

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie
(Prof. Dr. med. B.M. Ghadimi)
im Zentrum Chirurgie
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Morphometrischer Vergleich der Gewebeveränderung bei
Weichgewebedissektion mit dem Ultraschallskalpell und
monopolarer Elektrokoagulation**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Johanna Meis
aus
Hamburg

Göttingen 2013

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. C. Langer

II. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. J. Wilting

III. Berichterstatter: Prof. Dr. med. L. Kretschmer

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Februar 2014

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Methoden der Gewebedurchtrennung in der Chirurgie	1
1.1.1 HF- Elektrokoagulation	2
1.1.2 Ultraschalldissektion	4
1.1.3 HF- Elektrokoagulation und Ultraschalldissektion im Vergleich.....	6
1.2 Aufgabenstellung	8
2. Material und Methoden	10
2.1 Studiendesign.....	10
2.1.1 Versuchstiere	10
2.1.2 Anästhesie	10
2.1.3 Tierversuch	11
2.2 Dissektionsinstrumente.....	13
2.2.1 Erbotom ICC 350	13
2.2.2 Ultracision Harmonic Scalpel HSA07	14
2.3 Automatische Vorrichtung zur Hautexzision.....	16
2.4 Verarbeitung der Gewebeproben.....	17
2.5 Färbungen.....	18
2.5.1 Hämatoxylin-Eosin-Färbung nach Mayer	18
2.5.2 Elastica-van-Gieson-Färbung.....	18
2.6 Statistische Methoden.....	19
3. Ergebnisse	20
3.1 Allgemein.....	20
3.2 Histologische Ergebnisse	21
3.3 Morphometrische Ergebnisse	25
4. Diskussion	30
5. Zusammenfassung	34
6. Literaturverzeichnis	35
7. Abbildungsverzeichnis	42
8. Tabellenverzeichnis	44
9. Abkürzungsverzeichnis	45

1. Einleitung

1.1 Methoden der Gewebedurchtrennung in der Chirurgie

Die Gewebedurchtrennung ist eines der Grundmerkmale der Chirurgie. Dabei spielt die Weichgewebedissektion eine zentrale Rolle, da Haut und Weichgewebe entweder das primäre Zielorgan einer Operation sind oder – weitaus häufiger – durchtrennt werden müssen, um zu tiefer gelegenen Zielstrukturen zu gelangen. Grundsätzliche Risiken der Weichgewebedissektion sind Blutung/Hämatombildung, Infektion, Wundheilungsstörung sowie die Ausbildung von Seromen. Diese Komplikationen können zu zusätzlichen Interventionen bis hin zu Reoperationen, einer persistierenden Morbidität sowie verlängertem Krankenhausaufenthalt und damit erhöhten Kosten für das Gesundheitswesen führen (Braumann et al. 2010).

Im chirurgischen Alltag werden zur Gewebetrennung Diathermiemesser mit Hochfrequenzströmen (HF-Elektrokauterisation/ HF-Elektrokoagulation/ HF-Chirurgie) regelmäßig angewendet (Henne-Bruns et al. 2008).

Der Ursprung der Anwendung thermischer Energie zur Gewebedurchtrennung bzw. –versiegelung, wie sie bei der HF-Chirurgie stattfindet, reicht bis ins 2. Jahrtausend v. Chr. zurück. In den von Ägyptern verfassten Papyri (Papyrus Ebers, Papyrus Edwin Smith) „finden sich Hinweise auf den gezielten therapeutischen Einsatz von Hitze. Die Behandlung von Kriegswunden mit erhitzten Steinen, das Eröffnen von Eiterherden mittels in siedendem Öl erhitzter Holzspäne oder das Ausbrennen von Wunden mit dem Feuerbohrer (glühender Holzkohlenstumpf) wurden dort empfohlen. Auch Hippokrates, ...“Vater der Medizin“ ..., bediente sich des „Ferrum candes“ (Glüheisen)....“ um mit Hilfe von Hitze die Blutung bei Operationen möglichst gering zu halten (Hug und Haag 2011, S. 566).

Aus der Anwendung von Hitze zur Blutstillung entwickelte sich der Ansatz, die Wärme auch zum Schneiden bei Operationen zu nutzen. Erstmals wurde galvanischer Strom 1878 von Kocks eingesetzt, um eine transuterine Tubenkoagulation vorzunehmen (Kocks 1878, Semm 1983). Mit der Entwicklung eines Gerätes, mit welchem über ein und denselben Applikator verschiedene Arten von HF-chirurgischen Strömen ausgewählt werden konnten, setzte der Amerikaner William T. Bovie im Jahre 1928 einen Meilenstein in der Evolution der HF- Chirurgie (O'Connor und Bloom 1996).

1.1.1 HF- Elektrokoagulation

Die Gewebedurchtrennung mittels HF-Elektrokoagulation ist heute fester Bestandteil in fast allen chirurgischen Teilgebieten. Die Applikation von HF-Wechselstrom (500 kHz – 3.0 MHz) führt zur Umwandlung von elektrischer Energie in Wärmeenergie. Dies geschieht durch das Oszillieren zellulärer Ionen und durch die Umkehr von Dipolen im Rhythmus des Wechselfeldes. Die Wärmeentwicklung im Gewebe ist dabei abhängig von der Kontaktzeit zwischen Gewebe und Elektrode, der Elektrodenfläche, der Leistung, der Wellenform sowie dem spezifischen Gewebswiderstand. Um eine Schneidwirkung zu erzielen, erfolgt die Anwendung einer kontinuierlichen Wellenform, hoher Stromdichte und kurzer Expositionszeit. Dabei kommt es zu einem schnellen Temperaturanstieg auf über 100° C, zur Vaporisation von Zellflüssigkeit und dadurch zum Zerplatzen der Zellen. Eine Koagulation wird durch Anwendung diskontinuierlicher Wellenformen mit wechselnder Amplitude bei niedriger Stromdichte über eine längere Zeit erreicht. Dies führt zu einem langsameren Temperaturanstieg, dem Verdampfen von Zellflüssigkeit und Denaturierung der Proteine bei intakter Zellmembran (Park et al. 2001). „Koagulierendes Schneiden“ wird durch eine Kombination beider Formen ermöglicht (Kim 1999, Berger et al. 2001). Die HF-Chirurgie schließt, je nach Art des Stromflusses, mono- und bipolare Techniken ein. Beim monopolaren Verfahren, der monopolaren HF- Chirurgie (ME), welches in der klinischen Anwendung die dominierende Technik ist (McKernan et al. 1996, Lange und Payne 1998), fließt der Strom vom Applikator ins Gewebe und über eine großflächige Neutralelektrode zurück in den Generator. Siehe dazu Abbildung 1a:

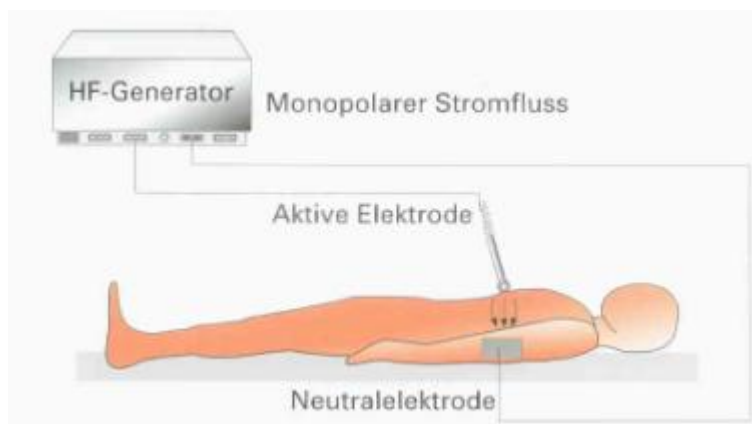


Abbildung 1a: Prinzip der monopolaren HF-Chirurgie (ME), entnommen aus einer Präsentation, Quelle nicht mehr zugänglich

Bei der bipolaren Anwendung sind Aktivelektrode und Neutralelektrode direkt gegenüber in dem Instrument (Messer, Schere, etc.) angeordnet, so dass der Strom von einer zur anderen Elektrode des Applikators durch das dazwischen liegende Gewebe fließt (Kinoshita 1999, Massarweh et al. 2006). Siehe dazu Abbildung 1b:

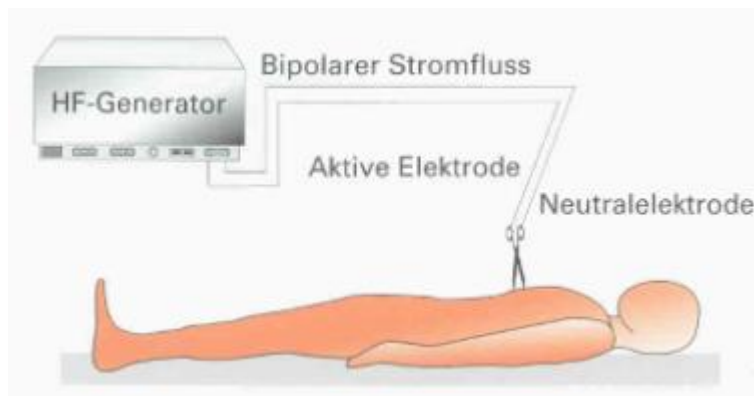


Abbildung 1b: Prinzip der bipolaren HF-Chirurgie, entnommen aus einer Präsentation, Quelle nicht mehr zugänglich

Die Anwendung von HF-Chirurgie, insbesondere der ME, und der damit verbundene direkte Fluss von elektrischem Strom durch den Körper, ist prinzipiell mit verschiedenen Risiken für den Patienten verbunden (Nduka et al. 1994, Lange und Payne 1998). Komplikationen durch die Anwendung von HF-Chirurgie treten insbesondere als Problematik der laparoskopischen Chirurgie auf, da bei diesen Eingriffen das Sichtfeld des Operateurs eingeschränkt ist und damit ein höheres Risiko für unbeabsichtigte Stromapplikation besteht .

In der Literatur wird die Häufigkeit strombedingter Komplikationen mit 0,07 bis 0,3% angegeben (Meyers 1991, Scott et al.1992). In erster Linie ist hier die Verbrennungsgefahr umliegender Strukturen, wie z.B. Haut oder Darm, zu nennen. Verbrennungen können grundsätzlich an jeder Stelle des oben beschriebenen Stromweges auftreten, wo die Energie im Gewebe $7,5 \text{ W/cm}^2$ überschreitet (Willson et al. 1997). Darüber hinaus können Verbrennungen dadurch entstehen, dass mit der aktivierten Instrumentenspitze ein metallischer Gegenstand (z.B. Trokar, Faßzange, Metallclip etc.) berührt wird und dieser so selbst zur aktiven Elektrode wird. Eine weitere Gefahr besteht in einem Defekt des Isolierungsmaterials, insbesondere,

wenn sich dieser außerhalb des beschränkten Sichtfeldes des Operateurs befindet. Weiterhin steht die bei der monopolen Präparation ausgeprägte Rauchentwicklung in direktem Zusammenhang mit der Entstehung von Funkenflug. Die Funken können auf benachbartes Gewebe springen und dort zu Verbrennungen führen (Nduka et al. 1994). Eine thermische Gewebeschädigung kann zudem auch durch kapazitive Kopplung hervorgerufen werden. Damit ist gemeint, dass elektrischer Stromfluss durch isolierte Instrumente zu einer elektromagnetischen Aufladung des umgebenden Trokars führt, welcher sich dann entladen und somit zur Gewebeschädigung führen kann (Müller 1993, Abu-Rafea et al. 2011).

Mit bipolaren HF-Geräten erreicht man eine höhere Patientensicherheit (Müller 1993, Nduka et al. 1994, Tucker 1995). Einerseits kommt es nicht zum Stromfluss durch den Körper des Patienten mit entsprechenden Risiken wie oben benannt; andererseits können auch lokal unerwünschte ausgedehnte Hitzenekrosen nur bei zu langer Stromapplikation hervorgerufen werden (Waleczek et al. 1993). Jedoch weist die bipolare Technik eine, im Vergleich zu den monopolen HF-Geräten, verminderte Schneid- und Koagulationsleistung auf. Aufgrund der kürzeren Distanz zwischen den Elektroden wird für die Koagulation weniger Strom benötigt. Daraus resultiert jedoch auch die begrenzte Wirkung auf größere Gefäße. Die Schneidwirkung ist weniger effektiv, da es schwierig ist, die Elektroden so anzuordnen, dass eine effiziente Vaporisation möglich wird und eine Blutstillung nur unzureichend stattfinden kann. (Spivak et al. 1998, Park et al. 2001, Berger et al. 2001, Sinha und Gallagher 2003).

