

**Aus der Universitätsklinik für Allgemeine-, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie Tübingen  
Abteilung: Experimentelle Chirurgische Endoskopie**

**Endoskopische Resektion großer Läsionen  
des Gastrointestinaltrakts: Präklinische  
Erprobung eines neuen Verfahrens und  
Entwicklung eines Trainingsmodells**

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

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

**vorgelegt von**

**Quaas, Nikolaus Robert**

**2017**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. K. E. Grund

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Krämer

Tag der Disputation: 08.03.2017

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.1 Historie der Verfahren zur endoskopischen Mukosaresektion.....</b>	<b>2</b>
<b>1.2 Anatomische Grundlagen für Verfahren zur endoskopischen Mukosaresektion .....</b>	<b>3</b>
<b>1.3 Läsionen des Gastrointestinaltrakts.....</b>	<b>4</b>
<b>1.4 Anforderungen an Verfahren zur endoskopischen Abtragung von Läsionen.....</b>	<b>5</b>
<b>1.5 Aktuelle Verfahren zur endoskopischen Abtragung von Läsionen.....</b>	<b>6</b>
1.5.1 Etablierte Verfahren.....	6
1.5.2 Physikalische Grundlagen und Grenzen der Verfahren .....	7
1.5.3 Neue Ansätze und Entwicklungen .....	9
1.5.4 Bedarf für neue Instrumente .....	11
<b>1.6 Ziele der Arbeit.....</b>	<b>12</b>
1.6.1 Untersuchung der anatomischen Schichtverhältnisse im Gastrointestinaltrakt im Hinblick auf endoskopische Resektionsverfahren .....	12
1.6.2 Testung eines neuen endoskopischen Resektionsverfahrens und Resektionsinstruments in Verbindung mit der Entwicklung einer geeigneten Testmethodik .....	13
1.6.3 Entwicklung von Experimental- und Trainingsmodellen für die getesteten Verfahren und Instrumente.....	14
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 Präparation des Biomaterials .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 Untersuchung der anatomischen Schichtverhältnisse von Schleimhautfalten im Gastrointestinaltrakt .....</b>	<b>16</b>
2.2.1 Erstellung der Präparate für die histologischen Schnitte .....	16
2.2.2 Erstellung und Färbung der histologischen Schnitte .....	18
2.2.3 Mikroskop .....	18
2.2.4 Software.....	18
<b>2.3 Vergleichende In-vitro-Untersuchung von konventioneller Polypektomieschlinge und neuem Instrument am Biomodell .....</b>	<b>19</b>
2.3.1 Das Planarphantom .....	20

2.3.1.1	Temperaturkontrolle des Gewebes .....	21
2.3.1.2	Polsterung .....	22
2.3.1.3	Neutralelektrodenanschluss .....	22
2.3.1.4	Aufspannung des Gewebes .....	22
2.3.1.5	Präparation des artifiziellen Adenoms im Planarphantom .....	22
2.3.1.6	Befeuchtung des Gewebes .....	23
2.3.1.7	Varianten des Planarphantoms .....	23
2.3.2	Endoskopische Mukosaresektion (EMR) mit konventioneller Polypektomieschlinge und mit dem neuen Instrument .....	24
2.3.2.1	Primäre submuköse Injektion .....	27
2.3.2.2	Zirkuläre Inzision .....	29
2.3.2.3	Sekundäre submuköse Injektion .....	30
2.3.2.4	Applikation.....	31
2.3.2.5	HF-chirurgische Resektion.....	32
2.3.3	Fixierung und histologische Aufarbeitung der Präparate .....	33
<b>2.4</b>	<b>Messmethoden und Messparameter.....</b>	<b>34</b>
2.4.1	Qualitätskriterien zur makroskopischen Beurteilung der Resektionsinstrumente .....	34
2.4.1.1	Applikation.....	34
2.4.1.2	Anschnitt .....	35
2.4.1.3	Durchschnitt .....	35
2.4.1.4	En-bloc-Resektion .....	36
2.4.1.5	Schädigung von umliegendem Gewebe .....	36
2.4.2	Messparameter .....	37
2.4.2.1	Impedanz .....	37
2.4.2.2	Erwärmung.....	38
2.4.2.3	Submuköse Injektionsvolumina.....	38
2.4.2.4	Versuchsdauer .....	39
2.4.3	Mikroskopische Beurteilung der thermischen Schädigung .....	39
2.4.4	Experten-Evaluation des neuen Instruments am Magenphantom.....	40
<b>2.5</b>	<b>Dokumentation.....</b>	<b>40</b>
2.5.1	Schriftliche Dokumentation .....	41
2.5.2	Fotografie.....	42

2.5.3	Videografie.....	42
<b>2.6</b>	<b>Statistische Auswertung.....</b>	<b>44</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>46</b>
<b>3.1</b>	<b>Ergebnisse der Untersuchung der anatomischen Schichtverhältnisse von Falten im Gastrointestinaltrakt.....</b>	<b>46</b>
3.1.1	Morphologie der Submukosa.....	46
3.1.2	Morphologie der Muscularis propria .....	47
3.1.3	Morphologie der Gefäße.....	49
<b>3.2</b>	<b>Ergebnisse der Testung eines neuen Resektionsverfahrens für große flache Läsionen .....</b>	<b>50</b>
3.2.1	Erste orientierende Versuche ohne zirkuläre Inzision .....	51
3.2.2	Versuche mit dem neuen Instrument für die zirkuläre Inzision und Glycerinmischung als submuköses Injektionsmittel .....	52
3.2.3	Versuche mit Nadelmesser für die zirkuläre Inzision und primärer und sekundärer submuköser Injektion.....	55
3.2.4	Leistungseinstellung des HF-Generators bei Anwendung des neuen Instruments.....	56
<b>3.3</b>	<b>Ergebnisse der In-vitro-Erprobung des neuen Instruments und der konventionellen Schlinge am Biomodell.....</b>	<b>58</b>
3.3.1	Auswertung nach Qualitätskriterien .....	58
3.3.1.1	Applikation.....	58
3.3.1.2	Anschnitt .....	60
3.3.1.3	Durchschnitt .....	61
3.3.1.4	En-bloc-Resektion.....	62
3.3.1.5	Schädigung von umliegendem Gewebe .....	63
3.3.2	Messung der Impedanz .....	65
3.3.3	Messung der Erwärmung.....	67
3.3.4	Messung von Injektionsvolumina und Versuchsdauer.....	68
3.3.5	Mikroskopische Beurteilung der thermischen Schädigung .....	69
<b>3.4</b>	<b>Entwicklung eines Tubulärphantoms .....</b>	<b>72</b>
3.4.1	Colonphantom .....	73
3.4.1.1	Prototyp 1 des Colonphantoms.....	73
3.4.1.2	Prototyp 2 des Colonphantoms.....	74
3.4.2	Magenphantom.....	76

3.4.2.1	Prototyp 1 des Magenphantoms .....	77
3.4.2.2	Prototyp 2 des Magenphantoms .....	80
3.4.2.2.1	Einlassstutzen für Intubation, Insufflation und Belüftung .....	81
3.4.2.2.2	Platzierung der Neutralelektrode im Magenphantom.....	84
3.4.2.2.3	Form und Polsterung des Organs im Magenphantom .....	85
3.4.2.2.4	Präparation der artifiziellen Adenome im Magenphantom .....	86
3.4.2.2.5	Einbau des Magens und praktischer Einsatz des Phantoms.....	87
3.4.2.3	Endstufe des Magenphantoms .....	88
<b>3.5</b>	<b>Ergebnisse der Experten-Evaluation des neuen Instruments.....</b>	<b>91</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>96</b>
4.1	Diskussion der Ergebnisse aus der Untersuchung der anatomischen Schichtverhältnisse von Falten im Gastrointestinaltrakt .....	96
4.2	Diskussion der Ergebnisse aus der Testung eines neuen Resektionsverfahrens für große flache Läsionen .....	99
4.3	Diskussion der Ergebnisse aus der In-vitro-Erprobung und der Experten-Evaluation des neuen Instruments .....	105
4.4	Diskussion der Entwicklung eines Tubulärphantoms .....	118
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>123</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>125</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil.....</b>	<b>139</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>141</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A	Ampere
EMR	endoskopische Mukosaresektion
ESD	Endoskopische Submukosadisektion
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
HE	Hämatoxylin und Eosin
HF-Chirurgie	Hochfrequenzchirurgie
I	elektrische Stromstärke
IT-Knife	Insulated-Tip-Knife
NaCl	Natriumchlorid
R	elektrischer Widerstand
T	Temperatur
TNM-Klassifikation	Tumor-Node-Metastasis-Klassifikation
U	elektrische Spannung
UICC	union internationale contre le cancer
V	Volt
W	Watt
Z	elektrische Impedanz
∅	Durchmesser

# 1 Einleitung

## 1.1 Historie der Verfahren zur endoskopischen Mukosaresektion

Die erste endoskopische Mukosaresektion durch ein flexibles Endoskop wurde 1971 publiziert und beschrieb die diathermische Entfernung eines Polypen im proximalen Colon mithilfe einer Drahtschlinge [1]. Da zuvor eine Laparotomie nötig war, um Colonpolypen zu entfernen und gezeigt werden konnte, dass die sog. endoskopische Polypektomie sicher und effektiv war [2], setzte sich die neue Technik schnell durch. Es dauerte jedoch noch weitere 20 Jahre bis in großen Studien nachgewiesen werden konnte, dass die Polypektomie tatsächlich ein effektives Mittel zur Darmkrebsvorsorge [3] darstellt und die Hypothese der Adenom-Karzinom-Sequenz zutrifft.

Beinahe von Beginn an wurde auch die Technik der submukösen Injektion eingesetzt [4,5]. Sie dient dazu den Polypen besser an der Basis resezierbar zu machen und die Gefahr einer Perforation zu mindern. Mit dem Ziel, auch flache Läsionen resezierbar zu machen und die Mukosa möglichst weit von der Muscularis propria abzuheben, wurde 1976 die „lift and cut“-Technik vorgestellt. Dabei wird mithilfe einer Zange die Mukosa angehoben und darunter von einer Polypektomieschlinge durchtrennt [6,7]. Da für diese Technik ein 2-Kanal-Endoskop erforderlich ist, setzte sich aber erst ab Beginn der 1990er-Jahre die verwandte Technik der Kappen-EMR durch. Hierbei wird die Mukosa stattdessen durch ein Ansaugen abgehoben [8]. Die Größe der zu resezierenden Mukosa war jedoch durch den Durchmesser der Kappe begrenzt. So wurde parallel die Technik der zirkulären Inzision entwickelt [9,10] und mit der Einführung des „Insulated-Tip-Knife“ (IT-Knife) auch sicherer gemacht [11]. Dies war der erste Schritt zur ESD [11,12]. Hierbei wird schließlich keine Schlinge mehr zur abschließenden Resektion der zirkulär inzidierten Läsion benutzt, sondern in einem aufwendigen Verfahren die komplette Läsion mit einem elektrischen Messer abpräpariert. So hat sich über die letzten 40 Jahre eine Entwicklung vollzogen, die es dem Endoskopiker heute erlaubt, aus einem ganzen Spek-



trum an Resektionstechniken zu wählen, die bei der einfachen Polypektomie beginnen und selbst bei Läsionen > 50 mm nicht zurückschrecken [13]. Gleichwohl erfüllen diese Verfahren bis heute nicht die Anforderungen, die von Seiten der Onkologie, der Pathologie und der Endoskopie an sie gestellt werden (siehe Kapitel 1.4).

## **1.2 Anatomische Grundlagen für Verfahren zur endoskopischen Mukosaresektion**

Die Kenntnis des Wandaufbaus von Ösophagus, Magen, Dünndarm und Colon ist für den Endoskopiker besonders aus onkologischen Gesichtspunkten sowie zur Vermeidung von Komplikationen von elementarer Bedeutung. Alle Organe gliedern sich in Tunica mucosa (kurz: Mukosa), Tela submucosa (kurz: Submukosa), Tunica muscularis / Muscularis propria und Tunica adventitia (kurz: Adventitia). Organe, die mit Peritoneum überzogen sind, haben statt der Adventitia eine Tela subserosa (kurz: Subserosa) und eine Tunica serosa (kurz: Serosa). Die Mukosa kann wiederum in eine Lamina epithelialis mucosae (kurz: Epithel), eine Lamina propria mucosae (kurz: Lamina propria) und eine Lamina muscularis mucosae (kurz: Muscularis mucosae) unterteilt werden.

Insbesondere Magen und Colon weisen im Profil Faltenbildungen bzw. Haustren auf, wodurch eine Resektion anspruchsvoller [13,14] und Komplikationen wahrscheinlicher werden können. Da für die Integrität der Organwand die Muscularis propria hauptverantwortlich ist, muss sie bei endoskopischen Verfahren geschont werden. Somit ist es stets das Ziel, das Adenom der Mukosa auf Höhe der Submukosa zu resezieren. Diese Schicht enthält zahlreiche Blutgefäße, die eingebettet sind in reichlich lockeres Bindegewebe [15]. Sie kann zu drei gleichen Teilen und von innen nach außen weiter in sm1, sm2 und sm3 unterteilt werden, wobei eine Zuordnung der Drittel mangels morphologischer Kriterien nur an Vollwand-Präparaten und nicht an Mukosaresektions-Präparaten möglich ist [16]. Wenig ist bekannt über die Unterschiede in der Morphologie der Submukosa und der darin verlaufenden Gefäße unter Falten und unter planen Mukosaarealen.

### 1.3 Läsionen des Gastrointestinaltrakts

Mit „Läsionen des Gastrointestinaltrakts“ werden Proliferationen der Mukosa bezeichnet, die ein Risiko zur malignen Entartung bergen oder bereits maligne sind und daher entfernt werden sollten. Die Formen der Läsionen sind in der Paris Klassifikation [17] detailliert beschrieben. Ihr Wachstum kann beispielsweise polypös (Typ 0-I), das heißt deutlich über das Schleimhautniveau herausragend, oder flach (Typ 0-II), das heißt weitgehend im Schleimhautniveau, sein.

Für die endoskopische Resektion einer Läsion – in Abgrenzung zur Operation – kommen grundsätzlich zwei Indikationen in Frage:

1. Die Läsion weist ein sehr geringes Risiko für einen Lymphknotenbefall auf. Andernfalls wäre neben der operativen Resektion des Tumors auch eine Lymphknotendissektion indiziert.
2. Das Risiko für einen Lymphknotenbefall kann präinterventionell nicht mit hinreichender Sicherheit bestimmt werden, aber anhand des Präparats der endoskopischen Resektion kann ein Staging des Tumors vorgenommen werden.

Laut der Leitlinie der „European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)“ [16] trifft dies im Ösophagus auf oberflächlich wachsende (Typ 0-II) Läsionen des Plattenepithelkarzinoms (1. Indikation [16]) und alle makroskopisch sichtbaren Läsionen des Barret-Ösophagus (2. Indikation [16,18]) zu. Im Magen sind Frühkarzinome, die aufgrund ihrer lateralen Ausdehnung, ihrer Morphologie und ggf. ihrer Tiefenausdehnung im endoskopischen Ultraschall eine geringe Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen aufweisen endoskopisch zur resektieren [16]. Für den Dünndarm sind nur geringe Inzidenzen solcher Läsionen zu verzeichnen und entsprechend dünn ist die Datenlage. Am ehesten gibt es für oberflächliche Adenome eine Indikation (1. Indikation) [16]. Im Colon sollte das Risiko einer Infiltration der Submukosa und eines Lymphknotenbefalls anhand der makroskopischen Merkmale, wie sie in der Paris Klassifikation [17] und der „Pit-Pattern-Klassifikation“ [19] festgelegt sind, abgeschätzt werden – ggf. unter

Zuhilfenahme von Chromoendoskopie / Narrow Band Imaging (NBI) und endoskopischen Ultraschall (1. Indikation) [16].

#### **1.4 Anforderungen an Verfahren zur endoskopischen Abtragung von Läsionen**

Von mehreren Fachdisziplinen werden Anforderungen an endoskopische Resektionsverfahren gestellt [20]:

Die Onkologie fordert eine Verhinderung von maligner Entartung und Metastasierung der Läsion. Außerdem soll die Resektion mit tumorfreien Rändern, also *in sano*, erfolgen, um ein lokales Rezidiv weitestgehend auszuschließen.

Die Pathologie verlangt eine Resektion *en bloc* – also in einem Stück –, da im anderen Fall – bei einer sog. „Piecemeal-Resektion“ – die Beurteilung der Vollständigkeit einer Resektion deutlich erschwert sein kann [21]. Zudem wird eine möglichst geringe thermische Schädigung des Präparates verlangt, da solche Artefakte die histologische Beurteilung beeinträchtigen können [22].

Die Endoskopie schließlich fordert einfach anzuwendende, schnelle und sichere Verfahren einschließlich der Instrumente [23]. Komplikationen wie Blutungen, Perforationen und postinterventionelle Beschwerden, wie das Koagulationssyndrom [24], sollen so weit wie möglich vermieden werden [25]. Diese Verfahren und Instrumente müssen reproduzierbare Ergebnisse liefern, und zwar nicht nur von Patient zu Patient, sondern möglichst auch von Endoskopiker zu Endoskopiker [26].

## **1.5 Aktuelle Verfahren zur endoskopischen Abtragung von Läsionen**

### **1.5.1 Etablierte Verfahren**

Für die aktuell eingesetzten endoskopischen Verfahren zur Mukosaresektion haben sich drei Begriffe etabliert: Polypektomie, endoskopische Mukosaresektion (EMR) und endoskopische Submukosadissektion (ESD).

Bei der Polypektomie wird an der Basis des Polyps typischerweise zunächst submukös injiziert. Sodann wird eine Drahtschlinge um den Polypen gelegt, um die Basis herum leicht zugezogen, von der Organwand abgehoben und anschließend das Gewebe hochfrequenzchirurgisch (HF-chirurgisch) durchtrennt [27,28].

Die EMR ist für flache Läsionen mit einer breiteren Basis geeignet. Unter die gesamte Läsion inklusive eines Sicherheitsabstands wird submukös injiziert, um sie von der Organwand abzuheben. Die dadurch elevierte Mukosa wird nun mit einer Schlinge umfasst und HF-chirurgisch reseziert. Bei größeren Läsionen erfolgt dies mehrmals hintereinander (sog. Piecemeal-EMR) [28]. Ergänzend wird häufig eine Kappe an der Spitze des Endoskops benutzt, in die die Mukosa eingesaugt wird (EMR-C) [8].

Die ESD verzichtet typischerweise auf den Einsatz einer Schlinge und benutzt stattdessen HF-chirurgische Messer. Auch bei dieser Technik wird unter das Gewebe zunächst submukös injiziert, dann jedoch Mukosa und Submukosa um die gesamte Läsion herum zirkulär inzidiert. Hierfür wird üblicherweise ein IT-Knife verwendet, aber auch andere Instrumente, wie das Hook-Knife oder das HybridKnife kommen zur Anwendung [29]. Nach einer weiteren submukösen Injektion werden mit denselben Instrumenten Schritt für Schritt die Submukosa durchtrennt und dadurch die Mukosa von der Muscularis propria abpräpariert [30].

### 1.5.2 Physikalische Grundlagen und Grenzen der Verfahren

Bei der Hochfrequenzchirurgie wird durch Applikation von hochfrequentem Wechselstrom aus einem Generator das Gewebe zwischen Aktivelektrode und Neutralelektrode erhitzt. Hierdurch wird insbesondere das Gewebe in direkter Umgebung der Aktivelektrode devitalisiert und koaguliert ( $\cong$  Hämostase und Denaturierung von Proteinen). Durch Verdampfung des enthaltenen Wassers kommt es zur Desikkation, die mit einem Anstieg der Impedanz einhergeht. Ist die Impedanz hoch genug, sodass sich zwischen Aktivelektrode und Gewebe eine Spitzenspannung  $U$  von mindestens 200 V bildet, können Lichtbögen zünden, die eine derart hohe Temperatur haben, dass das Gewebe vaporisiert wird. Dieses Phänomen, das auch Pyrolyse genannt wird, ist für den Schnitvorgang von HF-chirurgischen Instrumenten verantwortlich [31-33].

Diese Erkenntnis hat sich erstaunlicherweise noch nicht bei allen Autoren durchgesetzt. Bis in die jüngste Zeit wird immer noch das „Platzen von Zellen“ durch Ausdehnung des Wasserdampfes als Ursache des HF-chirurgischen Schnittes genannt [29,34-36], obwohl sich diese Annahme – am Patienten durch Beobachtung der Lichtbögen bei abgedunkeltem Endoskoplicht [31] oder *in vitro* mit einem Schnitt durch ein befeuchtetes, „zellfreies“ Taschentuch [37] – leicht widerlegen lässt.

Ein optimaler HF-chirurgischer Schnitt führt zu einer möglichst geringen Erhitzung des Kollateralgewebes, bewirkt gleichzeitig aber eine suffiziente schnittsynchroner Hämostase (s. auch Kapitel 1.4 Anforderungen an endoskopische Resektionsverfahren). Zu ersterem gehört die Vermeidung einer Anschnittsverzögerung, also das Auftreten eines Stromflusses ohne Zündung der Lichtbögen. Denn während dieser Anschnittsverzögerung würde auch Kollateralgewebe erhitzt und devitalisiert, das bei der sofortigen Zündung der Lichtbögen intakt geblieben wäre.

Die häufigste Ursache einer Anschnittsverzögerung ist eine im Verhältnis zur Impedanz zu geringe Ausgangsleistung des Generators. Deshalb sollte als erste Maßnahme die Leistung am Generator nicht begrenzt werden [20]. Die Rolle der Impedanz  $Z$  bzw. des Widerstands  $R$  lässt sich aus dem ohmschen Gesetz

$U = R \cdot I$  ableiten: Da für das Zünden von Lichtbögen eine Spitzenspannung  $U$  von mindestens 200 V erforderlich ist, müsste der Generator bei niedrigen Impedanzen eine höhere Stromstärke  $I$  liefern. Können handelsübliche HF-Generatoren dies leisten? Das hängt von der Größe der Läsion ab. Je größer beispielsweise der Polyp ist, desto länger ist der Draht und damit desto größer dessen Kontaktfläche, die das Gewebe berührt und über den Strom in das Gewebe fließt, die Impedanz ist gering. Pro 1 cm Schlingendraht mit einem typischen Durchmesser von 0,3 mm wird eine Stromstärke von ca. 0,5 A für einen verzögerungsfreien Anschnitt benötigt. Bei Adenomen von beispielsweise 20 mm Durchmesser beträgt der Umfang  $U$  nach  $U = \pi \cdot d$  ca. 6,3 cm. Es wäre also eine Stromstärke von über 3 A nötig. Ein ICC 200 (ERBE Elektromedizin GmbH, Tübingen) liefert bei 200 W Leistungseinstellung jedoch nur maximal 1,5 A, ein ICC 350 bei 300 W Leistungseinstellung nur 2 A [33]. Die Impedanz ist also bezogen auf die maximale Ausgangsleistung des Generators zu gering.

Dieses Problem, dass die Resektion großer Läsionen des Gastrointestinaltrakts eine weit geöffnete Schlinge erfordern und dass es durch die vergrößerte Kontaktfläche zu einer niedrigen Impedanz, einer Anschnittsverzögerung und zu einem transmuralen Gewebeschaden kommen kann, war bereits Anfang der Siebzigerjahre bekannt. Als Lösung wurde ein besonders festes Zuziehen der Schlinge („Squeeze“-Technik in der Polypektomie) oder eine EMR in Piecemeal-Technik empfohlen [27,38,39]. Ersteres birgt jedoch durch die hohe Schnittgeschwindigkeit die Gefahr von unzureichender Hämostase und Blutungskomplikationen (sog. Zipper-Effekt) [20]. Letzteres erhöht die Rezidivrate und erschwert die histologische Auswertung durch den Pathologen [16].

Eine bessere – da potentiell nebenwirkungsfreie – Lösung für dieses Problem ist es, die Impedanz zu erhöhen. Dies ist z.B. über die Wahl des submukösen Injektionsmittels möglich und wurde im Partnerprojekt unserer Arbeitsgruppe untersucht [40]. Oder es kann über eine Verkleinerung der Drahtlänge und damit der Kontaktfläche erreicht werden, dazu später mehr.

Aber nicht nur eine zu weit geöffnete Schlinge kann ein Problem darstellen. Der Draht, der das Gewebe berührt, verkürzt sich beim Zuziehen der Schlinge kon-

tinuierlich. Zu Beginn des Schnittes ist die Leistung im Verhältnis zur Drahtlänge zu niedrig. Die Folgen sind, wie dargelegt, Anschnittverzögerungen und eine insuffiziente schnittsynchrone Hämostase. Am Ende des Schnittes ist die Leistung jedoch aufgrund der geringen Kontaktfläche zu hoch, woraus eine unerwünscht hohe thermische Schädigung des Gewebes entstehen kann.

Die Polypektomie ist also aufgrund physikalisch-technischer Gegebenheiten und steigender Komplikationsraten auf Läsionen < 20 mm Ø begrenzt [41]. Bei einer EMR mit Kappe limitiert der maximale Kappendurchmesser von ca. 20 mm die Größe für eine En-bloc-Resektion [42]. Für größere Läsionen muss die EMR auf die Piecemeal-Technik zurückgreifen [43], die allerdings zu einer höheren Rezidivrate führt [44-47]. Die ESD schließlich kennt dank der kleinen elektrischen Messer nicht die physikalisch-technischen Probleme großer Schlingen und kann auch bei großen Läsionen hohe En-bloc-Resektionsraten und geringe Rezidivraten vorweisen [16]. Um diese Ergebnisse zu erzielen, braucht ein Endoskopiker jedoch viel Erfahrung [23,48]. Zudem erfordert die ESD einen hohen zeitlichen und materiellen Aufwand und sie hat höhere Komplikationsraten [49]. Damit ist diese Technik spezialisierten Zentren vorbehalten [16,29].

Wie also können insbesondere große Läsionen des Gastrointestinaltrakts unter Erfüllung der oben erwähnten Anforderungen endoskopisch optimal reseziert werden?

### **1.5.3 Neue Ansätze und Entwicklungen**

Im Bereich der endoskopischen Resektionsverfahren wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl an Innovationen publiziert, die die etablierten Techniken verbessern oder erweitern sollen.

Für die EMR wurde beispielsweise die „Multiband Mucosectomy“ [50,51], eine Technik, die der Gummibandligatur von Ösophagusvarizen nachempfunden ist und die „Underwater EMR“ [52], die durch ein Aufschwimmen der Mukosa die Notwendigkeit einer submukösen Injektion in Frage stellt, vorgestellt. Unabhängig von den jeweiligen Ergebnissen bleiben diese Techniken jedoch Piecemeal-

Resektionen mit den bekannten Nachteilen (siehe voriges Kapitel 1.5.2 Grenzen der Resektionsverfahren).

Innovationen in der ESD betreffen häufig die Form oder Isolation einzelner Teile der HF-chirurgischen Messer. Diese Modifikationen sollen meist die Geschwindigkeit oder Sicherheit der Interventionen verbessern, werden jedoch oft mangels hochwertiger vergleichender Studien nur nach den jeweiligen Vorlieben der Endoskopiker eingesetzt [29,53]. Darüber hinaus gibt es Instrumente, die versuchen, mehrere Techniken, wie submuköse Injektion, Koagulation und/oder Dissektion in einem Instrument zu vereinen („HybridKnife“) [54-58], um dadurch die Interventionszeiten zu verkürzen.

Die von der klassischen Chirurgie bekannte Strategie der Triangulation, also das Abheben und „dreiecksförmige zur Seite halten“ [59] des herauszulösenden Gewebes mit der zweiten Hand des Chirurgen, nutzen die sog. „Traction“-Methoden [60]. Der Kreativität scheinen hier mit dem Einsatz von „Clips“ [61] und Gummibändern [62] über von oral eingeführten Fäden [63] bis hin zu außen am Endoskop montierten abknickbaren Zangen [64] und „Endoliftern“ [65] keine Grenzen gesetzt. Ebenfalls inspiriert von der klassischen Chirurgie setzen der „Endo-Maryland Dissector“ [66] auf die stumpfe Dissektion und spezielle Injektionsgele auf die chemische Dissektion oder „Autodissektion“ [67-70] der Submukosa. All diese Techniken sollen bei der ESD im Wesentlichen den langwierigen Teil der submukösen Dissektion beschleunigen.

An die laparoskopische Chirurgie erinnern Apparate, die entlang des flexiblen Endoskops separat manövrierbare Zangen und Messer einführen. Die zusätzlichen Freiheitsgrade der Instrumente sollen wiederum eine Verkürzung der Interventionszeiten sowie komplexere Eingriffe ermöglichen [71-74].

Doch all diese Innovationen ändern nichts daran, dass die ESD eine schwierig zu meisternde und zeitaufwendige Resektionstechnik darstellt [75]. Auch der Einsatz der neuen Techniken und Instrumente muss erst erlernt werden, für viele Techniken fehlen aussagekräftige Studien am Menschen und die Verfügbarkeit der neu vorgestellten Produkte am Markt ist gering [29].



Daher gibt es in letzter Zeit eine wachsende Zahl an Publikationen, die die Vorteile der etablierten Verfahren und Instrumente miteinander kombinieren. Begriffe, wie EMR-P („EMR after precutting“) [76], EMR-SI („EMR with small incision“) [77,78], CSI-EMR („circumferential submucosal incision – EMR“) [79], ESD-S („ESD with snaring“ / „simplified ESD“) [77,78,80], KAR („knife-assisted snare resection“) [81] und „Hybrid ESD“ [75] stehen alle für dasselbe Prinzip: eine zirkuläre Inzision mit einem HF-chirurgischen Messer, ggf. eine partielle submuköse Dissektion und eine abschließende Schlingenresektion. Die jeweiligen Unterschiede liegen hauptsächlich im Ausmaß der submukösen Dissektion und so leiten sich die Namensgebungen entweder mehr von der EMR oder ESD ab. Die Attraktivität dieses Ansatzes liegt in der Abkürzung der langwierigen und komplikationsträchtigen submukösen Dissektion [75] durch schon lange bekannte und auf der ganzen Welt eingesetzte Schlingen [82]. Es scheint, als könne die klassische Schlingenresektion damit den Makel der Piecemeal-Technik abstreifen und auch in den derzeitigen Domänen der ESD, nämlich besonders großen und besonders schwierig zu resezierenden Läsionen (Narben / Fibrose [81]), wieder mit En-bloc-Resektionen punkten [75].

#### **1.5.4 Bedarf für neue Instrumente**

Was den im vorigen Kapitel beschriebenen Hybrid-Techniken bislang fehlt, sind einfache anzuwendende, sichere Instrumente für die zirkuläre Inzision und die abschließende Schlingenresektion. Hierfür werden regelmäßig noch konventionelle Schlingen verwendet [75]. Diese bringen nicht nur Limitierungen im Bereich der Elektrik mit sich (siehe Kapitel 1.5.2 Grenzen der Resektionsverfahren), sondern weisen häufig auch Mängel bei der mechanischen Applikation und Kontrolle der Schnittgeschwindigkeit auf [20].

So gibt es beispielsweise den „leeren Hub“ von Schlingen oder Hakenmessern, bei dem eine Betätigung am Handgriff keine oder keine konstante Reaktion (z.B. Schlingenschluss, Rotation) am Schlingenende bewirkt. Dadurch können Situationen entstehen, in denen der Endoskopiker zunächst scheinbar vergeblich den Schlingengriff betätigt und dann plötzlich unkontrolliert schnell einschneidet. Die Folgen können thermische Schäden und mangelnde Hämostase

sein. Ein anderes Problem zeigen konventionelle Schlingen direkt nach dem Eintritt der Schlingengabelung in den Katheter. Hier kommt es zu einem unkontrollierten, beschleunigten, seitlichen Schlingenschluss, der konstruktionsbedingt ist und sich daher in der Praxis nicht vermeiden lässt [83].

Benötigt werden Instrumente, die sich zuverlässig um die zuvor HF-chirurgisch isolierte Läsion applizieren und betätigen lassen und nicht die physikalisch-technischen und mechanischen Limitierungen konventioneller Schlingen aufweisen.

## **1.6 Ziele der Arbeit**

Ausgangspunkt der Untersuchung war die Entwicklung eines neuen Resektionsinstruments in unserer Arbeitsgruppe [84-86], das inzwischen unter dem Namen „FARIn“ (Flat Adenoma Resection Instrument) auf dem Markt erhältlich ist [87,88]. Aus dem Anspruch einer wissenschaftlichen Evaluation und der anschließenden Etablierung des Instruments in der Fachwelt erwachsen mehrere Fragestellungen und Einzelziele für diese Untersuchung.

### **1.6.1 Untersuchung der anatomischen Schichtverhältnisse im Gastrointestinaltrakt im Hinblick auf endoskopische Resektionsverfahren**

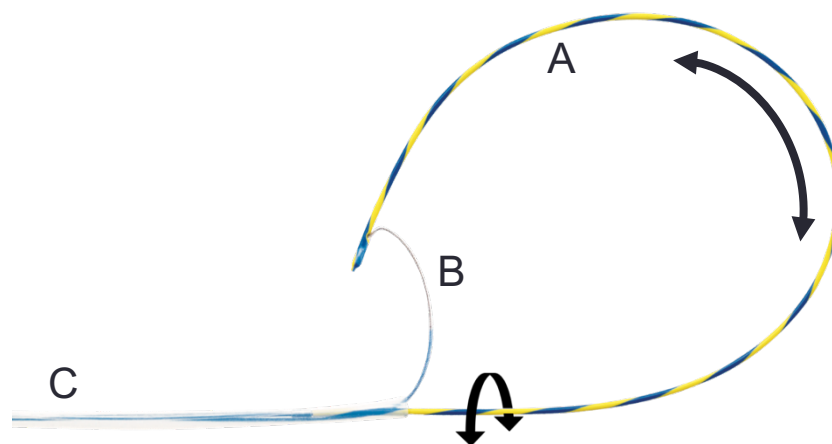
Der grundsätzliche Aufbau der Wandschichten des Gastrointestinaltrakts ist in Lehrbüchern hinreichend beschrieben (siehe Kapitel 1.2). Bei der Erörterung detaillierter Fragestellungen zur optimalen Resektionsebene und Resektionstechnik mit dem Instrument ergaben sich jedoch erstaunlicherweise einige Unklarheiten, die durch ein Literaturstudium nur zum Teil ausgeräumt werden konnten [15]. Wie z.B. ist der genaue Verlauf und der Aufbau der Submukosa unter Falten und ist an der Faltenbildung gelegentlich auch die Muscularis propria beteiligt? Verlaufen hier größere Gefäße? Diese Fragen haben Bedeutung für die Klinik, wenn es um die Resektion von Adenomen geht, die solche Falten überziehen.

Resektionen sollen zwar möglichst viel von der Submukosa einschließen, gleichzeitig aber die Muscularis propria unbeschadet lassen (siehe Kapitel 1.4). Komplikationen, wie Blutungen und Perforationen müssen vermieden werden.

Die Erfüllung dieser Vorgaben erschien uns nur unter Kenntnis der genauen anatomischen Gegebenheiten möglich. Daher war es ein Ziel dieser Arbeit, den Aufbau bzw. Verlauf von Submukosa, Muscularis propria und Gefäßen unter Falten zu untersuchen.

### 1.6.2 Testung eines neuen endoskopischen Resektionsverfahrens und Resektionsinstruments in Verbindung mit der Entwicklung einer geeigneten Testmethodik

Das neuartige Instrument zur endoskopisch gesteuerten, HF-chirurgischen Mukosaresektion wurde in unserer Arbeitsgruppe entwickelt, um die in Kapitel 1.4 genannten Anforderungen an Resektionsinstrumente besser als konventionelle Polypektomieschlingen zu erfüllen (für deren Probleme siehe Kapitel 1.5) [83]. Das Grundprinzip, durch das es sich von konventionellen Schlingen unterscheidet, ist die Verwendung eines kurzen, in der Länge stets konstanten Schneidedrahts und eines langen, elektrisch isolierten Spanndrahts (siehe Abbildung 1.1).



**Abbildung 1.1 Neuartiges Resektionsinstrument** mit langem, elektrisch isoliertem Spanndraht (A), kurzem Schneidedraht (B) und Manipulationsdraht im Katheter (C)<sup>1</sup>; Pfeile zeigen die Freiheitsgrade an (Aus-, Einfahren und Rotation)

1) Quelle: FARIN Research, Tübingen, Germany

Die aus diesem Aufbau resultierenden neuartigen mechanischen und elektrischen Eigenschaften (siehe Kapitel 4.3) sollten sich günstig auf die Qualität und Reproduzierbarkeit des HF-chirurgischen Schnittes auswirken und dadurch einen Großteil der in Kapitel 1.5.2 und 1.5.4 angesprochenen Probleme vermin-

dern. Doch zu Beginn des Projektes war unklar, welche der vielen in der Literatur beschriebenen Resektionsmethoden (siehe Kapitel 1.5) für das Instrument am besten geeignet sind und wie gut das Instrument die genannten Anforderungen im direkten Vergleich zu einer konventionellen Polypektomieschlinge erfüllen würde. Ein weiteres Ziel war es daher, zunächst präklinisch, also vor dem Einsatz am Patienten, eine geeignete Resektionsmethode zu finden, zu testen und das Instrument unter Anwendung dieser Methode mit einer konventionellen Schlinge zu vergleichen. Die präklinische Erprobung von endoskopischen Resektionsverfahren ist eine relativ neue Methode und so standen zu Beginn noch keine etablierten Untersuchungsmethoden für die Testung und den Vergleich zur Verfügung. Ein Ziel war es daher auch, Methoden zu entwickeln, mit denen sich quantitative Aussagen über die Eignung eines Resektionsinstruments treffen lassen.

### **1.6.3 Entwicklung von Experimental- und Trainingsmodellen für die getesteten Verfahren und Instrumente**

Neue endoskopische Resektionsverfahren und -instrumente müssen zunächst getestet und bei positivem Ergebnis von den Endoskopikern trainiert werden, bis sie reproduzierbar erfolgreiche Ergebnisse liefern [89]. Die Erfüllung dieser Anforderungen bringt jedoch einige Probleme mit sich:

1. Testung und Training werden meist an lebenden Versuchstieren [55,79,90,91] und mit fortschreitender Sicherheit der Verfahren an Patienten [92] durchgeführt.
2. Nach allgemeinem gesellschaftlichem Konsens sollen Tierversuche jedoch überall, wo es möglich ist, durch tierfreie Methoden ersetzt werden [93].
3. Patienten erwarten von ihrem Arzt ausreichend praktische Erfahrungen in der Methode, die bei ihnen angewendet wird [89].

Daher kam es darauf an, Modelle zu entwickeln, an denen die Verfahren in sicherer Umgebung wiederholt, standardisiert und ohne lebende Versuchstiere angewendet werden können. Diese Modelle sollten für die Untersuchungen wichtige Parameter simulieren können, dem Endoskopiker ein möglichst realis-

tisches Gefühl für die Intervention an einem Patienten geben und bei Kursen ortsunabhängig zuverlässig einsetzbar sein.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Präparation des Biomaterials**

Sowohl für die Untersuchung der Schichtverhältnisse im Gastrointestinaltrakt als auch für die vergleichenden Untersuchungen der Instrumente wie auch für den Bau und die Erprobung der Phantome wurden als Biomaterial isolierte Schweinemägen verwendet. Diese wurden von einem lokalen Schlachter am Tag der Schlachtung abgeholt, bei 4 °C gelagert und innerhalb der nächsten vier Tage in den Versuchen verwendet.

Für die Untersuchung der Schichtverhältnisse im Gastrointestinaltrakt und für die Verwendung im Planarphantom (siehe Kapitel 2.3.1) musste das Biomaterial auf Patches, also Ausschnitte des Organs, zugeschnitten werden. Dies bedeutete zunächst eine manuelle Säuberung (Entfernung von eventuellem Mageninhalt und Schleim) und Entfernung von überschüssigem Gewebe, wie Omentum majus und sodann der Zuschnitt auf Patches der gewünschten Größe.

Für die Untersuchung der Schichtverhältnisse im Gastrointestinaltrakt wurden rechteckige Patches mit einer Länge von ca. 6-10 cm und einer Breite von ca. 2-5 cm ausgeschnitten und direkt im Anschluss in Formaldehydlösung fixiert (siehe Kapitel 2.2.1).

Für die Verwendung im Planarphantom wurden Patches mit ca. 12 cm Durchmesser benötigt (entspricht in etwa Viertelung des Magens). Bis zur Verwendung wurden diese Patches in Gefrierbeuteln verpackt bei 4 °C gelagert.

Für das Tubulärphantom (siehe Kapitel 0) wurden komplette Schweinemägen mitsamt Ösophagus- und Duodenumstumpf benötigt. Alle Abschnitte mussten luftdicht sein, damit der Magen nach der Insufflation nicht kollabiert. Für die Säuberung wurde im Antrum eine Inzision von ca. 5 cm Länge gesetzt und ein ggf. vorhandener Mageninhalt durch dieses Loch entfernt. Vor dem Einbau in

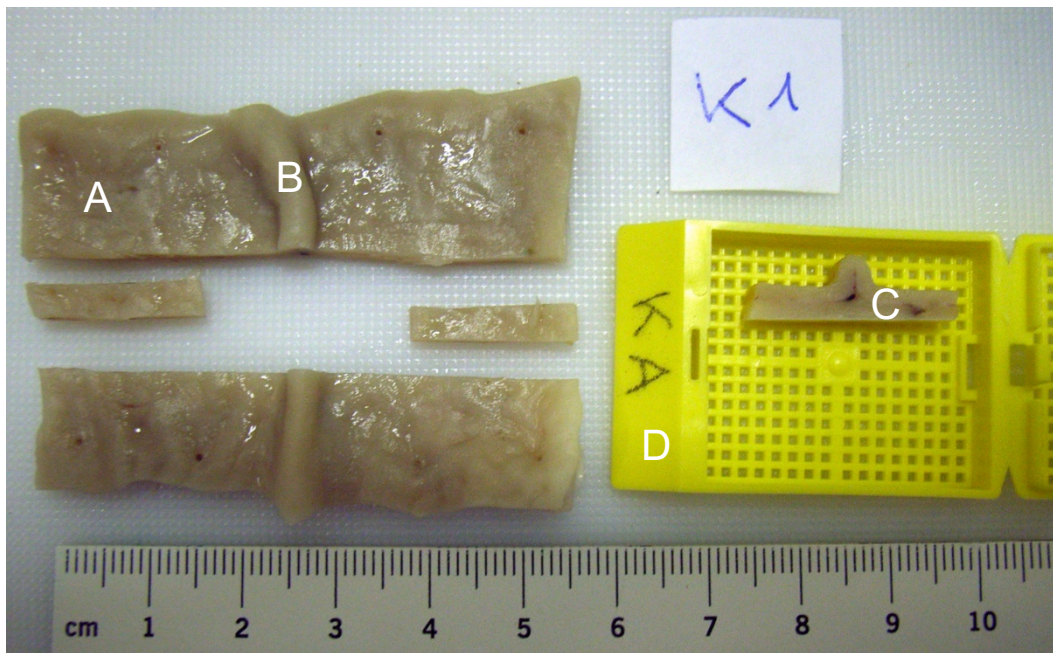
das Phantom wurden Magen, Ösophagus und Duodenum gespült: zunächst mit Wasser, anschließend zur Schleimlösung mit Acetylcystein-Lösung (ACC Long 600 mg Brausetablette in 100 ml Wasser aufgelöst, Einwirkzeit 3 min) und zuletzt nochmals mit Wasser.

## **2.2 Untersuchung der anatomischen Schichtverhältnisse von Schleimhautfalten im Gastrointestinaltrakt**

Um ein bestmögliches Verfahren zur endoskopischen Mukosaresektion zu entwickeln, ist es nötig, das Gewebe, an dem es angewendet werden soll, so genau wie möglich zu kennen. Deshalb erfolgte zunächst eine Untersuchung der anatomischen Schichtverhältnisse des Gastrointestinaltrakts. Hierbei wurde der Fokus auf das Organ, in dem es zuerst angewendet werden soll, nämlich den Magen, sowie auf die Gewebeschicht, in der das Instrument schneidet, nämlich die Submukosa, gelegt.

### **2.2.1 Erstellung der Präparate für die histologischen Schnitte**

Nach dem Zuschnitt der Präparate (siehe Kapitel 2.1) wurden diese gemäß der üblichen Vorgehensweise [21] auf Styropor-Platten mit Nadeln aufgespannt und über mehrere Tage in Formaldehydlösung 4 % fixiert. Danach erfolgten der Zuschnitt auf ein für das jeweilige Präparat repräsentatives Areal, beispielsweise auf eine Korpusfalte und der Verschluss in den dafür vorgesehenen Gewebekassetten des Instituts für Pathologie (siehe Abbildung 2.1).



**Abbildung 2.1** Zuschnitt eines in 4 % Formaldehydlösung fixierten Vollwandpräparats (A) des Korpus eines Schweinmagens mit Falte (B). Verschluss des zugeschnittenen Präparats (C) in Gewebekassetten (D) des Instituts für Pathologie.

Aus vier frischen Schweinemägen wurden insgesamt 31 Präparate erstellt: 10 Präparate mit Gewebe aus dem Fundus und 21 Präparate aus dem Korpus. Das Antrum wurde nicht berücksichtigt. Die Präparate enthielten jeweils entweder plane Mukosa oder Mukosa mit Falten unterschiedlicher Größe. Für eine detaillierte Aufstellung siehe Tabelle 2.1.

**Tabelle 2.1 Anzahl, Magenareal und Mukosarelieff der Präparate** aus vier verschiedenen Schweinemägen für die Untersuchung der Schichtverhältnisse der Magenwand insbesondere unter Falten

	plane Mukosa	Mukosa mit Falten	
Fundus	6	4	<b>10</b>
Korpus	11	10	<b>21</b>
	<b>17</b>	<b>14</b>	<b>31</b>

### **2.2.2 Erstellung und Färbung der histologischen Schnitte**

Im Institut für Pathologie wurden gemäß den gängigen Methoden [21,94] die Paraffineinbettung, die Erstellung der Schnitte am Mikrotom, die Entwässerung und die Färbung der Präparate bzw. Schnitte mit Hämatoxylin und Eosin (HE) durchgeführt.

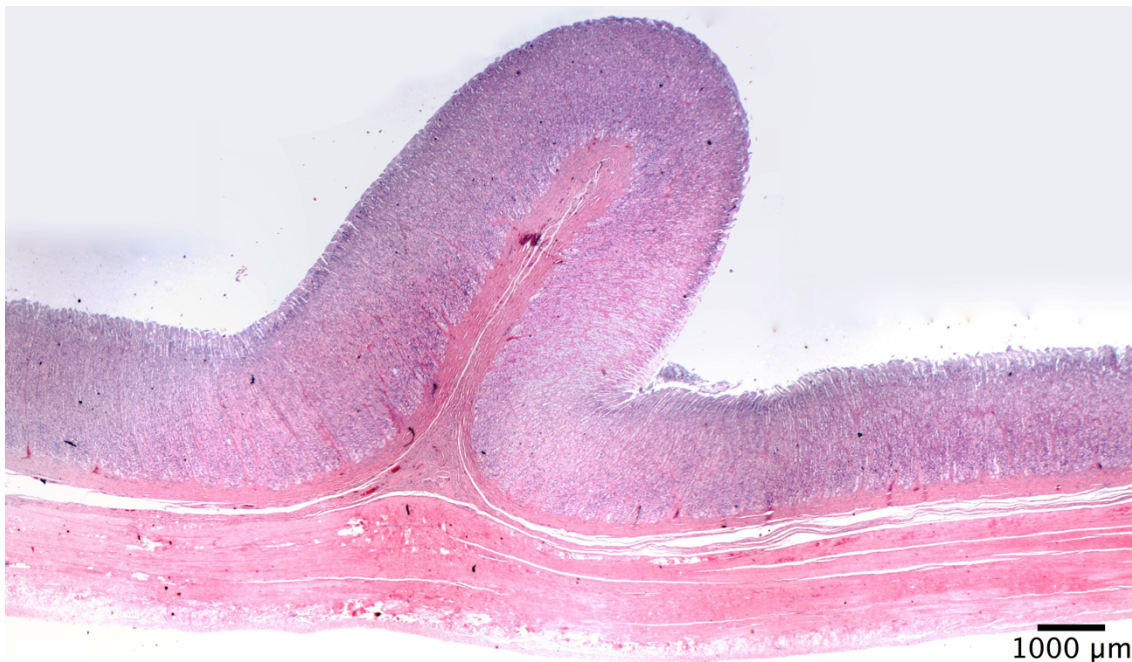
### **2.2.3 Mikroskop**

Die Begutachtung und die digitale Fotografie der Präparate erfolgten an einem Mikroskop (Axio Imager.A1, Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Göttingen) mit angeschlossener Kamera (3CCD HD Farbkamera MC-HD1 /3, Bildsysteme Horn, Aalen). Es wurden Fotografien mit den Vergrößerungen 1,25x, 2,5x, 5x, 10x und 40x angefertigt.

