studie nicht abschließend geklärt werden.

Während der Studie wurde der Darm eines Versuchstieres bei der Argonplasma-Koagulation verletzt und das Versuchstier musste daraufhin euthanasiert werden. Ursächlich für diese unerwünschte Komplikation war eine neuromuskuläre Stimulation der Schichten der Bauchwand durch die Argonplasma-Koagulation, welche das Vorschieben einer Dünndarmschlinge in das Koagulationareal als

Konsequenz hatte. Auch in klinischen Studien wurde die neuromuskuläre Stimulation während Koagulation (insbesondere bei der Anwendung des Modus „pulsed“) als leichte und selten auftretende Komplikation beschrieben. Deshalb sollte bei Auftreten einer solchen Komplikation, das Wechseln des Koagulationsmodus zu beispielsweise „forced“ oder „precise“ in Erwägung gezogen werden, in welchen dieses Phänomen seltener beschrieben wird [88, 93]. Die Formation von Adhäsionen nach operativen Eingriffen stellt nach wie vor ein Problem dar. In den vergangenen Jahren wurden verschiedenste Modelle publiziert, welche sich mit der Bildung von Adhäsionen, ausgelöst durch unterschiedliche peritoneale Traumata (rein mechanische Verletzung, HF-chirurgisches Trauma, Laser), befassten [94]. In früheren Studien wurde der adhäsogene Effekt von Argonplasma-Koagulation am Rattenperitoneum untersucht. Trotz des kontaktlosen Verfahrens konnte festgestellt werden, dass eine Adhäsionsausbildung stattfindet. Das Peritoneum und die darunterliegenden Gewebestrukturen werden im Rahmen der Argonplasma-Koagulation thermisch geschädigt. Obwohl der Pathomechanismus der Adhäsionsentstehung kontrovers diskutiert wird, wird angenommen, dass das Ausmaß der Gewebeschädigung mit der Adhäsionsrate korreliert [95]. B. Krämer konnte demonstrieren, dass eine geringe Läsionstiefe postoperativ zu einer niedrigeren Adhäsionsrate führt [63]. Er verglich verschiedene Energieeinträge bei gleichem Koagulationsmodus ( $45 \pm 3$  J versus  $109 \pm 9$  J) der APC am Tiermodell. Die Adhäsionsrate betrug 11,1 % respektive 66,7 %. In unserer Studie wurde bei gleichem Versuchsaufbau ein Energieeintrag von  $106 \pm 10,6$  J gewählt. Hierbei konnte am 10. postoperativen Tag bei nur einer der 44 ausgewerteten Läsionen (2,3 %) eine Verwachsung nachgewiesen werden. Die Unterspritzung des Peritoneums ermöglicht effektiv die Reduktion der Eindringtiefe des thermischen Schadens in tiefer gelegene Gewebeschichten. Zudem wird die Karbonisation als Adhäsionsursache seit Jahren kontrovers diskutiert [95]. Das Vorhandensein von Karbonpartikelchen führt zu Fremdkörperreaktion mit verzögerter Wundheilung [23], welche möglicherweise die Entstehung von Adhäsionen begünstigen könnte. In unserer Studie konnten wir

trotz ähnlichem Anteil an karbonisierten Herden im Vergleich mit einer Vorstudie [63] eine signifikant geringere Adhäsionsausbildungsrate nachweisen. Die Qualität der Adhäsionen wurde nach einem in der Literatur etablierten Score bewertet. B. Krämer beschrieb bei der Applikation von ungefähr 100 J in 36 % der Fälle höhergradige Adhäsionen der Stufe 3 (dichte vaskuläre Adhäsionen) und Stufe 4 (Adhäsionen unter Einschluss intra-abdominaler Organe). Die einzige nachgewiesene Adhäsion unserer Studie wurde als Stufe 2 klassifiziert.

In der klinischen Anwendung könnte die HybridAPC aufgrund ihrer einfachen und ungefährlichen Handhabung im Vergleich zur etablierten „Aquadissektion“ mit anschließender Koagulation oder Resektion von Vorteil sein. Des Weiteren können Instrumentenwechsel reduziert werden und die Gefahr der Verletzung von Organen durch eine scharfe Kanüle erübrigt sich. Jedoch gestaltet sich die direkte Übertragung der vielversprechenden Studienergebnisse der HybridAPC-Anwendung in das operativ-klinische Setting aufgrund einiger Unterschiede schwierig. Das parietale Blatt des Peritoneums liegt beim Versuchstier den darunterliegenden Muskelschichten direkt auf. Die Strukturen sind scharf zueinander begrenzt. Dies erleichtert die gezielte Applikation eines Wasserkissens zwischen zwei Schichten und die Elevation des oberflächlicher liegenden Gewebes.