1.1.2 Ultraschalldissektion

Die Anwendung von HF-Chirurgie zur Präparation, Adhäsionolyse und Blutstillung ist wegen der Gefahren ungewollter lokaler und peripherer Gewebeschädigungen stets problematisch geblieben. Die Suche nach alternativen Methoden führte zur Entwicklung der Ultraschalltechnologie, mit der eine gewebeschonende Dissektion, Blutstillung und Durchtrennung möglich wurde.

Die Methode der Gewebedurchtrennung mittels Ultraschall beruht auf dem piezoelektrischen Effekt. Elektrische Energie wird über ein piezoelektrisches Kristallsystem in einem Handstück in mechanische Energie umgewandelt. Wechselnde elektrische Felder erzeugen auf diese Weise mechanische

Schwingungen gleicher Frequenz. Die mechanischen Bewegungen werden auf den Instrumentenaufsatz übertragen, welcher axial mit einer bestimmten Frequenz schwingt und als Ultraschallwelle auf das Gewebe übertragen wird. Durch diese Vibrationen und die dadurch entstehende Wärme erfolgt die Durchtrennung des Gewebes (Gossot et al. 1999, Park et al. 2001).

Grundsätzlich finden zwei Systeme Anwendung in der Chirurgie, deren Anwendungsgebiete sich entsprechend ihrer Funktion unterscheiden: Der „Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator“ (CUSA) und das Ultraschallskalpell („ultrasonically activated scalpel“ UAS).

Der CUSA besteht aus einer hohlen Spitze, die konisch zuläuft und unter Sog in axialer Richtung mit einer Frequenz von 23.5 bis 25 kHz vibriert. Hierbei kommt es vor allem zum Effekt der Kavitation, der Hohlraumbildung in biologischem Material. Aufgrund der bevorzugten Trennung von Zellen mit hohem Wassergehalt besteht eine gute Gewebeselektivität. Der CUSA findet daher hauptsächlich Anwendung in der Neurochirurgie, Leberchirurgie und im Tumor-Debulking (Weingarten 1997, Gossot et al. 1999).

Das System des UAS, zu dem auch das in dieser Arbeit zur Anwendung kommende Ultracision Harmonic Scalpel (UC) (*Ethicon Endo-Surgery, Inc, Nordestedt, Germany.*) gehört, besteht aus einem Ultraschallgenerator (Wechselstrom, 220V), einem Fußschalter und einem Handstück für Instrumentenaufsätze. Die Klinge schwingt je nach Gerät mit einer Frequenz von 23.5 bis 55.5 kHz mit einer Auslenkungsamplitude von 25-200µm (Gossot et al. 1999, Feil et al. 2005).

Letztere kann am Gerät variiert werden und bestimmt die Ultraschallenergie.

Die Schneidwirkung beruht auf zwei Effekten, der mechanischen Reibung und dem Kavitationseffekt. Kavitation tritt auf, wenn sich die Hochfrequenz-Ultraschallwellen auf das umgebende Gewebe übertragen. Die Schwingungen der Klinge bewirken eine kurzfristige Volumenveränderung der Gewebe- und Zellflüssigkeit. Der Druck im Zellinneren sinkt - durch Vergrößerung des Volumens - unter den Verdampfungsdruck der Flüssigkeit. Es kommt zur Ausbildung von Dampfbläschen. Durch anschließende Volumenminderung kommt es durch Wiederanstieg des Druckes im Zellinneren zur Kondensation. Es resultiert ein Aufplatzen der Zellen und

damit die Dissektion des Gewebes. Durch das Ausbreiten der entwichenen Dampfbläschen zwischen den Gewebeschichten wird die Durchtrennung von Gewebeebenen hierbei erleichtert und die Sicht im Operationsgebiet verbessert.

Durch die Reibung kommt es zu einer Temperaturerhöhung des Gewebes von bis zu 100°C und somit zur Gewebedissektion und Denaturierung von Zellproteinen (Temperatur > 63°C), welche bei Gewebeabkühlung (Temperatur < 63°C) koagulieren und eine Hämostase bewirken (Metternich et al. 2002). Eine suffiziente Koagulation ist bis zu einem Gefäßdurchmesser von 3 mm möglich (Lee und Park 1999, Fleisch et al. 2002, Bruch und Trentz 2008).

Das UC ist seit 1992 in Gebrauch und wurde bereits in den klinischen Alltag vieler chirurgischer Fachbereiche integriert, insbesondere kommt es bei laparoskopischen Operationen zum Einsatz. Zahlreiche Studien haben bereits über die Sicherheit sowie die Anwendbarkeit des Gerätes berichtet (Gossot et al. 1999, Cherqui et al. 2000, Langer et al. 2001, Msika et al. 2001, Janssen et al. 2003, Koch et al. 2003).

1.1.3 HF- Elektrokoagulation und Ultraschalldissektion im Vergleich

Die Vorteile des Verfahrens der Ultraschalldissektion haben eine zunehmende Anwendung bei offenen sowie endoskopischen Operationen nach sich gezogen (Meyer und Schollmeyer 2000). Die technischen Vor- und Nachteile der beiden häufigsten Instrumente zur Gewebedurchtrennung sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst.

Technik

	Ultraschalldissektion Harmonic Scalpel®	HF-Chirurgie Monopolar	Bipolar
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> -Kein elektrischer Stromfluss durch den Patienten -Keine bzw. minimale Rauchentwicklung/ Verbesserte Sicht¹ -Keine Neuromuskuläre Stimulation (Keine Störung der Präparation durch Muskelzuckungen)² -Keine Stromschläge u./o. Verbrennungen des Operateurs -Verlässliche Anwendung auch in Flüssigkeitsansammlungen 	<ul style="list-style-type: none"> -Geringe Kosten³ -Universelle Einsetzbarkeit -einfachere Handhabung -langjährige Erfahrungen 	<ul style="list-style-type: none"> -mäßige Rauchentwicklung -örtlich begrenzter Stromfluss -relativ geringe Kosten -keine Neutralelektrode -gute Hämostase
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> -zeitaufwendiger⁴ in der offenen Chirurgie -höhere Kosten für die Geräteanschaffung⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> -Direkter elektrischer Stromfluss durch den Patienten -thermische Schädigung gesunden Gewebes -starke Rauchentwicklung -keine verlässliche Anwendung in Flüssigkeitsansammlungen 	<ul style="list-style-type: none"> -geringere Schneidwirkung -thermische Gewebeschäden⁶ -unbequeme Handhabung -Rauchentwicklung -keine verlässliche Anwendung in Flüssigkeitsansammlungen
Kosten	Ca. 10.000 € Anschaffungskosten (abhängig vom chirurgischen Verfahren), je nach Instrumentenaufsatz bzw. Schere ca. 275 € pro Einsatz z.B. bei lap. Cholezystektomie ⁷	idR. im Op vorhanden ⁸	Anschluss an vorhandenes HF-Chirurgie Gerät, ca. 200€ pro Schere bei lap. Cholezystektomie ⁹

Tabelle 1: Übersicht zu den Eigenschaften und technischen Vor- und Nachteilen der beiden häufigsten Instrumente zur Gewebedurchtrennung nach Fleisch et al. 2002, Feil et al. 2005

¹ (Amaral 1994, Langer et al. 2001)

² (Inaba et al. 2000)

³ (Tucker 1995)

⁴ (Amaral 1994, Kanehira 1999, Harold 2003)

⁵ (Gossot et al. 1999)

⁶ (Amaral 1994)

⁷ (Bähren et al. 2007)

⁸ (Tucker 1995)

⁹ (Bähren et al. 2007)

Wie bereits erwähnt, unterscheiden sich die beschriebenen Dissektionsmethoden auch hinsichtlich der im Gewebe entstehenden Temperaturen und damit der Wirkung bzw. den Effekten auf das Gewebe direkt. Während es bei der Gewebetrennung mit UC zu Temperaturen von bis zu 100°C kommt, führt die Anwendung der HF-Chirurgie zu ausgeprägten Temperaturerhöhungen des Gewebes auf über 400°C. Siehe dazu Abbildung 2. Daraus resultiert auch die Gefahr iatrogenen Schädigungen angrenzender Strukturen (Schemmel et al.1997, Lantis et al.1998). Ferner ist die Effektivität der Hämostase in vielen Fällen eingeschränkt.

Harmonic Scalpel		monopolare HF-Chirurgie	
Koagulation von Proteinen	Austrocknung des Gewebes	Schorfbildung	
50°C	100°C	150°C	400°C+

Abbildung 2: Übersicht zu den Unterschieden in der Hitzeentwicklung und Wirkungen auf das Gewebe nach Feil et al. 2005

1.2 Aufgabenstellung

Das Ausmaß der Gewebeschädigung durch Dissektionsmethoden wird in der Literatur widersprüchlich diskutiert. Die vorhandenen Daten zur Ausdehnung der Verkochungsnekrosen und den potentiell nachteiligen Effekt durch Gewebeumbau sind bisher uneinheitlich. Die Diskussion über UC wurde in der Literatur erneut aufgegriffen, seit Studien kürzlich über eine erhöhte Rate an sexuellen Funktionsstörungen nach laparoskopischer Rektumresektion im Vergleich zu offenen Operationen berichteten (Quah et al. 2002). Aufgrund des o.g. Stellenwertes von UC in der laparoskopischen Chirurgie könnte die Anwendung von UC hierbei mitverantwortlich sein. Um die morphologischen Auswirkungen auf das Weichgewebe bei der Gewebetrennung mit UC mit denen durch die gebräuchliche ME vergleichen zu können, war es nötig, einen experimentellen Aufbau mit einer standardisierten Gewebedissektionstechnik zu konstruieren, da die durch UC verursachte Gewebeschädigung abhängig ist von der Einstellung der Leistungsstufe, der individuellen Aktivierungszeit und dem aufgewendeten Druck (Emam und Cuschieri 2003, Braumann et al. 2010, Beriat et al. 2012). Ziel

der vorliegenden Arbeit war es deshalb, die Qualität und die Ausdehnung der morphologischen Veränderungen, verursacht durch UC und ME bei der Weichgewebedissektion, histopathologisch zu evaluieren. Zu diesem Zweck wurde für den experimentellen Aufbau dieser Studie ein Tiermodell gewählt; es wurden Gewebeproben vom Schwein sowohl mit UC als auch mit ME randomisiert entnommen und anschließend histopathologisch im Vergleich untersucht.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Versuchstiere

Die Studie wurde am Schweine-Großtiermodell durchgeführt. Schweine weisen eine hohe Gewebeähnlichkeit mit dem Menschen auf (King und Tabiowo 1980, Tsukise und Meyer 1983), so dass die Ergebnisse gut in die klinische Situation übertragbar sind. Für die Studie wurden Versuchstiere verwendet, welche bereits im Rahmen von Trainingskursen zur Weiterbildung von Ärztinnen und Ärzten in minimalinvasiven Operationsverfahren genutzt wurden (Ethicon Endo-Surgery, 2008). Eine daraus resultierende Beeinflussung der Studienergebnisse ist nicht zu erwarten, da die Gewebeproben ausschließlich an unversehrten Hautstellen entnommen wurden.

Die Tiere kamen aus einem Schweinezuchtbetrieb und wurden artgerecht in speziellen Schweinebuchten mit Fußbodenheizung und Enrichment wie Spielzeug untergebracht. Sie wurden 2x täglich gefüttert und gesäubert. Bei den verwendeten Schweinen handelte es sich um eine Kreuzung aus deutscher Landrasse und Piétrain. Insgesamt wurden 16 männliche Tiere (4x 3 Monate, 12x 6 Monate alt) mit einem mittleren Gewicht von $44.0 \pm 4.7\text{kg}$ operiert.

Die Durchführung der Tierversuche wurde durch das Ministerium für Landwirtschaft, Umwelt und ländliche Räume des Landes Schleswig-Holstein mit dem Schreiben vom 20.05.2008 genehmigt (V 312 - 72241.123 – 34). Die in der Bundesrepublik Deutschland seit 1972 geltenden Richtlinien für Tierversuche wurden gemäß §§ 7–9 des Tierschutzgesetzes eingehalten.

2.1.2 Anästhesie

Zur Sedierung wurden 11ml 10%iges Ketamin, 6ml 2%iges Xylazin sowie 3ml 1%iges Atropinsulfat in die Nackenmuskulatur der Versuchstiere injiziert. Nach erfolgter Intubation wurde die Narkose mit Isofluran (1,5-2 vol%) und Sauerstoff 50

vol% bei einem Frischgasflow von 1,0 l/min aufrechterhalten. Die intraoperative Infusionstherapie erfolgte mit NaCl 0,9%, HES 6%, Sterofundin 1/1E, Sterofundin HG-5 oder Glucose 5% über einen venösen Zugang. Zur postoperativen Euthanasie wurden 40 ml KCl intravenös injiziert. Die Tierkadaver wurden vorschriftsmäßig entsorgt.

