

Aus der Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Detlef K. Bartsch
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Doppelte bipolare Versiegelung
von Lungenarterien:
Bestimmung der Berstdrücke
an einem ex-vivo-Modell**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Burkhard vom Hofe
aus Henstedt-Ulzburg

Marburg, 2020

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
20.04.2020

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. Andreas Kirschbaum

Korreferent: Herr Prof. Dr. Guido Seitz

Inhaltsverzeichnis

1. VERZEICHNISSE	I
1.1. Abkürzungen	III
1.2. Abbildungen	IV
1.3. Tabellen	V
2. EINLEITUNG	
2.1. Bedeutung der Blutstillung bei Operationen	1
2.2. Chirurgische Gewebedissektion und Gefäßversiegelung	1
2.3. Geschichtlicher Überblick bipolarer Versiegelung	2
2.4. Einflussgrößen auf bipolare Versiegelung	4
2.4.1. Physikalische und biologische Grundlagen	4
2.4.2. Energiebetrachtung	6
2.4.3. Spezifische Impedanz in Abhängigkeit des Gewebetyps	7
2.4.4. Mikro- und makroskopischer Aufbau pulmonalarterieller Gefäße	8
2.4.5. Kollagenverschmelzung beim thermisch basierten Gefäßverschluss	11
2.4.6. Gerätetechnik	13
2.4.7. Elektrodenkonfiguration	13
2.4.8. Anpressdruck auf Gewebe und Druckintervall vor Stromabgabe	15
2.4.9. Kontamination der Branchenoberflächen	16
2.5. Überlegungen zur Übertragbarkeit der bisherigen Erkenntnisse auf die intraoperative Situation	18
2.6. Anwendung der bipolaren Versiegelung in der Thoraxchirurgie	19
2.7. Ziel der Arbeit und Fragestellung	23
3. MATERIAL UND METHODIK	
3.1. Präparation	24
3.2. Durchführung der Experimente	25
3.3. Histologische Aufarbeitung	29
3.4. Statistische Auswertung	29

4. ERGEBNISSE	
4.1. Beobachtungen während der Experimente	30
4.2. Mittlere Berstdrücke bei Gefäßverschluss unterschiedlicher Durchmesser	31
4.3. Gruppenvergleiche mit Angabe von Signifikanzniveaus	33
4.4. Makroskopische und histologische Untersuchung der Resektionsflächen	37
5. DISKUSSION	
5.1. Erfahrungen aus der Literatur	40
5.2. Einordnung der eigenen Beobachtungen und Resultate	47
5.3. Diskussion des Modells mit Darlegung der Stärken und Schwächen	53
5.3.1. Erwägungen zur Gefäßfüllung in und ex vivo	54
5.3.2. Auswirkungen unterschiedlicher Branchendrücke	55
5.3.3. Intraoperative Bestimmung von Gefäßdurchmessern	56
5.3.4. Anhaftungen an Instrumentenbranchen	56
5.3.5. Langzeit-Verlauf nach Versiegelung	57
5.4. Ausblick	58
5.5. Schlussfolgerung	59
6. ZUSAMMENFASSUNG	60
7. ABSTRACT	62
8. LITERATURVERZEICHNIS	63
9. ANHANG	71

1. Verzeichnisse

1.1. Abkürzungen

Art.	Arteria
°C	Grad Celsius
cm	Zentimeter
d.h.	das heißt
HF	Hochfrequenz
Hg	Quecksilber
Hz	Hertz
K	Kelvin
mbar	Millibar
mm	Millimeter
n	Anzahl
N	Newton
o.g.	oben genannte
PA	Pulmonalarterie
PV	Pulmonalvene
SD	Standard deviation
Sec	Sekunden
T	Temperatur
u.a.	unter anderem
u.U.	unter Umständen
v.Chr.	vor Christus
VSD	Vessel-sealing device
z.B.	zum Beispiel

Sich wiederholende Eigennamen von Systemen werden im Text vereinfacht angegeben und zur Verbesserung der Lesbarkeit Firmen- sowie eingetragene Marken- und Eigennamen teilweise ohne Zusatz wie ® oder ™ verwendet.:

Enseal (Ethicon, Cincinnati, Ohio, USA)
Harmonic Ace (Ethicon, Cincinnati, Ohio, USA)
LigaSure (Covidien, Boulder, Colorado, USA)
marSeal (KLS Martin, Tuttlingen, Deutschland)
Thunderbeat (Olympus, Tokyo, Japan)

1.2. Abbildungen

Abbildung 1: Arteria pulmonalis und ihre Aufzweigungen mit angedeuteten Lappengrenzen	8
Abbildung 2: Histologie humaner Lungenarterien	10
Abbildung 3: Funktioneller Diameter eines Gefäßes durch Abwinkeln der Fusionszone, Schemazeichnung	14
Abbildung 4: Vergleich funktioneller Diameter nach Gefäßversiegelung senkrecht sowie 45° mit deutlicher Zunahme der Distanz	15
Abbildung 5: Lungenpräparat mit freigelegter zentraler Art. Pulmonalis und Abzweig erster Ordnung, vor bipolarem Gefäßverschluss	25
Abbildung 6: Schema des Versuchsaufbaus mit eingeführtem Druckaufnehmer in die zentrale Pulmonalarterie und angeschlossenem Manometer	26
Abbildung 7: KLS Martin marSeal-IQ-Instrument 5mm	27
Abbildung 8: KLS Martin, marSeal Steuerungsgerät	27
Abbildung 9: Schemazeichnung der Gefäßdurchtrennung nach Versiegelung mit integrierter Schneidklinge	28
Abbildung 10: Diagramm Gruppenvergleich 1-6mm Gefäßdurchmesser mittlere Berstdrücke ± SD unterschiedlicher Versiegelungsarten ...	35
Abbildung 11: Diagramm Gruppenvergleich 7-12mm Gefäßdurchmesser mittlere Berstdrücke ± SD unterschiedlicher Versiegelungsarten ...	35
Abbildung 12: Diagramm Gruppenvergleich >12mm Gefäßdurchmesser mittlere Berstdrücke ± SD unterschiedlicher Versiegelungsarten ...	36
Abbildung 13: Histologische Untersuchung: einfache bipolare, impedanzkontrollierte Fusion im Längsschnitt 1-6mm Gefäßweite	37
Abbildung 14: Histologische Untersuchung: bipolare, impedanzkontrollierte Fusion im Längsschnitt >12mm Gefäßweite mit doppelter Versiegelung im Abstand von 1,0cm	38
Abbildung 15: Versiegelungszone Pulmonalarterie nach Versiegelung mit LigaSure; Einstülpung der Media und Intima	45
Abbildung 16: Versiegelungszone Pulmonalvene nach Versiegelung mit LigaSure; keine Einstülpung der Media oder Intima mit gleichmäßiger Fusionszone	46
Abbildung 17: Histologische Untersuchung, HE Färbung mit Invagination	49

1.3. Tabellen

Tabelle 1: Temperatureffekt auf Gewebe	4
Tabelle 2: Spezifischer Widerstand von biologischem Gewebe (0,3-1 MHz).....	7
Tabelle 3: Berstdrücke bei Ligaturverschluss unterschiedlicher Diameter	31
Tabelle 4: Berstdrücke bei einfacher bipolarer Versiegelung unterschiedlicher Diameter	31
Tabelle 5: Berstdrücke bei doppelter bipolarer Versiegelung mit 0,5cm Abstand unterschiedlicher Diameter.....	32
Tabelle 6: Berstdrücke bei doppelter bipolarer Versiegelung mit 1,0cm Abstand unterschiedlicher Diameter.....	32
Tabelle 7: Gruppenvergleiche Ligatur versus bipolare Versiegelungen	33
Tabelle 8: Gruppenvergleiche einfacher versus doppelter bipolarer Versiegelung unterschiedlicher Abstände	34
Tabelle 9: Gruppenvergleiche doppelter bipolarer Versiegelung unterschiedlicher Abstände	34

2. Einleitung

2.1. Bedeutung der Blutstillung bei Operationen

Im Bereich der chirurgischen Fächer besteht die Notwendigkeit Blutstillung verlässlich, dauerhaft und zügig zu erreichen. Besonders bei minimalinvasiven Zugangswegen und den damit limitierten Freiheitsgraden kommt einer primären, definitiven Hämostase größte Wichtigkeit zu. Um Instrumentenwechsel zu vermeiden, hat sich die Benutzung von Multifunktionswerkzeugen zur gleichzeitigen Präparation, Koagulation sowie Dissektion auch im Bereich der Thoraxchirurgie bewährt. So wird der Einsatz konventioneller Methoden reduziert oder gänzlich überflüssig, z.B. das Einbringen von Cutter-Systemen, Klammernahtgeräten oder manuelles Knoten intrakorporal zur Ligatur.

Modifikationen bestehender Techniken im klinischen Gebrauch müssen sich heute nicht nur an ihrer Ergebnisqualität messen lassen und die Sicherheit für Patient und Personal sicherstellen. Auch Aspekte wie Ökologie und Ökonomie rücken in den Fokus, um beispielsweise Einmalartikel durch wiederverwendbare Geräte zu ersetzen. Untersuchungen, wie die hier im Folgenden vorgelegte, sind daher unerlässlich um die Machbarkeit neuer Verfahren, Verbesserung der Handhabung oder erweiterte Anwendbarkeit bis hin zur Zulassung im Alltag nachzuweisen.

2.2. Chirurgische Gewebedissektion und Gefäßversiegelung

Seit den Anfängen chirurgischer Tätigkeit wird vitales, biologisches Gewebe mit unterschiedlichsten Instrumenten bearbeitet. Im Vordergrund standen zunächst schneidende Aspekte. Zur Hämostase wurde bereits früh dokumentiert Hitze eingesetzt (Werner et al. 2005). Bereits in Überlieferungen zunächst aus Ägypten 2000 v.Chr. z.B. zur Abszessdrainage und von Hippocrates 400 v.Chr. als ‚Ferrum candes‘ bezeichnet, ist der Einsatz dokumentiert. Es handelte sich dabei um Kaute-risation mittels einfacher Brenneisen u.a. im Rahmen von Amputationen, zur Blutstillung bei Kriegswunden, aber auch zur Gewebedurchtrennung oder Destruktion von Tumoren. Diese Art der Anwendung ist unter Modifikationen unverändert bis ins 19. Jahrhundert beschrieben (Jouanna 2012).

Mit voranschreitender Entwicklung der Elektrizität konnte Separation mit Hämostase kombiniert werden. Die heute zur Verfügung stehenden Methoden differenzieren

nicht mehr streng zwischen Destruktion, Trennen und Fusion von Geweben und können so die ursprünglichen rein thermisch basierten Verfahren ergänzen, wenn nicht sogar in Kombination mit anderen Versiegelungsarten wie Ligatur, Clip-Applikation oder dem Einsatz von Klammernahtgeräten ablösen. Die Sicherheit dieser Verfahren wurde innerhalb der klinisch zugelassenen Bereiche hinreichend untersucht (Nathanson 1991; Nelson 1992).

So besteht für etliche Indikationen durch die u.a. in der minimalinvasiven Chirurgie gewonnenen Erkenntnisse mit Einsatz verschiedenster Geräte (Tucker 1993) kein Bedarf mehr Ligaturen oder Umstechungen einzusetzen, um gleiche Langzeitergebnisse bei reduzierter Invasivität zu gewährleisten. Dies führt in Summe zu einer intraoperativen Zeit- und Kostenersparnis sowie häufig Reduktion postoperativer Schmerzzustände.

2.3. Geschichtlicher Überblick bipolarer Versiegelung

Die in dieser Arbeit beschriebene bipolare Stromapplikation ist als Untergruppe der Elektro-Chirurgie einzuordnen. Synonyme sind Hochfrequenz- oder Radiochirurgie, Kauter, Diat-, Endo-, Trans-, Elektrotom oder im angelsächsischen Sprachraum nach dem amerikanischen Pionier als ‚Bovie‘ bezeichnet (Kramme 2006).

Hierbei wird hochfrequenter Wechselstrom umschrieben in den Körper eingeleitet und erzielt so durch den Gewebswiderstand Effekte unabhängig von reiner Wärmeübertragung, wie es aus der Gleichstromanwendung in der Galvanokaustik über einen mittels Strom erhitzten Wärmeleiter bekannt ist.

Nikola Tesla und Jacques-Arsene d'Arsonval experimentierten bereits Ende des 19. Jahrhunderts mit Wechselströmen im Frequenzbereich von 2 kHz bis 2 MHz. Sie konnten eine Gewebeerwärmung ohne Schmerzen, Muskel- oder Nervenreizungen nachweisen. Dem Ingenieur William Bovie gelang 1926 eine wesentliche Verbesserung der bisherigen Technik (Bovie 1931), sodass dem Operateur über dasselbe Instrument verschiedene Stromarten zum Schneiden und Koagulieren angeboten werden konnten.

Mit bipolarer HF-Chirurgie konnte somit schon 1965 ein sicherer Gefäßverschluss kleinerer Durchmesser bis 3mm nachgewiesen werden (Sigel 1965).

In den 1970er Jahren wurde dann die der Schaltung zugrundeliegende Röhrendurch Transistortechnik abgelöst und ermöglichte wesentlich kleinere und günstige-

re Bauformen, die durch die mikroprozessorbasierte Ergänzung bis heute seit Anfang der 1990er Jahre im Wesentlichen unverändert zur Anwendung kommt.

Durch Anpassung des Koagulationsablaufes gelang dann unter dem Druck zwischen den Branchen einer Klemme ein Verschmelzen der Substrate zur dauerhaften Gefäßversiegelung unter Erhalt wesentlicher physikalischer Eigenschaften ohne vollständige Destruktion (Kennedy et al. 1995, 1998).

Mehrere Arbeiten aus der letztgenannte Gruppe dokumentieren die Fortschritte im Vergleich zu Stapler und Ultraschallverschluss in dieser Zeit. Durch gepulste Stromzufuhr konnten ab dieser Entwicklungsstufe das Gewebe geregelt, impedanzkontrolliert erhitzt und die Applikation nach Erreichen des eingestellten Grades der Versiegelung automatisch und standardisiert beendet werden (Kennedy 1999).

Das erste Instrument dieser Art war LigaSure (Medtronic patentiert 1998), gefolgt von Enseal (Johnson&Johnson), BiClamp (Erbe), und Caiman (B. Braun), die alle eine Zulassung durch die US Behörde Food and Drug Administration (FDA) für Gefäßbündel bis zu 5 bzw. 7mm erhielten.

Als Parameter für die Güte einer Gefäßversiegelung hat sich studienübergreifend die Berstdruckuntersuchung als geeignetes Verfahren gezeigt. Dabei wird der intraluminale Druck gemessen, der die Schwelle der maximalen Belastbarkeit nach Fusion bzw. Dissektion angibt, bevor es zum Defekt mit Abstrom des Volumens aus dem durchflossenen Lumen kommt.

2.4. Einflussgrößen auf bipolare Versiegelung

Zum besseren Verständnis der Voraussetzungen und um Ansatzpunkte für zukünftige Entwicklungen aufzuzeigen, werden im Folgenden zusammenfassend die Einflussgrößen mit jeweiligen internen und externen Voruntersuchungen im Hinblick auf die spezielle Anwendung im Bereich der Thoraxchirurgie dargelegt. Bei dem von uns verwendeten Verfahren handelt es sich um bipolare, impedanzkontrollierte Versiegelung an Pulmonalarterien.

2.4.1. Physikalische und biologische Grundlagen

Wirkt Strom auf biologische Gewebe, können verschiedene Effekte beobachtet werden, die differenziert werden in elektrolytisch, faradisch und thermisch. Bei ansonsten stabilen Bedingungen verliert sich die unerwünschte Hauptwirkung des Gleichstroms oder niederfrequenter Wechselströme in Form einer Ionenverschiebung mit elektrolytischer Schädigung von Zellen zugunsten einer Erregungsfähigkeit von Nerven- und Muskelgewebe bei 10-100Hz, die sich im Sinne einer gezielten Reizstromtherapie zunutze gemacht werden kann. Erst bei höherer Frequenz wird dieser faradische Effekt überwunden, so dass unerwünschte Kontraktionen im Operationsfeld vermieden werden. Bei mindestens 200Hz tritt dann der gebräuchliche Effekt des Schneidens und Koagulierens thermisch vermittelt ein, wobei der jeweilige spezifische Widerstand des Gewebes berücksichtigt werden muss. Je nach Energieaufnahme und erzeugter Temperatur resultiert eine Transformation des Gewebes wie in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Temperatureffekt auf Gewebe (modifiziert nach: Angewandte Lasermedizin, Lehr- und Handbuch für Klinik und Praxis, Hrsg. H.- P. Berlien, G. Müller, Landsberg a. L., (2000) München, ecomed-Verlags-Gesellschaft)

T in Grad Celsius	Gewebeveränderung
> 40	Erythembildung, Membranauflockerung, Ödembildung
45-65	Gewebeschädigung, je nach Expositionszeit reversibel oder irreversibel
> 65	Koagulation
> 100	Dehydratation
> 150	Karbonisation
> 300	Vaporisation, Ablation
einige 1000	Ionisation

Im normalen Intervall der Körpertemperatur vitaler Gewebe treten keine signifikanten Strukturveränderungen auf. Von 40-49°C kommt es dann abhängig von der Expositionsdauer zu Zellschäden, die ihre Grundlage in Änderungen der Tertiärstruktur von Molekülen haben, z.B. dem Aufbrechen von Disulfidbrücken und Verlust von Membraneigenschaften. Nach unspezifischer Induktion einer Entzündungsreaktion bis etwa 45°C, tritt darüber ab 65°C eine Koagulation ein, ähnlich einer langsamen Verkochung bei steigenden Temperaturen, mit Stockung von Eiweißen und Verdampfen von Intra- und Extrazellularflüssigkeit sowie Gewebeschrumpfung, so dass eine suffiziente Hämostase erreicht werden kann. Der hierbei generierte, gelförmige Zustand verbleibt bis zur Verdampfung sämtlicher flüssigen Bestandteile. Der Prozess endet mit Karbonisierung als völliger Zerstörung der Gewebestruktur, bis dann eine vollständige Vergasung bei Temperaturen über 300°C zur Auflösung führt (Niemz 2007).

Beim Schneiden, wie es üblicherweise lokal sehr umschrieben angewendeter monopolarer Strom bewirkt, beruht der Effekt auf einer schlagartigen Erhöhung des Dampfdrucks, der das Gewebe zum Zerreißen bringt.

Während bei der monopolen Technik eine aktive Elektrode als chirurgisches Instrument dient und eine großflächige Neutralelektrode zum Kreislaufschluss zum Generator in Kontakt mit der Körperoberfläche gebracht werden muss, fließt der Strom bei der bipolaren Anwendung lediglich zwischen den nicht isolierten Elektroden der Instrumentenspitze und dem Generator. So werden unerwünschte und zum Teil für Patient und Therapeut gefährliche, unbeabsichtigte Stromflüsse zwischen den Elektroden vermieden. Die Gefahr für Verbrennungen durch aberrierende Ströme, z.B. über Nervenbahnen und Beeinflussung von anderen elektrischen Geräten wie Schrittmachersystemen oder Monitoring wie Elektrokardiogramm oder Elektroenzephalografie kann dadurch verringert werden (Haag 1993).

Ein reines Schneiden ist in der bipolaren Anwendung aufgrund der ähnlichen Größe der beiden Elektroden mit wechselnder Richtung der Zuordnung Aktiv- und Passivelektrode nicht möglich und bislang auch durch tri- oder multipolaren Aufbau nicht suffizient erreicht. Auftreten von Ableitströmen durch kapazitive Kopplung kann jedoch auch in dieser Stromart zu unerwarteten Komplikationen führen (Voyles, Tucker 1992). Insbesondere lange, dicht parallelverlaufende isolierte Leiter mit hoher Spannung und Frequenz durchflossen, wirken wie ein Kondensator

und können unbemerkten Energieeintrag bis hin zu Verbrennungen im umliegenden Gewebe erzeugen (Kramme 2006).

Bei der monopolen Stromart mit zumeist höherer Spannung kommt es häufiger zu Funkenschlägen und ausgeprägter Rauchentwicklung, die zu toxischen Belastungen des Personals führen kann und sogar kanzerogen wirkt (Edelman, Unger 1995).

Der Ablauf einer Gefäßversiegelung mittels bipolarer Instrumente verläuft im Wesentlichen gleich. Das zu fusionierende Gewebe wird nach mechanischer Isolation zwischen den beiden Elektroden positioniert oder durch Auflagern zumindest verbunden. Bei den meisten modernen Geräten werden die Branchen manuell geschlossen und somit ein Druck ausgeübt und der Stromfluss gestartet. Impedanzkontrolliert kann der Versiegelungsprozess moduliert und beendet werden und so reproduzierbare Qualität erreicht werden.

2.4.2. Energiebetrachtung

Der thermische Effekt, wie oben beschrieben, beruht auf der Umwandlung der elektrischen Energie nach folgendem Zusammenhang:

$$\text{Wärmeenergie: } Q = P \cdot t = U \cdot I \cdot t = I^2 \cdot R \cdot t = U^2 \cdot t \cdot R^{-1}$$

Wobei gilt:	Q:	Wärmeenergie [Joule]
	P:	elektrische Leistung [Watt]
	t:	Zeit [Sekunde]
	U:	elektrische Spannung [Volt]
	I:	elektrischer Strom [Ampere]
	R:	elektrischer Widerstand [Ohm]

Die in das Gewebe eingebrachte Energiemenge ist also in starkem Maße abhängig von der Stromstärke, der Applikationsdauer sowie der Gewebezusammensetzung, wie im Folgenden beschrieben wird.

2.4.3. Spezifische Impedanz in Abhängigkeit des Gewebetyps

Die Umwandlung von elektrischer Energie in Wärmeenergie findet abhängig vom jeweiligen Gewebe statt (Cole 1941), dessen Volumen nach Abzug aller Umgebungsströme durch z.B. Spülflüssigkeit oder andere elektrische Leiter im Umfeld erhitzt wird. Wie in der Tabelle 2 aufgeführt, ist die Resistivität, früher als spezifischer Widerstand bezeichnet, abhängig u.a. vom Elektrolytgehalt. In der Hochfrequenz-Chirurgie wird aufgrund der wechselnden Polarisierung eine Hilfsgröße, die Impedanz, d.h. der Wechselstromwiderstand zugrunde gelegt und kann zur Geräteanpassung herangezogen werden. Bei niederfrequentem Wechselstrom beeinflussen hauptsächlich extrazelluläre Bedingungen die Impedanz, während bei steigender Frequenz die Kapazität der Zellmembranen abnimmt und intrazelluläre Stromausbreitung überwiegt. Bei weiterer Frequenzanhebung präsentiert sich das Gewebe im Weiteren wie ein homogenes Medium, ohne dass eine Unterscheidung von Extra- und Intrazellulärmatrix vorgenommen werden kann (Gabriel 1996).

Tabelle 2: Spezifischer Widerstand von biologischem Gewebe (0,3-1 MHz), eigene Tabelle modifiziert nach Reidenbach 1983, Kramme, Rüdiger; Medizintechnik; Verfahren-Systeme-Informationsverarbeitung 3. Auflage, 2006 S.519

Gewebe	Widerstand in Ω
Extrazellularraum	80-300
Blut	160-300
Muskel, Niere	160-260
Milz	270-300
Herz	200-230
Leber	200-380
Gehirn	670-700
Lunge	160-1000
Fett	1600-3300

Der Gewebewiderstand bleibt während der Stromeinwirkung nicht konstant und lässt sich daher zur Überwachung, gepulsten Stromabgabe und auch automatischen Beendigung des Koagulationsprozesses nutzen. So steigt bei sinkender Impedanz in der Anfangsphase zunächst der Stromfluss stark an, um dann durch Erhitzen und Verlust der intra- sowie extrazellulären Flüssigkeit durch Verdampfen deutlich abzufallen.

2.4.4. Mikro- und makroskopischer Aufbau pulmonalerterieller Gefäße

Um eine Gefäßversiegelung durch bipolaren Strom zu erreichen, müssen die Wände mechanisch angenähert werden, das Lumen von Blut geleert sein und eine dauerhafte Verbindung aus den vorhandenen Substraten und Strukturen geschaffen werden, weshalb zur Erläuterung der Gegebenheiten eine Betrachtung der Wandbeschaffenheit erfolgt.

Es werden im Organismus herznahe von herzfernen Arterien unterschieden, die maßgeblich zur Windkesselfunktion und damit Glättung des Blutstroms beitragen.

Bei ersteren, die in dieser Arbeit benutzt werden, handelt es sich um solche des elastischen Typs, die in der Systole im Falle der Pulmonalarterien, Schwankungen von etwa 20mmHg tolerieren und durch Erhöhung der Wandspannung die Spitzen drücke aufnehmen und in der Diastole mit einem Abfall des Druckes um etwa 8mmHg in Form des gespeicherten Blutvolumens abgeben können.

Die Aufzweigungen der humanen Lungenarterien sind seitengetreunt in Abbildung 1 schematisch bis in die einzelnen Segmente dargestellt.