Im Humansitus hingegen liegt das parietale Peritonealblatt meist einer Fettschicht auf. Es ist unklar, ob unter diesen Umständen eine Elevation des Peritoneums mit Hilfe der HybridAPC Sonde möglich ist oder ob die injizierte Kochsalzlösung sich diffus im Fettgewebe verteilt. Ein weiterer unklarer Gesichtspunkt ist, ob mit der HybridAPC eine komplette Destruktion von pathologischem Gewebe, wie beispielsweise Endometriose, möglich ist. Um diese Aspekte beantworten zu können wäre eine Humanstudie sinnvoll, welche die Technik der HybridAPC auf die allgemeine Praktikabilität und die histologische Eradikationsrate untersucht. Diese ist durch die Arbeitsgruppe von B. Krämer et al. bereits konzipiert.

### **4.3 Zusammenfassende Schlussfolgerung**

In der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass die alleinige Unterspritzung des Peritoneums der Ratte mit Kochsalzlösung einen geringen traumatischen Reiz für das Gewebe darstellt, der keine postoperative Adhäsionsausbildung nach sich zieht. Durch die vorherige Unterspritzung konnte die Läsionstiefe der Argonplasma-Koagulation signifikant reduziert werden und auch die Varianz der Tiefe der thermischen Schädigung vermindert werden. Nach Anwendung der HybridAPC bildeten sich signifikant weniger Adhäsionen im Bereich der Koagulationsareale aus, als im Vergleich mit konventioneller APC. Die neu entwickelte Operationstechnik könnte dem Operateur mehr Sicherheit bezüglich der Ausbreitung des thermischen Schadens geben und somit die Schonung tiefer liegender Strukturen ermöglichen.

## 5 Zusammenfassung

### Hintergrund:

Bei monopolen Koagulationstechniken fließt der Strom von der Aktivelektrode (dem Operationsinstrument) zu einer Neutralelektrode (dem Patienten meist aufgeklebt). Die kleine Kontaktfläche zwischen Aktivelektrode und Gewebe und dessen viel schlechtere Leitfähigkeit bedingen eine Umwandlung der eingebrachten Energie in Hitze, welche die Koagulation der Strukturen zur Konsequenz hat. Das Abschätzen des Ausmaßes des thermischen Schadens ist bei monopolen Koagulationstechniken aufgrund des schwer zu kontrollierenden Stromflusses schwierig. Dies birgt das Risiko einer unerwünschten, teilweise nicht sichtbaren Schädigung von umliegenden, gegebenenfalls auch gesunden Strukturen, was zu schweren postoperativen Komplikationen führen kann. Zudem korreliert das Ausmaß eines traumatischen Reizes am Peritoneum, beispielsweise eine übermäßige Koagulation, positiv mit der postoperativen Adhäsionsentstehung. In dieser Studie wurde der Gewebeeffekt der Hybrid-Argonplasma-Koagulation am Rattenperitoneum untersucht. Bei diesem Instrument wird die monopole Hochfrequenz-Koagulationstechnik der Argonplasma-Koagulation mit einer Wasserstrahl-Unterspritzung mit physiologischer Kochsalzlösung kombiniert. Vor der Koagulation kann mit demselben Instrument ein Wasserkissen ins Gewebe eingebracht werden. Durch diese Maßnahme können das Ausmaß des thermischen Schadens besser kontrolliert und tiefere Gewebeschichten geschont werden.

Bei Eingriffen im Gastrointestinaltrakt ist die Technik der Gewebeunterspritzung mit anschließender Koagulation und deren Gewebeeffekt (auch unter Anwendung der HybridAPC) bereits vielfach untersucht worden und mittlerweile etabliert.

Da bis dato noch keine Studie den Effekt einer Gewebeunterspritzung vor Koagulation am Peritoneum untersuchte, sollte dies in der vorliegenden Studie unter Anwendung der HybridAPC erfolgen.

Schwerpunkte der Fragestellung waren Unterschiede im Ausmaß der Koagulation und in der postoperativen Adhäsionsentstehung.