2.1.3 Tierversuch

Die Operationen wurden in einem speziellen Tieroperationssaal der Fa. Ethicon (Norderstedt, Hamburg) durchgeführt. Pro Tier wurden acht Hautareale in der Größe von 5 x 3 cm exzidiert. Für jedes dieser Hautexzidate wurden vorher per Urnen-Losverfahren (randomisiert) erst der Exzisionsmechanismus (automatisiert versus manuell) und nachfolgend das Exzisionsinstrument (UC versus ME) festgelegt. Siehe dazu Abbildung 3:

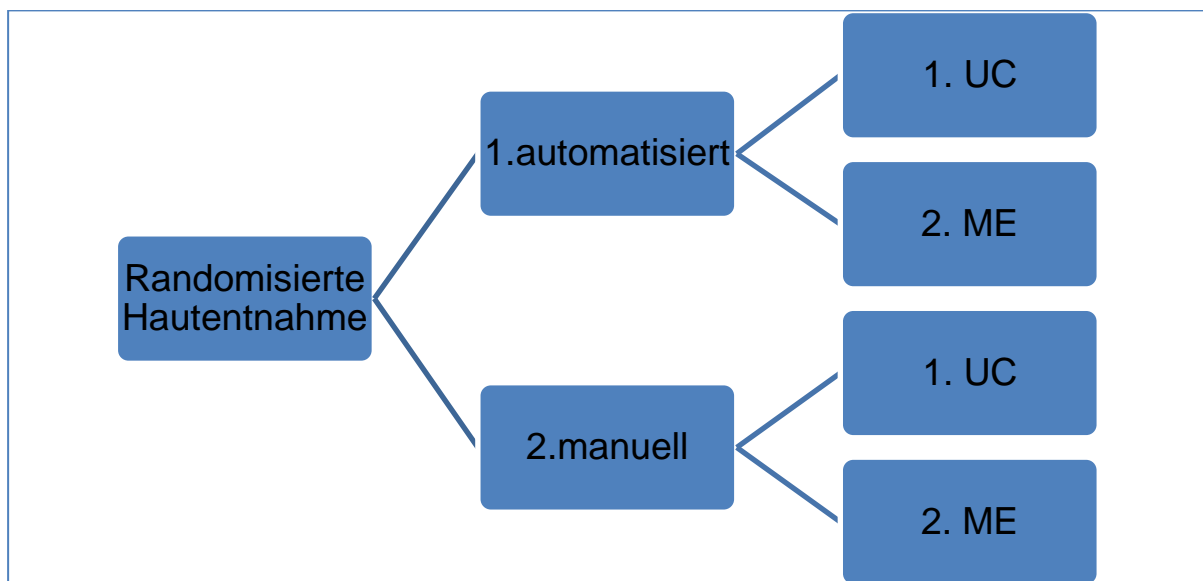


Abbildung 3: Übersicht über die randomisationsbedingten Subgruppen

Nach grober Rasur der Bauchhaut wurden die zu entnehmenden acht Hautfelder mit Hilfe einer Schablone eingezeichnet. Die Mamillen wurden ausgespart. Siehe dazu Abbildung 4. Auf der linken Hälfte der Bauchhaut wurden die Felder 1-4, auf der rechten die Felder 5-8 eingezeichnet.

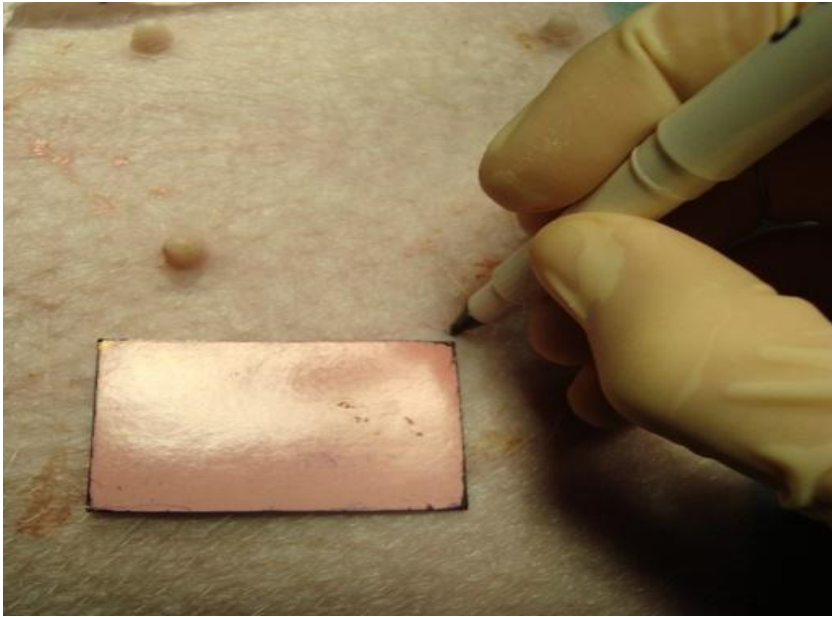


Abbildung 4: Schweinebauch mit eingezeichneten Feldern

Der Hautschnitt entlang der vorgezeichneten Linien erfolgte, unabhängig vom nachfolgend angewandten Exzisionsverfahren und –instrument, für alle Exzidate mit einem Skalpell. Anschließend wurde die Exzision durch zur Hautoberfläche parallele Schnittführung mit dem per Randomisation festgelegten Verfahren komplettiert. Siehe hierzu Abbildung 5. Die Gewebeproben wurden direkt nach der Exzision in 5%igem Formalin fixiert.

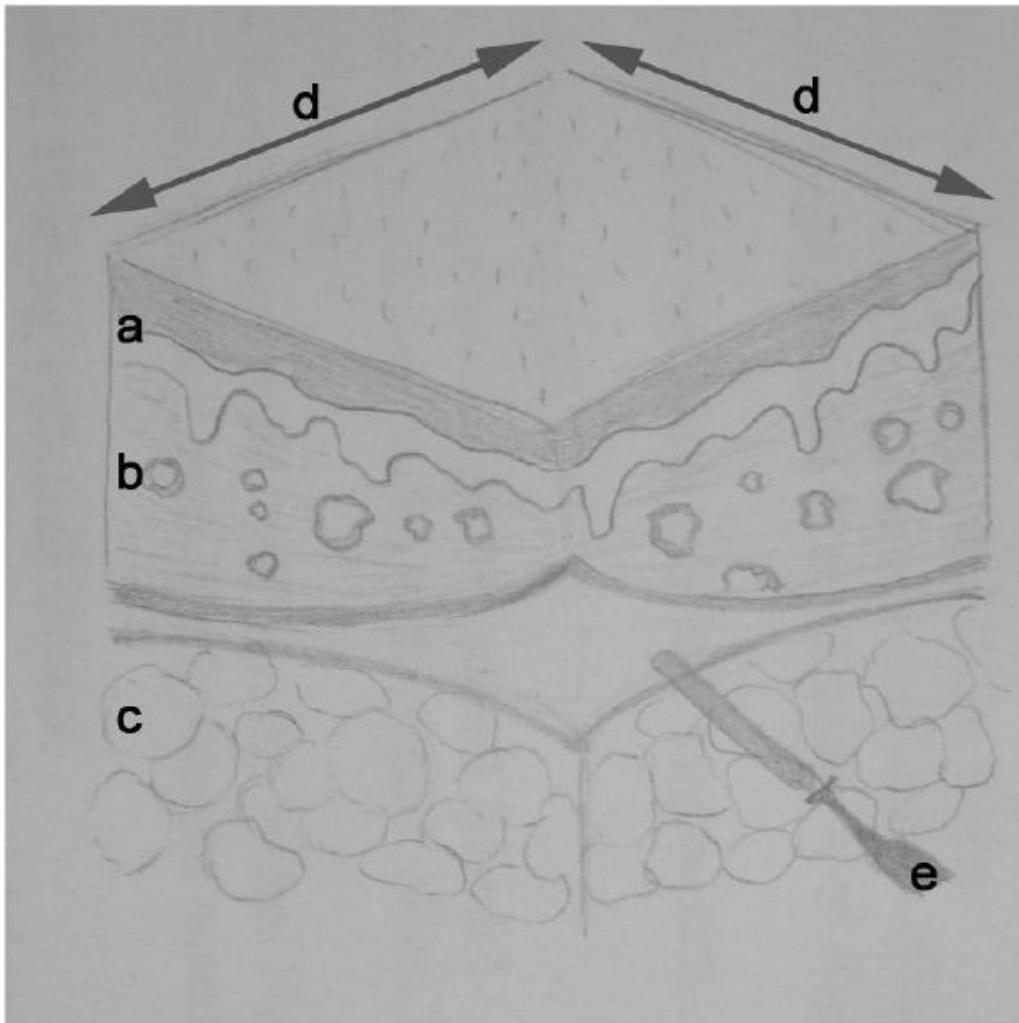


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Gewebeprobe und Schnittflächen mit a) Epidermis, b) Korium, c) subkutanes Fettgewebe, d) vertikale Exzisionsebene durchgeführt mit dem Skalpell, e) horizontale Exzisionsebene durchgeführt entweder mit UC oder ME.

2.2 Dissektionsinstrumente

Bei den gewählten Geräteeinstellungen handelt es sich jeweils um Standardeinstellungen in der Abdominalchirurgie.

2.2.1 Erbotom ICC 350

In der vorliegenden Arbeit ist das *Erbotom ICC 350* (ERBE Elektromedizin GmbH Tübingen, Germany) als ME zum Einsatz gekommen. Siehe hierzu Abbildung 6. Es wurde jeweils mit einer Einstellung von 60 Watt gearbeitet.



Abbildung 6: Erbotom ICC 350 (ERBE Elektromedizin GmbH Tübingen, Germany)

2.2.2 Ultracision Harmonic Scalpel HSA07

Die Ultraschalldissektionen wurden mit dem Ultracision Harmonic Scalpel HSA07 (Ethicon Endo-Surgery, Inc. Nordestedt, Germany), Generator 300 (Ethicon Endo-Surgery, Inc. Nordestedt, Germany) inklusive „hand-activation adapter“ mit 5mm HF blade durchgeführt. Siehe dazu Abbildungen 7a und b. Alle Dissektionen wurden bei maximaler Stromstärke (Stufe 5) vorgenommen.



Abbildung 7a: Generator 300 (Ethicon Endo-Surgery, Inc.)



Abbildung 7b: Ultracision Harmonic Scalpel, HSA07 (Ethicon Endo-Surgery, Inc.)

2.3 Automatische Vorrichtung zur Hautexzision

Um eine präzise, personenunabhängige und reproduzierbare gleichmäßige Entfernung der Hautstücke zu erreichen, wurde ausschließlich für diese Studie eine Schneidapparatur entwickelt, in welche sowohl das Harmonic Scalpel, als auch der monopolare Elektrokauter eingesetzt und stabilisiert werden können. Siehe hierzu Abbildung 8:

