

**Aus der Klinik für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg**

**Vergleich zweier Flüssigkeitsbarrieren (Adept® versus Hyskon®) zur
Adhäsionsprophylaxe nach mikrochirurgischen Operationen am inneren
Genitale**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

**an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg**

**vorgelegt von Christiane Deus
aus Magdeburg
Magdeburg 2013**

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Deus, Christiane

Vergleich zweier Flüssigkeitsbarrieren (Adept® versus Hyskon®) zur Adhäsionsprophylaxe nach mikrochirurgischen Operationen am inneren Genitale. 2012, 88 Bl., 24 Abb., 3 Tab., 107 Ref.

Kurzreferat

Intraperitoneale Adhäsionen und ihre Folgeerkrankungen wie Dünndarmileus und Infertilität stellen eine immense Bürde für Mediziner und das Gesundheitssystem allgemein dar. Die Vermeidung von Adhäsionen nach operativen Eingriffen gewinnt daher immer weiter an Bedeutung.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte der Vergleich zweier Flüssigkeitsbarrieren zur Adhäsionsprophylaxe, Adept® (vierprozentige Icodextrinlösung) und Hyskon® (Dextran 70), im Hinblick auf ihre antiadhäsiven Eigenschaften, ihre Verträglichkeit und ihre intraperitoneale Verweildauer an insgesamt 45 Sterilitätspatientinnen. Im Rahmen der klinischen, prospektiven, randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass sich beide untersuchten Lösungen durch gute antiadhäsive Eigenschaften auszeichnen und hier als gleichwertig anzusehen sind. In Bezug auf die allgemeine Verträglichkeit sind Vorteile zu Gunsten der Icodextrinlösung Adept® erkennbar, da es nach Anwendung von Hyskon® zu signifikant stärker ausgeprägter Ödembildung, insbesondere im Bauchdecken- und Vulvabereich, gekommen war. Die Dextran 70 Lösung Hyskon® konnte deutlich länger relevante intraperitoneale Flüssigkeitsdepots aufrechterhalten.

In Anbetracht der hohen Inzidenz intraperitonealer Adhäsionen und der teils schwerwiegenden Folgen kommt der Vermeidung von Verwachsungen eine große Bedeutung zu. Zur Verwirklichung dieses Ziels nimmt die akribische Anwendung mikrochirurgischer Operationstechniken sowie die Verwendung antiadhäsiver Agenzien einen besonderen Stellenwert ein.

Schlüsselwörter

Intraperitoneale Adhäsionen

Postoperative Adhäsionen

Adhäsionsprophylaxe

Adept®

Icodextrin

Hyskon®

Dextran

Flüssigkeitsbarriere

Intraperitoneale Verweildauer

Gewichtsverlauf

Ödeme

Serielle Vaginalsonografie

Inhaltsverzeichnis

DOKUMENTATIONSBLATT	I
SCHLÜSSELWÖRTER	II
INHALTSVERZEICHNIS	III
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
1. EINLEITUNG	1
1.1. WAS SIND ADHÄSIONEN?	1
1.1.1. <i>Allgemeine Definitionen</i>	1
1.1.2. <i>Typ 1-Denovo Adhäsionen</i>	1
1.1.3. <i>Typ 2-Adhäsionsrezidive</i>	1
1.2. PATHOGENESE	2
1.3. KLASSIFIKATION	4
1.4. EPIDEMIOLOGIE	5
1.5. RISIKOFAKTOREN	5
1.5.1. <i>Voroperation</i>	5
1.5.2. <i>Entzündung</i>	6
1.6. KOMPLIKATIONEN	6
1.6.1. <i>Überblick</i>	6
1.6.2. <i>Enterotomie</i>	7
1.6.3. <i>Darmobstruktion</i>	7
1.6.4. <i>Infertilität</i>	8
1.6.5. <i>Schmerzen</i>	8
1.6.6. <i>Operationszeiten</i>	9
1.6.7. <i>Kosten</i>	10
1.7. DIAGNOSTIK	12
1.8. PRÄVENTION	12
1.8.1. <i>Überblick</i>	12
1.8.2. <i>Mikrochirurgische Operationstechniken</i>	12
1.8.3. <i>Das ideale antiadhäsive Agens</i>	13
1.8.4. <i>Antiinflammatorische Agenzien</i>	13
1.8.5. <i>Feste Barrieren</i>	14
1.8.5.1. <i>Übersicht</i>	14
1.8.5.2. <i>Oxidierter regenerierter Cellulose</i>	14

1.8.5.3. Polytetrafluoroethylen (Gore- Tex®, Preclude®).....	15
1.8.5.4. Hyaluronsäure.....	15
1.8.6. Flüssigkeitsbarrieren.....	16
1.8.6.1. Übersicht.....	16
1.8.6.2. Kristalloide Lösungen.....	16
1.8.6.3. Kolloide Lösungen.....	17
1.8.6.4. Icodextrin	17
2. PATIENTEN UND METHODEN	19
2.1. AUFBAU DER STUDIE	19
2.1.1. Zielsetzung.....	19
2.1.2. Primäre Prüfziele	19
2.1.3. Sekundäre Prüfziele.....	19
2.1.4. Einschlusskriterien	19
2.1.5. Ausschlusskriterien	20
2.2. DATENERHEBUNG.....	20
2.2.1. Screening.....	20
2.2.2. Scoring.....	21
2.2.3. Befundsanierung per laparotomiam.....	21
2.2.4. Visiten	22
2.2.5. Postoperative Ultraschallmessung	22
2.2.6. Abschlussuntersuchungen.....	25
2.3. ZUSAMMENSETZUNG DER FLÜSSIGKEITSBARRIEREN ZUR ADHÄSIONSPROPHYLAXE	27
2.3.1. Adept®.....	27
2.3.2. Hyskon®	28
2.4. GLEICHWERTIGKEIT VON 1000 ML ADEPT® UND 300 ML HYSKON®.....	29
2.5. SPEZIELLE UNTERSUCHUNGEN.....	30
2.6. STATISTISCHE AUSWERTUNG	30
2.6.1. Vorgehensweise	30
2.6.2. Statistische Methodik.....	31
3. ERGEBNISSE.....	32
3.1. ERSTELLUNG EINER FORMEL ZUR VOLUMENBERECHNUNG.....	32
3.2. GRUPPENSTATISTIK DER BEIDEN THERAPIEARME	34
3.2.1. Vergleich der Einflussgrößen.....	34
3.2.1.1. Alter.....	34
3.2.1.2. Körpergröße, Gewicht und Body Mass Index.....	35
3.2.1.3. Kinderwunschdauer	36
3.2.1.4. Hauptindikation	36

3.2.1.5. Ausgangsscores.....	37
3.2.2. <i>Vergleich der Zielgrößen</i>	39
3.2.2.1. Gewichtsverlauf.....	39
3.2.2.2. Intraperitoneale Volumina	40
3.2.2.3. Räumliche Verteilung	43
3.2.2.4. Invasive Volumenmessung	46
3.2.2.5. Endscores	47
3.2.2.6. Erfassung von Ödemen	49
4. DISKUSSION	56
4.1. METHODIK.....	56
4.1.1. <i>Scoring</i>	56
4.1.2. <i>Ultraschallmessungen</i>	57
4.1.3. <i>Kontrollaparoskopie</i>	57
4.1.4. <i>Erstellung einer Formel zur Volumenberechnung</i>	57
4.2. EINFLUSSGRÖßEN	58
4.3. ZIELGRÖßEN.....	59
4.3.1. <i>Gewichtsverlauf</i>	59
4.3.2. <i>Intraperitoneale Volumina</i>	59
4.3.3. <i>Endscores</i>	62
4.3.4. <i>Ödembildung</i>	63
4.4. GEGENÜBERSTELLUNG DER PRÜFMEDIKATIONEN UND KONKLUSION.....	64
4.5. AUSBLICK.....	66
5. ZUSAMMENFASSUNG	68
LITERATURVERZEICHNIS.....	70
DANKSAGUNG	79
ERKLÄRUNG	80
LEBENS LAUF	81

Abkürzungsverzeichnis

<i>ASRM</i>	<i>American Society for Reproductive Medicine</i>
<i>ARIEL</i>	<i>Adept Registry for Clinical Evaluation</i>
<i>BMI</i>	<i>Body Mass Index</i>
<i>CO₂</i>	<i>Kohlendioxid</i>
<i>mASRM-Score</i>	<i>modified American Society for Reproductive Medicine Score</i>
<i>MRT</i>	<i>Magnetresonanztomografie</i>
<i>NSAR</i>	<i>nicht-steroidale Antirheumatika</i>
<i>PAI</i>	<i>Plasminogen Activator Inhibitor</i>
<i>SCAR</i>	<i>Surgical and Clinical Adhesion Research</i>
<i>TGF-α</i>	<i>Transforming Growth Factor alpha</i>
<i>TGF-β</i>	<i>Transforming Growth Factor beta</i>
<i>TGF-β1</i>	<i>Transforming Growth Factor beta 1</i>
<i>TNF- α</i>	<i>Tumornekrosefaktor alpha</i>
<i>t-PA</i>	<i>Tissue Plasminogen Activator</i>
<i>VEGF</i>	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
<i>β-HMG-CoA Reduktase</i>	<i>β-Hydroxy-β-Methylglutaryl Coenzym A-Reduktase</i>

1. Einleitung

1.1. Was sind Adhäsionen?

1.1.1. Allgemeine Definitionen

Unter dem Begriff Adhäsionen (lateinisch „adhaesio“= das Anhaften) versteht man in der Medizin anatomische Verbindungen zwischen Oberflächen, zwischen denen normalerweise keine Verbindungen existieren [1].

Dabei können Adhäsionen sowohl kongenital als auch erworben sein. Kongenitale Adhäsionen bestehen bereits von Geburt an und entstehen durch abnormale embryonale Entwicklung der Peritonealhöhle [2]. Erworbenene Adhäsionen können ebenfalls unterschiedlicher Genese sein, man unterscheidet entzündungsbedingte von operativ bedingten peritonealen Adhäsionen [2].

Die vorliegende Arbeit wird sich ausschließlich mit erworbenen Adhäsionen und deren Prävention auseinandersetzen.

1.1.2. Typ 1-Denovo Adhäsionen

Unter diesem Begriff versteht man Adhäsionen, die sich an anatomischen Strukturen ausbilden, an denen bisher keine Adhäsionen vorhanden waren.

Denovo Adhäsionen werden in zwei verschiedene Untergruppen eingeteilt: denovo Adhäsionen an Stellen, an denen kein operativer Eingriff vorgenommen wurde (Typ 1A), sowie andererseits denovo Adhäsionen vom Typ 1B. Dieser entspricht neu ausgebildeten Adhäsionen an anatomischen Strukturen, an denen eine operative Prozedur durchgeführt worden ist [3].

1.1.3. Typ 2-Adhäsionsrezidive

Auch hier wird eine weitere Unterteilung in zwei Subgruppen vorgenommen. Adhäsionsrezidive vom Typ 2A beschreiben Rezidive von Verwachsungen an Organen, an denen außer einer Adhäsioolyse keine weitere Intervention erfolgt ist. Wenn sich allerdings nach Adhäsioolyse und einem sich anschließenden operativen Eingriff an einem bestimmten Organ erneut Adhäsionen ausbilden, wird dies als Adhäsionsrezidiv vom Typ 2B klassifiziert [3].

1.2. Pathogenese

Am Anfang der Entstehung erworbener Adhäsionen steht stets ein Trauma des Peritoneums. Das Peritoneum besteht aus einschichtigem Plattenepithel (dem Mesothel), die Epithelzellen sind nur lose miteinander verbunden, deshalb ist die peritoneale Oberfläche äußerst fragil und für Traumatismen sehr anfällig [4]. Schon leichte Berührungen oder Austrocknen des Gewebes können die empfindliche Oberfläche des Peritoneums schädigen [5, 6].

Innerhalb von 12 Stunden nach Verletzung des Peritoneums kommt es zu einer lokalen Entzündungsreaktion, dabei wandern Entzündungszellen (polymorphkernige Neutrophile, Monozyten und Eosinophile) in das verletzte Gebiet ein. Diese setzen nun verstärkt Entzündungsmediatoren wie Histamin, Prostaglandine und Zytokine, insbesondere Interleukin-1, Interleukin-6 und TNF- α frei, was zu einer verstärkten Gefäßpermeabilität führt. Dadurch entsteht ein fibrinöses Exsudat, welches nun die traumatisierte Oberfläche des Peritoneums benetzt [6–8].

Nach circa 24 Stunden sind vermehrt Makrophagen in der Fibrinmatrix nachweisbar, die bis 48 Stunden nach entsprechender Schädigung eine geschlossene Schicht an der Oberfläche, gestützt vom Fibringerüst, bilden [6, 7]. Die Oberfläche der Fibrinmatrix ist sehr klebrig, so dass es nun verstärkt zum Aneinanderhaften der geschädigten Oberfläche mit nicht verletzten Strukturen oder aber wahrscheinlicher mit anderen lädierten Oberflächen kommt [9].

Ab dem dritten postoperativen Tag kommt es zur Migration von mesenchymalen Stammzellen an die verletzten Oberflächen, dort lagern sie sich inselförmig ein und beginnen zu proliferieren. Außerdem werden vermehrt Substanzen wie t-PA (tissue plasminogen activator), PAI (plasminogen activator inhibitor), Zytokin TNF- α , Prostaglandin E₂, Kollagenasen, Elastasen, TGF- α und TGF- β (transforming growth factors) freigesetzt [10, 11].

Nun entscheidet sich, ob dauerhafte intraperitoneale Adhäsionen entstehen oder ob es zur Auflösung des Fibrinnetzes mit adhäsionsfreier Ausheilung kommt. Bei einer normal ablaufenden peritonealen Wundheilung erfolgt die Konversion von Plasminogen zu Plasmin (katalysiert durch aus dem Mesothel freigesetztes t-PA), diese Vorgänge beginnen am dritten Tag nach der peritonealen Schädigung und erreichen bis zum achten Tag ihre maximale Aktivität [12]. Es resultiert eine vollständige Lyse des gebildeten Fibrinnetzes.

Ist die Aktivität des fibrinolytischen Systems allerdings herabgesetzt, erfolgt die weitere Organisation des Fibrinpfropfes. Dazu gehören die Quervernetzung des Fibrins sowie eine Infiltration mit Fibroblasten. Diese Fibroblasten proliferieren und beginnen Kollagen zu sezernieren. So beginnt am vierten Tag die Ausbildung von permanenten Adhäsionen [13].

Gleichzeitig kommt es zur Ausschüttung von Angiogenesefaktoren wie VEGF (vascular endothelial growth factor) und somit durch Proliferation von Endothelzellen zur Einsprossung von Blutgefäßen [13].

Nach sieben Tagen sind Fibroblasten und Kollagen Hauptbestandteile in den entstandenen Gewebsbrücken, die sich noch über mehrere Monate nach dem entstandenen Trauma hinaus verfestigen können [6].

Entscheidend für die Entstehung von intraperitonealen Adhäsionen ist allerdings eine unzureichende Fibrinolyse, denn es wird vermutet, dass bei Vorliegen von intraperitonealen Adhäsionen die Fibrinolyseaktivität stark herabgesetzt ist. Dies kann unterschiedliche Ursachen haben.

Holmdahl et al. wiesen 1998 nach, dass eine verminderte Konzentration des tissue plasminogen activator (t-PA) während eines operativen Eingriffes eine verminderte fibrinolytische Aktivität zur Folge haben kann und somit die Entstehung von Adhäsionen begünstigen könnte. Da t-PA vorwiegend vom Mesothel freigesetzt wird, hat eine Schädigung desselben z. B. durch Abrasion oder Ischämie eine verminderte Freisetzung von t-PA zur Folge [14].

Eine weitere mögliche Ursache für eine verminderte fibrinolytische Aktivität ist eine erhöhte Konzentration eines antifibrinolytisch wirksamen Moleküls, wie z. B. PAI [4, 15, 16]. Untersuchungen von Ivarson zeigen individuell unterschiedliche Konzentrationen von PAI [17]. Andere Analysen vermuten Eingriffe in das fibrinolytische System durch Moleküle wie TGF- β 1 [16, 18, 19].

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass unterschiedliche fibrinolytische Aktivitäten in differenten Organen vorzufinden sind. So beschrieb Albrechtsen eine vierfach höhere fibrinolytische Aktivität von uterinem Gewebe im Vergleich zu Ovarialgewebe [20]. Dies könnte ein Grund sein, warum nach Eingriffen am Ovar weitaus häufiger postoperative Adhäsionen beschrieben werden als nach Operationen an anderen Organen der Bauchhöhle.

1.3. Klassifikation

Trotz der großen medizinischen und finanziellen Bedeutung von intraperitonealen Adhäsionen existiert bisher keine einheitliche und allgemein anerkannte Klassifikation. DiZerega [21] stellte im Jahr 2000 die bereits bestehenden Klassifizierungssysteme gegenüber und kam schließlich zu dem Entschluss, dass die Parameter „Adhäsionstyp“, „Ausdehnung“ und „Lokalisation“ eine Verwachsung charakterisieren und deshalb in einer Klassifizierung enthalten sein sollten.

Für den Adhäsionstyp wird folgende Einteilung (Abb. 1) vorgeschlagen:

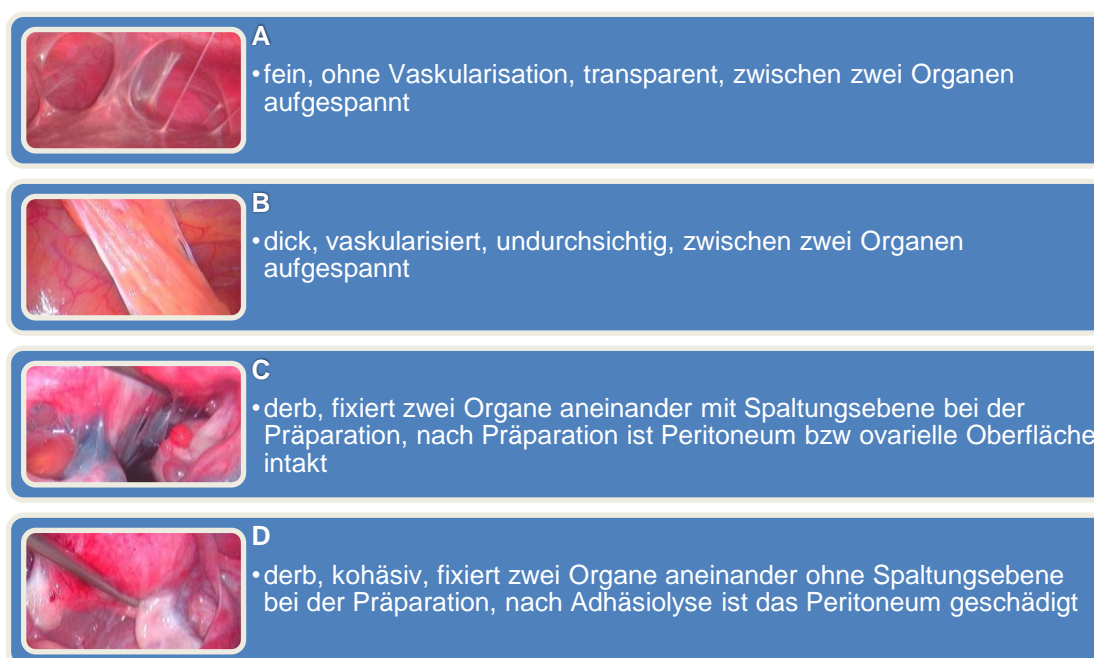


Abb. 1: Klassifizierung des Adhäsionstyps

Dargestellt sind die verschiedenen Kriterien, nach denen eine Unterscheidung des Adhäsionstyps erfolgt.

Zur Evaluation der Ausdehnung der Adhäsionen wird eine Einteilung in „weniger als ein Drittel des Organs umfassend“, „zwischen einem Drittel und zwei Dritteln des Organs“ und „mehr als zwei Drittel des Organs sind adhären“ bevorzugt.

In Bezug auf die Lokalisation wird für klinische Studien die Evaluation von anteriorem Peritoneum, Dünndarm, Uterusvorderwand, Uterushinterwand, Omentum, Colon, Rektosigmoid, Douglasraum (anterior und posterior), rechte Beckenwand, linke Beckenwand, rechtes und linkes Ovar sowie rechter und linker Tube empfohlen [21].

1.4. Epidemiologie

Valide epidemiologische Daten in Bezug auf postoperative Adhäsionen sind rar, da einerseits verschiedene Definitionen und andererseits keine einheitlich anerkannte Klassifikation existieren.

Es herrscht allerdings Übereinstimmung darüber, dass postoperative Adhäsionen eine hohe Morbidität und ebenso hohe Kosten für das Gesundheitssystem verursachen.

Erste Angaben bezüglich der Inzidenz von Adhäsionen und deren Relation zu intraabdominalen chirurgischen Eingriffen konnte von Weibel 1973 durch eine post mortem Untersuchung an 752 Leichnamen gewonnen werden. Darin zeigt sich eine Inzidenz von 67 % bei Personen, die sich mindestens einem abdominalchirurgischen Eingriff unterzogen hatten, während nur 28 % der Leichname ohne anamnestische Operation intraabdominale Adhäsionen aufwiesen, die somit inflammatorisch oder kongenital bedingt waren [22].

Später zeigten prospektive Untersuchungen eine Inzidenz von 93 % bei Patienten, die mindestens einmal operiert worden sind, während nur 10,4 % der untersuchten Patienten ohne Voroperation intraabdominale Adhäsionen aufwiesen [23].

Untersuchungen der Operative Laparoscopy Study Group berichten sogar von einer Inzidenz von 97 % nach laparoskopischen gynäkologischen Eingriffen [24].

1.5. Risikofaktoren

1.5.1. Voroperation

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von Adhäsionen ist ein abdominalchirurgischer Eingriff in der Eigenanamnese [23].

Dabei herrscht Unklarheit darüber, ob es zu unterschiedlich stark ausgeprägten Adhäsionen in Abhängigkeit von der Art des abdominalchirurgischen Eingriffs, d.h. laparoskopisch bzw. offen, kommt. Die fortschreitende Etablierung laparoskopischer Operationstechniken war mit großen Hoffnungen im Hinblick auf geringere Adhäsionsraten verbunden, jedoch konnte diese Annahme bis heute nicht eindeutig bestätigt werden. Verschiedene Studien verweisen auf niedrigere Raten postoperativer Adhäsionen nach laparoskopischen Eingriffen [25, 26], andere hingegen sprechen von geringer Ausbildung postoperativer Adhäsionen nach

Laparotomie [27]. Weiterhin existieren auch Studien, die keine Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit von Adhäsionen zwischen der operativen Laparoskopie und der Laparotomie feststellen konnten [28]. Eine umfangreiche Literaturrecherche von Gutt aus dem Jahr 2003 konnte insgesamt eine Überlegenheit von laparoskopischen Eingriffen gegenüber offenen Operationen feststellen [29].

Es herrscht jedoch relatives Übereinstimmen darüber, dass nach laparoskopischen Eingriffen das Risiko für die Entstehung von denovo Adhäsionen des Typs 1a reduziert ist [27, 30, 31].

Allerdings wird die Rate der Adhäsionsbildung auch von der Lokalisation des primären Eingriffes beeinflusst. So erhöht ein operativer Eingriff unterhalb des Mesocolon transversum das Risiko für die Entstehung postoperativer Adhäsionen und damit auch deren Folgen [23, 32, 33]. Des Weiteren sind gynäkologische Eingriffe mit starker Adhäsionsbildung assoziiert [34, 35].

1.5.2. Entzündung

Bezüglich der Ausbildung von intraperitonealen Adhäsionen nach Infektionen wird für Appendizitis, Divertikulitis sowie aufsteigende gynäkologische Infektionen ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von intraperitonealen Adhäsionen angegeben. Ein geringeres Risiko besteht dagegen für die lokale Enteritis, Colitis bzw. Tuberkulose [30].

1.6. Komplikationen

1.6.1. Überblick

Die Folgen intraperitonealer Adhäsionen sind erhöhte Morbidität, verminderte Lebensqualität, unter Umständen Schmerzen, kompliziertere nachfolgende Eingriffe, gelegentlich auch Todesfälle, sowie erhöhte Kosten für das Gesundheitssystem.

Dabei ist es unmöglich, das wahre Ausmaß von adhäsionsbedingten Komplikationen abzuschätzen, da sich diese oftmals erst Jahre oder Jahrzehnte nach dem ursprünglichen Eingriff manifestieren und deshalb meist in anderen Kliniken oder Klinikabteilungen behandelt werden [35, 36].

1.6.2. Enterotomie

Die versehentliche Enterotomie während der Adhäsiolyse ist eine häufige Komplikation intraperitonealer Adhäsionen. So liegt die Enterotomierate nach vorausgegangener Laparotomie bei ca. 20 % [37, 38]. Darmperforationen sind weiterhin mit einem stark erhöhten Risiko für Wundinfektionen inklusive Sepsis, Anastomoseninsuffizienzen, Darmobstruktionen, Blutungen, der Notwendigkeit parenteraler Ernährung sowie Verlegung auf die Intensivstation und längeren Krankenhausaufenthalten verbunden [37, 38]. Patientenalter und Anzahl der vorangegangenen Laparotomien sind dabei als Risikofaktoren anzusehen [37].