### **2.2.4 Software**

Zur Anfertigung der Fotografien am Mikroskop wurde die Software Image Access Enterprise (Version 6, Imagic Bildverarbeitung AG, Glattbrugg, Schweiz) verwendet. Um die Qualität, insbesondere die Auflösung, der Bilder zu erhöhen, wurden zum Teil mehrere Fotografien von unterschiedlichen Ausschnitten des Präparats in höherer Vergrößerung (2,5x) angefertigt. Anschließend wurden sie mit der Software Microsoft Image Composite Editor (Version 1.4.4) zu einem großen Gesamtbild zusammengesetzt (siehe Abbildung 2.2). Unter Zuhilfenahme des in den Fotografien eingeblendeten Maßstabs wurden in einigen Bildern mit der Software ImageJ (Version 1.45s, Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA) Längenmessungen durchgeführt.





**Abbildung 2.2** Mikroskopisches Bild eines Präparats aus dem Korpus eines Schweinmagens mit Falte. Das Bild wurde aus mehreren Einzelbildern in 2,5x Vergrößerung mit der Software Microsoft Image Composite Editor (Version 1.4.4) zu einem Bild zusammengesetzt. Schnittdicke 2,5 µm, HE-Färbung

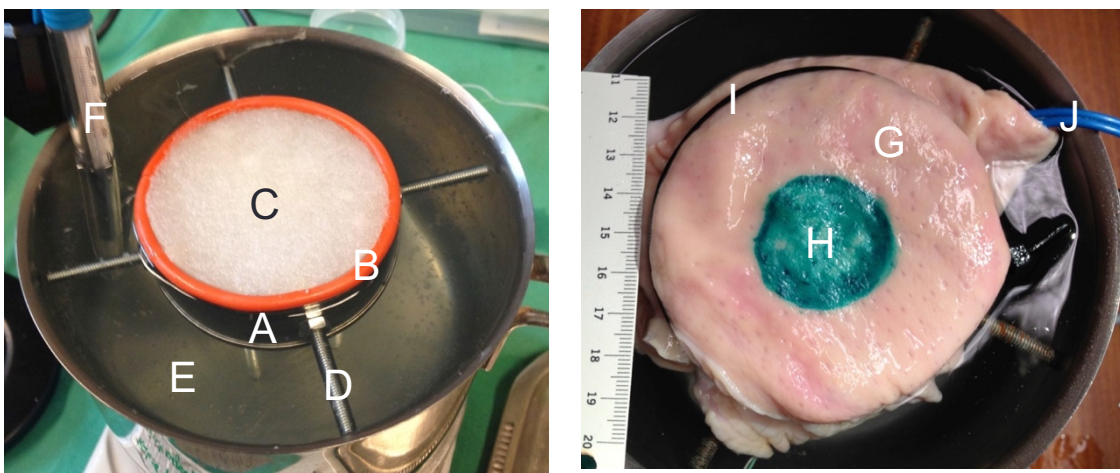
### **2.3 Vergleichende In-vitro-Untersuchung von konventioneller Polypektomieschlinge und neuem Instrument am Biomodell**

Das Resektionsinstrument sollte im Vergleich zu einer konventionellen Schlinge in einem präklinischen Setting getestet werden. Daher war es notwendig, eigens für diese Versuchsreihe ein geeignetes Modell zu entwickeln, das die standardisierte und beliebig oft wiederholbare Abtragung eines artifiziellen Adenoms ermöglicht. Zusätzlich sollte das Modell für die Ergebnisse wichtige Parameter, wie Temperatur und mechanischen Widerstand des Gewebes, möglichst patientenähnlich simulieren. Für die vergleichende In-vitro-Untersuchung wurde ein standardisiertes Versuchsprotokoll – bestehend aus der Vorbereitung der Resektion, der Durchführung der Resektion und der Untersuchung des Präparats – befolgt.

### 2.3.1 Das Planarphantom

Das Planarphantom besteht im Wesentlichen aus einem Blechzylinder mit einem Durchmesser von 73 mm und einer Höhe von 30 mm, auf den der Magenpatch aufgespannt wird. Der Blechzylinder ist Teil einer Metallkonstruktion (siehe Abbildung 2.3 links), die den HF-Strom leitet und die Temperaturkontrolle des Gewebes erlaubt. Die Details hierzu werden in Kapitel 2.3.1.1 näher beschrieben. Auf den Metallzylinder ist ein elastischer Kunststoffring aufgebracht, auf welchen schließlich der Magenpatch gespannt wird (siehe Abbildung 2.3 rechts).

Die Rahmenkonstruktion für das bei den Versuchen eingesetzte Biogewebe wird Phantom genannt. Beim Planarphantom wird das Biogewebe (z.B. Magen vom Schwein) nicht – wie in einem Hohlorgan – mit seiner natürlichen Krümmung eingebaut, sondern nur ein Patch, also ein Ausschnitt des Organs, flach / „planar“ ausgebreitet und mit den Instrumenten bearbeitet. Bekannt ist dieses Vorgehen bei der präklinischen Erprobung experimenteller Mukosaresektionsverfahren [95] oder bei der vergleichenden Untersuchung von neuen submukösen Injektionsmitteln [96-99]. Aufbauend auf den Erfahrungen mit Planarphantomen in unserer Arbeitsgruppe wurde die Bauweise dieses Planarphantoms gemeinsam konzipiert [83,100]. Weitere Merkmale des Planarphantoms werden in den folgenden Kapiteln 2.3.1.1 bis 2.3.1.6 besprochen.



**Abbildung 2.3** Planarphantom ohne Magenpatch (links) und mit aufgespanntem Magenpatch (rechts). Das Planarphantom, bestehend aus einem Blechzylinder (A), Kunststoffring (B), Schaumstoffpolsterung (C) und Metallstangen (D) schwimmt im temperierten Wasserbad (E) mit Thermometer (F). Auf dem Magenpatch (G) ist mit

grüner Tusche ein artifizielles Adenom (H) eingezeichnet. Weiterhin ist die Befestigung des Magenpatches mittels Kabelbinder (I) und das Neutralelektrodenkabel (J) zu erkennen.

### **2.3.1.1 Temperaturkontrolle des Gewebes**

Um die Gewebetemperatur möglichst nahe der physiologischen Körpertemperatur von 36 – 38 °C zu halten, wird ein Wasserbad verwendet, in das der Blechzylinder des Planarphantoms hineingesetzt wird. Der Thermostat beheizt das Wasserbad mit einem Volumen von ca. 1400 ml in einem Metalltopf und sorgt durch den eingebauten Magnetrührer mit 750 Umdrehungen pro Minute für eine gleichmäßige Temperaturverteilung im Wasserbad. Im Metalltopf steht der Blechzylinder auf vier Metallstangen, sodass der Magenpatch die Wasseroberfläche um 1/2 cm überragt. Er ist mittels weiterer vier horizontal angebrachter Metallstangen in der Mitte des Topfes fixiert (siehe Abbildung 2.3 links). Der Blechzylinder ist ebenfalls mit Flüssigkeit gefüllt, welche durch das Wasserbad temperiert wird und welche ihrerseits das darüber liegende Biomaterial erwärmt.

Durch die Wärmeabgabe an die Umgebung hat die Serosa des Magenpatches eine um ca. 11 °C und die Mukosa eine um ca. 17 °C niedrigere Temperatur als das Wasserbad. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wird die Temperatur des Wasserbades entsprechend höher als die Zieltemperatur in der Mukosa eingestellt. Unter allen Umständen muss jedoch vermieden werden, dass die Temperatur in Mukosa oder Muscularis propria 41 °C übersteigt, da ab dieser Temperatur thermische Effekte im Sinne von Denaturierung der Proteine zu beobachten sind. Diese unerwünschten Artefakte würden die nachträgliche Auswertung der thermischen Effekte im Gewebe durch die Instrumente beeinträchtigen. Um also Muscularis propria bzw. Serosa in keinem Fall zu überhitzen, wird bei einer Raumtemperatur von 20 °C in diesen Schichten eine physiologisch relevante Zieltemperatur von 38 °C angesetzt, was einer Wasserbadtemperatur von 49 °C und einer Temperatur in der Mukosa von 32 °C entspricht. Der Magenpatch wird daher vor dem Einbau in das Phantom in einem separaten Wasserbad auf 32 °C erwärmt. Die Temperatur des Wasserbades wird dabei mit einem digitalen Thermometer (Greisinger GTH 1200 A, GHM Messtechnik GmbH, Regenstauf) überwacht; die Temperatur der Mukosa misst

ein kontaktloses Infrarotthermometer (Modell ST-8838, ELV AG, Leer) (siehe auch Kapitel 2.4.2.2 Messung der Erwärmung).

### **2.3.1.2 Polsterung**

Als Unterlage für das Gewebe und damit als Widerlager für alle am artifiziiellen Adenom vorgenommenen Manipulationen kommt eine ca. 3 cm hohe Kunststoff-Polsterung zum Einsatz. Der besonders grobporige Schaumstoff aus einem Dunstabzugshaubenfilter schwimmt im temperierten Wasser (siehe Abbildung 2.3).

### **2.3.1.3 Neutralelektrodenanschluss**

Die Neutralelektrode ist im Bereich der horizontalen Metallstangen an dem Blechzylinder des Phantoms befestigt. Von hier führt ein Kabel zum HF-Generator. Durch die Verwendung von elektrisch gut leitenden Metallen wird eine Leitung des HF-Stroms gewährleistet.

### **2.3.1.4 Aufspannung des Gewebes**

Der Magenpatch wird so auf dem Planarphantom platziert, dass er dessen Rand um ca. 1-2 cm überlappt. Nun wird ein Kabelbinder um den Rand des Planarphantoms gelegt und dosiert zugezogen. Damit ist der Magenpatch in seiner Position fixiert (siehe Abbildung 2.3).

### **2.3.1.5 Präparation des artifiziiellen Adenoms im Planarphantom**

Ein artifiziielles Adenom dient dem Endoskopiker als Zielstruktur für die Resektion und wird durch HF-chirurgische und/oder farbige Markierung eines definierten Mukosaareals präpariert. Dies entspricht einer oberflächlichen, flachen Läsion des Typs 0-IIb der Paris Klassifikation [17] bzw. des Typs T1a der TNM-Klassifikation der UICC [101]. Dafür wird mit einer Kugel- oder Nadelelektrode unter Spray-Koagulation (60 W) ein kreisförmiges Mukosaareal der gewünschten Größe oberflächlich koaguliert und/oder Tusche aufgebracht (Histological Marking Colours, WAK-Chemie Medical GmbH, Steinbach, siehe Abbildung 2.3 rechts und Abbildung 2.4). Hierfür kommt ein kreisförmiger Korkstempel der gewünschten Größe zum Einsatz, auf den die Tusche zuvor dünn aufgetragen

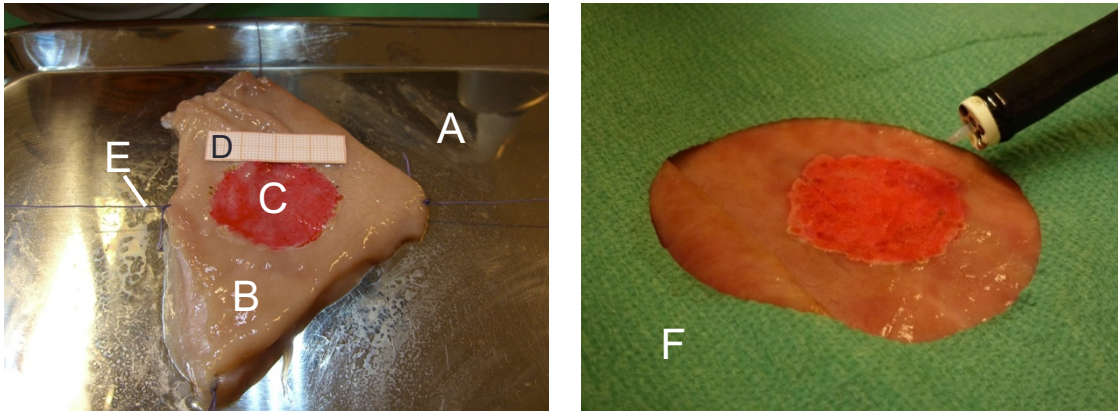
wird. In den Versuchen von Kapitel 0 für den Vergleich von konventioneller Schlinge und neuem Instrument wurden 35 mm als Durchmesser des Adenoms gewählt, da dieser Durchmesser einerseits deutlich über den maximal möglichen 20 mm einer einfachen endoskopischen Polypektomie [41] liegt, aber dennoch von einer großen konventionellen Schlinge umschlossen werden kann. Zur Präparation wurden hier nur Tusche und keine Spray-Koagulation verwendet, um nicht die Auswertung der thermischen Effekte im Gewebe durch die Instrumente zu beeinträchtigen.

### **2.3.1.6 Befeuchtung des Gewebes**

Um ein Austrocknen des Gewebes zu verhindern, wird es in regelmäßigen Abständen (ca. alle 10 min) über einen Zerstäuber mit Wasser besprüht.

### **2.3.1.7 Varianten des Planarphantoms**

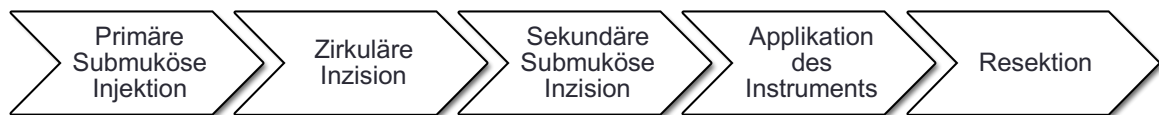
Werden auf eine Temperaturkontrolle des Gewebes nahe der physiologischen Körpertemperatur und eine Simulation des umgebenden Gewebes mittels Polsterung kein Wert gelegt – beispielsweise bei einer einfachen Demonstration von Resektionsverfahren im Rahmen von Schulungsmaßnahmen – kann eine reduzierte Variante des Planarphantoms zum Einsatz kommen. Sie besteht aus einer Metallplatte, auf die ein Patch eines Schweinemagens gelegt wird und an deren Unterseite die Neutralelektrode befestigt ist. Der Patch kann mit angenähten Fäden an der gewünschten Position fixiert werden. Außerdem wird auf dem Patch – beispielsweise mit Tusche oder HF-chirurgischer Spraykoagulation – ein artifizielles Adenom markiert (siehe Abbildung 2.4 links und rechts). Das Arbeitsfeld auf dem Magenpatch wird zusätzlich durch ein Lochtuch eingegrenzt (siehe Abbildung 2.4 rechts).



**Abbildung 2.4 Einfache Variante des Planarphantoms** mit Metallplatte (A), Magenpatch (B), mit roter Tusche markiertemartifiziertem Adenom (C) und Maßstab (D). Damit der Magenpatch auch bei mechanischer Manipulation nicht seine Position verändert, ist er im linken Bild an vier Punkten mit Fäden (E) befestigt. Das Arbeitsfeld wird im rechten Bild durch ein Lochtuch (F) eingegrenzt.

### 2.3.2 Endoskopische Mukosaresektion (EMR) mit konventioneller Polypektomieschlinge und mit dem neuen Instrument

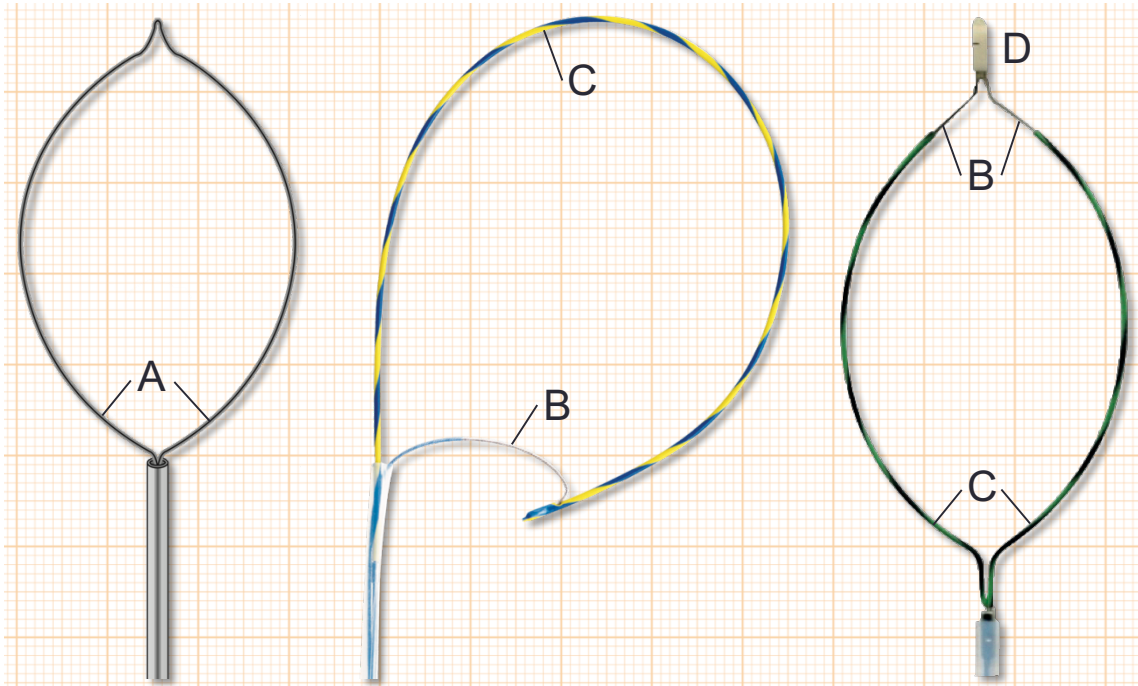
Bei der endoskopischen Mukosaresektion (EMR) von größeren und flachen Läsionen wird empfohlen, das abzutragende Gewebe zunächst zirkulär zu inzidieren (Circular (sub)mucosal incision (CMI/CSI)) [9,10,79,102,103], um es von der umgebenden gesunden Mukosa zu isolieren. Sowohl bei der vorbereitenden zirkulären Inzision als auch bei der endgültigen Resektion wird eine Verletzung der Muscularis propria verhindert, indem zuvor ein Flüssigkeitskissen in die Submukosa injiziert wird [4,5,10,102,103]. Diese wiederholten Flüssigkeitsinjektionen lassen sich einteilen in (1.) Injektionen vor der zirkulären Inzision, zusammengenommen als sog. „primäre submuköse Injektion“ und (2.) Injektionen vor der Resektion, als sog. „sekundäre submuköse Injektion“. Für die Resektion wird eine Polypektomieschlinge um das nun freistehende abzutragende Mukosaareal gelegt und durch Schließen der Schlinge bei gleichzeitigem HF-Stromfluss auf Höhe der Submukosa von der Muscularis propria getrennt (siehe Abbildung 2.5).



**Abbildung 2.5 Flussdiagramm der angewandten Methode für die endoskopische Mukosaresektion**

Bei der Hälfte der Versuchsdurchgänge kamen eine konventionelle Schlinge und bei der anderen Hälfte das neue Instrument zum Einsatz. Pro Instrument wurden jeweils  $n=10$  Durchgänge absolviert. Als konventionelle Schlinge wurde ein oval geformtes Modell mit 30 mm Schlingendurchmesser verwendet ( $\emptyset$  Katheter 2,8 mm, Katheterlänge 230 cm, Artikelnr. 110224-10, MTP Medical Technical Promotion GmbH, Neuhausen, siehe Abbildung 2.6 links). Als neues Instrument wurde ein asymmetrischer Prototyp mit einem maximalen Durchmesser von 45 mm und einer Schneidedrahtlänge von 15 mm eingesetzt ( $\emptyset$  Katheter 2,3 mm, Katheterlänge 200 cm, siehe Abbildung 2.6 Mitte). Dies entspricht dem Typ B des fertigen Resektionsinstruments, von der auch ein Typ A (ebenfalls asymmetrisch aber mit maximalem Durchmesser von 25 mm, nicht abgebildet) und Typ C (symmetrisch, 30 mm Durchmesser, siehe Abbildung 2.6 rechts) existieren [84-88].

Getreu den Grundprinzipien des neuen Instruments (siehe Kapitel 1.6.2) bleibt bei allen Typen die Länge des Schneidedrahts immer konstant, da nur der isolierte Spanndraht aus- bzw. eingefahren wird.



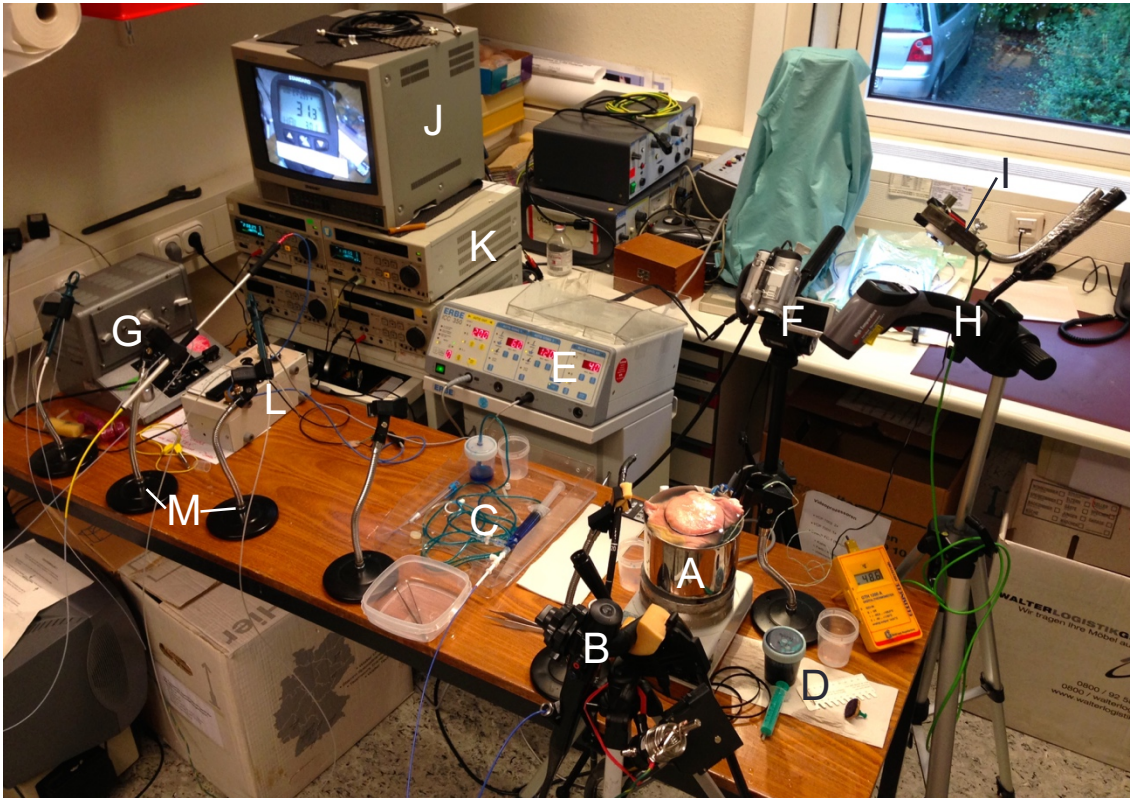
**Abbildung 2.6 Konventionelle ovale Polypektomieschlinge (links, Schemazeichnung)<sup>1</sup>, Resektionsinstrument Typ B (Mitte, Foto)<sup>2</sup> und Resektionsinstrument Typ C (rechts, Foto)<sup>2</sup> im korrekten Größenverhältnis zueinander auf Millimeterpapier. Bei der konventionellen Schlinge ist der gesamte Draht (A) ein Schneidedraht, während alle Typen des Resektionsinstruments einen kurzen Schneidedraht (B) haben und der Rest isoliert ist (C). Bei Typ A und B liegt der Schneidedraht proximal, bei Typ C zusammen mit einer isolierten Nase (D) an der Spitze.**

1) Quelle: MTP Medical Technical Promotion GmbH, Neuhausen; [www.mtp-tut.de](http://www.mtp-tut.de)

2) Quelle: FARIN Research, Tübingen, Germany

Als Endoskop wurde das Gastroskop Fujinon EG 400HM verwendet. Der Versuchsaufbau aus Planarphantom, Instrumenten und Messapparaturen ist in Abbildung 2.7 abgebildet.

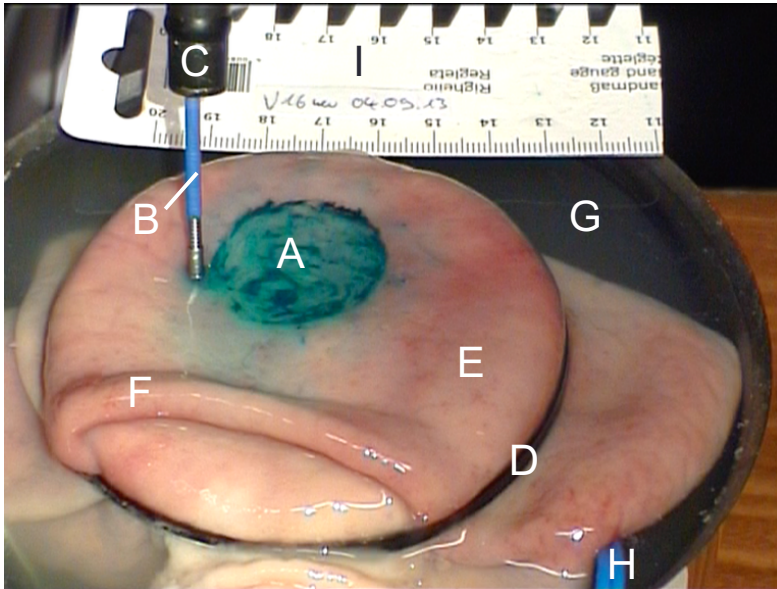




**Abbildung 2.7** Kompletter Versuchsaufbau für die In-vitro-Erprobung der konventionellen Schlinge und des neuen Instruments am Biomodell. Zu erkennen sind das Planarphantom im Wasserbad (A), das Endoskop (B) auf dem Endoskopständer, die Instrumente für die submuköse Injektion (C), Tische für die Markierung des artifiziellen Adenoms (D), der HF-Generator (E), eine Videokamera (F) und der darauf montierte Lichtleiter der Kaltlichtquelle (G), das Infrarotthermometer (H) mit angeschlossener Kamera (I), Monitor des Videoturms (J) und vier Videorekordern (K), das Impedanzmessgerät (L) und Instrumentenhalter (M). Endoskopturm nicht im Bild.

### 2.3.2.1 Primäre submuköse Injektion

Bei der primären submukösen Injektion wurde dort, wo zirkulär inzidiert werden sollte, ebenso ringförmig und außerhalb des artifiziellen Adenoms Flüssigkeit in die Submukosa injiziert. Um den Widerstand der mitunter derben Mukosa beim Einstich zu überwinden, wird die Nadel – wie in der klinischen Praxis auch – mit Schwung bis zum Anschlag in das Gewebe eingestochen und im vorsichtigen Rückzug die Flüssigkeit injiziert. Dabei wurde die Nadel in Abständen von ca. 3 mm zur Läsion und von ca. 10 mm zwischen den Einstichstellen eingestochen und gerade so viel – jedoch nicht mehr – Flüssigkeit injiziert, dass eine Anhebung der Mukosa erkennbar war [79] (siehe Abbildung 2.8).

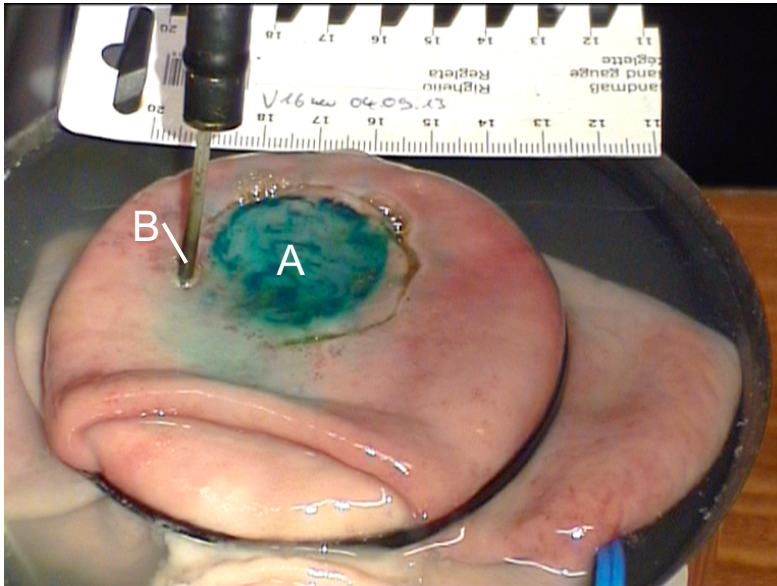


**Abbildung 2.8 Primäre submuköse Injektion am Planarphantom.** Um das artifizielle Adenom (A) herum wurde mit einer endoskopischen Kanüle (B) und durch das Endoskop (C) gesteuert mehrfach Flüssigkeit injiziert. Vom Planarphantom sichtbar ist der mit einem Kabelbinder (D) befestigte Schweinemagen-Patch (E) mit einer Mukosalfalte (F), das Wasserbad (G) und das Neutralelektrodenkabel (H). Der Maßstab (I) diente nachträglichen Längen- und Flächenmessungen (siehe Kapitel 2.4.1.4).

In der Summe wurden so pro Läsion ca. 2-3 ml Flüssigkeit injiziert. Als Injektionsmittel kam Glucoselösung 10 % mit Methylenblau (0,15 % in Mannit 4 %) im Verhältnis 40:1 zum Einsatz. Diese Lösung zeigte in vorherigen Versuchen unserer Arbeitsgruppe die höchste Impedanz [40], sodass günstige HF-chirurgische Eigenschaften zu erwarten waren (siehe Kapitel 1.5.2 HF-chirurgische Grundlagen). Als Kanüle wurde entweder die Sclerotherapy Needle (Ø 2,3 mm, Länge 230 cm, Nadel Ø 0,7 mm / 22 G, Nadellänge 6 mm, ENDO-FLEX GmbH, Voerde) oder die Sure Shot Injection Needle (Ø 2,5 mm, Länge 230 cm, Nadel Ø 0,5 mm / 25 G, Nadellänge 5 mm, Bard Endoscopic Technologies, Billerica, USA) verwendet. Um während der Versuche nicht ständig neue Spritzen aufziehen und an die Injektionsnadel schrauben zu müssen, wurde stattdessen die Flüssigkeit in einem Reservoir (500 ml Glasflasche Glucose-Lösung) aufbewahrt, aus dem über ein Infusionsbesteck und 3-Wege-Hahn mit wenigen Handgriffen immer wieder dieselbe 10 ml-Spritze befüllt wurde.

### 2.3.2.2 Zirkuläre Inzision

Bei der zirkulären Inzision wurde ein Needle-Knife in der Form eines 3 mm langen, gerade geformten, HF-chirurgisch aktiven Drahts mit einem Abstand von ca. 3 mm um das artifizielle Adenom herum geführt [102,103] (siehe Abbildung 2.9).

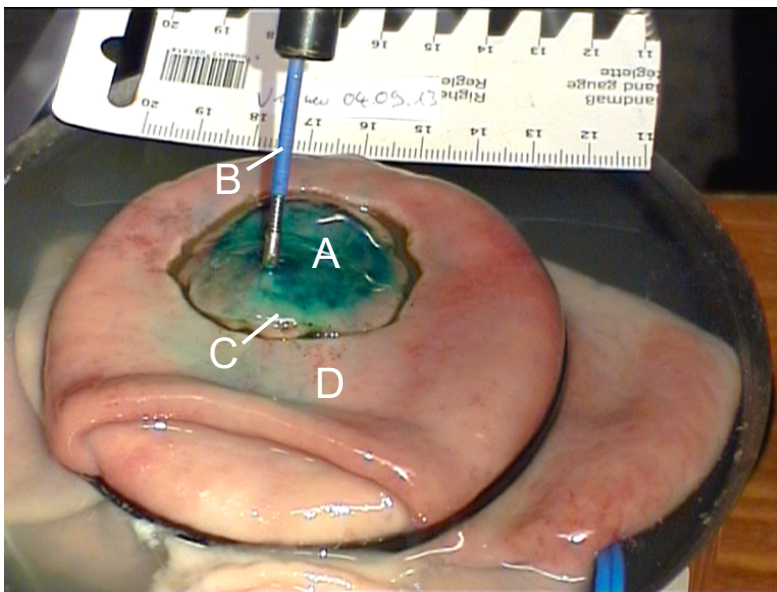


**Abbildung 2.9 Zirkuläre Inzision am Planarphantom.** Um das artifizielle Adenom (A) herum wurde mit einem Needle-Knife (B) die Mukosa und Submukosa HF-chirurgisch durchtrennt. HF-Parameter: Auto Cut 200 W, Effekt 2.

Dabei kam es darauf an, die Mukosa – einschließlich Muscularis mucosae – möglichst vollständige ohne Verletzung der Muscularis propria zu durchtrennen. Die Erreichung dieses Ziels wurde parallel, bzw. – sofern nicht gleich ersichtlich – auch unter Zuhilfenahme einer Pinzette, visuell kontrolliert. In jedem Fall wurde vor der anschließenden sekundären submukösen Injektion die Vollständigkeit der zirkulären Inzision entlang des gesamten Schnitttrandes mithilfe einer Pinzette kontrolliert, um eine Verfälschung der Resektionsergebnisse durch unzureichende zirkuläre Inzision auszuschließen. Als HF-Generator wurde ein ICC 350 (ERBE Elektromedizin GmbH, Tübingen) mit den Einstellungen Auto Cut 200 W, Effekt 2 verwendet [33]. Nur in denjenigen seltenen Fällen, in denen unter diesen Einstellungen kein HF-chirurgischer Schnitt möglich war, wurde auf Effekt 3 umgeschaltet, was dann zum gewünschten Erfolg führte.

### 2.3.2.3 Sekundäre submuköse Injektion

Bei der sekundären submukösen Injektion wurde mit denselben Instrumenten, wie bei der primären submukösen Injektion (siehe Kapitel 2.3.2.1), in das künstliche Adenom von oben und seitlich eingestochen und so viel Flüssigkeit injiziert, dass sich das gesamte Adenom im Vergleich zur umgebenden Mukosa hervorhob [79,102] (sog. „Tafelbergphänomen, siehe auch Abbildung 4.3 in der Diskussion). Hierbei sollte sich eine möglichst prominente Kante an der Grenze zur umgebenden, von der Läsion separierten Mukosa ausbilden (siehe Abbildung 2.10).

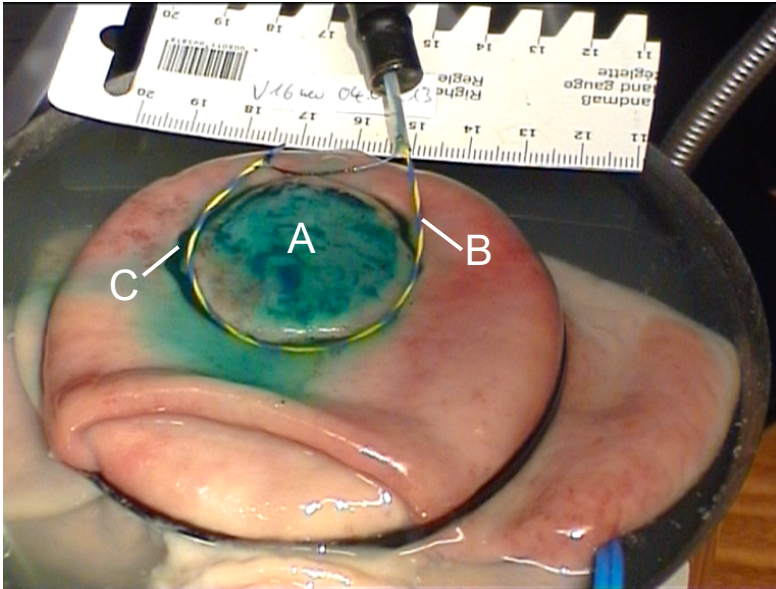


**Abbildung 2.10 Sekundäre submuköse Injektion am Planarphantom.** In das künstliche Adenom (A) wurde mit einer endoskopischen Kanüle (B) Flüssigkeit injiziert und dadurch von der Muscularis propria angehoben, sodass sich eine Kante (C) an der Grenze zur umgebenden, von der Läsion separierten Mukosa (D) ausbildete.

In Kombination mit der zirkulären Inzision bildete sich so ein Graben und ein Widerlager, in dem das anschließend platzierte Instrument zu liegen kommt und seine Angriffsfläche für die Resektion findet [79].

### 2.3.2.4 Applikation

Im nächsten Schritt wurde die maximal geöffnete konventionelle Schlinge bzw. das neue Instrument um das elevierte Adenom herum platziert und langsam zugezogen (siehe Abbildung 2.11).

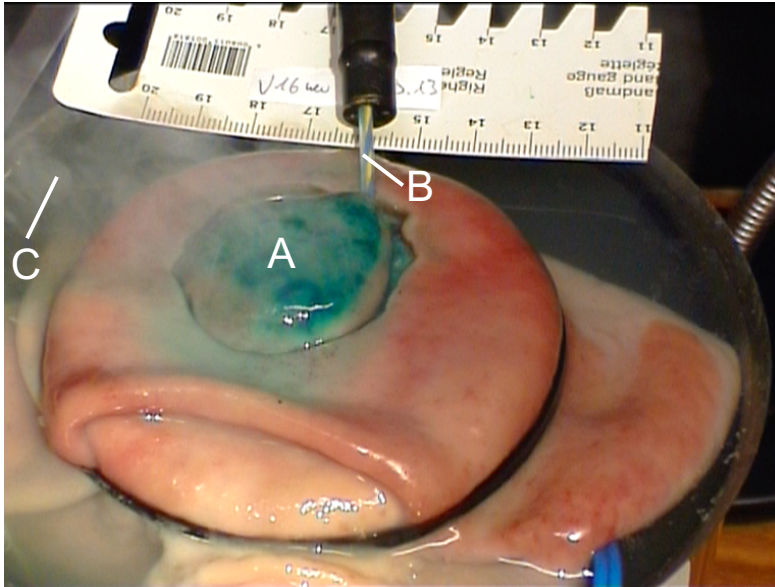


**Abbildung 2.11 Applikation am Planarphantom.** Um das künstliche Adenom (A) wurde das Resektionsinstrument Typ B (B) platziert und anschließend zugezogen. Dabei kommt sie in dem in Mukosa und Submukosa hineingeschnittenen Graben (C) zu liegen.

Die Vorgabe war, das Resektionsinstrument im ersten Anlauf um das elevierte Adenom fest zuzuziehen und vollständig zu umfassen. Geling dies auch nach sechs Anläufen nicht zufriedenstellend, wurde mit der Pinzette nachgeholfen. Dieses Vorgehen ergab sich aus der Definition der Qualitätskriterien für eine erfolgreiche Applikation (siehe Kapitel 2.4.1.1) und sollte auch bei gescheiterter Applikation die Untersuchung der nachfolgenden Resektion ermöglichen. Zur Optimierung der Applikation wurde das Instrument ggf. rotiert und das Endoskop in allen Bewegungsachsen manipuliert.

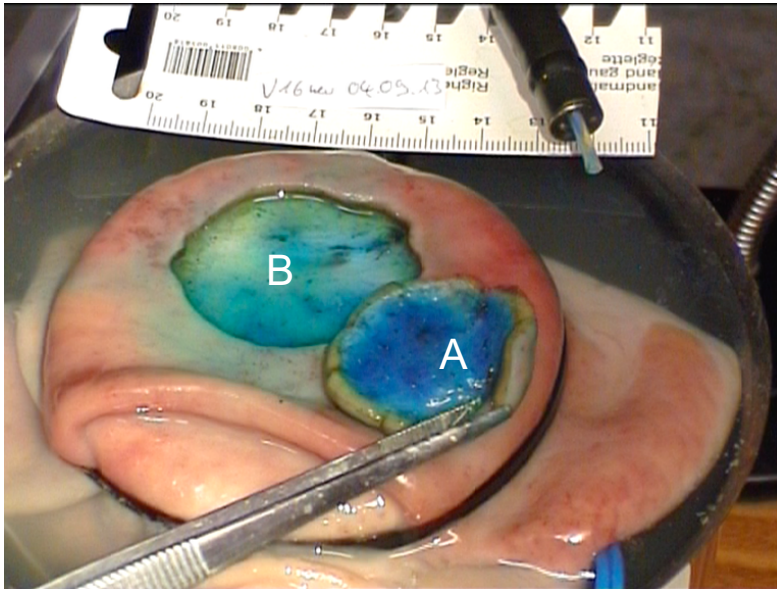
### 2.3.2.5 HF-chirurgische Resektion

Nach erfolgreicher Applikation wurde das jeweilige Instrument unter kontinuierlichem HF-Stromfluss [33] langsam, das heißt über einen Zeitraum von ca. 15 Sekunden, geschlossen (siehe Abbildung 2.12).



**Abbildung 2.12 HF-chirurgische Resektion am Planarphantom.** Das artifizielle Adenom (A) wird durch langsamen Schluss des Resektionsinstruments Typ B (B) unter kontinuierlichem HF-Stromfluss reseziert. Hierbei bewegt sich der Schneidedraht des Instruments in der tiefen Submukosa in unmittelbarer Nähe der Muscularis propria. Durch die schlagartige Erwärmung der zuvor injizierten Flüssigkeit entweicht der links im Bild erkennbare Wasserdampf (C).

Hierbei wurde das Endoskop in dem Maße, wie sich das Instrument verkürzte, nachgeführt, um einen ungleichmäßigen Zug auf das Gewebe zu vermeiden und somit möglichst einen über alle Bereiche des artifiziellen Adenoms gleichmäßigen Schnitt zu erreichen. Dadurch bewegte sich der Schneidedraht des Instruments in der tiefen Submukosa in unmittelbarer Nähe der Muscularis propria durch das Gewebe und der Spanndraht hielt im Falle des neuen Instruments die Schnittebene. Am HF-Generator (ICC 350 von ERBE Elektromedizin GmbH, Tübingen) wurden die Parameter Auto Cut 200 W, Effekt 3 eingestellt [33]. Daraufhin wurden das Resektat mit einer Pinzette abgehoben und das Ergebnis anhand der in Kapitel 2.4.1 beschriebenen Qualitätskriterien begutachtet (siehe Abbildung 2.13) und dokumentiert.



**Abbildung 2.13 Präsentation des Resektats am Planarphantom.** Der Großteil der mit Methylenblau angereicherten Submukosa wurde mit dem artifizierten Adenom (A) entfernt, es verbleibt eine dünne Schicht Submukosa als homogene Resektionsfläche (B) auf der Muscularis propria des Patches.

### 2.3.3 Fixierung und histologische Aufarbeitung der Präparate

Im Anschluss an die Resektion wurde das Resektat und der Patch in Formaldehydlösung 4 % fixiert. Hierfür wurden zunächst der Patch mit einem Abstand zum Resektionsrand rundherum von ca. 1 cm zugeschnitten und gemäß der üblichen Vorgehensweise [21] sowohl Patch als auch Resektat mit Nadeln auf Styropor-Platten aufgespannt. Aus den in Formaldehyd fixierten Präparaten wurden ca. 3 mm breite Streifen aus der Mitte der Präparate herausgeschnitten und für die klassische Einbettung und HE-Färbung [21,94] im Institut für Pathologie in den dafür vorgesehenen Gewebekassetten verschlossen (siehe Abbildung 2.14).



**Abbildung 2.14 Vorbereitung der histologischen Untersuchung.** Nach der Fixierung von Resektat (A) und Patch (B) (links) in Formaldehydlösung 4 % werden aus der Mitte ca. 3 mm breite Streifen geschnitten (Mitte) und in Gewebekassetten verschlossen (rechts).

## 2.4 Messmethoden und Messparameter

Während und nach der Durchführung der Versuche wurden die jeweils verwendeten Instrumente und das betroffene Gewebe unter mehreren Gesichtspunkten untersucht und verschiedene Parameter erhoben. Die Art und Weise dieser Erhebungen soll im Folgenden dargestellt werden.

### 2.4.1 Qualitätskriterien zur makroskopischen Beurteilung der Resektionsinstrumente

Es wurden fünf verschiedene makroskopisch beobachtbare Qualitätskriterien definiert, anhand derer sich die konventionelle Schlinge und das neue Instrument vergleichen lassen: Applikation, Anschnitt, Durchschnitt, En-bloc-Resektion und Schädigung von umliegendem Gewebe. Für jedes Qualitätskriterium erfolgte die Benotung auf einer Skala 1 – 5, mit der sich eine Abstufung der unterschiedlichen Leistungen vornehmen ließ. Während und nach jedem Durchgang wurde das jeweils verwendete Instrument gemäß diesen Qualitätskriterien neu beurteilt.

#### 2.4.1.1 Applikation

Die Applikation des Instruments über das artifizielle Adenom wurde danach bewertet, wie viele Anläufe benötigt wurden, bis ein festes Zuziehen und Umfassen gelang. Wurde dieses Ziel mittels einer reinen Manipulation durch das En-



doskop auch nach sechs Fehlversuchen nicht erreicht, wurde mit einer Pinzette manuell nachgeholfen (siehe Abbildung 3.8 Applikation der konventionellen Schlinge mit manueller Hilfe). Die Noten wurden definiert als: Festes Zuziehen und Umfassen gelingt ...