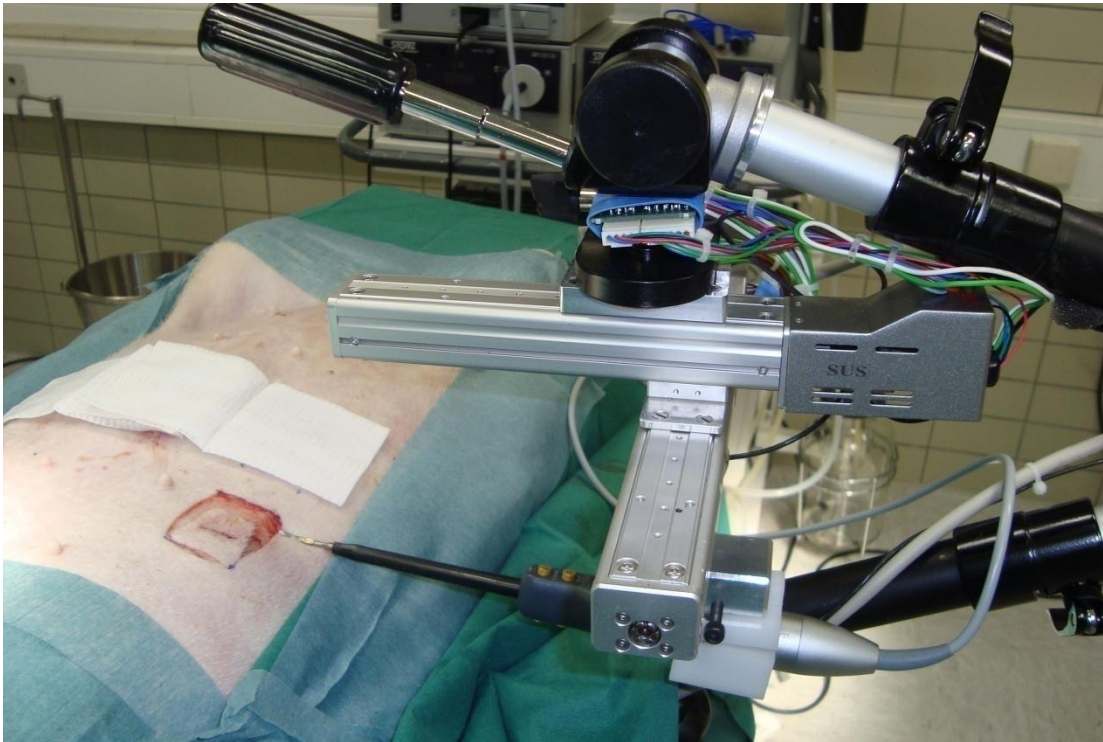


Abbildung 8: Apparatur zur automatischen Hautexzision am Operationstisch

Das Gerät wird am Operationstisch fixiert und kann mit verschiedenen Schraubrädern in die vorgesehene Position am Bauch des Schweines gebracht werden. Eine eigens programmierte Software („Surgical Knife“, Cell Tissue Technology), ermöglicht die exakte Steuerung des Exzisionsvorgangs. Der Schneidevorgang startete an einer Ecke eines definierten Gewebeareals. Von hier aus schnitt die Klinge des entsprechenden Dissektionsgerätes 5 cm in horizontaler Richtung und rückte daraufhin 1 cm vor, um dann den beschriebenen Vorgang zu wiederholen, bis auf diese Weise ein Gewebeexzidat in der Größe von 3 x 5 cm ausgeschnitten war. Die Methode erlaubte so identische Exzisionen mit identischen

Kontaktzeiten der Klinge des jeweiligen Dissektionsgerätes mit dem Unterhautbindegewebe.

2.4 Verarbeitung der Gewebeproben

Die Gewebeproben wurden nach der Formalinfixierung fotodokumentiert. Siehe hierzu Abbildung 9. Anschließend erfolgte die Präparation für die lichtmikroskopische Aufarbeitung. Dazu wurden pro Gewebeprobe je zwei Querschnitte senkrecht zur Exzisionsebene des Hautexzidates angefertigt. Im Gewebeenwässerungsautomat (TP1050, Firma Leica) erfolgte anschließend die Entwässerung der Präparate. Nachfolgend wurden die Gewebeproben in Paraffin eingebettet (Histoembedder, EG 1140H, Firma Leica) und mit Hilfe eines Schlittenmikrotoms (Firma Leica) erfolgte die Herstellung von etwa 3 µm dicken Gewebescheiben. Diese wurden daraufhin bei 37°C im Brutschrank über Nacht entparaffinisiert. Danach erfolgten die unterschiedlichen Färbungen (Hämatoxylin-Eosin-Färbung und Elastica-van-Gieson-Färbung).

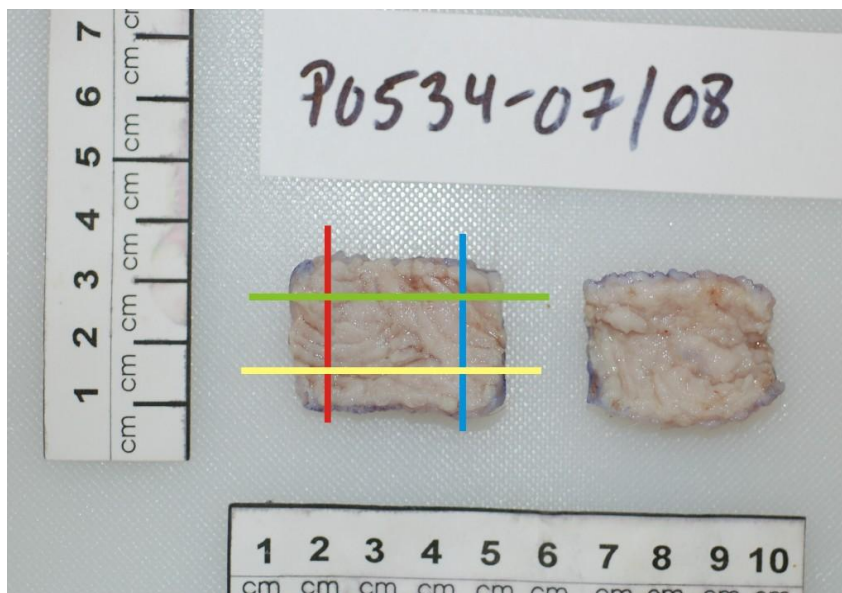


Abbildung 9: Gewebeproben mit eingezeichneter Richtung der Zuschnitte

2.5 Färbungen

2.5.1 Hämatoxylin-Eosin-Färbung nach Mayer

Die Hämatoxylin-Eosin (HE)- Färbung ist eine Übersichtsfärbung, bei der das Hämatoxylin die basophilen Strukturen wie Zellkerne, Kalk, sauren Schleim und grampositive Bakterien blau färbt, das Eosin die sauren Strukturen in verschiedenen Tonabstufungen rot anfärbt.

Mit der HE-Färbung werden einfache Strukturveränderung im Zellkern und im Plasma dargestellt.

Zur Färbung erfolgte eine 10-minütige Behandlung mit Xylol mit anschließendem Eintauchen durch eine absteigende Alkoholreihe. Danach wurden die Schnitte erst für 3 Minuten in eine Mayers-Hämalaunlösung (Firma Merck, Darmstadt) eingestellt und dann für 5 Minuten unter fließendem Wasser gespült. Als nächstes erfolgte eine Einstellung für 20 Sekunden in eine Eosin-Färbelösung. Nach Abspülen der Präparate in Wasser, wurden diese durch eine aufsteigende Alkoholreihe und Xylol gezogen und abschließend mit Vitro Clud (Firma Langenbrinck, Emmendingen) eingedeckt.

2.5.2 Elastica-van-Gieson-Färbung

In der Elastica-van-Gieson (EvG)- Färbung stellen sich elastische Fasern dunkelviolett bis schwarz dar, Bindegewebe leuchtend rot und Muskulatur gelb. Die entparaffinierten Gefäßschnitte wurden 20 Minuten mit Resorcinfuchsin (Chroma Gesellschaft, Münster) gefärbt und anschließend mit 80%igem Ethanol und destilliertem Wasser gespült. Die weitere Färbung erfolgte für 5 Minuten in Eisenhämatoxylin Lösung nach Weigert (Merck Gesellschaft, Darmstadt). Danach wurden die Präparate, nach Differenzierung in HCL-Alkohol, 5 Minuten lang unter fließendem Leitungswasser gebläut. Nach abermaligem Spülen mit destilliertem Wasser wurden die Präparate für 3 Minuten in Pikrofuchsin Lösung (Chroma Gesellschaft, Münster) belassen und in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert. Die gefärbten Präparate wurden kurz in Xylol getaucht und in Vitro Clud (Firma Langenbrinck, Emmendingen) eingedeckt.

Um die gefärbten Proben hinsichtlich der Tiefenausdehnung ihrer Nekrosezonen, an der jeweiligen Schnittstelle, analysieren zu können, wurde ein Mittelwert aus 7 Einzeltiefen berechnet. Die Beurteilung der Präparate erfolgte nach digitaler Bildaufnahme mit der Olympus C3040 Kamera (Olympus, Deutschland) auf einem Olympus BX 51 Lichtmikroskop (Olympus, Deutschland). Das Programm Olympus Cell-B (Soft Imaging System GmbH) diente zur Herstellung der Bilder.

Die histopathologische Bearbeitung wurde vom Probeneingang bis zur Befundung gemäß GMP-Kriterien vorgenommen (Qualitätsmanagement nach DIN EN ISO 17025).

2.6 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung der Abteilung für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen.

Die Tiefe der Gewebeschädigung, in μm , wurde bezüglich der zwei Einflussfaktoren (Methode, Gerät) sowie deren Wechselwirkung mittels zweifacher Varianzanalyse für Wiederholungsmessungen verglichen. Das Varianzanalysemodell berücksichtigt auch, dass bei den unterschiedlichen Faktorstufenkombinationen unterschiedliche Anzahlen an Messwerten vorliegen. Eine solche Varianzanalyse prüft, ob die Einflussfaktoren sich signifikant auf die abhängige Messgröße (hier die Tiefe der Gewebeschädigung) auswirken. Dabei wird auch die Wechselwirkung zwischen den Einflussgrößen betrachtet. Eine signifikante Wechselwirkung liegt vor, wenn der Effekt der einen Einflussgröße unter den einzelnen Stufen der anderen Einflussgröße unterschiedlich stark ausgeprägt ist.

Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 5\%$ festgelegt. Das Signifikanzniveau gibt die Wahrscheinlichkeit für eine falsch positive Testentscheidung an. Alle Analysen wurden mit der freien Software R (V2.6, www.r-project.de) ausgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemein

Insgesamt wurden 100 Präparate von 16 Schweinen entnommen. Die Art der dabei verwendeten Exzisionsmethode sowie die Verteilung der Präparate sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Methode	Anzahl der Präparate	Aufteilung (je a und b)
UC manuell	32	16 x 2
ME manuell	32	16 x 2
UC automatisch	18	9 x 2
ME automatisch	18	9 x 2

Tabelle 2: Übersicht zu den verwendeten Methoden

Während die manuelle Exzision an 16 Schweinen vorgenommen wurde, erfolgte die Exzision mit dem automatischen Gerät, nach initialen Validierungsversuchen, an 9 Schweinen. Eine statistische Zwischenanalyse der vorliegenden Messwerte zu diesem Zeitpunkt führte bereits zu signifikanten Ergebnissen, so dass auf weitere Gewebeeexzisionen am Tier verzichtet werden konnte.

Das gewählte statistische Testverfahren des Varianzanalysemodells (siehe 2.6.) zur Auswertung der Ergebnisse, berücksichtigt zum Einen die Tatsache, dass eine ungleiche Zahl der manuellen zu den automatischen Methoden vorlag, als auch, dass von den 100 exzidierten Gewebeproben nach makroskopischer Bewertung nur 70 Proben in die Untersuchung gingen, da bei den übrigen 30 Exzidaten ein zu tiefer Schnitt erfolgt war und diese nicht für die Auswertung heran gezogen werden konnten, da im Fettgewebe keine exakte Bestimmung der Nekrosetiefe möglich war.

Die zu tiefe Schnittführung in 30 Proben lässt sich durch eine unterschiedliche Dicke der beiden Gewebeschichten erklären, zwischen denen die Durchtrennung des Gewebes erfolgte. Während die Dermis und damit die Schicht des fibrovaskulären Bindegewebes, in der die Auswertung erfolgte, relativ dünn ist, laut Stein und Jauch

1,5 – 4mm (Stein und Jauch 2003), ist die Subkutis, welche eine Schichtdicke von mehreren cm erreichen kann, (Kerscher 2009) insbesondere an der Bauchhaut von Schweinen besonders dick ausgeprägt. (Salomon et al. 2008). Wenn die Bindegewebsschicht also besonders dünn ausgeprägt ist, besteht die Gefahr, leichter in die Subkutis abzugleiten.

Mit der Anwendung des gewählten Testverfahrens konnte sichergestellt werden, dass die o.g. Problematiken nicht zu einer Verfälschung der Ergebnisse führten, denn „viele Varianzanalysemodelle“, wie das von uns gewählte, „erlauben das Vorliegen unbalancierter (d.h. ungleicher) Gruppengrößen“ (Hartung 2002).

Die standardisierte histologische Aufarbeitung und Untersuchung der Gewebeproben erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Klosterhalfen im BMP Labor für Medizinische Materialprüfung GmbH, Aachen.

3.2 Histologische Ergebnisse

In der konventionellen Lichtmikroskopie erkennt man in allen vorliegenden Präparaten aller vier Vergleichsgruppen Hautunterhautexzidate mit einer regelrecht strukturierten Epidermis aus einem verhornten Plattenepithel, eine regelrecht zur Darstellung kommende koreale Bindegewebsschicht mit ortstypischen Hautanhangsgebilden. Außerdem findet sich reichlich subkutanes Fettgewebe bestehend aus univakulären Fettgewebszellen sowie filigrane gefäßführende Bindegewebsstränge. Darüber hinaus weisen die Exzidate in beiden Testgruppen (UC und ME) in Höhe der Resektionslinie qualitativ gleichartige Verkochungsnekrosen auf, die im Bereich der fibrovaskulären Bindegewebsstrukturen des Koriums stärker ausgeprägt sind als im Bereich des univakulären subkutanen Fettgewebes. Aus diesem Grunde wurden für die Analyse lediglich Verkochungszonen bzw. Nekrosen im Bereich des fibrovaskulären Bindegewebes analysiert, da hier im Gegensatz zum Fettgewebe exakte morphometrische Tiefenausdehnungen der Nekrosezonen vorgenommen werden konnten.