Laut Swank et al. besteht ein Risiko für Darmperforationen während laparoskopischer Adhäsiolyse von 10 % bis 25 % [39].

1.6.3. Darmobstruktion

Darmobstruktion und Ileus gehören zu den schwerwiegendsten Folgen von intraperitonealen Adhäsionen. In der westlichen Welt liegen ca. 40 % aller Darmobstruktionen intraperitoneale Adhäsionen zu Grunde, betrachtet man lediglich Dünndarmobstruktionen, so sind Adhäsionen sogar für 60 % bis 70 % der Fälle verantwortlich [40]. Dabei sind es hauptsächlich postoperative Adhäsionen, die symptomatische Darmobstruktionen verursachen und weniger angeborene bzw. inflammatorisch bedingte Adhäsionen [23].

Es ist anzunehmen, dass ca. 3 % aller Patienten, die sich einer Laparotomie unterzogen haben, zu einem späteren Zeitpunkt eine Darmobstruktion entwickeln werden [40].

Die Zeitspanne zwischen dem ursprünglichen Eingriff bis zum Auftreten von Darmobstruktionen ist dabei sehr variabel. Gelegentlich können Darmobstruktionen auf operative Eingriffe zurückgeführt werden, die bereits Jahre oder Jahrzehnte zurückliegen. Jedoch sind dazu wenig valide Daten verfügbar. Zeitnahe Darmobstruktionen nach Laparotomie sind häufig. Stewart et al. berichten von einer Inzidenz der frühen Darmobstruktion von 0,69 % innerhalb der ersten vier Wochen nach Laparotomie [41]. Dabei waren 92 % adhäsionsbedingt. Ähnliche Ergebnisse konnte Menzies 1990 bei der prospektiven Untersuchung von 2708 Laparotomien gewinnen: 0,52 % der Patienten entwickelten innerhalb der ersten vier Wochen post interventionem einen Ileus. Innerhalb eines Jahres waren es 0,96 % [23].

Dabei ist zu bedenken, dass die Mortalität des Ileus auch heute noch mit bis zu 10 % anzugeben ist [42].

1.6.4. Infertilität

Intraperitoneale Adhäsionen können als Folge von operativen Eingriffen, Endometriose, entzündlichen Erkrankungen des weiblichen Beckens (pelvic inflammatory disease) oder auch peritonealen Infektionen der Grund für ungewollte Kinderlosigkeit sein.

Dabei sind verschiedene Mechanismen für die eingeschränkte Fertilität der betroffenen Frauen mit Adhäsionen verantwortlich. Dazu gehören Einschluss der Eileiter und damit verminderte Mobilität und Störungen der tuboovariellen Interaktion, periphere Tubenverschlüsse infolge vorangehender entzündlicher Geschehnisse mit Behinderung der Aufnahme der Eizelle durch den Fimbrientrichter, Fixierung des Uterus in einer abnormen Position sowie Störung der Ovulation durch Einschluss des Ovars [43]. Hier können schon dünne Adhäsionssegel vom Grad 1 (siehe oben) die physiologische Lage der inneren Genitalorgane verändern und somit eine normale tuboovarielle Interaktion verhindern [30].

Adhäsionen sind in etwa 15 bis 20 % der Fälle als Ursache der Sterilität der Frau anzusehen, nach Adhäsiolektomie konnten die Schwangerschaftsraten der zunächst infertilen Frau um bis zu 50 % verbessert werden [44].

1.6.5. Schmerzen

Etwa 15 % aller Frauen zwischen 18 und 55 Jahren leiden an chronischen Unterbauchbeschwerden [45], die mit einem Anteil von ca. 40 % eine der häufigsten Indikationen zur diagnostischen Laparoskopie in den USA darstellen [46]. Ob intraperitoneale Adhäsionen Ursache chronischer Unterbauchbeschwerden sein können, ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Allerdings gilt es als gesichert, dass Adhäsionsgewebe sensible Nervenfasern enthalten kann [47, 48].

Eine Metaanalyse über elf prospektive Studien berichtet von Adhäsionen als häufigste Pathologie bei 40 % der Schmerzpatientinnen, gefolgt von Endometriose mit 32 % und in 27 % fanden sich keinerlei Pathologien [49].

Insgesamt berichten viele Studien von Adhäsionen als möglicher Ursache chronischer Unterbauchbeschwerden und von entsprechender Besserung der Symptomatik nach Adhäsiolyse. Andererseits existieren ebenso viele Studien, die keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die Häufigkeit von Adhäsionen bei Patientinnen mit und ohne chronische Schmerzen zeigen [29, 50].

Unterstützt wird diese These von Swank et al., der von signifikanter Besserung der Beschwerden bei Schmerzpatientinnen, sowohl bei Adhäsiolyse als auch bei reiner diagnostischer Laparoskopie, berichtet [39].

Trotz aller Kontroversen in Bezug auf Adhäsionen und chronische Schmerzen herrscht weitgehende Übereinstimmung darüber, dass schwerwiegende Adhäsionen, die die Motilität des Darmes einschränken, zu abdominalen Schmerzen führen können [51, 52].

1.6.6. Operationszeiten

Bei Patienten mit abdominalchirurgischem Eingriff in der Eigenanamnese verlängert sich die Dauer zum Eröffnen des Abdomens bei späteren Eingriffen erheblich.

Berichtet wird einerseits von einem Anstieg von fünf Minuten bei Patienten ohne Voroperation auf acht Minuten bei Patienten mit vorangegangenem Eingriff im Rahmen der Eröffnung des Abdomens durch Längsschnittlaparotomie. Anschließend folgten weitere 15 Minuten zur Adhäsiolyse bei voroperierten Patienten gegenüber null Minuten bei Erstoperation. In Einzelfällen wurden 120 Minuten zum Öffnen des Abdomens benötigt [53]. Ähnliche Ergebnisse erzielten Beck et al. In deren Arbeit aus dem Jahr 2000 stehen insgesamt 17 Minuten zur Eröffnung des Abdomens bei voroperierten Patienten gegenüber sechs Minuten bei Patienten, die sich erstmals einer Laparotomie unterzogen [54].

Dabei sind deutlich verlängerte Operationszeiten mit entsprechenden Risiken durch verlängerte Narkosedauer, Gefahr weiterer Komplikationen wie Enterotomie und Blutung sowie erhöhten Kosten durch längere Krankenhausaufenthalte assoziiert [38, 54].

1.6.7. Kosten

Neben gesundheitlichen Folgen für jeden einzelnen Patienten verursachen Adhäsionen und ihre Folgeerkrankungen auch immensen finanziellen Aufwand für das Gesundheitssystem.

Basierend auf den Daten der SCAR- Studie wurden aus der durchschnittlichen Klinikaufenthaltsdauer die Behandlungskosten für adhäsionsbedingte operative Eingriffe im Jahr 1994 in Schottland auf mehr als sechs Millionen Pfund geschätzt, bezogen auf ganz Großbritannien sind dies ca. 67 Millionen Pfund [55]. Ebenfalls anhand der SCAR- Daten erstellte Wilson 2002 ein Kosteneffektivitäts-Modell, wonach die jährlichen Kosten für adhäsionsbedingte Wiederaufnahmen für Großbritannien im ersten Jahr nach dem initialen Eingriff 24 Millionen Pfund betragen und im zehnten Jahr schließlich auf 95 Millionen Pfund ansteigen würden [56].

In den USA kam es im Jahr 1994 zu mehr als 300000 Hospitalisierungen zur Adhäsionslyse, entsprechend einer Liegedauer von insgesamt mehr als 845 000 Tagen. Dadurch entstanden Kosten in Höhe von 1,3 Milliarden US Dollar [57].

Die Gesamtkosten für die Behandlung des adhäsionsbedingten Dünndarmileus bezogen auf die schwedische Bevölkerung betragen laut Ivarsson mehr als 13 Millionen US Dollar jährlich [58]. Auf die finnische Bevölkerung bezogen liegen die Kosten bei etwa zwei Millionen Pfund jährlich und entsprechen damit etwa den Behandlungskosten für das Rektumkarzinom oder das Magenkarzinom [59].

Insgesamt wurden in den vorliegenden Studien stets die Kosten für adhäsionsbedingte Folgeoperationen wie Adhäsionslyse [57] oder Therapie von Darmobstruktionen [42, 58, 59] und die Kosten für stationäre Aufenthalte [42, 56, 57] betrachtet. Es ist allerdings anzunehmen, dass der eigentliche finanzielle Schaden bedingt durch intraperitoneale Adhäsionen und ihre Folgeerkrankungen noch viel höher anzusiedeln ist, als die vorliegenden Daten vermuten lassen. Kosten für ambulante Konsultationen, gerichtsmedizinische Prozesse und der wirtschaftliche Schaden bedingt durch Abwesenheit vom Arbeitsplatz sind in ihrer Höhe kaum abzuschätzen.

Abbildung 2 zeigt Risikofaktoren, Pathogenese und Komplikationen schematisch.

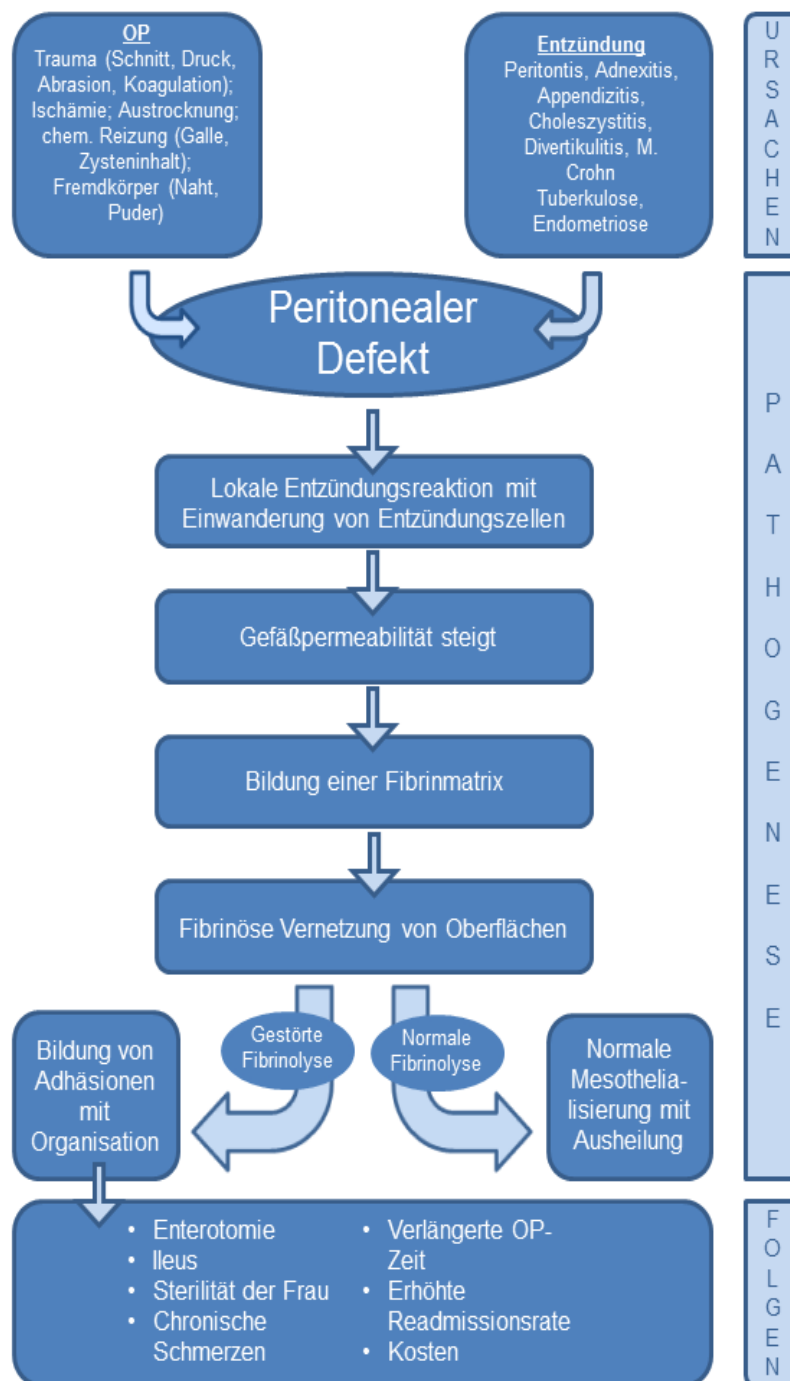


Abb. 2: Flussdiagramm zu Ursachen, Pathogenese und Folgen der Adhäsionsentstehung

1.7. Diagnostik

Erste Hinweise auf das Vorliegen von intraperitonealen Adhäsionen gibt eine ausführliche Anamnese in Bezug auf mögliche Beschwerden sowie eventuelle Voroperationen.

Die einzig sichere Maßnahme zur Diagnostik von intraperitonealen Adhäsionen ist die Laparoskopie, bzw. Laparotomie. Dies sind invasive Methoden, so dass die Etablierung von nichtinvasiven Untersuchungsmethoden wünschenswert wäre. Eine mögliche Methode stellt der „visceral slide test“ dar. Dabei wird mittels Sonografie die Verschieblichkeit des viszeralen Peritoneums gegenüber dem parietalen Peritoneum beobachtet, die einerseits spontan durch Atembewegung erfolgt und andererseits durch manuelles Ballotement induziert werden kann. Eine verminderte Verschieblichkeit der beiden Peritonealblätter kann als Hinweis auf intraperitoneale Adhäsionen gewertet werden, ist jedoch kein sicheres Diagnostikum [60, 61].

Die eingeschränkten Verschiebungsbewegungen von intraperitonealen Organen sind ebenso Grundlage der Cine-MR [62]. Jedoch bleiben diese Methoden insuffizient und sind bislang nicht im klinischen Alltag etabliert, somit bleibt die intraoperative und invasive Diagnosestellung mittels Laparoskopie bzw. Laparotomie die einzig valide Maßnahme.

1.8. Prävention

1.8.1. Überblick

Der Prävention von Adhäsionen kommt auf Grund der hohen Inzidenz, der beschriebenen, teils schwerwiegenden Folgeerkrankungen und der beschränkten Therapiemöglichkeit mittels alleiniger Adhäsiolyse eine besondere Bedeutung zu.

Dabei beruht die Adhäsionsprävention auf zwei Strategien, der Anwendung mikrochirurgischer Operationstechniken einerseits und der Verwendung von antiadhäsiven Agenzien im Anschluss an die Adhäsiolyse andererseits.

1.8.2. Mikrochirurgische Operationstechniken

Grundlage mikrochirurgischer Operationsverfahren ist eine möglichst geringe Traumatisierung des Gewebes. Dazu gehören eine vorsichtige Handhabung allen

Gewebes, insbesondere des Darmes, die Verwendung atraumatischer Instrumente, um Serosadefekte zu vermeiden und eine möglichst sparsame Benutzung von Klemmen, Tupfern, Tüchern und Retraktoren, um unnötige Gewebeabrasion zu verhindern. Des Weiteren sollte eine unnötige Ischämie und Austrocknung des Gewebes vermieden werden. Bezüglich des Gebrauchs von Nahtmaterialien sollten möglichst zarte Fäden verwendet werden, Peritonealdefekte sollten mittels invertierter Nahttechnik verschlossen werden. Ein sparsamer Umgang mit Fremdmaterialien gehört ebenso zu den mikrochirurgischen Operationsverfahren wie eine sorgfältige Blutstillung mit Spülungen der Bauchhöhle, um keine Blutkoagel in der Bauchhöhle zu belassen [55, 63].

1.8.3. Das ideale antiadhäsive Agens

Das ideale antiadhäsive Agens sollte sicher und effizient sein. Zusätzlich sollte es anti-inflammatorisch wirksam sein, nicht immunogen wirken und es sollte während der kritischen Phase der Adhäsionsausbildung intraperitoneal verbleiben. Eine weitere wichtige Eigenschaft ist die einfache Anwendbarkeit, d. h. es sollte ohne Nähte oder Klammern am Ort der Anwendung verbleiben, es sollte auch in Anwesenheit von Blut aktiv bleiben und komplett biologisch abbaubar sein. Letztendlich sollte es nicht in die normale Wundheilung eingreifen, keine Infektionen begünstigen und per se keine Adhäsionen verursachen [44].

1.8.4. Antiinflammatorische Agenzien

Diverse Agenzien aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) als auch verschiedene Kortikosteroide wurden sowohl nach systemischer als auch nach lokaler Anwendung auf ihre adhäsionspräventiven Eigenschaften überprüft.

Präparate aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika wirken dabei über eine Verminderung der Gefäßpermeabilität und Hemmung der Thrombozytenaggregation, sie modulieren somit die Entzündungsreaktion auf unterschiedlichen Ebenen. Ihre Wirksamkeit konnte in einigen tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt werden, jedoch existieren noch keine klinischen Studien, die diese Ergebnisse bestätigen [12].

Auch über die Verwendung von Kortikosteroiden zur Adhäsionsprophylaxe existieren unterschiedliche Daten. Ihr Wirkungsmechanismus beruht auf einer

Dämpfung der Entzündungsreaktion durch eine Verminderung der Gefäßpermeabilität, einer verminderten Ausschüttung von Zytokinen und chemotaktisch wirksamen Molekülen. Einerseits konnte ihre Wirksamkeit in diversen tierexperimentellen Studien nachgewiesen werden, andererseits erbrachten klinische Studien über ihre Verwendung gemischte Ergebnisse. Eine Meta-Analyse über fünf klinische Studien zur Verwendung von Kortikosteroiden zur Adhäsionsprophylaxe berichtet von keinem Benefit in Bezug auf Verbesserung des Ausmaßes der Adhäsionen oder Schwangerschaftsrate [64]. Daher stehen einem eher fragwürdigen Nutzen die unerwünschten Eigenschaften der Kortikosteroide gegenüber, wie z.B. Immunsuppression, mit dem damit verbundenen Infektionsrisiko und einer verzögerten Wundheilung [7].

Weitere antiinflammatorisch wirksame Agenzien wie Statine als Hemmstoffe der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase und mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren werden derzeit auf ihre potenzielle Wirksamkeit zur Adhäsionsprophylaxe untersucht [65, 66].

1.8.5. Feste Barrieren

1.8.5.1. Übersicht

Feste Barrieren bestehen meist aus dünnen Membranen, die nach Beendigung des eigentlichen Eingriffes auf das geschädigte Organ aufgebracht und zum Teil mit Nähten befestigt werden. Sie sorgen somit für eine Separierung der traumatisierten Oberflächen und sollen dadurch die Entstehung von postoperativen Adhäsionen verhindern. Nachteilig ist, dass sie zum Teil in einem zweiten Eingriff wieder entfernt werden müssen und dass sie nicht im gesamten Abdomen, d.h. an Orten indirekten Traumas, durch Abrasion oder Ischämie wirksam sind [12].

1.8.5.2. Oxidierte regenerierte Cellulose

Dabei handelt es sich um eine zunächst feste Barriere, die nach Anwendung ein visköses Gel ausbildet und innerhalb von vier Wochen vollständig resorbiert wird. Sie kann sowohl bei offenen abdominalchirurgischen Eingriffen als auch nach Laparoskopie verwendet werden. Allerdings sind diese Präparate nur wirksam, wenn jeglicher Kontakt mit Blut vermieden wird [67]. Die Wirksamkeit von

Interceed® wird in einer Meta-Analyse der Cochrane Data Base sowohl für Laparoskopie als auch für Laparotomie bestätigt [68].

1.8.5.3. Polytetrafluoroethylen (Gore- Tex®, Preclude®)

Hierbei handelt es sich um nicht-resorbierbare, synthetische Membranen, die an ihrem vorgesehen Wirkungsort mittels Fäden fixiert werden müssen und in einer zweiten Sitzung nach Abschluss der kritischen Phase der Adhäsionsbildung wieder entfernt werden müssen. Dies ist ein entscheidender Nachteil dieser Präparategruppe.

Nach Laparotomie zur Myomektomie haben sich Gore-Tex Membranen in Bezug auf die Entstehung von denovo Adhäsionen als effizient erwiesen, Gegenüberstellungen von Preclude® und Interceed® erbrachten widersprüchliche Resultate [68].

1.8.5.4. Hyaluronsäure

Hyaluronsäure ist ein ubiquitär im Körper vorkommendes Glukosaminoglykan, es wird in Kombination mit anderen Molekülen auch zur postoperativen Adhäsionsprophylaxe eingesetzt.

In Verbindung mit Carboxymethylcellulose ist es unter dem Namen Seprafilm® erhältlich. Seprafilm® wird ebenfalls über einer entstandenen Wundfläche aufgebracht und später resorbiert. Derzeit liegen nur wenige klinische randomisierte Studien zur Anwendung von Seprafilm® nach gynäkologischer Intervention vor. Diamond et al. sprechen von signifikant geringerem Ausmaß, Schweregrad und Umfang der Adhäsionen nach Myomektomie durch Anwendung von Seprafilm® im Vergleich zur Kontrollgruppe [69]. Tsuji et al. zeigten eine deutliche Überlegenheit von Seprafilm® gegenüber Dextran 40 Lösung, Beriplast® (Faktor 13 mit Fibrinogen) und der Kontrollgruppe ohne antiadhäsives Agens in Hinblick auf die Inzidenz, Schweregrad und Umfang von Adnexverwachsungen und peritonealen Verwachsungen [70].

Bei Anwendung von Seprafilm® unter der Längsschnittlaparotomie nach Colektomie konnten ebenfalls positive Resultate erbracht werden [71].

Hyalobarrier® besteht aus quervernetzten Hyaluronsäureestern und wird als visköses Gel sowohl nach offenen abdominalchirurgischen Eingriffen als auch nach laparoskopischen und hysteroskopischen Operationen angewandt. Pellicano

untersuchte 2003 die Inzidenz postoperativer Adhäsionen nach laparoskopischer Myomektomie und berichtete von signifikant mehr Patienten ohne postoperative Adhäsionen nach Anwendung der Prüfmedikation. In einer Folgestudie aus dem Jahre 2005 wurde zusätzlich die Schwangerschaftsrate nach Anwendung von Hyalobarrier® untersucht und es konnte von signifikant höheren Schwangerschaftsraten berichtet werden als nach Myomektomie allein (77,8 % vs. 38,8 %) [72, 73].

Andere Hyaluronsäure enthaltende Agenzien wie z.B. Intergel® und Sepracoat® wurden wegen postoperativer Probleme bzw. mangelnder Effektivität bereits vom Markt genommen.

1.8.6. Flüssigkeitsbarrieren

1.8.6.1. Übersicht

Der Wirkmechanismus der Flüssigkeitsbarrieren beruht darauf, dass die intraperitoneal gelegenen Strukturen über mehrere Tage in einem Flüssigkeitsdepot frei beweglich sind (Hydroflotation). Dadurch wird eine vorübergehende räumliche Trennung zwischen den traumatisierten Oberflächen gewährleistet und somit die Ausbildung von Adhäsionssegeln verhindert. Des Weiteren erfolgt durch das Flüssigkeitsdepot eine kontinuierliche Spülung, so dass die Ausbildung eines fibrinösen Exsudates unterbunden werden kann [12].

Zu den unerwünschten Wirkungen der Flüssigkeitsbarrieren gehören Diskomfort für die Patienten durch vorübergehendes Nässen aus den Einstichstellen bzw. der Wunde, Vulvaödeme, Wahrnehmung der Flüssigkeit, Spannungsgefühl, Lungenödeme und periphere Ödeme sowie Komplikationen durch die Infektionsgefahr, die sich auf Grund des Flüssigkeitsdepots ergibt [12].

1.8.6.2. Kristalloide Lösungen

Zu dieser Gruppe von Flüssigkeitsbarrieren gehören beispielsweise Ringer-Laktat-Lösung und physiologische Natriumchloridlösung. Sie gewährleisten zwar eine vorübergehende Trennung der traumatisierten Oberflächen, jedoch werden sie sehr schnell aus der Peritonealhöhle resorbiert (30-50 ml/ Stunde). Dadurch ist das instillierte Volumen bereits nach ca. 24 Stunden vollständig resorbiert und steht in der kritischen Phase der Adhäsionsentstehung nicht mehr zur Verfügung. In

klinischen Studien konnte keine antiadhäsive Wirksamkeit der besagten Lösungen gezeigt werden [27].

1.8.6.3. Kolloide Lösungen

Der Hauptvertreter dieser Gruppe ist die Dextran 70 Lösung Hyskon®. Durch ihre physikalischen Eigenschaften kommt es nach Instillation zum Aufbau eines osmotischen Gradienten und somit zu einer Vervielfachung des ursprünglichen intraperitonealen Volumens auf das zweieinhalb- bis dreifache Volumen. Somit verbleibt sie länger in der Bauchhöhle und bewirkt dadurch eine anhaltende Separierung von Organen.