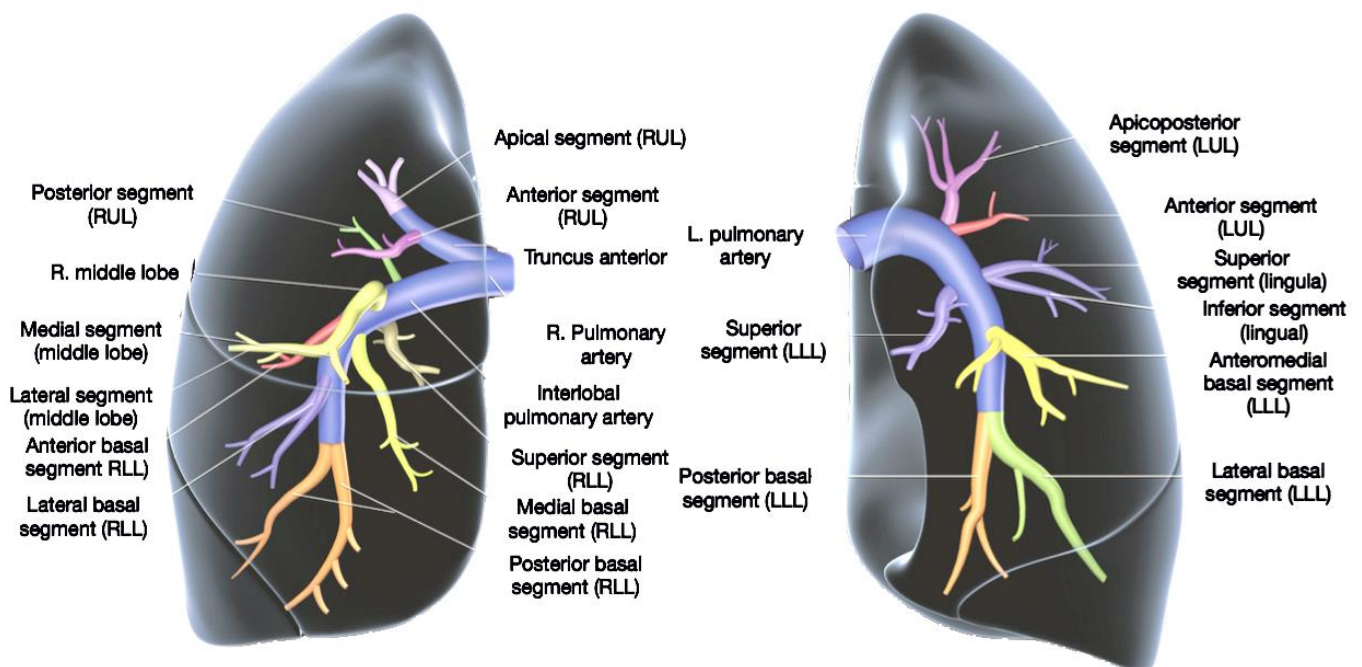


Abbildung 1: Arteria pulmonalis und ihre Aufzweigungen mit angedeuteten Lappengrenzen. Modifiziert nach Kandathil, Chamrathy (2018)

Pulmonalarterien haben im Vergleich zu den Gefäßen des großen Körperkreislaufs eine geringere Wanddicke. Annähernd das gesamte Herzzeitvolumen des Organismus läuft aus der rechten Kammer über den Truncus pulmonalis in den Lungenkreislauf mit Ausnahme von kleinen Shunts oder Vasa privata von Herz und Lunge.

Die allgemein akzeptierten und in Leitlinien zur Definition einer pulmonalen Hypertonie herangezogenen Druckverhältnisse beschreiben eine Höhe des mittleren pulmonalarteriellen Drucks von 14 ± 3 mmHg als normwertig, wobei ein Anstieg über 25 mmHg in Ruhe als hyperten eingestuft wird. Erreichte systolische Spitzendrücke liegen z.B. bei Stoffwechselerkrankungen aber auch schon mal bei 40 mmHg (Hoeper et al. 2016).

Die Arterienwand wird in ihre Hauptmerkmale unterteilt: Tunica Intima, Media und Adventitia.

Die Intima liegt dem Gefäßlumen zugewandt und bildet die Grenzschicht mit einschichtigem Plattenepithel, an das sich eine Ebene Kollagenfasern (vornehmlich Typ I und III) sowie eine elastische Membran mit hohem Elastingehalt anschließt.

Sie fungiert als Diffusionsbarriere und reguliert die Interaktion der fluiden sowie zellulären Bestandteile des vorbeiströmenden Blutes. Vermittelnd zur nächsten Schicht erscheint histologisch eine schmale, wellenförmig imponierende Struktur, die als Membrana elastica interna bezeichnet wird, deren Fasern achsparallel angeordnet sind.

Die Media zeigt in histologischen Untersuchungen einen komplexen Aufbau aus parallel verlaufenden Fasern von Kollagen- und Elastinbündeln, sowie glatten Muskelzellen, die helixförmig um das Lumen herumgreifen. Diese Anordnung trägt zu den hervorragenden biomechanischen Eigenschaften bei, indem es die notwendige Widerstandskraft sowie passive Rückstellkräfte bereitstellt. Sogar aktive Regulierung der Lumenweite wird so ermöglicht (Fratzl et al. 2008).

Die Ummantelung der Arterie bildet nach einer dünnen, als Membrana elastica externa bezeichneten Hülle, die Adventitia, die das Gefäß im Gewebe fixiert. Sie besteht hauptsächlich aus Bindegewebe, Kollagen, Fibroblasten und beinhaltet die zur Nutrition der Media notwendigen Vasa vasorum.

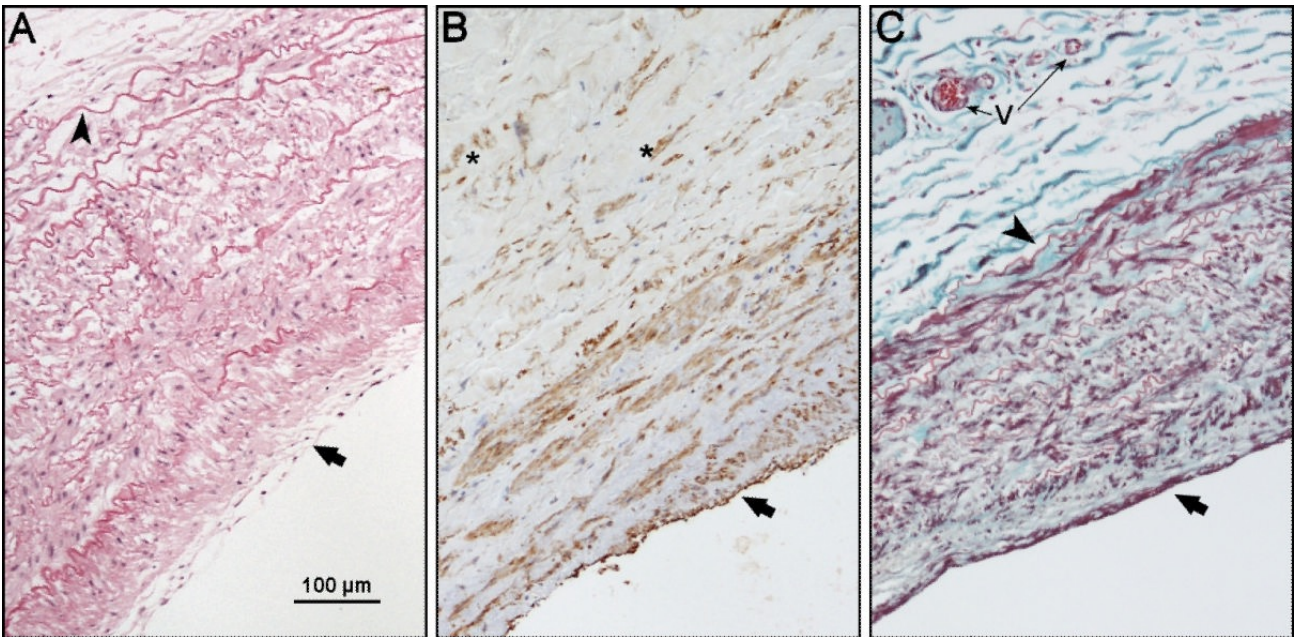


Abbildung 2: Histologie humaner Lungenarterien (Townsend 2012)

A (HE Färbung); B (Immunhistochemische Hervorhebung glatter Muskelzellen in braun, Kollagen in blau); C (Trichrom-Färbung), jeweils zehnfache Vergrößerung, Pfeile markieren die Lumen zugewandte Seite der Intima, Pfeilspitzen markieren Membrana elastica externa.

Vor diesem Hintergrund wird die Schlussfolgerung verständlich, die mehrere Autoren ziehen, wenn sie eine Erklärung zu den deutlich niedrigeren Berstdrücken in Pulmonalarterien im Gegensatz zu sonstigen Körperarterien gleicher Größe ziehen. Bei größerer Wanddicke in anderen Regionen, einem höherem Muskelzellgehalt und vermehrten Kollagenanteil findet dort leichter eine komplette Fusion der Gefäßwände statt, wie im Folgenden aufgezeigt wird (Lesser et al. 2013).

2.4.5. Kollagenverschmelzung beim thermisch-basierten Gefäßverschluss

Nach einheitlicher Meinung sind die Proteinstrukturen des Kollagens bei thermischer Fusion von Geweben im Organismus maßgeblich verantwortlich für die Qualität der Versiegelung. In der makroskopischen Betrachtung einer Fusionszone erscheint das Gefäß gelartig, halbtransparent und homogen mit einer mechanischen Festigkeit gegenüber Druck- und Scherkräften.

Kollagen Typ I erzeugt eine Zugfestigkeit, die gerade bei Arterienversiegelung die mechanischen Eigenschaften nach Versiegelung bestimmt; durch sein ubiquitäres Vorkommen, insbesondere auch im extrazellulären Raum, mit einem Anteil von 30% am gesamten Proteinbestand des menschlichen Körpers, gehört es zu den bereits früh untersuchten Strukturen (Spornitz 1996).

Unabhängig von der Art des Energieeintrages, ob via bipolare Hochfrequenzapplikation von Strom, Einsatz von Ultraschallinstrumenten oder auf laserbasierte Weise die Temperaturänderung herbeigeführt wird, konnte elektronenmikroskopisch nachgewiesen werden, dass bei Erhalt der sonstigen Integrität eine Neukonfiguration der Kollagenfasern stattfindet (Sigel, Dunn 1965). Dabei wird die Periodizität der regulär in Dreifachhelix angeordneten Fibrillen aufgelöst, als prominente Änderung der Ultrastruktur eine Kalibersteigerung von regulär 70 auf bis zu 400 Mikrometer mit Auflockerung nachweisbar und die einzelnen Fasern sichtlich aufgespleißt und neu verzahnt, ohne ihre übergeordnete Struktur völlig zu verlieren (Schober et al 1986).

Mehrere Autoren beschreiben diese Interdigitation als Erklärung der guten Festigkeit insbesondere der Media nach Apposition gerade auch Lumen übergreifend. Ferner werden vereinzelt End-zu-End Verbindungen des Kollagens sowie Elastins und sogar auch Wechselwirkungen zwischen diesen unterschiedlichen Faserstoffen dokumentiert (White et al. 1987).

Die Wandschichtung der Pulmonalarterien ist in vivo Veränderungen unterworfen und reagiert z.B. auf langfristig erhöhten intraluminalen Druck mit Mediaverdickung, die nach Versiegelung mit VSD in gesteigerten Berstdrücken resultiert und damit den Zusammenhang bestätigt (Lieberman et al. 2014).

Die externe Zugabe von bovinem oder porcinem Kollagen oder Elastin kann die Festigkeit eines Gefäßverschlusses z.B. in der Laser-Fusion (Langen 2013) erhö-

hen. Eine völlige Denaturierung der Proteine, d.h. eine Erhöhung auf über 60°C sollte vermieden werden, da sonst eine zunehmende Karbonisierung die elastischen Eigenschaften ablöst und zu niedrigeren Berstdrücken führt.

Typischerweise unterscheidet sich der Wandaufbau von Arterie und Vene bedarfsgerecht auch an den Pulmonalgefäßen wie in anderen Körperregionen u.a. abhängig vom äußeren Gefäßdurchmesser und mikroskopischen Aufbau (Herrnheiser, Kubat 1936) und bewirkt so eine unterschiedliche Versiegelungsqualität, gemessen an den erhobenen Berstdrücken, aber auch hinsichtlich histologisch nachvollziehbarem Wärmeeintrag. So ist generell bei Venen die anschließende inflammatorische Gewebeantwort mit Zellinfiltration ausgeprägter und zeigt eine größere thermische Schädigung abseits der Versiegelungszone an (Richter et al. 2006; Carbonell et al. 2003).

Die Media der Pulmonalarterien beinhaltet im Vergleich zur Vene mehr elastische Fasern, darunter Elastin, Fibrillin, glatte Muskelzellen und Kollagen Typ I und III (Silver et al. 2001). Liegen Störungen vor, kommt es bei o.g. Bestandteilen wie bei Patienten mit Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV vermehrt zu Dissektionen (Lee et al. 1999; Shohet et al. 2008).

Ein positiver Effekt auf die Versiegelungsqualität durch hohen Anteil an Kollagen zu Elastin kommt vornehmlich in kleineren Diametern (<5mm) zum Tragen, wie ex vivo im porcinen Modell nachgewiesen werden konnte (Latimer et al. 2014).

In anderen Arbeiten wurde dies bestätigt; es konnte jedoch kein Zusammenhang von Arteriosklerose und kollagenabhängiger Berstdruckreduktion bei jungen Schweinen mit klinischen Zeichen einer Kalzifizierung der Gefäßwände, fibröser Kappenbildung, Lumenobstruktion und Schaumzellformation nachgewiesen werden (Martin et al. 2013).

Da die größeren Gefäße dem elastischen Typ zuzuordnen sind, führen einige Autoren den niedrigeren Versiegelungserfolg nach Fusion mit VSD auf den Kollagen / Elastin Quotient zurück, wie auch Daten von Bibi et al. 2014 anzeigen. Dort erreichten sie bei mittleren Gefäßdiametern von 14mm an lumbalen Hauptschlagadern von Schweinen lediglich Berstdrücke von 85mmHg und fast ein Drittel der Versiegelungen liefen gänzlich frustan ab.

Abschließende, d.h. auch biochemisch den Verschmelzungsprozess beschreibende Untersuchungen stehen hinsichtlich der bislang nur morphologisch durch Licht- oder Elektronenmikroskopie gewonnenen Ergebnisse aus.

2.4.6. Gerätetechnik

Die Stromapplikation über ein bipolares Hochfrequenzinstrument macht spezielle Generatoren notwendig. Das von uns in dieser Arbeit verwendete Gerät marSeal 5mm der Firma KLS Martin mit der Stromart SealSafe G3 wird daher an dieser Stelle exemplarisch vorgestellt.

Das System besteht aus einem Generator mit Netzstecker und einem am Handgriff angefügten 5mm durchmessenden Schaft, der am Ende eine bewegliche Branche trägt, wobei die Einzelteile vollständig zerlegbar und autoklavierbar sind. Mit Ausnahme der Schneidklingen sind somit alle Materialien wiederverwendbar. Durch Verbindung mittels Kabel erkennt das Gerät die angeschlossenen Handgriffe und kann die Stromart entsprechend voreinstellen.

Über die Branchen wird Gewebe mit konstantem Druck fixiert und die Stromabgabe freigegeben. Unter regelmäßigem Wechsel aus Stromabgabe und Impedanzkontrolle kann so eine bedarfsgerechte Versiegelung hervorgerufen und Gewebeanhaftungen sowie Karbonisierungen vermieden werden. Gleichzeitig wird im Vergleich zu Geräten ohne Feedback die thermische Schädigung seitlich des Instruments reduziert, indem hohe Leistung bei geringer Spannung zum Einsatz kommen (Stenquist et al. 2002).

Eine zentral eingelassene Schneidklinge kann zur Dissektion nach Abschluss des Fusionsintervalls ohne Instrumentenwechsel verwendet werden. Im Anschluss wird das Öffnen der Branchen freigegeben (KLS Martin 2015).

2.4.7. Elektrodenkonfiguration

Die Instrumentenspitze kann in unterschiedlichen geometrischen Formen gestaltet werden. In Untersuchungen zur Proteindenaturierung zeigte sich eine Profilabhängigkeit der maximal erreichten Temperatur zwischen den Maulflächen. Die Hitzeeinwirkung abseits konnte deutlich reduziert werden, wenn eine spitzwinklige Konfiguration über die gesamte Länge zur Konzentrierung des Stroms über ein schmaleres Gewebevolumen gewählt wurde (Wagenpfeil et al. 2016).

Die Richtung der Versiegelungszone in Bezug auf die Gefäßrichtung beeinflusst deutlich die Qualität einer Versiegelung und wird in der Literatur wie auch im klinischen Alltag unterschätzt. Im operativen Situs ist nicht in jedem Falle eine rechtwinklige Stellung der Gerätespitze zum Gefäß möglich, so dass auch diesem Aspekt Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte.

Moderne Instrumente bieten teils abwinkelbare Enden oder machen durch gebogene Bauform möglich, bessere Konfigurationen zu erreichen. Gerade vor dem Hintergrund, dass größere Gefäßdiameter deutlich niedrigere Berstdrücke nach Dissektion erreichen, erhält dieser Aspekt seine Wertigkeit.

In einer Untersuchung von Voegele et al. (2013) an porcinen Karotisarterien konnte aufgezeigt werden, dass die Veränderung des Winkels von senkrecht zur Longitudinalachse auf 45° bei Gefäßen bis 7mm zu einem annähernd halbierten mittleren Berstdruck führte. Die hierbei zugrundeliegende signifikante Größe wurde in dem funktionellen Diameter identifiziert. Nicht der Winkel der Änderung fand sich ursächlich, sondern die Verlängerung der Versiegelungsfläche, die aus der Transformation des kreisrunden Radius zur Ellipse des angeschrägten Gefäßendes resultiert, führte zu mehr Scherkräften des Drucks auf die Fusionszone.

Dieses Ergebnis deckt sich mit der allgemeinen Zusammenhangsbeschreibung aller Gefäßversiegelungen, dass die Berstdrücke sich umgekehrt proportional zum Gefäßquerschnitt verhalten und führt zu dem Schluss, dass der kürzeste zu erreichende Diameter bei rechtwinklig anliegenden Branchen des Instrumentes die sicherste Fusion, gemessen an den hohen Berstdrücken, darstellt.

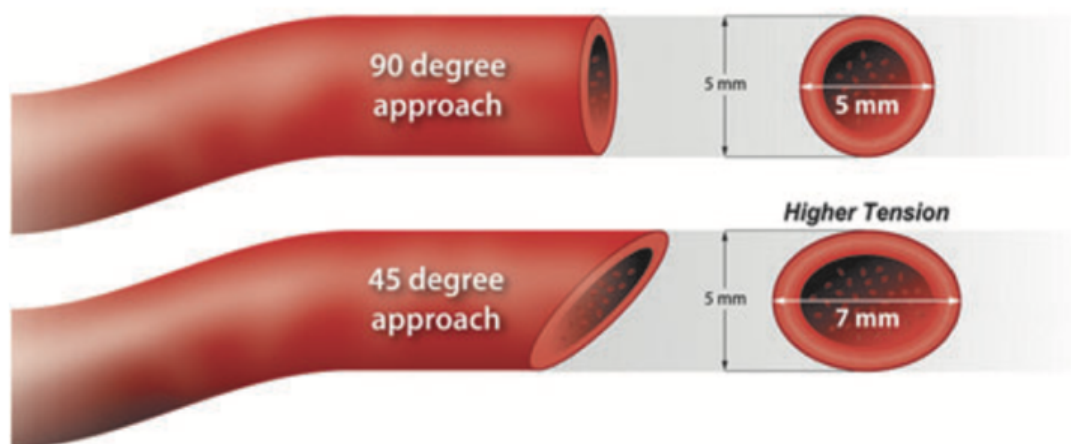


Abbildung 3: Funktioneller Diameter eines Gefäßes durch Abwinkeln der Fusionszone, Schemazeichnung (Voegele et al. 2013)



Abbildung 4: Vergleich funktioneller Diameter nach Gefäßversiegelung senkrecht sowie 45° mit deutlicher Zunahme der Distanz (Voegele et al. 2013)

2.4.8. Anpressdruck auf Gewebe und Druckintervall vor Stromabgabe

Inzwischen wurden etliche Arbeiten publiziert, die sich mit dem optimalen Anpressdruck der Branchen befassen. Wirkt eine Kraft F auf eine Fläche A , entsteht bei senkrechter Ausrichtung ein Druck p , demnach folgt: $p = F \cdot A^{-1}$

So zeigte sich im Schweinmodell eine druckabhängige Versiegelungsqualität bei Anpassung auf den jeweiligen Gefäßdiameter. Als bester Anpressdruck stellten sich für den Verschluss mit bipolaren Instrumenten bei Arterien im Mittel 270 mN/mm^2 und Venen 200 mN/mm^2 heraus (Wallwiener et al. 2008).

Branchendruckmessungen mit Kraftmonitoring zeigten einen signifikanten Zusammenhang von Fehlerrate und abnehmender Kompression (Chen et al. 2014). In unserer Arbeitsgruppe konnte auch bei größeren Diametern $>7\text{mm}$ von Pulmonalarterien eine zufriedenstellende Versiegelungsgüte mit steigender Verdichtung gezeigt werden und somit eine vermeintliche Diskrepanz gerade bei den großen Durchmessern $>12\text{mm}$ zwischen eigenen Ergebnissen (Kirschbaum et al. 2014) im Vergleich zu anderen Autoren aufgelöst werden, die bei ähnlichen Bedingungen, aber gesteigerter Kompression während der Versiegelung, höhere Berstdrücke ermittelten.

Außerdem erbrachte ein vorgeschaltetes Kompressionsintervall von 5 sec Vorteile, wobei ein weiteres Herauszögern des Koagulationsstartes keinen positiven Effekt herbeiführte (Kirschbaum et al. 2016). Eine Impedanzsteigerung, die zu größeren Stromflüssen initial führen kann, wird als Ursache diskutiert, wobei dies erklärt wird durch besseren Kontakt der elektrischen Leiter mit der Gewebeoberfläche in Kombination mit Reduktion des Wassergehaltes (Li et al. 2017).

In Summe kann festgehalten werden, dass eine konstante Druckeinwirkung über der gesamten Branchenfläche auf das zu versiegelnde Gewebe mit angepasstem Intervall vor Auslösung der Stromabgabe, in unserem Fall der Arterienwände, zu höheren Berstdrücken und damit zu gesteigerter Versiegelungsqualität führt und dementsprechend zukünftig als Parameter berücksichtigt werden sollte.

In Vorversuchen zu der vorliegenden Arbeit stellte sich ein Druck von 75N als Schwelle heraus, bei der die Versiegelung von Arterien verlässlich mit bestem Ergebnis durchgeführt werden konnte, weshalb diese konstant zugrunde gelegt wurde.

2.4.9. Kontamination der Branchenoberflächen

Seit Einsatz der Elektrochirurgie sind einige Probleme in der praktischen Anwendung nicht restlos gelöst. Dazu zählen die aus der Hitzeentwicklung entstehende Rauchbildung mit Freisetzen teils giftiger Substanzen wie polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (Kisch et al. 2015), aber auch Verklebungen an den Maulflächen (Drabkin et al. 1981), wobei in der Praxis am häufigsten Blut anzutreffen ist (Mikami et al. 2004).

Die Anhaftungen sind zum einen der Karbonisierung durch den Hitzeeffekt, aber auch dem hochfrequenten elektrischen Feld geschuldet (Zheng et al. 2018). Der Energieeintrag wird durch den erhöhten Widerstand reduziert und erreicht nicht in gewünschter Stärke das Zielgewebe und erzeugt sogar ungewollte Nebenwirkungen. Das Reinigen der Anhaftungen ist zum einen nicht leicht, benötigt Zeit und verletzt, wenn wie z.B. im klinischen Alltag mittels scharfer Skalpellklinge durchgeführt, zudem die Oberfläche der Instrumente, was in Folge zu schnellerer Verklebungen führt. Es kommt dadurch zu einer Gefährdung der Gewebefusion beim Öffnen der Branchen nach Strom-Applikation.

Schlimmstenfalls kann sogar eine Branche nach Schädigung im Situs abbrechen.

Gerade beim Einsatz von bipolaren, wiederverwendbaren VSD sollte jegliche Veränderung der Oberflächen nicht zu reduzierter Fusionsqualität führen, wenn dies schon bei Einmalgeräten nach nicht einmal 10-30 Applikationen durch Adhäsionen zu beobachten ist (Song et al. 2009).

Obwohl sich die klinischen Anwender einig sind, dass Adhäsionen die Fusionsqualität negativ beeinflussen, konnte in manchen Arbeiten, z.B. durch Wallwiener bei in vitro Untersuchungen an Nierenarterien im Schweinmodell kein signifikanter Effekt durch Kontamination mit Blut, Kollagen oder Fett erzielt werden, weshalb weitere Untersuchungen diesbezüglich notwendig erscheinen, um die isolierten Einflussgrößen herauszustellen (Wallwiener et al. 2014).

Grundsätzlich können alle Bestrebungen zur Verhinderung der Anhaftungen in chemische (Coating) oder physikalische Prinzipien (Mikro-/Nanostruktur) geordnet werden, wobei die meisten darauf abzielen, die Elektrodentemperatur zu limitieren.

