

Aus der Universitäts-Frauenklinik
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Die laparoskopische suprazervikale Hysterektomie mit
und ohne Peritonealisierung**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

An der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von **Nara Asbahr Mitrik**

aus **Finsing**

Magdeburg **2019**

Inhaltsverzeichnis

•	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	3
•	1. EINFÜHRUNG	4
1.1.	DIE SUPRAZERVIKALE HYSTEREKTOMIE	6
1.1.1.	<i>Geschichte und Methode</i>	6
1.1.2.	<i>Vor- und Nachteile der suprazervikalen Hysterektomie</i>	8
1.1.3.	<i>Vergleich der laparoskopischen suprazervikalen Hysterektomie (LASH) mit anderen Hysterektomiemethoden</i>	10
1.2.	DAS PERITONEUM.....	12
1.3.	INTRAOPERATIVE PERITONEALISIERUNG.....	13
1.4.	STUDIENZIELE.....	14
•	2. MATERIAL UND METHODEN.....	15
2.1.	STUDIENDESIGN.....	15
2.2.	PATIENTINNEN	16
2.3.	NARKOSEPROTOKOLL.....	21
2.4.	OPERATIONSMETHODE	21
2.5.	SCHMERZTHERAPIE.....	25
2.6.	MOBILITÄT SERHEBUNG	25
2.7.	STATISTIK, DATENSCHUTZ.....	26
•	3. ERGEBNISSE	27
3.1.	STUDIEN TEILNEHMER.....	27
3.2.	OPERATIONSMERKMALE UND STATIONÄRER AUFENTHALT	28
3.2.1.	<i>Operationsindikation und intraoperative Diagnose</i>	28
3.2.1.	<i>Operationsdauer</i>	28
3.2.2.	<i>Uterusgewicht</i>	29
3.2.3.	<i>Blutverlust</i>	30
3.2.4.	<i>Stationärer Aufenthalt</i>	30
3.2.5.	<i>Intra- und Postoperative Komplikationen und Umstieg auf Laparotomie</i>	31
3.2.6.	<i>Histologie</i>	31
3.2.7.	<i>Mobilitätsscore</i>	32
3.2.8.	<i>Schmerzskala</i>	33
3.2.9.	<i>Schmerzmittelverbrauch</i>	34
•	4. DISKUSSION	36
4.1.1.	<i>Operationsdauer</i>	38
4.1.2.	<i>Intraoperativer Blutverlust</i>	39
4.1.3.	<i>Intra- und postoperative Komplikationen</i>	40
4.1.4.	<i>Stationäre Aufenthaltsdauer</i>	41
4.1.5.	<i>Postoperativ - Schmerz, Mobilität und Schmerzmittelverbrauch</i>	42
•	5. ZUSAMMENFASSUNG.....	45
•	6. LITERATURVERZEICHNIS.....	46

- 7. ANHANG 51
- 8. EHRENERKLÄRUNG 61
- 9. DANKSAGUNG 62
- 10. LEBENSLAUF 63

Abkürzungsverzeichnis

CISH = Classic intrafascial Hysterectomy

LASH = Laparoskopische suprazervikale Hysterektomie

LAVH = Laparoskopisch-assistierte vaginale Hysterektomie

TLH = Totale laparoskopische Hysterektomie

AH = Abdominale Hysterektomie

VH = Vaginale Hysterektomie

OP = Operation

BMI = Body Mass Index

Hb = Hämoglobin

V.a. = Verdacht auf

VAS = Visual Analog Scale

min = Minuten

g = Gramm

dl = Deziliter

kg = Kilogramm

m² = Quadratmeter

mg = Milligramm

PO = Postoperativer Tag

1. Einführung

Die Hysterektomie ist weltweit eine der häufigsten Operationen. Daten des amerikanischen Center for Disease Control belegen, dass in den USA jährlich 600.000 Frauen hysterektomiert werden. In Deutschland wurden 1998 zirka 150.000 Hysterektomien durchgeführt (48). 2007 sind laut DRG Statistik insgesamt 138.164 Hysterektomien durchgeführt worden (Statistisches Bundesamt - Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Diagnosen, Prozeduren, Fallpauschalen und Case Mix der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern . Wiesbaden, 2007, destatis.de). Die Hysterektomie belegt den Platz 36 unter den am häufigsten durchgeführten Operationen in Deutschland.

Mehr als die Hälfte aller Operationen werden abdominal durchgeführt, obwohl der vaginale Zugang bezüglich der Operationsdauer und der Rekonvaleszenz deutliche Vorteile besitzt und die Komplikationsraten vergleichbar sind (12). Im Jahre 1989 wurde erstmals die laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie durch Reich (41) und Semm (47) vorgestellt. Mit der verbesserten Technologie und der zunehmenden Erfahrung der Operateure wurde diese neue, minimalinvasive Technik immer häufiger eingesetzt.

Vor 1950 wurden in den USA 95% aller Hysterektomien offen, mittels querer, unterer oder medianer Laparotomie als suprazervikale Hysterektomien durchgeführt (35). Gründe dafür waren die hohe Mortalität durch aufsteigende Infektionen und operationstechnische Schwierigkeiten (hohe Komplikationsraten bezüglich des Ureters und der Blase). Diese Probleme konnten in der zweiten Hälfte des 20ten Jahrhunderts, durch zunehmenden Einsatz von Antibiotika, Verbesserung der Operationstechnik und auch durch Fortschritte in der Anästhesie reduziert werden, so dass die totale Hysterektomie ohne größere Komplikationen durchgeführt werden konnte. Einer der Hauptgründe für die totale Hysterektomie, also die Entfernung der Zervix und des Corpus uteri war die Sorge der Ärzte, durch das Belassen der Zervix zu einer höheren Rate an Zervixkarzinomen beizutragen.

Verschiedene Faktoren haben die Renaissance der suprazervikalen Hysterektomie in den späten 80ern und frühen 90ern ermöglicht. Die wichtigsten davon waren die Einführung der Screeninguntersuchungen mittels PAP-Abstrichen und die Fortschritte in der minimalinvasiven Chirurgie. Man weiß heute, dass die Rate an Zervixkarzinomen nicht erhöht ist, wenn die Zervix belassen wird und die Patientin an regelmäßigen Screeninguntersuchungen teilnimmt. Die suprazervikale Hysterektomie gilt heute als eine valide Alternative zur totalen Hysterektomie bei benignen Erkrankungen des Uteruskörpers.

1.1. Die suprazervikale Hysterektomie

1.1.1. Geschichte und Methode

Lyons entwickelte 1990 (35), ungefähr zeitgleich mit Donnez (6) in Belgien und Semm (47) in Deutschland, die Technik der laparoskopischen Hysterektomie. Diese wurde später als Classic Intrafascial Supracervical Hysterectomy (CISH) bekannt. Bei der CISH werden wie bei der intrafaszialen Hysterektomie, die Ligamenta cardinalia und Ligamenta sacrouterina erhalten und die Zervix mittels Morcellator ausgehöhlt. Die CISH Methode ist allerdings wenig verbreitet.

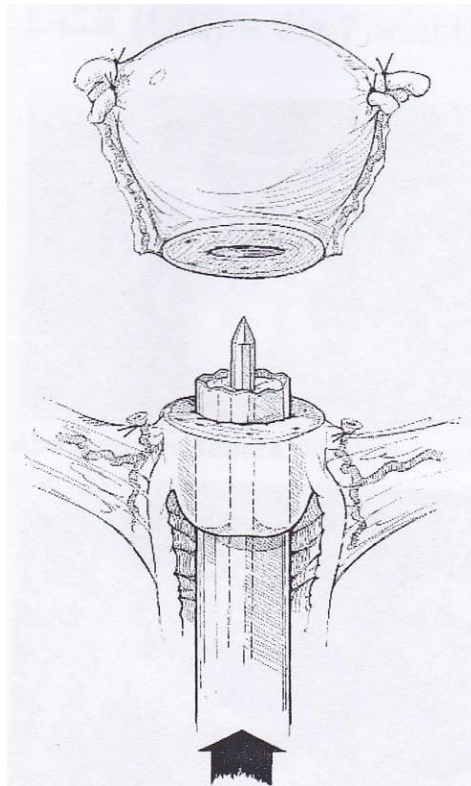


ABBILDUNG 1 CISH (CERVICAL INTRAFASCIAL SEMM HYSTERECTOMY)

(DARSTELLUNG AUS GOMEL & TAYLOR 1995) (15)

Die wesentlich häufiger angewandte Methode ist die laparoskopisch-assistierte suprazer-vikale Hysterektomie (LASH).

Die heute gängige Form der LASH entspricht dem Typ IIIB nach der Klassifikation der AAGL (American Association of Gynecologic Laparoscopists) aus dem Jahr 2000. Dabei wird der Corpus uteri in Höhe oder kurz unterhalb des Eintrittes der Arteriae uterinae abgesetzt und der Zervikalkanal elektrokoaguliert.

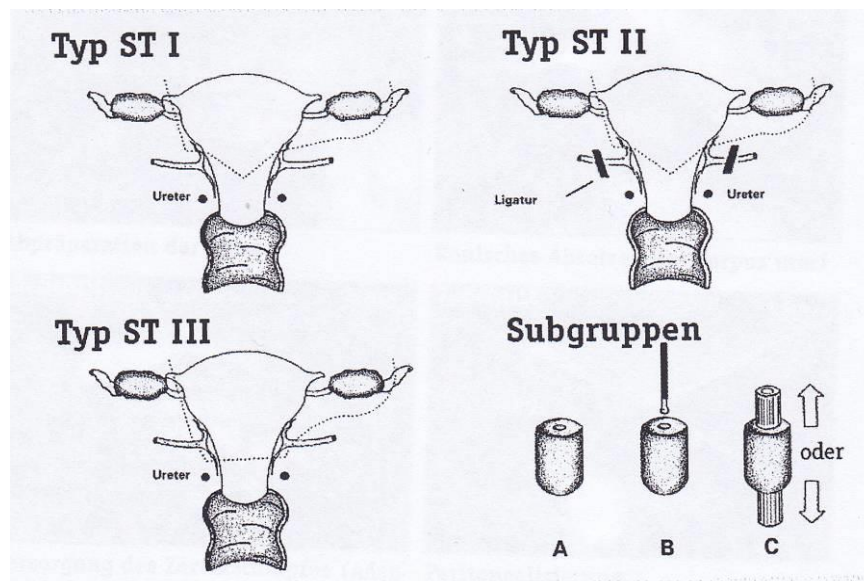


ABBILDUNG 2. KLASSIFIKATION DER HYSTEREKTOMIE-VERFAHREN NACH DER AMERICAN ASSOCIATION OF GYNECOLOGIC LAPAROSCOPISTS

LEGENDE: GESTRICHELTE LINIE ZEIGT DIE HÖHE DES ABSETZEN DES UTERUS.
DIE LASH-OPERATION ENTSpricht NACH DER KLASSIFIKATION DER AAGL AUS DEM JAHR 2000 DEM TYP III B (43)

1.1.2. Vor- und Nachteile der suprazervikalen Hysterektomie

Wie jede Operation besitzt auch die suprazervikale Hysterektomie Vor- und Nachteile, welche kontrovers diskutiert werden. Es existieren nur wenige randomisierte kontrollierte Studien, in welchen die totale und die suprazervikale Hysterektomie miteinander verglichen werden, die meisten Publikationen beziehen sich auf Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien.

Die suprazervikale Hysterektomie gilt als „subtotale“ beziehungsweise partielle Hysterektomie, sie ist weniger invasiv und die meisten Autoren gehen davon aus, dass der Erhalt des parazervikalen Bandapparates mit einem besseren Schutz des Beckenbodens assoziiert ist. Hierdurch könnten sich positive Auswirkungen auf Blasen-, Darm- und Sexualfunktionen durch Belassen des vegetativen zervikalen Nervenplexus ergeben (17, 24, 25, 26).

Der Einfluss der Hysterektomie auf die Sexualität wird unterschiedlich bewertet. Killku et al. (24, 25, 26) publizierten mehrere Artikel zu einer Observationsstudie, in der die totale Hysterektomie mit der suprazervikalen Hysterektomie verglichen wurde. Die Dyspareunie verbesserte sich in beiden Gruppen signifikant aber insbesondere bei den Patientinnen mit Zervixerhalt. Es zeigte sich keine Veränderung der Orgasmushäufigkeit. Diese Ergebnisse wurden unter anderem mit der Unversehrtheit des uterovaginalen Nervenplexus erklärt (17). Zobbe et al. (54) haben zwar eine Verbesserung der Dyspareunie nach einer Hysterektomie gezeigt, es gab aber keinen Unterschied zwischen totaler oder subtotaler Hysterektomie. Andere Parameter wie Orgasmusfrequenz- oder Intensität werden durch beide Operationen nicht beeinflusst. Thakar et al. (51) sind zu vergleichbaren Ergebnissen gekommen. Die tiefe Dyspareunie war nach der Operation (ohne Unterschied zwischen den Methoden) geringer ausgeprägt, aber die Orgasmusqualität war in beiden Gruppen unverändert.

Eine Verminderung der postoperativen Prolapsrate durch das Belassen des uterinen Aufhängeapparates (Ligamenta sacrouterina) erscheint logisch zu sein, kann allerdings nicht durch Studien belegt werden. Thakar et al. (50) hatten nach 12 Monaten Follow-up nach Hysterektomie zwei Fälle von Zervikalprolaps in der subtotalen Hysterektomiegruppe

und keine Fälle von Vaginalstumpfprolaps in der totalen Hysterektomiegruppe. Es scheint, dass die Entstehung eines Prolapses eher auf eine präexistente Schwäche des Beckenbodens und des Bindegewebes zurückzuführen ist und durch die Operationsmethode nicht wesentlich beeinflusst wird (20).