Über die Effizienz von Dextran 70 als antiadhäsive Lösung liegen widersprüchliche Daten vor. Die Adhesion Study Group [74] berichtete 1983 von einer signifikanten Reduktion von Verwachsungen der Adnexe, des Douglasraumes und der seitlichen Beckenwand nach Anwendung von 250 ml Dextran 70 im Vergleich zur Kontrollgruppe, die nur Natriumchloridlösung erhielt. Auch Rosenberg berichtete 1984 von einer signifikanten Reduktion sowohl von denovo Adhäsionen als auch von Adhäsionsrezidiven [75].

Eine Meta-Analyse der Cochrane Data Base spricht allerdings von keinem Vorteil nach der Anwendung von Dextran zur Adhäsionsprophylaxe in Bezug auf die Schwangerschaftsrate, einem wichtigen Kriterium in Bezug auf die Wirksamkeit bei Patientinnen, die sich einer Sterilitätsbehandlung unterziehen [64].

1.8.6.4. Icodextrin

Dieses α -1,4-verknüpfte Glucosepolymer wird bereits seit vielen Jahren in der Peritonealdialyse angewandt und hat sich dort als gut verträglich erwiesen, seit einigen Jahren wird es auch zur postoperativen Adhäsionsprophylaxe eingesetzt.

Präklinische Studien zum Einsatz zur Adhäsionsprophylaxe erbrachten vielversprechende Resultate [76]. Ergebnisse erster klinischer Untersuchungen wurden im Jahr 2002 veröffentlicht und zeigten eine stärkere Reduktion der Inzidenz, des Schweregrades und der Ausdehnung von Adhäsionen im Vergleich zur Kontrollgruppe, jedoch keine Unterschiede mit Signifikanzniveau. Allerdings erwies sich die Verträglichkeit als sehr gut [77].

Die erste multizentrische, prospektive, randomisierte, doppel-blinde Studie zu Effektivität und Verträglichkeit der vierprozentigen Icodextrinlösung (Adept®) an

über 400 Patientinnen wurde im Jahr 2007 veröffentlicht. Darin zeigte sich eine stärkere Reduktion des Adhäsionscores in der Adept® Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Besonders bei den Patientinnen, die sich wegen Infertilität einer Laparoskopie unterzogen, kam es zu einer signifikant höheren Reduktion des Adhäsionscores bei mit Adept® behandelten Patientinnen als in der Kontrollgruppe [78].

2011 veröffentlichten Trew et al. Ergebnisse ihrer multizentrischen, doppel-blinden, randomisierten Studie zur Verträglichkeit und Effektivität in Bezug auf die Reduktion von denovo Adhäsionen von Adept®. Im Vergleich mit Ringer-Laktat-Lösung konnte keine signifikante Reduktion von denovo Adhäsionen nach operativer Laparoskopie erzielt werden, jedoch zeigten sich Vorteile zu Gunsten von Adept® nach Anwendung zur posterioren Myomektomie. Die sichere Anwendbarkeit von Adept® konnte ebenfalls bestätigt werden [79].

In Bezug auf Verträglichkeit, Anwendungsart und Akzeptanz beim Patienten gibt das ARIEL (Adept Registry for Clinical Evaluation) Register Auskunft. Darin enthalten sind die Daten von über 1700 Patienten, bei denen Adept® zur postoperativen Adhäsionsprophylaxe angewandt wurde. Hier wird dessen gute Verträglichkeit bestätigt, denn die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse steht im Einklang mit den Literaturangaben für Komplikationen operativer Eingriffe. Des Weiteren ist Adept® einfach anzuwenden und die Akzeptanz bei den Patienten wird ebenfalls als gut bewertet [80].

Sutton et al. analysierten 2005 die Daten des ARIEL Registers gesondert für die Anwendung von Adept® nach gynäkologischer Laparotomie und Laparoskopie. Dabei konnte dessen gute Verträglichkeit auch für gynäkologische Patientinnen bestätigt werden [81].

2. Patienten und Methoden

2.1. Aufbau der Studie

2.1.1. Zielsetzung

Insgesamt konnten 45 Patienten, die sich in der Universitätsklinik für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie in Behandlung befanden, in eine randomisierte, prospektive, klinische Studie eingeschleust werden, deren Zielsetzung der Vergleich zweier Lösungen im Hinblick auf ihre antiadhäsiven Eigenschaften, ihre Verträglichkeit sowie ihre postoperative Verweildauer in situ war.

Die Studie wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto- von- Guericke Universität vorgestellt und ist ohne Einschränkungen genehmigt worden. Die Arbeiten an der Studie erstreckten sich von Januar 2010 bis Dezember 2012.

2.1.2. Primäre Prüfziele

Als Hauptprüfziel der vorliegenden Studie sollte die Vermeidung von postoperativen Verwachsungen im Bauch- und Beckenraum nach mikrochirurgischen Operationen am inneren Genitale erfasst werden. Dazu wurde sowohl prä- als auch postoperativ der Schweregrad der vorliegenden Adhäsionen mit Hilfe eines Scorewertes quantifiziert und abschließend miteinander verglichen.

2.1.3. Sekundäre Prüfziele

Als sekundäre Prüfziele sollten der Gewichtsverlauf nach Applikation der jeweiligen antiadhäsiven Lösung sowie die Erfassung von Ödemen gelten. Zusätzlich sollten die Verweildauern der jeweiligen Lösungen im Bauchraum verfolgt werden.

2.1.4. Einschlusskriterien

Bei den eingeschleusten Patientinnen handelte es sich vorwiegend um Sterilitätspatienten mit Indikation zur mikrochirurgischen Adhäsionolyse bei Endometriose, Hydrosalpingen oder Adnexverwachsungen. Die Patientinnen sollten im Alter von 18 bis 40 Jahren sein. Des Weiteren wurden nur Patientinnen

eingeschlossen, die einen möglichst hohen Adhäsionscore zeigten und anschließend von immer dem gleichen Operateur (Prof. Dr. med. Kleinstein) operiert wurden.

2.1.5. Ausschlusskriterien

Patientinnen mit Indikation zur mikrochirurgischen Adhäsioolyse, aber ohne Adnexverwachsungen, wurden nicht in die Studie eingeschleust. Ebenfalls von der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen mit bekannter Dextranallergie sowie Unverträglichkeiten gegen Polymere auf Stärkebasis, Maltose, Isomaltose oder wenn sich intraoperativ eine akute Infektion im Bauch- oder Beckenraum darstellte. Patientinnen, die aus anderer Indikation mit Kortikosterioden oder nichtsteroidalen Antiphlogistika behandelt werden, konnten nicht für die Studie berücksichtigt werden.

Patientinnen schieden aus der Studie aus, wenn am siebten postoperativen Tag keine Kontrolllaparoskopie zur Reevaluation der Adhäsionen und ggf. erneute Adhäsioolyse durchgeführt werden konnte.

2.2. Datenerhebung

2.2.1. Screening

Bei den Patienten handelte es ausschließlich um Frauen, die sich im Rahmen der Sterilitätsdiagnostik einer diagnostischen Laparoskopie unterzogen und dabei die Diagnose „Adhäsionen“ gestellt wurde.

Wenn die Ausdehnung der diagnostizierten Adhäsionen sehr schwerwiegend war, wurde eine Befundsanierung per laparotomiam in einer zweiten Sitzung angestrebt. Bei der befundadaptierten, individuellen Patientenaufklärung zum Ablauf des Eingriffs wurde das Einverständnis der Patientin zur Teilnahme an der Studie eingeholt sowie eine spezielle Patientenaufklärung mit dem Titel „Patientenaufklärung zur Behandlung und Vermeidung von Verwachsungen“ durchgeführt (Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission). Der endgültige Einschluss in die Studie erfolgte erst am Ende der operativen Korrektur der vorliegenden Adhäsionen nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien.

Aufgrund der besseren Durchführbarkeit wurden während der diagnostischen Laparoskopie vorsorglich sowohl die genauen Lokalisationen als auch der Schweregrad der Adhäsionen notiert und darauf basierend ein Scorewert (siehe 2.2.2. *Scoring*) ermittelt. Bei Nichteinschluss in die Studie wurden die erhobenen Daten verworfen.

2.2.2. Scoring

Zur objektiven Evaluation des Ausmaßes der vorliegenden Adhäsionen wurde der sog. mASRM Score zu Hilfe genommen. Dabei handelt es sich um eine modifizierte Version des ASRM Scores, einem Dokument der „American Society for Reproductive Medicine“, das im Jahre 1988 erstellt wurde. Es beinhaltet typische Prädilektionsstellen (23 anatomische Strukturen) für Adhäsionen im kleinen Becken und bezieht zusätzlich das Ausmaß (<1/3 moderat; 1/3 bis 2/3 lokalisiert; >2/3 ausgedehnt) und den Schweregrad (mild; schwer) der vorliegenden Adhäsionen ein. Somit konnte für jede Patientin ein individueller Scorewert ermittelt werden, zunächst während der diagnostischen Laparoskopie und abschließend während der Kontrolllaparoskopie (nach Adhäsioolyse und postoperativer Adhäsionsprophylaxe).

2.2.3. Befundsanierung per laparotomiam

Nachdem in der diagnostischen Laparoskopie das Ausmaß der Adhäsionen als so schwerwiegend befunden wurde, dass eine laparoskopische Adhäsioolyse nicht möglich war, wurde in einer zweiten Sitzung die Befundssanierung per laparotomiam von Prof. Dr. med. J. Kleinstein durchgeführt. Dabei erfolgte die mikrochirurgische Adhäsioolyse der vorher beschriebenen Verwachsungen mit entsprechender Deckung, eventuell vorliegende Endometrioseherde wurden exzidiert. Während der Laparotomie erfolgte dann die Zuordnung zum jeweiligen Studienarm. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde die Patientin in die Studie eingeschleust.

Dabei erfolgte die Zuordnung zum jeweiligen Studienarm mit Hilfe einer Randomisierungsliste, die freundlicherweise vom Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät Magdeburg erstellt wurde. So erhielt dann die Hälfte der Patientinnen 1000 ml Adept® (vierprozentige Icodextrinlösung) intraperitoneal, der anderen Hälfte wurde 300 ml Hyskon® (Dextran 70) intraperitoneal zur postoperativen Adhäsionsprophylaxe instilliert.

Patientinnen der Hyskon®-Gruppe wurde vor der Dextraninstillation zur Detektion einer Dextranallergie ein Hapten in Form von Promit® gespritzt.

2.2.4. Visiten

In der darauffolgenden Woche, in der sich die Patientinnen stationär in der Klinik für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie befanden, wurde am ersten, dritten, fünften und siebten postoperativen Tag eine Untersuchung der Patientin im Rahmen der Studie durchgeführt. Bei jeder Visite wurde die Patientin gewogen und auf die typischen unerwünschten Wirkungen der beiden Prüfmedikationen untersucht. Dabei stand die Erfassung von möglichen Ödemen, insbesondere an Bauchdecke, Vulva und Oberschenkeln, im Vordergrund. Das Ausmaß der Ödeme wurde notiert (keine Ödeme; leichte, mittelschwere, schwere Ausbildung von Ödemen). Anschließend wurde eine Vaginalsonografie durchgeführt, bei der das intraperitoneal verbliebene Flüssigkeitsdepot der jeweiligen Lösung vermessen wurde.

2.2.5. Postoperative Ultraschallmessung

Bei dem verwendeten Ultraschallgerät handelte es sich um ein Siemens Sonoline G20 mit entsprechender Vaginalsonde.

Vor jeder Untersuchung wurde die Patientin gebeten die Harnblase zu entleeren. Anschließend wurde die Patientin in Steinschnittlage auf dem gynäkologischen Stuhl gelagert, wobei das Becken horizontal ausgerichtet sein sollte und der Rücken im 45° Winkel zum Becken stehen sollte (Anti-Trendelenburg-Lagerung).

Dann wurde die Messung mit einem Vaginalschallkopf durchgeführt, wobei zunächst der Uterus in der Sagittalebene eingestellt werden sollte. Dabei wurde der Schallkopf so weit angehoben, dass der Douglasraum der Patientin zur Darstellung kam. Nun konnten zunächst Höhe und Tiefe des Flüssigkeitsdepots im Douglasraum vermessen werden, wie in Abbildung 3 dargestellt.



Abbildung 3: Postoperative Ultraschallmessungen I

Die Vaginalsonografie zeigt den Uterus (1) mit Myometrium (2) und Endometrium (3) in der Sagittalebene mit einem Depot der Flüssigkeitsbarriere (4) im Douglasraum; Vermessung von Höhe und Tiefe der Flüssigkeitsansammlung.

Durch Drehung des Schallkopfes um 45° sollte der transversale Schnitt des Uterus eingestellt werden. Nun konnte in der Transversalebene die Breite des Depots im Douglasraum gemessen werden, wie in Abbildung 4 gezeigt.

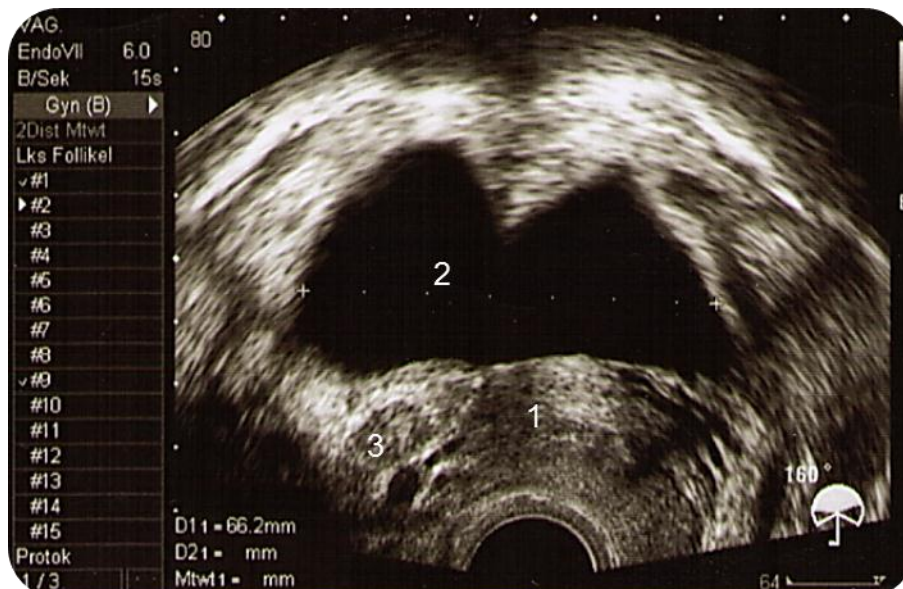


Abbildung 4: Postoperative Ultraschallmessungen II

Darstellung des Uterus (1) in der Transversalebene mit Messung der Breite des Flüssigkeitsdepots (2); Prinzip der Hydroflotation: Ovar (3)

Um in analoger Weise Höhe, Tiefe und Breite der Flüssigkeitsausdehnung in der Excavatio vesicouterina zu vermessen, musste der Schallkopf nun stark abgesenkt werden. Der Uterus sollte erneut in der Sagittalebene dargestellt werden, so dass wiederum die maximale Ausdehnung des Flüssigkeitsdepots in Höhe und Tiefe ausgemessen werden konnte (siehe Abbildung 5).



Abbildung 5: Postoperative Ultraschallmessungen III

Dargestellt ist der Uterus (1) mit Endometrium (2) in der Sagittalebene mit dem entsprechenden Flüssigkeitsdepot (3) in der Excavatio vesicouterina, Vermessung von Höhe und Tiefe des Depots; Darmschlinge (4)

Abermals wurde der Schallkopf um 45° gedreht, der Uterus in der Transversalebene eingestellt und, wie in Abbildung 6 zu sehen ist, die Breite der Flüssigkeitsausdehnung der antiadhäsiven Lösung ermittelt.



Abbildung 6: Postoperative Ultraschallmessungen IV

Darstellung der Breite des Flüssigkeitsdepots (2) in der Transversalebene mit Uterus (1) und Harnblase (3).

Auf diese Weise wurden am ersten, dritten, fünften und siebten postoperativen Tag jeweils Höhe, Tiefe und Breite des Flüssigkeitsdepots einerseits im Douglasraum und andererseits in der Excavatio vesicouterina ermittelt.

2.2.6. Abschlussuntersuchungen

Am siebten postoperativen Tag wurde zusätzlich zur planmäßigen Visite im Rahmen der Studie eine routinemäßige Kontrolllaparoskopie zur Diagnostik und Therapie von Adhäsionsrezidiven und denovo Adhäsionen durchgeführt. Dabei wurden zunächst noch nicht resorbierte Flüssigkeitsansammlungen der verwendeten Lösung aus Douglasraum und aus der Excavatio vesicouterina separat aspiriert und gemessen. Anschließend erfolgte eine erneute Evaluation der Adhäsionen mit Hilfe des mASRM Scores. Dabei wurde in Analogie zur präoperativen Befunderhebung vorgegangen. Eventuell vorliegende Adhäsionen wurden gelöst.

Durch den Vergleich des Endscores mit dem Ausgangsscore konnte die Wirksamkeit beider Lösungen gezeigt werden und durch die anschließende statistische Auswertung sollte die Frage beantwortet werden, ob 1000 ml Adept® die gleiche antiadhäsive Wirkung aufweisen wie 300 ml Hyskon®.

Screening (Tag 0)

- Aufklärung über mikrochirurgische Adhäsiole per laparotomiam mit Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie
- Erhebung des Ausgangsscores der Adhäsionen mittels mASRM Score
- Mikrochirurgische Adhäsiole mit:
 - Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien
 - Zuordnung zum jeweiligen Studienarm
 - Instillation von 300 ml Hyskon® bzw. 1000 ml Adept®

Visiten (1./ 3./ 5./ 7. postoperativer Tag)

- Erfassung des aktuellen Körpergewichtes
- Untersuchung auf unerwünschte Wirkungen der Prüfmedikation, insbesondere Erfassung von Ödemen im Vulvabereich, Bauchdecke und Oberschenkelbereich
- Nichtinvasive Volumenmessung mittels Vaginalsonografie

Kontrolllaparoskopie (Tag 7)

- Aspiration des intraperitoneal verbliebenen Restvolumens separat aus Douglasraum und Excavatio vesicouterina
- Erfassung des Ausmaßes der Adhäsionen mittels mASRM Score (Erhebung des Endscores)
- Ggf. erneute Adhäsiole

Abb. 7: Flussdiagramm

Das dargestellte Schema zeigt den zeitlichen Ablauf nach dem bei der Datenerhebung vorgegangen wurde.

2.3. Zusammensetzung der Flüssigkeitsbarrieren zur Adhäsionsprophylaxe

2.3.1. Adept®

Bei Adept® handelt es sich um eine nicht visköse, blutisotone, vierprozentige Icodextrinlösung zur intraperitonealen Anwendung. Seine physikalische Wirkung entfaltet es, indem es sich als Flüssigkeitsbarriere auf die durch das operative Trauma geschädigten Oberflächen legt, für drei bis vier Tage im intraperitonealen Raum verbleibt und somit die Entstehung von Adhäsionsrezidiven und denovo Adhäsionen verhindert.

Icodextrin ist ein α -1,4-verknüpftes Glucosepolymer, das zunächst in der Bauchhöhle verbleibt und dann langsam über das Peritoneum in den Blutkreislauf resorbiert wird. Dort wird es schließlich durch Amylasen in kleinere Oligosaccharide und später in Maltose gespalten. Anschließend folgt die Metabolisierung zu Glucose.

Basis von Adept® ist eine Elektrolytlösung, bestehend aus 133 mmol/l Natrium, 1,75 mmol/l Calcium, 0,25 mmol/l Magnesium, 96 mmol/l Chlorid und 40 mmol/l Laktat. Das Molekulargewicht beträgt ca. 16500 Dalton.

Die theoretische Osmolalität von Adept® beträgt 278 mosm/l, eine vom Institut für Klinische Chemie durchgeführte Fünffachbestimmung zur Ermittlung der Osmolalität erbrachte einen Wert von 263 mmol/kg (siehe 2.4. *Gleichwertigkeit von 1000 ml Adept® und 300 ml Hyskon®*). Bei einer Osmolalität von 275 bis 301 mmol/kg des Blutplasmas kann Adept somit als annähernd blutisoton bezeichnet werden.

Beim Hersteller handelt es sich um die Baxter AG, ansässig in Wien, Österreich.

Abbildung 8 zeigt die chemische Struktur von Icodextrin.

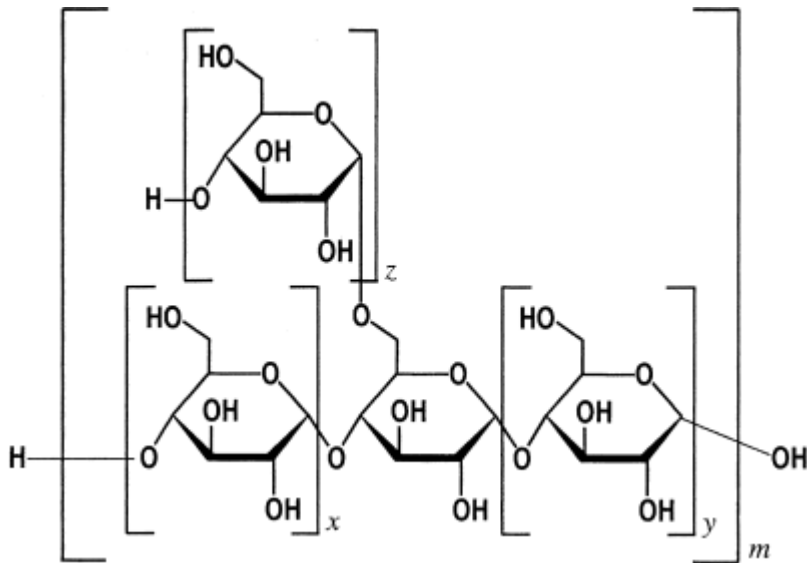


Abbildung 8: Strukturformel Icodextrin

(Quelle: http://www.nature.com/ki/journal/v62/n81s/fig_tab/4493369f1.html#figure-title)

2.3.2. Hyskon®

Hyskon® ist eine visköse, sterile, elektrolytfreie, nicht leitende Lösung bestehend aus 32 % Dextran 70 in einer zehnpromzentigen Glucoselösung. Dextran ist ein wasserlösliches Glucosepolymer, das zu 90 % über eine α -1,6-glykosidische Bindung verknüpft ist. Es wurde ursprünglich als Plasmaexpander genutzt und wird seit vielen Jahren auch zur Adhäsionsprophylaxe eingesetzt.

Es besitzt ein durchschnittliches Molekulargewicht von 70000 Dalton. Es wirkt ebenfalls als physikalische Barriere mit dem Unterschied, dass Hyskon® bei einer Osmolalität von 1014 mmol/kg im Vergleich zu 275 bis 301 mmol/kg für das Serum eines Erwachsenen eine hyperosmolare Lösung darstellt. Es verbleibt über fünf bis sieben Tage im intraperitonealen Raum, denn aufgrund seiner Osmolalität diffundieren Flüssigkeitsvolumina in den intraperitonealen Raum, so dass sich das Volumen von 300 ml Hyskon® auf die zweieinhalb- bis dreifache Menge ausdehnt. Hergestellt wird Hyskon® von Gynotec, situiert in Malden, Niederlande. Die Strukturformel von Dextran ist in Abbildung 9 dargestellt.

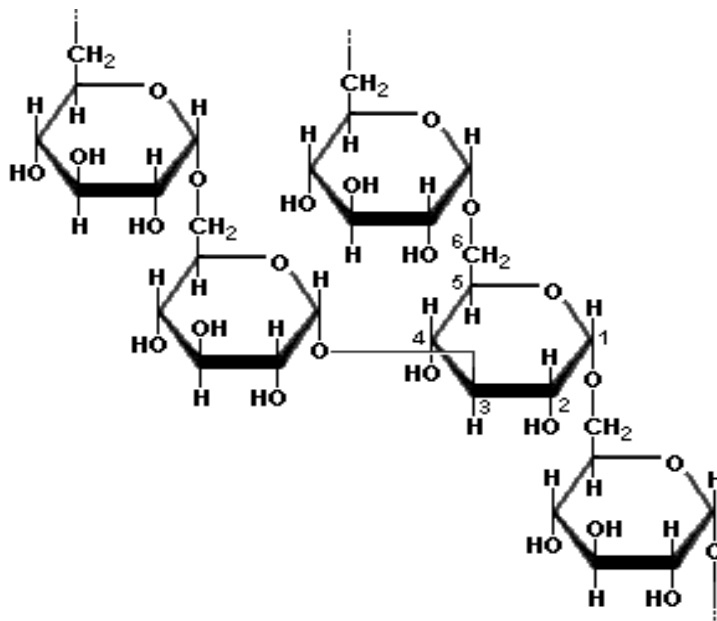


Abbildung 9: Strukturformel Dextran

(Quelle: <http://www.scientificpsychic.com/fitness/carbohydrates1.html>)

2.4. Gleichwertigkeit von 1000 ml Adept® und 300 ml Hyskon®

Um nachzuweisen, dass 1000 ml der isoosmolaren Lösung Adept® und 300 ml der hyperosmolaren Lösung Hyskon® im Hinblick auf die Entwicklung ihrer Volumina äquivalent sind, führte das Institut für Klinische Chemie der Otto- von- Guericke-Universität Fünffachbestimmungen der Osmolalitäten beider Lösungen durch. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse:

Tabelle 1: Osmolalitäten

Die Mittelwerte der Osmolalität für Adept® und Hyskon® wurden durch Fünffachbestimmung ermittelt.