Das Beschichten von Elektrodenoberflächen mit Nanopartikeln oder bestimmten Substanzen wie z.B. Chromnitrit kann Adhäsionen reduzieren und zeigt bereits in der Anwendung mit monopolarer Strom Vorteile hinsichtlich der seitlichen thermischen Schädigung und daraus resultierenden geringeren inflammatorischen Reaktion wie auch Nervenschädigung (Ou et al. 2014; Hsiao et al. 2015). Auch aufgebrauchte Teflonschichten können in dieser Hinsicht wirken (Ceviker et al. 1998). So wurden der Auftrag von Silber, Gold, Nickel sowie Titan mit ähnlichen Effekten erprobt (Mikami et al. 2004; Mikami et al. 2007).

Die Oberflächentextur der Branchen beeinflusst ebenfalls das Anhaftungsverhalten. So führt eine aufgeraute Textur zu höheren Berstdrücken in Versuchen im Vergleich zu glatten Oberflächen. Gewellte oder mit Grübchen versehene Instrumentenspitzen verbesserten die Qualität der Gefäßversiegelung, führten jedoch zu größerem thermischen Lateralschaden und zeigten mehr Tendenz zu Anhaftungen (Richter et al. 2006).

Kalte Spüllösung wie automatische Kochsalzzufuhr zur Reinigung der Instrumentenspitzen sind bereits früh untersucht worden. Ausgehend von der Idee, über eine Berieselungsanlage überschießende Wärme abzuleiten (Dujovny 1975), wurde die Technik von der Kochsalzlösung basierten Elektrohydrothermosation auf Mannitolbasis (Sakatani et al. 1995). Der Effekt beruht auf einer schützenden Dampfschicht, die Adhäsionen reduzieren kann (Dujovny et al. 1975).

Aktiver Hitzeabtransport durch flüssigkeitsdurchströmte Röhren wird in thermisch sensiblen Arealen wie z.B. neurochirurgischen Eingriffen betrieben und kann umliegendes Gewebe schützen (Chen et al. 2013), steht jedoch klinisch nicht regelhaft zur Verfügung. Auch passive Kühlung der Instrumentenspitze ist Gegenstand der heutigen Entwicklung, um überschießende Hitzebildung während der Koagulation zu vermeiden (Sha et al. 2001). Versuche mit durch Ultraschall angeregten Branchen während des Koagulationsablaufs reduzierten in Versuchen Adhäsionen in beträchtlichem Maße und führten zu einer leichteren Ablösung der Rückstände (Yao et al. 2018).

2.5. Überlegungen zur Übertragbarkeit der bisherigen Erkenntnisse auf die intraoperative Situation

Die Blutdruck-Einwirkung auf den frisch versiegelten Gefäßstumpf kann ex vivo nicht nachempfunden werden. Die versuchsbedingte Drucksteigerung mit einem künstlichen Fluid oder Luft wird stets abweichen von der Herzfrequenz abhängigen, pulsierenden Belastung und so Einfluss nehmen auf die gemessenen Ergebnisse.

Ein Patient oder Versuchstier im OP gelagert, wird physiologischer Weise sehr geringe pulmonalarterielle Drücke an der Resektionskante aufweisen bei typischer Lagerung der betroffenen Seite deckenwärts gerichtet. Erst im postoperativen Zustand mit Spitzendrücken beim Husten und Pressen liegen volle Kräfte auf der Fusionszone an, wobei unter Sicherheitsaspekten unklar ist, wie weit die tolerable Schwelle anzusetzen ist.

Die Diameter der Pulmonalarterien sind in vivo schwer messbar; es steht keine Schieblehre wie unter Laborbedingungen zur Verfügung und etliche Autoren beschreiben eine Diskrepanz des blutdurchströmten Kalibers zum entleerten Aspekt nach Entnahme im kollabierten Zustand.

Auch die intraoperative Atmosphäre, die denkbar Auswirkungen auf Fusionsgüte hat, wie z.B. Sauerstoff-/ oder Kohlenstoffdioxid-Gehalt oder lokale Einflüsse an den Branchen wie Flüssigkeiten oder sonstiger Kontakt zu umliegendem Gewebe mit Energieabfluss, führt unweigerlich zu Einschränkungen der Ergebnisübertragung aller ex vivo Modelle in die klinische Praxis.

2.6. Anwendung der bipolaren Versiegelung in der Thoraxchirurgie

Die Früherkennung von primären Lungentumoren oder Metastasen anderer Entitäten gelingt mit Verbesserung der Screening-Methoden z.B. hochauflösenden Computertomographien immer früher (Nakayama et al. 2007). Die chirurgische Resektabilität in den frühen Stadien bei Nichtkleinzelligen Lungentumoren ist demnach abhängig von der Möglichkeit, radikal typische oder atypische Lungenteilresektionen, wie auch Segmentektomie durchführen zu können, so dass neben Lungenparenchym und Bronchusanteilen auch Gefäße verschlossen werden müssen (Yan et al. 2009).

Standardgeräte zum Verschluss besonders der großen Pulmonalgefäße sind Stapler (Szwerc et al. 2004), während kleinere Gefäße nach Ligatur oder elektrothermischer Gefäßversiegelung durchtrennt werden können, wobei bipolare sowie Ultraschall basierte Instrumente in peripheren Arealen zum Einsatz kommen (Lieberman et al. 2014; Lieberman et al. 2015).

Allgemein anerkannt ist die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) als onkologische Prozedur d.h. komplett ‚geschlossenes‘ oder minimalinvasives Verfahren über kleine Trokare anstelle eines größeren interkostalen Zugangs (Ginsberg 2000).

Wegen der höheren Temperaturen bis 200°C und der Gefahr einer akzidentellen Verletzung umliegender Gewebe wird der Einsatz ultraschallbasierter Dissektoren im Bereich der zentralen Gefäße kritisch gesehen.

Bipolare Hochfrequenzinstrumente hingegen zeigen niedrigere Betriebstemperaturen, kühlen schneller ab und erreichen vergleichbare, sichere Berstdrücke nach Gefäßversiegelung bis 7mm Gefäßdurchmesser (Kim 2008).

Decaluwe et al. (2015) publizierten die Ergebnisse einer Multicenterstudie mit 3067 eingeschlossenen Patienten und erfassten die intraoperativen Komplikationen während VATS bei anatomischen Lungenresektionen. Eine Konversionsrate zur offenen Thorakotomie von 5,5% wurde erhoben, wobei 41,2% davon blutungsbedingt waren. Besonders im thorakoskopisch eingeschränkten Raum z.B. bei Dissektion des linken, oberen Lungensegmentes, ist mit den rigiden, teils großen Endostaplern eine Versorgung schwierig, ohne die kleinen Segmentarterien zu verletzen und z.B. intramurale Hämatome zu verursachen; es werden zudem mehrfach Magazinwechsel notwendig (Lacin et al. 2007).

Aus diesem Grund widmeten sich verschiedene Arbeitsgruppen der klinischen Anwendbarkeit bipolarer Versiegelung und bewiesen die sichere Durchführung unter bestimmten Rahmenbedingungen (Santini et al. 2008; Bertolaccini et al. 2014). Wie in anderen Fachbereichen soll der Einsatz der HF-Chirurgie eine Reduktion der Operationszeiten bei geringerer Invasivität unter gleicher oder reduzierter Komplikationsrate erbringen.

Die strukturellen histologischen Veränderungen der Wandbeschaffenheit nach Verschluss der Pulmonalarterie- und -vene mittels VSD wurden mehrfach untersucht, beschränkten sich jedoch auf Durchmesser bis 7mm, wie es in anderen chirurgischen Disziplinen allgemein zugelassen ist.

In einer Untersuchung von Lesser et al. (2013) trat bei 30 Patienten keine intraoperative Blutung nach Gefäßverschluss mit dem LigaSure-System auf. Es wurden jedoch inkomplette Fusionen der Gefäßwände bei Durchmessern >5mm beobachtet; die mittleren Berstdrücke betragen nur 156mmHg.

In den ersten publizierten humanen in vivo Daten wurde im Vergleich zum Schweinemodell eine Druckhöhe von >150mmHg als Grenze zum sicheren Gefäßverschluss zugrunde gelegt, um eine ausreichende Sicherheitsschwelle zu den physiologischen Parametern des Lungenkreislaufs mit einem typischen systolischen Spitzendruck bis etwa 40mmHg bei Begleiterkrankungen wie z.B. Adipositas im Pulmonalkreislauf zu gewährleisten (Gnecchi-Ruscione, Rigo 2008; Santini et al. 2006).

Die Versiegelung von Bronchien versagte hingegen regelmäßig ab einem Durchmesser über 5mm. Die Möglichkeit der suffizienten Wedge Resektion mit VSD konnte demnach grundsätzlich aus bereits erhobenen tierexperimentellen Daten nach Lungenteilresektion am Schwein nachvollzogen werden (Tirabassi et al. 2004).

Die in einer Arbeit von Tsunozuka et al. (2010) erhobenen Berstdrücke nach Fusion humaner Pulmonalarterien ex vivo mittels LigaSure-System konnten wir in Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe an der Pulmonalarterie im porcinen Modell mit ähnlicher Gerätekonfiguration nicht erreichen, was vermutlich dem Einsatz eines 5mm Gerätes mit kleinerer Versiegelungsfläche geschuldet ist.

Es zeigte sich in ex vivo Untersuchungen zumeist ein sicherer Verschluss, wobei häufig bereits makroskopisch sichtbar auf Gefäßquerschnitten die Intima und Anteile der unterbrochenen Media ins Lumen der Pulmonalarterie einstülpten und nicht

vollständig verschmolzen und somit lediglich die Adventitia lückenlos verschlossen erscheint.

In vivo existiert ein Bericht einer intraoperativen Blutung 20min nach Gefäßdissektion bei 7mm Durchmesser einer Pulmonalarterie mit lateraler Insuffizienz von 1mm, die unter feuchten Bedingungen auftrat und durch Manipulation mit einer Saugerspitze hervorgerufen worden sei, wobei jedoch die Komplikation mittels lokalem Kollagenvlies behandelt und der Eingriff ohne Konversion zur offenen Thorakotomie zu Ende geführt werden konnte (Tsunezuka et al. 2010).

Eine seitliche Defektanfälligkeit im Versiegelungsprozess mit LigaSure wurde auch in einem Schafmodell beschrieben, wobei es zu akuten Blutungen nach pulmonalarteriellem Verschluss kam bei Gefäßdurchmessern von 8,3mm im Mittel und Berstdrücken lediglich von 18mmHg. Blutungen traten fast regelhaft ab >9mm auf. Eine mögliche Erklärung wurde in der überschießenden Nekrosezone gesehen, die eine Denaturierung bis hin zur Karbonisierung von Kollagen und Elastin einschließt und somit die Strukturen auflöst, die für den hauptsächlichlichen Effekt der Widerstandsfähigkeit verantwortlich sind (Lacin et al. 2007).

Die in der Publikation unserer Arbeitsgruppe gefundenen Leckagen bei großen Gefäßen fanden sich hingegen bei Benutzung des 10mm marSeal Gerätes in der Mitte des Gefäßes. Insgesamt konnte ex vivo auch mit dem 5mm Gerät erstmalig eine suffiziente, d.h. das dreifache der zu erwartenden systolischen Drücke übersteigende Fusionsgüte bei Diametern bis 12mm nachgewiesen werden, sofern die Kompression der Branchen optimiert wurde, was die Wichtigkeit dieser Einflussgröße herausstellt (Kirschbaum et al. 2014). Darüber liegende Querschnitte zeigen hingegen einen dramatisch niedrigeren Berstdruck, so dass weiterer Optimierungsbedarf zur Fragestellung dieser Arbeit führt.

Besonders die Umgebungsbedingungen wie Feuchte, Fettgehalt, so auch saubere Präparation des Gefäßes beeinflussten gemäß etlicher Autoren die Qualität der Versiegelung. Insgesamt zeigt die aktuelle Datenlage eine gute Vergleichbarkeit der möglichen Berstdrücke bis zu 744mmHg bei kleinen Diametern bis 3mm und 645mmHg bei solchen bis 7mm im porcinen Modell etwa auf dem Niveau der humanen Ergebnisse von 607mm für <5mm und 447mmHg >5mm Durchmesser (Tsunezuka et al. 2010), so dass für unsere Ergebnisinterpretation, die größeren Querschnitte betreffend, eine gute Übertragbarkeit anzunehmen ist.

Die Datenlage im Bereich der Thorakoskopie ist bis zum Gefäßdurchmesser bis 7mm zur Versiegelung mit einem VSD gut, so dass die Zulassungsbehörden für diesen Einsatzbereich Instrumente zur Gefäßdissektion freigegeben haben. Intra- oder postoperative Blutungen oder sonstige Komplikationen sind auf ähnlichem Niveau mit offener Operation (Yan et al. 2009).

Der Vergleich verschiedener Systeme zeigte nach Lungenteilresektionen in einer klinischen Studie sichere Gefäßverschlüsse aller Instrumente, konnte jedoch keinen relevanten Zeitgewinn finden, da auf zentrale Ligaturen unter Sicherheitsbedenken nicht in jedem Fall verzichtet wurde (Toishi et al. 2014).

Andere Gegenüberstellungen, z.B. VSD gegen Stapler im klinischen Einsatz zeigten die Machbarkeit und Sicherheit bei partieller Lungenresektion (Kovács et al. 2009) und führten keine relevanten technischen Probleme auf, erwähnten lediglich Komplikationen wie intraoperatives Vorhofflimmern, ohne einen Zusammenhang mit der Benutzung eines VSD zu sehen (Schuchert et al. 2012).

Nach Lobektomie konnte ein Vorteil hinsichtlich geringerer Invasivität, intraoperativem Blutverlust, postoperativer Menge an Drainageflüssigkeit und kürzerer Verweildauer dokumentiert werden (Yoshida et al. 2014).

Auch die Lymphknotendissektion zur onkologischen Resektion ist mit VSD möglich und vergleichbar hinsichtlich Sicherheit und Langzeitergebnis (Watanabe et al. 2012). Adhäsiolyse oder Bullektomien sollten gemäß einiger Autoren jedoch eine Domäne der Endostapler bleiben, allenfalls ergänzt durch den Einsatz von VSD.

Ein langfristiges Follow up hinsichtlich histopathologischer Entwicklungen der Gefäßstümpfe wurde bislang nicht durchgeführt. Im Gegensatz zu monopolarer und nicht Impedanz gesteuertem bipolarem Strom, sowie Ultraschall basierten Dissektoren, wird stets die laterale Hitzeentwicklung als reduziert beschrieben.

Auch ein Tiermodell zur Klärung der langfristigen postoperativen Situation an der Lunge ist nicht publiziert.

2.7. Ziel der Arbeit und Fragestellung

Bei jeder anatomischen Lungenresektion, ob sie offen oder minimal-invasiv durchgeführt wird, müssen Äste der Pulmonalarterie durchtrennt werden. Wird ein offener Zugang gewählt, werden die Gefäße mit einem nicht resorbierbaren, geflochtenen Faden ligiert. Zusätzlich erfolgt bei zentralen Arterien eine Durchstechungsligatur, so dass der Gefäßstumpf doppelt gesichert wird.

Jeglicher Verschluss der pulmonalarteriellen Äste muss halten, da sonst der sofortige Verblutungstod droht.

Alternativ ist der Einsatz von Stapler zum Verschluss größerer Äste der Pulmonalarterie zugelassen. Dabei werden ebenfalls mehrere Klammernähte hintereinander gesetzt. Diese Technik eignet sich vor allem für Resektionen, die minimal-invasiv durchgeführt werden.

Aus verschiedenen Gebieten der Chirurgie ist bekannt, dass sich Gefäße bis zu einem Durchmesser von 7mm mit der bipolaren Gefäßversiegelung sicher verschließen lassen.

Als Maß für die Fusionsqualität wird allgemein der Berstdruck akzeptiert. Dieser gibt die Schwelle an, bis zu der eine Dichtigkeit des Gewebes sichergestellt ist.

In dieser Arbeit soll an pulmonalarteriellen Ästen in einem Schweinemodell bis zu einem Durchmesser von >12mm mit einem impedanzkontrollierten Instrument (marSeal®) und der Stromart SafeSeal®G3 mit konstantem Branchendruck von 70N untersucht werden, ob die Berstdrücke durch eine doppelte, hintereinanderliegende Versiegelung über denjenigen einer einfachen Versiegelung liegen.

Als Referenzmethode dient bei ansonsten konstanten Bedingungen der Verschluss mittels Ligatur.

3. Material und Methodik

Zur Untersuchung der Dichtigkeit des Gefäßverschlusses bei Lungenteilresektionen wurden arterielle Berstdrücke in unterschiedlichen Diametern in ein- oder zweifacher bipolarer Versiegelung unterschiedlicher Abstände mit Ligaturverschluss verglichen. Die dazu verwendeten linken Lungenflügel frisch geschlachteter Schweine wurden in vier Gruppen aufgeteilt.

Als unabhängige Variable wurde in dieser Arbeit der Gefäßdurchmesser gewählt, der sich an den humanen Verhältnissen eines Erwachsenen orientiert, wobei Segmentarterien (1-6mm), Lappenarterien (7-12mm) und die zentrale Pulmonalarterie (>12mm) jeweils zusammengefasst wurden. Es wurden daher drei Gruppen von Diametern (1-6mm, 7-12mm, >12mm) der Pulmonalarterien und ihrer Aufzweigungen zugeordnet.

Als abhängige Variable wurde die Art des Gefäßverschlusses (Ligatur, Versiegelung einfach und doppelt mit Abstand zwischen den Zonen von 0,5cm und 1cm) bestimmt.

3.1. Präparation

Die Gewinnung der Präparate für die Untersuchungen erfolgte im Schlachthaus der Schlachthof Marburg GmbH aus frisch geschlachteten Schweinen (EU Standard, 90kg), denen durch das Betriebspersonal grob ein Herz-Lungenpräparat entnommen wurde.

Nach Sichtprüfung hinsichtlich Lungenparenchym- oder Gefäßverletzungen wurden die Präparate im Kühlbereich vorbereitet und jeweils der Truncus pulmonalis von der Pulmonalklappe abgesetzt, Vene und Bronchus und letztlich die linke Lunge vom Herzen und der rechten Lunge abgetrennt.

Das übrige Herz-Lungenpräparat wurde wie die verletzten linken Lungenflügel nicht in die Untersuchungen einbezogen.

Eingeschlagen in feuchte Tücher und verpackt in einer isolierten Box wurden die Lungen zügig (Wegezeit vom Schlachthof ins Labor ca. 15min) zur weiteren Präparation und Einschluss in die Versuche ins Labor transportiert.

3.2. Durchführung der Experimente

Auf der Werkbank wurden die frischen Lungen dann dezidiert untersucht und Verletzungen ausgeschlossen und die Lungenarterie dargestellt, mögliche Defekte detektiert und aberrierende Gefäßabgänge ligiert oder mittels Klemmen verschlossen. Nach Einbringen einer Hülse in das Lumen der Arterie mit über einen druckfesten Silikonschlauch angeschlossenem Digital-Feinmanometer (GDH 200-07 Greisinger, Regenstauf, Deutschland) und sicherem, luftdichten Verschluss mit Kabelbindern, wurde im Wasserbad eine Dichtigkeitsprüfung angeschlossen.

Ein Druckverlust über die Pulmonalarterie sowie subtile Lungenparenchymdefekte konnten so ausgeschlossen werden. Es erfolgte die Präparation des Arterienbaumes von zentral in die Peripherie des Lungenlappens zur Freilegung der unterschiedlichen Diameter, so dass diese skelettiert zur bipolaren Versiegelung oder Ligatur zugänglich wurden.

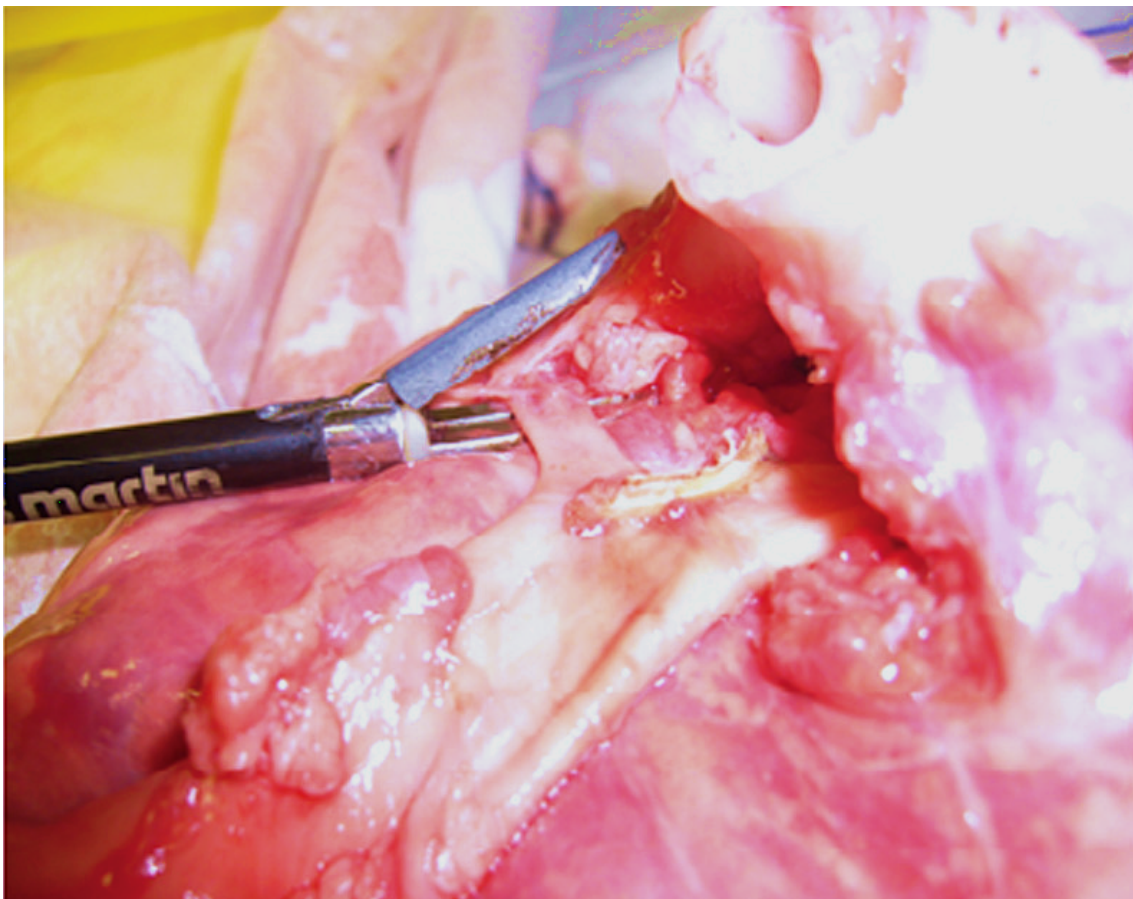


Abbildung 5: Lungenpräparat mit freigelegter zentraler Art. Pulmonalis und Abzweig erster Ordnung, Unterfahren von der einen Instrumentenbranche vor Kompression und bipolarem Gefäßverschluss (eigenes Bild)

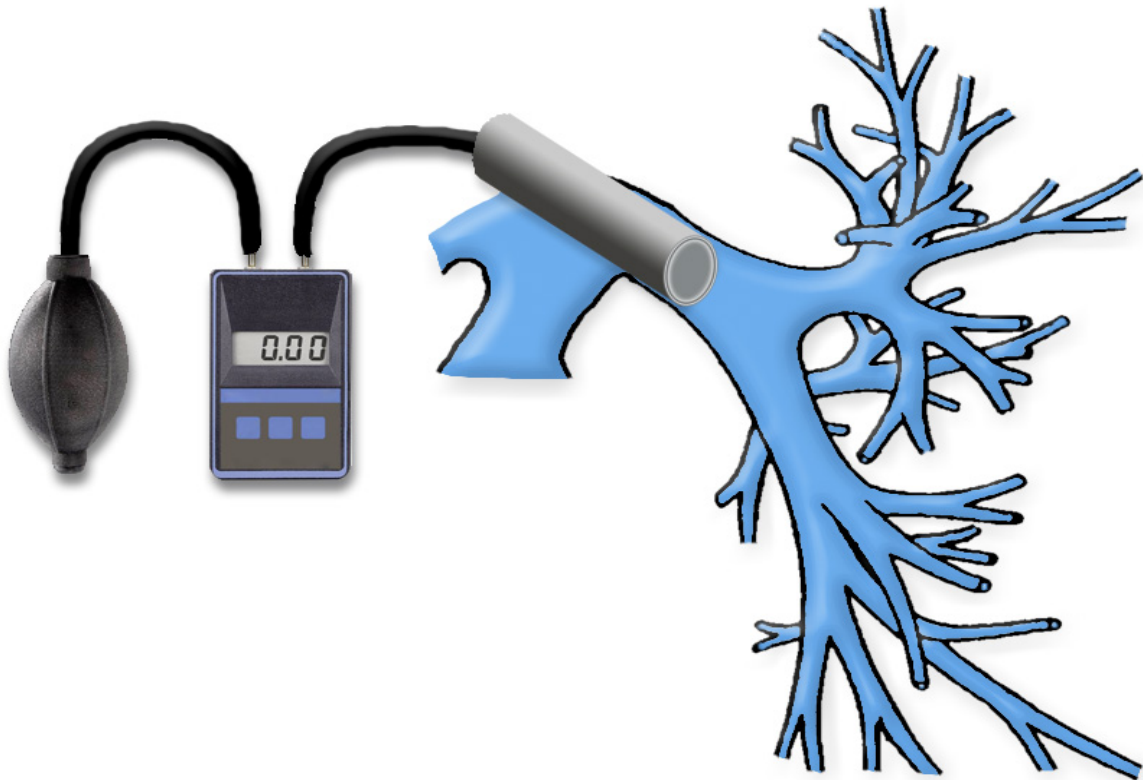


Abbildung 6: Schema des Versuchsaufbaus mit eingeführtem Druckaufnehmer in die zentrale Pulmonalarterie und angeschlossenem Manometer mit Blasebalg; eigene Abbildung, angelehnt an Abbildung „Diagram of the pulmonary arterial tree“ (Wu et al. 2004)

Mit einer feinmechanischen Schieblehre wurden die verschiedenen Gefäßdurchmesser millimetergenau den Gruppen zugeordnet.