Abbildung 10 zeigt repräsentative EvG- Färbungen mit tief roter Nekrose (10a), tiefgreifender Nekrosezone mit Verschluss eines größeren Gefäßes (10b), verursacht durch die Anwendung von UC, sowie eine oberflächliche Nekrose mit Verschluss

einer Kapillare (10c) und eine Nekrose mit Verkochung kleinerer Gefäßäste (10d) nach Anwendung von ME.

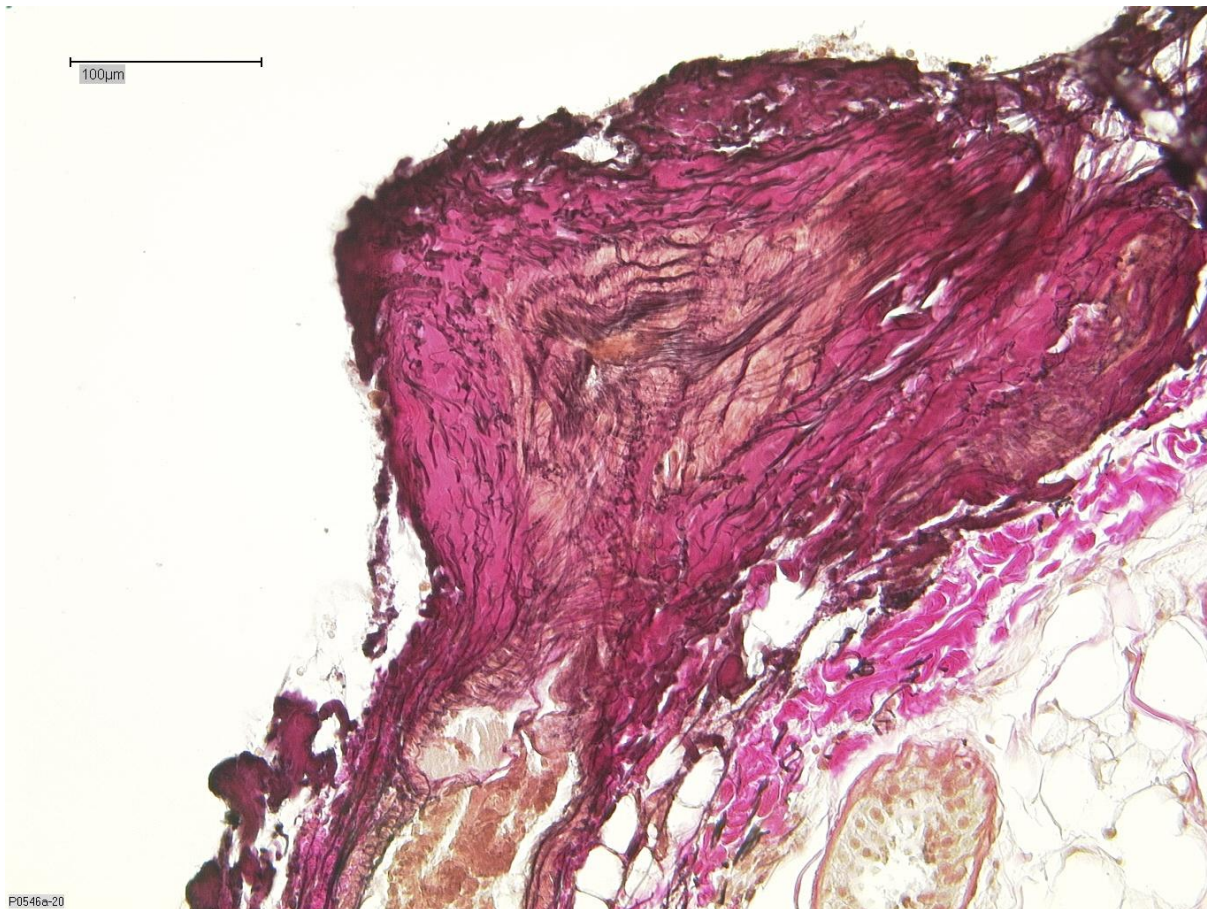


Abbildung 10a: Repräsentative EvG- Färbung mit tief roter Nekrose nach Anwendung von UC, Vergrößerung x200

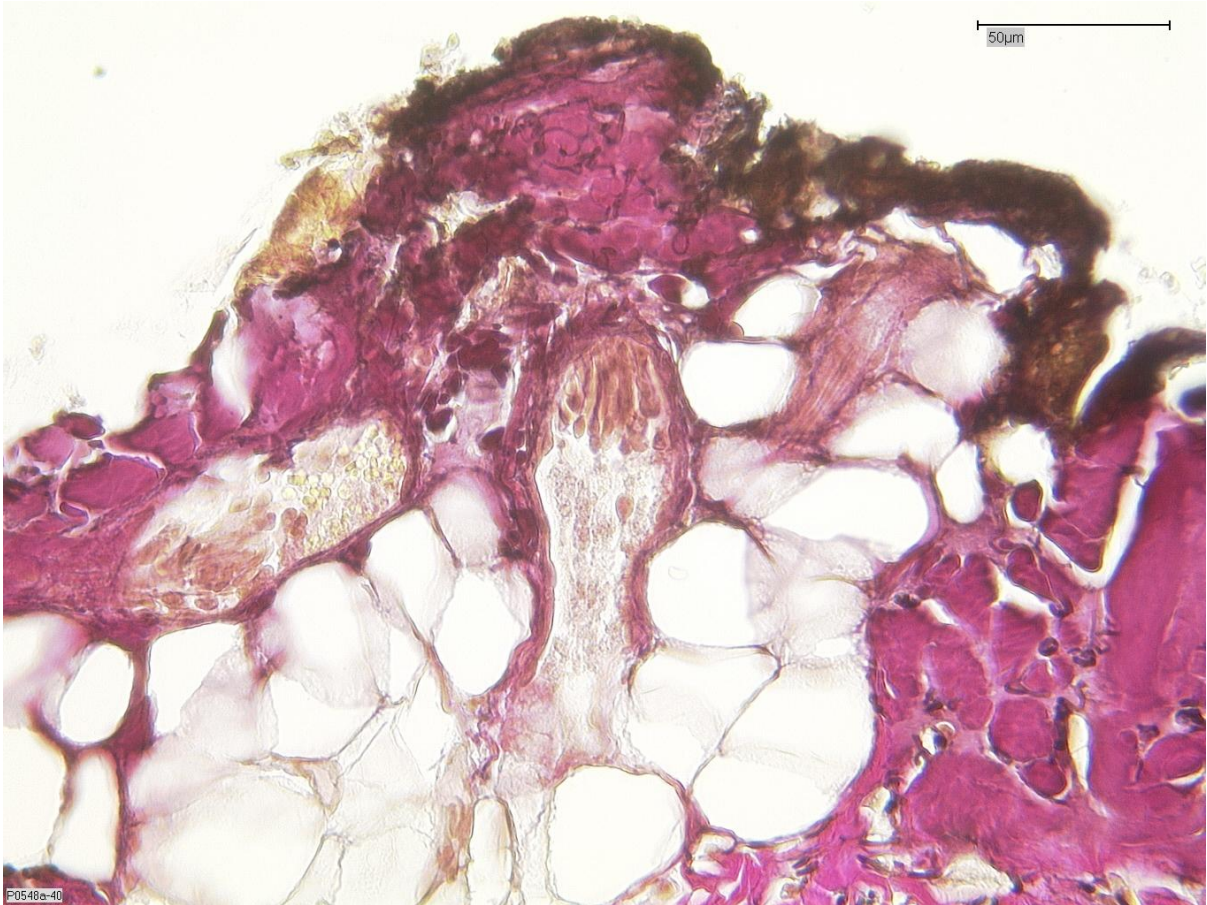


Abbildung 10b: Tiefgreifende Nekrosezone mit Verschluss eines grösseren Gefässes nach Anwendung von UC, EvG- Färbung, Vergrößerung x400

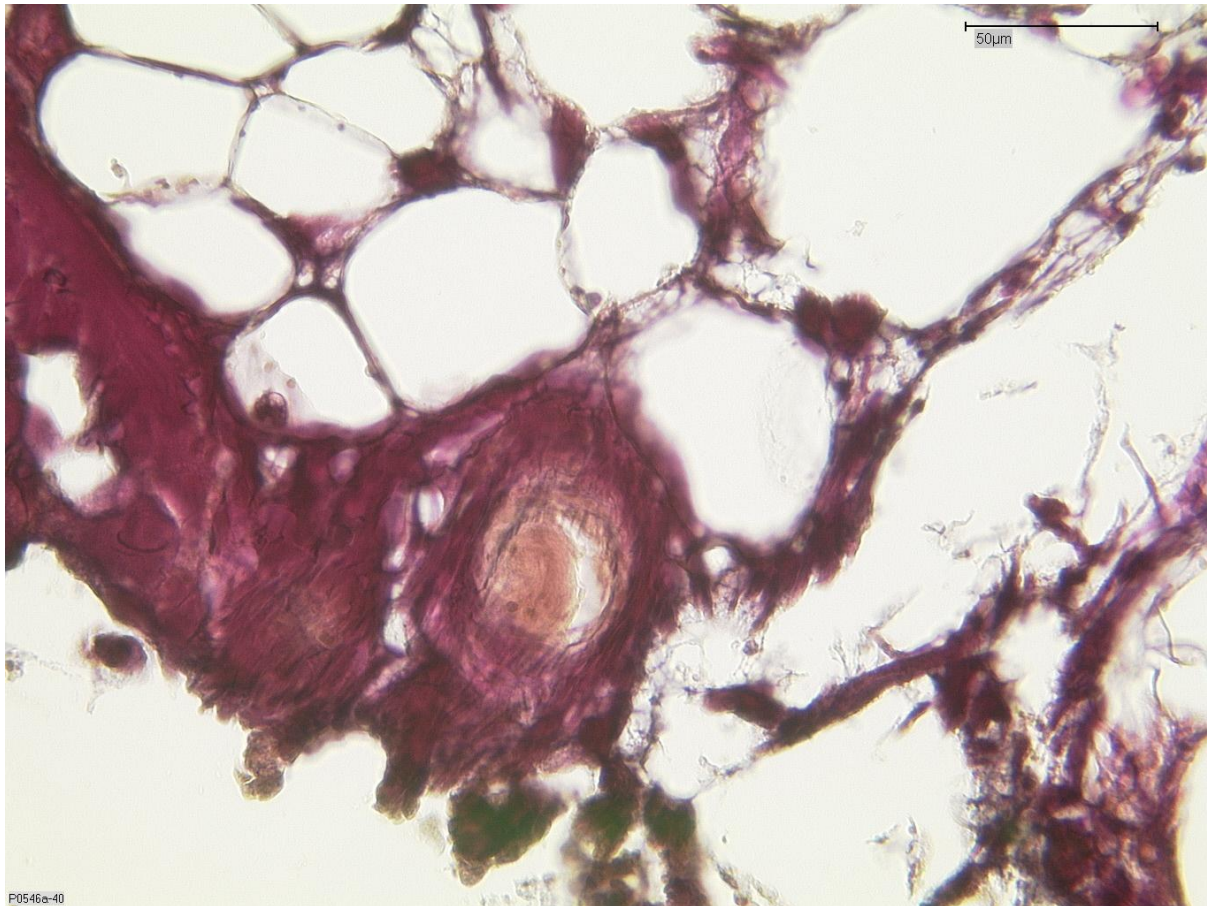


Abbildung 10c: Flache Nekrosezone mit Verschluss einer Kapillare nach ME, EvG-Färbung, Vergrößerung x400



Abbildung 10d: Nekrose mit Verkochung kleinerer Gefäßäste nach Anwendung von ME, EvG- Färbung, Vergrößerung x200

3.3 Morphometrische Ergebnisse

Für die endgültige morphometrische Auswertung konnten insgesamt 70 HE-Färbungen herangezogen werden, bei denen sich die Resektionsebene exakt horizontal an der Grenze von Haut- und Unterhautgewebe befand (Abbildung 11a und b):