Lösung	Mittelwert Osmolalität
Adept®	263 mmol/ kg
Hyskon®	1014 mmol/ kg

Der Referenzbereich für das Serum von Erwachsenen beträgt 275 mmol/kg bis 301 mmol/kg. Damit konnte bewiesen werden, dass die Osmolalität von Hyskon® mehr

als den dreifachen Wert aufweist als die Osmolalität von Adept® und somit die verwendeten Volumina ungefähr äquivalent sind.

2.5. Spezielle Untersuchungen

Da durch die vaginalsonografischen Messungen lediglich die maximalen Ausdehnungen in den unterschiedlichen Ebenen erfasst werden konnten, musste eine Möglichkeit gefunden werden, aus den gemessenen Parametern ein Volumen zu ermitteln.

Dazu wurde eine Messreihe durchgeführt, um die Dynamik der Volumenbildung im kleinen Becken zu verfolgen. Dabei wurden zehn Patientinnen, die sich einer operativen Laparoskopie zur Therapie von Endometriose, eines Uterus myomatosus, Ovarialzysten, Adhäsionen oder tubarer Sterilität unterzogen, 1000 ml Adept® zur postoperativen Adhäsionsprophylaxe instilliert. Allerdings wurde das Gesamtvolumen von 1000 ml in 14 einzelnen Fraktionen von achtmal 50 ml und sechsmal 100 ml appliziert. Zum Zeitpunkt null und nach Applikation einer Fraktion erfolgte eine Vaginalsonografie zur Ermittlung der geometrischen Abmaße (Höhe, Tiefe und Breite) sowohl im Douglasraum als auch in der Excavatio vesicouterina. Die ermittelten Daten wurden dann an das Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät übermittelt, die mit Hilfe von Regressionsrechnungen eine Formel zur Berechnung der Volumina aus den gemessenen geometrischen Daten erstellen konnten (siehe 3.1. *Erstellung einer Formel zur Volumenberechnung*).

Auf diese Weise war es nun möglich, das Volumen der intraperitoneal verbliebenen antiadhäsiven Lösung über sieben Tage zu verfolgen.

2.6. Statistische Auswertung

2.6.1. Vorgehensweise

Die Analyse der gesammelten Daten erfolgte mit der Statistik- Software SPSS Version 17 und wurde freundlicherweise von Prof. Dr. Siegfried Kropf vom Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät Magdeburg übernommen.

2.6.2. Statistische Methodik

Das Hauptziel der statistischen Analysen war der Vergleich von Einfluss- und Zielgrößen zwischen den beiden Therapiearmen. Der Vergleich der Einflussgrößen diente dabei lediglich der Kontrolle der Randomisierung der Patientinnen in die jeweiligen Therapiearme.

Beim Vergleich der Zielgrößen wurde zwischen kategorialen und metrischen Zielgrößen unterschieden. Kategorial verteilte Größen wurden unter Zuhilfenahme des Chiquadratstestes miteinander verglichen, wobei bei ordinaler Struktur der Testgrößen die Teststatistik für den Zusammenhang mit einer linearen Größe genutzt wurde, ansonsten wurde der Pearson'sche Chiquadratstest verwendet.

Bei den metrischen Zielgrößen stellte sich durch Darstellung der Daten als Boxplot heraus, dass viele Verteilungsgrößen (Volumina, Ausgang- und Endscore) nicht normalverteilt waren, deshalb erfolgte die Auswertung der Ergebnisse mit Hilfe des U-Tests nach Wilcoxon, Mann und Whitney. Alle Tests wurden zweiseitig zum Testniveau von 5 % durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Erstellung einer Formel zur Volumenberechnung

Die vorangehenden Untersuchungen, die zur Erstellung einer Formel zur Volumenberechnung notwendig waren, wurden bereits im Kapitel Patienten und Methoden (siehe 2.5. *Spezielle Untersuchungen*) ausführlich beschrieben.

Für die anschließende Darstellung der Regressionsbeziehung wurde zunächst für die beiden betrachteten anatomischen Kompartimente Douglasraum und Excavatio vesicouterina aus den gemessenen Werten für Höhe, Breite und Tiefe separat das Produkt aus den maximalen Ausdehnungen in der jeweiligen Ebene gebildet, das somit dem Volumen eines umschließenden Quaders entspricht. Beide Volumina wurden dann zum Gesamtrohvolume V_0 addiert.

Anschließend kamen verschiedene Regressionsmodelle zur Anwendung, um zu überprüfen, durch welches Modell die Beziehung zwischen bekanntem eingefüllten Volumen und gemessenen maximalen Ausdehnungen am genauesten wiedergespiegelt wird. Schließlich kam man zu dem Ergebnis, dass sich die exakteste Anpassung der Form der Regressionsfunktion an die Messwerte dann ergab, wenn die experimentell gegebenen und das berechnete Gesamtrohvolume logarithmisch transformiert wurden und eine lineare Regression durchgeführt wurde. Um auch Volumina nahe null erfassen zu können, wurde auf die logarithmische Transformation vorher ein Sockelbetrag von 100 aufaddiert. Dieser Sockelbetrag von 100 wurde so gewählt, dass die transformierten Variablen über den gesamten Wertebereich eine etwa gleichbleibende Streuung um die ermittelte Regressionsgerade aufweisen.

In Abb. 10 ist die beschriebene Regressionsbeziehung grafisch dargestellt.

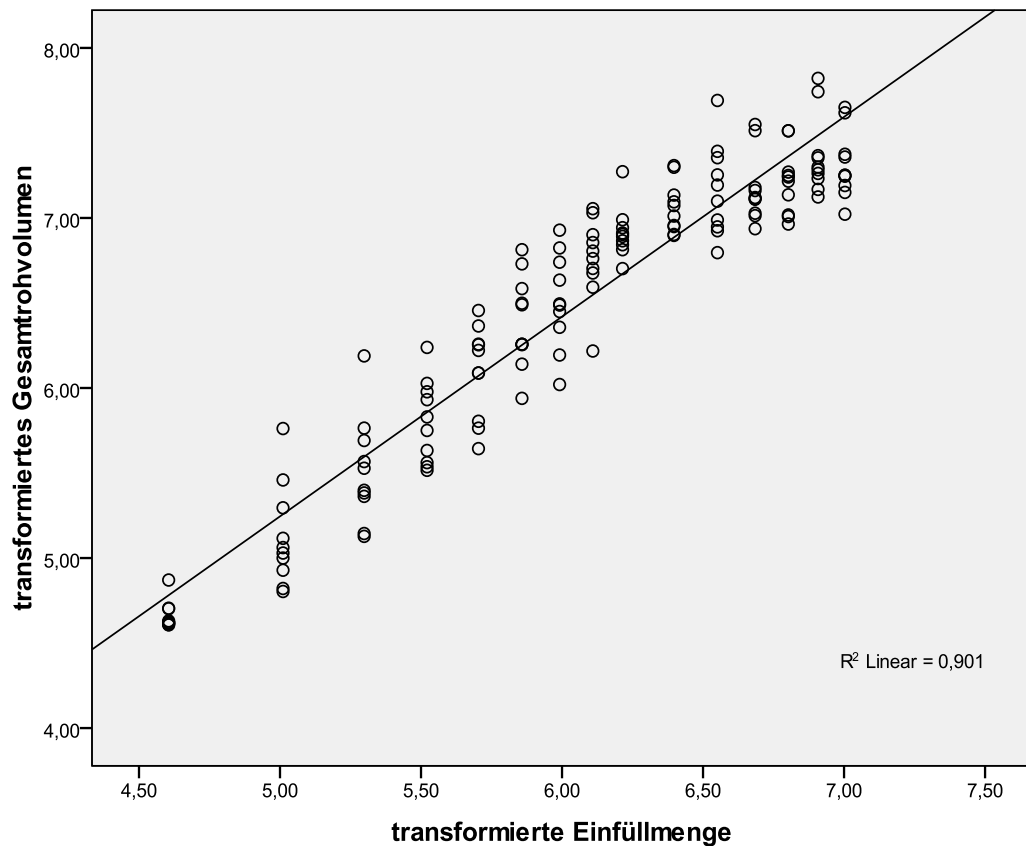


Abbildung 10: Regressionsbeziehung

Gezeigt wird die lineare Regressionsbeziehung zwischen den beiden transformierten Größen,

$x = \ln(\text{vorgegebene Flüssigkeitsmenge in ml} + 100)$

$y = \ln(\text{Gesamtröhvolumen in ml} + 100)$

Als Regressionsgleichung zur Vorhersage des eingefüllten Volumens ergab sich:

$x = 1.078 + 0.767 y$, welche nach Zurücknahme der Transformation die Beziehung

$V = -100 + 2.939 (V_0 + 100)^{0.767}$ ergibt.

Allerdings zeigte sich im Verlauf der weiteren Berechnungen, dass an den jeweiligen Untersuchungstagen eher kleinere Volumina gemessen wurden. Aufgrund dessen wurden die beschriebenen Berechnungen wiederholt, wobei nur Messwertpaare entsprechend einem Gesamtröhvolumen von kleiner als 500 ml eingingen. Diese Formel zeigte in den Bereichen, die für die Auswertung der Studie relevant sein würden, kleinere Fehler. Somit veränderte sich die entsprechende

Regressionsgleichung zu $x = 1.454 + 0.7 y$, welche durch Rücktransformation die Gleichung

$$V = -100 + 4.28 (V_0 + 100)^{0.7}$$

ergibt. Diese Gleichung wurde schließlich zur Auswertung der gesammelten Messdaten verwendet.

3.2. Gruppenstatistik der beiden Therapiearme

3.2.1. Vergleich der Einflussgrößen

Insgesamt wurden 45 Patientinnen (n=23 in der Adept® Gruppe; n=22 in der Hyskon® Gruppe) in die Studie zum Vergleich zweier Flüssigkeitsbarrieren zur Adhäsionsprophylaxe eingeschleust.

Bei der statistischen Auswertung der gewonnenen Daten wurden zunächst die Einflussgrößen in beiden Therapiearmen miteinander verglichen, um sicherzustellen, dass die Randomisierung erfolgreich war.

3.2.1.1. Alter

So betrug das Durchschnittsalter in der mit Adept® behandelten Gruppe 30,52 Jahre ($\pm 5,044$ Jahre), in der mit Hyskon® behandelten Gruppe 29,59 Jahre ($\pm 4,973$ Jahre). Der Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen ist somit nicht signifikant.

Wie in Abbildung 11 zu erkennen ist, war die jüngste Patientin, die an der Studie teilnahm, zum Zeitpunkt der Laparotomie 20 Jahre alt, die älteste Patientin dagegen 39 Jahre.

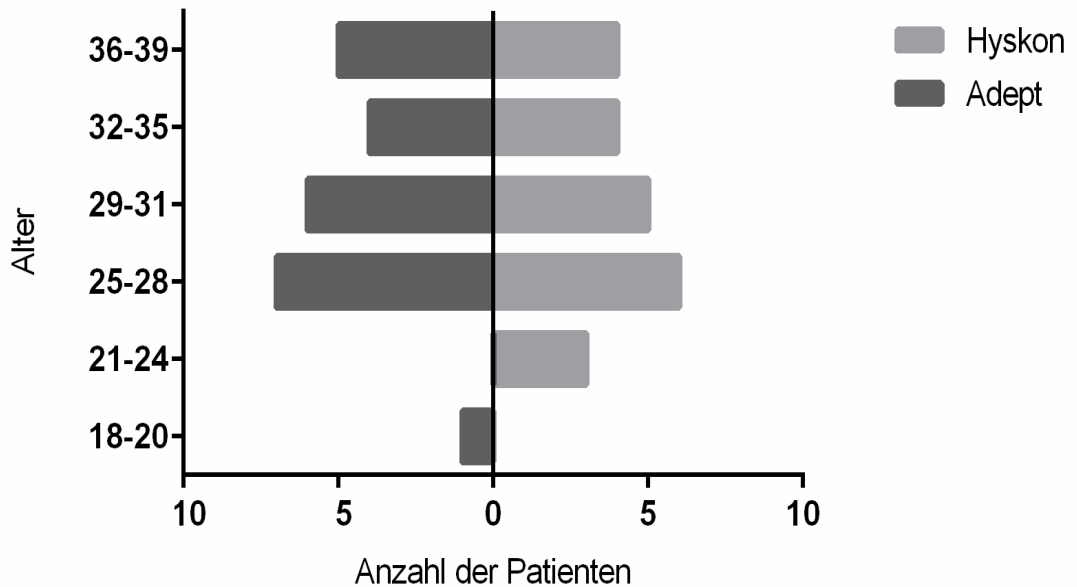


Abbildung 11: Altersverteilung der Studienteilnehmerinnen

Das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Studienteilnahme, unterteilt in die entsprechenden Behandlungsgruppen, erscheint annähernd gleichverteilt. Die Altersspanne der Studienteilnehmerinnen lag zwischen 20 und 39 Jahren. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ($p > 0,05$).

3.2.1.2. Körpergröße, Gewicht und Body Mass Index

Die durchschnittliche Körpergröße der Studienteilnehmerinnen betrug in beiden Behandlungsgruppen 1,67 Meter ($\pm 0,723$ Meter in der Adept®-Gruppe, $\pm 0,79$ Meter in der Hyskon®-Gruppe), das durchschnittliche Körpergewicht vor Studienbeginn betrug im mit Adept® behandelten Studienarm 65,28 Kilogramm ($\pm 11,75$ Kilogramm), die Patientinnen in der mit Hyskon® versorgten Behandlungsgruppe waren im Mittel 62,86 Kilogramm ($\pm 12,01$ Kilogramm) schwer. Für die Ermittlung des Body Mass Indexes ergaben sich somit Mittelwerte von $23,54 \text{ kg/m}^2$ (Adept®, $\pm 4,65 \text{ kg/m}^2$) zu $22,77 \text{ kg/m}^2$ (Hyskon®, $\pm 4,75 \text{ kg/m}^2$). Eine vergleichende Gegenüberstellung zeigt Abbildung 12.

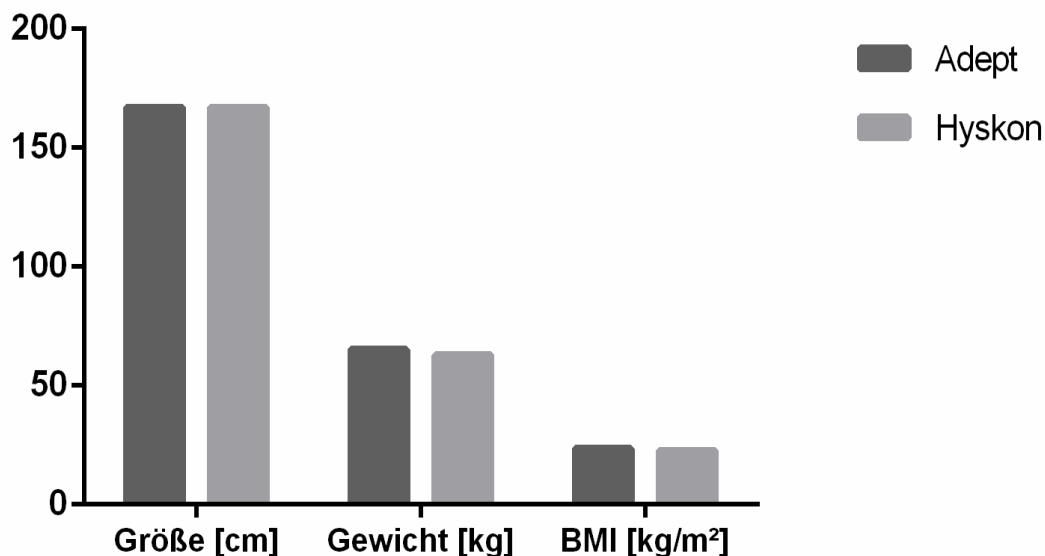


Abbildung 12: Gegenüberstellung von Körpergröße, Gewicht und Body Mass Index

Dargestellt sind die Mittelwerte von Körpergröße, Gewicht und Body Mass Index der Studienteilnehmerinnen beider Behandlungsgruppen. Die mittlere Körpergröße der Patientinnen beider Gruppen ist identisch (167 cm), das mittlere Körpergewicht beträgt 65,28 kg in der Adept®- Gruppe bzw. 62,86 kg in der Hyskon®- Gruppe. Daraus ergibt sich ein Body Mass Index von 23,54 kg/m² bzw. 22,77 kg/m². Die Unterschiede erreichen kein Signifikanzniveau ($p > 0,05$).

3.2.1.3. Kinderwunschdauer

Zusätzlich zu diesen allgemeinen Angaben konnten auch Daten zur Kinderwunschdauer der Patientinnen gesammelt werden. So bestand bei den Patientinnen der Adept®-Gruppe im Durchschnitt seit 3,27 Jahren ($\pm 2,865$ Jahre) Kinderwunsch, bei den Studienteilnehmerinnen in der mit Hyskon® behandelten Gruppe seit 2,43 Jahren ($\pm 2,612$ Jahre). Dieser Unterschied ist bei einem p-Wert von 0,173 jedoch nicht signifikant.

3.2.1.4. Hauptindikation

Des Weiteren wurden die Hauptindikationen zur Laparotomie in den beiden Studienarmen erfasst. Dabei sollte eine Unterteilung in drei verschiedene Gruppen erfolgen, die gleichzeitig die drei häufigsten Sterilitätsursachen darstellen. Neun der 23 Patientinnen in der Adept®-Gruppe wurden hauptsächlich wegen einer

Endometriose operiert (entspricht 39,13 %), in der Hyskon®-Gruppe waren es 10 von insgesamt 22 Frauen (45,45 %). Tubar bedingte Sterilität stellte die Hauptoperationsindikation für jeweils sieben Patientinnen in beiden Behandlungsgruppen dar, für weitere sieben Studienteilnehmerinnen der Adept®-Gruppe und fünf Frauen der Hyskon®-Gruppe waren schwere Adhäsionen Hauptoperationsindikation (30,43 % bzw. 22,73 %).

In Abbildung 13 werden diese Verteilungen in einem Kreisdiagramm dargestellt.

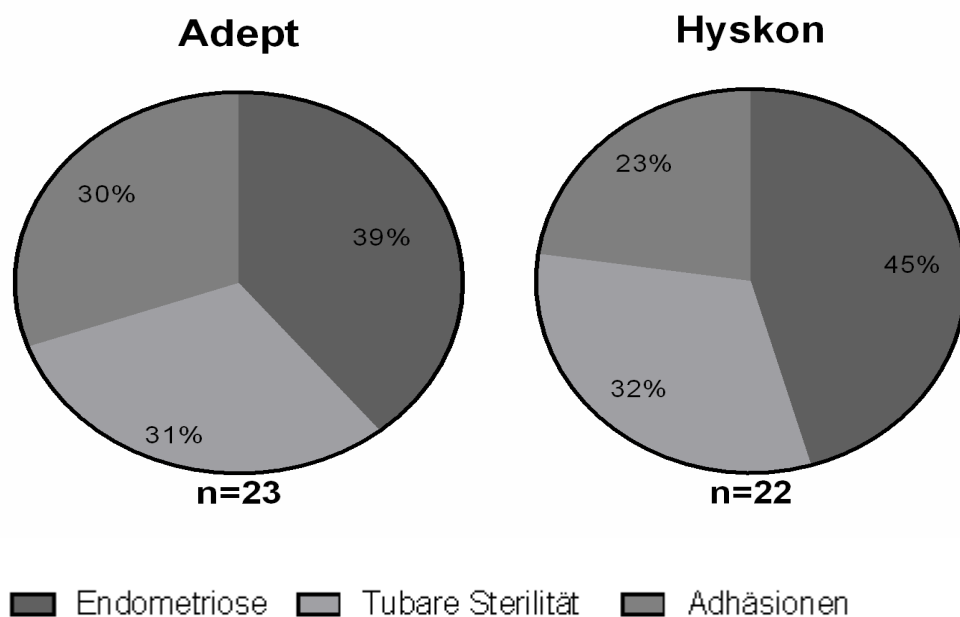


Abbildung 13: Hauptindikationen

Gezeigt wird die Verteilung der Hauptindikationen zur Laparotomie für die Patientinnen der Adept®-Gruppe (links) und die Patientinnen der Hyskon®-Gruppe (rechts).

3.2.1.5. Ausgangsscores

Da als Hauptprüfziel der Studie die Vermeidung von Verwachsungen im Bauch- und Beckenraum festgelegt wurde (siehe Kapitel 2.1.2), musste vor der mikrochirurgischen Adhäsiolese das Ausmaß der vorliegenden Adhäsionen ermittelt werden, um dieses mit dem in der Kontrolllaparoskopie ermittelten Wert vergleichen zu können und somit die Effektivität der jeweiligen Flüssigkeitsbarriere beurteilen zu können.

können. Dies wurde durch die Zuhilfenahme des mASRM-Scores umgesetzt (siehe Kapitel 2.2.2. *Scoring*).

Beim Vergleich der Ausgangsscores in den beiden Behandlungsgruppen lag der Median der Adept®-Gruppe bei 23 (Perzentile 25/75: 12 bzw. 41) gegenüber einem Score von 21 (13/47) in der Hyskon®-Gruppe. Der ermittelte p-Wert liegt bei 0,791, es besteht somit kein signifikanter Unterschied bezüglich des Schweregrades der Adhäsionen vor Behandlungsbeginn. In Abbildung 14 ist dieser Sachverhalt grafisch dargestellt.

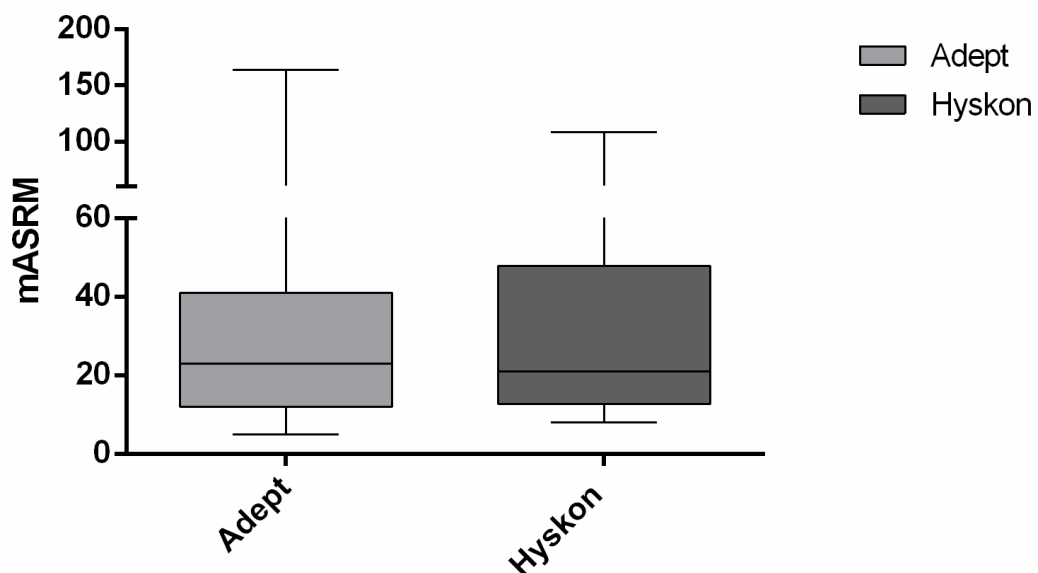


Abbildung 14: Ausgangsscores

Die Verteilung der Ausgangsscores vor Adhäsolyse in den beiden Behandlungsgruppen wird durch eine Boxplot Darstellung verdeutlicht. Dargestellt sind die Mediane, Minima, Maxima, 25. und 75. Perzentilen der mASRM Scores in beiden Gruppen. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind nicht signifikant ($p=0,791$).

Insgesamt ergaben sich beim Vergleich der Einflussgrößen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen. Somit kann die Randomisierung der Studienteilnehmerinnen zu den beiden Studienarmen als erfolgreich angesehen werden.

3.2.2. Vergleich der Zielgrößen

3.2.2.1. Gewichtsverlauf

Die Erfassung des Gewichtsverlaufes nach Anwendung der jeweiligen Flüssigkeitsbarriere stellte ein sekundäres Prüfziel dar. Bei jeder Visite am ersten, dritten, fünften und siebten postoperativen Tag wurde das aktuelle Gewicht der Studienteilnehmerinnen erfasst.