Ein Mindestabstand von 0,5cm wurde stets zu einer Aufzweigung eingehalten.

Zum Gefäßverschluss wurde ein Gerät zur Hochfrequenzchirurgie mit wiederverwendbaren, autoklavierbaren Instrumenten mit integrierter Schneideklinge und konstanter Kompression von 70N zur Gewebetrennung eingesetzt (marSeal 5mm, Gebrüder Martin & Co KG, Tuttlingen, Germany). Die Einstellung SafeSeal G3 ließ eine impedanzkontrollierte, reproduzierbare Resektion zu.



Abbildung 7: KLS Martin marSeal-IQ-Instrument 5mm http://www.handke-medizintechnik.de/wp-content/uploads/2015/08/Prospekt_marSeal.pdf
Stand 31.07.2019



Abbildung 8: KLS Martin, marSeal Steuerungsgerät <https://rainer-medizintechnik.de/8343/cls-martin-maximum-elektrochirurgiegeraet-version-martin>
Stand 31.07.2019

Mit den Branchen des Instruments wurde die ausgewählte Arterie jeweils im 90° Winkel zur Flussrichtung gefasst, der Hebel gänzlich geschlossen und ohne Verzögerung die Koagulation gestartet. Die Branchen wurden bis zum Signalton nach Abschluss der Versiegelung fixiert gehalten. Zum Durchtrennen des Gefäßes wurde jeweils die integrierte Klinge des Messers benutzt.

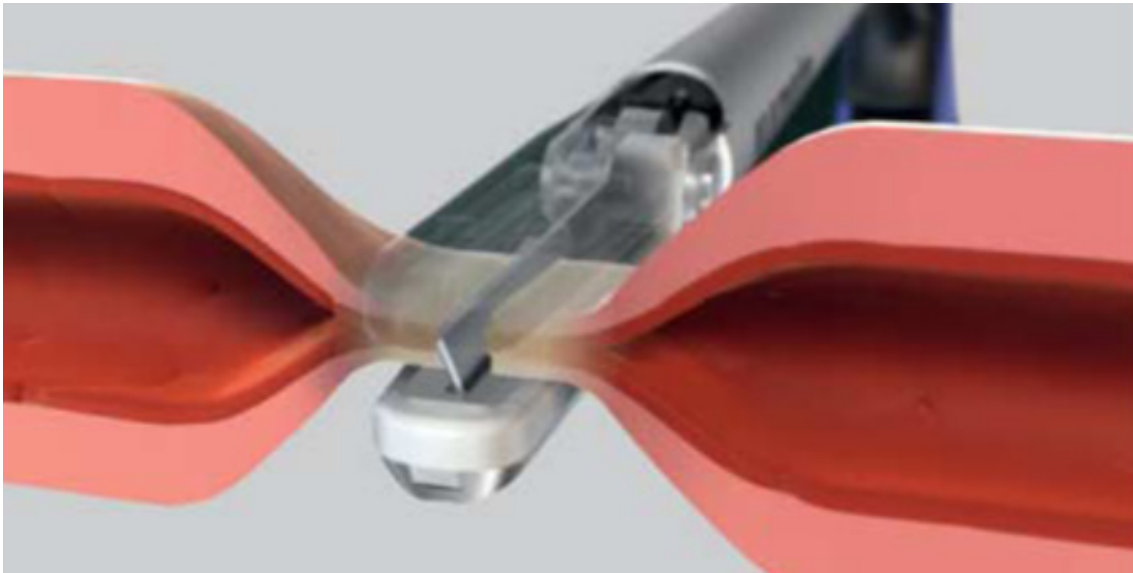


Abbildung 9: Schemazeichnung der Gefäßdurchtrennung nach Versiegelung mit integrierter Schneidklinge http://www.handke-medizintechnik.de/wp-content/uploads/2015/08/Prospekt_marSeal.pdf Stand 31.07.2019

Bei dem in der Ligaturgruppe verwendeten Nahtmaterial handelte es sich um Vicryl der Stärke 3-0 (Ethicon, Inc., Somerville, New Jersey, Vereinigte Staaten). Innerhalb der Kontrollgruppen wurden einfache Ligaturen mit initialem Doppelknoten und anschließend gegenläufigen Einzelknoten benutzt.

Im Anschluss wurde manuell der Druck gesteigert und beim Bersten des Gefäßes mit dem Manometer der maximale Druck gespeichert und protokolliert. Zudem wurde eine Beurteilung der makroskopischen Versiegelungsqualität vorgenommen und die Lokalisation des Defektes am Gefäß bzw. der Fusionszone dokumentiert.

Zur Vorbereitung der feingeweblichen Untersuchungen wurden exemplarisch Gefäßstümpfe unterschiedlicher Durchmesser in wässriger Formaldehyd-Lösung konserviert.

3.3. Histologische Aufarbeitung

Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung ist eine Übersichtsfärbung, bei der die basophilen Strukturen wie Zellkerne, Kalk, saurer Schleim durch das Hämatoxylin blau angefärbt werden, das Eosin dagegen die sauren Strukturen in verschiedenen Tonabstufungen rot anfärbt.

Mit der HE-Färbung werden einfache Strukturveränderungen im Zellkern und im Plasma dargestellt. Durch ihre Doppelbrechung im polarisierten Licht ist auch die Elastica interna gut differenzierbar.

Es erfolgte die Fotodokumentation unter dem Mikroskop zur Digitalisierung.

3.4. Statistische Auswertung

Die Art des Gefäßverschlusses (Ligatur, Versiegelung einfach und doppelt mit Abstand zwischen den Zonen von 0,5cm und 1cm) sollte als abhängige Variable in den Versuchen verglichen werden.

Die Gruppengröße wurde anhand der Vorversuche und zu erwartender Streuung nach Power-Analyse mittels Software G* Power (Version 1.3.7, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland) errechnet und mit der Anzahl $n = 12$ festgelegt.

Die gemessenen Berstdrucke (in mbar) der verschiedenen Gruppen wurden gemittelt \pm SD und durch einen nichtparametrischen Mann-Whitney U-Test miteinander verglichen und die abhängigen Variablen auf ihre Signifikanz ($p < 0,05$) hin untersucht. Die eingesetzte Software für die Berechnung der Statistik und Ausgabe der Diagramme war GraphPad Prism Version 6 (GraphPad Software Inc., La Jolla, USA).

4. Ergebnisse

In dem oben aufgeführten Versuchsaufbau konnten die Pulmonalarterien sämtlicher Gefäßdurchmesser initial luftdicht verschlossen werden. Das manuelle Aufpumpen des Gefäßbaums führte in jedem Fall zu einem Bersten des Gefäßes im Bereich der Verschlusszone.

4.1. Beobachtungen während der Experimente

Bei den Ligaturverschlüssen ergaben sich erwartungsgemäß keine Besonderheiten über alle Querschnitte hinweg. Mit einer Applikation des bipolaren Instrumentes ließen sich die kleineren Gefäßdiameter ebenfalls problemlos fusionieren. Das gesamte Gewebe konnte zwischen den Branchen fixiert werden.

Aufgrund der Überschreitung der maximalen Branchenlänge bei der größten Gruppe mit >12mm Durchmesser waren hier regelmäßig zwei Durchgänge notwendig, die jeweils von gegenüberliegenden Seiten ausgeführt wurden und somit einen Instrumentenwechsel notwendig machten und in einer kleinen Überlappungszone im Zentrum des Gefäßes der beiden Fusionen resultierten.

Vereinzelt kam es an den angrenzenden Wandarealen unter der Erhitzung zu explosionsartigen Ausdehnungen mit intraluminaler oder intramuraler Luftansammlung.

In der Beobachtung doppelt versiegelter Gefäße fiel vereinzelt auf, dass die unkoagulierten Areale zwischen den Fusionszonen aufgrund der Hitzeentwicklung bei eingeschlossener Luft deutlich expandierten und bereits eine Spannung auf die Gefäßwände ausübten. Mehrheitlich bei der Gruppe mit 1,0cm Abstand imponierte der Bereich wie ein geblähtes Luftkissen, das am Ende des Koagulationsprozesses und Abkühlung aber wie in der anderen Gruppe wieder flächig Kontakt mit der gegenüberliegenden Wand hatte.

Sämtliche Defekte unter steigendem Druck entstanden an den größeren Diametern, soweit eine Differenzierung möglich war, am Rande der Versiegelungszone und nicht zentral gerichtet. Zuerst eröffnete sich merklich die dem Druck zugewandte Versiegelung und ließ dann in der zweiten Stufe die distale Versiegelung bersten.

4.2. Mittlere Berstdrücke bei Gefäßverschluss unterschiedlicher Durchmesser

Eine Betrachtung der mittleren Berstdrücke und deren Standardabweichung ergab ein Ergebnis innerhalb des Erwartungshorizontes passend zu den Daten der Vorversuche. Es fand sich in allen Gruppen die typische Abnahme der Versiegelungsstärke mit zunehmendem Gefäßquerschnitt.

Die ermittelte Gruppenstärke von $n = 12$ konnte dementsprechend komplett einbezogen werden.

Im Einzelnen zeigte sich bei Ligaturverschluss im Durchmesser 1-6mm mit $515,7 \pm 39,65$ mbar der höchste gemessene Berstdruck. Mit $361,7 \pm 67,1$ mbar im Mittel war die Festigkeit deutlich reduziert bei der Gruppe der mittleren Arterienweite mit 7-12mm und knapp darunter liegend auf dem Niveau von $333,1 \pm 54,4$ mbar bei den größten Gefäßen mit mehr als 12mm Durchmesser.

Tabelle 3: Berstdrücke bei Ligaturverschluss unterschiedlicher Diameter

Ligatur	1-6mm	7-12mm	>12mm
Mittelwert	$515,7 \pm 39,65$	$361,7 \pm 67,1$	$333,1 \pm 54,4$

Werte sind angegeben als Mittelwert \pm SD in mbar, Anzahl jeweils $n = 12$

In der Reihe der einfachen Versiegelung mit bipolarem Strom fand sich der höchste gemessene Berstdruck im Durchmesser 1-6mm mit $231,6 \pm 47,56$ mbar. Mit $102,7 \pm 16,14$ mbar im Mittel war die Festigkeit nicht einmal halb so groß in der Gruppe der mittleren Arterienweite mit 7-12mm und weiter darunter liegend auf dem Niveau von $66,3 \pm 12,7$ mbar bei Gefäßen mit mehr als 12mm Durchmesser. Somit zeigt die einfache Fusion insgesamt über alle Gruppen die niedrigste Verschlussdichte.

Tabelle 4: Berstdrücke bei einfacher bipolarer Versiegelung unterschiedlicher Diameter

Einfache Versiegelung	1-6mm	7-12mm	>12mm
Mittelwert	$231,6 \pm 47,56$	$102,7 \pm 16,14$	$66,3 \pm 12,7$

Werte sind angegeben als Mittelwert \pm SD in mbar, Anzahl jeweils $n = 12$

Die Ergebnisse der doppelten Versiegelung im Abstand von 0,5cm ergaben im Gesamtniveau erhöhte Verschlussdrücke ebenfalls absteigender Qualität bei zunehmender Gefäßweite. Der höchste gemessene mittlere Berstdruck im Durchmesser 1-6mm lag bei $259,5 \pm 21,1$ mbar, während in der Gruppe 7-12mm $180,3 \pm 52,15$ mbar erreicht wurden. Die Gefäße der Gruppe >12mm lagen mit ihren Verschlussdrücken knapp darunter bei im Mittel $162,3 \pm 35,8$ mbar.

Tabelle 5: Berstdrücke bei doppelter bipolarer Versiegelung mit 0,5cm Abstand unterschiedlicher Diameter

Doppelte Versiegelung Abstand 0,5cm	1-6mm	7-12mm	>12mm
Mittelwert	$259,5 \pm 21,1$	$180,3 \pm 52,15$	$162,3 \pm 35,8$

Werte sind angegeben als Mittelwert \pm SD in mbar, Anzahl jeweils n = 12

Der Mittelwert der Gefäßverschlüsse der kleinsten Gefäße bei doppelter Versiegelung im Abstand von 1,0cm mit 1-6mm Durchmesser zeigte den höchsten Druck mit $308,5 \pm 44,53$ mbar, der überhaupt in einer mit Strom versiegelten Gruppe erreicht werden konnte. In absteigender Reihe nahmen auch hier bei zunehmendem Diameter der Gefäße die Berstdrücke ab; so fand sich in der Gruppe von 7-12mm ein Druck gemittelt von $277,0 \pm 64,55$ mbar und in der größten Gefäßweite von >12mm lediglich einer von $137,3 \pm 22,9$ mbar.

Tabelle 6: Berstdrücke bei doppelter bipolarer Versiegelung mit 1,0cm Abstand unterschiedlicher Diameter

Doppelte Versiegelung Abstand 1,0cm	1-6mm	7-12mm	>12mm
Mittelwert	$308,5 \pm 44,53$	$277,0 \pm 64,55$	$137,3 \pm 22,9$

Werte sind angegeben als Mittelwert \pm SD in mbar, Anzahl jeweils n = 12

4.3. Gruppenvergleiche mit Angabe von Signifikanzniveaus

Der Vergleich der Versiegelungsqualitäten unterschiedlicher Modi zeigte jeweils eine hochsignifikante Überlegenheit des Ligaturverschlusses zu sämtlichen Gruppen der bipolaren Stromanwendung, wie nachfolgender Tabelle 7 zu entnehmen ist.

Dies bestätigt die Annahme dieser Methode als Referenz zu unseren Versuchen mit guter Reliabilität. Auch die doppelte bipolare Versiegelung konnte in keinem Fall das Niveau der Berstdrücke der Ligatur-Gruppen erreichen, wenn auch in einzelnen Gruppen nach klinischen Gesichtspunkten inklusive Sicherheitszuschlag ausreichende Drücke überschritten wurden.

Definitionsgemäß wurde ein p-Wert von 0,05 als Signifikanzniveau festgelegt; hochsignifikante Gruppenunterschiede liegen demnach in den folgenden Darstellungen bei Unterschreiten von $p = 0,001$ vor.

Tabelle 7: Gruppenvergleiche Ligatur versus bipolare Versiegelungen

	1-6mm	7-12mm	>12mm
Ligatur vs einfache Versiegelung	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Ligatur vs doppelte Versiegelung 0,5cm	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Ligatur vs doppelte Versiegelung 1,0cm	< 0,001	0,006	< 0,001

* Signifikanzniveau $p < 0,05$

In der Betrachtung der Gruppen mit impedanzkontrollierter, bipolarer Versiegelung fällt eine zugunsten der doppelten Fusion verbesserte Festigkeit in allen Gefäßquerschnitten auf. Es wird mit Ausnahme der kleinsten Gefäße, bei denen lediglich eine Tendenz ohne Signifikanz zwischen der einfachen und doppelten Versiegelung im Abstand von 0,5cm vorliegt, stets ein hochsignifikanter Vorteil berechnet.

Tabelle 8: Gruppenvergleiche einfacher versus doppelter bipolarer Versiegelung unterschiedlicher Abstände

	1-6mm	7-12mm	>12mm
Einfache vs doppelte Versiegelung 0,5cm	0,057*	< 0,001	< 0,001
Einfache vs doppelte Versiegelung 1,0cm	0,001	< 0,001	< 0,001

* Signifikanzniveau $p < 0,05$ nicht erreicht

Der Vergleich der Gruppen mit unterschiedlichen Abständen von 0,5 versus 1,0cm zwischen den Versiegelungszonen ergibt in den Gefäßweiten von 1-12mm hochsignifikante Vorteile mit höheren Berstdrücken bei größerem Abstand der Koagulationszonen. Bei niedriger liegendem Niveau der mittleren Berstdrücke in der Gruppe der >12mm weiten Arterien mit doppeltem Verschluss im Abstand von 1,0cm kann kein signifikanter Nachteil zum dichter liegenden mit 0,5cm gefunden werden.

Tabelle 9: Gruppenvergleiche doppelter bipolarer Versiegelung unterschiedlicher Abstände

	1-6mm	7-12mm	>12mm
Doppelte Versiegelungen 0,5cm vs 1,0cm Abstand	0,001	0,001	0,12*

* Signifikanzniveau $p < 0,05$ nicht erreicht

In Betrachtung der Diagramme (Abbildungen 10-11) der untersuchten Gefäßdurchmesser fällt zusammenfassend auf, dass in den kleineren und mittleren Gefäßen ein Vorteil im Verschlussdruck nach doppelter, bipolarer Versiegelung erreicht werden kann, der mit Erhöhung des Abstandes von 0,5 auf 1,0cm zwischen den Fusionszonen noch weiter signifikant gesteigert wird.

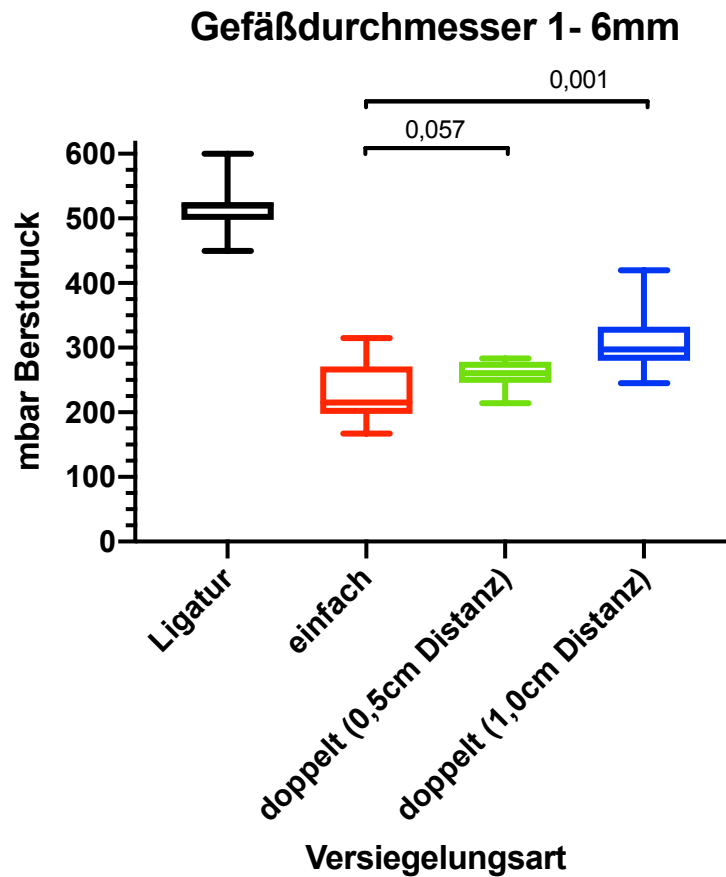


Abbildung 10: Diagramm Gruppenvergleich 1-6mm Gefäßdurchmesser mittlere Berstdrücke ± SD unterschiedlicher Versiegelungsarten

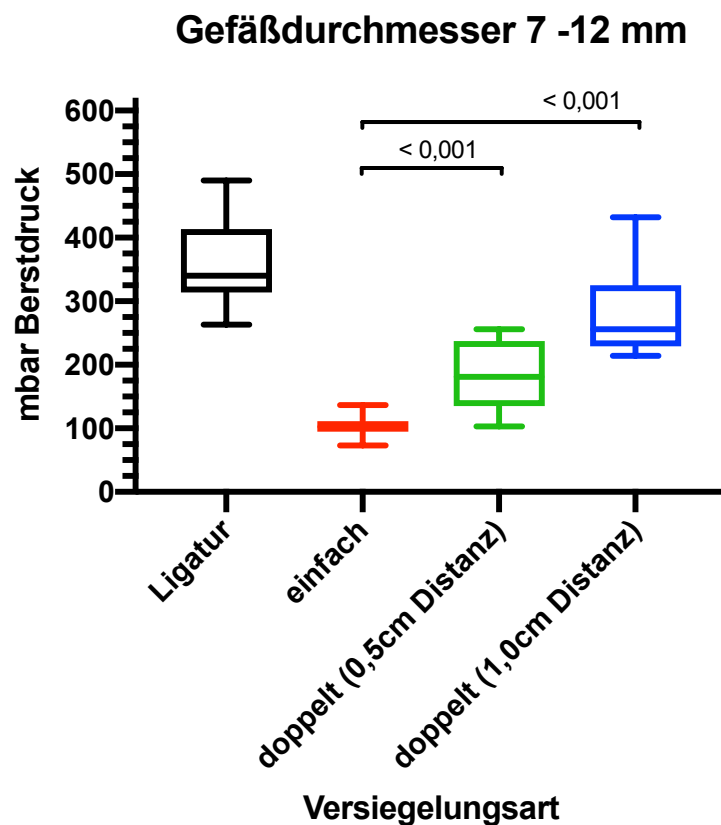


Abbildung 11: Diagramm Gruppenvergleich 7-12mm Gefäßdurchmesser mittlere Berstdrücke ± SD unterschiedlicher Versiegelungsarten

Demgegenüber erbringt bei zentraleren Arterien mit einem Durchmesser >12mm die doppelte Versiegelung im größeren Abstand keine Verbesserung, sondern führt zu im Mittel sogar niedrigeren Berstdrücken, wobei kein signifikantes Niveau im Vergleich beider Gruppen mit doppeltem Verschluss unterschiedlicher Abstände dokumentiert wurde (Abbildung 12).

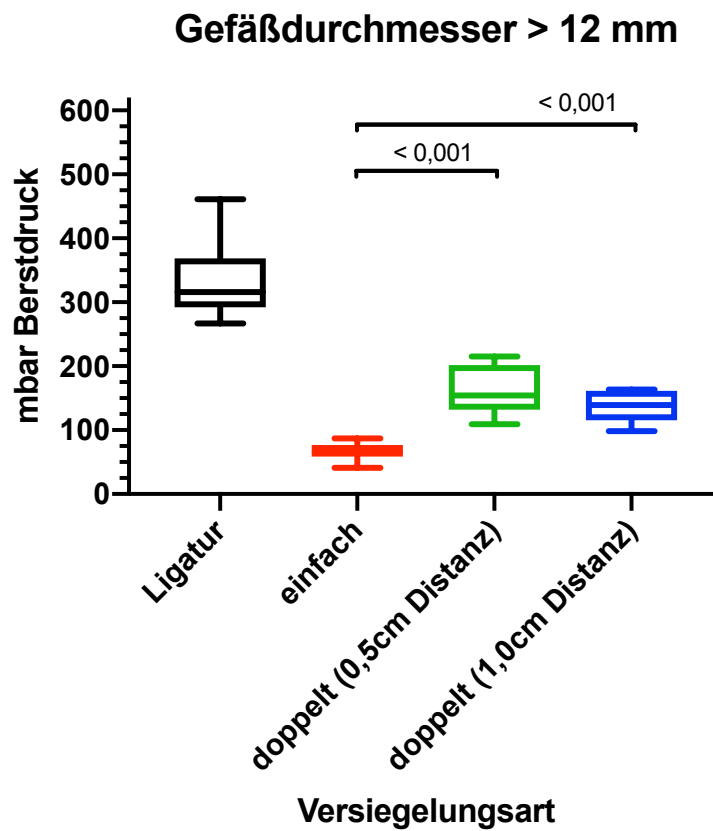


Abbildung 12: Diagramm Gruppenvergleich >12mm Gefäßdurchmesser mittlere Berstdrücke ± SD unterschiedlicher Versiegelungsarten

4.4. Makroskopische und histologische Untersuchung der Resektionsflächen

Zur Beurteilung der Versiegelungsqualität erfolgte die histologische Aufarbeitung verschiedener Gefäßdurchmesser nach bipolarer, impedanzkontrollierter Fusion.

Makroskopisch zeigten sich in sämtlichen Durchmessern die Koagulationszonen in der typischen Weise nach Hitzeeinwirkung verändert mit gelartigem, halbtransparentem Aussehen. Die mechanische Festigkeit gegenüber Druck, Zug und Scherkräften fand sich nach jeder Versiegelung.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen konnten die thermische Transformation bestätigen. In der Hämatoxylin / Eosin Färbung wurden zu den verschiedenen Gruppen exemplarisch Längsschnitte durch die Fusionszonen angefertigt, die keine histomorphologischen Unterschiede aufwiesen und eine hitzebedingte Schädigung der abseitigen Adventitia bei streng umschriebener Koagulationszone ausschlossen. Nekrosen durch seitlichen Energieeintrag konnten auch bei doppelter Versiegelung nicht gefunden werden.

