

Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen
Universitäts-Frauenklinik

Argonplasma – vergleichende experimentelle Untersuchung
zur Adhäsigenität und Endometriosekoagulation nach
autologer Transplantation im Rattenmodell

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Tsaousidis, Christos

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Wallwiener
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Bedke

Tag der Disputation: 20.06.2018

gewidmet meinen Kindern
Andreas und Georgios
und meiner Ehefrau Sofia

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.....	7
1. Einleitung.....	9
1.1 HF-Strom in der Chirurgie.....	9
1.1.1 Argonplasmakoagulation.....	11
1.1.2 Aerosolplasmakoagulation.....	12
1.1.3 Monopolare Kontaktkoagulation.....	14
1.2 Peritoneale Adhäsionen.....	15
1.2.1 Ätiologie der peritonealen Adhäsionen	15
1.2.2 Symptome bei Adhäsionen	16
1.2.3 Diagnostik und Therapie der Adhäsionen	16
1.2.4 Maßnahmen zur Prävention von Adhäsionen	16
1.3 Endometriose	17
1.3.1 Epidemiologie	18
1.3.2 Ätiologie und Pathogenese der Endometriose	18
1.3.3 Symptome bei Endometriose	19
1.3.4 Klassifikation der Endometriose	19
1.3.5 Therapie der Endometriose	22
1.4 Zyklus der weiblichen Ratte	22
1.5 Autologe Transplantation von experimentellen Endometrioseherden im Rattenmodell	23
1.6 Fragestellung und Zielsetzung	24
1.6.1 Teil 1: Vergleich der Adhäsigenität durch APC und MCC im Rattenmodell	24
1.6.2 Teil 2: Experimentelle Transplantation von Endometrioseherden und Resektion durch AePC oder CR im Rattenmodell	25

2. Material und Methoden	26
2.1 Versuchstiere	26
2.2 Materialien	26
2.3 Teil 1: Vergleich der Adhäsigenität durch APC und MCC im Rattenmodell	28
2.3.1 Peritoneale Traumatisierung mittels APC und MCC	28
2.3.2 Finalexperiment nach t=10d	41
2.3.3 Histologische Untersuchung	42
2.4 Teil 2: Experimentelle Transplantation von Endometriose- herden und Resektion durch AePC oder CR im Rattenmodell	43
2.4.1 Erste Intervention: Autologe Transplantation experimenteller Endometrioseherde	43
2.4.2 Zweite Intervention: Endometriosesanierung mittels AePC und CR nach t=14d	46
2.4.3 Finalexperiment nach t=14d	50
2.4.4 Histologische Untersuchung	50
3. Ergebnisse	51
3.1 Teil 1: Vergleich der Adhäsigenität durch APC und MCC im Rattenmodell	51
3.1.1 Primäre Studienziele	51
3.1.1.1 Anzahl der Adhäsionen	51
3.1.1.2 Qualität der Adhäsionen	53
3.1.2 Sekundäre Studienziele	57
3.1.2.1 Karbonisation nach APC und MCC	57
3.1.2.2 Energieverbrauch nach APC und MCC	58
3.1.2.3 Koagulationsfläche nach APC und MCC	59
3.1.3 Histopathologische Ergebnisse	60
3.1.3.1 Tiefe der Läsionen	60
3.1.3.2 Karbonisation	62

3.2 Teil 2: Experimentelle Transplantation von Endometrioseherden und Resektion durch AePC oder CR im Rattenmodell	64
3.2.1 Primäre Studienziele	65
3.2.1.1 Autologe Transplantation experimenteller Endometrioseherde	65
3.2.1.2 Eradikationsrate nach AePC und CR	66
3.2.2 sekundäre Studienziele	68
3.2.2.1 Energieverbrauch nach AePC	68
3.2.2.2 Koagulationsfläche nach AePC und CR	69
3.2.2.3 Interventionsdauer nach AePC und CR	70
3.2.2.4 Anzahl der Adhäsionen nach AePC und CR	72
3.2.2.5 Qualität der Adhäsionen nach AePC und CR	74
3.2.3 Histopathologische Ergebnisse	76
3.2.4 Subgruppenanalyse	77
3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse	79
4. Diskussion	81
4.1 Adhäsionsbildung durch APC und MCC	81
4.2 Endometrioseresektion	83
4.3 Endometriose und Adhäsigenität	85
5. Zusammenfassung	86
6. Literaturverzeichnis	89
7. Veröffentlichungen	99
8. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	101
Tabellenverzeichnis	102
Abbildungsverzeichnis	103
Danksagung	106
Lebenslauf	107

Verzeichnis der Abkürzungen in alphabetischer Reihenfolge

°C	Grad Celsius
APC	Argonplasmakoagulation
AePC	Aerosolplasmakoagulation
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CR	Chirurgische Resektion
g	Gramm
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HE	Hämatoxylin-Eosin
HF	Hochfrequenz
i.R.	im Rahmen
IP	Intraperitoneal
J	Joule
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kV	Kilovolt
MCC	Monopolare Kontaktkoagulation (contactcoagulation)
mg	Milligramm
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
MPA	Medroxyprogesteronacetat
n.A.	nicht Auswertbar
NaCl	Natriumchlorid
OP	Operation
s	Sekunden
s.c.	subkutan
TIE	tief infiltrierende Endometriose
V	Volt
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer

1. Einleitung

1.1 HF-Strom in der Chirurgie

Die Anwendung von hochfrequentem Strom in der Chirurgie wird als HF-Chirurgie bezeichnet.

Das erste kommerzielle elektrochirurgische Gerät wurde von William T. Bovie während seiner Beschäftigung an der Harvard Universität entwickelt [1]. Der erste Einsatz eines elektrochirurgischen Generators in einem Operationsaal ereignete sich am 1. Oktober 1926 am Peter Bent Brigham Hospital in Boston, Massachusetts [2]. Die Operation war die Entfernung eines Hirntumors und wurde von Harvey Cushing durchgeführt [3].

In der HF-Chirurgie unterscheidet man die monopolare und die bipolare Anwendungstechnik [4].

Bei der monopolaren HF-Chirurgie fließt HF-Strom in einem geschlossenen Kreis – vom Gerät zum Instrument, durch den Körper des Patienten zur Neutralelektrode und von dort wieder zurück zum Gerät (Abb. 1). Die Stromstärke ist an jeder Stelle des Stromkreises gleich, also am distalen Ende des Chirurgie-Instruments, der aktiven Elektrode, genauso wie an der „passiven“ Neutralelektrode [5].

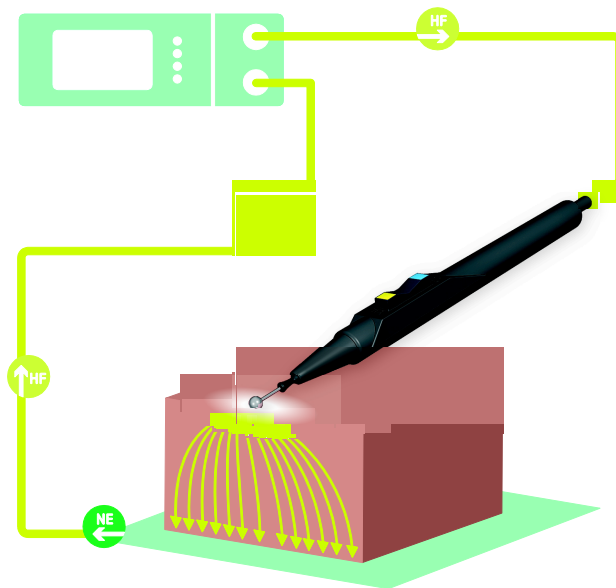


Abb. 1: Stromkreis bei der monopolaren HF-Chirurgie (© ERBE)

Bei der bipolaren Technik fließt der Strom im Gegensatz zur monopolaren Technik nur durch einen kleinen Teil des Körpers – denjenigen, in dem die chirurgische Wirkung gewünscht ist, durch zwei gegeneinander isolierte Elektroden, und wieder zurück zum Gerät [5]. (Abb 2)

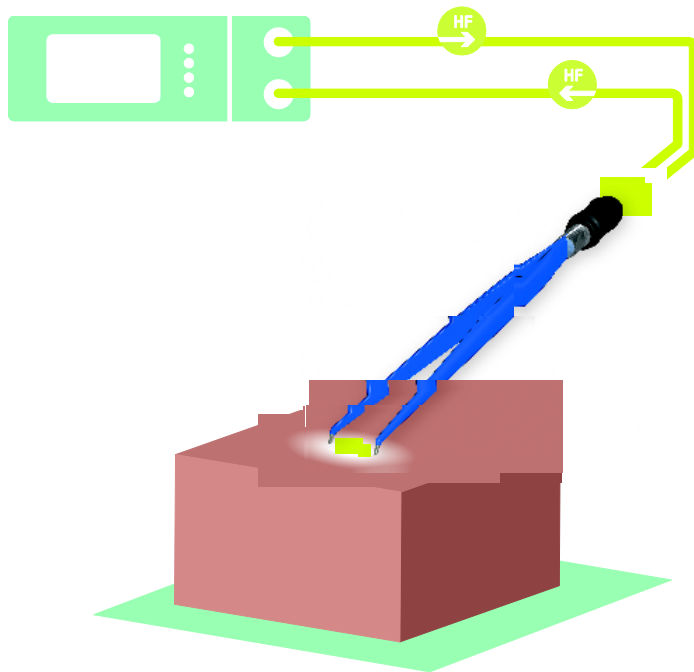


Abb. 2: Stromfluss bei der bipolaren HF-Chirurgie (© ERBE)

Die HF-Chirurgie umfasst zwei verschiedene Techniken des Operierens: Die Elektrotomie und die Koagulation (elektrische Blutstillung) [3, 6, 7].

Elektrotomie:

Als Elektrotomie wird das Schneiden des Gewebes in der HF-Chirurgie bezeichnet [6].

Koagulation:

Bei der elektrischen Blutstillung verwendet man impulsmodulierten HF-Strom an Klemmen und Pinzetten. Diese schnelle und effiziente Blutstillung kommt bei fehlender spontaner Gerinnung zur Anwendung und ersetzt dann bei kleinen Gefäßen in den meisten Fällen den Fibrinkleber oder die Ligatur [4].

1.1.1 Argonplasmakoagulation

Die Argon-Plasma-Koagulation (APC) wurde in den 70er Jahren in der offenen Chirurgie zur Blutstillung von parenchymatösem Gewebe eingeführt [8]. Mit der Entwicklung flexibler Sonden und speziellen Stromformen konnte das Indikationsspektrum auf die Tumordevitalisierung, Blutstillung und Reduktion großer Tumormassen erweitert werden [9]. (Abb.3)



Abb. 3: APC (© ERBE)

Die APC gehört zu den Verfahren der monopolen Hochfrequenzchirurgie, wobei die elektrische Energie durch ionisiertes und somit elektrisch leitfähiges Argongas (=Argonplasma) ohne direkten Kontakt der Elektrode mit dem Gewebe in das Zielgewebe übertragen wird [10]. Die Übertragung erfolgt nach elektrophysikalischen Gesetzmäßigkeiten (elektrisches Feld) zwischen der Elektrode und dem Gewebe. Der Argon-Plasma-Strahl folgt dabei dem Weg des geringsten elektrischen Widerstandes, unabhängig davon, ob das Gewebe vor oder seitlich der Elektrode liegt und unabhängig von der Flussrichtung des Argongasstrahls. Damit ist sowohl eine senkrechte als auch eine tangentielle Applikation des Argonplasmas möglich [11].

APC wird in der Gastroenterologie zur thermischen Devitalisierung von Gewebe eingesetzt, insbesondere zur Devitalisierung von Restadenomen (z.B. nach einer Polypektomie oder nach endoskopischer Mukosaresektion) [12], bei Barrett-Ösophagus [13], zur Behandlung des Zenkerschen Divertikels [14] und zur Hämostase und Koagulation. Hämostase und Koagulation durch APC ist hilfreich bei Strahlenproktitis [15], Gefäßmalformationen [12], Ulkusblutungen [16], Blutungen nach Biopsien und Varizenblutungen [17]. Letztlich ist die Tumorabtragung durch APC eine häufig eingesetzte Technik im Gastrointestinaltrakt.

APC wird im Tracheobronchialsystem zur Rekanalisation [18], Hämostase [19] und zur Entfernung von Stent-Einwachsungen und -Überwachungen [20] verwendet.

Anwendungsgebiete in der Gynäkologie / Chirurgie:

APC kann am Peritoneum verwendet werden um Blutungen effektiv und sicher zu stillen [21]. Ein weiterer Vorteil ist die Tatsache, dass APC ein kontaktloses Verfahren darstellt, und somit kann Adhäsionsbildung durch direkte mechanische Einflüsse ausgeschlossen werden [22]. Weiterhin stellt APC ein sehr schonendes und energiearmes Elektrochirurgieverfahren dar. Die eingetragene Energie kann in weitem Maße durch die Anwendung speziell für die APC entwickelter Modi (z.B. gepulster oder modulierter Plasmastrahl) beeinflusst werden [11].

1.1.2 Aerosolplasmakoagulation

Die Aerosolplasma-Koagulation (AePC) stellt eine neue Variante der bekannten APC Methode dar, wobei das Prinzip in der Koagulation von biologischem Gewebe durch Plasmaanwendung besteht. Bei der Aerosolplasmakoagulation werden einem Argonplasma feinste Wassertröpfchen hinzugefügt [23].(Abb 4,5)

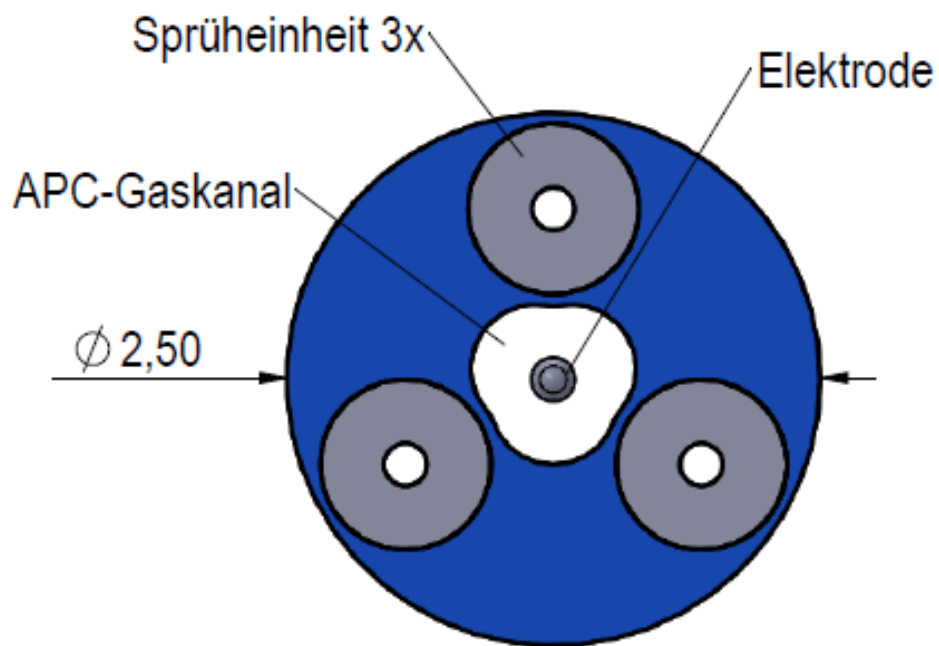


Abb. 4: AePC



Abb. 5: Sprüheffekt bei AePC (© ERBE)

Die derzeit bekannten Vorteile der Aerosolplasma-Koagulation gegenüber der Standard-APC sind im Folgenden zusammengestellt [23]:

- Keine makroskopisch sichtbare Karbonisation des behandelten Gewebes (dadurch geringeres postoperatives Infektions- und Entzündungspotential, da makroskopisch kein sichtbarer Kohlenstoff als Fremdkörper auftritt).
- Starke Reduzierung von auftretendem Ruß (Kohlenstoffpartikel, Feinstaub) und Rauchgas (gasförmige Abbrandprodukte)
- Kein Geruch nach verbranntem Gewebe
- Keine Austrocknung des Gewebes und damit keine Limitierung der Plasmaanwendung durch Anstieg der Gewebeimpedanz.
- Temperaturbegrenzend (Oberflächentemperatur < 100°C)
- Erzeugung einer sehr homogenen und oberflächlichen Gewebeschädigung

Diese Vorteile der Aerosolplasma-Koagulation gegenüber der Standard-APC versprechen eine geringere Adhäsivgenität (Bildung von postoperativen Verwachsungen), eine beschleunigte Wundheilung und eine umgebungsschonende Gewebeablation bei der thermischen Destruktion von Endometrioseherden.

1.1.3 Monopolare Kontaktkoagulation

Die monopolare Kontaktkoagulation (MCC) ist eine monopolare elektrochirurgische Anwendung, bei welcher eine Elektrode in Form von z.B. einer Kugelelektrode im Gegensatz zur APC direkt auf das zu koagulierende Gewebe aufgesetzt wird [24]. Es existieren mehrere elektrochirurgische Modes, die für eine Anwendung mit einer Kugelelektrode vorgesehen sind [25]:

Soft Koagulation (< 190 V): Hierbei kommt es zu keinen Funken oder Lichtbögen und zu keinem ungewollten Schnitt, außerdem wird eine Karbonisation verhindert.

Forcierte Koagulation (auch Forced Koagulation, bis 2,65 kV peak): Hier werden Lichtbögen erzeugt um eine höhere Koagulationstiefe zu erreichen. Eine

Karbonisation lässt sich dabei nicht vermeiden. Hierfür werden in der Regel kleinflächige Kugelelektroden eingesetzt.

Spray Koagulation (bis 4 kV peak): Bei der Spray Koagulation kommt es zu langen und starken Lichtbögen, die das Gewebe exogen und endogen erwärmen.

1.2 Peritoneale Adhäsionen

Adhäsionen bilden sich zwischen Organen oder Geweben, die normalerweise nicht miteinander verbunden sind. Einen häufig auftretenden Narbenstrang in der Bauchhöhle bezeichnet man auch als Bride, umgangssprachlich wird auch der Begriff „Verwachsungsbauch“ benutzt. Auch der Begriff Synechie findet Anwendung [26].

1.2.1 Ätiologie der peritonealen Adhäsionen

Durch intraabdominale Infektionen, durch chirurgisches Trauma oder durch längeren Kontakt des Bauchhöhleninhalts mit den normalen atmosphärischen Verhältnissen kommt es zur Entwicklung von Verklebungen (Verwachsungen) zwischen den Bauchorganen untereinander oder zwischen der Bauchwand und den Bauchorganen (sog. peritoneale Adhäsionen) [27]. Neben den oben genannten Ursachen scheint der wichtigste Mechanismus eine verminderte fibrinolytische Aktivität des Peritoneums zu sein, die dazu führt, daß Fibrinverklebungen nicht aufgelöst, sondern bindegewebig organisiert werden. Lokalen Ischämien durch Ligaturen und Nähte kommt dabei eine entscheidende Bedeutung zu [28]. Hiervon sind besonders viele junge Frauen betroffen, da die typischen Operationsindikationen vor allem Frauen im gebärfähigen Alter betreffen (Ovarialzystenentfernung, Myomeukleation, Tubenchirurgie) [29, 30].

Die Bildung postoperativer Adhäsionen stellt trotz der Entwicklung immer subtilerer Operationstechniken, insbesondere bei Eingriffen im kleinen Becken und der tuboovariellen Funktionseinheit, noch immer eine Schwierigkeit dar.

Adhäsionen sind ein Problem, welches sowohl bei der konventionellen offenen gynäkologischen Chirurgie als auch bei den minimalinvasiven Verfahren existent ist, da in fast allen Fällen ein Kontakt mit dem Peritoneum, und damit eine Traumatisierung dieser hoch reaktiven Grenzfläche, erfolgt [31].

1.2.2 Symptome bei Adhäsionen

Bei postoperativen Adhäsionen können als Folge chronische Unterbauchschmerzen (20-50%), Fertilitätsstörungen (15-20%) und mechanisch bedingte Darmverschlüsse (49-74%) auftreten [32-35].

Peritoneale Adhäsionen sind in bis zu 40% als Ursache für Fertilitätsstörungen beschrieben worden [36, 37].

1.2.3 Diagnostik und Therapie der Adhäsionen

Bis heute gibt es keine Richtlinien zur Diagnostik und Therapie der peritonealen Adhäsionen. Folgeeingriffe zur Adhäsioleuse (also Lösung der peritonealen Verwachsungen) setzen die Patientinnen allen operativen aber auch anästhesiologischen Risiken aus und setzen den Reiz für eine Folgeadhäsion im Sinne eines circulus vitiosus [38].

Das Vorliegen von Adhäsionen macht die Folgeoperationen schwieriger, erhöht die Operationszeit, erhöht auch das Risiko von iatrogenen Darmverletzungen und macht zukünftige laparoskopische Operationen schwieriger oder gar unmöglich [39, 40].

1.2.4 Maßnahmen zur Prävention von Adhäsionen

Gegen Ende eines operativen Eingriffs könnte im Bauchraum eine sogenannte Adhäsionsbarriere an den Stellen aufgetragen werden, an denen die Bildung von Verwachsungen wahrscheinlich ist. Während der anschließenden Heilungsphase bewirkt die Adhäsionsbarriere, dass die Wundgebiete nicht mit

den angrenzenden Geweben verkleben können. Diese Adhäsionsbarriere verhindert also den ersten Schritt der Entstehung von Verwachsungen [41, 42]. Flüssige Adhäsionsbarrieren (z.B. eine Ringer-Laktat-Lösung oder eine 4%ige Icodextrin-Lösung [43, 44]) könnten als Adhäsionsprophylaxe verwendet werden. Eine andere Barrieremethode stellt das Einbringen eines Gels aus Polyethylenoxid und Natriumcarboxymethylcellulose dar [45]. Allerdings zeigte eine Cochrane Analyse mit über 1200 Patientinnen dass eine intraoperative Applikation einer Adhäsionsbarriere keinen Vorteil bezüglich der postoperativen Schmerzen oder der Fertilitätsstörungen hat [46].

1.3 Endometriose

Unter Endometriose wird das Vorkommen von endometriumartigen Zellverbänden außerhalb des Cavum uteri (Gebärmutterhöhle) verstanden (Abb 6). Sie ist eine der häufigsten Erkrankungen bei fortpflanzungsfähigen Frauen und gilt als östrogenabhängig [47].

In abnehmender Häufigkeit sind Beckenperitoneum, Ovarien, Ligg. Sacrouterina und Septum rectovaginale/Fornix vaginae befallen [48].

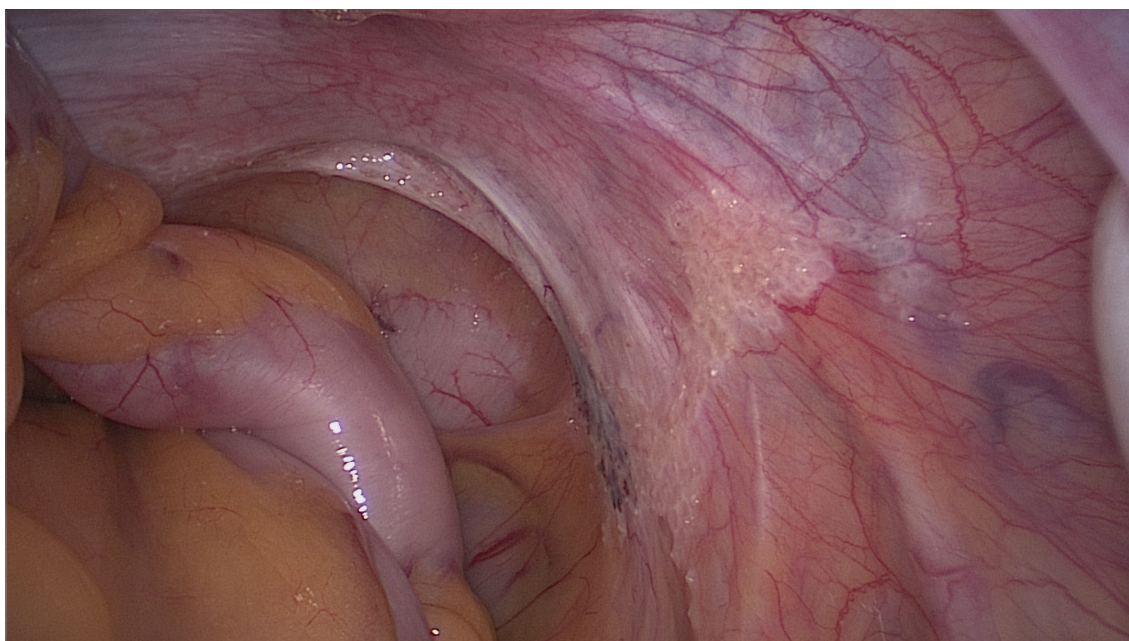


Abb. 6: Peritoneale Endometriose

1.3.1 Epidemiologie

Die Anzahl der Neuerkrankungen wird jährlich in Deutschland auf 40.000 geschätzt [48]. Das Problem bei der Endometrioseerkrankung besteht in den langen Intervallen zwischen dem Auftreten der ersten Symptome (Leitsymptom Unterbauchschmerz) und der Diagnose. Eine Studie zeigte, dass dieser Zeitabstand im deutschsprachigen Raum 7-10 Jahre betrug [49].

1.3.2 Ätiologie und Pathogenese der Endometriose

Das Krankheitsbild der Endometriose wurde erstmals 1860 von dem Wiener Pathologen Rokitansky in seiner Schrift „Über Uterusdrüsen-Neubildungen im Uterus und Ovarialsarkomen“ erwähnt [50].

Die Ätiologie und die Pathogenese der Endometriose sind jedoch bis heute immer noch nicht endgültig erforscht. Es gibt zahlreiche Erklärungsmodelle, die jedoch bislang nicht zu beweisen sind.

- Die Transplantationstheorie nach Sampson [51, 52] vermutet dass durch retrograde Menstruation Endometriumzellen durch die Tuben in das Abdomen gelangen und sich dort implantieren.
- Die metaplastische Entstehung aus Zölomepithel nach Meyer [53, 54] behauptet im Gegensatz zur Transplantationstheorie dass die Endometriosezellen durch die Metaplasie von embryonalen Zölomzellen entstehen.
- Das Archimetra-Konzept [55] und die Tissue Injury and Repair-Theorie [56, 57]. Es geht hierbei um ein Modell zur Erklärung der Endometriose innerhalb der Gebärmuttermuskulatur (Adenomyosis). Danach führt eine gesteigerte Peristaltik der Gebärmuttermuskulatur zu kleinsten Verletzungen in dieser (Autotraumatisierung). Im Reparationsmechanismus werden lokal Östrogene freigesetzt, welche wiederum die Peristaltik verstärken und somit zu einer weiteren Progredienz der Endometriose führen.
- Genetische Faktoren [58] der Endometriose sind als Ursache wahrscheinlich. Bisher ist es aber noch nicht gelungen, spezielle „Endometriosegene“ zu identifizieren.

- Umweltgifte [59] werden ebenfalls vermutet (z.B. Kosmetika)
- Immunologische Veränderungen [58]. Es ist aber nicht klar ob sich diese Dysfunktion des Immunsystems die Ursache oder die Folge der Endometriose ist.

Keine der vorliegenden Theorien kann jedoch bislang das komplexe Bild der Endometriose erklären. Vielmehr muss man ein multimodales Konzept aus den bisher bekannten Theorien annehmen, in dem eine Vielzahl von verschiedenen Faktoren zusammenwirkt [60].

1.3.3 Symptome bei Endometriose

Leitsymptome der Endometriose sind Schmerzen sowie endometriosebedingte Sterilität [48].

Die Schmerzen werden am häufigsten von den Patientinnen als Dysmenorrhöe oder zyklusbedingte Unterbauchschmerzen beschrieben. Bei Befall des Douglas-Raums können auch Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) oder schmerzhafter und erschwerter Stuhlgang (Dyschezie) auftreten [60]. Ebenso werden Schmerzen bei der Miktion (Dysurie) erwähnt [61]. Weitere Symptome sind chronische Bauch- und Rückenschmerzen sowie, bei Infiltration des Ureters, Nierenstau [60, 62].


Es gibt unterschiedliche Hypothesen, inwiefern Endometriose Sterilität verursacht. Obwohl es eine Assoziation zwischen Endometriose und Infertilität gibt, ist ein kausaler Zusammenhang nicht klar nachgewiesen. Jedoch kann eine Sterilität durch endometriosebedingte Verwachsungen oder durch eine veränderte Beckenanatomie entstehen [63].