### **Methoden:**

Die Untersuchung der unterschiedlichen Gewebefeffekte erfolgte an 24 weiblichen Wistar-Ratten unter Allgemeinanästhesie. Auf der einer Seite der Bauchwand erfolgte nur eine Unterspritzung des Peritoneums, um die alleinigen Auswirkungen des Wasserkissens auf das Gewebe zu prüfen. Auf der anderen Seite wurde nach Unterspritzung mit APC punktuell koaguliert. Pro Tier wurden mit jeder Behandlungsart zwei Läsionen gesetzt. Die Zuteilung des jeweiligen Verfahrens zur Seite erfolgte randomisiert. Am 10. postoperativen Tag erfolgte die Euthanasierung der Tiere mit Evaluation der Adhäsionen und anschließender histopathologischer Auswertung des behandelten Gewebes (Second Look). Hierbei wurden folgende Parameter untersucht: Eindringtiefe der Wasserstrahl-Unterspritzung, Ausmaß des thermischen Schadens bei Koagulation, Grad der akuten und chronischen Entzündungsreaktion, Auftreten von Fremdkörperreaktionen und Karbonisation.

### **Ergebnisse:**

Bei alleiniger Gewebeunterspritzung mit Kochsalzlösung konnte am 10. postoperativen Tag keine Adhäsion im Bereich der operativ traumatisierten Areale festgestellt werden. Bei keiner der Läsionen zeigte sich beim Second Look eine akute Entzündungsreaktion. Bei 15 % der Herde zeigte sich jedoch eine geringe chronische Entzündung. Die Schicht, in welcher sich das Wasserkissen intraoperativ befand, konnte beim Second Look histologisch nicht mehr festgestellt werden.

Die Anwendung der HybridAPC führte histologisch zu einer thermischen Schädigung der oberflächlichen Gewebeschichten mit einer Eindringtiefe von  $329 \pm 123 \mu\text{m}$  bei einem Energieeintrag von  $106 \pm 10,7 \text{ J}$  bei  $7 \pm 1 \text{ HF}$  Impulsen. Bei 31 von 40 Läsionen konnte nur eine Schädigung des Musculus transversus abdominis (dem anatomisch am nächsten zur Bauchhöhle gelegenen Muskel) festgestellt

werden. Bei den restlichen 9 Läsionen reichte der thermische Schaden eine Muskelschicht tiefer bis zum Musculus obliquus internus. Im Bereich der 44 HybridAPC Läsionen konnte postoperativ nur eine Adhäsion (Grad 2) beobachtet werden.

### **Schlussfolgerung:**

Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass die alleinige Unterspritzung des Peritoneums der Ratte mit physiologischer Kochsalzlösung einen geringen traumatischen und adhäsigen Reiz für das Gewebe darstellt.

Durch die Unterspritzung des Gewebes vor Koagulation konnte die Tiefe des thermischen Schadens signifikant reduziert werden und auch die Varianz der Tiefe der thermischen Schädigung (im Vergleich zu vorausgegangenen Studie der Arbeitsgruppe mit der konventionellen Argonplasma-Koagulation) am Rattenperitoneum vermindert werden. Nach Anwendung der HybridAPC bildeten sich signifikant weniger Adhäsionen im Bereich der Koagulationsareale, als im Vergleich zur konventionellen APC aus.