Im Vergleich zu ihrem vor Studienbeginn ermittelten Ausgangsgewicht stieg das Gewicht der Studienteilnehmerinnen der Adept®-Gruppe bis zum ersten postoperativen Tag im Mittel von 65,3 Kilogramm auf 67,3 Kilogramm ($\pm 11,8$ zu $\pm 12,3$). Bei den mit Hyskon® behandelten Patientinnen stieg das Körpergewicht im Mittel von 62,9 Kilogramm auf 63,3 Kilogramm am ersten postoperativen Tag an ($\pm 12,0$ zu $\pm 12,7$). Für beide Substanzen ist also eine Gewichtszunahme zu verzeichnen, jedoch weniger ausgeprägt bei der Behandlung mit Hyskon®.

Am dritten postoperativen Tag hatte sich das Körpergewicht der Patientinnen für beide Behandlungsgruppen wieder normalisiert, in der Adept®-Gruppe wogen die Patientinnen im Durchschnitt noch 0,1 Kilogramm mehr als bei Studienbeginn, in der Hyskon®-Gruppe lag der Mittelwert des Gewichtes wieder bei 62,9 Kilogramm, was dem Mittelwert des Ausgangsgewichtes entsprach.

Im weiteren Verlauf sank das Körpergewicht unter den vor Studienbeginn ermittelten Ausgangswert. So betrug der Mittelwert am fünften postoperativen Tag in der Adept®-Gruppe noch 64,8 Kilogramm ($\pm 12,4$ Kilogramm) und am siebten postoperativen Tag noch 63,3 Kilogramm ($\pm 11,8$ Kilogramm). Für die mit Hyskon® behandelten Studienteilnehmerinnen stellte sich der Gewichtsverlauf ähnlich dar, am fünften postoperativen Tag wogen sie im Mittel noch 62,0 Kilogramm ($\pm 12,7$), am siebten postoperativen Tag 60,5 Kilogramm ($\pm 12,5$). Der beschriebene Gewichtsverlauf ist in Abbildung 15 grafisch dargestellt.

Die Unterschiede des Körpergewichtes zwischen den beiden Therapiearmen waren jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant, die p-Werte liegen für jede postoperative Visite über 0,05.

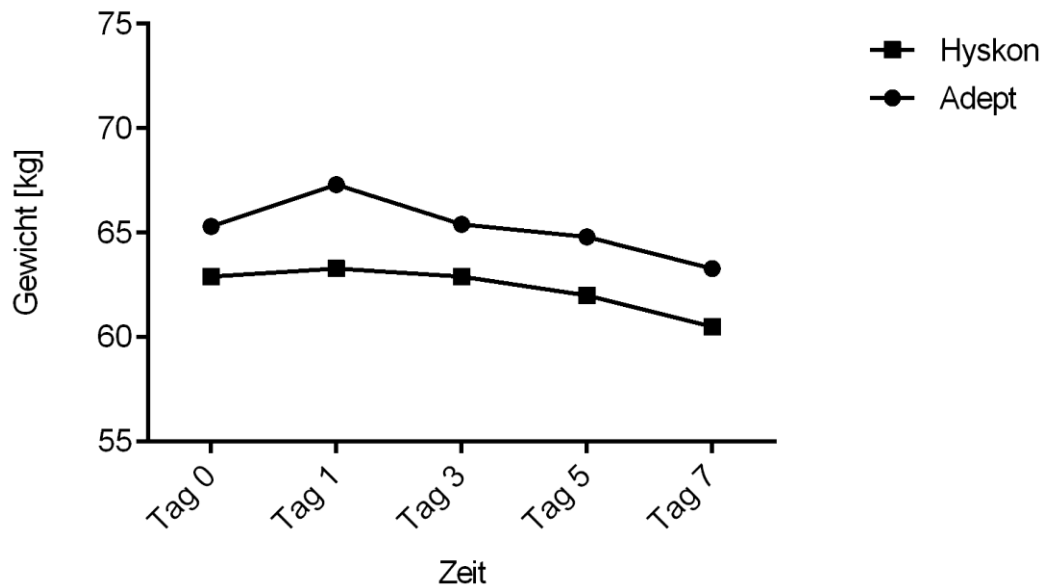


Abbildung 15: Gewichtsverlauf

Die Entwicklung des Körpergewichtes der Studienteilnehmerinnen (Mittelwerte) in der ersten postoperativen Woche nach Administration der jeweiligen Prüfmedikation wird hier veranschaulicht. Es zeigt sich eine parallele Entwicklung des Körpergewichtes in beiden Behandlungsgruppen über den Beobachtungszeitraum. Zu keinem Zeitpunkt waren signifikante Differenzen zwischen beiden Gruppen nachweisbar ($p > 0,05$).

3.2.2.2. Intraperitoneale Volumina

Die Erfassung der Verweildauer der applizierten Flüssigkeitsformulierungen stellte ein sekundäres Prüfziel der klinischen Studie dar. Die Volumenmessungen erfolgten dabei einerseits nichtinvasiv durch Vaginalsonografie am ersten, dritten, fünften und siebten postoperativen Tag und andererseits invasiv während der Kontrolllaparoskopie am siebten postoperativen Tag. Dabei wurde das noch vorhandene Flüssigkeitsdepot aspiriert und gemessen.

Wie bereits im Abschnitt 3.1. *Erstellung einer Formel zur Volumenberechnung* ausführlich beschrieben, waren mehrere Zwischenschritte notwendig, um aus den durch Vaginalsonografie ermittelten Werten für Höhe, Breite und Tiefe der Flüssigkeitsdepots reale Volumina zu ermitteln.

Zunächst wurden diese drei Messwerte miteinander multipliziert, wodurch das Volumen eines das Flüssigkeitsdepot umschließenden Quaders in Kubikzentimetern berechnet wurde. Dieses Verfahren wurde zunächst getrennt für die Messwerte der

Flüssigkeitsausdehnungen in der Excavatio vesicouterina und im Douglasraum angewandt. Somit war es möglich, auch die räumliche Verteilung der jeweiligen Flüssigkeit zu beurteilen.

Anschließend wurden diese beiden Volumina addiert und somit ein maximales Gesamtvolumen des Flüssigkeitsdepots bestimmt, welches dann genutzt wurde, um durch das o.g. Verfahren und mit Hilfe der dadurch erstellten Formel das reale Gesamtvolumen des Flüssigkeitsdepots zu berechnen.

Bei der statistischen Auswertung der gewonnenen Daten zeigte sich, dass am ersten postoperativen Tag in Bezug auf die Volumina der berechneten Gesamtquader kein signifikanter Unterschied zwischen der Anwendung von Hyskon® und Adept® bestand, der Median für die Adept®-Gruppe liegt bei 337,4 cm³ (25. Perzentile 243,5 und 75. Perzentile 441,5), der Median in der Hyskon®-Gruppe liegt bei 367,4 cm³ (251/524,8).

Ab dem dritten postoperativen Tag ergaben sich allerdings signifikante Unterschiede in Bezug auf die berechneten Volumina: So zeigt sich in dem mit Adept® behandelten Studienarm ein medianes Volumen von 45,5 cm³ (Perzentile 25/75 11,4/89,4) während sich der Median im mit Hyskon® behandelten Studienarm bei 211,1 cm³ einstellte (Perzentile 25/75 79,4/450,2). Daraus ergibt sich ein p-Wert von 0.001, es handelt sich also um einen hochsignifikanten Unterschied zugunsten von Hyskon®.

Diese Entwicklung setzte sich auch für die Volumina am fünften und siebten postoperativen Tag fort. Am fünften Tag wurden bei den Patientinnen der Adept® Gruppe im Median noch 17,4 cm³ (6/56,8) Flüssigkeit gemessen, während es bei der mit Hyskon® behandelten Gruppe noch 156,3 cm³ (18,3 zu 249) waren (p=0,009). Am siebten Tag nach Verabreichung der jeweiligen Flüssigkeitsbarriere konnten in der mit Adept® behandelten Gruppe noch 30,4 cm³ (11,3/73,3) gemessen werden, während in der mit Hyskon® versorgten Gruppe im Median noch 109,8 cm³ (46,5/331,7) nachweisbar waren. Bei einem p-Wert von 0,004 kann auch diese Differenz als hochsignifikant klassifiziert werden.

Die Entwicklung der maximalen berechneten Ausdehnungen der antiadhäsiven Flüssigkeitsbarrieren im Verlauf der ersten postoperativen Woche ist in Abbildung 16 dargestellt.

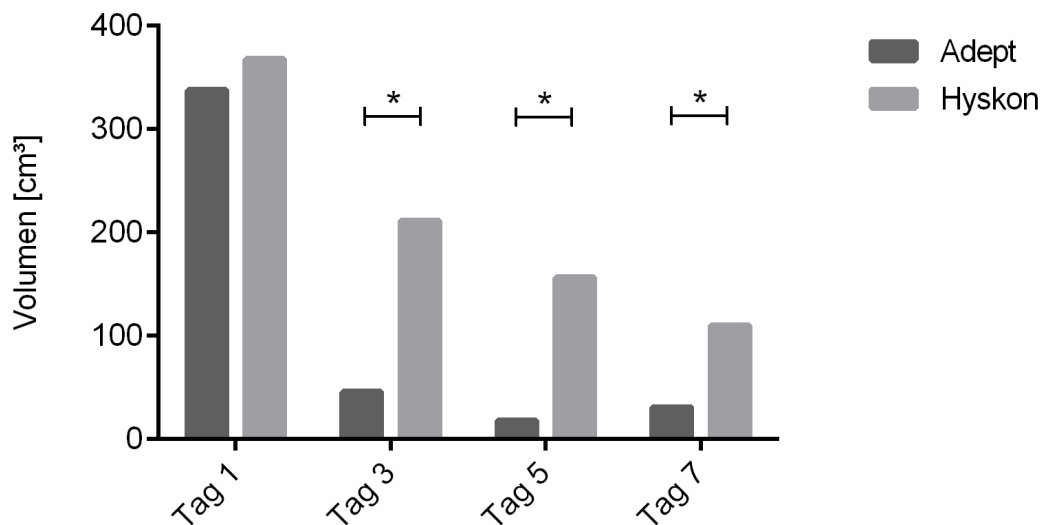


Abbildung 16: Maximale Ausdehnung des Flüssigkeitsdepots

Die Entwicklung der maximalen, gesamten Flüssigkeitsausdehnungen, die aus den Messwerten für Höhe, Breite und Tiefe berechnet wurden, wird hier verdeutlicht. Dargestellt sind die Mediane der maximalen Flüssigkeitsausdehnungen zu den jeweiligen Studienvisiten. Es konnten signifikant höhere Volumina zugunsten von Hyskon® am dritten, fünften und siebten postoperativen Tag nachgewiesen werden (* $p < 0,05$).

Nach Anwendung der experimentell ermittelten Formel zur exakten Berechnung der intraperitonealen Volumina ergibt sich folgendes Bild. Es findet sich im mit Adept® behandelten Studienarm am ersten postoperativen Tag mit einem Median von 202 ml (155/250,7) die größte Flüssigkeitsmenge der ersten postoperativen Woche in der Bauchhöhle der Studienteilnehmerinnen. Im weiteren Verlauf nimmt dieses Volumen auf 39,8 ml (16/68,1) am dritten Tag, 20,3 ml (12/47,3) am fünften Tag und schließlich 29,4 ml (15,9/57,9) am siebten postoperativen Tag ab.

Nach Anwendung von Hyskon® zur postoperativen Adhäsionsprophylaxe wurde für den ersten postoperativen Tag ein intraperitoneales Flüssigkeitsvolumen von 216,4 ml (158,9/287,7) ermittelt. Bis zum dritten Tag sank der Median auf 137,5 ml ab (61,8/254,6). Am fünften Tag waren dann noch 107,6 ml (20,9/157,9) in der Bauchhöhle der Patientinnen messbar, am siebten postoperativen Tag noch 80,2 ml (40,5/199,3).

Somit ergaben sich auch für die exakt berechneten Volumina signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Während am ersten postoperativen Tag die ermittelten Volumina noch vergleichbar waren, zeigten sich für den dritten, fünften und siebten Tag signifikante Unterschiede mit p-Werten von 0,001 für den dritten Tag, 0,009 und 0,004 für Tag fünf bzw. Tag sieben. In Abbildung 17 ist diese Entwicklung grafisch dargestellt.

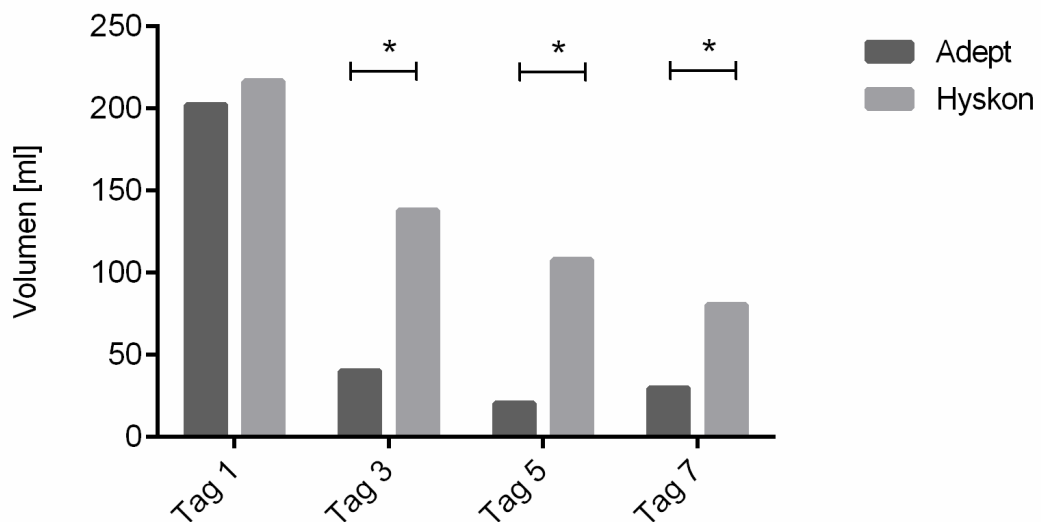


Abbildung 17 : Intraperitoneale Volumina der Flüssigkeitsbarrieren

Die Entwicklung der berechneten, intraperitonealen Volumina über den Beobachtungszeitraum von einer Woche wird hier demonstriert. Bei der Gegenüberstellung der Mediane der intraperitonealen Volumina zur jeweiligen Studienvisite zeigen sich signifikante Unterschiede am dritten, fünften und siebten postoperativen Tag zugunsten der Dextran 70 Lösung Hyskon® (* $p < 0,05$). Am ersten postoperativen Tag waren noch vergleichbare Volumina nach Anwendung der Flüssigkeitsbarrieren in beiden Behandlungsgruppen nachweisbar.

3.2.2.3. Räumliche Verteilung

Bei separater Betrachtung der maximalen Volumina in den beiden anatomischen Kompartimenten Douglasraum und Excavatio vesicouterina werden diese Unterschiede erklärbar.

Bei der ersten Visite im Rahmen der Studie waren weder für den Douglasraum, noch für die Excavatio vesicouterina signifikante Unterschiede zwischen den beiden

Substanzen zu verzeichnen. Ab dem dritten postoperativen Tag zeigten sich allerdings deutliche Differenzen: So waren bei den mit Hyskon® versorgten Patientinnen am dritten Tag in der Excavatio vesicouterina signifikant höhere Volumina messbar (115,7 cm³) als in der Adept®-Gruppe (9 cm³), während die Volumina im Douglasraum vergleichbar blieben (24,7 cm³ zu 46,4 cm³). Diese Tendenz setzte sich auch am fünften Tag fort, wo für die Adept®-Gruppe noch 7,8 cm³ in der Excavatio vesicouterina messbar waren, während es bei den mit Hyskon® behandelten Patientinnen noch 89,4 cm³ waren. Auch bei der Visite am siebten postoperativen Tag waren deutliche höhere Volumina in der Excavatio vesicouterina bei mit Hyskon® versorgten Patientinnen nachweisbar, während die Volumina im Douglasraum ähnlich blieben. Die exakten Messwerte und die entsprechenden Perzentilen für den gesamten Beobachtungszeitraum sind Tab. 2 und 3 zu entnehmen.

Tabelle 2: Maximale Volumina Douglasraum

Die Gegenüberstellung der maximalen Volumina (Mediane und Perzentilen) im Douglasraum über die erste postoperative Woche zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Prüfmedikationen.

	V _{max} Douglas in cm ³	Perzentile 25	Perzentile 75	p-Wert
Adept® Tag 1	167,1	49,6	235,6	0,338
Hyskon® Tag1	93,3	5,2	236,9	
Adept® Tag 3	24,7	3,9	45,5	0,238
Hyskon® Tag 3	46,7	5	145,4	
Adept® Tag 5	8	1,2	19,7	0,333
Hyskon® Tag 5	13,6	3	96,2	
Adept® Tag 7	13,3	0,5	40,5	0,446
Hyskon® Tag 7	15	2,1	62,9	

Tabelle 3: Maximale Volumina Excavatio vesicouterina

Bei der Gegenüberstellung der maximalen Volumina (Mediane und Perzentilen) der beiden untersuchten Flüssigkeitsbarrieren in der Excavatio vesicouterina (entspricht Uterus anterior) konnten signifikante (†) Unterschiede am dritten, fünften und siebten Tag nachgewiesen werden (p<0,005).

	V _{max} Uter. ant in cm ³	Perzentile 25	Perzentile 75	p-Wert
Adept® Tag 1	164,4	76,4	225,8	0,157
Hyskon® Tag1	240	118,2	492	
Adept® Tag 3	9	1,6	38,1	0,0001*
Hyskon® Tag 3	115,7	34,5	314,5	
Adept® Tag 5	7,8	1,5	19,3	0,001*
Hyskon® Tag 5	89,4	7,1	190,1	
Adept® Tag 7	15,3	1,1	37,3	0,002*
Hyskon® Tag 7	57,5	20,9	201,5	

Die Unterschiede in Bezug auf die intraperitonealen Volumina zwischen den beiden Flüssigkeitsformulierungen kommen somit vor allem durch signifikante Differenzen bei der räumlichen Verteilung der Lösungen zwischen den beiden anatomischen Kompartimenten zu Stande. Es ist eindeutig erkennbar, dass Hyskon®, eine Dextran 70 Lösung, vor allem in der Excavatio vesicouterina ein Depot bildet, das bis zum siebten postoperativen Tag aufrechterhalten werden kann.

Abbildung 18 stellt die räumliche Verteilung der beiden untersuchten antiadhäsiven Lösungen und deren zeitliche Entwicklung während der ersten postoperativen Woche grafisch gegenüber.

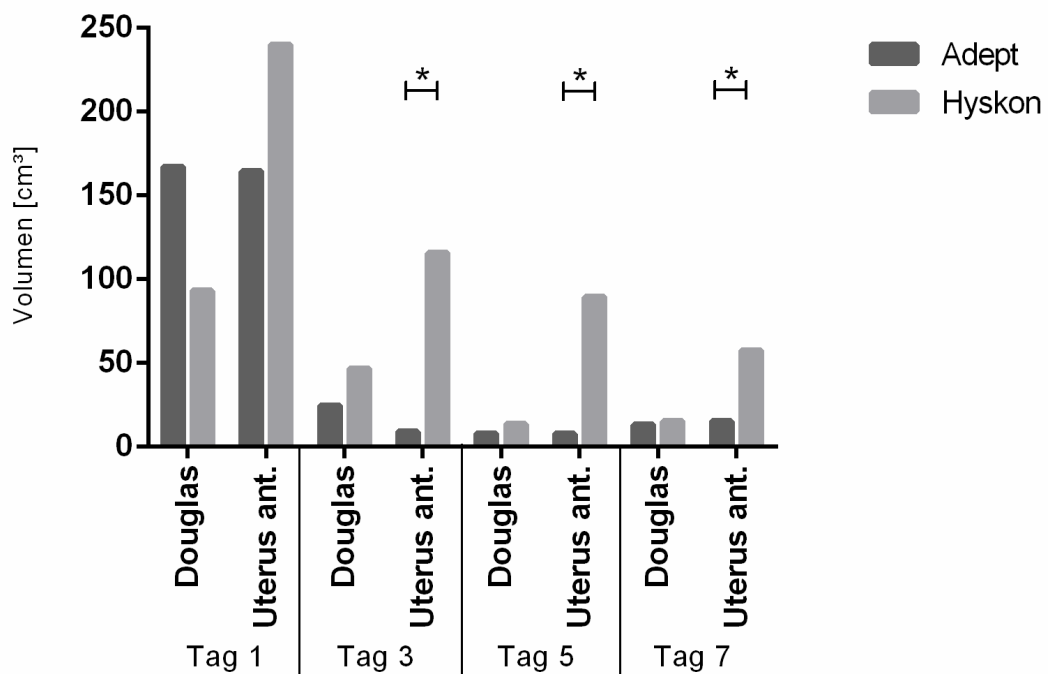


Abbildung 18: Räumliche Verteilung der maximalen Volumina

Dargestellt sind die Mediane der maximalen Ausdehnungen der untersuchten Flüssigkeitsbarrieren in den anatomischen Kompartimenten Douglasraum und Excavatio vesicouterina (entspricht Uterus anterior) im untersuchten Zeitraum. Für die maximalen Flüssigkeitsausdehnungen im Douglasraum zeigte sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein Unterschied mit statistischer Signifikanz. In der Excavatio uterina waren am ersten postoperativen Tag noch keine Unterschiede mit Signifikanzniveau bezüglich der maximalen Flüssigkeitsausdehnungen nachweisbar. Signifikante Unterschiede ergeben sich jedoch am dritten, fünften und siebten postoperativen Tag in der Excavatio vesicouterin, wo Hyskon® ein deutlich größeres Depot ausbildet als Adept® (* $p < 0,05$).

3.2.2.4. Invasive Volumenmessung

Unmittelbar nach der Visite am siebten postoperativen Tag mit vaginalsonografischer Messung der noch nachweisbaren Flüssigkeitsdepots erfolgte eine Kontrolllaparoskopie. Dabei wurde die verbliebene Flüssigkeit in der Excavatio vesicouterina und im Douglasraum getrennt aspiriert und separat vermessen.

Durch diese invasive Volumenmessung konnten die Ergebnisse der nichtinvasiven Messungen mittels Vaginalsonografie und anschließender Berechnung der Volumina aus den gewonnenen Messwerten bestätigt werden.

Bei den mit Adept® behandelten Patientinnen wurden im Median 26 ml (Perzentile 25/75: 12 ml/53,5 ml) Flüssigkeit aus dem Douglasraum aspiriert, bei den Studienteilnehmerinnen der Hyskon®-Gruppe waren es 12 ml (7 ml/31 ml). Diese Differenz gilt bei einem p-Wert von 0,065 als nicht signifikant.

Nach Aspiration der in der Excavatio vesicouterina verbliebenen Flüssigkeit wurde ein Median von 8 ml (3,5 ml/13 ml) Adept® gemessen, während für die mit Hyskon® versorgte Gruppe im Median 26 ml (15 ml/164 ml) aspiriert werden konnten.

Dieser Unterschied kann bei einem p-Wert von kleiner als 0,0001 wiederum als hochsignifikant eingestuft werden. Dieses Ergebnis ist äquivalent zu dem der nichtinvasiven Messungen, dadurch konnten die Resultate der vaginalsonografischen Messungen bestätigt werden.

Demnach bestand ein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die Verweildauer der untersuchten Flüssigkeitsbarrieren zu Gunsten von Hyskon®, welches über sieben Tage ein deutlich umfangreicheres Depot aufrechterhält als Adept®. Dieses Flüssigkeitsdepot ist dabei vor allem in der Excavatio vesicouterina lokalisiert.

In Abbildung 19 ist die räumliche Verteilung der während der Kontrolllaparoskopie gemessenen Restvolumina in einer Boxplotdarstellung veranschaulicht.