**Note    Bedeutung**

- 1    ... nach 1 – 2 Anläufen
- 2    ... nach 3 – 4 Anläufen
- 3    ... nach 5 – 6 Anläufen
- 4    ... nur mit manueller Hilfe
- 5    ... gar nicht

**2.4.1.2    *Anschnitt***

Der Anschnitt mit dem Instrument wurde danach bewertet, wie lang die Verzögerung zwischen Betätigung des Fußschalters zur Aktivierung des HF-Stroms und Zündung der Lichtbögen war bzw. ob es überhaupt zu einer Zündung der Lichtbögen kam. Die Verzögerung wurde nachträglich anhand der Video- und Audioaufzeichnungen der Versuche ermittelt. Die Noten wurden definiert als:

**Note    Bedeutung**

- 1    < 1 sek nach Betätigung des Fußschalters
- 2    1 – 2 sek nach Betätigung des Fußschalters
- 3    2 – 3 sek nach Betätigung des Fußschalters
- 4    > 3 sek nach Betätigung des Fußschalters
- 5    kein Anschnitt

**2.4.1.3    *Durchschnitt***

Der Durchschnitt mit dem Instrument wurde danach bewertet, ob und wie oft es zu ungewollten Schnittunterbrechungen kam bzw. ob überhaupt ein Durchschnitt möglich war. Die Noten wurden definiert als:

**Note    Bedeutung**

- 1    ohne ungewollte Schnittunterbrechung
- 2    mit 1 ungewollter Schnittunterbrechung
- 3    mit 2 ungewollten Schnittunterbrechungen
- 4    mit > 2 ungewollten Schnittunterbrechungen
- 5    nicht möglich

**2.4.1.4    *En-bloc-Resektion***

Der Erfolg der En-bloc-Resektion mit dem Instrument wurde danach bewertet, wie viel Prozent der Fläche des Adenoms in einem Stück entfernt werden konnten. Die Flächen wurden nachträglich anhand der Foto- und Videoaufzeichnungen der Versuche mit der Software ImageJ ermittelt. Die Noten wurden definiert als:

**Note    Bedeutung**

- 1    zu 100 % entfernt
- 2    zu 90 % entfernt
- 3    zu 80 % entfernt
- 4    zu 70 % entfernt
- 5    zu < 70 % entfernt

**2.4.1.5    *Schädigung von umliegendem Gewebe***

Die Schädigung von umliegendem, also nicht zum Adenom gehörendem Gewebe durch das Instrument wurde danach bewertet, wie groß die Fläche von unabsichtlich eingeschnittenem oder sichtbar koaguliertem Gewebe war. Die Flächen wurden nachträglich anhand der Foto- und Videoaufzeichnungen der Versuche mit der Software ImageJ ermittelt. Die Noten wurden definiert als:

**Note    Bedeutung**

- |   |  |
|---|--|
| 1 | keine sichtbaren Schädigungen von umliegendem Gewebe |
| 2 | in der Summe $< \frac{1}{2} \text{ cm}^2$            |
| 3 | in der Summe $\frac{1}{2}$ bis $1 \text{ cm}^2$      |
| 4 | in der Summe 1 bis $1\frac{1}{2} \text{ cm}^2$       |
| 5 | in der Summe $>1\frac{1}{2} \text{ cm}^2$            |

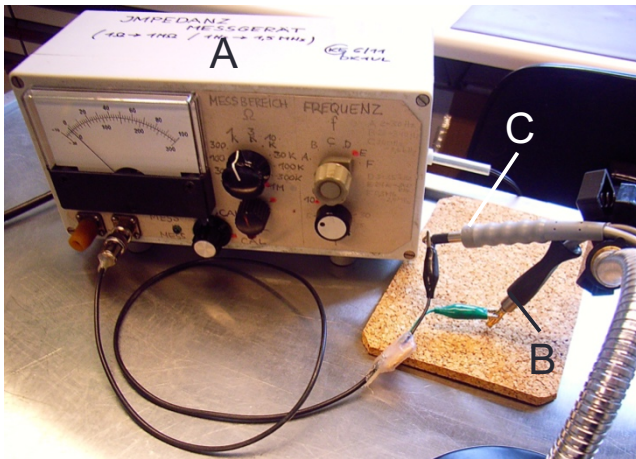
**2.4.2 Messparameter**

Bei jedem Versuchsdurchgang wurden die Parameter Impedanz, Gewebeerwärmung, Volumina der submukösen Injektionen und Versuchsdauer ermittelt.

**2.4.2.1 Impedanz**

Die Impedanz zwischen Instrument und Gewebe ist ein wichtiger Parameter bei der verzögerungsarmen Zündung von Lichtbögen. Lichtbögen zünden erst ab einer Spitzenspannung  $U_{\text{Spitze}}$  von ca. 200 V. Da handelsübliche HF-Generatoren, wie z.B. der ICC 200 oder ICC 350 (ERBE Elektromedizin GmbH, Tübingen), nur eine beschränkte Stromstärke  $I$  liefern können, muss nach dem ohmschen Gesetz  $U = R \cdot I$  der Widerstand  $R$  bzw. die Impedanz  $Z$  möglichst hoch sein, um die erforderliche Spitzenspannung  $U_{\text{Spitze}}$  zu erreichen. Eine hohe Impedanz begünstigt also eine geringe Anschnittsverzögerung und reduziert damit eine unnötige Erwärmung des Gewebes [33] (siehe auch Kapitel 1.5.2 HF-chirurgische Grundlagen).

Um die Impedanz zwischen Instrument und Gewebe zu messen, wurden nach der Applikation – also direkt vor der Resektion – die an das Instrument und an die Neutralelektrode angeschlossenen Kabel mit dem Impedanzmessgerät verbunden und gemessen (siehe Abbildung 2.15). Hierfür kam ein in unserer Arbeitsgruppe konstruiertes [100] und vor den eigentlichen Messungen ausgiebig getestetes, spezielles Impedanzmessgerät zum Einsatz (siehe Kapitel 3.3.2 Messung der Impedanz).



**Abbildung 2.15** Impedanzmessgerät (A) aus unserer Arbeitsgruppe mit angeschlossenen Schlingenkabel (B) und Neutralelektrodenkabel (C).

#### 2.4.2.2 Erwärmung

Eine Erwärmung des Gewebes über 42 °C kann das Gewebe schädigen. Dies kann zu unerwünschten Artefakten in dem Präparat bzw. *in vivo* zu einer Perforation des Organs führen und ist daher so weit wie möglich zu begrenzen [32]. Bei den Versuchen wurde die oberflächliche Gewebetemperatur des Adenoms mit einem Infrarotthermometer (Modell ST-8838, ELV AG, Leer) vor und während der Resektion gemessen. Die Erwärmung des Gewebes ( $\Delta T$ ) durch die Resektion wurde dann als Differenz zwischen der Temperatur unmittelbar vor der Resektion und der maximalen gemessenen Temperatur während der Resektion ermittelt. Das Infrarotthermometer wurde dafür auf das Zentrum des artifiziellen Adenoms ausgerichtet, auf Dauermessung gestellt und die Anzeige parallel mit den Versuchsabläufen kontinuierlich auf Video aufgezeichnet. Aus den Aufzeichnungen wurden anschließend die benötigten Messungen ausgelesen.

#### 2.4.2.3 Submuköse Injektionsvolumina

Es finden sich zwar nur selten präzise Angaben zu Injektionsvolumina in der Literatur [103], die für einen Vergleich herhalten könnten. Aber zur besseren Vergleichbarkeit mit zukünftigen Untersuchungen erfolgte dennoch eine Protokollierung der Injektionsvolumina der primären und sekundären submukösen Injektion.

#### **2.4.2.4 Versuchsdauer**

Die Versuchsdauer wurde definiert als Zeit zwischen dem Beginn der primären submukösen Injektion und dem Ende der Resektion. Sie wurde bei jedem Durchgang erfasst.

#### **2.4.3 Mikroskopische Beurteilung der thermischen Schädigung**

Um zu unterscheiden, ob sich die jeweilige Verwendung des neuen Instruments bzw. der konventionellen Schlinge auf das Ausmaß der thermischen Schädigung des Gewebes auswirkt, wurde das Gewebe histologisch untersucht.

In der Polarisationsmikroskopie macht man sich die Tatsache zunutze, dass intaktes Kollagen doppelbrechende Eigenschaften aufweist, die es nach hitzebedingter Denaturierung verliert [58,104,105]. Intaktes Kollagen im unbeschädigten Gewebe hebt sich leuchtend vom dunklen Hintergrund ab, während thermisch geschädigtes Gewebe schwächer bzw. gar nicht leuchtet.

Es wurden polarisationsmikroskopische Fotografien der histologischen Schnitte erstellt, um deren Helligkeit anschließend quantitativ auszuwerten (siehe Kapitel 2.3.3 Histologische Aufarbeitung der Präparate und Abbildung 4.8 Polarisationsmikroskopische Fotografien). Von den Patch-Präparaten wurden jeweils der Rand rechts, die Mitte und der Rand links fotografiert, von den kleineren Resektat-Präparaten jeweils die rechte und linke Hälfte.

Für die quantitative Auswertung wurden zunächst auf den Fotos jeweils repräsentative rechteckige Ausschnitte der Schichten Submukosa, Muscularis propria und Serosa (Patch) bzw. der Submukosa (Resektat) ausgewählt. Sodann wurden mithilfe der Software ImageJ die Helligkeitswerte der Pixel in den Ausschnitten bestimmt (gemäß der RGB-Skala theor. Minimum 0, theor. Maximum 255). Für alle Werte eines Ausschnitts wurde der Median der Werte ermittelt (Statistische Auswertung mit JMP-Statistiksoftware) und von diesem Median zur Berücksichtigung des Hintergrundrauschens ein Wert von 61 abgezogen, da dieser Wert zuvor als Durchschnittswert für das Hintergrundrauschen ermittelt wurde. So ergaben sich eine Datensammlung mit je einem Helligkeitswert pro

Ausschnitt oder anders gesagt: pro Patch je 3 Werte für jede der 3 Schichten und pro Resektat je 2 Werte.

#### **2.4.4 Experten-Evaluation des neuen Instruments am Magenphantom**

Externe Experten, die sich durch langjährige Erfahrung in der interventionellen Endoskopie auszeichnen, wurden zu mehreren Workshops eingeladen und testeten das neue Resektionsinstrument am Magenphantom (siehe Kapitel 3.4.2 Magenphantom). Dabei standen ihnen alle drei Typen A, B und C des Resektionsinstruments zur Verfügung (für Merkmale der Typen siehe Kapitel 2.3.2). Für die submuköse Injektion kam wieder Glucoselösung mit Methylenblau und die Sclerotherapy Needle zum Einsatz (für jeweilige Spezifikationen siehe Kapitel 2.3.2.1). Zirkuläre Inzisionen wurden entweder mit dem Hook-Knife KD-620LR (Ø 2,8 mm, Länge 165 cm, Messerlänge 4,5 mm, Hakenlänge 1,3 mm, Olympus Medical Systems Corp., Tokyo, Japan) oder mit einem Prototyp für die zirkuläre Inzision aus unserer Arbeitsgruppe [20,106] durchgeführt. Diese Interventionen wurden auf Video aufgezeichnet und nachträglich anhand der in Kapitel 2.4.1 vorgestellten Qualitätskriterien für Resektionsinstrumente und weiterer Parameter, wie Magenareal, Mukosarelief, Größe der artifiziellen Adenome und Dauer der Intervention ausgewertet. Ein besonderes Augenmerk wurde auf den Umgang der Teilnehmer mit dem für sie bis dahin unbekanntem Instrument gelegt, um Fehlerquellen in der Anwendung desselben zu identifizieren.

## **2.5 Dokumentation**

Die Versuche wurden multimedial dokumentiert, um auch nachträglich eine präzise Auswertung zu ermöglichen. Hierzu gehörten neben schriftlichen Protokollen Fotografien, analoge und digitale Video- und Audioaufzeichnungen (siehe Abbildung 2.7), z.T. gleichzeitig aus mehreren Perspektiven und zur Aufbereitung und Auswertung des Videomaterials ein Videoschnitt (siehe Kapitel 2.5.3).



### **2.5.2 Fotografie**

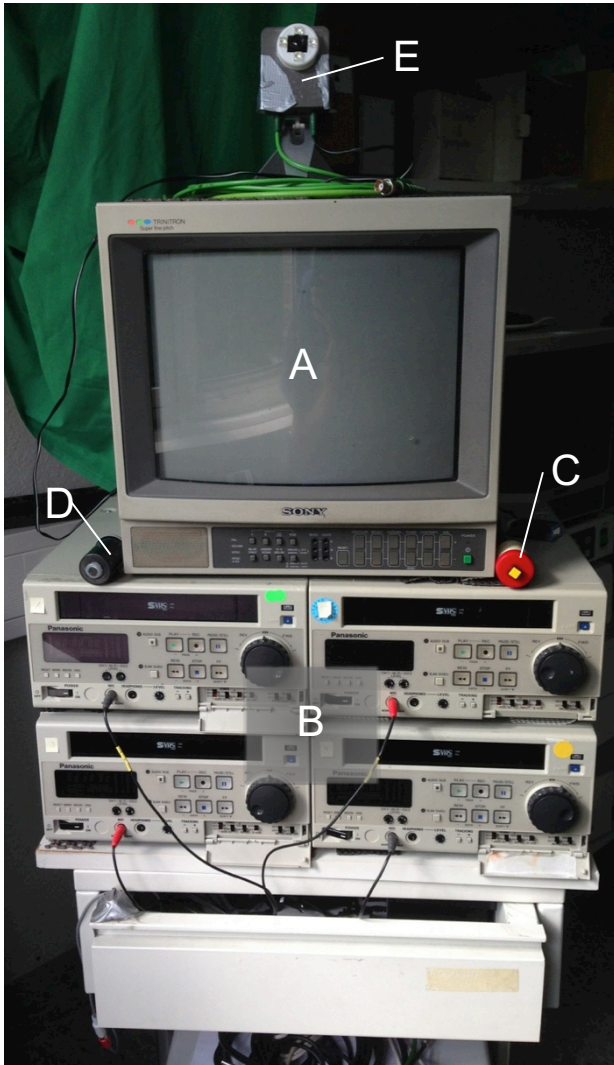
Zur Dokumentation des Phantombaus, des Versuchsaufbaus und der einzelnen Schritte der Versuchsdurchführung wurden digitale Fotografien angefertigt. Bei den in Kapitel 2.3.2 beschriebenen Versuchen zum Vergleich der konventionellen Schlinge mit dem neuen Instrument wurden vor und nach der primären submukösen Injektion, der zirkulären Inzision, der sekundären submukösen Injektion, der Resektion und der histologischen Aufbereitung standardisierte Fotografien gemacht. Hierbei kamen wahlweise eine Caplio R1V oder die Kamera des Apple iPhone 5 zum Einsatz.

### **2.5.3 Videografie**

Zur Aufzeichnung der Versuche am Planarphantom und am Tubulärphantom wurden mehrere Videokameras verwendet. Bei den in Kapitel 2.3.2 beschriebenen Versuchen zum Vergleich der konventionellen Schlinge mit dem neuen Instrument war eine MiniDV-Kamera (Modell VL-Z7, Sharp Corporation, Japan) auf das Versuchsgeschehen am Planarphantom gerichtet, während eine abteilungseigene „Minikamera“ die Temperaturmessung des Infrarotthermometers (siehe Kapitel 2.4.2.2) und ein Mikrofon die Ansagen sowie die Signaltöne des HF-Generators aufzeichneten. Die Aufnahme erfolgte z.T. auf digitale MiniDV-Bänder, z.T. auf analoge S-VHS-Bänder.

Zur Aufzeichnung von Bild und Ton der Versuchsabläufe sowie zur Auswertung des gewonnenen Videomaterials wurde zu Beginn des Projektes ein Videoturm zusammengestellt [100]. Er ist geeignet, bis zu vier Bildquellen gleichzeitig zu verarbeiten, d.h. darzustellen, aufzuzeichnen und abzuspielen (siehe Abbildung 2.17). Der Turm bietet darüber hinaus die Möglichkeit, Zusatzgeräte zur Tonaufnahme, zur Zeiteinblendung, zur Darstellung eines Testbilds oder zu Digitalisierung anzuschließen.





**Abbildung 2.17 Videoturm** mit Monitor (A), vier Videorekordern (B, Panasonic AG-MD835E), elektronischer Aufnahmestarter (C), Mikrofon (D) und Raumkamera (E).

Der Monitor besitzt vier Video- und Audioeingänge, die jeweils die Signale der vier Videorekorder bzw. vier Bildquellen darstellen. Die vier Videorekorder liefern die Bildsignale für den Monitor bzw. geben die Bildsignale aus den angeschlossenen Bildquellen an den Monitor weiter. Als Bildquellen wurden insbesondere Videokameras und Endoskope verwendet. Zum synchronen Beginn bzw. Pause der Aufnahme an allen verwendeten Videorekordern wurde ein elektronischer Aufnahmestarter mit Verbindung zu allen Videorekordern verwendet. Ein Mikrofon mit Anschluss an alle Videorekorder nimmt gesprochene Versuchsnamen, Dialoge oder Umgebungsgeräusche auf. Die Stromversorgung wurde so gestaltet, dass mit einem Schalter alle Geräte des Videoturms gleichzeitig ein- oder ausgeschaltet werden.

Für die Extraktion von Standbildern und zur Zusammenfassung und Demonstration von Versuchsergebnissen kamen verschiedene Videoschnittsysteme und -programme zum Einsatz. Zu nennen sind das Casablanca Videoschnittsystem (MacroSystem GmbH, Witten), das Videoschnittprogramm iMovie (Version 9.0.9, Apple Inc., Cupertino, USA) und die Software VLC Media Player (Version 2.2.1, VideoLAN Association) sowie QuickTime Player (Version 10.4, Apple Inc., Cupertino, USA).

### **2.6 Statistische Auswertung**

Für die statistische Auswertung und grafische Darstellung der Ergebnisse wurde die Software JMP benutzt (Version 11.2, SAS Institute Inc., Cary, USA). Für alle Auswertungen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0,05$  angenommen. Bei Testungen auf Signifikanz galt die Nullhypothese, dass sich die Mittelwerte beider Gruppen nicht unterscheiden.

Für die Ergebnisse der Versuche am Planarphantom (siehe Kapitel 3.3) erfolgte zunächst eine Auswertung der Merkmale getrennt nach Magenareal. Die Merkmale von  $n_{\text{Fundus}} = 5$  Versuchen und  $n_{\text{Korpus}} = 5$  Versuchen innerhalb der Untersuchungsgruppe mit dem neuen Instrument wurden durch einen 2-Stichproben t-Test verglichen. Ebenso wurden die Merkmale von  $n_{\text{Fundus}} = 4$  Versuchen und  $n_{\text{Korpus}} = 5$  Versuchen innerhalb der Untersuchungsgruppe mit der konventionellen Schlinge durch einen 2-Stichproben t-Test verglichen. Da sich die Merkmale nicht signifikant unterschieden, wurde die Nullhypothese nicht abgelehnt und folgerichtig auf eine getrennte Auswertung nach Magenareal verzichtet.

Sofern das Skalenniveau der Daten der Verhältnisskala entsprach, erfolgten die Testung auf Normalverteilung und die Einschätzung der Anpassungsgüte mittels Shapiro-Wilk-W-Test. Hierbei wurden die Daten für das neue Resektionsinstrument und für die konventionelle Schlinge getrennt behandelt. Da bei dem Shapiro-Wilk-W-Test die Nullhypothese besagt, dass die Daten aus der Normalverteilung stammen, kann bei p-Werten  $> 0,05$  für beide Untersuchungsgruppen von einer Normalverteilung ausgegangen werden. War dies der Fall, wur-

den von beiden Untersuchungsgruppen die Mittelwerte berechnet und die Daten durch einen 2-Stichproben t-Test verglichen.

Da bei der Auswertung nach Qualitätskriterien das Skalenniveau der Daten der Ordinalskala („Schulnoten“) entspricht und da die Anzahl an Versuchen begrenzt war, waren eine Testung auf Normalverteilung oder Signifikanz, eine Berechnung von Mittelwerten und die Darstellung der Daten mittels Boxplot nicht zielführend [107]. Stattdessen wurde die Verteilung der Daten in ihrer jeweiligen Häufigkeit dargestellt (siehe Kapitel 3.3.1).

Die Ergebnisse der mikroskopischen Beurteilung der thermischen Schädigung wurden aufgrund der begrenzten Probenanzahl und der inhaltlichen Verbundenheit vieler Werte eines Patches bzw. Resektats nicht auf Verteilung und Signifikanz untersucht [107]. Sie wurden stattdessen in Kapitel 3.3.5 grafisch dargestellt und anhand einer linearen Regressionsanalyse verglichen.

Auch die Ergebnisse der Experten-Evaluation des neuen Instruments (siehe Kapitel 3.5) wurden zunächst dahingehend untersucht, ob sich die Notenbewertung und die Interventionszeiten für unterschiedliche Adenomgrößen, Instrumente, Magenareale oder Mukosareliefs unterscheiden. Da hier kein auffälliger Unterschied erkennbar wurde, wurde auf eine getrennte Auswertung nach den genannten Kriterien verzichtet, also die Notenbewertung bzw. Zeiten aller Interventionen zusammengefasst. Wie oben erläutert, wurde für die Notenbewertung deren Verteilung angegeben. Für die Interventionszeiten wurde aufgrund schiefer Verteilung und großer Spannweite der Werte statt dem Mittelwert der Median angegeben.

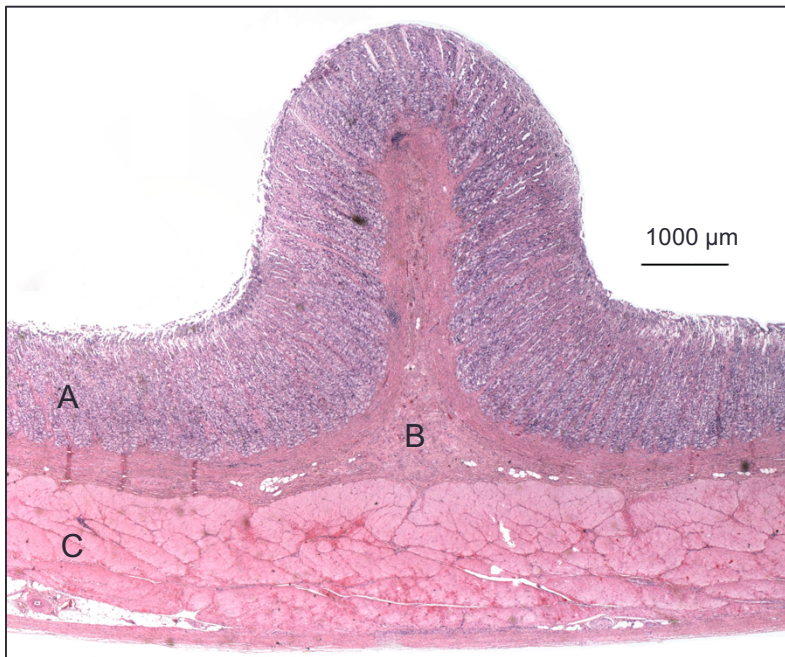
## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Ergebnisse der Untersuchung der anatomischen Schichtverhältnisse von Falten im Gastrointestinaltrakt**

Der grundsätzliche Wandaufbau der Organe des Gastrointestinaltrakts besteht von innen nach außen aus Mukosa inklusive Muscularis mucosae, Submukosa, Muscularis propria und Serosa (zu Details siehe Kapitel 1.2 Anatomische Grundlagen). Ein optimaler Schnitt soll direkt oberhalb der Muscularis propria in der Submukosa erfolgen. So wird einerseits möglichst vollständig die entartete Mukosa aus dem Patienten entfernt und für die pathohistologische Untersuchung gewonnen, andererseits bleibt die Integrität der Organwand intakt. Daher wurde speziell die Morphologie dieser Schichten und der beteiligten Gefäße genauer untersucht – insbesondere im Hinblick auf ihren Verlauf unter Falten.

#### **3.1.1 Morphologie der Submukosa**

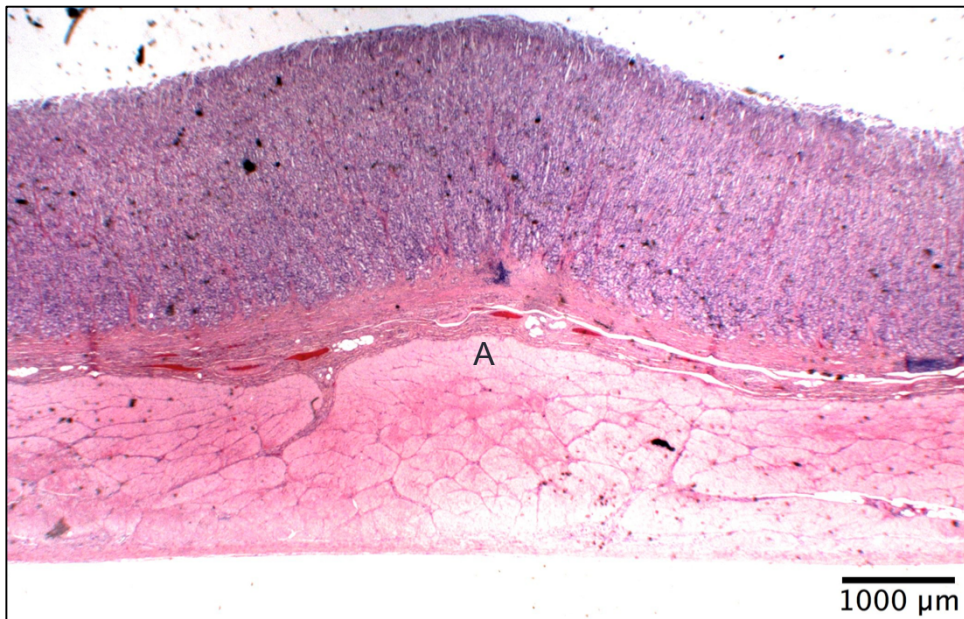
Die Submukosa zeigt sich als durchgehendes Band in der Magenwand. Sie zieht sich bis in die Spitzen der Falten hinein. Insbesondere das Dreieck zwischen auf- und absteigendem Schenkel der Falte und der darunterliegenden Muscularis propria ist großzügig von Submukosa ausgefüllt. Diese Beobachtungen gelten sowohl für den Korpus (siehe Abbildung 3.1) als auch für den Fundus (siehe Abbildung 4.2 in der Diskussion).



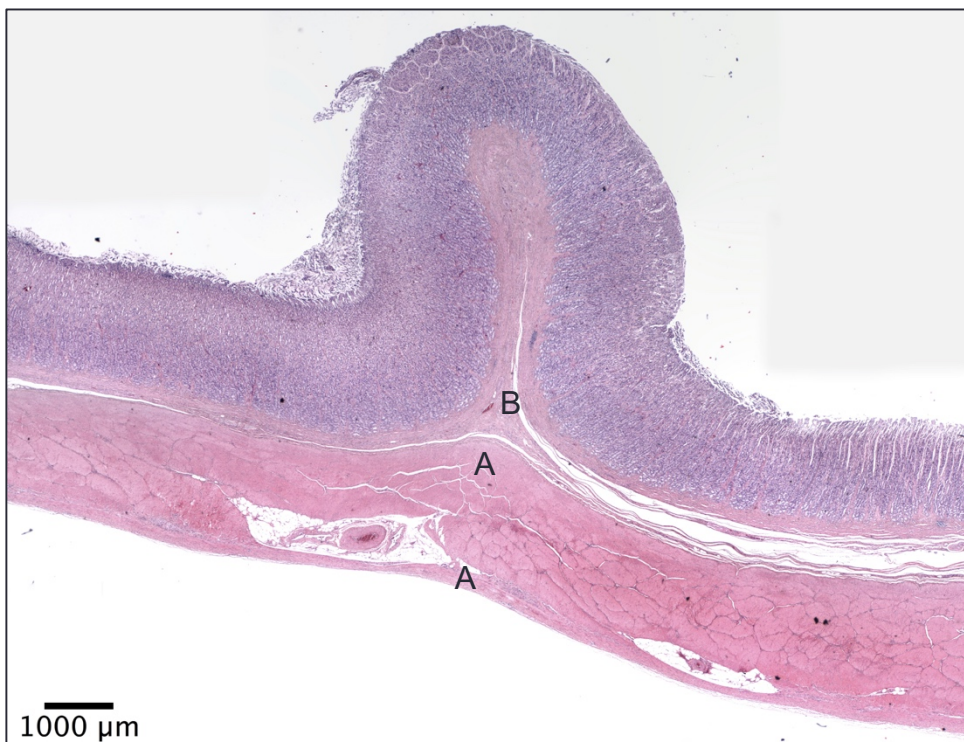
**Abbildung 3.1 Korpuspräparat mit Falte;** Darstellung von Mukosa (A), Submukosa (B) und Muscularis propria (C). Die Falte wird durch Ausstülpung von Mukosa und Submukosa gebildet. Schnittdicke 2,5 µm, HE-Färbung

### 3.1.2 Morphologie der Muscularis propria

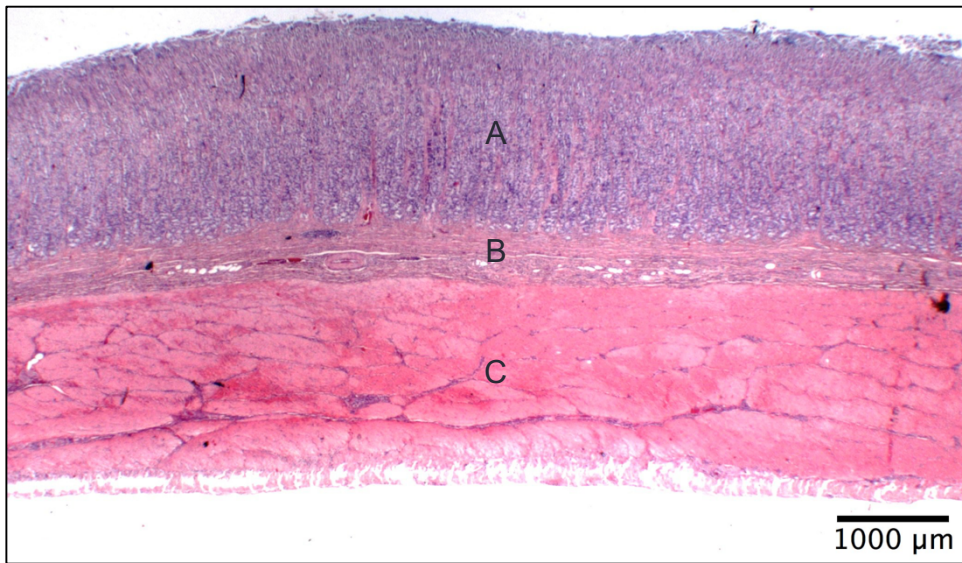
Im Korpus bestehen Falten in der überwiegenden Mehrzahl ausschließlich aus Ausstülpungen der Submukosa. Es ist keine Verdickung der Muscularis propria erkennbar. Nur in einem von zehn Präparaten wölbte sich die Muscularis propria um 25 % (bezogen auf die Dicke von Mukosa und Submukosa) in die Falte hinein (siehe Abbildung 3.2). In zwei Fällen zeigte sich unter der Falte eine Welle im Verlauf der Muscularis propria (siehe Abbildung 3.3). Im Fundus ergab sich ein ähnliches Bild: In drei der vier Präparate mit Falten bestand die Falte ausschließlich aus Submukosa. Im vierten Präparat jedoch war die Muscularis propria zu gleichen Teilen wie die Submukosa an der Faltenbildung beteiligt (siehe Abbildung 4.1 in der Diskussion). Insgesamt zeigt damit die Muscularis propria unter Falten nahezu dieselbe Morphologie, wie unter planen Mukosaarealen (siehe Abbildung 3.4).



**Abbildung 3.2 Korpuspräparat mit kleiner Falte;** leichte Vorwölbung (A) (um 25 % bezogen auf die Dicke von Mukosa und Submukosa) der Muscularis propria in die Falte hinein. Schnittdicke 2,5 µm, HE-Färbung



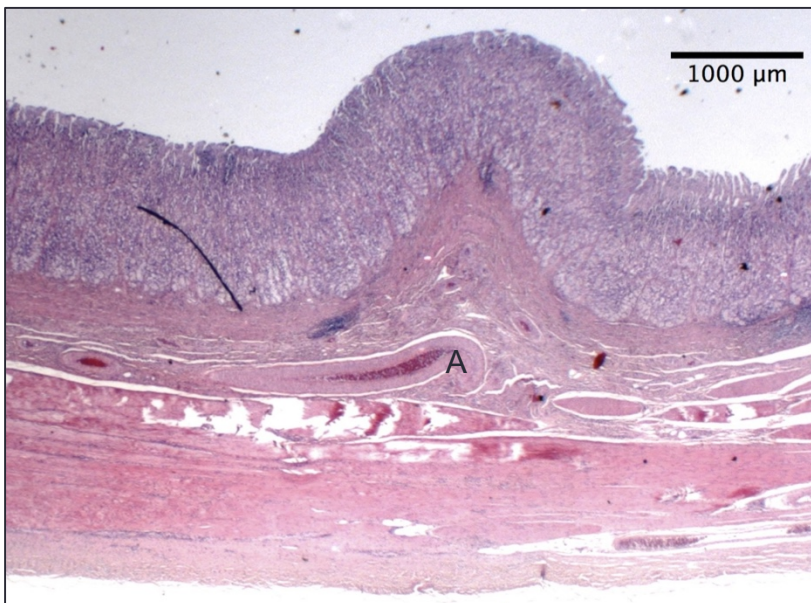
**Abbildung 3.3 Korpuspräparat mit Falte;** Wellenbildung (A) im Verlauf der Muscularis propria unter der Falte, Anschnitt eines Blutgefäßes an der Basis der Falte (B). Schnittdicke 2,5 µm, HE-Färbung



**Abbildung 3.4 Korpuspräparat mit planer Mukosa (A), Submukosa (B) und Muscularis propria (C).** Schnittdicke 2,5 μm, HE-Färbung

### 3.1.3 Morphologie der Gefäße

Es fiel auf, dass sowohl im Korpus als auch im Fundus in den Falten besonders viele und/oder besonders große Gefäße verlaufen (siehe Abbildung 3.3, Abbildung 3.5, Abbildung 4.1 und Abbildung 4.2). In vier von zehn Präparaten des Korpus und in drei von vier Präparaten des Fundus traf diese Beobachtung zu.



**Abbildung 3.5 Korpuspräparat mit Falte;** Anschnitt von Blutgefäßen an der Basis der Falte auf Höhe der Submukosa (A). Schnittdicke 2,5 μm, HE-Färbung

### **3.2 Ergebnisse der Testung eines neuen Resektionsverfahrens für große flache Läsionen**

Zu Beginn der Erprobungen des neuen Instruments war noch nicht klar, ob es überhaupt möglich ist, mit dem Instrument größere Läsionen *en bloc* abzutragen. Es war auch unklar, auf welche Weise Läsionen vorbereitet werden müssen, um das Instrument zuverlässig zu applizieren. In der Literatur sind über die letzten Jahrzehnte eine Vielzahl an Verfahren zur Schlingenresektion beschrieben worden (siehe Kapitel 1.5). Teil dieser Untersuchung war es, experimentell herauszufinden, welches Verfahren für die Anwendung des neuen Instruments geeignet ist. Hierfür wurden in der Arbeitsgruppe die vielversprechendsten Ideen ausgewählt und mit den Prototypen des Instruments erprobt [83,100].

Die Versuche wurden mit Prototypen des Resektionsinstruments Typ B durchgeführt, welche im Gegensatz zur Schneidedrahtlänge des fertigen Instruments (15 mm) eine Schneidedrahtlänge von 25 mm aufwiesen. Als Substrat wurden einfachere Varianten des Planarphantoms eingesetzt (siehe Kapitel 2.3.1.7 und Abbildung 3.6).





**Abbildung 3.6 Versuchsaufbau für die Testung eines Resektionsverfahrens für das neue Instrument** mit einfacher Variante des Planarphantoms (A), Endoskop (B), HF-Generator (C), Kameras für die Dokumentation (D), Videoturm (E) zur Aufzeichnung des Bild- und Tonmaterials und Endoskopturm (F).

Da bei den Versuchen keine histologischen Untersuchungen des Gewebes stattfanden, wurden auch Schweinemägen verwendet, die nach der Präparation (siehe Kapitel 2.1) tiefgefroren und erst kurz vor dem Einsatz wieder aufgetaut wurden.

### 3.2.1 Erste orientierende Versuche ohne zirkuläre Inzision

Bei diesen Versuchen ging es zunächst um die HF-chirurgischen Eigenschaften des neuen Instruments, also um Fragen wie: Wie verlaufen Anschnitt und Durchschnitt? Gibt es Verzögerungen oder Abbrüche des Schnittes? Hierfür war es zweckmäßiger, das Instrument mit der Hand zu führen, daher wurde auf den Einsatz eines Endoskops verzichtet. Eine submuköse Injektion zu Beginn einer Intervention ist seit jeher eine etablierte Standardprozedur zur Vermeidung von Komplikationen [4]. Daher wurden zunächst 0,9 % NaCl-Lösung gemischt mit Methylenblau (Verhältnis 40:1) unter das artifizielle Adenom injiziert

und das Instrument direkt angelegt, zugezogen und dabei versucht, das Gewebe en-bloc abzutragen. Auf die zirkuläre Inzision [10] wurde, wie bei der endoskopischen Polypektomie oder der klassischen EMR ([108] und Kapitel 1.5.1), zunächst verzichtet.

Es zeigte sich, dass sich die submuköse Injektionsflüssigkeit schnell wieder verflüchtigte, wodurch die Elevation absank. Die Applikation des Instruments gestaltete sich schwierig, da sie häufig von der elevierten Läsion abglitt, sodass zusätzliche Instrumente oder ein Finger zu Hilfe genommen werden mussten, um dies zu vermeiden. Nach erfolgreicher Applikation traten jedoch keine Verzögerungen oder Abbrüche bei Anschnitt oder Durchschnitt auf. Die Resektionsfläche zeigte sich homogen, ohne Zeichen starker thermischer Schädigung, wie Karbonisation oder starke Schrumpfung.

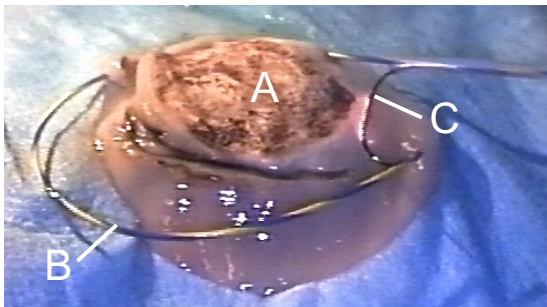
Hieraus konnte man schließen, dass das Grundprinzip des neuen Instruments, also die En-bloc-Resektion von großen Läsionen, ohne HF-chirurgische Probleme gut funktioniert. Allerdings waren Maßnahmen für eine erfolgreiche Applikation dringend notwendig. Die Wahl fiel hier auf die zirkuläre Inzision [10], da das Instrument in dem Graben der Inzision versenkt und – ohne abzugleiten – zugezogen werden kann. Es sollte versucht werden, die zirkuläre Inzision mit dem Instrument selbst durchzuführen, um diese üblicherweise sehr zeitaufwendige Prozedur abzukürzen und den Einsatz eines zusätzlichen Instruments zu vermeiden.

Um die Viskosität und damit die Verweildauer der Flüssigkeit im Gewebe zu erhöhen, wurde Glycerin in die submuköse Injektionsflüssigkeit gemischt [109].

### **3.2.2 Versuche mit dem neuen Instrument für die zirkuläre Inzision und Glycerinmischung als submuköses Injektionsmittel**

In den folgenden Versuchen wurde nach submuköser Injektion von Glycerinmischung (NaCl 0,9 % + Glycerin + Methylenblau im Verhältnis: 20:20:1) unter das artifizielle Adenom zunächst mehrmals der Schneidedraht des Instruments rings um das artifizielle Adenom angelegt und eingeschnitten (siehe Abbildung

3.7). Hierfür waren meist fünf bis zehn Ansätze nötig, um eine vollständige zirkuläre Inzision zu erreichen.



**Abbildung 3.7** Zirkuläre Inzision eines artifiziellen Adenoms (A) mit dem Resektionsinstrument Typ B (B) an einem einfachen Modell des Planarphantoms. Am Schneidedraht (C) sind die Lichtbögen zu erkennen, mit denen die Mukosa durchtrennt wird.

Die Prozedur wurde sowohl manuell, als auch mithilfe des Endoskops durchgeführt. Anschließend wurde das Instrument angelegt, zugezogen und das Gewebe *en bloc* abgetragen.

Es zeigte sich, dass für die submuköse Injektion viel Kraft benötigt wurde, um die visköse NaCl-Glycerin-Mischung durch die lange und dünne endoskopische Injektionsnadel zu drücken. Die Dauer der Elevation war im Vergleich zu Versuchen mit reiner blau gefärbter 0,9 % NaCl-Lösung kaum merklich verlängert. Auch der Ausfluss der Injektionsflüssigkeit aus einigen Injektionsstellen erfolgte ebenso rasch. In späteren Versuchen unserer Arbeitsgruppe wurde die Elevationsdauer noch einmal genauer untersucht. Dabei bestätigte sich dieses Ergebnis [110].

Die zirkuläre Inzision gelang bei manueller Führung des Instruments an allen Seiten der Läsion ohne Probleme. Bei Führung mit dem Endoskop war sie für einen erfahrenen Endoskopiker schwierig und relativ zeitaufwendig, aber prinzipiell machbar. Die Schnitte waren häufig unpräzise, viele Schnitte landeten neben der angestrebten Inzisionslinie. Die Tiefe der Schnitte war uneinheitlich, zwar nie zu tief, aber häufig zu flach. Dann verblieben kleine Gewebebrücken. Das Mukosaareal war also nicht vollständig bis in die Submukosa hinein umschnitten, die zirkuläre Inzision also unvollständig.

Die Applikation des Instruments für die Resektion war jedoch nur dann erfolgreich, wenn die zirkuläre Inzision möglichst vollständig war, also wenige oder gar keine Gewebebrücken stehen geblieben waren. In den endoskopisch geführten Versuchen gelang die Applikation daher seltener als in den manuell geführten.

Bei Anschnitt und Durchschnitt traten keine Probleme auf. In einigen Fällen konnte keine En-bloc-Resektion erreicht werden, da das Instrument während des Schnittes von der Läsion abrutschte. Dieser Vorgang war während des Schnittes bei Verwendung des Endoskops im Monitorbild nicht zu bemerken. Erst bei der anschließenden Begutachtung des Ergebnisses fiel es auf. Daraufhin erfolgte eine Piecemeal-Resektion des Adenomrestes. Diese gestaltete sich jedoch schwierig, da sich das große Instrument auf den kleinen „Gewebeinseln“ nur schwer applizieren ließ.

Nach diesen Ergebnissen wurde beschlossen, in Zukunft kein Glycerin mehr beizumischen, sondern wieder reine blau gefärbte 0,9 % NaCl-Lösung zu verwenden, um die Vergleichbarkeit mit den realen klinischen Bedingungen zu wahren.

Für die zirkuläre Inzision sollten etablierte Instrumente [79], wie Needle-Knife oder Hook-Knife eingesetzt werden, um die Qualität, Vollständigkeit und Reproduzierbarkeit der zirkulären Inzision und damit den Erfolg der gesamten Technik zu verbessern.

Daraus leitete sich auch die Idee der zweizeitigen submukösen Injektion (primär und sekundär, also vor und nach der zirkulären Inzision) ab. Durch die primäre submuköse Injektion sollte ein Sicherheitsabstand für die zirkuläre Inzision geschaffen werden. Die zirkuläre Inzision sollte bei der sekundären submukösen Injektion eine steilere Elevation ermöglichen, das sog. „Tafelbergphänomen“ (siehe Abbildung 4.3 in der Diskussion). Die steile Elevation sollte schließlich zu einer zuverlässigeren Applikation und damit auch einer zuverlässigeren En-bloc-Resektion führen.

### 3.2.3 Versuche mit Nadelmesser für die zirkuläre Inzision und primärer und sekundärer submuköser Injektion

In den darauf folgenden Versuchen wurde nach primärer submuköser Injektion von blau gefärbter 0,9 % NaCl-Lösung die zirkuläre Inzision mit einer Nadel-elektrode und Pinzette manuell geführt. Dabei wurde eine komplette Durchtrennung der Mukosa einschließlich Muscularis mucosae unter Schonung der Muscularis propria angestrebt. Anschließend wurden das Instrument angelegt, gezogen und das Gewebe *en bloc* abgetragen.

Die primäre und sekundäre submuköse Injektion und die zirkuläre Inzision gelangen meist ohne Probleme. Die sekundäre submuköse Injektion ist durch die zirkuläre Inzision auch von lateral möglich. Die Elevation nach sekundärer submuköser Injektion mit vorheriger zirkulärer Inzision war deutlich steiler als eine Elevation ohne vorherige zirkuläre Inzision (siehe Abbildung 4.3 in der Diskussion). Das „Tafelbergphänomen“ war sichtbar.

Bei ausgedehnter primärer submuköser Injektion konnte jedoch auch mit sekundärer submuköser Injektion keine ausreichende Elevation erreicht werden. Als Konsequenz hieraus wurde eine sparsame primäre submuköse Injektion beschlossen, die mehr peripher als zentral der Läsion gesetzt werden muss und so lediglich einen Sicherheitsabstand für die zirkuläre Inzision schafft. Die sekundäre submuköse Injektion soll dann auch zentral unter der Läsion appliziert werden, um sie von der restlichen Mukosa abzuheben.

Unter diesen Bedingungen – also nach gründlicher zirkulärer Inzision und erfolgreicher sekundärer submuköser Injektion (= sichtbar steile Elevation) – gelang die Applikation dank des Grabens in Mukosa und Submukosa meist ohne Probleme.

Ganz anders fielen die Ergebnisse bei Anschnitt und Durchschnitt aus. Hier ergaben sich zunächst massive Probleme. Bei weiteren Versuchen mit einer Injektion von deionisiertem Wasser oder Leitungswasser – also Lösungen mit herabgesetzter Leitfähigkeit statt mit der 0,9 % NaCl-Lösung – traten die Probleme jedoch nicht mehr auf. Dieses Phänomen ließ sich durch die stark erhöh-

te Leitfähigkeit der NaCl-Lösung im Vergleich zur zuvor verwendeten Mischung aus NaCl-Lösung und Glycerin erklären [83]. Die erhöhte Leitfähigkeit ist gleichbedeutend mit einer herabgesetzten Impedanz  $Z$  bzw. Widerstand  $R$ , weshalb nach dem ohmschen Gesetz  $U = R \cdot I$  eine höhere Stromstärke  $I$  nötig ist, um die für die Ausbildung von Lichtbögen erforderliche Spannung zu erreichen. HF-Generatoren können jedoch nur eine beschränkte Stromstärke liefern und so kam es zu den Schnittproblemen. Die anschließenden Versuche mit Lösungen mit herabgesetzter Leitfähigkeit sowie spätere Versuche unserer Arbeitsgruppe zur Impedanz von Injektionsflüssigkeiten bestätigten diese These (siehe Kapitel 3.3.2 Messung der Impedanz und [40]). Daraufhin wurde die Verwendung von deionisierter Flüssigkeit, wie Glucoselösung, für künftige Versuche beschlossen.

Um auch von Seiten der Konstruktion des Instruments die Impedanz zu erhöhen, wurde durch eine Reduktion der aktiven Schneidedrahtlänge von 25 mm auf 15 mm die Kontaktfläche des Drahts mit dem Gewebe verkleinert.

Eine weitere Ursache für die Schnittprobleme war die große Menge an submuköser Injektionsflüssigkeit durch die zwei Injektionen: Die Flüssigkeit musste zuerst verdampfen, bevor sich Lichtbögen zwischen Draht und Gewebe ausbilden konnten (siehe Kapitel 1.5.2) und verstärkte so die Anschnittsprobleme. Dies war ein weiterer Grund dafür, nur so viel Flüssigkeit wie unbedingt nötig ins Gewebe zu injizieren.