Wie in der Abbildung 13 gezeigt, bildeten die beiden Gefäßwände nach Versiegelung eine homogene Schicht mit glatt berandetem Abschluss des Gefäßlumens.

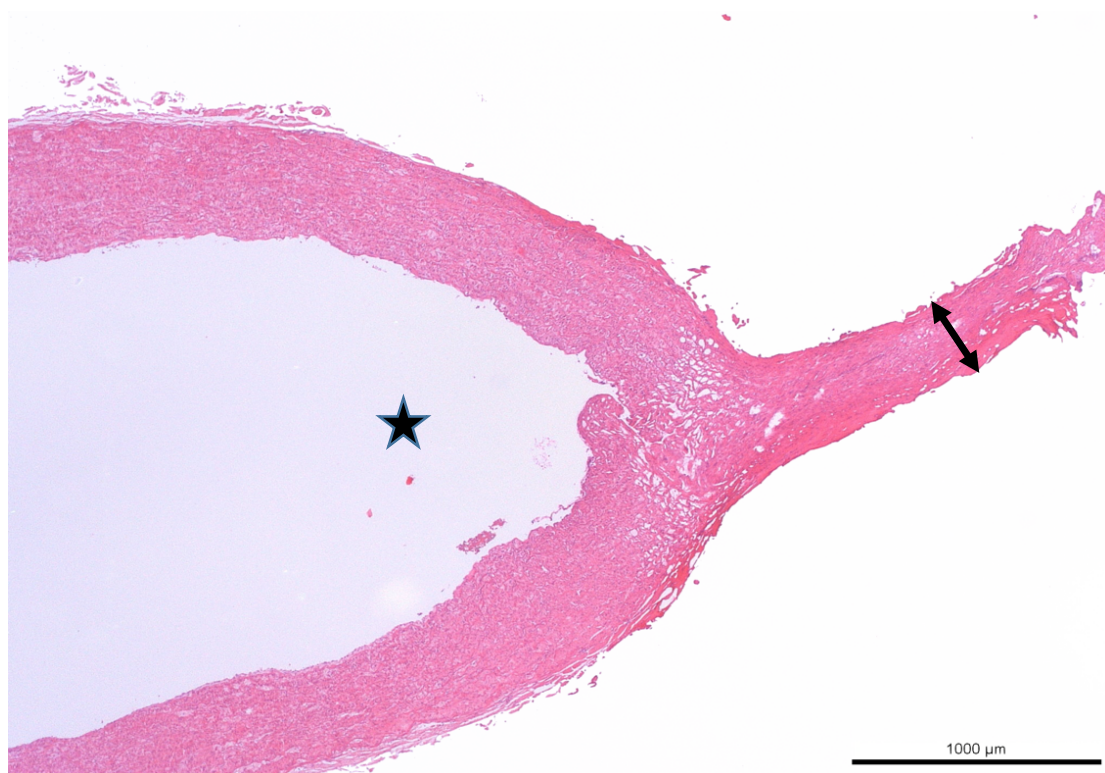


Abbildung 13: Histologische Untersuchung: einfache bipolare, impedanzkontrollierte Fusion im Längsschnitt 1-6mm Gefäßweite (12,5fache Vergrößerung); Sternchen Lumen, Doppelpfeil Versiegelungszone

Bei den größeren Gefäßdurchmessern >12mm fanden sich mehrfach Invaginationen, bestehend aus Intima und Media, die polypartig in das Lumen, von der Fusionszone aus verdrängt, hervorwölbten. Dissektionen der nachgelagerten Bereiche fanden sich nicht.

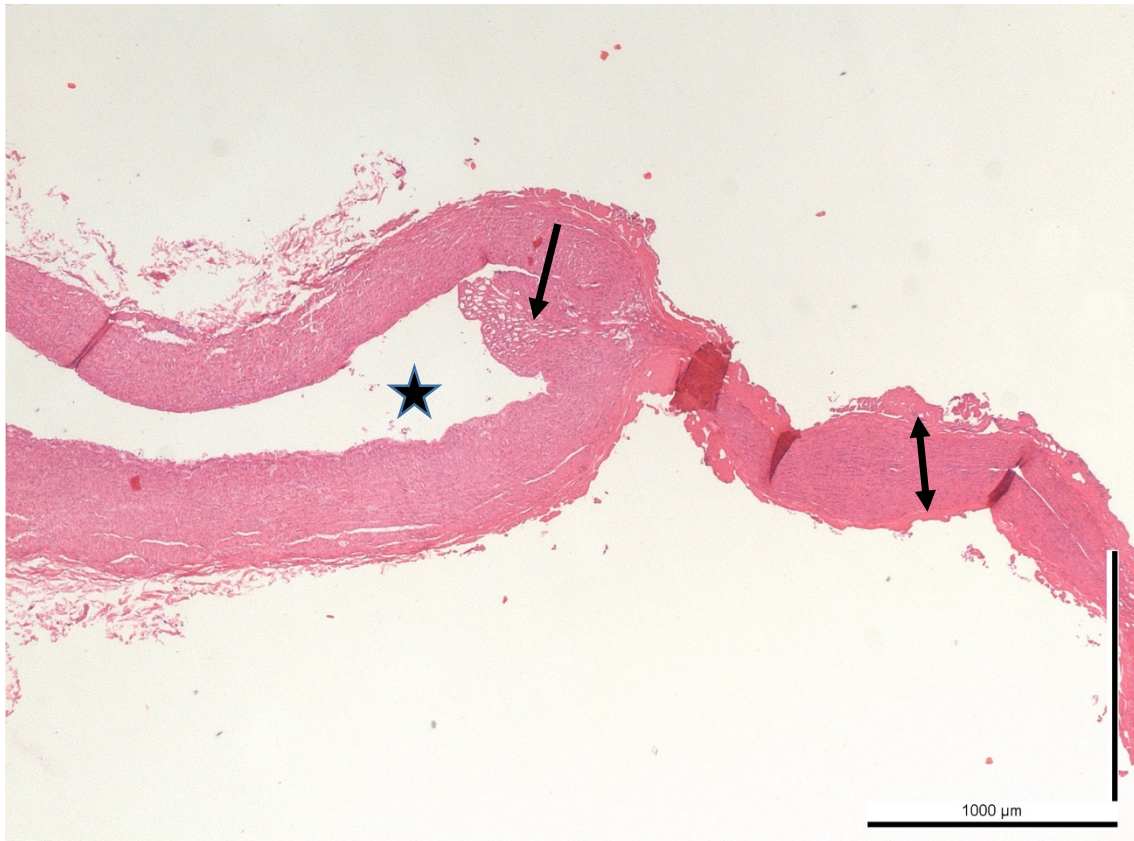


Abbildung 14: Histologische Untersuchung: bipolare, impedanzkontrollierte Fusion im Längsschnitt >12mm Gefäßweite mit doppelter Versiegelung im Abstand von 1,0cm; Sternchen: Gefäßlumen, Doppelpfeil: Versiegelungszone; Pfeil: intraluminal Intima und Media Verlagerung (12,5fache Vergrößerung)

Durch Adhäsionen an den Branchen des Instruments unregelmäßige Oberflächen wurden nicht dokumentiert.

Im Vergleich der Längsschnitte zeigte sich in den Gruppen mit 0,5mm Abstand bei zweifacher Fusion histologisch ein konfluierender koagulierter Bereich. Durch die Kompression und seitliche Hitzeausbreitung überlagerten sich die beiden Verschmelzungen, so dass diese wie eine breitere, singuläre erschienen; selbst bei Abständen von 1,0cm fanden sich komplett anliegende Gefäßwände mit Zeichen der thermischen Denaturierung im Zwischenraum.

5. Diskussion

Zur intraoperativen Blutstillung und Gewebedissektion können chirurgische Instrumente mit Generatoren für hochfrequente Wechselströme eingesetzt werden, die über eine hitzevermittelte Transformation biologisches Material dauerhaft versiegeln. In vielen extrathorakalen Bereichen ist dies ein weithin akzeptiertes Verfahren, das innerhalb seiner Zulassungsgrenzen besonders bei minimal-invasiven Eingriffen deutliche Vorteile gegenüber konventionellen Techniken aufweist. Für die Thoraxchirurgie hingegen wird noch vor wenigen Jahren in der breiten Anwendung sogar in Lehrbüchern der Operationstechnik von der ‚Verwendung verschiedener Gewebefusionstechniken zur Versiegelung pulmonalarterieller Gefäße abgeraten‘, da ‚eine sichere Anwendung an den Gefäßen der Pulmonalisstrombahn aufgrund des unterschiedlichen Aufbaus derzeit nicht gewährleistet‘ sei (Müller 2016).

Bei Resektionen an der Lunge, wie z.B. der Video-assistierten Thorakoskopie zur Lobektomie, liegt der Fokus auf größtmöglicher Präzision und Sicherheit bei gleichzeitiger Effektivität der Abläufe, um schlimmstenfalls akute, letale Folgen zu verhindern. Gerade bei Maßnahmen z.B. hilusnah im Rahmen von Lymphknoten-Dissektionen kann ein minimalinvasives Verfahren aufgrund der verwendeten kleinen Profile, der dünnen Schäfte und die Möglichkeit der präzisen Energieapplikation bei großer optischer Vergrößerung seine Vorteile unter Beweis stellen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war eine mögliche Verbesserung der Versiegelungsqualität, gemessen an höheren Berstdrücken von Pulmonalarterien durch impedanzkontrollierte Fusion mit bipolarem Strom zu untersuchen. Analog zur klinischen Situation, bei der nach Durchtrennung von Lungengefäßen typischerweise eine zweifache Sicherung der Absetzungskante erfolgt, z.B. durch Einsatz eines Staplersystems kombiniert mit einer Durchstichligatur, ist besonders bei größeren Gefäßdurchmessern bislang kein strombasiertes Verfahren bekannt, das in einem Arbeitsschritt vergleichbar verlässliche Dichtheit gewährleistet.

Durch unseren Modellaufbau, als Annäherung an intraoperative Bedingungen am erwachsenen Patienten, wurde durch Einsatz von frisch nach Schlachtung entnommenen Schweinelungen die Aufarbeitung verschiedener Arteriengrößen möglich. Wir konnten so den gesamten Gefäßbaum von der Pulmonalklappe bis zu kleinen, peripheren Segmentarterien standardisiert untersuchen und die klinisch

relevanten Gruppen der Diameter (1-6mm, 7-12mm, >12mm) isolieren. Ein Ligaturverschluss diente dem Vergleich mit den Variablen der einfachen oder doppelten bipolaren, impedanzkontrollierten Versiegelungen, wobei die erhobenen Berstdrücke das Qualitätsmerkmal darstellten.

5.1. Erfahrungen aus der Literatur

Wie in den anderen Körperregionen, konnte auch für den thoraxchirurgischen Bereich aufgezeigt werden, dass moderne, feedback-kontrollierte bipolare Stromapplikation als thermisches Verfahren eine für den klinischen Gebrauch ausreichende Versiegelungsqualität für den Gefäßverschluss herbeiführen kann. In vorangegangenen Untersuchungen zeigten sich jedoch besonders bei großen Gefäßquerschnitten nach Gefäßdissektionen zu niedrige Berstdrücke, so dass eine Anwendung als alleinige Methode bei fehlender Reserve über den physiologisch vorkommenden Spitzendrücken zentral im Pulmonalkreislauf undifferenziert nicht in Frage kommt. Dies konnte bislang auch durch neuere Kombinationsgeräte aus bipolarer Gewebeversiegelung und Ultraschalldissektor wie Thunderbeat nicht sichergestellt werden (Lieberman et al. 2014).

In den zur klinischen Zulassung führenden Studien fanden sich bei Systemen wie LigaSure oder dem von uns benutzten marSeal als Vertreter der impedanzkontrollierten, bipolaren Koagulation im Unterschied zu isolierten Ultraschalldissektoren sowie der konventionellen Elektrochirurgie regelmäßig an viszerale Arterien bis 7mm Durchmesser Berstdruckniveaus von $>654 \pm 227\text{mmHg}$ (Kennedy et al. 1998) und somit im Bereich der Festigkeit von Clipapplikation und Ligatur, d.h. auf mindestens dem dreifachen systolischen Spitzendruck angenommen bei $>400\text{mmHg}$. Dies wird allgemein für den praktischen Einsatz als ausreichend angesehen. Aus Veröffentlichungen durch Lamberton sind bei verschiedenen viszerale Rinderarterien bis 5mm Durchmesser erreichbare Niveaus mit LigaSure nach Fusionen mit mittleren Berstdruck von $385 \pm 76\text{mmHg}$ beschrieben (Lamberton et al. 2008). Übertroffen wurden diese Berstdrücke im Schweinmodell mit gleichem System an 6-7mm dicken Arterien unterschiedlicher Körperregionen durch Drücke bis sogar 645mmHg (Newcomb et al. 2009), so dass bereits früh die Hoffnung bestand, die Ergebnisse auf andere Gewebe übertragen zu können.

Bei Eingriffen am pulmonalen Kreislauf als Niederdrucksystem wird von durchschnittlichen Niveaus von 25/8mmHg systolisch/diastolisch ausgegangen, wobei Spitzen z.B. im Rahmen von Weaning und Extubation mit Hustenstößen deutlich darüber oder bei chronischem pulmonalen Hypertonus dauerhaft bei etwa 45mmHg erreicht werden können, so dass Berstdrücke oberhalb des 2-3fachen als sicherer Verschluss angenommen werden.

In etlichen Publikationen wird diese Spanne bei humanen Erprobungen auf 150mmHg als Sicherheitsreserve ausgedehnt (Santini et al. 2008) und in vergleichbarem Intervall in weiteren Arbeiten vorausgesetzt (Lacin et al. 2007), ohne dass dieser Wert genauer begründet wurde.

Im Fachgebiet der Thoraxchirurgie ist nach Akzeptanz in systemischen Arterien außerhalb des Brustkorbes der Einsatz der Instrumente nach Herstellerangabe ebenfalls bis zur maximalen Gefäßweite von 5 bzw. ≤ 7 mm begrenzt, wobei an zentralen Arterien, d.h. weiteren Diametern die Ergebnisse sehr variabel und damit unzufrieden stellend im Tiermodell sowie in humanen Pilotuntersuchungen ausfallen. Innerhalb der Grenzen herrscht jedoch zunehmendes Vertrauen in die Verschlussqualität, so dass inzwischen multizentrische Daten zum singulären, isolierten Verschluss pulmonalarterieller Äste vorliegen ohne Staplereinsatz oder Clipsicherung, die die Machbarkeit belegen (Phase II klinische Studie, Liberman et al. 2019).

Wesentliche Daten wurden vorher bereits durch Goudie et al. (2017) publiziert, die in einer Studie Phase I bei 14 Arterienversiegelungen mit ultraschallbasierter Fusion (Harmonic Ace) erstmalig dieses Verfahren erfolgreich bei offenen Lobektomien anwandten ohne verstärkende Sicherung durch eine andere Methode wie Ligatur oder Stapler. Die Gefäßdurchmesser betragen im Mittel 5mm; es traten keine durch die Versiegelung bedingten Früh- oder Spätkomplikationen auf. In anschließenden Kommentaren beschreibt der an der Studie beteiligte Liberman je nach verwendetem Modus des Generators Komplikationen durch anhaftende Gefäßwände an der Instrumentenspitze und insbesondere im slow-mode die Gefahr von Versiegelungsversagen bei während der Applikation auftretenden Schwerkraften durch relative Bewegung der Branchen zum Gefäßstumpf, wie sie z.B. bei jeder Atemexkursion auftreten können. Unveröffentlichte ex vivo Daten lassen jedoch seiner Meinung nach die Hoffnung aufkommen, dass besonders die Kombination von ultraschallbasierten Verfahren mit impedanzkontrolliertem bipolarem Strom eine Qua-

litätssteigerung herbeiführen könnte, auch wenn der Hitzeeintrag und damit der laterale Schaden deutlich erhöht seien.

Für etliche Indikationen ist die videoassistierte thorakoskopische Chirurgie in den letzten zwei Dekaden zum Standardverfahren geworden, z.B. für die entsprechend frühen Stadien I und II eines Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Vannucci et al. 2016); dies führt im Vergleich zu deutlich reduziertem perioperativem Risiko hinsichtlich Vorhofflimmern, Atelektasen, verlängerter Luftundichtigkeit des Bronchialsystems, Pneumonie und Nierenversagen mit verkürzter Krankenhausverweilzeit (Villamizar et al. 2009; Park 2011; Paul et al. 2013; Boffa et al. 2014)

Bekannt ist jedoch schon gemäß Daten von 2002, erhoben durch Asamura et al. (2002), dass ein nicht unerheblicher Stress vom Operateur abhängig von der Art der intraoperativen Gefäßversiegelung bei VATS empfunden wird. Gemäß dieser Auswertung wurde dem Endostaplerverfahren im Gegensatz zur strombasierten Versiegelung von den Anwendern mehr Verlässlichkeit zugetraut, auch wenn diese Systeme durch ihre größeren Ausmaße, Rigidität und unkomfortableres Handling mit starren Winkelvorgaben offensichtliche Nachteile mit sich bringen.

Durch Albanese et al. (2003) wurden die Ergebnisse nach n = 14 VATS an pädiatrischen Patienten von 3-15 Monaten publiziert, wobei mittels LigaSure zentrale Gefäße bei Lobektomien abgesetzt werden konnten, ohne dass es zu intra- oder postoperativen Besonderheiten kam. Durch Cano et al. (2006) wurden weitere sechs Lobektomien mit LigaSure beschrieben, die abgesehen von zwei spontan selbstlimitierten Hämatothoraxen keine Probleme bereiteten.

Eine Komplikation im Bereich der Pulmonalarterie und ihrer Äste kann ein häufiger Grund zur Konversion von VATS zur offenen Thorakotomie sein. So beschreiben Gazala et al. (2011) einen Hämorrhagie-Anteil größer als ein Drittel als Ursache zum Verfahrenswechsel und machen damit die Relevanz eines suffizienten Gefäß-Managements deutlich.

Stapler-assoziierte Komplikationen sind in der Literatur gemäß retrospektiver Multicenter Daten sehr selten mit unter 1% (Yano et al. 2013, n = 3393) und beziehen sich auf Sickerblutungen n = 3, technisches Versagen in der Klammerapplikation n = 2, laterale Abscherungen durch Lazeration benachbarter Areale n = 2 oder direkte Verletzungen der Pulmonalarterie mit der Instrumentenspitze n = 1.

Auch eine Gruppe um Szwere et al. (2004) beschrieb ähnliche Raten bei n = 2548 Verschlüssen von 0,27% Komplikationen pro Anwendung. Somit ist das Sicherheitsniveau, an dem sich ein modernes, strombasiertes Vessel sealing device messen lassen muss, klar umschrieben.

Durch zunehmende Expertise der Operateure und technischen Fortschritt geräte-seitig werden die Grenzen der Machbarkeit von VATS wie Lobektomien bis zur Pneumonektomie mit guten Ergebnissen ausgedehnt, zuletzt in multizentrischer, retrospektiver Arbeit durch Yang et al. (2019) aufgezeigt. So können die genannten Eingriffe vergleichbar zur Thorakotomie gut und sicher, sogar mit erhöhter Anzahl an asservierten Lymphknoten bei Tumoren onkologisch korrekt reseziert mit ähnlicher Mortalität und Morbidität bei gleichwertigem Gesamtüberleben durchgeführt werden (Liu et al. 2016).

Die erste größere prospektive Untersuchung zum energiebasierten pulmonalen Gefäßverschluss erfolgte durch Okada et al. (2019) unter Einschluss von 328 Patienten mit dem System LigaSure zur anatomischen Lungenresektion. Hierbei wurde besonders die Sicherheit adressiert und daher das initiale Studiendesign im Verlauf angepasst, nachdem es in der ersten Kohorte zu einer relevanten Blutungskomplikation an einem einfach fusionierten Gefäßstumpf gekommen war. Die maximale Gefäßlumenweite der Arterien wurde daraufhin von 7 auf 5mm reduziert und die übrigen Diameter mittels Endostapler verschlossen, wobei sich in der zweiten Kohorte keine Hämorrhagien fanden. In unserer Arbeit wurde die Grenze der Gruppenzuordnung zur Differenzierung der kritischen Größe exakt an diesen Bereich platziert.

Den größten Einflussfaktor auf die Versiegelungsqualität bildet historisch studienübergreifend der zu verschließende Gefäßquerschnitt (s. z.B. Lesser et al. 2013), der naturbedingt nicht veränderbar ist, weshalb besonders die Verbesserung der Naht der herznahen Arterien mit jenseits von 7mm im Fokus dieser Arbeit stehen.

Der Gefäßdiameter verhält sich dabei umgekehrt proportional zum Berstdruck. Es ergeben sich aufgrund der Instrumentenkonfiguration mit relativ zu kurzen Branchen daher mechanisch Probleme gleichmäßigen, ausreichend hohen Druck auf das Gewebe über die gesamte Versiegelungszone hinweg zu applizieren, ohne ein Auffalten der Gefäßwand in radialer Orientierung oder starke Vordehnung in Flussrichtung zu verursachen (Lieberman et al. 2018).

Als Konsequenz ergibt sich in der chirurgischen Präparation unter den bisherigen Bedingungen, dass die Versiegelungszonen distaler ins Parenchym verlagert und mehrere Aufzweigungen niedrigerer Ordnung freigelegt werden müssen und damit hingenommen wird, dass abgesehen von verlängerter Operationszeit zentralere Strukturen auch unter z.B. tumortaktischer Hinsicht bei onkologischen Resektionen belassen oder kleinschrittig nachreseziert werden.

Eine weitere, von der Größe des Gefäßes unabhängige Variable von Relevanz wurde im Aufbau bzw. in der Zusammensetzung der Arterienwand gefunden, welche sich nach anatomischer Lage, von herznah nach peripher entsprechend einer Windkesselfunktion im Organismus gelegen, unterscheidet und maßgeblich die Fusionsqualität beeinflusst.

Im Vergleich der Körperregionen wurde durch Sindram et al. (2011) der Kollagenanteil, genauer gesagt das Verhältnis von Kollagen zu Elastin als Vorhersagemarker für eine zu erwartende gelungene Hämostase herausgestellt. Da die Wandbeschaffenheit auch die zur Regulation der Fusion gemessene Impedanz beeinflusst, wurde in der Schlussfolgerung formuliert, generatorseitig bei bipolarer Versiegelung den Gefäßtyp d.h. u.a. die Lokalisation zu berücksichtigen und die Algorithmen entsprechend anzupassen oder sogar exogen Kollagen in die Verschmelzungszone einzubringen, um das Kollagen/Elastin-Verhältnis zu optimieren. Folglich sei der Gefäßdurchmesser als wesentlicher Vorhersageparameter bezogen auf die erzielte Festigkeit eines Gefäßverschlusses in seiner Aussagekraft deutlich herabgewürdigt, wenn nicht sogar abgelöst.

Auch einer altersbedingten Gefäßveränderung oder durch Nebenerkrankungen modulierter Impedanz im Vergleich zum gesunden Individuum könnte nach entsprechender Identifizierung geräteseitig mit Programmänderungen begegnet werden. Die Ergebnisse wurden von Latimer et al. (2014) ergänzt, wobei auch hier deutliche, kollagenabhängige Berstdruckresultate je nach Kreislaufposition erhoben wurden. Bei gleichem Durchmesser führten Gewichtsanteile von prozessierten Arterien von Kollagen/Elastin mit einer Ratio von >1 z.B. bei Femoralarterien mit 1,6 zu höherer Festigkeit von im Mittel 529mmHg, während Pulmonalarterien mit einer Ratio von 0,8 lediglich 320mmHg Widerstand aufbrachten.

Interessanterweise scheint ein vorbestehender chronischer pulmonaler Hypertonus die Fusionsqualität zu verbessern und somit einen protektiven Faktor darzustellen

(Lieberman et al. 2014), was einer zugenommenen Wanddicke mit vermehrtem Einbau elastischer Fasern in der Arterienwand zugeschrieben wurde. Histologisch wurde in der angeführten Arbeit, wie in unserer Auswertung, als morphologisches Korrelat im Randbereich eine im Wesentlichen auf die Adventitia des Gefäßes begrenzte Fusion bei großen Gefäßen dokumentiert mit Vorfall von Anteilen der Tunica intima und media ins Gefäßlumen. Dies schlägt sich durch die fehlende Vernetzung der Fasern in niedrigeren Berstdrücken nieder.

Auch in der oben angeführten Untersuchung von Okada et al. (2019) wurde dieses Phänomen der verlagerten Intima und Media bei einem 6mm durchmessenden Gefäß beobachtet (s. Abbildung 15) und im Falle des Fusionsversagens mit postoperativer Blutung und dem Verlust von mehr als 500ml Blut auf dem Boden einer hypertensiven Entgleisung im Zuge der Extubation bei dem Patienten angeschuldigt, aufgrund der resultierenden Wandschwäche ursächlich für den Defekt zu sein.