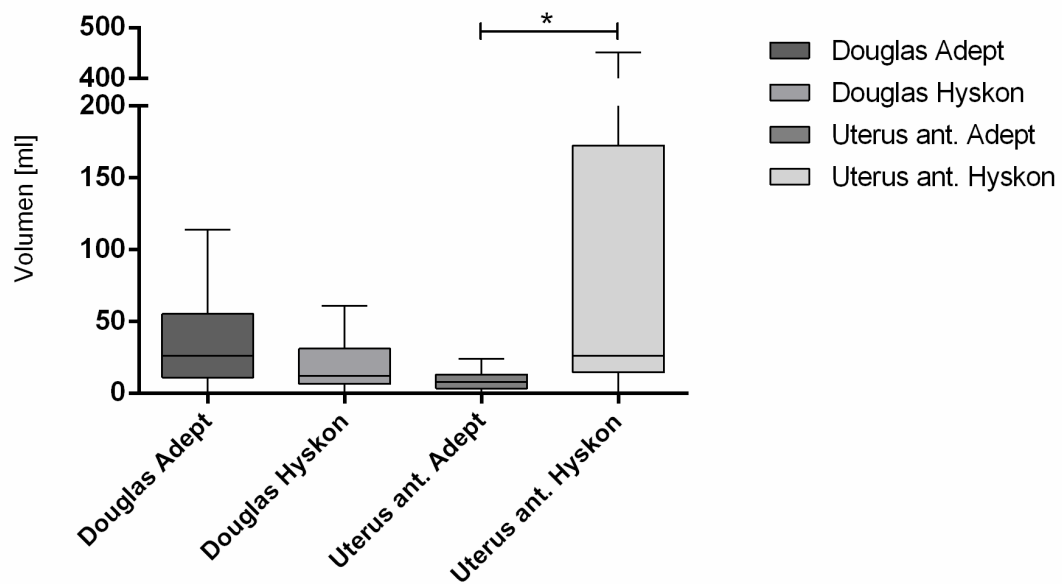


Abbildung 19: Invasive Volumenmessung

Die Ergebnisse der invasiven Volumenmessung, separat für die räumlichen Kompartimente Douglasraum und Excavatio vesicouterina, im Rahmen der Kontrolllaparoskopie werden durch eine Boxplot Darstellung veranschaulicht. Gezeigt werden die Mediane, Minima, Maxima sowie die 25. und 75. Perzentilen der gemessenen Volumina. Es konnten signifikant höhere Volumina der Dextran 70 Lösung Hyskon® aus der Excavatio vesicouterina aspiriert werden (* $p < 0,05$) im Vergleich zu Adept®. In Bezug auf die Volumina, die aus dem Douglasraum aspiriert werden konnten, ergaben sich keine Unterschiede mit statistischer Signifikanz.

3.2.2.5. Endscores

Während der Kontrolllaparoskopie am siebten postoperativen Tag wurde neben der invasiven Volumenmessung des verbliebenen Flüssigkeitsdepots erneut ein Score erhoben, um Schweregrad und Ausdehnung eventuell neu entstandener Adhäsionen zu erfassen. Dabei kam erneut der mASRM Score zum Einsatz, so dass anschließend der in der Kontrolllaparoskopie erhobene Endscore mit dem vor Adhäsiolyse erfassten Ausgangsscore verglichen werden konnte.

Die Prävention von Verwachsungen wurde bei der Studienplanung als primäres Prüfziel festgelegt, durch die Gegenüberstellung von Ausgangs- und Endscore konnte die Effektivität der beiden Flüssigkeitsbarrieren überprüft werden.

Beim Vergleich der Ausgangsscores ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, bei einem Ausgangswert von einem Median von 23 in der Adept®-Gruppe

(Perzentile 25/75 12 bzw. 41) sowie 21 (13/47) in der Hyskon®-Gruppe vor Therapiebeginn (siehe Abb. 14).

Nach Adhäsionolyse und Behandlung mittels der antiadhäsiven Lösung Adept® konnte während der Kontrolllaparoskopie im Median noch ein Scorewert von zwei erhoben werden (Perzentile 25/75 1 bzw. 7), in dem mit Hyskon® therapierten Studienarm ergab sich ein Endscore von ebenfalls zwei (1/8).

Für beide untersuchten antiadhäsiven Lösungen zeigt sich eine signifikante Reduktion des mASRM Scores nach mikrochirurgischer Adhäsionolyse und anschließender Adhäsionsprophylaxe mittels Flüssigkeitsbarriere ($p < 0,0001$). Allerdings ist der Unterschied zwischen den beiden untersuchten Flüssigkeiten bei einem p-Wert von 0,775 nicht signifikant.

Eine Gegenüberstellung von Ausgangs- und Endscore zeigt Abbildung 20.

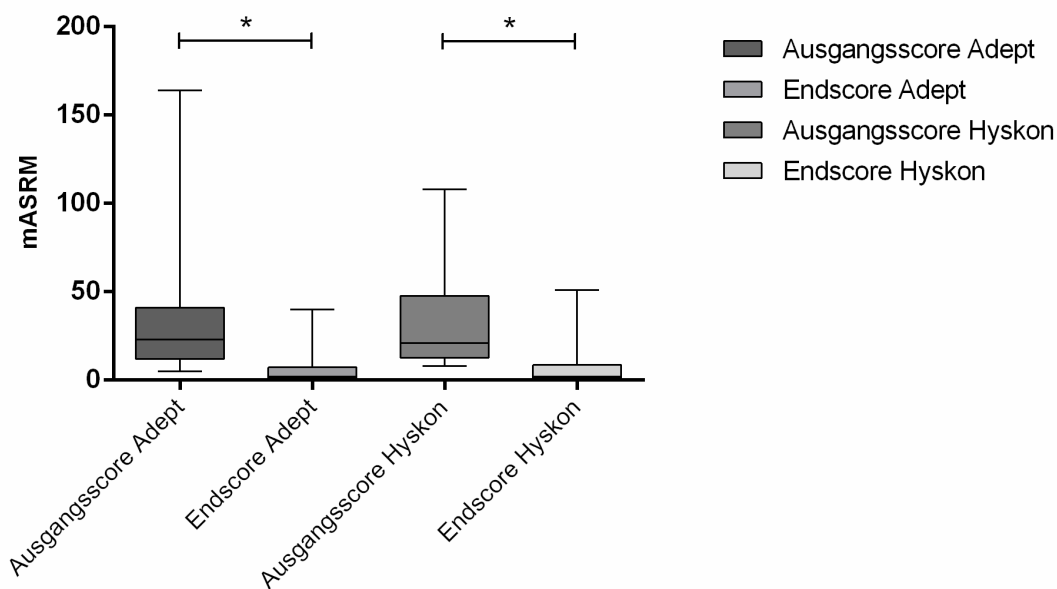


Abbildung 20: Vergleich Ausgangs- und Endscore

Abgebildet werden die Mediane, Minima, Maxima und die 25. bzw. 75. Perzentilen der Adhäsionsscores vor und nach Adhäsionolyse als Boxplot Darstellung. Bei der Gegenüberstellung von Ausgangsscore vor Adhäsionolyse und Endscore nach mikrochirurgischer Adhäsionolyse mit anschließender Adhäsionsprophylaxe mittels Adept® bzw. Hyskon® zeigt sich eine signifikante Reduktion der Ausgangsscores in beiden Behandlungsgruppen ($*p < 0,05$), jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Prüfmedikationen ($p = 0,775$).

Durch den Vergleich der Endscores nach mikrochirurgischer Adhäsolyse und Anwendung der beiden antiadhäsiven Lösungen zeigt sich, dass im Hinblick auf das Hauptprüfziel der Studie, die Vermeidung von Adhäsionen, beide Lösungen effizient sind und dass kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapeutika besteht, obwohl sowohl durch invasive als auch durch nichtinvasive Volumenmessungen gezeigt werden konnte, dass die Dextran 70 Lösung Hyskon® im postoperativen Verlauf ein deutlich umfangreicheres Flüssigkeitsdepot aufrechterhalten konnte. Dennoch ergaben sich in Bezug auf die Wirksamkeit keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Prüfmedikationen.

3.2.2.6. Erfassung von Ödemen

Im Rahmen der Studienvisiten wurde zusätzlich zur Volumenmessung und zur Gewichtserfassung auch das eventuelle Auftreten von Ödemen an Bauchdecke, Vulvabereich und Oberschenkeln dokumentiert. Es erfolgte eine Einteilung in die Kategorien „keine Ödeme“, „leichte Ödeme“, „mittelschwere Ödeme“ und „schwere Ödeme“.

Ödembildung gehört zu den unerwünschten Wirkungen der untersuchten Flüssigkeitsbarrieren, die vor allem bei der Anwendung von Hyskon® bekannt ist.

Bei der statistischen Beurteilung der gesammelten Daten zum Auftreten von Ödemen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Bei der ersten Visite im Rahmen der Studie ergaben sich für den Vulvabereich keine deutlichen Unterschiede im Hinblick auf die Entstehung von Ödemen.

Im Bereich der Bauchdecke fielen hingegen signifikante Unterschiede auf. Während in der Adept®-Gruppe 56,5 % aller Patientinnen keine Ödeme aufwiesen, waren es in der Hyskon®-Gruppe nur 13,6 %. 63,6 % der mit Hyskon® behandelten Studienteilnehmerinnen wiesen leichte Ödeme auf und immerhin 22,7 % hatten mittelschwere oder schwere Ödeme in der Bauchdeckenregion. So ergibt sich beim Vergleich der beiden Studienarme ein p-Wert von 0,006 und somit ein signifikanter Unterschied.

In der Oberschenkelregion bildeten sich in beiden Studienarmen bei keiner der Patientinnen Ödeme. Abbildung 21 zeigt die exakte Verteilung als Kreisdiagramm.

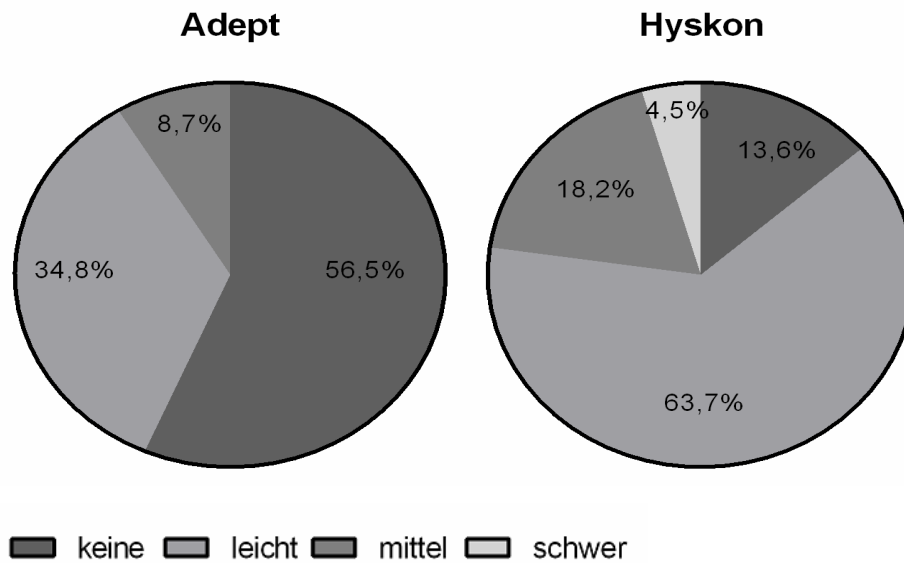


Abbildung 19: Bauchdeckenödeme am ersten postoperativen Tag

Bei der Gegenüberstellung des Auftretens von Ödemen der Bauchdeckenregion am ersten postoperativen Tag konnte signifikant stärker ausgeprägte Ödembildung nach Anwendung der Dextran 70 Lösung Hyskon® im Vergleich zur vierprozentigen Icodextrinlösung Adept nachgewiesen werden ($p=0,006$).

Am dritten postoperativen Tag ergaben sich auch für den Vulvabereich erhebliche Diskrepanzen. Wie in Abbildung 22 zu sehen ist, zeigten 87 % der mit Adept® versorgten Patientinnen keinerlei Ödembildung, 8,7 % hatten leichte Ödeme und 4,3 % mittelschwere. Schwere Ödeme bildeten sich bei keiner Patientin dieses Studienarmes.

Bei den mit Hyskon® behandelten Frauen zeigten lediglich 59,1 % keinerlei Ödeme, 18,2 % hatten leichte Ödeme, 13,6 % mittelschwere und 9,1 % präsentierten schwere Ödembildung im Vulvabereich.

Somit kam es bis zum dritten postoperativen Tag zu einer deutlich stärkeren Ödementstehung im Vulvabereich der mit Hyskon® therapierten Patientinnen im Vergleich zu den Patientinnen der Adept®-Gruppe ($p=0,027$).

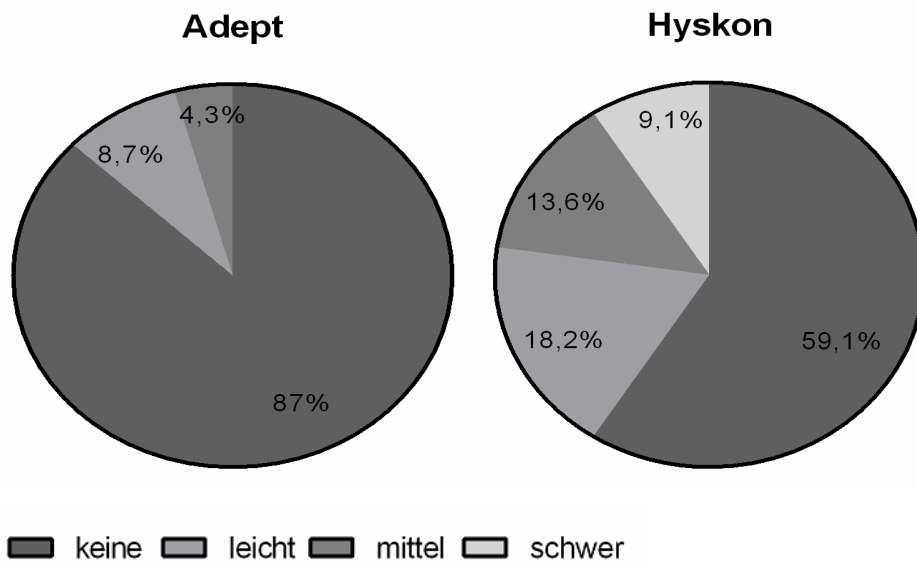


Abbildung 22: Ödembildung im Vulvabereich am dritten postoperativen Tag

Die Verteilung der Ausprägungsgrade von Ödemen im Vulvabereich werden hier als Kreisdiagramm verdeutlicht. Am dritten postoperativen Tag kam es zum Auftreten von deutlich stärker ausgeprägten Ödemen des Vulvabereiches nach Instillation von Hyskon®, der Unterschied zur vierprozentigen Icodextrinlösung Adept® erwies sich als signifikant ($p=0,027$).

Im Bauchdeckenbereich zeigte sich am selben Tag eine ähnliche Verteilung. Während in der mit Adept® behandelten Gruppe 60,9 % der Studienteilnehmerinnen keinerlei Ödeme aufwiesen, waren es in der Hyskon®-Gruppe nur 27,3 %. Leicht ausgeprägte Ödeme präsentierten 34,8 % der mit Adept® versorgten Patientinnen, 50 % der mit Dextran 70 therapierten Frauen wiesen leichte Bauchdeckenödeme auf.

Mittelschwere bzw. schwere Ödeme konnten nur bei einer Patientin des mit Adept® behandelten Studienarms (entspricht 4,3 %) nachgewiesen werden, während in der Hyskon®-Gruppe 18,2 % der Studienteilnehmerinnen mittelschwere und 4,5 % schwere Ödeme aufwiesen. Diese Beziehung wird in Abbildung 23 dargestellt.

Bei einem p-Wert von 0,031 werden hier erneut signifikante Unterschiede deutlich.

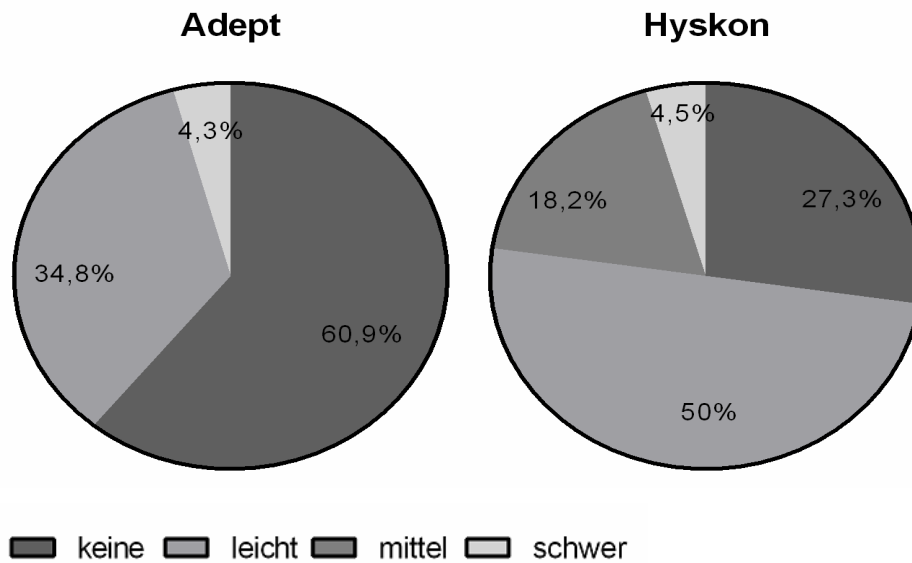


Abbildung 23: Bauchdeckenödeme am dritten postoperativen Tag

Dargestellt sind die Ausprägungsgrade der Ödembildung nach mikrochirurgischer Adhäsionlyse und anschließender Adhäsionsprophylaxe mittels Flüssigkeitsbarriere in einem Kreisdiagramm. Auch am dritten postoperativen Tag zeigten sich bei der Untersuchung auf Bauchdeckenödeme deutliche Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Erneut kam es zu stärker ausgeprägter Ödembildung nach Anwendung von Hyskon®, der Unterschied erreichte das gewählte Signifikanzniveau ($p=0,031$).

Für den Oberschenkelbereich zeigten sich erneut keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Wirkstoffen, in der mit Adept® versorgten Patientengruppe war bei keiner der untersuchten Patientinnen Ödembildung festzustellen, in der mit Hyskon® behandelten Gruppe zeigte lediglich eine Patientin (entspricht 4,5 %) leichte Oberschenkelödeme.

Am fünften postoperativen Tag waren erneut vergleichbare Ergebnisse in beiden untersuchten Gruppen zu verzeichnen.

90,9 % der mit Adept® behandelten Patientinnen präsentierten am fünften postoperativen Tag keinerlei Ödeme im Vulvabereich, 9,1 % klagten über leichte Ödeme. Mittelschwere oder schwere Ausprägungen zeigten sich bei keiner mit Adept® versorgten Patientin.

Nach Anwendung von Hyskon® zur postoperativen Adhäsionsprophylaxe waren bei 81,8 % der Studienteilnehmerinnen keine Ödeme im Vulvabereich zu verzeichnen. 9,1 % zeigten leichte Ödembildung, jeweils eine Patientin (entspricht 4,5 %) klagte

über mittelschwere bzw. schwere Ödeme im Vulvabereich. Daraus ergibt sich ein p-Wert von 0,204, der Unterschied ist somit nicht signifikant.

In der Bauchdeckenregion verfügten 54,5 % der Adept®-Gruppe über keine Ödeme am fünften postoperativen Tag, 40,9 % zeigten ein leichtes Bauchdeckenödem, keine Patientin präsentierte mittelschwere Ödeme und lediglich eine Patientin (4,5 %) klagte über schwere Ödeme der Bauchdecke.

Bei den mit Hyskon® versorgten Studienteilnehmerinnen präsentierten lediglich 22,7 % keine Ödeme der Bauchdecke, der Großteil der Patientinnen (63,6 %) zeigte leichte Ödeme, bei 13,6 % ließ sich eine mittelschwere Ödembildung der Bauchdecke feststellen. Keine Patientin der Hyskon®-Gruppe litt unter schweren Bauchdeckenödemen.

Bei der statistischen Auswertung der gewonnenen Daten ergab sich für die Ödembildung der Bauchdecke am fünften postoperativen Tag ein p-Wert von 0,082. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist somit nicht signifikant, jedoch ist eine Tendenz zur schwereren Ödemausprägung bei den Studienteilnehmerinnen, die mit der Dextran 70 Lösung Hyskon® zur postoperativen Adhäsionsprophylaxe behandelt wurden, festzustellen.

Für den Oberschenkelbereich ließ sich bei keiner Patientin des mit Adept® versorgten Studienarmes eine Ödembildung diagnostizieren, in der Hyskon®-Gruppe klagte, wie schon am dritten postoperativen Tag, lediglich eine Patientin über leichte Oberschenkelödeme.

Im Rahmen der Visiten am siebten postoperativen Tag konnten bei 95,2 % der Patientinnen, die mit Adept® behandelt wurden, keinerlei Ödeme im Vulvabereich festgestellt werden, lediglich 4,8 % präsentierten leichte Vulvaödeme.

Im mit Hyskon® behandelten Studienarm zeigten 81 % der Frauen keine Ödeme im Vulvabereich, jeweils 9,5 % der Studienteilnehmerinnen klagten über leichte bzw. mittelschwere Ödeme. Auch hier fand sich keine Patientin mit schweren Ödemen.

Die Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen für die Ödembildung im Vulvabereich am siebten postoperativen Tag waren somit nicht signifikant ($p=0,115$).

Für den Bauchdeckenbereich zeigten sich allerdings wieder Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Während sich in der Adept®-Gruppe bei 76,2 % der Patientinnen keine Ödeme der Bauchdecke zeigten, waren es in der mit Hyskon® versorgten Gruppe nur 28,6 %.

Lediglich 19 % der Studienteilnehmerinnen der Adept®-Gruppe präsentierten leichte Ödeme, 4,8 % (entspricht einer Patientin) klagten über mittelschwere Ödeme der Bauchdecke. Schwere Ausprägungen kamen bei keiner untersuchten Patientin vor. In der Hyskon®-Gruppe beklagten 66,7 % aller Patientinnen leichte Bauchdeckenödeme, 4,8 % (eine Patientin) zeigte mittelschwere Bauchdeckenödeme, schwere Ödeme konnten bei keiner Patientin festgestellt werden (siehe Abbildung 24). Hier zeigten sich signifikante Differenzen zwischen den beiden antiadhäsiven Lösungen, der p-Wert betrug 0,009.

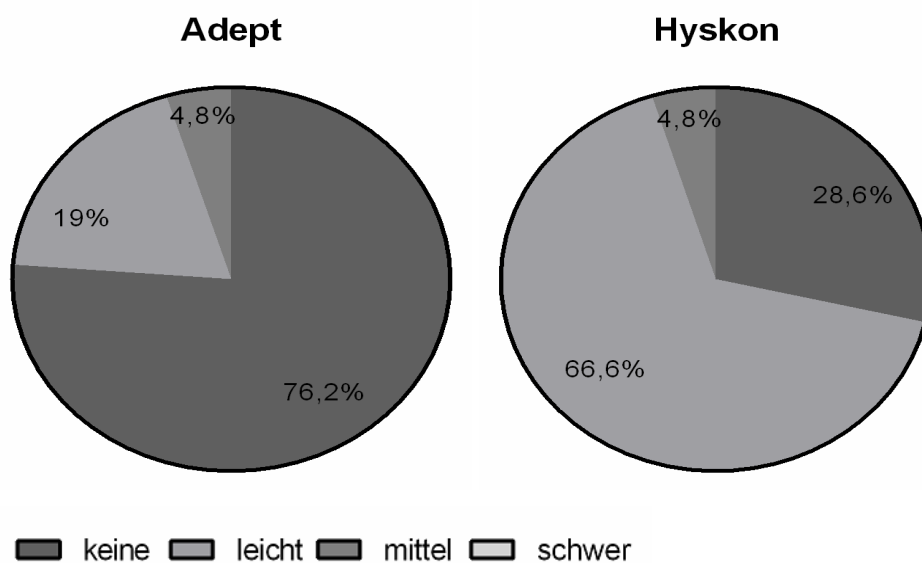


Abbildung 24: Ödembildung im Bereich der Bauchdecke am siebten postoperativen Tag

Das vorliegende Kreisdiagramm verdeutlicht die Verteilung der Schweregrade der Ödembildung im Bereich der Bauchdecke am siebten postoperativen Tag nach Adhäsionsprophylaxe mittels Flüssigkeitsbarriere. Erneut konnte eine signifikant stärker ausgeprägte Ödembildung nach Anwendung von Hyskon® verzeichnet werden ($p=0,009$).

Für den Schweregrad der Ödeme im Oberschenkelbereich zeigte sich eine identische Verteilung zu den postoperativen Tagen drei und fünf.

Durch die kontinuierliche Erfassung der Ausprägung und Lokalisation der postoperativ entstandenen Ödeme konnte gezeigt werden, dass sich die Ödeme besonders stark im Bereich der Bauchdecke entwickelten, während im Oberschenkelbereich nur bei einer einzigen Patientin leichte Ödeme auftraten.

Dabei ist hervorzuheben, dass sich diese Bauchdeckenödeme besonders stark nach der intraperitonealen Anwendung von Hyskon® zur postoperativen Adhäsionsprophylaxe darstellten. Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren sowohl am ersten, dritten als auch am siebten postoperativen Tag signifikant. Am fünften postoperativen Tag konnten keine signifikanten Differenzen gezeigt werden, jedoch ist eine deutliche Tendenz zu einer stärkeren Ödembildung der Bauchdecke bei den mit Hyskon® behandelten Patientinnen erkennbar.

4. Diskussion

4.1. Methodik

4.1.1. Scoring

Die Erhebung eines Adhäsionsscores erfolgte mittels mASRM Score. Allerdings existiert derzeit noch kein einheitlich anerkanntes Scoringssystem.

