

Evaluation eines roboterunterstützten endoskopischen
Anastomoseverfahrens für die Koronarchirurgie:
Experimentelle und klinische Untersuchungen

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Bruno Reichart

**Evaluation eines roboterunterstützten endoskopischen
Anastomoseverfahrens für die Koronarchirurgie:
Experimentelle und klinische Untersuchungen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Martin Bernhard Arnold

aus

Ingolstadt

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Reichenspurner, PhD

2. Berichterstatter: Prof. Dr. B. M. Kemkes

Mitberichtersteller:
Prof. Dr. B. Steckmeier
Prof. Dr. P. Boekstegers
Priv. Doz. Dr. V. Klauss

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. D. H. Böhm, PhD

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 22.04.2004

**Meinen Eltern Luise und Heinz,
meinem Bruder Heinrich und meiner Susanne**

Inhaltsverzeichnis

1. Adaption von Robotertechnologien für die Herzchirurgie.....	10
1.1 Entwicklungsschritte mikrochirurgischer Telemanipulatoren.....	10
1.2 Minimal invasive Ansätze in der Chirurgie der Koronararterien.....	11
1.2.1 MIDCAB- und OPCAB-Technik.....	12
1.2.2 Port-Access-Technik.....	14
1.3 Probleme beim Einsatz endoskopischer Techniken in der Herzchirurgie.....	16
1.4 Einsatz mikrochirurgischer Telemanipulatoren in der Herzchirurgie.....	17
2. Beschreibung des ZEUS-Telemanipulators.....	18
2.1 Die Roboterarme.....	19
2.2 Die Steuerkonsole.....	21
2.3 Computergestützte Verarbeitung.....	23
2.4 Sicherheitsfunktionen.....	24
3. Trainingsphase am künstlichen Thoraxmodell.....	25
3.1 Material und Methoden.....	25
3.2 Ergebnisse.....	28
3.3 Diskussion.....	37
4. Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen der akuten Veränderungen der Koronararterienwand: Vergleich telemetrisch gefertigter mit manuell in konventioneller Technik genähter Anastomosen.....	40
4.1 Probengewinnung.....	40
4.2 Aufarbeitung der Proben und Auswertungsverfahren.....	42
4.2.1 Verfahren für die Rasterelektronenmikroskopie (REM).....	42
4.2.2 Verfahren für die Lichtmikroskopie (LM) und die Transmissions- elektronenmikroskopie (TEM).....	47
4.3 Ergebnisse.....	48
4.3.1 SEM.....	48
4.3.2 LM und TEM.....	54
4.4 Diskussion.....	66

5. klinische Anwendung des ZEUS-Systems an der Herzchirurgischen Klinik der LMU.....	73
5.1 Endoskopisches Anastomoseverfahren.....	73
5.2 Klinische Ergebnisse.....	74
5.3 Diskussion.....	77
6. Fazit.....	78
7. Zusammenfassung.....	86
8. Literaturverzeichnis.....	89
9. Danksagung.....	101
10. Lebenslauf.....	102

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Druckstabilisator.....	13
Abbildung 2	Saugstabilisator.....	14
Abbildung 3	Endovaskuläres System für die extrakorporale Zirkulation.....	15
Abbildung 4	Schematischer Aufbau des ZEUS-Systems.....	18
Abbildung 5	Ansicht der drei Roboterarme im Versuchslabor.....	19
Abbildung 6	Schematische Darstellung der Gelenkbeweglichkeiten eines Roboterarmes.....	20
Abbildung 7	Blick auf die Steuerkonsole des ZEUS-Systems.....	21
Abbildung 8	Das Vista-System.....	22
Abbildung 9	Thoraxmodell bestehend aus Kunststoffskelett mit Neoprenüberzug.....	25
Abbildung 10	Verlauf der Lernkurven beim Versuch „Nahtlinie vertikal“ unter 2D- bzw. 3D-Visualisierung.....	28
Abbildung 11	Vergleich der Versuchszeiten beim Versuch „Nahtlinie“ eines erfahrenen Operateurs und des Autors.....	29
Abbildung 12	Entwicklung der Versuchszeiten beim Versuch „Ringe“ unter Verwendung verschiedener Visualisierungssysteme.....	30
Abbildung 13	Verlauf der Lernkurven beim Versuch „Schweineherz“ unter 2D- bzw. 3D-Visualisierung beim Einsatz des ZEUS-Systems und in manueller offener Nahttechnik.....	31
Abbildung 14	Vergleich der Versuchszeiten beim Versuch „Schweineherz“ erfahrener Operateure und des Autors.....	32
Abbildung 15	Zusammenfassende Darstellung der bei allen Versuchen registrierten Ereignisse.....	33
Abbildung 16	Darstellung der registrierten Ereignisse beim Versuch „Nahtlinie vertikal“.....	34
Abbildung 17	Darstellung der registrierten Ereignisse beim Versuch „Ringe“.....	35
Abbildung 18	Darstellung der registrierten Ereignisse beim Versuch „Schweineherz“..	36
Abbildung 19	Zeichnung der zum Transport verwendeten Kühlbox.....	41
Abbildung 20	Anordnung der vier im Rasterelektronenmikroskop ausgewerteten Felder.....	43
Abbildung 21	REM: Endotheldenudation Grad 1.....	44
Abbildung 22	REM: Endotheldenudation Grad 2.....	45

Abbildung 23	REM: Endotheldenudation Grad 3.....	45
Abbildung 24	REM: Endotheldenudation Grad 4.....	46
Abbildung 25	REM: Endotheldenudation Grad 5.....	46
Abbildung 26	REM: Aufnahme eines manuell ausgeführten Stiches.....	49
Abbildung 27	REM: Randwall.....	49
Abbildung 28	REM: Aufnahme eines mit dem ZEUS-System ausgeführten Stiches.....	50
Abbildung 29	Grad der Endothelzelldenudation.....	51
Abbildung 30	REM: Aufnahme einer hydropisch erweiterten Endothelzelle.....	52
Abbildung 31	REM: „Shrunken Cell“.....	52
Abbildung 32	REM: Aufnahme von Kraterartefakten.....	53
Abbildung 33	REM: Aufnahme der subendothelialen Schicht.....	53
Abbildung 34	LM: Querschnitt durch einen Stichkanal in der Adventitia.....	54
Abbildung 35	LM: Aufbau der Koronararterienwand.....	55
Abbildung 36	LM: Aufnahme eines von Hand ausgeführten Stiches.....	56
Abbildung 37	LM: Aufnahme eines mit dem ZEUS-System ausgeführten Stiches.....	56
Abbildung 38	TEM: Aufnahme einer hydropischen Endothelzelle.....	59
Abbildung 39	TEM: Endothelzelle mit pyknotischem Zellkern.....	59
Abbildung 40	TEM: Abgelöste Endothelzelle.....	60
Abbildung 41	TEM: Ausschnitt aus der Media.....	60
Abbildung 42	TEM: Übergang der luminalen Wandschichten in den Stichkanal.....	61
Abbildung 43	TEM: Lücke in der Endothelschicht.....	62
Abbildung 44	TEM: Ausschnitt aus der Media.....	62
Abbildung 45	Grad der Endothelschädigung bei der TEM-Untersuchung.....	63
Abbildung 46	Grad der Vakuolisierung der glatten Muskelzellen: luminale Media.....	64
Abbildung 47	Grad der Vakuolisierung der glatten Muskelzellen: abluminale Media....	64
Abbildung 48	TEM: Aufnahme der unmittelbaren Begrenzung des Stichkanals.....	65
Abbildung 49	Anordnung der Roboterarme im Tierlabor.....	74
Abbildung 50	Vergleich der Kosten verschiedener minimal-invasiver Operationsverfahren.....	80
Abbildung 51	Ideale Anordnung der Instrumentenachsen.....	82

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Übersicht über die einzelnen Trainingsübungen am Thoraxmodell.....	27
Tabelle 2	Übersicht über die Anzahl der registrierten Ereignisse bei der Durchführung der aller Übungseinheiten.....	33
Tabelle 3	Übersicht über die Anzahl der registrierten Ereignisse beim Versuch „vertikale Nahtlinie“	34
Tabelle 4	Übersicht über die Anzahl der registrierten Ereignisse beim Versuch „Ringnaht“.....	35
Tabelle 5	Übersicht über die Anzahl der registrierten Ereignisse beim Versuch „Anastomose am isolierten Schweineherz“.....	36
Tabelle 6	Zusammensetzung der Bretschneiderlösung.....	40
Tabelle 7	Für die Untersuchung gewählte Einteilung der Schweregrade der Endotheldenudation im REM.....	44
Tabelle 8	Für die Untersuchung gewählte Einteilung der Schweregrade des Endothelschadens im LM.....	57
Tabelle 9	Einteilung der Schweregrade des Endothelschadens im TEM.....	57
Tabelle 10	Einteilung der Schweregrade der Schädigung der glatten Muskelzellen der Media anhand der vorherrschenden Zellmorphologie.....	58
Tabelle 11	Ergebnisse der klinischen Anwendung des ZEUS-Systems.....	76
Tabelle 12	Ergebnisse nach Operationstechniken aufgegliedert.....	76

Abkürzungen

AESOP	= Automated Endoscopic System for Optimal Positioning
ATP	= Adenosin-Tri-Phosphat
CABG	= Coronary artery bypass grafting
CT	= Computertomographie
2- bzw. 3-D	= zwei- bzw. dreidimensional
HLM	= Herz-Lungen-Maschine
ICR	= Interkostalraum
IL-1	= Interleukin-1
IMA	= internal mammary artery
KHK	= Koronare Herzerkrankung
KISMET	= Kinematic Simulation, Monitoring and Off-Line Programming Environment for Telerobotics Kinematic Simulation
LAD	= left anterior descending artery
LCD	= liquid crystal display
LM	= Lichtmikroskop(ie)
MIDCAB	= minimally invasive direct coronary artery bypass grafting
MRT	= Magnetresonanztomographie
NO	= Stickstoffmonoxid
OPCAB	= Off-pump coronary artery bypass grafting
PDGF	= platelet derived relaxing factor
PTCA	= Perkutane transluminale Koronarangioplastie
RCA	= right coronary artery
REM	= Rasterelektronenmikroskop(ie) = Rasterelektronenmikroskop(ie)
SD	= standard deviation
TEE	= Transösophageale Echokardiographie
TEM	= Transmissionselektronenmikroskop(ie)

1. Adaption von Robotertechnologien für die Herzchirurgie

Der Grundgedanke, Robotersysteme in die operative Medizin einzuführen, stammt aus der Raumfahrt. Grundsätzlich kann man zwei Haupttypen unterscheiden. Als Roboter im eigentlichen Sinn bezeichnet man Systeme, die autonom ein vordefiniertes Programm erfüllen. Im Gegensatz dazu führen Telemanipulatoren Befehle eines Bedieners unter dessen ständiger Kontrolle aus [86]. In der medizinischen Fachliteratur wird die Unterscheidung nicht streng eingehalten. Die Begriffe werden teilweise synonym verwendet. Deshalb wird der Autor diese begriffliche Trennung nicht weiterführen.

1.1 Entwicklungsschritte mikrochirurgischer Telemanipulatoren

Um 1970 arbeitete die NASA an der Entwicklung von fernsteuerbaren Manipulatoren, mit deren Hilfe von der Erde aus an Astronauten in bemannten Raumstationen Notfalloperationen ermöglicht werden sollten [72]. Die erforderliche Technologieplattform bildeten Entwicklungen aus dem Bereich der Atomtechnik [8, 9, 80]. Dort dienten sie zum Schutz der Arbeiter der Handhabung radioaktiver Materialien ohne direkten menschlichen Kontakt. Da man jedoch das Projekt einer eigenständigen US-amerikanischen Raumstation nie verwirklichte, entwickelte man auch Telemanipulatoren für diesen Bereich nicht weiter.

Statt dessen griffen die Streitkräfte der USA die Technologie auf. Zielsetzung war die Entwicklung eines Systems, das in Gefahrenzonen Notfalloperationen nur mit der Assistenz eines Sanitäters ausführen konnte, während es von einem Spezialisten ferngesteuert wurde. Es entstand ein Prototyp, der dem Operateur von einer Steuerkonsole aus die Bedienung von drei Effektorarmen erlaubte. Diese Art des Aufbaus nennt man *Master-Slave-Prinzip*, wobei die Steuerungseinheit als *Master* und die Effektoren als *Slave* bezeichnet werden [80]. Die zur Steuerung erforderlichen Bewegungen und die Arbeitsbedingungen sollten möglichst genau den Bedingungen einer herkömmlichen Operation nachempfunden sein [9]. Ergebnisse erster Studien zwischen 1985 und 1995 zeigten, daß das System für den angestrebten Zweck nicht einsetzbar war. Zwar waren Operationen sicher und mit mindestens der gleichen Genauigkeit wie mit manuellen Verfahren möglich, aber der Zeitaufwand war um das Drei- bis Vierfache größer. Für eine größere Entfernung als 200 Meter fehlten außerdem die Kapazitäten zur Übertragung der notwendigen Daten.

Bestehen blieb die Erkenntnis, daß Telemanipulatoren dieser Art zuverlässig für feinste mikrochirurgische Manipulationen eingesetzt werden können [8].

1.2 Minimal invasive Ansätze in der Chirurgie der Koronararterien

Über Jahre hinweg hatte sich der Zugang über eine mediane Sternotomie und der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) bei Bypassoperationen zum Verfahren der Wahl entwickelt. Trotz sehr guter Ergebnisse gab die hohe postoperative Morbidität Anlaß zu Überlegungen für neue Operationstechniken. Michael Mack benennt in seinen Veröffentlichungen verfahrensbedingte Ursachen der Patientenbeschwerden. Darunter fallen der Einsatz der Sternotomie, die Nebenwirkungen und Komplikationen der Herz-Lungen-Maschine und Manipulationen an der Aorta [59, 60]. Die mediane Sternotomie wird durch das operative Trauma besonders der knöchernen Thoraxstrukturen als ein Hauptfaktor für die postoperativen Schmerzen und das Krankheitsgefühl der Patienten in der Rekonvaleszenzphase verantwortlich gemacht. Die große Wundfläche prädisponiert auch für ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist mit einer Vielzahl von unerwünschten Wirkungen und Komplikationen verbunden. Schon das Anschließen an den Kreislauf des Patienten birgt Gefahren in sich. Bei der Kanülierung und beim Abklemmen der Aorta können atherosklerotische Plaques abgelöst werden oder Dissektionen an dem Gefäß gesetzt werden. Das Resultat ist in beiden Fällen das Auftreten von psychiatrischen und neurologischen Auffälligkeiten bis hin zu manifesten cerebralen Insulten. Über die Eröffnung des Kreislaufsystems kann es zur Embolisation durch Luft, Fett und aggregierte Blutbestandteile in verschiedenen Organen insbesondere dem Gehirn kommen. Doch auch die Herz-Lungen-Maschine selbst hat Einfluß auf verschiedene Körperfunktionen. Die zellulären Bestandteile des Blutes sind starken mechanischen Einflüssen ausgesetzt. Folglich kommt es zur Schädigung von Erythrozyten und Thrombozyten. Durch den Kontakt mit den Fremdoberflächen des Pumpensystems werden Plasmaproteine denaturiert und Thrombozyten aktiviert. Daraus ergeben sich Störungen im Gerinnungssystem, die sich durch den Verbrauch von Faktoren und Thrombozyten in einer erhöhten Blutungsneigung äußern. Weiterhin sind Störungen des Elektrolythaushaltes und der Regulation des osmotischen Druckes zu nennen. Die Ursache dafür liegt vor allem in den „*Priming Volume*“ genannten Mengen an Elektrolytlösung, die zum Auffüllen der Herz-Lungen-Maschine verwendet werden. Folgen davon können Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypokalziämie und eine erhöhte Ödemneigung sein. Elektrolytstörungen sind im Hinblick auf ihren Einfluß auf die Herzfunktion bei Patienten nach Herzoperationen von besonderem Risiko. Die angewandte Hypothermie hat neben dem positiven Effekt der Reduktion des Sauerstoffverbrauchs der Gewebe auch den Nachteil, daß gleichzeitig die Reaktionsfähigkeit körpereigener Moleküle herabgesetzt wird. Im Gerinnungssystem zeigt sich diese Wirkung in

einer verringerten Aktivität der Gerinnungsfaktoren. Aus Blutzellen und Geweben werden durch die schädigenden Einflüsse der HLM eine Vielzahl von Mediatoren freigesetzt, auf die der Organismus mit einer generalisierten unspezifischen Entzündungsreaktion reagiert. Bei einem Teil der Patienten treten Störungen der Nierenfunktion auf [70].

Dementsprechend gibt es zwei Hauptansätze bei der Entwicklung minimal-invasiver Operationsverfahren in der Herzchirurgie.

1.2.1 MIDCAB- und OPCAB-Technik

Ersterer besteht darin, den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zu umgehen. Bei der sog. MIDCAB-Technik (*minimal invasiver direkter koronar arterieller Bypass*) wird über eine linksseitige Inzision im 4. Interkostalraum die Arteria mammaria interna (IMA) unter direkter oder thorakoskopischer Sicht freipräpariert und dann für einen Bypass auf das antero-laterale Versorgungsgebiet des Koronarsystems verwendet.

Zunächst wird das Zielgebiet freipräpariert und das Zielgefäß lokalisiert. Proximal und distal davon wird die Arterie mit Tourniquet-Fäden umstochen und durch Anziehen Blutleere erzielt. Vor der eigentlichen Anastomosierung wird getestet, ob die temporäre Okklusion des Koronarastes toleriert wird. Dazu induziert man mit Hilfe der Tourniquet-Fäden im Versorgungsgebiet des Zielgefäßes lokale Ischämie. Dabei registriert man Veränderungen im EKG und eventuelle lokale Bewegungsstörungen in der transösophagealen Echokardiographie. Zeigen sich schwere ST-Strecken-Veränderungen von mehr als 2 mm oder Kontraktionsstörungen wird die Ischämie nach 5 Minuten aufgehoben und das Versorgungsgebiet für weitere 5 Minuten reperfundiert. Danach wird eine erneute Unterbrechung des Blutflusses vom Herz toleriert. Dieses Vorgehen nützt das Prinzip der „*ischämischen Präkonditionierung*“. Darunter versteht man einen natürlichen Schutzmechanismus des Herzens. Ein reversibler ischämischer Stimulus führt zu Anpassungsreaktionen der Herzmuskelzellen, die die Toleranz des Myokards gegenüber eines folgenden, länger andauernden Sauerstoffmangels erhöhen. Obwohl der genaue Ablauf der Aktivierung über eine Vielzahl von intrazellulären Signalübertragungswegen noch unklar ist, hat man als zwei wichtige Mechanismen des kardioprotektiven Effekts eine Reduktion des Adenosin-Triphosphat-Verbrauchs und eine verringerte Azidosebildung identifiziert [68].

Die Koronararterie wird nun inzidiert. Sollte ein verbliebener Zustrom von Blut aus Seitenästen das Blickfeld einschränken, kann es mit einem speziellen Druckluft-Kochsalz-Gebälge freigespült werden. Zur Erleichterung der End-zu-Seit-Anastomose wird die Bewegung des Zielgebietes auf der Herzoberfläche durch einen mechanischen

Druckstabilisator eingeschränkt. Dessen beide Schenkel drücken auf das Gewebe parallel zum Gefäßverlauf und verhindern dadurch eine Expansionsbewegung der Herzwand über eine festgelegte Ebene hinaus [77, 74]. Die ursprüngliche Idee, am schlagenden Herzen zu operieren, geht auf Kolessov zurück, der 1968 diese Operationstechnik zur Therapie der Angina pectoris eingesetzt hatte [52]. Obwohl sie in den 80er Jahren von Benetti [4] und Buffolo [13] weiter verfeinert worden war, erbrachte erst der Einsatz von mechanischen Stabilisatoren (**Abb. 1: Druckstabilisatoren**) sehr gute Anastomoseergebnisse [16] und damit die weltweite Verbreitung des Verfahrens [16, 23, 59, 78, 95].

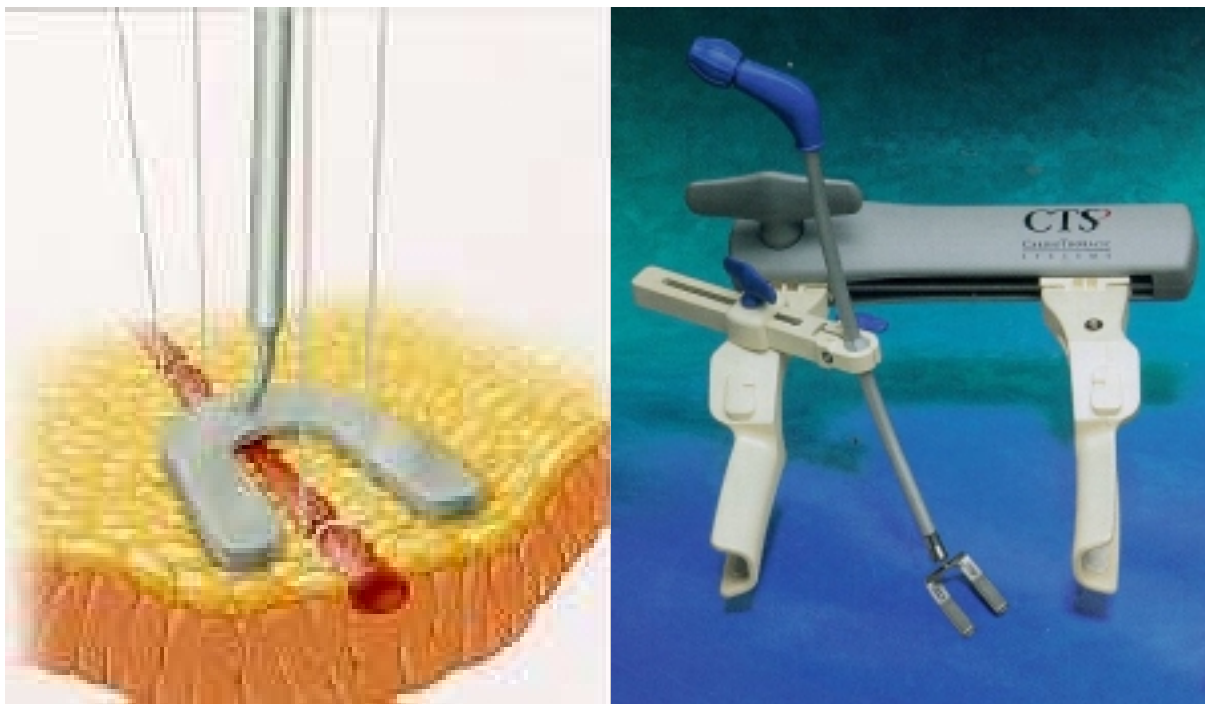


Abbildung 1: Links schematische Zeichnung der Funktionsweise eines Druckstabilisators. Die beiden Schenkel üben parallel zum Zielgefäß einen Druck auf die Herzwand aus, wodurch sie an der Auswärtsbewegung gehindert und somit das Zielareal stabilisiert wird. Rechts Abbildung eines kommerziell erhältlichen Stabilisators der Firma CTS (*Cardio-Thoracic-Systems Inc., Diegem, Belgien*), der beweglich an einem Thoraxsperrerr befestigt ist.