1.3.4 Klassifikation der Endometriose

International hat sich heute die Einteilung der American Society for Reproductive Medicine (sogenannte rASRM-Stadieneinteilung (r= revidierte Fassung)) durchgesetzt. Sie unterscheidet vier Schweregrade (Abb. 7).

Da sich der rASRM Score nur auf die oberflächliche Endometriose bezieht, werden schwere Formen der Erkrankung im retroperitonealen Raum nicht miterfasst.

Der ENZIAN-Score soll ergänzend zu den vier Stadien des rASRM Scores das Ausmaß der Erkrankung besser wiedergeben und die Beurteilung und Vergleichbarkeit therapeutischer Ergebnisse erlauben (Abb. 8).



THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name _____ Date _____

Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____

Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____

Stage III (Moderate) - 16-40

Stage IV (Severe) - >40

Total _____ Prognosis _____


PERTONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm
		Superficial	1	2
	Deep	2	4	6
OVARY	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial		Complete
		4		40
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	TUBE	R Filmy	1	2
Dense		4*	8*	16
L Filmy		1	2	4
Dense		4*	8*	16

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____

To Be Used with Normal
Tubes and Ovaries



To Be Used with Abnormal
Tubes and/or Ovaries




Abb. 7: Klassifikation nach rASRM

ENZIAN 2012

Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose (erarbeitet von der Stiftung Endometriose Forschung, SEF)

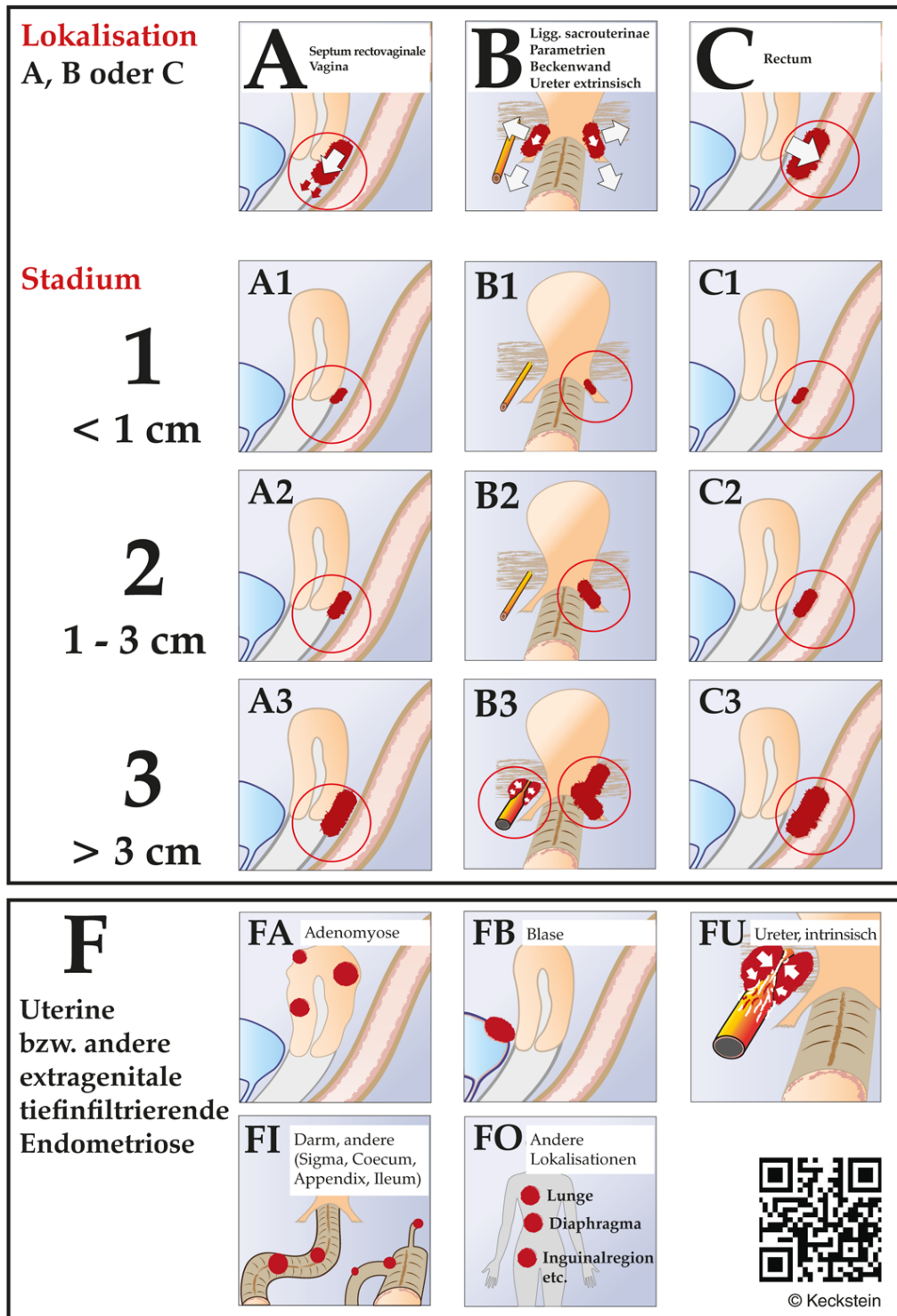


Abb. 8: ENZIAN Klassifikation (© Prof. J. Keckstein)

1.3.5 Therapie der Endometriose

Operative Therapie: Ziel der operativen Verfahren ist die möglichst komplette Entfernung aller sichtbaren Endometrioseherde bei symptomatischen Patientinnen. Es sollte aber die individuelle Patientensituation berücksichtigt werden [64, 65].

Eine asymptomatische Endometriose bei einer Patientin ohne Kinderwunsch ist keine Indikation für eine chirurgische oder medikamentöse Therapie. Es gibt Ausnahmen wie z. B. die endometriosebedingte Harnleiterstenose mit Hydronephrose (absolute Indikation) [48].

Medikamentöse Therapie / Prophylaxe: Die erwünschte Wirkung einer medikamentösen Therapie ist die Verhinderung des Schleimhautaufbaus, damit die Schleimhaut am Ende des Zyklus auch nicht abgeblutet werden muss. Es geht also darum, die Aktivität der Endometrioseherde zu hemmen. Eine postoperative medikamentöse Therapie bei Patientinnen, die keinen aktuellen Kinderwunsch haben, kann das rezidivfreie Intervall verlängern. Bei leichten Symptomen kann in einigen Fällen auch auf eine operative Therapie verzichtet und ausschließlich medikamentös behandelt werden. Dabei kommen folgende Medikamente in Frage [48]:

- a. Gestagene [66]
- b. Östrogen/Gestagen-Kombinationen (Pille) im Langzyklus [47]
- c. GnRH Analoga [67]

1.4 Zyklus der weiblichen Ratte

Der Östruszyklus, bei weiblichen Säugetieren ist ein Zyklus, der dem Menstruationszyklus der weiblichen Primaten entspricht, sich jedoch von diesem unterscheidet. Bei weiblichen Ratten z.B. dauert ein vollständiger Östruszyklus vier Tage und kann in vier Stadien eingeteilt werden [68, 69]:

- der Östrus, in der das Weibchen paarungsbereit ist und die etwa neun bis 15 Stunden dauert. Hier findet der Eisprung statt.

- Die Metöstrusphase folgt unmittelbar dem Eisprung und dauert etwa zehn bis 14 Stunden.
- Anschließend folgt mit 60 - 70 Stunden die Diöstrusphase als längster Abschnitt des Zyklus. Im Verlauf der beiden letzten Phasen bilden sich zum einen die gute Durchblutung, sowie die Kontraktilität der Gebärmutter nach und nach zurück. Ebenso kommt es nach dem Eisprung zur Rückbildung des Gelbkörpers.
- In der Proöstrusphase schließlich kommt es zu Veränderungen, welche wieder die neue Östrusphase ankündigen.

1.5 Autologe Transplantation von Endometrioseherden im Rattenmodell

Die erste Transplantation von Endometrium zur Induktion von Endometrioseherden im Rattenmodell wurde 1985 beschrieben [70]. Diese Studie wurde damals durchgeführt, um ein Modell zu erschaffen, welches der weiteren Endometrioseforschung diene. Es wurden vier verschiedene Techniken zur experimentellen Induktion von Endometriose verglichen. Es zeigte sich dass die autologe Transplantation die effektivste Methode darstellt.

Im Verlauf stellte sich heraus dass auch ein heterologes Transplantationsmodell in der Ratte möglich ist, da sich das Endometriumgewebe der Ratte und des Menschen ähneln [71] mit einer nicht so hohen Erfolgsrate im Vergleich zur autologen Transplantation.

Die entsprechende Erfolgsrate zur Endometrioseinduktion nach autologer Transplantation liegt bei über 90% [72-74] und ist somit allen anderen Methoden überlegen.

Bei dieser Arbeit haben wir uns für das Versuchsmodell von Yildirim (autologe Transplantation) [72] entschieden, da es sich um eines der effektivsten Modelle handelt.

1.6 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Die Endometriose gehört zu den häufigsten Krankheitsbildern in der operativen Gynäkologie mit erheblichen Herausforderungen an die operative Technik.

Die chirurgische Beseitigung bzw. komplette Destruktion von peritonealen Herden ist das primäre Therapieziel. Ob die hierbei zur Verfügung stehenden Verfahren (thermische Destruktion durch Koagulation oder Vaporisation, gegenüber der chirurgischen Exzision) gleichwertig sind, ist nicht geklärt.

Trotz der Entwicklung von neuen Instrumenten und Techniken zur Elektrokoagulation in den letzten Jahren sind peritoneale Adhäsionen die häufigste Komplikation nach laparoskopischen oder offenen Verfahren [75].

Die direkte Traumatisierung der mesothelialen Ebene löst eine Entzündungskaskade aus, die schließlich zur Fibrinogenexsudation führt [76, 77].

Im Gegensatz dazu ist die APC eine monopolare Radiofrequenz-Prozedur, die biologisches Gewebe ohne direkten Kontakt koaguliert. Jedoch hat sich gezeigt, dass APC auch zu erheblicher Energie-abhängiger Adhäsionsbildung führen kann [22]. Das Hinzufügen von feinen Wassertropfen (AePC) kann die Adhäsion-Inzidenz verringern, da vor allem die lokale Austrocknung und die Karbonisation des Gewebes reduziert werden [23].

Für diese Doktorarbeit haben wir das Kollektiv in zwei Tierversuchsgruppen unterteilt.

Bei beiden Tierversuchsgruppen lag die Genehmigung des Regierungspräsidiums Baden-Württemberg (F:1/12 und F:1/13) vor.

1.6.1 Teil 1: Vergleich der Adhäsigenität durch APC und MCC im Rattenmodell

In der ersten Gruppe wurden peritoneale Läsionen per APC und MCC appliziert, um die Adhäsigenität der beiden Methoden zu vergleichen, welches auch dem primären Studienziel entspricht.

1.6.2 Teil 2: Experimentelle Transplantation von Endometrioseherden und Resektion durch AePC oder CR im Rattenmodell

In der zweiten Gruppe wurden Endometrioseherde autolog transplantiert. Ziel dieses experimentellen Tierversuches war es zu zeigen, dass die AePC-Methode ebenso wie die chirurgische Resektion zu einer vollständigen Endometrioseentfernung führen kann und somit dieser nicht unterlegen ist.

Sekundäre Zielkriterien sind:

- die Qualität der Adhäsionen
- die Operationszeit
- die Karbonisation
- die Entzündung
- sowie die Tiefe der Läsionen.

2. Material und Methoden

2.1 Versuchstiere

Insgesamt wurden n=50 weibliche gebärfähige Wistar-Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 250 - 300 g eingesetzt. Nach Anlieferung der Ratten konnten diese zunächst für 10 Tage eine Akklimatisationsphase in der Tierhaltung der Hautklinik Tübingen durchlaufen, bei der sie im Tierhaltungsbereich der medizinischen Fakultät einem festen Tag-/Nachtrhythmus von jeweils 12 Stunden unter künstlicher Beleuchtung sowie Futter und Wasser ad libitum ausgesetzt wurden.

2.2 Materialien

Für die MCC

- Kugelelektrode Durchmesser 2mm, Prototyp (ERBE, Tübingen)
- Generator: VIO 300D, V1.7.9

Für die APC

- APC-Applikator 240A, starr, ø1.5mm, Länge 240mm, Ref. No. 20132-112
- Generator: VIO 300D, V1.7.9

Für die AePC

- Generator: VIO 300D, V2.1.4
- Modifizierter ERBEJet2, Version 1.2.1E29042009/1B
- Aerosolplasma-Applikator Prototyp 1, starr, ø1.5mm, Länge 150mm
- Aerosolplasma-Applikator Prototypen 2 und 3 als Ersatz für Prototyp 1 (die Prototypen 1-3 sind von gleichem Aufbau).

Medikamente

- Atipamezol
- Buprenorphin
- Estradiol
- Fentanyl
- Flumazenil
- Medetomidin
- Metamizol
- Midazolam

Sonstiges

- AxioVision LE Rel. 4.4 (Carl Zeiss MicroImaging GmbH).
- Digitales Oszilloskop (LeCroy W6050A, 500 MHz, LeCroy Corp.)
- Elektrorasierer (Favorita II, Aesculap AG)
- Faden Monocryl 5-0 (Ethicon)
- Faden PDS 6-0 (Ethicon)
- Faden Vicryl 4-0 (Ethicon)
- Faden Vicryl 5-0 (Ethicon)
- Fibrinkleber (Histoacryl Gewebekleber, B Braun)
- Holzpellets (Abedd Lab & Vet Service GmbH)
- Isoflurane (Abbott)
- Käfig (1354G Eurostandard Typ IV Käfig, Tecniplast Deutschland)
- Käfig (1291H Eurostandard Typ III H Käfig, Tecniplast Deutschland)
- Kamera (Canon EOS 350D, Canon Inc.)
- Rattenfutter (10 mm pellets, Provimi Kliba AG)
- Ringerlösung (B Braun)
- Skalpell (B Braun)
- Softasept N (B Braun)
- Sterile Unterlagen (Cardinal Health)
- ThermoLux Wärmeunterlage (Witte, Sutor GmbH)
- Wundklammern (Leukoclip SD, Smith & Nephew GmbH)

2.3 Teil 1: Vergleich der Adhäsigenität durch APC und MCC im Rattenmodell

2.3.1 Peritoneale Traumatisierung mittels APC und MCC

Insgesamt wurden n=16 weibliche gebärfähige Wistar-Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 250 - 300 g eingesetzt.

Die OP's erfolgten im Operationssaal des Tierschutzbeauftragten (Calwer Straße 7/4). Sie wurden unter aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Intervention:

Während der OP wurden die Tiere für die Dauer des Eingriffes auf 38°C erwärmten Wärmematten gelagert (ThermoLux Wärmeunterlage, Witte. Sutor GmbH). Alle Eingriffe wurden von demselben Operateur mit puderfreien sterilen Handschuhen vorgenommen. Alle zum Einsatz kommenden Lösungen wurden auf Körpertemperatur erwärmt. Tupfer und Gaze der Präparation bzw. zum Abstopfen von Organen wurden vorher befeuchtet.

Die Narkoseeinleitung bei allen Tieren erfolgte mittels Isofluran über einen speziell für Tierexperimente geeigneten Verdampfer aus dem Gerätebestand des Tierschutzbeauftragten (Abb. 9).



Abb. 9: Narkoseeinleitung mit Isofluran

Anschließend erfolgte die eigentliche Narkoseapplikation durch IP-Injektion von einer 3 Komponenten-Narkose, um die Nachschlafzeiten und die dadurch entstehende Belastung der Tiere zu verringern.

Für die Narkose wurden verwandt:

Fentanyl 0,005 mg/kg + Midazolam 2,0 mg/kg + Medetomidin 0,15 mg/kg

Im Anschluss an die Narkose erfolgten Rasur, Desinfektion der Bauchwand mittels Octenisept, Entleerung der Blase sowie sterile Abdeckung des OP-Feldes (Abb. 10 und 11).

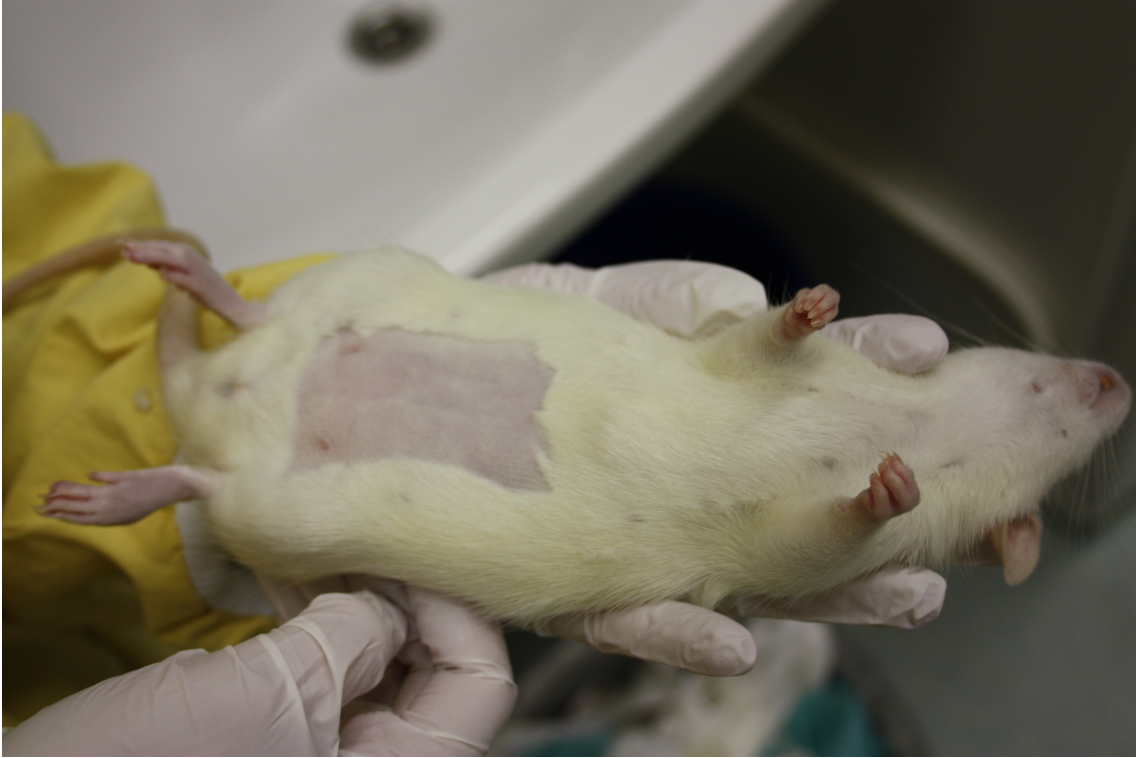


Abb. 10: Rasur der Bauchwand

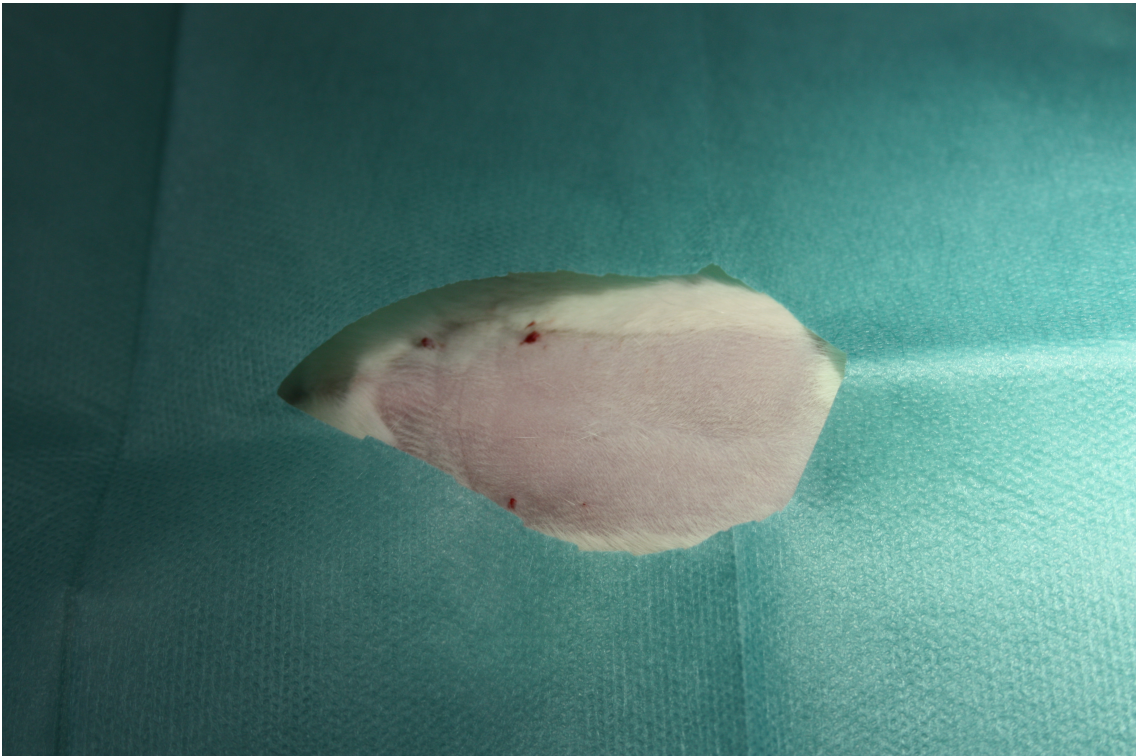


Abb. 11: Sterile Abdeckung des OP-Feldes

Nach medianer Inzision der Bauchwand über 3 cm erfolgte die Darstellung der Musculoperitonealschicht in stumpfer Präparation, gefolgt von der Eröffnung in der Linea alba (Abb. 12-16). Anschließend Darstellung des Intraperitonealraumes und Abstopfen des Intestinums.

Die peritoneale Kavität wurde während der gesamten chirurgischen Prozedur feucht gehalten (0.9% NaCl).

Anschließend erfolgte das Setzen des Adhäsionsreizes durch Standard-APC und MCC.