Die neu entwickelte Operationstechnik kann dem Operateur mehr Sicherheit bezüglich der Steuerung des thermischen Effekts und Schonung tiefer liegender Strukturen geben.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Faul, P. and G. Farin, *TURP-Fibel – Transurethrale Resektion der Prostata*. 2010, Köln, Hamburg, Tübingen: Farco-Pharma GmbH.
2. Grund, K.E., A. Zipfel, and G. Farin, *Hochfrequenzchirurgie in der Endoskopie*. *Endo-Praxis*, 2015. **31**(03): p. 112-118.
3. Sachs, M. and H. Sudermann, [*History of surgical instruments: 7. The first electrosurgical instruments: galvanic cauterization and electric cutting snare*]. *Zentralbl Chir*, 1998. **123**(8): p. 950-4.
4. Carter, P.L., *The life and legacy of William T. Bovie*. *Am J Surg*, 2013. **205**(5): p. 488-91.
5. Neugebauer, A., M. Zenker, and M.D. Enderle, *Grundlagen der Hochfrequenz-Chirurgie–Teil 1: Geräte, Instrumente und Einstellungen*. *Endoskopie heute*, 2012. **25**(01): p. 8-13.
6. Bergler, W.F., et al., *Hochfrequenzchirurgie-Prinzipien und Anwendungen*. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 2004. **83**(10): p. 683-693.
7. Morrison, C.F., Jr *Valleylab Inc. Electrosurgical method and apparatus for initiating an electrical discharge in an inert gas flow. United States patent 4040426*. 1977.
8. Systems, B.E.M., *System 6000 Argon Beam Coagulator Tissue Effects in Technical Document*. Englewood, Colorado: Bard Electro Medical Systems, Inc. 1988.
9. Ward, P.H., D.J. Castro, and S. Ward, *A significant new contribution to radical head and neck surgery. The argon beam coagulator as an effective means of limiting blood loss*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1989. **115**(8): p. 921-3.
10. Brand, E. and N. Pearlman, *Electrosurgical debulking of ovarian cancer: a new technique using the argon beam coagulator*. *Gynecol Oncol*, 1990. **39**(2): p. 115-8.
11. Rusch, V.W., et al., *Use of the argon beam electrocoagulator for performing pulmonary wedge resections*. *Ann Thorac Surg*, 1990. **49**(2): p. 287-91.
12. Grund, K.E., D. Storek, and G. Farin, *Endoscopic argon plasma coagulation (APC) first clinical experiences in flexible endoscopy*. *Endosc Surg Allied Technol*, 1994. **2**(1): p. 42-6.
13. Daniell, J., B. Fisher, and W. Alexander, *Laparoscopic evaluation of the argon beam coagulator. Initial report*. *J Reprod Med*, 1993. **38**(2): p. 121-5.
14. Daniell, J.F., et al., *Laparoscopic Use of Argon Beam Coagulator in the Management of Endometriosis*. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 1994. **1**(4, Part 2): p. S9.
15. Mulder, C.J., *Zapping Zenker's diverticulum: gastroscopic treatment*. *Can J Gastroenterol*, 1999. **13**(5): p. 405-7.

16. Akhtar, K., et al., *Argon beam plasma coagulation in the management of cancers of the esophagus and stomach*. Surg Endosc, 2000. **14**(12): p. 1127-30.
17. Brooker, J.C., et al., *Treatment with argon plasma coagulation reduces recurrence after piecemeal resection of large sessile colonic polyps: a randomized trial and recommendations*. Gastrointest Endosc, 2002. **55**(3): p. 371-5.
18. Manner, H., et al., *Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection: a randomized long-term follow-up study of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study)*. Endoscopy, 2014. **46**(1): p. 6-12.
19. Thosani, N., et al., *Role of argon plasma coagulation in management of bleeding GI tumors: evaluating outcomes and survival*. Turk J Gastroenterol, 2014. **25 Suppl 1**: p. 38-42.
20. Reichle, G., et al., *[Argon plasma coagulation in bronchology: a new method--alternative or complementary?]*. Pneumologie, 2000. **54**(11): p. 508-16.
21. Crosta, C., et al., *Endoscopic argon plasma coagulation for palliative treatment of malignant airway obstructions: early results in 47 cases*. Lung Cancer, 2001. **33**(1): p. 75-80.
22. Reidenbach, H.D. and G. Buess, *Ancillary technology: electrocautery, thermocoagulation and laser*, in *Operative manual of endoscopic surgery*. 1992, Springer. p. 44-60.
23. diZerega, G.S. and J.D. Campeau, *Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation*. Human Reproduction Update, 2001. **7**(6): p. 547-555.
24. Kraemer, B., et al., *Randomized experimental study to investigate the peritoneal adhesion formation of conventional monopolar contact coagulation versus noncontact argon plasma coagulation in a rat model*. Fertility and sterility, 2014. **102**(4): p. 1197-1202.
25. McMahon, A.J., et al., *Bile duct injury and bile leakage in laparoscopic cholecystectomy*. British journal of surgery, 1995. **82**(3): p. 307-313.
26. Drake, M.M.J. and J.G. Noble, *Ureteric trauma in gynecologic surgery*. International Urogynecology Journal, 1998. **9**(2): p. 108-117.
27. Humes, D.J., I. Ahmed, and D.N. Lobo, *The pedicle effect and direct coupling: delayed thermal injuries to the bile duct after laparoscopic cholecystectomy*. Archives of Surgery, 2010. **145**(1): p. 96-98.
28. Hirao, M., K. Masuda, and T. Asanuma, *Endoscopic resection of early gastric cancer and other tumors with local injection of hypertonic saline-epinephrine*. Gastrointest Endosc, 1988. **34**: p. 264-269.
29. Torii, A., et al., *Endoscopic aspiration mucosectomy as curative endoscopic surgery: analysis of 24 cases of early gastric cancer*. Gastrointestinal endoscopy, 1995. **42**(5): p. 475-479.
30. Fujishiro, M., et al., *Comparison of various submucosal injection solutions for maintaining mucosal elevation during endoscopic mucosal resection*. Endoscopy, 2004. **36**(07): p. 579-583.