#### **3.2.4 Leistungseinstellung des HF-Generators bei Anwendung des neuen Instruments**

Um eine optimale Empfehlung für die Einstellung des HF-Generators bei der Anwendung des neuen Instruments geben zu können, wurde getestet, bei welcher Leistungsbeschränkung die besten Schnittergebnisse, das heißt die wenigsten Anschnittsverzögerungen und Durchschnittsprobleme auftraten. Dafür wurden bei schrittweise ansteigender Leistungseinstellung das Instrument an das Gewebe angelegt, der Generator aktiviert und der Schnitt beobachtet. Als Generator kam der ICC 200 (ERBE Elektromedizin GmbH, Tübingen) mit den Parametern Auto Cut Effekt 3 zum Einsatz. Bei 50 W trat eine sehr starke An-

schnittsverzögerung auf bzw. der Schnitt war unmöglich. Bei 70 W und 90 W nahm die Anschnittverzögerung kontinuierlich ab und ab 110 W wurde ein prompter Anschnitt erreicht, allerdings traten immer wieder Unterbrechungen im Durchschnitt auf. Bei weiterer Steigerung der Leistung auf 150 W, 170 W und schließlich 190 W erfolgte der Anschnitt weiterhin ohne Verzögerung, die Durchschnittsprobleme nahmen ab und traten bei 190 W schließlich nicht mehr auf. Auf der Basis dieser Ergebnisse und nach Rücksprache in unserer Arbeitsgruppe [33] wurde für anschließende Versuche beschlossen, die Leistung nicht zu beschränken, also die Parameter Auto Cut 200 W, Effekt 3 zu verwenden.

Nachdem sich die in den letzten Kapiteln beschriebenen Anpassungen der Technik in kleinen Versuchsreihen bewährt hatten, stand die optimale Methode – bestehend aus primärer submuköser Injektion, zirkulärer Inzision, sekundärer submuköser Injektion und Resektion – fest. Sie ist bereits detailliert in Kapitel 2.3.2 bei der vergleichenden Untersuchung von neuem Instrument und konventioneller Schlinge beschrieben und wurde im Verlauf dieser Untersuchung standardmäßig eingesetzt.

### 3.3 Ergebnisse der In-vitro-Erprobung des neuen Instruments und der konventionellen Schlinge am Biomodell

Das neue Resektionsinstrument und die konventionelle Schlinge wurden im direkten Vergleich unter Anwendung des in Kapitel 3.2 etablierten Verfahrens am Planarphantom getestet. Dabei wurden sowohl Qualitätskriterien, wie Applikation oder Anschnitt, als auch Messparameter, wie Impedanz oder Erwärmung, erfasst und zusätzlich histologische Untersuchungen der Präparate durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Tests sind in den folgenden Kapiteln aufgeführt.

#### 3.3.1 Auswertung nach Qualitätskriterien

Für die Qualitätskriterien Applikation, Anschnitt, Durchschnitt, En-bloc-Resektion und Schädigung von umliegendem Gewebe wurde eine Benotung auf einer Skala 1 – 5 für beide Instrumente vorgenommen. Die Häufigkeit dieser Noten sind in den folgenden Kapiteln dargestellt.

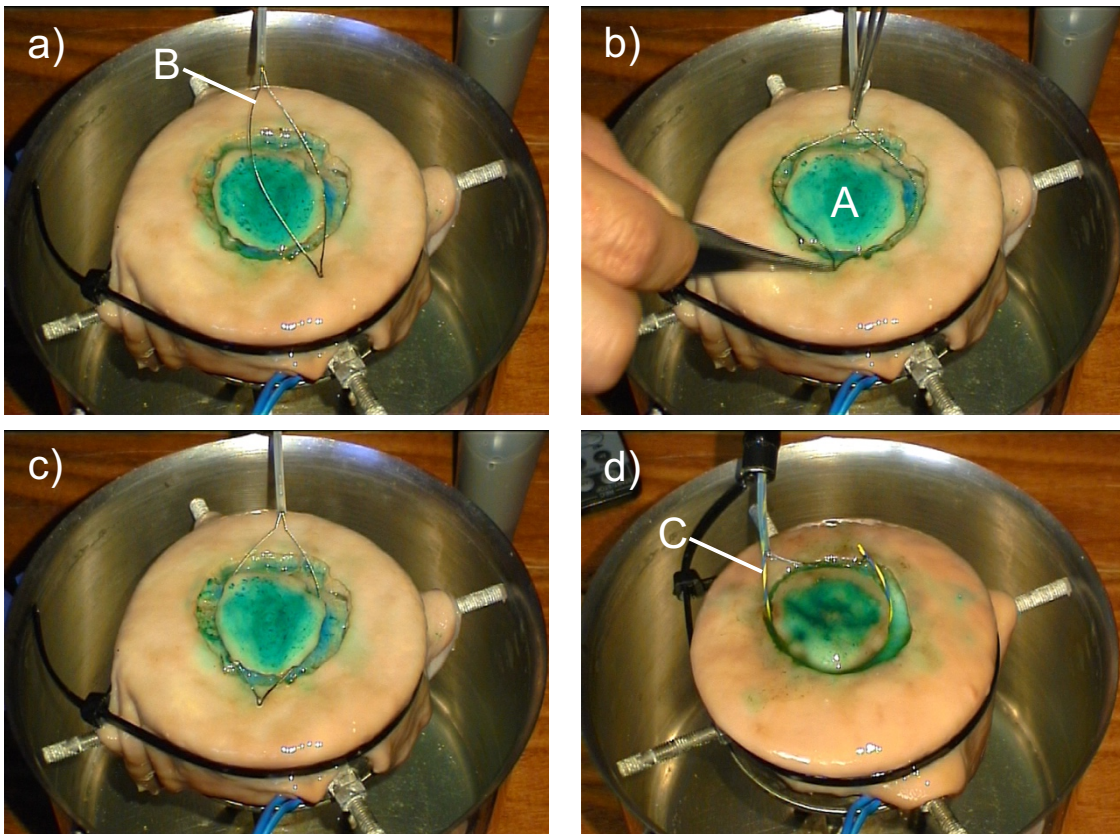
##### 3.3.1.1 Applikation

Die Applikation des jeweiligen Instrumentes über das artifizielle Adenom wurde danach bewertet, wie viele Anläufe benötigt wurden bis ein festes Zuziehen und Umfassen gelang. War dies durch reine Manipulation durch das Endoskop nicht möglich, so wurde mit einer Pinzette nachgeholfen (siehe Abbildung 3.8). Dementsprechend wurden die Noten vergeben.

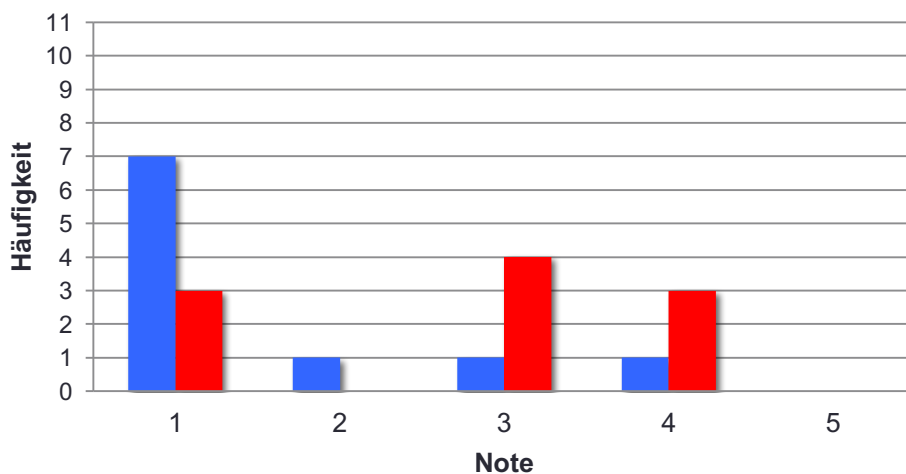
Festes Zuziehen und Umfassen gelingt ...

Note	Bedeutung
1	... nach 1 – 2 Anläufen
2	... nach 3 – 4 Anläufen
3	... nach 5 – 6 Anläufen
4	... nur mit manueller Hilfe
5	... gar nicht





**Abbildung 3.8 Applikation der konventionellen Schlinge und des neuen Instruments an einem artifiziellem Adenom (A) des Planarphantoms** a) Erfolgreiche Applikation der konventionellen Schlinge (B) bzw. b) und c) Applikation nur mit manueller Hilfe  $\hat{=}$  Note 4; d) erfolgreiche Applikation des Resektionsinstruments Typ B (C) im ersten Anlauf  $\hat{=}$  Note 1.



**Abbildung 3.9 Darstellung der Häufigkeiten der Noten bei der Applikation des neuen Instruments (blau) und der konventionellen Schlinge (rot).**

Bei der Darstellung der Häufigkeiten der für die Applikation vergebenen Noten in Abbildung 3.9 zeichnet sich durch die hohe Zahl an 1er-Noten des neuen

Instruments und der vielen 3er- und 4er-Noten der konventionellen Schlinge ein klarer Vorsprung für das neue Instrument ab.

### **3.3.1.2 Anschnitt**

Der Anschnitt mit dem jeweiligen Instrument wurde danach bewertet, wie lang die Verzögerung zwischen Betätigung des Fußschalters und Zündung der Lichtbögen war bzw. ob es überhaupt zu einer Zündung der Lichtbögen kam. Dementsprechend wurden die Noten vergeben.

<b>Note</b>	<b>Bedeutung</b>
-------------	------------------

1	< 1 sek nach Betätigung des Fußschalters
2	1 – 2 sek nach Betätigung des Fußschalters
3	2 – 3 sek nach Betätigung des Fußschalters
4	> 3 sek nach Betätigung des Fußschalters
5	kein Anschnitt

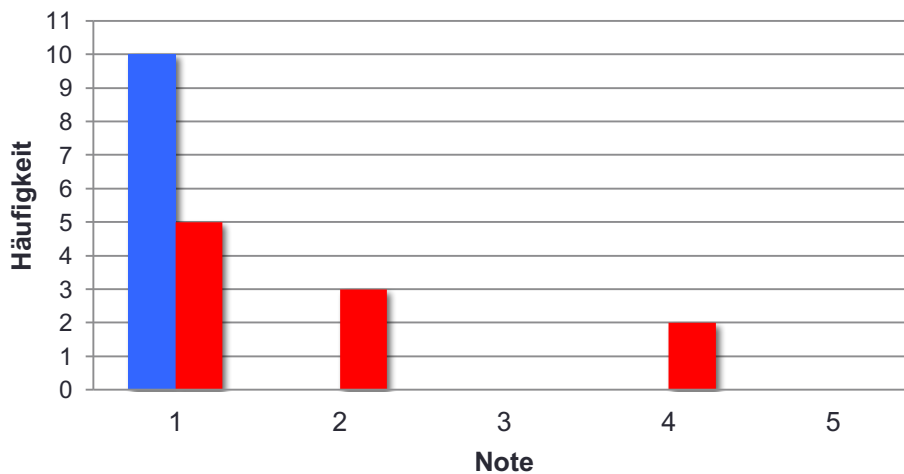
Aus den in Abbildung 4.6 in der Diskussion dargestellten Häufigkeiten der vergebenen Noten ist ersichtlich, dass für das neue Instrument immer die Note 1 vergeben wurde, während die konventionelle Schlinge in der Mehrzahl der Versuche die Note 4 bekam.

### 3.3.1.3 Durchschnitt

Der Durchschnitt mit dem jeweiligen Instrument wurde danach bewertet, ob und wie oft es zu ungewollten Schnittunterbrechungen kam bzw. ob überhaupt ein Durchschnitt möglich war. Dementsprechend wurden die Noten vergeben.

#### Note Bedeutung

- |   |  |
|---|--|
| 1 | ohne ungewollte Schnittunterbrechung       |
| 2 | mit 1 ungewollter Schnittunterbrechung     |
| 3 | mit 2 ungewollten Schnittunterbrechungen   |
| 4 | mit > 2 ungewollten Schnittunterbrechungen |
| 5 | nicht möglich                              |



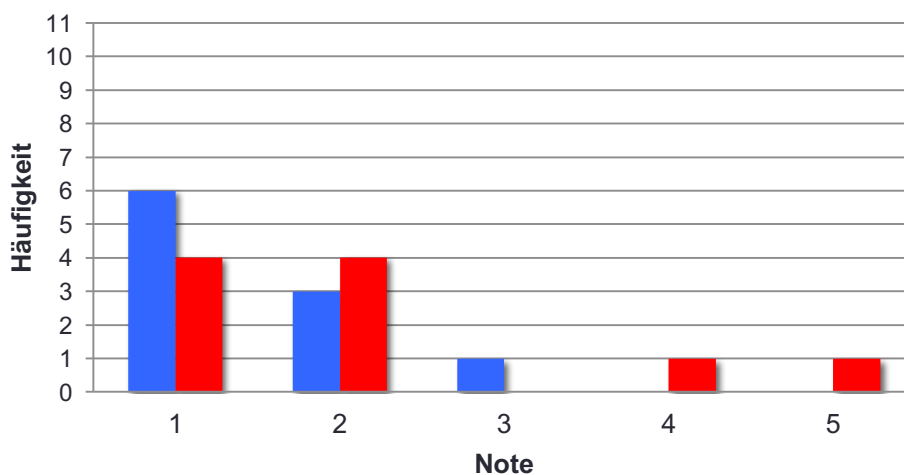
**Abbildung 3.10 Darstellung der Häufigkeiten der Noten beim Durchschnitt unter Verwendung des neuen Instruments (blau) und der konventionellen Schlinge (rot).**

Auch beim Durchschnitt wurde für das neue Instrument, wie Abbildung 3.10 dargestellt, immer die Note 1 vergeben, jedoch bekam hier auch die konventionelle Schlinge überwiegend sehr gute bis gute Noten.

### 3.3.1.4 *En-bloc-Resektion*

Der Erfolg der En-bloc-Resektion mit dem jeweiligen Instrument wurde danach bewertet, wie viel Prozent des Adenoms in einem Stück entfernt werden konnten (siehe Abbildung 4.7 in der Diskussion). Dementsprechend wurden die Noten vergeben.

Note	Bedeutung
1	zu 100 % entfernt
2	zu 90 % entfernt
3	zu 80 % entfernt
4	zu 70 % entfernt
5	zu < 70 % entfernt



**Abbildung 3.11** Darstellung der Häufigkeiten der Noten bei der En-bloc-Resektion unter Verwendung des neuen Instruments (blau) und der konventionellen Schlinge (rot).

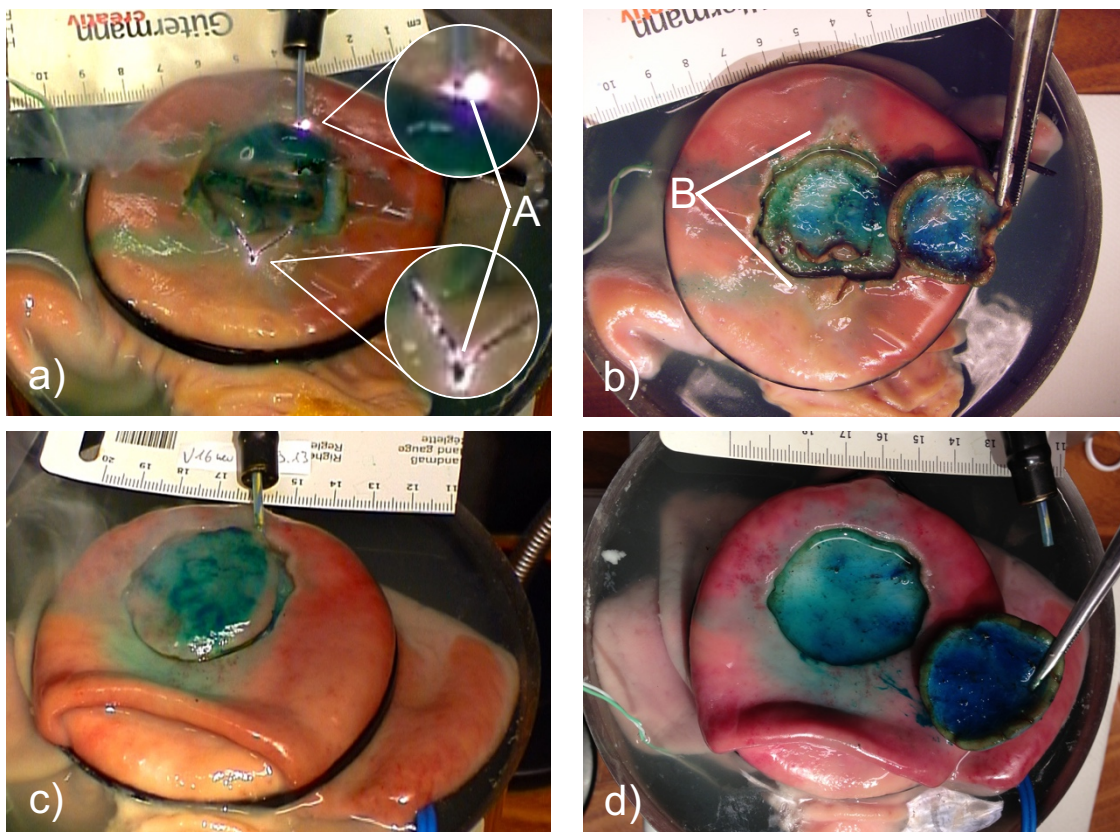
In Abbildung 3.11 erkennt man, dass das neue Instrument auch bei der En-bloc-Resektion besser abschneidet. Allerdings konnte nur in 60 % der Fälle eine hundertprozentige En-bloc-Resektion erreicht werden.

### 3.3.1.5 Schädigung von umliegendem Gewebe

Die Schädigung von umliegendem – also nicht zum Adenom gehörendem Gewebe – bei der Verwendung des jeweiligen Instruments wurde danach bewertet, wie groß die Fläche von unabsichtlich eingeschnittenem oder sichtbar koagulierte Gewebe war (siehe Abbildung 3.12). Dementsprechend wurden die Noten vergeben.

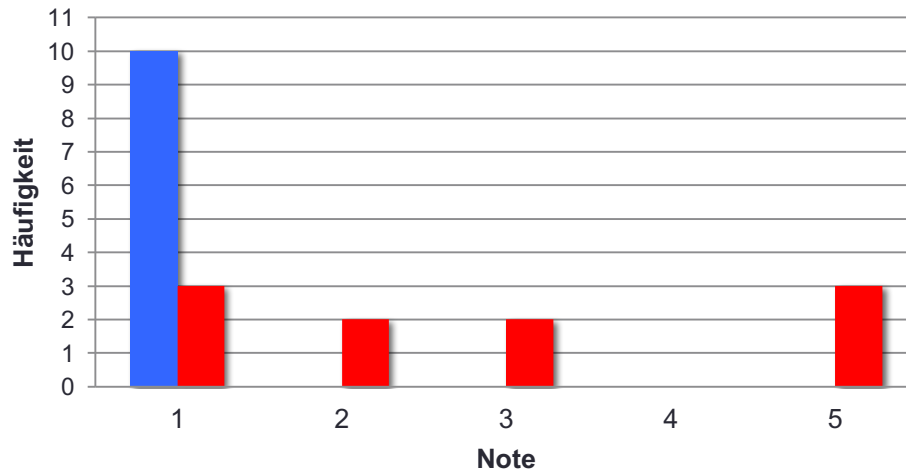
#### Note Bedeutung

- |   |  |
|---|--|
| 1 | keine sichtbaren Schädigungen von umliegendem Gewebe |
| 2 | in der Summe $< \frac{1}{2} \text{ cm}^2$            |
| 3 | in der Summe $\frac{1}{2}$ bis $1 \text{ cm}^2$      |
| 4 | in der Summe 1 bis $1\frac{1}{2} \text{ cm}^2$       |
| 5 | in der Summe $> 1\frac{1}{2} \text{ cm}^2$           |



**Abbildung 3.12 Vergleich der Schädigung von umliegendem Gewebe durch Anwendung der konventionellen Schlinge in a) und b) gegenüber dem neuen Instrument in c) und d). a) Lichtbögen (A) an den überstehenden Anteilen der konventionellen Schlinge (Fotomontage aus 2 Standbildern eines Videos); b) dadurch Ein-**

schnitte und Koagulation in Schleimhautarealen (B) von in der Summe  $1,9 \text{ cm}^2 \triangleq$  Note 5; c) vollständige Versenkung des Schneidedrahtes des Resektionsinstruments Typ B in dem Graben der zirkulären Inzision, dadurch keine Schädigung von umliegendem Gewebe beim Anschnitt; d) Auch nach Abheben des Resektats sind keine Schädigungen durch das Instrument sichtbar  $\triangleq$  Note 1.

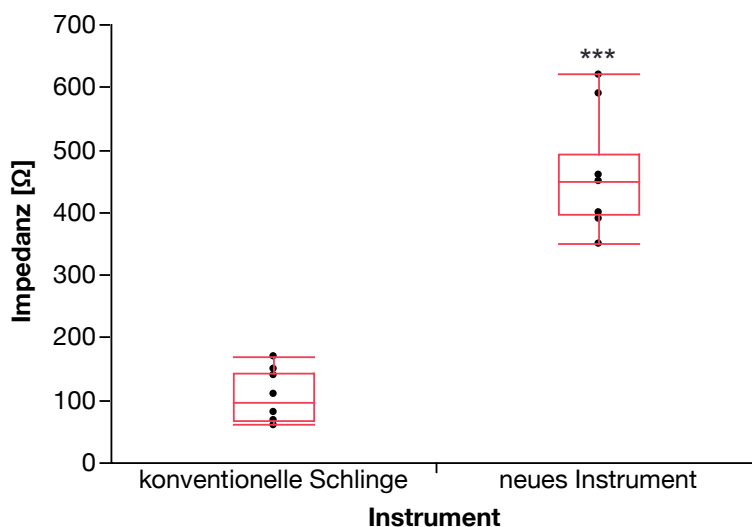


**Abbildung 3.13** Darstellung der Häufigkeiten der Noten bei der Schädigung von umliegendem Gewebe unter Verwendung des neuen Instruments (blau) und der konventionellen Schlinge (rot).

Aus Abbildung 3.13 wird deutlich, dass bei dem neuen Instrument ausschließlich die Note 1 vergeben wurde, während sich für die konventionelle Schlinge ein sehr heterogenes Bild über die gesamte Bandbreite der Notenskala ergibt.

### 3.3.2 Messung der Impedanz

Die Impedanz zwischen verwendetem Instrument und Gewebe wurde nach der Applikation, also direkt vor der Resektion gemessen (siehe Kapitel 2.4.2 Messung der Impedanz). Hohe Werte sprechen für günstige HF-chirurgische Eigenschaften eines Instruments, da sie die Anschnittsverzögerung verkürzen und damit eine unnötige Erwärmung des Gewebes verhindern können.

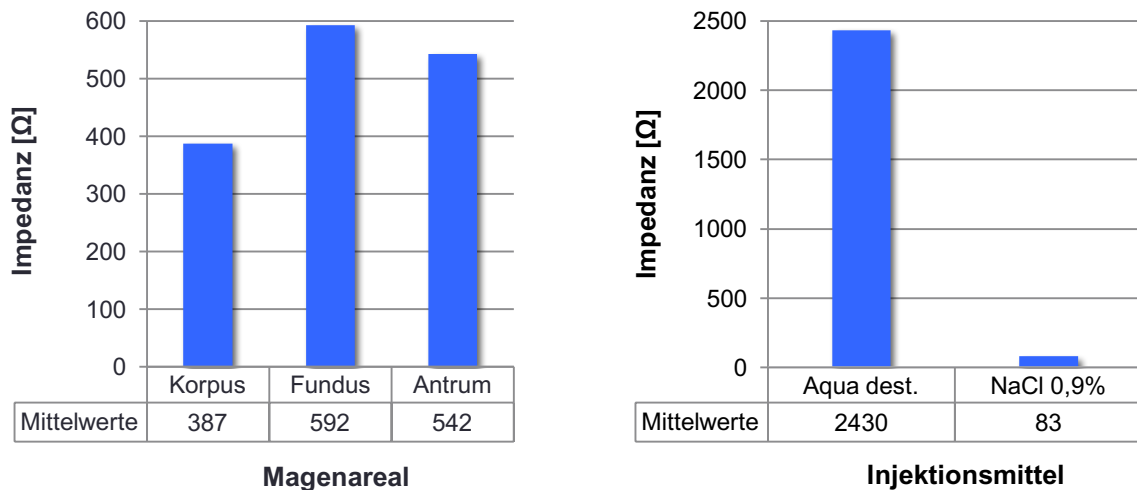


**Abbildung 3.14 Darstellung der gemessenen Impedanzen zwischen neuem Instrument bzw. konventioneller Schlinge und Gewebe direkt vor der Resektion.** Nach Testung der Daten auf Normalverteilung und Einschätzung der Anpassungsgüte mittels Shapiro-Wilk-W-Test ( $p > 0,05$ ), kann von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Bei der Untersuchung der Mittelwerte  $\mu$  der Impedanzen mit jeweils  $n=10$  ergab sich für  $\mu_{\text{Instrument}}=462 \Omega$  (SD 84  $\Omega$ , SEM 27  $\Omega$ ) und für  $\mu_{\text{konventionell}}=106 \Omega$  (SD 41  $\Omega$ , SEM 13  $\Omega$ ). Diese Werte unterscheiden sich im 2-Stichproben t-Test signifikant ( $p<0,0001$ ). Statistische Auswertung mit JMP-Statistiksoftware.

Aus Abbildung 3.14 wird ersichtlich, dass die Impedanzen der beiden Instrumente in einer ganz anderen Größenordnung liegen. Der Mittelwert für das neue Instrument ist über vier Mal so hoch wie der der konventionellen Schlinge.

Zusätzlich wurden die Impedanzen des Magengewebes, von 0,9 % NaCl-Lösung und einer elektrolytfreien Lösung (Aqua dest.) gemessen. In Abbildung 3.15 links sind die Mittelwerte der Impedanzen aus Fundus, Korpus und Antrum dargestellt. Die Werte befinden sich zwar etwa in derselben Größenordnung, jedoch ist die Impedanz im Korpus immerhin um ca. 35 % gegenüber dem Fundus und ca. 30 % gegenüber dem Antrum vermindert. Deutlich unterschiedli-

cher sind die Impedanzen der Injektionsmittel, was Abbildung 3.15 rechts zeigt. Das destillierte Wasser weist eine fast 30-fach höhere Impedanz als die NaCl-Lösung auf.

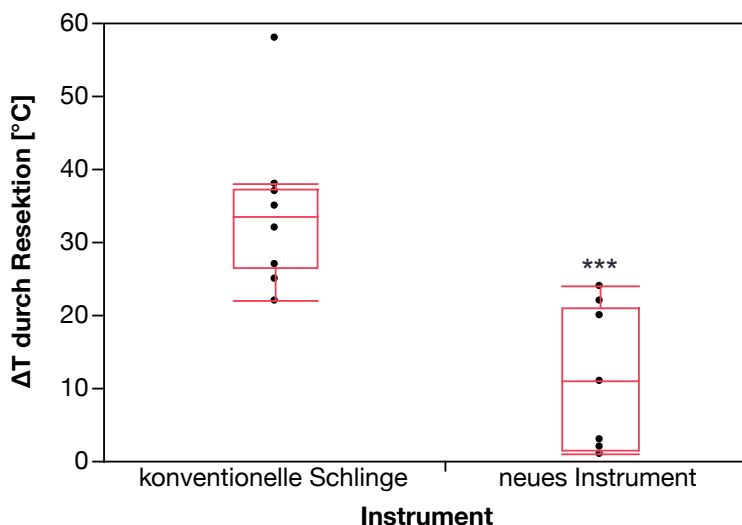


**Abbildung 3.15 Darstellung der Mittelwerte der Impedanzen von verschiedenen Magenarealen eines Schweinemagens (links) und Injektionsmitteln (rechts)** gemessen mit einer Sonde mit 15 mm Elektrodenabstand, für Korpus  $n=10$  Messungen, für Fundus, Antrum, Aqua dest. und NaCl 0,9 % jeweils  $n = 5$  Messungen, relative Standardabweichungen von 5,5 % (Korpus), 1,9 % (Fundus), 0,8 % (Antrum), 1,1 % (Aqua dest.) und 0,5 % (0,9 % NaCl-Lösung) (nicht mit Fehlerbalken im Diagramm darstellbar). Beachte die unterschiedlichen Skalierungen. Die Impedanzen der drei Gewebe unterscheiden sich im Student's t-Test voneinander signifikant ( $p<0,0001$  für Korpus vs. Fundus und Korpus vs. Antrum bzw.  $p=0,002$  für Fundus vs. Antrum), ebenso die der Injektionsmittel ( $p<0,0001$  im 2-Stichproben t-Test). Statistische Auswertung mit JMP-Statistiksoftware.



### 3.3.3 Messung der Erwärmung

Die Erwärmung des Gewebes ( $\Delta T$ ) durch die Resektion wurde mit einem Infrarotthermometer als Differenz zwischen der oberflächlichen Gewebetemperatur des Adenoms vor der Resektion und der maximalen gemessenen Temperatur während der Resektion ermittelt. Eine Erwärmung kann das Gewebe schädigen [32] und damit zu unerwünschten Artefakten in dem Präparat bzw. zu einer Perforation des Organs führen und ist daher so weit wie möglich zu begrenzen.

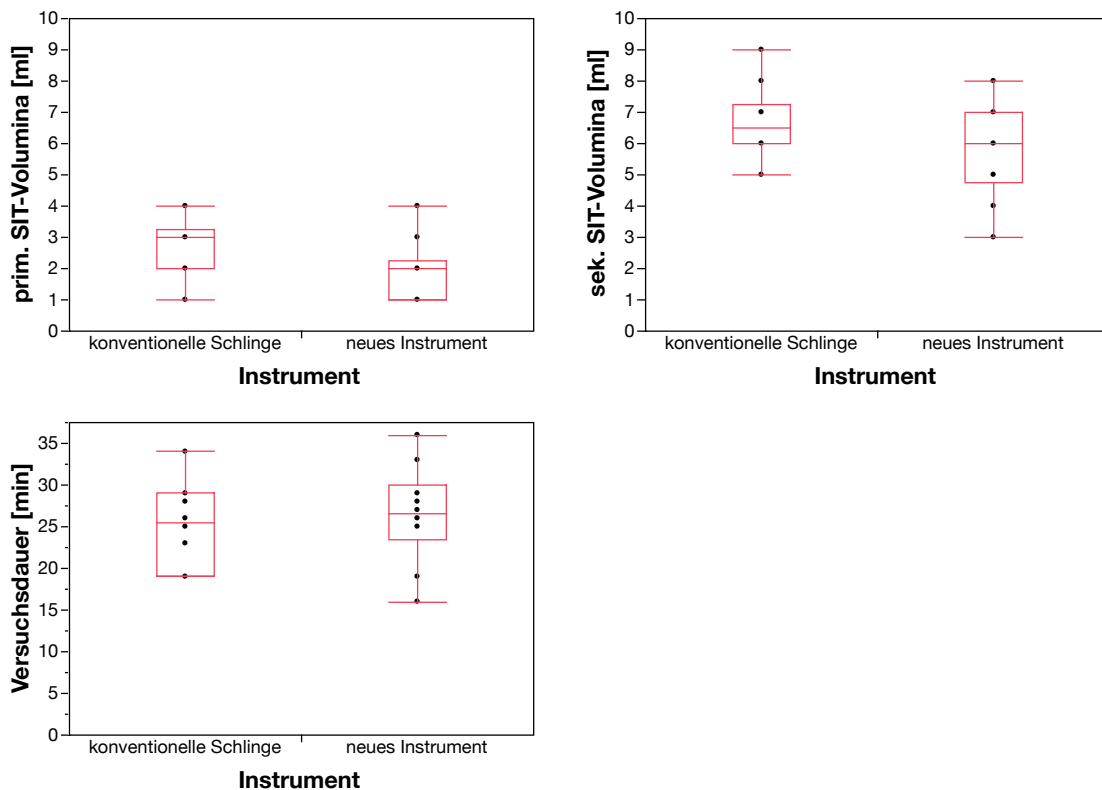


**Abbildung 3.16 Darstellung der gemessenen Erwärmung des Gewebes ( $\Delta T$ ) bei der Verwendung von neuem Instrument bzw. konventioneller Schlinge.** Nach Testung der Daten auf Normalverteilung und Einschätzung der Anpassungsgüte mittels Shapiro-Wilk-W-Test ( $p > 0,05$ ), kann von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Bei der Untersuchung der Mittelwerte  $\mu$  von  $\Delta T$  mit  $n_{\text{Instrument}}=9$  und  $n_{\text{konventionell}}=10$  ergab sich für  $\mu_{\text{Instrument}}=10,6$  °C (SD 9,45 °C, SEM 3,15 °C) und für  $\mu_{\text{konventionell}}=33,6$  °C (SD 10,16 °C, SEM 3,21 °C). Diese Werte unterscheiden sich im 2-Stichproben t-Test signifikant ( $p < 0,0001$ ). Statistische Auswertung mit JMP-Statistiksoftware.

Die Erwärmung ist bei dem neuen Instrument, wie in Abbildung 3.16 dargestellt, deutlich geringer, beim Vergleich der Mittelwerte sogar um über drei Mal geringer, als bei der konventionellen Schlinge. Abbildung 4.9 in der Diskussion zeigt einen deutlichen Zusammenhang der Erwärmung zur Anschnittsverzögerung. Diese unnötige Gewebeerwärmung ist ein wichtiger Grund, Anschnittsverzögerungen zu vermeiden.

### 3.3.4 Messung von Injektionsvolumina und Versuchsdauer

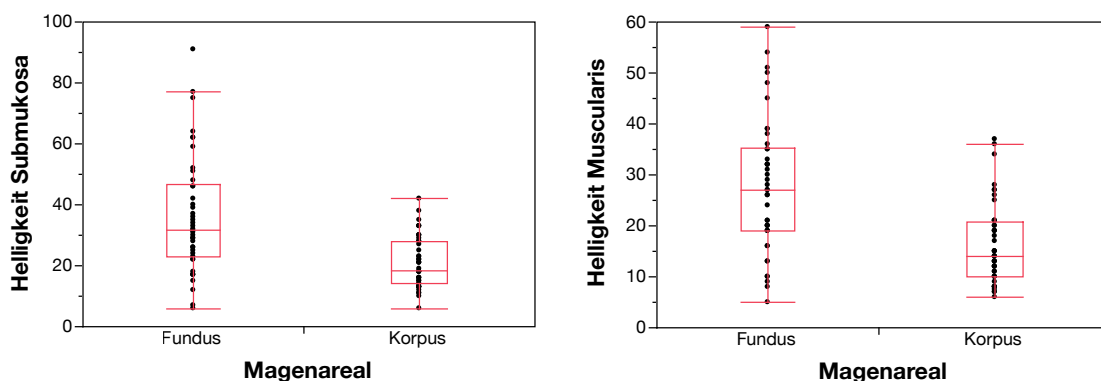
Bei der Protokollierung der Injektionsvolumina der primären und sekundären submukösen Injektion und der Versuchsdauer (definiert als Zeit zwischen Beginn der primären Submukösen Injektion und Ende der Resektion) ergaben sich erwartungsgemäß keine auffälligen Unterschiede in den beiden Untersuchungsgruppen (siehe Abbildung 3.17). Es kann also diesbezüglich von vergleichbaren Bedingungen für die beiden Instrumente ausgegangen werden.



**Abbildung 3.17** Darstellung der Volumina bei der primären und sekundären submukösen Injektion und der gesamten Versuchsdauer bei der Verwendung von neuem Instrument bzw. konventioneller Schlinge

### 3.3.5 Mikroskopische Beurteilung der thermischen Schädigung

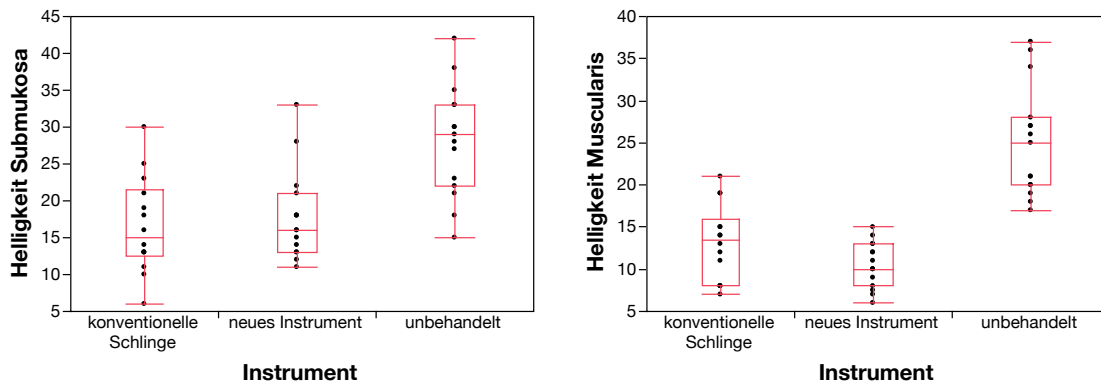
Um das Ausmaß der thermischen Schädigung des Gewebes durch die Intervention zu quantifizieren, wurde die Abschwächung der doppelbrechenden Eigenschaften des Kollagens im Polarisationsmikroskop untersucht. Abbildung 4.8 in der Diskussion zeigt einmal unbehandeltes Gewebe und einmal den linken Resektionsrand eines Patches in unpolarisiertem und polarisiertem Licht. Aus solchen Fotos wurden am Computer die Helligkeitswerte von repräsentativen Arealen der verschiedenen Gewebeschichten ermittelt (Übergang Mukosa/Submukosa des Resektats sowie Submukosa, Muscularis propria und Serosa des Patches, siehe Abbildung 4.8 rechts unten). In Abbildung 3.18 und Abbildung 3.19 sind beispielhaft die Werte für Submukosa und Muscularis propria dargestellt und hier wird deutlich, dass auch das Magenareal und die Gewebeschicht einen Einfluss auf die Helligkeitswerte haben. Daher wurden die Präparate aus Fundus und Korpus und die Gewebeschichten jeweils getrennt untersucht.



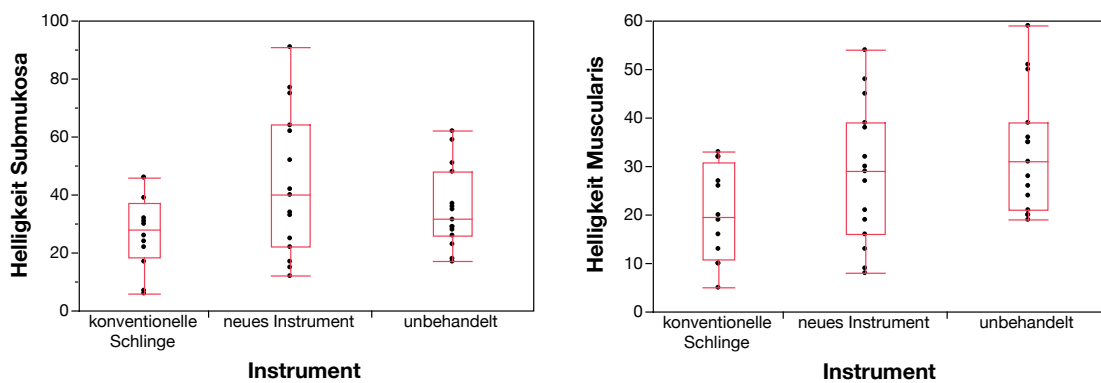
**Abbildung 3.18 Helligkeitswerte in Submukosa (links) und Muscularis propria (rechts) in Abhängigkeit des Magenareals** Statistische Auswertung mit JMP-Statistiksoftware.

Hierbei zeigte sich, dass sich die Helligkeitswerte von behandeltem und unbehandeltem Gewebe deutlich unterscheiden. Allerdings ließen sich – unter anderem wegen der großen Streuung der Werte – keine Unterschiede zwischen konventioneller Schlinge und neuem Instrument ausmachen (siehe Abbildung 3.19).

## Korpus



## Fundus



**Abbildung 3.19 Helligkeitswerte in Submukosa (links) und Muscularis propria (rechts) in Abhängigkeit des Instruments bzw. ohne Resektion und des Magenareals** Statistische Auswertung mit JMP-Statistiksoftware.

Um die Untersuchungsgruppen unabhängig vom Magenareal besser vergleichen zu können, wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt (siehe Tabelle 3.1). An den Regressionskoeffizienten lässt sich der Einfluss des jeweiligen Instruments auf die Helligkeitswerte ablesen – immer in Relation zum unbehandelten Gewebe. Der Regressionskoeffizient für den Fundus ist im Vergleich zum Korpus zu interpretieren.

**Tabelle 3.1 Gleichungen der Regressionsgeraden für die Helligkeitswerte von Resektat, Submukosa, Muscularis propria und Serosa** mit [neues Instrument] = 1, [konv. Schlinge] = 1, [unbehandelt] = 0, [Fundus] = 1, [Korpus] = 0 und  $R^2$  adj. = Bestimmtheitsmaß / Anpassungsgüte,  $\beta_0$  = y-Achsen-Abschnitt,  $\beta_1$  = Regressionskoeffizient [neues Instrument],  $\beta_2$  = Regressionskoeffizient [konv. Schlinge],  $\beta_3$  = Regressionskoeffizient [Fundus]

### Allgemeine Gleichung der Regressionsgeraden

$$\hat{y} = \beta_0 + \beta_1 \cdot [\text{neues Instrument}] + \beta_2 \cdot [\text{konv. Schlinge}] + \beta_3 \cdot [\text{Fundus}]$$

### Helligkeit Resektat

$$\hat{y} = 32,6 - 10,8 \cdot [\text{neues Instrument}] - 10,9 \cdot [\text{konv. Schlinge}] - 12,8 \cdot [\text{Fundus}]$$

$R^2$  adj. = 51 %,  $\beta_0 = 32,6$  (95 % KI 26,8 – 38,4),  $\beta_1 = -10,8$  (95 % KI -17,8 – -3,7),  $\beta_2 = -10,9$  (95 % KI -18,2 – -3,6),  $\beta_3 = -12,8$  (95 % KI -18,6 – -6,9)

### Helligkeit Submukosa

$$\hat{y} = 25,1 - 1,3 \cdot [\text{neues Instrument}] - 9,8 \cdot [\text{konv. Schlinge}] + 14,2 \cdot [\text{Fundus}]$$

$R^2$  adj. = 28 %,  $\beta_0 = 25,1$  (95 % KI 15,8 – 34,4),  $\beta_1 = -1,3$  (95 % KI -12,6 – 10,1),  $\beta_2 = -9,8$  (95 % KI -21,4 – 1,9),  $\beta_3 = 14,2$  (95 % KI 4,8 – 23,7)

### Helligkeit Muscularis propria

$$\hat{y} = 23,5 - 9,5 \cdot [\text{neues Instrument}] - 11,8 \cdot [\text{konv. Schlinge}] + 11 \cdot [\text{Fundus}]$$

$R^2$  adj. = 46 %,  $\beta_0 = 23,5$  (95 % KI 17,5 – 29,4),  $\beta_1 = -9,5$  (95 % KI -16,7 – -2,2),  $\beta_2 = -11,8$  (95 % KI -19,3 – -4,4),  $\beta_3 = 11$  (95 % KI 5,0 – 17,0)

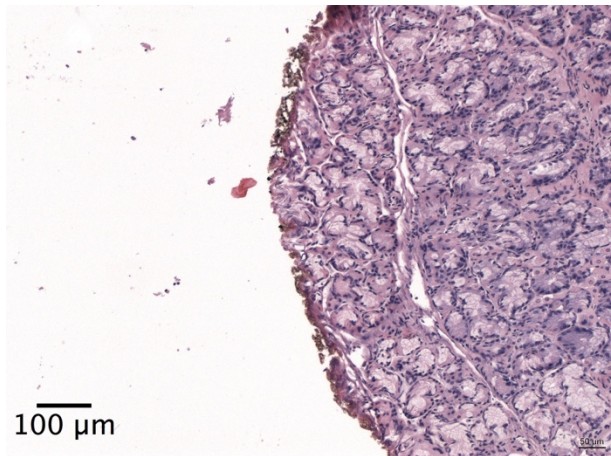
### Helligkeit Serosa

$$\hat{y} = 29,9 - 1,8 \cdot [\text{neues Instrument}] - 7,7 \cdot [\text{konv. Schlinge}] + 18 \cdot [\text{Fundus}]$$

$R^2$  adj. = 20 %,  $\beta_0 = 29,9$  (95 % KI 17,4 – 42,4),  $\beta_1 = -1,8$  (95 % KI -17,0 – 13,4),  $\beta_2 = -7,7$  (95 % KI -23,3 – 8,0),  $\beta_3 = 18$  (95 % KI 5,4 – 30,7)

Die Regressionsanalyse zeigt keinen Unterschied der Helligkeitswerte für Resektat und Muscularis propria. In Submukosa und Serosa deuten die Ergebnisse auf eine geringere Abschwächung der Helligkeitswerte und damit eine geringere thermische Schädigung bei dem neuen Instrument hin, allerdings ist hier die Anpassungsgüte der Regressionsmodelle, ausgedrückt in dem Bestimmtheitsmaß  $R^2$ , auch geringer.

Ein morphologisches Detail, das auf die punktuell starke Hitzeeinwirkung im Gewebe hinweist, ist der in Abbildung 3.20 abgebildete Karbonisationssaum. Er war jedoch sowohl in der Gruppe des neuen Instruments, als auch in der Gruppe mit der konventionellen Schlinge zu finden und eignete sich nicht als Vergleichskriterium.



**Abbildung 3.20 Mukosa mit HF-chirurgischer Schnittkante mit Karbonisationssaum.** Schnittdicke 2,5 µm, HE-Färbung.

### 3.4 Entwicklung eines Tubulärphantoms

Nachdem die Versuche am Planarphantom abgeschlossen waren (siehe Kapitel 0), wurde klar, dass ein anderes Phantom notwendig sein würde, um die Applikation und Resektion unter den im Patienten herrschenden räumlichen Bedingungen zu testen. Es wurde ein Phantom benötigt, das der Krümmung der Hohlorgane und der Abgeschlossenheit des Systems Rechnung trug: ein Tubulärphantom.

Beim Tubulärphantom wurde deshalb die Rahmenkonstruktion so gewählt, dass sich das Biomaterial dem Untersucher möglichst ähnlich zur anatomischen Vorlage präsentiert und verhält. Dies bedeutete für Hohlorgane, wie Ösophagus, Magen, Duodenum oder Colon, dass die Gestalt röhrenförmig, tubulär, mit einem definierten Eingang und ggf. Ausgang und zu allen anderen Seiten abgeschlossen war. Weiterhin sollte die Form eines Tubulärphantoms anatomische Landmarken, wie Krümmungen, Knicke, Verengungen etc. in Gestalt und

Größe übereinstimmend mit dem anatomischen Vorbild korrekt abbilden. Auch die Haptik, also der Widerstand, den der Untersucher bei der Manipulation des Gewebes mit Endoskop oder Instrument verspürt, sollte weitestgehend dem des Patienten entsprechen.

Bei der Anwendung von HF-Chirurgie in einem Tubulärphantom entsteht durch Koagulation/Desikkation und Karbonisation/Pyrolyse (siehe Kapitel 1.5.2 Grundlagen der HF-Chirurgie) Wasserdampf bzw. Rauch, der die Sicht des Endoskopikers massiv beeinträchtigen kann. Daher ist es erforderlich, kontinuierlich die Luft auszutauschen. Dies wird dadurch bewerkstelligt, dass an einer Stelle frische Luft insuffliert und an einer anderen Stelle die verbrauchte Luft mittels eines Schlauches aus dem Untersuchungsraum hinausgeleitet wird.