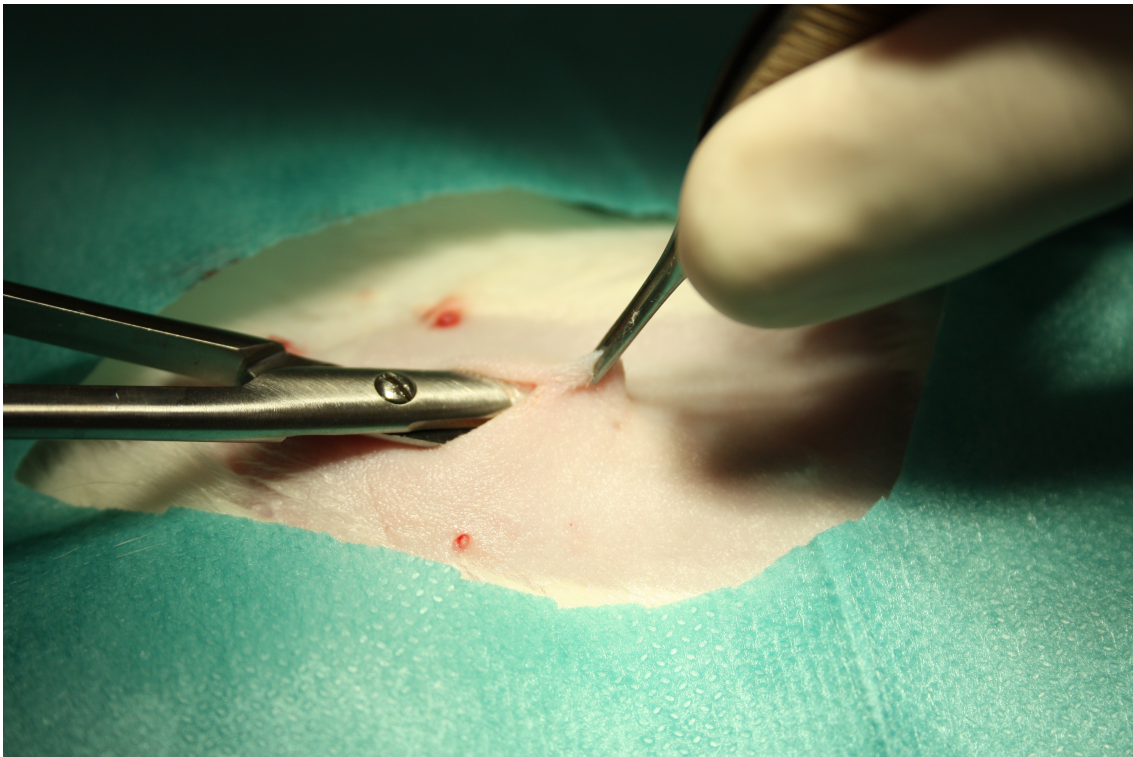


Abb. 12: Eröffnung der Bauchwand

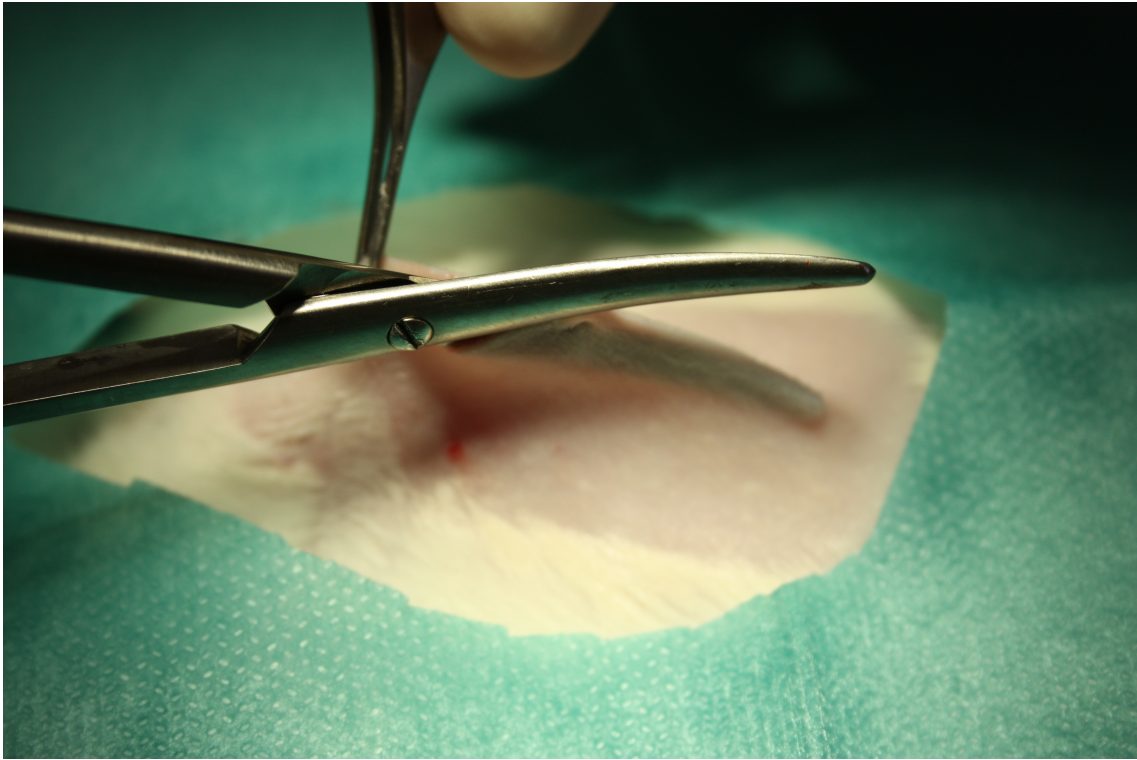


Abb. 13: Darstellung der Musculoperitonealschicht

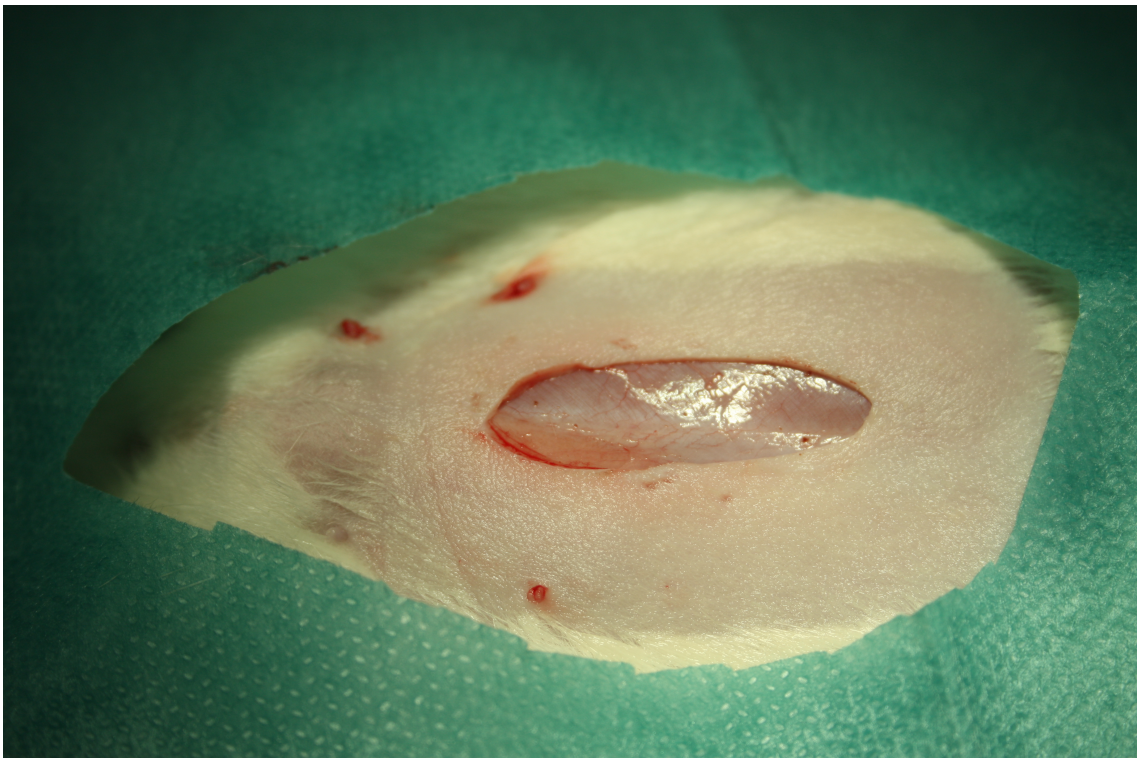


Abb. 14: Darstellung der Musculoperitonealschicht

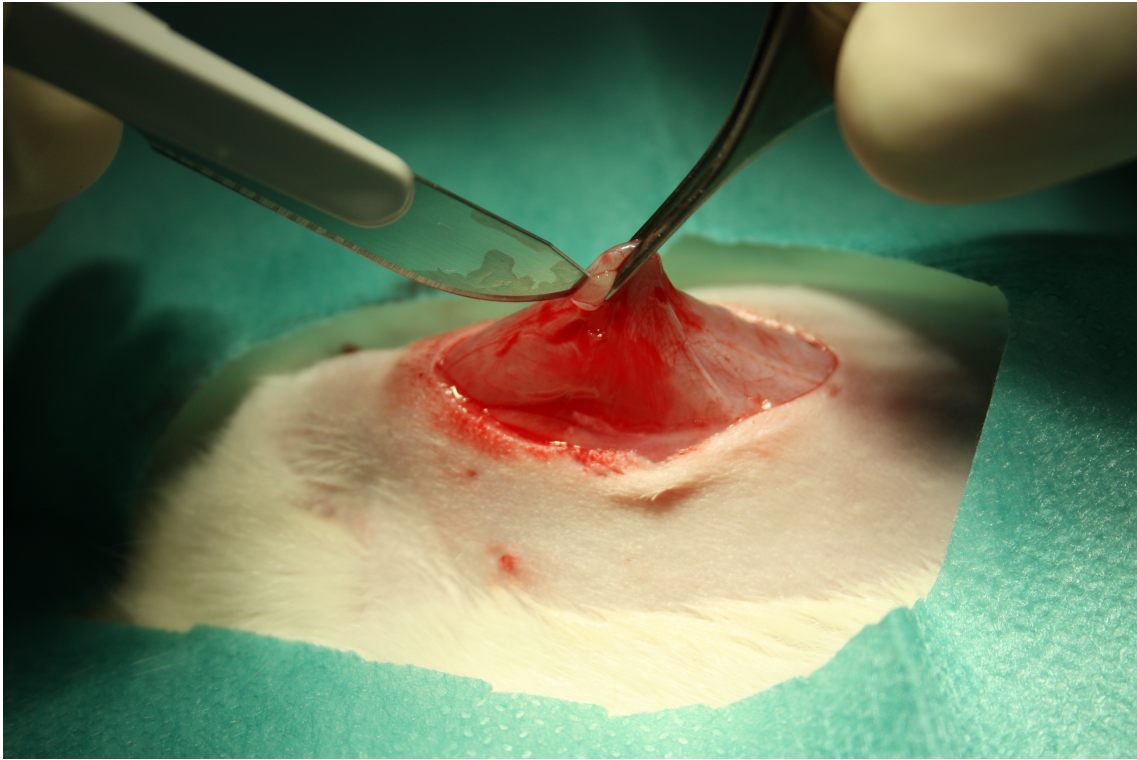


Abb. 15: Eröffnung in der Linea alba

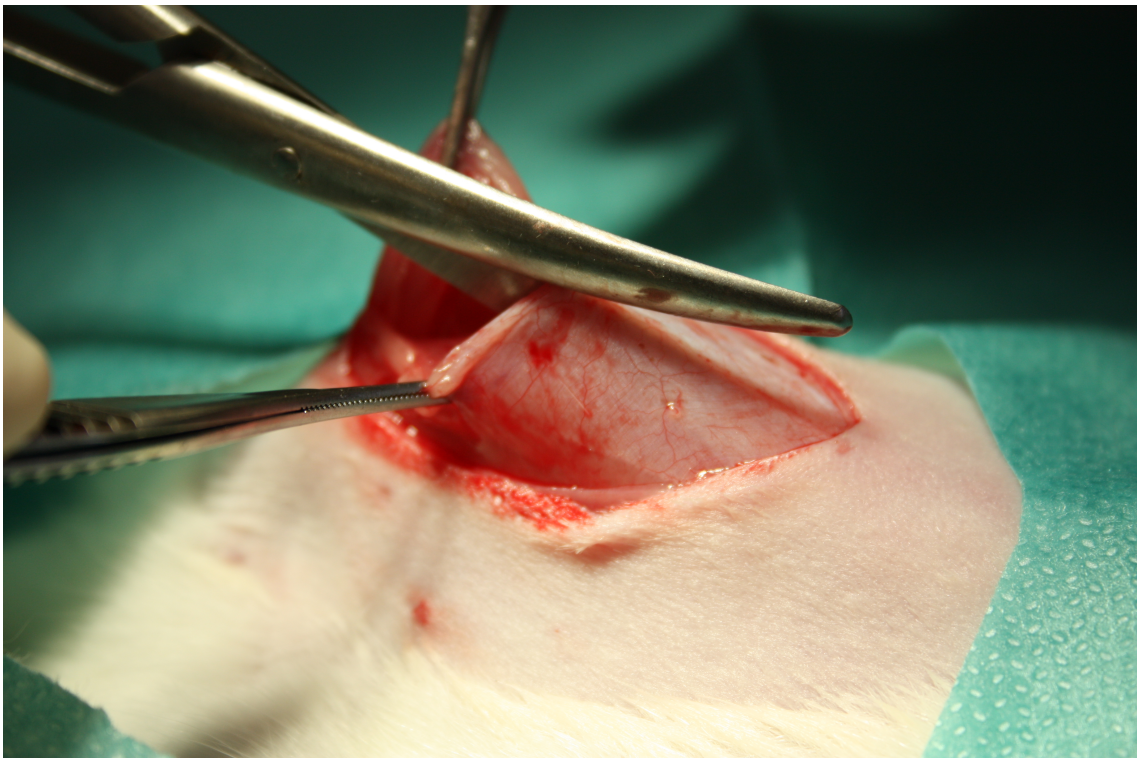


Abb. 16: Eröffnung in der Linea alba

Randomisierung:

Pro Tier sind auf jeder Seite des Peritoneums vier Applikationen (= vier Paare) möglich. Der Abstand zwischen den Koagulationspunkten beträgt 5mm. Die Applikation der MCC erfolgt immer paarweise mit der APC (z.B. APC rechts und MCC links) (Abb. 17). Die Reihenfolge der paarweisen Applikation ergibt sich randomisiert.

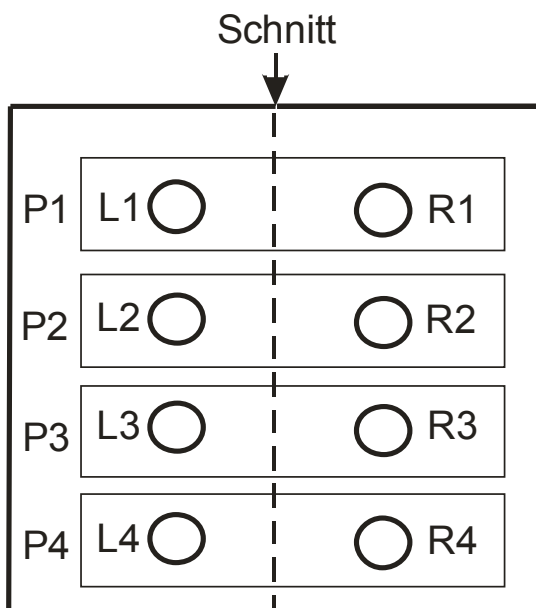


Abb. 17: Anordnung der Versuche im Bereich der seitlichen Bauchwand der Ratte. (P: peritonealer Herd, L: links, R: rechts)

APC-Applikation:

Die APC-Applikation erfolgte statisch in einem Abstand von 2mm (von Hand appliziert) über dem zu koagulierenden Gewebe. Es wurde der APC-Mode PULSED APC Effekt 1 mit einer Leistungseinstellung von 25W und einem Argonfluss von 0.4 l/min verwendet. Die Aktivierungszeit beträgt 4 HF-Impulse entsprechend 4s. Es erfolgte eine fotografische Dokumentation der Läsionen (Abb. 18).

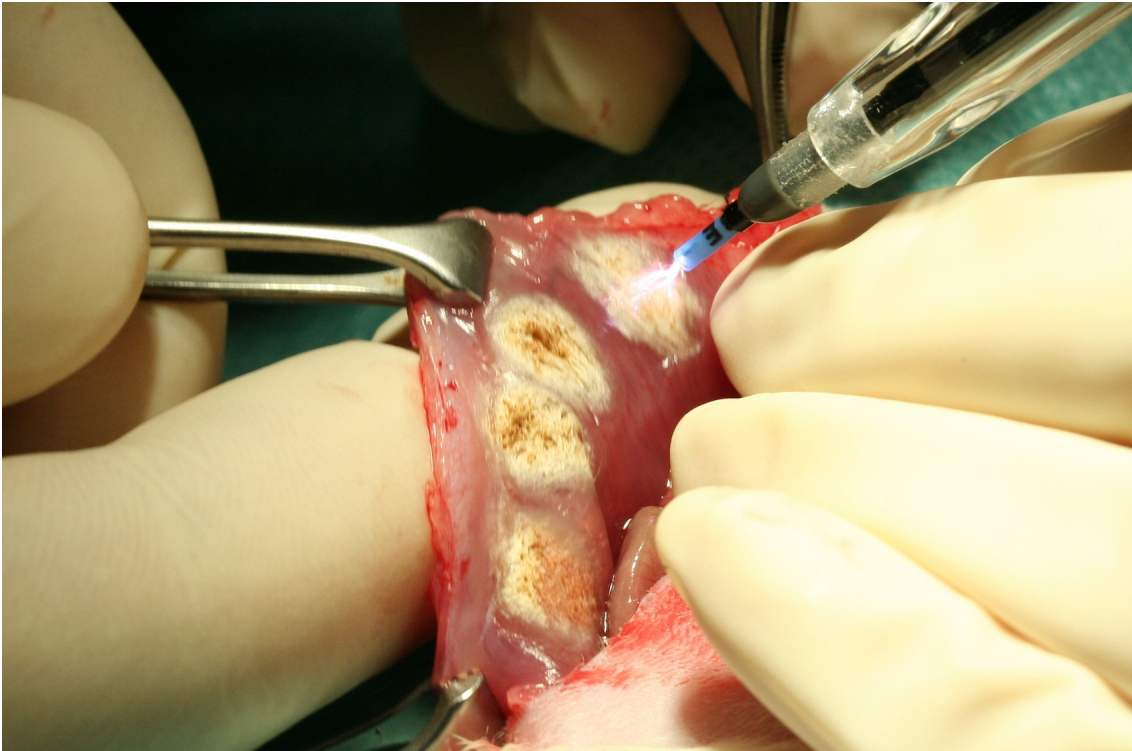


Abb. 18: Läsionen durch APC

Die elektrischen Parameter (Strom, Spannung, Leistung, Energieeintrag) wurden bei jeder Aktivierung über das VIO-Doku System erfasst.

Applikation Kontaktkoagulation:

Die Kontaktkoagulation erfolgte statisch durch Aufsetzen der Kugelelektrode auf das zu koagulierende Gewebe. Die Durchführung der Operationen erfolgte durch denselben Operateur, so dass der Anpressdruck immer derselbe war. Es wurde der Koagulationsmodus SPRAY COAG Effekt 1, 25W verwendet. Die Aktivierungszeit beträgt 4 s. Es erfolgte eine fotografische Dokumentation der Läsionen (Abb. 19).

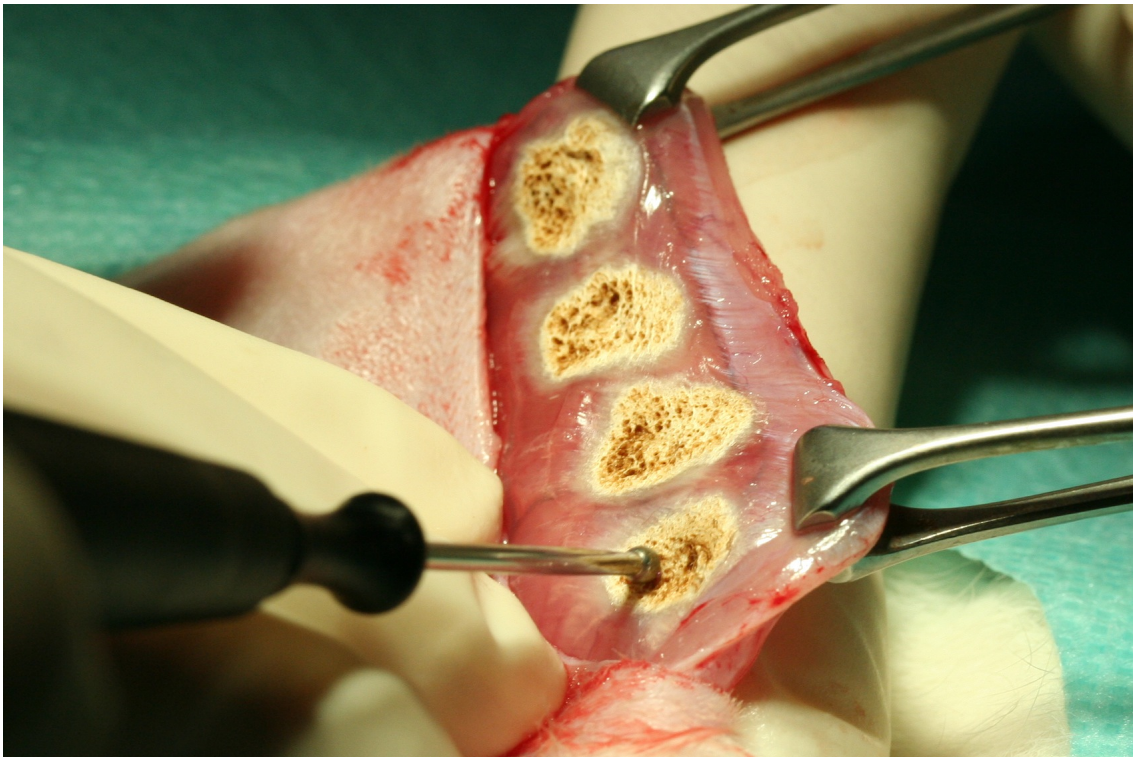


Abb. 19: Läsionen durch MCC

Die elektrischen Parameter (Strom, Spannung, Leistung, Energieeintrag) wurden bei jeder Aktivierung ebenfalls über das VIO-Doku System erfasst.

OP Abschluss

Nach der Applikation der Läsionen, wurde die mediane Inzision der Bauchwand wieder verschlossen durch eine dreischichtige Naht. Zu innerst mit einer musculoperitonealer Z-Naht mit 5/0 Vicryl, dann mit einer fortlaufender Naht mit Vicryl 4/0 zur Adaptation der subkutanen Schicht. Zuletzt wurde eine fortlaufende intrakutane Naht mit Monocryl 5/0 verwendet.

Zusätzlich wurde noch ein Fibrin-Gewebekleber appliziert. (Abb. 20 – 23)

Nach Ende der Operation wurde ein Antidot zur Narkosebeendigung verwendet, bestehend aus:

Flumazenil 0,2 mg/kg + Atipamezol 0,75 mg/kg

Zusätzlich bekamen die Tiere Metamizol 100mg/kg sc. direkt nach der OP. (Abb. 24)

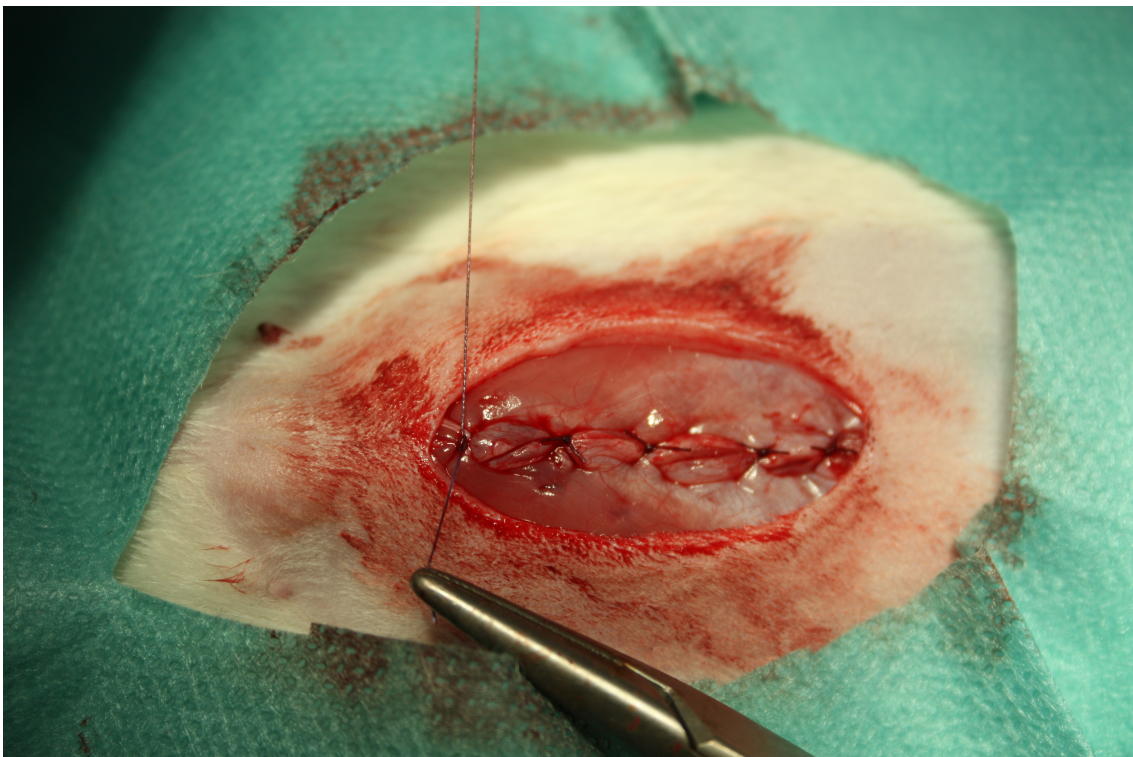


Abb. 20: Verschluss der Musculoperitonealschicht

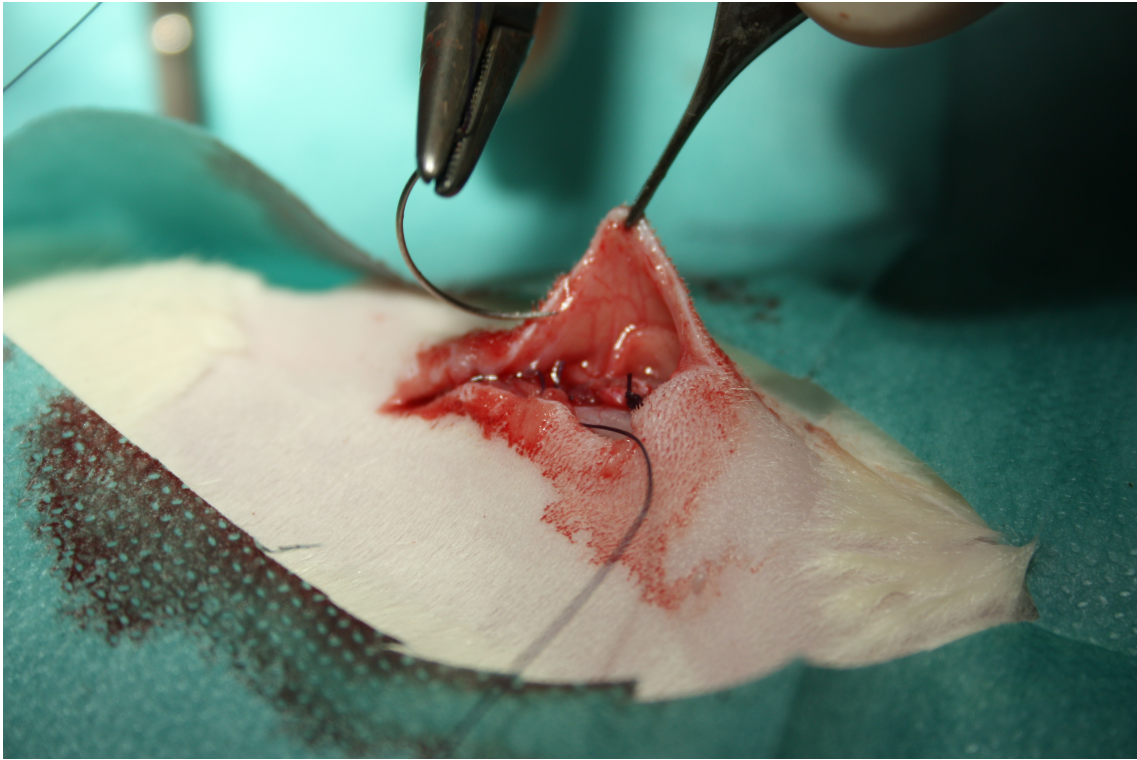


Abb. 21: Subkutane Naht



Abb. 22: Fortlaufende intrakutane Naht

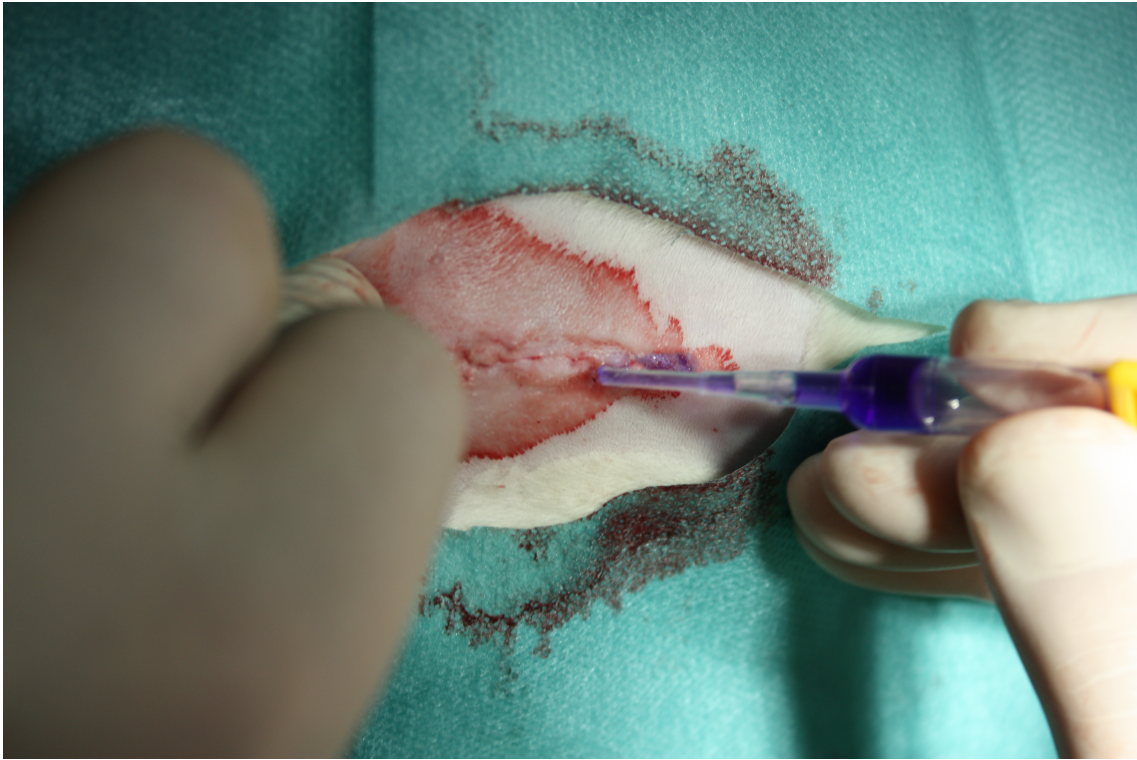


Abb. 23: Applikation des Fibrinklebers

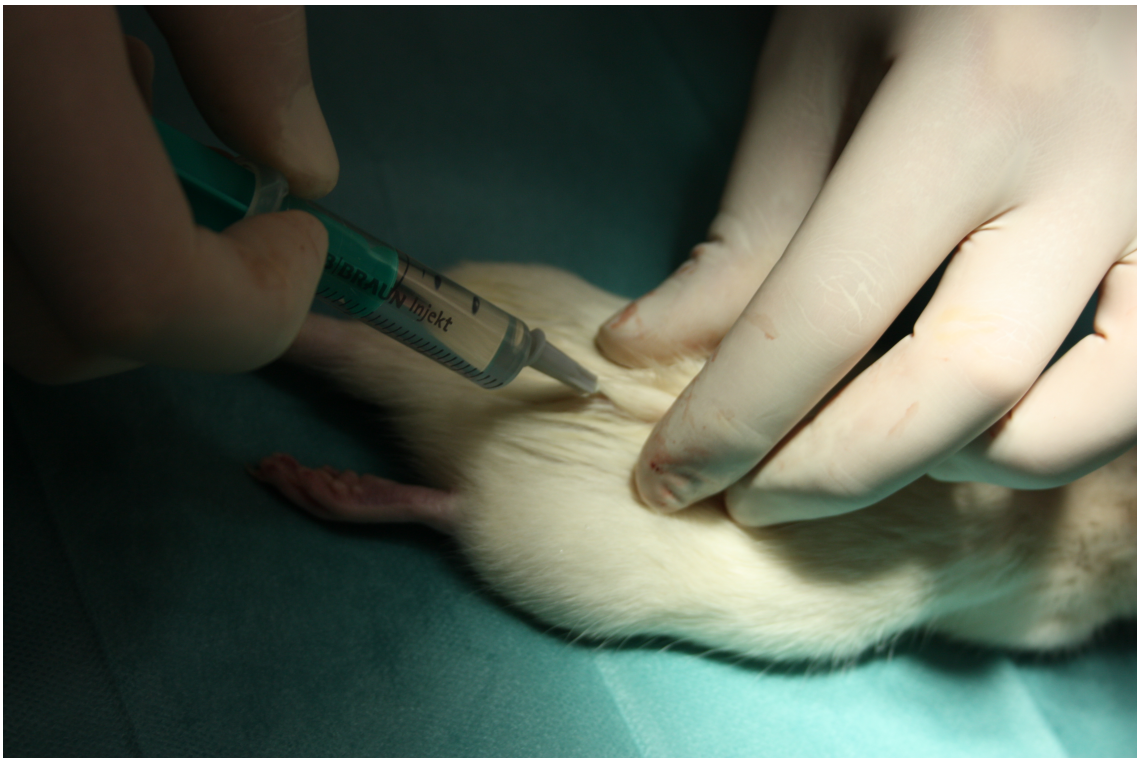


Abb. 24 Subkutane Injektion von Medikamenten

Postoperativer Verlauf

Zuerst wurden die Versuchstiere am Schwanz tätowiert zur Nummerierung und zur zukünftigen Identifizierung (Abb. 25).