UC manuell = 14 Einzelproben

ME manuell = 26 Einzelproben

UC automatisch = 13 Einzelproben

ME automatisch = 17 Einzelproben

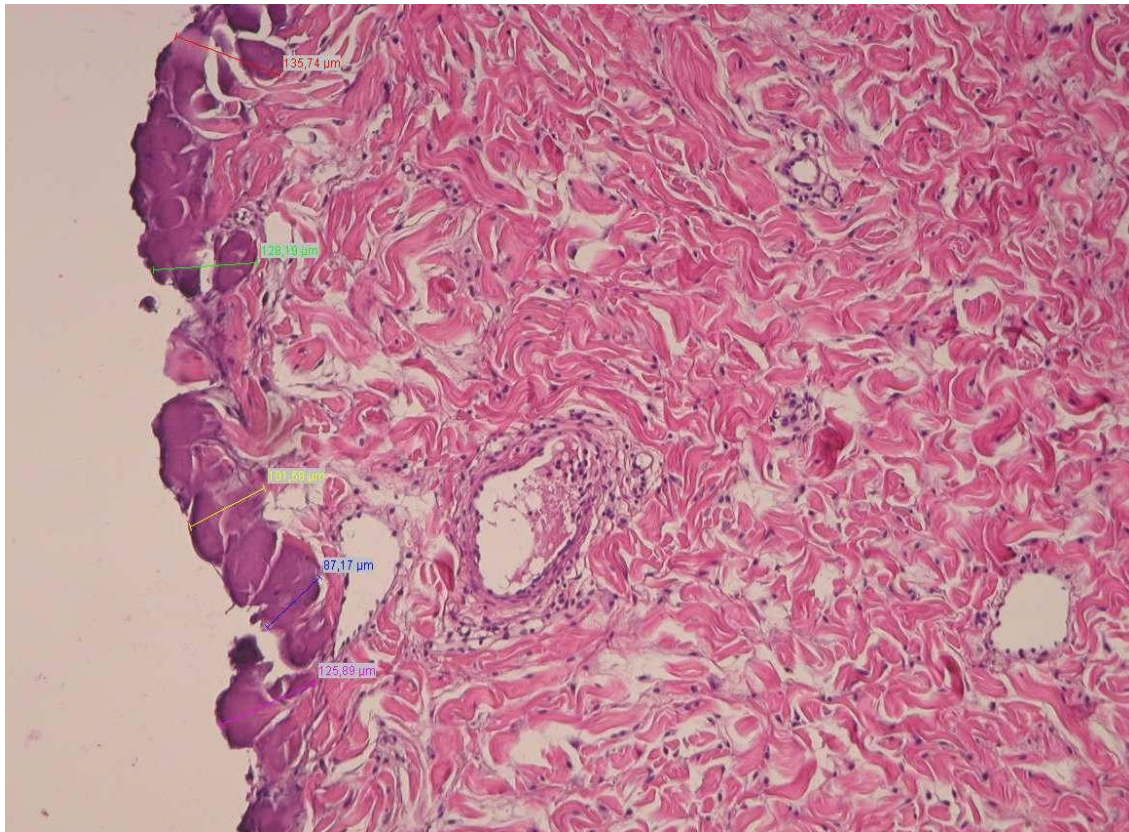


Abbildung 11b: Repräsentativer histologischer Ausschnitt einer Gewebeprobe, HE-Färbung, Vergrößerung x100, als Beispiel für morphometrische Messungen an verschiedenen Messorten.

Tabelle 3 zeigt die mittlere Tiefe der Koagulationsnekrosen für alle Gewebeproben. Die mittleren Tiefen (\pm Standardabweichung) der Koagulationsnekrosen, stratifiziert durch die Art der Exzision und des Dissektionsgerätes, sind in Tabelle 4 zusammengefasst und in Abbildung 12 veranschaulicht. Die Tiefe der Verkochungsnekrosen war bei Verwendung von UC signifikant größer ausgeprägt als bei ME ($p < 0.01$). Obwohl die Nekrosen bei der automatischen Exzision im Vergleich zur manuellen Methode in beiden Gruppen ebenfalls tiefer ausgeprägt waren, war dieser Einfluss nicht signifikant ($p = 0.85$). Ebenso bestand keine signifikante Wechselwirkung zwischen der Art der Exzision (Methode) und dem Dissektionsgerät ($p = 0.93$). Das bedeutet, dass unabhängig von einer automatischen vs. manuellen Exzision und ohne eine Wechselwirkung zwischen Methode und Gerät, die Verkochungsnekrosen jeweils gleichartig ausgeprägt waren.

Tier	Harmonic Scalpel				Monopolare Elektrokoagulation			
	automatisch		manuell		automatisch		Manuell	
	A	B	A	B	A	B	A	B
1	416.1	543	1100	n.s.	220	374.5	n.s.	217.8
2	509.7	1346	1721.8	n.s.	196.7	331.2	302.2	185.6
3	868.7	n.s.	612.9	n.s.	240.4	324.1	n.s.	364.1
4	408.4	219.5	645.6	230.5	252.2	224.7	103.8	92.9
5	975.9	n.s.	n.s.	n.s.	633	153.6	116.5	n.s.
6	581.8	375.2	n.s.	177.3	213.1	117.4	72.4	89.8
7	438.4	n.s.	n.s.	n.s.	293.7	222.6	127.5	178.6
8	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	213.4	n.s.	101.7	190.1
9	268.2	244.2	n.s.	n.s.	116.1	253.1	112.6	100.7
10			n.s.	225.6			n.s.	n.s.
11			n.s.	143.3			78	244.2
12			283.8	151			95.3	140.1
13			n.s.	n.s.			250.5	135.4
14			n.s.	141.1			65.9	129.6
15			213.2	163			101.7	153.6
16			n.s.	496.5			n.s.	124

Tabelle 3: Mittlere Tiefe der Koagulationsnekrosen der einzelnen Gewebeproben (A und B) gemessen in Mikrometer; n.s. = nicht verwendbar für morphometrische Analysen.

Dissektionsgerät	Exzisionsmethode	Tiefe der Koagulationsnekrosen (μm)	Anzahl der Gewebeproben (n)
ME	Automatisch	257.6 \pm 119.4	17
UC	Automatisch	553.5 \pm 326.9	13
ME	Manuell	149.0 \pm 74.3	26
UC	Manuell	450.4 \pm 457.8	14

Tabelle 4: Mittlere (\pm Standardabweichung) Tiefe der Koagulationsnekrosen getrennt nach Gerät und Methode.

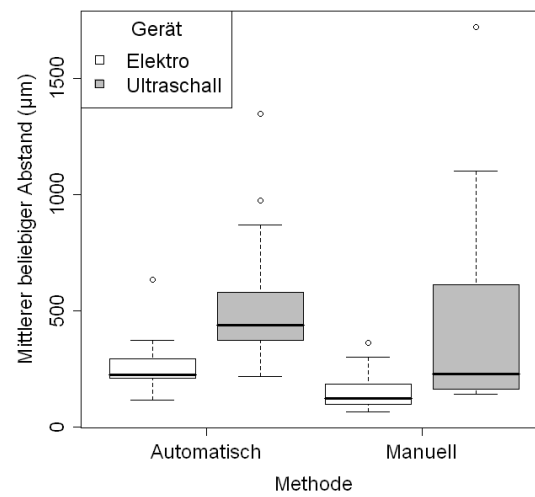


Abbildung 12: Verteilung der Nekrosetiefen entsprechend der angewendeten Methode und dem verwendeten Dissektionsgerät.

4. Diskussion

Bei der operativen Gewebedissektion bestehen hohe Anforderungen an Schnittpräzision und Gewebeschonung. In den letzten Jahrzehnten wurde zunehmend an der Verbesserung von Instrumenten zur Gewebetrennung, wie z.B. der monopolaren und bipolaren HF-Chirurgie gearbeitet sowie an der Entwicklung und klinischen Einführung alternativer Schneiderverfahren geforscht. Dabei stand eine präzise Gewebedissektion bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden Bindegewebes, der Blutgefäße und Nerven im Mittelpunkt. Im Rahmen der Weiterentwicklung von Operations-Techniken und der Suche nach technischen Innovationen kam auch die Ultraschallenergie zur Gewebetrennung zum Einsatz.

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals die Gewebeveränderungen durch UC und ME im morphometrischen Vergleich durch eine standardisierte Tierexperimentelle Studie untersucht. Hierbei zeigte sich, dass sowohl die Ultraschalldissektion als auch die HF-Chirurgie zu gleichartigen histopathologischen Verkochungsnekrosen in Höhe der Resektionsebene führt. Eine Gewebetrennung mit Ultraschall führte im Weichgewebe jedoch zu signifikant tieferen Nekrosen als eine Trennung mit Hochfrequenzstrom.

Während weltweit zahlreiche Studien zum Vergleich von UC und ME vorliegen (Lämsä et al. 2009, Mouton et al. 2011, Paradal-Refoyo 2011, Kauff et al. 2012), gibt es nur wenige Studien, welche sich im Speziellen mit den durch UC bzw. ME verursachten morphologischen Veränderungen des Weichgewebes befassen. In den vorhandenen wissenschaftlichen Arbeiten wird das Ausmaß der Gewebeschädigung durch Dissektionsmethoden generell widersprüchlich diskutiert.

Hambley et al. berichten von einer weniger ausgedehnten ($p < 0.01$) und mehr lokalisierten ($p < 0.05$) Schädigung von Haut und subkutanem Weichgewebe durch UC im Vergleich zur ME bei einer Studie an Schweinen (Hambley et al. 1988). Die Art der Gewebeschädigung wurde von Foschi et al. durch Untersuchungen unter dem Elektronenmikroskop im Detail erforscht. Dabei setzten Sie ihren Schwerpunkt nicht auf die Ausdehnung, sondern auf die Qualität der Gewebeschäden. Sie fanden heraus, dass Koagulationsnekrosen die vorherrschenden thermischen Schäden nach Gewebedissektion darstellten (Foschi et al. 2002). Dies deckt sich mit den

Ergebnissen unserer Arbeit. In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Beriat et al. zum Vergleich von thermischen Gewebeschäden durch UC und ME wurden Inzisionen des Zungengewebes von 16 Kaninchen durchgeführt und hinsichtlich der thermischen Effekte auf das Gewebe hin untersucht. In Anlehnung an die Ergebnisse unserer Arbeit kamen sie ebenfalls zu dem Resultat, dass die durch UC verursachten Gewebeschäden im peripheren Gewebe signifikant größer waren als die durch ME (Beriat et al. 2012).

Die Effektivität der Hämostase bei Ultraschalldissektion wurde durch eine Arbeit von Diamantis et al. geprüft. Dabei wurden kleine gastrische Gefäße von Neuseeland-Hasen mit verschiedenen Methoden der Gewebedurchtrennung, insbesondere der Ultraschalldissektion sowie HF-Chirurgie, durchtrennt bzw. koaguliert, um die Sicherheit und Wirksamkeit der unterschiedlichen Geräte zu testen. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen ergab die Koagulation durch HF-Chirurgie eine tiefere Gewebeschädigung als durch Ultraschalldissektion (Diamantis et al. 2006). Die Studie beruht jedoch auf einer eher beschreibenden Herangehensweise, zumal weder exakte Messergebnisse bereitgestellt noch statistische Vergleiche gezogen wurden. Bei genauer Untersuchung der Wirksamkeit der Hämostase bei einer Gewebedissektion mit Ultraschall an kleinen, mittleren und großen Arterien von Schweinen beobachteten Harold et al. mit wachsender Größe der Gefäße, eine Zunahme der thermischen Schädigung (Harold et al. 2003). Diese direkte Korrelation zwischen der Einstellung der Leistungsstufe, Aktivierungszeit und thermischen Schäden wurde kürzlich auch von Emam und Cuschieri beschrieben.

Sie berichteten von einer potentiell gefährlichen Dissektion bei Leistungsstufe 5 und empfahlen daher eine Dissektion empfindlicher Strukturen generell bei Leistungsstufe 3, sowie einer generellen Vermeidung von Gewebekontakten (Klinge-Gewebestruktur) von mehr als 5 Sekunden, um Koagulationsschäden zu vermeiden (Emam und Cuschieri 2003). Zu diskutieren wäre demnach, ob eine Koagulation bei niedrigerer Leistungsstufe geringere Nekrosen im Gewebe verursachen würde. Zu diesem Thema wäre eine weiterführende Studie wünschenswert.

Zu bemängeln ist bei allen genannten Publikationen die fehlende Beschreibung morphometrischer Messergebnisse.