31. Yahagi, N., et al., *Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using the tip of an electrosurgical snare (thin type)*. Digestive Endoscopy, 2004. **16**(1): p. 34-38.
32. Manner, H., et al., *Efficacy and safety of Hybrid-APC for the ablation of Barrett's esophagus*. Surgical endoscopy, 2016. **30**(4): p. 1364-1370.
33. Manner, H., et al., *Die neue Technik der Unterspritzungs-APC (i-APC) zur Ablation des Barrettösophagus: Zwischenergebnisse der Pilotserie*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2013. **51**(08): p. K239.
34. Renner, S.P., et al., *Chronische Erkrankung. Endometriose*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2012. **72**(10): p. 914-919.
35. Healy, J.C. and R.H. Reznek, *The peritoneum, mesenteries and omenta: normal anatomy and pathological processes*. European radiology, 1998. **8**(6): p. 886-900.
36. Merlo, G., et al., *Fibrinolytic Activity of the Human Peritoneum*. European Surgical Research, 1980. **12**(6): p. 433-438.
37. Yao, V., C. Platell, and J.C. Hall, *Role of peritoneal mesothelial cells in peritonitis*. British Journal of Surgery, 2003. **90**(10): p. 1187-1194.
38. Van der Wal, J.B.C. and J. Jeekel, *Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma*. Colorectal Disease, 2007. **9**(s2): p. 9-13.
39. Blackburn, S.C. and M.P. Stanton. *Anatomy and physiology of the peritoneum*. Elsevier.
40. Raftery, A.T., *Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study*. Journal of Anatomy, 1973. **115**(Pt 3): p. 375-392.
41. Brochhausen, C., et al., *Current Strategies and Future Perspectives for Intraperitoneal Adhesion Prevention*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2012. **16**(6): p. 1256-1274.
42. Diamond, M.P. and M.L. Freeman, *Clinical implications of postsurgical adhesions*. Human Reproduction Update, 2001. **7**(6): p. 567-576.
43. Liakakos, T., et al., *Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance*. Digestive surgery, 2001. **18**(4): p. 260-273.
44. Brüggmann, D., et al., *Intra-abdominal Adhesions: Definition, Origin, Significance in Surgical Practice, and Treatment Options*. Deutsches Ärzteblatt International, 2010. **107**(44): p. 769-775.
45. Weibel, M.A. and G. Majno, *Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery: A postmortem study*. The American Journal of Surgery, 1973. **126**(3): p. 345-353.
46. Menzies, D. and H. Ellis, *Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem?* Annals of the Royal College of Surgeons of England, 1990. **72**(1): p. 60.
47. Menzies, D., *Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice*. Annals of The Royal College of Surgeons of England, 1993. **75**(3): p. 147-153.

48. Beyene, R.T., S.L. Kavalukas, and A. Barbul, *Intra-abdominal adhesions: Anatomy, physiology, pathophysiology, and treatment*. Current Problems in Surgery, 2015. **52**(7): p. 271-319.
49. Scott-Coombes, D., et al., *Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery*. British Journal of Surgery, 1995. **82**(3): p. 414-417.
50. DiZerega, G., *Use of Adhesion Prevention Barriers in Pelvic Reconstructive and Gynecologic Surgery*, in *Pelvic Surgery*, G. diZerega, et al., Editors. 1997, Springer New York. p. 188-209.
51. Holmdahl, L., et al., *Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma*. Surgery, 1998. **123**(5): p. 539-544.
52. Wiseman, D.M., J.R. Trout, and M.P. Diamond, *The rates of adhesion development and the effects of crystalloid solutions on adhesion development in pelvic surgery*. Fertility and Sterility, 1998. **70**(4): p. 702-711.
53. Hellebrekers, B.W.J., et al., *Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation*. Fertility and Sterility, 2000. **74**(2): p. 203-212.
54. Hellebrekers, B.W.J., et al., *A role for the fibrinolytic system in postsurgical adhesion formation*. Fertility and Sterility, 2005. **83**(1): p. 122-129.
55. Mussack, T., et al., *Cine magnetic resonance imaging vs high-resolution ultrasonography for detection of adhesions after laparoscopic and open incisional hernia repair: a matched pair pilot analysis*. Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques, 2005. **19**(12): p. 1538-1543.
56. Buhmann-Kirchhoff, S., et al., *Functional cine MR imaging for the detection and mapping of intraabdominal adhesions: method and surgical correlation*. European Radiology, 2008. **18**(6): p. 1215-1223.
57. diZerega, G.S., *Biochemical events in peritoneal tissue repair*. The European journal of surgery, 1996(577): p. 10-16.
58. Dijkstra, F.R., et al., *Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions*. Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement, 1999(232): p. 52-59.
59. Molloy, D., et al., *Performance of patients with a "frozen pelvis" in an in vitro fertilization program*. Fertility and sterility, 1987. **47**(3): p. 450-455.
60. Stovall, T.G., R.F. Elder, and F.W. Ling, *Predictors of pelvic adhesions*. The Journal of reproductive medicine, 1989. **34**(5): p. 345-348.
61. Bhatta, N., et al., *Injury and adhesion formation following ovarian wedge resection with different thermal surgical modalities*. Lasers in surgery and medicine, 1993. **13**(3): p. 344-352.
62. Attard, J.-A.P. and A.R. MacLean, *Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention*. Canadian Journal of Surgery, 2007. **50**(4): p. 291.
63. Kraemer, B., et al., *A prospective, randomized, experimental study to investigate the peritoneal adhesion formation of noncontact argon plasma coagulation in a rat model*. Fertility and sterility, 2011. **95**(4): p. 1328-1332.