Abb. 25: Nummerierung der Versuchstiere

Danach wurden die Tiere wieder der Tierhaltung zugeführt. Für die ersten zwei Tage postoperativ wurde den Tieren zur Analgesie im sechs Stunden Takt Buprenorphin (0,03-0,05 mg/kg/KG) s.c. injiziert, beginnend eine Stunde nach der Metamizol-Gabe.

2.3.2 Finalexperiment nach t=10d

Nach einer Beobachtungszeit von t=10 Tagen erfolgt die Sakrifizierung der Tiere durch CO₂-Gas zur Bewertung der Adhäsionen.

Es erfolgt die Re-Laparotomie mit Darstellung der Bauchhöhle.

Anschließend erfolgt die Bestimmung der Anzahl der Adhäsionen (= Quantität) im Bereich der Peritonealdefekte. Die Adhäsionen werden fotodokumentiert (Abb. 26).

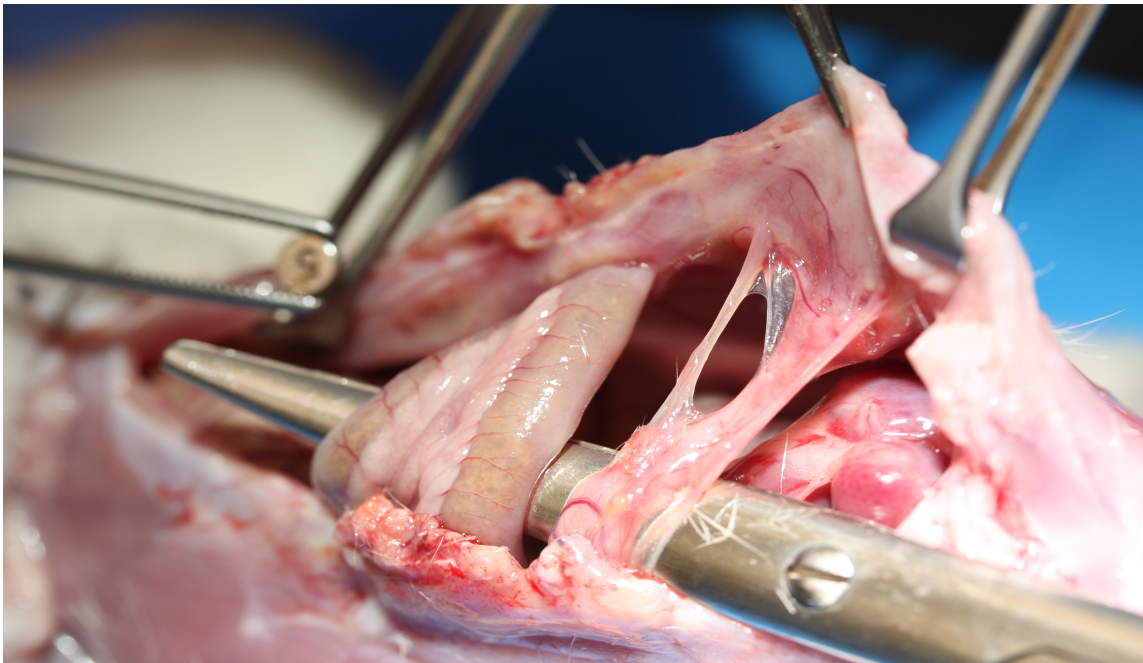


Abb. 26: Peritoneale Adhäsionen

Die Bestimmung des Ausmaßes/der Charakteristika der Adhäsionen (=Qualität) erfolgt durch einen an den vorangegangenen Operationen nicht beteiligten Operateur nach einem festgelegten 4-stufigen Score:

- 0 keine Adhäsionen
- 1 filmförmige avaskuläre Adhäsionen
- 2 dünne filmförmige Adhäsionen mit Vaskularisation
- 3 dichte, fibröse, vaskuläre Adhäsionen
- 4 Einschluss weiterer Organe.

Die Größe einer Adhäsion wird über die Vermessung der Fläche nach Lösen der Adhäsion von den anhaftenden Strukturen vorgenommen. Hierzu wird das eröffnete Operationsfeld fotografiert und anschließend die Größe der Adhäsionsfläche mit einer Software (AxioVision von Carl Zeiss MicroImaging GmbH) digital vermessen.

Die Adhäsionsbildung der Gruppen wird gegeneinander verglichen.

2.3.3 Histologische Untersuchung

In allen bisher beschriebenen Ansätzen wird das Adhäsions-Areal komplett exzidiert und der histologischen Auswertung, durch einen Facharzt für Pathologie, nach folgenden Kriterien zugeführt:

- Ausmaß der thermischen Schädigung durch HE-Färbung
- Ausmaß der Entzündung (semiquantitative Analyse der Zahl von Entzündungszellen) durch einen vierstufigen Score (keine, minimale, moderate, starke Entzündung).

2.4 Teil 2: Experimentelle Transplantation von Endometrioseherden und Resektion durch AePC oder CR im Rattenmodell

Insgesamt wurden n=34 weibliche gebärfähige Wistar-Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 250 - 300 g eingesetzt.

Die OP's erfolgten im Operationssaal des Tierschutzbeauftragten (Calwer Straße 7/4). Sie wurden unter aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Ein Tag vor der geplanten Intervention erfolgte die Gabe von 50µg/kg Estradiol zur Zyklusregulierung.

2.4.1 Erste Intervention: Autologe Transplantation experimenteller Endometrioseherde

Die Operationsschritte bis zur Eröffnung der Bauchhöhle sind mit den in Kapitel 2.3.1 beschriebenen identisch.

Die Erzeugung der peritonealen Endometrioseherde wurde wie folgt durchgeführt:

Nach Exposition des Uterus wurde ein Uterushorn von der Cervix sowie von dem entsprechendem Ovar abgesetzt (Abb. 27) Elektrokoagulation wurde, wenn erforderlich, zur Blutstillung eingesetzt. Parametrales Gewebe wurde entfernt und das Uterushorn in vier ca. 6x3 mm große Teile zugeschnitten (Abb. 28). Ohne das Myometrium zu entfernen, wurden zwei Uterushorn-Teile auf der Peritoneumoberfläche der linken Bauchdecke aufgebracht. Die beiden anderen Uterushorn-Teile wurden analog auf der rechten Bauchdecke aufgebracht. Die Fixierung der Endometriose-Transplantate erfolgte durch eine PDS 6-0 Naht (Abb. 29). Die peritoneale Kavität wurde während der gesamten chirurgischen Prozedur feucht gehalten (0.9% NaCl). Anschließend wurde die mediane Inzision der Bauchwand wieder verschlossen, identisch wie bei Kapitel 2.3.1 beschrieben.

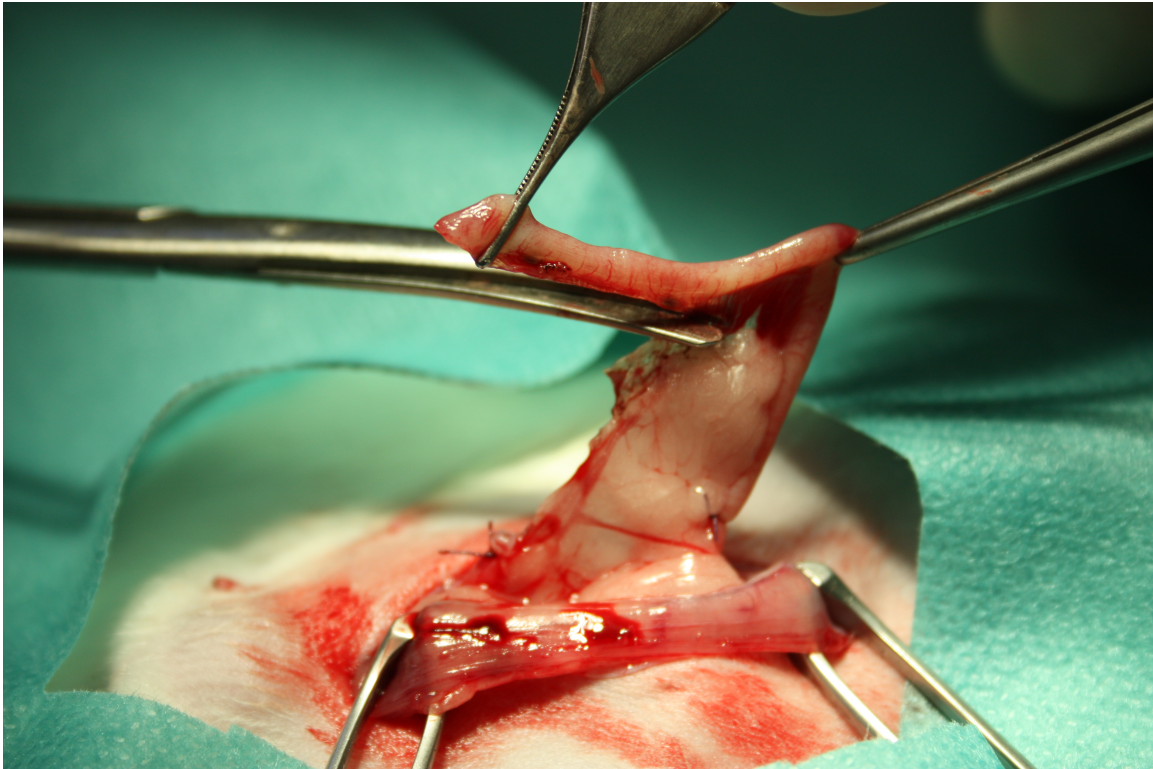


Abb. 27: Hemihysterektomie



Abb. 28: Vier ca.6x3mm große Transplantate

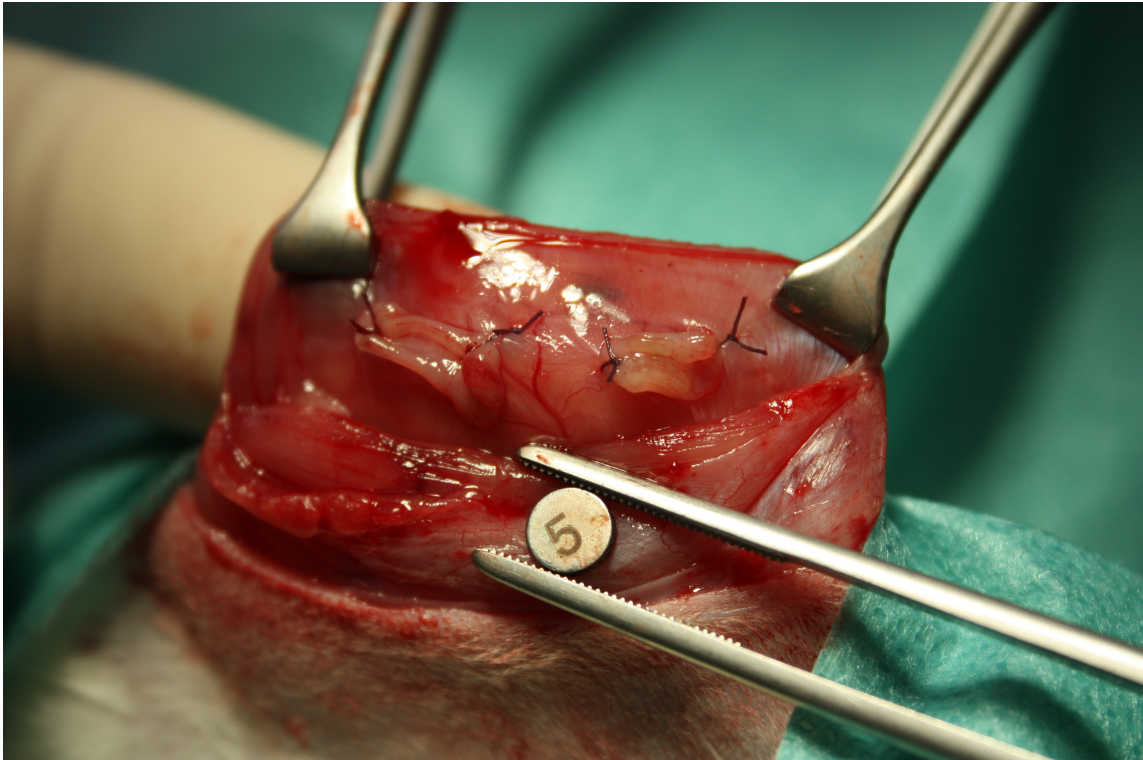


Abb. 29: Transplantate nach Fixierung an der seitlichen Bauchwand

Danach wurden die Tiere wieder der Tierhaltung zugeführt. Die Tiere erhielten zweimal in der Woche eine subkutane Gabe von 50µg/kg Estradiol.

Nach einer postoperativen Lebenszeit von 14 Tagen erfolgte die Behandlung der autolog transplantierten Endometrioseherde im Rahmen der second look Operation mittels AePC oder chirurgischer Resektion.

2.4.2 Zweite Intervention: Endometriosesanierung mittels AePC und CR nach t=14d

14 Tage nach der autologen Transplantation wurden die Tiere erneut durch mediane Inzision der Bauchwand eröffnet. Es wurden die Adhäsionen durch den o.g. Adhäsionsscore beurteilt sowie die Endometrioseherde fotodokumentiert.

Die Bauchseiten wurden randomisiert und einer Behandlungsgruppe zugeordnet. Die Zuordnung erfolgte immer paarweise (links chirurgische Resektion -> rechts Aerosolplasma, links Aerosolplasma -> rechts chirurgische Resektion). Anschließend erfolgte die Behandlung durch chirurgische Resektion und Aerosolplasma-Koagulation. (Abb. 30)

Die gestrichelte Linie stellt die mediane Inzision dar. L1 und L2 stellen die autolog transplantierten Endometrioseherde auf der linken Seite, R1 und R2 die auf der rechten Seite dar.

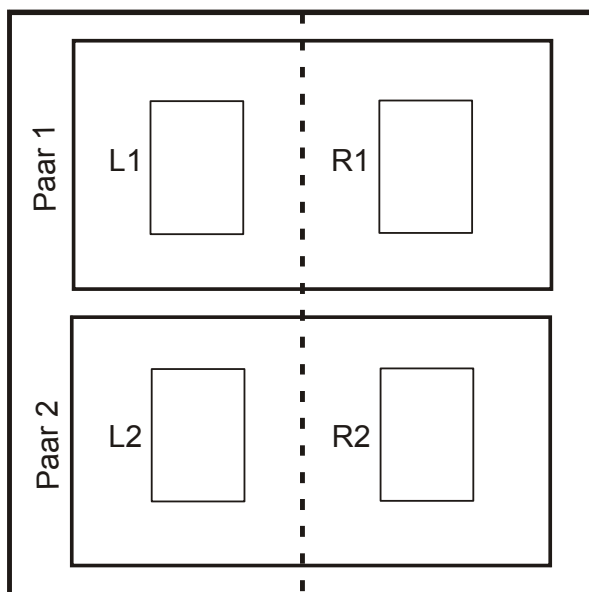


Abb. 30: Randomisierung der Bauchseiten

Chirurgische Resektion

Die chirurgische Resektion der autolog transplantierten Endometrioseherde erfolgte mittels Skalpell. (Abb. 31) Punktuelle Blutungen wurden mit einer Strompinzette koaguliert. Die Durchführung der Operationen erfolgte durch denselben Operateur.

Es erfolgte eine fotografische Dokumentation der Läsionen (Abb. 32) sowie der exziierten Endometrioseherde, (Abb. 33) die zur histologischen Untersuchung weitergeleitet wurden.



Abb. 31: Resektion des experimentellen Endometrioseherdes mittels Skalpell

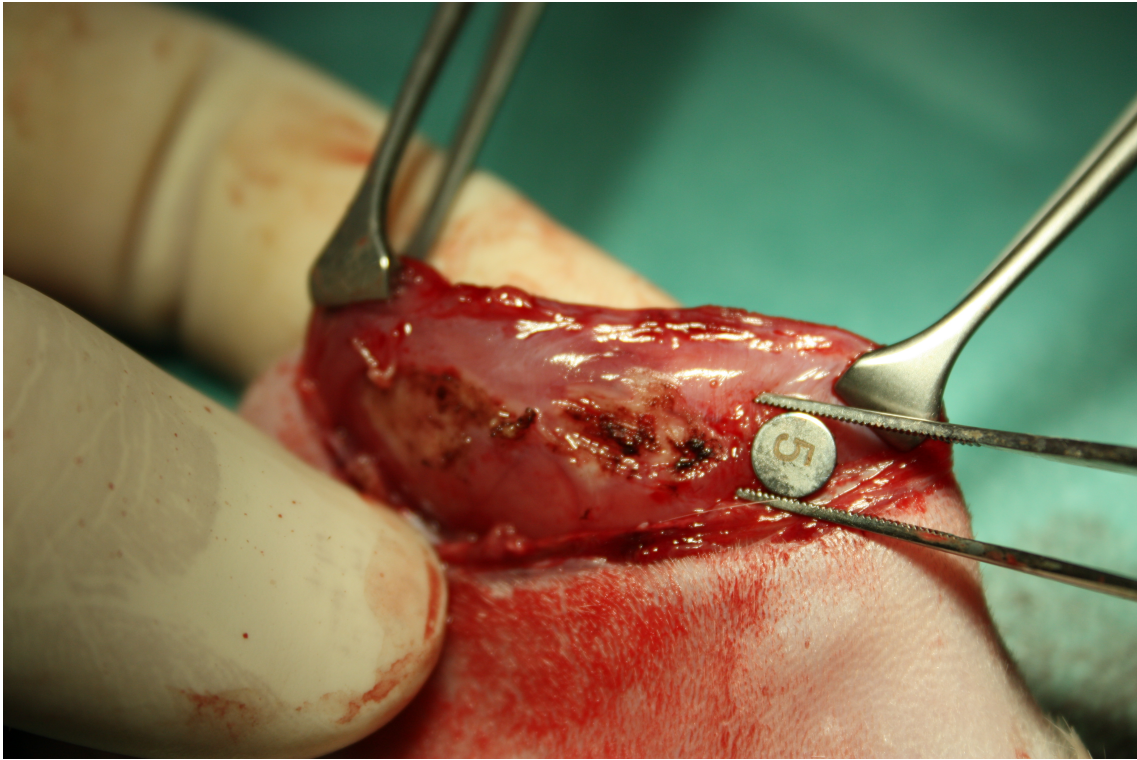


Abb. 32: Läsionen nach Resektion



Abb. 33: Exzidiertes experimenteller Endometrioseherd

AePC Destruktion

Die AePC-Destruktion der autolog transplantierten Endometrioseherde erfolgte in einem Abstand von 2mm (von Hand appliziert) über dem zu koagulierenden Gewebe. Es wurde der AePC-Mode PULSED APC Effekt 1 mit einer Leistungseinstellung von 25W und einem Argonfluss von 0.4 l/min verwendet. Es erfolgte eine fotografische Dokumentation der Läsionen (Abb. 34).

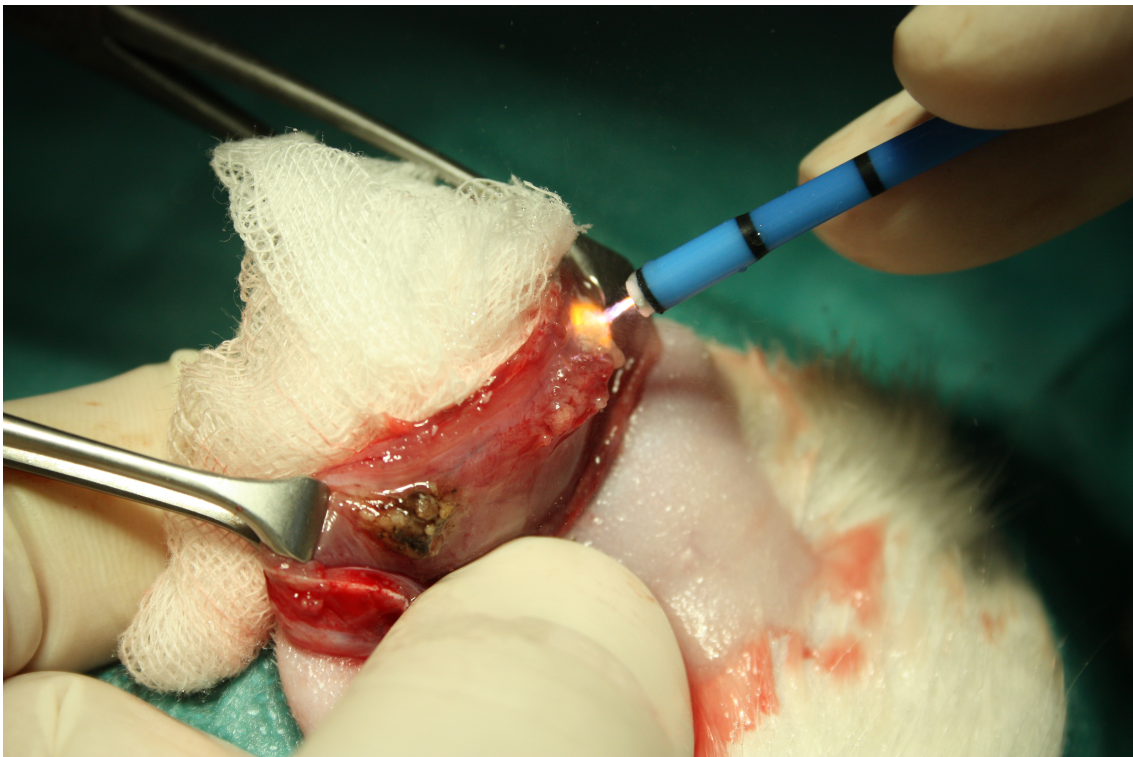


Abb. 34 Endometriosedestruktion mittels AePC

Die elektrischen Parameter (Strom, Spannung, Leistung, Energieeintrag) wurden bei jeder Aktivierung über das VIO-Doku System erfasst.

2.4.3 Finalexperiment nach t=14d

Nach einer postoperativen Beobachtungszeit von weiteren 14 Tagen erfolgte die Sakrifizierung der Tiere und die Überprüfung des Therapieerfolges.

Die Sakrifizierung der Tiere erfolgt mit CO₂-Gas.

Für die Überprüfung des Therapieerfolges (Resektion / komplette Destruktion der Endometrioseherde) wurden die chirurgischen und thermischen Läsionen mit Lineal bzw. Messlehren vermessen und die durch die Läsion assoziierte Adhäsionsinduktion anhand des o.g. Adhäsionscores bewertet. Hierbei war der Auswertende für die Methode der Endometriosetherapie (AePC vs. CR) verblindet.

Anschließend wurden die Läsionen für die histopathologische Evaluation exzidiert (scharfe Exzision).

Der Pathologe war ebenfalls für die angewandte Methode zur Entfernung der Endometriose verblindet.

2.4.4 Histologische Untersuchung

Die Läsionen wurden in 4.5% phosphat-gepufferter Formalin-Lösung fixiert und in Paraffin eingebettet. Mit Hilfe eines Mikrotoms wurden 5µm-dicke Sektionen erzeugt und mit HE gefärbt. Kalibrierte Photographien wurden mit Hilfe eines Lichtmikroskops angefertigt.

Die Beurteilung, ob noch Reste des Endometriumgewebes vorhanden sind, wurde durch morphologische Identifikation von endometrialen Drüsen und Stroma vorgenommen. Die Persistenz von Epithelzellen in den Implantaten wurde semi-quantitativ beurteilt durch einen vierstufigen Score:

A: konservierte Epithelschichten,

B: moderat konserviertes Epithel mit Leukozyteninfiltration,

C: wenig konserviertes Epithel (nur vereinzelt vorkommende Epithelzellen),

D: kein Epithel vorhanden.

3. Ergebnisse

3.1 Teil 1: Vergleich der Adhäsivgenität durch APC und MCC im Rattenmodell

16 Wistar Ratten wurden benötigt um 64 APC Läsionen und 64 Läsionen durch MCC zu produzieren.

Bei 12 Ratten zeigte sich ein komplikationsloser postoperativer Verlauf mit unauffälliger Wundheilung. Bei 4 Ratten (Tier-Nr.: 3, 9, 12 und 15) kam es jedoch innerhalb der 10 Tage Beobachtungszeit zu einer Peritonitis verursacht durch Autokannibalismus.

3.1.1 Primäre Studienziele

3.1.1.1 Anzahl der Adhäsionen

Es zeigten sich Adhäsionen in 50% (24/48) der Läsionen nach APC im Vergleich zu 83,3% (40/48) nach MCC (p=.001) (Abb. 35, Tab. 1).

Es zeigten sich keine makroskopischen Interaktionen mit Verwachsungen zwischen rechter und linker Bauchwand.

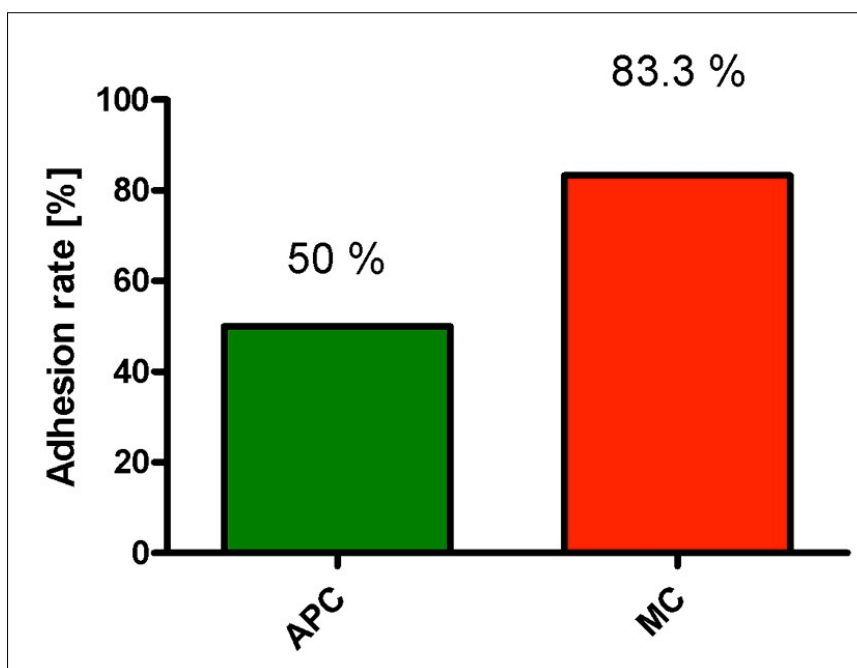


Abb. 35: Adhäsionsbildung nach APC vs. MCC

Tier-Nr	Läsion	APC	MCC
1	1	Ja	Nein
	2	Ja	Nein
	3	Ja	Ja
	4	Ja	Ja
2	1	Nein	Ja
	2	Nein	Ja
	3	Ja	Nein
	4	Ja	Ja
4	1	Nein	Ja
	2	Nein	Ja
	3	Nein	Ja
	4	Nein	Ja
5	1	Nein	Ja
	2	Nein	Ja
	3	Nein	Ja
	4	Ja	Ja
6	1	Ja	Ja
	2	Ja	Ja
	3	Ja	Ja
	4	Ja	Ja
7	1	Ja	Ja
	2	Nein	Ja
	3	Nein	Ja
	4	Ja	Ja
8	1	Nein	Ja
	2	Nein	Ja
	3	Ja	Ja
	4	Ja	Ja
10	1	Nein	Ja
	2	Ja	Ja
	3	Nein	Ja
	4	Nein	Ja
11	1	Nein	Nein
	2	Nein	Ja
	3	Ja	Ja
	4	Ja	Ja
13	1	Ja	Nein
	2	Ja	Ja
	3	Nein	Nein
	4	Nein	Nein
14	1	Nein	Nein
	2	Nein	Ja
	3	Nein	Ja
	4	Nein	Ja
16	1	Ja	Ja
	2	Ja	Ja
	3	Ja	Ja
	4	Ja	Ja

Tab. 1: Adhäsionsbildung nach APC vs. MCC (drop-out Tier-Nr.: 3, 9, 12 & 15)

3.1.1.2 Qualität der Adhäsionen

Die Bestimmung der Charakteristika der Adhäsionen (=Qualität) erfolgte nach einem festgelegten 4-stufigen Score:

- 0 keine Adhäsionen
- 1 filmförmige avaskuläre Adhäsionen (Abb. 37) (avascular)
- 2 filmförmige Adhäsionen mit Vaskularisation (Abb. 38)(filmy vascular)
- 3 dichte, fibröse, vaskuläre Adhäsionen (Abb. 39) (dense vascular)
- 4 Einschluss weiterer Organe (Abb. 40) (inclusion of organs)

Nach Koagulation mit APC zeigten sich meistens filmförmige vaskuläre Adhäsionen (58%) im Vergleich zu den Läsionen nach MCC, wo sich meistens Adhäsionen mit Vaskularisation zeigten (96%) (p=.04) (Abb. 36, Tab. 2).