Bis zum Jahr 1995 wurden bereits 20 verschiedene Scoringssysteme beschrieben [82], in denen die Vorgehensweise zur Beurteilung von Adhäsionstyp, Ausdehnung und Anzahl der bewerteten anatomischen Strukturen stark variieren. Der am häufigsten in klinischen Studien verwendete Adhäsionsscore der „American Society for Reproductive Medicine“ (ASRM Score) wurde 1988 publiziert [83], berücksichtigt jedoch lediglich zwei anatomische Strukturen (Ovar und Tuba uterina).

1994 veröffentlichte die Adhesion Scoring Group ein System, in dem 23 anatomische Strukturen Berücksichtigung fanden und welches eine verbesserte Reproduzierbarkeit gegenüber dem ASRM Score aufwies [84].

In der vorliegenden Studie erfolgte die Erhebung von Ausgangs- und Endscore mittels mASRM Score, erstellt durch Johns et al. [85]. Hierbei wurden 23 anatomische Strukturen beurteilt und die Adhäsionssegel nach Ausmaß und Schweregrad kategorisiert (siehe 2.2.2. *Scoring*). Dieses Scoringssystem fand bereits in anderen klinischen Studien Anwendung [78, 79].

Hauptproblem des Scorings allgemein ist eine oftmals mangelnde Reproduzierbarkeit und eine starke Interobservierbarkeit.

Johns et al. konnten für das von ihnen vorgeschlagene Scoringssystem eine gute Korrelation zwischen verschiedenen Untersuchern zeigen [85], während für den klassischen ASRM Score aus dem Jahr 1988 eher eine höhere Interobservierbarkeit belegt werden konnte [86].

Um zumindest eine Verzerrung der Daten durch Interobservierbarkeit auszuschließen, erfolgte die Scoreerhebung in der vorliegenden Studie bei allen Patientinnen durch denselben Beobachter.

4.1.2. Ultraschallmessungen

Zur Bestimmung der intraperitonealen Verweildauer der untersuchten Flüssigkeitsbarrieren und zur Messung der intraperitonealen Volumina erfolgten serielle Vaginalsonografien am ersten, dritten, fünften und siebten postoperativen Tag.

Dabei stellt die Vaginalsonografie allgemein ein sicheres und etabliertes Verfahren zur Darstellung von Flüssigkeiten im Bauchraum dar [87, 88].

Zur Untersuchung der intraperitonealen Verweildauer antiadhäsiver Agenzien führten Muzii et al. [89] und Sites et al. [90] in ihren klinischen Studien ebenfalls serielle Vaginalsonografien durch. Darin erwies sich das Verfahren als durchaus geeignet zur Bestimmung der Verweildauer und Beurteilung des Resorptionsverhaltens antiadhäsiver Agenzien.

4.1.3. Kontrolllaparoskopie

In der vorliegenden Studie erfolgte am siebten postoperativen Tag die Durchführung einer Kontrolllaparoskopie zur Beurteilung der vorliegenden Adhäsionen und ggf. zur erneuten Adhäsiolyse. Die Kontrolllaparoskopie ist obligater Bestandteil der Therapie von Adhäsionen.

Die Sinnhaftigkeit einer Kontrolllaparoskopie zur Diagnostik von denovo Adhäsionen und Adhäsionsrezidiven nach mikrochirurgischen Eingriffen im kleinen Becken und zum Lösen dieser Adhäsionen konnte in mehreren klinischen Studien bestätigt werden [34, 91–95].

In Bezug auf eine verbesserte Schwangerschaftsrate liegen allerdings widersprüchliche Daten vor. Während Tulandi et al. [96] und Gürgan et al. [97] keine Unterschiede zwischen Schwangerschaftsraten nach Kontrolllaparoskopie und abwartendem Verhalten feststellen konnten, ergaben sich in der Studie von Ozaki signifikant bessere Schwangerschaftsraten nach Kontrolllaparoskopie im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne erneute Laparoskopie [95].

4.1.4. Erstellung einer Formel zur Volumenberechnung

Die Erstellung einer Formel zur Volumenberechnung der intraperitoneal verbliebenen Flüssigkeitsvolumina erfolgte experimentell (siehe Absatz 2.5.

Spezielle Untersuchungen) in Analogie zu einer klinischen Studie von Muzii aus dem Jahr 2005 [89].

Anschließend konnte durch logarithmische Transformierung und lineare Regression aus den experimentell ermittelten Messwerten eine Formel zur Berechnung intraperitonealer Volumina erstellt werden.

Die Zuverlässigkeit dieses Verfahrens konnte kürzlich durch eine weitere Studie untermauert werden, in der gezeigt werden konnte, dass mittels des beschriebenen Verfahrens eine annähernd exakte Messung intraperitonealer Flüssigkeitsvolumina möglich ist [98]. Somit scheint das beschriebene Verfahren durchaus geeignet zu sein, um aus sonografisch ermittelten Größen reelle Volumina intraperitonealer Flüssigkeitsdepots zu berechnen. Nichtsdestotrotz handelt es sich hierbei um ein näherungsweise Verfahren.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle liegt in der Subjektivität bei der Interpretation von Sonografiebildern begründet, die auch zu Abweichungen bei einer Messung führen könnte.

Dennoch existiert derzeit keine absolut exakte Methode zur Volumenbestimmung intraperitonealer Flüssigkeitsdepots aus sonografisch gewonnenen Daten.

4.2. Einflussgrößen

Um eine homogene Patientenverteilung in beiden Studienarmen zu belegen, erfolgte die Gegenüberstellung von Alter, Größe, Gewicht, Body Mass Index, Kinderwunschdauer, Hauptindikation zur Laparotomie und Ausgangsscore der intraperitonealen Adhäsionen. Bei der Auswertung der Ergebnisse konnte festgestellt werden, dass es zu keinen signifikanten Unterschieden in Bezug auf die genannten Parameter in den beiden Behandlungsgruppen kam. Somit sind die beiden Patientenkollektive als vergleichbar anzusehen und die Randomisierung gilt als erfolgreich.

4.3. Zielgrößen

4.3.1. Gewichtsverlauf

Bei der Erfassung des Körpergewichtes im Verlauf der Studie zeigte sich eine leichte Gewichtszunahme in beiden Behandlungsgruppen im Rahmen der Studienvsiste am ersten postoperativen Tag. Am dritten postoperativen Tag hatte sich das mittlere Körpergewicht der Studienteilnehmerinnen beider Gruppen wieder dem Ausgangsgewicht angeglichen und am fünften und siebten postoperativen Tag ist sogar ein Wert unterhalb des Ausgangsgewichtes ermittelt worden.

Die vorübergehende Gewichtszunahme erklärt sich zunächst durch das Eigengewicht der instillierten Flüssigkeitsbarrieren sowie durch die Entstehung von Ödemen im Bereich von Bauchdecke, Vulva und Oberschenkeln. Ödembildung gehört zu den bekannten unerwünschten Wirkungen der untersuchten Flüssigkeitsbarrieren (Produktinformation) und wird in diversen klinischen Studien bereits beschrieben [7, 78, 80, 81, 99].

Ebenso gehört eine vorübergehende Gewichtszunahme zu den beschriebenen unerwünschten Wirkungen [99, 100]. Deshalb erscheint es zunächst verwunderlich, dass es im weiteren Verlauf der Studie zu einer kontinuierlichen Gewichtsabnahme bei den Studienteilnehmerinnen, sogar unter deren Ausgangsgewicht, kam. Gründe für diese Entwicklung sind daher eher spekulativer Natur, dazu gehören z.B. verminderte postoperative Nahrungsaufnahme durch den häufig beschriebenen abdominalen Diskomfort durch die instillierte Flüssigkeit oder postoperative Übelkeit. Dennoch können die Gründe für die Entwicklung des Gewichtsverlaufes an dieser Stelle nicht eindeutig geklärt werden.

Da aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Prüfmedikationen feststellbar waren, kann in Bezug auf die Entwicklung des Körpergewichtes kein Vorteil für eine der beiden Lösungen konstatiert werden, die Lösungen sind in Bezug auf diesen Parameter als gleichwertig anzusehen.

4.3.2. Intrapertitoneale Volumina

Bei der Auswertung der erhobenen Messdaten wurden die Ergebnisse der maximalen Flüssigkeitsausdehnungen und die Ergebnisse der berechneten

Volumina getrennt dargestellt. Die folgenden Erläuterungen beziehen sich ausschließlich auf die berechneten Volumina in Millilitern.

Hier zeigten sich am ersten postoperativen Tag vergleichbare intraperitoneale Volumina in beiden Studienarmen, ab dem dritten postoperativen Tag waren allerdings deutlich höhere Volumina in der mit Hyskon® behandelten Gruppe nachweisbar.

Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass die Dextran 70 Lösung Hyskon® deutlich länger intraperitoneale Flüssigkeitsdepots aufrechterhalten kann als die vierprozentige Icodextrinlösung Adept®.

Die Erfassung der intraperitonealen Verweildauer der beiden Prüfmedikationen gehörte zu den sekundären Prüfzielen. In Bezug auf diesen Parameter kann also eine Überlegenheit der Dextran 70 Lösung Hyskon® gegenüber Adept® festgestellt werden.

Bezüglich der intraperitonealen Verweildauer von Adept® ist beschrieben worden, dass es sein ursprüngliches Volumen bis zu 48 Stunden aufrechterhalten kann und dann dessen Resorption und enzymatischer Abbau einsetzt [76, 78, 101]. Diese Vermutung deckt sich nicht mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, da hier bereits 24 Stunden nach Instillation von 1000 ml der untersuchten Lösung lediglich 202 ml intraperitoneal verblieben waren. Zur Überprüfung dieser abweichenden Ergebnisse wären weitere Untersuchungen zur intraperitonealen Verweildauer von Adept® von Interesse.

Eine mögliche Erklärung für diesen raschen Verlust während der durchgeführten Studie ist der erschwerte komplette Verschluss des Peritoneums im Rahmen der durchgeführten Laparotomie. Ein vollständiger Verschluss, so dass keinerlei Flüssigkeit aus der Peritonealhöhle entweichen kann, ist kaum möglich. Diese These gewinnt insbesondere an Bedeutung, wenn man bedenkt, dass sich die bisher publizierten Studien [77, 78] auf die Anwendung von Adept® nach Laparoskopie beziehen. Jedoch erklärt sich dadurch allein nicht dieser rasante Volumenverlust.

Über die intraperitoneale Verweildauer von Hyskon® ist bekannt, dass es aufgrund seiner chemischen Struktur einen osmotischen Gradienten aufbaut und somit ein Vielfaches seines eigenen Volumens in die Bauchhöhle zieht. Der Abbau von

Hyskon® erfolgt langsam und kontinuierlich über einen Zeitraum von fünf bis sieben Tagen [7, 44, 50].

Zurzeit scheint lediglich eine klinische Studie verfügbar zu sein, bei der ebenfalls serielle Volumenmessungen nach Instillation von Hyskon® mittels Vaginalsonografie durchgeführt worden sind. Darin zeigt sich eine ähnliche Entwicklung der intraperitonealen Volumina im Verlauf einer Woche post operationem wie in der vorliegenden Studie [90].

Insgesamt kam es also zu einer relativ zügigen Resorption der vierprozentigen Icodextrinlösung Adept® und zu einer erwartungsgemäßen Entwicklung der intraperitonealen Volumina nach Instillation von Hyskon®.

Bezüglich der gewonnenen Daten zur räumlichen Verteilung der intraperitonealen Flüssigkeitsdepots in den beiden untersuchten anatomischen Kompartimenten zeigte sich eine deutliche Anreicherung von Hyskon® in der Excavatio vesicouterina gegenüber erheblich kleineren Volumina nach Anwendung Adept®. Hier konnten signifikant höhere Volumina in der Hyskon®-Gruppe nachgewiesen werden. Die gemessenen Volumina im Douglasraum blieben über den gesamten Beobachtungszeitraum vergleichbar.

Die Gründe für diese interessanten Ergebnisse sind fraglich, allerdings konnten die sonografisch gewonnenen Messdaten durch die invasive Volumenmessung in der anschließenden Kontrollaparoskopie bestätigt werden. Auch hier wurden deutlich größere Volumina in der Excavatio vesicouterina in der Hyskon®-Gruppe im Vergleich zu mit Adept® behandelten Patientinnen aspiriert und gemessen. Hier stellt sich nun die Frage, warum sich nach Anwendung von Hyskon® eine derartig deutliche Diskrepanz bei der räumlichen Verteilung der Flüssigkeitsdepots ergibt.

Eine mögliche Erklärung wäre ein unterschiedliches Resorptionsverhalten in den beiden untersuchten anatomischen Kompartimenten. Ebenso denkbar sind physikalische Flüssigkeitsverschiebungen durch ein „Überlaufen“ der Flüssigkeit vom Douglasraum in die Excavatio vesicouterina durch den onkotischen Druck in der Hyskon®-Gruppe. In der aktuellen Literatur finden sich keinerlei Publikationen, die diesen Umstand untersucht hätten. Die vorliegende Arbeit scheint also als einzige auch die räumliche Verteilung der Flüssigkeitsdepots in ihre Untersuchungen mit einbezogen zu haben. Aufgrund der interessanten Ergebnisse wären hier weitere Untersuchungen wünschenswert.

4.3.3. Endscores

Bei der Gegenüberstellung von Ausgangs- und Endscores zeigte sich für beide Prüfmedikationen eine deutliche Reduktion von Inzidenz, Ausprägung und Schweregrad der intraperitonealen Adhäsionen. Somit gilt das Hauptprüfziel der vorliegenden Studie, die Vermeidung von Verwachsungen, für beide Lösungen als erreicht.

Des Weiteren sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten antiadhäsiven Agenzien nachweisbar, da beide im Hinblick auf diesen Parameter gleichwertig sind (Endscore beträgt zwei).

Das vorliegende Ergebnis deckt sich weitestgehend mit denen aus der Literatur. Die Adhesion Study Group konnte bereits 1983 eine effektive Reduktion postoperativer Adhäsionen durch Anwendung von Hyskon® nachweisen [74]. Kurze Zeit später konnten diese Ergebnisse durch Rosenberg und Board bestätigt werden [75]. In einer weiteren klinischen Studie aus dem Jahr 1985 zeigte Larsson zwar eine hochsignifikante Reduktion der Ausdehnung der Adhäsionen nach Anwendung von Hyskon®, jedoch konnte keine Überlegenheit gegenüber der Kontrollgruppe, die mit Natriumchloridlösung behandelt wurde, nachgewiesen werden [102].

Auch für die Anwendung von Adept® ist dessen Wirksamkeit bereits in diversen Studien bestätigt worden. Erste präklinische Untersuchungen aus dem Jahr 2000 [76] erbrachten bereits vielversprechende Ergebnisse, so dass es relativ zeitnah zur Überprüfung der antiadhäsiven Eigenschaften von Adept® in diversen klinischen Studien kam. DiZerega et al. veröffentlichten 2002 ihre Ergebnisse zur ersten randomisierten, kontrollierten Studie unter Verwendung von Adept® zur postoperativen Adhäsionsprophylaxe nach gynäkologischer Laparoskopie. Darin erwies sich Adept® als effizient im Hinblick auf die Vermeidung postoperativer Adhäsionen sowie die Ausbildung von Adhäsionsrezidiven im Vergleich zur Kontrollgruppe, die mit Ringer-Laktat-Lösung intraperitoneal behandelt worden war. Außerdem konnte die allgemein gute Verträglichkeit von Adept® nachgewiesen werden [77]. 2007 wurde in einer größeren Folgestudie eine signifikante Reduktion postoperativer Adhäsionen nach Applikation von Adept® belegt [78]. Dabei erwies es sich als besonders wirksam bei Sterilitätspatientinnen. Auch das

Nebenwirkungsprofil war mit der Kontrollgruppe, die Ringer-Laktat-Lösung erhielt, vergleichbar.

In einer aktuellen Studie von Catena et al. wurde an insgesamt 181 Patienten die antiadhäsive Wirkung von Adept® nach adhäsionsbedingtem Dünndarmileus untersucht [103]. Hier zeigten sich signifikant niedrigere Rezidivraten des adhäsionsbedingten Dünndarmileus in der mit Adept® behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne antiadhäsives Agens. Diese Studie belegt ebenfalls die gute antiadhäsive Wirkung von Adept® und dessen sichere Anwendung.

Die Ergebnisse der genannten Publikationen sind daher als im Einklang mit den Resultaten der vorliegenden Studie anzusehen, da es in beiden Behandlungsgruppen zu einer deutlichen Reduktion des Adhäsionscores kam.

4.3.4. Ödembildung

Bei der Gegenüberstellung von Ausprägung und Häufigkeit der Ödembildung nach Anwendung der beiden Flüssigkeitsbarrieren zeigten sich deutliche Differenzen. Für den Vulvabereich kam es am dritten postoperativen Tag zu signifikant stärker ausgeprägter Ödembildung bei mit Hyskon® behandelten Patientinnen im Vergleich zu Patientinnen der Adept®-Gruppe. Noch deutlicher ist die Diskrepanz im Bauchdeckenbereich. Hier zeigten sich sowohl am ersten, dritten und siebten Tag signifikante Unterschiede. Am fünften postoperativen Tag war eine Tendenz zur stärkeren Ödembildung bei Patientinnen der Hyskon®-Gruppe in dieser Region erkennbar. Lediglich in Bezug auf die Oberschenkelregion sind beide Prüfmedikationen über den gesamten untersuchten Zeitraum als gleichwertig zu beurteilen.

Ödembildung ist eine für beide Lösungen bekannte Komplikation, die auch in der vorliegenden Studie in beiden Behandlungsgruppen aufgetreten ist.

Für die vierprozentige Icodextrinlösung Adept® wird in der Produktinformation von seltenen Fällen von Vulvaödemen und von Ödembildung im Allgemeinen berichtet. In der bisher umfangreichsten klinischen Studie von Brown [78] ist die Häufigkeit von Vulvaödemen mit sechs Prozent angegeben, in den meisten Fällen waren die Symptome innerhalb einer Woche ohne Therapie rückläufig.

Bei der Datenauswertung von Angaben zur Verträglichkeit von Adept® nach Anwendung an insgesamt 1738 Patienten zeigten sich Flüssigkeitsverschiebungen bei lediglich 0,7 % der Patienten [80]. DiZerega et al. machen zwar keine genauen Angaben zur Häufigkeit von Ödemen nach Anwendung von Adept®, berichten jedoch von guter Verträglichkeit mit meist leichten oder moderaten Nebenwirkungen, vergleichbar mit der Kontrollgruppe [77].

Für die Dextran 70 Lösung Hyskon® gehört die Entstehung von Ödemen ebenfalls zu den bekannten unerwünschten Wirkungen. Dabei schwanken die Häufigkeitsangaben erheblich und bewegen sich zwischen 2 % [7, 74], über 8 % [99] bis hin zu 20 % [90, 104], bei jedoch z. T. geringen Fallzahlen.

Insgesamt ergibt sich daraus die Schlussfolgerung, dass Ödembildung nach Anwendung von Hyskon® häufiger zu sein scheint als bei Verwendung von Adept®. Diese These wird durch die vorliegende Arbeit unterstützt, da es auch hier zu meist stärker ausgeprägter Ödembildung in der Hyskon®- Gruppe gekommen war.

Auffällig ist jedoch, dass in der durchgeführten Studie in beiden Behandlungsgruppen insgesamt wesentlich mehr Patientinnen Ödeme aufwiesen, als die o.g. Häufigkeitsangaben vermuten ließen. Auf Grund der großen Diskrepanzen ist jedoch davon auszugehen, dass hier lediglich unterschiedliche Einschätzungen des untersuchenden Arztes vorlagen, da die Beurteilung der Ausprägung von Ödemen einem subjektiven Eindruck unterworfen ist.

4.4. Gegenüberstellung der Prüfmedikationen und Konklusion

Basierend auf den bereits bekannten Eigenschaften und den Ergebnissen der vorliegenden Studie weisen beide untersuchte Lösungen verschiedene Vor- und Nachteile auf.

Beide Prüfmedikationen erwiesen sich als wirksame Agenzien zur Vermeidung von postoperativen Adhäsionen. Dies konnte sowohl für Adept® [77, 78, 103] als auch für Hyskon® [74, 75, 102] in diversen klinischen Studien bestätigt werden und deckt sich ebenfalls mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie (siehe 3.2.2.5. *Endscores*).

In Bezug auf unerwünschte Wirkungen sind doch einige gewichtige Vorteile zu Gunsten der vierprozentigen Icodextrinlösung Adept® festzustellen. Die insgesamt gute Verträglichkeit von Adept® ist in mehreren klinischen Studien beschrieben worden [77–79] und konnte durch die Untersuchungen von Menzies et al. aus dem Jahr 2006 bestätigt werden [80]. Darin erwies sich die untersuchte Lösung als einfach verwendbar und gut verträglich. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen entsprach den verfügbaren Literaturangaben. Durch die langjährige Anwendung von Adept® in der Peritonealdialyse ist dessen gute Verträglichkeit über viele Jahre hinweg bestätigt worden.

Für die Dextran 70 Lösung Hyskon® ist ein gehäuftes Auftreten von Ödemen bekannt. Dies konnte in der durchgeführten Studie bestätigt werden, denn nach Anwendung von Hyskon® kam es gegenüber der vierprozentigen Icodextrinlösung Adept® zu signifikant häufigerem Auftreten von Ödemen im Vulvabereich und im Bauchdeckenbereich. Auf das Vorliegen von ebenfalls beschriebenen unerwünschten Wirkungen wie Pleuraergüssen und anaphylaktischen Reaktionen [104–107] ergaben sich im Verlauf der Studie dagegen keine Hinweise.

Nach Anwendung von Hyskon® besteht laut Herstellerinformationen auch ein erhöhtes Risiko für anaphylaktische Reaktionen, weshalb es stets in Kombination mit dem Hapten Promit angewandt werden sollte. Da dieses Hapten mittlerweile in Deutschland vom Markt genommen worden ist, müsste es speziell für diesen Verwendungszweck angefertigt werden. Dies ist im Vergleich zur einfachen Anwendung von Adept®, wohingegen die Verwendung eines solchen Haptens nicht erforderlich ist, etwas umständlich. Hieraus ergibt sich einen weiteren Vorteil zu Gunsten von Adept®.

In Konklusion kann auf Grund der genannten Vor- und Nachteile zur klinischen Anwendung eine Überlegenheit der vierprozentigen Icodextrinlösung Adept® gegenüber der Dextran 70 Lösung Hyskon® festgestellt werden, da sich Adept® durch gute Wirksamkeit, gute Verträglichkeit, ein geringer ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil, gute Verfügbarkeit und seine einfache Anwendbarkeit auszeichnet.

In Anbetracht der vielfältigen Komplikationen und Langzeitfolgen intraperitonealer Adhäsionen (siehe Absatz 1.6.) ist auch von einem günstigen Kosten-Nutzen-

Verhältnis auszugehen [56]. Diese These bedarf allerdings der Überprüfung durch die Realisierung von Langzeitstudien nach Anwendung von Adept®.

4.5. Ausblick

Über Jahre etablierte sich bei operativ tätigen Medizinerinnen die Ansicht, dass intraperitoneale Adhäsionen nach abdominalchirurgischen Eingriffen unvermeidbar seien und dass eine Adhäsionolyse weitere und stärkere Adhäsionsbildung nach sich ziehe. Zwar kam es zur Postulierung von speziellen Operationstechniken und es erfolgte nach und nach die Einführung verschiedener antiadhäsiver Agenzien, jedoch kam es trotz belegter Effizienz dieser Agenzien noch nicht zu einer Etablierung in allen operativen Bereichen der Medizin oder zur Erarbeitung von entsprechenden Leitlinien.

Neuere Untersuchungen konnten jedoch belegen, dass die Möglichkeit eines fast adhäsionsfreien Ausgangs nach Adhäsionolyse im Beckenbereich, der bekanntermaßen mit einem besonders hohen Risiko der Adhäsionsbildung assoziiert ist, besteht [28, 34, 35].

Hilgers et al. [63] führten über einen Zeitraum von 23 Jahren rekonstruktive Operationen des Beckens bei Adhäsionen, Endometriose oder aufsteigenden pelvinen Infektionen nach drei verschiedenen standardisierten Protokollen, unterteilt in drei zeitliche Phasen, durch. In der ersten Phase wurde lediglich nach mikrochirurgischen Maßstäben (gewissenhafte Blutstillung, intermittierende Spülung, Verwendung von Polypropylennähten, Schneiden mittels Mikroelektrode oder CO₂ Laser, Deckung von Peritonealdefekten mittels invertierter Nahttechnik) operiert. Anschließend wurden 100- 200 ml Hyskon® instilliert, das parietale Peritoneum verschlossen und nach acht bis zehn Tagen eine Kontrolllaparoskopie durchgeführt.

In der zweiten Phase der Studie wurden zusätzlich Hydropacks (sterile Handschuhe, die mit Ringer-Laktat-Lösung gefüllt und verschlossen wurden) verwendet, um den Darm zur Seite zu drängen und dabei eine möglichst geringe Mikroabrasion der Serosa zu verursachen. Außerdem wurden die traumatisierten Oberflächen von Uterus, Tuben, Ovarien und Peritoneum mit einer Polytetrafluoroethylenmembran (Preclude®) abgedeckt und erst im Rahmen der Kontrolllaparoskopie wieder entfernt.