64. Kraemer, B., et al., *A prospective experimental study to investigate the peritoneal adhesion formation of argon plasma coagulation (APC) versus a novel aerosol plasma in a rat model*. *Surgical innovation*, 2013: p. 1553350613506300.
65. Wallwiener, M., et al., *Innovative barriers for peritoneal adhesion prevention: liquid or solid? A rat uterine horn model*. *Fertil Steril*, 2006. **86**(4 Suppl): p. 1266-76.
66. Jiang, Y. *clusrank: Wilcoxon Rank Sum Test for Clustered Data*. 2017.
67. Law, K.S.K., J.A. Abbott, and S.D. Lyons, *Energy sources for gynecologic laparoscopic surgery: a review of the literature*. *Obstetrical & gynecological survey*, 2014. **69**(12): p. 763-776.
68. Heindorff, H., et al., *Endoscopic palliation of inoperable cancer of the oesophagus or cardia by argon electrocoagulation*. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 1998. **33**(1): p. 21-23.
69. Chau, C.H., et al., *Randomized controlled trial comparing epinephrine injection plus heat probe coagulation versus epinephrine injection plus argon plasma coagulation for bleeding peptic ulcers*. *Gastrointestinal endoscopy*, 2003. **57**(4): p. 455-461.
70. Ravizza, D., et al., *Frequency and outcomes of rectal ulcers during argon plasma coagulation for chronic radiation-induced proctopathy*. *Gastrointestinal endoscopy*, 2003. **57**(4): p. 519-525.
71. Kitamura, T., et al., *Argon plasma coagulation for early gastric cancer: technique and outcome*. *Gastrointestinal endoscopy*, 2006. **63**(1): p. 48-54.
72. Manner, H., et al., *Safety and efficacy of a new high power argon plasma coagulation system (hp-APC) in lesions of the upper gastrointestinal tract*. *Digestive and liver disease*, 2006. **38**(7): p. 471-478.
73. Scarantino, S.E., et al., *Argon beam coagulation in the management of placenta accreta*. *Obstetrics & Gynecology*, 1999. **94**(5, Part 2): p. 825-827.
74. Fritscher-Ravens, A., et al., *Beyond NOTES: randomized controlled study of different methods of flexible endoscopic hemostasis of artificially induced hemorrhage, via NOTES access to the peritoneal cavity*. *Endoscopy*, 2009. **41**(01): p. 29-35.
75. Sutton, P.A., et al., *Comparison of lateral thermal spread using monopolar and bipolar diathermy, the Harmonic Scalpel™ and the Ligasure™*. *British Journal of Surgery*, 2010. **97**(3): p. 428-433.
76. Mrklic, I., *Comparison of lateral thermal damage of the human peritoneum using monopolar diathermy, Harmonic scalpel and LigaSure*. *Canadian journal of surgery*, 2012. **55**(5): p. 317.
77. Rosenberg, N., *Submucosal saline wheal as safety factor in fulguration of rectal and sigmoidal polypi*. *AMA archives of surgery*, 1955. **70**(1): p. 120-122.
78. Deyhle, P., S. Jenny, and I. Fumagalli, *Endoskopische Polypektomie im proximalen Kolon*. *Dtsch med Wochenschr*, 1973. **98**(05): p. 219-220.

79. Shirai, M., et al., *Safer colonoscopic polypectomy with local submucosal injection of hypertonic saline-epinephrine solution*. American Journal of Gastroenterology, 1994. **89**(3).
80. May, A., et al., *A prospective randomized trial of two different endoscopic resection techniques for early stage cancer of the esophagus*. Gastrointestinal endoscopy, 2003. **58**(2): p. 167-175.
81. Daniell, J.F., *Laparoscopic enterolysis for chronic abdominal pain*. Journal of Gynecologic Surgery, 1989. **5**(1): p. 61-66.
82. Popp, L.W., *Improvement in endoscopic hernioplasty: transcutaneous aquadissection of the musculofascial defect and preperitoneal endoscopic patch repair*. Journal of laparoendoscopic surgery, 1991. **1**(2): p. 83-90.
83. Reich, H., F. McGlynn, and W. Wilkie, *Laparoscopic Management of Stage I Ovarian Cancer: A Case Report*. Obstetrical & Gynecological Survey, 1990. **45**(11): p. 772-773.
84. Pouly, J.L., et al., *Laparoscopic treatment of symptomatic endometriosis*. Human reproduction, 1996. **11**(suppl 3): p. 67-88.
85. Ulrich, U., et al., *Endoscopic surgery for mature teratoma of the ovary*. Surgical endoscopy, 1996. **10**(9): p. 900-903.
86. Broach, A.N., S.M. Mansuria, and J.S. Sanfilippo, *Pediatric and adolescent gynecologic laparoscopy*. Clinical obstetrics and gynecology, 2009. **52**(3): p. 380-389.
87. Kappas, A.M., et al., *Effect of intraperitoneal saline irrigation at different temperatures on adhesion formation*. British journal of surgery, 1988. **75**(9): p. 854-856.
88. Manner, H., et al., *Second-generation argon plasma coagulation: Two-center experience with 600 patients*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2008. **23**(6): p. 872-878.
89. Norton, I.D., et al., *Efficacy of colonic submucosal saline solution injection for the reduction of iatrogenic thermal injury*. Gastrointestinal endoscopy, 2002. **56**(1): p. 95-99.
90. Manner, H., et al., *The tissue effect of argon-plasma coagulation with prior submucosal injection (Hybrid-APC) versus standard APC: A randomized ex-vivo study*. United European gastroenterology journal, 2014. **2**(5): p. 383-390.
91. Grund, K.E., et al., *Hochfrequenzchirurgie in der Endoskopie—Teil 2*. Endo-Praxis, 2016. **32**(01): p. 10-15.
92. Al-Dayaa, N., M. Lösle, and K.E. Grund, *Bessere Schnittresultate bei der endoskopischen Mukosaresektion durch optimierte Impedanzen der submukösen Injektionslösungen*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2014. **52**(08): p. KG253.
93. Eickhoff, A., et al., *Pain sensation and neuromuscular stimulation during argon plasma coagulation in gastrointestinal endoscopy*. Surgical Endoscopy, 2008. **22**(7): p. 1701-1707.

94. Wallwiener, C.W., et al., *The extent of adhesion induction through electrocoagulation and suturing in an experimental rat study*. *Fertility and sterility*, 2010. **93**(4): p. 1040-1044.
95. Mecke, H., et al., *Incidence of adhesions following thermal tissue damage*. *Research in experimental medicine*, 1991. **191**(1): p. 405-411.

## 7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsfrauenklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Bernhard Krämer durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Diethelm Wallwiener (Ärztlicher Direktor der Universitätsfrauenklinik Tübingen, Verantwortlicher Leiter der Studie), Prof. Dr. Bernhard Krämer (Doktorvater, Stellvertretender Leiter der Studie), Dr. rer. nat. Kristin Brunecker (Studienkoordinatorin der ERBE Elektromedizin GmbH) und Prof. Dr. Martin Eichner (statistische Planung der Studie).

Die Versuche wurden von mir mit Unterstützung durch Christos Tsaousidis (Durchführung der Anästhesie), Julia Dippon (Assistenz während der Operation und postoperativen Versorgung der Versuchstiere) und Kristin Brunecker (Messung der technischen Parameter) durchgeführt. Die Operationen erfolgten unter Supervision des tierärztlichen Dienst der Universität Tübingen.

Die histologische Auswertung der Präparate erfolgte durch Dr. Marcus Scharpf (Facharzt, Institut für Pathologie und Neuropathologie der Universitätsklinik Tübingen).

Die statistische Auswertung erfolgte durch Kristin Brunecker.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Simon Johannes Keckstein, Tübingen, den 15.03.2018

## 8 Veröffentlichungen der Arbeitsergebnisse

Die wesentliche Datengrundlage dieser Dissertation konnte unter Co-Autorenschaft des Doktoranden folgendermaßen als Originalarbeit publiziert werden:

Kraemer, B., M. Scharpf, **S. Keckstein**, J. Dippon, C. Tsaousidis, K. Brunecker, M. D. Enderle, A. Neugebauer, D. Nuessle, F. Fend, S. Brucker, F.-A. Taran, S. Kommos and R. Rothmund (2018). "A prospective randomized experimental study to investigate the peritoneal adhesion formation after waterjet injection and argon plasma coagulation (HybridAPC) in a rat model." Archives of Gynecology and Obstetrics: 1-7

### Veröffentliche Abstracts:

Kraemer, B., K. Brunecker, M.D. Enderle, **S. Keckstein**, J. Dippon, C. Tsaousidis (2016) Argon plasma coagulation: the formation of peritoneal adhesions in a rat model depends on the energy intake and on the type of coagulation. Gynecological Surgery 13(1): 255

Tsaousidis, C., B. Krämer, M. O. Scharpf, J. Dippon, K. Kröker, D. Nüssle, A. Neugebauer, M. D. Enderle, R. Rothmund, D. Wallwiener and **S. Keckstein** (2016) Bildung von peritonealen Adhäsionen nach Wasserstrahl-Unterspritzung mit und ohne anschließender Argonplasmakoagulation im Rattenmodell. Geburtshilfe Frauenheilkd 76(10): 181

### Wissenschaftliche Präsentationen:

Kraemer, B., K. Brunecker, M.D. Enderle, **S. Keckstein**, J. Dippon, C. Tsaousidis (2016) Argon plasma coagulation: the formation of peritoneal adhesions in a rat model depends on the energy intake and on the type of coagulation. 25th Annual Congress of the European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE), 2.-5. Oktober 2016, Brüssel

Tsaousidis, C., B. Krämer, M. O. Scharpf, J. Dippon, K. Kröker, D. Nüssle, A. Neugebauer, M. D. Enderle, R. Rothmund, D. Wallwiener and **S. Keckstein** (2016). Bildung von peritonealen Adhäsionen nach Wasserstrahl-Unterspritzung mit und ohne anschließender Argonplasmakoagulation im Rattenmodell. 61. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGOG), 19.–22. Oktober 2016, Stuttgart

Krämer B., **S. Keckstein**, J. Dippon, R. Rothmund, K. Brunecker, M. D. Enderle, C. Tsaousidis (2017) Argonplasmakoagulation für die Behandlung peritonealer Endometriose: Adhäsigenität verschiedener Koagulationsmethoden und Eradikationsrate im Tiermodell. 12. Endometriosekongress deutschsprachiger Länder, 22.–24. Juni 2017, Berlin

## 9 Danksagungen

Im Verlauf der Entstehung meiner Dissertation haben mich viele Menschen unterstützt. An dieser Stelle möchte ich einigen meinen Dank aussprechen.

Danken möchte ich dem Tierärztlichen Dienst der Universität Tübingen, welcher uns die Räumlichkeiten für die Durchführung der Versuche zur Verfügung stellte und uns beim Umgang mit den Versuchstieren unterstützte.

Großer Dank gilt den Mitarbeitern der Firma Erbe, insbesondere Dr. Kristin Brunecker, Dr. Alexander Neugebauer und Daniela Nüßle, welche mir eine wichtige Hilfe bei der Durchführung der Versuche und in der Auswertung der Ergebnisse waren.

Dem Institut für Pathologie und Neuropathologie und insbesondere Dr. Marcus Scharpf danke ich für die Auswertung der histologischen Präparate.

Mein Dank gilt auch Dr. Christos Tsaousidis für die Mitbetreuung der Versuchsreihe, von dem ich durch seine Vorerfahrung viel lernen durfte.

Großen Dank schulde ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Bernhard Krämer für die hervorragende Betreuung während des Prozesses der Dissertation und für das Vertrauen in mich bei der Durchführung der Versuche.

Danken möchte ich an dieser Stelle auch meinen Eltern für die liebevolle Unterstützung und die wertvolle Möglichkeit der inhaltlichen Diskussion über meine Dissertation.

Größten Dank schulde ich meiner Verlobten Julia Dippon, die mich bei der Durchführung der Versuche Tag und Nacht unterstützte und immer offen für eine inhaltliche Auseinandersetzung mit meiner Dissertation war.