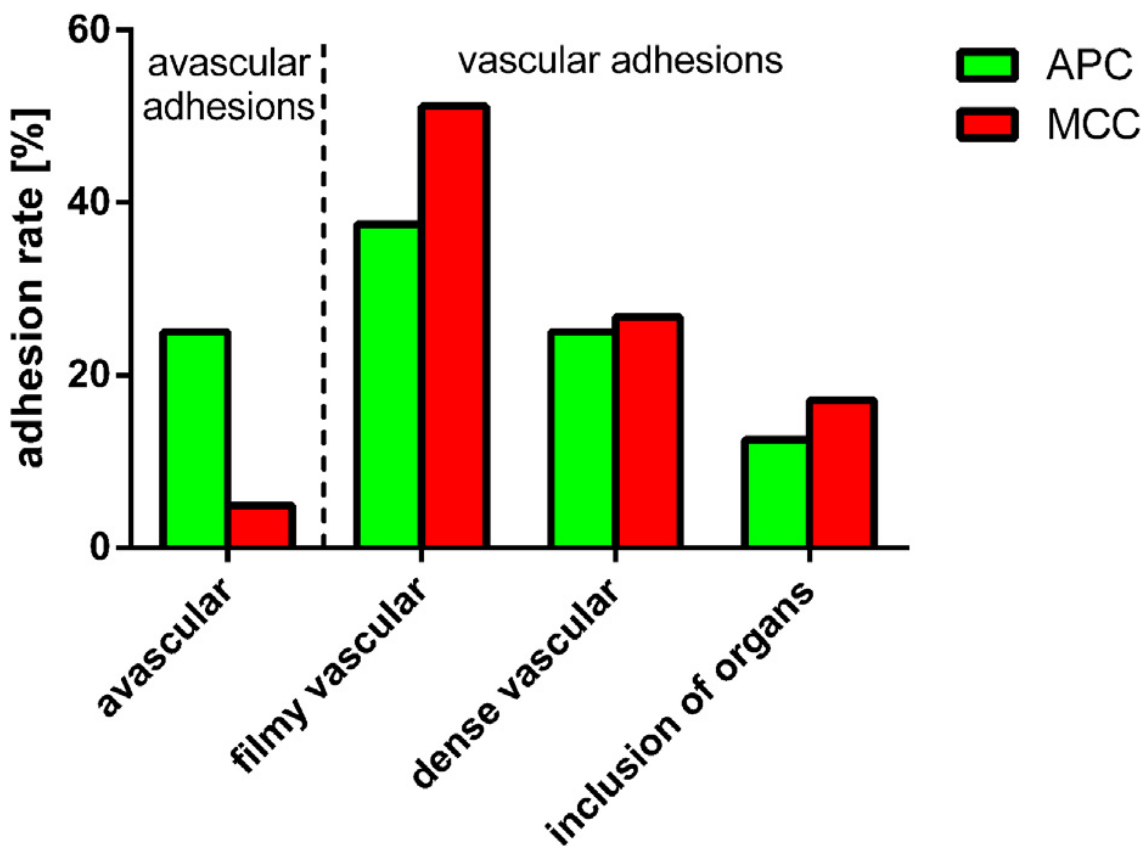


Abb. 36: Qualität der Adhäsionsbildung nach APC vs. MCC [78]

Tier-Nr	Läsion	APC	MCC
1	1	3	0
	2	3	0
	3	3	3
	4	3	3
2	1	0	2
	2	0	2
	3	2	0
	4	2	2
4	1	0	2
	2	0	3
	3	0	3
	4	0	2
5	1	0	4
	2	0	3
	3	0	2
	4	3	2
6	1	2	1
	2	1	2
	3	2	2
	4	2	2
7	1	4	2
	2	0	3
	3	0	3
	4	4	3
8	1	0	4
	2	0	4
	3	2	4
	4	3	4
10	1	0	3
	2	2	2
	3	0	2
	4	0	3
11	1	0	0
	2	0	1
	3	4	2
	4	4	3
13	1	1	0
	2	1	2
	3	0	0
	4	0	0
14	1	0	0
	2	0	4
	3	0	2
	4	0	2
16	1	1	2
	2	2	2
	3	1	2
	4	2	4

Tab. 2: Qualität der Adhäsionsbildung nach APC vs. MCC
(drop-out Tier-Nr.: 3, 9, 12 & 15)

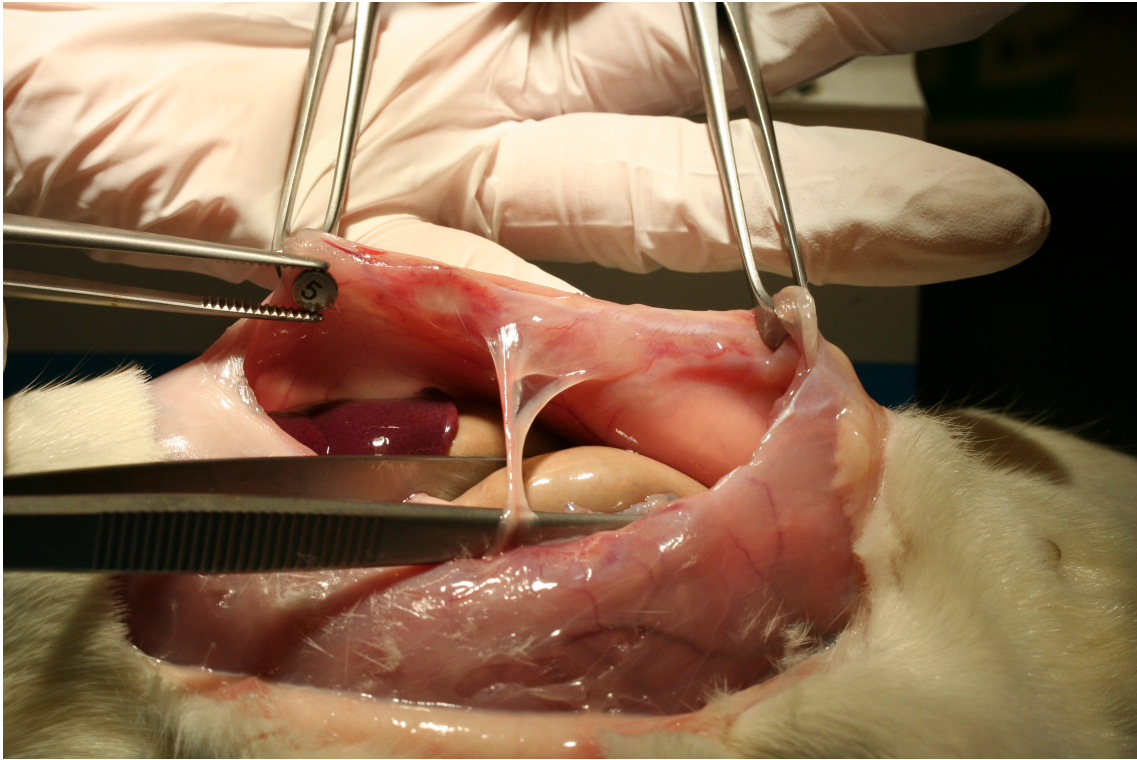


Abb. 37: Filmförmige avaskuläre Adhäsionen

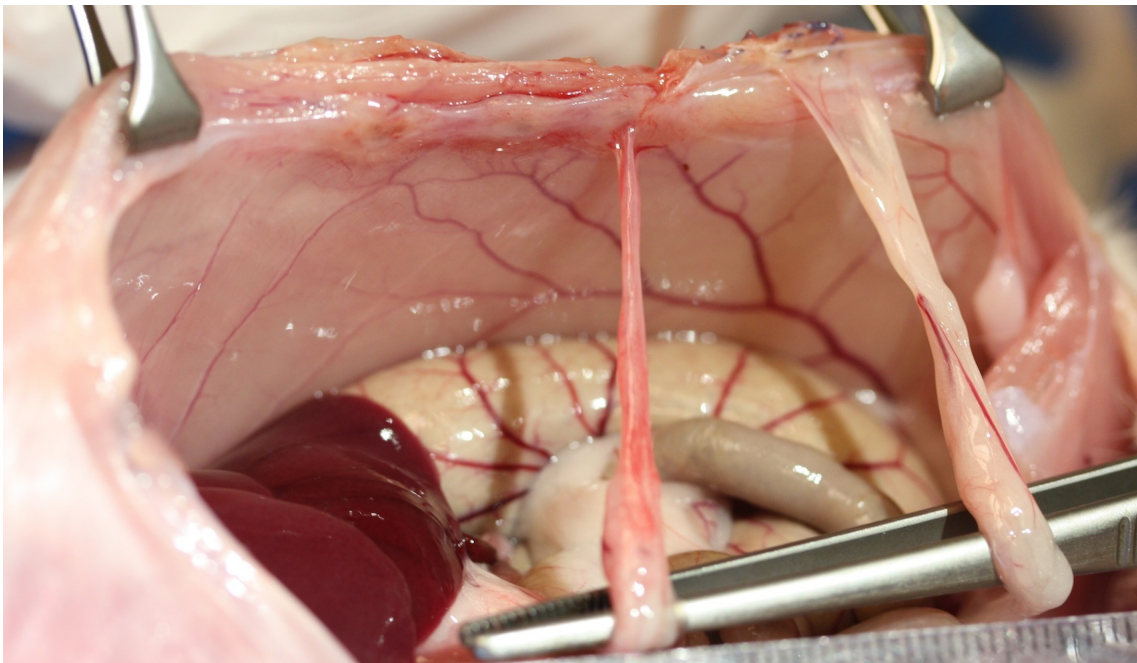


Abb. 38: Filmförmige Adhäsionen mit Vaskularisation

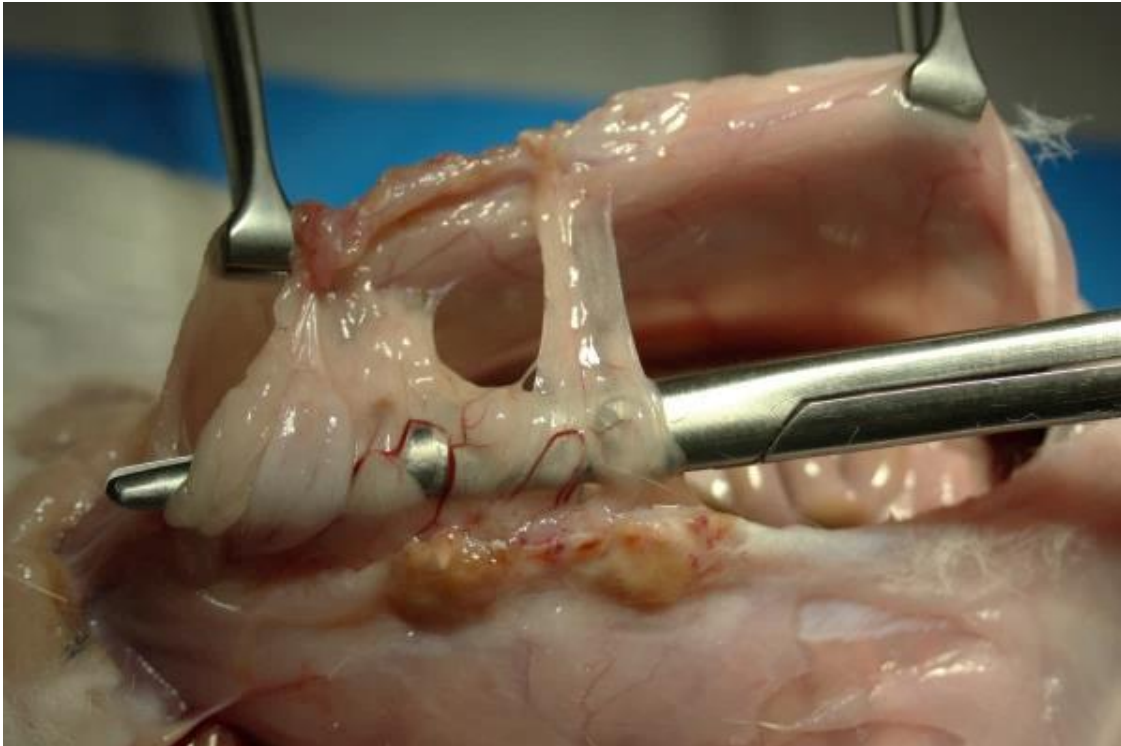


Abb. 39: Dichte, fibröse, vaskuläre Adhäsionen



Abb. 40: Einschluss weiterer Organe

3.1.2 Sekundäre Studienziele

3.1.2.1 Karbonisation nach APC und MCC

Direkt nach der Applikation der Läsionen durch APC und MCC zeigte sich die Karbonisationsbildung (schwarze Ablagerungen) nach MCC makroskopisch signifikant größer im Vergleich zur APC. (Abb. 41)

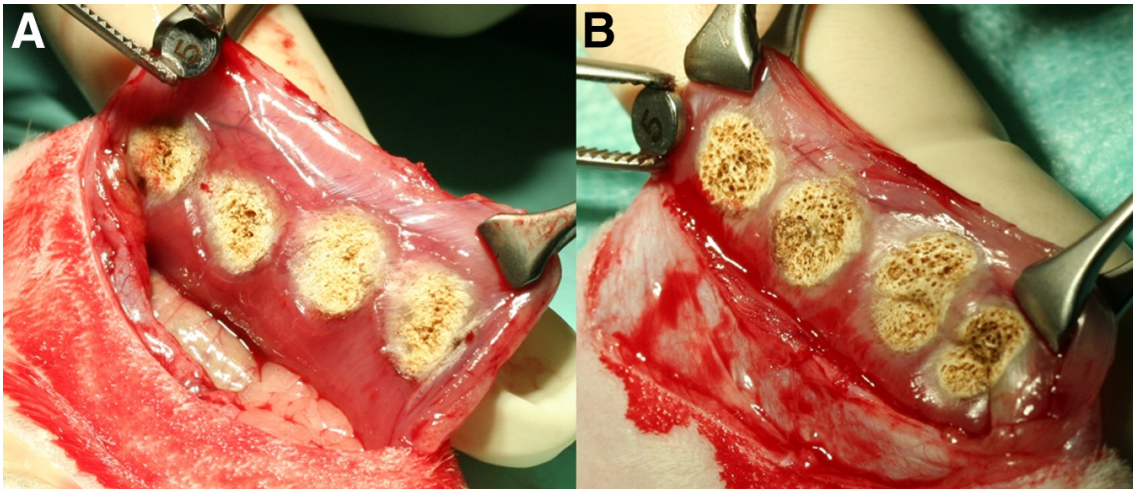


Abb. 41: A: Läsionen nach APC, B: Läsionen nach MCC [78]

3.1.2.2 Energieverbrauch nach APC und MCC

Der Energieverbrauch nach APC war 99.5 ± 7.39 J und 95.7 ± 9.62 J nach MCC ($P=.23$) und somit gleichwertig. (Tab. 3)

Tier-Nr / Läsion	APC (Energie in J)				MCC (Energie in J)			
	1	2	3	4	1	2	3	4
1	104	104	103	102	65	87	96	94
2	79	101	107	109	99	102	103	103
3	103	90	103	69	84	93	n.A.	100
4	75	91	104	104	85	101	93	101
5	74	105	107	106	n.A.	n.A.	n.A.	97
6	87	77	105	100	99	99	98	94
7	102	99	100	100	95	97	99	95
8	99	99	100	100	94	97	95	98
9	81	106	106	74	72	93	96	98
10	106	106	105	107	98	99	100	100
11	n.A.	n.A.	n.A.	n.A.	n.A.	n.A.	n.A.	n.A.
12	109	80	104	63	80	60	65	67
13	92	78	71	109	102	101	98	105
14	108	111	109	116	95	106	107	99
15	n.A.	n.A.	108	109	105	102	106	105
16	110	112	114	114	108	108	110	111

Tab. 3: Energieverbrauch nach APC vs. MCC

3.1.2.3 Koagulationsfläche nach APC und MCC

Die Koagulationsfläche war $36.1 \pm 9.9 \text{ mm}^2$ nach APC und $37.2 \pm 9.1 \text{ mm}^2$ nach MCC ($P=.51$) und somit gleichwertig. (Tab. 4)

Tier-Nr / Läsion	APC (Fläche mm^2)				MCC (Fläche mm^2)			
	1	2	3	4	1	2	3	4
1	25,6	25,6	28,3	27,0	32,1	22,9	39,4	55,8
2	18,1	35,3	35,5	44,4	43,4	47,3	49,1	44,5
3	30,9	33,1	42,5	36,1	34,4	37,7	51,7	32,8
4	25,9	29,9	33,4	31,9	38,4	47,1	41,7	37,2
5	28,5	46,6	51,0	44,6	41,7	49,8	46,1	38,4
6	32,8	37,1	36,7	23,4	45,5	42,4	43,6	34,5
7	39,9	44,1	56,5	59,8	42,2	54,1	48,6	42,6
8	24,6	38,2	45,7	48,8	28,7	35,8	39,1	27,6
9	33,1	33,4	34,0	24,3	35,7	54,3	41,8	36,9
10	41,5	42,8	48,9	43,6	50,2	46,5	44,5	38,6
11	23,4	20,5	20,4	22,2	28,6	26,2	25,2	16,7
12	36,1	38,8	45,2	35,9	25,1	33,1	18,8	18,0
13	41,0	52,8	57,9	44,8	34,1	31,7	31,8	37,7
14	26,9	24,7	32,3	27,4	27,1	38,2	42,9	27,1
15	29,2	44,5	48,2	42,1	29,8	33,3	33,7	30,2
16	32,8	42,3	25,8	30,7	26,9	37,9	29,9	30,5

Tab. 4: Koagulationsfläche nach APC vs. MCC

3.1.3 Histopathologische Ergebnisse

3.1.3.1 Tiefe der Läsionen

Die histologische Evaluation ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Tiefe bei den Läsionen durch APC ($2165 \pm 739 \mu\text{m}$) und MCC ($2117 \pm 852 \mu\text{m}$) ($P=0.86$). (Tab. 5) (Abb. 42)

Die Dicke des Peritoneums, die in der Nähe der thermischen Läsionen gemessen wurde, war für beide Gruppen vergleichbar (APC: $1,756 \pm 308 \mu\text{m}$ und MCC: $1,699 \pm 544 \mu\text{m}$) ($P=0.70$). (Tab. 5) (Abb. 42)

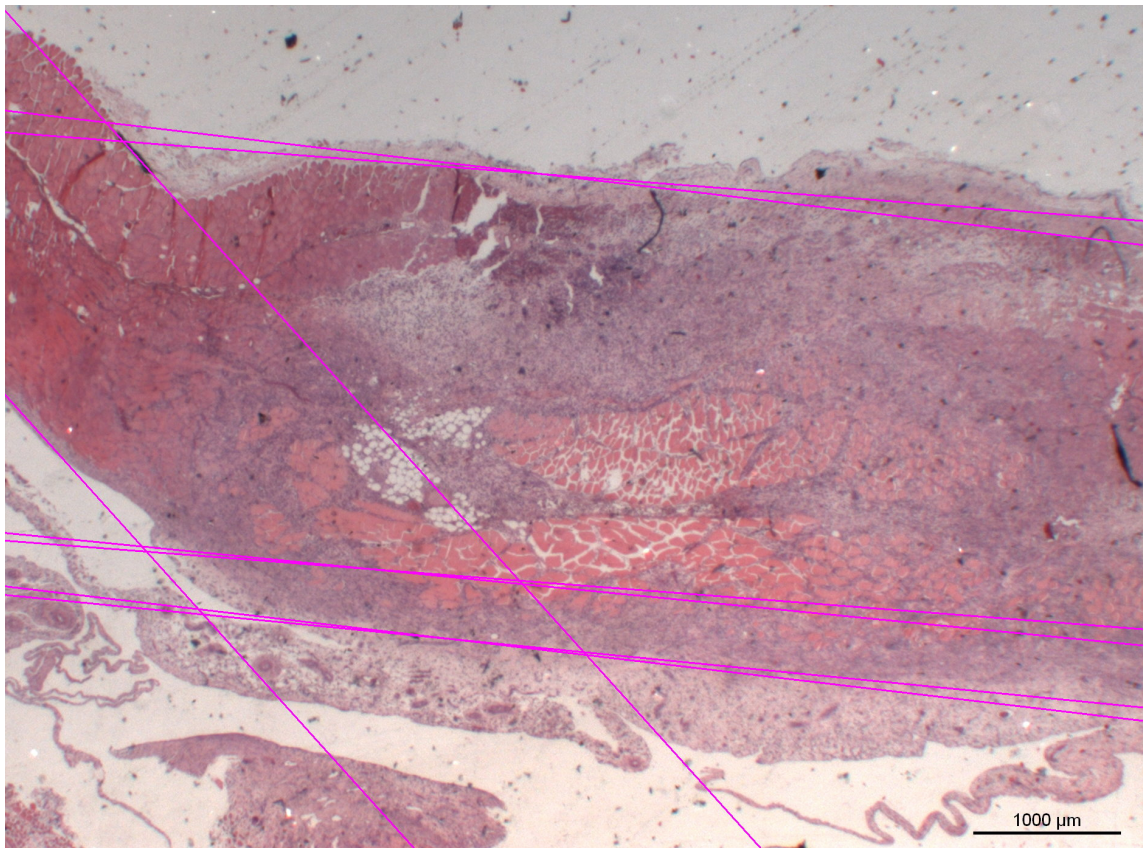


Abb. 42: Histologische Messung der Peritonealdicke und der Tiefe der Läsion

Tier-Nr	Peritonealdicke (μm)		Tiefe der Läsion (μm)	
	APC	MCC	APC	MCC
1	1806	2568	1745	3436
2	1539	1437	1280	2082
3	n.A.	n.A.	n.A.	n.A.
4	1896	1133	2128	2728
5	1545	1151	2752	2365
6	1313	2143	1670	2961
7	1823	1557	2980	3392
8	2040	1566	3307	2336
9	n.A.	n.A.	n.A.	n.A.
10	1740	1703	2754	1074
11	1965	1894	1491	763
12	n.A.	n.A.	n.A.	n.A.
13	1318	1469	1718	1589
14	1719	2051	1471	1742
15	n.A.	n.A.	n.A.	n.A.
16	2163	2380	2921	2565

Tab. 5: Peritonealdicke und Tiefe der Läsion nach APC vs. MCC

3.1.3.2 Karbonisation

Die Läsionen aus beiden Gruppen zeigten eine fast ähnliche Morphologie bestehend aus zentraler Muskelnekrose der Bauchwand (schwarze Pfeile), umgeben von Granulationsgewebe vermischt mit Riesenzellen und Neutrophilen (weiße Pfeile). Die Adhäsionen sind am oberen Teil der Bilder zu sehen (blaue Pfeile). Die Verbindung zwischen Verwachsung und Bauchwand ist ebenfalls durch Granulationsgewebe zusammengesetzt (Abb. 43A und 43B).

Histologischer Nachweis einer Karbonisation trat bei 37,5% nach APC und 57,9% nach MCC auf (P=0.31)

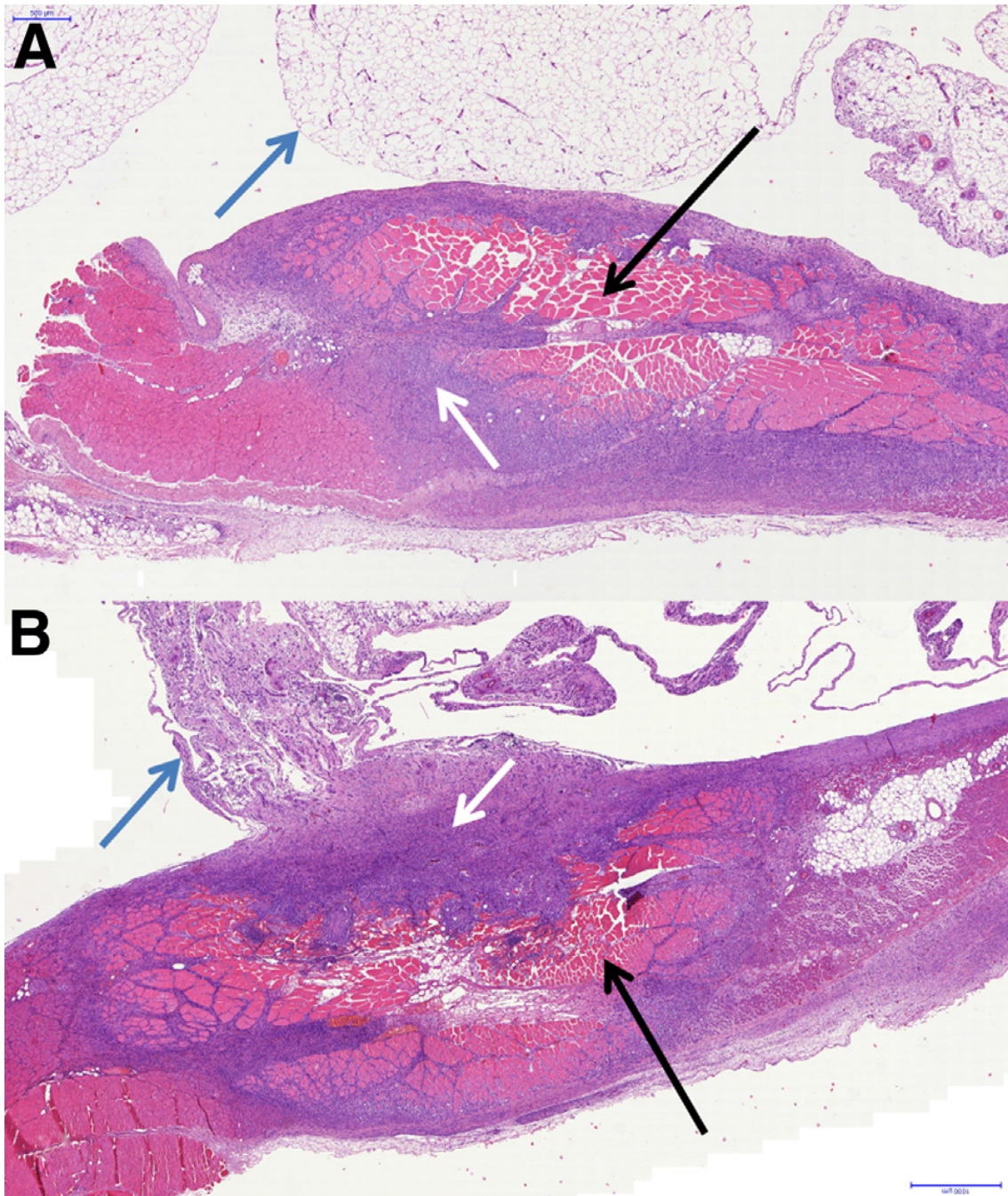


Abb. 43: Schnittbild der Bauchwand der Ratte 10 Tage nach (A) APC und nach (B) MCC Applikation [78].

Teil 2: Experimentelle Transplantation von Endometrioseherden und Resektion durch AePC oder CR im Rattenmodell

In einem Kollektiv von 34 Ratten wurden 132 Endometrioseherde transplantiert. Davon wurden 64 Endometrioseherde mit AePC destruiert und 64 chirurgisch reseziert.

Eine Ratte verstarb aufgrund anästhesiologischer Komplikation bereits vor der ersten Operation. Bei zwei Ratten kam es innerhalb der Beobachtungszeit zu einer Peritonitis verursacht durch Autokannibalismus.