In der dritten Phase der Studie wurde zusätzlich zum Vorgehen aus Phase II ein absorbierbares Hydrogel (CoSeal®) zum Aufsprühen unter der Polytetrafluoroethylenmembran aufgetragen und abschließend ebenfalls Hyskon® instilliert.

In jeder Phase konnten signifikante Senkungen der Adhäsionscores des Ausgangsbefundes gegenüber der Kontrolllaparoskopie am achten bis zehnten postoperativen Tag erzielt werden ($p < 0,001$). Außerdem zeigte sich im Vergleich der einzelnen Phasen zueinander ebenfalls ein signifikant besseres Ergebnis der Phase III gegenüber Phase I und II (Senkung des Adhäsionscores von 33,2 auf 2,5 gegenüber 33,8 auf 18,1 in Phase I).

Damit konnte belegt werden, dass durch akribische Anwendung mikrochirurgischer Operationstechniken und Verwendung verschiedener antiadhäsiver Agenzien ein fast adhäsionsfreies Ergebnis erzielt werden kann.

Insgesamt liegt dem Ziel der Vermeidung von Adhäsionen ein multifaktorielles Konstrukt zu Grunde. Dies besteht aus der Anwendung mikrochirurgischer Operationstechniken und der Verwendung von Agenzien zur Adhäsionsprophylaxe. Dabei scheint auch die Kombination von Gels, festen und flüssigen Barrieren von Bedeutung zu sein, da dabei die verschiedenen Wirkmechanismen (Separierung von Oberflächen, Hydroflotation) genutzt werden können.

Die ausschließliche Verwendung von flüssigen Barrieren wie in der vorliegenden Studie kann deshalb lediglich in leichten Fällen empfohlen werden, da es hier zwar zu einer deutlichen Reduktion der Adhäsionen kam, jedoch kein adhäsionsfreies Resultat erzielt werden konnte und in einigen Fällen weiterhin ein nicht zu vernachlässigendes Ausmaß der Adhäsionen bestand.

5. Zusammenfassung

Intraperitoneale Adhäsionen und ihre Folgeerkrankungen wie Dünndarmileus oder Infertilität der Frau stellen häufige und teils schwerwiegende Komplikationen abdominalchirurgischer Eingriffe dar und sind mit immensen Lasten für chirurgisch tätige Mediziner und das Gesundheitssystem verbunden.

In der vorliegenden klinischen prospektiven Studie sollten zwei Flüssigkeitsbarrieren zur postoperativen Adhäsionsprophylaxe, die vierprozentige Icodextrinlösung Adept® und die Dextran 70 Lösung Hyskon®, in Bezug auf ihre antiadhäsiven Eigenschaften, ihre Verträglichkeit und ihre Verweildauern in situ miteinander verglichen werden.

Dazu wurde bei 45 Patientinnen mit Indikation zur mikrochirurgischen Adhäsiolelyse zunächst ein Ausgangsscore erhoben und nach Adhäsiolelyse eine der beiden Prüfmedikationen zur postoperativen Adhäsionsprophylaxe intraperitoneal appliziert. Am ersten, dritten, fünften und siebten postoperativen Tag erfolgten vaginalsonografische Messungen der intraperitonealen Flüssigkeitsdepots und die Patientinnen wurden auf häufige unerwünschte Wirkungen der Prüfmedikationen, Ödembildung und Gewichtszunahme, untersucht. Am siebten postoperativen Tag folgte eine Kontrolllaparoskopie mit Erhebung eines Endscores.

Bei der statistischen Auswertung zeigte sich bei vergleichbaren Patientenkollektiven für beide untersuchte Lösungen eine deutliche Reduktion des Adhäsionscores, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Prüfmedikationen. Allerdings erwies sich die vierprozentige Icodextrinlösung Adept® als insgesamt besser verträglich, da es zu signifikant schwächer ausgeprägter Ödembildung, v.a. in Vulva- und Bauchdeckenbereich, gekommen war. Bezüglich des Gewichtsverlaufs waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Flüssigkeitsbarrieren erkennbar. Bei der Auswertung der Daten zur intraperitonealen Verweildauer konnte gezeigt werden, dass die Dextran 70 Lösung Hyskon® deutlich länger relevante intraperitoneale Flüssigkeitsdepots aufrechterhalten kann.

Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen durch die vorliegende Studie und der verfügbaren Literatur zur Verwendung der beiden untersuchten Lösungen kann von einer Überlegenheit der Icodextrinlösung Adept® ausgegangen werden, da sie sich durch gute antiadhäsive Eigenschaften und gute Verträglichkeit auszeichnet und da bereits langjährige Erfahrungen zur Verwendung von Adept® aus der

Peritonealdialyse vorliegen. Gleichzeitig verfügt die Dextran 70 Lösung Hyskon® zwar ebenfalls über gute antiadhäsive Eigenschaften, weist jedoch einige gewichtige Nachteile, insbesondere ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil inklusive eines gewissen allergenen Potenzials, auf.

In Anbetracht der hohen Inzidenz und der teils schweren Folgeerkrankungen intraperitonealer Adhäsionen kommt der Vermeidung von Verwachsungen und der Anwendung antiadhäsiver Agenzien eine besondere Bedeutung zu.

Literaturverzeichnis

- 1 *Diamond MP, Wexner SD, diZerega GS et al.*: Adhesion Prevention and Reduction: Current Status and Future Recommendations of a Multinational Interdisciplinary Consensus Conference. *Surg Innov* 2010; 17: 183–188
- 2 *Menzies D*: Peritoneal adhesions. Incidence, cause, and prevention. *Surg Ann* 1992; 24 Pt 1: 27–45
- 3 *diZerega GS*: Peritoneal surgery. New York: Springer 2000; 217-218
- 4 *Cheong YC, Laird SM, Li TC et al.*: Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 556–566
- 5 *diZerega GS*: Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg Suppl* 1997: 10–16
- 6 *diZerega GS*: Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 547–555
- 7 *diZerega GS*: Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril* 1994; 61: 219–235
- 8 *Maciver AH, McCall M, James Shapiro AM*: Intra-abdominal adhesions: cellular mechanisms and strategies for prevention. *Int J Surg* 2011; 9: 589–594
- 9 *Haney AF, Doty E*: The formation of coalescing peritoneal adhesions requires injury to both contacting peritoneal surfaces. *Fertil Steril* 1994; 61: 767–775
- 10 *Binda MM, Molinas CR, Koninckx PR*: Reactive oxygen species and adhesion formation: clinical implications in adhesion prevention. *Hum Reprod* 2003; 18: 2503–2507
- 11 *Rodgers KE, diZerega GS*: Function of peritoneal exudate cells after abdominal surgery. *J Invest Surg* 1993; 6: 9–23
- 12 *Pados G, Venetis CA, Almaloglou K et al.*: Prevention of intra-peritoneal adhesions in gynaecological surgery: theory and evidence. *Reprod Biomed Online* 2010; 21: 290–303
- 13 *Alpay Z, Saed G, Diamond M*: Postoperative Adhesions: From Formation to Prevention. *Semin Reprod Med* 2008; 26: 313–321
- 14 *Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI et al.*: Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery* 1998; 123: 539–544

- 15 *Hellebrekers BWJ, Emeis JJ, Kooistra T et al.*: A role for the fibrinolytic system in postsurgical adhesion formation. *Fertil Steril* 2005; 83: 122–129
- 16 *Holmdahl L, Ivarsson ML*: The role of cytokines, coagulation, and fibrinolysis in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg* 1999; 165: 1012–1019
- 17 *Ivarsson ML, Bergström M, Eriksson E et al.*: Tissue markers as predictors of postoperative adhesions. *Br J Surg* 1998; 85: 1549–1554
- 18 *Holmdahl L, Kotseos K, Bergström M et al.*: Overproduction of transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) is associated with adhesion formation and peritoneal fibrinolytic impairment. *Surgery* 2001; 129: 626–632
- 19 *Falk P, Ma C, Chegini N et al.*: Differential regulation of mesothelial cell fibrinolysis by transforming growth factor beta 1. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 439–447
- 20 *Albrechtsen OK*: The Fibrinolytic Activity of Human Tissues. *Br J Haematol* 1957; 3: 284–291
- 21 *diZerega GS*: Peritoneal surgery. New York: Springer 2000; 226
- 22 *Weibel MA, Majno G*: Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. A postmortem study. *Am J Surg* 1973; 126: 345–353
- 23 *Menzies D, Ellis H*: Intestinal obstruction from adhesions-how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72: 60–63
- 24 Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: evaluation at early second-look procedures. Operative Laparoscopy Study Group. *Fertil Steril* 1991; 55: 700–704
- 25 *Lundorff P, Hahlin M, Källfelt B et al.*: Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy: a randomized trial versus laparotomy. *Fertil Steril* 1991; 55: 911–915
- 26 *Luciano AA, Maier DB, Koch EI et al.*: A comparative study of postoperative adhesions following laser surgery by laparoscopy versus laparotomy in the rabbit model. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 220–224
- 27 *Wiseman DM, Trout JR, Diamond MP*: The rates of adhesion development and the effects of crystalloid solutions on adhesion development in pelvic surgery. *Fertil Steril* 1998; 70: 702–711
- 28 *Lower AM, Hawthorn RJS, Clark D et al.*: Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24 046 patients. *Hum Reprod* 2004; 19: 1877–1885

- 29 *Gutt CN, Oniu T, Schemmer P et al.*: Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surg Endosc* 2004; 18: 898–906
- 30 *Diamond MP, Freeman ML*: Clinical implications of postsurgical adhesions. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 567–576
- 31 *Canis M, Botchorishvili R, Tamburro S et al.*: Adhesion prevention in the surgical treatment of pelvic endometriosis. *Gynaecol Endosc* 2001; 10: 99–106
- 32 *Parker MC, Ellis H, Moran BJ et al.*: Postoperative adhesions: ten-year follow-up of 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 822–829
- 33 *Parker MC, Wilson MS, Menzies D et al.*: The SCAR-3 study: 5-year adhesion-related readmission risk following lower abdominal surgical procedures. *Colorectal Dis* 2005; 7: 551–558
- 34 *Pittaway DE, Daniell JF, Maxson WS*: Ovarian surgery in an infertility patient as an indication for a short-interval second-look laparoscopy: a preliminary study. *Fertil Steril* 1985; 44: 611–614
- 35 *Lower AM, Hawthorn RJ, Ellis H et al.*: The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study. *BJOG* 2000; 107: 855–862
- 36 *Ellis H, Moran BJ, Thompson JN et al.*: Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*, 1999; 353: 1476–1480
- 37 *van der Krabben AA, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M et al.*: Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. *Br J Surg* 2000; 87: 467–471
- 38 *van Goor H*: Consequences and complications of peritoneal adhesions. *Colorectal Dis* 2007; 9 Suppl 2: 25–34
- 39 *Swank DJ, Swank-Bordewijk SCG, Hop WCJ et al.*: Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multi-centre trial. *Lancet* 2003; 361: 1247–1251
- 40 *Menzies D*: Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl* 1993; 75: 147–153
- 41 *Stewart RM, Page CP, Brender J et al.*: The incidence and risk of early postoperative small bowel obstruction. A cohort study. *Am J Surg* 1987; 154: 643–647

- 42 *Menzies D, Parker M, Hoare R et al.*: Small bowel obstruction due to postoperative adhesions: treatment patterns and associated costs in 110 hospital admissions. *Ann R Coll Surg Engl* 2001; 83: 40–46
- 43 *Hershlag A, Diamond MP, DeCherney AH*: Adhesiolysis. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 395–402
- 44 *Liakakos T, Thomakos N, Fine PM et al.*: Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg* 2001; 18: 260–273
- 45 *Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF et al.*: Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 321–327
- 46 *Howard FM*: The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: promise and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48: 357–387
- 47 *Tulandi T, Chen MF, Al-Took S et al.*: A study of nerve fibers and histopathology of postsurgical, postinfectious, and endometriosis-related adhesions. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 766–768
- 48 *Sulaiman H, Gabella G, Davis MSc C et al.*: Presence and distribution of sensory nerve fibers in human peritoneal adhesions. *Ann Surg* 2001; 234: 256–261
- 49 *Duffy DM, diZerega GS*: Adhesion controversies: pelvic pain as a cause of adhesions, crystalloids in preventing them. *J Reprod Med* 1996; 41: 19–26
- 50 *Sutton C*: Adhesions and their prevention. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2005; 7: 168–176
- 51 *Peters AA, Trimbo-Kemper GC, Admiraal C et al.*: A randomized clinical trial on the benefit of adhesiolysis in patients with intraperitoneal adhesions and chronic pelvic pain. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 59–62
- 52 *Kresch AJ, Seifer DB, Sachs LB et al.*: Laparoscopy in 100 women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 672–674
- 53 *Coleman MG, McLain AD, Moran BJ*: Impact of previous surgery on time taken for incision and division of adhesions during laparotomy. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1297–1299
- 54 *Beck DE, Ferguson MA, Opelka FG et al.*: Effect of previous surgery on abdominal opening time. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1749–1753
- 55 *Trew G, Lower A*: Consensus in adhesion reduction management. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2004; 6: 1–16

- 56 *Wilson MS, Menzies D, Knight AD et al.*: Demonstrating the clinical and cost effectiveness of adhesion reduction strategies. *Colorectal Dis* 2002; 4: 355–360
- 57 *Ray NF, Denton WG, Thamer M et al.*: Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 1–9
- 58 *Ivarsson ML, Holmdahl L, Franzén G et al.*: Cost of bowel obstruction resulting from adhesions. *Eur J Surg* 1997; 163: 679–684
- 59 *Kössi J, Salminen P, Rantala A et al.*: Population-based study of the surgical workload and economic impact of bowel obstruction caused by postoperative adhesions. *Br J Surg* 2003; 90: 1441–1444
- 60 *Sigel B, Golub RM, Loiacono LA et al.*: Technique of ultrasonic detection and mapping of abdominal wall adhesions. *Surg Endosc* 1991; 5: 161–165
- 61 *Kodama I, Loiacono LA, Sigel B et al.*: Ultrasonic detection of viscera slide as an indicator of abdominal wall adhesions. *J Clin Ultrasound* 1992; 20: 375–380
- 62 *Buhmann-Kirchhoff S, Lang R, Kirchhoff C et al.*: Functional cine MR imaging for the detection and mapping of intraabdominal adhesions: method and surgical correlation. *Eur Radiol* 2008; 18: 1215–1223
- 63 *Hilgers TW*: Near Adhesion-Free Reconstructive Pelvic Surgery: Three Distinct Phases of Progress Over 23 Years. *J Gynecol Surg* 2010; 26: 31–40
- 64 *Metwally M, Watson A, Lilford R et al.*: Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD001298
- 65 *van der Wal JBC, Jeekel J*: The use of statins in postoperative adhesion prevention. *Ann Surg* 2007; 245: 185–186
- 66 *Metwally M, Cheong Y, Li TC*: A review of techniques for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20: 345–352
- 67 *DeWilde RL, Trew G*: Postoperative abdominal adhesions and their prevention in gynaecological surgery. Expert consensus position. Part 2—steps to reduce adhesions. *Gynecol Surg* 2007; 4: 243–253
- 68 *Ahmad G, Duffy JMN, Farquhar C et al.*: Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD000475

- 69 *Diamond MP*: Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. Seprafilm Adhesion Study Group. *Fertil Steril* 1996; 66: 904–910
- 70 *Tsuji S, Takahashi K, Yomo H et al.*: Effectiveness of antiadhesion barriers in preventing adhesion after myomectomy in patients with uterine leiomyoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123: 244–248
- 71 *Becker JM, Dayton MT, Fazio VW et al.*: Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 297–306
- 72 *Pellicano M, Bramante S, Cirillo D et al.*: Effectiveness of autocrosslinked hyaluronic acid gel after laparoscopic myomectomy in infertile patients: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil and Steril* 2003; 80: 441–444
- 73 *Pellicano M, Guida M, Bramante S et al.*: Reproductive outcome after autocrosslinked hyaluronic acid gel application in infertile patients who underwent laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril* 2005; 83: 498–500
- 74 Reduction of postoperative pelvic adhesions with intraperitoneal 32% dextran 70: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 1983; 40: 612–619
- 75 *Rosenberg SM, Board JA*: High-molecular weight dextran in human infertility surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 380–385
- 76 *Verco SJ, Peers EM, Brown CB et al.*: Development of a novel glucose polymer solution (icodextrin) for adhesion prevention: pre-clinical studies. *Hum Reprod* 2000; 15: 1764–1772
- 77 *diZerega GS, Verco SJS, Young P et al.*: A randomized, controlled pilot study of the safety and efficacy of 4% icodextrin solution in the reduction of adhesions following laparoscopic gynaecological surgery. *Hum Reprod* 2002; 17: 1031–1038
- 78 *Brown CB, Luciano AA, Martin D et al.*: Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2007; 88: 1413–1426
- 79 *Trew G, Pistofidis G, Pados G et al.*: Gynaecological endoscopic evaluation of 4% icodextrin solution: a European, multicentre, double-blind, randomized study of the efficacy and safety in the reduction of de novo adhesions after laparoscopic gynaecological surgery. *Hum Reprod* 2011; 26: 2015–2027

- 80 *Menzies D, Pascual MH, Walz MK et al.*: Use of icodextrin 4% solution in the prevention of adhesion formation following general surgery: from the multicentre ARIEL Registry. *Ann R Coll Surg Engl* 2006; 88: 375–382
- 81 *Sutton C, Minelli L, García E et al.*: Use of icodextrin 4% solution in the reduction of adhesion formation after gynaecological surgery. *Gynecol Surg* 2005; 2: 287–296
- 82 *diZerega GS*: Peritoneal surgery. New York: Springer 2000; 221-222
- 83 The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988; 49: 944–955
- 84 Improvement of interobserver reproducibility of adhesion scoring systems. Adhesion Scoring Group. *Fertil Steril* 1994; 62: 984–988
- 85 *Johns DB, Keyport GM, Hoehler F et al.*: Reduction of postsurgical adhesions with Intergel adhesion prevention solution: a multicenter study of safety and efficacy after conservative gynecologic surgery. *Fertil Steril* 2001; 76: 595–604
- 86 *Bowman MC, Li TC, Cooke ID*: Inter-observer variability at laparoscopic assessment of pelvic adhesions. *Hum Reprod* 1995; 10: 155–160
- 87 *Steinkampf MP, Blackwell RE, Younger JB*: Visualization of free peritoneal fluid with transvaginal sonography. A preliminary study. *J Reprod Med* 1991; 36: 729–730
- 88 *Khalifé S, Falcone T, Hemmings R et al.*: Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound in detecting free pelvic fluid. *J Reprod Med* 1998; 43: 795–798
- 89 *Muzii L, Bellati F, Mancini N et al.*: Ringer's lactate solution remains in the peritoneal cavity after laparoscopy longer than expected. *Fertil Steril* 2005; 84: 148–153
- 90 *Sites CK, Jensen BA, Glock JL et al.*: Transvaginal ultrasonographic assessment of Hyskon or lactated Ringer's solution instillation after laparoscopy: randomized, controlled study. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 195–199
- 91 *Raj SG, Hulka JF*: Second-look laparoscopy in infertility surgery: therapeutic and prognostic value. *Fertil Steril* 1982; 38: 325–329
- 92 *Daniell JF, Pittaway DE*: Short-interval second-look laparoscopy after infertility surgery. A preliminary report. *J Reprod Med* 1983; 28: 281–283

- 93 *Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, van Hall EV*: Adhesion formation after tubal surgery: results of the eighth-day laparoscopy in 188 patients. *Fertil Steril* 1985; 43: 395–400
- 94 *Perez RJ*: Second-look laparoscopy adhesiolysis. The procedure of choice for preventing adhesion recurrence. *J Reprod Med* 1991; 36: 700–702
- 95 *Ozaki T, Takahashi K, Irikoma M et al.*: Utility of early second-look laparoscopy after infertility surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6: 165–168
- 96 *Tulandi T, Falcone T, Kafka I*: Second-look operative laparoscopy 1 year following reproductive surgery. *Fertil Steril* 1989; 52: 421–424
- 97 *Gür gan T, Urman B, Aksu T et al.*: The effect of short-interval laparoscopic lysis of adhesions on pregnancy rates following Nd-YAG laser photocoagulation of polycystic ovaries. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 45–47
- 98 *Verguts J, Timmerman D, Bourne T et al.*: Accuracy of peritoneal fluid measurements by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 589–592
- 99 *Magyar DM, Hayes MF, Spirtos NJ et al.*: Is intraperitoneal dextran 70 safe for routine gynecologic use? *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 198–204
- 100 *Rose BI, MacNeill C, Larrain R et al.*: Abdominal instillation of high-molecular-weight dextran or lactated Ringer's solution after laparoscopic surgery. A randomized comparison of the effect on weight change. *J Reprod Med* 1991; 36: 537–539
- 101 *Hosie K, Gilbert JA, Kerr D et al.*: Fluid Dynamics in Man of an Intraperitoneal Drug Delivery Solution: 4% Icodextrin. *Drug Deliv* 2001; 8: 9–12
- 102 *Larsson B, Lalos O, Marsk L et al.*: Effect of intraperitoneal instillation of 32% dextran 70 on postoperative adhesion formation after tubal surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 437–441
- 103 *Catena F, Ansaloni L, Di Saverio S et al.*: P.O.P.A. study: prevention of postoperative abdominal adhesions by icodextrin 4% solution after laparotomy for adhesive small bowel obstruction. A prospective randomized controlled trial. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 382–388
- 104 *Gauwerky JF, Heinrich D, Kubli F*: Complications of intraperitoneal dextran application for prevention of adhesions. *Biol Res Pregnancy Perinatol* 1986; 7: 93–97
- 105 *Adoni A, Adatto-Levy R, Mogle P et al.*: Postoperative pleural effusion caused by dextran. *Int J Gynaecol Obstet* 1980; 18: 243–244

106 *Borten M, Seibert CP, Taymor ML*: Recurrent anaphylactic reaction to intraperitoneal dextran 75 used for prevention of postsurgical adhesions. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 755–757

107 *Markman M, Pfeifle CE, Lucas WE*: Severe intraoperative anaphylactic reaction to dextran 70 administered intraperitoneally. *West J Med* 1984; 141: 684–685

Danksagung

Besonderer Dank gilt an dieser Stelle all jenen, die mich bei der Durchführung der vorliegenden klinischen Studie und bei der Verfassung der Dissertationsschrift unterstützt haben.

Dazu gehört zunächst das gesamte Team der Universitätsklinik für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie. Ich möchte mich für das stets liebevolle und freundliche Entgegenkommen während der vergangenen Jahre und für die Geduld bei der Datenerfassung für die vorliegende Studie bedanken.

Ebenso großer Dank gilt Prof. Dr. rer. nat. Siegfried Kropf vom Institut für Biometrie und Medizinische Informatik für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der gewonnenen Daten.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern, Dietlind und Werner Deus, sowie meinem Bruder Hendrik Deus für die uneingeschränkte Unterstützung in jederlei Hinsicht bedanken. Auch wenn die vergangenen Jahre oft nicht einfach waren, ist mir immer unendliche Geduld, Bestärkung und Ermutigung für mein Studium und die Promotion zuteil geworden. Dafür möchte ich mich von Herzen bedanken.

Letzten Endes gilt ebenso großer Dank Prof. Dr. med. Jürgen Kleinstein, einerseits für die Überlassung des Themas für diese Promotionsschrift, andererseits für die Unterstützung, die fachliche Förderung, persönliche Anerkennung und das endlose Vertrauen während der vergangenen Jahre.

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Vergleich zweier Flüssigkeitsbarrieren (Adept® versus Hyskon®) zur
Adhäsionsprophylaxe nach mikrochirurgischen Operationen am inneren
Genitale**

in der Klinik für Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Jürgen Kleinstein und Prof. Dr. rer. nat. Siegfried Kropf aus dem Institut für Biometrie und Medizinische Informatik ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, 08.10.13

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Christiane Deus
Geburtsdatum: 03.09.1984
Geburtsort: Magdeburg

Schulischer Werdegang

1991-1995 „Grundschule Leipziger Straße“, Magdeburg
1995-2004 „Ökumenisches Domgymnasium Magdeburg“
01.07.2004 Abitur

Universitärer Werdegang

10/2004-10/2011 Studium der Humanmedizin an der „Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg“
18.09.2007 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: 3,0)
08/2010-07/2011 Praktisches Jahr:
Innere Medizin: Hôpital neuchâtelois Pourtalès (Neuchâtel, Schweiz)
Gynäkologie und Geburtshilfe: Universitätsklinik Magdeburg
Chirurgie: Harzklinikum Wernigerode- Blankenburg
27.10.2011 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note 1,5)
10/2011-07/2012 Promotionsstudentin an der „Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg“

Beruflicher Werdegang:

Seit 01.11.12 Ärztin in Weiterbildung an der Universitätsfrauenklinik der „Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg“