

Universität Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. Thomas Seufferlein

Ein neu entwickeltes 3D-gedrucktes Overtube-System zur endoskopischen submukosalen Resektion

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Felix Helmes

Ulm

2017

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Alexander Meining

2. Berichterstatter: PD Dr. Peter Paschka

Tag der Promotion: 25.10.2018

Meinen geliebten Eltern

Inhaltsverzeichnis mit Gliederung

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einführung.....	1
1.1 Frühmaligne Läsionen des Magens und des Rektums	1
1.2 Endoskopische Resektion.....	3
1.2.1 Der Weg zur ESD.....	3
1.2.2 Aktueller Stand der ESD.....	6
1.3 Das 3D-Druck-Verfahren	9
1.3.1 Die Geschichte des selektiven Laser Sinterns (SLS).....	9
1.3.2 Selektives Laser Sintern in der Medizin	11
1.4 Neue Entwicklungen in der endoskopischen Resektion	12
1.5 Fragestellung.....	14
2 Material und Methoden.....	15
2.1 Overtube-System und Endoskopieinstrumentarium.....	16
2.1.1 Herstellung des Overtube-Systems im 3D-Druckverfahren	16
2.1.2 Endoskop, Werkzeuge und Komponenten des Parcours	19
2.2 Übungsparcours mit dem Overtube-System.....	21
2.2.1 Probanden.....	22
2.2.2 Versuchsaufbau Parcours	22
2.3 Versuch am Tiermodell	29
2.3.1 Endoskop und Werkzeuge des Tierversuchs.....	29
2.3.2 Versuchsaufbau	31
2.3.3 Tiere und Haltung.....	32
2.3.4 Vorbereitungsphase.....	33
2.3.5 Narkose.....	33
2.3.6 Operative Eingriffe/Katheterisierungsphase	34

2.3.7	Endoskopiephase.....	35
2.3.8	Management der Komplikationen/Abbruchkriterien.....	41
2.3.9	Versuchsende.....	42
2.4	Auswertung und Bilderstellung.....	42
3	Ergebnisse	43
3.1	Ergebnisse des Parcours	43
3.1.1	Messzeiten pro Übung und Proband	45
3.1.2	Station I - Pick & Place	47
3.1.3	Station II – Asymmetrisches beidhändiges Arbeiten.....	56
3.1.4	Station III – Simuliertes Koagulieren	65
3.2	Ergebnisse des Tiermodells.....	76
3.2.1	Eingriffe am Magen: Konventionelle ESD vs. Overtube-assistierte ESD	78
3.2.2	Eingriffe am Rektum: Konventionelle ESD vs. Overtube-assistierte ESD	81
3.2.3	Eingriffe insgesamt: Konventionelle vs. Overtube-assistierte Eingriffe.....	83
3.2.4	Lerneffekt anhand der Entwicklung der Resektionsfläche/Zeit im Laufe der Eingriffe – Konventionell vs. Overtube-assistiert.....	87
4	Diskussion.....	89
4.1	Vergleich der Methodik mit einschlägiger Literatur.....	90
4.2	Vergleich der Ergebnisse mit einschlägiger Literatur.....	95
5	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	101
6	Literaturverzeichnis.....	103
7	Danksagung.....	113
8	Lebenslauf	114

Abkürzungsverzeichnis

µg	Microgramm
3D	dreidimensional
ABS	Acrylnitril-Butadien-Styrol
APC	Argon-Plasma-Koagulation
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratmeter
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CT	Computertomographie
DDM	Direct Digital Manufacturing
EMR	endoskopische mukosale Resektion
ERHSE endoskopische Resektion mit Injektion von hypertone Salin-Epinephrin
ESD	endoskopische submukosale Dissektion
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
h	Stunde
i.v.	intravenös
I/E-Verhältnis	Inspirations-/Expirations-Verhältnis
KCl	Kalium-Chlorid
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
MiMed	Institute of micro technology and medical device technology
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilber
MRT	12, Magnetresonanztomographie
NaCl	Natrium-Chlorid
Nr.	Nummer
OP	Operationssaal / Operation (nach Zusammenhang)
PCO ₂	arterielle Kohlendioxidpartialdruck
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
SLM	selektives Laserschmelzen
SLS	selektives Lasersintern
sog.	sogenannt
UICC	dt. Internationale Vereinigung gegen Krebs
W	Watt

1 Einführung

1.1 Frühmaligne Läsionen des Magens und des Rektums

Bei den frühmalignen Läsionen des Gastrointestinaltrakts handelt es sich um Tumore, die auf die Mukosa und Submukosa beschränkt sind, mit oder ohne Lymphknotenbefall [41]. Die Klassifikation der frühmalignen Läsionen des Magens, beschrieben durch die *Japanese Endoscopic Society*, ergeben sich aus einer morphologischen Unterteilung der T1-Tumore der TNM-Klassifikation. Es wird hierbei zwischen einem vorgewölbten Typ (Typ I), der noch in einer Untergruppierung in einen sessilen (Typ Is) und einen gestielten (Typ Ip) unterteilt werden kann, einem oberflächlich-erhabenen Typ (Typ IIa), einem flachen Typ (Typ IIb), einem oberflächlich-ingesenkten Typ (Typ IIc) und einem ulzerierten Typ (Typ III) unterschieden (s. Abbildung 1) [18,41]. Diese Einteilung gilt mittlerweile für alle Frühkarzinome des Gastrointestinaltrakts.

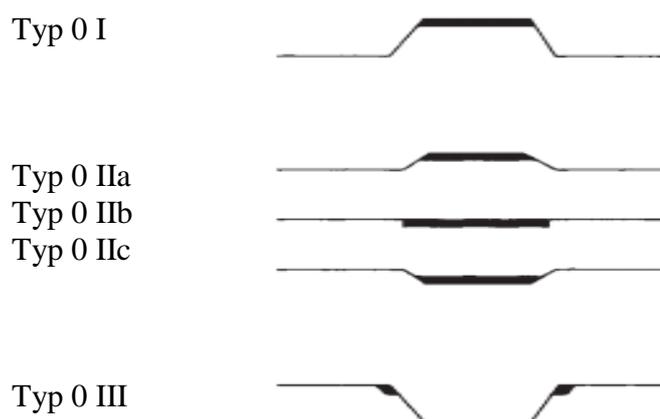


Abbildung 1: Stadieneinteilung der Magenfrühkarzinome, (modifiziert nach Japanese Gastric Cancer Association, 1998, [41])

Sowohl das Magen-, als auch das kolorektale Karzinom stellen einen großen Anteil der Karzinomerkrankungen dar. Das Magenkarzinom stellte im Jahr 2012, mit einer Inzidenz von etwa 953 000 Neuerkrankungen und 8.5% aller malignen Läsionen, den fünften Platz der häufigsten Krebserkrankungen weltweit dar. Bei den Todesursachen in Folge einer Krebserkrankung nimmt das Magenkarzinom mit 723 000 Todesfällen weltweit den dritten Platz ein. Dies entspricht einem Anteil von 8.8% aller karzinombedingte Todesfälle [20,85]. Das Lebenszeitrisiko, an einem Magenkarzinom zu erkranken, liegt bei 1 zu 111. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Ebenso stellt das Alter eine besondere Einflussgröße dar. 6 von 10 betroffenen Personen sind 65 Jahre oder älter [4]. Als einer der Hauptrisikofaktor wird eine Infektion mit dem Erreger *Helicobacter pylori* angenommen [2,4]. Es konnte zudem dargestellt werden, dass eine deutliche Prognoseverschlechterung eintritt, sobald der Tumor die Mukosa überschreitet [92]. Zwar ist die 5-Jahres-Überlebensrate bei dem Magenfrühkarzinom, das die Submukosa bereits erreicht hat, bei etwa 96%, jedoch steigt das Risiko der Lymphknotenmetastasierung von 3% (auf Mukosa beschränkt) auf 20% (Mukosa-überschreitendes Stadium) [31]. Dies lässt sich in der 5-Jahres-Überlebensrate aufzeigen [80]. Mit einer Inzidenz von 1 360 000 im Jahr 2012 ist das kolorektale Karzinom noch häufiger als das Magenkarzinom. Es ist damit die zweithäufigste karzinogene Erkrankung der Frau und die dritthäufigste karzinogene Erkrankung des Mannes. Die Sterberate lag mit 694 000 Fällen im Jahre 2012 entsprechend hoch. Dies entspricht 8.5% aller karzinombedingten Todesfällen [20,85]. Doch ist diese Statistik in den letzten 20 Jahren bereits deutlich zurückgegangen. Dies ist auch der steigenden Bedeutung der Screening-Methoden zu verdanken, die in Zukunft einen noch größeren Stellenwert in der Prävention und Früherkennung von kolorektalen Läsionen einnehmen werden [13,77]. Das Risiko zeitlebens an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken liegt bei 1 zu 20, was einer

fünfprozentigen Wahrscheinlichkeit entspricht [3]. Bei einem Rektumkarzinom ist die Überlebensrate abhängig von dem Stadium der Erstdiagnose: bei Erstdiagnose im UICC-Stadium I (Infiltration der Submukosa vorliegend), liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei >90%. Im Gegensatz dazu, geht die 5-Jahres-Überlebensrate bei bereits vorliegenden Fernmetastasen im UICC-Stadium IV, auf <20% zurück [1]. Aufgrund dieser Prognoseunterschiede, kommt der Früherkennung und der frühzeitigen Resektion eines Frühkarzinoms eine bedeutende Rolle zu.

1.2 Endoskopische Resektion

1.2.1 Der Weg zur ESD

Bevor die endoskopische Resektion eingeführt wurde, war beim Magenkarzinom die Gastrektomie die Therapieoption der Wahl, selbst bei auf die Mukosa beschränkten Befunden [74]. Mit den 1970er Jahren wurde erstmalig die endoskopische Tumorsektion durch die sogenannte endoskopische Polypektomie eingeführt (s. Abbildung 2A) [16]. Hiermit wurden in erster Linie sessile Polypen (Typ Is), aber auch gestielte Frühkarzinome (Typ Ip) des Gastrointestinaltrakts abgetragen. Eine Diathermieschlinge umschlingt hierbei den Polyp und zieht die Schlinge an der Basis des Polypen fest. Danach wird der Polyp mit einer Hochfrequenzstrom-Einheit verödet und abgetragen. Anfang der 1980er Jahre wurde dann die Technik der endoskopischen Mukosaresektion (EMR) etabliert. Hierbei war die sogenannte Schlingenabtragung („*Strip biopsy*“) der Vorreiter (s. Abbildung 2B) [81]. Hier wird mit einem Zweikanal-Endoskop die Läsion submucosal unterspritzt, mit einem Greifarm fixiert, durch den zweiten

Arbeitskanal mit einer Schlinge gegriffen und abgetragen. In den späten 1980er Jahren wurde dann eine Methode mit Lokalinjektion von hypertotonischer Kochsalz-Adrenalin-Lösung (ERHSE) vorgestellt [35]. Dabei wurde mit einem Needle-Knife, nach Injektion der Kochsalz-Adrenalin-Lösung, die Läsion en-bloc reseziert. Durch die en-bloc Resektion konnten zwar größere Resektionen erzielt werden, allerdings war das Perforationsrisiko durch den Einsatz des Needle-Knife relativ hoch und es verlangte einen hohen Fertigungsgrad des Operateurs. 1993 wurde in Tokyo die EMR mit einem „*cap-fitted panendoscope*“ (EMR-C) eingeführt (s. Abbildung 2C) [40]. Es wurden dabei Aufsätze in jeweiligen Größen (je nach Durchmesser der Läsion und des Endoskops) an das Endoskop angebracht. Durch den Aufsatz wird eine Schlinge über die Läsion gestülpt, zugezogen und das Resektat abgetragen. Bei der EMR-L – Methode (L=Ligation) hingegen, wird die Läsion mit einer Ligatur aufgestellt, und mit einer Schlinge abgetragen (s. Abbildung 2D) [7].

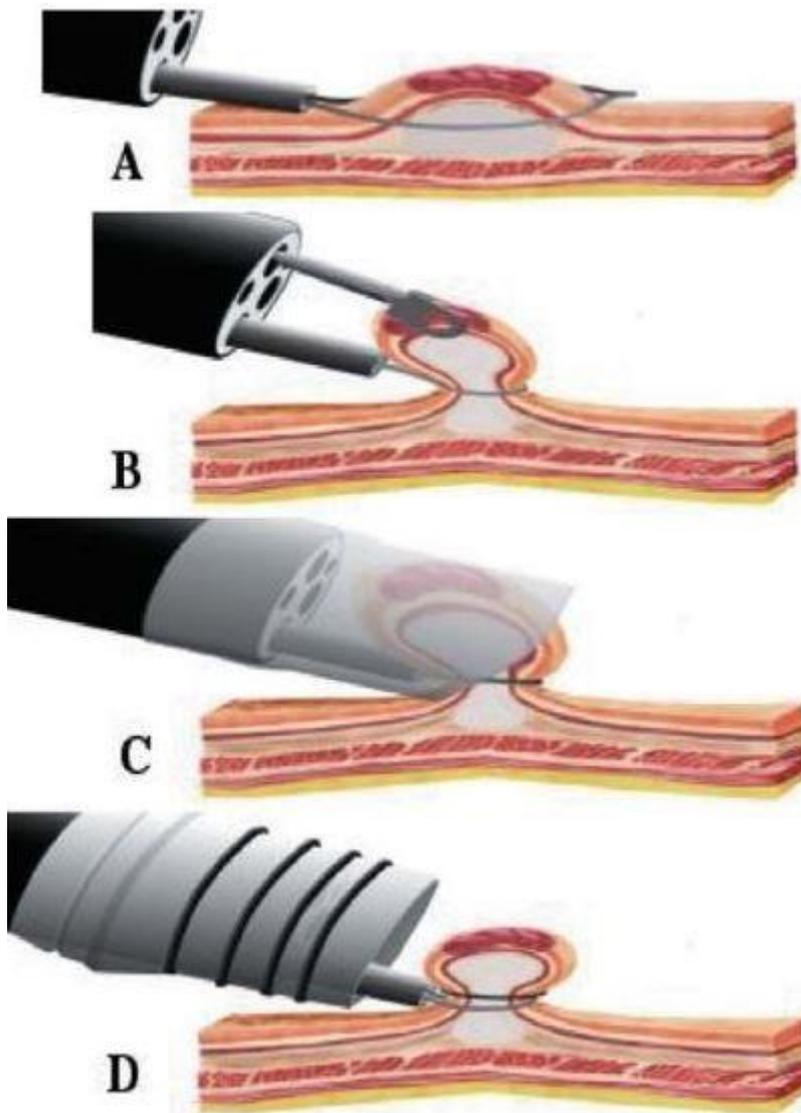


Abbildung 2A-D: Standard endoskopische mukosale Resektions (EMR) -Techniken, (A) Snare Polypektomie, (B) „Strip biopsy“, (C) EMR mit einem „cap-fitted panendoscope“, (D) EMR-L – Methode (Gotoda et al., 2006 [25], mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.)

Die Indikation zu einer endoskopischen mukosalen Resektion (EMR) wurde in der Vergangenheit auf die Diagnose eines Magenkarzinoms des intestinalen Typs, welches auf die Mukosa begrenzt ist und einen Durchmesser kleiner 2 cm hat, beschränkt [87]. Der Grund hierfür war, dass man annahm, dass das Risiko der Lymphknotenmetastasierung bei Tumoren, welche in die

Submukosa eingedrungen sind, zu hoch sei um durch den Einsatz der endoskopischen Technik, anstelle des operativen Verfahrens eine kurative Situation zu gewährleisten. Gleichzeitig musste man sich, durch die technische Limitierung der EMR, auf en-bloc Resektionen von Läsionen mit <2 cm Durchmesser beschränken. Somit waren die Kriterien für eine EMR: Papilläres oder tubuläres Adenokarzinom, maximal 2cm Durchmesser (eingesenkte Tumoren sogar <1 cm), ohne Erosion der Läsion und keine Gefäß- oder Lymphbeteiligung [34].

1.2.2 Aktueller Stand der ESD

Die endoskopische submukosale Dissektion (ESD) wurde Mitte der 1990er Jahre in Japan entwickelt: sie bietet die Möglichkeit, gastrointestinale Tumore im Frühstadium zu reseziieren. Die ESD bietet hierbei keine Einschränkungen bezüglich Größe des Resektats [22,31], wie es bei der EMR der Fall ist [34]. Auch ist bei der EMR durch die Resektion in mehreren Stücken (sog. „*piece-meal resection*“), das Risiko eines Tumorrezidivs deutlich erhöht [46].

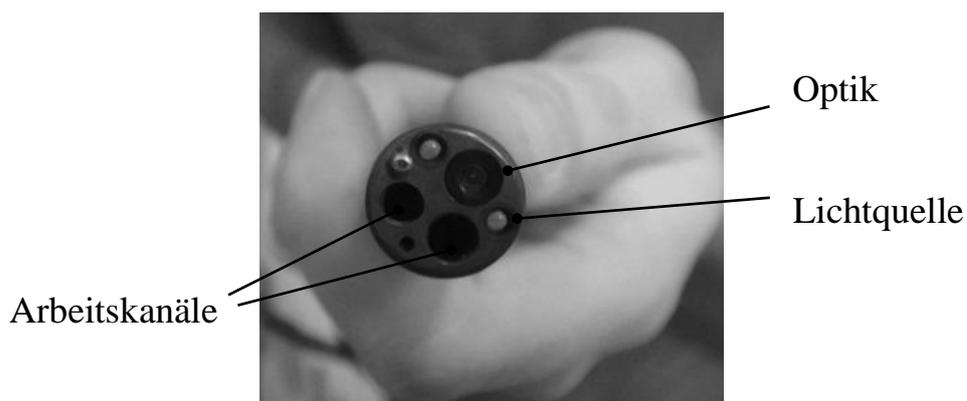


Abbildung 3: Blick auf das Endstück eines konventionellen Endoskops mit 2 Arbeitskanälen, (modifiziert nach Roppenecker et al., 2012 [71]) (© 2012, IEEE)

Es ist bei der ESD möglich, durch die Arbeitskanäle des Endoskops (s. Abbildung 3), sei es ein Ein- oder Zweikanalendoskop, verschiedenste spezielle endoskopische Instrumente einzuführen (s. Abbildung 4A-I) und während der ESD zu verwenden [31]. Im Rektum wurde die ESD als Alternative für die transanale Resektion (TAR) Ende der 1990er Jahre eingeführt [28]. Mithilfe der kolorektalen ESD konnte eine hohe en-bloc Resektionsrate erzielt und die R0-Rate deutlich erhöht werden [88]. Die endoskopische Resektion gewährleistet bei ausgewählten Befunden somit eine ähnliche Wirksamkeit wie eine offene Operation, ist dabei jedoch minimal-invasiv und gleichzeitig kostengünstiger als der operative Eingriff. Nach einer erfolgreichen en-bloc Resektion kann, durch Bestimmung des Differenzierungsgrades, die Invasionstiefe des Tumors und Grad der Lymph- oder Blutgefäßbeteiligung, sowie das Risiko der Lymphknotenmetastasierung bestimmt werden [37,91]. Die Kriterien einer ESD bei Magenfrühkarzinom sind, unter dem Ziel der Vermeidung von Lymphknotenmetastasierung (nach Gotoda et al. [30,32]), in den sogenannten „*Extended Criteria*“ für ESD zusammengefasst worden. Hierbei sind folgende Parameter berücksichtigt worden:

1. Keine Größeneinschränkung bei differenzierten, intramukosalen, nicht-ulzerierten Tumoren, die weder Blut- noch Lymphgefäßeinsprossung aufweisen.
2. <3 cm Durchmesser bei:
 - a) differenzierten Läsionen, die weniger als 500 µm Invasion in die Submukosa aufweisen.
 - b) differenzierten Läsionen, die mindestens 500 µm Invasion in die Submukosa aufweisen, ohne Lymph- oder Blutgefäßeinbeteiligung.

3. <2 cm Durchmesser bei undifferenzierten, intramukosalen Läsionen ohne Ulzerationen.



Abbildung 4A-I: Endoskopieinstrumente zur Durchführung einer endoskopischen submukosalen Resektion, (A) Insulation-tipped (IT) knife (KD-610L, Olympus); (B) modifiziertes IT knife mit Sternklinge (Olympus); (C) Nadelmesser „needle knife“ (KD-1L-1, Olympus); (D) Hakenmesser „hook knife“ (KD-620LR, Olympus); (E) Beugemesser „flex knife“ (KD- 630L, Olympus); (F) Triangel-förmiges Messer „triangle-tipped knife“ (Olympus); (G) Spülmesser „flush knife“ (Fujinon Toshiba ES systems); (H) „Mucosectom“ (DP-2518, PENTAX); (I) Aufsatzkappe „small-caliber tip (ST)“ with transparent hood (DH-15GR, 15CR, Fujinon Toshiba ES systems) (Gotoda et al., 2006 [25], mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.)

1.3 Das 3D-Druck-Verfahren

1.3.1 Die Geschichte des selektiven Laser Sinterns (SLS)

Das selektive Lasersintern (SLS) wurde erstmals im Jahre 1987 in den USA entwickelt [17]. Der Ausdruck „Sintern“ beschreibt einen Prozess, bei welchem Gegenstände durch atomare Diffusion produziert werden. Das Ausgangsmaterial hierbei ist ein bestimmtes thermoplastisches Pulver. Durch eine Herabsetzung der Oberflächenenergie „verschmelzen“ die einzelnen Partikel des Pulvers zu einer Masse. Dieses Pulver war zu Beginn des Lasersinterns in den 1980er Jahren ein Material namens Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS). Dieses Material wurde im Prozess durch einen Kohlendioxid-Laser erhitzt und in die gewünschte Form gebracht. Der Unterschied zum Schmelzen bestand darin, dass beim Lasersintern das ABS-Material zu keinem Zeitpunkt in einem flüssigen Zustand war. Modernere, sogenannte kristalline und semi-kristalline Materialien hingegen schmelzen tatsächlich, was einen zusätzlichen Begriff, das selektive Laser Schmelzen (SLM, M=melting) etablierte [5]. Um einen Gegenstand mit der SLS Methode herzustellen, muss zuerst an einem Computer durch „*Direct Digital Manufacturing*“ (DDM) aus *Computer-aided design* (CAD)-Daten eine Art technische Zeichnung erstellt werden, die wiederum von den Sinterstationen als *.STL-Dateien direkt eingelesen werden kann [15]. Daraufhin wird der gewünschte Gegenstand Schicht-für-Schicht auf einer Unterlage gedruckt (s. Abb. 5). Am Ende entsteht aus aufeinander gedruckten zweidimensionalen Schichten ein dreidimensionales Objekt.

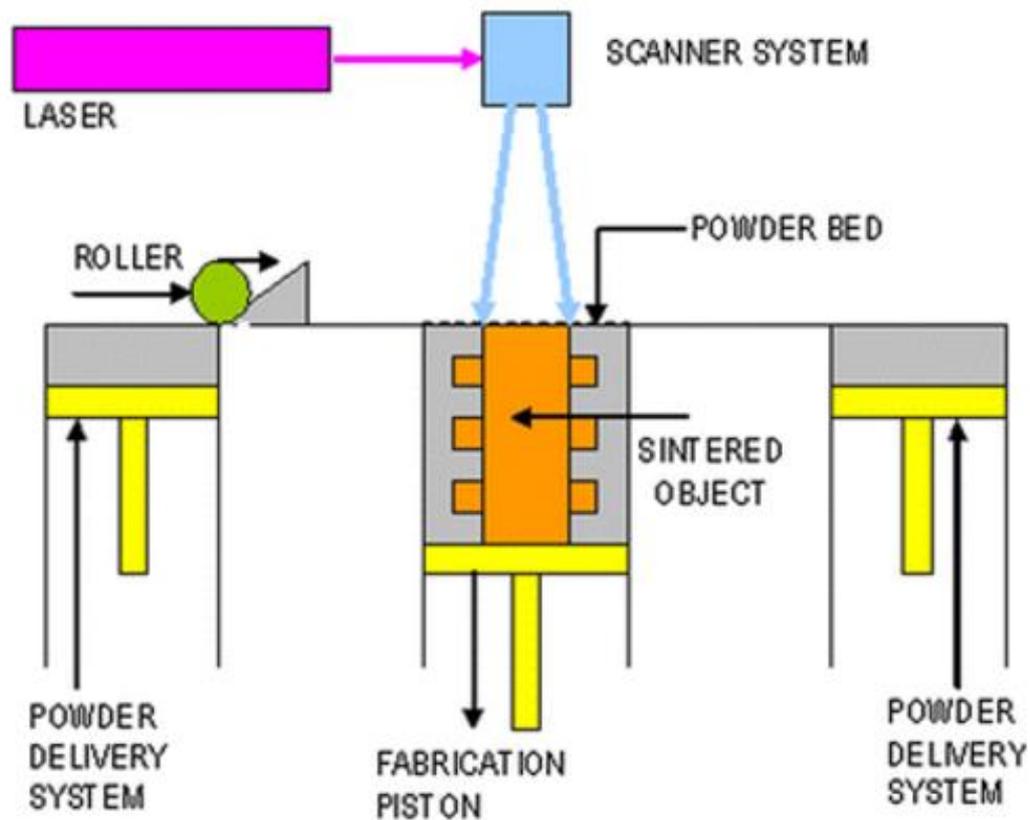


Abbildung 5: Schematische Darstellung des selektiven Laser Sinterns, (Mazzoli, 2012, [58], mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature)

Im selektiven Laser Sintern scheinen sich viele Vorteile zu verdeutlichen: Es können sowohl große (Limitation durch Größe der Baukammer z.B. EOS EOSINT P730: 730 x 380 x 580 mm), wie auch sehr kleine (Abhängig von Partikelgröße und Schichtdicke ab 0,1-0,5 mm Durchmesser (DTM Laser Sinterstation 2500)[65]) feste, widerstandsfähige Objekte in hoher Herstellungsgeschwindigkeit produziert werden. Den Formen sind dabei kaum Grenzen gesetzt, da die exakte Form als CAD geplant und so auch realisiert werden kann. Die Kosten richten sich zudem nach der Größe des hergestellten Objekts, nicht nach dessen Komplexität [15,58].

1.3.2 Selektives Laser Sintern in der Medizin

Auch in der Medizin rücken diverse 3D-Druck-Verfahren immer mehr in den Vordergrund. Vor allem das Selektive Laser Sintern (SLS) erfreut sich in den verschiedenen Fachrichtungen an Beliebtheit. Etwa in der Orthopädie [68,70], der Neuro- [12,89], Herz- [53,54], Gesichtschirurgie [49,59], Radiologie [56] und anderen Fachbereichen [52,67,86] wird in verschiedenen Richtungen mit dieser Methode gearbeitet und experimentiert. In dem Bereich des sogenannten „*Tissue-engineering*“ etwa, werden zur Knochenregeneration, 3D-gedruckte, löchrige Gerüste produziert, die eine große Oberfläche bieten, damit das Zell-Gewebe an dem Gerüst entlang wachsen kann [44]. Selbst eine Spongiosa-ähnliche Struktur kann durch selektives Laser Melting (SLM) aus Titanium hergestellt und dem Patienten später implantiert werden [66]. Ein ähnliches System wird bei der Regeneration von Herzklappen erprobt. Hier werden anhand von den computertomographischen Daten des jeweiligen Patienten, ein individualisiertes Gerüst einer Herzklappe erstellt. Auf diesem 3D-gedruckten Gerüst werden autologe Zellen des Patienten herangezüchtet, mit dem Ziel, dem Patienten in Zukunft eine neue, funktionierende Herzklappe einzupflanzen [53]. Ein weiteres nützliches und lukratives Einsatzgebiet des 3D-Drucks in der Medizin ist die Entwicklung von implantierbaren Einheiten. Hier sei zum Beispiel die Produktion von Prothesenschäften genannt. Dabei können individualisierte, komplexe, qualitativ hochwertige Prothesenschäfte zu angemessenem Preis hergestellt werden [70]. Ebenso sogenannte „*Drug Delivery Devices (DDD)*“ gehören in das Spektrum der 3D-gedruckten implantierbaren Einheiten. Das Medikament und dessen Matrix, werden dabei in Pulverform in poröse Mikrostrukturen durch SLS eingearbeitet. Durch variierende Porosität und bioabbaubare Wände innerhalb der Mikrostrukturen wird das Medikament in den Organismus abgegeben [50,51]. Ein weiterer

Anwendungsbereich ist die medizinische Bildgebung. Die Methoden des 3D-Drucks können durch Druck von Modellen aus CT-, MRT- oder Ultraschallaufnahmen des Patienten zur *ex-vivo* Planung von komplexen operativen Eingriffen dienen. Auch zur Lehre und Ausbildung von Medizinern, speziell Chirurgen, können solche anatomischen Modelle herangezogen werden [19,56,86].

1.4 Neue Entwicklungen in der endoskopischen Resektion

Unter entsprechenden Voraussetzungen bietet der ESD-Eingriff Patienten mit gastrointestinalen Karzinomen eines frühen Stadiums, eine wirkungsvolle Methode zur erfolgreichen en-bloc Resektion [62,64], bei niedriger Rezidivrate [63]. Auch wenn die ESD im Einsatzgebiet der frühmalignen Läsionen des Gastrointestinaltrakts eine vielversprechende Innovation darstellt, bietet sie auch Verbesserungspotential in vielerlei Hinsicht [47]. Die technisch anspruchsvolle Ausführbarkeit eines ESD-Eingriffes, verlangt ein hohes Maß an endoskopischen Fertigkeiten des Operateurs [26,72]. Die Eingriffsdauer (ca. 90 Minuten [73]) ist immer noch relativ lang. Auch die Komplikationsrate, besonders die Perforations- und Blutungsrate [73,82], müssen durch Innovationen gesenkt werden. Hierbei konnten Neuerungen der Endoskopieinstrumente Verbesserung bringen [60]. Einige Innovationen hatten einen positiven Einfluss auf die Komplikationsrate, jedoch mussten sie in der Anwendbarkeit im Endoskopie-Alltag Abstriche in Kauf nehmen mussten [29]. Neuerungen in der Instrumentierung der ESD hatten zwar ein überlegenes Sicherheitsprofil, doch keine Verkürzung in der Eingriffsdauer [90]. Auch gibt es bei vielversprechend erscheinenden Neuerungen teils Einschränkungen in der potentiellen Erreichbarkeit des Tumors [39]. Andere Instrumente überzeugen mit einer Verkürzung der Eingriffsdauer durch die Möglichkeit des

vertikalen Anhebens der mukosalen Läsion mit einem Greifarm und das dadurch vereinfachte, simultane Schneiden mit einem Messer. Die beiden Instrumente werden dabei durch die zwei Arbeitskanäle des Endoskops geführt. Dieses System bietet dem Endoskopiker die Möglichkeit der Gegentraktion und dadurch Anhebung der Läsion, weg von der Muskelschicht und anschließende horizontale submukosale Dissektion mit einem Hakenmesser, vergleichbar der Möglichkeit des Chirurgen, welcher mit Pinzette und Skalpell arbeitet. Jedoch konnte hiermit trotz kürzerer Eingriffsdauer keine signifikante Minderung der Komplikationsrate aufgezeigt werden [61,93]. Der Vorteil welcher dem Endoskopiker hierbei durch Anhebung der Mukosa verschafft wird, wird durch mangelnde Sicht und fehlendem Bewegungsradius der beweglichen Arme nicht vollständig ausgenutzt. Um diese Probleme zu lösen, müssen Einschränkungen der konventionellen ESD-Methode behoben werden: Arbeitskanäle welche innerhalb des Endoskops verlaufen und die daraus resultierende Erschwerung der Abtragung, mangelnde Freiheitsgrade der Instrumente des Endoskops und daraus resultierende Einschränkung in der Erreichbarkeit von Läsionen müssen durch Innovationen weichen. Dazu bietet es sich an, sich die Möglichkeiten des 3D-Drucks zu Nutze zu machen. Zusätzliche Arbeitskanäle können hierbei konzipiert werden, welche als bewegliches Röhrensystem, bestehend aus vielen einzelnen untereinander artikulierenden Gliedern, parallel zum Endoskop verlaufen und die Optik des Endoskops überragen. Das Instrumentarium dieser Arbeitskanäle käme von lateral ins Sichtfeld und würde dadurch die Sicht nicht beeinträchtigen, wie es in o.g. Studie der Fall war. Der Endoskopiker kann die Möglichkeit der Gegentraktion nun gezielter nutzen, ohne ein erhöhtes Risiko durch mangelnde Sicht in Kauf zu nehmen. Zusätzlich ist der 3D-Druck als Herstellungsverfahren kostengünstig und kann den anatomischen Gegebenheiten und dem Eingriff angepasst werden.

1.5 Fragestellung

Unter Berücksichtigung der o.g. Ausführungen hat unsere Arbeitsgruppe zusammen mit der MiMed der TU München und mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (FOR 1321) ein Overtube-System entwickelt [71]. Folgende Fragestellungen bzgl. der Einsatzmöglichkeiten eines im 3D-SLS-Verfahren hergestellten Overtube-Systems sollten in vorliegender Arbeit beantwortet werden:

1. Fragestellung:

Im Rahmen der in-vitro-Untersuchungen am generierten Parcours soll die Bedienbarkeit und Praktikabilität des Overtube-Systems evaluiert werden.

Als mögliche Einflussfaktoren sollen das Alter und der Erfahrungsgrad der Probanden untersucht werden. Auch der Lerneffekt während des Versuchsverlaufs soll untersucht werden.

2. Fragestellung:

Anhand des in-vivo-Experiments soll die Anwendbarkeit am Tiermodell geprüft werden. Es soll geprüft werden, ob die Overtube-assistierte ESD-Operation im Vergleich zur konventionellen ESD-Operation einen Vorteil in Effektivität (Lokalisationsabhängig und -unabhängig) und Komplikationsinzidenz bietet. Ebenso soll evaluiert werden, ob das Overtube-System im Vergleich zu der konventionellen ESD im in-vivo-Experiment einen Vorteil anhand des Lerneffekts verzeichnen kann.

2 Material und Methoden

In den folgenden Abschnitten werden der Versuchsaufbau sowie die verwendeten Utensilien des entwickelten Overtube-Systems beschrieben. Für die Arbeit wurden zwei unterschiedliche experimentelle Modelle verwendet, welche die o.g. Zielsetzungen verfolgten. Beiden Modellen war es zum Ziel, ein 3D-gedrucktes Overtube-System im endoskopischen Setting zu untersuchen. Das erste Modell stellte ein in-vitro-Experiment an einem generierten Test-Parcours dar. Das zweite Modell untersuchte den Einsatz des 3D-SLS-hergestellten Tools in-vivo am porcinen Tiermodell.

Beim ersten Modell, dem Parcours-Experiment, wurden die Probanden nach dem Durchlaufen von jeweils 3 Stationen anhand unterschiedlicher Parameter verglichen. Zur Evaluation der Bedienbarkeit wurde der Einfluss von Kriterien wie Alter und Erfahrungsgrad der Probanden untersucht. Desweiteren wurde der Lerneffekt anhand der benötigten Zeit pro Station im Verlauf des Experiments ermittelt.

Um das Effektivitäts- und Sicherheitsprofil des entwickelten Overtube-Systems mit der konventionellen ESD-Methode zu vergleichen, wurden beide Systeme an einem Schweinmodell angewendet. Hierbei sollte sowohl die Resektionsgeschwindigkeit (=Effektivität), als auch die Komplikationsrate (=Sicherheitsprofil) der Overtube-Endoskopie der konventionellen Endoskopie randomisiert im Vergleich gegenübergestellt werden. Ebenso wurde der Lerneffekt anhand der Evaluation der Resektionsgeschwindigkeit der jeweiligen Methode im Verlauf des Experiments betrachtet.

2.1 Overtube-System und Endoskopieinstrumentarium

Das Overtube-System stellt die Grundlage für die in dieser Arbeit evaluierten Versuche dar. Es handelt sich hierbei um ein 3D-gedrucktes System, welches einem konventionellen Endoskop als „Skelett“ angepasst und durch integrierte, zusätzliche Arbeitskanäle erweitert wurde. Im Folgenden werden die Einzelheiten in der Herstellung sowie im Aufbau des Systems näher erläutert.

2.1.1 Herstellung des Overtube-Systems im 3D-Druckverfahren

Die Herstellung des Overtube-Systems erfolgte im 3D-SLS-Druckverfahren. Die Produktion und Konzeption des Overtube-System erfolgte gemeinsam mit dem Institute of micro technology and medical device technology (MiMed) der Technischen Universität München. Das Material, aus welchem das Overtube-System hergestellt wurde, heißt PA2200. Das Material ist auf Nylonbasis konzipiert und daher gemäß DIN EN ISO 10993-1 biokompatibel. Für die Produktion wird das Polyamidpulver auf einer Platte mit Schichten aus 0.1 mm Materialdicke angehäuft. Ein Laser mit einem Durchmesser von 0.5 mm bringt das Pulver punktuell zum Schmelzen. Innerhalb nur eines Tages kann so ein Druck von Design bis endgültiger Herstellung realisiert werden [71].

Das Overtube-System kann als Wirbelsäule für das Endoskop verstanden werden. Für die durchgeführte Versuchsreihe wurde es so konzipiert, dass ein Endoskop, welches einen Durchmesser von 9,5 mm besitzt und mit einem Arbeitskanal ausgestattet ist, durch die Öffnung passt. Dies erhöht die Manövrierfähigkeit und lässt gleichzeitig ein separates Bewegen des Endoskops über die Steuerelemente des Selbigen zu. Die zwei Instrumente

werden entlang des Rahmens für das Endoskop in zwei separaten Instrumentenkanälen durchgeführt. Diese verlaufen als flexible Adapterarme am Ende des Endoskops und über dieses hinaus (Abbildung 6A-C).

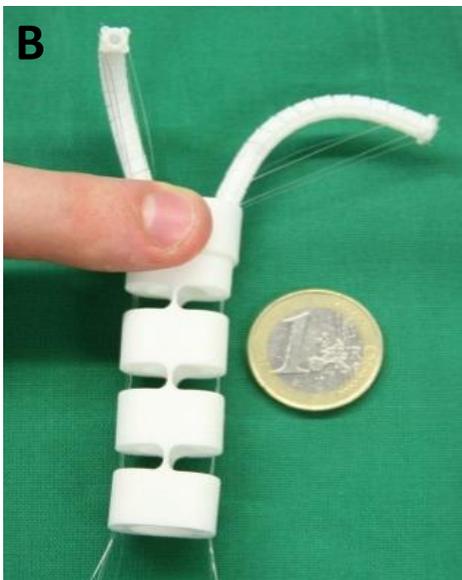
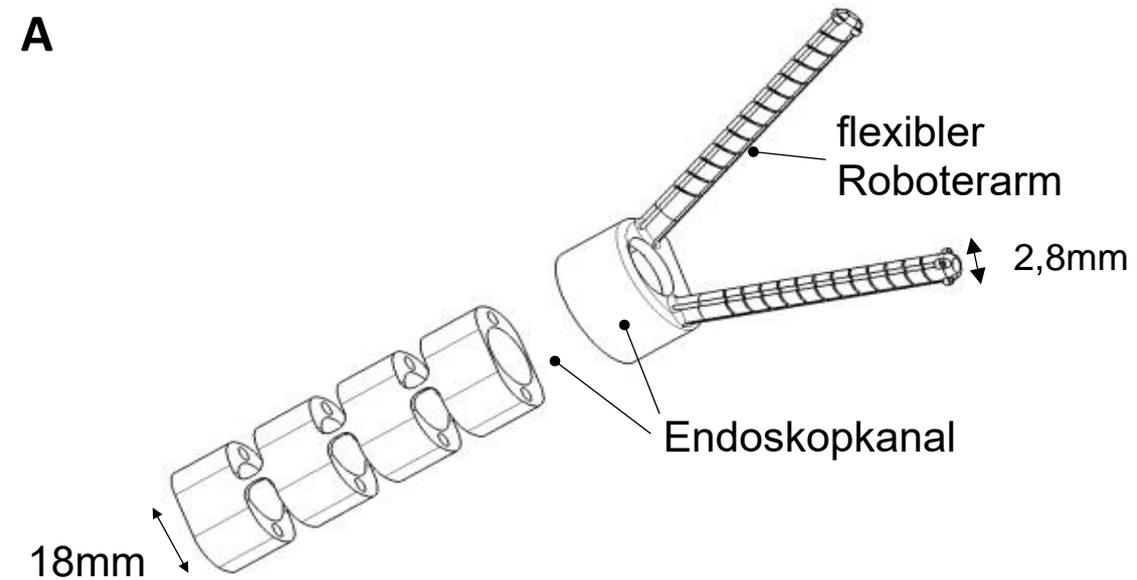


Abbildung 6A-C: (A) Schematische Darstellung des Overtube-Systems, (modifiziert nach Roppenecker et al., 2012, [71]); (B) Darstellung des Overtube-Systems im Größenverhältnis (Roppenecker et al., 2012, [71]) ©2012, IEEE; (C) Endglieder des Overtube-Systems.

Dadurch kann die visuelle Darstellung auf den zu operierenden Bereich über die Optik des Endoskops optimal gewährleistet werden. Der Durchmesser eines

Adapterkanals beträgt 2,8 mm und hat somit für ein endoskopisches Instrument eine ausreichende Größe. Der Durchmesser des Kanals für das Endoskop beträgt 18 mm (s. Abbildung 6A). Die Bedienung der Instrumente erfolgt über Kabel, die innerhalb des Rahmens verlaufen. Über Zugseile, durch Bedienung der separaten, 3D-gedruckten Steuerelemente, werden die Arme an den gewünschten Bereich manövriert (s. Abbildung 8). Die Rotation der Adapterarme des Overtube-Systems erfolgt in zwei Freiheitsgraden. Zusätzlich können die Instrumente translatiert und rotiert werden. Somit ergeben sich insgesamt 4 Freiheitsgrade.

Diese Funktionen des Overtube-Systems verstehen sich zusätzlich zu den Möglichkeiten, welche sich durch das konventionelle Endoskop bieten. Da die Bedienelemente des Overtube-Systems beide Hände des Operators in Anspruch nehmen, musste eine Möglichkeit gefunden werden um die Kontrolle über das Endoskop zur selben Zeit gewährleisten zu können. Hierbei hat sich, nach Versuchen mit verschiedenen Utensilien, die Methode der Fixierung des Endoskophandgriffs am Becken des Operators als praktikabel herausgestellt. Dies erfolgte mithilfe eines dafür vorgesehenen Gürtels (SCOPEDOC®, Dolmen, Dublin, Irland) (s. Abbildung 7). Durch diese Lösung ist, neben der bimanuellen Bedienung des Systems, eine zusätzliche Bewegung des Endoskops inklusive des Overtube-Systems über die Beckenbewegung des Operators möglich. Dies ist auch während einer ESD durchführbar. Ebenfalls können die Handräder am Handgriff des Endoskops durch den SCOPEDOC® präzise und kontrolliert betätigt werden, wie etwa bei der Führung des Endoskops zum Zielorgan sowie bei der Einstellung der zu resezierenden Läsion. Ebenso kann der Arbeitskanal des Endoskops mit dem nötigen Instrumentarium versehen und dieses darin verwendet werden. Hierdurch bieten sich dem Endoskopiker während eines Eingriffes drei verwendbare Arbeitskanäle mit dem Overtube-System.

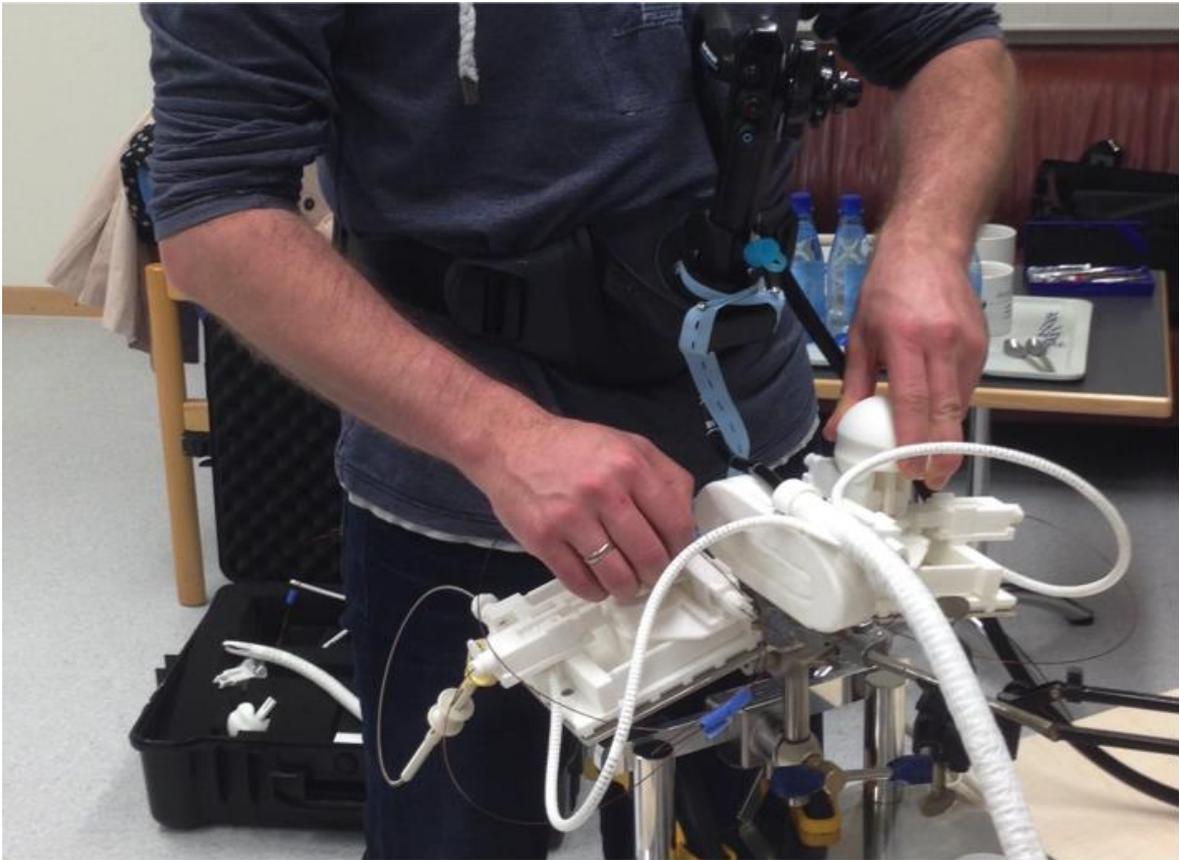


Abbildung 7: Bimanuelles Bedienen des Overtube-Systems mit zusätzlicher Bewegungsmöglichkeit über Beckenbewegung bei fixiertem Endoskopsteuerelement am Becken durch SCOPEDOC®.

2.1.2 Endoskop, Werkzeuge und Komponenten des Parcours

Zur Evaluation der Bedienbarkeit des 3D-Overtube-Tools wurde in Zusammenarbeit mit der TU München ein Parcours generiert. Dabei wurde ein konventionelles Gastroskop (GIF-Q165, Olympus, Tokio, Japan) mit einem 4 mm Abstandsaufsatz verwendet. Durch die Instrumentenkanäle des Overtube-Systems wurde links und rechts jeweils eine Greifzange geführt.

Die Komponenten des Parcours wurden zum größten Teil, wie auch das Overtube-System, aus biokompatiblen PA2200 durch die 3D-Druck-Methode des selektiven Lasersinterns (SLS) hergestellt. Diese Komponenten werden im

Folgenden genannt: Ein Lochbrett, in welches die verschiedenen Parcours-Gegenstände befestigt werden konnten, 2 kleine Schalen (3 cm x 4 cm), 1 große Schale (6 cm x 6 cm), 1 gestieltes Schild mit kreisrundem Loch, sowie ein quadratisches Schild (6 cm x 6 cm). Zusätzlich fanden zwei Würfel aus Polyurethan-Dehnschaumstoff Verwendung. Eine Nachbildung des menschlichen Torsos stellte den Ort der Durchführung der Parcoursstationen dar. Sowohl das Ende des Overtubesystems, als auch die Parcoursstationen befanden sich in dem geschlossenen Torso und waren somit von außen nicht sichtbar (s. Abbildung 9). Die Sicht wurde durch die Optik des Endoskops auf dem Monitor übertragen. Hierdurch sollte eine möglichst authentische Endoskopiesituation simuliert werden.

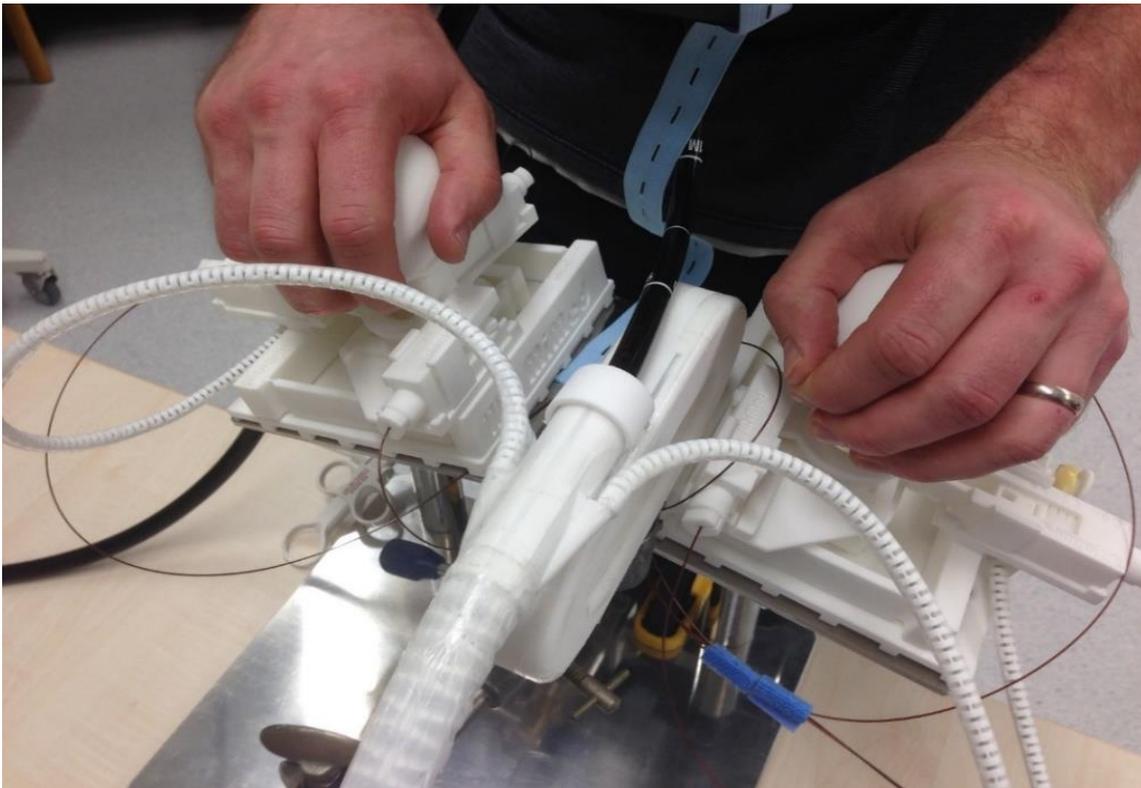


Abbildung 8: Bedienelemente des Overtube-Systems zur bimanuellen Steuerung.

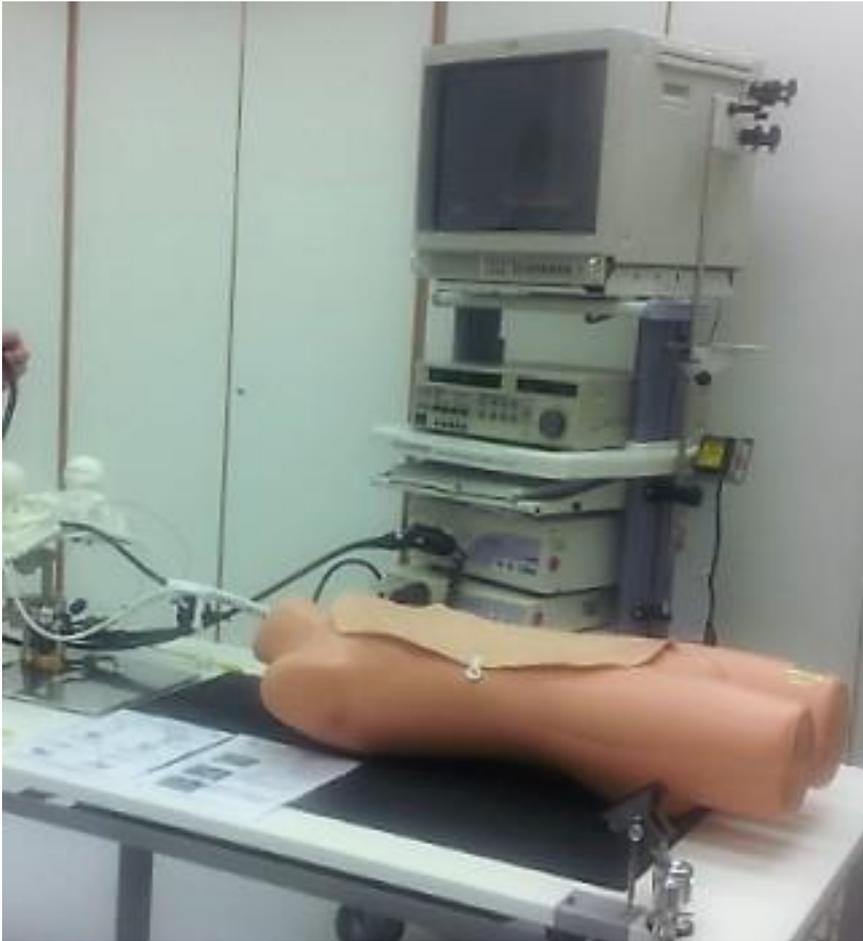


Abbildung 9: Darstellung der Situation bei der Durchführung des Parcoursperiments. Übungsparcours mit dem Overtube-System

2.2 Übungsparcours mit dem Overtube-System

Um die Anwendbarkeit des Overtube-System *in-vitro* zu untersuchen, wurde gemeinsam mit dem MiMed der Technischen Universität München ein Übungsparcours konzipiert. Im Nachfolgenden wird sowohl auf die Probanden als auch auf den Versuchsaufbau des Parcours näher eingegangen.

2.2.1 Probanden

Als Probanden standen insgesamt 14 Personen zur Verfügung. Von diesen 14 Probanden waren 13 Personen Mitarbeiter der Klinik für Innere Medizin 1 des Universitätsklinikums Ulm sowie ein Medizinstudent der Universität Ulm. Zur Kategorisierung wurden folgende Parameter erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Erfahrungsgrad in der Endoskopie

Der Parcours wurde aus 3 unterschiedlichen Stationen konzipiert, die von jedem Probanden nacheinander dreimal durchlaufen wurden. Bei jedem Versuch dieser 3 Stationen wurde separat die benötigte Zeit bestimmt.

2.2.2 Versuchsaufbau Parcours

In den nächsten Kapiteln werden die unterschiedlichen Stationen des Versuchsaufbaus illustriert.

2.2.2.1 Station I (Pick & Place)

- a) *Aufbau und Ablauf:* Der Versuch an Station I wurde von jedem Probanden jeweils 3 Mal hintereinander durchgeführt, wobei bei jeder Ausführung eine separate Zeitmessung erfolgte. Die Station bestand aus einer großen, mittig stehenden Schale (6 cm x 6 cm) sowie zwei kleineren Schalen (3 cm x 4 cm), welche links und rechts der großen Schale angrenzten. In der mittigen Schale lagen 2 farbige Würfel (1 cm x 1 cm x 1 cm) aus Schaumstoff (Abbildung 10A). Die Würfel hatten die

Farbe rot und gelb. Die Aufgabe bestand darin, in möglichst kurzer Zeit folgende Abläufe hintereinander durchzuführen: mit dem linken Arm des Overtube-Systems musste der gelbe Würfel von der mittigen Schale in die linke Schale gelegt werden (Abbildung 10B). Mit dem rechten Arm des Overtube-Systems musste der rote Würfel von der mittigen Schale in die rechte Schale manövriert werden (Abbildung 10C). Anschließend musste mit dem linken Arm des Overtube-Systems der rote Würfel aus der rechten Schale genommen und in die linke Schale platziert werden (Abbildung 10D). Final musste mit dem rechten Arm des Overtube-Systems der gelbe Würfel aus der linken Schale heraus und in die rechte Schale gelegt werden (Abbildung 10E).

b) *Abbruchkriterien:* Ist einer der Würfel außerhalb der Schalen fallengelassen worden, so wurde der jeweilige Versuch abgebrochen und wiederholt. War es nicht möglich einen der Würfel mit der Greifzange zu erreichen, so ist der Versuch ebenfalls abgebrochen und neu gestartet worden. Die Entscheidung hierüber wurde durch die Betreuer des Parcours getroffen.

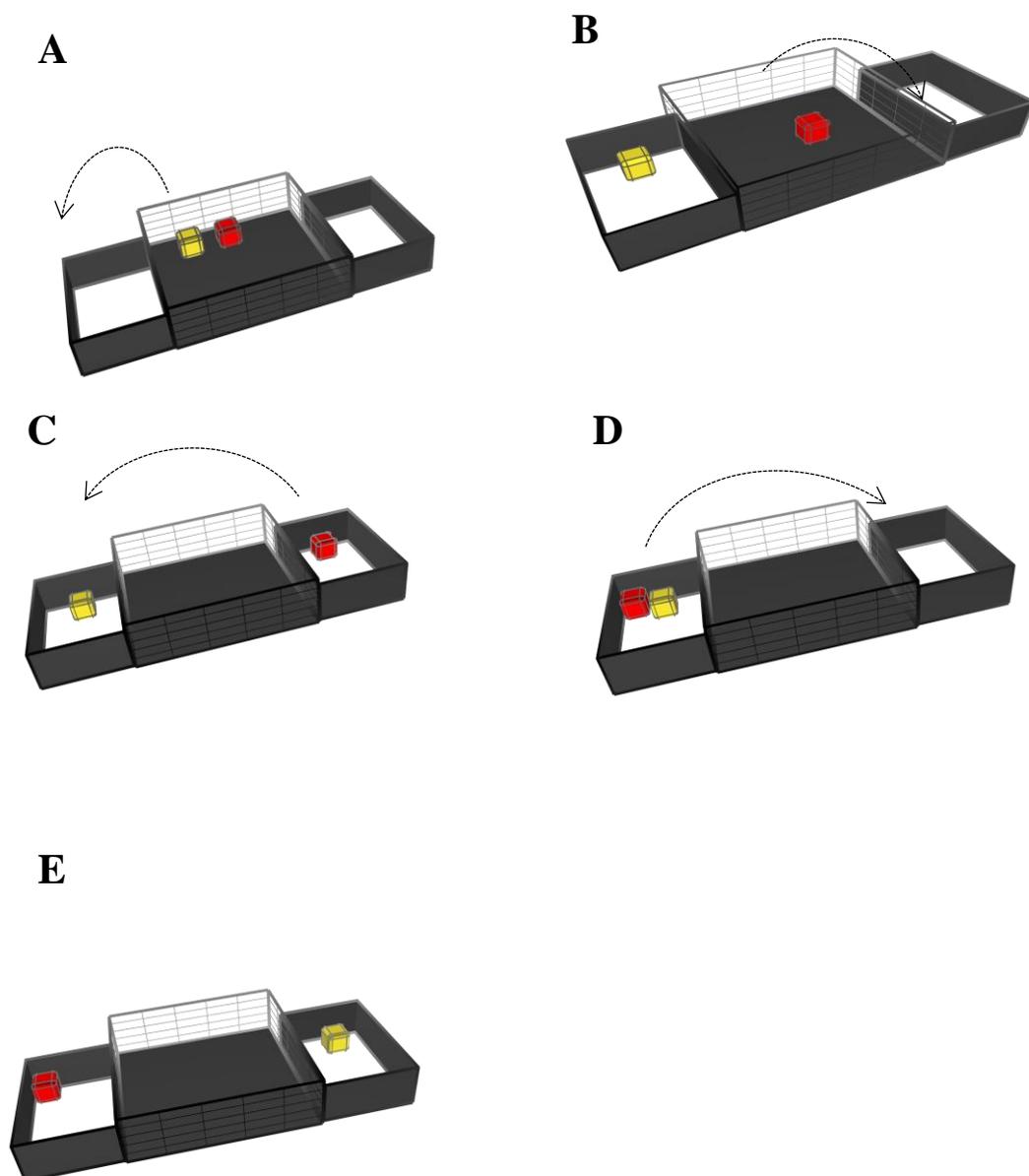


Abbildung 10A-E: Ablauf der Parcours-Station „Pick & Place“, dargestellt in 3D-Skizzen.

2.2.2.2 Station II (Asymmetrisch beidhändiges Arbeiten)

a) *Aufbau und Ablauf:* Der Versuch an Station II wurde von jedem Probanden jeweils 3 Mal hintereinander durchgeführt, wobei bei jeder Ausführung eine separate Zeitmessung erfolgte. Die Station bestand aus zwei gleichgroßen Schalen (3 cm x 3 cm), welche nebeneinander standen. In der linken Schale lag ein gelber Würfel aus Schaumstoff (1 cm x 1 cm), in der rechten Schale lag ein roter Würfel aus Schaumstoff (1 cm x 1 cm) (Abbildung 11A). Zwischen den Schalen stand ein gestieltes Schild, welches auf etwa 3 cm Höhe ein 2 cm durchmessendes Loch hatte. Die Aufgabe bestand darin, mit dem linken Arm des Overtube-Systems aus der linken Schale den gelben Würfel aufzunehmen, durch das Loch an den rechten Arm des Overtube-Systems zu übergeben (Abbildung 11B) und in die rechte Schale abzulegen (Abbildung 11C). Danach mit dem rechten Arm des Overtube-Systems den roten Würfel aus der rechten Schale zu nehmen, durch das Loch an den linken Arm des Systems zu übergeben (Abbildung 11D) und in die linke Schale abzulegen (Abbildung 11E).

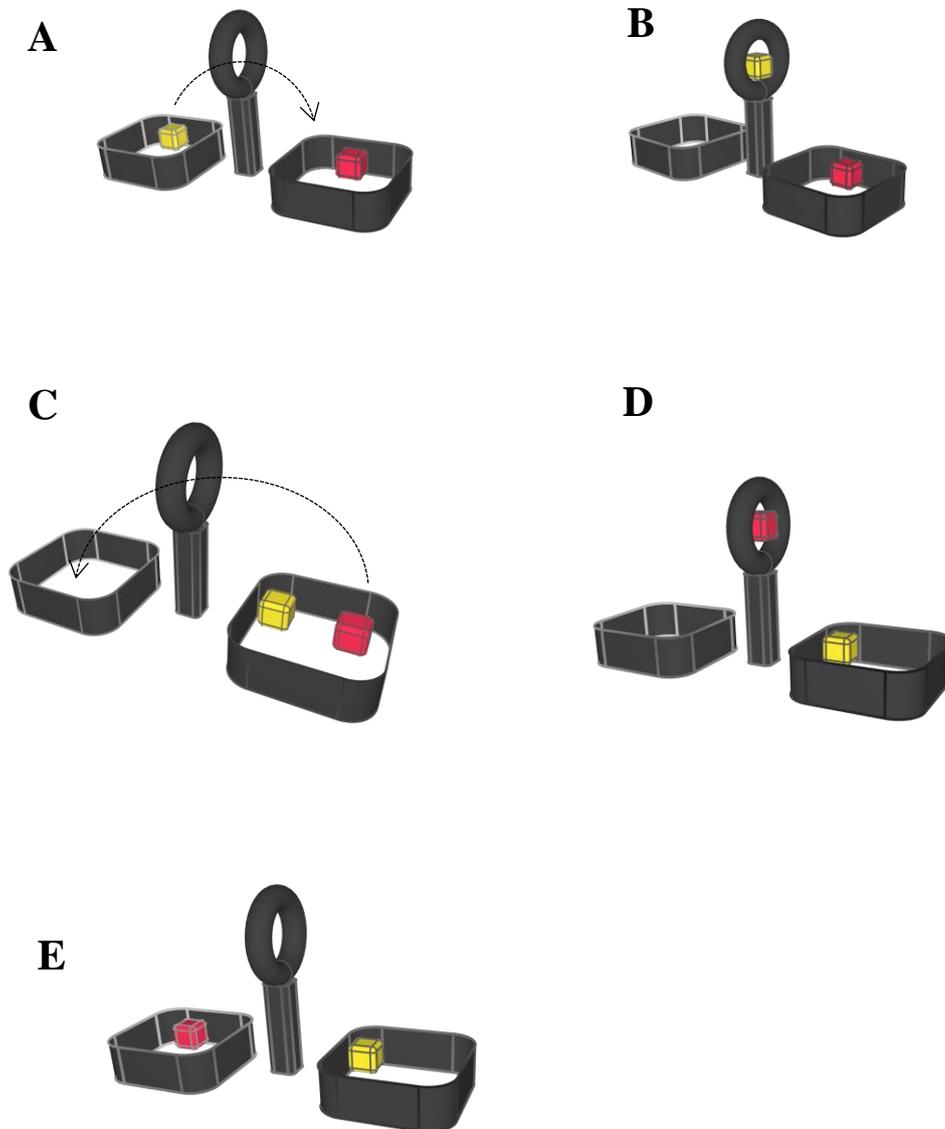


Abbildung 11A-E: Ablauf der Parcours-Station „Asymmetrisches beidhändiges Arbeiten“, dargestellt in 3D-Skizzen.

b) Abbruchkriterien: Ist einer der Würfel außerhalb der Schalen fallengelassen worden, so wurde der jeweilige Versuch abgebrochen und wiederholt. War es nicht möglich einen der Würfel mit der Greifzange zu erreichen, so ist der Versuch ebenfalls abgebrochen und neu gestartet

worden. Die Entscheidung hierüber wurde durch die Betreuer des Parcours getroffen.

2.2.2.3 Station III (Simuliertes Koagulieren)

- a) *Aufbau und Ablauf:* Der Versuch an Station III wurde von jedem Probanden jeweils 3 Mal hintereinander durchgeführt, wobei bei jeder Ausführung eine separate Zeitmessung erfolgte. Die Station bestand aus einem Schild, welches zentral und vertikal vor den beiden Greifarmen aufgebaut wurde (Abbildung 12A). Auf dem Schild waren, ähnlich einer Uhr, kreisförmig 12 Punkte aufgezeichnet. Die Aufgabe bestand darin mit einem der beiden Greifarme, begonnen bei dem Punkt auf 12 Uhr (Abbildung 12B), im Uhrzeigersinn die 12 Punkte des Schildes abzufahren. Sind alle 12 Punkte durchzogen worden (Abbildung 12C), so wurde wieder bei 12 Uhr gestartet (Abbildung 12D) bis wiederum alle Punkte gegen den Uhrzeigersinn abgefahren waren (Abbildung 12E). Ziel war es, alle Punkte imaginär miteinander zu verbinden. Dies wurde durch die Betreuer des Parcours kontrolliert. Wurde ein Punkt ausgelassen, musste der Proband erneut bei 12 Uhr beginnen. Die Zeitmessung lief hierbei weiter.
- b) *Abbruchkriterien:* Zu diesem Versuch bestanden keine Abbruchkriterien.

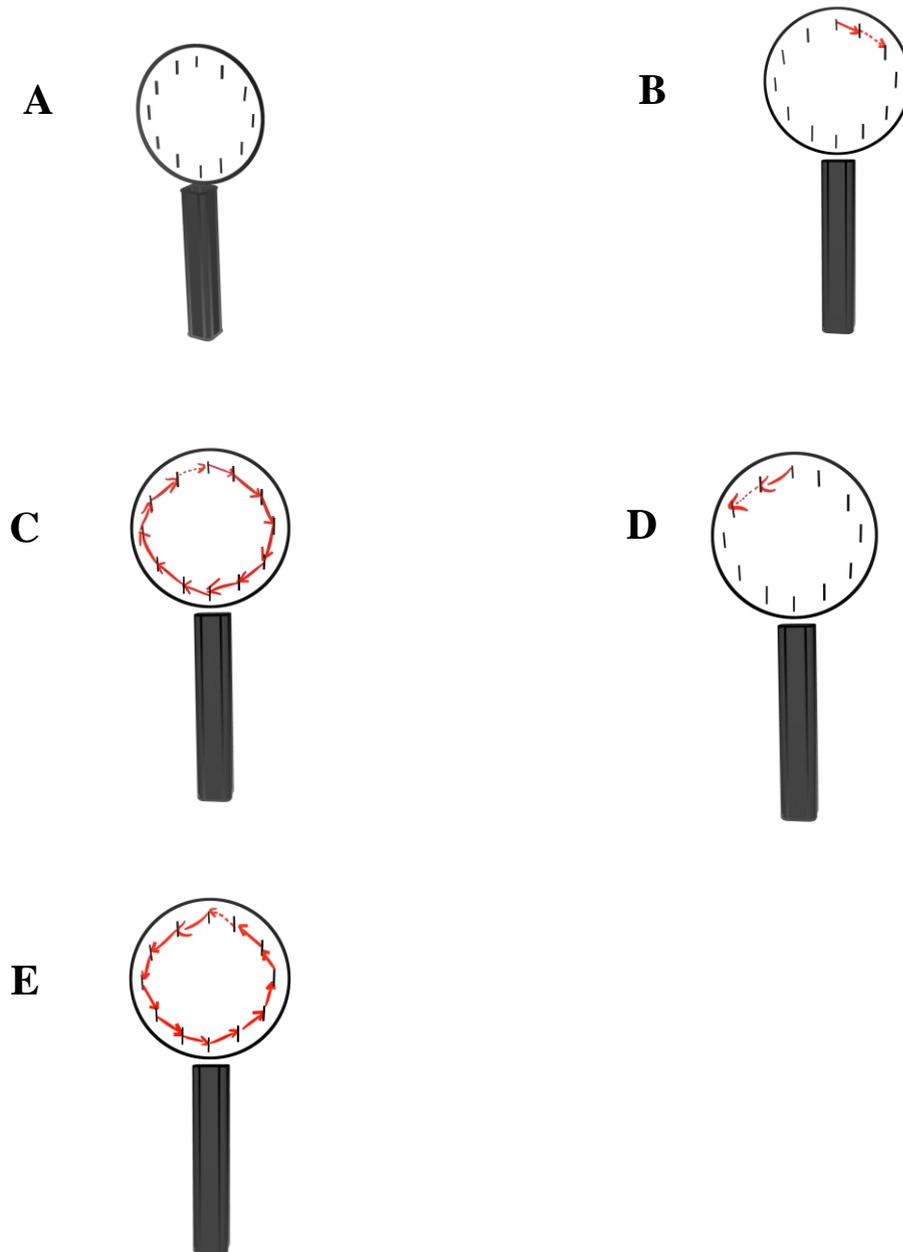


Abbildung 12A-E: Ablauf der Parcours-Station „Simuliertes Koagulieren“, dargestellt in 3D-Skizzen.

2.2.2.4 Arbeitsdiagramm

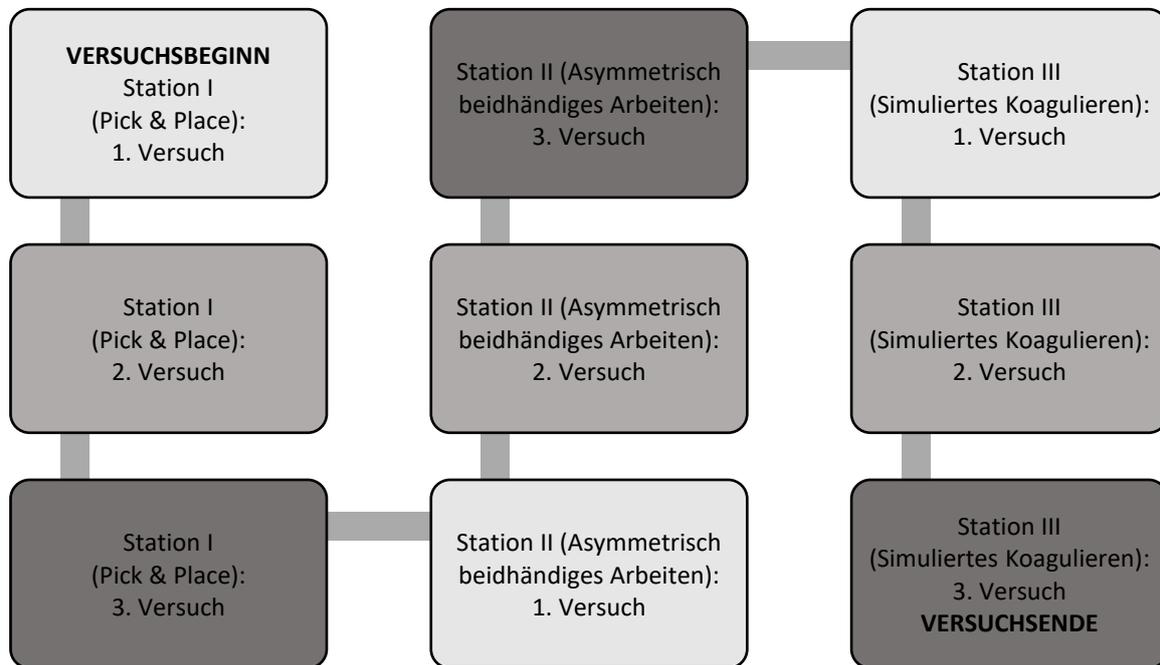


Abbildung 13: Arbeitsdiagramm des Parcours-Experiments.

2.3 Versuch am Tiermodell

2.3.1 Endoskop und Werkzeuge des Tierversuchs

- a) *Konventionelle ESD*: Diese Methode wurde in dem bekannten Schema einer ESD durchgeführt. Es wurde ein konventionelles Gastroskop (GIF-Q165, Olympus, Tokio, Japan) verwendet. Zur Dissektion wurde ein Gastro-Cut AUTOCON II 200 HF-Generator (Karl Storz) verwendet (Einstellungen: Schneidestrom 120 W, Effekt 3, Koagulationsstrom 50 W, Effekt 2). Der äußere Durchmesser des Endoskops betrug 9,5 mm. Das Endoskop verfügte über einen Arbeitskanal. Dieser hatte einen Durchmesser von 2,8 mm. Zum Unterspritzen und Anheben der Mukosa

wurde eine Sklerosierungsnadel verwendet. Die später abzutragende Läsion wurde mittels einer APC-Sonde markiert. Zur Dissektion wurde ein Hakenmesser benutzt.

- b) *Overtube - gesteuerte ESD*: Ein konventionelles Video- Gastroskop (GIF-Q165, Olympus, Tokio, Japan) wurde benutzt. Zur Dissektion wurde ein Gastro-Cut AUTOCON II 200 HF-Generator (Karl Storz) verwendet (Schneidestrom 120 W, Effekt 3, Koagulationsstrom 50 W, Effekt 2). Der äußere Durchmesser des Endoskops betrug 9,5mm. Das Endoskop verfügte über einen 2,8mm-Arbeitskanal. Das Overtube-System verfügte, wie oben beschrieben, über zwei Instrumentenkanäle.



Abbildung 14: Overtube-System mit Instrumenten und Endoskop.

Ein Einweg- Hakenmesser wurde durch den rechten Instrumentenkanal des Overtube-Systems eingeführt. Durch den linken Instrumentenkanal des Overtube-Systems wurde eine Greifzange geführt (s. Abbildung 14). Durch die gleichzeitige Verwendung dieser beiden Instrumente, in

Verbindung mit den Bewegungsmöglichkeiten der Adapter-Arme des Systems, ist die für die ESD so bedeutende Greif-Schneide-Bewegung („*grasp-and-cut*“) möglich.

Das Unterspritzen und Anheben der Mukosa wurde mit einer Sklerosierungsnadel durch den Arbeitskanal des Endoskops durchgeführt. Die Markierung wurde mit einer APC-Sonde durchgeführt.

2.3.2 Versuchsaufbau

Um die konventionelle ESD mit der Overtube-System-assistierten ESD zu vergleichen, wurden in-vivo-Versuche am porcinen Tiermodell durchgeführt.

Die endoskopische Technik wurde *ex-vivo* etabliert (s. Abbildung 15). Sämtliche operativen Eingriffe erfolgten unter sterilem Kautelen. Während des gesamten Versuchs erfolgte eine engmaschige Protokollierung der Volumensubstitution, der Narkosezufuhr sowie eine Videoaufzeichnung der endoskopischen Intervention. Ebenfalls wurde eine Protokollierung der möglichen Komplikationen durchgeführt. Die Versuchsdauer betrug ca. 7 Stunden, welche sich in 1 Stunde Präparationszeit, ca. 3 Stunden Interventionsdauer am oberen GI-Trakt und ca. 3 Stunden Interventionsdauer am unteren GI-Trakt aufteilten. Die Versuche wurden an ca. 65 kg schweren Schweinen durchgeführt, weil nur ein Großtiermodell die Untersuchung der Organfunktionen unter Einsatz von Methoden gestattete, die auch beim Patienten Verwendung finden würden. Die Wahl fiel auf das porcine Tiermodell auf Grund der besonderen Homologie zur humanen Anatomie.



Abbildung 15: ex-vivo Versuch an reseziertem Tiermagen zur Erprobung und Erlernung der endoskopischen Technik mit dem Overtube-System. Darstellung des Overtube-Systems an Schweinemagen mit unterspritzter Mukosa mit Indigocarmin (blau gefärbt).

2.3.3 Tiere und Haltung

Für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuche lag die erforderliche Genehmigung des Regierungspräsidiums Tübingen mit dem Aktenzeichen 35-9185.81-3/Versuchsnummer 1220 vor. Die für den Tierversuch verwendeten Tiere waren 3-4 Monate alte Schweine der Gattung *Sus scrofa domestica*. Es handelte sich hierbei um landwirtschaftliche Nutztiere. Die verwendeten Versuchstiere waren frei von Infektionserregern. Nach Zulieferung wurden die Tiere am Tierforschungszentrum der Universität Ulm am Oberberghof in 89081 Ulm gehalten. Hier wurden die Tiere in Gruppenhaltung auf Einstreu gehalten, 2-3 Tiere pro Box (6,5m²). Die Tierhaltung fand unter konventionellen Hygienemaßstäben statt. Es wurde auf regelmäßige und

effiziente Reinigung der Tierhaltungsräume geachtet sowie regelmäßigem Einstreuwechsel. Im Weiteren wurde zur Vermeidung der Kontamination der Zugang zu den Versuchstieren auf eine bestimmte Personengruppe limitiert. Für die Dauer der Versuchstierhaltung am Tierforschungszentrum der Universität Ulm erfolgte eine kontinuierliche Überwachung der entsprechenden Hygienestandards durch das Personal des Tierforschungszentrums. Später wurden die Tiere in den Großtier-OP, Raum 0.44, in das Zentrum für Biomedizinische Forschung des Universitätsklinikums gebracht. Hier fanden die Versuche statt. Für den Versuch wurden Tiere beider Geschlechter verwendet. Das Gewicht der Schweine variierte zwischen 57-72 kg.

2.3.4 Vorbereitungsphase

Zur Ermöglichung der endoskopischen Intervention wurde eine präinterventionelle Nüchternphase von 48 h eingehalten: hierdurch sollte das Stuhlvolumen im Dickdarm möglichst geringgehalten werden. Wasser stand im Vorbereitungszeitraum ad libitum zur Verfügung. Die Versuchstiere erhielten vor der Narkose eine intramuskuläre Prämedikation mit 5 mg/kg Azaperon (Stresnil®, Elanco Animal Health, Bad Homburg, Deutschland) und 1-2 mg/kg Midazolam (Midazolam-ratiopharm®, ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland).

2.3.5 Narkose

Zunächst erfolgte das Anlegen eines intravenösen Zuganges über eine Ohrvene. Zur Einleitung wurde pulsoximetrisch die O₂-Sättigung über einen Fingerclip am Schwanz überwacht. Unter Sauerstoffgabe erfolgte die Einleitung der Narkose über den i.v.-Zugang der Ohrvene mit 2 mg/kg Propofol (Propofol-

ratiopharm®, ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) und 1-2 mg/kg Ketamin (Ketamin-Actavis, Actavis Deutschland GmbH & Co. KG, München, Deutschland); das Tier wurde orotracheal intubiert und kontrolliert beatmet. Die Narkose wurde mit einer Dauerinfusion von Pentobarbital (6-12 mg/kg/h) (Narcofen®, Merial GmbH, Hallbergmoos, Deutschland) und Buprenorphin (Temgesic®, RB Pharmaceuticals, Berkshire, Vereinigtes Königreich) (initial 30 µg/kg, weiter mit 10-20 µg/kg vor Beginn der operativen Instrumentierung oder der endoskopischen Intervention, sowie darüber hinaus bei zusätzlichem Bedarf, also bei Tachykardie, Blutdruckanstieg etc.) aufrecht gehalten. Während der operativen Instrumentierung wurde eine Standard-Respiratoreinstellung (Tidalvolumen 8 ml/kg, PEEP 10 cmH₂O, I/E-Verhältnis 1:1,5, Atemfrequenz nach arteriellem PCO₂, Zielbereich 35-40 mmHg) gewählt. Diese Einstellung erfolgte, um die bei Schweinen besonders häufige Bildung von Dystelektasen in den abhängigen Lungenregionen auf Grund des Fehlens einer Kollateralventilation über die so genannten Kohn'schen Poren zu verhindern. Zur Überwachung der Beatmung wurde die expiratorische CO₂-Konzentration kontinuierlich gemessen.

2.3.6 Operative Eingriffe/Katheterisierungsphase

Freilegung und Kanülierung der rechten A. carotis mit Einlage eines 5F-Katheters mit Schleuse zur kontinuierlichen Messung des arteriellen Drucks, sowie Freilegung und Kanülierung der linken V. jugularis mit Einlegen eines 9F-Katheters zur Volumensubstitution (Ringer-Lactat-Lösung, 10 ml/kgKG/h, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) sowie Fortführung der Narkose. Über eine mediane Minilaparotomie erfolgte die Anlage eines Cystofix-Katheters zur Urinableitung.

2.3.7 Endoskopiephase

Die Endoskopiephase wurde in Gastroskopie und Rektoskopie unterteilt. Es wurden in randomisierter Reihenfolge Eingriffe mit konventioneller ESD-Methode und mit Overtube-System assistierter Methode durchgeführt.

2.3.7.1 Gastroskopie

Nach Abschluss der Narkoseeinleitung und der Katheterisierung erfolgte die Vorbereitung zur endoskopischen Intervention im Magen. Bei zu erwartendem zeitlichen Aufwand für die endoskopische Submukosadisektion erfolgte vor Beginn der Intervention eine randomisierte Zuordnung der Reihenfolge der einzusetzenden Endoskopietechnik (konventionelle ESD oder Overtube-System – assistierte Intervention, s. Arbeitsdiagramm). Hierbei wurde die erste Läsion im Bereich der Magenvorderwand sowie die zweite abzutragende Läsion im Bereich der Magenhinterwand erzeugt.

2.3.7.2 Konventionelle ESD

Auf das distale Ende des Endoskops wurde eine Abstandskappe von 4 mm aufgesetzt und das Endoskop wurde in dem Magen platziert. Die anschließende Intervention beinhaltet im Einzelnen folgende Schritte:

1. Schritt: über eine Sklerosierungsnadel erfolgte eine Injektion von 10 ml Natriumchlorid submukosal zur Erzeugung der abzutragenden mukosalen Erhabenheit.
2. Schritt: die abzutragende Fläche wurde an mehreren Punkten mittels einer Argonplasma-Koagulationssonde zirkulär markiert.

3. Schritt: über den Arbeitskanal des Endoskops wurde eine Sklerosierungsnadel eingeführt und die abzutragende Läsion wurde mittels einer speziell zusammengesetzten Lösung (0,003% Indigocarmin gefärbte NaCl-0.9%-Lösung) unterspritzt.

4. Schritt: Nach Entfernung der Sklerosierungsnadel wurde mittels eines Hook-Knifes (s. Abbildung 4D) die mukosale Erhabenheit abgetragen.

5. Schritt: Die vollständig abgetragene Mukosafläche wurde aus dem Magen entfernt und zur genauen Flächenbestimmung auf einer Korkfläche ausgebreitet (s. Abbildung 16).



Abbildung 16: Flächenbestimmung der abgetragenen Mukosafläche (Universitätsklinikum Ulm, 26.05.2015).

2.3.7.2.1 Overtube-System

Das konventionelle Endoskop wurde zusammen mit dem Overtube-System in den Magen platziert. Die anschließende Intervention bestand im Einzelnen aus den folgenden Schritten:

1. Schritt: Über eine Sklerosierungsnadel erfolgte eine Injektion von 10 ml Natriumchlorid submukosal zur Erzeugung der abzutragenden mukosalen Erhabenheit.
2. Schritt: die abzutragende Fläche wurde an mehreren Punkten mittels einer Argonplasma-Koagulationssonde zirkulär markiert.
3. Schritt: Über den Arbeitskanal des Endoskops wurde eine Sklerosierungsnadel eingeführt und die abzutragende Läsion wurde mittels einer speziell zusammengesetzten Lösung (0,003% Indigocarmin gefärbte NaCl-0.9%-Lösung) unterspritzt.
4. Schritt: „Grasp and Cut“ - Durch den Einsatz der beiden Interventionsarme des Overtube-Systems (ein Greifarm und ein „Cut“-Arm) erfolgte eine Abtragung der markierten Mukosafläche (s. Abbildung 17).
5. Schritt: Die vollständig abgetragene Mukosafläche wurde aus dem Magen entfernt und zur genauen Flächenbestimmung auf einer Korkfläche ausgebreitet.



Abbildung 17: Durchführung der „Grasp&Cut“-Bewegung durch das Overtube-System. Der linke Arm greift („grasp“) die Mukosa, während der rechte Arm eine Schneidebewegung („cut“) ausführt (Universitätsklinikum Ulm, 01.12.2014).

2.3.7.3 Rektoskopie

Die Vorbereitung zur endoskopischen Intervention im Rektum erfolgte analog zur Vorbereitung für die Intervention am Magen. Auch hier erfolgte wegen des zu erwartenden zeitlichen Aufwands für die endoskopische Submukosadisektion bereits präinterventionell eine randomisierte Zuordnung der Reihenfolge der einzusetzenden Endoskopiertechnik (konventionelle ESD oder Overtube-System - assistiert, s. Arbeitsdiagramm). Hierbei wurde die erste Läsion im Bereich der Rektumwand rechts sowie die zweite abzutragende Läsion im Bereich der Rektumwand links erzeugt.

2.3.7.3.1 Konventionelle ESD

Auf das distale Ende des Endoskops wurde eine Abstandskappe von 4 mm aufgesetzt und das Endoskop wurde in das Rektum platziert. Die anschließende Intervention beinhaltet im Einzelnen folgende Schritte:

1. Schritt: über eine Sklerosierungsnadel erfolgte eine Injektion von 10 ml Natriumchlorid submukosal zur Erzeugung der abzutragenden mukosalen Erhabenheit.
2. Schritt: die abzutragende Fläche wurde an mehreren Punkten mittels einer Argonplasma-Koagulationssonde zirkulär markiert.
3. Schritt: über den Arbeitskanal des Endoskops wurde eine Sklerosierungsnadel eingeführt und die abzutragende Läsion wurde mittels einer speziell zusammengesetzten Lösung (0,003% Indigocarmin gefärbte NaCl-0.9%-Lösung) unterspritzt.
4. Schritt: Nach Entfernung der Sklerosierungsnadel wurde mittels eines Hook-Knifes (s. Abbildung 4D) die mukosale Erhabenheit abgetragen.
5. Schritt: Die vollständig abgetragene Mukosafläche wurde aus dem Rektum entfernt und zur genauen Flächenbestimmung auf einer Korkfläche ausgebreitet.

2.3.7.3.2 Overtube-System

Das konventionelle Endoskop wurde zusammen mit dem Overtube-System in dem Rektum platziert. Die darauffolgende Intervention mit dem Overtube-System beinhaltet im Einzelnen folgende Schritte:

1. Schritt: Über eine Sklerosierungsnadel erfolgte im ersten Schritt eine Injektion von 10 ml Natriumchlorid submukosal zur Erzeugung der abzutragenden mukosalen Erhabenheit.
2. Schritt: die abzutragende Fläche wurde an mehreren Punkten mittels Argonplasma-Koagulationssonde zirkulär markiert.
3. Schritt: Über den Arbeitskanal des Endoskops wurde eine Sklerosierungsnadel eingeführt und die abzutragende Läsion wurde mittels einer speziell zusammengesetzten Lösung (0,003% Indigocarmin gefärbte NaCl-0.9%-Lösung) unterspritzt.
4. Schritt: „Grasp and Cut“ - Durch den Einsatz der beiden Interventionsarme des Overtube-Systems (ein Greifarm und ein „Cut“-Arm) erfolgte eine Abtragung der markierten Mukosafläche.
5. Schritt: Die vollständig abgetragene Mukosafläche wurde aus dem Rektum entfernt und zur genauen Flächenbestimmung auf einer Korkfläche ausgebreitet.

2.3.7.4 Arbeitsdiagramm

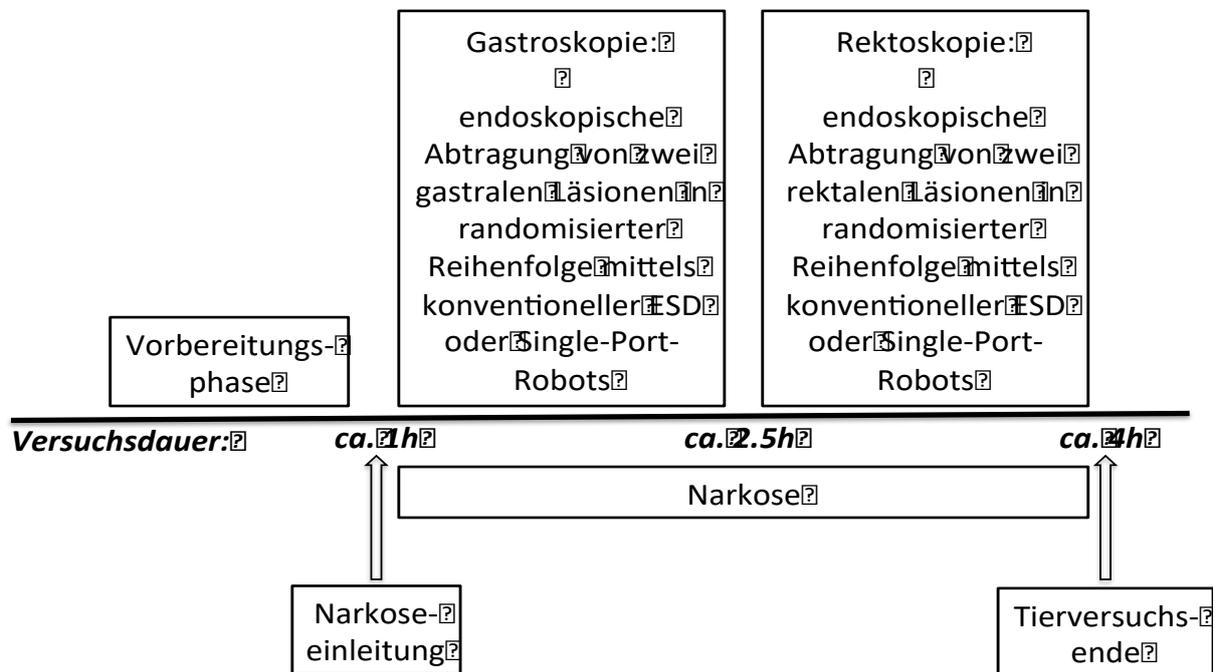


Abbildung 18: Arbeitsdiagramm des Tiermodells.

2.3.8 Management der Komplikationen/Abbruchkriterien

Das Management von möglichen Komplikationen sollte analog zu endoskopischen Eingriffen im humanen Organismus erfolgen: Bei Auftreten einer Perforation oder einer Nachblutung würde die Perforationsstelle mittels endoskopischer Applikation eines Clips verschlossen werden. Die Komplikationen und das Management der Komplikationen wurden jeweils bei der Versuchsdurchführung dokumentiert. Bei Auftreten von nicht beherrschbaren Komplikationen oder bei aus einer Komplikation heraus resultierender Kreislaufinstabilität, Auftreten von akutem Abdomen o.ä. sollte ein sofortiger Versuchsabbruch mit anschließender Tötung des jeweiligen Versuchstieres folgen (s. 2.3.9).

2.3.9 Versuchsende

Am Ende des Versuchs wurden die Versuchstiere durch die Vertiefung der kontinuierlichen Pentobarbitalnarkose sowie einer zusätzlichen Gabe von Buprenorphin und einer abschließenden Injektion von KCl getötet.

2.4 Auswertung und Bilderstellung

Die Ergebnisse der durchgeführten Experimente wurden in einer Datenbank (Microsoft Excel, Version 2013, Microsoft, Redmond/Washington/Vereinigte Staaten) zusammengetragen. Mittels Student-t-Test erfolgte die Untersuchung statistischer Signifikanz zwischen zwei Gruppen. Als Statistikprogramm wurde das Programm Microsoft Excel 2013 (Microsoft Excel, Version 2013, Microsoft, Redmond/Washington/Vereinigte Staaten) verwendet. Das Signifikanzniveau (α) betrug 5 % ($\alpha=0.05$).

Die 3D-Skizzen wurden mit der iOS-Applikation *uMake*, Version 1.2.2 (uMake Inc., Palo Alto/Kalifornien/Vereinigte Staaten) erstellt. Diagramme wurden mit Microsoft Excel 2013 angefertigt.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse des Parcours

Die Erfahrung der Teilnehmer wurde im Sinne einer standardisierten Auswertung folgendermaßen kategorisiert. Im Einzelnen sind die Probanden in Tabelle 1 dargestellt. Da die allgemeine Endoskopieerfahrung der Endoskopiker bei komplexen Endoskopieverfahren wie der ESD mit dem technischen Erfolg des Eingriffes korreliert [21,79], erfolgte hier die Kategorisierung der Probanden anhand ihrer Anzahl von Endoskopieeingriffen.

Um eine Korrelation der erzielten Ergebnisse bzgl. des Alters der Probanden zu evaluieren, wurde das mediane Alter aller Probanden berechnet und eine jüngere Kategorie unterhalb (auf Tabelle grün schraffiert) und eine ältere Kategorie oberhalb des Medians (in Tabelle weiß schraffiert) etabliert. Hierbei sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen den, in den letzten Jahrzehnten zunehmend beliebten, bimanuell bedienbaren technischen Entwicklungen, wie Spielekonsolen, Smartphones, Tablets etc. untersucht werden. Die 14 Teilnehmer (n=14) des Endoskopie-Parcours setzen sich wie anhand Tabelle 1 beschrieben zusammen. 13 Probanden (n=13) waren hierbei männlich. Eine Probandin (n=1) war weiblich.