Bei 31 Ratten zeigte sich ein komplikationsloser postoperativer Verlauf mit unauffälliger Wundheilung. (Abb. 44)

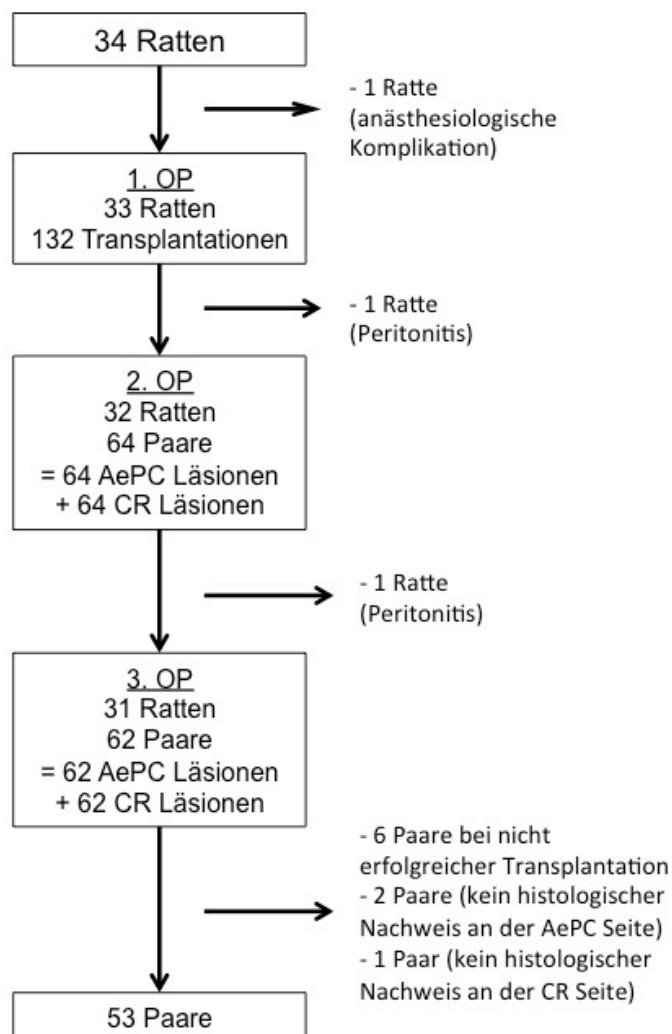


Abb. 44: Verlauf der Endometriosetransplantation/Sanierung

3.2.1 Primäre Studienziele

3.2.1.1 Autologe Transplantation experimenteller Endometrioseherde

Die Größe der Endometrioseherde direkt nach der Transplantation war $28.6 \pm 9.3 \text{ mm}^2$. 14 Tage später i.R. der second look OP zeigten die Herde eine signifikante Größenzunahme $48.3 \pm 19.8 \text{ mm}^2$ ($p < 0.0001$). (Abb. 45 und 46)

Die Größen auf beiden Seiten waren vergleichbar. ($p = 0.28$).

Die Rate der bei dieser Arbeit durchgeführten erfolgreichen Transplantationen lag bei 90.6 % (58/64). Die 6 Paare ohne Nachweis einer Endometriose wurden von der weiteren Evaluation ausgeschlossen. (Abb. 44)

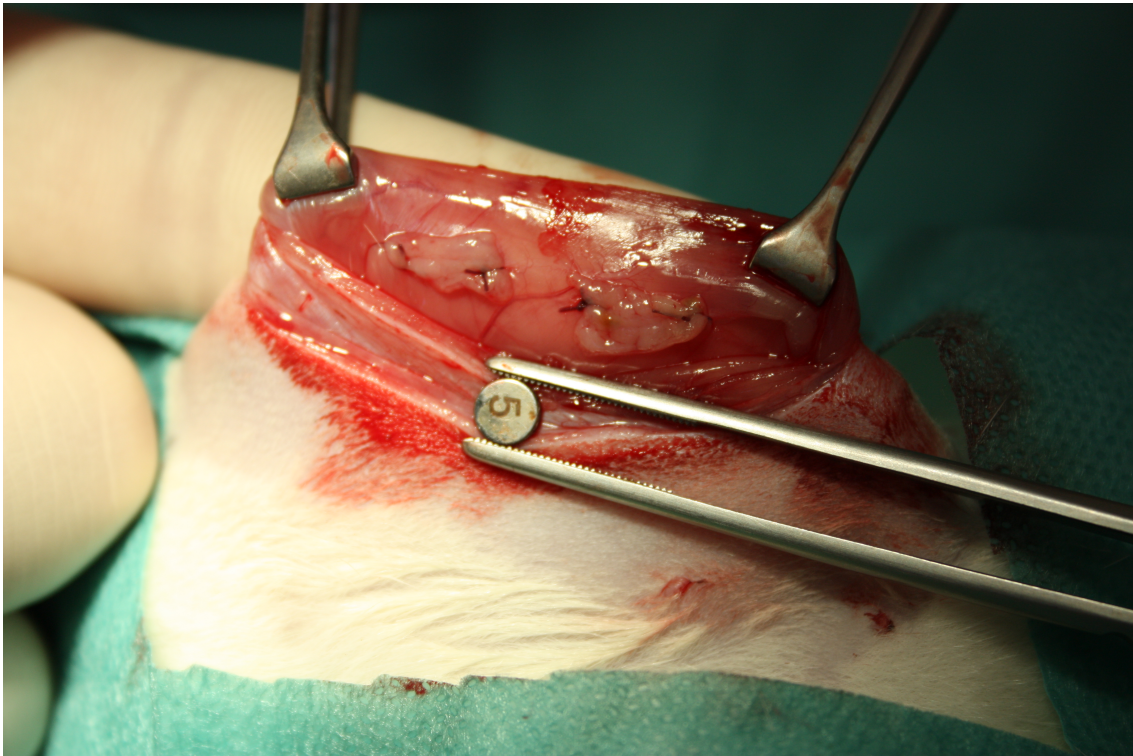


Abb. 45: Endometrioseherd direkt nach der Transplantation

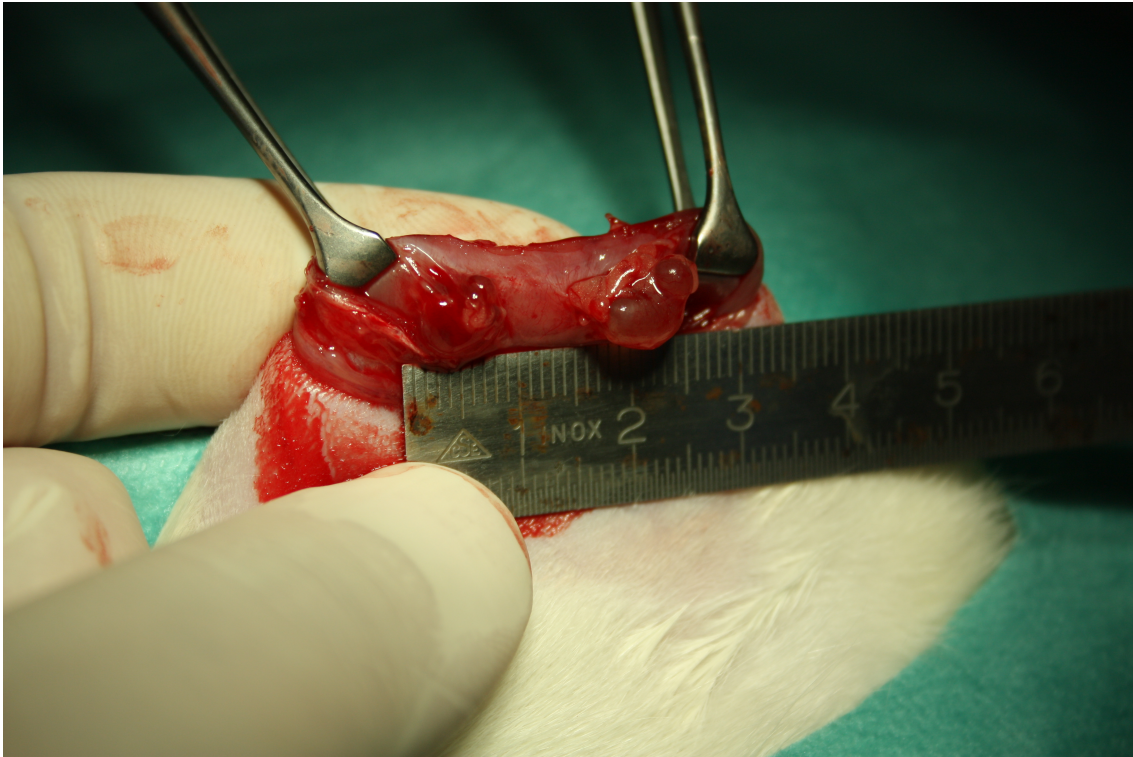


Abb. 46: Endometrioseherd am 14. Tag

3.2.1.2 Eradikationsrate nach AePC und CR

Die Eradikationsrate nach der Endometriosesanierung ist nach 14 Tagen histologisch bestimmt worden. (Abb. 47)

Bei 34 Tieren entstanden 60 AePC Läsionen und 61 CR Läsionen.

Es ergaben sich 53 Paare (Abb. 44)

Bei 88,7% (47/53) der Paare wurde die Endometriose mit beiden Methoden komplett entfernt.

Nur 1,9% (1/53) der Paare zeigten Endometriosereste auf der Seite der CR und 9,4% (5/53) der Paare auf der AePC Seite.

Es gab keine Paare (0/53) mit Endometrioseresten auf beiden Seiten.

Die Rate an Komplettdestruktion durch AePC im Vergleich zur CR in diesem Experiment ist gleichwertig. ($p=0,22$ McNemar-Test) (Tab. 6 und 7)

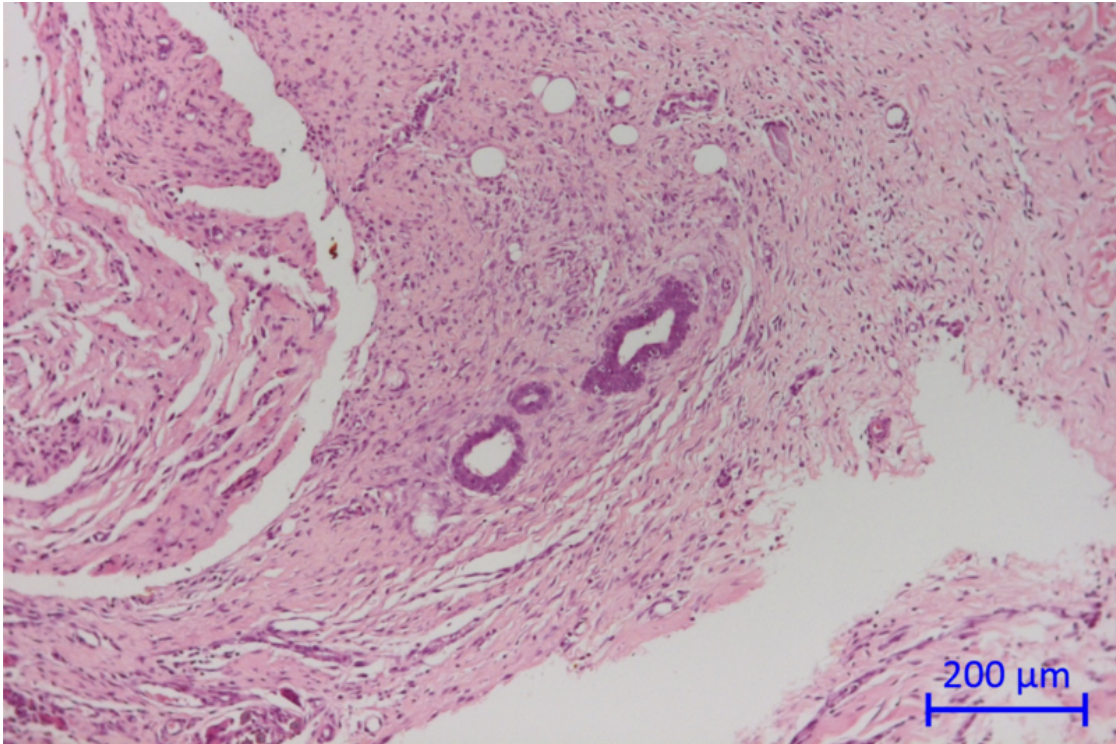


Abb. 47: Histologisches Bild der zurückgebliebenen Endometriose

AePC	CR	
Keine Endometriose	Keine Endometriose	88,7% (47/53)
Keine Endometriose	Endometriosereste	1,9% (1/53)
Endometriosereste	Keine Endometriose	9,4% (5/53)
Endometriosereste	Endometriosereste	0% (0/53)

Tab. 6: Vergleich der Eradikationsrate

	Kein	Wenig	Verdämmernd	Moderat	Erhalten
AePC	54/60	0/60	5/60	1/60	0/60
CR	60/61	1/61	0/61	0/61	0/61

Tab. 7: Histologische Bewertung der Endometriosereste

3.2.2 Sekundäre Studienziele

3.2.2.1 Energieverbrauch nach AePC

Der Energieverbrauch für die Destruktion mit AePC war 616 ± 245 J und die applizierten Impulse waren 24.1 ± 9.7 . (Tab. 8)

Tier-Nr	Energie in J		Impulse	
	Läsion 1	Läsion 2	Läsion 1	Läsion 2
1	1445	1287	60	56
2	420	753	17	31
3	999	874*	40	34*
4	485	1023	19	42
5	848	574	30	22
6	336	757	13	29
7	629	1062	22	40
8	484	761	18	29
9	988	771	37	29
10	725*	564	41	21
11	774	473	30	21
12	485	570	19	22
13	500	784	23	34
14	658	584	26	23
15	-	-	-	-
16	443	330	21	16
17	309	283	14	12
18	879	591	33	21
19	458	389	17	14
20	618	458	26	18
21	350	394	13	14
22	497	747	18	27
23	442	496	16	18
24	-	-	-	-
25	613	487	23	18
26	526	496	19	18
27	112*	903	23	32
28	602	373	22	14
29	407	417	21	21
30	361	337	18	16
31	393	497	21	25
32	574	590	20	21
33	404	508	14	18
34	779	534	27	18

Tab. 8: Energieverbrauch für die Destruktion mit AePC sowie die applizierten Impulse (* der Energieverbrauch ist höher als der dokumentierte, wegen technischer Probleme des Oszilloskops)

3.2.2.2 Koagulationsfläche nach AePC und CR

Die Koagulationsfläche nach AePC war $50.0 \pm 12.7 \text{ mm}^2$ und im Vergleich nach CR mit $44.6 \pm 23.5 \text{ mm}^2$ gleichwertig. ($p=0.16$).

Abbildung 47 zeigt den makroskopischen Gewebeeffekt nach AePC (Abb. 48A) und nach CR (Abb. 48B)

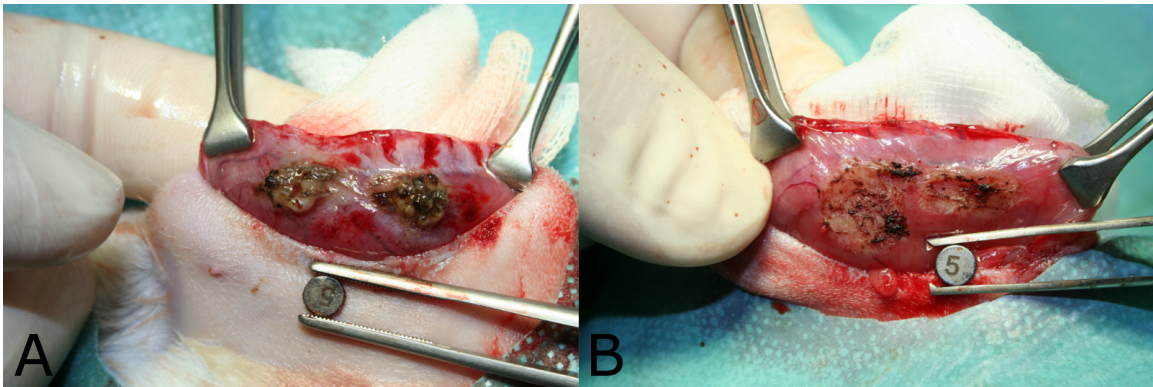


Abb. 48: Makroskopischer Gewebeeffekt **A:** nach AePC **B:** nach CR [79]

3.2.2.3 Interventionsdauer nach AePC und CR

Die Interventionsdauer war bei AePC (22.1 ± 9.7 s) geringer im Vergleich zur chirurgischen Resektion (51.8 ± 16.5 s). ($p < 0.0001$). (Abb. 49) (Tab. 9)

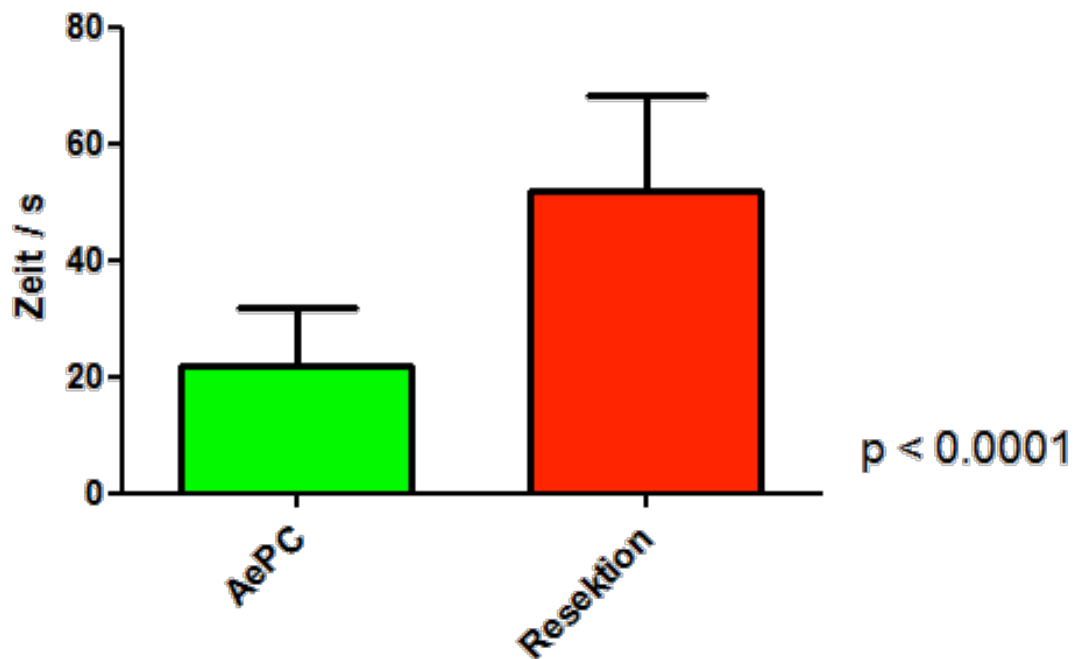


Abb. 49: Interventionsdauer mit AePC vs. CR

Tier-Nr	Interventionsdauer in s			
	APC		CR	
	Läsion 1	Läsion 2	Läsion 1	Läsion 2
1	52	50	55	80
2	17	28	43	115
3	38	54	49	49
4	16	36	35	40
5	27	19	67	85
6	11	23	53	51
7	19	43	68	66
8	16	27	26	43
9	35	27	39	81
10	31	16	51	57
11	31	28	63	59
12	17	19	40	51
13	19	28	58	38
14	25	21	33	73
15	-	-	-	-
16	19	16	35	42
17	12	12	40	34
18	28	18	45	63
19	14	12	42	60
20	29	16	72	55
21	12	13	41	44
22	15	25	46	56
23	14	16	62	47
24	-	-	-	-
25	21	15	32	46
26	18	16	39	44
27	28	23	72	49
28	19	12	30	34
29	21	18	56	71
30	16	15	44	43
31	18	24	65	62
32	18	18	59	30
33	12	15	49	13
34	26	15	65	61

Tab. 9: Interventionsdauer mit AePC vs. CR

3.2.2.4 Anzahl der Adhäsionen nach AePC und CR

Es zeigten sich Adhäsionen in 69.4% (43/62) der Läsionen nach AePC im Vergleich zu 71.0% (44/62) nach CR. (p=1.00) (Abb. 50, Tab. 10)

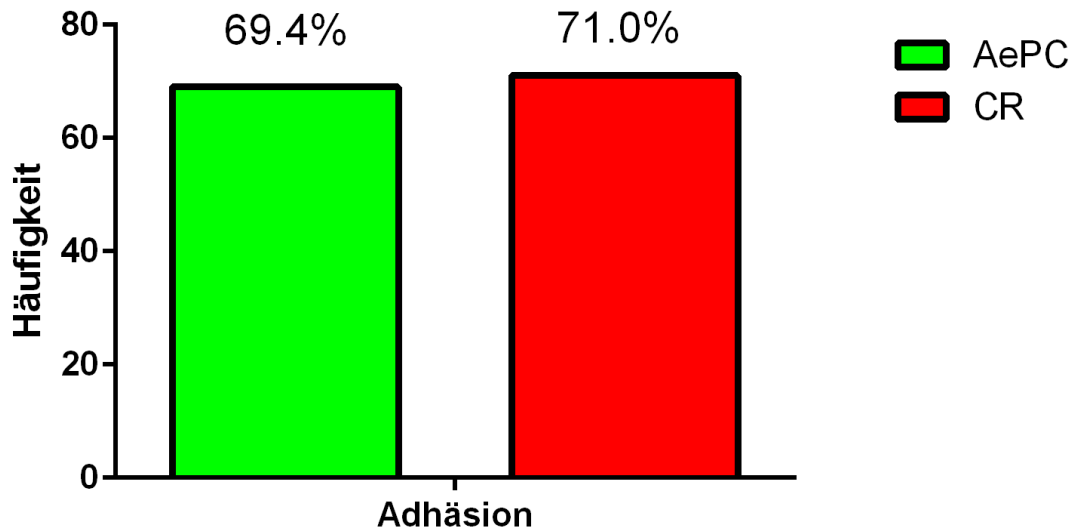


Abb. 50: Anzahl der Adhäsionen nach AePC vs. CR

Tier-Nr	Adhäsionsbildung			
	APC		CR	
	Läsion 1	Läsion 2	Läsion 1	Läsion 2
1	Ja	Ja	Ja	Ja
2	Ja	Ja	Ja	Ja
3	Ja	Ja	Nein	Ja
4	Nein	Ja	Ja	Ja
5	Ja	Ja	Ja	Ja
6	-	-	-	-
7	Ja	Ja	Nein	Nein
8	Ja	Ja	Ja	Ja
9	Ja	Nein	Ja	Ja
10	Ja	Ja	Ja	Ja
11	Nein	Nein	Nein	Nein
12	Ja	Ja	Ja	Nein
13	Ja	Ja	Ja	Nein
14	Nein	Ja	Nein	Ja
15	-	-	-	-
16	Nein	Nein	Ja	Ja
17	Ja	Ja	Ja	Nein
18	Ja	Nein	Nein	Ja
19	Nein	Nein	Nein	Nein
20	Nein	Ja	Ja	Nein
21	Nein	Nein	Nein	Ja
22	Ja	Ja	Ja	Nein
23	Ja	Ja	Ja	Ja
24	-	-	-	-
25	Ja	Nein	Ja	Ja
26	Ja	Ja	Ja	Nein
27	Ja	Nein	Ja	Ja
28	Ja	Ja	Ja	Ja
29	Nein	Nein	Ja	Ja
30	Ja	Ja	Ja	Ja
31	Ja	Nein	Ja	Ja
32	Ja	Ja	Ja	Ja
33	Ja	Ja	Ja	Ja
34	Nein	Ja	Nein	Nein

Tab. 10: Anzahl der Adhäsionen nach AePC vs. CR

3.2.2.5 Qualität der Adhäsionen nach AePC und CR

Die Bestimmung der Charakteristika der Adhäsionen (=Qualität) erfolgte nach dem o.g. festgelegten 4-stufigen Score:

Die Qualität der Adhäsionen war bei beiden Methoden vergleichbar ($p=0.13$) (Abb. 51, Tab. 11)

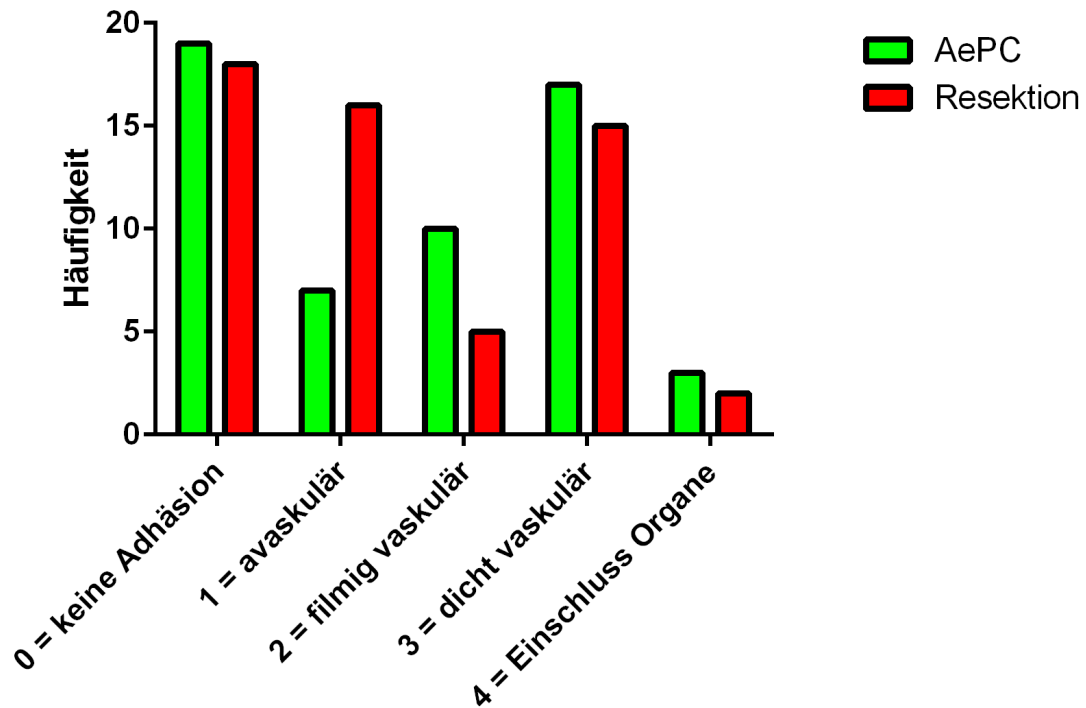


Abb. 51: Qualität der Adhäsionsbildung nach AePC vs. CR

Tier-Nr	Qualität der Adhäsionsbildung			
	APC		CR	
	Läsion 1	Läsion 2	Läsion 1	Läsion 2
1	3	3	3	3
2	3	3	2	2
3	2	3	0	3
4	0	2	1	1
5	2	2	3	3
6	-	-	-	-
7	3	3	0	0
8	3	3	3	1
9	1	0	1	1
10	2	2	1	3
11	0	0	0	0
12	4	4	1	0
13	2	2	1	0
14	0	1	0	1
15	-	-	-	-
16	0	0	1	3
17	3	3	4	0
18	3	0	0	1
19	0	0	0	0
20	0	1	2	0
21	0	0	0	3
22	3	3	3	0
23	3	3	3	3
24	-	-	-	-
25	1	0	3	3
26	2	4	3	0
27	4	0	1	1
28	1	1	1	1
29	0	0	2	1
30	3	3	3	3
31	3	0	3	2
32	2	2	4	4
33	2	3	1	1
34	0	1	0	0

Tab. 11 Qualität der Adhäsionsbildung nach AePC vs. CR

3.2.3 Histopathologische Ergebnisse

Die histologische Auswertung ergab, dass die chronische Entzündung aller Proben, die beim Finalexperiment entnommen wurden, ein vergleichbares Ergebnis zeigten: eine moderate chronische Entzündung für die Proben durch CR und mäßige bis hohe chronische Entzündung für die AePC behandelten Läsionen.

Abbildung 52 zeigt die histologischen Befunde der AePC Läsionen (Abb. 52A) und der Läsionen erstellt durch CR (Abb. 52B).

Im Vergleich zu der CR-Gruppe zeigten die AePC behandelten Läsionen eine höhere Anzahl mit akuter Entzündung und Myonekrose ($p < 0,0001$). Karbonisation mit Fremdkörper-Reaktion wurde in 63,3 % der AePC behandelten Läsionen und 18,0 % der CR Läsionen gefunden ($p < 0,0001$).