Als Vorteile der laparoskopischen suprazervikalen Hysterektomie im Vergleich zur laparoskopischen totalen Hysterektomie zählen eine geringere perioperative Komplikationsrate (Reduktion der Verletzungen des Urogenitaltrakts von 1,9% auf 0,5% und signifikant weniger febrile Episoden), eine kürzere Operationsdauer und ein geringerer Blutverlust (50, 20, 14, 31).

Als Nachteil der suprazervikalen Hysterektomie wird die persistierende Regelblutung angesehen. Die Blutungsraten werden mit 6,8% bis 19,9% angegeben. Die Varianz erklärt sich durch eine ausgeprägte Heterogenität der Daten und hängt insbesondere davon ab, ob alle Patientinnen in die finale Analyse eingeschlossen worden sind (intent to treat – Analyse) (31). Ob der Zervikalkanal koaguliert und/oder durch Nähte adaptiert wird, scheint keinen Einfluss auf die Blutungsraten zu haben (20). Die Blutung ist allerdings meist leicht und bedarf keiner weiteren Behandlung.

Das Zervixkarzinomrisiko beim Belassen der Zervix im Rahmen der suprazervikalen Hysterektomie in Ländern mit etabliertem Screening-Programm ist so gering, dass es kein Argument gegen den Zervixerhalt darstellt (31). Eine monogame Frau mit mindestens drei unauffälligen PAP-Abstrichen während ihres Lebens hat ein 10-Jahres-Risiko von ca. 0,2% an einem Zervixkarzinom zu erkranken (46). Eaker et al. (10) führten eine Studie zum Zervixscreening bei Frauen mit und ohne Uterus durch. Sie kamen dabei zu dem Ergebnis, dass bei Frauen nach einer totalen Hysterektomie in der Anamnese weniger häufig PAP-Abstriche durchgeführt werden als bei Frauen ohne Hysterektomie. Die Inzidenz eines Zervixkarzinoms war jedoch nicht erhöht, wenn die Zervix belassen wurde.

Für die Indikationsstellung zur LASH ist eine der wichtigsten Voraussetzungen, dass die suprazervikale Methode nur bei Frauen angewendet wird, die normale zytologische Abstriche beziehungsweise keine Infektionen mit Human Papilloma Viren in der Anamnese haben und bereit sind, am Screening-Programm teilzunehmen.

1.1.3. Vergleich der laparoskopischen suprazervikalen Hysterektomie (LASH) mit anderen Hysterektomiemethoden

Die LASH ist heutzutage ein etabliertes und für die Patientin schonendes Verfahren. Es gibt mehrere Studien, die jeweils die verschiedenen Formen der Hysterektomie (abdominal, vaginal und laparoskopisch) miteinander vergleichen.

Die letzte Cochrane Metaanalyse von Niboer (39) hat die laparoskopische Hysterektomie mit den abdominalen und vaginalen Operationen verglichen. Es muss aber bemerkt werden, dass diese Metaanalyse sich überwiegend mit der totalen Hysterektomie beschäftigte. Mehrere statistisch signifikante Vorteile der laparoskopischen gegenüber der abdominalen Methode werden durch diese Metaanalyse bestätigt. Diese Vorteile sind:

- Schnellere Rückkehr zu normalen Aktivitäten
- Geringerer postoperativer Schmerz
- Geringerer Bedarf an Schmerzmitteln
- Weniger Wundinfektionen
- Weniger Fieber oder nicht spezifische Infektionen
- Geringere Senkung des Hämoglobinwertes (kein Unterschied bezüglich Bluttransfusion)
- Kürzerer stationärer Aufenthalt
- Bessere Lebensqualität bezüglich Körperakzeptanz und Sexualität (Befragungen 6 Wochen und 4 Monate nach der Operation)

Als Nachteile gegenüber der abdominalen Hysterektomie zeigten sich eine längere Operationszeit und eine höhere urologische Komplikationsrate (Verletzungen des Ureters beziehungsweise der Harnblase). Diese Nachteile waren bereits in der Metaanalyse von Johnson (21) festgestellt worden. In den letzten Jahren wurden aber zunehmend Studien veröffentlicht, in denen gezeigt werden konnte, dass die Komplikationsrate durch die LASH nicht erhöht ist. In der nicht-randomisierten, monozentrischen Studie von Donnez

et al. (8) wurde eine Serie von 4.505 Hysterektomien (3.190 per Laparoskopie, 906 vaginale Hysterektomien und 409 abdominale Hysterektomien) analysiert. Die Komplikationsrate nach einer LASH war im Vergleich zu abdominalen und vaginalen Hysterektomien nicht erhöht.

In der Metaanalyse von Niboer (39) wurden folgende Nachteile für die laparoskopische Methode gegenüber der vaginalen Hysterektomie nachgewiesen:

- Längere Operationszeit
- Größere intra- und postoperative Blutungsrate
- Höherer Analgetika-Bedarf (per oral) am zweiten postoperativen Tag
- Höhere Kosten

Bei den folgenden Parametern gab es keinen Unterschied zwischen laparoskopischer und vaginaler Hysterektomie:

- Rückkehr zu normalen Aktivitäten
- Komplikationsrate bezüglich Blase und Ureter
- Fistelbildung und Miktionsstörungen
- Häufigkeit des Umstiegs auf Laparotomie
- Länge des stationären Aufenthaltes
- Postoperative Infektionen

1.2. Das Peritoneum

Das Peritoneum besteht aus Mesothelzellen, die eine glatte und feuchte Auskleidung der Bauchhöhle bilden. Die vom Peritoneum abgegebene Flüssigkeit ist ein Transsudat aus den Blutgefäßen. Es schließt die Bauchhöhle luftdicht ab, ermöglicht die Verschiebung der intraperitoneal gelegenen Bauchorgane, resorbiert, trägt zur Abwehr bei und beteiligt sich an der Befestigung der Baucheingeweide. Das parietale Blatt besitzt eine sensible Innervation und ist außerordentlich schmerzempfindlich (44).

Aufgrund dieser Eigenschaften galt bei einem abdominalen operativen Eingriff lange Zeit als Standard, die Kontinuität des Peritoneums am Ende der Operation wiederherzustellen.

Die Regenerationsfähigkeit des Peritoneums ist sehr gut und geht von Fibroblasten und/oder Retikulumzellen aus, die sich im submesothelialen Bindegewebe befinden. Nach operativen Eingriffen erfolgt eine Abdeckung von Defekten des Peritoneums viszeral durch die schnelle Einwanderung mesothelialer Zellen aus dem Bindegewebe sowie aus den Wundrändern. An gegenüberliegenden Serosafächen erfolgt nach dem Austreten von Fibrin eine zügige Verklebung, die normalerweise durch eine nachfolgende Fibrinolyse wieder beseitigt wird. Daraus resultiert eine verwachsungsfreie Serosaheilung (30). Nach 3 Tagen ist der Defekt am Peritoneum abgedeckt. Nach 5 bis 8 Tagen ist die peritoneale Wundheilung komplett (9).

In Tierversuchen zeigte sich, dass das Offenlassen des Peritoneums zu weniger Adhäsionen führte. Eine mögliche Erklärung ist, dass der Verzicht auf eine Peritonealisierung eine Gewebeischämie verhindert und die Fibrinolyse optimiert (9). Eine andere Erklärung ist, dass beim Peritonealverschluss Fremdmaterial (Fäden) verwendet und belassen wird, dessen Resorption mit einer entzündungsähnlichen Reaktion einhergeht, welche zu Vernarbungen führt.

1.3. Intraoperative Peritonealisierung

Klassischerweise wurde die Peritonealisierung bei abdominalen Eingriffen bis vor einigen Jahren als medizinischer Standard angesehen. Inzwischen haben mehrere Studien gezeigt, dass das Offenlassen des Peritoneums weder die postoperative Infektionsrate noch die Häufigkeit von postoperativen Adhäsionen beziehungsweise eines Adhäsionsileus erhöht (16, 23, 52, 38). Der Verzicht auf eine Peritonealisierung erhöht auch nicht das Risiko einer Wunddehiszenz oder Hernie (9).

Wenige Studien haben den postoperativen Schmerz und Schmerzmittelverbrauch nach gynäkologischen Operationen mit und ohne Peritonealisierung untersucht. Die Arbeit von Gupta et al. (16) hat gezeigt, dass es bezüglich der postoperativen Schmerzen und des Schmerzmittelverbrauches bei Patientinnen nach abdominaler Hysterektomie keine statistisch signifikanten Unterschiede gab, wenn sie mit oder ohne Peritonealisierung operiert wurden. Demirel (5) konnte zeigen, dass der postoperative Schmerz in der Gruppe der Patientinnen nach einer Hysterektomie ohne Peritonealisierung geringer als in der Gruppe mit Peritonealisierung war ($p < 0,05$). Der Schmerzmittelverbrauch war aber in beiden Gruppen vergleichbar.

In einer Übersichtsarbeit stellten Cheong et al. (4) fest, dass der Verzicht auf eine Peritonealisierung im Rahmen einer Hysterektomie die Operationsdauer signifikant reduziert. Bezüglich der Dauer des stationären Aufenthalts gab es keine signifikante Verkürzung.

Die Bedeutung der Peritonealisierung bei der LASH wurde bislang nicht untersucht. Saalfelder et al. (43) haben eine Umfrage im deutschsprachigen Raum zu den unterschiedlichen Methoden der LASH durchgeführt. Es wurden 2.993 LASH Operationen aus dem Jahr 2007 in fünfzehn Zentren im deutschsprachigen Raum eingeschlossen und es konnte festgestellt werden, dass die Mehrzahl der Zentren (12 von 15) eine Peritonealisierung bei der LASH durchführt. Daten zu Vor- oder Nachteilen der Peritonealisierung wurden jedoch nicht erhoben.

1.4. Studienziele

Die vorliegende Studie geht von der Annahme aus, dass der Peritonealverschluss durch den peritonealen Zug und eine Gewebeischämie zu einer postoperativen Schmerzverstärkung führt. Es wird erwartet, dass der Verzicht auf eine Peritonealisierung bei der LASH zu einer Reduktion des postoperativen Schmerzes führt.

In dieser Studie sollen die postoperativen Schmerzen nach LASH mit oder ohne Peritonealisierung verglichen werden. Zusätzlich wird die Mobilität der Patientinnen nach der Operation und der Schmerzmittelverbrauch in der postoperativen Frühphase und Rekonvaleszenzphase untersucht. Als weitere Parameter werden der intraoperative Blutverlust und die Art und Häufigkeit der Komplikationen erfasst. In der explorativen Analyse werden die Operationsdauer und die stationäre Aufenthaltsdauer erfasst und ausgewertet.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Diese prospektive randomisierte Doppelblindstudie hatte das Ziel, die postoperativen Schmerzen, den postoperativen Schmerzmittelverbrauch und die postoperative Mobilität nach laparoskopischer suprazervikaler Hysterektomie mit und ohne Peritonealisierung zu vergleichen. Es sollte gezeigt werden, ob der Peritonealverschluss den Schmerzreiz verstärkt und somit zu einem höheren postoperativen Schmerzmittelverbrauch führt. Als sekundäres Studienziel wurden Operationsdauer, Blutverlust (gemessen als Hämoglobinindifferenz prä- und postoperativ), Dauer des stationären Aufenthaltes und Komplikationen dokumentiert und ausgewertet. Diese Studie wurde in der Krüsmann Klinik in München durchgeführt und erfolgte parallel zur LAVA Studie an der Universitätsfrauenklinik Magdeburg.

Nach der Indikationsstellung zur Hysterektomie und der schriftlichen Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie wurden die Patientinnen zufällig entweder dem Studienarm mit Peritonealisierung oder ohne Peritonealisierung zugeordnet.

Die Gruppierung (Randomisierung) erfolgte mittels eines Computerzufallsgenerators. Den geplanten 100 Teilnehmerinnen wurden in Abhängigkeit vom geplanten Operationsdatum und Uhrzeit eine Patientinnen-Nummer und eine per Zufall generierte Gruppierung zugeteilt. Diese Gruppierung wurde durch eine Person durchgeführt, die nicht mit denen identisch war, die den Schmerzmittelverbrauch dokumentierten. Die an der Operation beteiligten Personen wurden am Tag vor der Operation von einer an der Studie beteiligten Arzhelferin informiert, welche Methode erfolgen sollte.

2.2. Patientinnen

Studienteilnehmerinnen waren Frauen über 18 Jahre, bei denen die Indikation zur LASH mit oder ohne Adnexektomie gestellt wurde und die der Studienteilnahme präoperativ zugestimmt hatten.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden zugrunde gelegt:

Einschlusskriterien:

- laparoskopisch-assistierte suprazervikale Hysterektomie (LASH) operationstechnisch möglich
- Uterus myomatosus mit Beschwerden beziehungsweise Wachstumstendenz
- Verdacht auf Adenomyosis
- Therapieresistente Meno-/Metrorrhagien
- Blutungsrezidive nach Endometriumablation
- unauffälliger zytologischer Abstrich der Cervix uteri
- kein Anhalt für maligne oder prä-maligne Endometriumveränderungen
- Bereitschaft der Patientin, postoperativ weiter regelmäßig die Krebsvorsorgeuntersuchungen wahrzunehmen
- Bereitschaft der Patientin, mögliche geringgradige postoperative Periodenblutungen zu akzeptieren
- Alter > 18 Jahre

Ausschlusskriterien:

- fehlende Studieneinwilligung
- Vorerkrankungen (internistisch / orthopädisch /anästhesiologisch), die ein laparoskopisches Vorgehen kontraindizieren
- Diclofenac- oder Tramadolallergie
- Alkohol-, Drogen- oder Schmerzmittelabusus
- Schwere psychische oder neurologische Erkrankungen
- Malignome oder Prä malignome des Cervix uteri oder des Endometriums

Die Patientinnen wurden von niedergelassenen Fachärzten für Gynäkologie und Geburtshilfe aufgrund einer möglichen Operation in die Krüsmann Klinik eingewiesen.

Wenn nach der Aufnahmeuntersuchung die Indikation zur LASH durch zwei unabhängige Fachärzte für Gynäkologie und Geburtshilfe gestellt wurde und die in der Studie formulierten Ein- und Ausschlusskriterien zutreffend waren, wurden die Patientinnen mündlich über eine mögliche Studienteilnahme informiert und die Aufklärungsbögen ausgehändigt. Nach Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung erfolgte die Randomisierung. Die Studie wurde im Doppelblindverfahren durchgeführt. Die Patientinnen und die datenerhebenden Personen wussten nicht, in welchen Studienarm die Patientinnen gruppiert wurden. Die präoperative Aufklärung wurde über beide Operationsmethoden durchgeführt.

Die Entblindung erfolgte erst am Tag der Entlassung. Die Personen (Pfleger und Ärzte), die den Schmerzmittelverbrauch dokumentierten, erhielten erst bei Entlassung der Patientin Informationen zur Art der Peritonealisierung. Durch organisatorische Maßnahmen wurde gewährleistet, dass die an der Operation beteiligten Personen nicht mit denen identisch waren, die den Schmerzmittelverbrauch dokumentierten.

Eine vorzeitige Entblindung war auf Notfälle beschränkt und sollte nur in Situationen erfolgen, in denen das Wissen über die Operationsmethode für die weitere Behandlung der

Patientin notwendig war. Vorzeitige Entblindungen waren im Patientinnenerfassungsbogen zu dokumentieren und zu begründen.

Die Unterlagen zur Studie wurden während des stationären Aufenthaltes jeder Patientin im Studiensekretariat der Klinik aufbewahrt. Nur die datenerhebenden Personen hatten Zugang zu den Studienunterlagen. So wurde gewährleistet, dass keine unbefugte Person Zugang zu den Daten hatte.

Die Patientinnen hatten das Recht, die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückzuziehen, ohne ihr Anrecht auf weitere Behandlung durch den Prüfarzt zu verlieren. Alle therapiebedingten Ausfälle mussten als „unerwünschte Ereignisse“ auf dem entsprechenden Erfassungsbogen dokumentiert werden. Ebenso musste mit nicht therapiebedingten Ausfällen (Zurückziehen der Einwilligung, Bekanntwerden von Ausschlusskriterien nach Studienbeginn, Non-Compliance, Lost to Follow-up) verfahren werden. Ausfälle mussten in eine „intent-to-treat“-Analyse einbezogen werden. Die Gründe und der Zeitpunkt für das Studienende wurden für alle Patientinnen auf dem Studienabschlusserhebungsbogen dokumentiert.

Unerwünschte Ereignisse (englisch: „adverse events“, AE) sind Komplikationen wie intraoperativer Wechsel zum abdominalen Vorgehen, transfusionspflichtige Blutungen, postoperative Infektionen, Zweiteingriffe und allergische Reaktionen. Alle unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftraten, mussten unabhängig vom Kausalzusammenhang dokumentiert werden.

Unerwünschte Ereignisse galten als schwerwiegend (englisch „serious adverse events“, SAE), wenn sie:

- Den Tod der Patientin zur Folge haben
- Lebensbedrohlich sind
- Bleibende oder signifikante Gesundheitsschäden verursachen
- Zu einer stationären Aufnahme führen
- Eine maligne Erkrankung darstellen

Alle SAE's mussten innerhalb von 24 Stunden an die Studienzentrale gemeldet und ein SAE-Bogen ausgefüllt werden. Als verantwortliche Studienzentrale fungierte die Studienzentrale der Universitäts-Frauenklinik Magdeburg.

Nachdem die Randomisierung der Patientin erfolgt war, füllte sie den präoperativen Schmerz- und Mobilitätshebungsbogen aus. Die Narkose erfolgte gemäß dem Narkoseprotokoll (2.3). Die Operationsmethode musste den Vorgehensweisen des eingefügten Operationsprotokolls (2.4) entsprechen. Die folgenden Daten wurden vom aufklärenden Arzt dokumentiert: Initialen der Patientin, Größe und Gewicht, Indikation der Operation, weitere Erkrankungen und Operationen.

Postoperativ wurde täglich der Schmerzmittelverbrauch (siehe Studiendesign und Erhebungszeitpunkte auf der folgenden Seite) bis zur Entlassung durch die Stationschwester dokumentiert. Die Patientinnen registrierten morgens, mittags und abends die Schmerzstärke mittels der Visual Analog Scale (VAS) (siehe Anhang Seite 58). Zusätzlich füllten sie täglich einen Mobilitätshebungsbogen aus (siehe Anhang Seite 60).

Bei Entlassung wurden folgende Daten dokumentiert: Operationsmethode mit möglichen zusätzlichen Operationsschritten, Dauer der Operation, Histologie mit Uterusgewicht, Hämoglobinwert präoperativ und am 1. Tag postoperativ und Komplikationen mit Zeitpunkt des Auftretens. Der Blutverlust wurde anhand der Differenzen des Hämoglobinwertes einen Tag vor der Operation und am ersten postoperativen Tag gemessen.

Der Blutverlust bei der LASH ist aus operationstechnischen Gründen schwer einzuschätzen, da intraoperativ großzügig gespült wird. Obwohl ein signifikanter Teil der Flüssigkeit (Spülflüssigkeit und Blut) wieder abgesaugt wird, fließt viel davon wegen der extremen Kopftieflagerung in den Oberbauch. Die Hämoglobindifferenz ermöglicht aus Sicht der Autorin dieser Arbeit eine bessere und zuverlässigere Vergleichbarkeit. Die Methode der Hämoglobindifferenz wird auch von anderen Autoren in ihren Arbeiten benutzt, um den Blutverlust einzuschätzen. Die Komplikationen wurden während des stationären Aufenthalts und bis zur Nachuntersuchung einen Monat nach der Operation verfolgt.

Das Studiendesign und die Erhebungszeitpunkte sind im Folgenden zusammengefasst:

Zeitpunkt	Aktivitäten
1-2 Wochen vor der Aufnahme	Patientinnen-Information und Einverständniserklärung
Am Aufnahmetag	Erhebung der Aufnahmedaten Ausfüllen der Mobilitäts- und Schmerzerhebungsbögen Gruppierung
Am OP Tag	Erhebung der Narkose- und Operations-Daten Ausfüllen der Mobilitäts- und Schmerzerhebungsbögen am Abend Erhebung des Schmerzmittelverbrauchs
1.-2. Post-OP Tag	Ausfüllen des Mobilitätserhebungsbogens jeweils mittags Ausfüllen des Schmerzbogens (früh, mittags und abends) Erhebung des Schmerzmittelverbrauchs
3. Post-OP Tag (Entlassungstag)	Ausfüllen der Mobilitäts- und Schmerzerhebungsbögen vor der Entlassung Erhebung der Entlassungsdaten Erhebung des Schmerzmittelverbrauchs Entblindung
1 Monat Post-OP	Nachuntersuchung Erhebung von Komplikationen

2.3. Narkoseprotokoll

Die Narkoseeinleitung erfolgte mit der kontinuierlichen Verabreichung von 0,1 µg/kg/min Remifentanyl sowie der Gabe von Propofol in einer Dosierung von 1,5 mg/kg als Injektionsbolus. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mit Remifentanyl (0,2 µg/kg/min) und Sevofluran 0,5 – 2,0 Vol % bis zum Ende der Operation.

Zur postoperativen Analgesie erhielten alle Patientinnen zu Operationsbeginn 100 mg Diclofenac rektal und 15 Minuten vor Operationsende 7,5 mg Piritramid (Dipidolor®) intravenös.

2.4. Operationsmethode

Im Folgenden werden die einzelnen Operationsschritte dargestellt.

Lagerung der Patientin, Desinfektion:

- Lagerung der Patientin in Steinschnittlage.
- Vaginale und abdominale Desinfektion mit verdünnter Jodlösung.

Hysteroskopie:

- Darstellung der Portio und Fassen der vorderen Muttermundlippe mit einer Kugelzange.
- Sondierung des Zervikalkanals, Messung der Sindenlänge in cm.
- Dilatation des Zervikalkanals bis Hegar 5.
- Einführung des Hysteroskops in den Zervikalkanal mit einem Flow von 300ml/min beziehungsweise mit einem eingestellten Maximaldruck von 120 mm/Hg.
- Betrachtung des Zervikalkanals und des Corpus uteri.

- Entfernung der Instrumente und Einmalkatheterisierung der Harnblase. Abdecken mit sterilen Tüchern.

Laparoskopie:

- Stichinzision in der unteren Nabelgrube mit dem Skalpell.
- Einführung der Veressnadel und Insufflation von ca. 2l CO₂- Gas.
- Einführung der Laparoskopieeinheit (10er Trokar + Hopkin Optik 0°).
- Kopftieflagerung der Patientin (45°).
- Einführen von drei weiteren Trokaren unter Sicht im linken Unterbauch (10er Trokar), 2 bis 3 cm suprasymphysär (6er Trokar) und im rechten Unterbauch (6er Trokar).

Suprazervikale Hysterektomie:

Der Uterus wird von links mit der großen, scharfen Krallen gefasst und zur optimalen Darstellung der rechten Seite nach links gezogen. Es folgt das schrittweise Absetzen des rechten Ligamentum rotundum, der rechten Tube und des rechten Ligamentum ovarii proprium jeweils durch Koagulation des Gewebes mit der bipolaren Faszange und anschließender Durchtrennung mit der Hakenschere. Das kraniale Parametrium wird koaguliert und durchtrennt. Nach Spaltung der beiden Peritonealblätter des Ligamentum latum wird die rechte Arteria uterina freipräpariert. Durch Lokalisation des Ureters wird sichergestellt, dass dieser sich in ausreichendem Abstand zur Ebene des Absetzens der Uterinarterie befindet. Anschließend werden die aufsteigenden Äste der Arteriae uterinae gut uterusnah bipolar koaguliert und mit der Hakenschere durchgetrennt. Die Parametrien werden nach der Koagulation bis zur Blasenumschlagsfalte mit der Schere präpariert. Das Blasenperitoneum wird entlang der Zervix mit der Schere abgelöst und kleine Gefäße werden koaguliert.

Dieses Vorgehen erfolgt in identischer Weise auf der linken Seite. Der Uterus ist jetzt bis auf die Zervix skelettiert.

Nach Einbringen der elektrischen monopolaren Schlinge über den medianen Unterbauchtrokar wird der Uterus in Höhe des isthmozervikalen Übergangs von der Zervix abgesetzt. Danach wird der kraniale Teil des Zervikalkanals bipolar koaguliert, um residuales Endometriumgewebe zu entfernen.

Die Peritonealnaht wird, falls Patientin im entsprechenden Studienarm ist, mit einem 3-0 Vicryl Faden durchgeführt. Beginnend am rechten und endend am linken Ligamentum rotundum wird das Peritoneum in fortlaufender Naht verschlossen. Hierbei wird auch der Zervixstumpf mit gefasst und mit den beiden Rotundae-Stümpfen vernäht.

Nun wird der linke Einstich auf 2 cm erweitert und der Elektromorcellator in den Bauch eingeführt. Der abgesetzte Uteruskörper wird morcelliert und aus dem Bauchraum entfernt.

Eine Robinsondrainage wird in den Douglas'schen Raum eingelegt und die Arbeitstrokare werden unter Sicht entfernt. Die Faszie wird beim linken Einstich mit einem Vicrylfaden genäht und das Pneumoperitoneum wird abgelassen. Die Haut wird mit einem 4-0 Nylonfaden genäht.

Auf eine routinemäßige Antibiotikaabgabe wird verzichtet.

In den Abbildungen 3 und 4 wird der postoperative Befund ohne Peritonealisierung (Abb. 3) und mit Peritonealisierung (Abb. 4) dargestellt.

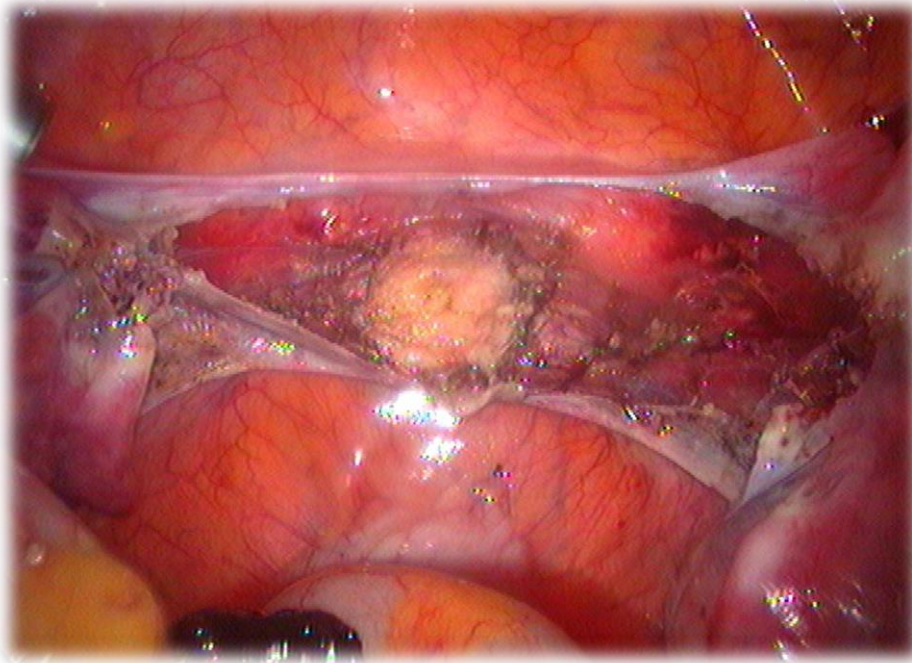


ABBILDUNG 3: CERVIXSTUMPF OHNE PERITONEALISIERUNG NACH LAPAROSKOPISCH-ASSISTIERTER SUPRAZERVIKALER HYSTEREKTOMIE

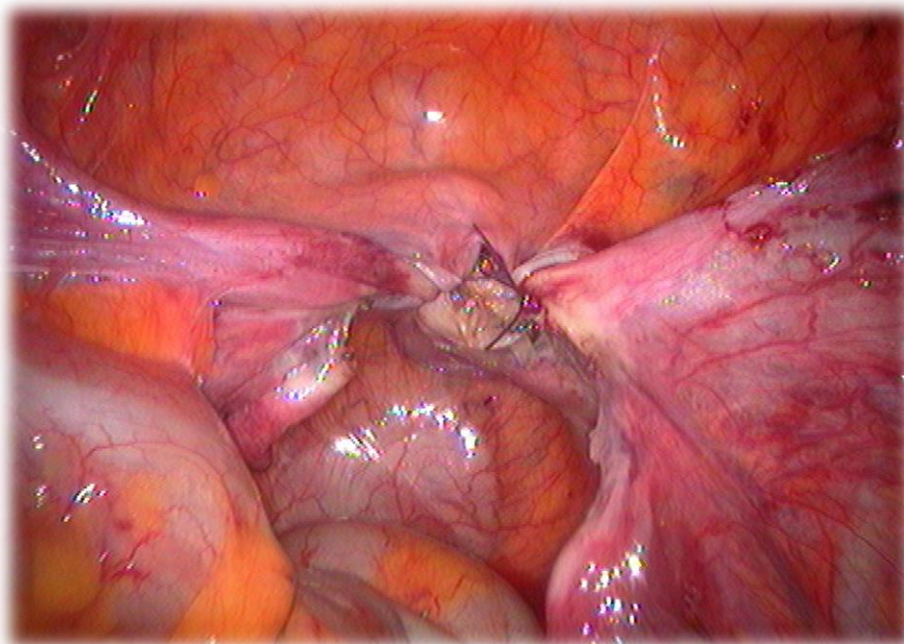


ABBILDUNG 4: CERVIXSTUMPF MIT PERITONEALISIERUNG NACH LAPAROSKOPISCH-ASSISTIERTER SUPRAZERVIKALER HYSTEREKTOMIE

2.5. Schmerztherapie

Intraoperativ wurden 7,5mg Piritramid intravenös und 100mg Diclofenac als Suppositorium verabreicht (siehe Beschreibung Narkoseprotokoll, Seite 18). Im Aufwachraum wurde je nach Bedarf der Patientin Piritramid intravenös verabreicht. Die Patientin wurde dann wach und schmerzfrei auf die Station verlegt. Auf der Station erfolgte je nach Bedarf und Wunsch der Patientin die Gabe von Diclofenac (50mg Suppositorium) und Tramadol (100mg intravenös).

Alle Schmerzmedikamente wurden unabhängig von dem VAS Score und von jeglichen Zeitschemas je nach Wunsch der Patientin verabreicht. Als erste Wahl wurde Diclofenac angewendet und beim persistierenden Schmerz Tramadol verabreicht.

Die Schmerzmittelgabe wurde im entsprechenden Bogen von den Krankenschwestern dokumentiert.

Durch die VAS konnte die Patientin ihre Schmerzintensität in Zahlen von 1 -10 beschreiben (1 bedeutet kein Schmerz und 10 maximaler Schmerz). Die Schmerzintensität wurde von der Patientin einmal am Abend vor der Operation, einmal am Abend des Operationstages und dreimal (früh, mittags und abends) vom ersten postoperativen Tag bis zur Entlassung im Schmerzerhebungsbogen dokumentiert (siehe Schmerzerhebungsbogen – Anhang Seite 58)

2.6. Mobilitätshebung

Die körperliche Mobilität der Patientin wurde mittels eines dafür angepassten Fragebogens bestimmt (siehe Anhang: Mobilitätshebungsbogen – Anhang Seite 60). Die Patientin bewertete anhand von sieben Fragen ihre körperliche Beweglichkeit und Belastbarkeit. Der Bogen bestand aus sieben Kriterien (Aufstehen, Sitzen, Gehen, Gangschnelligkeit, Treppensteigen, Haushaltsaktivitäten und Sport) mit je drei möglichen Antworten, von normaler Mobilität (3 Punkte) bis zu stark eingeschränkter Mobilität (1 Punkt). Der höchste erreichbare Score betrug 21 Punkte und entsprach voller Mobilität. Der Bogen

ermöglichte eine standardisierte Mobilitätsquantifizierung und den Vergleich mit anderen Patientinnen. Die Fragen wurden von der Patientin selbst einmal täglich (am Abend vor der Operation, am Abend des Operationstages und mittags ab dem ersten postoperativen Tag) beantwortet.

2.7. Statistik, Datenschutz

Die Datenerhebung erfolgte primär auf Datenerfassungsbögen, die durch die für die Studie verantwortliche Person in EXCEL-Tabellen übertragen wurden.

Diese EXCEL-Dateien wurden vor dem Öffnen und Bearbeiten durch ein Passwort geschützt. Die Speicherung der Dateien erfolgte auf einem Server, zu dem der Zugang sowohl physisch als auch logisch durch ein Login-Passwort geschützt war.

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SSPS 18 mit der Unterstützung des Instituts für Biometrie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät Magdeburg durchgeführt. Unter der Annahme normalverteilter Daten wurde der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

Der Name der Patientin wurde durch den behandelnden Arzt durch den ersten Buchstaben des Vor- und Nachnamens verschlüsselt. Jede Patientin erhielt eine Studienteilnehmernummer (1-52 jeweils in Gruppe A – mit Peritonealisierung und Gruppe B – ohne Peritonealisierung). Zur Auswertung wurden die Datensätze nur mit dieser Studiennummer weitergegeben. Zusätzlich zur Studieneinwilligung unterschrieb die Patientin eine gesonderte Einwilligung zur Weitergabe und Speicherung ihrer Daten in anonymisierter Form an die Studienleitzentrale.

Nach Beendigung der Studie wurden alle in diesem Zusammenhang gesammelten wichtigen Informationen archiviert. Alle Studienunterlagen (Patientinnen-Identifizierungslisten sowie Patientinnen-Information und Einverständniserklärung) werden von der Krüsmann-Klinik entsprechend der gesetzlichen Vorgaben archiviert.

3. Ergebnisse

3.1. Studienteilnehmer

Es wurden zwei Gruppen gebildet, nämlich die Gruppe A für die Patientinnen, bei denen eine LASH mit Peritonealisierung durchgeführt wurde, und die Gruppe B für die Patientinnen ohne Peritonealisierung.

Insgesamt wurden 104 Patientinnen im Alter zwischen 29 und 64 Jahren in die Studie aufgenommen (siehe Tabelle 1). Der Altersdurchschnitt der Patientinnen in der Gruppe A (46,5 Jahre) war signifikant höher ($p=0.008$) als der in der Gruppe B (43,8 Jahre). Der Body Mass Index lag im Mittel bei 24,6 (zwischen 17,5 und 48,7) und unterschied sich in beiden Gruppen nicht.

Bezüglich abdominaler Voroperationen (gynäkologisch und nicht gynäkologisch, per Laparotomie oder Laparoskopie außer Sectiones) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. In der Gruppe A hatten 17 Patientinnen keine Voroperationen und 35 Patientinnen hatten mindestens eine Voroperation. In der Gruppe B hatten 15 Patientinnen keine Voroperationen und 37 Patientinnen hatten mindestens eine Voroperation. Die Sectiorate war ebenfalls in beiden Gruppen gleich (11 Patientinnen mit mindestens einer Sectio caesarea versus 41 Patientinnen ohne sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B).

	Gruppe A	Gruppe B	Signifikanz (T-Test)
Anzahl der Patientinnen	52	52	
Alter (Jahre) Durchschnitt	46,5	43,8	0,008
Spannbreite	36 – 64	29 – 54	
BMI (kg/m²) Durchschnitt	24,6	24,6	0,966
Spannbreite	17,4–30,0	17,6-48,7	
Anzahl Patientinnen mit Voroperationen	35	37	
Anzahl Patientinnen mit Sectio caesarea	11	11	

(GRUPPE A: MIT PERITONEALISIERUNG, GRUPPE B: OHNE PERITONEALISIERUNG)

TABELLE 1: MERKMALE DER STUDIENTEILNEHMERINNEN

3.2. Operationsmerkmale und stationärer Aufenthalt

3.2.1. Operationsindikation und intraoperative Diagnose

In Diagramm 1 ist die Verteilung der intraoperativen Diagnosen dargestellt.

Die Indikationen für die Operation waren entweder ein symptomatischer Uterus myomatosus mit Blutungsstörung, Schmerzen oder Wachstumstendenz (N=87) oder eine Adenomyosis uteri (N=17). Hinsichtlich der Operationsindikationen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

3.2.1. Operationsdauer

Die Operationsdauer wurde definiert als die Zeitspanne zwischen Anfang der diagnostischen Hysteroskopie und Ende der Hautnaht. Bei zusätzlichen operativen Maßnahmen, wie z.B. Sanierung von Endometriose, wurde die dazu gebrauchte Zeit separat gemessen und von der gesamten Operationszeit subtrahiert.

In der Gruppe A war der Mittelwert 53 Minuten (Maximum 105 Minuten, Minimum 26 Minuten) und der Median 52 Minuten, in der Gruppe B war der Mittelwert 44 Minuten (Maximum 83 Minuten, Minimum 24 Minuten) und der Median 40 Minuten (siehe Tabelle 2).

Aus diesen Zahlen geht hervor, dass die Operationsdauer in der Gruppe mit Peritonealisierung signifikant länger war als in Gruppe ohne Peritonealisierung ($p=0,007$, t-Test).

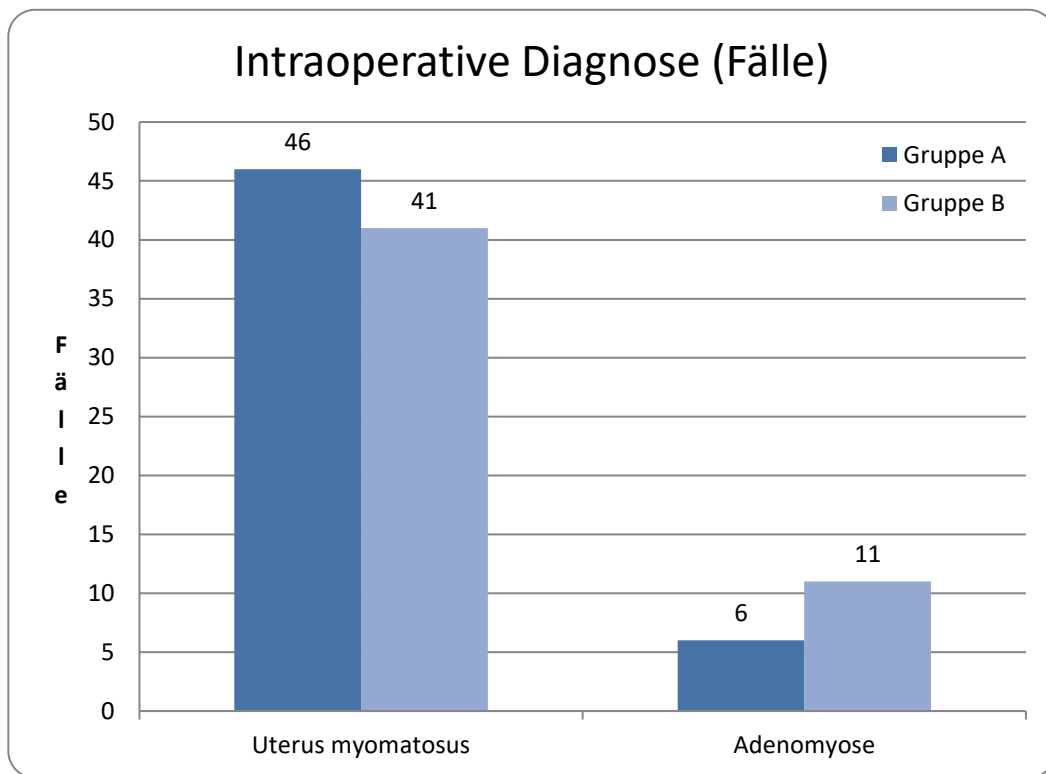


DIAGRAMM 1: INTRAOPERATIVE DIAGNOSE (FÄLLE)

(GRUPPE A: MIT PERITONEALISIERUNG, GRUPPE B: OHNE PERITONEALISIERUNG)

3.2.2. Uterusgewicht

Nach Entfernung des abgesetzten Uterus wurde das Gewebe im Operationssaal gewogen. In der Gruppe A betrug der Mittelwert 164 g (Maximum 671g, Minimum 28g). und der Median lag bei 126g. Der Mittelwert in der Gruppe B war 159g (Maximum 806g, Minimum 29g). Der Median betrug 120g.

Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

3.2.3. Blutverlust

Bei keiner der Patientinnen lag präoperativ eine Anämie vor. Um den Blutverlust abzuschätzen, wurden die Hämoglobin-Werte vor und nach der Operation evaluiert. Bezüglich Hämoglobindifferenz (Hämoglobinwert prä-operativ – Hämoglobinwert post-operativ) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 2). In Gruppe A war der Mittelwert 1,04g/dl (Maximum 2,1g/dl, Minimum 0,1g/dl) und in Gruppe B war der Mittelwert 1,13g/dl (Maximum 2,5g/dl, Minimum 0g/dl). Post-operativ traten keine behandlungsbedürftigen Blutungen auf.

3.2.4. Stationärer Aufenthalt

Der stationäre Aufenthalt lag in beiden Gruppen zwischen 4 und 7 Tagen, durchschnittlich bei 5 Tagen (Tabelle 2). Zwischen den beiden Gruppen gab es bezüglich der Dauer der stationären Aufenthalte keine signifikanten Unterschiede.

	Gruppe A (n=52)	Gruppe B (n=52)	p-Werte (t-Test)
Operationsdauer* (min)	53	44	0,007
Spannbreite (min)	26 - 105	24 - 83	
Uterusgewicht* (g)	164	159	0,844
Spannbreite (g)	28 - 671	29 - 806	
Hb Differenz* (g/dl)	1,04	1,13	0,472
Spannbreite (g/dl)	0,1 - 2,1	0 - 2,5	
Aufenthaltsdauer * (Tage)	5,07	5,03	0,733
Spannbreite (Tage)	4 - 7	4 - 7	

TABELLE 2: VERGLEICH DER OPERATIONSERGEBNISSE NACH LASH MIT (GRUPPE A) UND OHNE PERITONEALISIERUNG (GRUPPE B)

*** MITTELWERTE**

MIN = ANGABEN IN MINUTEN

3.2.5. Intra- und Postoperative Komplikationen und Umstieg auf Laparotomie

Im untersuchten Kollektiv traten keine intraoperativen behandlungsbedürftigen Komplikationen auf.

Als einzige intraoperative Komplikation bei einer Patientin wurde die Notwendigkeit gewertet, von der geplanten Laparoskopie auf eine Laparotomie umzusteigen. Es handelte sich um einen 671g schweren, kindskopfgroßen Uterus myomatosus, der nicht in ausreichendem Maße zu mobilisieren war.

Während des stationären Aufenthaltes wurden keine relevanten Komplikationen wie z.B. Nachblutungen oder Wundinfektionen festgestellt. Auch bei der Nachuntersuchung vier Wochen postoperativ konnten keine behandlungsbedürftigen Komplikationen diagnostiziert werden.

3.2.6. Histologie

Die histologischen Befunde sind im Diagramm 2 dargestellt. Die häufigste Diagnose war ein Uterus myomatosus (N=37 in der Gruppe A, N=33 in der Gruppe B). Die Adenomyosis uteri war der zweithäufigste Befund (N=11 in der Gruppe A, N=13 in der Gruppe B), gefolgt von der Kombination Uterus myomatosus und Adenomyose in jeweils 3 Fällen in beiden Gruppen. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

In 4 Fällen gab es bei der Histologie trotz anamnestisch vorhandener Blutungsstörungen kein morphopathologisches Korrelat.

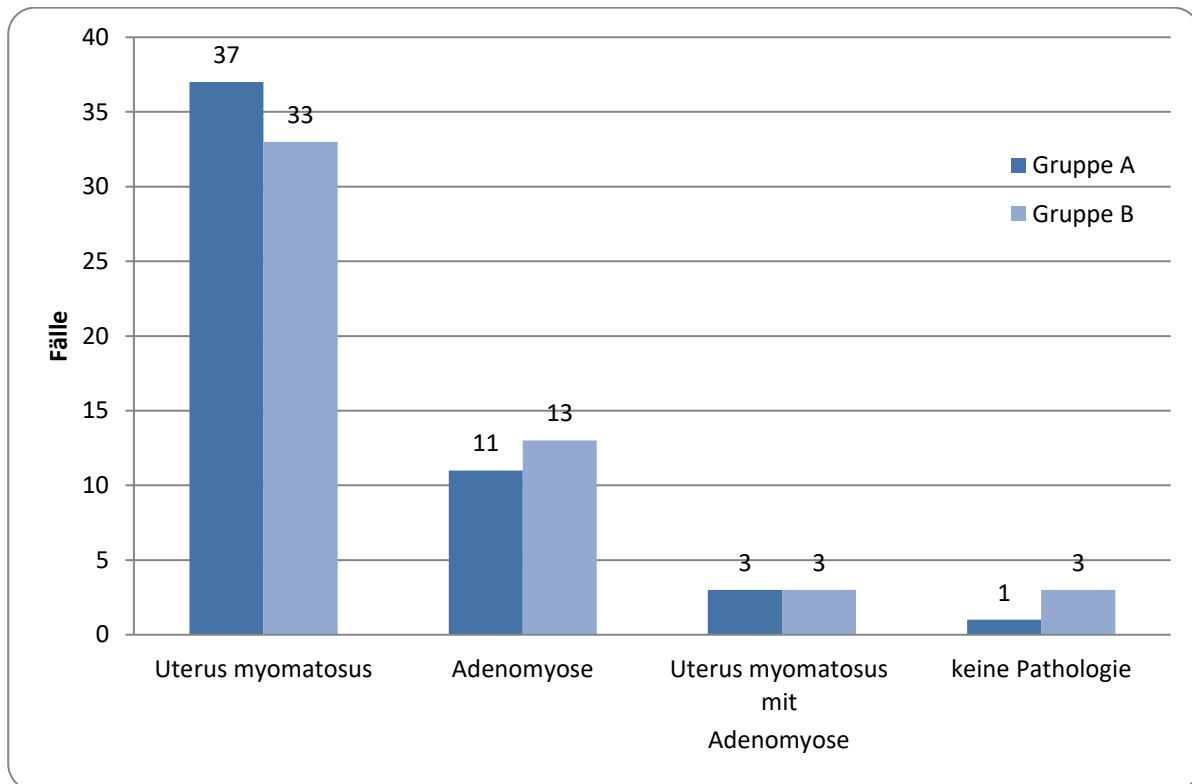


DIAGRAMM 2: HISTOLOGISCHE BEFUNDE DER HYSTEREKTOMIEPRÄPARATE – VERGLEICH DER BEIDEN GRUPPEN (A= MIT PERITONEALISIERUNG, B= OHNE PERITONEALISIERUNG)

3.2.7. Mobilitätsscore

Alle Patientinnen wurden frühzeitig bereits am Operationstag vom Pflegepersonal mobilisiert. Die Patientinnen füllten einen Mobilitätserhebungsbogen (siehe Anhang Seite 60) selbst aus. Wie aus der Tabelle 3 hervorgeht, gab es bezüglich Mobilitätsscore keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Für die sieben beurteilten Parameter gab es präoperativ, am Operationstag und postoperativ bis zur Entlassung vergleichbare Ergebnisse zwischen den Gruppen A und B.

Tag	Gruppe A (n=52) Score	Gruppe B (n=52) Score	Signifikanz (T-Test)
Prä OP	20,6	20,46	0,598
OP	9,79	10,33	0,097
1 PO	13,46	13,98	0,156
2 PO	15,48	15,38	0,773
3 PO	16,66	16,51	0,602

TABELLE 3: MOBILITÄTSSCORE**(GRUPPE A: MIT PERITONEALISIERUNG, GRUPPE B: OHNE PERITONEALISIERUNG)****3.2.8. Schmerzskala**

Am Operationstag war der durchschnittlichen Schmerzscore der Patientinnen von beiden Gruppen identisch (siehe Tabelle 4). An allen darauffolgenden Tagen hatten die Patientinnen von Gruppe A (mit Peritonealisierung) immer etwas mehr Schmerzen an als die Patientinnen von Gruppe B (ohne Peritonealisierung). Die statistische Auswertung ergab jedoch, dass die von den Patientinnen angegebenen Schmerzskala-Scores an allen Befragungszeitpunkten in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden waren.

Tag		Gruppe A (n=52) Score	Gruppe B (n=52) Score	Signifi- kanz (T- Test)
Prä OP		1,61	2,77	0,199
OP		4,59	4,59	1,0
1. PO	V	3,96	3,5	0,216
	M	3,4	3,21	0,585
	A	3,52	2,9	0,1
2. PO	V	2,8	2,52	0,395
	M	2,44	2,23	0,478
	A	2,43	2,28	0,649
3. PO	V	2	1,91	0,482

TABELLE 4: SCHMERZSKALA – VAS SCORES

(GRUPPE A: MIT PERITONEALISIERUNG, GRUPPE B: OHNE PERITONEALISIERUNG, V: VOR-
MITTAG, M: MITTAG, A: ABEND)

3.2.9. Schmerzmittelverbrauch

Der Verbrauch von Piritramid im Aufwachraum war in der Gruppe mit Peritonealisierung etwas höher als in der Gruppe ohne Peritonealisierung (5.99 mg vs. 5.05 mg). Eine statistische Signifikanz wurde aber nicht erreicht.

Auch der Verbrauch von Diclofenac war am Operationstag und am ersten und zweiten postoperativen Tag in der Gruppe mit Peritonealisierung höher. Am dritten postoperativen Tag war er in der Gruppe ohne Peritonealisierung leicht höher. Der Unterschied ist jedoch zu keinem der Zeitpunkte statistisch signifikant.

Der Verbrauch von Tramadol war insgesamt sehr gering. Am Operationstag war er in der Gruppe ohne Peritonealisierung minimal höher. An den weiteren 2 Tagen war nur noch in der Gruppe A ein Bedarf von Tramadol vorhanden.

Diese Ergebnisse werden in Tabelle 5 zusammengefasst.

		Gruppe A (n=52)	Gruppe B (n=52)	Signifi- kanz (T- Test)
Piritramid (mg) Aufwach- raum		5,99	5,05	0,188
Diclofenac (Supposito- rium à 50mg)	OP	1,98	1,65	0,153
	1 PO	2,17	2,06	0,566
	2 PO	1,06	0,86	0,277
	3 PO	0,29	0,35	0,633
Tramadol (Ampulle à 100mg)	OP	0,19	0,23	0,705
	1 PO	0,06	0	0,8
	2 PO	0,02	0	0,32
	3 PO	0	0	

TABELLE 5: DURCHSCHNITTLICHER SCHMERZMITTELVERBRAUCH

(GRUPPE A: MIT PERITONEALISIERUNG, GRUPPE B: OHNE PERITONEALISIERUNG)

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die Wertigkeit der Peritonealisierung im Rahmen einer laparoskopischen, suprazervikalen Hysterektomie zu prüfen. Anhand einer prospektiven, randomisierten Studie wurden hierzu subjektive Parameter wie Schmerzen und objektive Befunde wie der postoperative Schmerzmittelverbrauch, die postoperative Mobilität, die perioperativen Komplikationsraten, der intraoperative Blutverlust, die Operationsdauer und die stationäre Aufenthaltsdauer in zwei Gruppen von laparoskopisch suprazervikal hysterektomierten Frauen mit oder ohne Peritonealisierung verglichen. In der Literatur gibt es für die LASH bis zum heutigen Datum keine vergleichbare Arbeit.

Mehrere Arbeiten haben schon die verschiedenen Methoden der Hysterektomie verglichen. Die Cochrane Metaanalyse von Niboer (39) ist ein Übersichtsartikel, in dem abdominale, vaginale und laparoskopische Hysterektomien miteinander verglichen werden. Dieser Artikel berücksichtigt jedoch nur die totale Hysterektomie. Der Vergleich zwischen totaler und subtotaler Hysterektomie war das Thema von der Cochrane Metaanalyse von Lethaby (31). Die Autoren fanden keine Unterschiede hinsichtlich Komplikationen und postoperativer Morbidität zwischen einer suprazervikalen und einer totalen Hysterektomie. In dieser Studie wird aber nicht die laparoskopische Operation, sondern die abdominale, also klassische, offene suprazervikale Hysterektomie mit der ebenfalls per Laparotomie durchgeführten totalen Hysterektomie verglichen.

Es gibt in der Literatur zwar einige Arbeiten über die LASH, keine widmet sich jedoch der Frage, ob eine Peritonealisierung einen Nutzen hat. Tabelle 6 stellt diese Arbeiten dar. Die meisten dieser Studien sind kleine, retrospektive Arbeiten. Es fehlen noch große multizentrische prospektive Studien über die LASH.

Im Jahre 2009 haben Salfelder et al. (43) eine Umfrage zu den unterschiedlichen LASH Methoden in Deutschland und Österreich durchgeführt. Daraus kann abgeleitet werden, dass die Operationsmethode uneinheitlich ist und dass die Frage, ob die LASH mit oder ohne Peritonealisierung durchgeführt werden soll, noch offen ist. Kontrollierte Studien zu diesem Thema fehlen zudem derzeit.

Studie	Jahr	Patientenanzahl	Charakteristik
Lyons(33)	1993	100	LASH vs. LAVH
Schwartz(45)	1994	252	LASH vs. LAVH
Richards(42)	1995	41	LASH vs. LAVH
Lalonde(29)	1996	40	LASH vs. LAVH
Milad(36)	2001	132	LASH vs. LAVH
El-Mowafi(11)	2004	259	LASH vs. LAVH
Washington(53)	2005	117	LASH vs. LAVH vs. AH vs. VH
Hoffmann(18)	2005	686	LASH vs. TLH VS AH
Lieng(32)	2008	315	LASH
Ghomi(13)	2007	60	Lernkurve LASH
Bojahr(2)	2006	1706	LASH
Bojahr(1)	2009	1000	LASH
Donnez(8)	2008	4505	LASH vs. LAVH vs. TLH vs. VH vs. AH
Mueller(37)	2009	231	LASH vs. TLH

TABELLE 6: PUBLIKATIONEN ÜBER DIE LAPAROSKOPISCHE SUPRAZERVIKALE HYSTEREKTOMIE

Es gibt mehrere Studien, in denen Vor- und Nachteile der Peritonealisierung sowohl bei gynäkologischen als auch bei geburtshilflichen Operationen untersucht wurden. Dabei werden verschiedene Kriterien ausgewertet:

- Operationsdauer
- Postoperative Infektionen und Fieber
- Postoperativer Schmerzmittelverbrauch
- Wiederaufnahme der Darmfunktionalität
- Dauer des stationären Aufenthaltes

Mit Ausnahme der Darmfunktionalität wurden alle oben genannten Punkte in unserer Studie untersucht und einzeln mit den aus der Literatur vorhandenen Daten verglichen. Möglich war jedoch nur ein indirekter Vergleich, da keine Studie existiert, die die Peritonealisierung bei der LASH untersucht.

4.1.1. Operationsdauer

In unserer Studie lag die Operationsdauer durchschnittlich bei 53 Minuten in der Gruppe mit Peritonealisierung und bei durchschnittlich 44 Minuten in der Gruppe ohne Peritonealisierung. Diese Zahlen liegen deutlich unterhalb der Werte in der Literatur. Die meisten Arbeiten (11,13, 17, 22, 29, 33, 36, 37, 42, 45) berichten über Operationsdauern von über 100 Minuten. In deutlich weniger Arbeiten (1, 6, 7, 34, 55) lag die Operationsdauer zwischen 60 und 100 Minuten und in lediglich einer Arbeit (49) lag sie unter 60 Minuten.

Mehrere Faktoren sind für die Operationsdauer von Bedeutung. Die Lernkurve für diese Operationstechnik ist eine davon. Die Studien von Ghomi(13) und Bojahr(1) zeigen eine deutliche Abnahme der Operationsdauer bei zunehmender Erfahrung der Operateure. In der vorliegenden Studie wurden alle Patientinnen von zwei Ärzten operiert, die als erfahren gelten dürfen, da sie weit über 100 LASH Operationen durchgeführt haben.

Das Uterusgewicht ist ein weiterer Einflussfaktor, da ein höheres Gewicht eine etwas längere Operationszeit erfordert. Ghomi (13) hat in seiner Arbeit 2007 eine direkte Korrelation zwischen Uterusgewicht und Operationszeit beobachtet. In unserer Studie betrug das mittlere Uterusgewicht 164 Gramm in der Gruppe A und 159 Gramm in der Gruppe B und unterschied sich nicht signifikant. Auch bei sehr voluminösen Uteri war die Operationsdauer relativ kurz. Der schwerste Uterus aus unserer Serie wog 806 Gramm und die Operationsdauer betrug insgesamt 83 Minuten. Die längste Operation dauerte 115 Minuten bei einer voroperierten Patientin (Laparotomie wegen perforierter Appendizitis). Hierbei handelte es sich um einen 671 Gramm schweren und sehr unbeweglichen Uterus.

Die Methode der Uteruszerkleinerung, mit Hand- oder Elektromorcellator, spielt eine entscheidende Rolle bei der gesamten Operationszeit. Kresch(27) hat 1998 in seiner Arbeit

den Vorteil zugunsten des Elektromorcellators zeigen können. Die Zahl der Arbeitstrokare hat ebenfalls einen Einfluss auf die Dauer der Operation. Die Verwendung von vier Trokaren (Optik plus drei Arbeitstrokare) ermöglicht ein zügiges Operieren, da die bipolare Koagulationszange und die Schere gleichzeitig im Bauchraum sind und kein Instrumentenwechsel notwendig ist. Bei allen Eingriffen unserer Studie wurden ein Elektromorcellator und drei Arbeitstrokare verwendet.

Um den Uterus suprazervikal absetzen zu können, ist es notwendig, den peritonealen Überzug abzupräparieren. Dieses geschieht nach allen Seiten und insbesondere lateral, um die Arteriae uterinae darzustellen und sie zu koagulieren. Am Ende der Operation bleibt in der Regel ein etwa im Durchmesser 6-8 cm messender Peritonealdefekt. Dieser kann offengelassen oder verschlossen werden. Die meisten Autoren (16, 28, 38) vertreten die Meinung, dass der Verzicht auf eine Peritonealisierung bei gynäkologischen oder geburtshilflichen Eingriffen die Operationsdauer um durchschnittlich sechs Minuten verkürzt aber ansonsten keine Nachteile besitzt.

In unserer Studie betrug die Zeitdifferenz zwischen Peritonealisierung und nicht Peritonealisierung durchschnittlich neun Minuten. Diese signifikante Zeitersparnis ($p=0,007$) könnte sich durch die aufwändigere Nahttechnik per laparoskopiam als per laparotomiam erklären.

4.1.2. Intraoperativer Blutverlust

Ein weiterer Teil unserer Studie befasste sich mit dem intraoperativen Blutverlust. Dieser wurde, wie üblicherweise in der Literatur zu finden ist, an der Differenz zwischen prä- und postoperativen Hämoglobinwert gemessen. In beiden Gruppen war diese Differenz sehr gering (1,0 g/dl in Gruppe A und 1,1 g/dl in Gruppe B). Unsere Zahlen bestätigten die Angaben aus der Literatur (6, 7, 11, 13, 17, 22, 33, 34, 36, 37, 42, 55), dass bei laparoskopischen Operationen ohne Eröffnung der Bauchdecke der Blutverlust gering ist. Diese Tatsache ist ein wichtiger Vorteil der minimalinvasiven Methode.

Bezüglich Peritonealisierung und Blutverlust gibt es nur wenige Daten in der Literatur. Gupta (16) hat für die abdominale Hysterektomie einen signifikant höheren ($p < 0,03$) Blutverlust in der Gruppe mit Peritonealisierung angegeben. Dieser Zusammenhang ist schwer zu erklären, da die meisten Blutungen nicht aus dem Peritoneum stammen. In unserer Studie war der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant.

4.1.3. Intra- und postoperative Komplikationen

Während der Studie gab es weder intraoperative noch postoperative Komplikationen. In einem Fall ist ein Umstieg auf Laparotomie erfolgt. Die Technik der LASH ist, verglichen zur Technik der TLH, leichter zu erlernen. Die Dissektion des Ligamentum latum ist eher begrenzt und die Koagulation und das Durchtrennen des aufsteigenden Astes der Arteria uterina erfolgt weit entfernt vom Ureter. Die Zahlen in der Literatur (1, 2, 8, 11, 13, 36, 37) bezüglich Komplikationen sind niedrig. Donnez (8) beschreibt in seiner Studie mit 1613 LASH Operationen eine gesamte Komplikationsrate von 1,36%. In seiner Studie mit 118 LASH Operationen gibt Müller (37) keine Komplikationen an.

Die am häufigsten beobachteten Komplikationen sind Blasen- und Ureterverletzungen. Blasenverletzungen treten häufiger bei Patientinnen mit ausgeprägten Adhäsionen bei Zustand nach mehreren Voroperationen auf. Wenn intraoperativ diagnostiziert, können solche Verletzungen in den meisten Fällen, vor allem bei Verletzungen der Harnblase, laparoskopisch versorgt werden. Ureterverletzungen werden meistens durch Hitze bei der bipolaren Koagulation der Arteria uterina verursacht (thermische Nekrose) und werden erst nach Tagen festgestellt.

Donnez (8) beschrieb in seiner Studie mit 1.613 LASH Operationen neun Fälle von iatrogenen Adenomyomen. Diese entstehen wahrscheinlich durch nicht bemerkte Verteilung von Gewebe im Rahmen des Morcellements im Bauchraum. Das Myomgewebe findet Anschluss an die Blutversorgung am Peritoneum und bleibt vital. Wenn Symptome wie Dyspareunie oder Unterbauchschmerzen auftreten, ist oftmals eine zweite Laparoskopie notwendig, um dieses Restgewebe zu entfernen. In unserer Studie konnten wir aufgrund

der kurzen Nachbeobachtungszeit keine Stellungnahme zu diesem Aspekt abgeben. Der gesamte Bauchraum wurde allerdings vor Ende der Operation inspiziert, um eventuelle, beim Morcellement verstreute Uterusgewebeteile, zu finden. Durch diese makroskopische Beurteilung des Bauchraumes kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass kleinere Myomreste zwischen den Darmschlingen zurückbleiben.

Ein Umstieg auf Laparotomie ist selten geworden. In unserer Studie ist der Operateur in einem Fall von der geplanten Laparoskopie auf eine Laparotomie umgestiegen. Es handelte sich um einen kindskopfgroßen Uterus myomatosus, der sehr schwer zu mobilisieren war. Es wird in der Literatur empfohlen (8), einen Uterus, der grösser ist als bei einer entsprechenden 16. oder 17. Schwangerschaftswoche, per Laparotomie zu entfernen. Somit können erfolglose Laparoskopien vermieden werden. Mehrere Faktoren ermöglichen es, dass auch sehr große Uteri laparoskopisch entfernt werden können. Sowohl die Erfahrung des Operationsteams, als auch die Bereitschaft des Anästhesisten, eine extreme Kopftieflagerung möglich zu machen, sind sehr wichtig. Gleichfalls entscheidend für den Erfolg bei großen Uteri ist der Einsatz eines Uterusmanipulators (z.B. Valtchev- Uterusmanipulator). Dieser ermöglicht eine bessere Positionierung des Uterus für eine optimale Darstellung des Operationsgebiets. In unserer Serie wurde kein Manipulator eingesetzt.

Das Offenlassen des Peritoneums war in unserer Studie mit keinerlei Nachteilen für die Patientin verbunden. Insbesondere werden weder die postoperative Infektionsrate noch die Rate an postoperativen Adhäsionen beziehungsweise Ileii erhöht (16,38). Der Verzicht auf die Peritonealisierung erhöhte auch nicht das Risiko einer Wunddehiszenz oder Hernie (9). Es muss aber bemerkt werden, dass alle oben zitierten Studien nicht die LASH, sondern abdominale oder vaginale Hysterektomien untersuchten.

4.1.4. Stationäre Aufenthaltsdauer

Die stationäre Aufenthaltsdauer lag in unserer Studie in beiden Gruppen bei durchschnittlich fünf Tagen. In der Literatur sind verschiedene Zahlen zu finden. Mueller (37) berich-

tet von einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 5,3 Tagen, El-Mowafi (11) von einem bis zwei Tagen. Die LASH Operation wird in manchen Zentren auch ambulant durchgeführt (43). Es ist anzunehmen, dass die stationäre Aufenthaltsdauer eher von anderen Faktoren abhängig ist, als von der Operationstechnik. Unterschiedliche Gesundheitssysteme, Vergütungen von ambulanten beziehungsweise stationären Leistungen sowie verschiedene Infrastrukturen haben einen entscheidenden Einfluss auf die Dauer des stationären Aufenthalts. Deswegen sind direkte Vergleiche der stationären Aufenthaltsdauer zwischen Kollektiven, die in verschiedenen Ländern operiert worden sind, wenig sinnvoll. Es gab allerdings diesbezüglich in unserer Studie keinen Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Peritonealisierung.

4.1.5. Postoperativ - Schmerz, Mobilität und Schmerzmittelverbrauch

Diese Studie hatte als Ziel, den postoperativen Schmerz nach LASH mit und ohne Peritonealisierung zu untersuchen. Dafür haben wir als direkte Parameter die Schmerzscore in der VAS zu verschiedenen Zeitpunkten der postoperativen Phase verwendet. Als indirekte Parameter haben wir Mobilität und Schmerzmittelverbrauch analysiert. Es wurde für keine der drei Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen beobachtet.

Der Schmerzscore war am Operationstag für beide Gruppen identisch. Ab dem ersten postoperativen Tag war der Score in der Gruppe ohne Peritonealisierung jedoch immer niedriger. Es konnte zwar keine statistische Signifikanz erreicht werden, eine Tendenz ist aber zu erkennen. Der Verbrauch von Diclofenac, als Bedarfsmedikation eingesetzt, zeigt ebenfalls diese Tendenz. Er war sowohl am Operationstag als auch am ersten und am zweiten postoperativen Tag in der Gruppe ohne Peritonealisierung etwas geringer. Am dritten postoperativen Tag war der Verbrauch in der Gruppe ohne Peritonealisierung zwar höher, es handelt sich jedoch um einen minimalen Unterschied. In der Gruppe mit Peritonealisierung wurden 15 Suppositorien von insgesamt 11 Patientinnen verbraucht, während in der Gruppe ohne Peritonealisierung 18 Suppositorien von insgesamt 15 Patientinnen verbraucht wurden. Der Verbrauch von Piritramid im Aufwachraum war auch

etwas geringer in der Gruppe ohne Peritonealisierung. Bezüglich der Mobilität der Patientinnen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen. Sie ist aber wahrscheinlich ein etwas gröberer Parameter. Die direkte Schmerzskala und der Schmerzmittelverbrauch lassen feinere Unterschiede erkennen.

Es gibt in der Literatur keine vergleichbaren Studien für die LASH. Die meisten Studien über Peritonealisierung beziehen sich auf die Sectio caesaria, die abdominale und die vaginale Hysterektomie. Die meisten Autoren (3, 16, 19) fanden bezüglich Schmerzscore und Schmerzmittelverbrauch keinen signifikanten Unterschied zwischen Patientinnen mit oder ohne Peritonealisierung. Demirel et al. (5) geben für die abdominale Hysterektomie niedrigere Schmerzscore in der Gruppe ohne Peritonealisierung ($p < 0,05$) an. Der Schmerzmittelverbrauch war allerdings nicht signifikant unterschiedlich. Rafique et al. (40) zeigten für die Sectio caesarea keinen Unterschied in der Schmerzscore zwischen den Gruppen, der Schmerzmittelverbrauch war aber in der Gruppe mit Peritonealisierung signifikant höher.

Die LASH ist eine Operationsmethode für die Behandlung gutartiger Erkrankungen des Corpus uteri. Durch das Belassen der Zervix, wenn diese gesund ist, ist der Grad der Traumatisierung niedriger und die Beckenanatomie wird nicht tangiert. In zahlreichen Untersuchungen mit langer Nachbeobachtung konnte gezeigt werden, dass diese weniger radikale Methode im Vergleich zur vollständigen Hysterektomie einschließlich der Zervixentfernung keine Nachteile aufweist. Im Vergleich zur abdominalen Hysterektomie bringt die laparoskopische Technik zahlreiche Vorteile mit sich, inklusive weniger postoperative Schmerzen.

Unsere Studie konnte nicht beweisen, dass der Verzicht auf die Peritonealisierung bei der LASH zu noch weniger postoperativen Schmerzen führt, auch wenn ein Trend in dieser Richtung festgestellt wurde. Sie hat allerdings keine damit verbundenen Nachteile zeigen können.

Kritisch anzumerken ist jedoch, dass in der vorliegenden Untersuchung Verlaufsdaten fehlen. Daher können keine Aussagen zur Spätmorbidität gemacht werden.

Um die in dieser Studie beobachtete Tendenz zu bestätigen, dass der Verzicht auf die Peritonealisierung bei der LASH zu weniger postoperativem Schmerz führt, sind größere multizentrische Studien notwendig. Die vorliegenden Ergebnisse werden als deutlicher Hinweis darauf gewertet, dass im Rahmen einer LASH auf den Verschluss des Beckenperitoneums verzichtet werden kann, ohne dabei Risiken einzugehen.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden prospektiv-randomisierten Studie wird die Rolle der Peritonealisierung bei der laparoskopischen suprazervikalen Hysterektomie (LASH) untersucht. Aufgenommen wurden 104 Patientinnen, bei denen eine LASH bei benignen Erkrankungen des Uteruskörpers durchgeführt wurde. Die Patientinnen wurden im Operationssaal randomisiert und erhielten entweder eine LASH mit oder ohne Peritonealverschluss. Primäres Studienziel war der postoperative Schmerz nach LASH mit oder ohne Peritonealisierung. Als Vergleichsparameter dienten sowohl klinische und labormedizinische Befunde als auch subjektive Patienteneinschätzungen bezüglich Schmerzen und Mobilität und objektive Daten wie Operationsdauer und postoperativer Schmerzmittelverbrauch.

Der Verzicht auf die Peritonealisierung hat die Operationsdauer signifikant um neun Minuten verkürzt. Alle anderen Parameter waren zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es in unserer Analyse keine Hinweise für die Überlegenheit einer Peritonealisierung bei der LASH gibt. Unsere Hypothese, dass das Offenlassen des Peritoneums mit weniger postoperativem Schmerz einhergeht konnte nicht bestätigt werden.

Die LASH hat sich aber als komplikationsarme und zeiteffektive Methode der Gebärmutterentfernung erwiesen. Das minimalinvasive suprazervikale Vorgehen bringt der Patientin geringe postoperative Beschwerden, eine schnelle Erholung und damit einen kürzeren Klinikaufenthalt. In dieser prospektiv randomisierten Studie konnten keine Vorteile für eine Peritonealisierung gefunden werden. Ein Verzicht auf die Peritonealisierung wäre aufgrund dieser Studie gerechtfertigt.

6. Literaturverzeichnis

1. Bojahr B, Tchartchian G, Ohlinger R: Laparoscopic supracervical Hysterectomy: a retrospective analysis of 1000 cases. *JLS*. 13(2). 129-134 (2009)
2. Bojahr B, Raatz D, Schonleber G, Abri C, Ohlinger R: Perioperative complication rate in 1706 patients after a standardized laparoscopic supracervical hysterectomy technique. *J Min Invasive Gynecol*. 13(3). 183-9 (2006)
3. Chanrachakul B, Hamontri S, Herabutya Y: A randomized comparison of postcesarean pain between closure and nonclosure of peritoneum. *Eur J Gynecol Reprod Biol*. 101(1). 31-5 (2002)
4. Cheong YC, Bajekal N, Li TC: Peritoneal closure- to close or not to close. *Human Reproduction*. 8.1548-1552 (2001)
5. Demirel Y, Gursoy S, Duran B, Erden O, Cetin M, Balta O, Cetin A: Closure or non-closure of the peritoneum at gynecological operations. Effects on postoperative pain. *Saudi Med J*. 26(6). 964-8 (2005)
6. Donnez J, Nisolle M: Laparoscopic supracervical (subtotal) hysterectomy (LASH). *J Gynecol Surg*. 9.91-94, (1993)
7. Donnez J, Nisolle M, Smets M, Polet R, Bassil S: Laparoscopic supracervical (subtotal) hysterectomy: a first series of 500 cases. *Gynaecol Endosc*. 6. 73-6 (1997)
8. Donnez O, Jadoul P, Squifflet J, Donnez J: A series of 3190 laparoscopic hysterectomies for benign disease from 1990 to 2006: evaluation of complications compared with vaginal and abdominal procedures. *BJOG*. 116. 492-500 (2008)
9. Duffy DM, DiZerega GS: Is peritoneal closure necessary? *Obstet Gynecol Surv*. 49.817-822 (1994)
10. Eaker ED, Vierkant RA, Konitzer KA: Cervical cancer screening among woman with and without hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 91. 551-555 (1998)
11. El-Mowafi D, Madkour W, Lall C, Wenger JM: Laparoscopic supracervical hysterectomy versus laparoscopic- assisted vaginal hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 11(2). 175-80 (2004)
12. Garry R, Fountain J, Mason S, Hawe J, Napp V, Abbott J, Clayton R, Phillips G, Whittaker M, Lilford R, Bridgman S, Brown J: The eVALuate study: two parallel randomized trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. *BMJ*. 129-133 (2004)
13. Ghomi A, Littman P, Prasad A, Einarsson JI: Assessing the learning curve for laparoscopic supracervical hysterectomy. *JLS*. 11(2). 190-4 (2007)

14. Gimbel H: Total or subtotal hysterectomy for benign uterine disease? A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 86(2).133-44(2007)
15. Gomel V, Taylor P: Diagnostic and operative gynecologic laparoscopy. Mosby-Year Book 1995
16. Gupta JK, Dinas K, Khan KS: To peritonealize or not to peritonealize? A randomized trial at abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 178(4). 796-800(1998)
17. Hasson HM: Cervical removal at hysterectomy for benign disease. Risks and benefits. *J Reprod Med.* 38. 781-790(1993)
18. Hoffman CP, Kennedy J, Borschel L, Burchette R, Kidd A: Laparoscopic hysterectomy: the Kaiser Permanente San Diego experience. *J Minim Invasive Gynecol.* 12(1). 16-24 (2005)
19. Janschek EC, Hohlagschwandtner M, Nather A, Schindl M, Joura EA: A study of non-closure of the peritoneum at vaginal hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet.* 267(4). 213-6 (2003)
20. Jenkins TR: Laparoscopic supracervical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 191. 1875-84(2004)
21. Johnson N, Baelow D, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R: Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2 (2006Apr19) CD003677
22. Jugnet N, Cosson M, Wattiez A, Donnez J, Buick V, Mage G, et al: Comparing vaginal and coelioscopic total or subtotal hysterectomies: prospective multicenter study including 82 patients. *Gynaecol Endosc.* 10.315-21 (2001)
23. Kadanali S, Erten O, Kucukozkan T: Pelvic and periaortic closure or non-closure at lymphadenectomy in ovarian cancer: effects on morbidity and adhesion formation. *Eur J Sur Oncol.* 22.282-285(1996)
24. Kilkku P, Gronroos M, Hirvonen T, Rauramo L: Supravaginal uterine amputation vs. hysterectomy. Effects on libido and orgasm. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 62. 147-152(1983)
25. Kilkku, P: Supravaginal uterine amputation vs. hysterectomy with reference to subjective bladder symptoms and incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 64. 375-379(1985)
26. Kilkku P: Supravaginal uterine amputation vs. hysterectomy: effects on coital frequency and dyspareunia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 62 .141-5(1983)
27. Kresch AJ, Lyons TL, Westland AB, Savage GM: Laparoscopic supracervical hysterectomy with a new disposable morcellator. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 5(2). 203-6 (1998)

28. Kucuk M, Okman TK: Non- closure of visceral peritoneum at abdominal hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet.* 75(3). 317-9 (2001)
29. Lalonde CJ, Daniell JF: Early outcomes of laparoscopic- assisted vaginal hysterectomy versus laparoscopic supracervical hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 3. 251-6 (1996)
30. Liem T, Dobler TK, Puylaert M, Breul R, von Dorsche HH, Fossum C, van den Heede P, Senger V, Wagner G: Leitfaden Viszerale Osteopathie. Urban & Fischer Verlag. 241-259 (2005)
31. Lethaby A, Ivanova V, Johnson NP: Total versus subtotal hysterectomy for benign gynaecological conditions. *Cochrane Database Syst Rev.*2(2006 Apr 19) CD004993
32. Lieng M, Qvigstad E, Istre O, Langebrekke A, Ballard K: Long-term outcomes following laparoscopic supracervical hysterectomy. *BJOG.* 115. 1605-1610 (2008)
33. Lyons TL: Laparoscopic supracervical hysterectomy: a comparison of morbidity and mortality results with laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *J Reprod Med.* 38. 763-7 (1993)
34. Lyons TL: Laparoscopic supracervical hysterectomy. *Baillieres Clin Obstet gynaecol.* 11. 167-79 (1997)
35. Lyons TL: Laparoscopic supracervical hysterectomy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 27.441-9(2000)
36. Milad MP, Morisson K, Sokol A, Miller D, Kirkpatrick L: A comparison of laparoscopic supracervical hysterectomy vs laparoscopic assisted vaginal hysterectomy. *Surg Endosc.* 15. 286-288 (2001)
37. Mueller A, Renner SP, Haerberle L, Lermann J, Oppelt P, Beckmann MW, Thiel F: Comparisson of total laparoscopic hysterectomy (TLH) and laparoscopic- assisted supracervical hysterectomy (LASH) in women with uterine leiomyoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 144. 76-79 (2009)
38. Nagele F, Husslein P: Zur Frage der inneren Peritonealisierung nach abdominaler Hysterektomie- eine retrospektive Pilotstudie. *Geburtsh Frauenheilk.* 51. 925-928(1991)
39. Niboer TE, Johnson N, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R, van Voorst S, Mol BWJ, Kluivers KB: Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 3(2009) CD003677.
40. Rafique Z, Shibli KU, Russell IF, Lindow SW: A randomized trial of the closure or non- closure of peritoneum at caesaren section: effect on post- operative pain. *BJOG.* 109(6). 694-8 (2002)

41. Reich H, DeCaprio J, McGlynn F: Laparoscopic hysterectomy. *J Gynecol Surg* 5. 213-216(1989)
42. Richards SR, Simpkins S: Laparoscopic supracervical hysterectomy versus laparoscopic- assisted vaginal hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2. 431-5 (1995)
43. Salfelder A, Gallinat A, Bormann C, Moeller CP, Nugent W, Krueger E, Nugent A, Biel P: Methoden der suprazervikalen Hysterektomien. *Frauenarzt.* 50 .44-50(2009)
44. Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K: Anatomie. Springer Verlag (1995)
45. Schwarz RO: Laparoscopic hysterectomy. Supracervical vs. assisted vaginal. *J Reprod Med.* 39(8). 625-30 (1994)
46. Scott JR, Sharp HT, Dodson MK: Subtotal hysterectomy in modern gynecology: a decision analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 176. 1186-1191(1997)
47. Semm K: Hysterectomy via laparotomy or pelviscopy. A new CASH method without colpotomy. *Geburtshilfe Frauenhilkd.* 51.996-1003(1991).
48. Strobel E: Is hysterectomy rate too high? Rates falling: new drug and surgical alternatives? *Fortschr Med.* 116.34-36 (1998).
49. Tietz C: Laparoscopic supracervical hysterectomy in a rural Minnesota hospital. *Minn Med.* 84. 47-9 (2001)
50. Thakar R, Ayers S, Clarkson P, Stanton S, Manyonda I: Hysterectomy improves quality of life and decreases psychiatric symptoms: a prospective and randomised comparison of total versus subtotal hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol.* 111. 1115-1120(2004)
51. Thakar R, Ayers S, Clarkson P, Stanton S, Manyonda I: Outcome after Total versus Subtotal Hysterectomy. *N Engl J Med.* 347. 1318-1325(2002)
52. Tulandi T, Hum HS, Gelfand MM: Closure of laparotomy incisions with or without peritoneal suturing and second- look laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 158 .536-537(1988)
53. Washington JL: Laparoscopic supracervical hysterectomy compared with abdominal, vaginal, and laparoscopic vaginal hysterectomy in a primary care hospital setting. *JLS.* 9(3). 292-7 (2005)
54. Zobbe V, Gimbel H, Andersen BM, Filtenborg T, Jakobsen K, Sorensen HC, Toftager-Larsen K, Sidenius K, Moller N, Madsen EM, Vejtorp M, Clausen H, Rosgaard A, Gluud C, Ottesen BS, Tabor A: Sexuality after total vs. subtotal hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 83.191-6(2004)

55. Zupi E, Zullo F, Marconi D, Sbracia M, Pellicano M, Solima E, et al: Hysteroscopic endometrial resection versus laparoscopic hysterectomy for menorrhagia: a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 188. 7-12 (2003)

7. Anhang

LASH-Studie

Studie zur Untersuchung des Schmerzmittelbedarfs bei der Laparoskopischen Gebärmutterentfernung mit und ohne Peritonealisierung

Patienteninformation

Sehr geehrte Patientin,

Bei dem heutigen Aufklärungsgespräch sind Sie von Ihrem Arzt informiert worden, dass eine Erkrankung der Gebärmutter (beispielsweise Muskelknoten an der Gebärmutter, verstärkte Blutungen während der Periodenblutung, Schmerzen während der Periodenblutung, Veränderungen des Gewebes am Gebärmuttermund) die Entfernung notwendig macht.