Tabelle 1: Darstellung der Versuchspersonen nach Alter, Geschlecht und Erfahrung. Farbkodierung nach Alter (Grün=alt; Weiß=jung) und Erfahrung (Gelb=erfahren; Weiß=unerfahren); A=alt, E=erfahren, J=jung, U=unerfahren (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

Versuchsperson Nr.	Alter	Geschlecht	Erfahrung	Erfahrung/Alter Kategorie
1	27	männlich	0 Endoskopien (Medizinstudent)	U/J
2	43	männlich	5000 Endoskopien	E/A
3	36	männlich	1500 Gastroskopien, 1000 Koloskopien	E/A
4	39	männlich	ca. 5000 Endoskopien	E/A
5	33	männlich	300 Endoskopien, 50 Laparoskopien (Chirurg)	U/J
6	55	männlich	100 000 Endoskopien	E/A
7	38	männlich	2000 Endoskopien	E/A
8	34	weiblich	35 Endoskopien	U/J
9	35	männlich	900 Endoskopien	U/J
10	36	männlich	> 1000 Endoskopien	E/A
11	34	männlich	> 1000 Endoskopien	E/J
12	35	männlich	< 1000 Endoskopien	U/J
13	34	männlich	> 100 Endoskopien	U/J
14	47	männlich	> 10 000 Endoskopien	E/A

Von den 14 Probanden waren, anhand der oben beschriebenen Kategorisierung, 8 Probanden (n=8; 57 %) „erfahrene“ Endoskopiker und 6 Probanden (n=6; 43 %) gehörten der Gruppe der „unerfahrenen“ Endoskopiker an. Insgesamt variierte die Erfahrung der Probanden zwischen 0 ausgeführten Endoskopien und ca. 100 000 ausgeführten Endoskopien. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 37,5 Jahre. Das Alter variierte zwischen 27 und 55 Lebensjahren. In der Alterskategorie ergaben sich damit folgende Aufteilung: Die Probanden teilten sich gleichmäßig in 7 „junge“ Probanden (n=7; 50 %) und 7 Probanden der Kategorie „alt“ (n=7; 50 %).

3.1.1 Messzeiten pro Übung und Proband

Unter allen Probanden konnte eine mittlere Messzeit von $140,5s \pm 34,6$ bei der Station „Pick & Place“ festgehalten werden. Bei der zweiten Station, dem „asymmetrischen beidhändigen Arbeiten“, wurde ein Mittelwert von $34,6s \pm 14,9$ ermittelt. Bei der letzten Station, dem „simulierten Koagulieren“, betrug der Mittelwert aller Probanden $29,6s \pm 9,3$. Das Verhalten der Probanden zueinander kann sowohl in Tabelle 2 als auch in Abbildung 19: Mittelwerte der Messwerte aller Probanden pro Station als Boxplot beobachtet werden.

Tabelle 2: Mittelwerte der Messzeiten (in Sekunden [s]) der Versuchspersonen nach Station. Farblich schraffiert sind die Probanden der erfahrenen Kategorie (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

Versuchsperson Nr.	Mittelwerte für <i>Pick & Place</i>	Mittelwerte für <i>Asymmetrisch beidhändiges Arbeiten</i>	Mittelwerte für <i>Simuliertes Koagulieren</i>
1	127,0	17,3	21,7
2	181,0	38,7	33,0
3	101,0	36,0	36,0
4	162,0	59,0	47,0
5	144,3	55,0	32,7
6	139,7	29,7	33,7
7	186,3	54,0	34,3
8	97,3	22,0	18,0
9	92,3	16,3	15,3
10	113,3	45,7	36,0
11	179,3	35,7	26,3
12	121,7	14,0	14,0
13	192,7	25,0	32,3
14	129,7	36,7	34,7
MW±SD gesamt	140,5±34,6	34,6±14.9	29,6±9,3

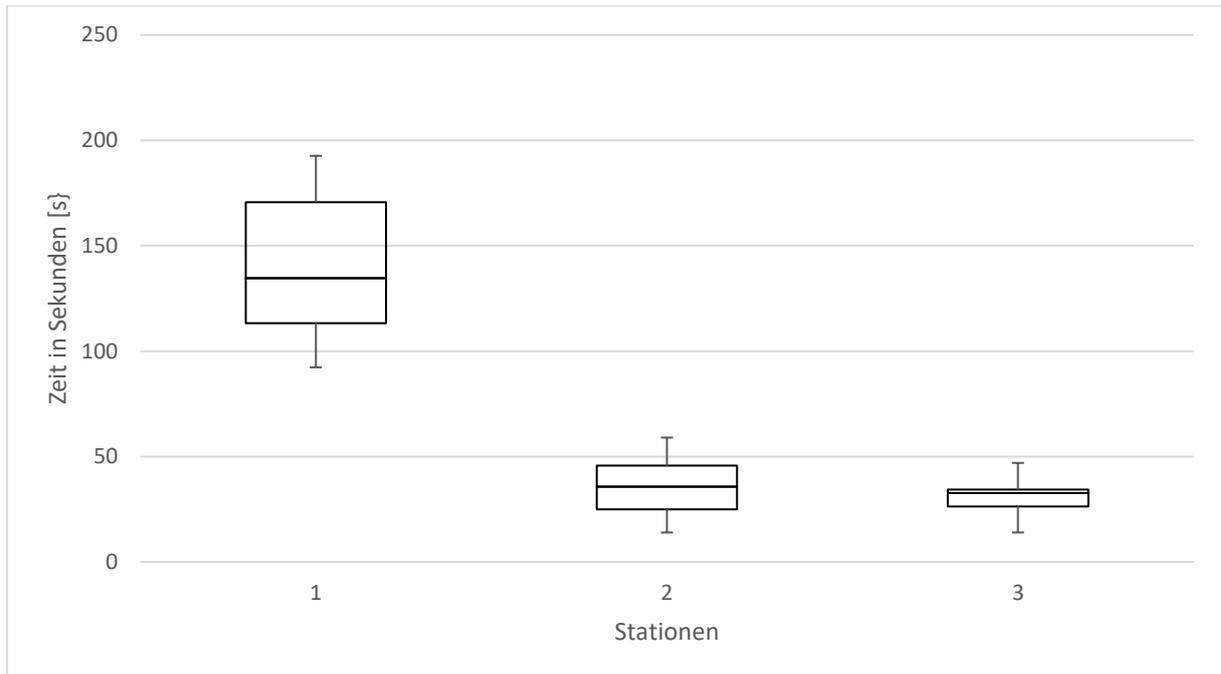


Abbildung 19: Mittelwerte der Messwerte aller Probanden pro Station als Boxplot (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

3.1.2 Station I - Pick & Place

In Tabelle 3 sind die Werte der jeweiligen Probanden aufgelistet. Im Folgenden sind die farbig-schraffierten Probanden den „erfahrenen“ Endoskopikern zuzurechnen während die unter „Versuchsperson Nr.“ weiß-schraffierten Probanden den „unerfahrenen“ Endoskopikern zuzurechnen sind. Dazu stehen die pro Versuch erreichten Mittelwerte der jeweiligen Kategorien.

Tabelle 3: Darstellung der Messzeiten (in Sekunden [s]) aller Probanden nach Versuch an der Station „Pick & Place“. Farbkodierung nach Erfahrungsgrad (Grau=erfahren; Weiß=unerfahren). Darstellung der Messzeiten nach Kategorie in MW \pm SD (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

Versuchsperson Nr.	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3
1	125	184	72
2	183	153	207
3	124	100	79
4	194	179	113
5	174	135	124
6	117	175	127
7	145	184	230
8	90	75	127
9	93	121	63
10	127	114	99
11	161	246	131
12	121	53	191
13	105	213	260
14	179	104	106
MW\pmSD „erfahren“	153,8\pm29,7	156,9\pm49,8	136,5\pm53,5
MW\pmSD „unerfahren“	118,0\pm30,0	130,2\pm61,4	139,5\pm74,8

3.1.2.1 Pick & Place – Erfahrene vs. unerfahrene Gruppe

In Tabelle 4 und Tabelle 5 sind die Werte der Probanden für die Parcours-Station „Pick & Place“ in den Kategorien „erfahren“ und „unerfahren“ unterteilt, separat dargestellt.

Es wurden die Mittelwerte aus allen 3 Versuchen der „unerfahrenen“ Gruppe mit den erreichten Mittelwerten aller 3 Versuche der „erfahrenen“ Gruppe verglichen.

Tabelle 4: Mittelwerte (in Sekunden [s]) aller Probanden der Kategorie "erfahren" an der Station „Pick & Place“. Mittelwert aller erfahrenen Probanden dargestellt in MW±SD (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

Versuchsperson Nr.	Mittelwerte für <i>Pick & Place</i>
2	181,0
3	101,0
4	162,0
6	139,7
7	186,3
10	113,3
11	179,3
14	129,7
MW±SD „erfahren“	149,0±32,8

Tabelle 5: Mittelwerte (in Sekunden [s]) aller Probanden der Kategorie "unerfahren" an der Station „Pick & Place“. Mittelwert aller unerfahrenen Probanden dargestellt in MW±SD (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

Versuchsperson Nr.	Mittelwerte für <i>Pick & Place</i>
1	127,0
5	144,3
8	97,3
9	92,3
12	121,7
13	192,7
MW±SD „unerfahren“	129,2±36,6

Die erfahrenen Probanden erreichten einen Mittelwert von 149,0s±32,8, während die unerfahrenen Probanden einen Mittelwert von 129,2s±36,6 erreichten. Es konnte somit anhand des Mittelwerts beider Kollektive an der Station „Pick & Place“ kein signifikant besseres oder gleiches Ergebnis beobachtet werden ($p=0,154$). In Abbildung 20 werden die Mittelwerte der

Probandenkollektive der Station Pick & Place als Boxplot dargestellt, in welchem man die Streuung der Ergebnisse beider Gruppen deutlich erkennen kann.

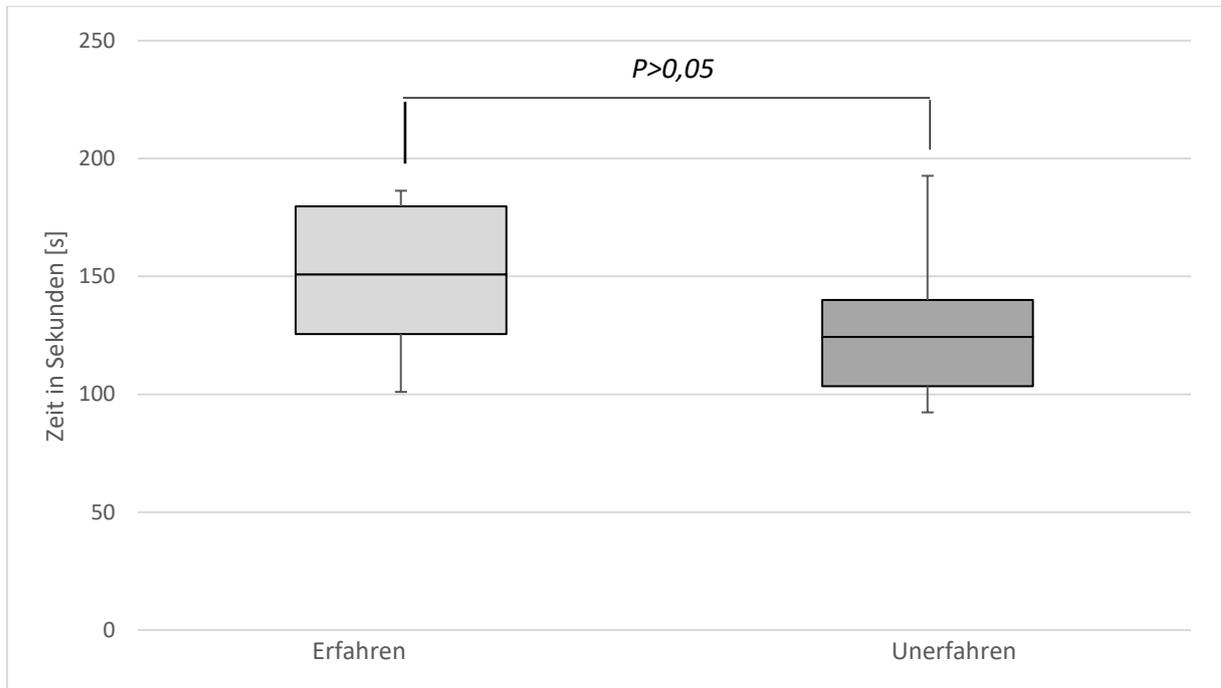


Abbildung 20: Boxplot-Diagramm der Mittelwerte aller 3 Versuche an der Station „Pick & Place“ nach Erfahrungskategorie dargestellt (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

3.1.2.2 Pick & Place – „Alte“ vs. „junge“ Gruppe

In Tabelle 6 und Tabelle 7 sind die Werte der Probanden für die Parcours-Station „Pick & Place“ in den Kategorien „alt“ und „jung“ unterteilt, separat dargestellt.

3.1.2.2.1 Alte Gruppe

Tabelle 6: Mittelwerte (in Sekunden [s]) aller Probanden der Kategorie "alt" an der Station „Pick & Place“. Mittelwert aller alten Probanden dargestellt in MW±SD (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

Versuchsperson Nr.	Mittelwerte für <i>Pick & Place</i>
2	181,0
3	101,0
4	162,0
6	139,7
7	186,3
10	113,3
14	129,7
MW±SD "alt"	144,7±32,9

3.1.2.2.2 Junge Gruppe

Tabelle 7: Mittelwerte (in Sekunden [s]) aller Probanden der Kategorie "jung" an der Station „Pick & Place“. Mittelwert aller jungen Probanden dargestellt in MW±SD (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

Versuchsperson Nr.	Mittelwerte für <i>Pick & Place</i>
1	127,0
5	144,3
8	97,3
9	92,3
11	179,3
12	121,7
13	192,7
MW±SD "jung"	136,4±38,4

3.1.2.2.3 Vergleich – Alt vs. Jung

Es konnte zwischen den Gruppen „Alt“ und „Jung“ kein signifikant unterschiedliches Ergebnis beobachtet werden. Zwar konnte die Gruppe der „jungen“ Probanden einen besseren Mittelwert erzielen, jedoch wurde innerhalb des Signifikanzniveaus ($p < 0,05$) keine Signifikanz ersichtlich ($p = 0,335$). Dieses Verhalten wird auch in der Abbildung 21 ersichtlich.

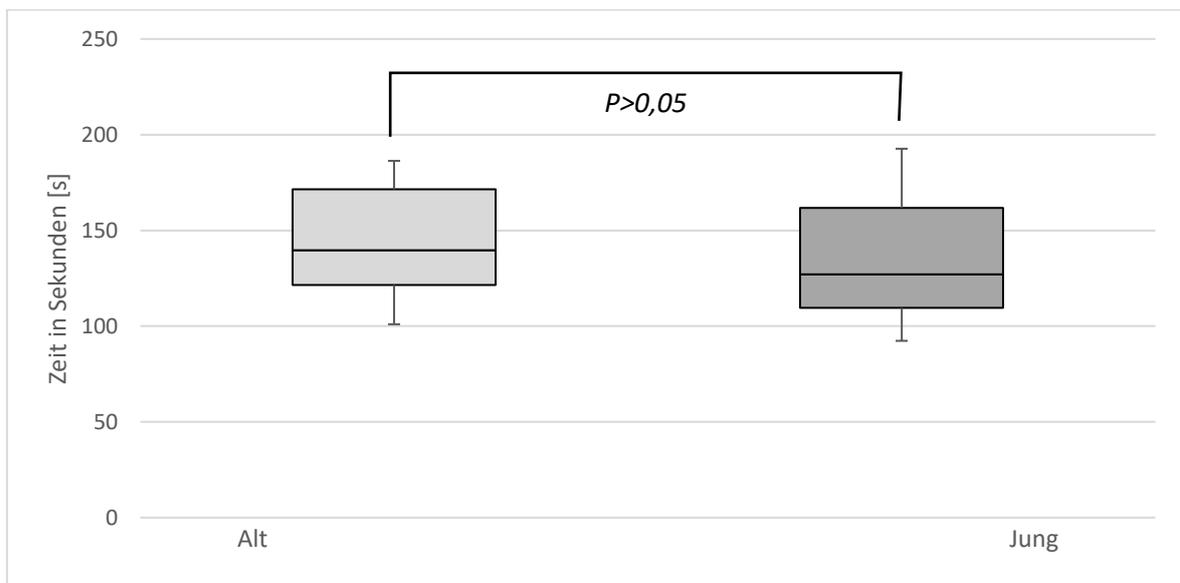


Abbildung 21: Boxplot-Diagramm der Mittelwerte aller 3 Versuche an der Station „Pick & Place“ nach Alterskategorie dargestellt (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

3.1.2.3 Pick & Place – Lerneffekt: Versuch 1 vs. Versuch 3

3.1.2.3.1 Lerneffekt nach Erfahrungskategorie

Anhand Abbildung 22 und Abbildung 24 wird ersichtlich, dass die erfahrenen Probanden sich im Verlauf der Versuche und speziell von Versuch 1 zu Versuch 3 verbessern, jedoch ist hierbei keine Signifikanz ($p = 0,219$) erkennbar. Die Messzeiten der unerfahrenen Probanden stiegen im Laufe der

Versuche, anhand Abbildung 23 sichtbar, an. Auch hierbei konnte jedoch keine Signifikanz ($p=0,265$) erkennbar werden.

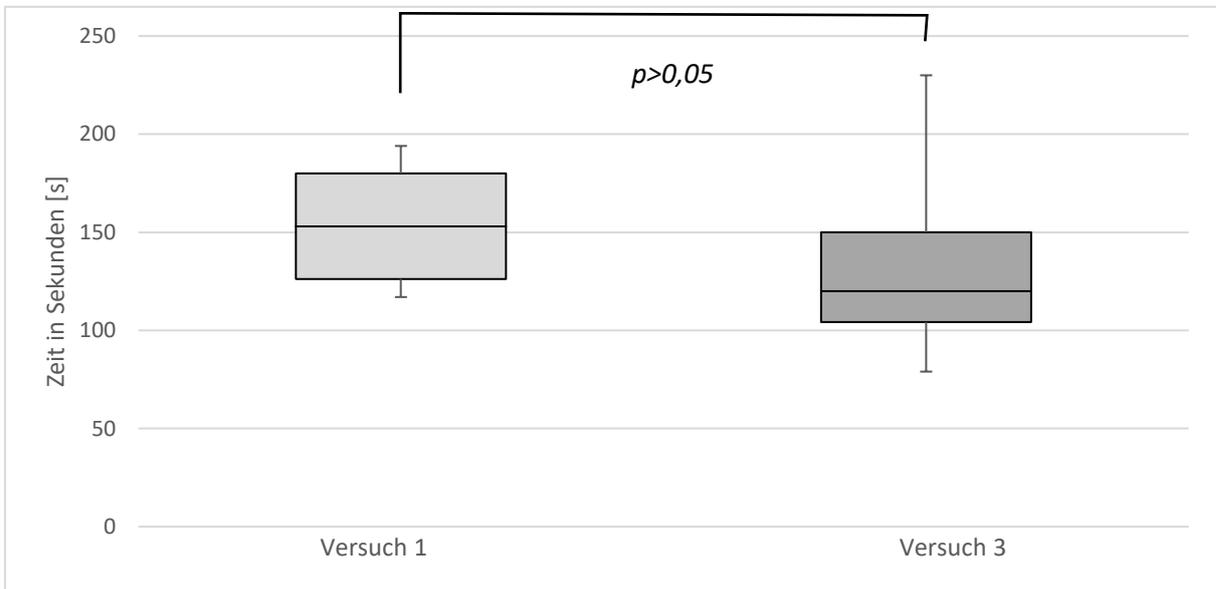


Abbildung 22: Boxplot-Diagramm der Mittelwerte des ersten Versuchs und der Mittelwerte des dritten Versuchs aller erfahrenen Probanden an der Station „Pick & Place“ (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

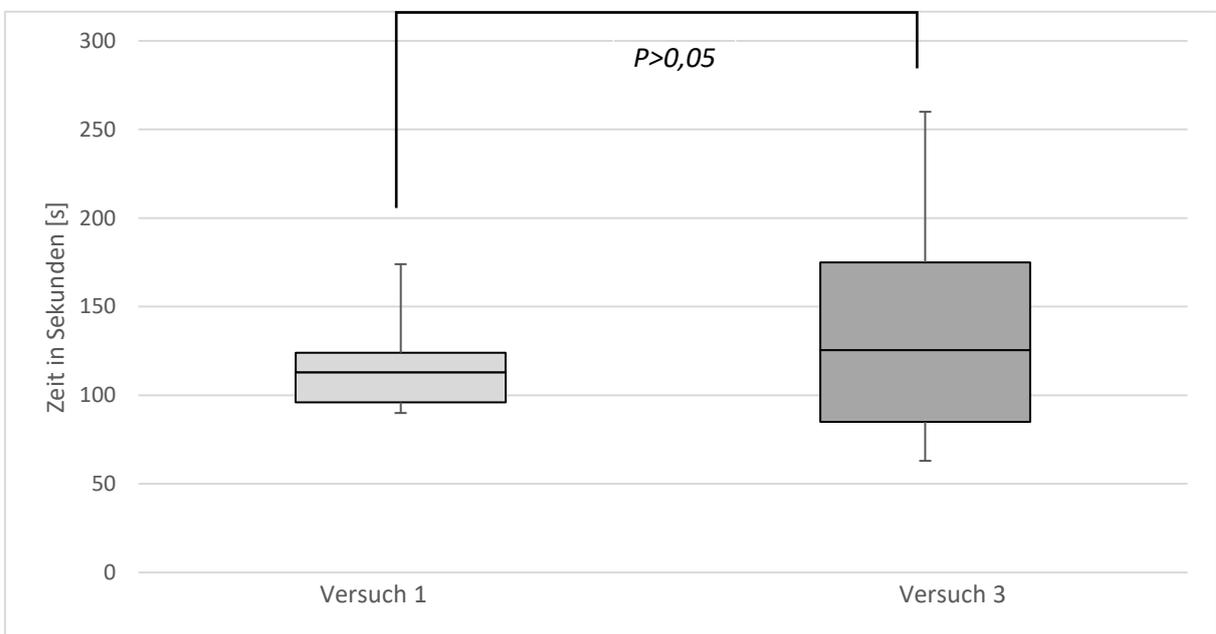


Abbildung 23: Boxplot-Diagramm der Mittelwerte des ersten Versuchs und der Mittelwerte des dritten Versuchs der unerfahrenen Probanden an der Station „Pick & Place“ (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

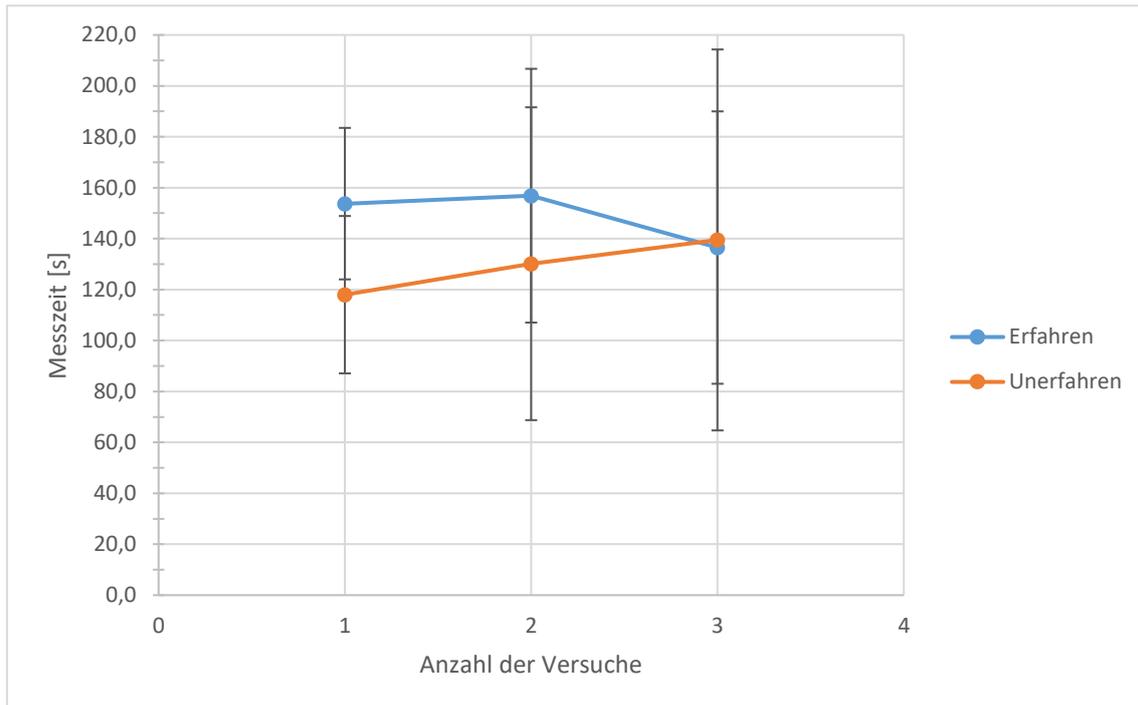


Abbildung 24: Darstellung der mittleren Messzeiten pro Versuch an der Station „Pick & Place“. Es wird hier zwischen erfahrenen und unerfahrenen Probanden unterschieden (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

3.1.2.3.2 Lerneffekt aller Probanden an der Station Pick & Place

Zwar konnte im Vergleich des Versuches 1 zu Versuch 3 ein besseres Durchschnittsergebnis in Versuch 3 erzielt werden (Versuch 1: 138,4s vs. Versuch 3: 137,8s), jedoch konnte dieser Wert innerhalb des Signifikanzniveaus ($p < 0,05$) nicht als signifikant gewertet werden (p -Wert: 0.335, Abbildung 26). Auch der Trend der 3 Versuche, sichtbar anhand Abbildung 25, konnte keine signifikante Tendenz zur Verbesserung des durchschnittlichen Wertes aufzeigen.

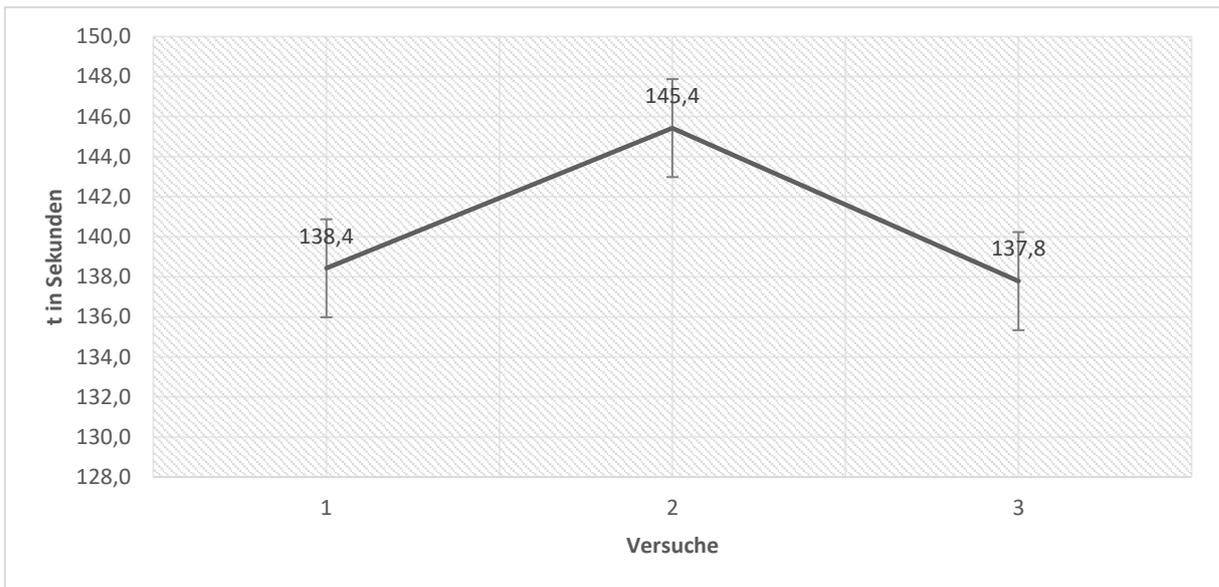


Abbildung 25: Darstellung der mittleren Messzeiten des gesamten Probandenkollektivs pro Versuch an der Station „Pick & Place“ (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

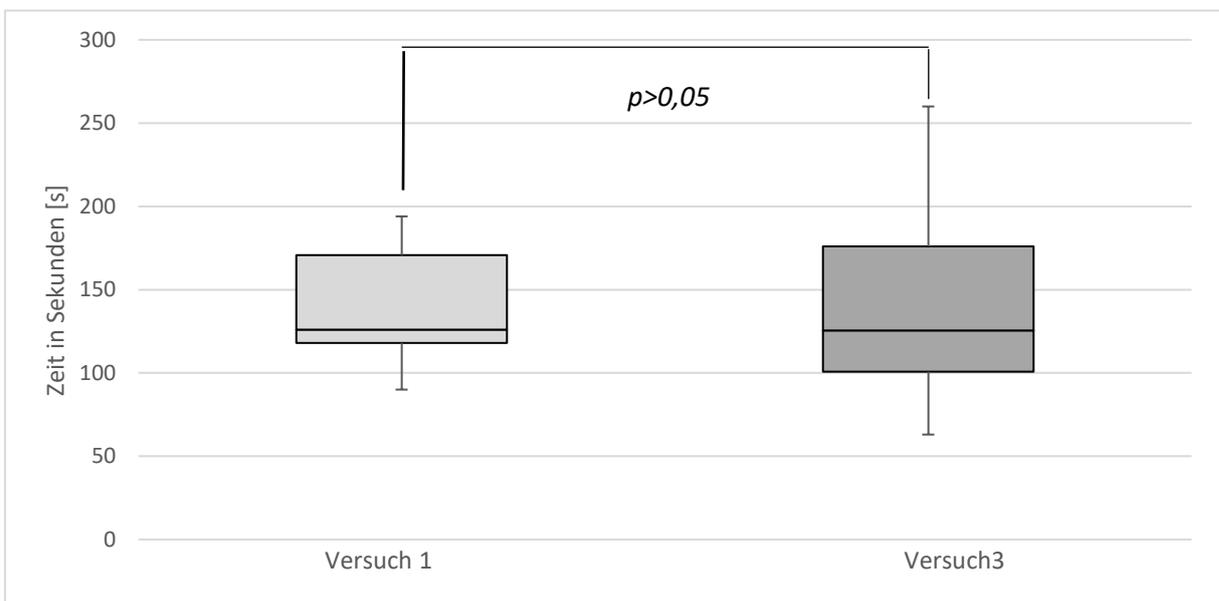


Abbildung 26: Boxplot-Diagramm der Mittelwerte des ersten Versuchs und der Mittelwerte des dritten Versuchs des gesamten Probandenkollektivs an der Station „Pick & Place“ (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

3.1.3 Station II – Asymmetrisches beidhändiges Arbeiten

In Tabelle 8 sind die Werte der jeweiligen Probanden für die Station 2, das asymmetrische beidhändige Arbeiten, aufgelistet. Im Folgenden sind die farblich-schraffierten Probanden den „erfahrenen“ Endoskopikern zuzurechnen während die unter „Versuchsperson Nr.“ weiß-schraffierte Probanden den „unerfahrenen“ Endoskopikern zuzurechnen sind.

Tabelle 8: Darstellung der Messzeiten (in Sekunden [s]) aller Probanden nach Versuch an der Station „Asymmetrisches beidhändiges Arbeiten“. Farbkodierung nach Erfahrungsgrad (Grau=erfahren; Weiß=unerfahren). Darstellung der Messzeiten nach Kategorie in MW \pm SD (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

Versuchsperson Nr.	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3
1	22	15	15
2	49	34	33
3	25	37	46
4	69	51	57
5	107	34	24
6	51	20	18
7	49	85	28
8	27	17	22
9	13	26	10
10	41	64	32
11	52	26	29
12	12	14	16
13	25	33	17
14	40	26	44
MW\pmSD „erfahren“	47,0\pm12,5	42,9\pm22,3	35,9\pm12,3
MW\pmSD „unerfahren“	34,3\pm36,1	23,2\pm9,1	17,3\pm5,0

3.1.3.1 Asymmetrisches beidhändiges Arbeiten – Erfahrene vs. Unerfahrene Gruppe

In den folgenden Tabellen sind die Werte der Probanden für die Parcours-Station „asymmetrisches beidhändiges Arbeiten“ in den Kategorien „Erfahren“ (Tabelle 9) und „Unerfahren“ (Tabelle 10) unterteilt, separat dargestellt.

3.1.3.1.1 Erfahrene Gruppe

Tabelle 9: Mittelwerte (in Sekunden [s]) aller Probanden der Kategorie "erfahren" an der Station „Asymmetrisches beidhändiges Arbeiten“. Mittelwert aller erfahrenen Probanden dargestellt in MW±SD (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

Versuchsperson Nr.	Mittelwerte für <i>Asymmetrisch beidhändiges Arbeiten</i>
2	38,7
3	36,0
4	59,0
6	29,7
7	54,0
10	45,7
11	35,7
14	36,7
MW±SD „erfahren“	41,9±10,1

3.1.3.1.2 Unerfahrene Gruppe

Tabelle 10: Mittelwerte (in Sekunden [s]) aller Probanden der Kategorie "unerfahren" an der Station „Asymmetrisches beidhändiges Arbeiten“. Mittelwert aller unerfahrenen Probanden dargestellt in MW±SD (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

Versuchsperson Nr.	Mittelwerte für <i>Asymmetrisch beidhändiges Arbeiten</i>
1	17,3
5	55,0
8	22,0
9	16,3
12	14,0
13	25,0
MW±SD „unerfahren“	24,9±15,3

3.1.3.1.3 Vergleich – Erfahren vs. Unerfahren

Es wurden die Mittelwerte aus allen 3 Versuchen der „unerfahrenen“ Gruppe mit den erreichten Mittelwerten aller 3 Versuche der „erfahrenen“ Gruppe verglichen.

Die erfahrenen Probanden erzielten einen Mittelwert von $41,9s \pm 10,1s$, während die unerfahrenen Probanden einen Mittelwert von $24,9 \pm 15,3s$ erreichten.

Das Ergebnis der unerfahrenen Probanden war hiermit signifikant besser als das der erfahrenen Probandengruppe ($p=0,0014$). Das Verhalten der beiden Probandengruppen zueinander wird in Abbildung 27 aufgezeigt.

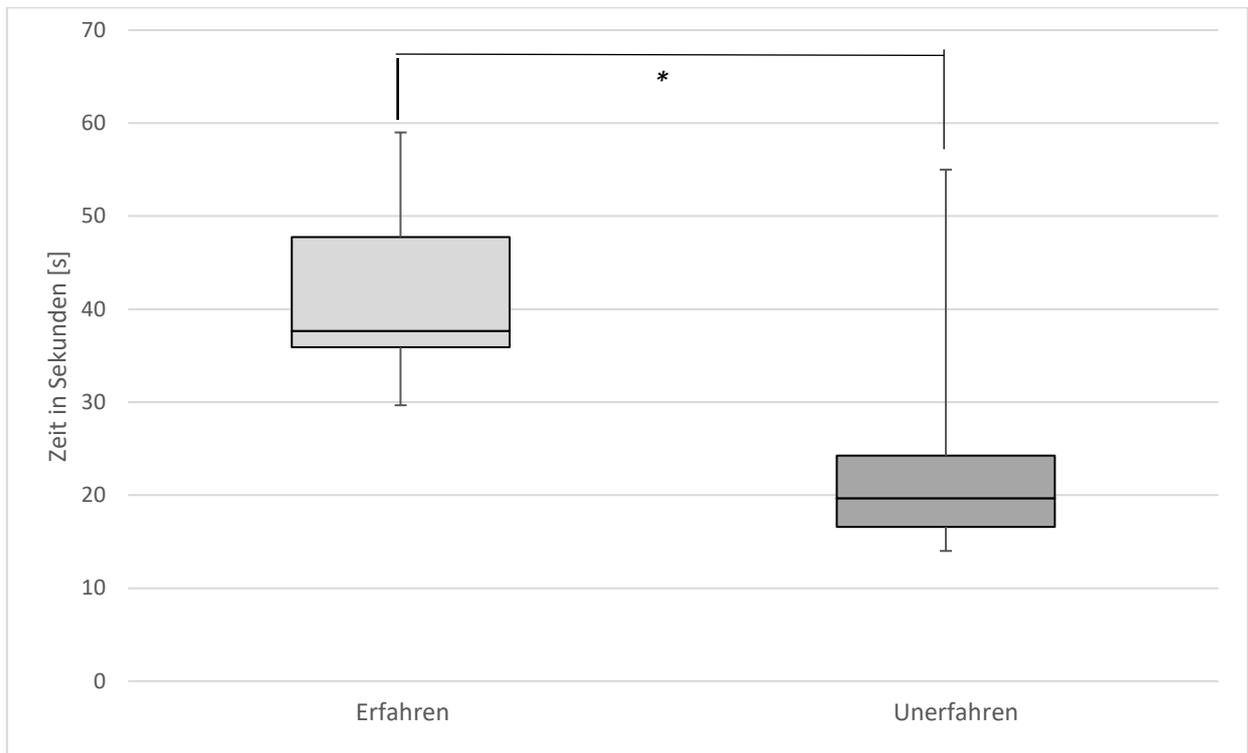


Abbildung 27: Boxplot-Diagramm der Mittelwerte aller 3 Versuche an der Station „Beidhändiges asymmetrisches Arbeiten“ nach Erfahrungskategorie (* für $p < 0,05$) (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

3.1.3.2 Asymmetrisches beidhändiges Arbeiten – Alte vs. Junge Gruppe

In Tabelle 11 und Tabelle 12 sind die Werte der Probanden für die Parcours-Station „asymmetrisches beidhändiges Arbeiten“ in dieser Kategorie nach Lebensalter, in „alt“ und „jung“ unterteilt, dargestellt.

3.1.3.2.1 Alte Gruppe

Tabelle 11: Mittelwerte (in Sekunden [s]) aller Probanden der Kategorie "alt" an der Station „Asymmetrisches beidhändiges Arbeiten“. Mittelwert aller alten Probanden dargestellt in MW±SD (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

Versuchsperson Nr.	Mittelwerte für <i>Asymmetrisch beidhändiges Arbeiten</i>
2	38,7
3	36,0
4	59,0
6	29,7
7	54,0
10	45,7
14	36,7
MW±SD „alt“	42,8±10,6

3.1.3.2.2 Junge Gruppe

Tabelle 12: Mittelwerte (in Sekunden [s]) aller Probanden der Kategorie "jung" an der Station „Asymmetrisches beidhändiges Arbeiten“. Mittelwert aller jungen Probanden dargestellt in MW±SD (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

Versuchsperson Nr.	Mittelwerte für <i>Asymmetrisch beidhändiges Arbeiten</i>
1	17,3
5	55,0
8	22,0
9	16,3
11	35,7
12	14,0
13	25,0
MW±SD „jung“	26,5±14,5

3.1.3.2.3 Vergleich - Alt vs. Jung

Im Mittel konnte die „*alte*“ Gruppe einen Wert von $42,8s \pm 10,6$ aufweisen wobei die Gruppe der „*jungen*“ Probanden einen Wert von $26,5s \pm 14,5$ erreichte. Mithilfe des T-Tests konnte in der Kategorie „Alter“ hiermit ein signifikant ($p=0,017$) besseres Ergebnis der jüngeren Probandengruppe erzielt werden. Dieses Verhalten kann auch anhand Abbildung 28 beobachtet werden.

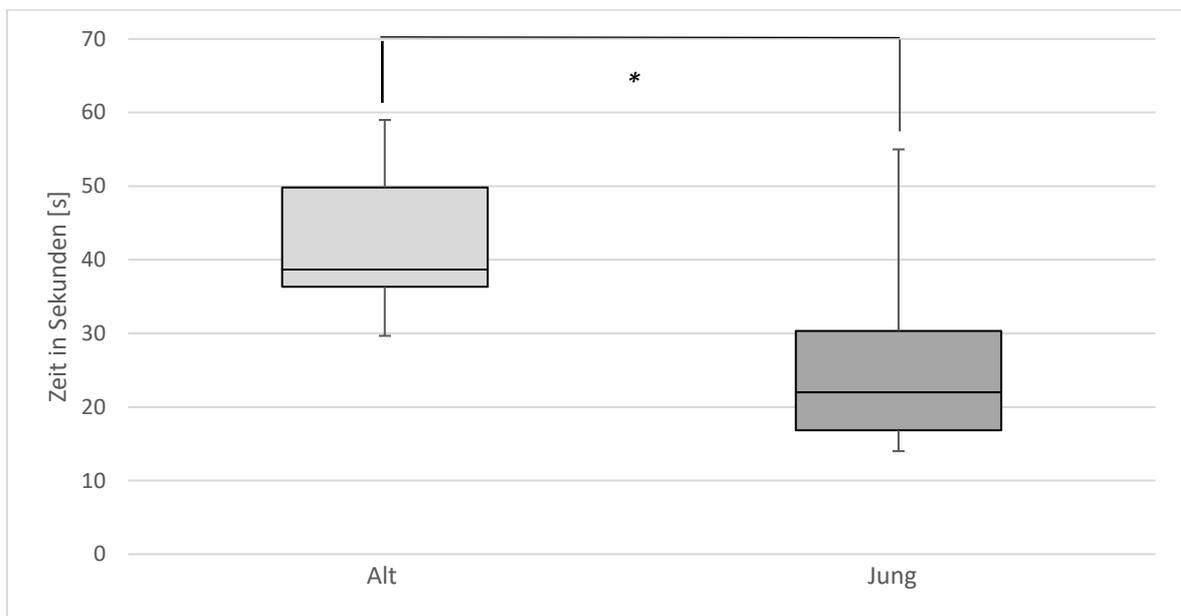


Abbildung 28: Boxplot-Diagramm der Mittelwerte aller 3 Versuche an der Station „Asymmetrisches beidhändiges Arbeiten“ nach Alterskategorie dargestellt (* für $p < 0,05$) (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

3.1.3.3 Asymmetrisches beidhändiges Arbeiten – Lerneffekt: Versuch 1 vs. Versuch 3

3.1.3.3.1 Lerneffekt nach Erfahrungskategorie

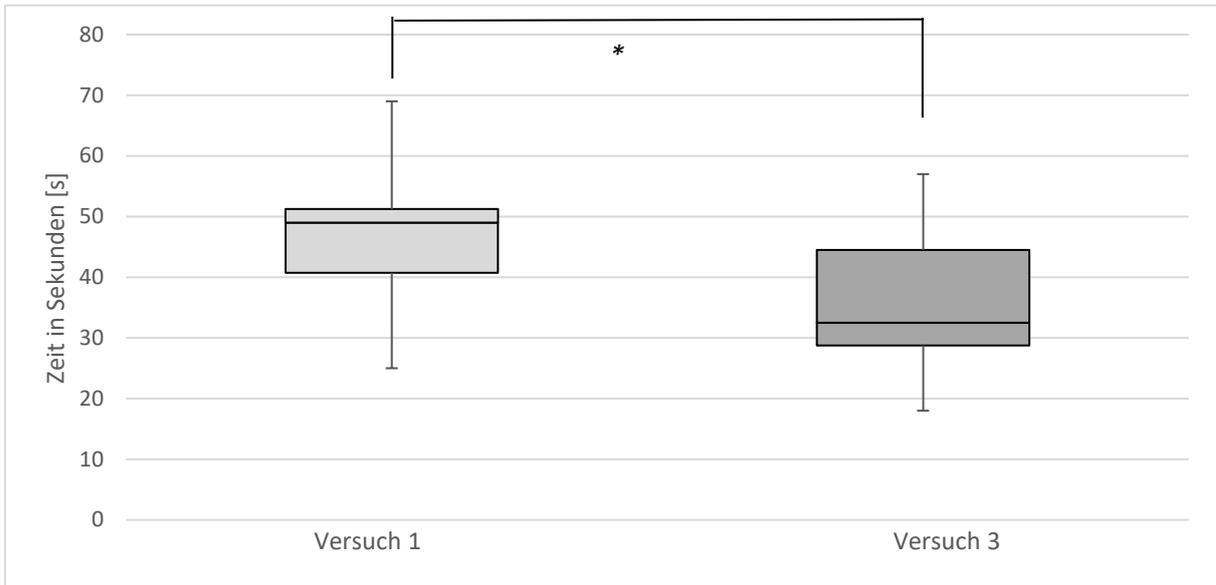


Abbildung 29: Boxplot-Diagramm der Mittelwerte des ersten Versuchs und der Mittelwerte des dritten Versuchs aller erfahrenen Probanden an der Station „Asymmetrisches beidhändiges Arbeiten“ (* für $p < 0,05$) (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

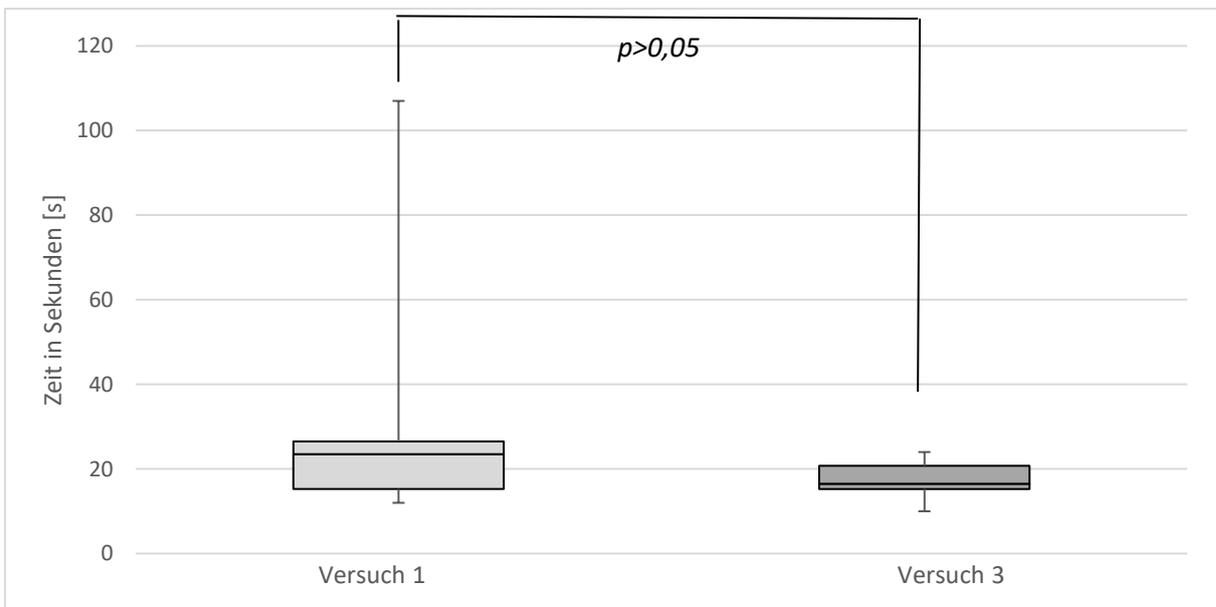


Abbildung 30: Boxplot-Diagramm der Mittelwerte des ersten Versuchs und der Mittelwerte des dritten Versuchs aller unerfahrenen Probanden an der Station „Asymmetrisches beidhändiges Arbeiten“ (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

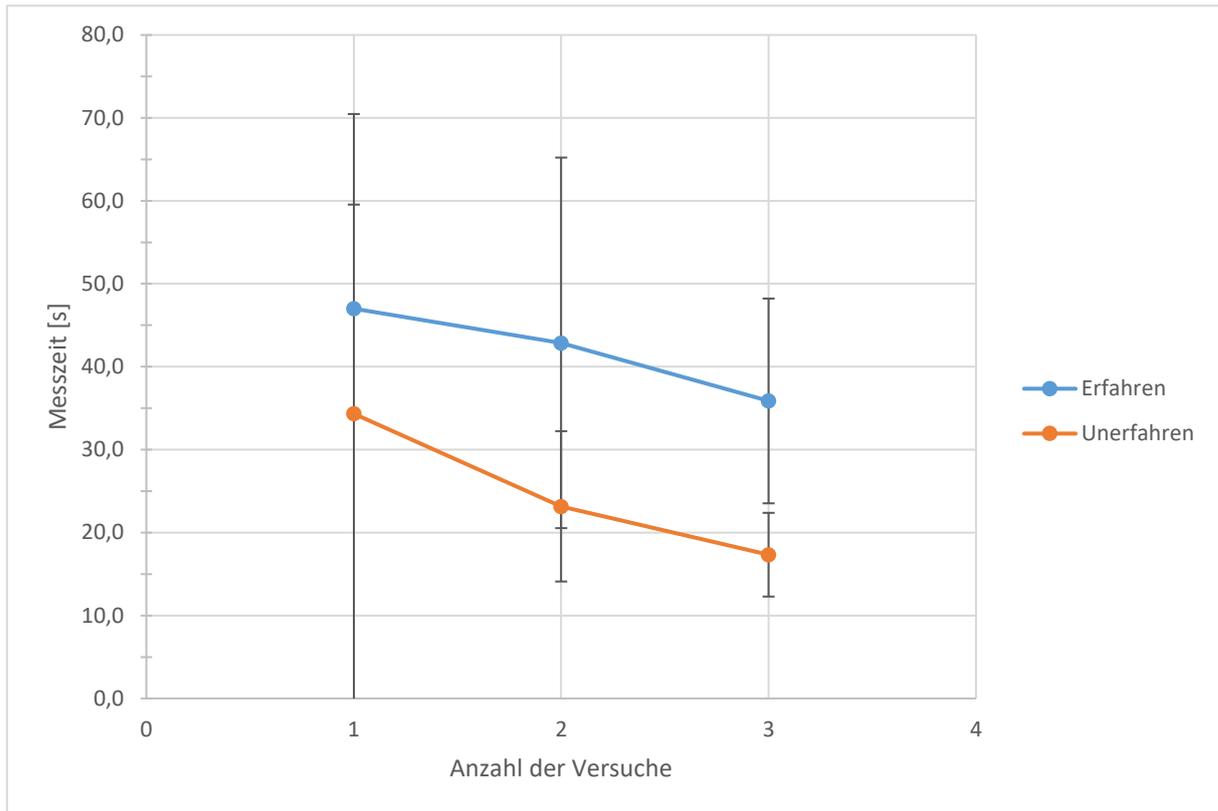


Abbildung 31: Darstellung der mittleren Messzeiten pro Versuch an der Station „Asymmetrisches beidhändiges Arbeiten“. Es wird hier zwischen erfahrenen und unerfahrenen Probanden unterschieden (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

Anhand Abbildung 29, Abbildung 30 und Abbildung 31 wird aufgezeigt, dass sowohl die erfahrene Gruppe als auch die unerfahrene Gruppe im Verlauf der 3 Versuche an dieser Station eine Verbesserung der Messzeiten erreichen. Bei den erfahrenen Probanden ist die Verbesserung zwischen Versuch 1 und Versuch 3 signifikant ($p=0,048$), wobei keine Signifikanz ($p=0,14$) bei den Messzeiten der unerfahrenen Probanden bewiesen werden konnte.

3.1.3.3.2 Lerneffekt aller Probanden an der Station Asymmetrisches beidhändiges Arbeiten

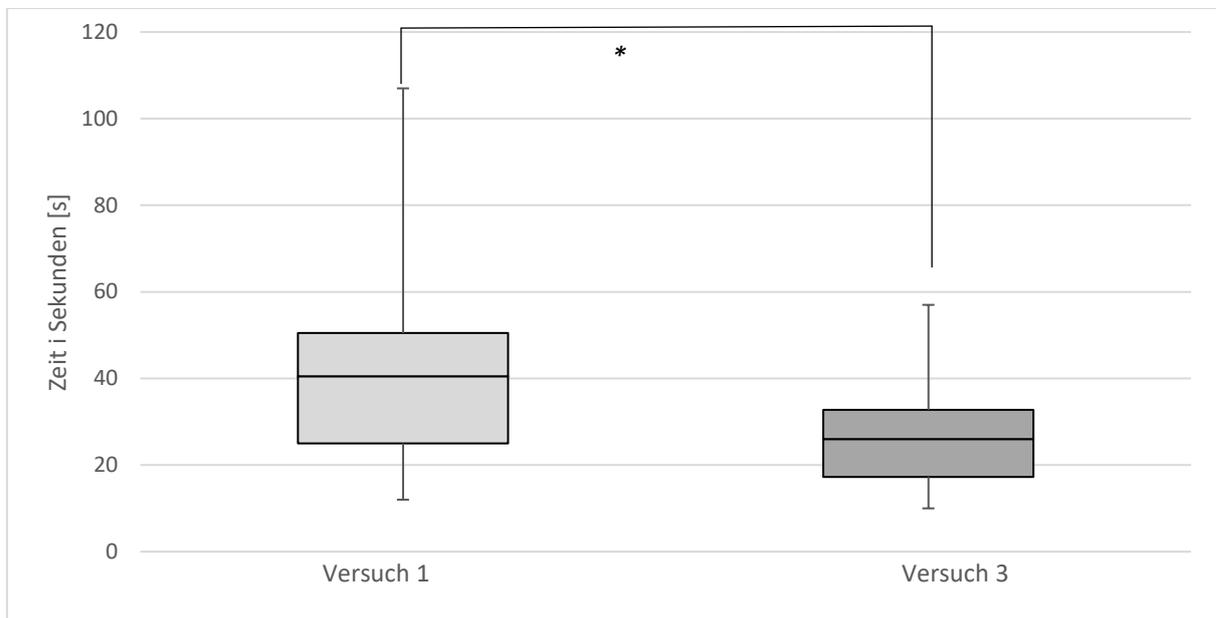


Abbildung 32: Boxplot-Diagramm der Mittelwerte des ersten Versuchs und der Mittelwerte des dritten Versuchs des gesamten Probandenkollektivs an der Station „Asymmetrisches beidhändiges Arbeiten“ (* für $p < 0,05$) (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

Im Vergleich der Versuche 1 und 3 des „asymmetrisch beidhändigem Arbeiten“ wurde in Versuch 1 ein Mittelwert von $41,6s \pm 25,1$ erzielt, unterdessen konnte in Versuch 3 ein mittleres Ergebnis von $27,9s \pm 13,5$ aufgezeichnet werden. Dadurch ist innerhalb dieser beiden Versuche ein signifikant ($p=0,026$) verbessertes Ergebnis von Versuch 1 zu Versuch 3 beobachtet worden, wie in Abbildung 32 ersichtlich wird. Ebenfalls wird diese Verbesserung durch den Trend innerhalb der 3 Versuche, welcher in Abbildung 33 veranschaulicht wird, bestätigt.

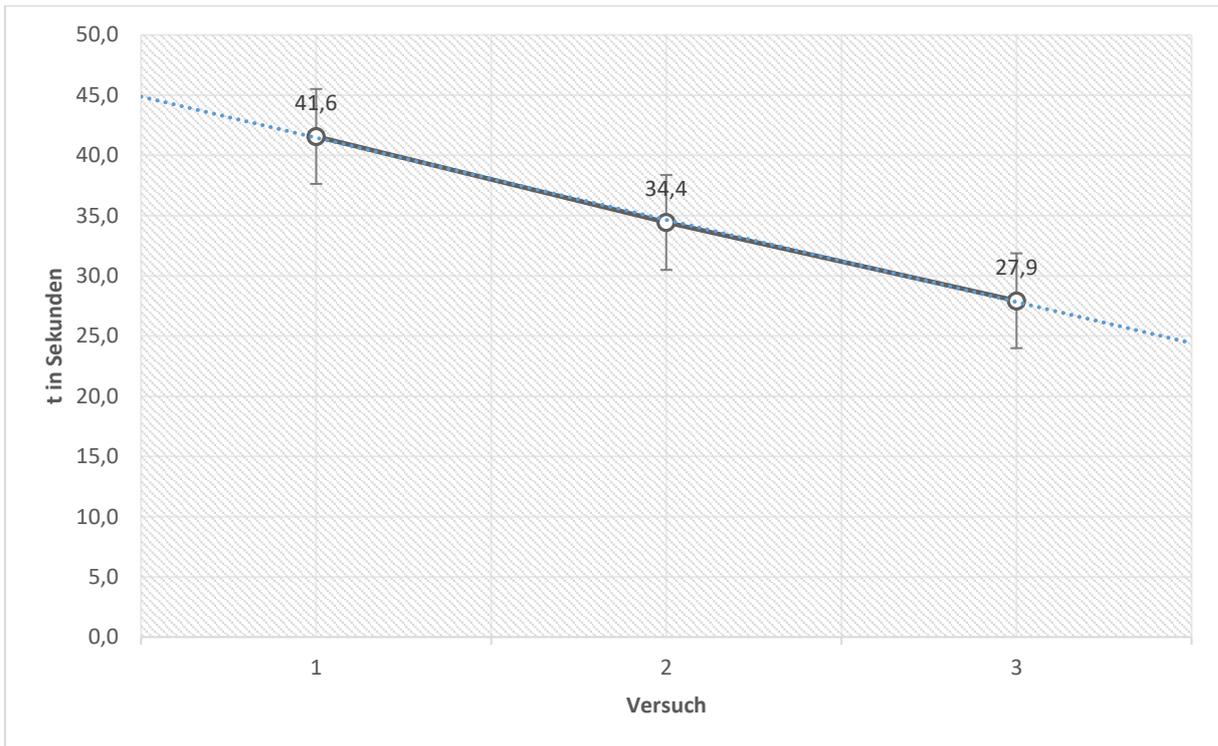


Abbildung 33: Darstellung der mittleren Messzeiten des gesamten Probandenkollektivs pro Versuch an der Station „Asymmetrisches beidhändiges Arbeiten“ (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

3.1.4 Station III – Simuliertes Koagulieren

In Tabelle 13 sind die Ergebnisse der jeweiligen Probanden für die Station 3, das „simulierte Koagulieren“, aufgelistet. Dabei sind die farbig-schraffierten Probanden den „erfahrenen“ Endoskopikern zuzurechnen, während die unter „Versuchsperson Nr.“ weiß-schraffierten Probanden den „unerfahrenen“ Endoskopikern zuzurechnen sind.

Tabelle 13: Darstellung der Messzeiten (in Sekunden [s]) aller Probanden nach Versuch an der Station „Simuliertes Koagulieren“. Farbkodierung nach Erfahrungsgrad (Grau=erfahren; Weiß=unerfahren). Darstellung der Messzeiten nach Kategorie in MW±SD (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

Versuchsperson Nr.	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3
1	20	22	23
2	41	32	26
3	53	28	27
4	50	39	52
5	30	36	32
6	44	27	30
7	40	35	28
8	19	18	17
9	15	16	15
10	48	31	29
11	29	29	21
12	18	11	13
13	34	33	30
14	41	32	31
MW±SD „erfahren“	43,3±7,4	31,6±3,9	30,5±9,2
MW±SD „unerfahren“	22,7±7,5	22,7±9,9	21,7±8,0

3.1.4.1 Simuliertes Koagulieren – Erfahrene vs. Unerfahrene Gruppe

In Tabelle 14 und Tabelle 15 sind die Werte der Probanden für die Parcours-Station „simuliertes Koagulieren“ in der Kategorie Endoskopieerfahrung, in „erfahren“ und „unerfahren“ unterteilt, separat dargestellt.

3.1.4.1.1 Erfahrene Gruppe

Tabelle 14: Mittelwerte (in Sekunden [s]) aller Probanden der Kategorie "erfahren" an der Station „Simuliertes Koagulieren“. Mittelwert aller erfahrenen Probanden dargestellt in MW±SD (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

Versuchsperson Nr.	Mittelwerte für <i>Simuliertes Koagulieren</i>
2	33,0
3	36,0
4	47,0
6	33,7
7	34,3
10	36,0
11	26,3
14	34,7
MW±SD „erfahren“	35,1±5,7

3.1.4.1.2 Unerfahrene Gruppe

Tabelle 15: Mittelwerte (in Sekunden [s]) aller Probanden der Kategorie "unerfahren" an der Station „Simuliertes Koagulieren“. Mittelwert aller unerfahrenen Probanden dargestellt in MW±SD (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

Versuchsperson Nr.	Mittelwerte für <i>Simuliertes Koagulieren</i>
1	21,7
5	32,7
8	18,0
9	15,3
12	14,0
13	32,3
MW±SD „unerfahren“	22,3±8,3

3.1.4.1.3 Vergleich – erfahren vs. Unerfahren

Bei der letzten Übung, dem „simulierten Koagulieren“, wurden die Mittelwerte der 3 Versuche aller Probanden der „unerfahrenen“ Gruppe mit den Mittelwerten der 3 Versuche aller Probanden der „erfahrenen“ Gruppe verglichen.

Die „erfahrene“ Gruppe konnte hierbei einen Mittelwert von $35,1s \pm 5,7$ erreichen, während die „unerfahrene“ Gruppe diesen Versuch mit einem Mittelwert von $22,3s \pm 8,3$ abschloss.

Es konnte eine signifikant ($p=0,002$) bessere Messzeit durch die „unerfahrenen“ Probanden im Vergleich zu der Gruppe der „erfahrenen“ Probanden erzielt werden. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in Abbildung 34 wieder.

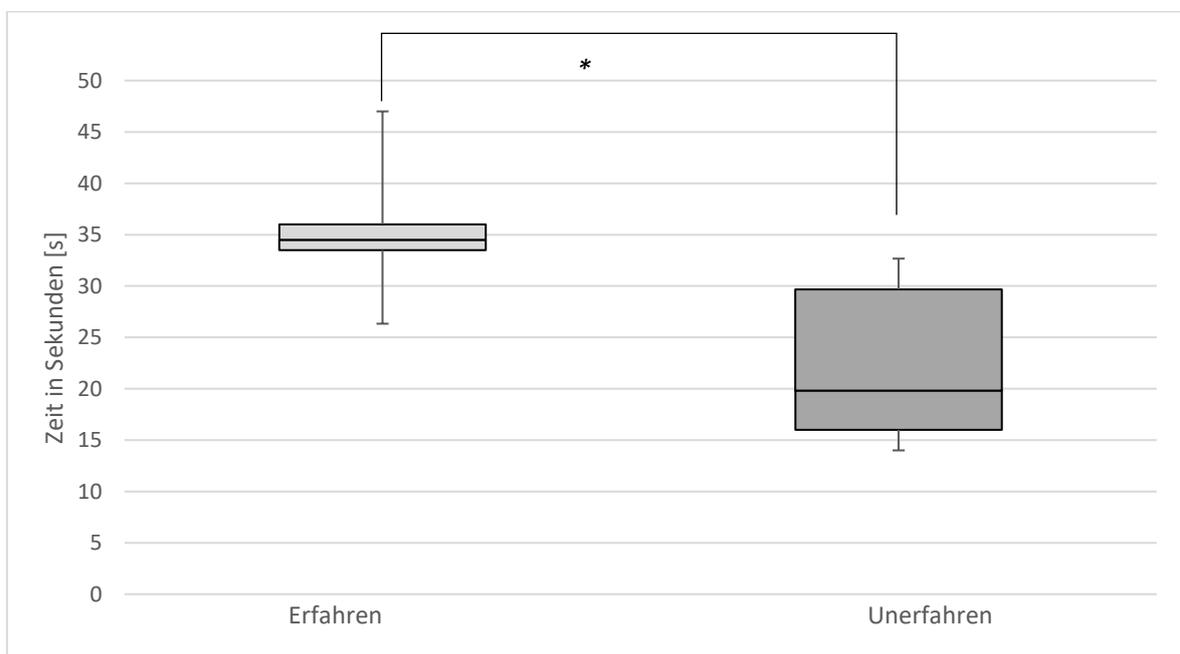


Abbildung 34: Boxplot-Diagramm der Mittelwerte aller 3 Versuche an der Station „Simuliertes Koagulieren“ nach Erfahrungskategorie dargestellt (* für $p < 0,05$) (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

3.1.4.2 Simuliertes Koagulieren – Alte vs. Junge Gruppe

In Tabelle 16 und Tabelle 17 sind die Werte der Probanden für die Parcours-Station „asymmetrisches beidhändiges Arbeiten“ in der Kategorie Lebensalter, unterteilt in „alt“ und „jung“, separat dargestellt.