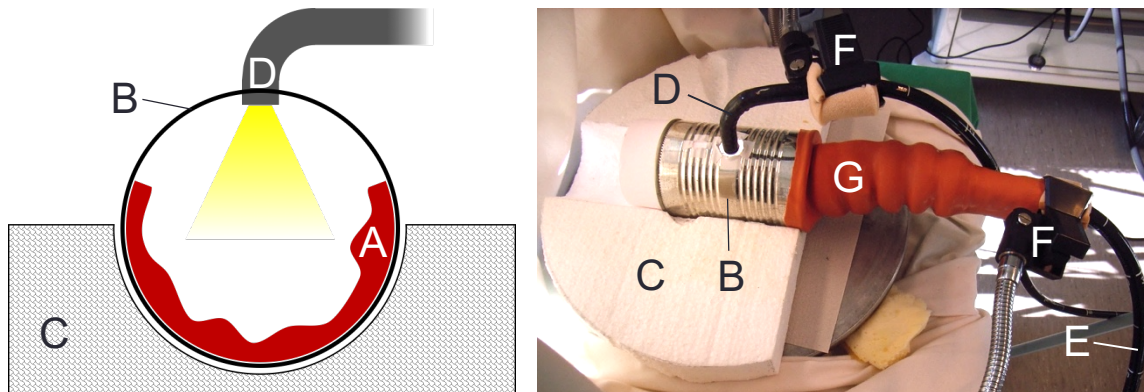
Zunächst wurden Prototypen für ein Colonphantom gebaut (siehe Kapitel 3.4.1), dann aber ein Schwerpunkt auf der Entwicklung eines Magenphantoms gelegt, das auch für Trainingskurse geeignet ist (siehe Kapitel 3.4.2).

### **3.4.1 Colonphantom**

Von dem Colonphantom wurden zwei verschiedene Prototypen gebaut. Beide Prototypen bestehen aus einer Metallröhre, in die das Biomaterial eingebracht wird und das dann die Wand der Röhre auskleidet, allerdings werden unterschiedliche Biomaterialien verwendet. Weitere Merkmale der unterschiedlichen Prototypen werden in den folgenden beiden Kapiteln besprochen.

#### **3.4.1.1 Prototyp 1 des Colonphantoms**

Bei diesem Prototyp des Colonphantoms wird trotz der Tatsache, dass es ein Phantom für das Colon ist, ein Patch eines Magens vom Schwein U-förmig in die Metallröhre hineingelegt (siehe Abbildung 3.21 links). Die Wandstärke des Magens ist kräftiger. Deshalb können auch eher unerfahrene Endoskopiker Interventionen im Colon durchführen. Kleinere Fehler werden hier leichter verziehen.



**Abbildung 3.21 Prototyp 1 eines Colonphantoms.** Links: Schemazeichnung eines Querschnitts durch den Prototyp 1. Das Biomaterial (A) wird U-förmig in der Metallröhre (B) platziert und die Metallröhre in einem Styropor-Block (C) gelagert. Durch eine Öffnung dokumentiert ein zweites Endoskop (D) die Interventionen im Phantom. Rechts: Foto des Prototyp 1 mit Metallröhre (B), Styropor-Bett (C), Dokumentations-Endoskop (D), Untersucher-Endoskop (E), flexiblen Klammerständern für die Endoskope (F) und Colon-Abschnitt aus Latex (G).

Die Metallröhre ist in einem Styropor-Block eingebettet und in seiner Position fixiert. Ein Stück eines Colon-Nachbaus aus Latex aus dem Bestand unserer Arbeitsgruppe dient als Einlass und Führungsschiene für das Untersucher-Endoskop. Ein zweites Endoskop dokumentiert die Interventionen im Phantom über eine Öffnung in der Decke des Phantoms (siehe Abbildung 3.21 rechts). Beide Endoskope werden mit flexiblen Klammerständern dem Untersuchungsablauf entsprechend positioniert. Das Neutralelektrodenkabel wird direkt mit der Metallröhre verlötet. Die Präparation des artifiziellen Adenoms entspricht der Beschreibung des Planarphantoms in Kapitel 2.3.1.5.

#### 3.4.1.2 Prototyp 2 des Colonphantoms

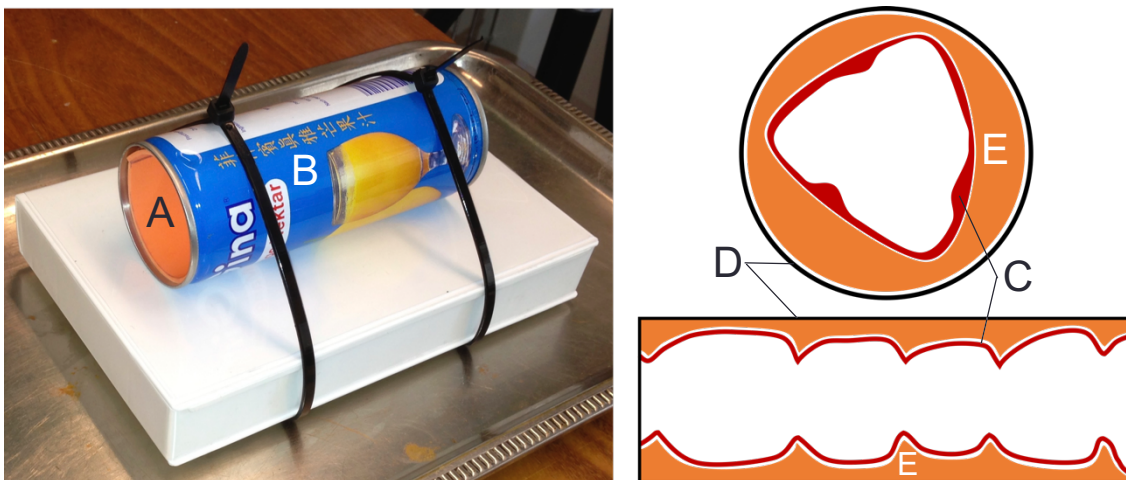
Bei diesem Prototyp des Colonphantoms wird ein isoliertes Stück Colon vom Schwein – ähnlich wie beim coloEASIE-Simulator [111] – in einer Metallröhre platziert. Nach Intubation des Colons mit dem Endoskop werden Gummibänder proximal und distal der Metallröhre um die Stümpfe gelegt, sodass sich das Gewebe eng an das Endoskop anlegt und das Phantom abdichtet. Nun wird das Colon durch Insufflation von Raumluft über das Endoskop entfaltet. Dank der Gummibänder kann keine Luft entweichen und das Lumen kollabiert nicht (siehe Abbildung 3.22).





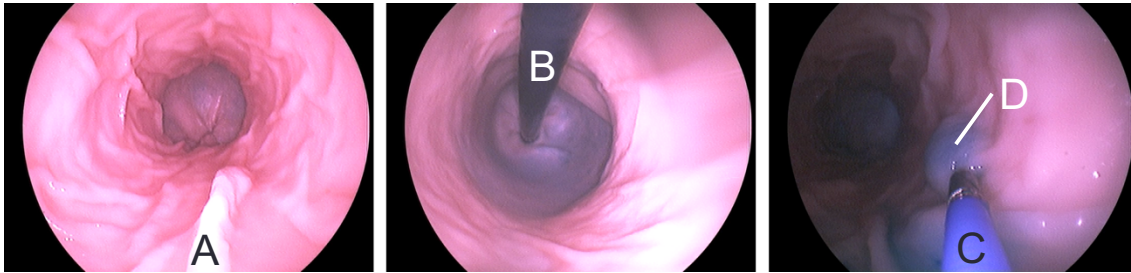
**Abbildung 3.22 Prototyp 2 eines Colonphantoms.** Ein Stück Colon vom Schwein (A) wird in einer Metallröhre (B) platziert und über ein eingeführtes Endoskop (C) insuffiziert. Das Lumen wird über proximal und distal platzierte Gummibänder (D) abgedichtet.

Das Biomaterial legt sich der Innenwand der Röhre an und bildet aufgrund seiner geringen Wandstärke von 2 mm [112] die Beschaffenheit der Röhrenwandung präzise ab. Dieser Umstand ermöglicht den Einsatz verschiedener Oberflächenreliefs an der Innenseite der Wand des Phantoms, um so unterschiedliche Faltenreliefs inklusive Haustrierung und eine realitätsnahe Haptik zu simulieren (siehe Abbildung 3.23).



**Abbildung 3.23 Oberflächenreliefs des Prototyps 2 eines Colonphantoms.** Links: glattes Oberflächenrelief in Form eines flachen Schaumstoffeinsatzes (A) in der Metallröhre (B); Rechts: Schemazeichnungen eines Quer- (oben) und Längsschnitts (unten) durch den Prototyp 2. Das Biomaterial (C) wird im Lumen der Metallröhre (D) platziert und bildet nach der Entfaltung durch Luftinsufflation das Oberflächenrelief eines Schaumstoffeinsatzes (E) mit typischer Haustrierung ab.

Das Innere des Prototyps stellt sich dem Untersucher realitätsnah dar und auch eine Spiegelung in Inversion ist möglich (siehe Abbildung 3.24).



**Abbildung 3.24 endoskopische Sicht aus dem Inneren des Prototyp 2 eines Colonphantoms mit flachem Schaumstoffeinsatz.** Links sind natürliche Falten (A) im Mukosarelieff zu sehen, in der Mitte ist das Endoskop (B) in Inversionsstellung erkennbar, rechts ist die Submuköse Injektion von Mukosa mit einer methylenblauhaltigen Flüssigkeit abgebildet, Injektionsnadel (C), submuköses Flüssigkeitskissen (D).

Die Belüftung lässt sich über ein von distal eingeführtes Endoskop realisieren. Dieses Prinzip ist beim Prototyp des Magenphantoms in Kapitel 3.4.2.1 beschrieben. Alternativ kann anstelle des Endoskops auch ein Schlauch in der distalen Öffnung platziert werden, über den der Rauch entweichen kann. Das Neutralelektrodenkabel wird direkt mit der Metallröhre verlötet. Damit die Metallröhre ausreichend Kontakt mit dem Biomaterial hat, muss in den Einsätzen für die unterschiedlichen Oberflächenreliefs eine Lücke gelassen werden. Die Präparation des artifiziellen Adenoms entspricht der des Magenphantoms, das in Kapitel 3.4.2.2.4 beschrieben ist. Allerdings sind keine Inzision und kein Zünähen des Lochs nötig.

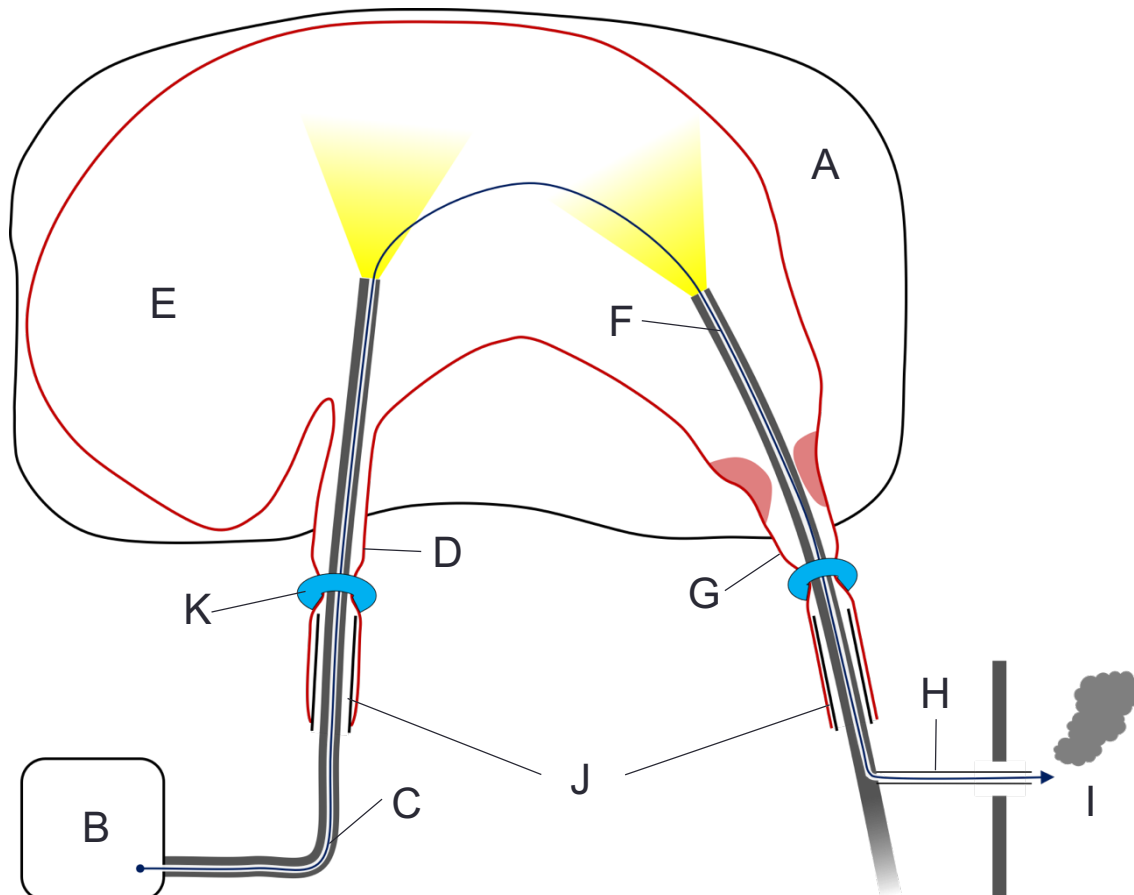
### 3.4.2 Magenphantom

Das Magenphantom sollte aus einem Gehäuse bestehen, das die natürliche Form des Magens mit Öffnungen für Ösophagus und Duodenum abbildet. Als Biomaterial sollte, wie von anderen Autoren beschrieben [113,114], ein isolierter Magen vom Schwein eingesetzt werden, der sich dann – analog zur klinischen Situation – durch Insufflation von Raumluft entfaltet. Von dem Magenphantom wurden im Rahmen dieser Untersuchung zwei verschiedene Prototypen gebaut (siehe Kapitel 3.4.2.1 und 3.4.2.2). Die Ideen zur Bauweise wurden gemeinsam in der Arbeitsgruppe zusammengetragen. Einige Zeit nach Fertigstellung und Erprobung der Prototypen stellten die anderen Mitglieder der Arbeitsgruppe die vorläufige Endstufe des Magenphantoms her (siehe Kapitel 3.4.2.3).

### **3.4.2.1 Prototyp 1 des Magenphantoms**

Das Prinzip des insufflierten Magens sollte zunächst an einem ersten Prototyp des Magenphantoms getestet werden. Der Hohlraum für den Magen wird hier aus zwei spiegelsymmetrisch übereinandergelegten Nierenschalen gebildet, die Aussparungen für den Ösophagus- und Duodenumstumpf haben. Nach Intubation derselben mit zwei Endoskopen wird ein Gummiband um die Stümpfe gelegt, sodass sich das Gewebe eng an die Endoskope anlegt und das Phantom abdichtet. Hierauf folgt die Insufflation des Magens mithilfe der Pumpe des Endoskop-Towers über den Arbeitskanal desjenigen Endoskops, das im Ösophagusstumpf liegt.

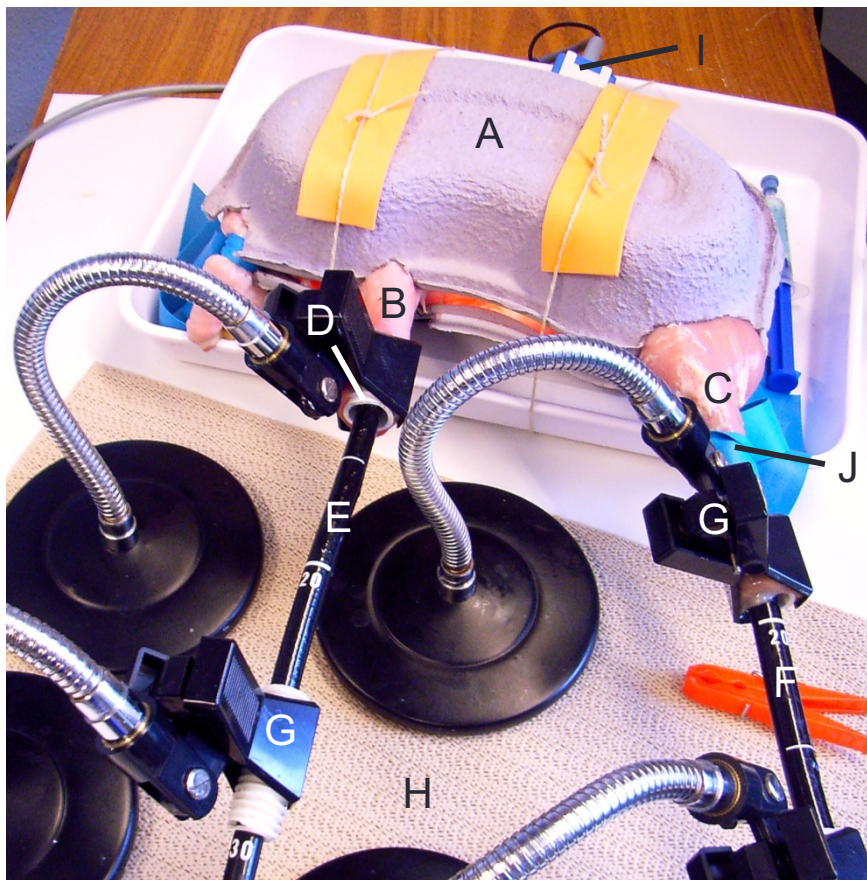
Für die kontinuierliche Belüftung des Phantoms verschließt man den Luftauslass am Belüftungs-/Spülknopf des Handstücks dieses Endoskops mit einem Stopfen. Dadurch wird über den Arbeitskanal kontinuierlich Luft insuffliert. Außerdem öffnet man am Handstück des anderen Endoskops den Eingang des Arbeitskanals. Nun kann die insufflierte Luft über den Arbeitskanal dieses Endoskops entweichen und mit einem angeschlossenen Schlauch aus dem Untersuchungsraum hinausgeleitet werden. Mit diesem Prinzip sind sowohl die Entfaltung des Magens als auch eine kontinuierliche Belüftung und Eliminierung des Wasserdampfs und Rauchs, der bei Anwendung von HF-Chirurgie entsteht, gewährleistet (siehe Abbildung 3.25).



**Abbildung 3.25 Schemazeichnung des Prototyp 1 eines Magenphantoms (A).** Die Belüftung erfolgt über den Weg des dunkelblauen Pfeils, wird also von der Pumpe des Endoskoptowers (B) durch den Arbeitskanal des linken Endoskops (C) über den Ösophagusstumpf (D) in den Magen (E) geleitet. Durch den Arbeitskanal des rechten Endoskops (F) verlässt die Luft und mit ihr eventueller Rauch den Magen über den Duodenumstumpf (G) wieder und wird über einen Schlauch (H) hinaus ins Freie (I) geleitet. Stücke eines Kunststoffschlauchs (J) halten den Eingang zu Ösophagus- und Duodenumstumpf offen und Gummibänder (K) schnüren sie im Verlauf ab, um ein Entweichen von Luft über diesen Weg zu verhindern.

Um dem Druck des insufflierten Magens standzuhalten, werden die Nierenschalen mit Schnüren auf ihrer Unterlage zusammengebunden. Die Einlässe für die Endoskope in den Ösophagus- und Duodenumstumpf werden von kurzen Kunststoffschläuchen gebildet (Länge 50 mm, Ø 19 mm). Sowohl diese Einlässe als auch die beiden Endoskope werden einerseits von flexiblen Klammerständern in ihrer Position fixiert, andererseits können die Endoskope bei Manipulation durch den Untersucher mühelos hinein und hinaus gleiten (siehe Abbildung 3.26). Das Phantom und die Ständer sind wiederum über eine rutschfeste Unterlage auf dem Tisch gesichert. Die Neutralelektrode wird zwischen den Nierenschalen platziert. Sie ist beim Prototyp 2 des Magenphantoms in

Kapitel 3.4.2.2.2 genauer beschrieben. Dasselbe gilt für die Präparation des artifiziellen Adenoms in Kapitel 3.4.2.2.4.



**Abbildung 3.26** Prototyp 1 eines Magenphantoms aus zwei spiegelsymmetrisch übereinander gelegten Nierenschalen (A) und einem darin insufflierten Magen vom Schwein. Außerdem sichtbar sind Ösophagus- (B) und Duodenumstumpf (C) jeweils mit eingeführtem kurzem Kunststoffschlauch (D) als Einlass für die beiden Endoskope (E und F), die Fixierung der Positionen von Einlassschläuchen und Endoskopen mithilfe von flexiblen Klammerständern (G) und rutschfesten Unterlagen (H) und die Anschlussklemme der Neutralelektrode (I). Gummibänder (J) schnüren die Stümpfe ab und verhindern ein Entweichen von Luft.

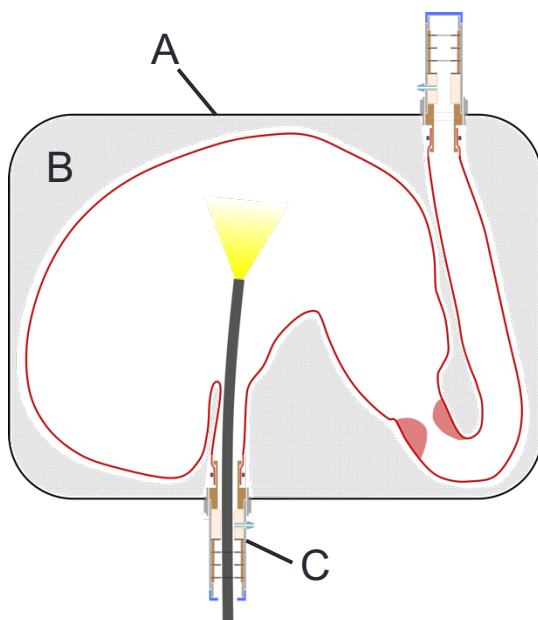
Der Prototyp 1 des Magenphantoms wurde erfolgreich für die praktische Erprobung des neuen Instruments im Rahmen einer Experten-Evaluation eingesetzt. Drei verschiedene Experten haben insgesamt acht Interventionen durchgeführt und die mit vergleichsweise einfachen Mitteln erreichte große Realitätsnähe bei der Intervention gelobt. Positiv hervorgehoben wurde auch die Tatsache, dass eine Betrachtung/Dokumentation der Intervention über das zweite von aboral eingeführte Endoskop möglich ist.

Schwierigkeiten gab es mit der Stabilität der Führung des Endoskops durch die flexiblen Klammerständer, mit der Dichtigkeit von Ösophagus- und Duodenumstumpf, mit der eingeschränkten Sicht durch unzureichende Belüftung bei starker Raumentwicklung und mit der submukösen Injektion im Korpus des Magens.

Daher wurde ein dringender Bedarf festgestellt für eine Weiterentwicklung hin zu einem stabileren, wiederholt einsetzbaren Modell mit zuverlässigerer Insufflation und Belüftung und anatomisch korrekter Lage des Magens.

#### 3.4.2.2 Prototyp 2 des Magenphantoms

Der im vorigen Kapitel vorgestellte Prototyp 1 stellte den „Proof of Concept“ für das insufflierte Magenphantom dar, auf den ein ausgereifteres und kompakteres Modell folgen musste. Dieser Prototyp 2, der im Folgenden beschrieben wird, sollte in sich abgeschlossen in einer Kunststoffbox sein, die im Inneren mit einem Schaumstoffgerüst die natürliche Form des Magens abbildet und von außen nur Öffnungen für Ösophagus und Duodenum trägt (siehe Abbildung 3.27).

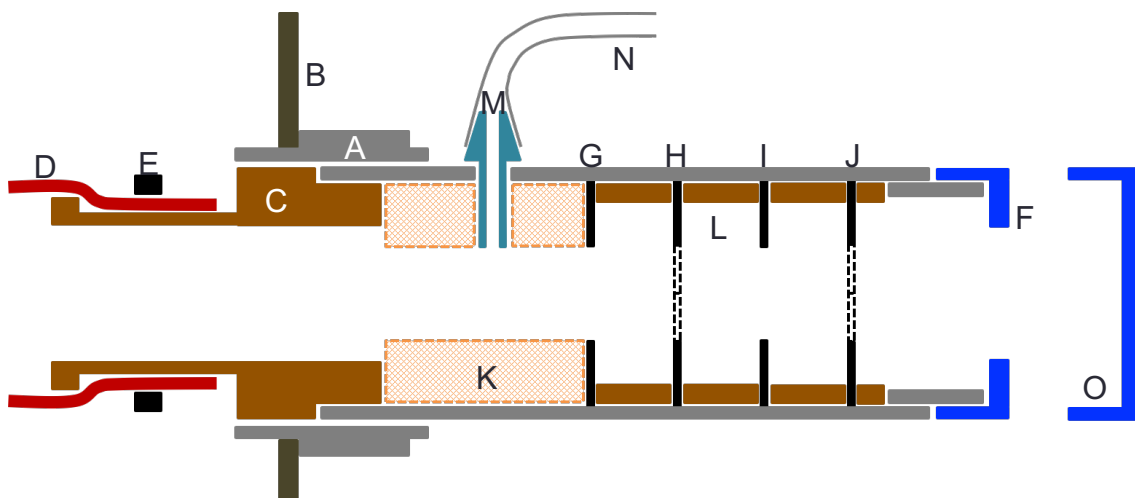


**Abbildung 3.27 Schemazeichnung eines abgeschlossenen Magenphantoms in einer Kunststoffbox (A). Der insufflierte Magen ist in einem Schaumstoffgerüst (B) gelagert und über luftdichte Intubationsstutzen (C) an Ösophagus und Duodenum zugänglich.**

### 3.4.2.2.1 Einlassstutzen für Intubation, Insufflation und Belüftung

Damit beim Ein- und Ausführen des Endoskops in die jeweiligen Öffnungen, also bei der In- bzw. Extubation des Magenphantoms, nicht die insufflierte Luft entweicht und der Magen kollabiert, benötigt es Schleusen, sog. Intubationsstutzen. Sowohl der Ösophagus- als auch der Duodenumstumpf werden mit den Intubationsstutzen luftdicht verbunden. Damit ist es möglich, das Magenphantom auch mit einem zweiten Endoskop von retrograd zu spiegeln, beispielsweise zur Dokumentation von Versuchen oder aus didaktischen Gründen im Rahmen von Kursen.

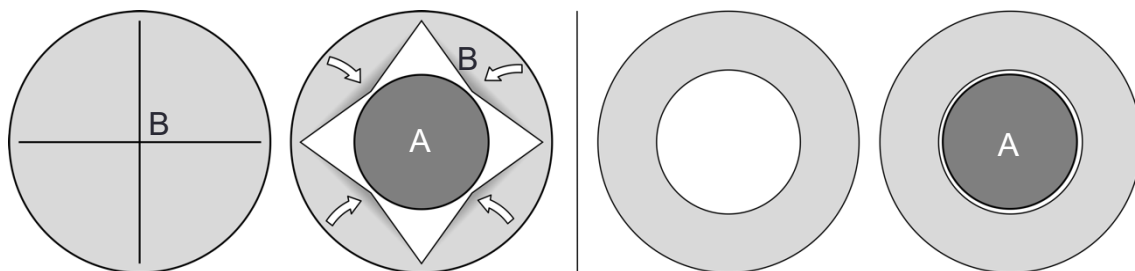
Außerdem sind in die Stutzen Anschlüsse für den Schlauch einer Luftpumpe eingebaut, über die die Insufflation und Belüftung, also die Entfernung des Rauchs, erfolgen, der bei den Interventionen entsteht (siehe Abbildung 3.28). Die Ideen zur Bauweise der Intubationsstutzen wurden in der Arbeitsgruppe entwickelt und anschließend gefertigt.



**Abbildung 3.28 Schemazeichnung eines Intubationsstutzens.** Kunststoffgehäuse (A, graue Farbe) in der Wand (B) der Kunststoffbox des Tubulärphantoms. Über das Anschlussstück (C) ist der Ösophagus-/Duodenumstumpf (D) geschoben und mit Kabelbinder (E) befestigt. Ein Endoskop passiert beim Einführen die Abschlusskappe mit Loch (F), 4 Gummischeiben (G bis J), eine Schaumstoffeinlage (K) und das Anschlussstück (C). Die Gummischeiben Typ 1 (H und J) haben einen kreuzförmigen Schlitz (siehe Abbildung 3.29). Die Gummischeiben Typ 2 (G und I) haben eine kreisförmige Aussparung. Sie sind mithilfe von Holzringen (L) im Kunststoffgehäuse fixiert. Über den Belüftungsanschluss (M) für den Schlauch (N) einer Luftpumpe erfolgt die Insufflation und Entlüftung. Anstatt der Abschlusskappe (F) kann eine Abschlusskappe ohne Loch (O) aufgeschraubt werden.

Der Intubationsstutzen besteht zunächst aus einem Kunststoffgehäuse, das in der Wand des Magenphantoms steckt. Ein Anschlussstück aus Holz ist in das Kunststoffgehäuse geschoben. Der Ösophagus- bzw. Duodenumstumpf wird über das Anschlussstück geschoben und mit Kabelbinder befestigt. Beim Einführen eines Endoskops passiert es zuerst das Loch einer Abschlusskappe, gefolgt von vier Gummischeiden und einer Schaumstoffeinlage, um so schließlich durch das Anschlussstück in den Ösophagus bzw. Duodenum zu gelangen.

Es gibt zwei verschiedene Typen von Gummischeiden, die jeweils separat für die Abdichtung zuständig sind: Typ 1 ist geschlossen, wenn kein Endoskop eingeführt ist, Typ 2 dichtet bei eingeführtem Endoskop ab (siehe Abbildung 3.28 und Abbildung 3.29). Typ 1 sitzt von außen gesehen an der 1. und 3. Position und ist in der Mitte kreuzförmig eingeschnitten. Wenn ein Endoskop eingeführt wird, biegen sich die Gummiflügel nach innen und lassen das Endoskop passieren. Nach dem Herausziehen des Endoskops schließen sich die Flügel wieder und dichten den Intubationsstutzen ab. Typ 2 sitzt an der 2. und 4. Position und hat eine kreisförmige Aussparung deren Durchmesser dem Endoskopdurchmesser entspricht. Sie legt sich dem eingeführten Endoskop an und dichtet so den Stutzen ab.



**Abbildung 3.29 Schemazeichnung der Gummischeiden des Intubationsstutzens:** Typ 1 mit kreuzförmigem Schlitz (links) und Typ 2 mit kreisförmiger Aussparung (rechts). Wenn das Endoskop (A) eingeführt wird, biegen sich bei Typ 1 die Flügel (B) nach innen und lassen das Endoskop passieren. Ohne eingeführtes Endoskop verschließen sich die Flügel wieder und dichten den Intubationsstutzen ab. Bei Typ 2 passt die kreisförmige Aussparung um das eingeführte Endoskop (A) und dichtet den Intubationsstutzen ab.

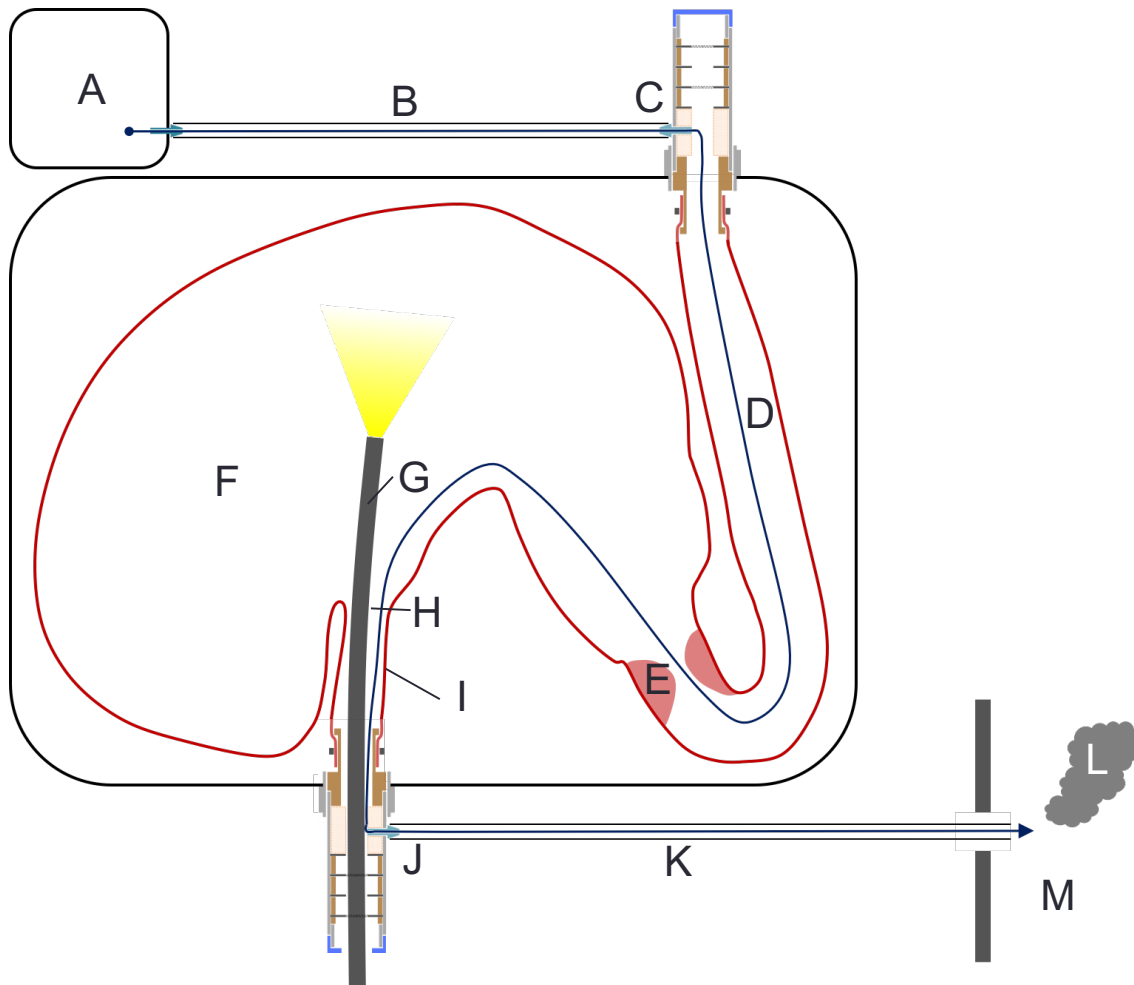
Für verschiedene Endoskop-Durchmesser existieren verschiedene Kunststoffgehäuse mit jeweils passenden Gummischeiden, die am Tubulärphantom ausgetauscht werden können. Die Gummischeiden sind mithilfe von Holzringen als Abstandshalter im Kunststoffgehäuse fixiert. Wird an einem Intubationsstutzen



kein Endoskop eingeführt, so kann zur zusätzlichen Abdichtung eine Abschlusskappe ohne Loch aufgeschraubt werden. Die Schaumstoffeinlage ist mit Wasser getränkt und wird – genauso wie die Gummischeiben – mit einem Gel gleitfähig gemacht (Endosgel® FARCO-PHARMA GmbH, Köln).

Die Insufflation und Belüftung des Magens wird – anders als beim Prototyp 1 – bei diesem Prototyp nicht mehr über das Endoskop realisiert, sondern über eine Absaugpumpe. Dazu wird der Belüftungsanschluss eines Intubationsstutzens über einen Schlauch mit dem Luftauslass der Absaugpumpe verbunden (MEDAP Sekretsauger P7010, MAQUET Medizintechnik, Wiener Neudorf, Österreich). Hierbei wurde der Intubationsstutzen des Duodenumstumpfs bevorzugt, da sich so dessen magennaher Abschnitt besser entfaltet und die insufflierte Luft den Pylorus leichter überwinden konnte. Mit der Zunahme der insufflierten Luft steigt der Druck, bis die Luft die Kardie überwindet und dem Ösophagusstumpf bis in den Intubationsstutzen und schließlich in den Belüftungsanschluss folgt. Die Neigung des Ösophagusstumpfs, bei einem Druckabfall im Magen zu kollabieren, fungiert hier als Ventil, das auch bei einer vorübergehenden Unterbrechung der Luftzufuhr ein übermäßiges Entweichen von Luft und damit ein Kollabieren des Magen verhindert.

Für den Luftaustausch im Phantom wird kontinuierlich frische Luft insuffliert und die am Intubationsstutzen des Ösophagusstumpfs entweichende Luft zusammen mit dem Rauch mittels eines angeschlossenen Schlauches aus dem Untersuchungsraum hinausgeleitet (siehe Abbildung 3.30).



**Abbildung 3.30 Schemazeichnung der Belüftung des Prototyp 2 eines Magenphantoms.** Die Luft nimmt den Weg des dunkelblauen Pfeils, wird also von der Pumpe (A) durch einen Schlauch (B) und den Belüftungsanschluss des Intubationsstutzens (C) in den Duodenumstumpf (D) geleitet. Sie wandert diesen entlang, tritt durch den Pylorus (E) in den Magen (F) und verlässt diesen am Endoskop (G) vorbei durch die Kardie (H) wieder. Über Ösophagusstumpf (I), Intubationsstutzen (J) und einen weiteren Schlauch (K) wird die Luft und mit ihr eventueller Rauch (L) aus dem Phantom hinaus ins Freie (M) geleitet.

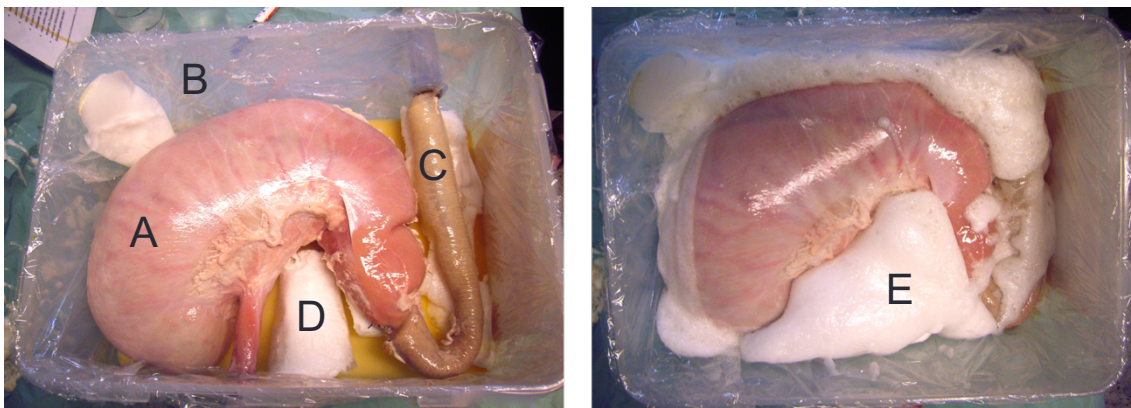
#### 3.4.2.2.2 Platzierung der Neutralelektrode im Magenphantom

Damit im Magenphantom HF-chirurgisch Gewebe geschnitten und entfernt werden kann, muss eine Neutralelektrode ausreichend Kontakt mit dem Biomaterial haben. Hierfür wird von einer klassischen, in der Klinik verwendeten Klebeelektrode der Kleber entfernt und die Elektrode auf eine Fläche von 80x58 mm zurechtgeschnitten. Die Elektrode wird in der Wölbung der Schaumstoffhöhle platziert (siehe Abbildung 3.32), sodass sie bei Insufflation des Magens der Serosa anliegt. Das Kabel wird durch die Wand der Box nach außen geleitet und mit

dem HF-Generator verbunden. Damit sind alle HF-chirurgischen Manöver von Koagulation bis zirkulärer Inzision und Resektion am Magenphantom möglich.

### 3.4.2.2.3 Form und Polsterung des Organs im Magenphantom

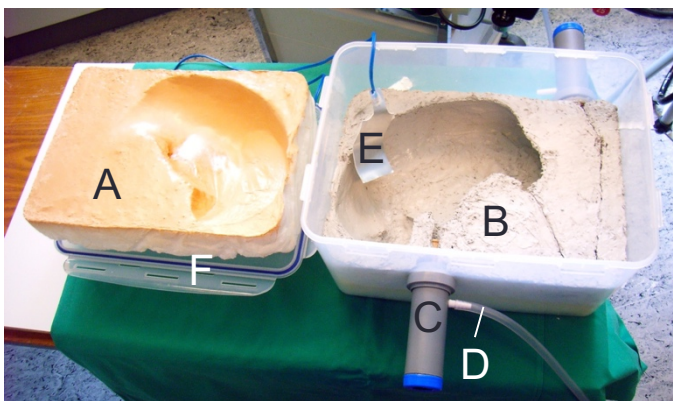
Die Box für das Magenphantom sollte luftdicht verschließbar sein und im Inneren die anatomische Form des Magens möglichst detailgetreu abbilden. Die verwendete Kunststoffbox (Firma Lock & Lock, Modell HPL890 16l) entspricht mit ihrem luftdichten Deckel dieser Anforderung und hat eine Breite von 36 cm, eine Tiefe von 27 cm und eine Höhe von 21 cm. Um die Form im Inneren möglichst originalgetreu abzubilden und eine realistische Haptik zu schaffen, wurde von drei in Betracht kommenden Mägen ein Schweinemagen mittlerer Größe ausgewählt, in der Box insuffliert, samt Ösophagus- und Duodenumstumpf anatomiegerecht positioniert und anschließend die Box mit Schaumstoffresten und Weichschaummasse ausgeschäumt (Pro Walk Zweikomponenten-Weichschaum System 16 und System 80, Pro Walk GmbH, Egelsbach) (siehe Abbildung 3.31).



**Abbildung 3.31 Ausschäumen des Magenphantoms.** Insufflierter Magen vom Schwein (A) vor (links) und während (rechts) des Ausschäumens in der mit Folie ausgelegten Kunststoffbox (B). Der Duodenumstumpf (C) ist über einen Schlauch gestülpt, um ein Kollabieren zu verhindern. Die Zwischenräume werden nach und nach mit Schaumstoffresten (D) und Weichschaummasse (E) aufgefüllt.

Da der Duodenumstumpf eine sehr dünne Wand besitzt und sich nicht ausreichend insufflieren ließ, um ein korrektes Abbild von ihm zu erstellen, wurde er über einen Kunststoffschlauch ( $\varnothing$  19 mm) gestülpt. Die gewünschte Krümmung des Kunststoffschlauchs wurde durch Einführen eines zuvor gekrümmten, steifen Metalldrahts ( $\varnothing$  inkl. Isolierung 5 mm) in den Kunststoffschlauch erreicht.

Damit sich die Weichschaummasse nicht mit der Kunststoffbox oder dem Biomaterial verbindet, wurde die Box mit Folie ausgelegt bzw. der Deckel und das Biomaterial mit Silikonspray eingesprüht. Nach Herauslösen des Schaumstoffblocks wurde dieser auf halber Höhe des Magens horizontal durchtrennt. Anschließend wurde der Magen entfernt, sodass zwei Schaumstoffhälften entstanden, die übereinandergelegt einen Hohlraum in der Form eines originalgetreuen Abbilds des insufflierten Magens bilden. Die poröse Oberfläche des Hohlraums und der Schnittflächen wurde mit Silikon versiegelt (b1 Fugendichtmasse) (siehe Abbildung 3.32).

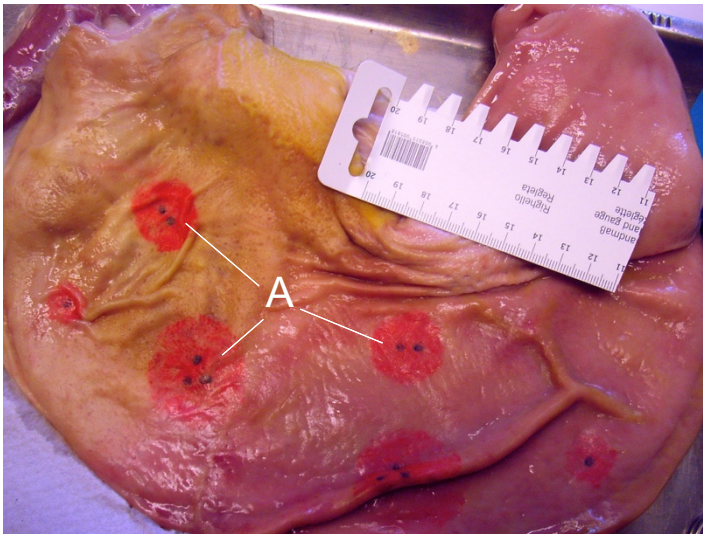


**Abbildung 3.32 Obere (A) und untere Hälfte (B) des Magenphantoms ohne Magen.** Die Oberfläche der unteren Hälfte ist mit Silikon versiegelt, die der oberen Hälfte mit einem Polymer der Firma Brillinger. Außerdem sichtbar sind die Intubationsstutzen (C), der Belüftungsschlauch (D), die Neutralelektrode (E) und der Deckel (F) der Kunststoffbox.

#### 3.4.2.2.4 Präparation der artifiziellen Adenome im Magenphantom

Als Zielstruktur für die Resektion wird – wie beim Planarphantom – ein artifizielles Adenom präpariert, indem ein definiertes Mukosaareal mit Tusche markiert wird. Laut der Paris Klassifikation entspricht dies einer oberflächlichen, flachen Läsion des Typs 0-IIb [17] bzw. eines Typs T1a der TNM-Klassifikation der UICC [101]. Hierfür wird der Magen invertiert, das heißt nach Inzision der Magenwand im Bereich der großen Krümmung die Mukosa nach außen und die Serosa nach innen gestülpt. Anschließend kann die Tusche mittels eines kreisförmigen Korkstempels der gewünschten Größe dünn aufgetragen und überschüssige Tusche abgetupft werden. Aus didaktischen Gründen kann – beispielsweise im Rahmen von Kursen – die Größe der Adenome mit einem Punktesystem (1 Punkt  $\hat{=}$  klein, 2 Punkte  $\hat{=}$  mittel, 3 Punkte  $\hat{=}$  groß) mit einer an-

dersfarbigen Tusche dem Untersucher angezeigt werden (siehe Abbildung 3.33).



**Abbildung 3.33 Invertierter Magen vom Schwein mit tuschemarkierten artifiziel- len Adenomen (A) unterschiedlicher Größe und Punktesystem zur Anzeige des Durchmessers (1 Punkt  $\hat{=}$  15 mm, 2 Punkte  $\hat{=}$  25 mm, 3 Punkte  $\hat{=}$  35 mm).**

Damit bei der Re-Inversion des Magens kein Abdruck des Adenoms auf der gegenüberliegenden Magenwand entsteht, wird das Adenom mit Folie abge- deckt. Nach Einbau und Insufflation im Phantom wird die Folie mithilfe einer endoskopischen Zange entfernt.

Soll beispielsweise im Rahmen von Kursen nur die Resektion geübt und auf die primäre submuköse Injektion und die zeitaufwändige zirkuläre Inzision verzich- tet werden, können diese beiden Schritte nicht-endoskopisch, das heißt durch Führen eines Nadelmessers von Hand in Inversion des Magens vorweg durch- geführt werden. Nach der Re-Inversion des Magens und vor dem Einbau in das Phantom wird das Loch im Magen zugenäht.