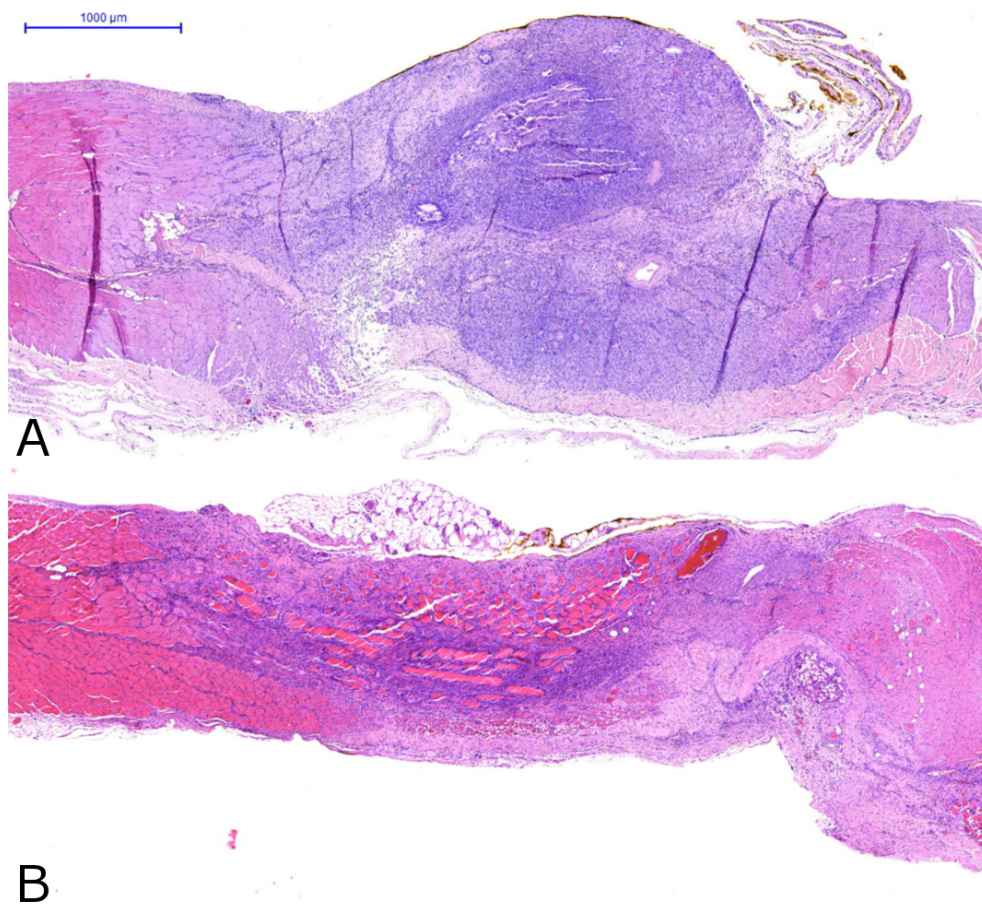


Abb. 52: histologischer Befund **A:** der AePC Läsionen und **B:** der Läsionen erstellt durch CR

3.2.2.7 Subgruppenanalyse

Im Rahmen der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich, dass in einem AePC Energiebereich zwischen 450-800 J (Abb. 53) die Adhäsionsbildung signifikant geringer war als bei der zugehörigen Allgemeingruppe (Abb. 54, Tab. 12), und dass die Eradikationsrate signifikant höher war (Abb. 55, Tab. 12).

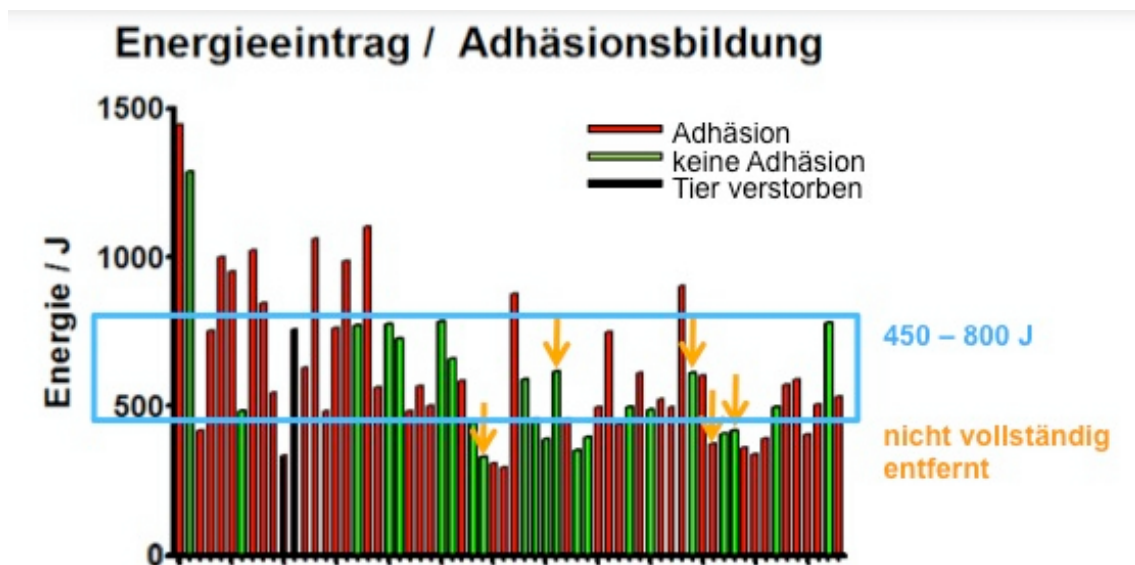


Abb. 53: Subgruppenanalyse für einen Energieeintrag 450-800 J.

	AePC-Subgruppe (450 – 800 J)	Zugehörige AePC Gruppe
Eradikationsrate	94.3 % (33/35)	90,6 % (48/53)
Adhäsionsbildung	60.0 % (21/35)	69.4 % (43/62)

Tab. 12: Adhäsionsrate und Eradikationsrate nach AePC im Vergleich zur Subgruppe

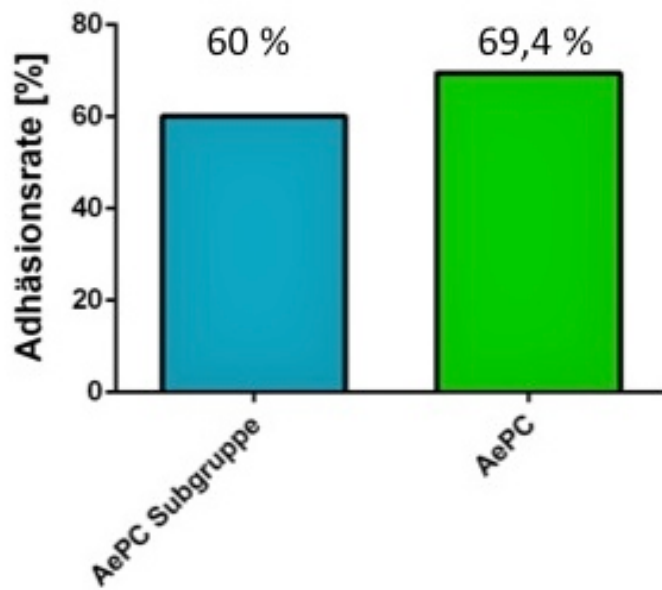


Abb. 54: Adhäsionsrate nach AePC im Vergleich zur Subgruppe

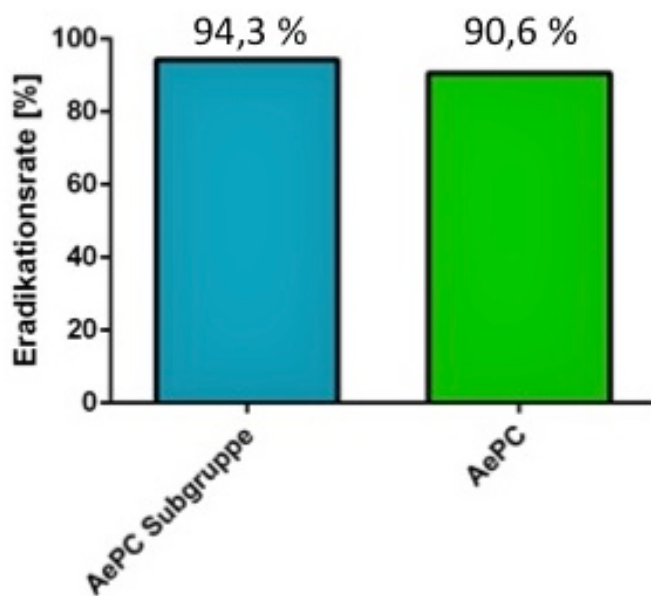


Abb. 55: Eradikationsrate nach AePC im Vergleich zur Subgruppe

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Teil 1: Vergleich der Adhäsivgenität durch APC und MCC im Rattenmodell

- Es zeigten sich Adhäsionen in 50% (24/48) der Läsionen nach APC im Vergleich zu 83,3% (40/48) nach MCC ($p=0.001$)
- Nach Koagulation mit APC zeigten sich meistens filmförmige vaskuläre Adhäsionen (58%) im Vergleich zu den Läsionen nach MCC, wo sich meistens Adhäsionen mit Vaskularisation zeigten (96%) ($p=0.04$)
- Direkt nach der Applikation der Läsionen durch APC und MCC zeigte sich die Karbonisationsbildung nach MCC makroskopisch größer im Vergleich zur APC.
- Der Energieverbrauch nach APC war gleichwertig im Vergleich nach MCC ($P=0.23$)
- Die Koagulationsfläche nach APC war gleichwertig im Vergleich nach MCC ($P=0.51$).
- Die histologische Evaluation ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Tiefe bei den Läsionen durch APC und MCC ($P=0.86$).
- Die Dicke des Peritoneums, die in der Nähe der thermischen Läsionen gemessen wurde, war für beide Gruppen vergleichbar ($P=0.70$).
- Histologischer Nachweis einer Karbonisation trat bei 37,5% nach APC und 57,9% nach MCC auf ($P=0.31$)

Teil 2: Experimentelle Transplantation von Endometrioseherden und Resektion durch AePC oder CR im Rattenmodell

- Die experimentelle Endometrioseherde 14 Tage später zeigten eine signifikante Größenzunahme ($p<0.0001$).
Die Größen auf beiden Seiten waren vergleichbar. ($p=0.28$).
- Die Rate an Komplettdestruktion durch AePC im Vergleich zur CR in diesem Experiment ist gleichwertig. ($p=0,22$ McNemar-Test)
- Die Koagulationsfläche nach AePC war im Vergleich nach CR gleichwertig ($p=0,16$).

- Die Interventionsdauer war bei diesem Versuchsaufbau bei AePC geringer im Vergleich zur chirurgischen Resektion ($p < 0.0001$).
- Es zeigten sich Adhäsionen in 69.4% (43/62) der Läsionen nach AePC im Vergleich zu 71.0% (44/62) nach CR. ($p = 1.00$)
- Die Qualität der Adhäsionen war bei beiden Methoden vergleichbar ($p = 0.13$)
- Im Vergleich zu der CR-Gruppe zeigten die AePC behandelten Läsionen eine höhere Anzahl mit akuter Entzündung und Myonekrose ($p < 0,0001$).
- Karbonisation mit Fremdkörper-Reaktion wurde in 63,3 % der AePC behandelten Läsionen und 18,0 % der CR Läsionen gefunden ($p < 0,0001$).

4. Diskussion

4.1 Adhäsionsbildung durch APC und MCC

Da die monopolare und bipolare Kontaktkoagulation die Standardtechniken zur Hämostase derzeit sind, ist ein Vergleich mit der kontaktlosen APC bezüglich der Adhäsionsbildung von klinischem Interesse.

Bisher veröffentlichte Studien fokussierten sich auf die Bildung von Adhäsionen nach einer Traumatisierung durch direkten mechanischen Kontakt des Gewebes, der zu Verwachsungen führen kann. Dieser Aspekt kann vernachlässigt werden, wenn APC verwendet wird, da dieser Modus den Strom vollständig ohne Kontakt durch eine Sonde überträgt, die in der Bauchhöhle mit einem Abstand zwischen der Elektrode und dem Gewebe von typischerweise 2-10 mm eingesetzt wird.

Im Fall der monopolaren Anwendung erfolgt die thermische Wirkung direkt auf die kleine Kontaktfläche der aktiven Elektrode, während die Neutralelektrode in der Regel viel größer ist, so dass die Stromdichte thermische Effekte nicht an der Stelle erzeugen kann, wo die Neutralelektrode positioniert ist [80]. Bei der APC wird die Energie von der Sonde durch elektrisch leitendes Argongas (Argon-Plasma) übertragen, die dem Weg des geringsten elektrischen Widerstands folgt.

In bisherigen Studien wird ebenfalls postuliert, dass nicht nur das (in)direkte Peritoneal- Trauma, sondern auch abdominale Bedingungen wie Austrocknung, Temperatur und Befeuchtung [23, 81-84] einen Einfluss auf die Bildung von Adhäsionen haben.

In dieser Studie zeigten sich allerdings deutlich mehr höhergradige Verwachsungen nach MCC im Vergleich zur APC, trotz der Tatsache, dass die Energieaufnahme in beiden Modi ähnlich war (99.5 ± 7.39 J nach APC und 95.7 ± 9.62 J nach MCC; $P=0.23$). Der histologische Nachweis einer Karbonisation trat bei 37,5% der APC-induzierten Läsionen und in 57.9% der MCC-induzierten Läsionen auf, was in dieser Studie statistisch nicht signifikant war. Jedoch ist es bekannt, dass Karbonisation und Adhäsionsbildung

korrelieren [85]. Die histologische Untersuchung des traumatisierten Peritonealgewebes ergab keinen signifikanten Unterschied im Bezug auf die durchschnittliche Tiefe der Läsionen durch APC und MCC ($P=.86$). Beide Gruppen zeigten eine fast identische Morphologie der Nekrose und der Bildung von Granulationsgewebe. Diese Ergebnisse bestätigen auch, dass die gleiche Energieaufnahme in beiden Gruppen stattfand.

Wenn die Tiefe der Läsionen nicht notwendigerweise die Adhäsionsbildung begünstigt, muss darüber nachgedacht werden, welche andere Faktoren, die ein Trauma direkt oder indirekt zufügen, eine zentrale Rolle spielen könnten.

Es ist möglich, dass chirurgische Maßnahmen mit direktem Druck auf das Gewebe, wie Pinzetten zur Elektrokoagulation, Scheren oder grobes Handling die lokale Hypoxie steigern, im Gegensatz zu kontaktlosen Anwendungen wie APC oder Laser. Dies steht in Übereinstimmung zu Ergebnissen, dass der intraperitoneale Druck durch CO_2 während einer laparoskopischen Operation eine Auswirkung auf das Peritoneum hat, mit einer höheren Expression von extrazellulären Matrixproteinen, Adhäsionsmolekülen und inflammatorischen Zytokinen wie Bindegewebe-Wachstumsfaktoren [86].

Der Beginn der Entzündungs/Adhäsions Kaskade wird durch lokale Hypoxie beeinflusst, die von Temperaturbedingungen abhängig ist [87].

Je höher die Temperatur desto höher ist das Risiko für die Adhäsionsbildung. Es wurde in Studien postuliert, dass Hypothermie ein Schutzfaktor für Hypoxie sein könnte [87]. Der ex vivo Vergleich der Temperaturen bei MCC und APC zeigte einen signifikanten Unterschied zugunsten von APC ($117 \pm 14^\circ\text{C}$ für APC vs. $151 \pm 33^\circ\text{C}$ für MCC; $P=.04$) [78]. Der signifikante Unterschied in den aufgezeichneten Gewebetemperaturen für die beiden Koagulationsmethoden könnte einerseits auf die Kühlwirkung durch das Argongas innerhalb der APC zurückgeführt werden; andererseits könnte die Gewebetemperatur nach MCC nicht nur aus der endogenen Erwärmung des Gewebes durch den elektrischen Strom, sondern zusätzlich von der exogenen Erwärmung der metallischen Kugelelektrode herrühren.

In unserer Studie produzierte die MCC deutlich mehr vaskuläre Adhäsionen höheren Grades im Vergleich zur APC, bei der die Adhäsionen in erster Linie

avasculär waren. Es bleibt nach wie vor umstritten, ob die unterschiedliche Qualität der Adhäsionen eine klinische Bedeutung für die Symptome der Patienten hat. Jedoch stellen aus chirurgischer Sicht dichte Adhäsionen eine größere Schwierigkeit bei der operativen Adhäsiolese dar, was zu erhöhter Mortalität und Morbidität führen kann [88].

Die größere Zahl von Adhäsionen in der MCC-Gruppe kann, in erster Linie, durch die oben genannten Aspekte erklärt werden, wie beispielsweise dem direkten mechanischen Kontakt der MCC-Elektrode auf der Gewebeoberfläche sowie der höheren Temperatur, wobei beide die lokale Hypoxie fördern.

4.2 Endometrioseresektion

Die Therapie der Endometriose muss individuell, entsprechend der Symptome, erfolgen. Derzeit ist die vollständige Resektion der Endometriose die Therapie der Wahl [89] mit einem positiven Effekt auf Schmerzen, Lebensqualität und Fertilität [90]. Klinisch konnte gezeigt werden, dass die Fertilitätsraten, die entweder spontan oder nach IVF Therapie entstanden sind, nach kompletter Resektion der Endometriose höher waren [91, 92].

Bislang liegen keine ausreichenden Erfahrungen bezüglich der Kompletresektionsrate nach einem Eingriff durch AePC und deren Adhäsigenität im Vergleich zu konventionellen Methoden der Endometriosesanierung vor.

Der Entwurf von Endometriosemodellen ist schwierig, da vergleichbare Endometriose-Herde benötigt werden, die für aufeinanderfolgende Therapien geeignet sind. Das Tiermodell dieser Studie basiert auf bisher veröffentlichten Studien, die die Autotransplantation beschrieben haben [70, 72, 93-96].

Ein Tag vor der geplanten Intervention erfolgte die Gabe von 50µg/kg Estradiol zur Zyklusregulierung. Da die primäre Endometriose und das Rezidiv Östrogen abhängig sind, [97-99] ist es unklar, ob eine Ovariectomie durchgeführt werden sollte, um die Schwankung des Östrogenspiegels zu hemmen, und um sicher zu stellen, dass die Endometrioseimplantate die gleiche Aktivität auf der Bauchoberfläche präsentieren.

Basierend auf den bisherigen Studien [72] und zur Minimierung des chirurgischen Traumas, wurden die Ovarien erhalten, und es zeigte sich ein signifikantes Wachstum der transplantierten Läsionen ($p < 0,0001$), die von vergleichbarer Größe und makroskopischen Aspekt in beiden Gruppen waren (AePC vs. SR, $p = 0,28$). Die unveränderte physiologische ovarielle Östrogen Aktivität nach der Resektion oder Koagulation der Endometriose in beiden Gruppen (second look OP) ermöglicht auch das potentielle Rezidiv, das in den behandelten Bereichen im Finalexperiment untersucht wurde.

Derzeit ist die Komplettresektion oder Destruktion die Therapie der Wahl, wenn die Endometriose chirurgisch behandelt wird [89, 100]. Die Beurteilung der vollständigen Resektion (CR-Gruppe) und Destruktion (AePC Gruppe) der Endometrioseherde ist schwer zu vergleichen und letztlich abhängig von den Fähigkeiten des Chirurgen und seiner Erfahrung in Bezug auf die zu erwartende Tiefe der Läsion sowie auf die naheliegenden Organe. Um diesen Einfluss zu reduzieren wurde die Eradikationsrate paarweise verglichen. Nur 1,9% (1/53) der Paare zeigten Endometriosereste auf der Seite der CR und 9,4% (5/53) auf der AePC Seite. Das war statistisch nicht signifikant ($p = 0,22$), was anzeigt, dass AePC und verwandte Techniken in Bezug auf die CR in dieser Untersuchung gleichwertig waren.

Bezüglich der Interventionsdauer konnte bewiesen werden, dass AePC deutlich schneller war im Vergleich zur CR ($p < 0,0001$). Dies ist wohl darauf zurückzuführen, dass bei der CR eine umfangreichere Vorbereitung nötig ist, um den Bereich vollständig zu entfernen und unerwünschte Verletzungen zu vermeiden. Darüber hinaus erfordert der Instrumentenwechsel zur Hämostase zusätzliche Zeit. Im Gegensatz dazu kann AePC direkt von einer vorher definierten Distanz aus eine komplette Behandlung ermöglichen, ohne den ständigen Wechsel der Instrumente für die weitere Hämostase. Klinisch zeigt die Laparoskopie verschiedene Vorteile für die Patientinnen mit Endometriose [65, 101-104] und für das Gesundheitssystem aufgrund der kürzeren Aufenthalts- und Erholungszeiten [105]. Es muss berücksichtigt werden, dass AePC in einem offenen Verfahren in diesem Tiermodell angewendet wurde, es

kann jedoch problemlos auch laparoskopisch verwendet werden [106] mit dem Potenzial zur weiteren Reduktion der Operationsdauer.

4.3 Endometriose und Adhäsigenität

Dieses Tiermodell ist für den Vergleich der Adhäsigenität der beiden Behandlungsmethoden nicht uneingeschränkt geeignet. Die Adhäsionen, die durch die Intervention induziert wurden, wären nicht von den Adhäsionen die von der Transplantation gebildet waren zu unterscheiden, da die Bildung von Adhäsionen bereits durch eine lokale Entzündungskaskade ausgelöst wurde nach der Transplantation der Endometrioseherde auf das Peritoneum.

Es wurde allerdings bereits bewiesen, dass durch Argon-Plasma Adhäsionsbildung in einem Rattenmodell induziert werden kann [22], die aber deutlich geringer ist im Vergleich zur MCC. Ebenfalls wurde beobachtet, dass die Verbesserung der peritonealen Bedingungen durch das Hinzufügen von Aeerosol eine positive Wirkung gegen Adhäsionen hat [23].

In dieser Studie war die Adhäsionsinzidenz nach der CR (71%) und nach AePC (69,4%) ohne statistische Signifikanz ($p = 1,00$) und beide Interventionen führten zu einem vergleichbaren Grad der Adhäsionen.

5. Zusammenfassung

Endometriose ist das Vorkommen von endometriumartigen Zellverbänden außerhalb des Cavum uteri. Die Endometriose gehört zu den häufigsten Krankheitsbildern in der operativen Gynäkologie mit erheblichen Herausforderungen an die operative Technik.

Trotz der Entwicklung von neuen Instrumenten und Techniken zur Elektrokoagulation in den letzten Jahren, sind peritoneale Adhäsionen die häufigste Komplikation nach laparoskopischen oder offenen Verfahren.

Die APC ist eine monopolare Radiofrequenz-Prozedur, die biologisches Gewebe ohne direkten Kontakt koaguliert. Die Aerosolplasma-Koagulation (AePC) stellt eine neue Variante der bekannten APC (Argon-Plasma-Koagulation) Methode dar. Bei der AePC werden einem Argonplasma feinste Wassertröpfchen hinzugefügt.

Für diese Doktorarbeit haben wir das Kollektiv in zwei Tierversuchsgruppen unterteilt.

In der ersten Gruppe wurden peritoneale Läsionen per APC und MCC appliziert um die Adhäsigenität der beiden Methoden zu vergleichen welches auch dem primären Studienziel entspricht.

In der zweiten Gruppe wurden Endometrioseherde autolog im Rattenmodell transplantiert. Ziel dieses experimentellen Tierversuches war es zu zeigen, dass die AePC-Methode ebenso wie die chirurgische Resektion zu einer vollständigen Endometrioseentfernung führen kann und somit dieser nicht unterlegen ist.

Dafür wurden insgesamt 50 weibliche gebärfähige Wistar-Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 250 - 300 g eingesetzt.

16 Wistar Ratten wurden benötigt um 64 APC Läsionen und 64 Läsionen durch MCC zu produzieren. Nach medianer Inzision der Bauchwand erfolgte die Darstellung des Intraperitonealraumes und Setzen des Adhäsionsreizes durch APC und MCC. Anschließend wurde die mediane Inzision der Bauchwand wieder verschlossen. Nach 10 Tagen erfolgte die Sakrifizierung der Tiere

mittels CO₂ zur Überprüfung des Therapieerfolges. 4 Ratten haben die 10 Tage nicht überlebt bei Peritonitis.

Insgesamt wurden 34 Ratten benötigt, um 132 Transplantate zu Implantieren. Die Tiere erhielten zweimal in der Woche eine subcutane Gabe von 50µg/kg Estradiol bis zur second look Operation. Bei der Primären OP wurde ein Uterushorn abgesetzt und in vier ca. 6x4 mm große Teile zugeschnitten. Ohne das Myometrium zu entfernen, wurden zwei Teile auf der Peritoneumoberfläche der linken Bauchdecke aufgebracht und zwei auf der rechten. Die Fixierung erfolgte durch eine Polypropylen 6-0 Naht. Anschließend wurde die mediane Inzision der Bauchwand wieder verschlossen. 14 Tage nach der autologen Transplantation wurden die Tiere erneut durch mediane Inzision der Bauchwand eröffnet (second look OP). Die Bauchseiten wurden randomisiert und es wurden 64 Endometrioseherde durch AePC destruiert und 64 chirurgisch reseziert. Nach einer postoperativen Lebenszeit von weiteren 14 Tagen erfolgte die Sakrifizierung der Tiere mit CO₂-Gas. 31 Ratten haben das gesamte Procedere gut toleriert.

Es zeigten sich Adhäsionen in 50% (24/48) der Läsionen nach APC im Vergleich zu 83,3% (40/48) nach MCC. Nach Koagulation mit Argonplasma zeigten sich meistens filmförmige vaskuläre Adhäsionen (58%) im Vergleich zu den Läsionen nach MCC wo sich meisten Adhäsionen mit Vaskularisation zeigten (96%). Die histologische Untersuchung vom traumatisierten Peritonealgewebe ergab keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die durchschnittliche Tiefe der Läsionen durch APC und MCC (P=0.86). Beide Gruppen zeigten eine fast identische Morphologie der Nekrose und der Bildung von Granulationsgewebe. Diese Ergebnisse bestätigten auch, dass die gleiche Energieaufnahme in beiden Gruppen stattgefunden hat.

Die Rate an erfolgreichen Transplantationen von Endometrioseherden liegt bei 90.6 % (58/64). Die Rate an Komplettdestruktion durch AePC im Vergleich zur CR ist gleichwertig. Die Art und Anzahl der Adhäsionen nach der Endometriosebehandlung ist ebenfalls gleichwertig. Die Adhäsionen die durch die Intervention induziert wurden, wären nicht von den Adhäsionen die von der Transplantation gebildet waren zu unterscheiden, da die Bildung von

Adhäsionen bereits durch eine lokale Entzündungskaskade ausgelöst wurde nach der Transplantation der Endometrioseherde auf das Peritoneum.

Die Interventionsdauer ist bei AePC (22.1 ± 9.7 s) geringer im Vergleich zur CR (51.8 ± 16.5 s).

Die größere Zahl von Adhäsionen in der MCC-Gruppe kann, in erster Linie, durch den direkten mechanischen Kontakt der MCC-Elektrode auf der Gewebeoberfläche erklärt werden.

Eine Komplettdestruktion von Endometrioseherden durch Aerosolplasma-Koagulation ist im Rattenmodell möglich.

Es ist in weiteren Studien zu überprüfen, ob mit der APC/AePC eine Komplettdestruktion der Endometriose bei weniger Nebenwirkungen (Adhäsionsbildung, Endometrioserezidiv) realisiert werden kann.

6. Literaturverzeichnis

1. Pollack, S.V., A. Carruthers, and R.C. Grekin, *The history of electrosurgery*. *Dermatol Surg*, 2000. **26**(10): p. 904-8.
2. O'Connor, J.L. and D.A. Bloom, *William T. Bovie and electrosurgery*. *Surgery*, 1996. **119**(4): p. 390-6.
3. Bovie, W. and H. Cushing, *Electrosurgery as an aid to the removal of intracranial tumors with a preliminary note on a new surgical-current generator*. *Surg Gynecol Obstet* 1928. **47**: p. 751–84.
4. Massarweh, N.N., N. Cosgriff, and D.P. Slakey, *Electrosurgery: history, principles, and current and future uses*. *J Am Coll Surg*, 2006. **202**(3): p. 520-30.
5. Barrett, S.L., J.M. Vella, and A.L. Dellon, *Historical development of bipolar coagulation*. *Microsurgery*, 2010. **30**(8): p. 667-669.
6. Hainer, B.L., *Fundamentals of electrosurgery*. *J Am Board Fam Pract*, 1991. **4**(6): p. 419-26.
7. Palanker, D., A. Vankov, and P. Jayaraman, *On mechanisms of interaction in electrosurgery*. *New Journal of Physics*, 2008. **10**(12): p. 123022.
8. Glover, J.L., et al., *The plasma scalpel: a new thermal knife*. *Lasers Surg Med*, 1982. **2**(1): p. 101-6.
9. Farin, G. and K.E. Grund, *Technology of argon plasma coagulation with particular regard to endoscopic applications*. *Endosc Surg Allied Technol*, 1994. **2**(1): p. 71-7.
10. 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.
11. Vargo, J.J., *Clinical applications of the argon plasma coagulator*. *Gastrointest Endosc*, 2004. **59**(1): p. 81-8.