3.1.4.2.1 Alte Gruppe

Tabelle 16: Mittelwerte (in Sekunden [s]) aller Probanden der Kategorie "alt" an der Station „Simuliertes Koagulieren“. Mittelwert aller alten Probanden dargestellt in MW±SD (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

Versuchsperson Nr.	Mittelwerte für <i>Simuliertes Koagulieren</i>
2	33,0
3	36,0
4	47,0
6	33,7
7	34,3
10	36,0
14	34,7
MW±SD „alt“	36,4±4,8

3.1.4.2.2 Junge Gruppe

Tabelle 17: Mittelwert (in Sekunden [s]) aller Probanden der Kategorie "jung" an der Station „Simuliertes Koagulieren“. Mittelwert aller jungen Probanden dargestellt in MW±SD (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

Versuchsperson Nr.	Mittelwerte für <i>Simuliertes Koagulieren</i>
1	21,7
5	32,7
8	18,0
9	15,3
11	26,3
12	14,0
13	32,3
MW±SD „jung“	22,9±7,7

3.1.4.2.3 Vergleich - Alt vs. Jung

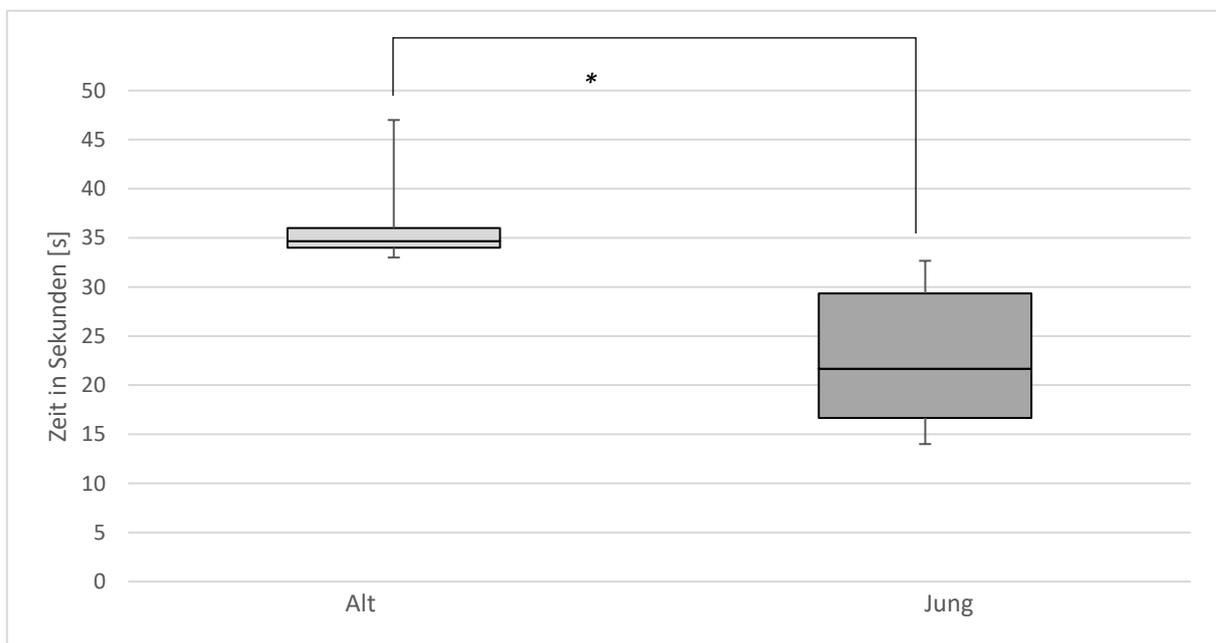


Abbildung 35: Boxplot-Diagramm der Mittelwerte aller 3 Versuche an der Station „Simuliertes Koagulieren“ nach Alterskategorie dargestellt (* für $p < 0,05$) (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

An der dritten Station, dem „simulierten Koagulieren“, konnte in der Kategorie *Lebensalter* ein signifikant ($p=0,001$) besseres Durchschnittsergebnis („alte“ Gruppe: $36,4s\pm 4,8$ vs. „junge“ Gruppe: $22,9s\pm 7,7$) der jüngeren Probanden erzielt werden. Dieses Ergebnis wird in Abbildung 35 veranschaulicht.

3.1.4.3 Simuliertes Koagulieren–Lerneffekt: Versuch 1 vs. Versuch 3

3.1.4.3.1 Lerneffekt nach Erfahrungsgrad

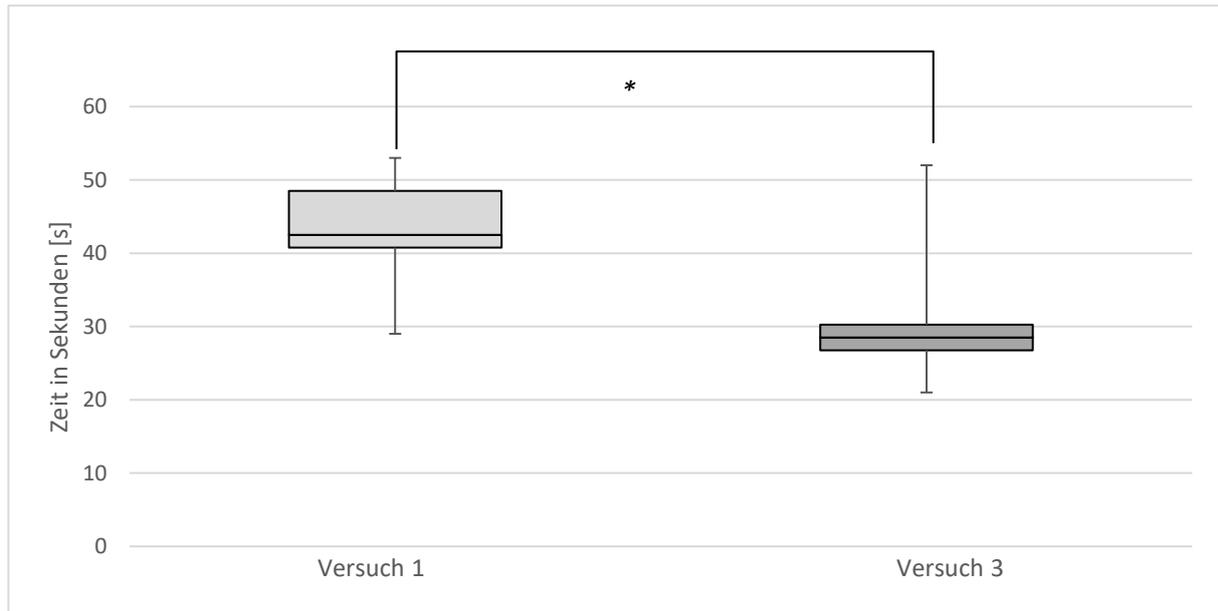


Abbildung 36: Boxplot-Diagramm der Mittelwerte des ersten Versuchs und der Mittelwerte des dritten Versuchs aller erfahrenen Probanden an der Station „Simuliertes Koagulieren“ (* für $p < 0,05$) (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

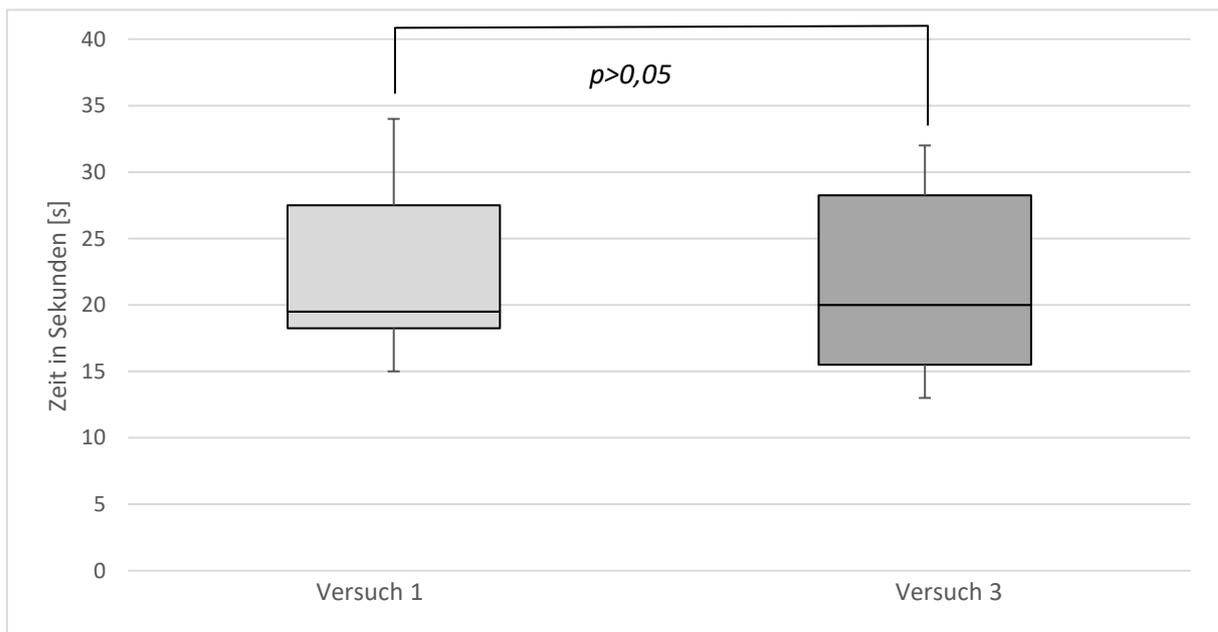


Abbildung 37: Boxplot-Diagramm der Mittelwerte des ersten Versuchs und der Mittelwerte des dritten Versuchs aller unerfahrenen Probanden an der Station „Simuliertes Koagulieren“ (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

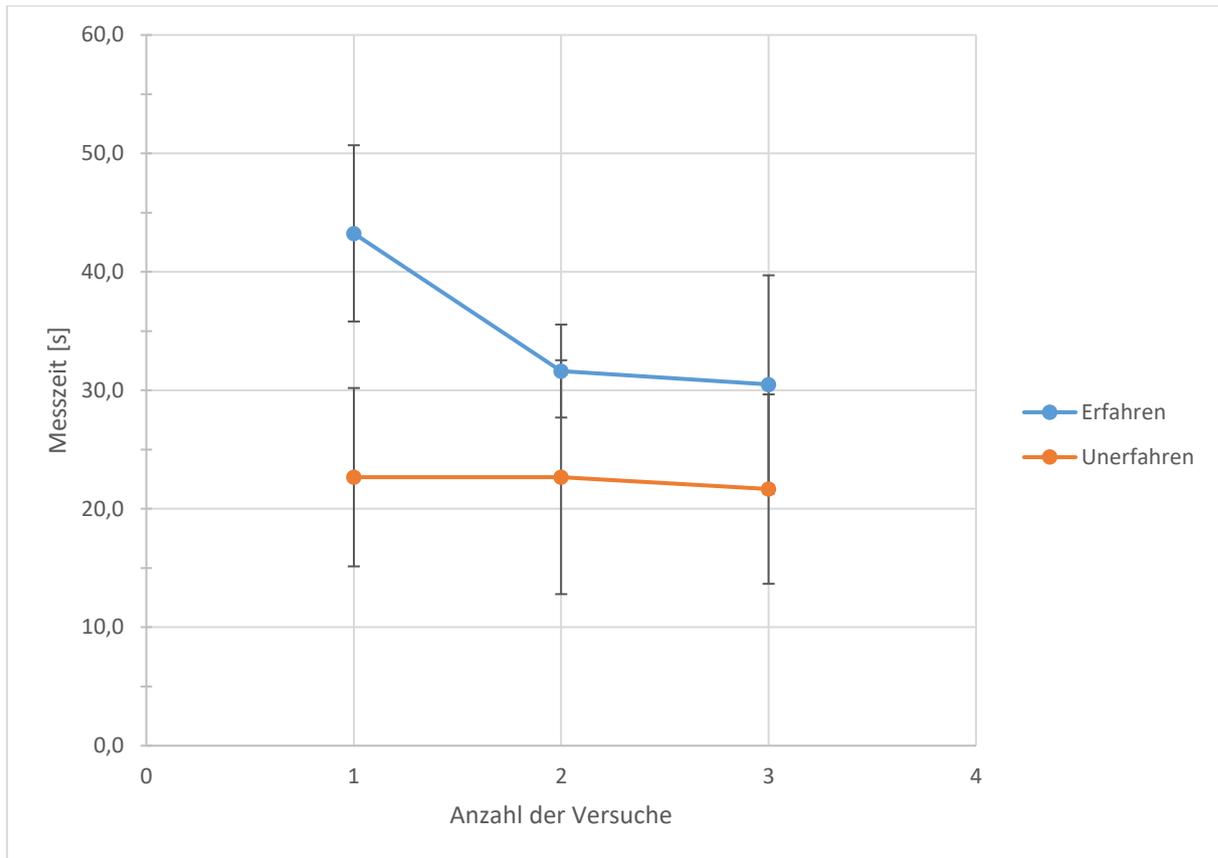


Abbildung 38: Darstellung der mittleren Messzeiten pro Versuch an der Station „Simuliertes Koagulieren“. Es wird hier zwischen erfahrenen und unerfahrenen Probanden unterschieden (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

Anhand Abbildung 36, Abbildung 37 und Abbildung 38 wird aufgezeigt, dass sowohl die erfahrene Gruppe als auch die unerfahrene Gruppe im Verlauf der 3 Versuche an dieser Station eine Verbesserung Ihrer Messzeiten erreicht. Bei den erfahrenen Probanden ist die Verbesserung zwischen Versuch 1 und Versuch 3 signifikant ($p=0,002$), wobei bei den Messzeiten der unerfahrenen Probanden keine Signifikanz ($p=0,414$) bewiesen werden konnte.

3.1.4.3.2 Lerneffekt aller Probanden an der Station simuliertes Koagulieren

Der Lerneffekt, welcher durch den Vergleich von Versuch 1 ($\bar{x} 34,4s \pm 12,8$) und Versuch 3 ($\bar{x} 26,7s \pm 9,5$) untersucht wurde, konnte durch ein signifikant ($p=0,002$) besseres Ergebnis in Versuch 3 des „simulierten Koagulierens“,

bewiesen werden. In Abbildung 39 wird der Unterschied veranschaulicht. Ebenfalls ein Trend, innerhalb aller 3 Versuche, ist in Abbildung 40 ersichtlich.

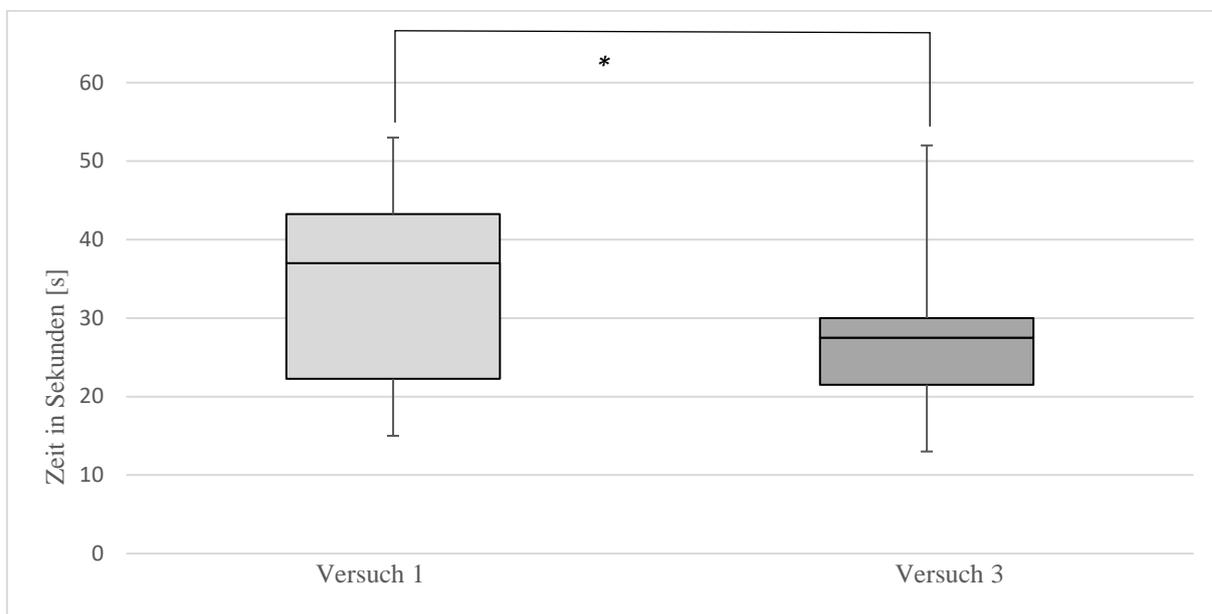


Abbildung 39: Boxplot-Diagramm der Mittelwerte des ersten Versuchs und der Mittelwerte des dritten Versuchs des gesamten Probandenkollektivs an der Station „Simuliertes Koagulieren“ (* für $p < 0,05$) (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

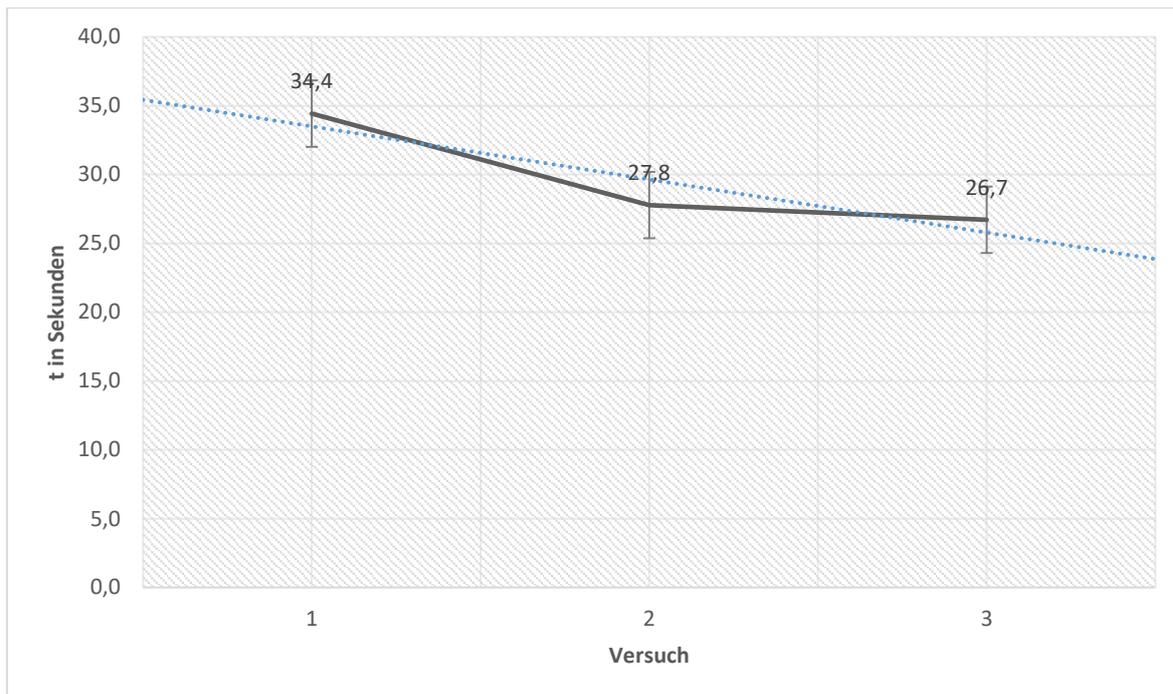


Abbildung 40: Darstellung der mittleren Messzeiten des gesamten Probandenkollektivs pro Versuch an der Station „Simuliertes Koagulieren“ (Universitätsklinikum Ulm, 25.08.2015).

3.2 Ergebnisse des Tiermodells

Die für den Tierversuch verwendeten Tiere waren 3-4 Monate alte Schweine der Gattung *Sus scrofa domestica*. Es handelte sich hierbei, wie bereits beschreiben, um landwirtschaftliche Nutztiere. Insgesamt wurden 12 Resektionen ($n=12$) an 6 Tieren realisiert. Von den 12 Resektionen wurden 6 am Magen der Schweine durchgeführt. Von diesen 6 Eingriffen wurden wiederum jeweils 3 mit der konventionellen ESD-Methode und 3 mit der Overtube-System-assistierten Methode durchgeführt. Weitere 6 Eingriffe erfolgten an dem Rektum der Schweine. Auch hier wurden jeweils 3 Eingriffe nach der konventionellen ESD-Methode sowie 3 Eingriffe nach der Overtube-System-assistierten Methode realisiert.

Das Gewicht der Versuchstiere betrug im Mittel $68.67\text{kg}\pm 3.89$. Die Resektionszeit variierte zwischen 9 Minuten und 66 Minuten ($\bar{\text{Ø}} 19.67\text{min}\pm 16.19$). Die Größe der Resektate variierte wiederum zwischen 0.87cm^2 und 24.81cm^2 ($\bar{\text{Ø}} 6.24\text{cm}^2\pm 6.35$). Bei dem Verhältnis von Resektionsfläche zu Zeit konnten Streuungen zwischen $0.09\text{cm}^2/\text{min}$ und $0.74\text{cm}^2/\text{min}$ festgestellt werden. Der Durchschnitt aller Eingriffe bei der Resektionsfläche pro Zeit lag bei $0.33\text{cm}^2/\text{min}\pm 0.22$. Die gesammelten Daten sind in Tabelle 18 vervollständigt dargestellt.

Tabelle 18: Darstellung aller 12 Eingriffe am Tiermodell. Die Eingriffe sind unterteilt nach Ort des Eingriffs, Gewicht des Tieres (in kg), Resektionszeit (in min), Größe des Resektats (in cm²), Resektionsfläche pro Zeit (in cm²/min) und eventuelle Komplikationen (Universitätsklinikum Ulm, 26.05.2015).

Eingriff Nr.	ESD-Methode	Ort	Gewicht Tier (kg)	Resektion Zeit (min)	Resektat Größe (cm²)	Fläche/Zeit (cm²/min)	Komplikationen
1	Overtube	Magen	70	14	4,54	0,32	Keine
2	Overtube	Magen	69	16	2,41	0,15	Keine
3	Konventionell	Magen	69	16	2,16	0,14	Blutung und Perforation
4	Konventionell	Rektum	69	10	0,87	0,09	Keine
5	Konventionell	Magen	57	66	24,81	0,38	Keine
6	Overtube	Magen	68	14	8,38	0,60	Keine
7	Overtube	Rektum	70	16	3,76	0,24	Keine
8	Konventionell	Magen	68	36	8,62	0,24	Keine
9	Konventionell	Rektum	70	12	3,52	0,29	Keine
10	Overtube	Rektum	70	9	6,65	0,74	Keine
11	Overtube	Rektum	72	10	6,38	0,64	Keine
12	Konventionell	Rektum	72	17	2,79	0,16	Keine

3.2.1 Eingriffe am Magen: Konventionelle ESD vs. Overtube-assistierte ESD

Im Folgenden sind die Ergebnisse der ESD-Eingriffe am Magen der Schweine dargestellt wobei diese in konventionelle (s. Tabelle 19) und Overtube-assistierte Methode (s. Tabelle 20) unterteilt sind.

3.2.1.1 Konventionelle ESD

Tabelle 19: Darstellung aller Eingriffe am Magen der Schweine mit der konventionellen endoskopischen submukosalen Dissektions-Methode. Die Eingriffe sind unterteilt nach Ort des Eingriffs, Gewicht des Tieres (in kg), Resektionszeit (in min), Größe des Resektats (in cm²), Resektionsfläche pro Zeit (in cm²/min) und eventuelle Komplikationen (Universitätsklinikum Ulm, 26.05.2015).

ESD-Methode	Ort	Gewicht Tier (kg)	Resektion Zeit (min)	Resektat Größe (cm ²)	Resektion Fläche/Zeit - Verhältnis (cm ² /min)	Komplikationen
Konventionell	Magen	69,00	16,00	2,16	0,14	Signifikante Blutung und Perforation
Konventionell	Magen	57,00	66,00	24,81	0,38	Keine
Konventionell	Magen	68,00	36,00	8,62	0,24	Keine
MW±SD		64,67±6,66	39,33±25,17	11,86±11,67	0,25±0,12	

3.2.1.2 Overtube-assistierte ESD

Tabelle 20: Darstellung aller Eingriffe am Magen der Schweine mit Overtube-assistierter endoskopischer submukosalen Dissektions-Methode. Die Eingriffe sind unterteilt nach Ort des Eingriffs, Gewicht des Tieres (in kg), Resektionszeit (in min), Größe des Resektats (in cm²), Resektionsfläche pro Zeit (in cm²/min) und eventuelle Komplikationen (Universitätsklinikum Ulm, 26.05.2015).

ESD-Methode	Ort	Gewicht Tier (kg)	Resektion Zeit (min)	Resektat Größe (cm ²)	Resektion Fläche/Zeit - Verhältnis (cm ² /min)	Komplikationen
Overtube	Magen	70,00	14,00	4,54	0,32	Keine
Overtube	Magen	69,00	16,00	2,41	0,15	Keine
Overtube	Magen	68,00	14,00	8,38	0,60	Keine
MW±SD		69,00±1,00	14,67±1,15	5,11±3,03	0,36±0,23	

3.2.1.3 Evaluation der Effektivität der konventionellen ESD vs. Overtube-assistierter ESD am Magen

Es wurden insgesamt 6 ESD-Eingriffe (n=6) am Magen der Versuchstiere durchgeführt. Davon wurden wiederum jeweils 3 Eingriffe mit der konventionellen Methode sowie 3 Resektionen mit der Overtube-assistierten Methode durchgeführt.

Werden die jeweiligen Resektionen am Magen der Versuchstiere betrachtet, so kann bei den konventionellen ESD-Eingriffen eine durchschnittliche Resektionsfläche/Zeit von $0,25 \pm 0,12$ cm²/min festgestellt werden. Bei den Eingriffen mit dem Overtube-System konnte in dieser Kategorie ein Durchschnitt von $0,36 \pm 0,23$ cm²/min erreicht werden. Das Verhalten der

verschiedenen Eingriffe zueinander wird in nachfolgendem Boxplot-Diagramm veranschaulicht.

Werden die beiden Methoden miteinander verglichen, so kann bei dem Overtube-assistierten System in der Kategorie Resektionsfläche/Zeit zwar ein besserer Durchschnitt aber kein signifikant besseres Resultat ($p=0,25$), innerhalb des gegebenen Signifikanzniveaus ($p<0,05$), erzielt werden. Dieses Verhalten wird auch in Abbildung 41 deutlich.

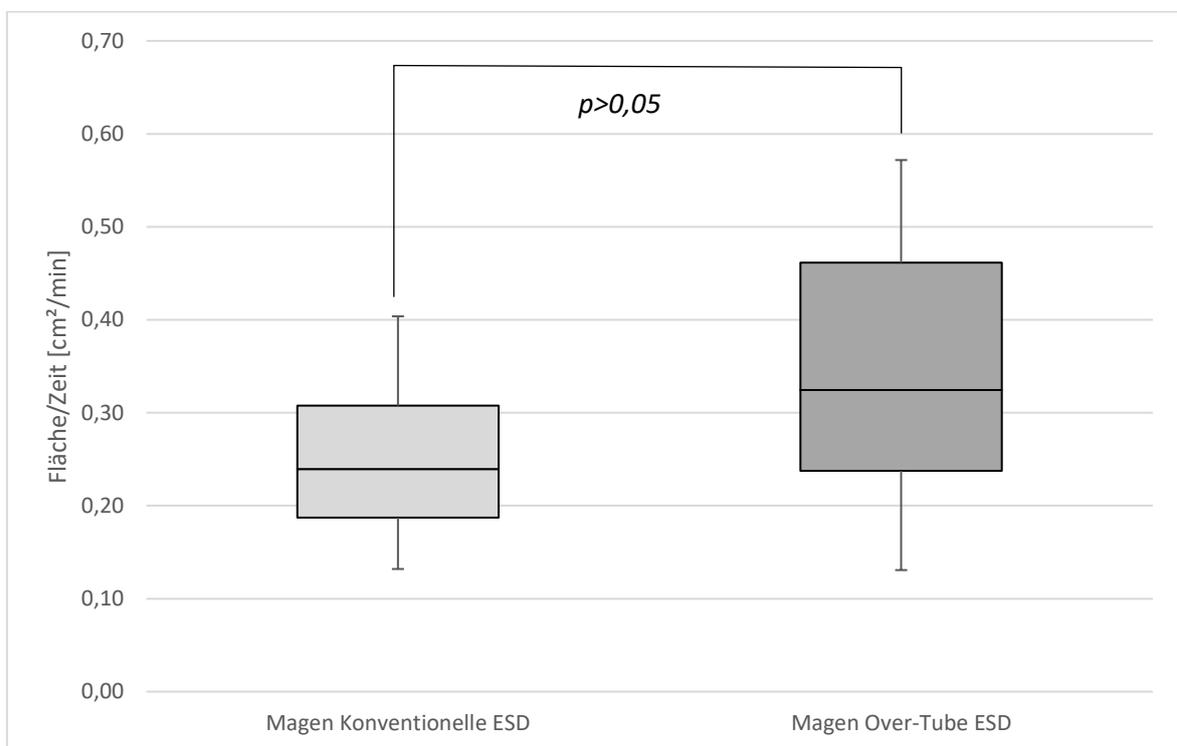


Abbildung 41: Effektivität (cm^2/min) am Tiermodell. Konventionelle endoskopische submukosale Dissektions-Methode im Vergleich zur Overtube-assistierten Methode bei den Eingriffen am Magen (Universitätsklinikum Ulm, 26.05.2015).

3.2.2 Eingriffe am Rektum: Konventionelle ESD vs. Overtube-assistierte ESD

In den folgenden Abschnitten sind die Ergebnisse der Eingriffe am Rektum der Versuchstiere, in den Gruppen konventionell (s. Tabelle 21) und Overtube-assistiert (s. Tabelle 22), dargestellt.

3.2.2.1 Konventionelle ESD

Tabelle 21: Darstellung aller Eingriffe am Rektum der Schweine mit konventionellen endoskopischen submukosalen Dissektions-Methode. Die Eingriffe sind unterteilt nach Ort des Eingriffs, Gewicht des Tieres (in kg), Resektionszeit (in min), Größe des Resektats (in cm²), Resektionsfläche pro Zeit (in cm²/min) und eventuelle Komplikationen (Universitätsklinikum Ulm, 26.05.2015).

ESD-Methode	Ort	Gewicht Tier (kg)	Resektion Zeit (min)	Resektat Größe (cm ²)	Resektion Fläche/Zeit - Verhältnis (cm ² /min)	Komplikationen
Konventionell	Rektum	69,00	10,00	0,87	0,09	Keine
Konventionell	Rektum	70,00	12,00	3,52	0,29	Keine
Konventionell	Rektum	72,00	17,00	2,79	0,16	Keine
MW±SD		70,33±1,53	13,00±3,61	2,39±1,37	0,18±0,10	

3.2.2.2 Overtube-assistierte ESD

Tabelle 22: Darstellung aller Eingriffe am Rektum der Schweine mit Overtube-assistierter endoskopischer submukosalen Dissektions-Methode. Die Eingriffe sind unterteilt nach Ort des Eingriffs, Gewicht des Tieres (in kg), Resektionszeit (in min), Größe des Resektats (in cm²), Resektionsfläche pro Zeit (in cm²/min) und eventuelle Komplikationen (Universitätsklinikum Ulm, 26.05.2015).

ESD-Methode	Ort	Gewicht Tier (kg)	Resektion Zeit (min)	Resektat Größe (cm ²)	Resektion Fläche/Zeit - Verhältnis (cm ² /min)	Komplikationen
Overtube	Rektum	70,00	16,00	3,76	0,24	Keine
Overtube	Rektum	70,00	9,00	6,65	0,74	Keine
Overtube	Rektum	72,00	10,00	6,38	0,64	Keine
MW±SD		70,67±1,15	11,67±3,79	5,60±1,60	0,54±0,27	

3.2.2.3 Evaluation der Effektivität der konventionellen ESD vs. Overtube-assistierter ESD am Rektum

Es wurden 6 Rektum-Eingriffe an den Versuchstieren vorgenommen, von denen jeweils 3 Resektionen mit der konventionellen ESD-Methode sowie 3 mit der Overtube-assistierten Methode durchgeführt wurden.

Mit der konventionellen Methode konnte eine durchschnittliche Resektionsfläche pro Zeit von $0,18 \pm 0,10$ cm²/min reseziert werden, wobei der Overtube-assistierten Methode ein durchschnittlicher Wert von $0,54 \pm 0,27$ cm²/min gelang.