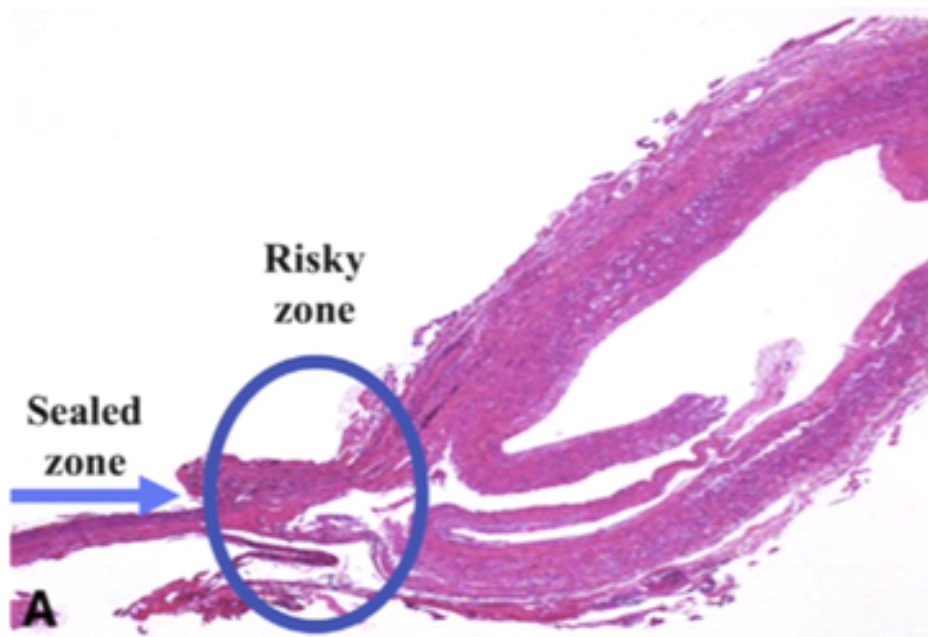


Abbildung 15: Versiegelungszone Pulmonalarterie nach Versiegelung mit LigaSure; Einstülpung der Media und Intima, dadurch im Übergang geschwächte Zone (Quelle: Okada et al. 2019)

Bei Venen der Lungenstrombahn hingegen fand sich kein derartiges Verhalten der Gefäßwände nach Gefäßverschluss, so dass histologisch passend ein gleichmäßiger Übergang gefunden wurde (s. Abbildung 16), ohne dass die Schichten der Wände separiert worden wären. Die Übergangszone konnte so wie in unserer Arbeit als Risikozone ausgemacht werden, in der bei Druckerhöhung mutmaßlich die niedrigste Widerstandskraft vorhanden ist und das Gefäß beim Bersten seinen Druckverlust beginnt.

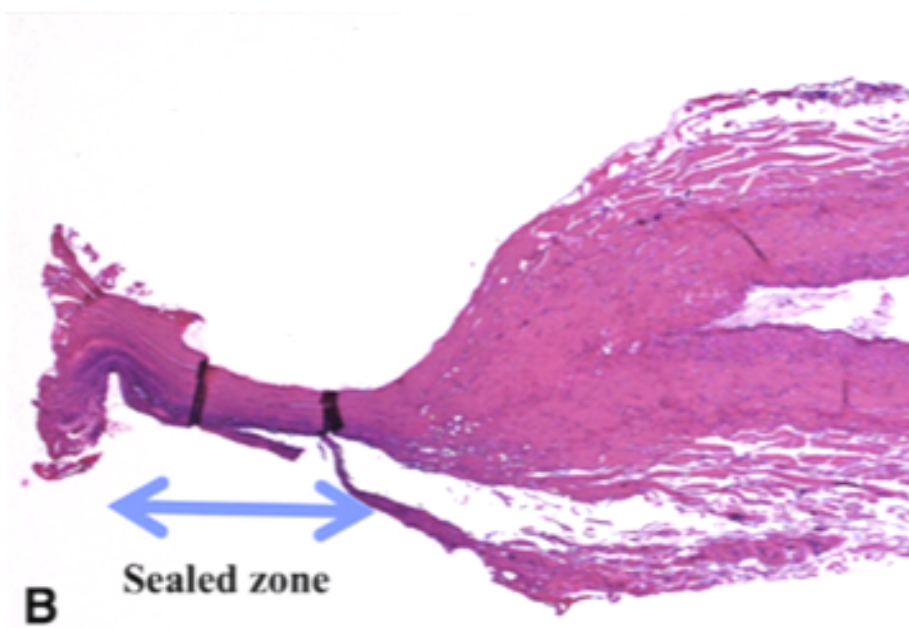


Abbildung 16: Versiegelungszone Pulmonalvene nach Versiegelung mit LigaSure; keine Einstülpung der Media oder Intima mit gleichmäßiger Fusionszone (Quelle: Okada et al. 2019)

Auf dem Hintergrund älterer und damit morbider werdenden Patientenguts stellt sich die Frage nach dem unerklärlichen Fusionsversagen in Einzelfällen trotz Einhaltung der Grenzen aus den Zulassungsanforderungen der Geräte. Chronische Erkrankungen z.B. aufgrund von Umweltfaktoren oder Ernährungsgewohnheiten wirken sich auf die Zusammensetzung von Gefäßwänden aus und könnten eine Erklärung darstellen. Zu diesem Komplex beschrieben Martin et al. (2013) exemplarisch in einem porcinen Modell, wie iatrogen verursachte Hypercholesterinämie zu typischen Arteriosklerose bedingten Veränderungen, wie Kalzifizierungen, fibrösen

Kappen, entzündlichen Wandverdickungen, Schaumzellbildung und Plaques in der Arterienwand führte. Diese erreichten jedoch nicht das Ausmaß, wie es in humanen Individuen nach entsprechender Raucheranamnese oder koronarer Herzerkrankung bekannt ist und verhinderten somit eine Annäherung der Wände im Versiegelungsablauf nicht. Die Autoren beschrieben bei den jungen Versuchstieren eine stets suffiziente, homogene Verschmelzungszone und keinen direkten negativen Einfluss der Arteriosklerose auf resultierende Berstdrücke und führten dies auf den verbliebenen Anteil elastischer Fasern zurück, die für die Fusion unerlässlich sind.

Zusammenfassend wird aus den oben genannten Veröffentlichungen deutlich, dass die Datenlage für suffiziente extrathorakale Gefäßversiegelung durchschnittlich effektivere Gefäßversiegelung aufzeigt. Die erreichten Berstdrücke an viszeralen Arterien liegen bei gleichem Durchmesser durchschnittlich wesentlich höher als im Gebiet der Arteria Pulmonalis; es konnte beschrieben werden, dass die wesentliche Ursache dafür in der Wandzusammensetzung mit erhöhtem Kollagenanteil in der Tunica media liegt, der bei Pulmonalarterien ähnlich zur Arteria splenica oder carotis hier geringer ausfällt.

5.2. Einordnung der eigenen Beobachtungen und Resultate

Zur Reduktion der Komplexität wurden verschiedene Untersuchungen an postoperativen humanen Präparaten nach Resektion oder aus Tiermodellen zur Analyse der Qualität der Gefäßversiegelung durchgeführt. Im Folgenden werden daher einige dieser Daten unter Angabe der eingesetzten Technik mit unseren Resultaten verglichen. Berstdruck-Untersuchungen an Ästen der Pulmonalarterie werden als adäquates Tool angesehen, um die Güte nach bipolarer Versiegelung oder Einsatz anderer Vessel sealing devices, wie Ultraschalldissektoren zu beschreiben und bilden deshalb die geeignete Referenzmethode.

Die Ergebnisse von der Arbeitsgruppe Lacin et al. (2007) zeigten im Schafmodell in vivo mit dem System LigaSure ernüchternde Hämorrhagieraten von 83% bei Arterien durchmessern größer 9mm mit teils seitlichen oder innerhalb der Versiegelungszone liegenden Defekten noch intraoperativ. Signifikant niedrigere Raten wurden bei kleineren Arterien dokumentiert. Demnach kam es bereits vor iatrogener Anhebung des pulmonalarteriellen Drucks durch Ephedrin-Infusion in einem Drittel der Fälle zu spontanen Lecks an den durchtrennten Ästen. Dies bestätigt die für die

Gerätezulassung gesetzte Grenze von maximal 7mm Durchmesser, bis zu der herstellerseitig ein sicherer Verschluss attestiert wird.

Der seitliche Hitzeeintrag in Gefäßrichtung macht sich besonders bei größeren Gefäßen bemerkbar, wie auch im Schweinemodell histologisch gut dokumentiert ist. So konnten Carbonell et al. (2003) wie auch wir signifikant abnehmende Berstdrücke mit zunehmendem Gefäßdurchmesser nach Versiegelung viszeraler Arterien nachweisen und histologisch einen seitlichen Hitzeschaden bei größeren Durchmessern bis 2,5mm seitlich der Fusionszone finden.

Tanaka et al. (2009) konnten mit Ultraschalltechnik (Harmonic Ace) nach Lobektomie an Schweinen bei Pulmonalarterien von 2-5mm Berstdrücke >100mmHg in 15/16 Fällen erreichen. In der klinischen Anwendung bei Patienten, dokumentiert in derselben Arbeit, wurden 43 pulmonalarterielle Äste versiegelt, wobei es in zwei Fällen zu prompten Undichtigkeiten kam, die noch intraoperativ limitiert werden konnten. Als Vorteil dieses Instrumentes wurde die gebogene Instrumentenspitze herausgehoben, jedoch auch neben den deutlich höheren Arbeitstemperaturen im Vergleich zu bipolaren Geräten ein Nachteil in der nicht konstanten Krafteinwirkung über die gesamte Branchenlänge verdächtig, die Blutungskomplikationen durch unzureichende Kompression an der Spitze bedingt zu haben, sobald mehrere Gefäße nach einer Aufzweigung gleichzeitig eingeschlossen wurden.

Wie aus eigenen Voruntersuchungen und vergleichenden Studien zu erwarten war, zeigten in unseren Versuchen alle Kontrollgruppen bei alleinigem Ligaturverschluss jeweils die höchsten Berstdrücke und damit die größte Sicherheit des Gefäßverschlusses mit deutlicher Überschreitung der physiologischen Sicherheitsspanne.

Insgesamt konnten wir jedoch auch bei kleineren Gefäßen allenfalls mit Ligaturverschluss ähnliche Druckfestigkeiten in den porcinen Präparaten erzielen, wie z.B. Tsunozuka et al. (2010) ex vivo an postoperativen humanen Präparaten mit Berstdrücken kleiner Pulmonalisäste durch singulären Verschluss mittels LigaSure publizierten: im Mittel <5mm mit $607 \pm 436,8$ mmHg und >5mm 447 ± 119 mmHg.

Der mittlere Berstdruck an Pulmonalarterien in einer Publikation von Lesser et al. (2013) unter dem Einsatz von LigaSure in vivo an 60 Präparaten nach Lobektomie erwachsener Patienten von 3-5mm um 315mmHg wurde deutlich überhöht von denen zur Kontrolle mit Ligaturverschluss mit 1345mmHg; die 6-8mm Äste erreichten Drücke von 156mmHg gegen 1007mmHg bei Ligatur. Auch hier fanden sich die

Wandschichten in oben beschriebener Weise eingestülpt ins angrenzende Lumen mit kurzstreckig allein fusionierter Adventitia (siehe Abbildung 17 unten).

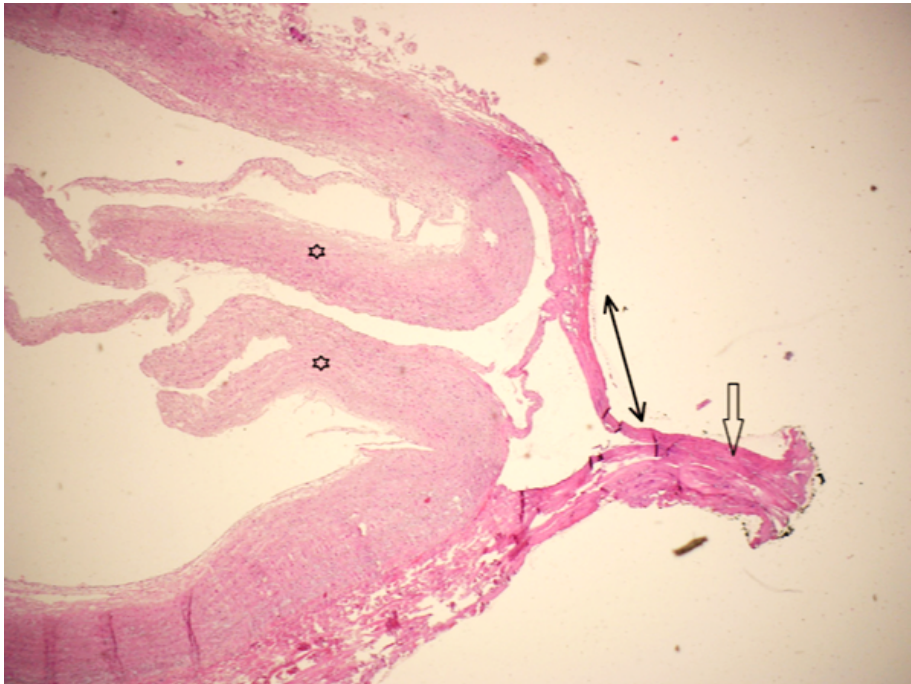


Abbildung 17: Histologische Untersuchung 100fach vergrößert, HE Färbung Inva-gination (Sternmarkierung), vulnerable Zone aus Adventitia (Doppelpfeil), Fusions-zone (Pfeil) {Quelle: Lesser et al. 2013}

Somit liegen die Druckbereiche über dem Dreifachen des mittleren pulmonalarteriellen Druckes, jedoch nur knapp an der historisch akzeptierten Höhe von mindes-tens 150mmHg und sind im Einzelfall aufgrund der Streuung deutlich darunter und damit für den regelhaften klinischen Einsatz unverlässlich. Nach Überlegungen der Autoren könnte die Konfiguration der Instrumentenspitze ursächlich sein für druck-bedingten Läsionen der Gefäße bereits vor Stromapplikation, so dass die haupt-sächlich für die Festigkeit verantwortlichen Schichten mit dem Großteil der elasti-schen Fasern luminal abgesichert werden und im Übergang von nativem Gefäß zur Denaturierung und Transformation in die typisch gelartig erscheinende, halbtrans-parente Fusionszone nicht zur Verfügung stehen.

Dies scheint nicht alleine durch den mechanischen Druck der Klemmen bei Schluss des Gerätes bedingt zu sein, sondern teils auch durch die Hitzeausbreitung wäh-rend des Versiegelungsprozesses. Auch nach unserer Beobachtung lief die thermi-sche Versiegelung nicht konstant ab; so waren makroskopisch bereits an den Rän-dern der Branchen spontane Vorwölbungen sichtbar, die mutmaßlich im Rahmen von spontanen Ausdehnungen von Gaseinschlüssen mit deutlichem Geräusch ex-

plosionsartig hervortraten. Bei Ligaturverschluss kommt es trotz oder gerade wegen der zirkulär wirkenden Kräfte ohne thermische Komponente nicht zu derartigen Phänomenen.

Ebenfalls mit LigaSure durchgeführte Dissektionen von Pulmonalisästen bei Lobektomiepräparaten (Yoshida et al. 2014) an 112 Patienten zeigten Berstdrücke von $600,0 \pm 436,8$ mmHg ($n = 44$) versus $1057,4 \pm 462,3$ mmHg mit Ligaturverschluss ($n = 53$) bei Arterien <5 mm Durchmesser.

In einer neueren Veröffentlichung derselben Arbeitsgruppe präsentierten die Autoren histologische Ergebnisse passend zu unseren (Yoshida et al. 2018). Je größer der Gefäßdurchmesser der Gefäße, um so eher kam es zu einer Invagination. Lateral der Versiegelungszone fanden sich jeweils hitzebedingte Nekrosen der Adventitia, so dass ein ausreichender Abstand zum Truncus pulmonalis unerlässlich erscheint, um zentrale Verletzungen zu vermeiden.

Toishi et al. (2014) verglichen nach Fusion von Arterien im Rahmen von Lobektomien bis 7mm durch VSD (EnSeal, LigaSure, Harmonic) die Berstdrücke kleinerer Durchmesser und fanden im Mittel bei <5 mm: 1218 ± 466 vs 351 ± 187 mmHg (Ligatur vs VSD). Auch hier wurde bei Durchmessern ≥ 5 mm eine typische Reduktion der Widerstände gefunden: 1044 ± 530 vs 254 ± 191 mmHg (Ligatur vs VSD). Sogar die größeren Durchmesser erreichten suffiziente Niveaus. Es traten in den Gruppenvergleichen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich post-operativer Komplikationen auf.

In unserem Tiermodell lagen die mittleren Berstdrücke somit schon in der Kontrollgruppe niedriger mit $515,7 \pm 39,65$ mmHg (1-6mm), $361,7 \pm 67,1$ mmHg (7-12mm) im Vergleich zu den Kontrollen der oben zitierten Studien humaner Daten.

Für unsere Gruppe mit Pulmonalarterien von >12 mm und Werten im Mittel bei $333,1 \pm 54,4$ mmHg lassen sich zur Zeit keine aufgeschlüsselten Referenzwerte finden.

Die hohen Berstdrücke aus den Versiegelungen mit LigaSure durch Tsunozuka et al. (2010) von 447mmHg bei >5 mm Gefäßen konnten wir bei einzelner Versiegelung mit 5mm Schaftdicke des Instrumentes und entsprechend kleinerer Instrumentenspitze in unserem Versuchsaufbau nicht erreichen. Bereits die schmalsten Arterien mit 1-6mm lagen mit Werten von $231,6 \pm 47,56$ nur halb so hoch auf dem Spektrum von Lesser et al. (2013) von 213,1mmHg (3-5mm Durchmesser). Ähnlich

zu dem Abfall dort auf 156mmHg im Diameter 6-8mm erreichten die Gefäße unserer mittleren Gruppe von 7-12mm nur die halbe Druckstufe mit $102,7 \pm 16,14$ mmHg.

Liberman et al. (2014) erhoben im Vergleich verschiedener Verfahren mit Enseal die niedrigsten Berstdrücke an PA mit im Mittel 133,7mmHg bei durchschnittlicher Größe von 8,25mm, wobei ein komplettes Versagen dokumentiert wurde. LigaSure zeigte sehr große Streuung der Werte bei Gefäßweiten von 1,8-14,5mm, was bei einem vollständigen Leck und einer frühzeitigen Undichtigkeit bei bereits 60mmHg im Mittel immerhin noch in einem Bereich von $214,7 \pm 170,2$ mmHg resultierte. Thunderbeat versiegelte die Äste verlässlich bei Diametern von 8,2mm im Mittel mit $847,9 \pm 682,5$ mmHg.

Das physiologische pulmonalarterielle Druckniveau wurde in unserer Gruppe der großen Gefäße >12mm mit $66,3 \pm 12,7$ mmHg ohne ausreichende Sicherheitsreserve übertroffen und die zentralen Arterien damit für eine klinische Anwendung unzureichend versiegelt.

Eine Verbesserung der Versiegelungsqualität konnten wir für alle Arteria pulmonalis Größen feststellen nach Einbringen einer zusätzlichen Fusionszone; lediglich bei den kleinsten Ästen mit dicht liegender Koagulationszone fiel der Anstieg des Berstdrucks nicht signifikant aus. Die größte Zunahme auf im Druckmittel von $162,3 \pm 35,8$ mmHg stellten wir an den zentralen Abschnitten mit einem Durchmesser >12mm fest und sehen eine Erklärung im schrittweisen Druckabfall durch die Einengung der proximal liegenden Koagulation.

Durch diese 2,4fache Steigerung der Nahtbelastbarkeit liegen erstmalig Ergebnisse mit ausreichender Versiegelungsqualität angenommen bei >150mmHg gemäß aktueller Literaturrecherche nach Einsatz eines VSD an der Arteria pulmonalis vor.

Aus den histologischen Untersuchungen ist ersichtlich, dass die beiden Fusionszonen derart konfluieren, dass eine Grenze zwischen ihnen nicht ausgemacht werden kann. Dies kommt dem Einsatz einer breiteren Arbeitsspitze gleich, die eine flächigere Versiegelung herbeiführt.

Bei unserem eingesetzten marSeal der 5mm Weite ist zudem zu berücksichtigen, dass die Dissektion der Gefäße stets mit der integrierten, zentral gelegenen Schneidklinge durchgeführt wurde. Genau genommen steht bei der singulären wie

bei der äußeren Gefäßnaht im zweifachen Verschluss somit nur die halbe Zone als Widerstand zur Verfügung; die periphere wird schließlich mit dem Präparat entfernt.

Eine doppelte Gefäßversiegelung im Abstand von 1,0cm im Vergleich zu einfacher Fusion konnte ebenso eine signifikante Verbesserung bewirken und so auch in den größten Arterienweiten, entsprechend dem Hauptstamm der Arteria pulmonalis mit >12mm einen ausreichend hohen Berstdruck mit $137,3 \pm 22,9$ mmHg erreichen, wobei die oben beschriebene Grenze von 150mmHg nicht in jedem Fall erreicht wurde.

Der Unterschied zur doppelten Versiegelung mit 0,5cm Abstand ($162,3 \pm 35,8$) war in dieser Gruppe nicht signifikant, wenn auch die Mittelwerte leicht niedriger. Eine schlüssige Erklärung fand sich nicht, zumal für die Gruppen der kleinen bis mittleren Gefäße von 1-12mm jeweils eine signifikante Erhöhung der Widerstände erhoben wurde. Die Berstdrücke steigerten sich im Mittel auf $308,5 \pm 44,53$ mmHg (1-6mm Durchmesser), was einer Zunahme um das 1,3fache bzw. $277,0 \pm 64,55$ mmHg (7-12mm Durchmesser) 2,7fache entspricht.

Wir beobachteten bei den doppelten Versiegelungen, unabhängig vom Abstand zwischen den Zonen, stets ein sequentielles Eröffnen zunächst der proximalen Zone und nach Aufdehnen des mittigen Areals auch der distalen Nahtreihe. Bei keinem Verschluss kam es zu einem Defekt entlang der Gefäßwand, sondern stets einer Wiedereröffnung der Koagulationszone. Wir sehen die Erklärung der gewonnenen Festigkeit der doppelten Versiegelung daher in einer stufenweisen Druckreduktion, die durch Wandannäherung und schrumpfungsbedingte Lumeneinengung hervorgerufen wird.

Zusammengefasst lassen die gemessenen Berstdrücke in unserem Modell den Rückschluss zu, dass die doppelte Gefäßversiegelung, wenn technisch möglich mit einem Abstand von 1,0cm durchgeführt werden sollte und damit für den klinischen Gebrauch als Alternative zur Ligatursicherung brauchbar wäre.

5.3. Diskussion des Modells mit Darlegung der Stärken und Schwächen

Die Übertragung von in vivo Situationen in reproduzierbare, d.h. konstante Bedingungen zur Untersuchung einzelner Variablen erfordert immer eine Vereinfachung und somit Reduktion von Einflussgrößen. Die Methode der Berstdruckbestimmung als Maß der initialen Dichtigkeit nach Gefäßverschluss ist ein erprobtes Verfahren, welches in einer Vielzahl von Spezies und Arterienarten publiziert wurde und eignet sich in dieser Hinsicht gut, die Fragestellung zu bearbeiten.

Um dem humanen Organismus möglichst nahe zu kommen, wurde in der vorliegenden Arbeit ein porcines ex vivo Modell gewählt, von dem bekannt ist, dass die makro- sowie mikroskopische Gefäßarchitektur und die daraus resultierende Physiologie größtmögliche Gemeinsamkeiten aufweist.

Positive Merkmale im Gegensatz zur humanen Anwendung beziehen sich auf den normierten Ablauf der Versuche und eingeschlossenen Präparate, wie es nur unter ex vivo Bedingungen im Labor zu erreichen ist. So konnten die Lungenpräparate eine große Ähnlichkeit aufweisen, da die Herkunft und Aufbereitung identisch gehalten wurde. Von der Schlachtung standardisierter Tiere hinsichtlich Rasse, Gewicht und Alter und somit vergleichbarer Größe des gesamten Herz-Lungenapparates über konstante Bedingungen bezüglich Transport und Lagerung bis hin zur Präparation einschließlich Auswahl der jeweiligen Pulmonalgefäße, konnte so als einzige Variable die definierte Größe des Gefäßdurchmessers isoliert werden.

Auch wenn die Ergebnisse und Interpretation der Untersuchungen als Anhaltspunkt herangezogen werden können – eine vollständige Übertragung der Modelldaten in die Wirklichkeit im Operationssaal bei humanen Patienten bedarf weiterer Voruntersuchungen, um der komplexeren Realität Rechnung zu tragen. So blieben z.B. venöse Gefäße gänzlich unberücksichtigt. Auch der freie Zugang zum Präparat im Vergleich zur Thorakoskopie ermöglichte eine optimale Konfiguration der Instrumentenspitze zu den Gefäßen, was besonders bei den großen Durchmessern zum Tragen kommt, sobald eine Branchenlänge zum Umfassen des gesamten Gefäßes nicht ausreicht und ein zweiter Koagulationsprozess notwendig wird.

In unseren Versuchen wurden lediglich junge, gesunde Tiere eingeschlossen, so dass systemische Erkrankungen, die die Gefäßbeschaffenheit beeinflussen, unbe-

rücksichtigt bleiben. Zu nennen sind hier z.B. Arteriosklerose bedingte Degenerationen mit konsekutiver Reduktion der Elastizität der Wände.