#### **3.4.2.2.5 Einbau des Magens und praktischer Einsatz des Phantoms**

Nach Reinigung (siehe Kapitel 2.1) und Präparation der artifiziiellen Adenome kann der Magen in das Phantom eingebaut werden (siehe auch Abbildung 3.34). Dazu werden der Magen zunächst in die untere Hälfte des Schaumstoff- gerüsts des Phantoms hineingelegt, Ösophagus- und Duodenumstumpf sodann über die Anschlussstücke der Intubationsstutzen geschoben und mit Kabelbin- der befestigt, danach die Neutralelektrode eingebracht, die obere Hälfte des

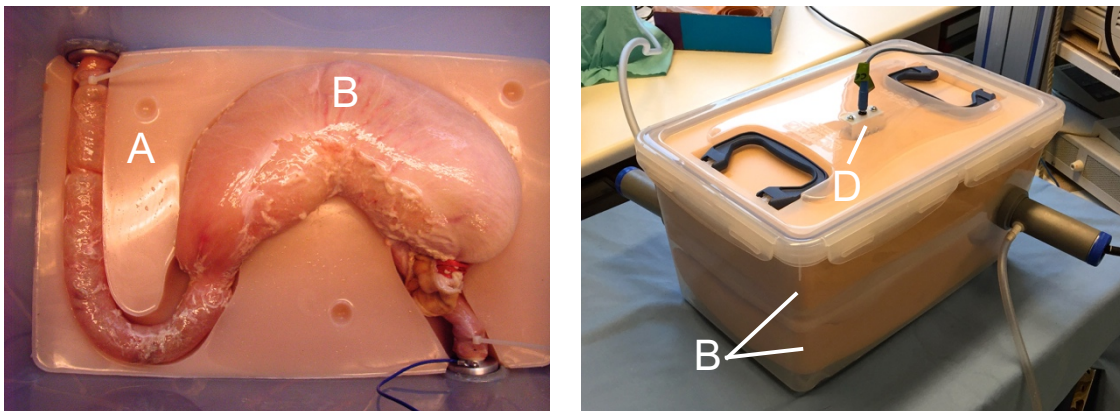
Schaumstoffgerüsts aufgesetzt, die Box mit dem Deckel verschlossen und schließlich der Magen insuffliert. Dadurch erhält man, wie eingangs gefordert, ein kompaktes, abgeschlossenes Magenphantom, das über zwei Öffnungen von oral oder aboral intubiert werden kann. Das Phantom bildet nach Insufflation die natürliche Form des Magens ab (siehe Abbildung 4.10 in der Diskussion) und an ihm können endoskopische Resektionsverfahren durchgeführt werden können (siehe Abbildung 4.11 in der Diskussion).

Auch dieser Prototyp wurde für die praktische Erprobung des neuen Instruments im Rahmen einer Experten-Evaluation eingesetzt. Hierbei führten vier Experten insgesamt 20 Interventionen durch. Wie beim Prototyp 1 wurden die große Realitätsnähe des Phantoms und der Interventionen betont und die besondere Eignung für Workshops aufgrund des kompakten Formats hervorgehoben. Ein Teilnehmer wies auf einen zu hohen Widerstand des Intubationsstutzens gegenüber dem Endoskop hin, der vermutlich entweder durch zu wenig Gel oder durch zu enge Gummischeiben verursacht wurde. Probleme traten bei der submukösen Injektion insbesondere – aber nicht ausschließlich – im Korpus des Magens auf. Die Mukosa wirkte hier besonders derb, sodass in einem Teil der Fälle nur wenig oder gar kein Injektionsmittel in die Submukosa injiziert werden konnte. Außerdem kam es vor, dass beim Einsatz von HF-Chirurgie die Zündung der Lichtbögen und damit der Schnitt in das Gewebe nur mit starker Verzögerung erfolgten. Auf die Ursachen dieser Probleme wird in der Diskussion eingegangen werden. Alle Teilnehmer lobten jedoch vor allem, dass überhaupt eine wiederholte und dabei gefahrlose Erprobung der Instrumente und Techniken möglich sei.

#### **3.4.2.3 Endstufe des Magenphantoms**

Die Arbeiten an den Prototypen des Magenphantoms wurden im Anschluss an die vorliegende Untersuchung von Mitgliedern der Arbeitsgruppe fortgeführt und in Form des in Abbildung 3.34 dargestellten Magenphantoms fertiggestellt. Durch den dabei erfolgten Einsatz von Silikon statt Schaumstoff für die Magenformen und von Metall statt Holz für die Intubationsstutzen, ist das Phantom noch robuster geworden und lässt sich besser reinigen. Die Form des Duo-

denums wurde so gestaltet, dass es sich leichter entfalten kann. Dadurch lässt es sich erstens – falls gewünscht – leichter mit dem Endoskop passieren und zweitens strömt die Luft besser hindurch. Somit wurde die Rauchentlüftung bei Interventionen optimiert und die Belüftungsrichtung konnte von aboral-oral auf oral-aboral umgestellt werden. Die Neutralelektrode sitzt nun im Metall der Intubationsstutzen und erleichtert mit einem Steckanschluss im Deckel die Kabelführung.



**Abbildung 3.34 Endstufe des Magenphantoms** mit Silikonform (A) für den insufflierten Magen (B), separaten Schaumstoffeinlagen (C) über und unter der Silikonform und Steckanschluss (D) für die Neutralelektrode am Deckel.

Bei der Experten-Evaluation mit dem Magen-Phantom führten drei Ärzte insgesamt fünf Interventionen durch. Im Anschluss daran wurden ihnen Fragebögen ausgehändigt, auf denen sie Teilaspekte des Magenphantoms bewerten und ggf. kommentieren konnten. Tabelle 3.2 gibt die Werte der vergebenen Noten an.

**Tabelle 3.2 Werte der Noten im Fragebogen zum Magenphantom.** Skala von 1 bis 5 mit 1 als der besten und 5 als der schlechtesten Note

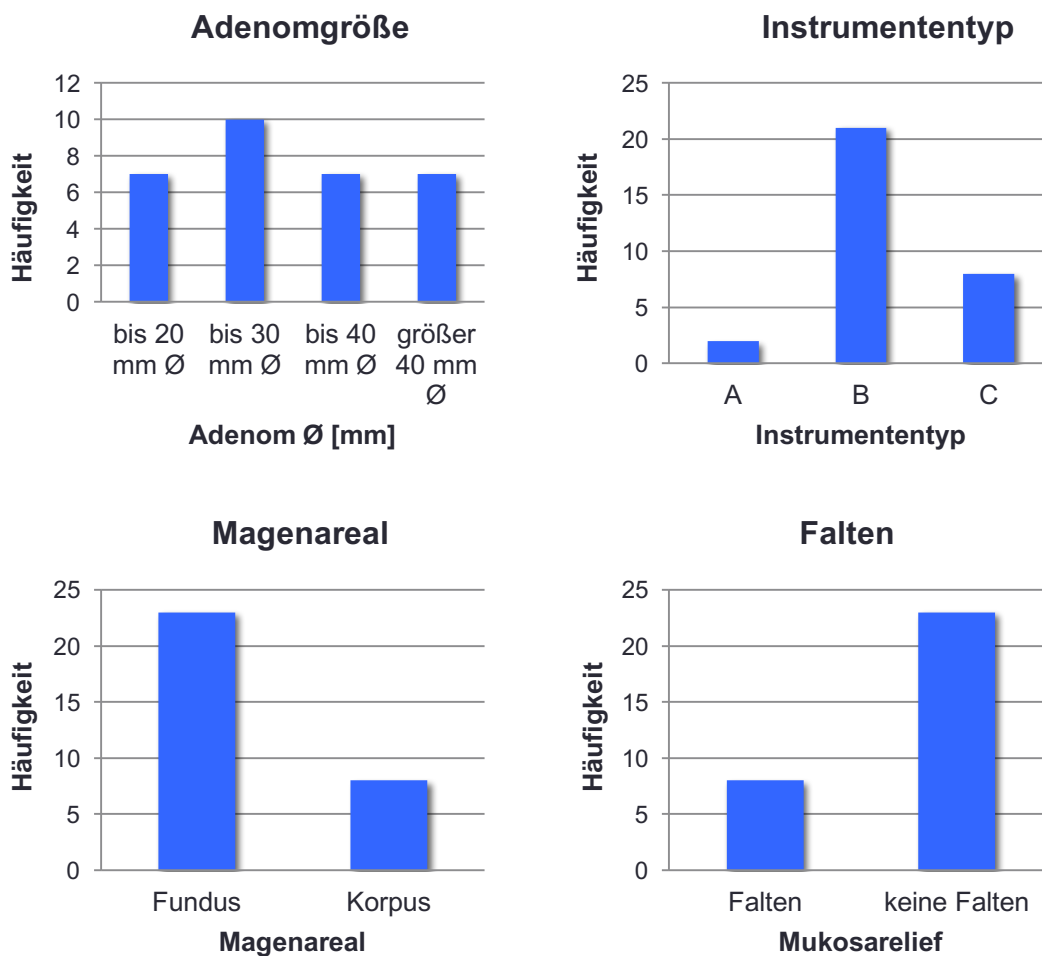
Merkmals	Noten		
Bewertung hinsichtlich der Kriterien „Vergleichbarkeit mit einem realen Patienten“ und „Eignung für das Training von endoskopischen Interventionen“			
1. Intubation/Extubation	2	2	3
2. Navigation im Magen	1	2	2
3. Submuköse Injektion	4	4	4
4. HF-Chirurgie allgemein	1	2	
4a. speziell zirkuläre Inzision	1	1	2
4b. speziell Resektion	1	2	2
5. Haptik	2	2	3
6. Sicht im Magen	2	2	2
Bewertung hinsichtlich des Kriteriums „Eignung für Trainingsworkshops“			
7. Größe	1	2	3
8. Hygienische Arbeitsbedingungen	1	1	2
9. Geruchsbelästigung	1	1	3

Vor dem Hintergrund der Rückmeldungen zum Prototyp 1 und 2 des Magenphantoms zeigten die Noten und schriftlichen Kommentare, dass die Intubationsstutzen nach wie vor als zu steif und schwergängig empfunden wurden. Auch die submuköse Injektion bereitet immer noch Probleme. Die HF-Chirurgie wurde jedoch in diesem Phantom gut bis sehr gut bewertet und auch die Sicht im Magen hat sich verbessert. Insgesamt wurden überwiegend gute bis sehr gute Noten für das Magenphantom vergeben und in den Kommentaren auf die besondere Eignung für Trainingsworkshops hingewiesen.



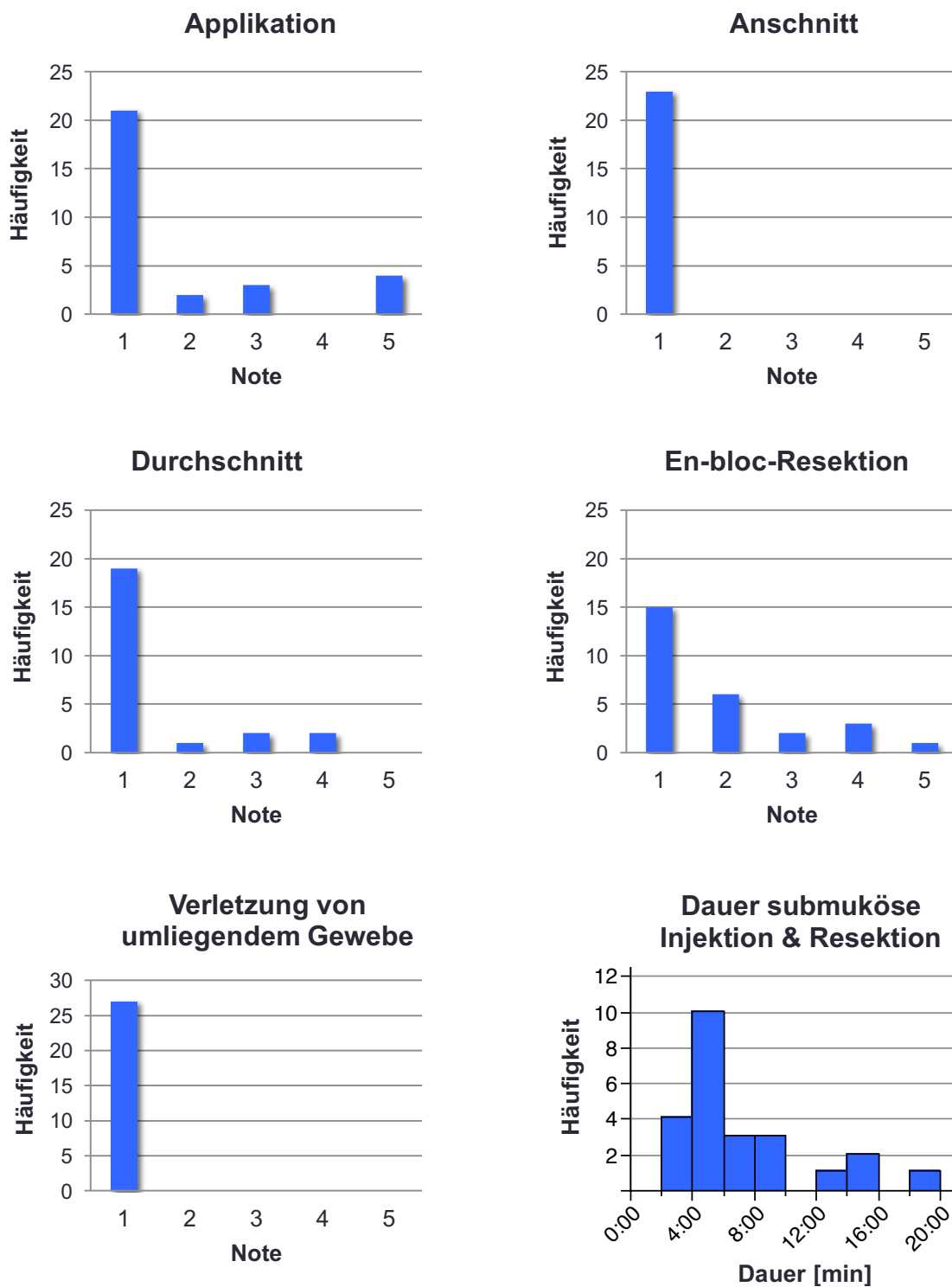
### **3.5 Ergebnisse der Experten-Evaluation des neuen Instruments**

Bei den fünf Workshops zur Evaluation des neuen Instruments führten neun externe Experten, die sich durch langjährige Erfahrung in der interventionellen Endoskopie auszeichnen, insgesamt n=31 Interventionen am Magenphantom durch. Diese wurde nachträglich auf der Basis von Videoaufzeichnungen und anhand der in Kapitel 2.4.1 definierten Qualitätskriterien für endoskopische Resektionsverfahren ausgewertet. Zusätzlich wurden die Parameter Adenomgröße, eingesetzter Typ des Resektionsinstruments (für Merkmale der Typen siehe Kapitel 2.3.2), Magenareal, Mukosarelief (Falten bzw. keine Falten) und Dauer der Intervention einbezogen. Der Ablauf der Interventionen war bezüglich submuköser Injektionen und zirkulärer Inzision sehr uneinheitlich. Daher wurde bei der Erfassung der Interventionsdauer die nur teilweise durchgeführte zirkuläre Inzision und sekundäre submuköse Injektion herausgenommen und nur die Dauer der primären submukösen Injektion und der Resektion bestimmt. Die Mitglieder unserer Arbeitsgruppe traten als Kursleiter auf. Die Experten erhielten eine theoretische Einführung, hatten vor dem Kurs aber noch keine praktischen Erfahrungen mit dem Instrument gesammelt. Sie wurden dazu ermutigt, in diesem sicheren Rahmen auch riskante und technisch fragwürdige Methoden auszuprobieren. Die Ergebnisse der Interventionen sind in den Diagrammen von Abbildung 3.36 dargestellt. Die Rahmenbedingungen, unter denen die Interventionen stattfanden, gibt Abbildung 3.35 wieder.



**Abbildung 3.35** Darstellung der Häufigkeiten von Adenomgrößen, Instrumententypen, Magenarealen und Mukosareliefs in der Experten-Evaluation des neuen Instruments am Magenphantom.

Unter allen Interventionen waren die Adenomgrößen von  $< 20$  mm  $\emptyset$  bis  $> 40$  mm  $\emptyset$  homogen verteilt. Typ B wurde besonders häufig eingesetzt, Typ A wurde nur einmal angewendet. Die Mehrzahl der Interventionen fand, wie von den Kursleitern empfohlen, im Fundus der Schweinemägen statt. Nur in ca. 1/3 der Fälle überspannte das Adenom eine Falte.



**Abbildung 3.36** Darstellung der Häufigkeiten der Noten bei Applikation, Anschnitt, Durchschnitt, En-bloc-Resektion und Verletzung von umliegendem Gewebe sowie der Dauer von submuköser Injektion & Resektion in der Experten-Evaluation des neuen Instruments am Magenphantom. Der Median der Dauer von submuköser Injektion & Resektion ist 4,9 min (SD 4,5 min). Statistische Auswertung mit JMP-Statistiksoftware.

Bei der nachträglichen Auswertung der Interventionen erhielt das Resektionsinstrument in allen Qualitätskriterien überdurchschnittlich häufig – im Fall von „Anschnitt“ und „Verletzung umliegendes Gewebes“ sogar stets – die Note 1. In vier Fällen scheiterte die Applikation ( $\cong$  Note 5), hier konnten keine Werte für die restlichen Qualitätskriterien und die Dauer ermittelt werden. Beim Durchschnitt traten vereinzelt Probleme auf. In 44 % der Fälle gelang im Rahmen dieser Ersterprobungen keine 100 %-ige En-bloc-Resektion. Bei der Dauer für submuköse Injektion und Resektion fällt auf, dass ca. 85 % der Werte unter 10 min liegen.

Die in Abbildung 3.36 dargestellten Ergebnisse wurden zudem auf einen Zusammenhang zu den in Abbildung 3.35 dargestellten Rahmenbedingungen für die Interventionen untersucht – also beispielsweise auf eine Abhängigkeit der En-bloc-Resektionsrate von der Adenomgröße. Jedoch ließen sich solche Zusammenhänge aus den vorliegenden Daten nicht ableiten.

Bei der Videoauswertung wurden einige Beobachtungen gemacht, die sich nicht wie die oben dargestellten Merkmale in Zahlen ausdrücken lassen: So gab es Fälle, in denen durch die submuköse Injektion nur eine geringe Elevation erreicht werden konnte und bei denen anschließend gehäuft Probleme mit der Applikation des Instruments auftraten. Wurde hingegen mehr Flüssigkeit, als bei Interventionen an Adenomen vergleichbarer Größe, injiziert, kam es anschließend gehäuft zu Problemen mit Anschnitt oder Durchschnitt. In anderen Fällen mit Applikationsproblemen war der Durchmesser der Adenome um ein Vielfaches kleiner als der des gewählten Instrumententyps.

Wenn die aufgetretenen Schwierigkeiten bei der Applikation nicht abschließend gelöst wurden, sondern etwa ohne vollständiges Umfassen einer Läsion mit der Resektion begonnen wurde, so wurde seltener eine 100 %-ige En-bloc-Resektion erreicht, als bei vollständiger Applikation. In einigen Fällen wurde die unvollständige Applikation auch erst im Verlauf der Resektion offenbar, da die Sicht auf distal gelegene Bereiche des Adenoms zunächst verdeckt war.

In mehreren Fällen unvollständiger En-bloc-Resektionen zogen die Experten das Instrument vor oder während der Resektion von der Organwand weg – trotz

gegenteiliger Einweisung durch die Kursleiter in der theoretischen Einführung. In einigen Fällen wurde das Instrument vor der Resektion auch fester, als von den Kursleitern empfohlen, zugezogen. Meist wurden jedoch die Ratschläge der Kursleiter zur submukösen Injektion, zur zirkulären Inzision und zur Handhabung des Instruments befolgt (siehe auch Kapitel 4.3), was zu den oben dargestellten positiven Ergebnissen führte.

Am Ende des letzten Workshops wurde den drei Teilnehmern ein Fragebogen ausgeteilt, der zusätzlich zum Magenphantom (siehe Kapitel 3.4.2.3) auch eine Bewertung des Instruments enthielt. Tabelle 3.3 gibt die Werte der hierzu vergebenen Noten an.

**Tabelle 3.3 Werte der Noten im Fragebogen zum neuen Instrument.** Skala von 1 bis 5 mit 1 als der besten und 5 als der schlechtesten Note

Merkmal	Noten		
Bewertung hinsichtlich der Anforderungen eines Endoskopikers an ein Resektionsinstrument zur Abtragung von flachen Adenomen			
1. Applikation allgemein	1	1	2
1a. speziell Rotation	2	2	2
1b. speziell Schlingenschluss	1	2	3
2. Anschnitt (z.B. Verzögerungen)	1	1	2
3. Durchschnitt			
3a. Fortgang/Schnittunterbrechungen	1	1	2
3b. Sicherheit (Verletzungs- / Perforationsgefahr)	1	1	1
4. En-bloc-Resektion	1	1	1

Insgesamt wurden überwiegend sehr gute bis gute Noten für das Instrument vergeben. Die Sicherheit und die Eignung für En-bloc-Resektionen wurden von den Experten besonders gut bewertet, hier wurde durchgängig die Bestnote erteilt.

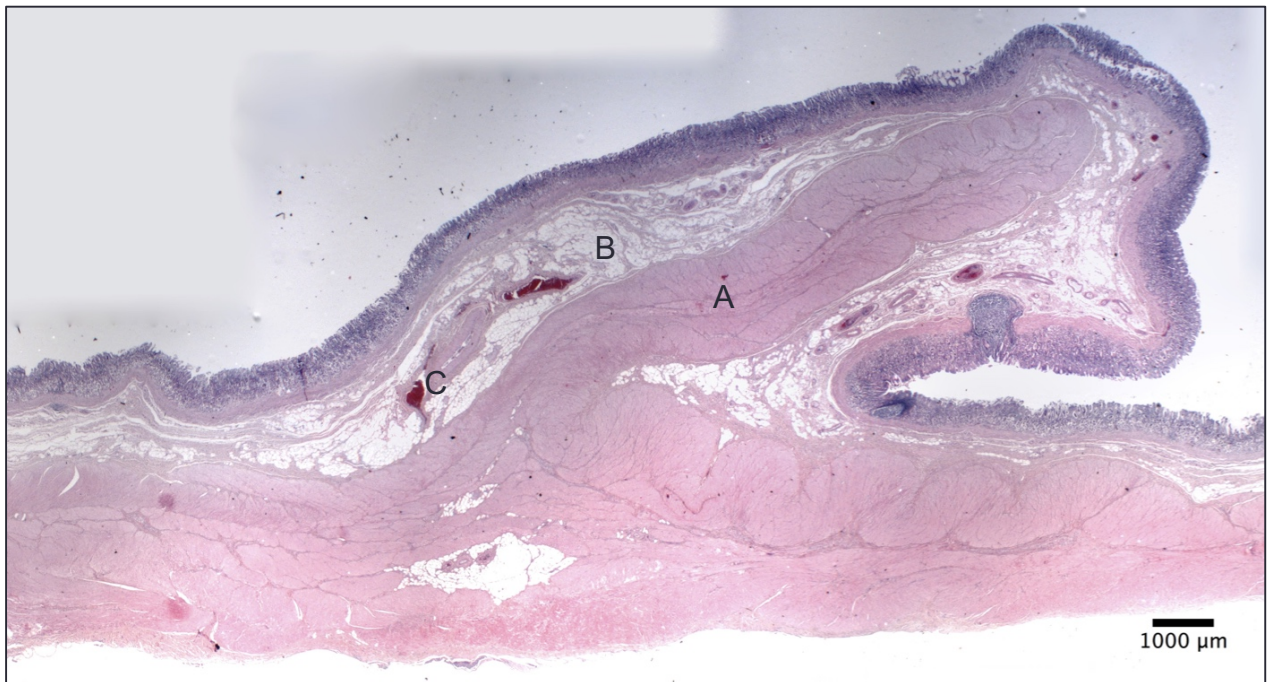
## 4 Diskussion

Ausgangspunkt und zentraler Untersuchungsgegenstand der präklinischen Erprobung des neuen Instruments sind im Wesentlichen drei Fragestellungen:

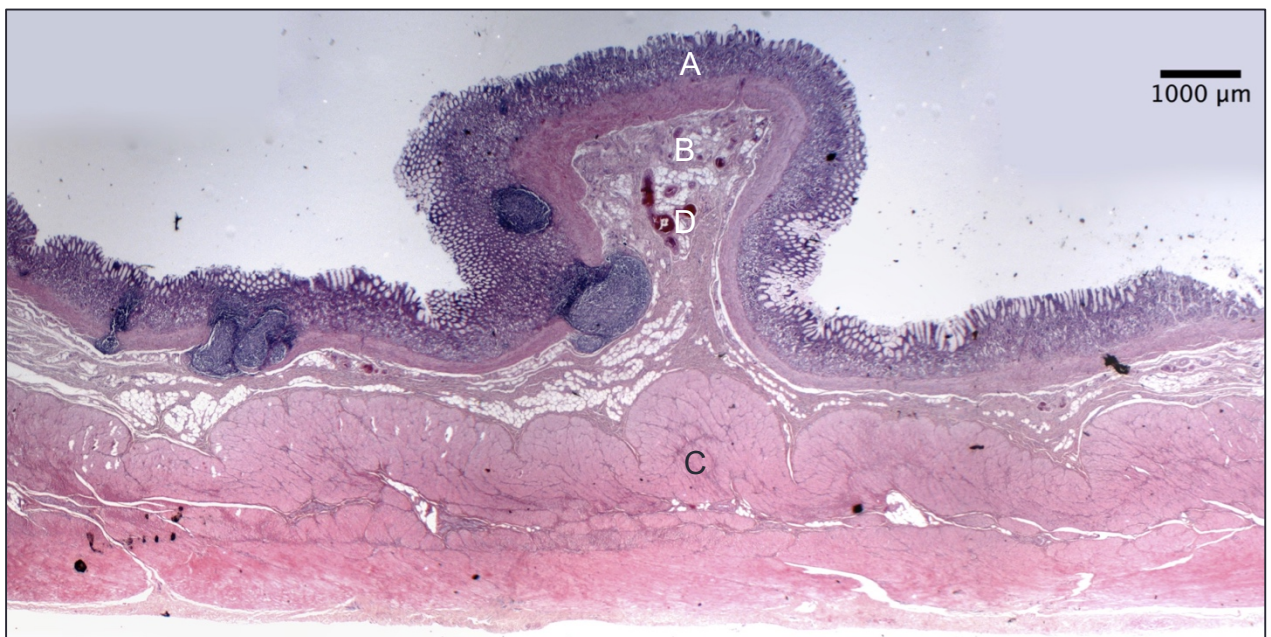
1. Von welchen anatomischen Gegebenheiten müssen endoskopische Resektionsverfahren ausgehen?
2. Welche Methode ist für die Anwendung des neuen Instruments optimal geeignet und wie unterscheidet sich das Instrument unter Anwendung dieser Methode von konventionellen Polypektomieschlingen?
3. Wie lassen sich endoskopische Resektionsmethoden überhaupt präklinisch testen und erlernen?

### 4.1 Diskussion der Ergebnisse aus der Untersuchung der anatomischen Schichtverhältnisse von Falten im Gastrointestinaltrakt

Die Untersuchung der histologischen Schnitte von Schweinemägen ergab, dass die Muscularis propria in der Mehrzahl der Fälle nicht an der Bildung der Falten beteiligt ist. Vielmehr ist unter den Falten eine besonders kräftige Submukosa anzutreffen. Allerdings zeigte sich in einem von vier Präparaten des Fundus eine Ausstülpung der Muscularis propria bis in die Spitze der Falte hinein (siehe Abbildung 4.1). Überdurchschnittlich häufig waren größere Gefäßanschnitte in der Submukosa in bzw. unter den Falten zu sehen (siehe Abbildung 4.2).



**Abbildung 4.1 Funduspräparat mit Falte;** die Muscularis propria (A) stülpt sich ebenso, wie die Submukosa (B), in die Falte hinein; Anschnitt kräftiger Blutgefäßen in der Submukosa an der Basis der Falte (C). Schnittdicke 2,5 µm, HE-Färbung



**Abbildung 4.2 Funduspräparat mit Falte;** Darstellung von Mukosa (A), Submukosa (B) und Muscularis propria (C), Falte wird wiederum durch Ausstülpung von Mukosa und Submukosa gebildet, Anschnitt von kräftigen Blutgefäßen im Zentrum der Falte (D). Schnittdicke 2,5 µm, HE-Färbung

Diese Ergebnisse decken sich insoweit mit entsprechenden Feststellungen in Lehrbüchern der Anatomie und Pathologie, als dort die *Plicae gastricae* bzw. *Rugae* als Ausstülpungen der Submukosa bezeichnet werden [15,115,116] und die Submukosa reich an Gefäßen sei. Neu ist allerdings, dass die Gefäße unter Falten besonders häufig und mit besonders großem Durchmesser vorkommen, wie es die vorliegenden Ergebnisse nahelegen. Auch die vereinzelte Beteiligung der *Muscularis propria* an der Faltenbildung zeigen die Lehrbücher nicht auf.

Aufgrund der kleinen Probenanzahl und aufgrund der Verwendung von Schweinemägen sind die Aussagekraft und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen begrenzt. Sollten sich einzelne Feststellungen jedoch in Untersuchungen an humanem Gewebe und an weiteren Organen des Gastrointestinaltrakts bestätigen, hätte dies klinische Konsequenzen: Erstens wäre bei der Abtragung von faltenüberspannenden Läsionen besonders auf eine Schonung der Gefäße bzw. suffiziente Hämostase zu achten und die vorherige Abklärung mittels endoskopischem Doppler zu erwägen [117]. Zweitens stellt die Anwesenheit von Anteilen der *Muscularis propria* in Falten ein potentiell Perforationsrisiko bei der Resektion dar, da die *Muscularis propria* für die Stabilität der Organwand verantwortlich ist [118]. Um dieses Risiko zu vermindern, könnte mehr Luft insuffliert werden, da sich so beispielsweise der Großteil der *Plicae gastricae* verstreichen lässt [115]. Im Bereich der kleinen Kurvatur des Magens gibt es jedoch auch Längsfalten, die unabhängig vom Füllungszustand bestehen bleiben [15,119]. Weitere Arbeiten könnten untersuchen, ob diese Falten häufiger Anteile der *Muscularis propria* enthalten. Bei diesen Falten würde die Dehnung nicht zum gewünschten Erfolg führen und präinterventioneller endoskopischer Ultraschall könnte weiteren Aufschluss auf die Beschaffenheit der Falten geben.

In jedem Fall müssen sich Endoskopiker bei Resektionen immer am Verlauf und den Besonderheiten von Submukosa und *Muscularis propria* orientieren. Denn zum einen sollte alles Gewebe oberhalb der *Muscularis propria* histologisch untersucht werden, um eine Infiltration tieferer Schichten auszuschließen.



Darüber hinaus lassen sich so auch Situationen vermeiden, die bei der ESD im Colon typischerweise zu Perforationen führen: beispielsweise eine Dissektion in horizontaler Richtung, ohne dem Anstieg der Muscularis propria einer Falte zu folgen. Hier sollte versucht werden, durch ausreichend Flüssigkeitsinjektion in das submuköse Bindegewebe, das hier – wie oben festgestellt – reichlich vorhanden ist, diese Falten zu ebnen und die Muscularis propria zu verdrängen [120]. Detaillierte Kenntnis dieser Schichten ist also eine Voraussetzung, um Komplikationen wie Blutungen und Perforationen zu vermeiden.

#### **4.2 Diskussion der Ergebnisse aus der Testung eines neuen Resektionsverfahrens für große flache Läsionen**

Bei der Testung der verschiedenen Ansätze zu einem neuen Resektionsverfahren für große flache Läsionen wurde versucht, ein möglichst einfach anzuwendendes Verfahren zu finden, mit dem sich reproduzierbar und zuverlässig En-bloc-Resektionen erreichen lassen. Es zeigte sich, dass die Reihenfolge aus primärer submuköser Injektion, zirkulärer Inzision, sekundärer submuköser Injektion und Resektion, wie es ausführlich in Kapitel 2.3.2 beschrieben ist, eindeutig die besten Ergebnisse lieferte.

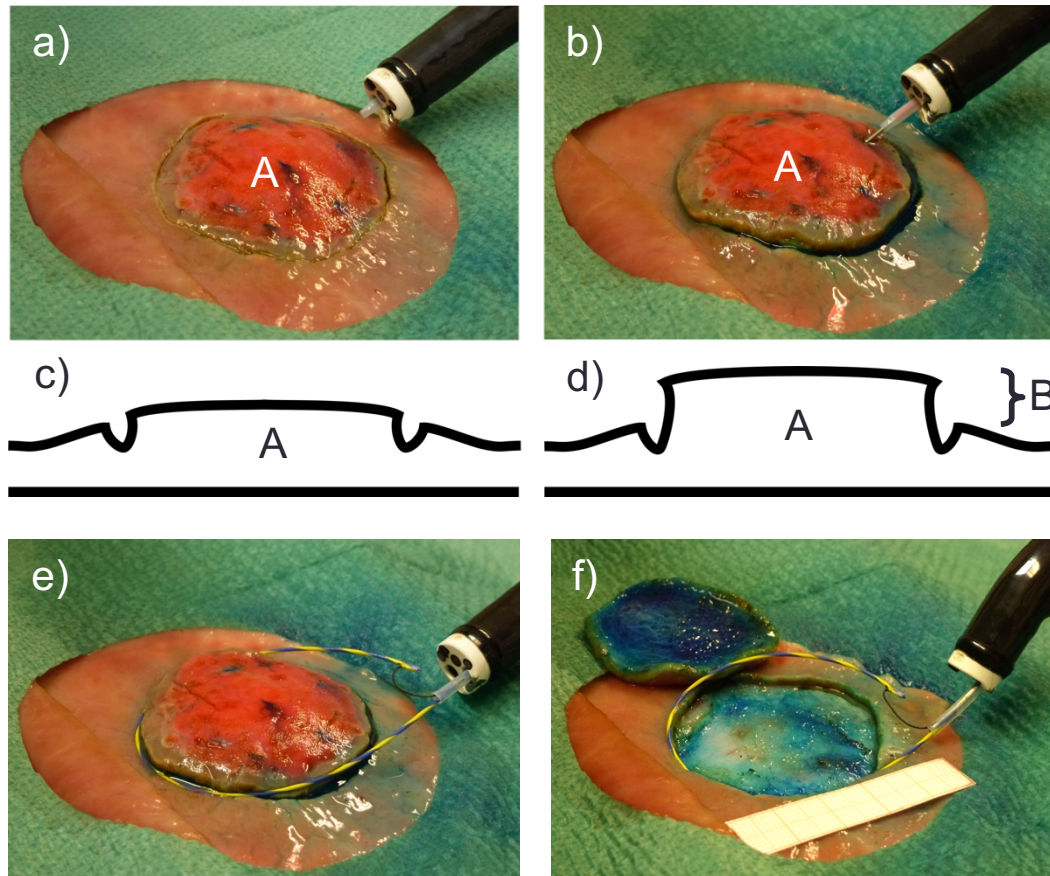
Allerdings fanden die Versuche an einem reduzierten Planarphantom und keinem dreidimensionalen Organ statt. Das schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse beispielsweise im Hinblick auf die Manövrierbarkeit und die Applikation des Instruments ein. Indessen waren die Versuchsbedingungen dadurch besser standardisierbar. Die Fertigkeiten des Endoskopikers in der Manipulation von Endoskop und Instrument und die mitunter schwierige Erreichbarkeit bestimmter Lokalisationen eines Organs können deshalb als Einflussfaktoren bei der Interpretation der Ergebnisse weitgehend vernachlässigt werden. Durch die Verwendung von Ex-vivo-Schweinemägen als Substrat, sind Rückschlüsse auf die Anwendung beim Menschen immer mit Vorbehalt zu betrachten und Aussagen zu Blutungskomplikationen bzw. zur Hämostase unmöglich. Diese Wissenslücke müssen klinische Studien füllen.

Zu Beginn der Versuche gab es Probleme bei der Applikation des neuen Instruments ohne vorherige zirkuläre Inzision. Diese Schwierigkeiten sind in der Literatur nicht unbekannt, Drahtschlingen finden auch nach submuköser Injektion oft keinen Halt an flachen Läsionen [121,122]. Als Lösung für dieses Problem wird die zirkuläre Inzision der Läsion vor der Abtragung empfohlen [9,10,79,102,103]. Wie von den Autoren beschrieben konnte auch in unseren Versuchen durch diese Maßnahme eine substantielle Steigerung der En-bloc-Resektionsrate erzielt werden.

Die zirkuläre Inzision mit einer Schlinge, wie in Kapitel 3.2.2 beschrieben, ist neu. Dieses Verfahren führte allerdings in endoskopischer Führung – im Gegensatz zur Führung von Hand – nur selten zur erfolgreichen Applikation und En-bloc-Resektion. Das lag daran, dass die zirkuläre Inzision meist an ein oder zwei Stellen unvollständig blieb bzw. nicht die gewünschte Tiefe bis in die Submukosa hinein erreichte. Mit elektrischen Messern, wie Hook-Knife oder Needle-Knife können diese Stellen präziser nachgebessert werden [102,123], so fielen auch unsere Ergebnisse unter Einsatz eines Needle-Knifes besser aus. Beim Erlernen und der klinischen Anwendung der Technik sollte deshalb ein besonderes Augenmerk auf die Gründlichkeit und Sicherheit der zirkulären Inzision gelegt werden.

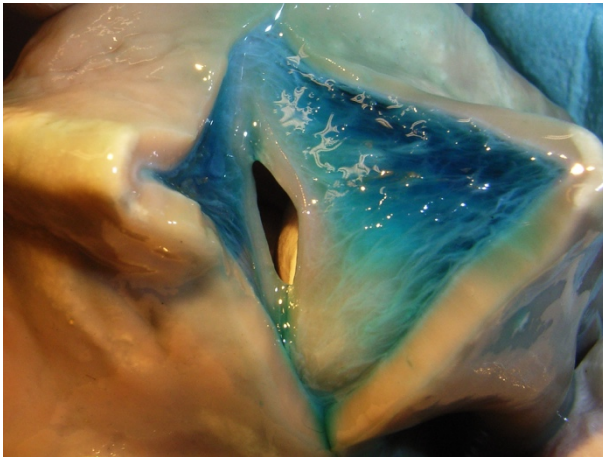
Ein weiterer Kernpunkt bei der Entwicklung des optimalen Resektionsverfahrens war die Einführung einer sekundären submukösen Injektion, also einer Injektion nach der Inzision. Sie hat zum Ziel, die Mukosa der Läsion deutlich von der umgebenden Mukosa abzuheben und eine Stufe zu schaffen, an der das Instrument appliziert werden kann. Hierfür führte unsere Arbeitsgruppe den Begriff des „Tafelbergphänomens“ ein (siehe Abbildung 4.3). Die Idee basiert auf der von anderen Autoren beschriebenen abschließenden Injektion in der Mitte der Läsion [80,102], erweitert sie aber um von lateral ausgeführte Injektionen direkt in die Submukosa hinein. So wird ein zusätzliches Hervorstehen insbesondere der Resektionsränder erreicht, was sich in den Untersuchungsergebnissen, auch bei der Experten-Evaluation am Tubulärphantom, als entscheidend für die erfolgreiche Applikation erwiesen hat (siehe Abbildung 4.3).

Zusätzliche „Gewebe-Anker“, die das Adenom von der Organwand wegziehen [124], aber ein Endoskop mit zwei Arbeitskanälen erfordern, können hierdurch überflüssig werden.



**Abbildung 4.3 Demonstration des „Tafelbergphänomens“** a) Artifizielles Adenom (A) nach primärer submuköser Injektion und zirkulärer Inzision und b) nach sekundärer submuköser Injektion. Das sog. „Tafelbergphänomen“ beschreibt die steile Elevation (B), die in den schematischen Querschnittsbildern c) und d) deutlich wird. e) und f) zeigen die Applikation des neuen Instruments und das Ergebnis der Resektion

Schwierigkeiten bei der sekundären submukösen Injektion ergaben sich in solchen Versuchen, bei denen zuvor bereits viel Flüssigkeit injiziert worden war. Hiervon ausgehend kann eine begrenzte Aufnahmefähigkeit der Submukosa für Flüssigkeiten postuliert werden, vergleichbar mit einem Schwamm [83]. Entgegen der schematischen Darstellung in vielen Publikationen, die ein abgekapseltes „Flüssigkeitskissen“ in die Submukosa zeichnen [102,125,126], ist nämlich eindeutig reproduzierbar festzustellen, dass sich Bindegewebe und Injektionsflüssigkeit zu einer gelartigen Substanz verbinden (siehe Abbildung 4.4) und dieser Vorgang begrenzt ist.



**Abbildung 4.4 Darstellung einer Korpusfalte nach submuköser Injektion** von 0,9 % NaCl-Lösung mit Methylenblau (Verhältnis 40:1) und Eröffnung mit dem Skalpell

Es war regelmäßig zu beobachten, dass sich erst bei weiterer Injektion abgekapselte Flüssigkeitskissen in der Submukosa bilden und diese bei Manipulation auch wieder durch die Stichkanäle aus dem Gewebe abfließen. Als Konsequenz daraus wurde bei der primären submukösen Injektion fortan eher sparsam injiziert, um nicht das Elevationspotential für die sekundäre submuköse Injektion, das „Tafelbergphänomen“, zu beschränken.

Diese Praxis wurde durch die Beobachtung gestützt, dass große Flüssigkeitsansammlungen in der Submukosa bei der Applikation von HF-Chirurgie erst verdampfen müssen, bevor sich Lichtbögen ausbilden, also zu einer Anschrittsverzögerung und unnötigen Erhitzung des Gewebes führen können [83]. Auch in der Experten-Evaluation am Tubulärphantom wurde diese Erfahrung gemacht. Diese „limitierte submuköse Injektion“ ist ein neues Konzept, das in der Praxis noch ganz anders gehandhabt wird. In der Regel werden bei Interventionen wiederholt große Volumina in die Submukosa injiziert und das aus „gutem Grund“: Um unter allen Umständen eine Verletzung der Muscularis propria zu vermeiden, möchte man einen größtmöglichen Sicherheitsabstand wahren. Dennoch legen die vorliegenden Ergebnisse nahe, dass auch in der Praxis im Hinblick auf Resektabilität und Konsequenzen thermischer Schädigung die Menge injizierter Flüssigkeit kritisch werden sollte.

Die Wahl des Injektionsmittels soll hier nur kurz thematisiert werden, da sie im Partnerprojekt unserer Arbeitsgruppe zur submukösen Injektion ausführlich un-

tersucht wurde. Die Messungen der spezifischen Impedanzen der Injektionsmittel sprach klar für die Verwendung einer schwach leitenden, elektrolytfreien Lösung [40] (siehe auch Kapitel 1.5.2 HF-chirurgische Grundlagen). Glucoselösung 10 % weist erwartungsgemäß eine ähnlich hohe Impedanz, wie das in Kapitel 3.3.2 getestete destillierte Wasser auf [40]. Zudem ist es ein verhältnismäßig günstiges und sicheres Injektionsmittel, von dem bei einer Anwendung am Patienten – zumal in diesen Mengen – keine Nebenwirkungen zu erwarten sind [127]. Es ist daher angezeigt, diese Ergebnisse nun auf die Klinik zu übertragen und die große Verbreitung der NaCl-basierten Lösungen in Frage zu stellen.

Ein weiterer Untersuchungsgegenstand betraf die Leistungsbeschränkung des HF-Generators. Zwar sind hierzu in der Literatur häufig Angaben zu finden, die Einstellungen sind jedoch von Generator zu Generator nicht aufeinander übertragbar [36]. Daher wurden Anschnitt und Durchschnitt mit dem neuen Instrument bei verschiedenen Leistungseinstellungen getestet. Bei theoretischer Betrachtung der Fragestellung lässt sich die These aufstellen, dass überhaupt keine Leistungsbeschränkung erfolgen sollte. Denn durch eine Leistungsbeschränkung können Anschnittsverzögerungen und damit übermäßige thermische Schädigungen des Gewebes provoziert werden. Weshalb ist dies so? Für einen verzögerungsfreien Anschnitt muss das Wasser im Gewebe sehr schnell erhitzt werden, damit es verdampfen kann. Denn dadurch steigt die Impedanz an, ebenso die Spannung zwischen Elektrode und Gewebe und es können Lichtbögen zünden. Für diesen Vorgang sind hohe Stromstärken und Spitzenspannungen über 200 V notwendig, die durch eine Leistungsbeschränkung künstlich beschnitten werden. Stattdessen erhitzt der fließende Strom das Gewebe nur unnötig, ohne zu schneiden. Sind die Lichtbögen einmal gezündet, regelt die Steuerungselektronik des HF-Generators ohnehin automatisch die abgegebene Leistung auf Werte für einen gewebeschonenden Schnitt herab. Die bereitgestellte Leistung entspricht also nicht jederzeit der maximal verfügbaren Leistung [33]. Diese These sollte nun durch experimentelle Ergebnisse untermauert werden und in der Tat zeigten die Versuche, dass in diesem Setting erst *ohne* Beschränkung der Leistung ein verzögerungs- und unterbre-

chunungsfreier HF-chirurgischer Schnitt möglich war. Die Ergebnisse führten daher zu der Entscheidung, die Leistung bei den anschließenden Versuchen nicht zu beschränken (entspricht 200 W bei dem Generator ICC 200 (ERBE Elektromedizin GmbH, Tübingen)). Diese Empfehlung kann auch ausdrücklich für die klinische Anwendung ausgesprochen werden [20].

Das steht zwar im Gegensatz zu den Angaben anderer Autoren wie Yamamoto [102], der bei ähnlicher Vorgehensweise (primäre und sekundäre submuköse Injektion, zirkuläre Inzision und Schlingenabtragung) eine Leistung von 40 bis 80 W nennt. Allerdings ist seiner Beschreibung und der beigefügten schematischen Zeichnung zu entnehmen, dass die Schlinge sehr fest zugezogen wurde. Hierdurch verringert sich die Kontaktfläche mit dem Gewebe, die Impedanz steigt und ein HF-chirurgischer Schnitt wird möglich. Eine solche Vorgehensweise ist jedoch nicht zu empfehlen, da nach dem Anschnitt der Druck auf das Gewebe plötzlich nachlässt, es sich schnell ausdehnt und durch die Schlinge ebenso schnell durchtrennt wird. Das geht auf Kosten der Blutstillung, wodurch mit einer verstärkten unmittelbaren oder verzögerten Blutungsgefahr zu rechnen ist [36].

Die Industrie versucht, dem Problem der Anschnittsverzögerung durch anwenderseitige Leistungsbegrenzung mit automatischen Regulationssystemen zu begegnen, beispielsweise mit dem Power Peak System (PPS) im VIO 300 D (ERBE Elektromedizin GmbH, Tübingen). Dieses System missachtet bei niedrigen Impedanzen kurzfristig die Leistungsbeschränkung durch den Anwender und stellt dennoch eine höhere Leistung bereit. Das soll einen verzögerungsfreien Anschnitt trotz Leistungsbeschränkung ermöglichen [128]. Aufgrund der Vielzahl der möglichen Modi und Einstellungsmöglichkeiten und der unterschiedlichen Bauweisen der Generatoren lassen sich jedoch nur schwer allgemeingültige Empfehlungen für Generatoreinstellungen geben. Letztlich sollte nach Meinung von Experten auf diesem Gebiet jeder Anwender die für seine Anwendung idealen Einstellungen im Versuch an Ex-vivo-Material selbst herausfinden und für seine klinische Praxis übernehmen [37].

Die hier beschriebene Methode für die Anwendung des neuen Resektionsinstruments stellt keine Revolution in der Technik der Mukosaresektion dar. Sie lässt sich der Gruppe der Hybrid-Verfahren zuordnen (siehe Kapitel 1.5.3). Gleichwohl bergen die gewonnenen Erkenntnisse aus der Testung der Resektionsmethoden das Potential für Weiterentwicklungen der Mukosaresektion. Dazu gehören die limitierte primäre submuköse Injektion, die auf das „Tafelbergphänomen“ konzentrierte sekundäre submuköse Injektion, die Erfahrungen mit der zirkulären Inzision mit einer Schlinge und die Ergebnisse zur Leistungsbeschränkung des Generators. Im Speziellen stellt die vorgestellte Methode die ideale Grundlage für Resektionen mit dem neuen Instrument dar und sollte so auch klinische Anwendung finden.