Werden die erreichten Daten analysiert, so kann schlussgefolgert werden, dass mit dem Overtube System am Rektum eine signifikant ($p=0,04$) größere

Resektionsfläche pro Zeiteinheit entnommen werden konnte. Dieses Verhalten der beiden Methoden zueinander wird anhand Abbildung 42 veranschaulicht.

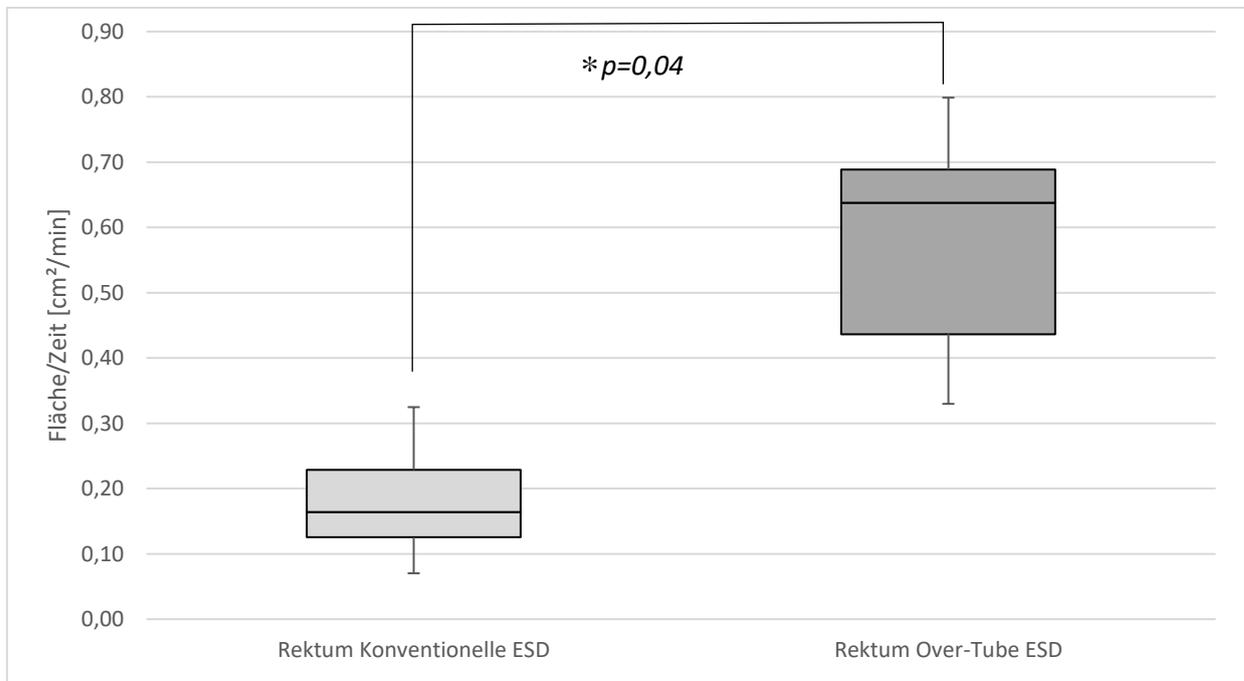


Abbildung 42: Effektivität (cm²/min) am Tiermodell. Konventionelle endoskopische submukosale Dissektions-Methode im Vergleich zur Overtube-assistierten Methode bei den Eingriffen am Rektum (Universitätsklinikum Ulm, 26.05.2015).

3.2.3 Eingriffe insgesamt: Konventionelle vs. Overtube-assistierte Eingriffe

Die unten dargestellten Abschnitte zeigen einen Vergleich der Gesamtergebnisse des Tierexperimentes zwischen den erreichten Werten der konventionellen Methode (s. Tabelle 23) und denen der Overtube-assistierten Methode (s. Tabelle 24) auf.

3.2.3.1 Konventionelle ESD

Tabelle 23: Darstellung aller Eingriffe mit konventionellen endoskopischen submukosalen Dissektions-Methode. Die Eingriffe sind unterteilt nach Ort des Eingriffs, Gewicht des Tieres (in kg), Resektionszeit (in min), Größe des Resektats (in cm²), Resektionsfläche pro Zeit (in cm²/min) und eventuelle Komplikationen (Universitätsklinikum Ulm, 26.05.2015).

ESD-Methode	Ort	Gewicht Tier (kg)	Resektion Zeit (min)	Resektat Größe (cm ²)	Resektion Fläche/Zeit - Verhältnis (cm ² /min)	Komplikationen
Konventionell	Magen	69,00	16,00	2,16	0,14	Signifikante Blutung und Perforation
Konventionell	Magen	57,00	66,00	24,81	0,38	Keine
Konventionell	Magen	68,00	36,00	8,62	0,24	Keine
Konventionell	Rektum	69,00	10,00	0,87	0,09	Keine
Konventionell	Rektum	70,00	12,00	3,52	0,29	Keine
Konventionell	Rektum	72,00	17,00	2,79	0,16	Keine
MW±SD		67,50± 5,32	26,17± 21,60	7,13±9,06	0,22±0,11	

3.2.3.2 Overtube-assistierte ESD

Tabelle 24: Darstellung aller Eingriffe mit Overtube-assistierter endoskopischer submukosalen Dissektions-Methode. Die Eingriffe sind unterteilt nach Ort des Eingriffs, Gewicht des Tieres (in kg), Resektionszeit (in min), Größe des Resektats (in cm²), Resektionsfläche pro Zeit (in cm²/min) und eventuelle Komplikationen (Universitätsklinikum Ulm, 26.05.2015).

ESD-Methode	Ort	Gewicht Tier (kg)	Resektion Zeit (min)	Resektat Größe (cm ²)	Resektion Fläche/Zeit - Verhältnis (cm ² /min)	Komplikationen
Overtube	Magen	70,00	14,00	4,54	0,32	Keine
Overtube	Magen	69,00	16,00	2,41	0,15	Keine
Overtube	Magen	68,00	14,00	8,38	0,60	Keine
Overtube	Rektum	70,00	16,00	3,76	0,24	Keine
Overtube	Rektum	70,00	9,00	6,65	0,74	Keine
Overtube	Rektum	72,00	10,00	6,38	0,64	Keine
MW±SD		69,83±1,33	13,17±2,99	5,35±2,18	0,45±0,24	

3.2.3.3 Evaluation der Effektivität der konventionellen ESD vs. Overtube-assistierter ESD insgesamt

Werden final alle Eingriffe, welche an den Versuchstieren nach konventioneller ESD-Methode (n=6) durchgeführt wurden mit allen Eingriffen, die an den Versuchstieren mit dem Overtube System durchgeführt wurden (n=6) miteinander verglichen, so können folgende Ergebnisse präsentiert werden:

Mit der konventionellen ESD-Methode konnte eine durchschnittliche Resektionsfläche/Zeit von 0,22±0,11 cm²/min reseziert werden. Die Overtube-assistierte Methode der ESD konnte mit einem Mittel der Resektionsfläche pro

Zeit von $0,45 \pm 0,24$ cm²/min deutlich mehr Fläche pro Zeiteinheit resezierern. Die Ergebnisse beider Methoden werden anhand Abbildung 43 veranschaulicht.

Werden die Ergebnisse auf ihre Signifikanz hin analysiert so ist die Overtube-assistierte Methode signifikant ($p=0,029$) effektiver.

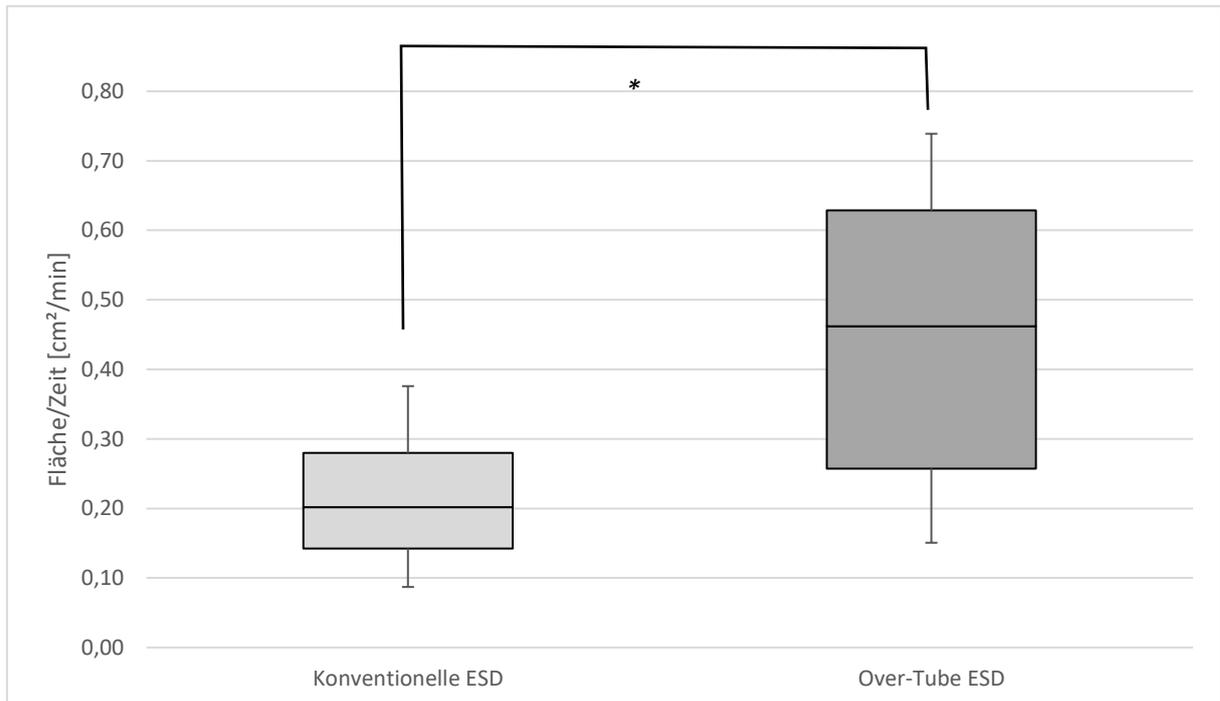


Abbildung 43: Effektivität (cm²/min) am Tiermodell. Alle konventionellen endoskopischen submukosalen Dissektions-Eingriffe im Vergleich zu allen Overtube-assistierten Eingriffe (* für $p < 0,05$) (Universitätsklinikum Ulm, 26.05.2015).

Die durchschnittliche Größe der Resektate mit der konventionellen Methode betrug $7,13 \pm 9,06$ cm², während die Größe der Resektate mit der Overtube-assistierten Methode $5,35 \pm 2,18$ cm² erreichten. Hier war keine Signifikanz ($p=0,33$) zu verzeichnen. Die durchschnittliche Resektionszeit betrug bei der konventionellen Methode $26,7 \pm 21,6$ min. Bei der Overtube-assistierten Methode konnte durchschnittlich in $13,17 \pm 2,99$ min ein Eingriff an den Versuchstieren vollzogen werden. Hierbei war keine Signifikanz ($p=0,09$) in den Ergebnissen zu erkennen.

3.2.4 Lerneffekt anhand der Entwicklung der Resektionsfläche/Zeit im Laufe der Eingriffe – Konventionell vs. Overtube-assistiert

Im unten dargestellten Liniendiagramm (s. Abbildung 44) können die jeweiligen Resektionsflächen/Zeiteinheit (cm^2/min) im Verlauf des Experiments beobachtet werden. Die links auf der x-Achse eingezeichneten Punkte sind somit die ersten, mit den jeweiligen Systemen (Overtube oder konventionell) durchgeführten Eingriffe. Die ganz rechts auf der x-Achse angegebenen Punkte stellen die letzten Resektionen dar, welche mit dem jeweiligen System durchgeführt wurden. Die hell-gefärbten Linien veranschaulichen dabei die Overtube-assistierte Methode, während die dunkel-gefärbten Linien die konventionelle ESD-Methode repräsentieren. Die jeweilige gestrichelte Linie stellt den Trend im Verlauf des Experimentes dar.

Anhand Abbildung 44 lässt sich zum einen erkennen, dass die erreichten Werte des Overtube-Systems im Hinblick auf die Resektionsfläche/Zeit, denen des konventionellen Systems ausschließlich überlegen sind. Zum anderen kann anhand der Steigung der Trendlinie vermutet werden, dass der Lerneffekt des Overtube-basierten Systems im Vergleich zu dem konventionellen System durchschnittlich größer ist.

Dieses Verhalten spiegelt sich auch in der durchschnittlichen Verbesserung zwischen den Versuchen wieder. Während bei der konventionellen Methode eine durchschnittliche Steigerung von $0,006 \pm 0,18 \text{ cm}^2/\text{min}$ erzielt werden konnte, wurde mit dem Overtube-assistierten System eine durchschnittliche Steigerung von $0,063 \pm 0,39 \text{ cm}^2/\text{min}$ erreicht.

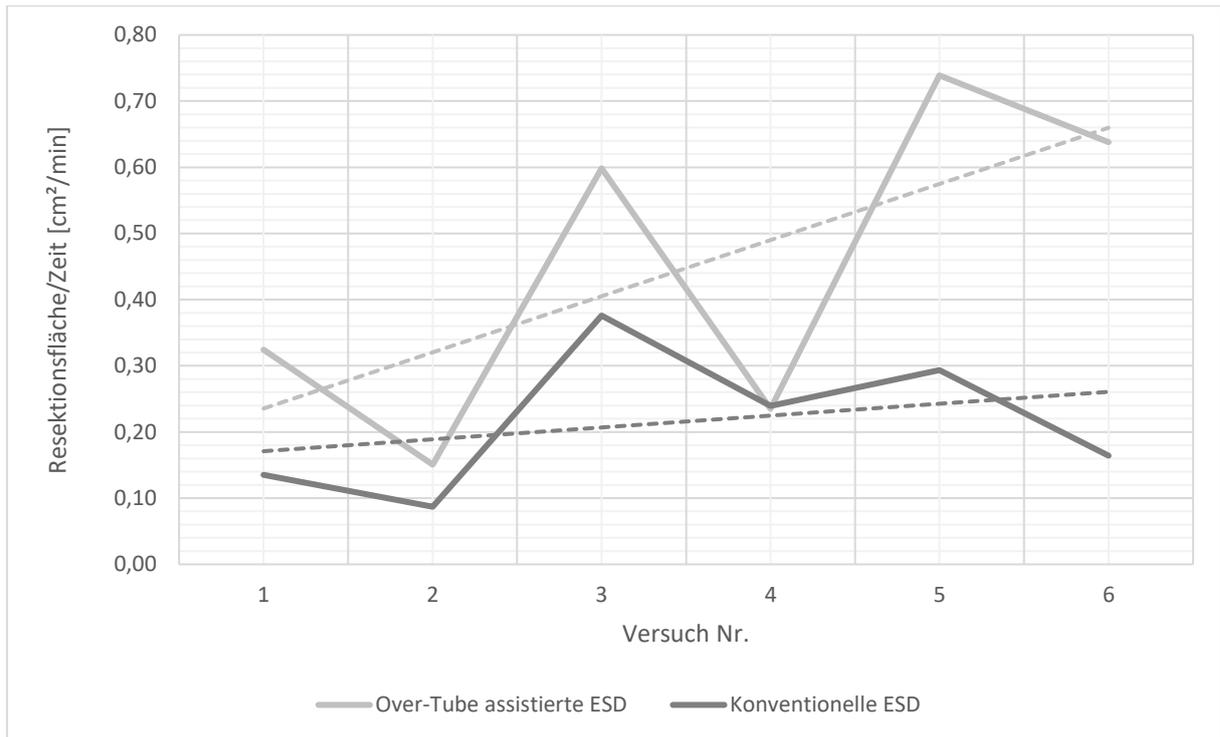


Abbildung 44: Entwicklung der Effektivität (cm²/min) im Verlauf des Experiments am Tiermodell, dargestellt als Lernkurve. Es werden alle konventionellen Eingriffe im Vergleich zu allen Overtube-assistierten Eingriffen dargestellt (Universitätsklinikum Ulm, 26.05.2015).

4 Diskussion

In dieser Studie wurde, gemeinsam mit der MiMed der TU München, ein 3D-gedrucktes Overtube-System entwickelt. Dieses System wurde erschaffen, um als „Skelett“ für ein Endoskop in gastroenteralen Eingriffen zu dienen. Das Ziel hierbei war ein System zu etablieren, das die Effektivität einer endoskopischen Resektion im Gastrointestinaltrakt erhöht und zur selben Zeit die Komplikationsinzidenz herabsetzt. Ebenso sollte das System einfach und intuitiv zu bedienen sein, unabhängig vom Erfahrungsgrad des ausführenden Endoskopikers. Das Overtube-System sollte zur Optimierung der Technik der *endoskopischen submukosalen Dissektion* (ESD) eingesetzt werden, die selbst erfahrenen Endoskopikern ein hohes Maß an endoskopischen Fertigkeiten abverlangt und sich durch eine lange Eingriffsdauer und die hohe Komplikationsrate auszeichnet [26,72,73,82]. Durch die Innovationen des 3D-gedruckten Overtube-Systems wurde eine Verbesserung in diesen Einschränkungen der ESD-Technik erwartet: so sollte durch die bimanuelle Bedienung von jeweils einer Greifzange und einem endoskopischen Messer eine sogenannte *grasp and cut*-Aktion, ähnlich dem Vorgehen bei einem chirurgisch-operativen Eingriff (Hand 1 hält Objekt, Hand 2 schneidet Objekt), durchgeführt werden. Durch die bimanuelle Ausführung der endoskopischen Einzelschritte sollte die Komplikationsinzidenz und die Eingriffsdauer gesenkt werden. Die weiteren Vorteile des 3D-Druckverfahrens implizieren eine individuelle, anatomieabhängige Planbarkeit sowie eine schnelle und kostengünstige Herstellung.

Nachdem sich das neue Overtube-System bereits im in-vitro-Setting als effektiv in der Durchführung eines ESD-Eingriffs erwiesen hatte, sollte im ersten Schritt der durchgeführten Experimente die intuitive Bedienbarkeit des

Overtube-Systems an einem Übungsparcours evaluiert werden. Die hierfür entworfenen 3 Stationen sollten hierbei die einzelnen Schritte eines ESD-Eingriffs simulieren. Hierbei wurden Einflussfaktoren wie Alter und Erfahrungsgrad des Probandenkollektivs evaluiert. Ebenso erfolgte eine Messung des Lerneffekts der Probanden im Laufe des Experiments.

Der andere Teil der durchgeführten Studie widmete sich dem in-vivo Experiment an dem Tiermodell. Hierbei wurde die Effektivität der ESD-Technik des Overtube-Systems an den einzelnen GIT-Abschnitten (Magen und Rektum) mit der konventionellen ESD-Technik in randomisierter Folge verglichen. Die Aufzeichnung der Eingriffsdauer diente im Weiteren zur Evaluation der Lernkurve beim Einsatz des Overtube-Systems.

4.1 Vergleich der Methodik mit einschlägiger Literatur

Der Übungsparcours wurde in gemeinsamer Arbeit zwischen dem MiMed der TU München (Leitung Prof. Dr. rer. nat. Dipl.-Ing. T. C. Lueth) und der AG interventionelle & experimentelle Endoskopie (InExEn) der Inneren Medizin I des Universitätsklinikums Ulm (Leitung Prof. Dr. A. Meining) entwickelt. Der Parcours wurde so konzipiert, dass 3 wesentliche Merkmale des ESD-Eingriffes anhand von 3 Stationen mit dem Overtube-System simuliert wurden:

1. **„Pick & Place“** – Das endgradige und gezielte Greifen, Bewegen und Absetzen.
2. **„Asymmetrisches beidhändiges Arbeiten“** - Das kombinierte, bimanuelle Arbeiten, das *in-vivo* speziell bei der „*grasp-and-cut*“-Technik ausgeführt wird.
3. **„Simuliertes Koagulieren“** – punktuell und zielgerichtetes Bewegen der Greifarme und feinmotorisches Arbeiten.

Es wurde hierbei die intuitive Bedienbarkeit und der Lerneffekt, abhängig von der **Endoskopieerfahrung** (*Kategorie 1*: <1000 Endoskopien [n=6]; *Kategorie 2*: >1000 Endoskopien [n=8]) sowie dem **Alter** (*Kategorie 1*: <35,5 Jahre [n=9]; *Kategorie 2*: >35,5 Jahre [n=5]), getestet. Dieser Parcours wurde von 14 Mitarbeitern der Gastroenterologie der Inneren Medizin I des Uniklinikums Ulm durchlaufen. Das Alter variierte zwischen 27 und 55 Jahren. Die Auswertung der Daten erfolgte anhand von der individuell benötigten Zeit, bei jeweils 3 Versuchen für jede einzelne Übung.

Das Ziel des Parcours war die Evaluation der Einflussfaktoren Alter und Erfahrungsgrad der Endoskopiker im Bezug auf die Effizienz der Durchführung der Parcoursstationen. Ein wichtiger Versuchsansatz an der Evaluation des SLS-gefertigten Overtube-Systems wäre speziell der Vergleich von ESD-erfahrenen Endoskopikern zu ESD-unerfahrenen Probanden gewesen, da die ESD eine äußerst komplexe Endoskopiemethode darstellt und sich daher von üblichen endoskopischen Eingriffen unterscheidet. Die Durchführbarkeit des Experiments scheiterte jedoch an der Verfügbarkeit von Endoskopikern mit der geforderten ESD-Expertise. Aus diesem Grund wurde das Probandenfeld zur Evaluation des Overtube-Systems im Parcours-Experiment auf die allgemeine Endoskopieerfahrung beschränkt und kategorisiert.

Bei der Alterskategorisierung wurde das Kollektiv in die Kategorien über und unter dem medianen Alter von 35,5 Jahren willkürlich aufgeteilt. Auch hier konnte durch die geringe Probandenzahl keine spezifischere Aufteilung (z.B. in Dekaden) stattfinden. Der Versuchsaufbau als Parcours wurde bewusst gewählt, da man hier ohne invasive Methoden an Lebewesen einen validen Überblick über die Fertigkeiten der Probanden mit dem Overtube-System

erlangen kann. Auch kann dieses Parcours-Konzept in Zukunft eingesetzt werden um den Auszubildenden an dem Overtube-Endoskop eine Möglichkeit zu bieten, ihre Fertigkeiten an den verschiedenen Parcours-Stationen zu erproben und zu verbessern. Um die auszubildenden Ärzte auf den Eingriff am Patienten vorzubereiten und die allgemeinen endoskopischen Fertigkeiten zu verbessern, würde die Simulation von endoskopischen Eingriffen oder Teilen eines Eingriffes erfolgen, wie dies in dem zuvor aufgezeigten Parcours bereits durchgeführt wurde. Ähnliche Trainingsmethoden werden für die konventionellen ESD-Methoden in asiatischen Ländern bereits verbreitet angewendet und auch für europäische Krankenhäuser gefordert [27,83]. Ein Problem dieses Modells stellt die Notwendigkeit von einer hohen Anzahl an Gastroenterologen mit ESD-spezifischer Expertise dar. Diese ist in asiatischen Ländern gegeben. In Europa jedoch ist ein Mangel an Experten in diesem Bereich aufzuzeigen. Daher wird eine Vereinfachung des ESD-Eingriffes durch komplikationssenkende Methoden, wie es die Overtube-assistierte ESD darstellen soll, notwendig. Hierdurch wird die Professionalisierung vereinfacht und die Möglichkeit von standardisierten Trainingszentren vergrößert. Auch werden durch solche Trainingszentren nachweislich die Kosteneffizienz verbessert [69] und die Patientensicherheit erhöht [76]. Mithilfe solcher virtuellen Trainingsmethoden können endoskopische Eingriffe zügiger erlernt und Läsionen am Patienten effektiver entdeckt werden [84]. In anderen Disziplinen, wie der Laparoskopie, sind solche Trainingszentren bereits eine gängige Methode um komplexe Eingriffe zu erlernen und dadurch die Etablierung dieses Eingriffes in einer Region voranzutreiben [14].

In dem porcinen Tiermodell wurden 12 endoskopische submukosale Dissektionen (ESD) an insgesamt 6 Schweinen durchgeführt. 6 dieser 12 ESD wurden mit der konventionellen Methode durchgeführt. Die anderen 6 Endoskopien wurden mit dem 3D-gedruckten Overtube-System durchgeführt.

Ebenso wurden 6 ESD am Magen und 6 ESD am Rektum der Schweine durchgeführt. Die Abfolge der Eingriffe (konventionell oder Overtube-assistiert) wurde durch eine randomisierte, computergenerierte Liste vorab festgelegt. Es wurde untersucht, inwiefern das Overtube-System eine gleichwertige oder bessere Methode im Hinblick auf Effektivität (resezierte Fläche/Zeit) und Komplikationsinzidenz bieten kann. Ebenso wurde zur Erstellung der Lernkurve beim Einsatz des Overtube-Systems die Entwicklung der Effektivität von einem Eingriff zum nächsten evaluiert und der Kurve der konventionellen ESD-Eingriffe gegenübergestellt.

Das Schweinmodell stellt ein gut etabliertes Modell zur Evaluation von neuen endoskopischen Tools dar. Bei den Differenzen zwischen Mensch und Schwein, im Hinblick auf die längere Strecke zwischen Zahnreihe und Mageneingang in Bezug auf die Anwendbarkeit bei der Gastroskopie, wurde wiederum ein Nachteil dieses Experiments deutlich. Hierbei konnte bei den Versuchen am Schweinmodell lediglich im Bereich unweit der Kardia des Magens reseziert werden.

Ein weiterer Nachteil dieses Modells ist die ausschließliche Anwendung an einfach zu erreichenden Resektionsorten. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass in den schwerer zu erreichenden Arealen des Gastrointestinaltraktes eine konventionelle ESD-Methode bessere Ergebnisse hätte erzielen können. Hier könnte die geringere Beweglichkeit des „Skeletts“ des Overtubes ein Nachteil im Vergleich zum Standard-Endoskop darstellen. Dies wird auch an dem porcinen Modell veranschaulicht, wenn die deutlich signifikanteren Ergebnisse in der Effektivität (cm^2/min) bei den Resektionen am Rektum ($p=0,04$) im Vergleich zu den Resektionen an der Kardia ($p=0,25$) betrachtet werden. Die stärker eingeschränkte Biogsamkeit des Overtube-Systems, verglichen mit dem „bloßen“ Endoskop, fällt bei den Manipulationen am geraden Rektum/rektosigmoidalen Übergang weniger ins Gewicht als bei

den Eingriffen im subkardialen Bereich. Dies erklärt unter anderem den signifikanten Unterschied in der Effektivität des ESD-Eingriffs in diesem gastrointestinalabschnitt mit dem Overtube-System. Diese lokalisationsabhängigen Unterschiede in der Effektivität können im Weiteren aber auch durch die besseren Zugangswege bei den Eingriffen am Rektum erklärt werden. Die Distanz von Körpereingang zu Resektionsort ist bei den Rektumeingriffen deutlich geringer und somit einfacher zugänglich.

Einen Nachteil des Overtube-Endoskops stellt mit 18 mm der Durchmesser des Systems bei dem Eingang über die Speiseröhre dar. Jedoch wurden bereits endoskopische Overtube-Systeme mit ähnlichem Durchmesser an Patienten mit gastroösophagealem Reflux angewendet. Ein möglicher Lösungsansatz stellt hierbei der Einsatz eines pädiatrischen Endoskops mit dem Durchmesser von 4,9 mm statt den 9,5 mm des Standard-Gastroskops dar. Hierzu passend kann ein dünneres Overtube-System mit einem signifikant dünneren Gesamtdurchmesser entwickelt werden.

Die Vorteile des Tiermodells bei endoskopischen Experimenten wurden bereits in mehreren Studien bestätigt. Diese liegen zum einen darin, dass die Eingriffe sowohl von erfahrenen als auch von unerfahreneren Endoskopikern ausgeführt werden und zum anderen auch zu Übungszwecken verwendet werden können [10,11].

Vorteile des 3D-Drucks zeigen sich in der Möglichkeit der kostengünstigen und schnellen Herstellung. Eine individuelle Planung und Konzeption von Overtube-Systemen und auch einzelner Teile hierfür, können in anatomieangepasster Größe und Struktur hergestellt werden. Ein enormer Gewinn des 3D-gedruckten Overtube-Systems für den Endoskopiker stellen die Möglichkeiten dar, die sich aus dem bimanuellen Arbeiten ergeben: hierdurch kann mit einer Greifzange die Mukosa des GI-Trakts angehoben werden, während mit dem zweiten beweglichen Arm das unter Spannung gesetzte

Gewebe durch eine gerichtete Schneidebewegung durchtrennt werden kann. Diese Bewegung wird als „*grasp-and-cut*“-Bewegung bezeichnet. Dadurch wird *in-vivo* die Möglichkeit von Komplikationen wie Blutung und Perforation, welche bei der konventionellen ESD als häufige Komplikationen auftreten [73,82], enorm herabgesetzt. Ein ESD-Verfahren wie das Overtube-System, welches das beidhändige Arbeiten unter Traktion ermöglicht, ist zur Herabsetzung der Komplikationen essentiell, um somit die Anwendbarkeit der ESD-Methode weiter voranzubringen. Dies zeigt sich in mehreren Arbeiten zu diesem Thema [23,57]. Zwar wurden bereits verschiedene Konzepte zur Verbesserung des Risikoprofils der ESD entwickelt, jedoch entweder ohne die signifikante Überlegenheit zu der konventionellen Methode [75,93] oder es zeigten sich Einschränkungen in der Ausführbarkeit und Funktionalität [38].

4.2 Vergleich der Ergebnisse mit einschlägiger Literatur

Die Ergebnisse in dem Parcoursversuch wiesen mehrere interessante Ergebnisse auf: Es konnte aufgezeigt werden, dass das unerfahrenere Probandenkollektiv bei 2 der 3 Stationen signifikant (S2: $p=0,001$; S3: $p=0,002$) weniger Zeit zur Beendigung der Aufgaben benötigte. Dies soll die einfache Bedienbarkeit des Overtube-Systems im Vergleich zu dem konventionell-praktizierten Eingriff betonen. Dass die unerfahrenere Gruppe von Endoskopikern in diesen Übungen deutlich erfolgreicher war spricht für die aufgestellte Hypothese, dass zukünftig die bisher komplexen Eingriffe der ESD auch von Endoskopikern mit einem geringeren Erfahrungsgrad ausgeführt werden kann. In weiteren Studien wurde bereits aufgezeigt, dass sich Lernende an einem traktionsausübenden System, wie dem Overtube-System, generell leichter tun als an den komplexen konventionellen Methoden [33]. Ebenso konnten bei einer Kategorisierung nach Alter aufgezeigt werden, dass die

jüngere Probandengruppe in 2 von 3 Stationen eine signifikant (S2: $p=0,02$; S3: $p=0,001$) bessere Durchschnittszeit erzielen konnte. Richtungsweisend könnte dieses Ergebnis in Bezug auf den Zusammenhang zwischen dem Kontakt mit Videospielkonsolen in der Jugend (wie es bei der älteren Probandengruppe seltener vorkam) und dem bimanuellen Arbeiten mit dem Overtube-System sein. Hierbei zeigt sich ein enormer Unterschied zu dem konventionellen System: Das Overtube-System wird mit beiden Händen bedient. Zusätzlich kann die Optik über das konventionelle Bedienelement, welches am Bauch fixiert ist ausgerichtet werden. Auch für laparoskopische Eingriff erwies sich das Üben mit sog. Controllern an Spielkonsolen als nützlich, was die Erlernbarkeit von ähnlich feinmotorischen Abläufen angeht [6,8,45]. Diese Ergebnisse sprechen auch für die intuitive Bedienbarkeit sowie für die spielerische Erlernbarkeit eines solchen Systems. Das wiederum würde auch für den Einsatz eines ähnlichen Übungsparcours, wie er in Zusammenarbeit mit dem MiMed der TU München entwickelt wurde, zu Übungszwecken sprechen. Ein solcher Parcours könnte in den ersten Phasen des Erlernens der ESD-Methode ein wichtiger Pfeiler in der Professionalisierung sein, bevor an *in-vivo*-Modellen praktiziert wird. Die individuelle und kostengünstige Herstellung durch SLS könnte eine große Auswahl an Möglichkeiten in dem Aufbau eines Trainingsparcours bieten.

Weitere Signifikanz konnte bei dem Vergleich der Versuchszeiten des gesamten Probandenkollektivs zwischen Versuch 1 und Versuch 3 aller Stationen aufgezeigt werden. Hier wurde bei 2 der 3 Stationen eine deutliche (S2: $p=0,03$; S3: $p=0,02$) Verbesserung der Versuchszeiten erzielt. Dieses Ergebnis spricht für die zügige Erlernbarkeit und die intuitive Bedienbarkeit des Systems auch bei komplexen Spielübungen, wie sie bei dem Parcours praktiziert wurden. Die steile Lernkurve bei diesen beiden Stationen bestätigt hierbei diese Theorie.

In dem Tierversuch konnte belegt werden, dass das 3D-gedruckte Overtube-System, wie auch schon in den vorherigen Versuchen verdeutlicht wurde, eine effiziente Innovation in der ESD-Technik darstellt. Es konnte zudem in diesem Tier-Experiment demonstriert werden, dass mit der Overtube-assistierten Methode eine signifikant ($p=0,029$) höhere Effektivität (Resektionsfläche/Zeit [cm^2/min]) erzielt werden kann. Dasselbe Fazit konnte bei dem Vergleich der rektalen Overtube-assistierten Eingriffe mit denen der rektal ausgeführten konventionellen ESDs gezogen werden. Auch hier konnte eine Signifikanz ($p=0,04$) im Hinblick auf eine höhere Effektivität aufgezeigt werden. Lediglich bei den gastral ausgeführten Eingriffen konnte die Überlegenheit des Overtube-Systems bzgl. der Resektionsfläche/Zeit nicht in Signifikanz bestätigt werden. Hier wurde zwar insgesamt ein deutlich besserer Durchschnittswert erzielt, doch war dieser nicht signifikant besser ($p=0,25$). Ein möglicher Zusammenhang hierbei könnten die erschwerten Voraussetzungen, bei den schon oben erwähnten anatomischen Unterschieden zwischen Mensch und Schwein in der Länge des oberen Gastrointestinaltraktes bzw. des endoskopischen Zugangswegs, darstellen.

Des Weiteren kann festgehalten werden, dass es bei den Overtube-geführten Eingriffen zu keinerlei Komplikationen gekommen ist. Lediglich bei der konventionellen Methode kam es bei einem Eingriff zu einer signifikanten Blutung und zur Perforation. Dabei geschahen alle Resektionen en-bloc. Die somit durchweg positiven Ergebnisse, in Bezug auf die Resektionsfläche pro Zeiteinheit, machen dieses 3D-gedruckte Overtube-System nicht nur überlegen im Vergleich zu dem konventionellen System, sondern auch im Vergleich mit weiteren Innovationen [48,61,90] die im Zuge der Verbesserung des ESD-Verfahrens entwickelt wurden.

Wird die Größe der Resektate betrachtet, so konnte keine Signifikanz ($p=0,34$) zwischen der konventionellen und der Overtube-basierten ESD-Technik

erkannt werden. Damit kann ausgeschlossen werden, dass bei den Versuchen eine der Methoden speziell für bevorzugt kleinere oder größere Resektate angewendet wurde.

Wird die erreichte Resektionsdauer vergleichbaren Studien gegenübergestellt, wird deutlich, dass die hier benötigte Zeit gleichwertig oder kürzer ist als in den Vergleichsstudien. Ein beabsichtigt langsamer ausgeführtes konventionelles Verfahren kann hierbei ausgeschlossen werden, da eine ähnliche ESD-Effektivität in bereits publizierten Tiermodell-experimentellen Studien aufzuzeigen ist [29,43]. Des Weiteren konnte in der Lernkurve während des Experiments eine stetige durchschnittliche Verbesserung in der Resektionsfläche/Zeiteinheit (cm^2/min) mit dem Overtube-System erzielt werden. Hierbei unterschied sich die durchschnittliche Verbesserung in cm^2/min von Versuch zu Versuch bei den Overtube-assistierten Eingriffen ($0,063 \pm 0,39 \text{ cm}^2/\text{min}$) deutlich von denen Eingriffen, welche mit der konventionellen Methode durchgeführt wurden ($0,006 \pm 0,18 \text{ cm}^2/\text{min}$). Hierbei ist bereits nach wenigen Eingriffe ($n=6$) einen deutlicher Lerneffekt an dem Overtube-assistierten System erkennbar. Ein ähnlicher Lerneffekt konnte in vergleichbaren Studien erst nach 50-60 ESD-Eingriffen verzeichnet werden [36,42]. Dieses Verhalten kann das System auch für Kliniken interessanter machen, da somit Lehrstunden reduziert werden könnten: durch den raschen Lerneffekt und das zügige Erreichen des entsprechenden endoskopischen Fertigungslevels könnten die in der Endoskopie auszubildenden Ärzte bereits früher ESD-Eingriffe am Patienten ausführen als es mit dem konventionellen System derzeit noch in Studien empfohlen wird [78]. Diesem Schritt müsste jedoch ein Lernprogramm, wie es in Studien untersucht wurde [9,24], dem Einsatz am Patienten vorausgehen. Hierzu könnte sich wieder ein ähnlicher Übungsparcours, wie in der beschriebenen Studie angewandt, anbieten. Zusätzlich müssten ESD-Experten, welche mit dem Overtube-System vertraut

sind, dieses Trainingsprogramm betreuen. So ist auch in ESD-Zentren asiatischer Ländern bereits üblich [83].

Das Fazit, das aus den Versuchen mit dem 3D-gedruckten Overtube-System gezogen werden kann ist somit durchweg positiv. Um die möglichen Limitation in dem äußeren Durchmesser und der Länge des Overtube-Systems weiter zu verringern, wird zukünftig ein längeres und gleichzeitig dünneres Overtube-System, angepasst an ein pädiatrisches Gastroskop, hergestellt. Um von den Vorteilen des 3D-Drucks zu profitieren wird ebenfalls ein Endoskop für die rektalen Eingriffe hergestellt, das wiederum an die anatomischen Gegebenheiten des unteren GI-Traktes angepasst wird.

Weitere Tierversuche mit diesen Systemen sind geplant. Da die bisherigen Ergebnisse am Tiermodell sehr vielversprechend verlaufen sind, wird auf eine baldige Anwendung am Menschen gehofft. Auch wird an einer weiteren Verbesserung der Beweglichkeit des Overtube-Systems gearbeitet, um so die potentielle Einschränkung an schwer erreichbaren Läsionen des oberen und unteren GI-Traktes zu minimieren.

Die Möglichkeiten, die sich durch den 3D-Druck ergeben, wurden anhand von vielen Studien ersichtlich und durch die Medizintechnik schon länger erkannt [50,51,54,55,70]. Die Perspektiven, die speziell das SLS für die Endoskopie bietet, sind ebenfalls enorm: Es können hierdurch sowohl die Bedieneinheiten des Overtube-Systems als auch das Exoskelett für das Endoskop und die beiden zusätzlichen Arbeitskanäle für Greif- und Schneideinstrumente hergestellt werden. Damit nicht genug, besteht durch den 3D-Druck die Möglichkeit ein, der Anatomie und dem Eingriff angepasstes Overtube-System zu entwickeln. Dabei ist es zudem kostengünstig und kann die Hygienebedingungen für OP-Säle erfüllen. Des Weiteren wird neben der potentiellen Vereinfachung durch das Overtube-System daran gearbeitet, ein Übungskonzept für Ärzte zu

entwickeln, welches hilft die komplexen ESD-Eingriffe zu erlernen. Auch hier wird durch das 3D-Druckverfahren SLS ein innovatives Instrumentarium gestellt. Wie in dem Parcoursmodell dargestellt können Übungsstationen hergestellt werden, die Abschnitte von Endoskopieeingriffen simulieren und angehende Endoskopiker damit auf *in-vivo* Eingriffe an Tier und Mensch vorbereiten.

5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Das Magen- und das Rektumkarzinom repräsentieren weltweit einen großen Anteil der malignen Erkrankungen, wobei durch Früherkennung und endoskopische Resektion der frühmalignen Läsionen die Heilungschancen verbessert werden könnten. Die endoskopische Resektion der frühmalignen Entartungen mittels endoskopischer submukosalen Dissektion stellen hierbei eine vielversprechende aber gleichzeitig endoskopisch komplexe und zeitaufwändige Behandlung dar.

Das Ziel unserer Arbeit war es, mithilfe eines 3D-gedruckten Overtube-Systems, die Handhabung bei dem endoskopischen Eingriff und die Effektivität der endoskopischen submukosalen Dissektion zu verbessern, ohne eine gleichzeitige Erhöhung der Komplikationsinzidenz zu bewirken.

Hierbei wurde in Zusammenarbeit mit der MiMed der TU München ein 3D-gedrucktes Overtube-System entwickelt, welches als Skelett für das Endoskop dient und dabei zwei bewegliche Arbeitskanäle besitzt, die eine „grasp-and-cut“-Bewegung – in Analogie zum üblichen chirurgischen Vorgehen, ermöglichen. Zur Erprobung der intuitiven Bedienbarkeit des Systems wurde es an einem 3D-gedruckten Übungsparcours von 12 Probanden getestet. In einem *in-vivo* Experiment wurden 12 ESD-Eingriffe an 6 Schweinen durchgeführt. Es wurde hierbei die Effektivität der Eingriffe des Overtube-Systems mit denen der konventionellen ESD-Methode verglichen.

Anhand des Parcours konnte aufgezeigt werden, dass bei der Mehrzahl der Stationen eine signifikante Verbesserung im Laufe der Versuche stattfand. Ebenso konnten sowohl die Unerfahreneren als auch die jüngeren Probanden bei der Mehrzahl der Stationen signifikant bessere Ergebnisse erzielen. Mithilfe

des Tiermodells wurde evaluiert, dass das Overtube-System eine signifikant höhere Effektivität bei den ESD-Eingriffen insgesamt ($p=0,03$) und den ESD-Eingriffen am Rektum ($p=0,04$) erzielen kann.

Es konnte somit aufgezeigt werden, dass mit diesem Overtube-System eine effektive und intuitiv erlernbare Methode entwickelt wurde, die durch den 3D-Druck eine kostengünstige und individuell anpassbare Herstellung garantiert.

6 Literaturverzeichnis

1. Cancer.org - Überlebensrate Colorectales Karzinom:
<http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancer-survival-rates> (02.12.2015)
2. Cancer.org Risikofaktoren - Magen Karzinom:
<http://www.cancer.org/cancer/stomachcancer/detailedguide/stomach-cancer-risk-factors> (02.12.2015)
3. Cancer.org Statistiken - Colorektales Karzinom:
<http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancer-key-statistics> (02.12.2015)
4. Cancer.org Statistiken - Magen Karzinom:
<http://www.cancer.org/cancer/stomachcancer/detailedguide/stomach-cancer-key-statistics> (02.12.2015)
5. Selektives Laser Sintern: <http://www.me.utexas.edu/news/news/selective-laser-sintering-birth-of-an-industry> (07.12.2015)
6. Adams B J, Margaron F, Kaplan B J: Comparing video games and laparoscopic simulators in the development of laparoscopic skills in surgical residents. *Journal of surgical education*, 69: 714-717 (2012)
7. Akiyama M, Ota M, Nakajima H, Yamagata K, Munakata A: Endoscopic mucosal resection of gastric neoplasms using a ligating device. *Gastrointestinal endoscopy*, 45: 182-186 (1997)
8. Badurdeen S, Abdul-Samad O, Story G, Wilson C, Down S, Harris A: Nintendo Wii video-gaming ability predicts laparoscopic skill. *Surgical endoscopy*, 24: 1824-1828 (2010)
9. Berr F, Wagner A, Kiesslich T, Friesenbichler P, Neureiter D: Untutored learning curve to establish endoscopic submucosal dissection on competence level. *Digestion*, 89: 184-193 (2014)
10. Bhatt A, Abe S, Kumaravel A, Parsi M A, Stevens T, Jang S, Lopez R, Oda I, Vargo J J, Saito Y: Video-based supervision for training of endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*, (2016)

11. Bhutani M S, Wong R F, Hoffman B J: Training facilities in gastrointestinal endoscopy: an animal model as an aid to learning endoscopic ultrasound. *Endoscopy*, 38: 932-934 (2006)
12. Bonda D J, Manjila S, Selman W R, Dean D: The Recent Revolution in the Design and Manufacture of Cranial Implants: Modern Advancements and Future Directions. *Neurosurgery*, 77: 814-824 (2015)
13. Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M: Expected long-term impact of the German screening colonoscopy programme on colorectal cancer prevention: analyses based on 4,407,971 screening colonoscopies. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 51: 1346-1353 (2015)
14. Coleman M G, Hanna G B, Kennedy R, National Training Programme Lapco: The National Training Programme for Laparoscopic Colorectal Surgery in England: a new training paradigm. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 13: 614-616 (2011)
15. Cooper K G (Hrsg) *Selective Laser Sintering*. 1, Marcel Dekker, New York, Basel, S. 118-132 (2001)
16. Deyhle P, Largiader F, Jenny P: A method for endoscopic electroresection of sessile colonic polyps. *Endoscopy*, 5: 38-40 (1973)
17. Dr. Deckard C R: *Method and apparatus for producing parts by Selective Sintering*. 156/62.2, B27N 3/00, Texas/USA, (1989)
18. Endoscopic Classification Review Group: Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy*, 37: 570-578 (2005)
19. Farooqi K M, Sengupta P P: Echocardiography and three-dimensional printing: sound ideas to touch a heart. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 28: 398-403 (2015)
20. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin D M, Forman D, Bray F: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 136: E359-86 (2015)

21. Freeman M L, Nelson D B, Sherman S, Haber G B, Herman M E, Dorsher P J, Moore J P, Fennerty M B, Ryan M E, Shaw M J, Lande J D, Pheley A M: Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *The New England journal of medicine*, 335: 909-918 (1996)
22. Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Kodashima S, Muraki Y, Ono S, Yamamichi N, Tateishi A, Oka M, Ogura K, Kawabe T, Ichinose M, Omata M: Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection for Colorectal Epithelial Neoplasms in 200 Consecutive Cases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5: 678-683 (2007)
23. Fukami N: What we want for ESD is a second hand! Traction method. *Gastrointestinal endoscopy*, 78: 274-276 (2013)
24. Gonzalez N, Parra-Blanco A, Villa-Gomez M, Gamba A, Taullard A, Silveira A, Sanguinetti A, Olano C, Cohen H: Gastric endoscopic submucosal dissection: from animal model to patient. *World journal of gastroenterology*, 19: 8326-8334 (2013)
25. Gotoda T: Endoscopic resection of early gastric cancer: the Japanese perspective. *Current opinion in gastroenterology*, 22: 561-569 (2006)
26. Gotoda T, Friedland S, Hamanaka H, Soetikno R: A learning curve for advanced endoscopic resection. *Gastrointestinal endoscopy*, 62: 866-867 (2005)
27. Gotoda T, Ho K Y, Soetikno R, Kaltenbach T, Draganov P: Gastric ESD: current status and future directions of devices and training. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 24: 213-233 (2014)
28. Gotoda T, Kondo H, Ono H, Saito Y, Yamaguchi H, Saito D, Yokota T: A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electrosurgical knife for rectal flat lesions: report of two cases. *Gastrointestinal endoscopy*, 50: 560-563 (1999)
29. Gotoda T, Oda I, Tamakawa K, Ueda H, Kobayashi T, Kakizoe T: Prospective clinical trial of magnetic-anchor-guided endoscopic submucosal dissection for large early gastric cancer (with videos). *Gastrointestinal endoscopy*, 69: 10-15 (2009)
30. Gotoda T, Sasako M, Ono H, Katai H, Sano T, Shimoda T: Evaluation of the necessity for gastrectomy with lymph node dissection for patients with

submucosal invasive gastric cancer. *The British journal of surgery*, 88: 444-449 (2001)

31. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno R M: Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Journal of gastroenterology*, 41: 929-942 (2006)

32. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y: Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 3: 219-225 (2000)

33. He Y, Fu K, Leung J, Du Y, Wang J, Jin P, Yu Y, Yu D, Wang X, Sheng J: Traction with dental floss and endoscopic clip improves trainee success in performing gastric endoscopic submucosal dissection (ESD): a live porcine study (with video). *Surgical endoscopy*, (2015)

34. Hiki Y: Endoscopic mucosal resection (EMR) for early gastric cancer. *Nihon Geka Gakkai zasshi*, 97: 273-278 (1996)

35. Hirao M, Masuda K, Asanuma T, Naka H, Noda K, Matsuura K, Yamaguchi O, Ueda N: Endoscopic resection of early gastric cancer and other tumors with local injection of hypertonic saline-epinephrine. *Gastrointestinal endoscopy*, 34: 264-269 (1988)

36. Hong K H, Shin S J, Kim J H: Learning curve for endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 26: 949-954 (2014)

37. Hull M J, Mino-Kenudson M, Nishioka N S, Ban S, Sepehr A, Puricelli W, Nakatsuka L, Ota S, Shimizu M, Brugge W R, Lauwers G Y: Endoscopic mucosal resection: an improved diagnostic procedure for early gastroesophageal epithelial neoplasms. *The American Journal of Surgical Pathology*, 30: 114-118 (2006)

38. Ikeda K, Sumiyama K, Tajiri H, Yasuda K, Kitano S: Evaluation of a new multitasking platform for endoscopic full-thickness resection. *Gastrointestinal endoscopy*, 73: 117-122 (2011)

39. Imaeda H, Iwao Y, Ogata H, Ichikawa H, Mori M, Hosoe N, Masaoka T, Nakashita M, Suzuki H, Inoue N, Aiura K, Nagata H, Kumai K, Hibi T: A

new technique for endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using an external grasping forceps. *Endoscopy*, 38: 1007-1010 (2006)

40. Inoue H, Takeshita K, Hori H, Muraoka Y, Yoneshima H, Endo M: Endoscopic mucosal resection with a cap-fitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions. *Gastrointestinal endoscopy*, 39: 58-62 (1993)

41. Japanese Gastric Cancer A: Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition -. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 1: 10-24 (1998)

42. Jeon H H, Lee H S, Youn Y H, Park J J, Park H: Learning curve analysis of colorectal endoscopic submucosal dissection (ESD) for laterally spreading tumors by endoscopists experienced in gastric ESD. *Surgical endoscopy*, (2015)

43. Jeon W J, You I Y, Chae H B, Park S M, Youn S J: A new technique for gastric endoscopic submucosal dissection: peroral traction-assisted endoscopic submucosal dissection. *Gastrointestinal endoscopy*, 69: 29-33 (2009)

44. Jones J R, Atwood R C, Poologasundarampillai G, Yue S, Lee P D: Quantifying the 3D macrostructure of tissue scaffolds. *Journal of materials science. Materials in medicine*, 20: 463-471 (2009)

45. Ju R, Chang P L, Buckley A P, Wang K C: Comparison of Nintendo Wii and PlayStation2 for enhancing laparoscopic skills. *JSLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 16: 612-618 (2012)

46. Kim J J, Lee J H, Jung H Y, Lee G H, Cho J Y, Ryu C B, Chun H J, Park J J, Lee W S, Kim H S, Chung M G, Moon J S, Choi S R, Song G A, Jeong H Y, Jee S R, Seol S Y, Yoon Y B: EMR for early gastric cancer in Korea: a multicenter retrospective study. *Gastrointestinal endoscopy*, 66: 693-700 (2007)

47. Kume K: Endoscopic therapy for early gastric cancer: standard techniques and recent advances in ESD. *World journal of gastroenterology*, 20: 6425-6432 (2014)

48. Leblanc S, Barret M, Brehm A, Rouquette A, Camus M, Wintermantel E, Prat F: A new device to expedite endoscopic submucosal dissection procedures: a randomized animal study of efficacy and safety (with videos). *Endoscopy international open*, 3: E443-9 (2015)
49. Leiggenger C, Messo E, Thor A, Zeilhofer H F, Hirsch J M: A selective laser sintering guide for transferring a virtual plan to real time surgery in composite mandibular reconstruction with free fibula osseous flaps. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 38: 187-192 (2009)
50. Leong K F, Phua K K, Chua C K, Du Z H, Teo K O: Fabrication of porous polymeric matrix drug delivery devices using the selective laser sintering technique. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers.Part H, Journal of engineering in medicine*, 215: 191-201 (2001)
51. Leong K F, Wiria F E, Chua C K, Li S H: Characterization of a poly-epsilon-caprolactone polymeric drug delivery device built by selective laser sintering. *Bio-medical materials and engineering*, 17: 147-157 (2007)
52. Lohfeld S, McHugh P E: Laser sintering for the fabrication of tissue engineering scaffolds. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 868: 303-310 (2012)
53. Lueders C, Jastram B, Hetzer R, Schwandt H: Rapid manufacturing techniques for the tissue engineering of human heart valves. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 46: 593-601 (2014)
54. Ma X J, Tao L, Chen X, Li W, Peng Z Y, Chen Y, Jin J, Zhang X L, Xiong Q F, Zhong Z L, Chen X F: Clinical application of three-dimensional reconstruction and rapid prototyping technology of multislice spiral computed tomography angiography for the repair of ventricular septal defect of tetralogy of Fallot. *Genetics and molecular research : GMR*, 14: 1301-1309 (2015)
55. Mangano F, Bazzoli M, Tettamanti L, Farronato D, Maineri M, Macchi A, Mangano C: Custom-made, selective laser sintering (SLS) blade implants as a non-conventional solution for the prosthetic rehabilitation of extremely atrophied posterior mandible. *Lasers in medical science*, 28: 1241-1247 (2013)
56. Marro A, Bandukwala T, Mak W: Three-Dimensional Printing and Medical Imaging: A Review of the Methods and Applications. *Current problems in diagnostic radiology*, 45: 2-9 (2016)

57. Matsumoto K, Nagahara A, Sakamoto N, Suyama M, Konuma H, Morimoto T, Sagawa E, Ueyama H, Takahashi T, Beppu K, Shibuya T, Osada T, Yoshizawa T, Ogihara T, Watanabe S: A new traction device for facilitating endoscopic submucosal dissection (ESD) for early gastric cancer: the "medical ring". *Endoscopy*, 43 Suppl 2 UCTN: E67-8 (2011)
58. Mazzoli A: Selective laser sintering in biomedical engineering. *Medical & biological engineering & computing*, 51: 245-256 (2013)
59. Mazzoli A, Germani M, Moriconi G: Application of optical digitizing techniques to evaluate the shape accuracy of anatomical models derived from computed tomography data. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 65: 1410-1418 (2007)
60. Meining A, Schneider A, Roppenecker D, Luth T: A new instrument for endoscopic submucosal dissection (with videos). *Gastrointestinal endoscopy*, 77: 654-657 (2013)
61. Neuhaus H, Costamagna G, Deviere J, Fockens P, Ponchon T, Rosch T, ARCADE Group: Endoscopic submucosal dissection (ESD) of early neoplastic gastric lesions using a new double-channel endoscope (the "R-scope"). *Endoscopy*, 38: 1016-1023 (2006)
62. Ohkuwa M, Hosokawa K, Boku N, Ohtu A, Tajiri H, Yoshida S: New endoscopic treatment for intramucosal gastric tumors using an insulated-tip diathermic knife. *Endoscopy*, 33: 221-226 (2001)
63. Oka S, Tanaka S, Kaneko I, Mouri R, Hirata M, Kawamura T, Yoshihara M, Chayama K: Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer. *Gastrointestinal endoscopy*, 64: 877-883 (2006)
64. Ono H, Kondo H, Gotoda T, Shirao K, Yamaguchi H, Saito D, Hosokawa K, Shimoda T, Yoshida S: Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut*, 48: 225-229 (2001)
65. Pahole I, Drstvensek I, Ficko M, Balic J: Rapid prototyping processes give new possibilities to numerical copying techniques. *Journal of Materials Processing Technology*, 164: 1416-1422 (2005)
66. Pattanayak D K, Fukuda A, Matsushita T, Takemoto M, Fujibayashi S, Sasaki K, Nishida N, Nakamura T, Kokubo T: Bioactive Ti metal analogus

to human cancellous bone: Fabrication by selective laser melting and chemical treatments. *Acta biomaterialia*, 7: 1398-1406 (2011)

67. Peltola S M, Melchels F P, Grijpma D W, Kellomaki M: A review of rapid prototyping techniques for tissue engineering purposes. *Annals of Medicine*, 40: 268-280 (2008)

68. Pressel T, Max S, Pfeifer R, Ostermeier S, Windhagen H, Hirschler C: A rapid prototyping model for biomechanical evaluation of pelvic osteotomies. *Biomedizinische Technik. Biomedical engineering*, 53: 65-69 (2008)

69. Return on Investment Study for Medical Simulation Training: Immersion Medical, Inc. Laparoscopy Accutouch System: A Frost & Sullivan report performed in conjunction with the American Hospital Association, Health Research and Educational Trust, (2004)

70. Rogers B, Bosker G W, Crawford R H, Faustini M C, Neptune R R, Walden G, Gitter A J: Advanced trans-tibial socket fabrication using selective laser sintering. *Prosthetics and orthotics international*, 31: 88-100 (2007)

71. Roppenecker D B, Meining A, Horst G, Ulbrich H, Lueth T C: *Robotics and Biomimetics (ROBIO)*, 2012 IEEE International Conference on. Interdisciplinary development of a single-port robot, IEEE S. 612-617, (2012)

72. Rosch T, Sarbia M, Schumacher B, Deinert K, Frimberger E, Toerner T, Stolte M, Neuhaus H: Attempted endoscopic en bloc resection of mucosal and submucosal tumors using insulated-tip knives: a pilot series. *Endoscopy*, 36: 788-801 (2004)

73. Saito Y, Uraoka T, Matsuda T, Emura F, Ikehara H, Mashimo Y, Kikuchi T, Fu K I, Sano Y, Saito D: Endoscopic treatment of large superficial colorectal tumors: a case series of 200 endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointestinal endoscopy*, 66: 966-973 (2007)

74. Sano T, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K: Recurrence of early gastric cancer. Follow-up of 1475 patients and review of the Japanese literature. *Cancer*, 72: 3174-3178 (1993)

75. Scholvinck D W, Goto O, Bergman J J, Yahagi N, Weusten B L: The Efficacy of an Endoscopic Grasp-and-Traction Device for Gastric Endoscopic Submucosal Dissection: An Ex Vivo Comparative Study (with Video). *Clinical endoscopy*, 48: 221-227 (2015)

76. Sedlack R, Alexander J: *Gastrointestinal Endoscopy*. The effects of computer simulator training on patient-based sigmoidoscopy by residents, MOSBY, INC 11830 WESTLINE INDUSTRIAL DR, ST LOUIS, MO 63146-3318 USA S. AB109-AB109, (2003)
77. Seifert U, Schlanstedt-Jahn U, Klug S J: Screening for cancer. *Der Internist*, 56: 1114-1123 (2015)
78. Shiga H, Endo K, Kuroha M, Kakuta Y, Takahashi S, Kinouchi Y, Shimosegawa T: Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia during the clinical learning curve. *Surgical endoscopy*, 28: 2120-2128 (2014)
79. Shiga H, Kuroha M, Endo K, Kimura T, Kakuta Y, Kinouchi Y, Kayaba S, Shimosegawa T: Colorectal endoscopic submucosal dissection (ESD) performed by experienced endoscopists with limited experience in gastric ESD. *International journal of colorectal disease*, (2015)
80. Shiraishi N, Sato K, Yasuda K, Inomata M, Kitano S: Multivariate prognostic study on large gastric cancer. *Journal of surgical oncology*, 96: 14-18 (2007)
81. Tada M, Shimada M, Murakami F, Mizumachi M, Arima K, Yanai H, et al. D: Development of strip-off biopsy (in Japanese with English abstract). *Gastroenterol Endos*, 26: 833-9 (1984)
82. Takizawa K, Oda I, Gotoda T, Yokoi C, Matsuda T, Saito Y, Saito D, Ono H: Routine coagulation of visible vessels may prevent delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection--an analysis of risk factors. *Endoscopy*, 40: 179-183 (2008)
83. Tanimoto M A, Guerrero M L, Morita Y, Aguirre-Valadez J, Gomez E, Moctezuma-Velazquez C, Estradas-Trujillo J A, Valdovinos M A, Uscanga L F, Fujita R: Impact of formal training in endoscopic submucosal dissection for early gastrointestinal cancer: A systematic review and a meta-analysis. *World journal of gastrointestinal endoscopy*, 7: 417-428 (2015)
84. Thomson M, Heuschkel R, Donaldson N, Murch S, Hinds R: Acquisition of competence in paediatric ileocolonoscopy with virtual endoscopy training. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 43: 699-701 (2006)
85. Torre L A, Bray F, Siegel R L, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A: Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65: 87-108 (2015)

86. Torres K, Staskiewicz G, Sniezynski M, Drop A, Maciejewski R: Application of rapid prototyping techniques for modelling of anatomical structures in medical training and education. *Folia morphologica*, 70: 1-4 (2011)
87. Tsujitani S, Oka S, Saito H, Kondo A, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N: Less invasive surgery for early gastric cancer based on the low probability of lymph node metastasis. *Surgery*, 125: 148-154 (1999)
88. Wang S, Gao S, Yang W, Guo S, Li Y: Endoscopic submucosal dissection versus local excision for early rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Techniques in coloproctology*, (2015)
89. Wanibuchi M, Ohtaki M, Fukushima T, Friedman A H, Houkin K: Skull base training and education using an artificial skull model created by selective laser sintering. *Acta Neurochirurgica*, 152: 1055-59; discussion 1059-60 (2010)
90. Yamada T, Hirota M, Tsutsui S, Kato M, Takahashi T, Yasuda K, Sumiyama K, Tsujii M, Takehara T, Mori M, Doki Y, Nakajima K: Gastric endoscopic submucosal dissection under steady pressure automatically controlled endoscopy (SPACE); a multicenter randomized preclinical trial. *Surgical endoscopy*, 29: 2748-2755 (2015)
91. Yanai H, Matsubara Y, Kawano T, Okamoto T, Hirano A, Nakamura Y, Nakamura H, Nishikawa J, Okita K: Clinical impact of strip biopsy for early gastric cancer. *Gastrointestinal endoscopy*, 60: 771-777 (2004)
92. Yokota T, Kunii Y, Teshima S, Yamada Y, Saito T, Takahashi M, Kikuchi S, Yamauchi H: Significant prognostic factors in patients with early gastric cancer. *International surgery*, 85: 286-290 (2000)
93. Yonezawa J, Kaise M, Sumiyama K, Goda K, Arakawa H, Tajiri H: A novel double-channel therapeutic endoscope ("R-scope") facilitates endoscopic submucosal dissection of superficial gastric neoplasms. *Endoscopy*, 38: 1011-1015 (2006)

7 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Meining danke ich herzlich für die Überlassung des Themas dieser Dissertation und die ständige Hilfsbereitschaft während dieser.

Bei Herrn Dr. Zizer bedanke ich mich für die ausgezeichnete Betreuung und Zusammenarbeit während des gesamten Prozesses. Sowohl bei der Vorbereitung der Experimente als auch bei der Niederschrift der Arbeit konnte ich immer auf Hilfe und Unterstützung zählen.

Der MiMed München, resp. Herrn Prof. Lüth, Herrn Roppenecker, Frau Rauball bedanke ich mich für die gemeinsame Arbeit und Entwicklung der Overtube- und Parcours-Komponenten.

Allen Mitarbeitern des Instituts für Anästhesie, Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung danke ich für die Mitarbeit und Hilfe bei den Experimenten.

Ich danke allen Probanden für die Teilnahme an dem Parcoursexperiment.

Meinen Eltern Frohmut und Christel, meinem Bruder Julian und meiner Freundin Ina möchte ich für Ihre Unterstützung und Ermutigung über die gesamte Zeit danken.

8 Lebenslauf

Aufgrund Datenschutzes wurden die Angaben in dieser Version entfernt