12. Johanns, W., et al., *Argon plasma coagulation (APC) in gastroenterology: experimental and clinical experiences*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1997. **9**(6): p. 581-7.
13. Van Laethem, J.L., et al., *Eradication of Barrett's mucosa with argon plasma coagulation and acid suppression: immediate and mid term results*. Gut, 1998. **43**(6): p. 747-51.
14. 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*. Dig Liver Dis, 2006. **38**(7): p. 471-8.
15. Canard, J.M., et al., *[Long term results of treatment of hemorrhagic radiation proctitis by argon plasma coagulation]*. Gastroenterol Clin Biol, 2003. **27**(5): p. 455-9.
16. 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*. Gastrointest Endosc, 2003. **57**(4): p. 455-61.
17. Cipolletta, L., et al., *Prospective comparison of argon plasma coagulator and heater probe in the endoscopic treatment of major peptic ulcer bleeding*. Gastrointest Endosc, 1998. **48**(2): p. 191-5.
18. 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.
19. G., R., *Die Argon-Plasma-Koagulation zur bronchoskopischen Rekanalisation und Blutstillung*. Atemw – Lungenkrkh, 2003. **29**(258-269.).
20. Frank, J., et al., *Modifizierte Argon-Plasma-Koagulationsmodi und erste unizentrische klinische Erfahrungen in der gastroenterologischen Endoskopie*. Endo heute, 2006. **19**(01): p. 15-22.
21. 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**(1): p. 29-35.

22. Kraemer, B., et al., *A prospective, randomized, experimental study to investigate the peritoneal adhesion formation of noncontact argon plasma coagulation in a rat model*. Fertil Steril, 2011. **95**(4): p. 1328-32.
23. 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*. Surg Innov, 2014. **21**(4): p. 389-97.
24. Wara, P., et al., *Possible mechanism of hemostasis effected by electrocoagulation*. Endoscopy, 1984. **16**(2): p. 43-6.
25. R., K., H. K.-P., and P. R., *Springer Handbook of Medical Technology*. Springer Science and Business Media, 2011: p. 691-93.
26. *Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery*. Fertil Steril, 2007. **88**(1): p. 21-6.
27. Liakakos, T., et al., *Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management*. Dig Surg, 2001. **18**(4): p. 260-73.
28. Schwemmler, K., *[Causes for adhesions in the abdomen]*. Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir, 1990: p. 1017-21.
29. Cezar, C., et al., *Long term follow-up concerning safety and efficacy of novel adhesion prophylactic agent for laparoscopic myomectomy in the prospective randomized ADBEE study*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2016. **35**: p. 97-112.
30. Liu, C., et al., *A Randomized Controlled Trial on the Efficacy and Safety of a New Crosslinked Hyaluronan Gel in Reducing Adhesions after Gynecologic Laparoscopic Surgeries*. J Minim Invasive Gynecol, 2015. **22**(5): p. 853-63.
31. Bruggmann, D., et al., *Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options*. Dtsch Arztebl Int, 2010. **107**(44): p. 769-75.
32. Menzies, D. and H. Ellis, *Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem?* Ann R Coll Surg Engl, 1990. **72**(1): p. 60-3.

33. Ellis, H., et al., *Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study*. Lancet, 1999. **353**(9163): p. 1476-80.
34. Hershlag, A., M.P. Diamond, and A.H. DeCherney, *Adhesiolysis*. Clin Obstet Gynecol, 1991. **34**(2): p. 395-402.
35. Monk, B.J., M.L. Berman, and F.J. Montz, *Adhesions after extensive gynecologic surgery: clinical significance, etiology, and prevention*. Am J Obstet Gynecol, 1994. **170**(5 Pt 1): p. 1396-403.
36. Milingos, S., et al., *Adhesions: laparoscopic surgery versus laparotomy*. Ann N Y Acad Sci, 2000. **900**: p. 272-85.
37. Vrijland, W.W., et al., *Abdominal adhesions: intestinal obstruction, pain, and infertility*. Surg Endosc, 2003. **17**(7): p. 1017-22.
38. Catena, F., et al., *Bologna Guidelines for Diagnosis and Management of Adhesive Small Bowel Obstruction (ASBO): 2010 Evidence-Based Guidelines of the World Society of Emergency Surgery*. World J Emerg Surg, 2011. **6**: p. 5.
39. Coleman, M.G., A.D. McLain, and B.J. Moran, *Impact of previous surgery on time taken for incision and division of adhesions during laparotomy*. Dis Colon Rectum, 2000. **43**(9): p. 1297-9.
40. Van Der Krabben, A.A., et al., *Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy*. Br J Surg, 2000. **87**(4): p. 467-71.
41. Fossum, G.T., et al., *Gynecologic use of Sepraspay Adhesion Barrier for reduction of adhesion development after laparoscopic myomectomy: a pilot study*. Fertil Steril, 2011. **96**(2): p. 487-91.
42. Kraemer, B., et al., *A pilot study of laparoscopic adhesion prophylaxis after myomectomy with a copolymer designed for endoscopic application*. J Minim Invasive Gynecol, 2010. **17**(2): p. 222-7.
43. Metwally, M., et al., *Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(2): p. Cd001298.

44. Menzies, D., et al., *Use of icodextrin 4% solution in the prevention of adhesion formation following general surgery: from the multicentre ARIEL Registry*. Ann R Coll Surg Engl, 2006. **88**(4): p. 375-82.
45. diZerega, G.S., J. Coad, and J. Donnez, *Clinical evaluation of endometriosis and differential response to surgical therapy with and without application of Oxiplex/AP* adhesion barrier gel*. Fertil Steril, 2007. **87**(3): p. 485-9.
46. Ahmad, G., et al., *Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(4): p. Cd000475.
47. Mounsey, A.L., A. Wilgus, and D.C. Slawson, *Diagnosis and management of endometriosis*. Am Fam Physician, 2006. **74**(4): p. 594-600.
48. AWMF, *S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Endometriose*. 2013.
49. Hudelist, G., et al., *Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences*. Hum Reprod, 2012. **27**(12): p. 3412-6.
50. C., v.R., *Über Uterusdrüsen – Neubildung in Uterus und Ovarialsarkomen*. . Ztsch K K Gesellsch der Ärzte zu Wien, 1860. **37**: p. 577 – 581.
51. Sampson, J.A., *Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1927. **14**(4): p. 422-469.
52. Urdl, W., *Der derzeitige Stand der konservativen Therapie der Endometriose*. J Reproduktionsmed Endokrinol 2006. **3**: p. 24-30.
53. R., M., *Über den Stand der Frage der Adenomyositis, Adenomyome im allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis seroepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa*. Zentralbl Gynäkol, 1919. **36**: p. 745-50.
54. Kiechle, M., *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Urban & Fischer Verlag, 2007: p. 495.
55. Leyendecker, G., et al., *Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra*. Hum Reprod Update, 1998. **4**(5): p. 752-62.

56. Leyendecker, G., L. Wildt, and G. Mall, *The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair*. Arch Gynecol Obstet, 2009. **280**(4): p. 529-38.
57. Keckstein, J., et al., *Update Endometrioseforschung. Neue Konzepte – neue Methoden*. gynäkologie + geburtshilfe, 2010. **2**: p. 22-25.
58. Wieser, F., et al., *Genetic basis of endometriosis*. Der Gynäkologe, 2004. **37**(8): p. 669-673.
59. Smarr, M.M., K. Kannan, and G.M. Buck Louis, *Endocrine disrupting chemicals and endometriosis*. Fertil Steril, 2016.
60. Oehmke, F., et al., *State of the data on endometriosis*. Der Gynäkologe, 2007. **40**(7): p. 521-526.
61. Farquhar, C., *Endometriosis*. Bmj, 2007. **334**(7587): p. 249-53.
62. Gennaro, K.H., et al., *Ureteral Endometriosis: Preoperative Risk Factors Predicting Extensive Urologic Surgical Intervention*. Urology, 2016.
63. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., *Endometriosis and infertility: a committee opinion*. Fertil Steril, 2012. **98**(3): p. 591-8.
64. Abbott, J., et al., *Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial*. Fertil Steril, 2004. **82**(4): p. 878-84.
65. Deguara, C.S., L. Pepas, and C. Davis, *Does minimally invasive surgery for endometriosis improve pelvic symptoms and quality of life?* Curr Opin Obstet Gynecol, 2012. **24**(4): p. 241-4.
66. Tosti, C., et al., *Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016.
67. Saltiel, E. and S.M. Garabedian-Ruffalo, *Pharmacologic management of endometriosis*. Clin Pharm, 1991. **10**(7): p. 518-31.
68. Allen, E., *The oestrous cycle in the mouse*. American Journal of Anatomy, 1922. **30**(3): p. 297-371.
69. Trautmann, A.S.u.A., *Lehrbuch der Veterinär-Physiologie*. Vol. 7. Aufl. 1987.
70. Vernon, M.W. and E.A. Wilson, *Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat*. Fertil Steril, 1985. **44**(5): p. 684-94.

71. Grummer, R., *Animal models in endometriosis research*. Hum Reprod Update, 2006. **12**(5): p. 641-9.
72. Yildirim, G., et al., *Etanercept causes regression of endometriotic implants in a rat model*. Arch Gynecol Obstet, 2011. **283**(6): p. 1297-302.
73. Chen, X., et al., *Effect of carbon dioxide pneumoperitoneal pressure on the ultrastructure of implanted endometriotic lesions in a rat model*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2013. **171**(2): p. 319-324.
74. Dolapcioglu, K., et al., *Theranekron for treatment of endometriosis in a rat model compared with medroxyprogesterone acetate and leuprolide acetate*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013. **170**(1): p. 206-10.
75. diZerega, G.S., *Contemporary adhesion prevention*. Fertil Steril, 1994. **61**(2): p. 219-35.
76. Cheong, Y.C., et al., *Peritoneal healing and adhesion formation/reformation*. Hum Reprod Update, 2001. **7**(6): p. 556-66.
77. Reed, K.L., et al., *Neurokinin-1 receptor and substance P messenger RNA levels increase during intraabdominal adhesion formation*. J Surg Res, 2002. **108**(1): p. 165-72.
78. 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*. Fertil Steril, 2014. **102**(4): p. 1197-202.
79. Rothmund, R., et al., *A Prospective Randomized Experimental Study to Investigate the Eradication Rate of Endometriosis after Surgical Resection versus Aerosol Plasma Coagulation in a Rat Model*. Int J Med Sci, 2016. **13**(3): p. 187-94.
80. Zenker, M., *Argon plasma coagulation*. GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär, 2008. **3**(1): p. Doc15.
81. Yarali, H., et al., *A comparative study of the effects of thrombin and electrodesiccation used for haemostasis on inflammation and adhesion formation*. Hum Reprod, 1998. **13**(6): p. 1493-5.

82. Binda, M.M. and P.R. Koninckx, *Prevention of adhesion formation in a laparoscopic mouse model should combine local treatment with peritoneal cavity conditioning*. Hum Reprod, 2009. **24**(6): p. 1473-9.
83. Binda, M.M., et al., *Peritoneal Infusion with Cold Saline Decreased Postoperative Intra-abdominal Adhesion Formation: Letter to the Editor*. World Journal of Surgery, 2011. **35**(1): p. 242-242.
84. Binda, M.M., et al., *Effect of desiccation and temperature during laparoscopy on adhesion formation in mice*. Fertility and Sterility. **86**(1): p. 166-175.
85. Bhatta, N., et al., *Injury and adhesion formation following ovarian wedge resection with different thermal surgical modalities*. Lasers Surg Med, 1993. **13**(3): p. 344-52.
86. Matsuzaki, S., et al., *Impact of intraperitoneal pressure of a CO2 pneumoperitoneum on the surgical peritoneal environment*. Hum Reprod, 2012. **27**(6): p. 1613-23.
87. Binda, M.M., et al., *Effect of temperature upon adhesion formation in a laparoscopic mouse model*. Hum Reprod, 2004. **19**(11): p. 2626-32.
88. Mavros, M.N., et al., *Intraoperative Adverse Events: Risk Adjustment for Procedure Complexity and Presence of Adhesions Is Crucial*. J Am Coll Surg, 2015. **221**(2): p. 345-53.
89. Meuleman, C., C. Tomassetti, and T.M. D'Hooghe, *Clinical outcome after laparoscopic radical excision of endometriosis and laparoscopic segmental bowel resection*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2012. **24**(4): p. 245-52.
90. Bassi, M.A., et al., *Quality of life after segmental resection of the rectosigmoid by laparoscopy in patients with deep infiltrating endometriosis with bowel involvement*. J Minim Invasive Gynecol, 2011. **18**(6): p. 730-3.
91. Hart, R.J., et al., *Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. Cd004992.

92. Bianchi, P.H., et al., *Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates*. J Minim Invasive Gynecol, 2009. **16**(2): p. 174-80.
93. Hascalik, S., et al., *Novel noninvasive detection method for endometriosis: research and development of scintigraphic survey on endometrial implants in rats*. Fertil Steril, 2008. **90**(1): p. 209-13.
94. Guney, M., et al., *Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with melatonin*. Fertil Steril, 2008. **89**(4): p. 934-42.
95. Yavuz, E., et al., *Genistein causes regression of endometriotic implants in the rat model*. Fertil Steril, 2007. **88**(4 Suppl): p. 1129-34.
96. Akkaya, P., et al., *Doxycycline causes regression of endometriotic implants: a rat model*. Hum Reprod, 2009. **24**(8): p. 1900-8.
97. Vercellini, P., et al., *Endometriosis: pathogenesis and treatment*. Nat Rev Endocrinol, 2014. **10**(5): p. 261-75.
98. Colette, S. and J. Donnez, *Are aromatase inhibitors effective in endometriosis treatment?* Expert Opin Investig Drugs, 2011. **20**(7): p. 917-31.
99. Becker, C.M. and R.J. D'Amato, *Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis*. Microvascular Research, 2007. **74**(2-3): p. 121-130.
100. Koninckx, P.R., et al., *Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment*. Fertil Steril, 2012. **98**(3): p. 564-71.
101. Touboul, C., et al., *Long-term symptoms, quality of life, and fertility after colorectal resection for endometriosis: extended analysis of a randomized controlled trial comparing laparoscopically assisted to open surgery*. Surg Endosc, 2015. **29**(7): p. 1879-87.
102. Zanatta, A., et al., *Laparoscopic dissection and anatomy of sacral nerve roots and pelvic splanchnic nerves*. J Minim Invasive Gynecol, 2014. **21**(6): p. 982-3.
103. Walch, K., et al., *Prevalence and severity of cyclic leg pain in women with endometriosis and in controls - effect of laparoscopic surgery*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014. **179**: p. 51-7.

104. Collinet, P., et al., *Robot-assisted laparoscopy for deep infiltrating endometriosis: international multicentric retrospective study*. Surg Endosc, 2014. **28**(8): p. 2474-9.
105. Lassen, P.D., H. Moeller-Larsen, and D.E.N. P, *Same-day discharge after laparoscopic hysterectomy*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2012. **91**(11): p. 1339-41.
106. Nezhat, C., K.A. Kho, and V. Morozov, *Use of neutral argon plasma in the laparoscopic treatment of endometriosis*. Jsls, 2009. **13**(4): p. 479-83.

7. Veröffentlichungen

Wesentliche Teile dieser Doktorarbeit wurden als Poster oder als Originalarbeit unter meine Autorenschaft / Co-Autorenschaft veröffentlicht.

1. Kraemer B, **Tsaousidis C**, Planck C, Neugebauer A, Enderle MD, Wallwiener D, Rothmund R, *A randomized, controlled and blinded study of peritoneal adhesion formation induced by argon plasma coagulation (APC) vs. conventional monopolar contact coagulation (MC) technique.*

Poster i.R. der 7. Tagung der deutsch-griechischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Korfu, Griechenland, 15.-16.06.2013

2. Kraemer B, Scharpf M, Planck C, **Tsaousidis C**, Enderle MD, Neugebauer A, Kroeker K, Fend F, Brucker S, Rothmund R., *A Randomized experimental study to investigate the peritoneal adhesion formation of conventional monopolar contact coagulation versus noncontact argon plasma coagulation in a rat model.*

Fertil Steril, 2014. 102(4): p. 1197-202.

3. **Tsaousidis C**, Kraemer B, Planck C, Neugebauer A, Kröker K, Enderle MD, Wallwiener D, Rothmund R, *Entfernung autolog-transplantierte Endometrioseherde durch Aerosolplasma-Koagulation (AePC) und chirurgische Resektion (CR) im Rattenmodell*

Poster i.R. des 60. DGGG-Kongresses, München, 08.-11.10. 2014

4. Rothmund R, Scharpf M, **Tsaousidis C**, Planck C, Enderle MD, Neugebauer A, Kroeker K, Nuessle D, Fend F, Brucker S, Kraemer B, *A Prospective Randomized Experimental Study to Investigate the Eradication Rate of Endometriosis after Surgical Resection versus Aerosol Plasma Coagulation in a Rat Model.*

Int J Med Sci, 2016. 13(3):p. 187-94.

5. Kraemer B, Keckstein S, Dippon J, Brunecker K, Enderle MD, **Tsaousidis C**, *Argon plasma coagulation: formation of peritoneal adhesions in a rat model depend on the energy intake and on the type of coagulation.*

Poster i.R. des 25. ESGE Kongresses, Brüssel, Belgien, 02.-05.10.2016

6. **Tsaousidis C**, Krämer B, Scharpf M, Nüssle D, Dippon J, Neugebauer A, Brunecker K, Enderle MD, Rothmund R, Wallwiener D, Keckstein S, *Bildung von peritonealen Adhäsionen nach Wasserstrahl-Unterspritzung mit und ohne anschließende Argonplasmakoagulation (HybridAPC) im Rattenmodell.*

Poster i.R. des 61. DGGG-Kongresses, Stuttgart, 19.-22.10. 2016

7. Kraemer B, Keckstein S, Dippon J, Brunecker K, Enderle MD, **Tsaousidis C**, *Argonplasmakoagulation für die Behandlung peritonealer Endometriose: Adhäsigenität verschiedener Koagulationsmethoden und Eradikationsrate im Tiermodell"*

Poster i.R des 12. Endometriosekongress deutschsprachiger Länder, 22.-24.06.2017

8. Kraemer B, Scharpf M, Keckstein S, Dippon J, Tsaousidis C, Brunecker K, Enderle MD, Neugebauer A, Nuessle D, Fend F, Brucker S, Taran FA, Kommos S, Rothmund R, *A prospective randomized experimental study to investigate the peritoneal adhesion formation after waterjet injection and argon plasma coagulation (HybridAPC) in a rat model.*

Arch Gynecol Obstet., 2018 Apr;297(4):961-967

8. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener, Prof. Dr. med. Bernhard Krämer und Prof. Dr. med. Ralf Rothmund durchgeführt.

Alle Eingriffe wurden durch mich im Operationssaal des Tierschutzbeauftragten (Calwer Straße 7/4) durchgeführt. Die Eingriffe assistierten Prof. Dr. med. Bernhard Krämer, Prof. Dr. med. Ralf Rothmund und Frau Konstanze Planck. Alle Eingriffe erfolgten unter der Aufsicht der Tierärzte Dr. Franz Iglauer, Dr. Susanne Gerold, Dr. Ulf Schuerlen und Dr. Antje Semrau. Die Nachbehandlung der Versuchstiere erfolgte ebenfalls durch mich unter der Aufsicht der oben genannten Tierärzte.

Die Auswertungen und Berechnungen der Anzahl der Adhäsionen, des Energieverbrauches, der Koagulationsfläche, die Rate an erfolgreichen Transplantationen von Endometrioseherden, die Eradikationsrate nach AePC und CR sowie der Interventionsdauer erfolgten eigenständig durch mich.

Die Bestimmung der Charakteristika der Adhäsionen erfolgte nach einem festgelegten 4-stufigen Score durch Prof. Dr. med. Bernhard Krämer.

Die histologische Auswertung erfolgte durch einen Facharzt für Pathologie (Dr. med. Markus Scharpf).

Alle dafür benötigten statistischen Berechnungen und Auswertungen erfolgten nach Anleitung durch Frau Brunecker und Herrn Neugebauer durch mich.

Ich versichere die vorliegende Dissertationsschrift selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 22.01.2018

Christos Tsaousidis

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Adhäsionsbildung nach APC vs. MCC	52
Tab. 2: Qualität der Adhäsionsbildung nach APC vs. MCC	54
Tab. 3: Energieverbrauch nach APC vs. MCC	58
Tab. 4: Koagulationsfläche nach APC vs. MCC	59
Tab. 5: Peritonealdicke und Tiefe der Läsion nach APC vs. MCC	61
Tab. 6: Vergleich der Eradikationsrate	67
Tab. 7: Histologische Bewertung der Endometriosereste	67
Tab. 8: Energieverbrauch für die Destruktion mit AePC sowie die applizierten Impulse	68
Tab. 9: Interventionsdauer mit AePC vs. CR	71
Tab. 10: Anzahl der Adhäsionen nach AePC vs. CR	73
Tab. 11: Qualität der Adhäsionsbildung nach AePC vs. CR	75
Tab. 12: Adhäsionsrate und Eradikationsrate nach AePC im Vergleich zur Subgruppe	77

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Stromkreis bei der monopolaren HF-Chirurgie (© ERBE)	9
Abb. 2: Stromfluss bei der bipolaren HF-Chirurgie (© ERBE)	10
Abb. 3: APC (© ERBE)	11
Abb. 4: AePC	13
Abb. 5: Sprüheffekt bei AePC (© ERBE)	13
Abb. 6: Peritoneale Endometriose	17
Abb. 7: Klassifikation nach rASRM	20
Abb. 8: ENZIAN Klassifikation (© Prof. J. Keckstein)	21
Abb. 9: Narkoseeinleitung mit Isofluran	29
Abb. 10: Rasur der Bauchwand	30
Abb. 11: Sterile Abdeckung des OP-Feldes	30
Abb. 12: Eröffnung der Bauchwand	31
Abb. 13: Darstellung der Musculoperitonealschicht	32
Abb. 14: Darstellung der Musculoperitonealschicht	32
Abb. 15: Eröffnung in der Linea alba	33
Abb. 16: Eröffnung in der Linea alba	33
Abb. 17: Anordnung der Versuche im Bereich der seitlichen Bauchwand der Ratte.	34
Abb. 18: Läsionen durch APC	35
Abb. 19: Läsionen durch MCC	36
Abb. 20: Verschluss der Musculoperitonealschicht	37
Abb. 21: Subkutane Naht	38
Abb. 22: Fortlaufende intrakutane Naht	38
Abb. 23: Applikation des Fibrinklebers	39
Abb. 24: Subkutane Injektion von Medikamenten	39
Abb. 25: Nummerierung der Versuchstiere	39
Abb. 26: Peritoneale Adhäsionen	41
Abb. 27: Hemihysterektomie	44
Abb. 28: Vier ca. 6x3 mm große Transplantate	44

Abb. 29: Transplantate nach Fixierung an der seitlichen Bauchwand	45
Abb. 30: Randomisierung der Bauchseiten	46
Abb. 31: Resektion des Endometrioseherdes mittels Skalpell	47
Abb. 32: Läsionen nach Resektion	48
Abb. 33: Exzidierter Endometrioseherd	48
Abb. 34: Endometriosedestruktion mittels AePC	49
Abb. 35: Adhäsionsbildung nach APC vs. MCC	51
Abb. 36: Qualität der Adhäsionsbildung nach APC vs. MCC	53
Abb. 37: Filmförmige avaskuläre Adhäsionen	55
Abb. 38: Filmförmige Adhäsionen mit Vaskularisation	55
Abb. 39: Dichte, fibröse, vaskuläre Adhäsionen	56
Abb. 40: Einschluss weiterer Organe	56
Abb. 41: A: Läsionen nach APC, B: Läsionen nach MCC	57
Abb. 42: Histologische Messung der Peritonealdicke und der Tiefe der Läsion	60
Abb. 43: Schnittbild der Bauchwand der Ratte 10 Tage nach (A) APC und nach (B) MCC Applikation.	63
Abb. 44: Verlauf der Endometriosetransplantation/Sanierung	64
Abb. 45: Endometrioseherd direkt nach der Transplantation	65
Abb. 46: Endometrioseherd am 14. Tag	66
Abb. 47: Histologisches Bild der zurückgebliebenen Endometriose	67
Abb. 48: Makroskopischer Gewebeeefekt A: nach AePC B: nach CR	69
Abb. 49: Interventionsdauer mit AePC vs. CR	70
Abb. 50: Anzahl der Adhäsionen nach AePC vs. CR	72
Abb. 51: Qualität der Adhäsionsbildung nach AePC vs. CR	74
Abb. 52: histologischer Befund A: der AePC Läsionen und B: der Läsionen erstellt durch CR	76
Abb. 53: Subgruppenanalyse für einen Energieeintrag 450-800 J.	77
Abb. 54: Adhäsionsbildung nach AePC im Vergleich zur Subgruppe	78
Abb. 55: Eradikationsrate nach AePC im Vergleich zur Subgruppe	78

Hinweis:

Abb. 1, 2, 3 und 5 werden mit der freundlichen Genehmigung der Firma ERBE veröffentlicht.

Abb. 8 wird mit der freundlichen Genehmigung von Prof. J. Keckstein veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle gilt dies für meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Diethelm Wallwiener, der nicht nur das Thema vergeben hat, sondern die Arbeit stets mit wohlwollenden Interesse und hilfreichen Anregungen verfolgt hat. Die inspirierende Atmosphäre der Tübinger Frauenklinik und die Unterstützung zahlreicher Kollegen haben den Fortgang der Arbeit immer wieder vorangetrieben.

Insbesondere danke ich Herrn Prof. Dr. Ralf Rothmund und Herrn Prof. Dr. Bernhard Krämer für die engagierte und motivierende Betreuung, für die Bereitschaft zur wissenschaftlichen Diskussion sowie für die Durchsicht des Manuskripts.

Den Tierärzten Dr. Franz Iglauer, Dr. Susanne Gerold, Dr. Ulf Schuerlen und Dr. Antje Semrau bin ich für die praktische Unterstützung sowie für die nette Atmosphäre während der operativen Interventionen im Tiermodell zu Dank verpflichtet.

Herrn Alexander Neugebauer und Frau Kristin Brunecker der Firma ERBE danke ich dafür, dass sie mir die benötigten Instrumente zur Verfügung stellten und stets zur freundschaftlichen Zusammenarbeit bereit waren.

Schließlich danke ich Frau Daniela Nüssle und Herrn Dr. Markus Scharpf (Institut für Pathologie, Tübingen, Leitung: Professor Fend) sehr herzlich für die Auswertung der histopathologischen Befunde.

Lebenslauf

Name	Tsaousidis
Vorname	Christos
Geburtsdatum	31.08.1981
Geburtsort	Düsseldorf
Familienstand	verheiratet mit Dr. med. Sofia Paschalinou 2 Kinder: Andreas und Georgios

Schulbildung

1987 – 1993	1. Griechische Grundschule, Düsseldorf
1993 – 1996	1. Griechisches Gymnasium, Düsseldorf
1996 – 1999	2. Lyzeum Trikala, Griechenland

Studium

09/1999 – 07/2007	Studium der Humanmedizin
09/1999 – 03/2000	Universität von Kreta, Heraklion, Griechenland
03/2000 – 07/2007	Aristoteles Universität Thessaloniki, Griechenland
02/07/2007	Absolventenzeugnis der Medizin
04/07/2007	Approbation als Arzt (Griechenland)
11/12/2007	Approbation als Arzt (BW / Deutschland)

Beruflicher Werdegang

03/09/2007 – 31/12/2007	Gastarzt an der Universitätsfrauenklinik Tübingen
04/01/2008 – 30/04/2008	Assistenzarzt an der Universitätsfrauenklinik Tübingen
01/05/2008 – 12/07/2009	Assistenzarzt in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe (KKH Albstadt-Ebingen)
13/07/2009 – 07/08/2013	Assistenzarzt an der Universitätsfrauenklinik Tübingen
08/08/2013 – 25/06/2014	Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitätsfrauenklinik Tübingen
seit dem 26/06/2014	Oberarzt an der Universitätsfrauenklinik Tübingen