Auch wenn in den Gruppenvergleichen bereits durch die geringe Anzahl ($n = 12$) an Wiederholungen der Versuche signifikante Unterschiede herausgestellt werden konnten, bedarf es einer größeren Stichprobe vor klinischem Einsatz um die komplikationsarme Machbarkeit zu bestätigen.

5.3.1. Erwägungen zur Gefäßfüllung in und ex vivo

Ferner bedingt die Füllung des Gefäßbaumes mit Luft im Gegensatz zu vitalen, d.h. durchbluteten Verhältnissen Änderungen z.B. in der Kontamination der Branchen, dem Wärmeabtransport durch unterschiedliche Wärmeleitkoeffizienten sowie der seitlichen Leitfähigkeit mit aberrierenden Strömen. In der vereinfachten Laborsituation wird auf eine flüssige und damit visköse Füllung z.B. mit Blut zugunsten einfacher Raumluft, die ins System eingebracht wird, dieser Problematik nicht Rechnung getragen. Die höhere Wärmeaustauschfähigkeit von Flüssigkeiten sollte den seitlichen Hitzeeintrag und damit Schäden an der umliegenden Gefäßwand eher herabsetzen. Relevante Kollateralschäden zeigen sich jedoch histologisch in unserer Auswertung nicht, so dass die Unterschiede vernachlässigbar scheinen.

Auch eine physiologische Belastung der Fusionszone durch pulsatile Einwirkung des Blutdrucks bei fortgeleiteter Herzfrequenz der intravasalen Blutsäule wird durch manuell steigenden Druck mit Luft bis zum Erreichen des Berstdrucks in unserem Versuchsaufbau nicht berücksichtigt, kann aber sehr wohl, wie manche Untersucher anmerken, Einfluss nehmen (Lacin et al. 2006).

Auch ein kontinuierlich auf einem Niveau einwirkender intraluminaler Druck über längere Zeit beeinflusst u.U. die Gefäßnaht und führt zu Defekten; wir berücksichtigen dem Versuchsaufbau geschuldet keine konstante Drucksteigerung, da diese durch den eingesetzten Blasebalg, wenn auch vorsichtig ohne ruckartige Kompression, so doch diskontinuierlich erfolgte. Manche Arbeitsgruppen verwenden Salinlösung, die über eine Pumpe konstant zugeführt wird, was die Methoden uneinheitlich macht.

Intraoperativ sind die Perfusionsdrücke allein aufgrund der Seitenlagerung während VATS in den oberen Anteilen sehr niedrig und unterliegen nach Freigabe der Ventilation deutlichen Schwankungen. Während der Klemmphase nach Einschluss des Gewebes zwischen den Instrumentenbranchen wird auf der anderen Seite das Ge-

fäß ohnehin nicht perfundiert und zeigt somit von Anfang an eine höhere Impedanz, die im Verlauf des Versiegelungsprozesses regelmäßig zur Anpassung der Stromstärke herangezogen wird. Durch die hitzebedingte Evakuierung der Feuchtigkeit aus dem Gewebe und Denaturierung der Eiweiße wird der Gewebewiderstand weiter erhöht bis die adressierte Zielimpedanz erreicht ist und der Prozess durch den Generator automatisch gestoppt wird.

Ein feuchter OP Situs scheint laut Literaturvergleich keinen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis der Berstdrücke zu haben, weshalb die unblutigen und damit konstant trockenen Laborbedingungen bei uns keine systematische Änderung herbeigerufen haben sollten. Zumindest lässt sich dies aus den Daten von Tsunozuka et al. (2010) ableiten, die diesen Umstand berücksichtigten, indem sie eine Kohorte trocken und eine feucht examinierten und keine relevanten Abweichungen messen konnten.

5.3.2. Auswirkungen unterschiedlicher Branchendrücke

Eine mögliche Erklärung für Differenzen in den oben aufgeführten Studien sowie den Berstdruckniveaus unserer Arbeit liegt in der durch die Branchen ausgeübten Druckapplikation auf die Fusionszone, die intraluminale Flüssigkeit oder Gase evakuiert. Dies war Gegenstand einer Untersuchung unserer Arbeitsgruppe zur Beschreibung des Einflusses der Kompression auf die Berstdrücke nach bipolarer Gefäßversiegelung. Während, wie durch Mantke et al. (2011) nachgewiesen, bei kleinen Durchmessern unterhalb von 6mm kein wesentlicher Effekt durch Variation der Kompression auftritt, kommt es gerade bei den größeren Diametern zu offensichtlicher Verbesserung bei gesteigerter Kraft.

So konnten wir eine erhöhte Widerstandsfähigkeit bei zunehmender Kompression von 35 auf bis zu 55N besonders in den >12mm messenden Pulmonalarterien finden, die über die gesamte Gefäßbreite kontinuierlich Anwendung findet. Ein vorgeschaltetes Intervall von Kompression vor Beginn der bipolaren Versiegelung von 5 Sekunden konnte zusätzlich relevant die Berstdrücke erhöhen, während längeres Warten keinen Gewinn brachte (Kirschbaum et al. 2016).

Unter Berücksichtigung der genannten Vorarbeiten benutzen wir die herstellerseitig bei dem Instrument marSeal 5 angehobenen Branchendrücke von 70N fixiert mit dem optimierten Strommodus SealSafe G3. Aus Daten von Junginger (2011) sind allerdings auch negative Effekte eines hohen Druckes während der Koagulation

bekannt; demnach werden bei Druckerhöhung höhere Temperaturen zwischen den Branchen erreicht und die Siedetemperatur steigt bei normalem Luftdruck der Umgebung über 100°C an, so dass das Gewebewasser später verdampft, was die auch von uns beobachteten explosionsartigen Ausdehnungen durch überhitztem Wasserdampf erklären könnte und Gelegenheit zu weiteren Untersuchungen bietet.

5.3.3. Intraoperative Bestimmung von Gefäßdurchmessern

Die Messung der Arterienweite intraoperativ ist kein triviales Unterfangen. Im Vergleich zu Bestimmungen in Modellen kann ein digitales Messinstrument wie eine Schieblehre mit Mikrometerauflösung nicht zur Anwendung gebracht werden. Durch den insbesondere bei VATS veränderten Winkel der Optik und die Vergrößerung des Kamerasystems wird so in der Praxis in Studien häufig ein steriles, papierenes Lineal in den Situs eingeführt und gefäßnah positioniert. Dadurch ergibt sich eine vom Untersucher abhängige Unschärfe in der Einschätzung der Gefäße. Dieser kann lediglich durch postoperative histologische Untersuchungen begegnet werden, was jedoch naturgemäß zur intraoperativen prognostischen Einschätzung einer Fusionsqualität nicht herangezogen werden kann, geschweige denn zur Einhaltung der vom Hersteller und den Behörden zugelassenen Anwendungsbereiche.

Der Einsatz sterilisierbarer optischer oder mechanischer Instrumente zum exakten Erfassen hat sich ebenso wenig bewährt wie das Abschätzen anhand der Ausmaße der Instrumentenbranchen. Etliche Autoren bemerken, wie auch wir, eine Größendiskrepanz durch kollabierte Gefäße im Gegensatz zu durchflossenen in situ, was selbst eine retrospektive Einschätzung mit Messung extrakorporal noch am Operationstisch nach Extraktion des Präparates erschwert. Somit sind die Modelle häufig nicht vergleichbar, da zum Teil in den oben aufgeführten Arbeiten in vivo fusionierte Gefäße an entnommenen Präparaten gemessen wurden, während andere ex vivo nach exakter Messung die Versiegelungen herbeigeführt haben.

5.3.4. Anhaftungen an Instrumentenbranchen

Probleme, die bei der Anwendung von bipolarer Stromapplikation und im Weiteren allen thermisch vermittelten Dissektoren auftreten, werden von vielen Autoren in der störenden Anhaftung von biologischem Material gesehen, welches bei wiederholter Applikation ein geschmeidiges Öffnen der Instrumentenbranchen, ohne Verletzung der frisch fusionierten Gefäßwand hervorzurufen, verhindert.

Blutungsraten von 2-3%, die an Darmarterien (Marcello et al. 2006) oder intrahe-

patischen Gefäßen (Saiura et al. 2006) sogar bei kleineren Gefäßen als 7mm auftreten, sind in der Thorakoskopie nicht akzeptabel.

Unregelmäßigkeiten der Branchenoberflächen, wie Verschleiß nach wiederholter Anwendung, wirkt sich negativ durch vermehrte Anhaftungen der Gefäßwände auf die Nahtqualität nach bipolarer Versiegelung aus, wie mehrfach untersucht wurde (Richter et al. 2006).

Auf der anderen Seite gibt es neuere Daten zur Wiederverwendung von Vessel Sealing Devices außerhalb der Zulassung im Rahmen von Studien nach Wiederaufarbeitung von Einmalgeräten (LigaSure und Caiman), wobei nach 5 Zyklen (25 Anwendungen mit Reinigung und Sterilisationen) immer noch vertrauenswürdige Gefäßversiegelungen herbeigeführt werden konnten.

Das von uns benutzte wieder-verwendbare Gerät marSeal (herstellereits vorgesehen für maximal 50 Zyklen der Aufbereitung) zeigte dabei im Vergleich überlegene Berstdrücke in einem ex vivo Modell zur porcinen, renalen Fusion ohne relevante Qualitätsabnahme (Gardeweg et al. 2019).

5.3.5. Langzeit-Verlauf nach Versiegelung

Aussagen zu einer dauerhaft suffizienten Gefäßversiegelung, die auch nach Tagen unter Berücksichtigung möglicher biologischer Veränderungen wie z.B. immunologischer Prozesse durch Einwanderung von u.a. Makrophagen in vivo ausreichende Qualität aufweist, können aus unseren Experimenten nicht entnommen werden, da lediglich die initiale Dichtigkeit beschrieben wird.

Diesbezüglich scheint eine in vivo Untersuchung inklusive histologischer Gegenüberstellung zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Gefäßversiegelung unabdingbar, um potentielle Schwachstellen aufzudecken. Follow up Untersuchungen sind unerlässlich, um die frühen und späten Komplikationen in vivo zu erfassen; so gibt es nur wenig Publikationen zur Aufarbeitung der Versiegelungszonen im Intervall.

Yamada et al. (2016) konnten in einem Hundemodell nach 4 Wochen Überleben nach Versiegelung von Pulmonalarterien bei Lobektomien mit Enseal einen suffizienten Verschluss makro- wie mikroskopisch mit entsprechendem Heilungsprozess nachweisen, wobei die Tunica media der gegenüberliegenden Wände noch flächig verbunden erschien. Ob der Heilungsprozess an der Lunge also analog zu systemischen Arterien im darüber hinaus reichenden Verlauf abläuft, ist bislang nicht dokumentiert.

5.4. Ausblick

Die durch die oben aufgeführten Untersuchungen ermittelten Ergebnisse haben streng genommen nur Gültigkeit in dem geschilderten ex vivo Modell an Pulmonalarterien des Schweins. Vor einer Übertragung des Prinzips der doppelten Gefäßversiegelung in ein Lebedntier-Modell oder den Einsatz bei humanen Patienten müssen Geräteeinstellungen sowie Spezifikationen der Instrumente daraufhin in Vorversuchen getestet und optimiert werden.

Eine Anwendung in einem Tiermodell sollte den suffizienten Verschluss von Arterien, Venen und ebenso Lungengewebe und Bronchien adressieren. Insbesondere um Instrumentenwechsel auch in Hinblick auf zukünftige Anwendungen bei z.B. Roboter assistierten Eingriffen zu reduzieren, müssen Fusionen sämtlicher Lungenstrukturen ausreichend verlässlich sein.

Wir beobachteten, wie etliche Autoren vor uns, beim Verschluss größerer Gefäßdurchmesser eine Dissektion der Arterienwände mit Einstülpfen der Tunica intima und media ins Lumen, so dass die gesamte Festigkeit im Übergangsbereich von der Adventitia abhängig erschien. Dieser Umstand bedarf weiterer Untersuchungen und ggf. Anpassungen z.B. bezüglich der Branchenlänge und -breite sowie Geometrie des Profiles oder der Oberflächenbeschaffenheit der Instrumentenspitze sowie der Stromart und des Temperaturmanagements.

Auch die Art und Weise, wie der Druck über den Handgriff der Geräte auf die Gefäße einwirkt, fließt in das Ergebnis mit ein, so dass auch hier weitere Modifikationen denkbar sind. Neben Steigerungen des Anpressdrucks und der Stromstärke oder der Veränderung des vorgeschalteten Intervalls weniger Sekunden nach Klemmen des Gewebes vor Stromauslösung, könnte auch eine flächige Annäherung der Wände durch sequentielles Quetschen der benachbarten Regionen mittels der Instrumentenmäuler einen homogenen Übergang bewirken ohne ein Abscheren der inneren Schichten zu provozieren.

Unerlässlich scheinen Untersuchungen hinsichtlich der Entwicklung der Festigkeit in vivo. Sollten die Fusionszonen durch Zellinfiltration oder Remodellierung über die Zeit derartige Veränderungen erfahren, dass Schwankungen der Berstdrucke auftreten, könnte dies gerade bei großen Durchmessern zu späteren Hämorrhagien trotz initialer Dichtheit führen. Somit sind histologische wie praktische Berstdruck-Analysen ausstehend zur Beschreibung dieser Problematik.

5.5. Schlussfolgerung

Moderne, bipolare Gefäßversiegelung ist über die letzten Jahre durch Modifikation der Instrumente, Optimierung der Steuerungselektronik mit Entwicklung spezieller Stromarten in vielen chirurgischen Fächern eine nicht mehr wegzudenkende Technik in der breiten Anwendung geworden. Um die Limitationen weiter auszudehnen, wollten wir mit unserer Studie analysieren, ob zentrale Arterien des Lungenkreislaufs durch doppelte Versiegelung höhere Dichtigkeit erlangen und so einen zuverlässigen klinischen Einsatz erlauben. Die Untersuchung von Berstdrücken hat sich diesbezüglich bewährt und erschien uns in der reduzierten Modellumgebung die geeignete Methode zur Evaluation zu sein. Der Versuchsaufbau, der dieser Arbeit zugrunde liegt, führte zu typischen Ergebnissen nach Verwendung eines Electrothermal Bipolar Vessel Sealing Devices. So ließen sich mit dem Instrument marSeal®5mm und der Stromart SealSafe® G3 kleine Gefäßdurchmesser bis 7mm in jedem Fall sicher verschließen, während zentraler gelegene Abschnitte eine abnehmende Versiegelungsqualität zeigten.

Dies deckt sich mit der Erwartung aus einer Vielzahl von Publikationen, in denen ähnliche Modelle thermisch basierter Gefäßverschlüsse den Zusammenhang bestätigten und eine Abhängigkeit von Gefäßgröße und Wandbeschaffenheit, d.h. insbesondere dem Verhältnis von Kollagen/Elastin aufzeigten.

Die Resultate bilden eine Etappe auf dem Weg zur Übertragung in den klinischen Alltag, um zukünftig eine sichere und effiziente Hämostase auch im Bereich zentraler Gefäße der Lunge bereitstellen zu können. Beschrieben durch ausreichend hohe Berstdrücke, zeigte die doppelte bipolare, impedanzkontrollierte Versiegelung erstmalig ex vivo sichere Verschlussdrücke auch an den kaliberstarken Hauptästen der Arteria pulmonalis, wobei auf die optimale Konfiguration der Zonen noch eingegangen werden sollte.

Die beiden untersuchten Abstände von 0,5 und 1,0cm zwischen den Fusionen resultierten in jeweils signifikant erhöhten Berstdrücken im Vergleich zum einfachen Verschluss. Die differenzierte Betrachtung offenbarte klar höhere Werte in den Gefäßen bis 12mm Durchmesser für 1,0cm Abstand (1-6mm $308,5 \pm 44,53\text{mmHg}$; 7-12mm $277,0 \pm 64,55\text{mmHg}$) und zeigte eine tendenzielle Überlegenheit bei den Diametern $>12\text{mm}$ für die enger liegende Versiegelung von 0,5mm Abstand. Die absoluten Werte lagen somit im Mittel bei Arterien $>12\text{mm}$ in der letztgenannten Gruppe mit $162,3 \pm 35,8\text{mmHg}$ über der in der Literatur gefundenen Sicherheitschwelle von 150mmHg .

6. Zusammenfassung

Hintergrund: Vessel Sealing Devices eignen sich zum chirurgischen Gefäßverschluss und der anschließenden Dissektion. Durch bipolaren, impedanzkontrollierten Stromfluss kann unter Kompression zwischen Instrumentenbranchen eine thermisch basierte Fusion der Gewebeschichten herbeigeführt werden.

Bei den großen Arterien der Lungenstrombahn wird mit dieser Technik bislang keine zuverlässige Versiegelung erreicht. In dieser Untersuchung wird in einem porcinen ex vivo Modell beschrieben, ob das Einbringen einer zweiten Verschmelzungszone in unterschiedlichen Abständen die Festigkeit des Gefäßverschlusses an Pulmonalarterien, gemessen an Berstdrücken, auf ein zur klinischen Verwendung notwendiges Niveau anheben kann.

Methodik: Von frisch geschlachteten Schweinen wurde ein Herz-Lungenpräparat entnommen und die zentrale Pulmonalarterie von der Klappe mit ihren Ästen in den linken Flügel hinein präpariert. In den Hauptstamm wurde ein Druckaufnehmer eingebracht und sämtliche Abgänge luftdicht verschlossen. Die Gefäßdiameter wurden gruppiert (1-6mm, 7-12mm und >12mm) und als abhängige Variable die Art des Gefäßverschlusses (bipolare Versiegelung einfach und doppelt mit Abstand zwischen den Zonen von 0,5cm und 1cm) bestimmt, wobei eine Ligatur (Vicryl 3-0, Ethicon) zur Kontrolle diente. Die Gruppenstärke wurde nach Poweranalyse mit $n=12$ berechnet. Als Versiegelungssystem wurde marSeal® 5mm (Firma Gebrüder Martin GmbH & Co KG, Tuttlingen, Deutschland) mit konstanter Kompressionskraft von 70N im Instrumentenmaul unter Verwendung der Stromart SealSafe® G3 eingesetzt. Nach Annäherung der Branchen und sofortigem Start des Koagulationsprozesses lief der Prozess bis zur Abschaltung bei definiertem Gewebewiderstand automatisch ab. Zur Durchtrennung wurde die integrierte Schneidklinge verwendet. Über das digitale Manometer (GDH 200–13: Greisinger Electronics GmbH, Regensburg, Deutschland) konnte manuell der pneumatische Druck im Gefäßbaum bis zur Leckage der Naht gesteigert und der Berstdruck erhoben werden. Die gemessenen Werte wurden gemittelt und die Gruppen durch einen nichtparametrischen Test (Mann-Whitney U Test) verglichen. Die Analyse und Ausgabe der Ergebnisse erfolgte durch das Programm Graph Pad Prism (Version 6.0; La Jolla, California, United States). Signifikanz bestand bei $p < 0.05$. Zur Beurteilung der Versiegelungsqualität erfolgte exemplarisch die histologische Aufarbeitung verschiedener Fusionszonen.

Ergebnisse: Die höchsten mittleren Berstdrücke wurden jeweils in der Kontrollgruppe nach Ligatur erhoben und lagen nach Gefäßdurchmesser unterschieden bei $515,7 \pm 39,65\text{mbar}$ (1-6mm), $361,7 \pm 67,1\text{mbar}$ (7-12mm) und $333,1 \pm 54,4\text{mbar}$ (>12mm). Bei Durchmessern 1-6mm betragen die Werte nach bipolarer Versiegelung $231,6 \pm 47,56\text{mbar}$ (einfach), $259,5 \pm 21,1\text{mbar}$ (doppelt, 0,5cm) und $308,5 \pm 44,53\text{mbar}$ (doppelt, 1,0cm), was stets einer signifikanten Erhöhung gleichkam. Die Gefäßdiameter (7-12mm) zeigten ebenso signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit Berstdrücken von $102,7 \pm 16,14\text{mbar}$ (einfach), $180,3 \pm 52,15\text{mbar}$ (doppelt, 0,5cm) und $277,0 \pm 64,55\text{mbar}$ (doppelt, 1,0cm). Die zentralen Pulmonalarterien der Weiten >12mm waren bei doppelter Fusion signifikant dichter verschlossen mit mittleren Drücken von $162,3 \pm 35,8\text{mbar}$ (doppelt, 0,5cm) und $137,3 \pm 22,9\text{mbar}$ (doppelt, 1,0cm) im Vergleich zur einfachen Verschmelzung bei $66,3 \pm 12,7\text{mbar}$. Die Gruppen der doppelten Versiegelung unterschieden sich nicht signifikant. Histologisch wurden die thermische Denaturierung und Fusion der Gefäßwände dokumentiert. Bei der doppelten Fusion imponierte eine breiter konfluierende Zone der Koagulation aus beiden Applikationen ohne Auseinanderweichen der Gefäßwände im Zwischenraum. Bei den größeren Gefäßen kam es zu einer Abscherung der Tunica intima und media in das Lumen mit alleiniger Adaptation der Adventitia im Bereich des Überganges.

Schlussfolgerung: Die Auswertung unserer Berstdruck-Versuche an porcinen Pulmonalarterien belegt eine Steigerung der Verschlussgüte durch Einbringen einer zweiten Fusionszone an allen Gefäßdurchmessern gegenüber einer einfachen Versiegelung. Erstmals wird dadurch ex vivo ein sicherer operativer Verschluss sogar der zentralen Arterie der Lunge mit dieser modifizierten Methode erreichbar. Wenn technisch möglich, sollten Gefäße dazu mit einer Versiegelung im Abstand von 1,0cm versehen werden. Weitere Untersuchungen zur Übertragung der Model- lergebnisse in die klinische Praxis sind zu fordern.

7. Abstract

Background: In thoracic surgery branches of the pulmonary artery have to be divided and are closed with ligatures, sutures or staplers, usually in combination or performed twice. Until now advanced bipolar impedance controlled instruments fail regularly in larger vessels and can't reach burst pressure values compared to the mentioned methods. In this study we wanted to know if we can improve the bursting pressures especially in case of larger pulmonary arteries by double sealing.

Methods: Experiments were carried out on preparations of the left pulmonary artery extracted at the slaughterhouse. A pressure sensor was implanted at the central end to provide digital measurement of the pneumatic load on the vessel seal and thus establish bursting pressure in each case. Vessels were sealed with mar-Seal 5 (Gebrüder Martin GmbH & Co KG, Tuttlingen, Germany) and SealSafe G3 electric current. The vessels investigated were separated into three sizes: 1-6mm, 7-12mm and >12mm. The groups (n=12 in each) were investigated for each vessel size: ligature, single seal, double seals separated by gap of 0.5cm and double seals separated by gap of 1.0cm. Mean bursting pressure (mbar) was calculated for each group. Differences between groups were calculated with Mann–Whitney U test; differences with $p < 0.05$ were considered significant. In addition preparations of the vessels were analyzed histologically after hematoxylin and eosin staining.

Results: The ligated vessels in the 1-6mm group showed the highest bursting pressures (mean 515.7 ± 39.6 mbar). Mean bursting pressure in the single seal group was 231.6 ± 47.5 mbar. This was not significantly different from the group with double seals placed 0.5cm apart. However, bursting pressures were significantly higher in the group with double seals placed 1cm apart ($p < 0.001$). Mean value in this case was 308.5 ± 44.5 mbar. In the 7-12mm vessels, mean bursting pressure was highest with ligation at 361 ± 67.1 mbar but was significantly higher in both groups with double bipolar seals (180.3 ± 52.1 mbar with 0.5cm separation and 277.0 ± 64.5 mbar with 1cm separation) than in the single seal group (102.7 ± 16.1 mbar). In large vessels (>12 mm), mean bursting pressures were low (66.3 ± 12.7 mbar) with single seals but were significantly higher with double seals (162.3 ± 35.8 mbar [0.5cm separation] and 137.3 ± 22.9 mbar [1cm separation]).

Conclusions: In the ex vivo model of the pulmonary artery, double seals revealed significantly higher bursting pressures than single seals, even in those whose diameters larger than 12mm. If there is enough vessel length, the two seals should be placed 1cm apart.