Die von uns erhobenen Daten zeigen deutlich, dass sowohl ME als auch UC keine gleichartige Nekrosezone am Resektionsrand erzeugen. Die Tiefe der Koagulationsnekrose, in einem definierten Areal, scheint nicht nur von dem Dissektionsgerät und der individuellen Anwendung des jeweiligen Operateurs, sondern auch von lokalen Faktoren wie der Gewebequalität und Gefäßdicke abhängig zu sein. Diese Vermutung wird durch die Forschungsergebnisse von Hoenig et al. unterstützt. Sie prüften die thermische Schädigung durch laparoskopische Koagulationsscheren mit entweder scharfer oder stumpfer Spitze im Vergleich zur bipolaren Elektrokoagulation an Schweinen und stellten dabei, abhängig von dem durchtrennten Gewebe, unterschiedliche Ausdehnungen der Schädigung fest (Hoenig et al. 1996). Daher führten wir, abhängig von der Konformität der Nekrosezone, für jede Gewebeprobe 3-7 Messungen durch.

Das Besondere an dieser Tierstudie ist, dass wir ein experimentelles Gerät konstruierten, das die Abhängigkeit von der Handhabung als Störfaktor soweit wie möglich ausschloss. Insbesondere führten wir einen Randomisationsprozess für Wiederholbarkeit ein, die vergleichende Applikation von automatischer und manueller Gewebedurchtrennung, die Exzision von zwei Proben einer Sorte pro Schwein und die Messungen an verschiedenen Orten jeder Probe, um die Tiefe der Koagulationsnekrose zu quantifizieren.

Aufgrund der Ergebnisse unserer Arbeit, nämlich der tiefergreifenden Nekrosezonen am Exzisionsrand bei Anwendung von UC, darf postuliert werden, dass numerisch mehr Gefäßstrukturen im Rahmen der Schnitfführung verschlossen werden als bei Anwendung von ME. In Hinsicht auf die klinische Relevanz wäre nicht nur von einem effektiveren Verschluss der Gefäßbahnen auszugehen, sondern auch der begleitenden Lymphbahnen, was zu einer Reduktion von postoperativen Seromen und Hämatomen führen könnte. Zu diesem Thema berichten Langer et al. in einer retrospektiven klinischen Vergleichsstudie von UC und ME in der transanal endoskopischen Mikrochirurgie von einer besseren Blutstillung und damit viel besserer Übersichtlichkeit bei der Operation mit der Folge von weniger Komplikationen bei der Operation mit UC (Langer et al. 2001). Diese These wird auch unterstützt durch eine Arbeit von Morino et al., bei der die Sicherheit und Wirksamkeit von UC, verglichen mit ME, bei laparoskopischen kolorektalen Operationen in einer prospektiven randomisierten klinischen Studie untersucht

wurde. Dabei fanden sie heraus, dass der mittlere intraoperative Blutverlust für UC signifikant geringer war (Morino et al. 2005). Auch Schmidbauer et al. berichteten von einem überzeugenden Koagulationseffekt mit minimalem Blutverlust in der offenen und laparoskopischen Leberresektion mit UC und betonten, dass Gallengänge und Blutgefäße von 2-3 mm sicher verschlossen wurden (Schmidbauer et al. 2002). Eine signifikante Reduktion der Serombildung durch Anwendung von UC wurde von Kos und Engelke in einer prospektiven nicht randomisierten Studie bei der Neckdissektion an 40 Patienten beschrieben (Kos und Engelke 2007).

Da in der vorliegenden Arbeit, basierend auf unserem beschriebenen experimentellen Versuchsaufbau, keine zusätzlichen oder im späteren Verlauf zu erwartenden Aspekte der Gewebealteration wie entzündliche Reaktionen oder Fibroseprozesse, Wundheilungsstörungen oder nervale Dysfunktionen Gegenstand der Untersuchung waren, kann an dieser Stelle auch keine Aussage gemacht werden zu der Frage, ob durch UC in der chirurgischen Anwendung höhere Schädigungsraten nervaler Strukturen zu befürchten sind als mit ME. Unsere Ergebnisse sprechen dennoch für einen vorsichtigen Einsatz auch des UC in der Nähe hitzeempfindlicher anatomischer Strukturen.

Abschließend bestätigt die vorliegende Arbeit, dass sowohl UC als auch ME zu Koagulationsnekrosen im Bereich der Resektionsebene führen. Die Tiefe dieser Koagulationsnekrose ist bei der Benutzung von UC für die Weichgewebedissektion - verglichen mit ME - signifikant größer. Nach unserem Wissen ist dies die erste standardisierte Tierstudie zu diesem Thema, und es sind weiterführende kontrollierte klinische Studien nötig, um die Bedeutung unserer Ergebnisse für den klinischen Gebrauch zu überprüfen.

5. Zusammenfassung

Die ME und UC sind gebräuchliche Techniken für die Dissektion von Weichgewebe. Allerdings werden die morphologischen Messwerte bezüglich der Gewebeschädigung durch diese beiden Methoden in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Um eine standardisierte Exzision von Gewebeproben zu ermöglichen, wurde - eigens für diese Arbeit - ein automatisches Gerät entwickelt. In einem Schweinemodell wurden die morphologischen Veränderungen, welche durch ME und UC verursacht wurden, verglichen.

Aus der Bauchwand von 16 Schweinen wurden 100 Gewebeproben in der Größe von 5 x 3 cm exzidiert. Die Exzisionen wurden randomisiert vorgenommen, dies entweder manuell oder mit Hilfe des selbst konstruierten automatischen Gerätes. Anschließend wurden die Proben hinsichtlich der Qualität des Gewebe-Umbaus und der Tiefe der Koagulation histopathologisch untersucht. Das Gerät (ME vs. UC) und die Methode (manuell vs. automatisch) wurden in einer zweifachen Varianzanalyse untersucht, wobei ein Signifikanzniveau von 5% eingehalten wurde.

ME und UC riefen qualitativ ähnliche Koagulationsnekrosen hervor. Die durchschnittliche Tiefe der Nekrosezone betrug $149.0 \pm 74.3\mu\text{m}$ für manuelle ME und $257.6 \pm 119.4\mu\text{m}$ für automatische ME versus $450.4 \pm 457.8\mu\text{m}$ für manuelle UC und $553.5 \pm 326.9\mu\text{m}$ für automatische UC. Die Verkochungsnekrosen waren bei Anwendung von UC signifikant tiefer ausgeprägt als bei Anwendung von ME ($p < 0.01$). Die Methode der Exzision (manuell vs. automatisch) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Tiefe der Nekrose ($p = 0.85$). Ebenso gab es keine signifikante Interaktion zwischen dem Dissektionsgerät und der Methode der Exzision ($p = 0.93$). Abschließend ist festzustellen, dass die durch ME und UC verursachte thermische Gewebeschädigung zu qualitativ vergleichbaren Koagulationsnekrosen führt. Dabei ist die Tiefe der Nekrosen bei dem Gebrauch von UC signifikant größer als bei der Anwendung von ME.

6. Literaturverzeichnis

Abu-Rafea B, Vilos GA, Al-Obeed O, AlSheikh A, Vilos AG, Al-Mandeel H (2011): Monopolar electro-surgery through single-port laparoscopy: a potential hidden hazard for bowel burns. *J Minim Invasive Gynecol* 18, 734-40

Amaral JF (1994): The experimental development of an ultrasonically activated scalpel for laparoscopic use. *Surg Laparosc Endosc* 2, 92-9

Bähren M, Bätzel A, Dippl M, Hartmann H, Kraft M, Schlosser B, Schumacher J, Welsch HP, Zurlino F: Ultraschallsystem zur atraumatischen, chirurgischen Präparation, in: *Das Einsparpotenzial innovativer Medizintechnik im Gesundheitswesen*, 1. Auflage, medtech, Droege & Comp., ZVEI, Spectaris, Berlin 2007, 51-55

Berger M, Jünemann K, Schramm H (2001): Gefahr des monopolaren Stroms in der laparoskopischen Gallenblasenchirurgie. *Zentralbl Chir* 126, 591-595

Beriat GK, Akmansu SH, Ezerarslan H, Dogan C, Han U, Saglam M, Senel OO, Kocaturk S (2012): The comparison of thermal tissue injuries caused by ultrasonic scalpel and electrocautery use in rabbit tongue tissue. *Bosn J Basic Med Sci* 12, 151-157

Braumann C, Henkel A, Guenther N. (2010): Management of impaired wound healing. *Perioperative Medizin* 2, 5-16

Bruch HP, Trentz O: *Berchtold Chirurgie*, 6. Auflage; Urban und Fischer, München 2008

Cherqui D, Husson E, Hammoud R, Malassagne B, Stéphan F, Bensaid S, Rotman N, Fagniez PL. (2000): Laparoscopic liver resections: a feasibility study in 30 patients. *Ann Surg* 232, 753-762

Diamantis T, Kontos M, Arvelakis A, Syroukis S, Koronarchis D, Papalois A, Agapitos E, Bastounis E, Lazaris AC (2006): Comparison of monopolar electrocoagulation, bipolar electrocoagulation, ultracision and ligasure. *Surg Today* 36, 908-913

Emam TA, Cuschieri A. (2003): How safe is high-power ultrasonic dissection? *Ann Surg* 237, 186-191

Feil W, Dallemagne B, Kauko M, Löhlein D, Walther B: *Ultrasonic energy for cutting, coagulation, and dissecting*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York 2005

Fleisch MC, Nestle-Krämling C, Dall P (2002): Innovative Koagulations- und Schneideinstrumente in der operativen Gynäkologie. *Gynäkologe* 35, 1211–1217

Foschi D, Cellerino P, Corsi F, Taidelli T, Morandi E, Rizzi A, Trabucchi E (2002): The mechanisms of blood vessel closure in humans by the application of ultrasonic energy. *Surg Endosc* 16, 814-9

Gossot D, Buess G, Cuschieri A, Leporte E, Lirici M, Marvik R, Meijer D, Melzer A, Schurr MO (1999): Ultrasonic dissection for endoscopic surgery. *Surg Endosc* 13, 412–417

Hambley R, Hebda PA, Abell E, Cohen BA, Jegasothy BV (1988): Wound healing of skin incisions produced by ultrasonically vibrating knife, scalpel, electrosurgery, and carbon dioxide laser. *J Dermatol Surg Oncol* 14, 1213-7

Harold KL, Pollinger H, Matthews BD, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT (2003): Comparison of ultrasonic energy, bipolar thermal energy, and vascular clips for the hemostasis of small-, medium-, and large-sized arteries. *Surg Endosc* 17, 1228-30

Hartung J: *Statistik - Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik*. 13 Auflage. Oldenbourg-Verlag, München 2002

Henne-Bruns D, Düring M, Kremer B: *Chirurgie, Duale Reihe*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008

Hoenig DM, Chrostek CA, Amaral JF (1996): Laparoscopic coagulating shears: alternative method of hemostatic control of unsupported tissue. *J Endourol* 10, 431-3

Hug B und Haag R: Hochfrequenzchirurgie in: Medizintechnik, Verfahren - Systeme – Informationsverarbeitung, Kramme R, 4. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg 2011

Inaba H, Kaneko Y, Ohtsuka T, Ezure M, Tanaka K, Ueno K, Takamoto S (2000): Minimal damage during endoscopic latissimus dorsi muscle mobilization with the harmonic scalpel. *Ann Thorac Surg* 69, 1399-401

Janssen IM, Swank DJ, Boonstra O, Knipscheer BC, Klinkenbijn JH, van Goor H. (2003): Randomized clinical trial of ultrasonic versus electrocautery dissection of the gallbladder in laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 90, 799-803

Kanehira E, Omura K, Kinoshita T, Kawakami K, Watanabe Y (1999): How secure are the arteries occluded by a newly developed ultrasonically activated device? *Surg Endoscop* 13, 340-342

Kauff DW, Kempfski O, Huppert S, Koch KP, & Hoffmann KP, Lang H, Kneist W (2012): Total mesorectal excision- does the choice of dissection technique have an impact on pelvic autonomic nerve preservation? *J Gastrointest Surg* 6, 1218-1224

Kerscher M: Dermatokosmetik. Steinkopf Verlag, Würzburg 2009

Kim DW (1999): Electric and Laser Energy for Endoscopic Surgery. *YMJ* 40, 536-544

King IA und Tabiowo A (1980): The dermis is required for the synthesis of extracellular glycosaminoglycans in cultured pig epidermis. *Biochim Biophys Acta* 632, 234-243

Kinoshita T, Kanehira E, Omura K, Kawakami K, Watanabe Y (1999): Experimental study on heat production by a 23.5-khz ultrasonically activated device for endoscopic surgery. *Surg Endosc* 13, 621-625

Koch C, Friedrich T, Metternich F, Tannapfel A, Reimann HP, Eichfeld U (2003): Determination of temperature elevation in tissue during the application of the harmonic scalpel. *Ultrasound Med Biol.* 29, 301-9

Kocks J (1878): Eine neue Methode der Sterilisation der Frauen. *Zbl. Gynäkol.* 2, 217-628

Kos M, Engelke W (2007): Advantages of a new technique of neck dissection using an ultrasonic scalpel. *J Craniomaxillofac Surg* 35, 10-14

Lange V, Payne W (1998): Laparoskopische Präparationstechniken und strombedingte Komplikationen, *Chirurg* 69, 552-557

Langer C, Markus P, Liersch T, Füzesi L, Becker H (2001): UltraCision or high-frequency knife in transanal endoscopic microsurgery (TEM)? Advantages of a new procedure. *Surg Endosc* 15, 513-517

Lantis JC, Durville FM, Connolly R, Schwaitzberg SD (1998): Comparison of coagulation modalities in surgery. *JLAST* 8, 381-394

Lämsä T, Jin HT, Nordback PH, Sand J, Luukkaala T, Nordback I (2009): Pancreatic injury response is different depending on the method of resecting the parenchyma. *J Surg Res.* 2, 203-11

Lee SJ, Park KH (1999): Ultrasonic Energy in Endoscopic Surgery. *YMJ* 40, 545-549

Massarweh NN, Cosgriff N, Slakey DP (2006): Electrosurgery: History, Principles, and Current and Future Uses. *JACS* 202, 520-530

McKernan JB, Stuto A, Champion JK (1996): New application of bipolar coagulation in laparoscopic surgery. *Surg Laparosc Endosc* 6, 335-340

Metternich FU, Wenzel S, Sagowski C, Jäkel T, Koch U (2002): The "Ultracision Harmonic Scalpel" ultrasound activated scalpel. Initial results in surgery of the tongue and soft palate. HNO 50, 733-8

Meyer P, Schollmeyer M (2000): Die Anwendung von Ultracision bei der gynäkologischen Laparoskopie – ein Erfahrungsbericht. Ärzteblatt Sachsen 10, 474-476

Meyers WC (1991): A prospective analysis of 1518 cholecystectomies. N Engl J Med 324, 1073

Morino M, Rimonda R, Allaix ME, Giraudo G, Garrone C (2005): Ultrasonic versus standard electric dissection in laparoscopic colorectal surgery: a prospective randomized clinical trial. Ann Surg 242, 897-901

Mouton WG, Marklewitz MM, Friedli S, Zehnder T, Wagner HE, Heim D, De Maeseneer MG (2011): Neovascularisation after surgery for recurrent saphenofemoral incompetence: does surgical dissection technique matter? VASA 4, 296-301

Msika S, Deroide G, Kianmanesh R, Iannelli A, Hay JM, Fingerhut A, Flamant Y (2001): Harmonic scalpel in laparoscopic colorectal surgery. Dis Colon Rectum 44, 432-6

Müller W (1993): Die Vorteile der laparoskopassistenten bipolaren Hochfrequenzchirurgie. Minim Invasive Chir 2, 32-37

Nduka CC, Super PA, Monson JRT, Darzi AW (1994): Cause and prevention of electrosurgical injuries in laparoscopy. J Am Coll Surg 179, 161–170

O'Connor JL, Bloom DA (1996): William T. Bovie and electrosurgery. Surgery 119, 390–396

Pardal-Refoyo JL (2011): Hemostatic systems in thyroid surgery and complications. *Acta Otorrinolaringol Esp* 5, 339-46

Park AE, Mastrangelo MJ, Gandsas A, Chu U, Quick NE (2001): Laparoscopic dissecting instruments. *Semin Laparosc Surg* 8, 42-52

Quah HM, Jayne DG, Eu KW, Seow-Choen F (2002): Bladder and sexual dysfunction following laparoscopically assisted and conventional open mesorectal resection for cancer. *Br J Surg* 89, 1551-1556

Salomon F-V, Geyer H, Gille U: *Anatomie für Tiermedizin*. Enke Verlag, Stuttgart 2008

Schemmel M, Haefner HK, Selvaggi SM, Warren JS, Termin CS, Hurd WW (1997): Comparison of the ultrasonic scalpel to CO2 laser and electrosurgery in terms of tissue injury and adhesion formation in a rabbit model. *Fertil Steril* 67, 382–386

Schmidbauer S, Hallfeldt KK, Sitzmann G, Kantelhardt T, Trupka A (2002): Experience with ultrasound scissors and blades (ultracision) in open and laparoscopic liver resection. *Ann Surg* 235, 27-30

Scott TR, Zucker KA, Bailey RW (1992): Laparoscopic cholecystectomy. A review of 12 397 patients. *Surg Laparosc Endosc* 2, 191-198

Semm K (1983): Physical and biological considerations militating against the use of endoscopically applied high-frequency current in the abdomen. *Endoscopy* 15, 282-288

Sinha UK, Gallagher LA (2003): Effects of steel scalpel, ultrasonic scalpel, CO2 laser, and monopolar and bipolar electrosurgery on wound healing in guinea pig oral mucosa. *Laryngoscope* 113, 228-236

Spivak H, Richardson WS, Hunter JG (1998): The use of bipolar cautery, laparoscopic coagulating shears, and vascular clips for hemostasis of small and medium-sized vessels. *Surg Endosc* 12, 183-185

Stein J, Jauch K-W: *Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie*. Springer-Verlag, Heidelberg 2003

Tsukise A, Meyer W (1983): Histochemistry of complex carbohydrates in the hairy skin of the domestic pig. *Histochem J* 15, 845-860

Tucker RD (1995): Laparoscopic electro-surgical injuries: Survey results and their implications. *Surg Laparosc Endosc* 5, 311-317

Waleczek H, Recknagel S, Hegelmaier C, Wölk G (1993): Temperatureentwicklung bei bipolarer Hochfrequenzcoagulation am Appendixstumpf. *Chirurg* 64, 1036-9

Weingarten C (1997): Ultrasonic Tonsillectomy: Rationale and Technique. *Otolaryngol Head Neck Surg* 116, 193-196

Willson PD, van der Walt JD, Moxon D, Rogers J (1997): Port site electro-surgical (diathermy) burns during surgical laparoscopy. *Surg Endosc* 11, 653-654

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1a: Prinzip der monopolaren HF-Chirurgie (ME).....	2
Abbildung 1b: Prinzip der bipolaren HF-Chirurgie.....	3
Abbildung 2: Übersicht zu den Unterschieden in der Hitzeentwicklung und Wirkungen auf das Gewebe nach Feil et al. 2005	8
Abbildung 3: Übersicht über die randomisationsbedingten Subgruppen	11
Abbildung 4: Schweinebauch mit eingezeichneten Feldern.....	12
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Gewebeprobe und Schnittflächen mit a) Epidermis, b) Korium, c) subkutanes Fettgewebe, d) vertikale Exzisionsebene durchgeführt mit dem Skalpell, e) horizontale Exzisionsebene durchgeführt entweder mit UC oder ME.....	13
Abbildung 6: Erbotom ICC 350 (ERBEElektromedizin GmbH Tübingen, Germany)	14
Abbildung 7a: Generator 300 (Ethicon Endo-Surgery, Inc.).....	15
Abbildung 7b: Ultracision Harmonic Scalpel, HSA07(Ethicon Endo-Surgery, Inc.)..	15
Abbildung 8: Apparatur zur automatischen Hautexzision am Operationstisch.....	16
Abbildung 9: Gewebeproben mit eingezeichneter Richtung der Zuschnitte.....	17
Abbildung 10a: Repräsentative EvG- Färbung mit tief roter Nekrose nach Anwendung von UC, Vergrößerung x200	22
Abbildung 10b: Tiefgreifende Nekrosezone mit Verschluss eines grösseren Gefässes nach Anwendung von UC, EvG- Färbung, Vergrößerung x400.....	23
Abbildung 10c: Flache Nekrosezone mit Verschluss einer Kapillare nach ME, EvG-Färbung, Vergrößerung x400.....	24
Abbildung 10d: Nekrose mit Verkochung kleinerer Gefäßäste nach Anwendung von ME, EvG- Färbung, Vergrößerung x200.....	25
Abbildung 11a: Repräsentativer histologischer Ausschnitt einer Gewebeprobe, HE-Färbung, Vergrößerung x100, als Beispiel für morphometrische Messungen an verschiedenen Messorten.....	26

Abbildung 11b: Repräsentativer histologischer Ausschnitt einer Gewebeprobe, HE-Färbung, Vergrößerung x100, als Beispiel für morphometrische Messungen an verschiedenen Messorten.....27

Abbildung 12: Verteilung der Nekrosetiefen entsprechend der angewendeten Methode und dem verwendeten Dissektionsgerät..... 29

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht zu den Eigenschaften und technischen Vor- und Nachteilen der beiden häufigsten Instrumente zur Gewebedurchtrennung nach Fleisch et al. 2002, Feil et al. 2005	7
Tabelle 2: Übersicht zu den verwendeten Methoden	20
Tabelle 3: Mittlere Tiefe der Koagulationsnekrosen der einzelnen Gewebeproben (A und B) gemessen in Mikrometer; n.s. = nicht verwendbar für morphometrische Analysen.....	28
Tabelle 4: Mittlere (\pm Standardabweichung) Tiefe der Koagulationsnekrosen getrennt nach Gerät und Methode.....	28

9. Abkürzungsverzeichnis

CUSA	Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator
EvG-Färbung	Elastica-van-Gieson- Färbung
Fa.	Firma
GMP	Good Manufacturing Practice
HCL-Alkohol	Salzsäure-Alkohol
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HF	Hochfrequenz
HES	Hydroxyethylstärke
KCl	Kaliumchlorid
lap.	laparoskopisch
ME	monopolare Hochfrequenzchirurgie
NaCl	Natriumchlorid
UAS	Ultrasonically Activated Scalpel
UC	Ultracision Harmonic Scalpel

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die zur Verwirklichung der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

Ich bedanke mich außerordentlich bei Herrn Prof. Dr. med. C. Langer, für die Möglichkeit, in seiner Abteilung promovieren zu können, und dafür, dass er mir jederzeit für Diskussionen und konstruktive Kritik zur Verfügung stand.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. Kia Homayounfar für die ausgezeichnete Betreuung, kompetente Beratung und Hilfsbereitschaft während der gesamten Zeit meiner Dissertation ebenso wie für die sorgfältigen und zeitnahen Korrekturen an meiner Arbeit.

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Dr. Thorsten Berg für die Anregung zum Thema dieser Arbeit sowie die fachliche Anleitung und Unterstützung bei der Bearbeitung.

Herrn Dr. Klaus Jung danke ich sehr für die professionelle Hilfe und seine freundliche Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern des European Surgical Institutes für ihre freundliche und hilfreiche Unterstützung, besonders Herrn Dirk Saust, der mir bei organisatorischen Dingen behilflich war, Frau Manuela Zarzynsky und Frau Aline Reitmeier, die für die Bereitstellung aller bei den Operationen benötigten Materialien verantwortlich waren.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern des BMP Labor für Medizinische Materialprüfung GmbH, insbesondere Frau Dr. Ute Müller, für die Einleitung in die Anfertigung der histologischen Präparate.

Abschließend danke ich meinem Mann, Marcel Meis, für seine durchgehende Unterstützung und Aufmunterung in schwierigen Phasen, ebenso meiner Mutter, Cornelia Meis, und Sebastian Hartwig für ihre Korrekturen.

Lebenslauf

Ich, Johanna Meis, wurde am 01.03.1984 als zweites Kind meiner Eltern Cornelia Meis , geborene Meyerhoff, und Peter Meis in Hamburg geboren.

Im Juni 2003 erwarb ich die Allgemeine Hochschulreife an der Erich-Kästner Gesamtschule in Hamburg. Während ich auf meinen Studienplatz für Medizin wartete, arbeitete ich als Aushilfe im Einzelhandel. Im April 2004 nahm ich mein Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen auf und bestand im Sommersemester 2006 den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Im Jahre 2008 begann ich mit dem praktischen Teil dieser Dissertation bei Prof. Dr. Langer in der Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universitätsmedizin Göttingen. Im November 2010 beendete ich mein Studium erfolgreich mit Ablegen des 2. Staatsexamens. Bis zum Sommer 2011 arbeitete ich an der Fertigstellung dieser Dissertation. Im August 2011 begann ich meine Tätigkeit als Assistenzärztin in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Johanniter-Krankenhaus Geesthacht. Im Dezember 2012 wechselte ich in das Evangelische Amalie Sieveking-Krankenhaus in Hamburg, als Assistenzärztin in Weiterbildung für Innere Medizin. Im März 2013 arbeitete ich in der Chirurgischen Abteilung des Israelitischen Krankenhauses in Hamburg und setze seit April 2013 meine Tätigkeit im Evangelischen Amalie Sieveking-Krankenhaus fort.