Es gibt bei der Operationstechnik wenige Abweichungen. Abhängig von den Erfahrungen des Operateurs wird die Innenauskleidung des Bauchraums, das sogenannte Peritoneum (Bauchfell), geschlossen oder offen gelassen. Die Empfehlungen in der medizinischen Literatur sind diesbezüglich unterschiedlich. Wir wissen, dass das offen lassen des Bauchfells nicht mit Nachteilen verbunden ist und eventuell zu geringeren Schmerzen nach der Operation führt. In unserer jetzigen Studie soll nun eine Antwort auf diese Frage gefunden werden.

Vor der Operation werden Ihnen die Methoden, mit oder ohne Schließen des Peritoneums, und auch die geplanten zusätzlichen Operationsschritte, genau erklärt.

Wenn Sie der Teilnahme an der Studie zugestimmt haben und nach den Untersuchungen nichts gegen eine Studienteilnahme spricht, werden Sie zu einer der zwei Behandlungsgruppen zugeteilt. Diese Zuteilung wird als Randomisation bezeichnet. Wie beim Werfen einer Münze werden Sie nach dem Zufallsprinzip (durch ein Computerprogramm) einer Gruppe zugeteilt (die Chance, einem der beiden Methoden zugeteilt zu werden sind gleich). Sie werden am zweiten Tag nach der Operation erfahren, welche Methode erfolgt ist.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Ihre Teilnahme an der Studie erfolgt freiwillig, bei Nichtteilnahme entstehen Ihnen keinerlei Nachteile. Die Studienteilnahme erstreckt sich über den gesamten Klinikaufenthalt und eine einjährige Nachbeobachtungszeit. Bei Nichtteilnahme an der Studie wird Ihr Arzt mit Ihnen die Behandlung mit Operationsmethode und Schmerztherapie in aktuell üblicher Form besprechen. Nehmen Sie an der Studie teil, können Sie jederzeit ohne Angabe von Gründen sowie ohne Nachteile für Sie die Teilnahme beenden.

Studienablauf

Untersuchungen vor Studienbeginn

Die Operationsvorbereitung wird entsprechend dem klinischen Standard durchgeführt, der unabhängig von der Studie immer durchgeführt wird. Die Aufklärung über die Operation erfolgt über beide Operationsmethoden und über die eventuell anstehenden zusätzlichen Operationsschritte unabhängig von der Studie. Zusätzlich erhalten sie einen Erhebungsbogen, der Fragen zu ihrem körperlichen Befinden beinhaltet, und werden über mögliche vorbestehende Schmerzen befragt.

Untersuchungen während der Studie

Die Operation wird entsprechend der üblichen Methode mit oder ohne Schließen des Peritoneums durchgeführt.

Die Schmerzmittelgabe nach der Operation erfolgt standardisiert. Diese Schmerzmittelgabe entspricht dem gängigen Schmerzmitteleinsatz nach Operationen. Wenn Sie trotz der Schmerzmittel Schmerzen haben, wird Ihnen selbstverständlich ein zusätzliches Schmerzmittel verabreicht. Zur genauen Einschätzung der Schmerzen werden Sie dreimal täglich mittels einer Schmerzskala zu den Schmerzen befragt. Die Skala wird Ihnen vor der ersten Befragung erklärt. Unabhängig dieser Befragungen können Sie sich natürlich jederzeit bei Schwestern und Ärzten melden, wenn Sie Schmerzen empfinden.

Die körperliche Mobilität und Befindlichkeit wird anhand eines Fragebogens einmal täglich durch Sie bis zur Entlassung beurteilt.

Damit die Aussage eindeutig ist und nicht durch den behandelnden Arzt beeinflusst wird, ist diesem die Operationsmethode, nach der operiert wurde, nicht bekannt.

Sonstige Informationen

Ihr(e) Ärztin / Arzt informiert Sie über alle weiteren, in Zusammenhang mit dieser wissenschaftlichen Untersuchung auftretenden Fragen und über die Ergebnisse der an Ihnen erhobenen Befunde sowie über die sich daraus ergebenden Konsequenzen. Sie werden von ihm ebenso über wesentliche neue Erkenntnisse bezüglich der Behandlungsweise informiert. Haben Sie zusätzliche Fragen, jetzt oder in Zukunft, so besprechen Sie diese mit Ihrer / Ihrem für die Studie zuständigen Ärztin / Arzt.

Einwilligungserklärung

Name der Patientin: _____

Anschrift: _____

Name des aufklärenden Arztes: _____

Ich bin von meinem behandelnden Arzt über die Gebärmuttererkrankung, die die Entfernung der Gebärmutter sinnvoll macht, aufgeklärt worden.

Über Wesen, Bedeutung und Tragweite dieser klinischen Studie bin ich von o.g. Arzt eingehend informiert worden. Der Ablauf und Zweck dieser Studie wurde mir erläutert.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für meine weitere ärztliche und medizinische Versorgung widerrufen kann.

Die mitgeteilten Informationen habe ich inhaltlich verstanden. Die schriftliche Patientinformation und eine Kopie dieses Einwilligungsschreibens, sowie eine Kopie der Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz sind mir ausgehändigt worden.

Hiermit erkläre ich, dass ich zur Teilnahme an dieser Studie bereit bin.

Ort, Datum

Unterschrift der Patientin

Ort, Datum

Unterschrift der Ärztin / des Arztes

Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Bei klinischen Prüfungen werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Erhebung, Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser Angaben über Ihre Gesundheit durch den betreuenden Arzt erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen nur mit der Patientenummer, die Ihnen bei der Randomisation zugeordnet wurde. Vor Teilnahme an der klinischen Prüfung muss die freiwillige Einwilligung zur Datenerhebung in anonymisierter Form erfolgen, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung können Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten/Angaben über meine Gesundheit auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und mit der Patientenummer weitergegeben werden an:

a) Frauenklinik Krüsmann (Auftraggeber), Schmiedwegerl 2-6, 81241 München

b) Universitätsfrauenklinik, Gerhardt-Hauptmann-Str. 35, 39108 Magdeburg

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers, der zuständigen inländischen Überwachungsbehörde in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, sowie dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung der Angaben über meine Gesundheit ist widerruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall dieses Widerrufs erkläre ich mich einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten mit Initialen und Geburtsdatum weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass schutzwürdige Interessen der betroffenen Person nicht beeinträchtigt werden

Ort, Datum

Unterschrift der Patientin

Schmerzmittelverbrauch – Erhebungsbogen

Patienten-Nummer	
Initialien der Patientin (Vor- u. Nachname)	
Geburtsdatum	

	<i>Tramal</i>	<i>Zeitpunkt (hh/min)</i>	<i>Diclofenac</i>	<i>Zeitpunkt (hh/min)</i>	<i>Sonstige</i>
Op-Tag					
1. postop. Tag					
2. postop Tag					
3. postop Tag					
4. postop Tag					

Prüfarzt:

Datum:

Patientenerfassungsbogen

Patientenda- ten	Patienten-Nummer			
	Initialen der Patienten (Vor- und Nachname)			
	Geburtsdatum		-----/-----/-----	
	Größe/Gewicht		cm kg	
Anamnese	Beschwerden			
	Präoperative Diagnose			
	Voroperationen und Zeitpunkt			
	Begleiterkrankungen			
	Medikamente			
	Bekannte Allergien			
	Karnofsky-Index			
	Mobilitätsscore			
	Labor PRÄ-OP			
	Hb			
	Ht			
Operation	OP-Zeit		min	
	Blutverlust (geschätzt)		ml	
	Sonstige Befunde und Zeit			
POST-OP	Histologie			
	Komplikationen			
	Labor	Hb		
		Ht		

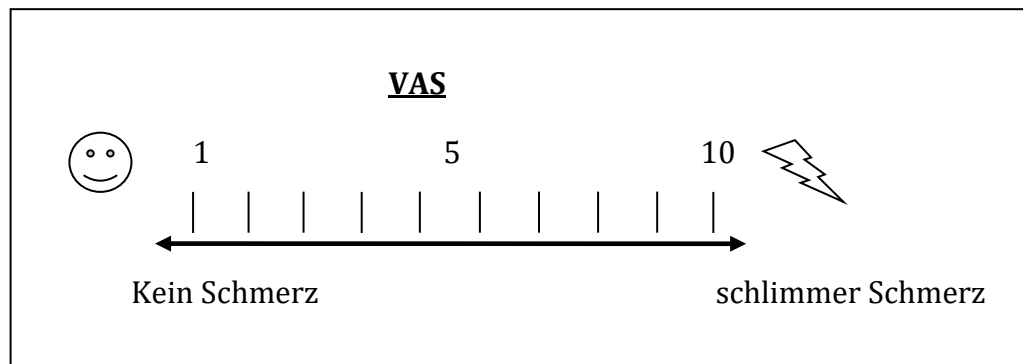
Prüfarzt:

Datum:

Schmerzerhebungsbogen (mittels VAS)

Patienten-Nummer	
Initialen der Patientin (Vor- und Nachname)	
Geburtsdatum	

Tag	Datum	Morgens	Mittags	Abends
präoperativ				
OP-Tag				
1.postop Tag				
2.postop Tag				
3.postop Tag				
4.postop Tag				



Narkoseerhebungsbogen

Patienten-Nummer	
Initialen der Patientin (Vor- und Nachname)	
Geburtsdatum	

PRÄ-OP	Auf Station	Zolpidem	mg
	Im OP	Dormicom	mg
		Dexamethason	mg
OP	Remifentanyl		mg/h
	Sevofluran		Vol %
	Propofol		mg
	Diclofenac (Supp)		mg
	Dipidolor		mg
	Haldol		mg
	Narkosezeit		min
	Schnitt-Nahtzeit		min
Aufwachraum	Dipidolor		mg

Prüfarzt:

Datum:

Mobilitätserhebungsbogen

Patienten-Nummer									
Initialen der Patientin (Vor- und Nachname)									
Geburtsdatum									
Parameter	Befund	Score	PRÄ-OP	OP	1.POST-OP	2.POST-OP	3.POST-OP	4.POST-OP	
Aufstehen	Ohne fremde Hilfe	3							
	Mit Unterstützung	2							
	Nicht Möglich	1							
Sitzen	Sitzen ohne Beschwerden > 1 Stunde	3							
	Sitzen ohne Beschwerden bis 1 Stunde	2							
	Kann Sitzen, bevorzugt Liegen	1							
Gehen	Gehen ohne fremde Hilfe	3							
	Kann mit Hilfe gehen	2							
	Kann nicht gehen	1							
Gang	Kann rennen oder laufen	3							
	Gehen in gewohntem Tempo	2							
	Langsames gehen	1							
Treppen	Treppensteigen ohne Hilfe	3							
	Treppensteigen mit Hilfe	2							
	Treppensteigen nicht möglich	1							
Haushalt	Haushalt ohne Hilfe bewältigbar	3							
	Haushalt mit Hilfe bewältigbar	2							
	Selbständiges Führen des Haushalts nicht möglich	1							
Sport	Kann der gewohnten sportlichen Betätigung nachgehen	3							
	Körperliche Belastung begrenzt möglich (Heben, Tragen)	2							
	Leichte Belastung möglich, z.B. Haushaltstätigkeit	1							
Gesamtscore									

8. Ehrenerklärung

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

Die laparoskopische suprazervikale Hysterektomie mit und ohne Peritonealisierung

im Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R., Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin

mit Unterstützung durch: **Prof. Dr. med. Dr. h.c. Serban Dan Costa**

PD Dr. med. Holm Eggemann

Dr. med. Heike Heuer

Dr. med. Otto Kabdebo

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.

Neufinsing, den 08.08.2019

Nara Asbahr Mitrik

9. Danksagung

Die Danksagung ist in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

10. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.