8. Literaturverzeichnis

1. Albanese CT, Sydorak RM, Tsao K, Lee H. (2003) Thoracoscopic lobectomy for prenatally diagnosed lung lesions. *J Pediatr Surg* 38:553-5.
2. Asamura H, Suzuki K, Kondo H, Tsuchiya R. (2002) Mechanical vascular division in lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg*.21:879-82.
3. Bertolaccini L, Viti A, Cavallo A, Results of Li-Tho trial: (2014) a prospective randomized study on effectiveness of LigaSure® in lung resections. *Eur J Cardiothorac Surg* 4; 45:693-8
4. Bibi, S.; Alblawi, S.; Velchuru, V.; Thripuraneni, G.; Quinteros, F.; Coralic, J. et al. (2014): Sealing of vessels larger than 7 millimeters using Enseal in porcine aorta. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 18 (3)
5. Boffa DJ, Dhamija A, Kosinski AS, Kim AW, Detterbeck FC, Mitchell JD, et al. (2014) Fewer complications result from a video-assisted approach to anatomic resection of clinical stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*148:637-43
6. Bovie W et al. (1931) Electrosurgical Apparatus. US Patent 1,813,902
7. Cano I, Ant on-Pacheco JL, Garcia A, Rothenberg S. (2006) Video-assisted thoraco- scopic lobectomy in infants. *Eur J Cardiothorac Surg*. 29:997-1000.
8. Carbonell AM, Joels CS, Kercher KW, Matthews BD, Sing RF, Heniford BT. (2003) A comparison of laparoscopic bipolar vessel sealing devices in the hemostasis of small-, medium-, and large-sized arteries. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 13(6):377-80.
9. Ceviker N, Keskil S, Baykaner K A new coated bipolar coagulator (1998) *Acta Neurochir*. 140(6):619-20.
10. Chen RK, Chastagner MW, Geiger JD, Shih AJ. (2014) Bipolar Electrosurgical Vessel-Sealing Device with Compressive Force Monitoring. *ASME. J Biomech Eng*. 136(6):061001-061001-7. doi:10.1115/1.4027269.
11. Chen, R. K., Than, K. D., Wang, A. C., Park, P., & Shih, A. J. (2013). Comparison of thermal coagulation profiles for bipolar forceps with different cooling mechanisms in a porcine model of spinal surgery. *Surgical neurology international*, 4, 113
12. Cole K, Cole R. (1941) Dispersion and absorption in dielectrics. alternating current characteristics *J.Chem. Phys*. 9: 341–51.
13. Decaluwe H, Petersen RH, Hansen H, Piwkowski C, Augustin F, Brunelli A, Schmid T, Papagiannopoulos K, Moons J, Gossot D (2015) Major intraoperative complications during video-assisted thoracoscopic anatomical lung resections: an intention-to-treat analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 48(4):588-98
14. Drabkin, R.L. (1981) Some urgent problems in modern electrosurgery *Biomed Eng* 15: 79.
15. Dujovny M, Vas R, Osgood CP, Maroon JC, Janetta PJ (1975) Automatically irrigated bipolar forceps. *J Neurosurg*. 43(4):502-3.
16. Dujovny, M.: Automatically irrigated forceps. *J Neurosurg*, (1975) H 43, p.502–503.

17. Dunning J, Liberman M, Goudie E. (2018) VATS Pulmonary Artery Sealing: A Multi-Center Study. doi:10.25373/ctsnet.5822634.
18. Edelman, D.S., Unger, S.W. (1995) Bipolar Versus Monopolar Cautery Scissors for Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized, Prospective Study; *Surgical Laparoscopy & Endoscopy*, Vol.5, No.6, 459-62
19. Fratzl P., Holzapfel G. A. (2008) Collagen - Structure and Mechanics, Chapter 11 – Collagen in arterial walls: Biomechanical aspects; Springer Science&Business Media, p.285-324,
20. Gabriel S, Lau R W, Gabriel C. (1996) The dielectric properties of biological tissue: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz. *Phys. Med. Biol.* 41: 2251–69.
21. Gardeweg S, Bockstahler B, Duprè G (2019) Effect of multiple use and sterilization on sealing performance of bipolar vessel sealing devices. In: *PLoS ONE* 14(8):e0221488. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221488>
22. Gazala S, Hunt I, Valji A, Stewart K, Bedard ER. (2011) A method of assessing reasons for conversion during video-assisted thoracoscopic lobectomy. *Interact Cardio- vasc Thorac Surg.* 12:962-4.
23. Ginsberg RJ. (2000) video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer *World J Surg* 24:307–331.
24. Gnecci-Ruscione T, Rigo F. (2008) Normal Range for Pulmonary Artery Systolic Pressure. *JAMA.* 299(17):2022–2023.
25. Goudie E, Oliveira RL, Thiffault V, Jouquan A, Lafontaine E, Ferraro P, Liberman M. (2017) Phase 1 Trial Evaluating Safety of Pulmonary Artery Sealing With Ultrasonic Energy in VATS Lobectomy. *Ann Thorac Surg* 105(1):214-220.
26. Haag, R., Cushieri, A. (1993) Recent Advances in High-Frequency Electrosurgery: Development of Automated Systems. *Surg. Edinb.*, 38, 354-64
27. Herrnhiser, G., Kubat, A. Z. (1936) Systematische Anatomie der Lungengefäße *Anat. Entwickl. Gesch.* 105: 570.
28. Hoepfer MM, Ghofrani H-A, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S (2016) Pulmonary hypertension. *Dtsch Arztebl Int*; 113: 73–84.
29. Hsiao WT, Lin LH, Chiang HJ, Ou KL, Cheng HY J (2015) Biomedical electrosurgery devices containing nanostructure for minimally invasive surgery: reduction of thermal injury and acceleration of wound healing for liver cancer. *Mater Sci Mater Med.* 26(2):77.
30. Jouanna J; van der Eijk, P; Leiden; Boston: Brill, (2012) p.145
31. Junginger, SH; (2011) Untersuchung des Einflusses des Anpressdruckes und der Kontamination der Branchenoberfläche von bipolaren Zangen auf die Fusionsqualität bei thermischer Gewebefusion an Nierenarterien vom Hausschwein; Dissertationsschrift; Medizinische Fakultät der Eberhard Karls Universität zu Tübingen
32. Kandathil A, Chamarthy M. (2018) Pulmonary vascular anatomy & anatomical variants. *Cardiovasc Diagn Ther.* 8(3):201-207.

33. Kennedy J. S., Buysse S. P., Lawes K. R. (1999) Recent innovations in bipolar electrosurgery. *Min Invas Ther & Allied Technol* 8: 95–9 DOI: 10.3109/13645709909153141
34. Kennedy JS, Stranahan PL, Buysse SP, Ryan TP, Pearce JA, Thomsen S. (1995) Large vessel ligation using bipolar energy: a chronic animal study and histologic evaluation. Paper presented at: Seventh International Meeting of the Society for Minimally Invasive Therapy; Portland, Ore.
35. Kennedy, J., Stranahan, P., Taylor, K. (1998) High-burst-strength, feedback-controlled bipolar vessel sealing *Surg Endosc* 12: 876
36. Kim FJ, Chammas MF Jr, Gewehr E, Morihisa M, Caldas F, Hayacibara E, Baptistussi M, Meyer F, Martins AC. (2008) Temperature safety profile of laparoscopic devices: Harmonic ACE (ACE), Ligasure V (LV), and plasma trisector (PT). *Surg Endosc* 22:1464–1469.
37. Kirschbaum A, Kunz J, Steinfeldt T, Pehl A, Meyer C, Bartsch DK. (2014) Bipolar impedance-controlled sealing of the pulmonary artery with SealSafe G3 electric current: determination of bursting pressures in an ex vivo model. *J Surg Res* 192:611.
38. Kirschbaum A, Rüdell F, Pehl A, Bartsch DK. (2016) More compression improves sealing effect on larger pulmonary arteries *J Surg Res*. 201(1):202-7. DOI: 10.1016/j.jss.2015.09.031
39. Kisch, T., Liadaki, E., Kraemer, R., Mailaender, P., Brandenburger, M., Hellwig, V., & Stang, F. H. (2015) Electrocautery Devices With Feedback Mode and Teflon-Coated Blades Create Less Surgical Smoke for a Quality Improvement in the Operating Theater. *Medicine*, 94(27), e1104.
40. Kovács O, Szántó Z, Krasznai G, Herr G. (2009) Comparing bipolar electrothermal device and endostapler in endoscopic lung wedge resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 9(1):11-4
41. Kramme, Rüdiger; *Medizintechnik; Verfahren-Systeme-Informationsverarbeitung* 3.Auflage, 2006 S.519ff.
42. Lacin T, Batirel HF, Ozer K, Demirutku A, Ahiskali R, Yuksel M. (2007) Safety of a thermal vessel sealer on main pulmonary vessels. *Eur J Cardiothorac Surg*. 31: 482-5.
43. Lamberton, G.R.; Hsi, R.S.; Jin, D.H.; Lindler, T.U.; Jellison, F.C.; Baldwin, D.D. (2008): Prospective comparison of four laparoscopic vessel ligation devices. In: *Journal of endourology / Endourological Society* 22 (10), S. 2307–2312. DOI: 10.1089/end.2008.9715.
44. Langen, Sebastian (2013): *Entwicklung und Evaluierung eines laserbasierten Prozesses zur Fusion von Dickdarmgewebe*. Universität Ulm. Dissertation.
45. Latimer, C.A.; Nelson, M.; Moore, C.M.; Martin, K.E. (2014): Effect of collagen and elastin content on the burst pressure of human blood vessel seals formed with a bipolar tissue sealing system. In: *The Journal of surgical research* 186 (1), S. 73–80. DOI: 10.1016/j.jss.2013.08.003.

46. Lee B, Godfrey M, Vitale E, Hori H, Mattei MG, Sarfarazi M et al. (1991) Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. *Nature* 352:330–4.
47. Lesser T, Wolfram F, Boltze C. Sealing of pulmonary arteries with LigaSure: in vivo and ex vivo examinations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:1525-8.
48. Lesser TG, Wolfram F, Boltze C. (2013) Sealing of pulmonary arteries with LigaSure: in vivo and ex vivo examinations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 145:1525–8.
49. Li X, Borduin R, Chen RK, Li W. (2017) The Effect of Compression Force Uniformity on Bipolar Tissue Welding. *ASME. J. Manuf. Sci. Eng.* 139(5):054501-054501-5
50. Liberman M, Khereba M, Goudie E, Kazakov J, Thiffault V, Lafontaine E et al. (2014) Pilot study of pulmonary arterial branch sealing using energy devices in an ex vivo model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148:3219–23.
51. Liberman M, Khereba M, Nasir B, Goudie E, Danino A, Giot JP et al. (2015) Pulmonary artery sealing using the HARMONIC ACE+ shears for video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy. *Ann Thorac Surg* 100: 898–903.
52. Liberman M., Goudie E., Morse C., Hanna W., Evans N., Yasufuku K., Sampalis J., (2019) the VATS PA Study Working Group; Prospective, Multi-Center, International Phase 2 Trial Evaluating Ultrasonic Energy for Pulmonary Artery Branch Sealing in VATS Lobectomy; *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Vol 158, Issue 3, p647-972.
53. Liu, Y., Gao, Y., Zhang, H., Cheng, Y., Chang, R., Zhang, W. et al. (2016) Video-assisted versus conventional thoracotomy pneumonectomy: a comparison of perioperative outcomes and short-term measures of convalescence. *J Thorac Dis.* 8: 3537–3542
54. Mantke R, Halangk W, Habermann A, et al. Efficacy and safety of 5-mm-diameter bipolar and ultrasonic shears for cutting carotid arteries of the hybrid pig. *Surg Endosc* 2011; 25:577.
55. Marcello PW, Roberts PL, Rusin LC, Holubkov R, Schoetz DJ. (2006) Vascular pedicle ligation techniques during laparoscopic colectomy. A prospective randomized trial. *Surg Endosc* 20(2):263-9.
56. Martin K, Krugman K, Latimer C, Moore C. (2013) The impact of atherosclerosis and vascular collagen on energy-based vessel sealing. *J Surg Res.* 185(2):485-92.
57. Martin, K.; Krugman, K.; Latimer, C.; Moore, C. (2013): The impact of atherosclerosis and vascular collagen on energy-based vessel sealing. In: *The Journal of surgical research* 185 (2), S. 485–492. DOI: 10.1016/j.jss.2013.06.027.
58. Mikami T, Minamida Y, Koyanagi I, Houkin K. (2007) Novel bipolar forceps with protein repellence using gold-polytetrafluoroethylene composite film. *Neurosurgery.* 60(2 Suppl 1):ONS157-60; discussion ONS160-1.
59. Mikami T, Takahashi A, Hashi K, Gasa S, Houkin K (2004) Performance of bipolar forceps during coagulation and its dependence on the tip material: a quantitative experimental assay. *J Neurosurg.* 100(1):133-8.

60. Müller M; Watzka S; Expertise Thoraxchirurgie; Stuttgart: Thieme Verlag; 2016, p.105 ISBN: 978-3-13-175021-1
61. Nakayama H, Yamada K, Saito H, Oshita F, Ito H, Kameda Y et al. (2007) Sublobar resection for patients with peripheral small adenocarcinomas of the lung: surgical outcome is associated with features on computed tomographic imaging. *Ann Thorac Surg* 84:1675–9.
62. Nathanson, L.K., Nathanson, P.D., Cuschieri, A. (1991) Safety of vessel ligation in laparoscopic surgery. *Endoscopy* 23(4), 206-9
63. Nelson, M.T., Nakashima, M., Mulvihill, S.J. (1992) How secure are laparoscopically placed clips? An in vitro and in vivo study. *Arch Surg*, 127(6), 718-20
64. Newcomb, W.L.; Hope, W.W.; Schmelzer, T.M.; Heath, J.J.; Norton, H.J.; Lincourt, A.E. et al. (2009): Comparison of blood vessel sealing among new electrosurgical and ultrasonic devices. In: *Surgical Endoscopy* 23 (1), S. 90–96. DOI: 10.1007/s00464-008-9932-x.
65. Niemz M. H., *Laser-Tissue Interactions: Fundamentals and Applications (Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering)* S. 77 Springer Berlin Heidelberg; 3. Auflage, 2007
66. Okada M, Miyata Y, Takamochi K, Tsutani Y, Oh S, Suzuki K. (2019) Prospective feasibility study of sealing pulmonary vessels with energy in lung surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 157:388-95
67. Ou, K. L., Chu, J. S., Hosseinkhani, H., Chiou, J. F., & Yu, C. H. (2014). Biomedical nanostructured coating for minimally invasive surgery devices applications: Characterization, cell cytotoxicity evaluation and an animal study in rat. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*, 28(7), 2174-2188.
68. Park BJ. (2011) Is surgical morbidity decreased with minimally invasive lobectomy? *Cancer J.* 17:18-22.
69. Paul S, Sedrakyan A, Chiu YL, Nasar A, Port JL, Lee PC, et al. (2013) Outcomes after lobectomy using thoracoscopy vs thoracotomy: a comparative effectiveness analysis utilizing the Nationwide Inpatient Sample database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 43:813-7.
70. Produktkatalog KLS Martin group www.handke-medizintechnik.de/wp-content/uploads/2015/08/Prospekt_marSeal.pdf Stand des Abrufs: 22.10.2019
71. Prospective feasibility study of sealing pulmonary vessels with energy in lung surgery. (2019) *J Thorac Cardiovasc Surg.* 157:392
72. Richter S, Kollmar O, Neunhoeffler E, Schilling MK, Menger MD, Pistorius G. (2006) Differential response of arteries and veins to bipolar vessel sealing: evaluation of a novel reusable device. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.*
73. Richter S, Kollmar O, Schilling MK, Pistorius GA, Menger MD (2006) Efficacy and quality of vessel sealing: comparison of a reusable with a disposable device and effects of clamp surface geometry and structure. *Surg Endosc* 20:890–894
74. Saiura A, Yamamoto J, Koga R, Sakamoto Y, Kokudo N, Seki M, Yamaguchi T, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M. (2006) Usefulness of LigaSure for liver resection: analysis by randomized clinical trial. *Am J Surg* 192(1): 41-5.

75. Sakatani, K.; Ohtaki, M.; Morimoto, S.; Hashi, K. Isotonic mannitol and the prevention of local heat generation and tissue adherence to bipolar diathermy forceps tips during electrical coagulation. (1995):*J Neurosurg*, H. 82(4), S. 669–671.
76. Santini M, Vicidomini G, Baldi A, Gallo G, Laperuta P, Busiello L, Di Marino MP, Pastore V. (2006) Use of an electrothermal bipolar tissue sealing system in lung surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 29(2):226-30.
77. Santini M, Vicidomini G, Fiorello A, Laperuta P, Busiello L. (2008) Electrothermal bipolar tissue sealing systems in lung surgery. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. p.915
78. Schober R, Ulrich F, Sander T, Dürselen H, Hessel S. (1986) Laser-induced alteration of collagen substructure allows microsurgical tissue welding. *Science*. 13;232(4756):1421-2.
79. Schuchert MJ, Abbas G, Landreneau JP, Luketich JD, Landreneau RJ. (2012) Use of energy-based coagulative fusion technology and lung sealants during anatomic lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 144: S48–51.
80. Sha D, Connolly R, Schwaitzberg S, Levine A. (2001). The development of non-sticking, passively cooled electrosurgical instruments. In *Proc. of the IEEE 27th Ann. Northeast Bioengineering Conf.*, Storrs, CT, 108, 11–12
81. Shohet I, Rosenbaum I, Frand M, Duksin D, Engelberg S, Goodman RM. (2008) Cardiovascular complications in the Ehlers-Danlos syndrome with minimal external findings. *Clin Genet* 31:148–52.
82. Sigel B., Dunn M. R., (1965) The mechanism of blood vessel closure by high frequency electrocoagulation *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 121, 823-831,
83. Silver FH, Horvath I, Foran DJ. (2001) Viscoelasticity of the vessel wall: the role of collagen and elastic fibers. *Crit Rev Biomed Eng* 29:279–301.
84. Sindram D, Martin K, Meadows JP, Prabhu AS, Heath JJ, McKillop IH, Iannitti DA (2011) Collagen-elastin ratio predicts burst pressure of arterial seals created using a bipolar vessel sealing device in a porcine model. *Surg Endosc*. 25(8):2604-12.
85. Song C, Tang B, Campbell PA, Cuschieri A (2009) Thermal spread and heat absorbance differences between open and laparoscopic surgeries during energized dissections by electrosurgical instruments. *Surg Endosc* 23(11):2480–2487
86. Spornitz U. M., (1996) *Anatomie & Physiologie - Lehrbuch & Atlas*; Springer Verlag Berlin Heidelberg, p.46; 2.Aufl,
87. Stenquist BC, Holt PJ, Motley RJ. (2002) Computerized bipolar diathermy with scissors and forceps in cutaneous surgery. *Dermatol Surg*. 28(7):601-2.
88. Szwerc MF, Landreneau RJ, Santos RS, Keenan RJ, Murray GF.(2004) Minithoracotomy combined with mechanically stapled bronchial and vascular ligation for anatomical lung resection. *Ann Thorac Surg* 77:1904–10.
89. Tanaka T, Ueda K, Hayashi M and Hamano K. (2009) Clinical application of an ultrasonic scalpel to divide pulmonary vessels based on laboratory evidence. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*; 8: 615–618.

90. Tirabassi MV, Banever GT, Tashjian DB, Moriarty KP. (2004) Quantitation of lung sealing in the survival swine model. *J Pediatr Surg.* 39(3):387-90.
91. Toishi M, Yoshida K, Agatsuma H, Sakaizawa T, Eguchi T, Saito G, Hashizume M, Hamanaka K, Shiina T. (2014) Usefulness of vessel-sealing devices for ≤ 7 mm diameter vessels: a randomized controlled trial for human thoracoscopic lobectomy in primary lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 19(3):448-55.
92. Townsley MI. (2012) Structure and composition of pulmonary arteries, capillaries, and veins. *Compr Physiol.* 2(1):675-709. Figure 5
93. Tsunozuka Y, Waseda R, Yachi T. (2010) Electrothermal bipolar vessel sealing device LigaSure V for pulmonary artery ligation—burst pressure and clinical experiences in complete video-assisted thoracoscopic major lung resection for lung cancer. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 11: 229–33.
94. Tucker, R.D., Hollenhorst, M.J. (1993) Bipolar Electrosurgical Devices *End Surg*, 1, 110-3
95. Vannucci, F. and Gonzalez-Rivas, D. (2016) Is VATS lobectomy standard of care for operable non-small cell lung cancer? *Lung Cancer.* 100: 114–119
96. Villamizar NR, Darrabie MD, Burfeind WR, Petersen RP, Onaitis MW, Toloza E, et al. (2009) thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 138:419-25
97. Voegelé AC, Korvick DL, Gutierrez M, Clymer JW, Amaral JF. (2013) Perpendicular blood vessel seals are stronger than those made at an angle. *J Laparosc Adv Surg Tech A.* 23(8):669-72.
98. Voyles, C.R., Tucker, R.D. (1992) Education and Engineering Solutions for Potential Problems with Laparoscopic Monopolar Electrosurgery *Am J Surg*, 164, 57-62
99. Wagenpfeil, J., Schöllig, C., Mayer, V., Feuer, R., Nold, B., Neugebauer, A., Ederer, M., Rothmund, R., Krämer, B., Brucker, S., Enderle, M., Sawodny, O., Rex, J. (2016) In silico evaluation of geometry variations with respect to the thermal spread during coagulation of egg white using bipolar vessel sealing instruments. *Biomedical engineering online*, 15(1), 117
100. Wallwiener CW, Junginger SH, Zubke W, Brucker SY, Enderle MD, Neugebauer A, Schöfnisch B, Wallwiener M. (2014) Bipolar vessel sealing: instrument contamination and wear have little effect on seal quality and success in a porcine in vitro model. *Langenbecks Arch Surg.* 399(7):863-71.
101. Wallwiener, Christian; Rajab, W.; Taufiek, K.; Zubke, Wolfgang; Isaacson, Keith B.; Enderle, Markus et al. (2008) Thermal conduction, compression, and electrical current - an evaluation of major parameters of electrosurgical vessel sealing in a porcine in vitro model. In: *J Min Invas Gynecol*, H. 15(5), S. 605–610.
102. Watanabe A, Nakazawa J, Miyajima M, Harada R, Nakashima S, Mawatari T (2012) Thoracoscopic mediastinal lymph node dissection for lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 24:68–73.

103. Werner E, Gerabek, Bernhard D, Haage, Gundolf Keil, Wolfgang Wegner (Hrsg.): Enzyklopädie Medizingeschichte. De Gruyter, Berlin/ New York 2005, S. 730.
104. White RA, Kopchok G, Peng SK, Fujitani R, White G, Klein S, Uitto J. (1987) Laser vascular welding--how does it work? *Ann Vasc Surg.* 1(4):461-4.
105. Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, Hou DD, Mayo-Smith WW. (2004) CT pulmonary angiography: quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome - initial experience. *Radiology.* 230(3):831-5.
106. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. (2009) Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27:2553–62.
107. Yang, C.F., Yendamuri, S., Mayne, N.R., Battoo, A., Wang, H., Meyerhoff, R.R. et al. (2019) The role of thoracoscopic pneumonectomy in the management of non-small cell lung cancer: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 158: 252–264.e2
108. Yano M, Takao M, Fujinaga T, Arimura T, Fukail, Ota S, et al. (2013) Adverse event of pulmonary vascular stapling in thoracic surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 17:280-4.
109. Yao G, Zhang D, Geng D, Jiang X. (2018) Improving anti-adhesion performance of electrosurgical electrode assisted with ultrasonic vibration. *Ultrasonics.* 84:126-133. doi: 10.1016/j.ultras.2017.10.015.
110. Yoshida K, Toishi M, Eguchi T, Saito G, Shiina T, Kondo R et al. (2014) Feasibility of using a vessel sealing system in a human pulmonary lobectomy: a retrospective comparison of this procedure with or without a vessel sealing system. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 20(5):353-8.
111. Yoshida, K.; Toishi, M.; Eguchi, T.; Saito, G.; Shiina, T.; Kondo, R.; Amano, J. (2014): Feasibility of Using a Vessel Sealing System in a Human Pulmonary Lobectomy. A Retrospective Comparison of This Procedure with or without a Vessel Sealing System. In: *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 20 (5), S. 353–358. DOI: 10.5761/atcs.oa.13-00014.
112. Yoshiya T, Mimae T, Tsubokawa N, Sasada S, Tsutani Y, Kushitani K (2018) The differences in histological changes among pulmonary vessels divided with an energy device. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 27:372–8.
113. Zheng L, Wan J, Long Y, Fu H, Zheng J, Zhou Z. (2018) Effect of high-frequency electric field on the tissue sticking of minimally invasive electrosurgical devices. *R Soc Open Sci.* 5(7):180125

9. Anhang

Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrenden waren Damen und Herren in Marburg:

Albers, Bahr, Barth, Bartsch, Blieml, Burghardt, Bücking, Damanakis, Dietz, Eisoldt, Engenhardt-Cabillic, Feldmann, Fendrich, Geks, Göbert, Görg, Hegele, Hofmann, Holland, Hundt, Jäcker, Josephs, Jerrentrup, Kann, Kanngiesser, Karakas, Kill, Kim-Berger, Kirschbaum, Knöppel, Krämer, Kratz, Köhler, König, Kunsch, Kühne, Kühnert, Kwee, Langer, Leonhardt, Lukasewitz, Mahnken, Maier, Mand, Maschuw, Maurer, Meyer, Michl, Neubauer, Nikolaizik, Oberkircher, Obermayr, Peterlein, Plöger, Renke, Richter, Riera-Knorrenschild, Rolfes, Ruchholtz, Rüscher, Schlosser, Schlosshauer, Schneider, Seipelt, Seitz, Sevinc, Swaid, Steinkamp, Steinfeld, Waldmann, Wege-Rost, Wiese, Wißniowski, Vahdad, Visciani, Wagner, Wiese, Wolf, Wulf, Zemlin, Zentgraf, Ziring, Zovko

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Detlef K. Bartsch, dem Direktor der Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Marburg für die Möglichkeit, meine Promotion an seiner Klinik und im zugehörigen Labor durchzuführen.

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Prof. Dr. Andreas Kirschbaum für die Bereitstellung des Themas und die gute Betreuung mit praktischer Unterstützung während der Untersuchungen sowie Hilfe bei Auswertung und Erstellung der Dissertation sowie Publikation.