#### **4.3 Diskussion der Ergebnisse aus der In-vitro-Erprobung und der Experten-Evaluation des neuen Instruments**

Das neue Resektionsinstrument wurde *in vitro* am Planarphantom im Vergleich zu einer konventionellen Schlinge erprobt und am Magenphantom von externen Experten evaluiert. Das Planarphantom wurde im Rahmen dieser Arbeit entwickelt und konstruiert. Es ermöglicht es, unter verhältnismäßig geringem Materialaufwand unbegrenzt oft ein endoskopisches Resektionsverfahren zu wiederholen. Die Rahmenbedingungen lassen sich dabei besonders gut standardisieren, wodurch es geeignet erscheint, Resektionsverfahren bzw. -instrumente vergleichend zu untersuchen. Für die gute Reproduzierbarkeit der Bedingungen bezüglich Vorbereitung/Durchführung und Substrat der Resektion sprechen die Ergebnisse aus Kapitel 3.3.4, in denen für beide Versuchsgruppen dieselben Versuchszeiten und dieselben Injektionsvolumina ermittelt wurden.

Während sich Planarphantome bisher auf die simple Ausbreitung eines Hohlorgans auf einer Arbeitsplatte beschränkten [95-98], kann in diesem Modell die Temperatur des Gewebes konstant nahe der physiologischen Körpertemperatur gehalten werden: Das ist wichtig in Bezug auf die Untersuchung von thermischen Effekten im Gewebe und beeinflusst beim Einsatz von HF-Strom die Impedanz  $Z$  bzw. den Widerstand  $R$  ( $R \sim \frac{1}{T}$ ) [33].

Bei den Experten-Evaluationen wurde ein Planarphantom besonders effektiv zur anschaulichen Demonstration des neuen Resektionsverfahren für das Instrument eingesetzt – hierbei allerdings in einer einfacheren Form ohne die Temperaturkontrolle (siehe Kapitel 2.3.1.7 Varianten des Planarphantoms). Für das Training von Interventionen ist das Planarphantom hingegen nur bedingt geeignet, da es nicht die räumlichen Verhältnisse, wie sie in dem Hohlorgan eines Patienten herrschen, abbildet.

Die nachfolgenden Ideen und Hintergründe zur besonderen Bauweise des neuen Instruments [84-86] wurden maßgeblich von Dipl.-Ing. Günter Farin entwickelt und resultierten aus der Beobachtung der Probleme konventioneller Schlingen (siehe Kapitel 1.5.2 und 1.5.4).

Bei der Auswertung der In-vitro-Erprobung von neuem Instrument und konventioneller Schlinge anhand der Qualitätskriterien war das neue Instrument in allen fünf Kriterien überlegen (siehe Kapitel 3.3.1) und erhielt überwiegend sehr gute Noten in der Experten-Evaluation – sowohl bei der Videoauswertung als auch im Fragebogen. Zu den guten Noten für die Applikation trug erstens die Form des Instruments bei, die auch beim Schließen rund bleibt und sich nicht – wie die konventionelle Schlinge – zuspitzt und flach wird. Allerdings wurde der Standardisierung und Vergleichbarkeit wegen die Form des artifiziellen Adenoms über die Versuche auch nicht variiert. Doch selbst irregulär wachsende Adenome können in der Praxis über eine Ausweitung der Schnittlinie bei der zirkulären Inzision für die Applikation optimiert werden.

Ein zweiter Grund für die gute Applikation liegt in der Bauweise des Griffs. Dadurch, dass der Griff aus zwei ineinander gleitenden Hohlzylindern gefertigt ist, ist eine präzise Rotation des Instruments um  $360^\circ$  – und darüber hinaus – möglich. Bei konventionellen Instrumenten lässt sich die Spitze nur durch eine Rotation des kompletten Griffstücks rotieren und gelingt unserer Erfahrung nach nur unpräzise. Die am Griff des Instruments eingestellte Rotation und Instrumentengröße bleiben dabei auch nach Loslassen des Griffs bestehen, bis sie erneut vom Endoskopiker verändert werden. Diese Eigenschaften der Rotation und Größeneinstellung erweitern die Möglichkeiten der Applikation, indem sie



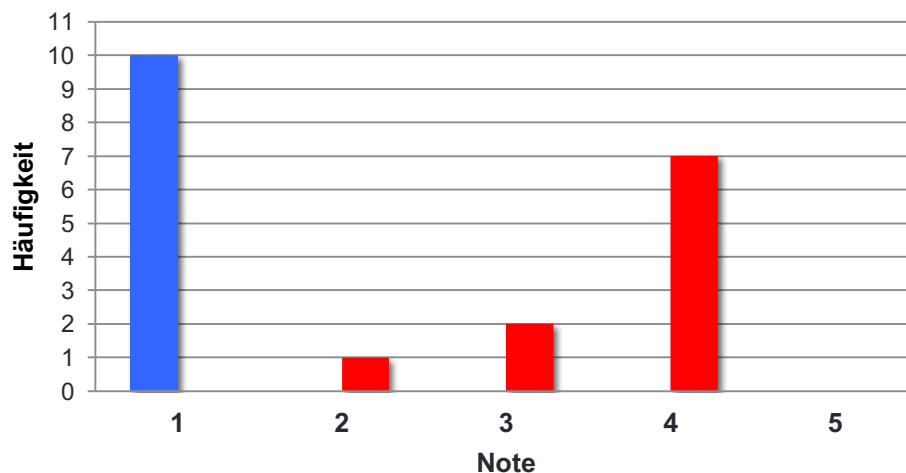
zu einem seitlichen Überstülpen des Instruments über das Adenom und einem leichten Anpressen des jeweils lateralen Instrumentenabschnitts an die Organwand befähigen.

Ein weiterer Vorteil des Griffs sind die zwei aufgedruckten Skalen (siehe Abbildung 4.5), an denen sich der eingestellte Durchmesser und die von dem Instrument umschlossene Fläche ablesen lassen. Obwohl es bekannt ist, dass Endoskopiker die Größe von Läsionen häufig falsch einschätzen und obwohl die Größe für die Therapieentscheidung und die Planung der Nachsorge relevant ist [129,130], gab es bislang keine zuverlässige, leicht anzuwendende Methode, mit der sich die Größe zweifelsfrei bestimmen lässt. Auch der häufig angewandte optische Vergleich mit einem Instrument bekannter Größe oder einer sog. „ruler snare“ [131,132] stellt bei komplexen Wucherungen allein schon aus Gründen der perspektivischen Verzerrung durch die Endoskoplinsen keine Lösung dar. Dank des neuen Instruments ist es nun möglich, nach der Applikation direkt vor der Abtragung die Größe abzulesen. Diese Methode sollte daher in Zukunft routinemäßig klinische Anwendung finden.



**Abbildung 4.5 Griff des Resektionsinstruments Typ B** aus zwei ineinander gleitenden Hohlzylindern mit aufgedruckten Skalen für Durchmesser und vom Instrument umschlossene Fläche. Durch Hineindrücken, Herausziehen und Rotieren des hinteren Griffstücks wird das Instrument aus- und eingefahren sowie rotiert.

Ein großes Augenmerk wurde bei der Konzeption des neuen Instruments auf die elektrischen Eigenschaften gelegt. Als direkte Auswirkung dieser Bemühungen sind die hervorragenden Ergebnisse im Anschnitt zu werten, bei denen das neue Instrument sowohl am Planarphantom als auch bei der Experten-Evaluation ausschließlich die Note 1 bekam und die konventionelle Schlinge mehrheitlich mit der Note 4 und kein Mal mit der Note 1 bewertet wurde (siehe Abbildung 4.6).



**Abbildung 4.6** Darstellung der Häufigkeiten der Noten beim Anschnitt unter Verwendung des neuen Instruments (blau) und der konventionellen Schlinge (rot).

Die Anschnittsprobleme der konventionellen Schlinge ergeben sich aus dem langen Schneidedraht und treten bei dem neuen Instrument dank des unabhängig von der Adenomgröße stets kurzen Schneidedrahts nicht auf. Er garantiert einen zuverlässigen Anschnitt mit vernachlässigbar kurzer Verzögerung. Dafür sprechen auch die großen Unterschiede in der unmittelbar vor dem Anschnitt gemessenen Impedanz, also die den Anschnitt begünstigende hohe Impedanz des neuen Instruments und die den Anschnitt verzögernde niedrige Impedanz der konventionellen Schlinge.

Die minimale Impedanz, bei der ein Anschnitt zustande kommt, hängt zwar von mehreren Umgebungsbedingungen und Parametern des HF-Generators ab, zur groben Abschätzung kann jedoch folgende Modellrechnung dienen: Voraussetzung für einen Anschnitt ist eine minimale Spitzenspannung von 200 V, die maximale Stromstärke des Generators beträgt 1,5 A. Nach dem ohmschen Gesetz ergibt sich daraus eine theoretische minimale Impedanz  $Z$  bzw. minimaler Widerstand  $R$  von  $R_{min} = \frac{U_{min}}{I_{max}} = \frac{200 \text{ V}}{1,5 \text{ A}} \approx 133 \Omega$  [33]. Die konventionelle Schlinge liegt mit einer durchschnittlichen Impedanz von  $\mu_{konventionell} = 106 \Omega$  erwartungsgemäß meist darunter und sollte daher in der Praxis keine Anwendung mehr finden.

Auch die Ergebnisse beim Durchschnitt sind hierdurch zu erklären. Wiederum erhielt das neue Instrument fast ausschließlich die Note 1. Der Unterschied zur konventionellen Schlinge fällt mit mehrheitlich guten bis sehr guten Noten – aber auch 2 Durchgängen mit der Note 4 – nicht so deutlich aus wie beim Anschnitt. Das kann zunächst daran liegen, dass die konventionelle Schlinge meist so weit zugezogen wurde, dass die Drahtlänge einen HF-chirurgischen Schnitt erlaubte, obgleich dabei das umschlossene Gewebe stark komprimiert wurde (zu Nachteilen dieser Methode siehe Kapitel 4.2). Darüber hinaus ist für den Anschnitt eine höhere Leistung des Generators nötig als für den anschließenden Durchschnitt [33]. Er stellt gewissermaßen die größere Hürde dar, wodurch sich die Unterschiede in den elektrischen Eigenschaften der Instrumente hier deutlicher offenbaren.

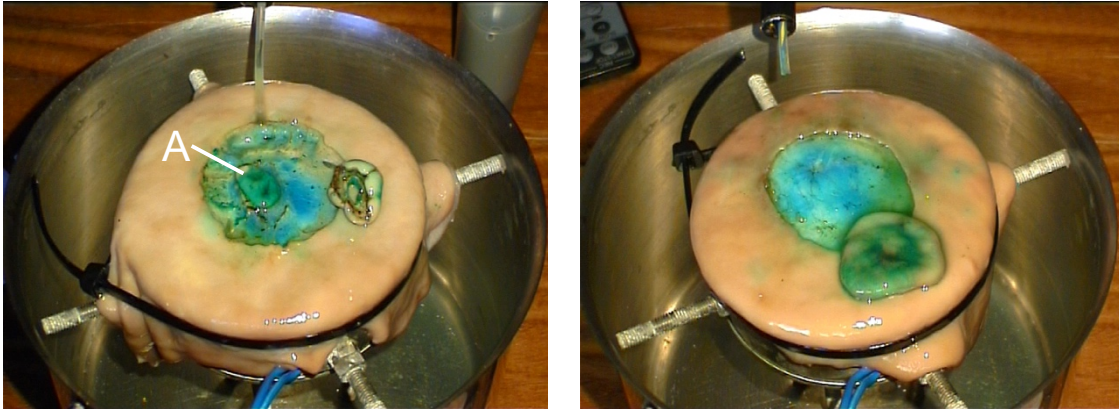
Für den Durchschnitt ist außerdem die Tatsache zu berücksichtigen, dass die Länge des aktiven Schneidedrahts von konventionellen Schlingen vom aktuellen Durchmesser abhängig ist und damit während des Schneideprozesses erheblich variiert. Das kann zu unvollständiger Hämostase auf der einen Seite und thermischen Artefakten auf der anderen Seite führen. Der Schneidedraht des neuen Instruments hat stets dieselbe Länge und so gelten durchgehend die gleichen HF-chirurgischen Bedingungen. Hierdurch soll eine gleichmäßige Hämostase möglich sein. Erreicht wird dieser Umstand, indem sich das Instrument nur über den isolierten Drahtabschnitt verkürzt und erst ganz zum Schluss auch der Schneidedraht in den Katheter gezogen wird.

Ein weiteres, für die Qualität des Durchschnitts entscheidendes Kriterium ist die richtige Schnittgeschwindigkeit. Sie ist wiederum direkt von der präzisen Kontrolle des Schlingenschlusses abhängig. In diesem Punkt unterscheiden sich die konventionelle Schlinge und das neue Instrument aus zweierlei Gründen: Bei konventionellen Schlingen tritt nach dem Einfahren der Schlingengabelung in den Katheter ein unkontrollierter, beschleunigter seitlicher Schlingenschluss auf. Das trifft auf das neue Instrument nicht zu, denn es durchtrennt die Läsion ausschließlich von proximal nach distal durch ein Verschieben des Katheters. Der zweite Grund für die präzise Kontrolle des Schlingenschlusses liegt in der

direkten Kraftübertragung ohne „leeren Hub“. Einer Kraftübertragung also, bei der – im Gegensatz zu konventionellen Schlingen – eine Längenänderung am Griff stets und ohne Verzögerung dieselbe Größenänderung am Instrument bewirkt. Diese Längenänderung lässt sich auch an der Streifen-Markierung auf dem isolierten Spanndraht (siehe Abbildung 1.1) durch den transparenten Katheter hindurch beobachten. Situationen, in denen der Endoskopiker zunächst scheinbar vergeblich den Schlingengriff betätigt und dann plötzlich unkontrolliert einschneidet, sollen so nicht mehr auftreten.

Die präzise Steuerung des Schlingenschlusses in Kombination mit der oben beschriebenen Skala am Griff könnten für den Einsatz bei Hybrid-Verfahren geradezu essentiell werden. Hier muss laut einer kürzlich veröffentlichten Arbeit von Bae der Durchmesser des noch nicht durchtrennten „Submukosastumpfes“ vermessen werden, um den richtigen Zeitpunkt für die Applikation der Schlinge festzulegen. Die Skala am Griff des neuen Instruments ist dabei der vorgestellten Methode, bei der der Durchmesser nur grob am Schlingengriff abgeschätzt wird, weit überlegen [75].

Die Unterschiede in den Ergebnissen der En-bloc-Resektion sind mit mehrheitlich sehr guten Noten für das neue Instrument und guten bis sehr guten Noten für die konventionelle Schlinge zwar sichtbar, aber nicht so ausgeprägt. Unter Berücksichtigung der in vielen Publikationen dichotomen Aufteilung in „En-bloc-Resektion“ und „keine En-bloc-Resektion“ entsprechen diese Ergebnisse einer En-bloc-Resektionsrate von ca. 60 % für das neue Instrument (60 % am Planarphantom und 55 % in der Experten-Evaluation) und 40 % für die konventionelle Schlinge. Diese Werte sind jedoch nicht ohne weiteres auf die Klinik übertragbar, da bei der konventionellen Schlinge in drei Fällen für die Applikation eine Pinzette zu Hilfe genommen werden musste (3 x Note 4 bei der Applikation) und in diesen Fällen also allenfalls eine Piecemeal-Resektion möglich gewesen wäre. Mit Rücksicht darauf ergibt sich für die konventionelle Schlinge eine En-bloc-Resektionsrate von 10 – 40 % (siehe auch Abbildung 4.7).



**Abbildung 4.7 Ergebnisse von En-bloc-Resektionen mit der konventionellen Schlinge (links) und mit dem neuen Instrument (rechts).** Bei der konv. Schlinge verbleibt ein Adenomrest (A), sie hat 85 % des Adenoms in einem Stück entfernt  $\triangleq$  Note 3. Das neue Instrument erreicht eine 100 %-ige En-bloc-Resektion  $\triangleq$  Note 1.

Aus Gründen der Standardisierung und Vergleichbarkeit wurde zudem in beiden Gruppen am Planarphantom auf weitere submuköse Injektionen oder Nachbesserungen bei der zirkulären Inzision, wie sie in der Praxis zur Optimierung der Applikation und der En-bloc-Resektion üblich sind, verzichtet. Bei der Experten-Evaluation machten die Untersucher gerade ihre ersten praktischen Erfahrungen mit dem neuen Instrument und wandten gehäuft noch Techniken an, wie sie bei konventionellen Schlingen üblich sind, bei der Verwendung des neuen Instruments jedoch zu Problemen führen können. Wie in Kapitel 3.5 weiter ausgeführt, zogen die Untersucher während der Resektion beispielsweise das Instrument von der Organwand weg anstatt es anzupressen. Sie verursachten dadurch ein Entgleiten der Läsion aus dem Instrument und damit eine unvollständige En-bloc-Resektion. Diese Beobachtungen sind außerordentlich wichtig für die klinische Anwendung.

Die ESD erzielt unter den etablierten endoskopischen Resektionsverfahren momentan die höchste En-bloc-Resektionsrate. In der entsprechenden Leitlinie der ESGE wird sie mit 92 % gegenüber 52 % bei der EMR angegeben [16]. Diese Zahlen stammen allerdings aus Metaanalysen, deren zugrundeliegende Studien zum allergrößten Teil in Japan und anderen ostasiatischen Ländern durchgeführt wurden und nicht ohne Einschränkung auf ein westliches Patientenkollektiv und westliche Endoskopiker übertragbar sind [133]. Die En-bloc-Resektionsrate für die ESD in westlichen Kliniken kann beispielsweise mit 77 %

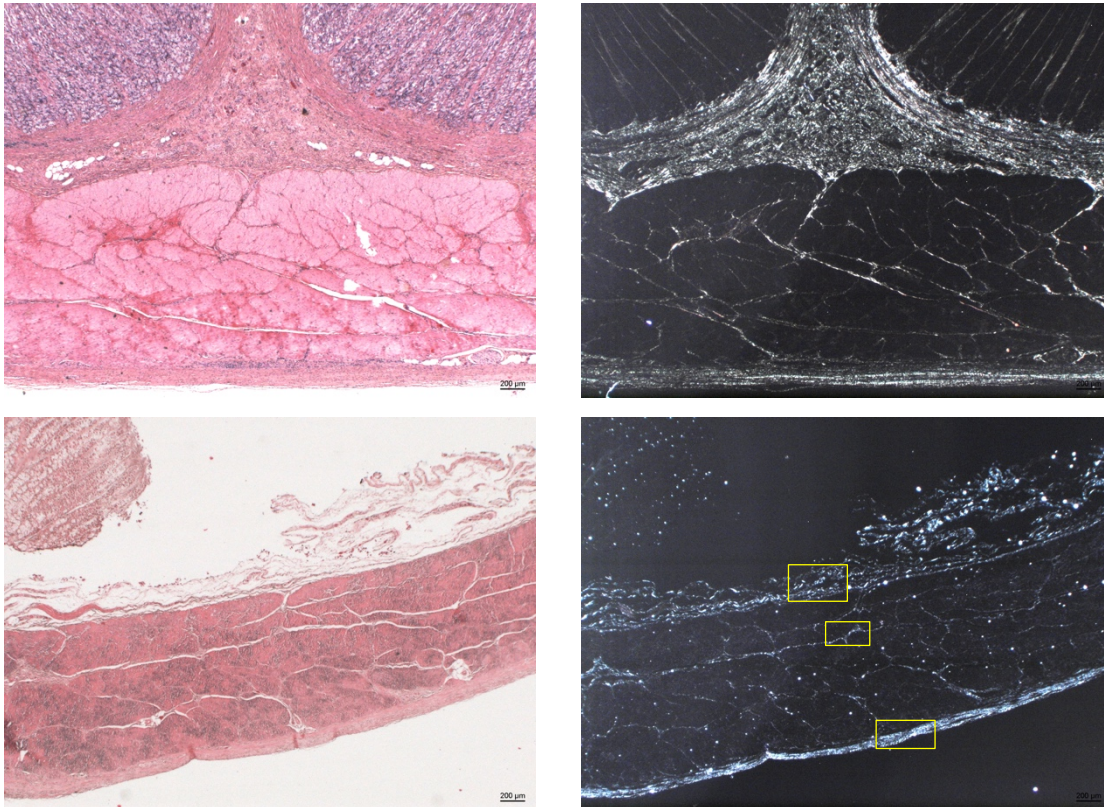
angegeben werden [134]. Sie kann bei entsprechender Erfahrung der Endoskopiker aber auch höher liegen [56,135]. Darüber hinaus hängt sie stark von der Größe der Läsion ab: Bei Läsionen > 20 mm Durchmesser beträgt sie laut einer japanischen Publikation nur noch 59 % [136]. In Anbetracht der Tatsache, dass die Läsionen am Planarphantom 35 mm Durchmesser und ca. 3/4 der Läsionen am Magenphantom > 20 mm Durchmesser aufwiesen, sind die En-bloc-Resektionsraten durchaus vergleichbar. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass die publizierten Zahlen immer wieder Gegenstand von Diskussionen sind und es auch Hinweise dafür gibt, dass östliche und westliche Institutionen vergleichbare Resultate liefern [16].

Bei den Ergebnissen zur möglichen Verletzung von umliegendem Gewebe zeigte sich eine deutliche Überlegenheit des neuen Instruments. Bei ihm war weder am Planarphantom noch bei der Experten-Evaluation am Tubulärphantom eine Verletzung sichtbar, während die konventionelle Schlinge zu einem breiten Spektrum an kleineren und größeren Gewebeschäden führte. Diese Eigenschaft des neuen Instruments ist ebenfalls der Isolierung des Spanndrahts und der guten Kontrolle über den kurzen Schneidedraht zuzuschreiben. Aufgrund seiner proximalen Platzierung im Blickfeld der Endoskop-Kamera kann der Draht nur an dieser Stelle schneiden. Insbesondere ein Schnitt in Richtung Organwand wird durch die Auflage des isolierten Spanndrahts auf dem Gewebe wirksam verhindert. Deshalb sollte das Instrument sogar während der Resektion aktiv gegen die Organwand gedrückt werden: erstens, um die richtige Schnittebene nahe der Muscularis propria zu treffen und zweitens, um nicht während der Resektion vorzeitig von der Läsion abzugleiten.

Somit ist auch das Problem der unkontrollierten distalen bzw. „blinden“ Resektion von konventionellen Schlingen gelöst, also des Schneidens auch distal der Läsion ohne visuelle Kontrolle – im schlimmsten Fall sogar in Richtung Organwand. Stellt man sich beispielsweise vor, dass die überstehende Spitze einer konventionellen Schlinge, wie in Abbildung 3.12a angedeutet, die dünne Wand einer Colon-Falte berührte, wäre eine Perforation zu befürchten.

Eine Perforation wurde in unseren Versuchen weder mit der konventionellen Schlinge noch mit dem neuen Instrument beobachtet. Das ist unter anderem der kräftigen Wand des Schweinemagens und – im Falle der Versuche am Planarphantom – der fehlenden Krümmung der Organwand zu verdanken. Eine zweizeitige Perforation im Sinne eines verzögerten Durchbruchs – verursacht durch die thermische Schädigung – ist durch die Avitalität des Gewebes ausgeschlossen. Aber auch die von uns eingesetzte Resektionstechnik minimiert das Perforationsrisiko, da sie kritische Manöver, wie die versehentliche Einsaugung der Muscularis propria bei einer Kappen-EMR oder die Dissektion mit einem elektrischen Messer entlang der Muscularis propria, vermeidet. Das Perforationsrisiko einer ESD wird im Allgemeinen mit 4 % angegeben, das einer EMR mit unter 1 % [49].

Eine thermische Schädigung der Organwand kann je nach Ausmaß unterschiedliche Verläufe nehmen. Im günstigeren Fall führt sie zu lokaler Entzündung und abdominellen Schmerzen, dem sog. „Post-Polypektomie-Syndrom“ oder „Koagulationssyndrom“. Im ungünstigsten Fall kommt es im Verlauf zu einer zweizeitigen, das heißt zu einer verzögerten Perforation [24]. Deshalb wurde das Gewebe im Anschluss an die Versuche auf thermische Schäden untersucht. Um eine thermische Schädigung histologisch festzustellen und zu quantifizieren, gibt es verschiedene Methoden. Häufig wird in der normalen Lichtmikroskopie nach morphologischen Kriterien für Nekrose gesucht und daraus ein Score gebildet (z.B. eosinophiles Zytoplasma, pyknotische Zellkerne und weitere Kriterien) [34,137,138]. Diese Methoden setzen jedoch die Vitalität des verwendeten Gewebes voraus und sind durch die subjektive Beurteilung durch den Untersucher nur bedingt zur Quantifizierung geeignet [138]. Andere Autoren nutzen die unterschiedlichen Färbereigenschaften von intaktem und durch Hitze einwirkung denaturiertem Kollagen in der Masson-Trichrom-Färbung aus [139]. Eine weitere Methode ist die Polarisationsmikroskopie (siehe Abbildung 4.8) [58].



**Abbildung 4.8** Basis einer unbehandelten Schleimhautfalte (oben) und Resektionsrand nach Mukosaresektion mit der konventionellen Schlinge (unten) in unpolarisiertem (links) und polarisiertem Licht (rechts). Markierung der repräsentativen Messareale in Submukosa (oberes), Muscularis propria (mittleres) und Serosa (unteres gelbes Rechteck). Beide Präparate aus Korpusbereich eines Schweinemagens, Schnittdicke 2,5 µm, HE-Färbung.

Die Polarisationsmikroskopie bietet hier zwei Vorteile:

1. Sie ist im Gegensatz zu den oben beschriebenen Techniken dazu geeignet relativ niedrige Temperaturerhöhungen anzuzeigen [140].
2. Die Helligkeit der Kollagenfibrillen lässt sich am Computer messen und ist so einer direkten Quantifizierung zugänglich [141].

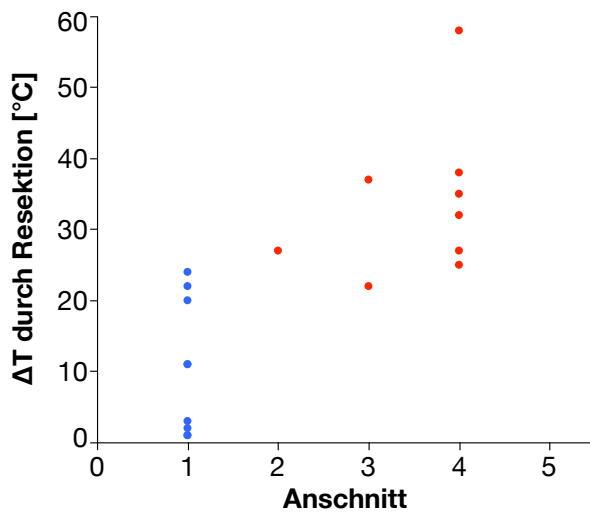
Daher wurde diese Methode gewählt, um Unterschiede im Ausmaß der thermischen Schädigung festzustellen. In den Ergebnissen ist eindeutig zu erkennen, dass unbehandeltes Gewebe eine größere Helligkeit aufweist, als thermisch behandeltes Gewebe. Das sieht man u.a. daran, dass mit Ausnahme von  $\beta_1$  Submukosa alle 95 % Konfidenzintervalle der Regressionskoeffizienten der beiden Instrumente negativ sind, also eine Reduktion der Helligkeit anzeigen (siehe Abbildung 3.19 und Tabelle 3.1). Eine weitere Ausnahme bilden die Messungen



in der Serosa. Dies ist mit der größeren Entfernung zum Ort der Hitzeentstehung erklärbar.

Die Ergebnisse zeigen jedoch keinen Unterschied in der Helligkeit zwischen Präparaten, die mit dem neuen Instrument und solchen, die mit der konventionellen Schlinge behandelt wurden. Von den Ergebnissen der Messung der Oberflächentemperatur des Gewebes während der Resektion ist jedoch gesichert, dass sich die Temperaturen im Mittel um 23 °C zwischen den Instrumenten unterscheiden und dass dieser Unterschied statistisch signifikant war. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz ist, dass die Methode der Helligkeitsmessung nicht sensitiv genug ist, um diese Unterschiede aufzuzeigen. Eine weitere Erklärung wäre, dass die Temperaturen im Gewebe bei beiden Instrumenten bereits so hoch waren, dass beinahe alle Kollagenfibrillen denaturiert wurden. In der Literatur wird angegeben, dass ein Helligkeitsverlust des Kollagens bei ca. 70 °C zu erwarten ist [104]. Die absolut gemessenen Oberflächentemperaturen liegen zwar fast sämtlich unterhalb dieser Schwelle, jedoch kann davon ausgegangen werden, dass die Temperaturen im darunter liegenden Gewebe deutlich höher lagen. Insofern ist auch diese Hypothese plausibel.

Die Daten zeigen also unzweifelhaft, dass bei der Verwendung des neuen Instruments gegenüber der konventionellen Schlinge mit einer geringeren Hitzeentwicklung im Gewebe zu rechnen ist. Allerdings kann nicht mit Sicherheit beurteilt werden, ob hierdurch auch ein geringerer Gewebeschaden verursacht wird. Dass diese Temperaturunterschiede auf das unterschiedliche Anschnittverhalten der beiden Instrumente zurückzuführen ist, legt Abbildung 4.9 nahe. Hier ist ein klarer Zusammenhang zwischen einer stärkeren Anschnittverzögerung und einer höheren Temperaturentwicklung insbesondere auf Seiten der konventionellen Schlinge zu erkennen.



**Abbildung 4.9 Zusammenhang zwischen Anschnittsverzögerung und Gewebeerwärmung bei Anwendung des neuen Instruments (blau) und der konventionellen Schlinge (rot).** Anschnittsverzögerung in Noten (siehe Kapitel 3.3.1.2 Qualitätskriterium Anschnitt). Maß für Zusammenhang: Korrelationskoeffizient nach Spearman  $\rho = 0,84$ . Statistische Auswertung mit JMP-Statistiksoftware.

Eine kürzere Dauer einer endoskopischen Intervention geht sowohl mit geringeren Risiken für den Patienten [123] als auch mit finanziellen Vorteilen für das Krankenhaus einher. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurden die nicht immer durchgeführte zirkuläre Inzision und die sekundäre submuköse Injektion aus der Messung herausgenommen und nur die Dauer der primären submukösen Injektion und der Resektion bestimmt. Hierbei lagen 85 % der Interventionen unter 10 min. Die ESD ist eine Technik, die zwar hohe En-bloc-Resektionsraten vorweisen kann, gleichzeitig jedoch sehr zeitaufwendig ist. Die durchschnittliche Interventionsdauer in einer westlichen Klinik liegt beispielsweise bei 105 min [134], kann sich bei Endoskopikern mit viel Erfahrung aber auf 60 min verkürzen [142]. Im Übrigen ist die Interventionsdauer stark abhängig von der Größe der Läsion: Bei Läsionen  $> 20$  mm liegt sie nach einer japanischen Studie bei 124 min. Diese Zahlen lassen sich natürlich nur bedingt mit den Interventionsdauern der Experten-Evaluation des neuen Instruments vergleichen, da gerade die nicht eingeschlossene zirkuläre Inzision erfahrungsgemäß die längste Zeit benötigt und keine Blutstillung nötig war. Dennoch lässt sich abschätzen, dass die durchschnittliche Interventionsdauer mit dem neuen Instrument in einer realistischen Umgebung höchstens im Bereich der Interventionsdauer eines ESD-Experten oder sogar darunter liegen dürfte [100].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit der Weiterentwicklung des Planarphantoms eine Methode für die präklinische Untersuchung von endoskopischen Resektionsverfahren geschaffen wurde, mit der sich auch die Temperatur des Gewebes einstellen lässt und die besonders für wiederholte standardisierte Versuchsdurchgänge geeignet ist. Es war die Basis für die vergleichende In-vitro-Erprobung des neuen Instruments und der konventionellen Schlinge, die durch Ergebnisse aus der Experten-Evaluation am Magenphantom ergänzt wurde. Es zeigte sich eine deutliche Überlegenheit des neuen Instruments in den HF-chirurgischen Kriterien „Anschnitt“ und „Durchschnitt“, die im Wesentlichen auf den kürzeren Schneidedraht und die damit verbundene, messbar erhöhte Impedanz zurückzuführen sind. Durch die geringere Anschnittsverzögerung ließ sich eine Reduktion der Erhitzung des Gewebes auf Seiten des neuen Instruments beobachten. Ob dieser Temperaturunterschied auch zu einem geringeren Maß an thermischer Schädigung im Gewebe führt, konnte anhand der Daten nicht abschließend beurteilt werden. Merkmale, wie der asymmetrische Schluss des Instruments, die präzise Kontrolle durch den Griff und die Isolierung des Spanndrahts verleihen dem Instrument Vorzüge bei der Applikation und bei der Vermeidung von Verletzungen des umliegenden Gewebes. Die En-bloc-Resektionsrate liegt mit ca. 60 % deutlich über der der konventionellen Schlinge (10 – 40 %). Sie hängt allerdings stark von der richtigen Anwendungstechnik ab. Im Übrigen übertrifft sie knapp die En-bloc-Resektionsrate einer EMR (52 %) [16] und liegt bei Läsionen > 20 mm auf einer Höhe mit der ESD (59 %) [136]. Diese *in vitro* und im Rahmen von Ersterprobungen ermittelten Ergebnisse werden aktuell um Daten von klinischen Fällen ergänzt [106,143], die benötigt werden, um ein abschließendes Urteil fällen zu können. Schon jetzt lässt sich aber prognostizieren, dass die durchschnittliche Interventionsdauer einer Mukosaresektion mit dem neuen Instrument kürzer sein wird als die einer ESD und dass das Instrument hervorragend für den Einsatz bei Hybrid-Verfahren geeignet ist [75,82,106] (siehe auch Kapitel 1.5.3).

#### 4.4 Diskussion der Entwicklung eines Tubulärphantoms

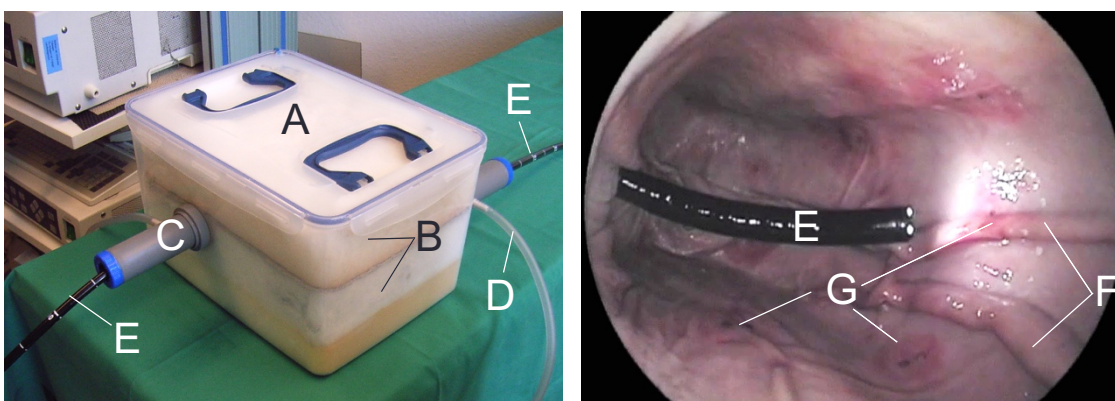
Für die Erprobung und das praktische Training mit dem neuen Instrument wurden verschiedene Prototypen von Tubulärphantomen entwickelt, gebaut und evaluiert. Die Grundlagen für solche Ex-vivo-Phantome, die im Wesentlichen aus einem insufflierten Hohlorgan eines Tieres in einer Rahmenkonstruktion bestehen, wurden mit dem „Pig Stomach“ [113] und dem „Erlanger Endotrainer“ [114] gelegt. Diesem Prinzip folgen auch der Prototyp 2 des Colonphantoms und die Prototypen und die Endstufe des Magenphantoms. Das Prinzip des Ex-vivo-Phantoms ermöglichte im Gegensatz zu den aus Kunststoff gefertigten Phantomen [144] erstmals den Einsatz von submuköser Injektion und HF-chirurgischen Instrumenten. Zwar wurde in unserer Arbeitsgruppe auch ein künstliches Material entwickelt, das sich HF-chirurgisch schneiden lässt (Artitex<sup>®</sup>) und das für die Simulation von Polypen geeignet ist [145]. Allerdings ist es für die Durchführung komplexer Resektionsverfahren bislang noch nicht genügend ausgereift. Computersimulatoren können zwar heutzutage auch schon Teile der interventionellen Endoskopie abbilden [146]. Resektionsverfahren, die über die Polypektomie hinaus gehen, sind jedoch noch nicht verfügbar.

Auch am Prototyp 2 des Colonphantoms lassen sich die submuköse Injektion und die HF-chirurgischen Instrumente einsetzen. Dem Untersucher bietet sich außerdem ein realitätsnahes Bild des Hohlorgans, dessen Faltenrelief sich zusätzlich durch Schaumstoffeinsätze variieren lässt. In seiner aktuellen Ausbaustufe bildet das Phantom nur einen kurzen Darmabschnitt ab, der dem Endoskopiker jedoch genügend Spielraum zur Erprobung der Resektionsverfahren bietet. Diesen Ansatz haben auch andere Autoren bei der Konstruktion ihrer Colon-Phantome gewählt [147,148]. Der coloEASIE-Simulator kann darüber hinaus den Colon-Verlauf inklusive linker und rechter Flexur abbilden und somit auch ein Training der diagnostischen Koloskopie anbieten [111]. Es wurde auch ein Colon-Phantom publiziert, an dem man durch Kanülierung einer Arterie und unter Einsatz von roter Tinte die Hämostase erlernen kann [148]. Die Idee der Simulation des Faltenreliefs inklusive Haustrierung und der Integration einer realitätsnahen Haptik machen den vorliegenden Entwurf jedoch bisher einzigartig.

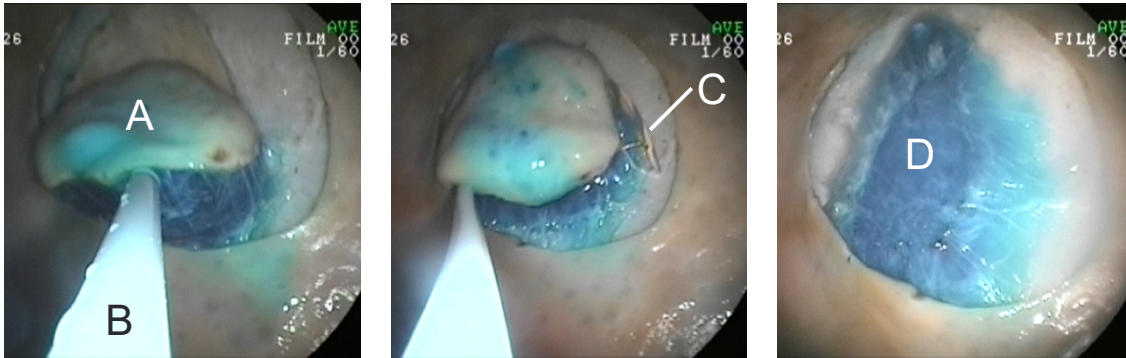
tig. Bei der Auswahl des richtigen Gewebes für den Einsatz im Phantom kann eine Publikation wichtige Hinweise geben, die die Eignung der unterschiedlichen Colonabschnitte des Schweins und des Rinds für die submuköse Injektion beschreibt [148]. Dort wird Anfängern aufgrund seiner besonders hohen Elevation beispielsweise das Training am Rektum vom Rind empfohlen.

Der Prototyp 1 des Colonphantoms verfolgt eine andere Zielsetzung. Er wurde speziell für die wissenschaftliche Erprobung von Resektionsmethoden an einer gekrümmten Organwand entwickelt und weist damit Ähnlichkeiten mit dem Planarphantom auf. Das Geschehen lässt sich hier besonders gut in der Aufsicht dokumentieren. Auch lassen sich hier – im Gegensatz zum Colongewebe – die vielseitiger einsetzbaren Magenpatches verwenden. Das Colon des Schweins ist bekanntlich dünner als das des Menschen [147] sodass es je nach Einsatzzweck ungeeignet sein kann. Bislang fehlen dem Modell allerdings noch die Möglichkeiten zur Fixierung und Temperaturkontrolle des Gewebes.

Die Prototypen und die Endstufe des Magenphantoms sind sowohl für die wissenschaftliche Erprobung, als auch für das Training von endoskopischen Resektionsverfahren konzipiert (siehe Abbildung 4.10 und Abbildung 4.11). Im Vergleich zum ebenfalls mit Biomaterial bestückten Planarphantom bildet das Tubulärphantom die Krümmung der Organwand ab und kann die unterschiedlich schwierige Erreichbarkeit der Magenbezirke [149] simulieren.



**Abbildung 4.10** Links: **Prototyp 2 eines Magenphantoms** aus Kunststoffbox (A), Schaumstoffgerüst (B), Intubationsstutzen (C) und Belüftungsschläuchen (D). Von oral und aboral sind Endoskope (E) eingeführt. **Rechts: endoskopisches Bild aus dem Inneren eines Magenphantoms.** Zu erkennen sind ein von oral eingeführtes Endoskop (E), Schleimhautfalten im Korpus (F) entlang der großen Kurvatur des Magens und mehrere tuschemarkierte artifizielle Adenome (G).



**Abbildung 4.11 Interventionen am Magenphantom.** Führung des Endoskops in Inversion an der Kuppel des Magens; Links: Submuköse Injektion eines 25 mm großen künstlichen Adenoms (A) mit endoskopischer Injektionsnadel (B), Mitte: Applikation des Resektionsinstruments Typ B (C), rechts: Schnittfläche (D) nach Resektion des Adenoms

Im Unterschied zu den von anderen Autoren entwickelten Phantomen [73,113,114,149-153], wurde im Rahmen der vorliegenden Untersuchung auf eine realitätsnahe Haptik und eine kontinuierliche Be- und Entlüftung geachtet. Insbesondere bei ausgiebigem Einsatz von HF-Chirurgie und entsprechender Raumentwicklung haben sich eine effektive, kontinuierliche Entlüftung und Ausleitung aus dem Untersuchungsraum als unverzichtbar erwiesen, um gute Sichtverhältnisse zu wahren. Das gilt insbesondere für einen Kurs, wenn an einem Modell wiederholt zirkuläre Inzisionen und Resektionen durchgeführt werden. Da der Rauch, der bei endoskopischen Interventionen entsteht und sich sonst frei im Untersuchungsraum verteilt, karzinogene Substanzen enthält, erscheint eine zuverlässige Entlüftung allein schon aus Rücksicht auf die Gesundheit von Teilnehmern und Kursleitern geboten und wurde erst kürzlich für den klinischen Einsatz vorgeschlagen [154]. In diesem Zusammenhang haben sich die Intubationsstutzen als besonders effektiv erwiesen. Im Vergleich zu dem laparoskopischen Port, der in einem anderen publizierten Phantom als luftdichter Zugangsweg verwendet wird [147], kann über die Intubationsstutzen gleichzeitig die Raumentlüftung stattfinden. Einzig der Widerstand bei der Intubation wurde hier von den Experten bemängelt und sollte in zukünftigen Phantomen durch elastischere Gummischeiben verbessert werden.

In zwei weiteren Bereichen des Magenphantoms traten gelegentlich Probleme auf: bei der submukösen Injektion und dem Einsatz von HF-Chirurgie. Von ers-

terem wird mehrfach in der Literatur berichtet, da die Mukosa des Schweinemagens an bestimmten Stellen wesentlich dicker als die des menschlichen Magens ist [89,152,155]. Dieses Phänomen wurde erst kürzlich in einer Publikation sehr genau untersucht: Es stellte sich heraus, dass die Mukosa des Korpus im Bereich der großen Krümmung im Mittel mehr als doppelt so dick ist ( $\approx$  2,5 mm vs. 1 mm) [149]. So überrascht es nicht, dass die Autoren bei den durchgeführten ESDs diesen Bereich am ungeeignetsten für das Training von submuköser Injektion und zirkulärer Inzision hielten. Die anderen Areale hingegen wiesen keine auffälligen Unterschiede in der Dicke auf und wurden deshalb als besser geeignet bewertet. Dieses Urteil deckt sich mit unseren Erfahrungen und den Ergebnissen aus der Experten-Evaluation: Hier erschien der Fundus als besonders geeignet; im Korpus hingegen wurde eine derbe Mukosa beobachtet, die sich schwer submukös injizieren und zirkulär inzidieren ließ. Die Autoren sprechen sich schlussendlich zwar für die Verwendung des Antrums aus, während unserer Erfahrung nach der Fundus empfohlen werden kann, jedoch unterscheiden sich ihre Daten zur Eignung von Fundus und Antrum nur unwesentlich. Zur Klärung dieser Frage sollten bei zukünftigen Workshops in beiden Arealen Interventionen durchgeführt werden.

Für die am Magenphantom beobachteten Probleme mit HF-Chirurgie ist eine weitere Erklärung denkbar: Ist die Kontaktfläche der an der Magenwand platzierten (Prototyp 1 und 2) bzw. am metallenen Intubationsstutzen angeschlossenen (Endstufe) Neutralelektrode zu klein oder das Gewebe mit der Zeit austrocknet, so steigt der elektrische Widerstand. Dies hat einen unerwünschten, großen Spannungsabfall an der Neutralelektrode zur Folge und verursacht Anschlussprobleme bei zirkulärer Inzision oder Resektion. Neben der richtigen Wahl des Magenareals könnte in Zukunft also versucht werden, die Kontaktfläche zu vergrößern und mit einem Gel ein Austrocknen zu verhindern.

Bezüglich der Gestaltung von artifiziellen Adenomen gibt es zwischen den publizierten Ex-vivo-Phantomen wenig Übereinstimmungen: Während beim Magenphantom zur Simulation einer oberflächlichen, flachen Läsion des Typs 0-IIb der Paris Klassifikation [17] ein kreisförmiges Areal mit Tusche markiert

wurde, sind in der Literatur auch „Methylenblau-Tätowierungen“ [147] beschrieben worden und die meisten Autoren markieren einfach ein beliebiges Schleimhautareal mit punktförmigen Koagulationen. Für die Simulation von Polypen entsprechend einer Läsion des Typs 0-I werden das Ansaugen von Mukosa mit anschließender Gummibandligatur [156] oder das Herausschneiden und Zusammennähen von Mukosa in Polypenform [157] vorgeschlagen. Während die Präparation von artifiziellen Läsionen vor dem Einbau des Magens in das Phantom je nach Technik zwar einen erheblichen Mehraufwand bedeuten kann, lässt sich hieran auch das korrekte Setzen eines Sicherheitsabstands üben [156]. Außerdem verliert der Endoskopiker während der Intervention nicht den Überblick über „maligne“ und „gesunde“ Mukosa. Die Tuschemarkierungen des Magenphantoms stellen hier einen Kompromiss mit vertretbarem Aufwand dar.

Eine wesentliche Einschränkung der Ex-vivo-Phantome ist die mangelnde Fähigkeit zur Blutungssimulation während oder nach einer Resektion. Diese Komplikation kann momentan nur an lebenden Tieren untersucht oder trainiert werden und wird so auch von vielen Autoren praktiziert [152,158]. Lebende Tiere als Versuchsobjekte sind jedoch aus ethischen Gründen überall, wo es möglich ist, zu vermeiden [93] und kosten ein Vielfaches mehr als Ex-vivo-Phantome [159]. Erfahrungen mit erschwerenden Bedingungen, wie eine Fibrose der Submukosa, lassen sich schließlich weder an In-vivo- noch an Ex-vivo-Phantomen sammeln [152], sondern müssen unter sorgfältiger Aufsicht an Patienten gewonnen werden.

Es ist unvermeidlich, dass Endoskopiker auf dem Weg vom Anfänger zum Experten für Resektionsverfahren eine nicht unerhebliche Anzahl an Komplikationen verursachen [23]. Doch diese sollten den Phantomen und nicht den Patienten widerfahren. Deshalb steht es trotz aller aufgezeigten Schwierigkeiten und Begrenzungen außer Frage, dass Phantome benötigt werden, um neuartige Resektionsverfahren zu erforschen und etablierte Verfahren zu trainieren [16,160]. Die überwiegend guten bis sehr guten Benotungen in den Fragebögen und die laut Experten-Evaluation besondere Eignung für Trainingsworkshops zeigen, dass das Magenphantom hierfür hervorragend geeignet ist.



## 5 Zusammenfassung

An endoskopische Resektionsverfahren müssen von Seiten der Onkologie, der Pathologie und der Endoskopie strenge Anforderungen gestellt werden: Läsionen sollen *in sano*, *en bloc* und ohne thermische Artefakte abgetragen werden. Die Verfahren sollen sicher, einfach anwendbar, schnell und reproduzierbar sein. Bei Läsionen > 20 mm Ø müssen etablierte Verfahren wie die Polypektomie und die EMR jedoch auf die onkologisch nicht optimale Piecemeal-Technik zurückgreifen. Mit der ESD können solche Läsionen zwar zuverlässig *en bloc* reseziert werden. Die Technik ist jedoch schwierig zu erlernen, sehr zeitaufwendig und komplikationsträchtig. Hybrid-Verfahren bieten derzeit die beste Perspektive. Sie sind jedoch an die physikalisch-technischen Limitierungen konventioneller Schlingen, wie Anschnittsverzögerung und schlechte Manövrierbarkeit gebunden. In unserer Arbeitsgruppe wurde deshalb ein neues Resektionsinstrument entwickelt, das dank eines kurzen, in der Länge konstanten Schneidedrahts und optimierter Mechanik diese Probleme vermeiden soll. Die Ziele dieser Untersuchung waren die Testung einer effektiven Resektionsmethode, die In-vitro-Erprobung des Instruments im Vergleich zu einer konventionellen Schlinge und die Entwicklung einer geeigneten Testmethodik und eines Trainingsphantoms. Darüber hinaus sollte die für Resektionsverfahren relevante Morphologie von Mukosafalten an histologischen Schnitten von Schweinemägen genauer untersucht werden. Hierbei stellte sich heraus, dass die Mehrheit der Falten von Ausstülpungen der Submukosa gebildet werden und häufig Gefäßanschnitte oder – wie in einem Fall – sogar Anteile der Muscularis propria darin zu finden waren. Die In-vitro-Erprobung der Resektionsmethode und der Instrumente erfolgte mit Biomaterial an artifiziellen Adenomen (35 mm Ø) eines eigens konstruierten Planarphantoms. Als optimale Resektionsmethode erwies sich die Abfolge von submuköser Injektion, zirkulärer Inzision, erneuter submuköser Injektion zur Anhebung des artifiziellen Adenoms über das Mukosaniveau (sog. „Tafelbergphänomen“) und Resektion ohne Leistungsbeschränkung am Generator. Das Planarphantom zeigte sich als besonders geeignet für die wiederholte standardisierte präklinische Erprobung neuer Resektionsverfahren und -instrumente. Letzteres gilt auch für das neuentwickel-

te Magenphantom, das als Tubulärphantom unter anderem dank seiner realitätsnahen Haptik und kontinuierlichen Belüftung für Kurse besser geeignet ist. An ihm wurde das neue Instrument von externen Experten evaluiert und konnte bei den Läsionen mit größtenteils  $> 20$  mm  $\emptyset$  besonders in puncto En-bloc-Resektion und Sicherheit überzeugen. Das unterstreichen auch die Ergebnisse der In-vitro-Erprobung, in denen das neue Instrument im Gegensatz zur konventionellen Schlinge eine günstige, hohe Impedanz aufwies, dadurch jegliche Anschnittsverzögerung vermied und konsekutiv zu einer geringeren Erhitzung des Gewebes führte. Ob dies auch zu einer geringeren Gewebeschädigung führte, konnte anhand der Daten aus den polarisationsmikroskopischen Gewebeanalysen nicht abschließend bewiesen werden. Weitere Unterscheidungsmerkmale des Instruments, wie der asymmetrische Schluss und die präzise Kontrolle durch den neuartigen Griff, führten zu sehr guten Noten bei der Applikation. Im Rahmen dieser In-vitro-Untersuchungen und Ersterprobungen durch die Experten erzielte das Instrument eine En-bloc-Resektionsrate von ca. 60 %. Damit übertrifft es die der konventionellen Schlinge (10 – 40 %) deutlich und liegt für Läsionen  $> 20$  mm  $\emptyset$  auf einer Höhe mit der ESD (59 %). Von großer Bedeutung für den Erfolg war hierbei die korrekte Handhabung des Instruments. Beispielsweise soll es während der Resektion gegen die Organwand gedrückt werden. Dank der fast vollständigen elektrischen Isolierung ist dies – im Gegensatz zu konventionellen Schlingen – gefahrlos möglich. Klinische Erfahrungswerte sind nötig, um abschließend beurteilen zu können, wie gut das neue Instrument die von der Onkologie, der Pathologie und der Endoskopie gestellten Anforderungen erfüllt. Die vorliegenden Daten lassen jedoch erwarten, dass Resektionen einfacher und schneller als mit der ESD ablaufen werden und zeigen, dass es hervorragend für den Einsatz bei Hybrid-Verfahren geeignet ist.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Deyhle P, Seuberth K, Jenny S and Demling L (1971) Endoscopic Polypectomy in the Proximal Colon. *Endoscopy* 03: 103-105.
2. Wolff WI and Shinya H (1973) Polypectomy Via the Fiberoptic Colonoscope. *New England Journal of Medicine* 288: 329-332.
3. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF and et al. (1993) Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 329: 1977-1981.
4. Rosenberg N and Brunswick N (1955) Submucosal saline wheal as safety factor in fulguration of rectal and sigmoidal polypi. *AMA Archives of Surgery* 70: 120-122.
5. Deyhle P, Largiadèr F, Jenny S and Fumagalli I (1973) A Method for Endoscopic Electroresection of Sessile Colonic Polyps. *Endoscopy* 5: 38-40.
6. Martin TR, Onstad GR, Silvis SE and Vennes JA (1976) Lift and cut biopsy technique for submucosal sampling. *Gastrointest Endosc* 23: 29-30.
7. Tada M, Shimada M, Murakami F, Shimada M, Mizumachi M, Arima K, Yanai H, Oka S, Shigeeda M, Ogino M, Aibe T, Okazaki Y, Takemoto T, Kinoshita Z, Kinoshita K and Iida Y (1984) DEVELOPMENT OF THE STRIP-OFF BIOPSY. *Gastroenterological Endoscopy* 26: 833-839.
8. Inoue H, Takeshita K, Hori H, Muraoka Y, Yoneshima H and Endo M (1993) Endoscopic mucosal resection with a cap-fitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions. *Gastrointest Endosc* 39: 58-62.
9. Hirao M, Kobayashi T, Hase Y, Ikeda Y, Matsuura K, Okuyama T and Naka H (1983) Endoscopic resection of early gastric carcinomas and other gastric lesions with malignant potential. *Gastroenterological Endoscopy* 25: 1942-1953.
10. Hirao M, Masuda K, Asanuma T, Naka H, Noda K, Matsuura K, Yamaguchi O and Ueda N (1988) Endoscopic resection of early gastric cancer and other tumors with local injection of hypertonic saline-epinephrine. *Gastrointest Endosc* 34: 264-269.
11. Hosokawa K and Yoshida S (1998) [Recent advances in endoscopic mucosal resection for early gastric cancer]. *Jpn J Cancer Chemother* 25: 476-483.
12. Yahagi N, Fujishiro M, Kakushima N, Kobayashi K, Hashimoto T, Oka M, Iguchi M, Enomoto S, Ichinose M, Niwa H and Omata M (2004) Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using the tip of an electrosurgical snare (thin type). *Digestive Endoscopy* 16: 34-38.

13. Hayashi Y, Shinozaki S, Sunada K, Sato H, Miura Y, Ino Y, Horie H, Fukushima N, Lefor AK and Yamamoto H (2016) Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for superficial colorectal tumors more than 50 mm in diameter. *Gastrointest Endosc* 83: 602-607.
14. Hori K, Uraoka T, Harada K, Higashi R, Kawahara Y, Okada H, Ramberan H, Yahagi N and Yamamoto K (2014) Predictive factors for technically difficult endoscopic submucosal dissection in the colorectum. *Endoscopy* 46: 862-870.
15. Drenckhahn DU, Hrsg. (2002) Benninghoff Anatomie: Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie Band 1. 16. Aufl. München: Elsevier-Verlag: 657.
16. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, Amato A, Berr F, Bhandari P, Bialek A, Conio M, Haringsma J, Langner C, Meisner S, Messmann H, Morino M, Neuhaus H, Piessevaux H, Rugge M, Saunders BP, Robaszekiewicz M, Seewald S, Kashin S, Dumonceau J-M, Hassan C and Deprez PH (2015) Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 47: 829-854.
17. Participants in the Paris W (2003) The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 58: S3-S43.
18. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2014) S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit. Version 14. Juni 2014. (Accessed 21.07.2016, at [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-013l\\_S2k\\_Refluxkrankheit\\_2014-05.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-013l_S2k_Refluxkrankheit_2014-05.pdf))
19. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H and Watanabe H (1996) Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 44: 8-14.
20. Grund KE, Zipfel A, Ingenpaß R and Farin G (2016) Hochfrequenzchirurgie in der Endoskopie – Teil 2. *Endo-Praxis* 32: 10-15.
21. Lauwers GY, Ban S, Mino M, Ota S, Matsumoto T, Arai S, Chan HH, Brugge WR and Shimizu M (2004) Endoscopic mucosal resection for gastric epithelial neoplasms: a study of 39 cases with emphasis on the evaluation of specimens and recommendations for optimal pathologic analysis. *Mod Pathol* 17: 2-8.
22. Mönkemüller KE, Fry LC, Jones BH, Wells C, Mikolaenko I and Eloubeidi M (2004) Histological Quality of Polyps Resected Using the Cold Versus Hot Biopsy Technique. *Endoscopy* 36: 432-436.
23. van Vilsteren FG, Pouw RE, Herrero LA, Peters FP, Bisschops R, Houben M, Peters FT, Schenk BE, Weusten BL, Visser M, Ten Kate FJ, Fockens P, Schoon EJ and Bergman JJ (2012) Learning to perform endoscopic

resection of esophageal neoplasia is associated with significant complications even within a structured training program. *Endoscopy* 44: 4-12.

24. Hirasawa K, Sato C, Makazu M, Kaneko H, Kobayashi R, Kokawa A and Maeda S (2015) Coagulation syndrome: Delayed perforation after colorectal endoscopic treatments. *World J Gastrointest Endosc* 7: 1055-1061.

25. Asge Standards of Practice Committee, Fisher DA, Maple JT, Ben-Menachem T, Cash BD, Decker GA, Early DS, Evans JA, Fanelli RD, Fukami N, Hwang JH, Jain R, Jue TL, Khan KM, Malpas PM, Sharaf RN, Shergill AK and Dornitz JA (2011) Complications of colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 74: 745-752.

26. Grund KE (2010) In spite of good results with 'inject and cut', should we scrutinize it? - yes, we should! *Digestion* 82: 211-212.

27. Williams CB, Hunt RH, Loose H, Riddell RH, Sakai Y and Swarbrick ET (1974) Colonoscopy in the management of colon polyps. *British Journal of Surgery* 61: 673-682.

28. Messmann H and Barnert J (2006) *Atlas of Colonoscopy : Techniques, Diagnosis, Interventional Procedures*. 1st Edition. Stuttgart: Thieme.

29. Maple JT, Abu Dayyeh BK, Chauhan SS, Hwang JH, Komanduri S, Manfredi M, Konda V, Murad FM, Siddiqui UD and Banerjee S (2015) Endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 81: 1311-1325.

30. Tanaka M, Ono H, Hasuike N and Takizawa K (2008) Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Digestion* 77 Suppl 1: 23-28.

31. Grund KE, Zipfel A and Farin G (2015) Hochfrequenzchirurgie in der Endoskopie. *Endo-Praxis* 31: 112-118.

32. Faul P and Farin G (2010) TURP-Fibel Transurethrale Resektion der Prostata, Aktueller Stand - Physikalisch-technische Grundlagen - Empfehlungen für die Praxis. 1. Aufl. Hamburg: FARCO-PHARMA GmbH.

33. Farin G (05.09.2013) Einführung in die HF-Chirurgie und spezielle Fragestellungen in der Endoskopie. Persönliches Interview in Experimentelle Chirurgische Endoskopie (CETEX), Tübingen, Deutschland

34. Bahin FF, Burgess NG, Kabir S, Mahajan H, McLeod D, Subramanian V, Pellise M, Sonson R and Bourke MJ (2016) Comparison of the histopathological effects of two electrosurgical currents in an in vivo porcine model of esophageal endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 48: 117-122.

35. Rey JF, Beilenhoff U, Neumann CS and Dumonceau JM (2010) European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline: the use of electrosurgical units. *Endoscopy* 42: 764-772.

36. Morris ML, Tucker RD, Baron TH and Song LMWK (2009) Electrosurgery in Gastrointestinal Endoscopy: Principles to Practice. *Am J Gastroenterol* 104: 1563-1574.

37. Grund KE (2015) HF-Anwendung in Endoskopie und MIC: Pitfalls und Fehlermöglichkeiten. Vortrag auf "45. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren e.V. (DG-EBV)", München
38. Soehendra N, Binmoeller KF and Seifert H (1997) Praxis der therapeutischen Endoskopie: Operative Technik im Gastrointestinaltrakt. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag:181 – 206.
39. Waye JD (1992) Gastrointestinal Polypectomy. In: Geenen JE, Fleischer DE, Waye JD et al., eds. Techniques in Therapeutic Endoscopy. New York, London: Gower Medical Publishing:10.11 – 10.20.
40. Lösle M, Al-Dayaa N and Grund KE (2014) Unterspritzungsmittel mit hoher Impedanz verbessern das Schnittresultat bei Mukosa-Resektionen. Endo heute 27: P35.
41. Heldwein W, Dollhopf M, Rosch T, Meining A, Schmidtsdorff G, Hasford J, Hermanek P, Burlefinger R, Birkner B, Schmitt W and Munich Gastroenterology G (2005) The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. Endoscopy 37: 1116-1122.
42. Weusten BLAM (2014) En bloc resection: does it really matter? Endoscopy 46: 279-281.
43. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R and Gotoda T (2005) Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. J Clin Oncol 23: 4490-4498.
44. Katada C, Muto M, Manabe T, Ohtsu A and Yoshida S (2005) Local recurrence of squamous-cell carcinoma of the esophagus after EMR. Gastrointest Endosc 61: 219-225.
45. Esaki M, Matsumoto T, Hirakawa K, Nakamura S, Umeno J, Koga H, Yao T and Iida M (2007) Risk factors for local recurrence of superficial esophageal cancer after treatment by endoscopic mucosal resection. Endoscopy 39: 41-45.
46. Ishihara R, Iishi H, Takeuchi Y, Kato M, Yamamoto S, Yamamoto S, Masuda E, Tatsumi K, Higashino K, Uedo N and Tatsuta M (2008) Local recurrence of large squamous-cell carcinoma of the esophagus after endoscopic resection. Gastrointest Endosc 67: 799-804.
47. Cao Y, Liao C, Tan A, Gao Y, Mo Z and Gao F (2009) Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. Endoscopy 41: 751-757.
48. Imai K, Hotta K, Yamaguchi Y, Kakushima N, Tanaka M, Takizawa K, Kawata N, Matsubayashi H, Shimoda T, Mori K and Ono H (2016) Preoperative indicators of failure of en bloc resection or perforation in colorectal endoscopic submucosal dissection: implications for lesion stratification by technical difficulties during stepwise training. Gastrointest Endosc 83: 954-962.

49. Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M and Muscatiello N (2014) Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc* 6: 555-563.
50. Soehendra N, Seewald S, Groth S, Omar S, Seitz U, Zhong Y, de Weerth A, Thonke F and Schroeder S (2006) Use of modified multiband ligator facilitates circumferential EMR in Barrett's esophagus (with video). *Gastrointest Endosc* 63: 847-852.
51. Zhang Y-M, Boerwinkel DF, Qin X, He S, Xue L, Weusten BLAM, Dawsey SM, Fleischer DE, Dou L-Z, Liu Y, Lu N, Bergman JJGHM and Wang G-Q (2016) A randomized trial comparing multiband mucosectomy and cap-assisted endoscopic resection for endoscopic piecemeal resection of early squamous neoplasia of the esophagus. *Endoscopy* 04: 330-338.
52. Binmoeller KF, Weilert F, Shah J, Bhat Y and Kane S (2012) "Underwater" EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). *Gastrointest Endosc* 75: 1086-1091.
53. Matsui N, Akahoshi K, Nakamura K, Ihara E and Kita H (2012) Endoscopic submucosal dissection for removal of superficial gastrointestinal neoplasms: A technical review. *World J Gastrointest Endosc* 4: 123-136.
54. Kaehler GF, Sold MG, Fischer K, Post S and Enderle M (2007) Selective fluid cushion in the submucosal layer by water jet: advantage for endoscopic mucosal resection. *Eur Surg Res* 39: 93-97.
55. Neuhaus H, Wirths K, Schenk M, Enderle MD and Schumacher B (2009) Randomized controlled study of EMR versus endoscopic submucosal dissection with a water-jet hybrid-knife of esophageal lesions in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 70: 112-120.
56. Zhou P-H, Schumacher B, Yao L-Q, Xu M-D, Nordmann T, Cai M-Y, Charton J-P, Vieth M and Neuhaus H (2014) Conventional vs. waterjet-assisted endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer: a randomized controlled trial. *Endoscopy* 46: 836-843.
57. Meining A, Schneider A, Roppenecker D and Lüth T (2013) A new instrument for endoscopic submucosal dissection (with videos). *Gastrointest Endosc* 77: 654-657.
58. Tsiamoulos ZP, Sibbons P, Morris S, Hancock CP and Saunders BP (2016) A novel multimodality endoscopic device for colonic submucosal dissection using a combination of bipolar radiofrequency and microwave modalities. *Endoscopy* 48: 271-276.
59. Hochberger J, Kruse E, Wedi E and Köhler P (2011) Neue Instrumente für die endoskopische Submukosadisektion. *Der Gastroenterologe* 6: 418-426.
60. Fukami N (2013) What we want for ESD is a second hand! Traction method. *Gastrointest Endosc* 78: 274-276.

61. Yamada S, Doyama H, Ota R, Takeda Y, Tsuji K, Tsuji S and Yoshida N (2016) Impact of the clip and snare method using the prelooping technique for colorectal endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 48: 281-285.
62. Parra-Blanco A, Nicolas D, Arnau MR, Gimeno-Garcia AZ, Rodrigo L and Quintero E (2011) Gastric endoscopic submucosal dissection assisted by a new traction method: the clip-band technique. A feasibility study in a porcine model (with video). *Gastrointest Endosc* 74: 1137-1141.
63. Jeon WJ, You IY, Chae HB, Park SM and Youn SJ (2009) A new technique for gastric endoscopic submucosal dissection: peroral traction-assisted endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 69: 29-33.
64. Imaeda H, Hosoe N, Ida Y, Nakamizo H, Kashiwagi K, Kanai T, Iwao Y, Hibi T and Ogata H (2012) Novel technique of endoscopic submucosal dissection by using external forceps for early rectal cancer (with videos). *Gastrointest Endosc* 75: 1253-1257.
65. Teoh AY, Chiu PW, Hon SF, Mak TW, Ng EK and Lau JY (2013) Ex vivo comparative study using the Endolifter(R) as a traction device for enhancing submucosal visualization during endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 27: 1422-1427.
66. von Renteln D, Pohl H, Vassiliou MC, Walton MM and Rothstein RI (2010) Endoscopic submucosal dissection by using a flexible Maryland dissector: a randomized, controlled, porcine study (with videos). *Gastrointest Endosc* 71: 1056-1062.
67. Sumiyama K, Gostout CJ, Rajan E, Bakken TA and Knipschild MA (2008) Chemically assisted endoscopic mechanical submucosal dissection by using mesna. *Gastrointest Endosc* 67: 534-538.
68. Sumiyama K, Toyozumi H, Ohya TR, Dobashi A, Hino S, Kobayashi M, Goda K, Imazu H, Kawakita Y, Kato T and Tajiri H (2014) A double-blind, block-randomized, placebo-controlled trial to identify the chemical assistance effect of mesna submucosal injection for gastric endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 79: 756-764.
69. Khashab MA, Saxena P, Sharaiha RZ, Chavez YH, Zhang F, Kord Valeshabad A, Aguila G, Canto MI, Pasricha PJ and Kalloo AN (2013) A Novel Submucosal Gel Permits Simple and Efficient Gastric Endoscopic Submucosal Dissection. *Gastroenterology* 144: 505-507.
70. Saxena P, Simons BW, Gabrielson K, Haito-Chavez Y, Valeshabad AK, Kumbhari V, Singh VK, Lennon AM, Canto MI, Pasricha PJ, Kalloo A and Khashab MA (2014) A novel viscous dissecting gel for endoscopic submucosal dissection: a prospective survival study in a porcine model. *Endoscopy* 46: 605-609.
71. Ho KY, Phee SJ, Shabbir A, Low SC, Huynh VA, Kencana AP, Yang K, Lomanto D, So BY, Wong YY and Chung SC (2010) Endoscopic submucosal



dissection of gastric lesions by using a Master and Slave Transluminal Endoscopic Robot (MASTER). *Gastrointest Endosc* 72: 593-599.

72. Wang Z, Phee SJ, Lomanto D, Goel R, Rebala P, Sun ZL, Trasti S, Reddy N, Wong JY and Ho KY (2012) Endoscopic submucosal dissection of gastric lesions by using a master and slave transluminal endoscopic robot: an animal survival study. *Endoscopy* 44: 690-694.

73. Nakadate R, Nakamura S, Moriyama T, Kenmotsu H, Oguri S, Arata J, Uemura M, Ohuchida K, Akahoshi T, Ikeda T and Hashizume M (2015) Gastric endoscopic submucosal dissection using novel 2.6-mm articulating devices: an ex vivo comparative and in vivo feasibility study. *Endoscopy* 47: 820-824.

74. Zizer E, Roppenecker D, Helmes F, Hafner S, Krieger Y, Lüth T and Meining A (2016) A new 3D-printed overtube system for endoscopic submucosal dissection: first results of a randomized study in a porcine model. *Endoscopy* 48: 762-765.

75. Bae JH, Yang D-H, Lee S, Soh JS, Lee S, Lee H-S, Lee HJ, Park SH, Kim K-J, Ye BD, Myung S-J, Yang S-K and Byeon J-S (2016) Optimized hybrid endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 83: 584-592.

76. Min BH, Lee JH, Kim JJ, Shim SG, Chang DK, Kim YH, Rhee PL, Kim KM, Park CK and Rhee JC (2009) Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection (ESD) for treating early gastric cancer: Comparison with endoscopic mucosal resection after circumferential precutting (EMR-P). *Digestive and Liver Disease* 41: 201-209.

77. Toyonaga T, Man IM, Morita Y, Sanuki T, Yoshida M, Kutsumi H, Inokuchi H and Azuma T (2009) The new resources of treatment for early stage colorectal tumors: EMR with small incision and simplified endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 21 Suppl 1: S31-37.

78. Toyonaga T, Man-i M, Chinzei R, Takada N, Iwata Y, Morita Y, Sanuki T, Yoshida M, Fujita T, Kutsumi H, Hayakumo T, Inokuchi H and Azuma T (2010) Endoscopic treatment for early stage colorectal tumors: the comparison between EMR with small incision, simplified ESD, and ESD using the standard flush knife and the ball tipped flush knife. *Acta Chir Iugosl* 57: 41-46.

79. Moss A, Bourke MJ, Tran K, Godfrey C, McKay G, Chandra AP and Sharma S (2010) Lesion isolation by circumferential submucosal incision prior to endoscopic mucosal resection (CSI-EMR) substantially improves en bloc resection rates for 40-mm colonic lesions. *Endoscopy* 42: 400-404.

80. Byeon JS, Yang DH, Kim KJ, Ye BD, Myung SJ, Yang SK and Kim JH (2011) Endoscopic submucosal dissection with or without snaring for colorectal neoplasms. *Gastrointest Endosc* 74: 1075-1083.

81. Chedgy FJQ, Bhattacharyya R, Kandiah K, Longcroft-Wheaton G and Bhandari P (2016) Knife-assisted snare resection: a novel technique for resection of scarred polyps in the colon. *Endoscopy* 48: 277-280.

82. Gorospe EC and Wong Kee Song LM (2016) Hybrid endoscopic submucosal dissection in the colon: Cutting corners or trimming fat? *Gastrointest Endosc* 83: 593-595.
83. Farin G, persönliche Mitteilung
84. Farin G, inventor; Farin G, assignee. Monopolare Polypektomieschlingen. Deutschland patent DE 10 2009 036 158 A1. 03.02.2011.
85. Farin G, inventor; Farin G, assignee. HF-chirurgisches Resektionsinstrument mit einer Resektionsschlinge zur Entfernung pathologischer Gewebe. Deutschland patent DE 10 2011 085 721 A1. 08.05.2013.
86. Farin G, inventor; Farin G, assignee. MONOPOLARE HF-CHIRURGISCHE SCHLINGEN. Deutschland patent EP 2 459 095 B1. 02.07.2014.
87. Endox Feinwerktechnik GmbH (2016) Entwicklung und Produktion kompletter Instrumente. (Accessed 31.07.2016, at [http://www.endox-technik.de/admin/data/img/uploads/files/DE\\_PDF/Entwicklung\\_und\\_Produktion.pdf](http://www.endox-technik.de/admin/data/img/uploads/files/DE_PDF/Entwicklung_und_Produktion.pdf))
88. MICRO-TECH Europe GmbH (2016) FARIn-Schlinge. (Accessed 31.07.2016, at [http://www.micro-tech-europe.com/uploads/tx\\_mtedownloads/Leaflet\\_FARIn\\_Schlinge.pdf](http://www.micro-tech-europe.com/uploads/tx_mtedownloads/Leaflet_FARIn_Schlinge.pdf))
89. Deprez PH, Bergman JJ, Meisner S, Ponchon T, Repici A, Dinis-Ribeiro M and Haringsma J (2010) Current practice with endoscopic submucosal dissection in Europe: position statement from a panel of experts. *Endoscopy* 42: 853-858.
90. Farrell JJ, Lauwers GY and Brugge WR (2006) Endoscopic mucosal resection using a cap-fitted endoscope improves tissue resection and pathology interpretation: an animal study. *Gastric Cancer* 9: 3-8.
91. Rajan E, Gostout CJ, Feitoza AB, Leontovich ON, Herman LJ, Burgart LJ, Chung S, Cotton PB, Hawes RH, Kalloo AN, Kantsevov SV and Pasricha PJ (2004) Widespread EMR: a new technique for removal of large areas of mucosa. *Gastrointest Endosc* 60: 623-627.
92. Choi IJ, Kim CG, Chang HJ, Kim SG, Kook MC and Bae JM (2005) The learning curve for EMR with circumferential mucosal incision in treating intramucosal gastric neoplasm. *Gastrointest Endosc* 62: 860-865.
93. Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) (2015) Richtlinie zur Förderung von "Alternativmethoden zum Tierversuch". *Bundesanzeiger* vom 24.12.2015. (Accessed 10.02.2016, at <https://www.bmbf.de/foerderungen/bekanntmachung.php?B=1124>)

94. Mulisch M and Welsch U (2015) Romeis - Mikroskopische Technik. 19. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
95. Mukai M, Iwase H, Himeno S, Ishii M, Yasuda S, Nakazaki H and Makuuchi H (2001) A novel approach to endoscopic colorectal mucosal resection using a three-channel outer tube and multiple forceps: an experimental assessment. *Endoscopy* 33: 253-256.
96. Yamamoto H, Yube T, Isoda N, Sato Y, Sekine Y, Higashizawa T, Ido K, Kimura K and Kanai N (1999) A novel method of endoscopic mucosal resection using sodium hyaluronate. *Gastrointest Endosc* 50: 251-256.
97. Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, Mizushima Y, Oka M, Enomoto S, Kakushima N, Kobayashi K, Hashimoto T, Iguchi M, Shimizu Y, Ichinose M and Omata M (2004) Comparison of various submucosal injection solutions for maintaining mucosal elevation during endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 36: 579-583.
98. Akagi T, Yasuda K, Tajima M, Suzuki K, Inomata M, Shiraishi N, Sato Y and Kitano S (2011) Sodium alginate as an ideal submucosal injection material for endoscopic submucosal resection: preliminary experimental and clinical study. *Gastrointest Endosc* 74: 1026-1032.
99. Tran RT, Palmer M, Tang SJ, Abell TL and Yang J (2012) Injectable drug-eluting elastomeric polymer: a novel submucosal injection material. *Gastrointest Endosc* 75: 1092-1097.
100. Grund KE, persönliche Mitteilung
101. Sobin LH, Gospodarowicz MK and Wittekind C (2009) UICC: TNM classification of malignant tumors. 7. Aufl. Oxford: Wiley-Blackwell.
102. Yamamoto H, Kawata H, Sunada K, Satoh K, Kaneko Y, Ido K and Sugano K (2002) Success rate of curative endoscopic mucosal resection with circumferential mucosal incision assisted by submucosal injection of sodium hyaluronate. *Gastrointest Endosc* 56: 507-512.
103. Kanamori T, Itoh M, Yokoyama Y and Tsuchida K (1996) Injection-incision--assisted snare resection of large sessile colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 43: 189-195.
104. Whittaker P, Zheng S-m, Patterson MJ, Kloner RA, Daly KE and Hartman RA (2000) Histologic signatures of thermal injury: Applications in transmural laser revascularization and radiofrequency ablation. *Lasers in Surgery and Medicine* 27: 305-318.
105. Piskun G and Tucker R (2012) New bipolar tissue ligator combines constant tissue compression and temperature guidance: histologic study and implications for treatment of hemorrhoids. *Med Devices (Auckl)* 5: 89-96.
106. Golder SK, Schaller T, Farin G, Messmann H and Probst A (2016) Partially insulated cutting instruments for hybrid endoscopic submucosal

dissection - the Flat Adenoma Resection Instruments (FARIn). *Endoscopy* 48 Suppl 1: E218-219.

107. Naumann A (23.02.2016) Biometrische Beratung. Persönliches Interview in Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, Tübingen, Deutschland

108. Singh N, Harrison M and Rex DK (2004) A survey of colonoscopic polypectomy practices among clinical gastroenterologists. *Gastrointest Endosc* 60: 414-418.

109. Conio M, Rajan E, Sorbi D, Norton I, Herman L, Filiberti R and Gostout CJ (2002) Comparative performance in the porcine esophagus of different solutions used for submucosal injection. *Gastrointest Endosc* 56: 513-516.

110. Al-Dayaa N, Lösle M and Grund KE (2014) Bessere Schnittresultate bei der endoskopischen Mukosaresektion durch optimierte Impedanzen der submukösen Injektionslösungen. *Z Gastroenterol* 52: KG253.

111. Maiss J, Matthes K, Naegel A, Hahn EG and Hochberger J (2005) Der coloEASIE-Simulator - Ein neues Trainingsmodell für die interventionelle Kolo- und Rektoskopie. *Endo heute* 18: 190-193.

112. Castro-Pocas FM, Dinis-Ribeiro M, Araujo TP and Pedroto I (2015) Echoendoscopic characterization of the human colon. *Rev Esp Enferm Dig* 107: 469-475.

113. Freys SM, Heimbucher J and Fuchs KH (1995) Teaching upper gastrointestinal endoscopy: the pig stomach. *Endoscopy* 27: 73-76.

114. Neumann M, Hochberger J, Felzmann T, Ell C and Hohenberger W (2001) Part 1. The Erlanger endo-trainer. *Endoscopy* 33: 887-890.

115. Odze RD and Goldblum JR, Hrsg. (2009) *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 2nd edition. Philadelphia, USA: Saunders/Elsevier: 17.

116. Eroschenko VP (2008) *DiFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations*. 11th Edition. Baltimore, United States: Lippincott Williams & Wilkins:274.

117. Uedo N, Takeuchi Y, Ishihara R, Hanaoka N, Inoue T, Kizu T, Higashino K, Iishi H, Tatsuta M, Chak A and Wong RCK (2010) Endoscopic Doppler US for the prevention of ulcer bleeding after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a preliminary study (with video). *Gastrointest Endosc* 72: 444-448.

118. Ohta T, Ishihara R, Uedo N, Takeuchi Y, Nagai K, Matsui F, Kawada N, Yamashina T, Kanzaki H, Hanafusa M, Yamamoto S, Hanaoka N, Higashino K and Iishi H (2012) Factors predicting perforation during endoscopic submucosal dissection for gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 75: 1159-1165.

119. Fanghänel JU, Hrsg. (2003) Waldeyer Anatomie des Menschen. 17. Ausg. Berlin, New York: de Gruyter: 947.
120. Grund KE, Farin G, Wewalka F, Ziachehabi A, Cennamo V and Quaas N (01.12.2015) Underlying principles of endoscopic resections and possible applications of the new Resection-Instrument. Gruppendiskussion während eines Workshops im CETEX, Tübingen
121. Tanaka S, Oka S, Chayama K and Kawashima K (2009) Knack and practical technique of colonoscopic treatment focused on endoscopic mucosal resection using snare. *Dig Endosc* 21 Suppl 1: S38-42.
122. Soetikno RM, Gotoda T, Nakanishi Y and Soehendra N (2003) Technological Review: Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 57: 567-579.
123. Ishihara R, Iishi H, Uedo N, Takeuchi Y, Yamamoto S, Yamada T, Masuda E, Higashino K, Kato M, Narahara H and Tatsuta M (2008) Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc* 68: 1066-1072.
124. von Renteln D, Schmidt A, Vassiliou MC, Rudolph HU and Caca K (2010) Endoscopic mucosal resection using a grasp-and-snare technique. *Endoscopy* 42: 475-480.
125. Ohkuwa M, Hosokawa K, Boku N, Ohtu A, Tajiri H and Yoshida S (2001) New endoscopic treatment for intramucosal gastric tumors using an insulated-tip diathermic knife. *Endoscopy* 33: 221-226.
126. Suzuki Y, Hiraishi H, Kanke K, Watanabe H, Ueno N, Ishida M, Masuyama H and Terano A (1999) Treatment of gastric tumors by endoscopic mucosal resection with a ligating device. *Gastrointest Endosc* 49: 192-199.
127. Fachinformation Glucose 10 % B. Braun Injektionslösung (Stand: Juni 2014) B. Braun Melsungen AG, Melsungen. Zulassungsnummer: 6714567.01.01.
128. ERBE Elektromedizin GmbH (2009) VIO 300 D Gebrauchsanweisung. Tübingen: ERBE Elektromedizin:75.
129. Fennerty MB, Davidson J, Emerson SS, Sampliner RE, Hixson LJ and Garewal HS (1993) Are endoscopic measurements of colonic polyps reliable? *Am J Gastroenterol* 88: 496-500.
130. Moug SJ, Vernall N, Saldanha J, McGregor JR, Balsitis M and Diamant RH (2010) Endoscopists' estimation of size should not determine surveillance of colonic polyps. *Colorectal Dis* 12: 646-650.
131. Kaz AM, Anwar A, O'Neill DR and Dominitz JA (2016) Use of a novel polyp "ruler snare" improves estimation of colon polyp size. *Gastrointest Endosc* 83: 812-816.

132. Hyun YS, Han DS, Bae JH, Park HS and Eun CS (2011) Graduated injection needles and snares for polypectomy are useful for measuring colorectal polyp size. *Digestive and Liver Disease* 43: 391-394.
133. von Renteln D (2014) Endoscopic submucosal dissection – just add water(jet)? *Endoscopy* 46: 843-844.
134. Farhat S, Chaussade S, Ponchon T, Coumaros D, Charachon A, Barrioz T, Koch S, Houcke P, Cellier C, Heresbach D, Lepilliez V, Napoleon B, Bauret P, Coron E, Le Rhun M, Bichard P, Vaillant E, Calazel A, Bensoussan E, Bellon S, Mangialavori L, Robin F, Prat F and group SEs (2011) Endoscopic submucosal dissection in a European setting. A multi-institutional report of a technique in development. *Endoscopy* 43: 664-670.
135. Schumacher B, Charton JP, Nordmann T, Vieth M, Enderle M and Neuhaus H (2012) Endoscopic submucosal dissection of early gastric neoplasia with a water jet-assisted knife: a Western, single-center experience. *Gastrointest Endosc* 75: 1166-1174.
136. Imagawa A, Okada H, Kawahara Y, Takenaka R, Kato J, Kawamoto H, Fujiki S, Takata R, Yoshino T and Shiratori Y (2006) Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: results and degrees of technical difficulty as well as success. *Endoscopy* 38: 987-990.
137. Goulet CJ, Disario JA, Emerson L, Hilden K, Holubkov R and Fang JC (2007) In vivo evaluation of argon plasma coagulation in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 65: 457-462.
138. Lequerica JL, Sanz E, Hornero F, Herrero M, Ruiz N, Burdío F and Berjano EJ (2009) Esophagus histological analysis after hyperthermia-induced injury: Implications for cardiac ablation. *International Journal of Hyperthermia* 25: 150-159.
139. Flint MH and Lyons MF (1975) The effect of heating and denaturation on the staining of collagen by the Masson trichrome procedure. *The Histochemical Journal* 7: 547-555.
140. Thomsen S, Pearce JA and Cheong WF (1989) Changes in birefringence as markers of thermal damage in tissues. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 36: 1174-1179.
141. Junqueira LCU, Bignolas G and Brentani RR Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. *The Histochemical Journal* 11: 447-455.
142. Emura F, Mejía J, Donneys A, Ricaurte O, Sabbagh L, Giraldo-Cadavid L, Oda I, Saito Y and Osorio C (2015) Therapeutic outcomes of endoscopic submucosal dissection of differentiated early gastric cancer in a Western endoscopy setting (with video). *Gastrointest Endosc* 82: 804-811.
143. Clees N, Hildenbrand R, Farin G, Grund K and Dumoulin F (2015) Endoskopische Submukosadisektion (ESD) größerer sessiler/flacher Adenome

im Kolorektum mit dem neuartigen Flat Adenoma Resection Instrument (FARIn) – eine Pilotstudie mit 11 Patienten. *Z Gastroenterol* 53: KG292.

144. Classen M and Ruppin H (1974) Practical Endoscopy Training Using a New Gastrointestinal Phantom. *Endoscopy* 6: 127-131.

145. Grund KE, Zindel C, Bräutigam D, Köhn P and Farin G (1997) «Künstliches Gewebe» zum Training von Interventionen in der Endoskopie. *Endoskopie heute* 10: 177.

146. Bar-Meir S (2000) A new endoscopic simulator. *Endoscopy* 32: 898-900.

147. Hon SS, Ng SS, Lee JF, Li JC and Lo AW (2010) In vitro porcine training model for colonic endoscopic submucosal dissection: an inexpensive and safe way to acquire a complex endoscopic technique. *Surg Endosc* 24: 2439-2443.

148. Yoshida N, Yagi N, Inada Y, Kugai M, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Handa O, Konishi H, Kokura S, Inoue K, Wakabayashi N, Abe Y, Yanagisawa A and Naito Y (2013) Possibility of ex vivo animal training model for colorectal endoscopic submucosal dissection. *Int J Colorectal Dis* 28: 49-56.

149. Horii J, Goto O, Shimoda M, Sasaki M, Fujimoto A, Ochiai Y and Yahagi N (2016) Which part of a porcine stomach is suitable as an animal training model for gastric endoscopic submucosal dissection? *Endoscopy* 48: 188-193.

150. Maiss J, Millermann L, Heinemann K, Naegel A, Peters A, Matthes K, Hahn EG and Hochberger J (2007) The compactEASIE® is a feasible training model for endoscopic novices: A prospective randomised trial. *Digestive and Liver Disease* 39: 70-78.

151. Lee SH, Gromski MA, Derevianko A, Jones DB, Pleskow DK, Sawhney M, Chuttani R and Matthes K (2010) Efficacy of a prototype endoscope with two deflecting working channels for endoscopic submucosal dissection: a prospective, comparative, ex vivo study. *Gastrointest Endosc* 72: 155-160.

152. Parra-Blanco A, Arnau MR, Nicolas-Perez D, Gimeno-Garcia AZ, Gonzalez N, Diaz-Acosta JA, Jimenez A and Quintero E (2010) Endoscopic submucosal dissection training with pig models in a Western country. *World J Gastroenterol* 16: 2895-2900.

153. Bhatt A, Abe S, Kumaravel A, Parsi MA, Stevens T, Jang S, Lopez R, Oda I, Vargo JJ and Saito Y (2016) Video-based supervision for training of endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 48: 711-716.

154. Takahashi H, Hirota M, Takahashi T, Yamasaki M, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Takiguchi S, Mori M, Doki Y and Nakajima K (2016) Simultaneous automatic insufflation and smoke-evacuation system in flexible gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 48: 579-583.

155. Desilets DJ, Banerjee S, Barth BA, Kaul V, Kethu SR, Pedrosa MC, Pfau PR, Tokar JL, Varadarajulu S, Wang A, Wong Kee Song L-M and Rodriguez SA (2011) Endoscopic simulators. *Gastrointest Endosc* 73: 861-867.
156. Wang TE, Wang HY, Lin CC, Chen TY, Chang CW, Chen CJ and Chen MJ (2011) Simulating a target lesion for endoscopic submucosal dissection training in an ex vivo pig model. *Gastrointest Endosc* 74: 398-402.
157. Sievert CE and Silvis SE (1981) A canine model of gastric and colonic polyps. *Gastrointest Endosc* 27: 12-16.
158. Tanimoto MA, Torres-Villalobos G, Fujita R, Santillan-Doherty P, Albores-Saavedra J, Gutierrez G, Martin-del-Campo LA, Bravo-Reyna C, Villanueva O, Villalobos JJ, Uribe M and Valdovinos MA (2010) Endoscopic submucosal dissection in dogs in a World Gastroenterology Organisation training center. *World J Gastroenterol* 16: 1759-1764.
159. Kato M, Gromski M, Jung Y, Chuttani R and Matthes K (2013) The learning curve for endoscopic submucosal dissection in an established experimental setting. *Surg Endosc* 27: 154-161.
160. Parra-Blanco A, González N, González R, Ortiz-Fernández-Sordo J and Ordieres C (2013) Animal models for endoscopic training: do we really need them? *Endoscopy* 45: 478-484.



## 7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Experimentelle Chirurgische Endoskopie der Universitätsklinik für Allgemeine-, Viszeral- und Transplantationschirurgie Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. K. E. Grund und Dr. M. Lösle durchgeführt.

Das neue Resektionsinstrument wurde von Dipl.-Ing. G. Farin, FARIN Research entwickelt und von der Endox Feinwerktechnik GmbH gefertigt.

Sämtliche Literatur habe ich eigenständig recherchiert, aufbereitet und ausgewertet. Die Konzeption der Untersuchungen erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. K. E. Grund, Leiter der Experimentellen Chirurgischen Endoskopie in Tübingen und Dipl.-Ing. G. Farin.

Die Aufbereitung des Biomaterials habe ich selbst durchgeführt. In einigen Fällen wurde ich dabei von Dr. M. Lösle unterstützt. Der Zuschnitt der fixierten Präparate erfolgte selbstständig durch mich. Die histologische Aufbereitung führten Mitarbeiter des Instituts für Pathologie, Tübingen durch. Die histologische Auswertung am Mikroskop erfolgte selbstständig durch mich.

Das Planarphantom habe ich eigenständig konstruiert. Die vergleichenden Versuche von konventioneller Schlinge und neuem Instrument am Planarphantom habe ich nach Einarbeitung durch Labormitglieder ebenfalls selbstständig durchgeführt. Die Testung des Resektionsverfahrens wurde gemeinsam mit Prof. Dr. K. E. Grund und Dipl.-Ing. G. Farin durchgeführt. Die Messapparaturen und Geräte zur Aufzeichnung wurden gemeinsam mit Prof. Dr. K. E. Grund zusammengestellt.

Die statistische Auswertung habe ich nach Beratung durch Dipl.-Stat. A. Naumann, Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, Tübingen und Dr. M. Lösle selbstständig durchgeführt.

Die Prototypen des Colonphantoms und den Prototyp 1 des Magenphantoms habe ich eigenständig entwickelt und konstruiert. Der Prototyp 2 des Magenphantoms wurde gemeinsam mit Prof. Dr. K. E. Grund, Dr. M. Lösle und Dipl.-

Biol. R. Ingenpaß, ehemalige wissenschaftliche Mitarbeiterin der Experimentellen Chirurgischen Endoskopie, Tübingen konzipiert. Die Konstruktion des Prototyp 2 habe ich überwiegend selbstständig durchgeführt und wurde in Teilen durch Herrn Schröppel, Modellbauer (Intubationsstutzen), Dipl.-Ing. W. Kunert, Stellvertretender Leiter AG Chirurgische Technologie & Training, Tübingen (Ausschäumen), Herrn Alber, Orthopädietechniker (Versiegelung des Schaumstoffs) und Dr. M. Lösle unterstützt. Die Endstufe des Magenphantoms wurde von Prof. Dr. K. E. Grund, Dr. M. Lösle und Herrn Alber konzipiert und gefertigt.

Bei der Expertenevaluation traten Dipl.-Ing. G. Farin, Prof. Dr. K. E. Grund, Dr. M. Lösle und ich als Kursleiter auf. Die nachträgliche Auswertung habe ich selbstständig durchgeführt.

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

Tübingen, den 15. September 2016

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt dem Betreuer und Doktorvater meiner Arbeit, Herrn Professor Dr. K. E. Grund für die umfassende Unterstützung in allen Phasen der Arbeit. Dankbar bin ich besonders für die Geduld, die er hierbei zeigte und die vielen Ideen, mit denen er beispielsweise die Entwicklung neuer Versuchsaapparaturen bereicherte. Herrn Dipl.-Ing. Günter Farin möchte ich unter anderem für die anschaulichen Erklärungen der HF-chirurgischen Prinzipien und der tatkräftigen Unterstützung bei wissenschaftlichen Kongressen danken. Durch ihn habe ich gelernt wie wichtig es ist, dass Ingenieure und Mediziner bei der Lösung medizinischer Probleme zusammenarbeiten. Frau Dr. Martina Lösle danke ich für die klare Linie bei Unsicherheiten in Entscheidungsprozessen sowie für das Verständnis in schwierigen Phasen, das sie mir bei der Betreuung der Arbeit gezeigt hat.

Frau Dipl.-Biol. Ingenpaß, Herrn Dipl.-Ing. Kunert und Herrn Al-Dayaa bin ich dankbar für die Unterstützung bei technischen Schwierigkeiten und aufwendigen Versuchsteilen. Frau Dr. Haen, Frau Dr. Neumayer und dem gesamten MTA-Team aus dem Institut für Pathologie möchte ich für die Hilfe bei der Erstellung und Auswertung der histologischen Präparate danken. Frau Dr. Naumann aus dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie danke ich für die Unterstützung in Fragen der Statistik. Der Medizinischen Fakultät Tübingen danke ich für die Möglichkeit zur Teilnahme am IZKF-Promotionskolleg und dem damit verbundenen Stipendium.

Von Herzen danke ich meinen Eltern Bettina und Michael Quaas für die moralische und finanzielle Unterstützung während der gesamten Arbeit und die Motivation, die sie mir spendeten. Die zusätzliche Motivation, die ich von meinen Geschwistern Lisa und Moritz Quaas empfangen habe, konnte ich sehr gut gebrauchen. Schließlich danke ich meiner Freundin Sarah Löfler für die praktische und theoretische Hilfe in Fragen der Histologie und ihre kontinuierliche Unterstützung über den gesamten Verlauf der Arbeit.