Eine ähnliche Operationsmethode, OPCAB (*Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting*) genannt, verwendet statt der Druckstabilisatoren einen Saugstabilisator. Wegen seiner Saugnäpfe als Octopus (*Octopus, Medtronic GmbH, Düsseldorf*) bezeichnet (**Abb. 2: Octopus**), besteht dieses System wiederum aus zwei Schenkeln, die entweder einzeln am Operationstisch (*Octopus I*) oder über einen gemeinsamen Schaft direkt am Thoraxsperrerr (*Octopus II*) befestigt werden. An der Kontaktfläche zwischen Stabilisator und Herzoberfläche wird über ein Schlauchsystem ein Unterdruck erzeugt. Das so fixierte

Herzareal nimmt nicht an der globalen Kontraktionsbewegung teil. Entwickelt wurde das Gerät in Utrecht von Jansen, Borst und Gründemann. Dieses Verfahren zur Stabilisation der Herzoberfläche ist nicht nur für minimal invasive Zugänge gedacht, sondern ermöglicht auch eine Revaskularisation von mehreren Gefäßen durch eine mediane Sternotomie [7, 48]

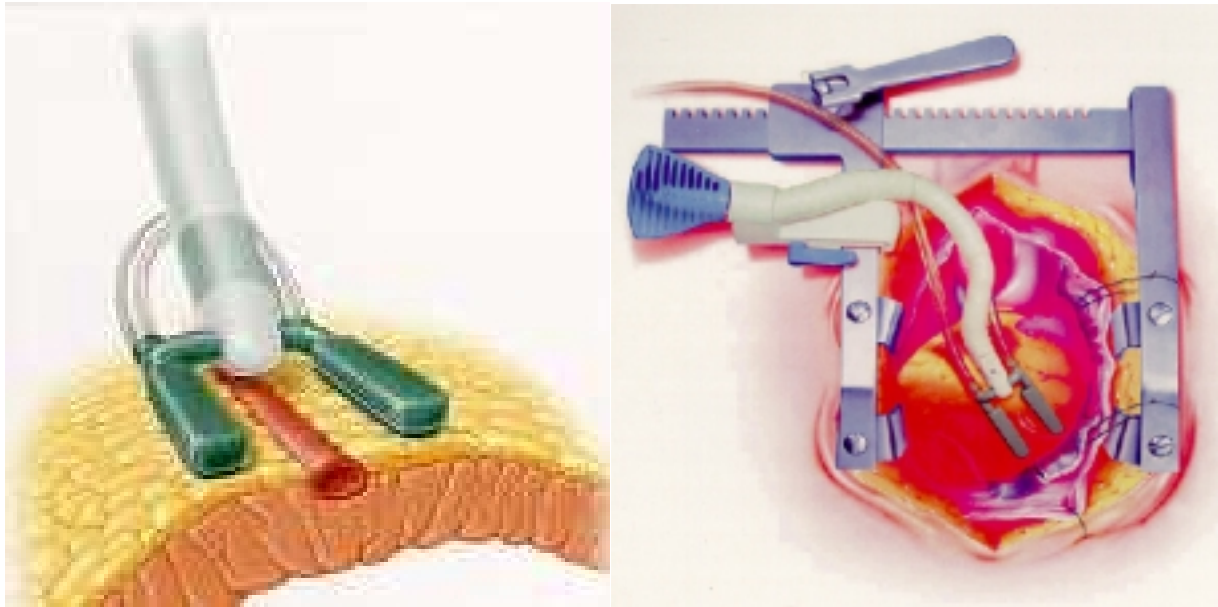


Abbildung 2: Links schematische Darstellung der Funktionsweise eines Saugstabilisators. Das Wandareal um das Zielgefäß wird von den Saugnapfen an den beiden Schenkeln des Stabilisators nach außen gezogen und so von den Herzbewegungen isoliert. Die Abbildung rechts zeigt den *Octopus II* (Medtronic GmbH, Düsseldorf) befestigt am Thoraxsperrer im OP-Situs. Von links oben erreicht die Zuleitung für den Wandsauger den Stabilisator.

1.2.2 Port-Access-Technik

An der *Stanford-University* wurde ein Verfahren entwickelt, um die extrakorporale Zirkulation auf alternativen, weniger invasiven Wegen an den Kreislauf anschließen zu können, als durch Kanülierung der Aorta und der Venae cavae bzw. des rechten Vorhofes [79, 94]. Auf eine mediane Sternotomie kann dabei verzichtet werden. Bei diesem Port-Access-Verfahren wird die venöse Kanüle über die Femoralvene eingeführt. Die Positionierung im rechten Vorhof wird mit Hilfe der transösophagealen Echokardiographie (TEE) verifiziert. In die Arteria femoralis wird eine Y-Kanüle plaziert, über die die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen wird sowie ein endoaortaler Okklusionskatheter (*Endoaortale Klemme*, *Heartport AG, Redwood City, CA*), der bis ca. 3 cm vor die Aortenklappe geschoben wird. Beim Entfalten des Ballons wird die Aorta okkludiert. Zusätzlich kann über diesen Katheter antegrad Kardioplegielösung verabreicht werden. Gleichzeitig dient er zur Volumenentlastung

der Aortenwurzel („*Root-Vent*“). Volumenentlastung im Bereich des Truncus pulmonalis erfolgt über einen zusätzlichen Katheter, der über die Vena jugularis eingeführt wird. Ebenfalls durch die Vena jugularis kann ein weiterer Katheter in den Sinus coronarius vorgeschoben werden. Über ihn läßt sich dann retrograd Kardioplegielösung zuführen. Die Positionierung der einzelnen Katheter wird unter Röntgendurchleuchtung und Einsatz der TEE kontrolliert [71]. **Abbildung 3 (Schema aus Stevens et. al. S.570)** verdeutlicht in schematischer Form die Anordnung der verschiedenen endovaskulären Katheter. Durch den Einsatz dieser Technik wurden Revaskularisierungen am blutleeren, stillgelegten Herzen möglich, ohne daß dafür große Inzisionen nötig sind.

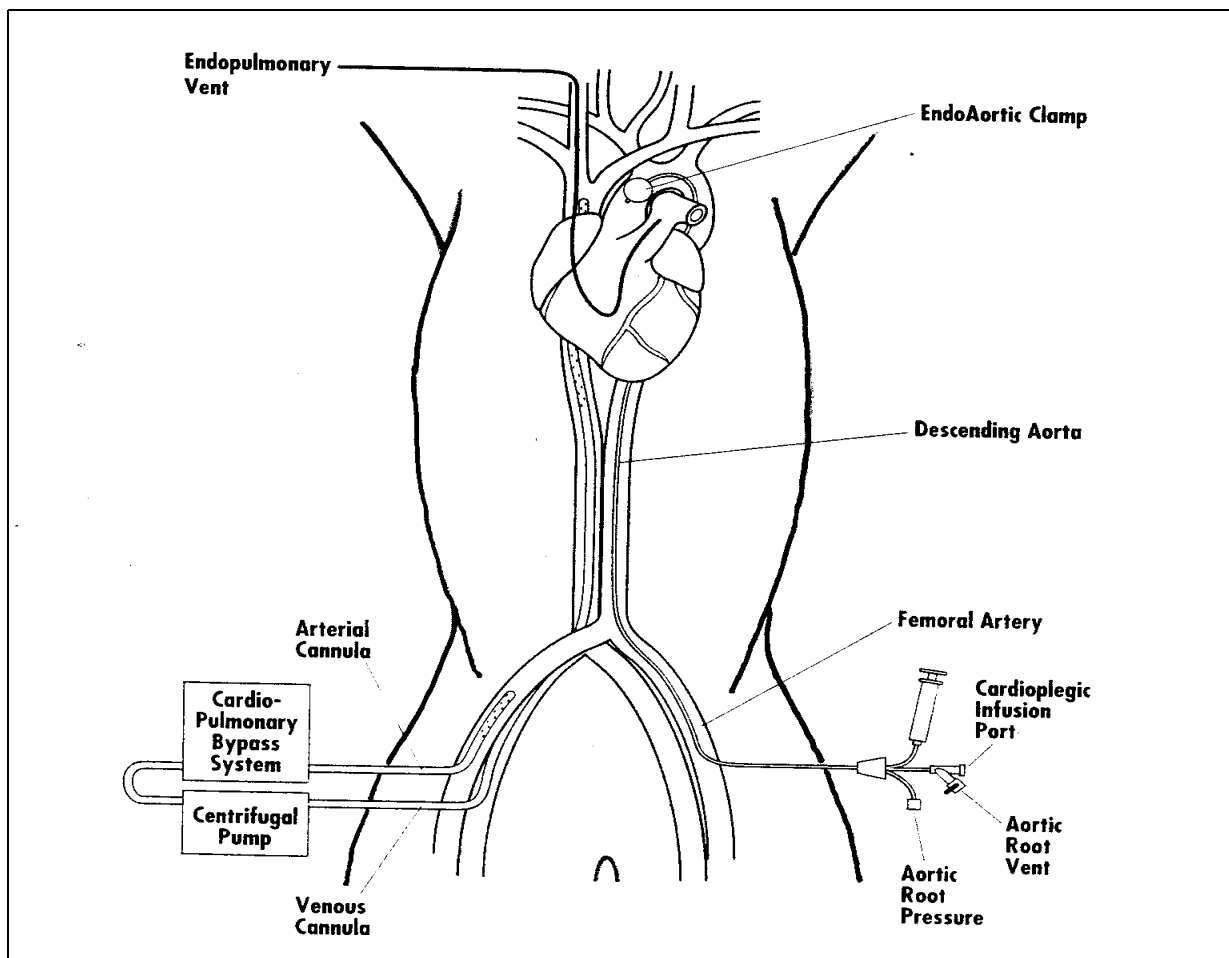


Abbildung 3: Endovaskuläres System für die extrakorporale Zirkulation. Die venöse Kanüle (*venous cannula*) wird über die Vena femoralis bis in den rechten Vorhof vorgeschoben und das Blut mit Hilfe einer Pumpe (*centrifugal pump*) entnommen. Über die Arteria femoralis (*arterial cannula*) wird es von der Herz-Lungen-Maschine (*cardio-pulmonary-bypass-system*) wieder in den Körper zurückgeführt. Von der Arteria femoralis der Gegenseite wird ein weiterer Katheter bis in die Aorta ascendens geführt, die dort mit einem Ballon (*endoaortic clamp*) an der Spitze des Katheters okkludiert werden kann. Gleichzeitig dient dieser Katheter als „Vent“ für die Aortenwurzel (*aortic root vent*) und über ein weiteres Lumen kann Kardioplegielösung (*cardioplegic infusion port*) zugeführt werden. Über einen zusätzlichen Katheter kann der Truncus Pulmonalis entlastet werden (*endopulmonary vent*). [94]

1.3 Probleme beim Einsatz endoskopischer Techniken in der Herzchirurgie

„Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Entwicklung eines total endoskopischen Verfahrens in der Bypass-Chirurgie der Koronargefäße ist die Einführung eines endoskopischen Anastomoseverfahrens.“ [59] Dieser Satz von Michael Mack gründet auf der Erfahrung mit der MIDCAB-Technik, daß mit zunehmender Verkleinerung des Zugangswegs, die Ausführung einer Anastomose technisch überproportional anspruchsvoller wird. Stevens und Kollegen war es gelungen, mit endoskopischen Instrumenten nur durch kleine Ports eine End-zu-Seit-Anastomose zwischen Arteria mammaria interna und der LAD in fortlaufender Nahttechnik anzulegen. Nach nur drei Patienten gaben sie diesen Ansatz zugunsten einer linkslateralen Minithorakotomie wieder auf. Die Methode war technisch zu schwierig und damit für den Operateur zu anstrengend und zu zeitkonsumierend, als daß sie bei einer größeren Zahl von Patienten hätte eingesetzt werden können. Obwohl alle Anastomosen dieser drei Fälle in der anschließenden angiographischen Beurteilung einwandfrei waren, hatte die Arbeitsgruppe um Stevens doch Bedenken hinsichtlich der Anastomosequalität [94].

Die Ursachen für die Schwierigkeiten bei der Handhabung endoskopischer Instrumente im Bereich der Herzchirurgie liegen neben der geringen Erfahrung der Operateure mit endoskopischen Techniken und dem durch die anatomischen Gegebenheiten im Thorax begrenzten Platzangebot an den operationstechnischen Eigenheiten endoskopischer Verfahren.

Im Gegensatz zu Operationen am offenen Situs hat der Chirurg keinen direkten Kontakt zum Operationsgebiet. Über die ca. 30 cm langen Instrumente geht der Tastsinn verloren. Auch der Blick ist nicht mehr direkt auf den Arbeitsbereich gerichtet, sondern auf einen Videomonitor, auf den das Bild der Endoskopkamera übertragen wird. Die natürliche Hand-Auge-Koordination ist nicht mehr gewährleistet und muß neu erlernt werden. Durch das zweidimensionale Videobild ist die räumliche Orientierung erschwert.

An der Durchtrittsstelle des Trokars durch die Thoraxwand entsteht ein Drehpunkt, um den herum die Instrumente bewegt werden. Für den Operateur bedeutet dies, daß er im physikalischen Sinn zwei Hebel bedienen muß. Als Konsequenz daraus bedingt eine Bewegung am Griff des Instruments eine Bewegung der Spitze in die Gegenrichtung (sog. *Fulcrum-Effekt*). Dem Hebelgesetz entsprechend werden Bewegungen im Körper verstärkt oder verkleinert, je nachdem ob sich der längere Teil des Instrumentenschafts außerhalb oder innerhalb des Brustkorbs befindet. Besonders nachteilig ist die Verstärkung des natürlichen

Tremors des Chirurgen über diesen Mechanismus. Durch das vergrößerte Videobild tritt das Zittern noch deutlicher hervor.

Komplexe bimanuelle Aufgaben, wie das endoskopische Nähen, erweisen sich als sehr anspruchsvoll in der Durchführung. Der Operateur muß die Koordination beider Instrumente unter den beschriebenen störenden Effekten bewältigen [92]. Ist der Chirurg durch anatomische Gegebenheiten gezwungen, in einer ergonomisch ungünstigen Position zu arbeiten, sind Gefäßanastomosen wie in der Bypass-Chirurgie nur sehr schwer, wenn überhaupt durchführbar.

1.4 Einsatz mikrochirurgischer Telemanipulatoren in der Herzchirurgie

Zur Beseitigung zumindest eines Teils der oben beschriebenen Probleme und mit der Hoffnung, minimal invasive Techniken einer größeren Gruppe von Herzchirurgen als wenigen Experten zugänglich zu machen, führte man mikrochirurgische Telemanipulatorsysteme ein. Studien an diesen Systemen [55] im Auftrag der US-Streitkräfte hatten Eigenschaften gezeigt, die den Anforderungen endoskopischer Manipulationen in der Herzchirurgie gerecht wurden.

Weiterentwicklungen des in **Abschnitt 1.1** beschriebenen Prototyps werden von zwei Firmen auf dem Markt angeboten [8]. Ein weiteres System, das vom Forschungszentrum in Karlsruhe entwickelt wurde, kam nach ersten Versuchen nicht in die klinische Erprobung [80, 81].

Die Firma *Intuitive Surgical Inc. (Mountainview, CA)* verwendet ein Konzept, das weitgehend dem in **Abschnitt 1.1** beschriebenen Telemanipulator entspricht. Die Instrumente des DaVINCI-Systems wurden mit einem zusätzlichen Gelenk versehen, so daß sie jetzt über sechs bzw. sieben Freiheitsgrade bei einem Durchmesser von 10 mm verfügen. Die Roboterarme sind auf einem fahrbaren Wagen montiert, der für die Operation an den Patienten herangefahren wird. Die Steuerkonsole ist so konstruiert, daß die 3-D Visualisierungseinheit so im Verhältnis zu den Steuergriffen angeordnet ist, wie es in der Situation einer offenen Operation der Fall wäre. Die natürliche Achse zwischen Augen und Händen bleibt erhalten. Die Instrumente werden durch Bewegungen der Finger des Operateurs ferngesteuert. Ihm soll dadurch der Eindruck vermittelt werden, seine eigenen Hände befänden sich im Thorax des Patienten, was mit den Worten der Firma ein „intuitives Arbeiten“ erlaubt.

An der *Herzchirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität am Klinikum Großhadern* wurde 1998 das ZEUS-System der Firma *Computer Motion Inc. (Goleta, CA)* mit dem Ziel der Entwicklung eines endoskopischen Anastomoseverfahrens für die

Koronarchirurgie eingeführt. In dieser Arbeit sollen flankierende Untersuchungen zur Einführung dieses Roboters dargestellt werden.

2. Beschreibung des ZEUS-Telemanipulators

Der ZEUS-Telemanipulator (*Computer Motion Inc., Goleta, CA*) besteht aus drei funktionellen Komponenten (**Abb. 4**). Am Operationstisch werden drei Roboterarme befestigt, die vom Operateur von einer Eingabekonzole aus bedient werden. Dazwischen ist eine computergestützte Einheit geschaltet, die die manuellen Bewegungen an der Eingabeeinheit in Signale für die Arme übersetzt.

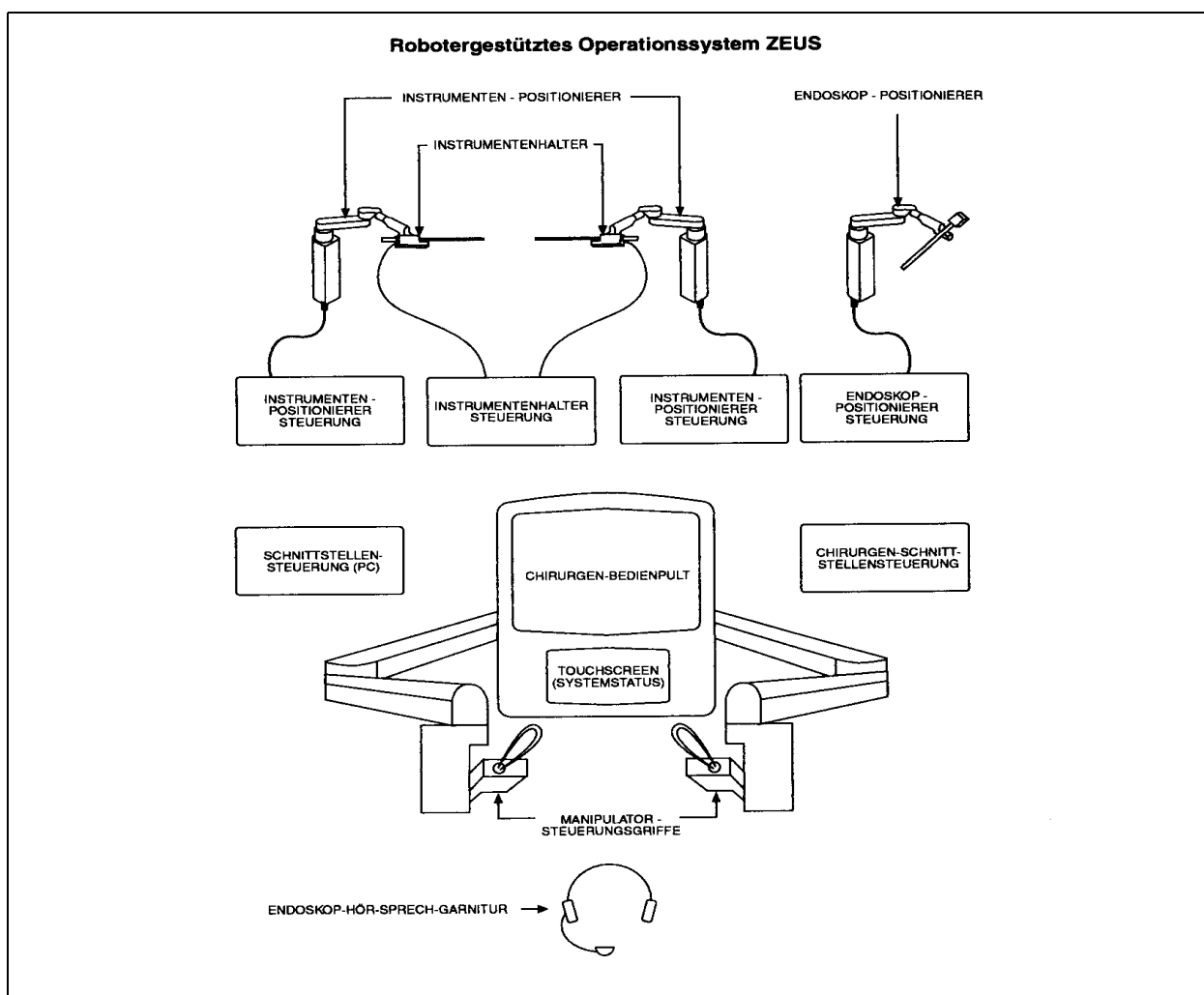


Abbildung 4: Das ZEUS-System besteht aus 3 Hauptkomponenten, den Roboterarmen (*Instrumenten-Positionierer* mit den *Instrumentenhaltern* zur Feinsteuerung der Instrumente), einer Eingabekonzole (*Chirurgen-Bedieneinheit*) mit Steuerungsgriffen und einer Einrichtung zur Sprachsteuerung des Endoskops (*Endoskop-Hör-Sprech-Garnitur*) und den dazwischengeschalteten computergestützten Steuerungseinheiten (*Instrumenten-, Halter-, Endoskop-, PC-Schnittstellen- und Chirurgen-Schnittstellensteuerung*). [20]

2.1 Die Roboterarme



Abbildung 5: Ansicht der drei Roboterarme im Versuchslabor.

Die ausführende Einheit (Effektoren) des Systems bilden drei Roboterarme (**Abb. 5**) mit den angeschlossenen Instrumenten. Sie werden am Operationstisch befestigt. Das relativ geringe Gewicht und das modulare Konzept ermöglichen einen schnellen Auf- und Abbau des Systems und darüber hinaus verschiedene Anordnungen, wie es für verschiedene Operationsverfahren notwendig sein kann. Ein Arm entspricht dem „*Automated Endoscopic System for Optimal Positioning: AESOP (AESOP 3000, Computer Motion Inc., Goleta, CA)*“, wie er zur Endoskopführung bereits in vielen operativen Disziplinen eingesetzt wird [2, 32, 76, 84]. Aufgebaut ist er aus einer Hauptsäule, an deren oberem Ende ein zweigliedriger Ausleger befestigt ist, der funktionell der menschlichen oberen Extremität ähnelt. In **Abbildung 6** ist ein Roboterarm mit allen Gelenken und deren Bewegungsumfang dargestellt. An das Ende des einen Arms kann über eine magnetische Verbindung ein Endoskop befestigt werden. Die beiden anderen weisen leichte Modifikationen hinsichtlich der eingebauten Motoren auf. An sie werden die Antriebseinheiten für eine Vielzahl chirurgischer Instrumente gekoppelt. Dies erfolgt sehr schnell und einfach durch Einführen durch die Antriebseinheit und den angeschlossenen Führungsschaft. Eine Drehung im Uhrzeigersinn verriegelt das Instrument.

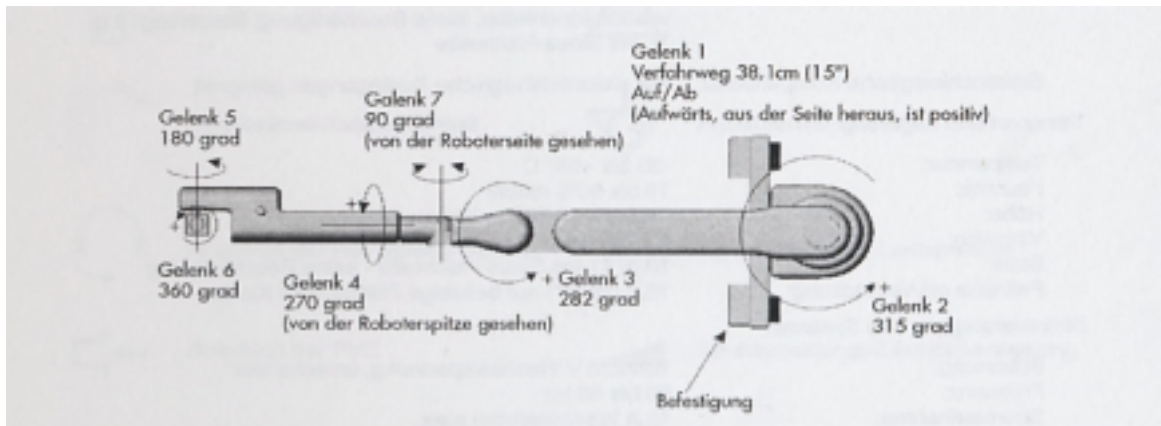


Abbildung 6: schematische Darstellung der Gelenkbeweglichkeiten eines Roboterarms. [20]

Über Trokare werden die Instrumente in den Brustkorb des Patienten eingeführt. Um den Drehpunkt (sog. *Invarianter Punkt*) in der Thoraxwand lassen sich die Instrumente in allen drei Raumebenen bewegen, bei „*Micro-Joint*“-Instrumenten ermöglicht ein zusätzliches Gelenk das Abwinkeln der Spitze. Daraus resultieren fünf bzw. sechs Freiheitsgrade. Im Vergleich dazu verfügt der menschliche Arm über 7 Freiheitsgrade [9].

Die Effektoren können direkt von Hand bewegt werden (z.B. für den Aufbau des Systems, oder beim Einbringen der Instrumente in den Körper des Patienten) oder von einer Steuereinheit aus fernbedient werden.

2.2 Die Steuerkonsole



Abbildung 7: Blick auf die Steuerkonsole des ZEUS-Systems. Auf den oberen Monitor mit vorgeschalteter Großshutterscreen wird das Bild der Endoskopkamera übertragen. Darunter befindet sich die Touch-Screen mit Daten über den Systemstatus und zur Einstellung der Bedienungsparmeter. Rechts ist der eigentliche Steuergriff zu sehen.

Der Operateur bedient das System von der Konsole (**Abb. 7**) aus. Über einen Monitor erhält er das endoskopische Bild des Operationssitus entweder als einfaches zweidimensionales Videobild oder als räumliches dreidimensionales Bild durch Vorschalten eines Großshuttersystems (*Crystal Eyes, Stereographics bzw. Vista Medical Technologies Inc., Westborough, MA*). Alternativ kann das Bild auch in zwei kleine LCD-Monitore eines Headsets (*Cardioview, Vista Cardiothoracic Systems, Westborough, MA*) projiziert werden, was wiederum einen dreidimensionalen Eindruck vermittelt (**Abb. 8**).

Auf einem Flachbildschirm unter dem Videomonitor werden Informationen über Systemstatus, angeschlossene Instrumente und eventuelle Fehlermeldungen angezeigt. Darüber hinaus können per Touchscreen-Technik Einstellungen wie Öffnungsweite der

Instrumente und der Grad der Bewegungsübersetzung verändert werden. Informationen über den Status der Roboterarme werden auch durch akustische Signale übertragen.



Abbildung 8: Das Vista-System bestehend aus Videoturm, Kontrollmonitor und 3D-Helm (links), im klinischen Einsatz (rechts).

Der Chirurg sitzt in einem speziellen ergonomisch geformten Stuhl. Von hier aus bedient er die Eingabeeinheiten. Sie sind den herkömmlichen Enden endoskopischer Instrumente nachempfunden und beweglich an der Konsole befestigt, damit ihre Position auf den einzelnen Bediener eingestellt werden kann. Insgesamt ist der Arbeitsplatz so eingerichtet, daß der Chirurg das System möglichst bequem und ergonomisch bedienen kann. Dadurch sollen vorzeitige Ermüdung und Konzentrationsverlust bei länger dauernden, komplexen Tätigkeiten verringert werden. Einen wichtigen Beitrag dazu leisten die Armlehnen, auf die sich der Operateur bei der Bedienung der Handgriffe stützt und seine Armmuskulatur dabei entlastet.

Die Steuerung selbst imitiert die Kinematik, wie sie durch den Drehpunkt an der Kontaktstelle zwischen Trokar und Thoraxwand bei endoskopischen Verfahren bedingt ist. Praktisch bedeutet dies, daß eine Auslenkung der Steuergriffe („Handles“) zur einen Seite eine Bewegung der Instrumentenspitze zur Gegenseite verursacht. Bewegungen entlang der Instrumentenachse werden gleichsinnig übertragen.

An den Griffen der Eingabeeinheit ist auf jeder Seite ein Kippschalter angebracht. Durch Bedienung mit einem Finger der entsprechenden Hand wird die Spitze des Instruments abgewinkelt.

Über ein Mikrophon kann der Endoskoparm sprachgesteuert mit vordefinierten Befehlen bewegt werden. Die Befehle müssen dazu vorher vom jeweiligen Bediener einmalig auf einer Speicherkarte aufgezeichnet werden. Das System erkennt später die Sprachsignale durch Vergleich mit dieser Aufnahme wieder. Zusätzlich gibt es auch eine Handsteuerung zur Positionierung des Endoskops.

2.3 Computergestützte Verarbeitung

Sämtliche Bewegungen an der Eingabeeinheit werden in digitale Daten umgewandelt und daraus Steuerungssignale für die Manipulatoren über computergestützte Verfahren berechnet. Gleichzeitig werden Informationen über Motorströme und aus Sensoren der Roboterarme mehr als 400 mal in einer Sekunde an die Rechneinheit zurückgemeldet. Es findet also ein ständiger Abgleich zwischen gegenwärtiger Stellung der Arme und den Steuerungsbefehlen statt.

Die Trennung der direkten Kopplung von Eingabeeinheit und Effektor ermöglicht mehrere zusätzliche Funktionen. Bestimmte Algorithmen filtern störende Signale heraus, die durch den natürlichen Tremor des Operateurs entstehen. Die Navigation der Instrumente erfolgt dadurch gleichmäßiger und zielgenauer.

Das sog. „*Scaling*“ ermöglicht das Einstellen verschiedener Übersetzungsgrade der Steuerungssignale an der Eingabekonsolle in Bewegungen der Effektoren. In der Koronarchirurgie ist vor allem von Vorteil, daß mit relativ groben Bewegungen an der Eingabeeinheit feinste Mikromanipulationen ausgeführt werden können. Für manche Arbeitsschritte ist es auch hilfreich, den Übertragungsgrad für die Rotationsbewegung um die Instrumentenachse oder die Öffnungsweite von Greifinstrumenten zu verändern.

Wird während eines Vorgangs eine Position erreicht, in der die Eingabeeinheit durch ihre Stellung nur noch sehr umständlich zu bedienen ist, kann durch Loslassen des Fußschalters, der das System aktiviert, der Vorgang unterbrochen werden. Während die Stellung der Instrumente unverändert bleibt, können nun die „*Handles*“ wieder in eine ergonomische Lage überführt und die Operation an der Stelle der Unterbrechung fortgesetzt werden. Diese Funktion wird als „*Indexing*“ bezeichnet.

Sämtliche Einstellungen können jedem Operateur entsprechend abgespeichert werden.

2.4 Sicherheitsfunktionen

Zum Schutz des Patienten enthält das ZEUS-System mehrere Sicherheitseinrichtungen. Grundsätzlich werden alle Informationen über den Status des Systems als akustische Sprachmeldung oder als Text auf dem Flachbildschirm angezeigt. Bevor die Roboterarme ferngesteuert bewegt werden können, muß für jeden einzelnen Arm die untere Grenze des Bewegungsumfangs definiert werden. Dazu wird der jeweilige Arm in die Grenzposition gebracht und diese durch Betätigen eines Druckknopfes am Arm gespeichert. Dadurch soll ausgeschlossen werden, daß der Patient durch die Arme verletzt wird.

Weiterhin lassen sich die Effektoren nur steuern, wenn bei der Bedienung der Eingabeeinheit gleichzeitig das Fußpedal gedrückt wird. Dieser Mechanismus soll verhindern, daß der Patient durch unbeabsichtigte Bewegungen an den Steuergriffen Schaden nimmt.

Kontinuierlich werden indirekt die Kräfte gemessen, die auf die Instrumente wirken. Hierzu werden Ströme kontrolliert, die zum Antrieb der Motoren der Roboterarme notwendig sind. Übersteigen sie eine vordefinierte Grenze, z.B. bei Kollision der Instrumente oder starker Reibung zwischen Instrumentenschaft und Rippen, wird das System automatisch abgeschaltet. Die Instrumente bleiben in ihrer jeweiligen Position. Erst nach Beseitigung der Ursache und erneutem Hochfahren der betroffenen Kontrolleinheit läßt sich das System wieder aktivieren.

Zusätzlich besteht eine rein mechanische Kraftkontrolle. Die Instrumente und das Endoskop sind über Magnetverbindungen an den Roboterarmen befestigt. Übersteigt eine Kraft entlang der Achse des Instruments die magnetische Anziehung dieser Verbindung, so wird diese gelöst. Über Sensoren wird dann gleichzeitig das ganze System inaktiviert. In der praktischen Anwendung am *Klinikum Großhadern* ist dieser Fall noch nicht eingetreten, da die Sicherheitsfunktion über die Messung der Motorströme sehr frühzeitig aktiviert wird.

3. Trainingsphase am künstlichen Thoraxmodell

In dieser ersten Phase sollten der Umgang mit dem Telemanipulator sowie grundlegende chirurgische Fähigkeiten an einem Thoraxmodell eingeübt werden. Zielsetzung war, daß sich der Autor die Fähigkeit aneignete, mit dem System Anastomosen am isolierten Schweineherz ausführen zu können, die von der Qualität und vom Zeitverbrauch mit denen ausgebildeter Herzchirurgen vergleichbar waren. Gleichzeitig wurden objektive und subjektive Ergebnisse bei der Verwendung verschiedener Visualisierungssysteme registriert und so das für den Autor beste System ermittelt.

3.1 Material und Methoden

Ein Thoraxphantom, bestehend aus einem mit Neopren überzogenen Kunststoffskelett, wurde auf einem Operationstisch plaziert (**Abb. 9**).

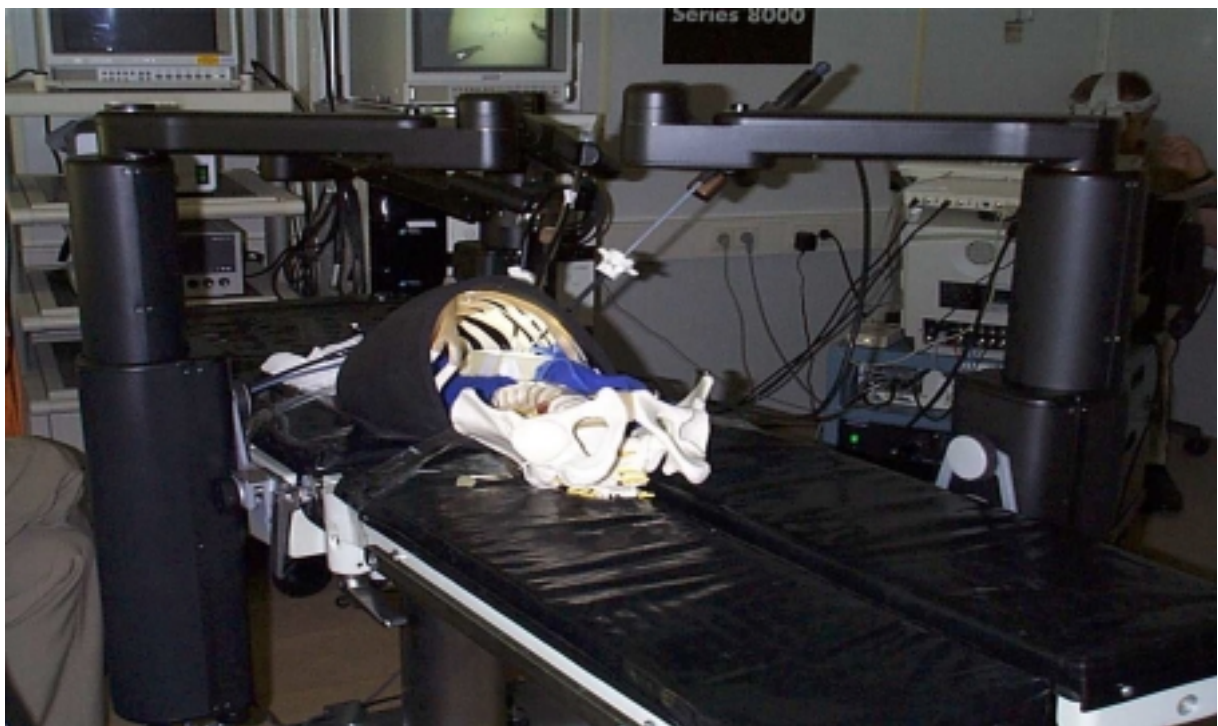


Abbildung 9: Thoraxmodell bestehend aus Kunststoffskelett mit Neoprenüberzug; in der Thoraxöffnung ist der mit einem Gummihandschuh bespannte Metallrahmen zu erkennen, auf den die Punkte für Nahtlinien und Ringe aufgestempelt wurden (Aufnahme aus dem Versuchslabor).

Die Instrumentenarme des Telemanipulators wurden mit einem Abstand voneinander von 120 cm auf der einen Seite des Operationstisches befestigt. Der Kameraarm war auf der gegenüberliegenden Seite etwas lateral der Mitte der beiden anderen Roboterarme positioniert. Durch zwei Ports im dritten bzw. fünften Interkostalraum (ICR) entlang der

vorderen Axillarlinie wurden zwei gebogene Nadelhalter, durch eine kleine Öffnung im vierten ICR der Medioklavikularlinie eine Stereokamera (*Vista Matchbox, Vista, Westborough, MA*) eingeführt. Sowohl Instrumente als auch Kamera wurden vom ZEUS-Systems bewegt. Sie wurden von der Konsole aus ferngesteuert. Die Verarbeitung der Bilddaten der Kamera erfolgte im angeschlossenen Videoturm (*Vista, Westborough, MA*). Die Bildinformationen wurden entweder auf einen einfachen Videomonitor mit zweidimensionalem Bild, auf zwei kleine LCD-Monitore eines 3-D-Helms (*Cardioview, Vista Cardiothoracic Systems, Westborough, MA*) oder auf einen VGA-Monitor mit vorgeschalteter Großshutter-Scheibe (*Crystal Eyes, Stereographics bzw. Vista Medical Technologies Inc., Westborough, MA*) übertragen. Die beiden letztgenannten Systeme vermitteln dem Anwender ein dreidimensionales Bild. Bei der *Großshuttertechnik* muß der Betrachter noch zusätzlich eine polarisierende Brille tragen.

Nach einer gewissen Eingewöhnungsphase am Gerät waren standardisierte Übungen durchzuführen. Dazu wurde im Thoraxmodell ein mit einem Gummihandschuh überzogener Metallrahmen plaziert.

In der ersten Trainingsstufe war auf die Oberfläche des Gummihandschuhs eine 20 mm lange Linie aus Punktpaaren mit jeweils 2 mm Abstand in vertikaler Orientierung aufgestempelt. Diese mußten mit einer fortlaufenden Naht exakt durch die vorgegebenen Punkte verbunden werden. Zu Beginn der Übung war der Faden mit drei gegenläufigen Instrumentenknoten zu fixieren. Als Nahtmaterial wurden auf 7 cm gekürzte 7-0 Prolenefäden (*Ethicon GmbH + CoKG, Norderstedt*) verwendet.

Im nächsten Übungsabschnitt mußten wiederum vorgegebene Punkte auf dem Gummihandschuh durch eine fortlaufende Naht verbunden werden. Die Punkte waren in zwei konzentrischen Ringen angeordnet. Die Stichrichtung war von außen nach innen und im Uhrzeigersinn festgelegt. Zu Beginn der Übung wurden wiederum drei Instrumentenknoten ausgeführt. Es wurde das gleiche Nahtmaterial wie oben beschrieben verwendet.

Schließlich wurden Schweineherzen von Schlachttieren so im Thoraxphantom positioniert, daß die normale anatomische Lage möglichst genau nachempfunden wurde. Mit Hilfe der robotergesteuerten Instrumente wurde ein freies Stück der rechten Arteria coronaria (RCA) mit fortlaufender Nahttechnik End-zu-Seit an eine vorbereitete Inzision des Ramus interventricularis anterior (LAD) der Arteria coronaria sinistra anastomosiert. Hierzu wurden speziell angefertigte, doppelt armierte Gore-Tex CV-8 Fäden, (*W. L. Gore & Associates GmbH, Putzbrunn, Deutschland*) mit 7 cm Länge eingesetzt. Eine vorangegangene Studie [6] hatte gezeigt, daß sie gegenüber mechanischer Beanspruchung widerstandsfähiger sind.

Außerdem weist das Material nur einen sehr geringen „*Memory-Effekt*“ auf. Darunter versteht man, daß Verformungen besonders um die Achse des Fadens im Material gespeichert werden. Bringt man den Faden wieder in die Ausgangsstellung zurück und übt keine weitere Kraft auf ihn aus, verdrillt er sich von selbst spiralförmig. Die Handhabung des Nahtmaterials wird dadurch erschwert.

In fester wechselnder Reihenfolge wurde je eines der oben genannten Visualisierungssysteme verwendet. Bei allen Versuchen wurde die zur Durchführung erforderliche Zeit, subjektive und objektive Beobachtungen (siehe **Tab. 1** für die einzelnen registrierten Kategorien) und bei den Versuchen an den Schweineherzen die Dichtigkeit, Durchgängigkeit und Qualität der Anastomose aufgezeichnet.

Tabelle 1: Übersicht über die einzelnen Trainingsübungen und die dabei registrierten Kategorien (+ = registriert, - = nicht registriert)

	Handschuhmodel: Nahtlinie 20 mm vertikal	Handschuhmodel: Ringnaht	Anastomose am Schweineherz: roboterunterstützte	Anastomose am Schweineherz: Manuelle Technik
Versuchsdauer	+	+	+	+
Faden gerissen	+	+	+	+
Nadel verbogen	+	+	+	+
Anastomose durchgängig	-	-	+	+
Anastomose dicht	-	-	+	+
Technische Qualität der Anastomose	-	-	+	+
Ermüdung	+	+	+	+
Kopfschmerzen	+	+	+	+
Übelkeit	+	+	+	+
Schwindel	+	+	+	+
Tränende Augen	+	+	+	+

Endpunkte und Verlauf der Lernkurven der einzelnen Übungen wurden mit den Daten erfahrener Operateure, die an der *Herzchirurgischen Klinik* das ZEUS-System einsetzen, verglichen. Zum Vergleich wurden an den Schweineherzen auch Anastomosen in manueller offener Technik durchgeführt. Hierzu wurden herkömmliche chirurgische Instrumente verwendet. Die Versuche erfolgten unter direkter Sicht mit bloßem Auge. Es wurden die gleichen Kategorien von Daten registriert wie bei den Versuchen mit dem ZEUS-System.

Die statistische Auswertung erfolgte computergestützt mit *SPSS für Windows 95/98 Version 9.0.1* unter Anwendung des Wilcoxon-Tests und des Chi-Quadrat-Tests bzw. des Exakten Tests nach Fisher für Gruppengrößen mit $n < 20$.

3.2 Ergebnisse

Am Nahtlinienmodell wurden so viele Versuche durchgeführt, bis jeweils 20 Übungen mit einer der drei Visualisierungstechniken vollendet worden waren. Die registrierten Zeiten der benötigten Versuchsdauer folgten deutlich Lernkurven mit angenähert exponentiell abnehmendem Verlauf (siehe **Abb. 10**).

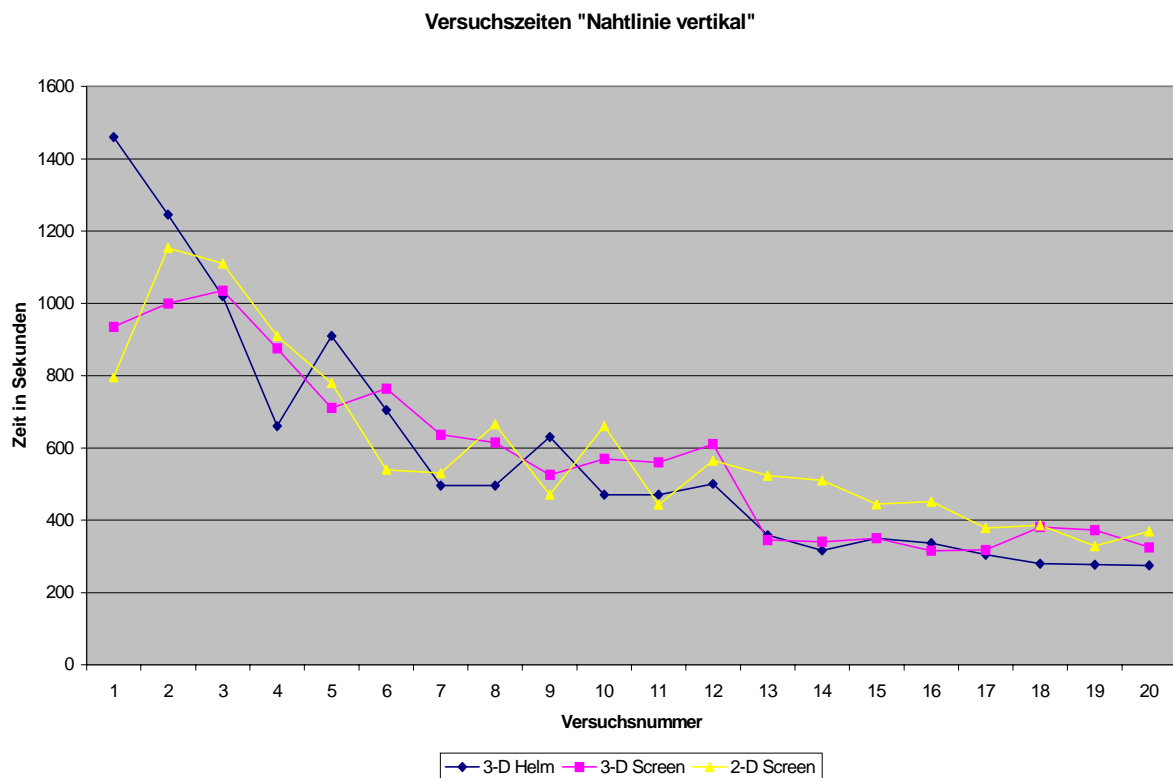


Abbildung 10: Verlauf der Lernkurven beim Versuch „Nahtlinie vertikal“ unter 2D- bzw. 3D-Visualisierung (Datenpunkte sind zur optischen Verdeutlichung verbunden).

Zu Beginn der Versuchsreihen streuten die Werte stark in einem Bereich zwischen 13 und 24 Minuten. Ab spätestens dem 13. Versuch näherten sie sich einem Sättigungswert mit einer mittleren Dauer von $5,5 \pm 0,45$ Minuten bei der 3-D-Helm-Gruppe, $6,2 \pm 0,31$ Minuten der Gruppe unter Verwendung des Großshuttersystems und $7,3 \pm 0,97$ Minuten mit zweidimensionalem Videobild. Trotz der unterschiedlichen Werte konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden.

Verglichen mit den Daten von erfahrenen Operateuren (Mittelwert $8,5 \pm 0,5$ min für 3-D, bzw. $7,8 \pm 0,5$ für 2-D), die die gleichen Übungen im Rahmen einer früheren Studie [45] durchgeführt hatten, waren die Endzeiten hier sogar schneller. Im Vergleich zur Lernkurve eines erfahrenen Herzchirurgen zeigt sich, daß sich schon nach wenigen Versuchen vor allem die Ergebnisse bei dreidimensionalem Bild in ähnlichen Bereichen bewegen (**Abb. 11**).

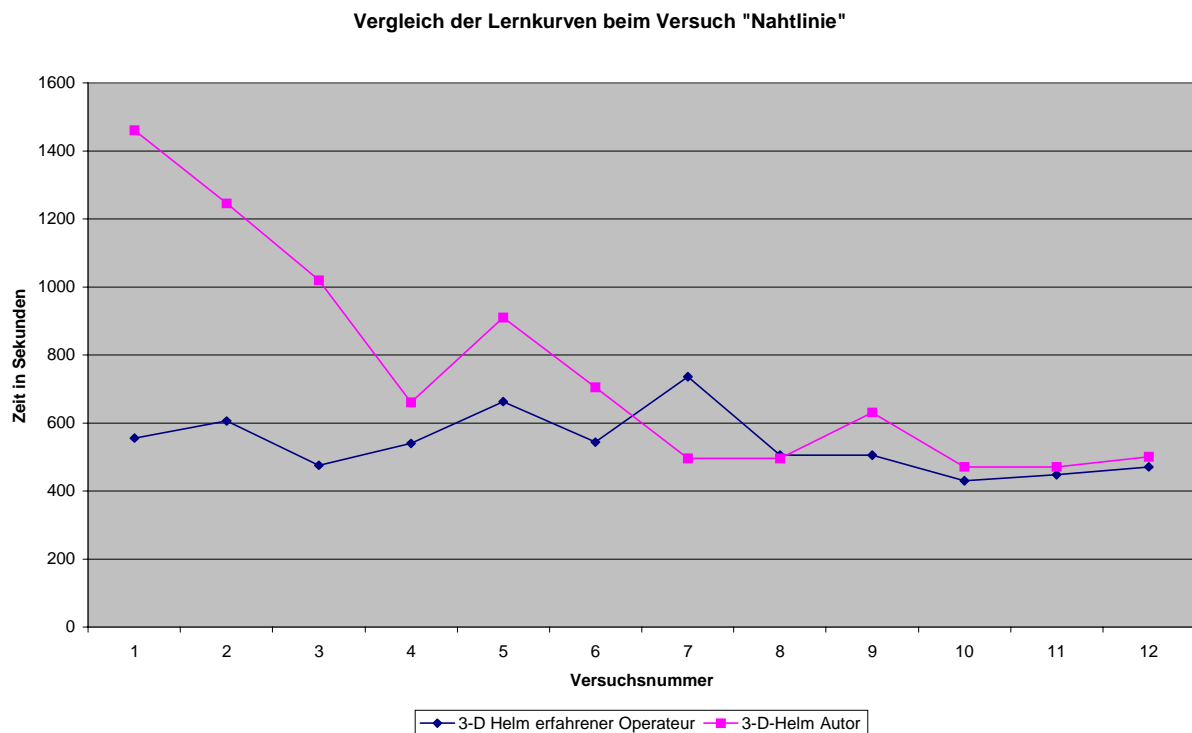


Abbildung 11: Vergleich der Versuchszeiten beim Versuch „Nahtlinie“ eines erfahrenen Operateurs und des Autors (die Datenpunkte sind zur optischen Verdeutlichung des Verlaufs des Lernprozesses durch Linien verbunden).

Bei den Versuchen, ringförmige Nahtreihen mit fortlaufender Naht fertigzustellen, traten deutliche Unterschiede bei der Verwendung zwei- bzw. dreidimensionaler Visualisierungstechnik auf. Auch hier ergaben sich wieder Lernkurven mit exponentiell

fallendem Verlauf (**Abb. 12**). Der Lerneffekt war deutlich an einem Abfall der Versuchsdauer von einem Anfangswert von 9,50 Minuten mit 3-D-Helm auf einen Mittelwert nach dem 10. Versuch von $6,00 \pm 0,40$ Minuten, von 12,58 Minuten auf $5,73 \pm 0,25$ Minuten bei Verwendung des Großshutters und von $15,75 \pm 0,54$ Minuten mit konventioneller Videotechnik. Zwischen den Werten der Versuchsergebnisse in 3-D-Technik und 2-D-Technik ließ sich ein statistisch hochsignifikanter ($p < 0,001$) Unterschied nachweisen, zwischen den beiden 3-D-Gruppen jedoch nicht.

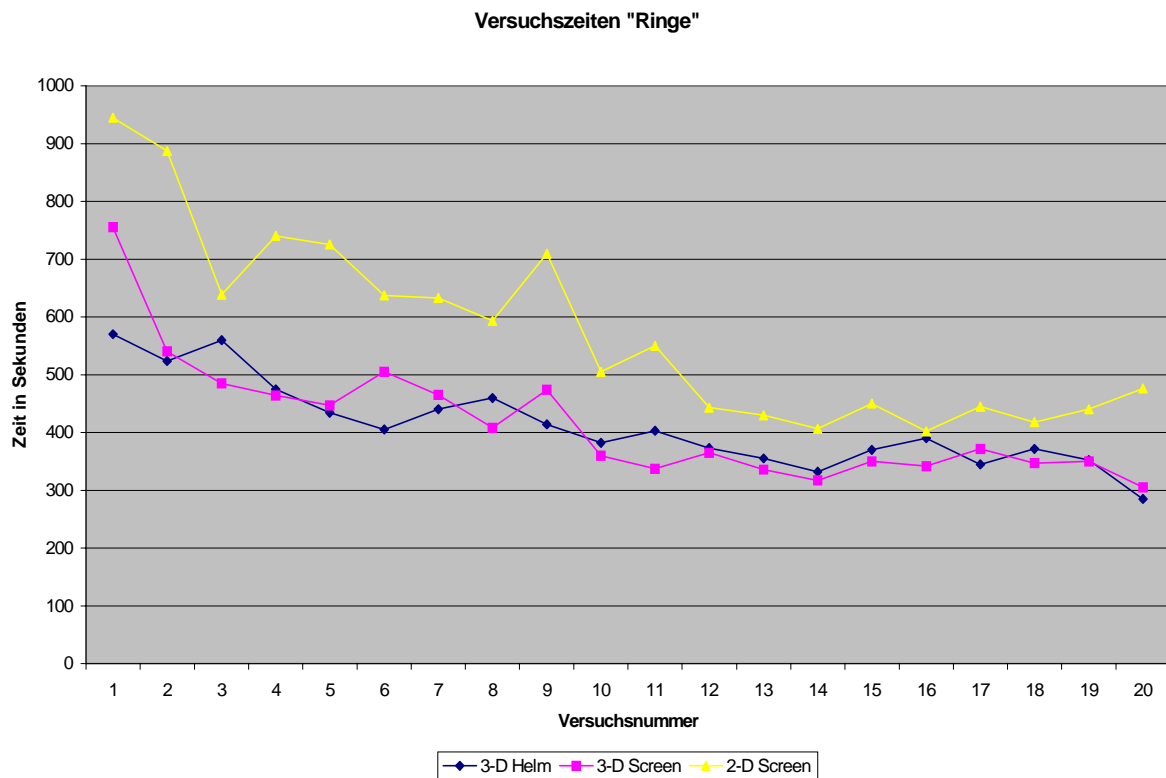


Abbildung 12: Entwicklung der Versuchszeiten beim Versuch „Ringe“ unter Verwendung verschiedener Visualisierungssysteme.

Die Versuchsergebnisse an den Schweineherzen zeigten den bekannten exponentiellen Kurvenverlauf (**Abb. 13**). Die Annäherung an einen Basiswert erfolgte in allen Gruppen etwa ab dem 6. Versuch. Obwohl vor allem im Bereich des Lernplateaus die Werte der 2-D Gruppe höher als die der anderen waren, konnte hier keine Signifikanz der Unterschiede bei der Anwendung zwei- oder dreidimensionaler Bilddarstellung festgestellt werden. Die Gruppe mit unter direkter Sicht in manueller Technik genähten Anastomosen erbrachte deutlich

kürzere Versuchszeiten und eine flachere Lernkurve. Der Unterschied gegenüber allen anderen Gruppen war statistisch signifikant (jeweils $p < 0,05$).

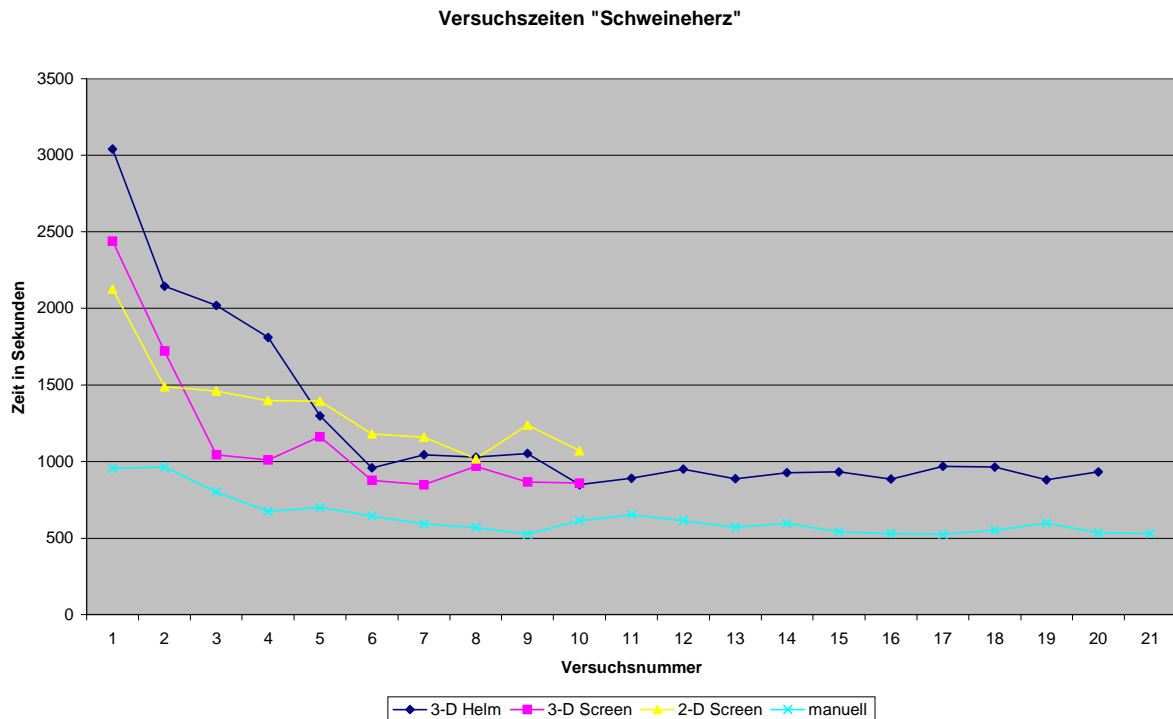


Abbildung 13: Verlauf der Lernkurven beim Versuch „Schweineherz“ unter 2D- bzw. 3D-Visualisierung beim Einsatz des ZEUS-Systems und in manueller offener Nahttechnik (Datenpunkte sind zur optischen Verdeutlichung verbunden).

Ein Vergleich mit den Ergebnissen der Studie von Gulbins [45] zeigte, die eine durchschnittliche Zeit von $15,7 \pm 0,3$ Minuten beim Einsatz des 3-D-Helms und von $29,5 \pm 3,3$ Minuten unter zweidimensionaler Sicht ergab, daß sich die Werte ab Versuchsnummer 6 bis mindestens 10 dieser Studie in der gleichen Größenordnung bewegen (3-D Helm: $16,45 \pm 1,10$ min, Großshutterscreen: $14,74 \pm 0,75$ min, 2-D Videomonitor: $18,89 \pm 1,19$, manuelle Technik: $9,82 \pm 0,55$ min).

Am Vergleich der Lernkurven eines erfahrenen Herzchirurgen und des Autors in **Abbildung 14** sieht man, daß sich die Kurven schon nach wenigen Anastomosen annähern und die Ergebnisse des Autors mit steigender Versuchsanzahl denen des Chirurgen ebenbürtig sind. Ein Test der beiden Zahlenproben konnte keinen Hinweis auf einen statistisch signifikanten Unterschied geben.

Vergleich der Lernkurven beim Versuch "Schweineherz"

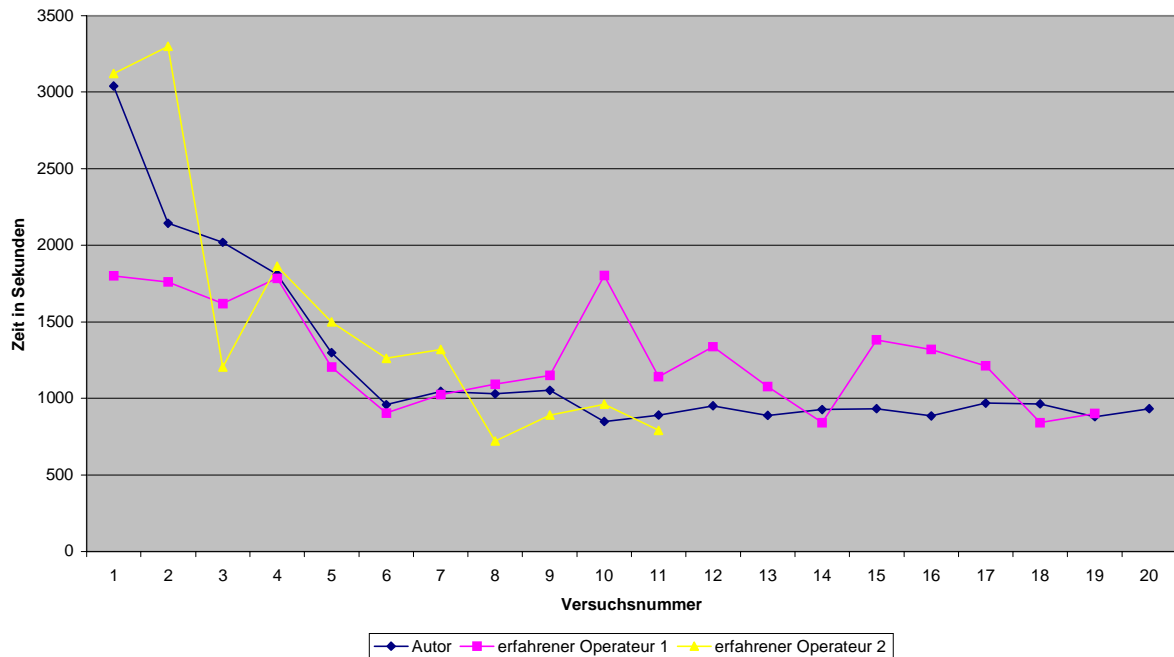


Abbildung 14: Vergleich der Versuchszeiten beim Versuch „Schweineherz“ erfahrener Operateure und des Autors (die Datenpunkte sind zur optischen Verdeutlichung des Verlaufs des Lernprozesses durch Linien verbunden).

Bei allen Versuchsreihen wurde aufgezeichnet, ob die Nadel am Ende des Versuchs verbogen war oder ob der Versuch aufgrund eines gerissenen Fadens wiederholt werden mußte. Zusätzlich wurden Ereignisse wie Kopfschmerzen, außergewöhnliche Ermüdung, Übelkeit, Schwindel und tränende Augen des Operators registriert. Eine Gesamtübersicht bieten **Tabelle 2** und **Abbildung 15**, während die **Tabellen 3-5** und die **Abbildungen 16-18** die Ergebnisse der einzelnen Übungseinheiten wiedergeben.

Tabelle 2: Übersicht über die Anzahl der registrierten Ereignisse bei der Durchführung der aller Übungseinheiten

	3D-Helm	3D-Großshutterscreen	2D-Videomonitor
Versuchsanzahl	63 (100%)	54 (100%)	58 (100%)
Nadel verbogen	12 (19,1%)	16 (29,6%)	21 (36,2%)
Faden gerissen	3 (4,8%)	4 (7,4%)	11 (19,0%)
Kopfschmerzen	1 (1,6%)	1 (1,9%)	0
Ermüdung	4 (6,4%)	3 (5,6%)	3 (5,2%)
Übelkeit	10 (15,9%)	0	0
Schwindel	1 (1,6%)	0	0
Tränende Augen	1 (1,6%)	4 (7,4%)	0

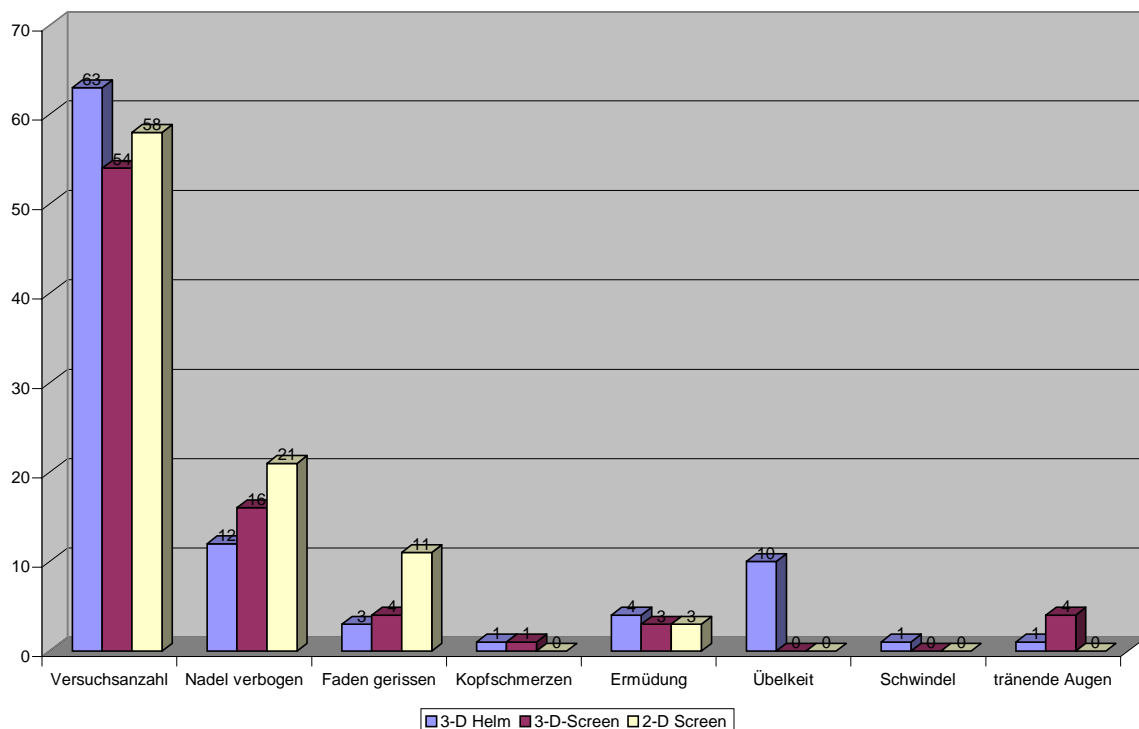


Abbildung 15: Zusammenfassende Darstellung der bei allen Versuchen registrierten Ereignisse. Es fällt die größere Anzahl von gerissenen Fäden und verbogenen Nadeln bei Verwendung zweidimensionaler Visualisierung auf. Ebenso zeigt sich beim Autor ein gehäuftes Auftreten von Übelkeit bei Einsatz des 3D-Helmes.

Tabelle 3: Übersicht über die Anzahl der registrierten Ereignisse beim Versuch „vertikale Nahtlinie“

	3D-Helm	3D-Großshutterscreen	2D-Videomonitor
Versuchsanzahl	23 (100%)	24 (100%)	24 (100%)
Nadel verbogen	6 (26,1%)	10 (41,7%)	7 (29,2%)
Faden gerissen	3 (13,0%)	4 (16,7%)	4 (16,7%)
Kopfschmerzen	1 (4,4%)	1 (4,2%)	0
Ermüdung	3 (13,0%)	3 (13,0%)	3 (13,0%)
Übelkeit	6 (26,1%)	0	0
Schwindel	1 (4,4%)	0	0
Tränende Augen	0	4 (16,7%)	0

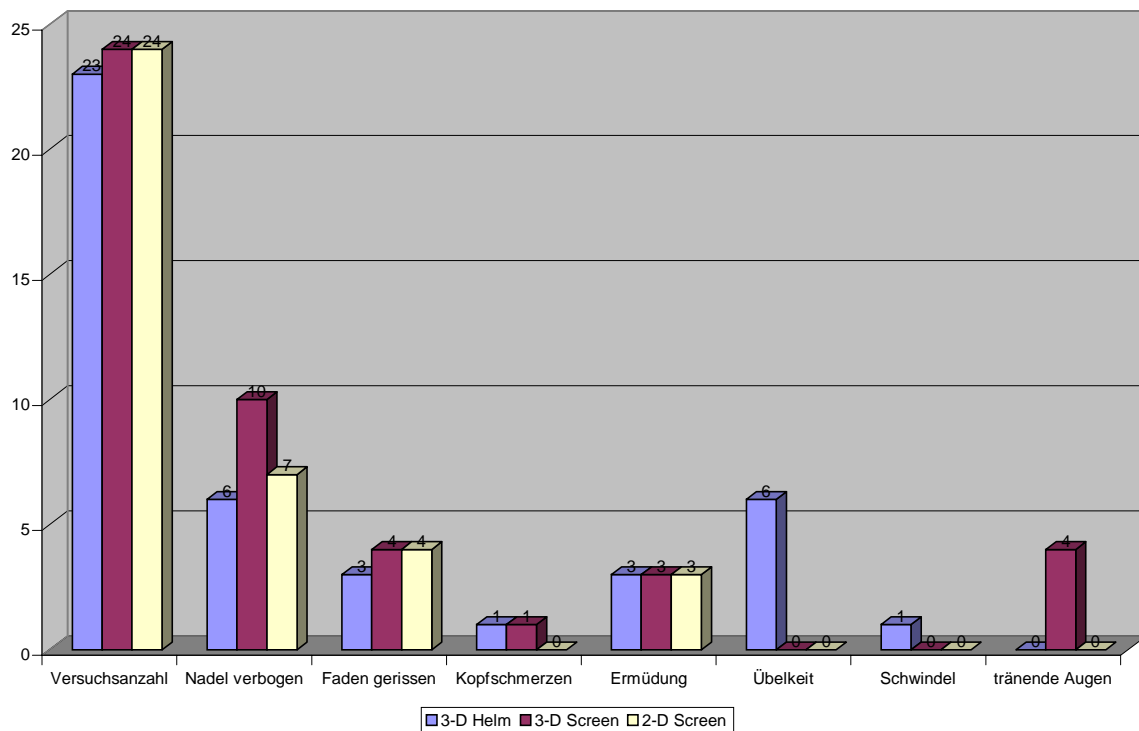


Abbildung 16: Darstellung der registrierten Ereignisse beim Versuch „Nahtlinie vertikal“

Tabelle 4: Übersicht über die Anzahl der registrierten Ereignisse beim Versuch „Ringnaht“

	3D-Helm	3D-Großshutterscreen	2D-Videomonitor
Versuchsanzahl	20 (100%)	20 (100%)	24 (100%)
Nadel verbogen	3 (15,0%)	5 (25,0%)	12 (50,0%)
Faden gerissen	0	0	4 (16,7%)
Kopfschmerzen	0	0	0
Ermüdung	0	0	0
Übelkeit	2 (10,0%)	0	0
Schwindel	0	0	0
Tränende Augen	1 (5,0%)	0	0

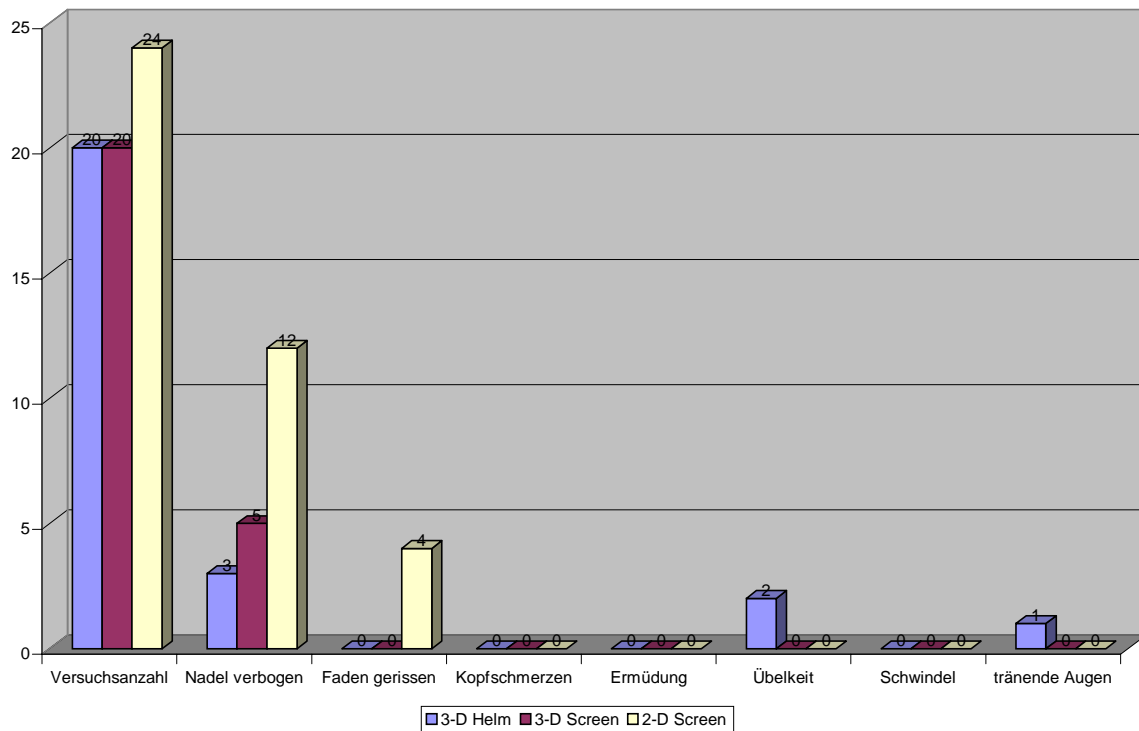


Abbildung 17: Darstellung der registrierten Ereignisse beim Versuch „Ringe“

Tabelle 5: Übersicht über die Anzahl der registrierten Ereignisse beim Versuch „Anastomose am isolierten Schweineherz“

	3D-Helm	3D-Großshutterscreen	2D-Videomonitor
Versuchsanzahl	20 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
Nadel verbogen	3 (15,0%)	1 (10,0%)	2 (20,0%)
Faden gerissen	0	0	0
Kopfschmerzen	0	0	0
Ermüdung	1 (5,0%)	0	0
Übelkeit	2 (10,0%)	0	0
Schwindel	0	0	0
Tränende Augen	0	0	0

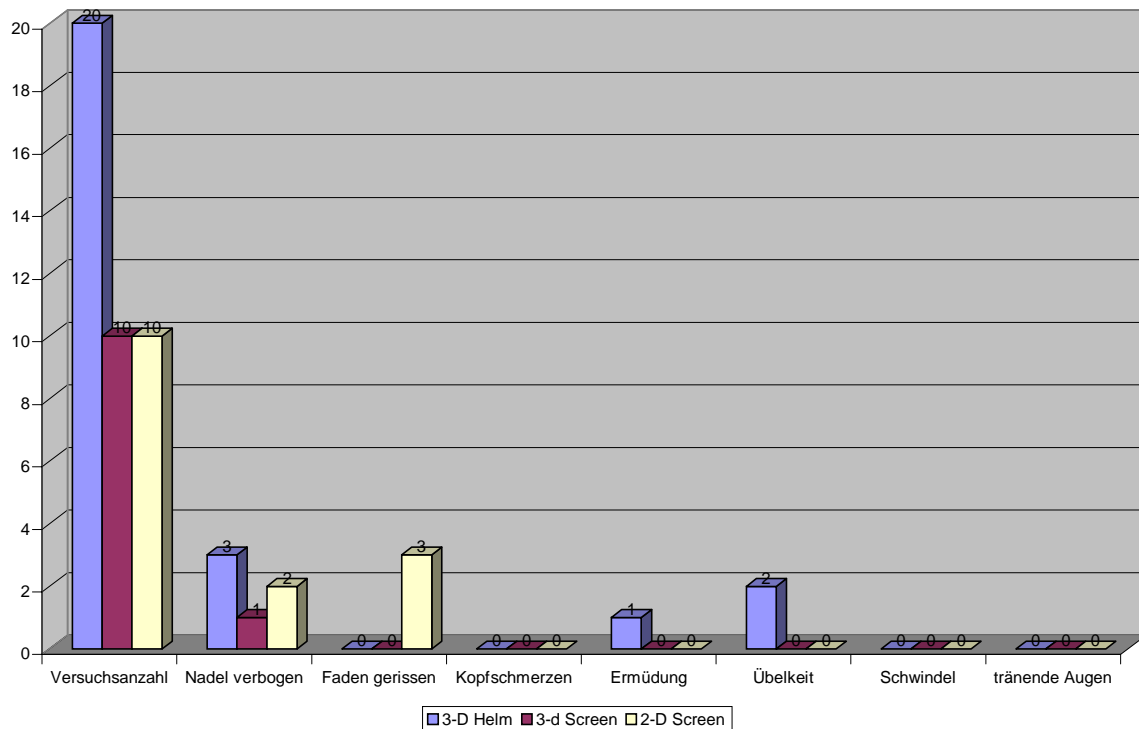


Abbildung 18: Darstellung der registrierten Ereignisse beim Versuch „Schweineherz“

Im Vergleich zu den Versuchen mit Einsatz der 3-D-Technik trat bei den Versuchen unter zweidimensionaler Visualisierung eine auffällige Häufung von verbogenen Nadeln und gerissenen Fäden auf. In Relation zum Einsatz des 3-D-Helms erreichte der Unterschied statistische Signifikanz ($p = 0,02$ bei der Anzahl der verbogenen Nadeln, $p = 0,015$ bei der Anzahl der gerissenen Fäden), während zwischen den beiden 3-D-Verfahren kein statistisch überzufälliger Unterschied nachzuweisen war. Hervorzuheben ist, daß in manueller Technik unter direkter Sicht weder eine Nadel verformt noch ein Faden abgerissen wurde.

Der Autor stellte bei der Verwendung des 3-D-Helms leichte Übelkeit und Schwindel in 11 Fällen fest. Dies trat insbesondere zu Beginn der Trainingsphase und bei längerer Versuchsdauer auf.

Alle Anastomosen wurden auf die richtige Plazierung der Stiche begutachtet. Die Durchgängigkeit und die Dichtigkeit wurden mit einer Sonde bzw. durch Durchspülen mit Ringer-Lösung über eine Knopfkanüle getestet. Zum Ende der Trainingsphase hin konnten technisch einwandfreie Anastomosen festgestellt werden. Anfänglich waren besonders an der proximalen Anastomosenspitze undichte Stellen vor allem bei Versuchen mit Videobild zu beobachten. Vereinzelt traten Lumeneinengungen an der Anastomosestelle auf. Es konnten jedoch keine erheblichen Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden.

3.3 Diskussion

Obwohl die Versuchsreihe mit der Hauptintention konzipiert war, eine einwandfreie und sichere Anastomosetechnik einzuüben und für den Autor das geeignete optische System zu finden, spiegelt sie doch die Ergebnisse anderer Studien zum Einsatz von 2D- und 3D-Sichtsystemen in der Chirurgie wieder, wie im folgenden dargestellt wird.

Die erhobenen Befunde werden von drei Komponenten beeinflusst, nämlich den technischen Eigenheiten der optischen Systeme, den Vorgaben durch das ZEUS-System und dem motorischen Lernprozeß des Probanden.

Beim natürlichen stereoskopischen Sehen wird dasselbe Bild, jedoch um einen bestimmten Winkel verschoben, auf die Netzhäute projiziert. Die eingesetzten 3-D-Systeme sind dazu nicht in der Lage [21]. Den Augen werden durch sie zwei verschiedene Einzelbilder angeboten, die durch integrative Prozesse im Gehirn zu einem räumlichen Bild verarbeitet werden. Stimmen die anatomischen Gegebenheiten (z.B. Augenabstand, Grad der stereoskopischen Sehfähigkeit) des Benutzers nicht mit den Einstellungen des Gerätes überein, führt dies zu größeren Anforderungen an die integrative Verarbeitung im Gehirn. Bei

längerer Benutzung zeigen sich Symptome von Überbeanspruchung wie Kopfschmerzen oder Übelkeit, wie bei den Versuchen mit 3-D-Helm festgestellt wurde [34].

Die Nachteile des Großshuttersystems liegen in der geringeren Helligkeit des Bildes und in der vertikalen Aufteilung des Bildes in zwei Einzelbilder für jedes Auge. Häufig bleiben senkrechte Trennlinien sichtbar. Es entstehen zusätzliche Reflexe und die Farbqualität wird verfälscht. Der Anwender hat den subjektiven Eindruck, daß das Bild unscharf ist oder sogar flimmert [98]. Eine mögliche Reaktion darauf kann Augentränen [21] sein, wie es als Ereignis beim Training registriert worden ist.

Im Überblick ergeben sich deutlich schnellere Zeiten beim Einsatz der 3-D-Systeme als des 2-D-Systems. Dies ist vor allem durch die leichtere räumliche Orientierung zu erklären. Von Bedeutung ist dies bei Tätigkeiten, die genaue Einschätzung der Entfernung oder komplexe Bewegungen im Raum erfordern. Beim Nähen betrifft dies das Übergeben der Nadel von einem Nadelhalter zum anderen oder das Knoten. Jedoch kann man sich durch Übung auch auf zweidimensionalen Bildern mit Hilfe von Schatten etc. im Raum orientieren [98]. Dadurch wird auch erklärbar, warum bei den Versuchen an der Nahtreihe kein Unterschied in der Versuchsdauer nachzuweisen war. Diese Aufgabenstellung ist relativ einfach. Die Instrumente bewegen sich fast ausschließlich in einer Ebene des Raums und durch die ständig gleiche Stichrichtung stellt das Übergeben der Nadel mit etwas Übung kein Problem mehr dar.

Bei den komplexeren Übungen hingegen treten die Vorteile einer räumlichen Sicht deutlich in den Vordergrund [37, 98]. Das Ausführen der Ringnaht stellte sich als äußerst anspruchsvoll heraus. Jeder einzelne Stich erforderte eine neue Ausrichtung der Nadel. Teilweise waren die vorgegebenen Stichrichtungen wegen der eingeschränkten Freiheitsgrade der Roboterinstrumente nur sehr schwer einzuhalten. Am Herzmodell trat dieses Problem weniger häufig auf, da die Platzierung der Stiche mit einem gewissen Spielraum möglich war. Dementsprechend zeigt sich die Diskrepanz der Versuchszeiten beim Ringversuch deutlicher als am Herzmodell. Weiterhin liegt ein Großteil der Werte im steilsten Abschnitt der Lernkurve, wo die Schwankungen am stärksten sind. Betrachtet man jedoch die Werte am Ende der Kurve, könnte man sie als Hinweis darauf interpretieren, daß sich die Ergebnisse beim Einsatz der 3-D-Systeme auf einen niedrigeren Wert einpendeln, als beim Einsatz des 2-D-Systems. Diese Aussage würde Ergebnissen von Untersuchungen mit ähnlichen Robotersystemen entsprechen [11, 45].

Durch den Einsatz von Robotersystemen verliert der Operateur die Möglichkeit der Kraftkontrolle über taktile Reize. Die Kraftrückkopplung kann nur über optische

Informationen erfolgen [31]. Immer wieder wird deshalb bei Versuchen mit Operationsrobotern von gerissenen Fäden und verbogenen Nadeln berichtet [11, 88]. In der vorliegenden Versuchsreihe war eine Häufung dieser Ereignisse besonders unter zweidimensionaler Sicht festzustellen. Offenbar ist zur Kompensation des Verlustes der Krafrückkopplung ein genaueres räumliches Auflösungsvermögen nötig als dies über ein flaches Bild vermittelt werden kann.

Im Vergleich zu den Mittelwerten für die Anastomosedauer anderer Operateure [25, 31, 45, 88], die in einem Bereich zwischen 9 und 32 Minuten schwanken, liegen die Ergebnisse des Autors in einer vergleichbaren Größenordnung. Die Untersuchung der Anastomosen und der Verlauf der Lernkurven lassen darauf schließen, daß sich der Autor die Fähigkeiten zur Anfertigung einer technisch adäquaten Anastomose am Schweineherz während der Trainingsphase angeeignet hat. Dadurch ist eine Voraussetzung für eine Untersuchung der Auswirkungen des Robotereinsatzes auf die Koronararterienwand erfüllt.

4. Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen der akuten Veränderungen der Koronararterienwand: Vergleich telemetrisch gefertigter mit manuell in konventioneller Technik genähter Anastomosen

Mit der Einführung von Operationsrobotern in die Koronarchirurgie muß man die eingesetzte Anastomosetechnik als neues Verfahren betrachten. Zwar bleibt die Grundidee einer Gefäßnaht bestehen, doch hängt die Qualität der Anastomose stark von den Eigenschaften des Systems ab. Schon die ähnlichen Ergebnisse von unerfahrenen und erfahrenen Operateuren aus der Trainingsphase mit dem ZEUS-Telemanipulator geben einen Hinweis, daß die Methode nicht einfach mit der herkömmlichen manuellen Technik gleichgesetzt werden kann, sondern völlig neu erlernt werden muß. Deshalb ist es notwendig, auch die Qualität der Anastomosen genauer zu untersuchen. Eine sinnvolle Methodik, besonders zur Untersuchung der Funktion des Bypasses, wäre die Koronarangiographie. Doch wegen der Neuheit des Robotereinsatzes sind die Patientenzahlen zu klein, besonders im Hinblick auf Langzeitergebnisse, als daß sichere Aussagen zu machen wären. Hier wurde ein anderer Ansatz gewählt. Anhand eines Vergleichs der Wandveränderungen der Koronararterie, die durch den Einsatz des ZEUS-Systems entstehen, mit den Veränderungen bedingt durch manuelle Nahttechnik, sollen Hinweise gefunden werden, die Schlüsse auf das Langzeitergebnis zulassen. Es wurde ein Modell gewählt, das optimale Einsatzbedingungen für den Roboter gewährleistet. Die Einflußfaktoren sollten dadurch möglichst auf das Gerät und den Bediener beschränkt bleiben.

4.1 Probengewinnung

Schweineherzen wurden Schlachttieren unmittelbar nach der Tötung entnommen. Anschließend wurden die Koronarien sofort mit gekühlter Bretschneiderlösung (**Tab.: 6**) über eine Knopfkanüle perfundiert.

Tabelle 6: Zusammensetzung der Bretschneiderlösung

NaCl	15 mmol/l
KCl	10 mmol/l
Mg Cl ₂	4 mmol/l
Histidine	180 mmol/l
Histidine-HCl	2 mmol/l
K-Ketoglutarat	1 mmol/l
Mannitol	30 mmol/l

Das gesamte Organ wurde in Bretschneiderlösung eingelegt und in einen Kunststoffbeutel verpackt, der wiederum von einem Beutel mit Eiswasser umgeben war (**Abb. 19**). Zum Transport vom Schlachthof zum Versuchslabor wurde eine Kühlbox verwendet, deren Wände mit Kühlakkus ausgelegt waren. Es ist von einer Aufbewahrungstemperatur zwischen 0° und 4° Celsius auszugehen.

Im Labor wurde die LAD unter dem epikardialen Gewebe lokalisiert und freigelegt. Anschließend wurde sie mit einem Stichskalpell inzidiert und der Schnitt mit einer Potts-Schere erweitert. Durch zwei Haltenähte (*Prolene 7-0, doppelt armiert, Ethicon*) im Epikard wurde die Inzision auseinandergehalten. Ein vorbereitetes freies Stück RCA wurde mit einem U-Stich an der Ferse der Anastomose fixiert. An 15 Schweineherzen wurde in herkömmlicher manueller Technik eine End-zu-Seit-Anastomose zwischen der LAD und der freien RCA in fortlaufender Nahttechnik durchgeführt (Gruppe M). 15 weitere Schweineherzen wurden in dem unter Abschnitt 3.2 beschriebenen Thoraxmodell platziert und die Anastomose wurde analog der Trainingsübung in **Abschnitt 3** mit dem ZEUS-System angelegt (Gruppe Z). Als Nahtmaterial wurden doppelt armierte CV-8 Gore-Tex Fäden (*W. L. Gore & Associates GmbH, Putzbrunn, Deutschland*) verwendet. Zur Visualisierung wurde dazu der 3-D-Helm benützt, bei der Gruppe in manueller Technik wurde unter direkter Sicht mit bloßem Auge genäht.

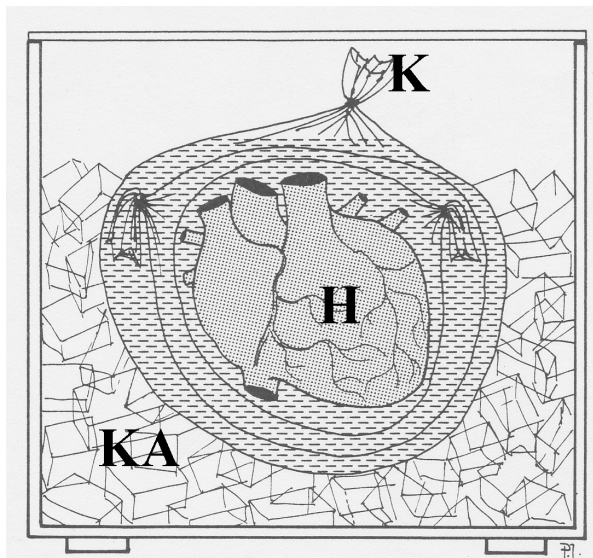


Abbildung 19:

Schematische Zeichnung des Querschnitts durch die Kühlbox, die zum Transport der Schweineherzen vom Schlachthof zum Versuchslabor verwendet wurde. Das Herz (H) wurde in eine Kunststofftüte (K) mit Bretschneiderlösung gegeben, die wiederum von mindestens einer Kunststofftüte mit gekühlter Bretschneiderlösung umschlossen war. Der Innenraum des Behälters war mit Kühlakkus (KA) ausgelegt.

(Zeichnung modifiziert nach Reichart und Jamieson [73])

Unmittelbar nach Abschluß der Anastomose wurde sie auf grobe Fehler bei der Nahttechnik begutachtet. Auf eine Prüfung auf Dichtigkeit durch Injektion einer Lösung und Durchgängigkeit der Anastomose mittels eines Probedrahtes wurde bewußt verzichtet, um keine zusätzlichen Schäden an der Wand der LAD zu verursachen. Von jeder

Anastomosestelle und einer völlig unberührten Stelle der LAD (Kontrollgruppe) wurden Gewebeproben zur Aufarbeitung für die Rasterelektronen-, Transmissions- und Lichtmikroskopie entnommen. Dies erfolgte wiederum bewußt nur von der Wand der LAD und nicht der RCA, um eine Überlagerung durch Schäden, verursacht durch die Präparation der RCA, zu vermeiden.

Von der Entnahme der Herzen bis zur Fixierung der Gewebeproben verging eine maximale Zeitspanne von zwei Stunden.

4.2 Aufarbeitung der Proben und Auswertungsverfahren

Die Fäden der fortlaufenden Naht wurden unmittelbar nach Fertigstellung der Anastomose durchtrennt. Anschließend wurde das freie Stück der rechten Koronararterie entfernt. Ein Arterienzylinder, der die Inzision enthielt, wurde aus dem umgebenden Bindegewebe freipräpariert und herausgetrennt. Ein Schnitt entlang der Inzision eröffnete den Arterienzylinder. Er wurde auf einer glatten Kunststofffläche ausgerollt. Das so entstandene Rechteck wurde mit der luminalen Arterienseite nach oben an den Ecken auf der Unterlage befestigt und daraus mit einer Rasierklinge Proben für die mikroskopische Untersuchung herausgeschnitten.

4.2.1 Verfahren für die Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Gewebsstücke von der Länge der Inzision und der halben Zirkumferenz der LAD Breite wurden durch Einlegen in *Fixans II* bei 4° Celsius fixiert, einer Lösung aus 43,5 ml Glutaraldehyd und 0,75 ml einmolarer HCl in 456 ml destilliertes Wasser versetzt mit 5,65 g Na-CaCo-Puffer. Die Proben wurden in einer aufsteigenden Ethanolreihe jeweils für 10 min in 30%, 50%, 70%, 96% Alkohol und in einem Gemisch aus 96% Alkohol und Azeton im Verhältnis 1:1 entwässert. Danach wurden sie in vorgekühltes, reines Azeton überführt und nach der *Critical-Point-Methode* (*Bal-Tec Critical Point Dryer CPD 030*, *Balzers Union Aktiengesellschaft, Balzers, Liechtenstein*) getrocknet. Dabei wurde die im Gewebe enthaltene Flüssigkeit gegen flüssiges Kohlendioxid (CO₂) ausgetauscht. Durch Erwärmung auf eine Temperatur von 42°C (wobei gleichzeitig ein Druck von ca. 80 bar entsteht) wurde das CO₂ in seine gasförmige Phase überführt und anschließend über ein Ventil aus der Trocknungskammer langsam abgelassen. Ist der Druck auf Umgebungswerte abgesunken, hat sich das Kohlendioxid verflüchtigt und die Trockenmasse der Proben bleibt am Ende des Verfahrens zurück. Der Trocknungsprozeß ist notwendig, da die Proben im

Elektronenmikroskop einem Vakuum ausgesetzt werden. Flüssigkeiten würden sich unter diesen Bedingungen stark ausdehnen und die zu untersuchenden Strukturen zerstören.

Nachdem die Proben mit leitendem Klebeband auf Objektträgern befestigt worden waren, wurden sie in einem Kathodenzerstäuber (*Bal-Tec Sputter Coater SCD 050, Balzers Union Aktiengesellschaft, Balzers, Liechtenstein*) mit einer dünnen Goldschicht ummantelt. Die Fadenreste verblieben zur Lokalisation der Einstiche bei der Untersuchung in den Gewebeproben.

Die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung (*LEICA S420, Leica Cambridge Ltd., Cambridge, England*) der Präparate erfolgte in der Übersicht bei 200-facher, die Beurteilung der Form und Ausdehnung des Einstichs bei 300-facher und die Einschätzung des zellulären Intimaschadens bei 3000-facher Vergrößerung. Zur Untersuchung der Veränderungen der Zellmorphologie wurden um jeden Einstich herum vier Felder (Anordnung siehe **Abbildung 20**) ausgewertet.

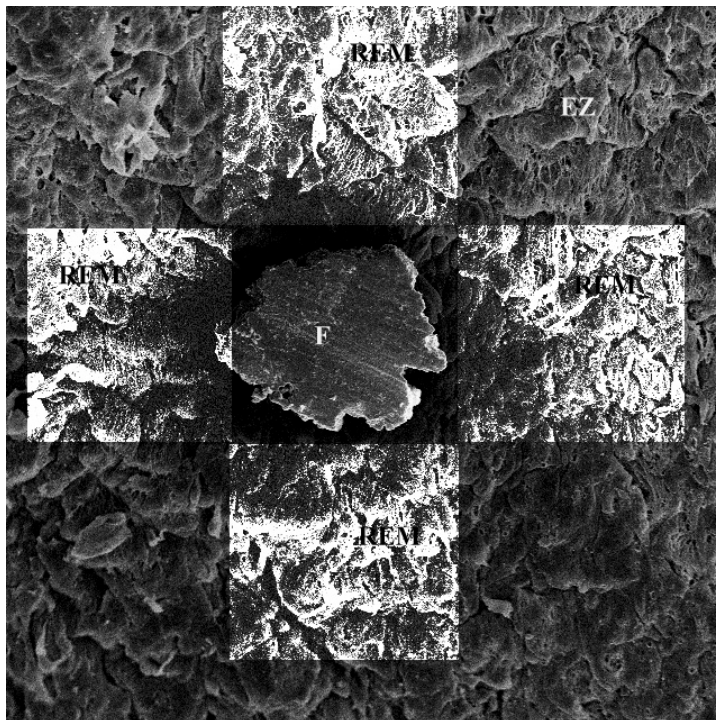


Abbildung 20: Anordnung der vier im Rasterelektronenmikroskop ausgewerteten Felder. Direkt anschließend an den eigentlichen Stichkanal (definiert durch die Zerstörung der Membrana elastica interna) wurden vier Felder (REM) mit einer Kantenlänge von 80 μm untersucht. Ihre Anordnung erfolgte entlang des größten Durchmessers des Stichkanals auf beiden Seiten des Fadens (F) sowie senkrecht zu dieser Achse ebenfalls auf beiden Seiten des Fadens. EZ bezeichnet die erkennbare Endothelzellschicht der luminalen Arterienwand
(REM: Originalvergrößerung x 2000)

Der Endothelschaden wurde anhand der Denudation in fünf Schweregrade eingeteilt (siehe **Tabelle 7** und **Abbildungen 21-25**). Der maximale Durchmesser des Einstichs wurde ausgemessen.

Der statistische Vergleich erfolgte mit dem Wilcoxon-Test bzw. dem Studentschen t-Test. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant angenommen. Die

statistische Auswertung wurde wiederum computergestützt mit *SPSS für Windows 95/98 Version 9.0.1* durchgeführt.

Tabelle 7: Für die Untersuchung gewählte Einteilung der Schweregrade der Endotheldenudation im REM

Grad 1	Vollständig erhaltene Endothelzellbedeckung
Grad 2	Einzelne Lücken in der Endothelschicht, freiliegendes subendotheliales Bindegewebe in den Interzellularspalten erkennbar
Grad 3	Größere zusammenhängende Flächen von freiliegendem subendotheliales Bindegewebe, insgesamt aber Endothelzellbedeckung von mehr als 50% des untersuchten Feldes
Grad 4	Große Flächen mit freiliegendem subendotheliales Bindegewebe, Endothelzellbedeckung kleiner als 50% des untersuchten Feldes
Grad 5	Vollständig freiliegendes subendotheliales Bindegewebe, völliger Verlust der Endothelzellbedeckung



Abbildung 21:

Endotheldenudation Grad 1: Die Endothelzellen (EZ) liegen dicht aneinander. Es zeigt sich das typische Pflastersteinmuster der Endothelzellschicht. Elemente der des Subendotheliums sind nicht erkennbar. (REM: Originalvergrößerung x 2000)

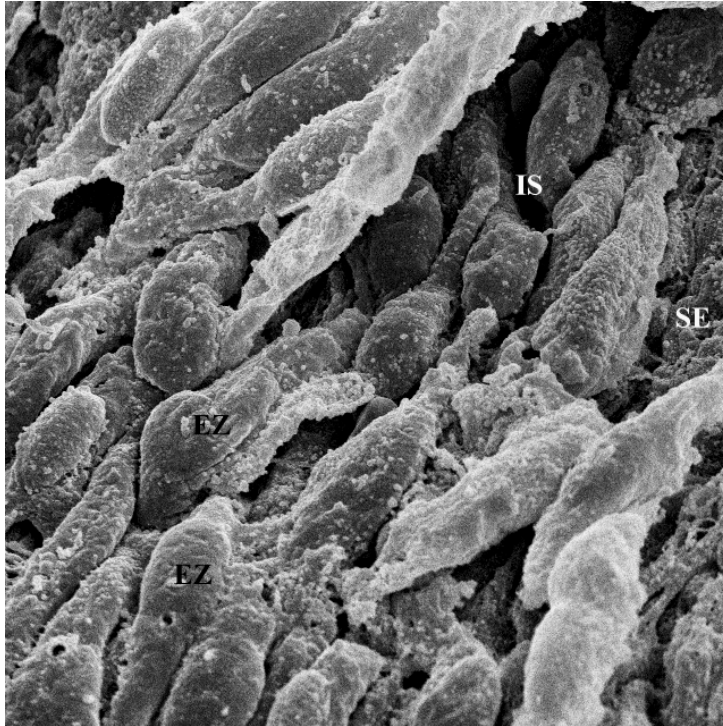


Abbildung 22:

Endothel denudation Grad 2: Zwischen den Endothelzellen (EZ) sind tiefe Interzellularspalten erkennbar. Sie reichen bis in die subendotheliale Schicht (SE).

(REM: Originalvergrößerung x 2000)

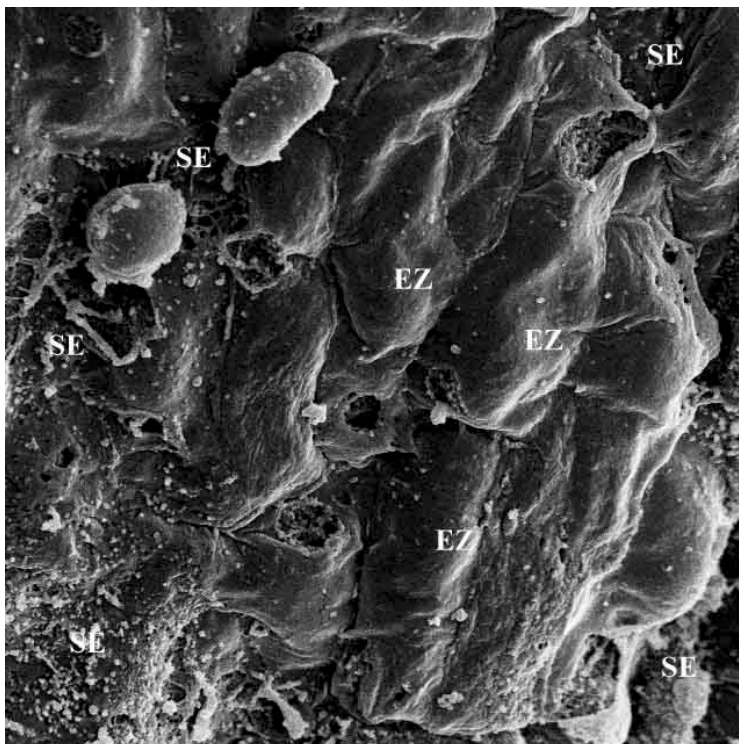


Abbildung 23:

Endothel denudation Grad 3: Gruppen von Endothelzellen (EZ) wechseln sich mit Flächen völliger Endothel denudation ab. Die Fläche der Denudation ist aber kleiner als 50 %.

(REM: Originalvergrößerung x 2000)

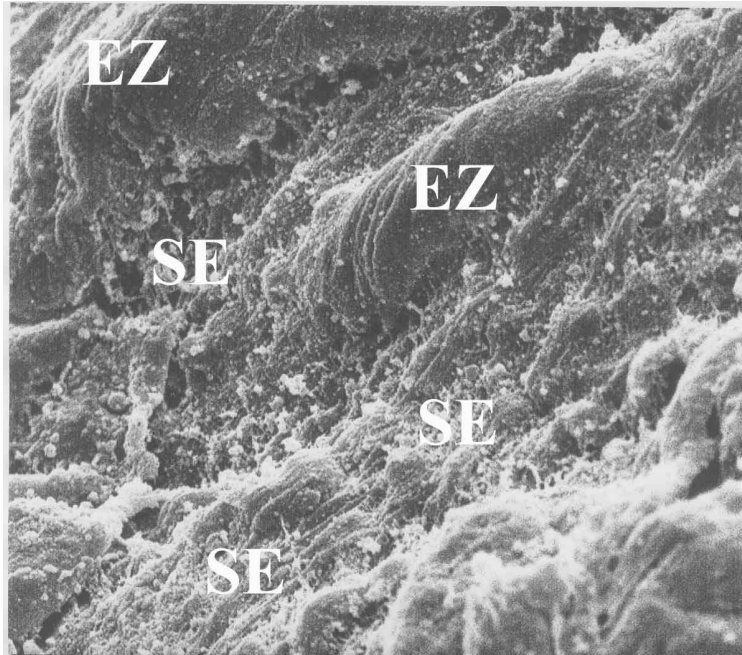


Abbildung 24:

Endotheldenudation Grad 4: Vereinzelte Endothelzellen (EZ) liegen auf großen Flächen von freiliegendem sub-endothelialen Bindegewebe (mehr als 50% der Gesamtfläche).

(REM: Originalvergrößerung x 2000)

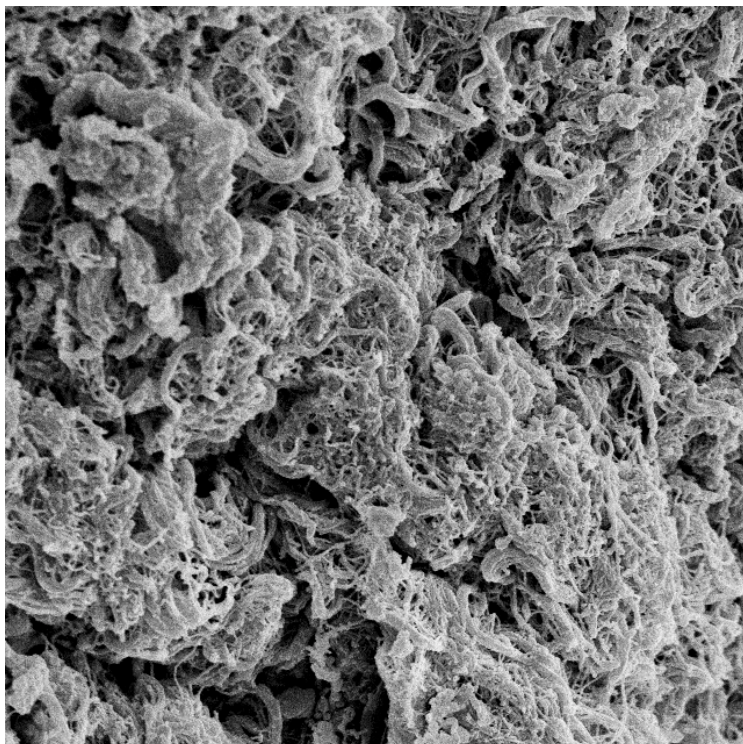


Abbildung 25:

Endotheldenudation Grad 5: Völlige Zerstörung der Endothelzellschicht. Die bindegewebigen Strukturen der subendothelialen Matrix und der Membrana elastica interna sind vollständig freigelegt.

(REM: Originalvergrößerung x 2000)

4.2.2 Verfahren für die Lichtmikroskopie (LM) und Transmissions-elektronenmikroskopie (TEM)

Gewebestücke mit der Fläche von 1 mm x 2 mm wurden mit einer Rasierklinge aus der Wand der LAD herausgetrennt. In 3,5% Glutaraldehyd, gepuffert durch 0,1 molaren Sörensen-Phosphat-Puffer, wurden die Proben über einen Zeitraum von zwei Stunden fixiert. Zur weiteren Aufbewahrung wurde die Glutaraldehydlösung durch die Zugabe von Phosphat-Puffer auf 1% verdünnt. In dieser Lösung sind die Proben über mehrere Wochen bei 4° Celsius lagerbar. Glutaraldehyd vernetzt benachbarte Proteinmoleküle über kovalente Brücken. Zur weiteren Aufbereitung wurden sie für je 5, 10, 15 und 30 Minuten bei einem pH von 7,4 gewaschen. Die weitere Fixierung erfolgte in Osmiumtetroxid und Sörensen-Phosphat-Puffer über zwei Stunden. Osmiumtetroxid bindet an Lipiddoppelschichten und Proteine und stabilisiert sie dadurch [1].

Nach erneutem Waschen in Puffer wurden die Proben in aufsteigender Alkoholreihe für 2 x 10 Minuten in 30%, 50%, 70% und 90% unvergälltem Alkohol, danach nochmals für 3 x 20 Minuten in 100% und 1 x 20 Minuten in 100% wasserfreiem Äthanol entwässert. Vor der Einbettung wurden die Fadenreste aus den fixierten Gewebestücken entfernt.

Über 2 x 20 Minuten wurde das Äthanol durch Propylenoxid (*1,2-Propylenoxid, Firma E. Merck, Darmstadt*) ausgetauscht. Die Proben wurden danach in eine Lösung aus Araldit (*Araldite CY 212, Serva, Heidelberg*) mit DDSA (Dodecenylnbernsteinsäure) (*Serva*) gemischt im Verhältnis 52% : 48% mit Beschleunigerzusatz (*Araldite-accelerator DY 946, Serva, Heidelberg*) überführt, die Lösung mit Propylenoxid verdünnt (1:1) und zur Einbettung offen über Nacht stehengelassen.

Die auspolymerisierten Blöcke mit den Gewebeproben wurden mit Rasierklingen auf eine handhabbare Größe getrimmt. Mit dem Reichert-Jung-Ultramikrotom (*Reichert-Jung, Wien*) wurden Semidünnschnitte mit einem Glasmesser angefertigt. Die Schnittrichtung war zunächst parallel zur Außenfläche der Arterienwand, bis auf mit Toluidinblau gefärbten Schnitten der Querschnitt eines Stichkanals zu erkennen war. Dann wurde der Block um 90° gedreht und Querschnitte entlang des Verlaufs des Einstichs angefertigt. Diese wurden mit Toluidinblau gefärbt und unter dem Lichtmikroskop beurteilt.

Zusätzlich wurden von den gleichen Stellen ebenfalls mit dem Reichert-Jung-Ultramikrotom Ultradünnschnitte mit einer Dicke in der Größenordnung von 100 nm angefertigt, die auf kleine Folien in einem Kupferrahmen aufgezogen wurden. Der Kontrast einer im TEM untersuchten Probe hängt von der Ordnungszahl der in der Probe enthaltenen Atome ab. Je höher die Ordnungszahl desto mehr Elektronen werden gestreut. Im

elektronenmikroskopischen Bild zeigt sich eine vermehrte Streuung als höherer Bildkontrast. Da die Gewebeproben vorwiegend aus Elementen mit niedriger Ordnungszahl wie Kohlenstoff und Sauerstoff aufgebaut sind, wurden sie mit dem Reichert-Jung-Ultrastainer (*Reichert-Jung, Wien*) mit den Schwermetallsalzen Uranylacetat für eine Stunde bei 40° C und Bleicitrat bei 20° C für 20 Minuten kontrastiert.

Diese Ultradünnschnitte dienten der Untersuchung mit dem Transmissions-elektronenmikroskop (*Philips CM 10, Philips, Hamburg*).

Die statistische Verarbeitung erfolgte analog der aus der Rasterelektronenmikroskopie gewonnenen Daten.

4.3 Ergebnisse

4.3.1 SEM

42 Proben wurden ausgewertet. Jeweils eine Probe aus jeder Gruppe wurde beim Aufbereitungsvorgang beschädigt. Sie wurden deshalb von der weiteren Verarbeitung ausgeschlossen.

Die 14 Proben der Kontrollgruppe wiesen in der Übersicht Längsfalten in der luminalen Arterienwand auf. Auf die Ostien von Gefäßästen liefen diese Falten sternförmig zu. Mit zunehmender Entfernung näherten sie sich wieder dem longitudinalen Verlauf an.

Bei stärkerer Vergrößerung war zu erkennen, daß die Oberfläche fast vollständig mit Endothelzellen bedeckt war. Vorwiegend waren sie ellipsoid geformt. Die Längsachse der Zellen war zur Flußrichtung des Blutes ausgerichtet. Die Zellkerne ragten als flache, zentrale Erhebungen unter der Zellwand in das Lumen vor. In anderen Studien wurde dieses Bild mit einem Kopfsteinpflaster verglichen [47]. Ganz unterschiedlich waren die Zellgrenzen ausgeprägt. Oftmals waren sie zwar deutlich zu erkennen, doch die Zellen lagen ganz dicht aneinander. Vor allem in den Furchen waren tiefe Spalten zwischen den einzelnen Endothelzellen, die teilweise sogar die Sicht auf Bindegewebsfasern der subendothelialen Schicht freigaben. Vereinzelt waren noch breitere Interzellularspalten und Lücken in der zwischen den Endothelzellen vorhanden. Wenige Zellen zeigten eine abweichende Morphologie. Neben hexagonalen Zellformen wiesen einige eine kugelige Gestalt und gleichzeitig Anzeichen für Ablösung von der Basalmembran auf.

In den beiden anderen Gruppen war eine Längsfaltung der Gefäßoberfläche ebenfalls deutlich erkennbar. Um die Einstiche herum waren sie aus ihrer Verlaufsrichtung ausgelenkt (siehe **Abbildung 26**).

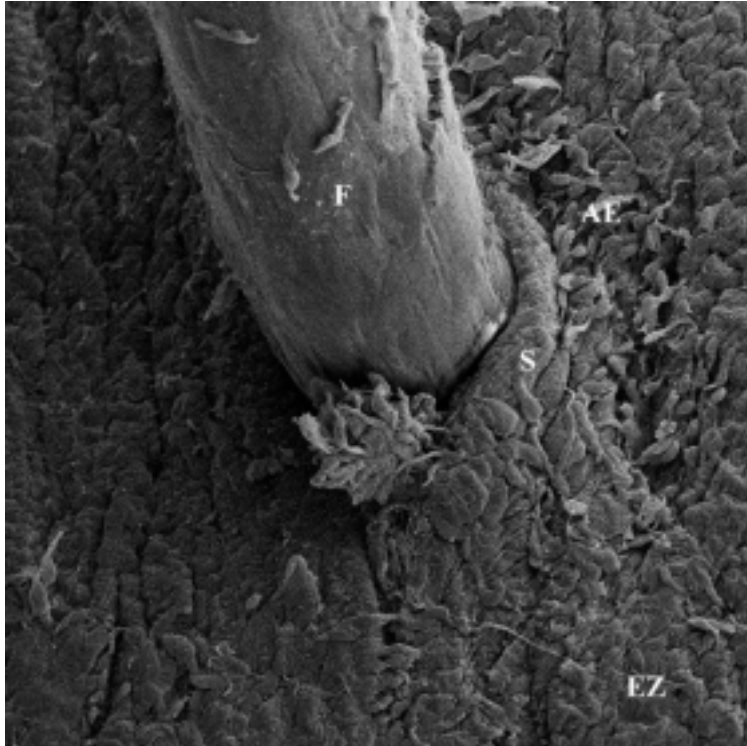


Abbildung 26:

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines manuell ausgeführten Stiches. Durch den Faden (F) werden die Wandstrukturen aus ihrem natürlichen Verlauf abgelenkt (S). Im Einflußbereich dieser Störung kommt es zur Ablösung von Endothelzellen (AE). Am Rand ist die erhaltene Endothelzellschicht zu erkennen (EZ).

(REM: Originalvergrößerung x 300)

Als Einstich wurde der Teil der Arterienwand definiert, an dem Endothelzellen und darunterliegendes subendotheliales Bindegewebe durch Einwirkung des Nahtmaterials völlig zerstört worden war. Einstiche, die von Hand ausgeführt worden waren, waren von annähernd kreisrunder Form, oftmals von einer Art Randwall umgeben (siehe **Abbildung 27**).

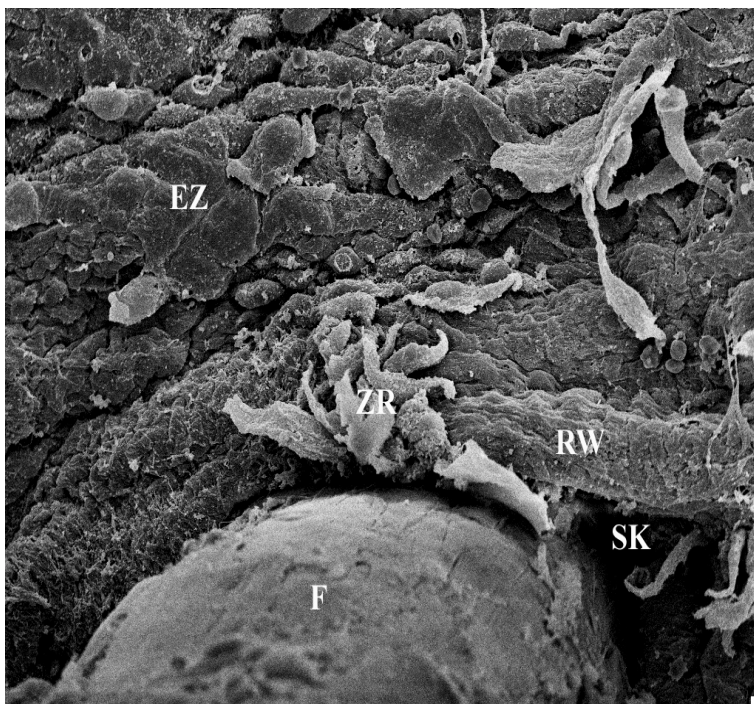


Abbildung 27:

Durch die Einwirkung des Fadens (F) wird die Arterienwand um den Stichkanal (SK) herum verdichtet. Es bildet sich eine Art Wall (RW) um den Rand des Stichkanals. In dieser Aufnahme finden sich darauf aufgelagerte Zellreste (ZR). Mit Abstand zum Einstich sind erhaltenen Endothelzellen (EZ) erkennbar.

(REM: Originalvergrößerung x 1000)

Demgegenüber waren mit Roboterinstrumenten durchgeführte Einstiche eher ellipsenförmig, teilweise ähnelten sie sogar langen Furchen (siehe **Abbildung 28**).

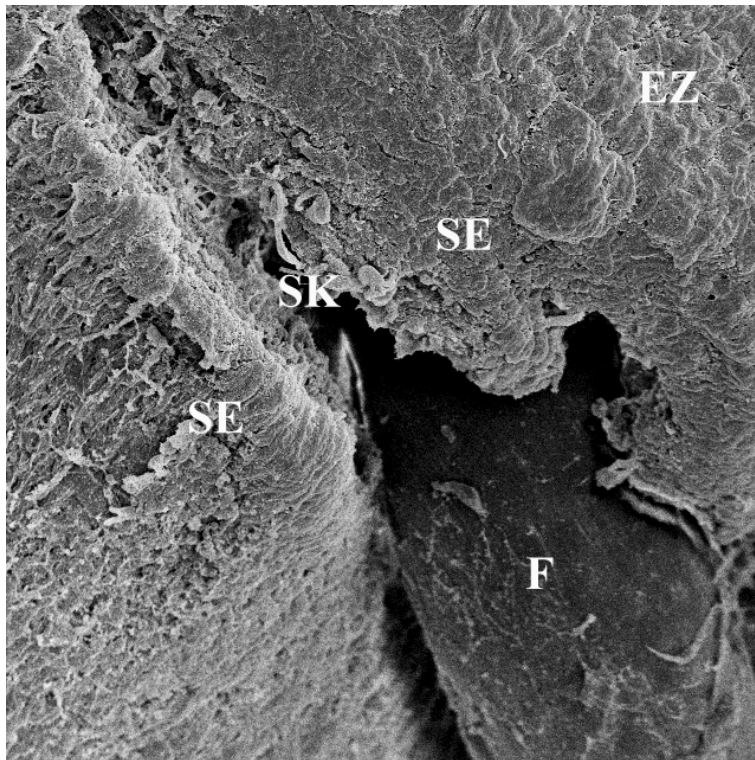


Abbildung 28:

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines mit dem ZEUS-System ausgeführten Stiches. Deutlich sichtbar ist die furchenförmige Erweiterung des eigentlichen Stichkanals (SK). Parallel zu diesem Defekt zeigt sich ein Band mit freiliegendem subendotheliale Bindegewebe (SE). Rechts oben ist die Endothelzellschicht erhalten.
(Originalvergrößerung x 300)

Der maximale Durchmesser zeigte einen deutlichen Unterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen (manuelle Anastomosetechnik: Mittelwert 156,07 μm , SD \pm 87,00; Einsatz von ZEUS: Mittelwert 209,99 μm , SD \pm 29,98). Ein statistischer Vergleich mit dem t-Test ergab einen signifikanten Größenunterschied ($p = 0,045$).

Der Grad der Endotheldenudation war bei der ZEUS-Gruppe signifikant höher, als bei der manuellen oder der Kontrollgruppe (Wilcoxon-Test: $p = 0,19$ bzw. $p < 0,001$). Im Vergleich zur Kontrolle wies auch die manuelle Gruppe einen höheren Grad des Endothelverlusts ($p < 0,001$) auf. Einen Überblick über die Verteilung des Grades der Endotheldenudation gibt **Abbildung 29**.

Die genauere Untersuchung des Intimaschadens in der Umgebung des Stichkanals erbrachte große Flächen völlig freiliegender subendothelialer Bindegewebefasern. Die wenigen erhaltenen Endothelzellen waren in ihrer Gestalt stark verändert und lagen vereinzelt oder in kleinen Gruppen. Neben bereits erwähnten kugelförmig angeschwollenen Zellformen (siehe **Abbildung 30**) fanden sich kleine, geschrumpft erscheinende Zellen (siehe **Abbildung 31**). Die erhaltenen Zellen wiesen häufig kraterartige Defekte (siehe **Abbildung 32**) der Zellmembran auf, wie sie auch in der Kontrollgruppe nachzuweisen waren.

Die freiliegende subendotheliale Bindegewebsschicht bestand aus einem Geflecht unterschiedlich dicker Fasern (siehe **Abbildung 33**). Sie waren in allen Richtungen des Raumes angeordnet. Die oben beschriebene Längsfaltung war auch trotz der fehlenden Endothelbedeckung immer noch vorhanden.

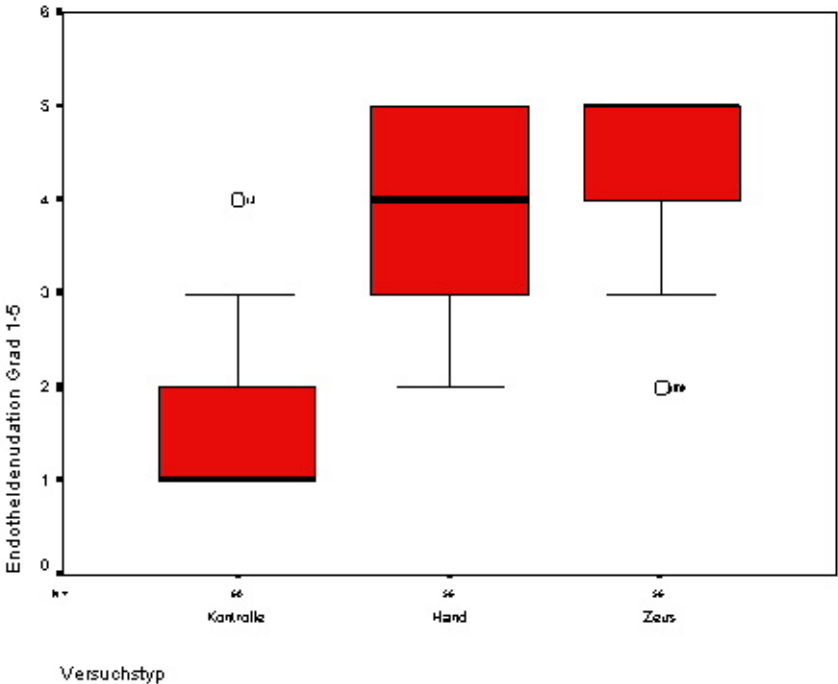


Abbildung 29: Vergleich der Boxplots der rasterelektronenmikroskopisch untersuchten Gruppen bzgl. des Grades der Endothelzelldenudation

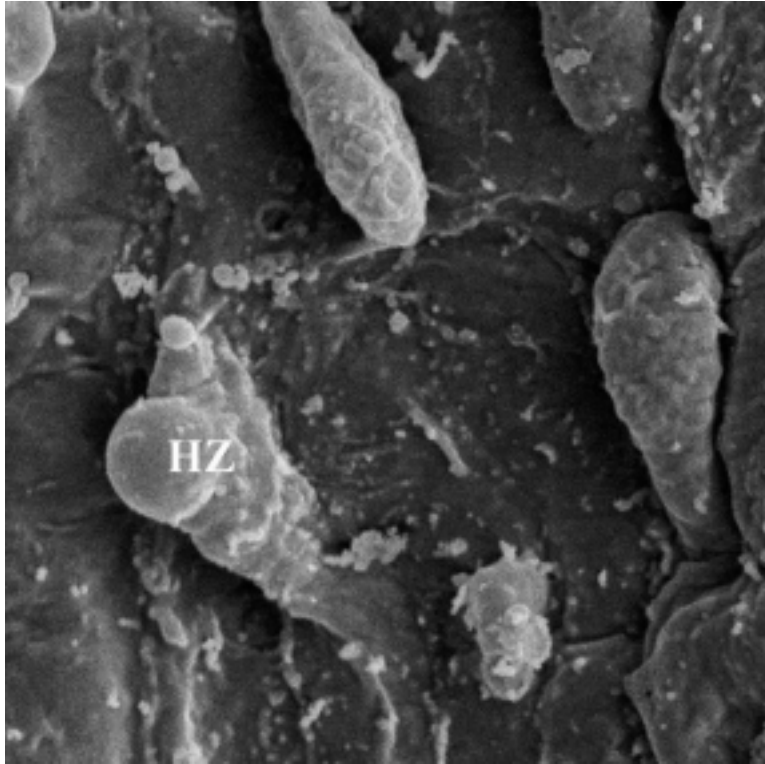


Abbildung 30:

Aufnahme einer hydropisch erweiterten Endothelzelle (HZ).

(REM: Originalvergrößerung x 2000)

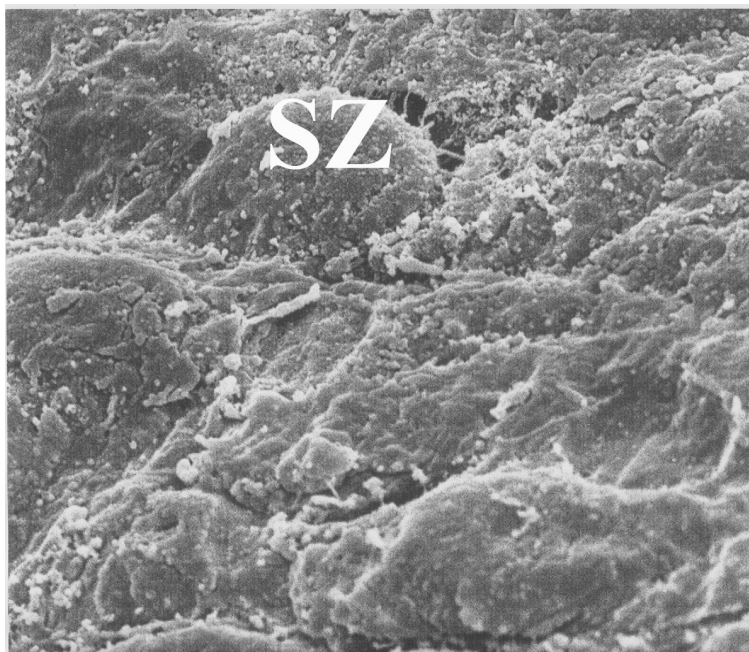


Abbildung 31:

Aufnahme einer „geschrumpften Zelle“, einer sog. „Shrunken Cell“. Der erweiterte Interzellulargap markiert die ursprüngliche Ausdehnung der Zelle.

(REM: Originalvergrößerung x 4000)

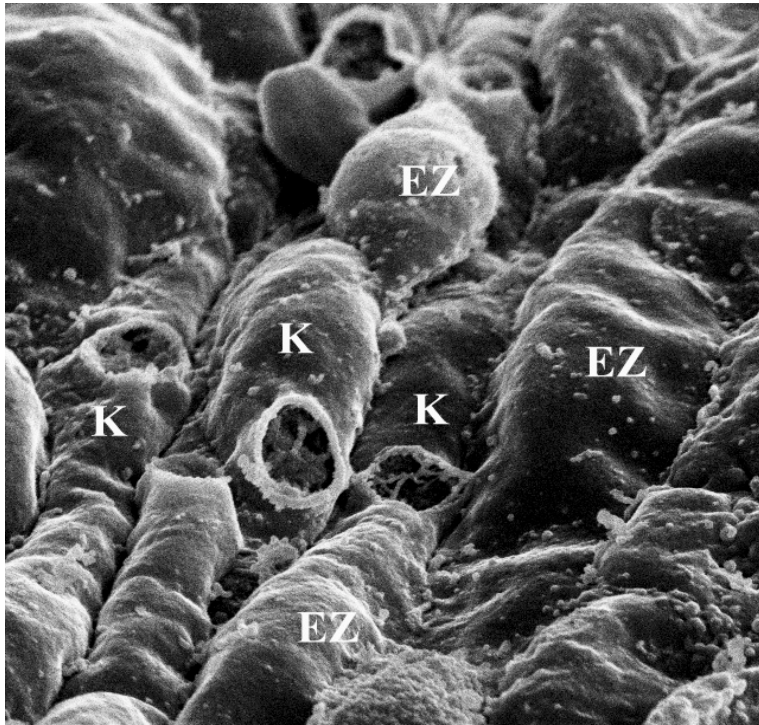


Abbildung 32:

Aufnahme von Kraterartefakten (K) wie sie durch Aufarbeitung für die Rasterelektronenmikroskopie verursacht werden, aber auch Ausdruck von Endothelzellschäden (EZ) sein können.

(REM: Originalvergrößerung x 4000)

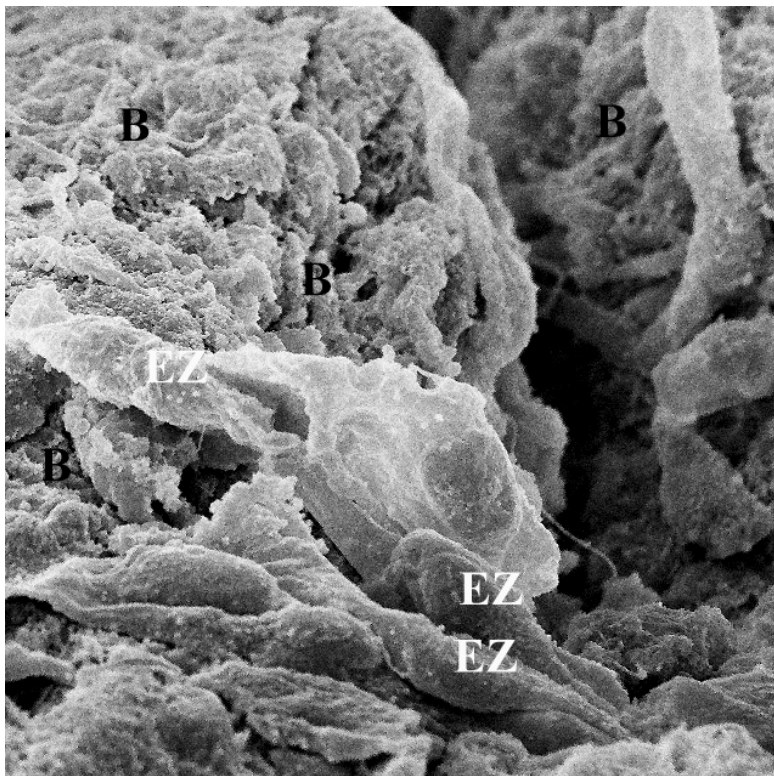


Abbildung 33:

Aufnahme von Bindegewebsfasern (B) der subendothelialen Schicht. Vereinzelt liegen Endothelzellen (EZ) auf dieser Schicht.

(REM: Originalvergrößerung x 2000)

4.3.2 LM und TEM

Im Lichtmikroskop wurden Querschnitte durch die Wand der LAD untersucht. Zusätzlich wurden, außer in der Kontrollgruppe, Schnitte längs der Arterie durch die Adventitia zur Lokalisierung der Nahtstellen angefertigt. Auf ihnen zeigten sich in beiden Gruppen kreisförmige Anschnitte der Stichkanäle von ungefähr gleicher Fläche (siehe **Abbildung 34**).



Abbildung 34:

Querschnitt durch einen Stichkanal (SK) in der Adventitia (A) der Arterienwand.

(LM: Originalvergrößerung x 200)

Auf den Querschnitten war in der Kontrollgruppe der typische dreischichtige Aufbau einer Arterie vom muskulären Typ (siehe **Abbildung 35**) zu erkennen [102]. Von abluminal nach luminal folgte dem adventitiellen Bindegewebe (Tunica externa), durch eine feine Membrana elastica externa getrennt, die Tunica media aus dichtgefügtten spindelförmigen glatten Muskelzellen mit sie umgebender extrazellulärer Matrix. In ihr waren Kollagenfasern und elastische Netze abzugrenzen. An der Grenze zur Tunica interna (Intima) stellte sich deutlich die gewellte Membrana elastica interna aus verdichteten elastischen Fasern dar, die noch zur Tunica media gerechnet wird [93]. Die luminale Oberfläche war von einer Schicht Endothelzellen bedeckt. Zwischen ihr und der Elastica interna waren die bindegewebigen Strukturen des Stratum subendotheliale abgrenzbar [12]. Im Gegensatz zur normalen geschlossenen Endothelschicht aus flachen, sich teilweise überlappenden Zellen mit platten Zellkernen zeigten sich in den Schnitten der Kontrollgruppen auch kugelig ödematöse Zellen, solche mit pyknotischen Kernen und abgelöste Zellen. Teilweise waren Lücken in der Endothelzellbedeckung sichtbar.

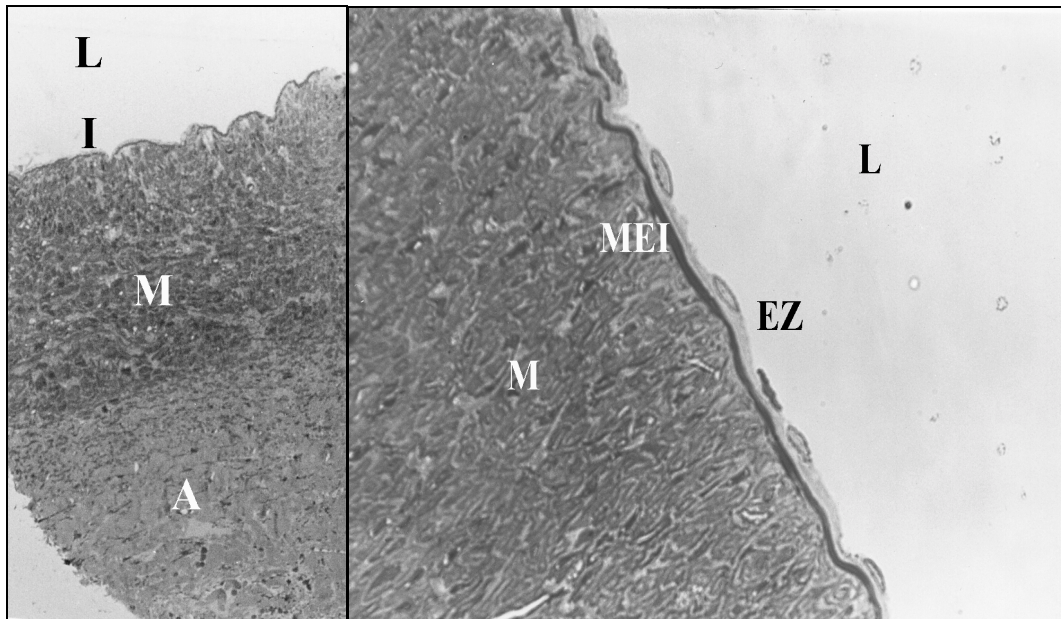


Abbildung 35: Darstellung des dreischichtigen Aufbaus der Koronararterienwand. Von luminal (L) folgt der Tunica intima (I) die Tunica media (M) aus glatten Muskelzellen und dazwischenliegenden Bindegewebsfasern und die Tunica adventitia (A). In der rechten Bildhälfte ist die flache einschichtige Endothelzellschicht (EZ) der Intima und die darunterliegende Membrana elastica interna (MEI) aus elastischen Fasern zu sehen.
(LM: Originalvergrößerung x 200 bzw. x 400)

Die Stichkanäle in den weiteren Gewebeproben stellten sich als Defekte mit parallelen Begrenzungen gegenüber der Arterienwand dar. An der luminalen Seite erweiterte sich der Einstich meist trichterförmig. Die Tunica intima war in diesem Bereich völlig zerstört. In einigen Fällen waren Reste der Membrana elastica interna und Zelldedritus in den Stichkanal hineinverlagert. Im weiteren Verlauf durch die Media waren die glatten Muskelzellen entlang der Wände des Stichkanals im Einwirkungsbereich der Nadel verdichtet. Oft waren diese Veränderungen einseitig betont. Die Bindegewebsfasern der Media waren aus ihrer Vorzugsrichtung parallel zur Gefäßoberfläche entlang der Wände des Stichkanals ausgelenkt (siehe **Abbildung 36**). In der ZEUS-Gruppe traten in fünf Fällen Stichkanäle mit abweichender Form auf. Sie zeigten breite oberflächliche Defekte der Intima und oberflächlicher Mediaschichten, die in den tieferen Mediaschichten in die übliche Stichkanalform übergingen (siehe **Abbildung 37**). Der exakte Test nach Fisher ergab eine signifikante Häufung dieser Formen (einseitig, $p = 0,02$) in der Gruppe der mit Roboterinstrumenten angefertigten Anastomosen.

Die Tunica intima wurde auf Endothelzellschäden untersucht. Dieser wurde jeweils in fünf verschiedene Schweregrade eingeteilt. **Tabelle 8** gibt die Definitionen der einzelnen Stufen wieder.

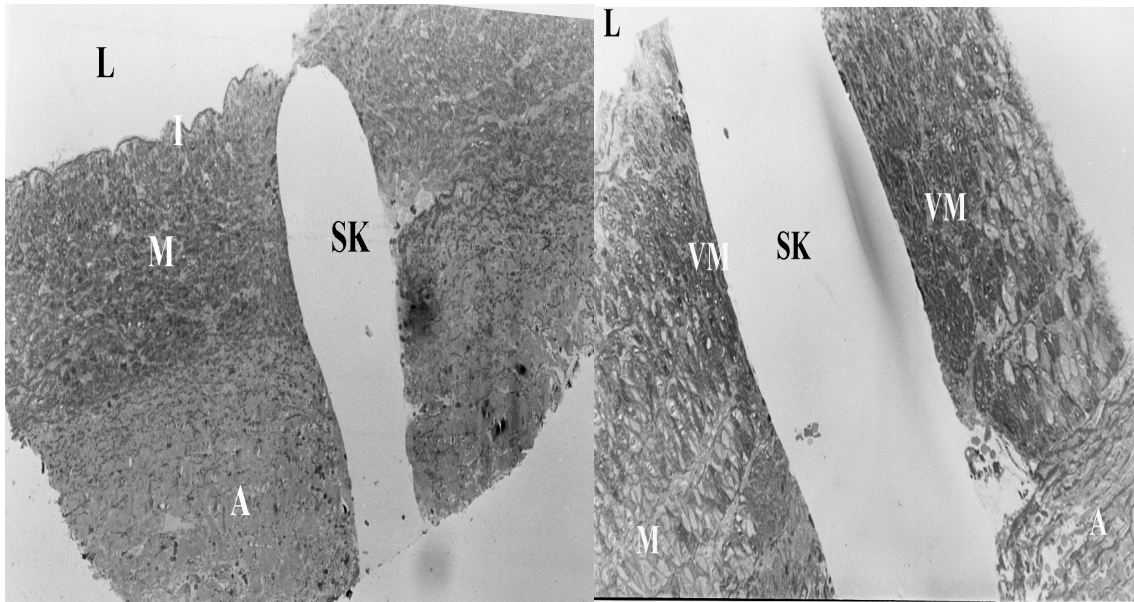


Abbildung 36: Aufnahme eines von Hand ausgeführten Stiches. Der Stichkanal (SK) besitzt annähernd parallele Ränder, die in allen Wandschichten (Intima I, Media M, Adventitia A) glatt begrenzt sind. Im Ausschnitt rechts sind dunkler gefärbte Bereiche mit verdichteten Media-Arealen (VM) zu sehen. Ihre Entstehung ist die Einwirkung des Nahtmaterials zurückzuführen.

(LM: Originalvergrößerung x 100 bzw. x 200)

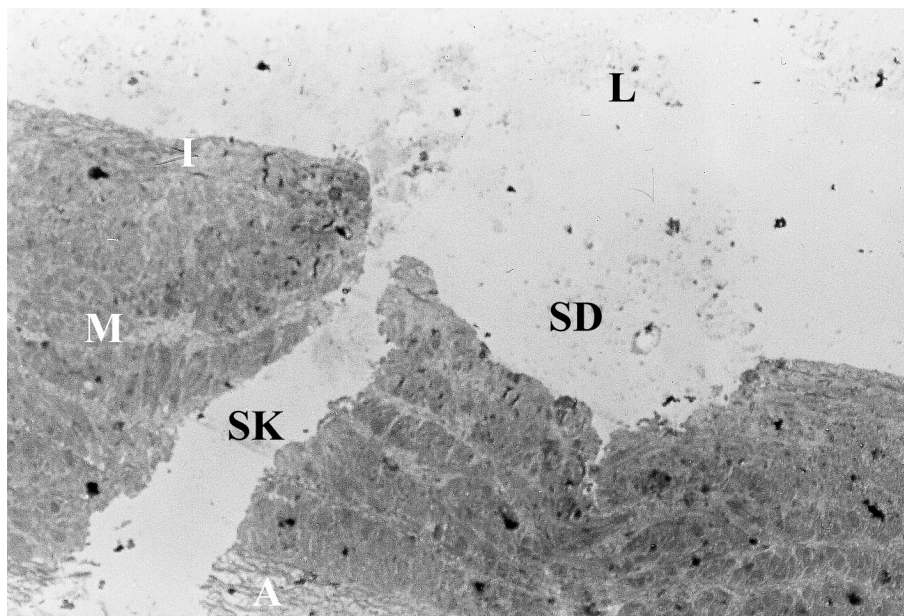


Abbildung 37: Aufnahme eines mit dem ZEUS-System ausgeführten Stiches. Auffällig ist die luminale (L) Erweiterung des Stichkanals (SK) nach rechts zu einem „schüsselförmigen“ Defekt (SD) in der Intima (I) und den oberflächlichen Mediaschichten (M).

(LM: Originalvergrößerung x 100)

Tabelle 8: Für die Untersuchung gewählte Einteilung der Schweregrade des Endothelschadens im LM

Grad 1	Völlig erhaltene Endothelschicht ohne Endothelzellveränderung
Grad 2	Vollständige Bedeckung mit Endothelzellen, aber leichte morphologische Veränderungen
Grad 3	Kleine Flächen von freiliegendem subendothelialen Bindegewebe, Veränderungen der Zellmorphologie
Grad 4	Große Flächen von freiliegendem subendothelialen Bindegewebe, deutliche morphologische Veränderungen der verbliebenen Endothelzellen
Grad 5	Vollkommen zerstörte Endothelschicht, vollständig freiliegendes subendotheliales Bindegewebe

Die statistische Auswertung erbrachte einen signifikant größeren Grad der Endothelschädigung bei den Gruppen mit Anastomose als bei der Kontrolle (jeweils $p < 0,001$). Zwischen dem Einsatz des ZEUS-Systems und der manuellen Nahttechnik war im Hinblick auf die Endothelschädigung kein Unterschied nachweisbar.

In der Transmissionselektronenmikroskopie wurden Ultradünnschnitte von Querschnitten parallel zum Verlauf des Stichkanals bzw. einfache Querschnitte in der Kontrollgruppe im Hinblick auf morphologische Veränderungen der Komponenten der Tunica intima und media analysiert. Dazu wurden neben einer orientierenden Übersichtsuntersuchung jeweils ein Feld mit 25 Zellen der Endothelzellschicht und der luminalen bzw. abluminalen Media beurteilt. Die Endothelzellen wurden vom Rand des Stichkanals, d.h. ab dem Punkt, wo die *Elastica interna* erhalten war, zum Rand des Schnittes ausgezählt und Zellveränderungen bzw. Lücken im Endothel festgehalten. Je nach Anteil der Fläche des freiliegenden Subendotheliums wurde der Endothelschaden in 5 Schweregrade eingeteilt (siehe **Tabelle 9**).

Tabelle 9: Einteilung der Schweregrade des Endothelschadens im TEM

Grad 1	Anteil der Lücken in der Endothelschicht $< 20\%$ des untersuchten Feldes
Grad 2	Anteil der Lücken in der Endothelschicht $< 40\%$ des untersuchten Feldes
Grad 3	Anteil der Lücken in der Endothelschicht $< 60\%$ des untersuchten Feldes
Grad 4	Anteil der Lücken in der Endothelschicht $< 80\%$ des untersuchten Feldes
Grad 5	Anteil der Lücken in der Endothelschicht $> 80\%$ des untersuchten Feldes

In der Media wurde die Gestalt von normal aussehenden bis hin zu sich auflösenden nekrotischen glatten Muskelzellen in an den Stichkanal grenzenden Feldern registriert. Je nach vorherrschender Zellmorphologie wurde auch die Schädigung der glatten Muskelzellen in der luminalen und einer tiefen Mediaschicht 5 Ausprägungsgraden zugeordnet (siehe **Tabelle 10**).

Tabelle 10: Einteilung der Schweregrade der Schädigung der glatten Muskelzellen der Media anhand der vorherrschenden Zellmorphologie

Grad 1	Morphologisch unauffällige glatte Muskelzellen
Grad 2	Glatte Muskelzellen mit leichter Vakuolisierung des Zytoplasmas
Grad 3	Ausgewogenes Verhältnis zwischen Zellen mit leichter und starker Vakuolisierung
Grad 4	Glatte Muskelzellen mit starker Vakuolisierung des Zytoplasmas
Grad 5	Wie Grad 4, nur zusätzlich Zellen mit Anzeichen völliger Auflösung

Schon die Kontrollen wiesen deutliche Unterschiede zur normalen Morphologie der Arterienwand [12] auf. Neben normalen Endothelzellen zeigten einige Schwellung einzelner Organellen bis hin zu völlig hydropischen Formen (**Abbildung 38**). Einzelne Zellen wiesen einen pyknotischen Zellkern mit kondensiertem Chromatin auf (**Abbildung 39**). An einigen Stellen waren nur noch wenige Kontakte zum subendothelialen Gewebe erkennbar oder die Endothelzellen schienen frei im Gefäßlumen zu schweben (**Abbildung 40**).

Die *Elastica interna* hingegen erschien unverändert. Sie verlief in Wellen und Falten. In schrägen Anschnitten deutete sich der flächige netzartige Aufbau an.

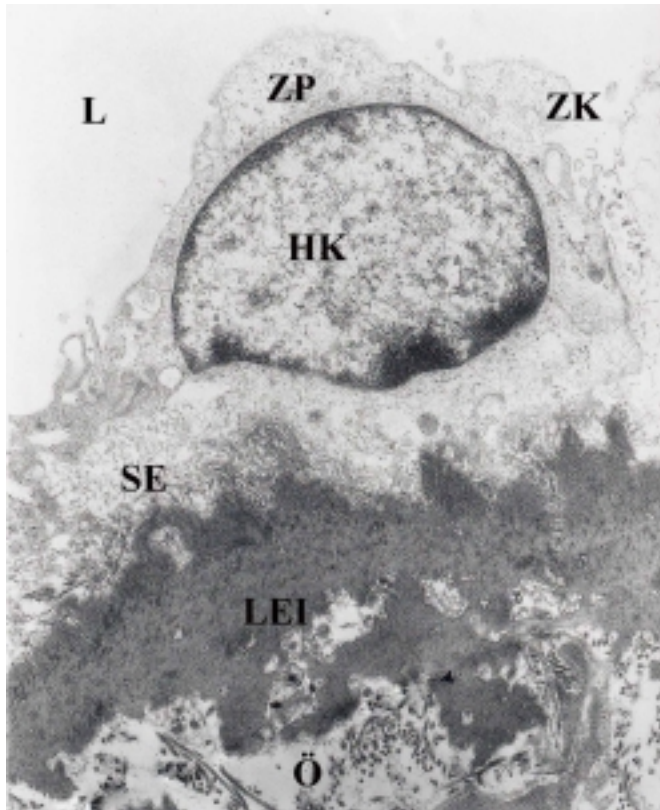


Abbildung 38:

Aufnahme einer ins Lumen (L) vorragenden hydropischen Endothelzelle. Sie besteht aus einem Zellkern (HK) mit lichtem Chromatin und dem umgebenden Zytoplasma (ZP). Am rechten Bildrand erkennt man sich auflösende Zellkontakte (ZK). Unter der Endothelzelle findet sich subendotheliales Bindegewebe (SE), die Lamina elastica interna (LEI) mit darunterliegendem Wandödem (Ö).

(TEM: Originalvergrößerung x 11298)

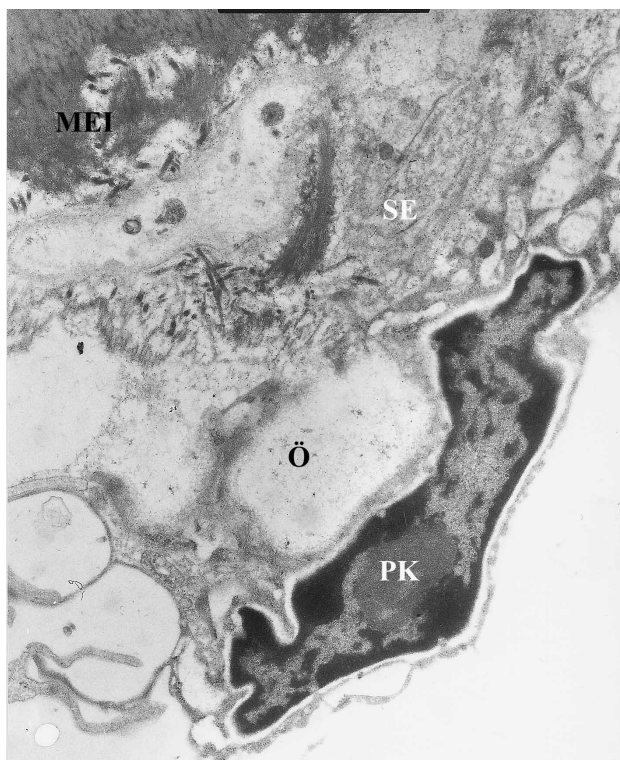


Abbildung 39:

Stark geschädigte Endothelzelle mit pyknotischem Zellkern (PK) und Vakuolisierung durch ein intrazelluläres Ödem (Ö); MEI = Membrana elastica interna; SE = subendotheliale Schicht

(TEM: Originalvergrößerung x 20080)

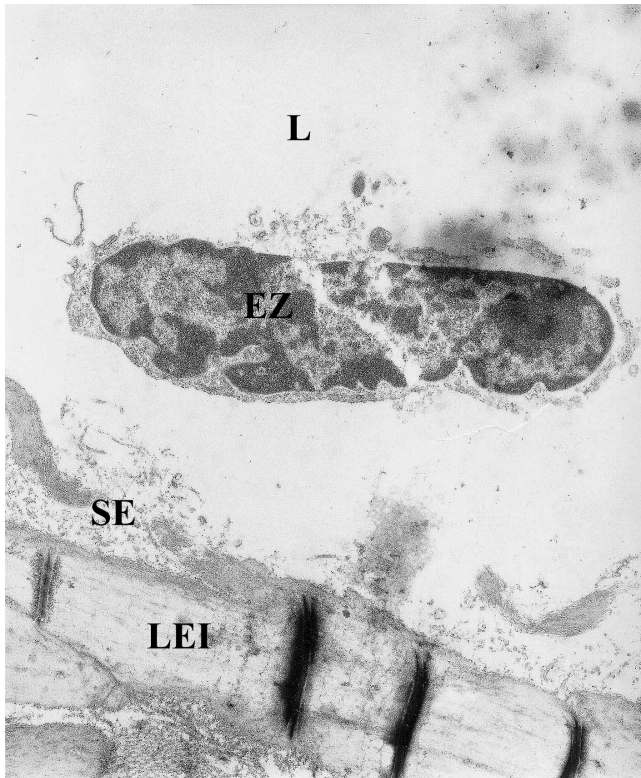


Abbildung 40:

Im Lumen (L) schwebende abgelöste Endothelzelle (EZ) mit Anzeichen starker Schädigung; darunter wird das subendotheliale Bindegewebe (SE) und die Lamina elastica interna (LEI) freigelegt.

(TEM: Originalvergrößerung x 15300)

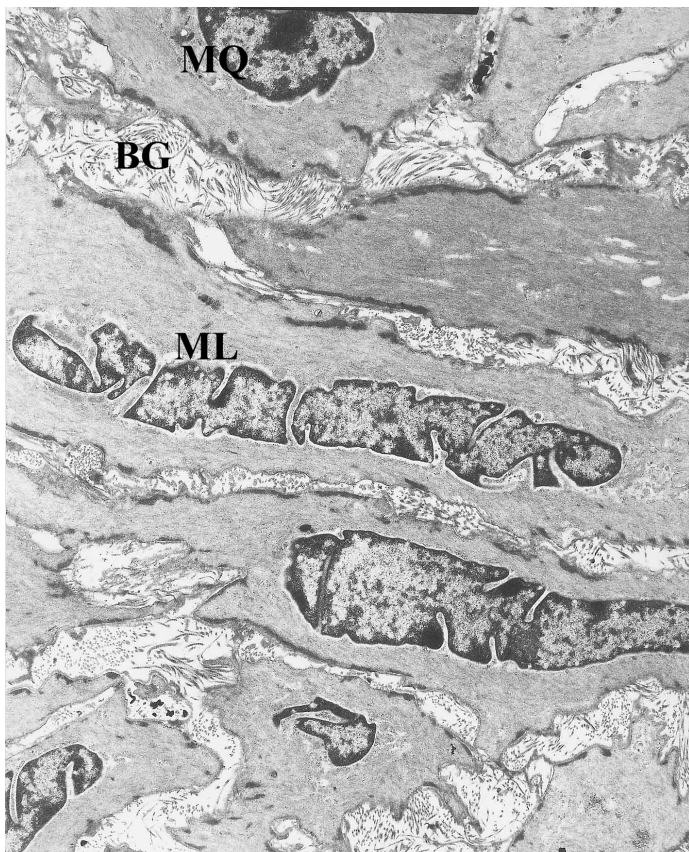


Abbildung 41:

Ausschnitt aus der Media mit längs (ML) und quer (MQ) geschnittenen glatten Muskelzellen und dazwischenliegendem Bindegewebe (BG).

(TEM: Originalvergrößerung x 6528)

Die Mehrheit der glatten Muskelzellen in der Media (**Abbildung 41**) zeigten die typische spindelförmige Form mit zigarrenförmigen Zellkernen. In Querschnitten waren sie eher rund mit einem runden Kern. Auffällig waren die deutlich erkennbaren perinukleären Zisternen und Vakuolen im Zytoplasma. Zwischen den Muskelzellen lagen Bündel von Bindegewebsfasern. Ein Teil der Fasern konnte durch ihre Dimension und die typische, regelmäßige Querstreifung als Kollagen identifiziert werden. In einigen Einstellungen erschienen die Fasern ödematös aufgequollen.

An den Rändern der untersuchten Einstichstellen waren deutliche Schäden vorhanden. Die Endothelbedeckung (**Abbildung 42**) war fast vollständig zerstört.

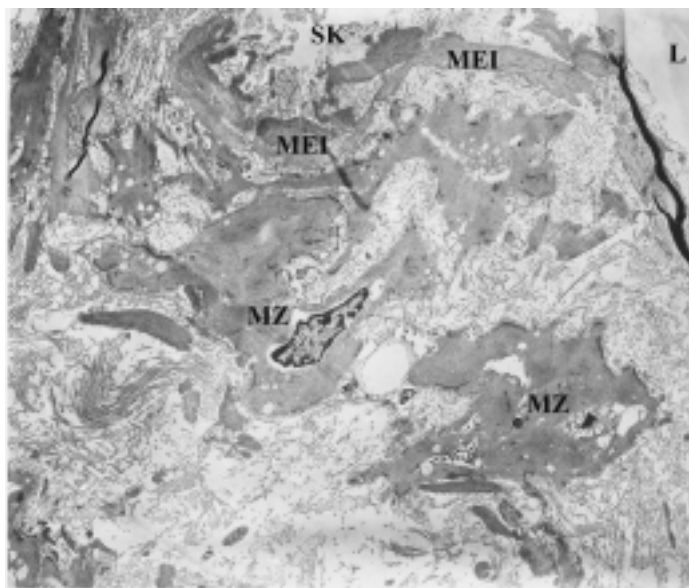


Abbildung 42:

Aufnahme des Übergangs der luminalen (L) Wandschichten in den Stichkanal (SK). Die normale Schichtung ist aufgehoben. Anteile der Membrana elastica interna sind mit in den Stichkanal hineinverlagert. Darunter liegen glatte Muskelzellen in ödematös aufgelockertem Bindegewebe.

(TEM: Originalvergrößerung x 4483)

Die verbliebenen Zellen waren in ihrer Gestalt noch stärker als in der Kontrollgruppe verändert und lagen vereinzelt mit großen dazwischen liegenden Lücken (**Abbildung 43**). Diese legten das Stratum subepitheliale frei oder reichten in unmittelbarer Nähe zum Stichkanal sogar bis zur Elastica interna. Der statistische Vergleich der Ausprägung des Endothelschadens ergab wie zu erwarten einen signifikant höheren Wert bei den Anastomosegruppen als bei der Kontrolle (manuell: $p=0,004$; roboterunterstützt: $p<0,001$). Im Vergleich der beiden Anastomosetechniken konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

In der luminalen Schicht der Media herrschten glatte Muskelzellen mit starker Vakuolisierung des Zytoplasmas (**Abbildung 44**) vor.

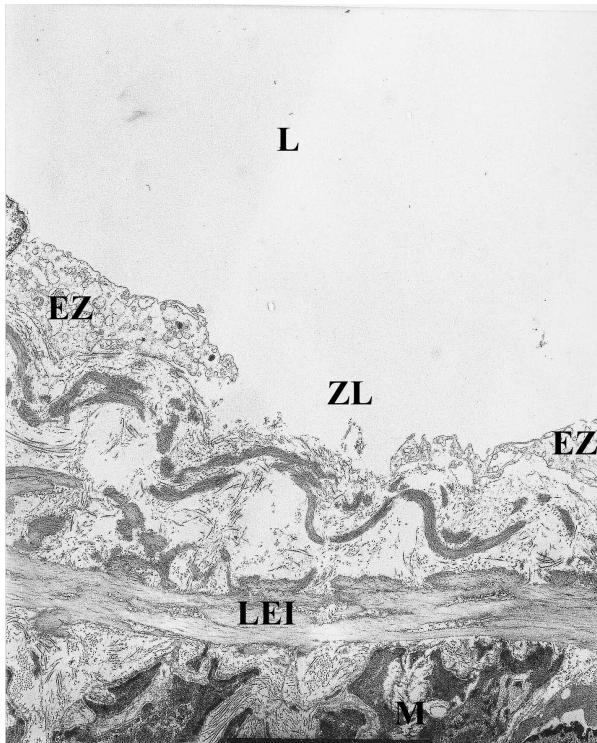


Abbildung 43:

Lücke (ZL) in der Endothelschicht begrenzt von zwei Endothelzellen (EZ) mit stark vakuolisiertem Zytoplasma. Die Lamina elastica interna ist deutlich erkennbar.

(TEM: Originalvergrößerung x 4483)

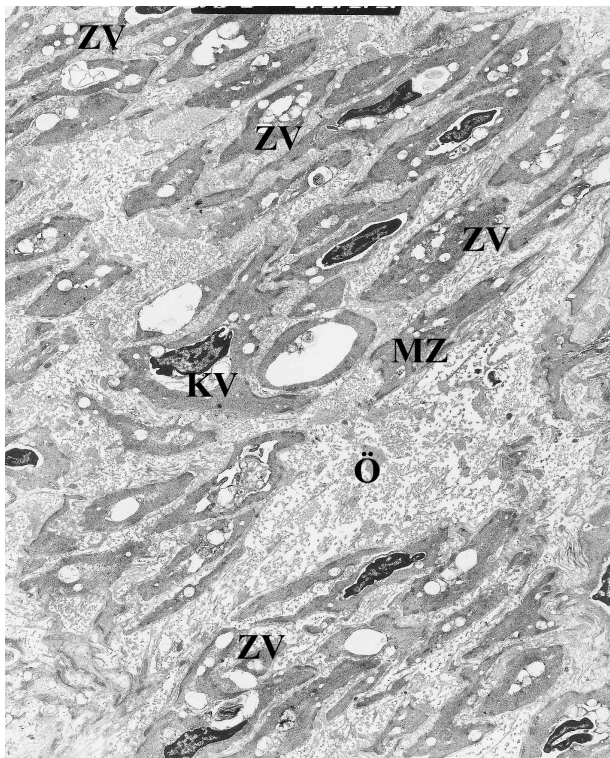


Abbildung 44:

Ausschnitt aus der Media mit glatten Muskelzellen (MZ) und ödematös aufgelockertem Bindegewebe (Ö). In den Muskelzellen sind erweiterte Kernvakuolen (KV) und Vakuolen im Zytoplasma (ZV) zu sehen.

(TEM: Originalvergrößerung x 4483)

In den Kontrollen traf man hier vorwiegend normal geformte Myozyten eventuell mit erweiterter Kernvakuole an. In der Gruppe der roboterunterstützten Anastomosen waren sogar einzelne nekrotische Zellen anzutreffen, die in völliger Auflösung begriffen waren. In den zur Adventitia hin gelegenen Mediaschichten war ein ähnliches Zellbild vorhanden. Die Verteilung der Zellveränderungen war in den Versuchsgruppen ähnlich. Im Gegensatz zu den Kontrollen waren hier stärkere Veränderungen vorherrschend. Zwischen den beiden Anastomosetechniken konnten auch hier weder in der luminalen noch abluminalen Mediaschicht statistisch auffällige Unterschiede gefunden werden, zwischen den Anastomosegruppen und der Kontrollgruppe jedoch schon (jeweils $p < 0,001$). Die **Abbildungen 45-47** fassen die Ergebnisse der transmissionselektronenmikroskopischen Untersuchungen graphisch zusammen.

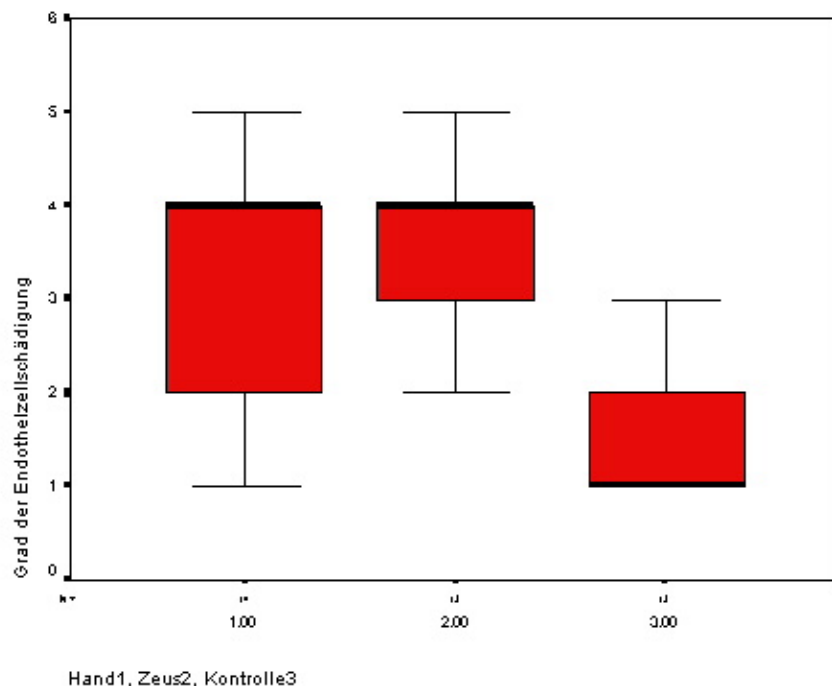


Abbildung 45: Vergleich der Boxplots zum Grad der Endothelschädigung bei der TEM-Untersuchung.

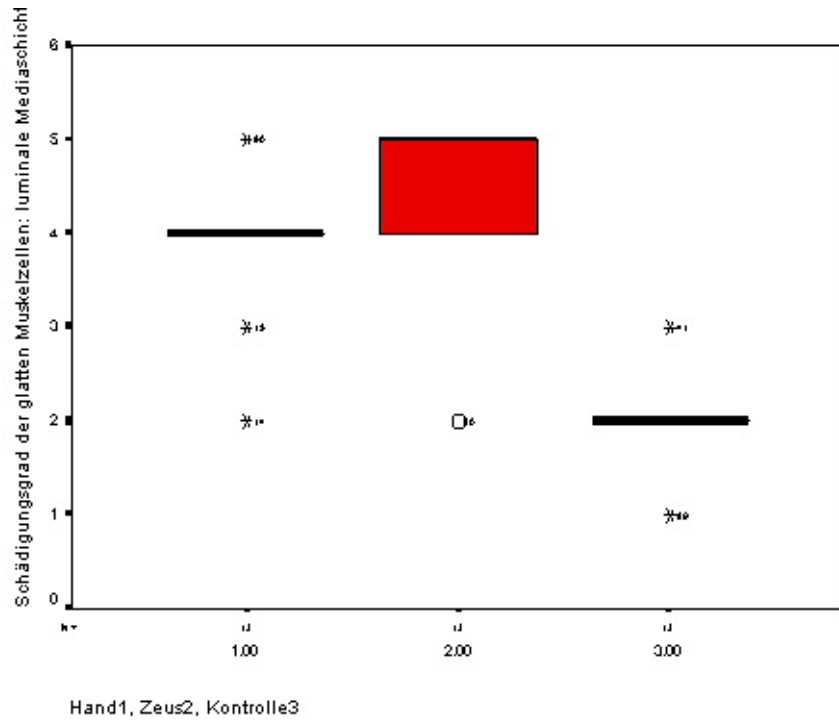


Abbildung 46: Vergleich der Boxplots zum Grad der Vakuolisierung der glatten Muskelzellen in der luminalen Media bei der TEM-Untersuchung.

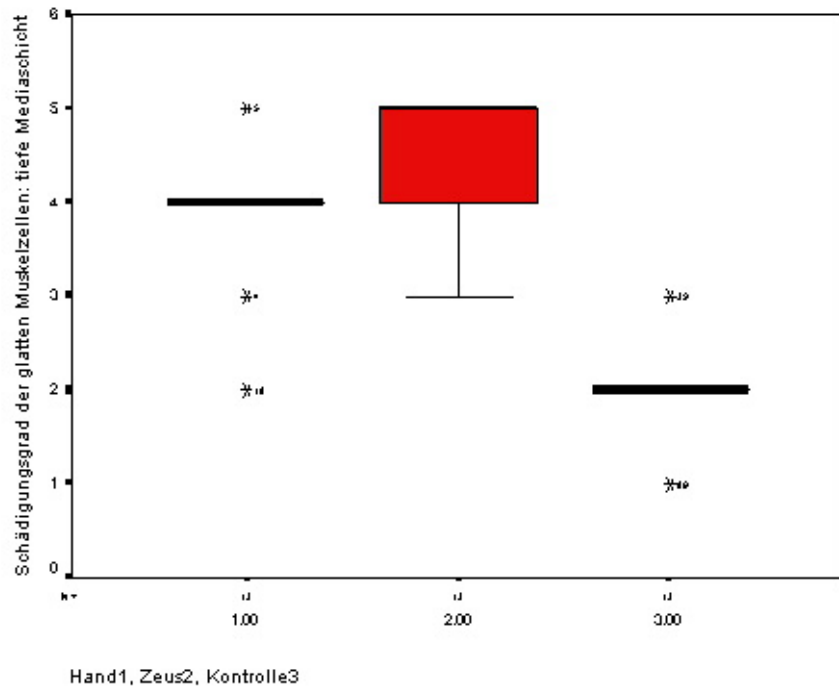


Abbildung 47: Vergleich der Boxplots zum Grad der Vakuolisierung der glatten Muskelzellen in den tiefen Schichten der Media bei der TEM-Untersuchung.

Die Begrenzung des Stichkanals war in der Adventitia und Media der eines glatten Schnittes vergleichbar (**Abbildung 48**). Glatte Muskelzellen waren mitten durch ihren Zellkörper zerteilt, ohne daß auffallende Veränderungen im erhaltenen Zellrest zu erkennen gewesen wären. Nur zum Gefäßlumen hin war der Übergang zur Arterienwand ungleichmäßig. Teile der widerstandsfähigen Membrana elastica interna waren in den Einstich verlagert. Die Schichtung der Oberfläche war zerstört. Die anliegenden Bindegewebsfasern und Muskelfaserzüge wurden durch die Kraft der Nadel in Stichrichtung ausgelenkt. In einigen Proben waren die Bindegewebsfasern im Sinne eines Ödems aufgequollen.

Wie schon in den vorhergegangenen Untersuchungen fielen auch hier die einseitigen Verbreiterungen des Stichkanals bei den mit ZEUS angefertigten Anastomosen auf. Sie erwiesen sich als flache oberflächliche Zerstörungen der Intima, die oftmals auch glatte Muskelzellen der Media freilegte.

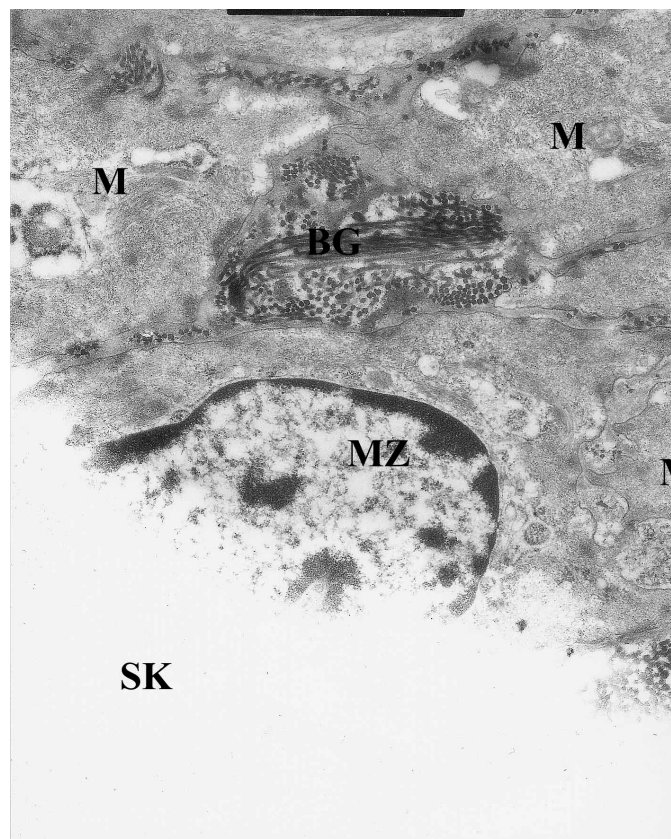


Abbildung 48: Aufnahme der unmittelbaren Begrenzung des Stichkanals (SK). Die Nadel hat eine Muskelzelle (MZ) glatt durch den Zellkern zerteilt. Der erhaltene Teil sieht fast unauffällig aus. Er wird von normalen glatten Muskelzellen (M) und Bindegewebsfasern umgeben.

(TEM: Originalvergrößerung x 20000)

4.4 Diskussion

Die Funktion der Koronararterienwand bzw. der Arterienwand allgemein geht weit über das Maß einer einfachen nicht thrombogenen Begrenzung der Blutbahn hinaus [93]. Grundlage dafür ist die Interaktion der einzelnen Wandschichten, also der Adventitia, der Media und der Intima. Eine herausragende Rolle spielt hierbei die Endothelzellschicht, die auf ihrer Basalmembran und einer subendothelialen Matrix beruht. Sie beeinflusst die Form und die Funktion der gesamten Arterienwand. Als Grenzfläche zwischen Blutstrom und Gewebe ist die Endothelschicht entscheidend am Flüssigkeits- und Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe beteiligt. Über eine Vielzahl von membrangebundenen oder parakrin freigesetzten löslichen Faktoren greift das Endothel in die Regulation des Stoff- und Flüssigkeitstransports, des Gefäßtonus [36], der Gerinnung, der Fibrinolyse, von Entzündungsreaktionen und des strukturellen Aufbaus der Arterienwand ein. Als Antwort auf Veränderungen in der Beanspruchung der Arterienwand sezernieren Endothelzellen Wachstumsfaktoren oder wachstumshemmende Substanzen [82]. Zu nennen wären hier vor allem der „*Platelet-derived Growth Factor*“ (PDGF), der „*Basic Fibroblast Growth Factor*“, „*Insulin-like Growth Factor*“ und „*Interleukin-1*“ (IL-1) als proliferationsfördernde Moleküle für Basalmembran und glatte Muskelzellen und *Heparin*, *Heparansulfat* und „*Transforming Growth Factor B*“ als wachstumshemmende Substanzen.

Das in den Endothelzellen synthetisierte *NO* (EDRF = endothelial derived relaxing factor) trägt entscheidend zur lokalen Regulation des Gefäßtonus bei. Daneben werden weitere relaxierend wirkende Faktoren wie *Prostacyclin* und *Adenosin* freigesetzt. Andere Faktoren wie *Endothelin*, *Leukotriene* und *Angiotensin II* aus Endothelzellen fördern die Vasokonstriktion [89]. Durch Aufnahme und Metabolisierung von vasoaktiven Substanzen wie *Serotonin* und *Noradrenalin* aber auch *ATP* wird die effektive Konzentration der in der Blutbahn zirkulierenden vasoaktiven Substanzen modifiziert. Eingriffe in dieses System durch Einschränkung der Endothelfunktion führt zu vasomotorischen Störungen, die sich in einer verringerten Kompensationsmöglichkeit von erhöhten mechanischen Belastungen der Arterienwand und erhöhter vasomotorischer Reaktivität äußern. Auswirkungen können chronische Endothelschäden als prädisponierender Faktor für Atherosklerose oder Vasospasmen der LAD oder IMA nach Bypassoperationen sein [22].

Das Endothel besitzt mehrere Mechanismen, in das Gerinnungssystem einzugreifen [54]. Als einzige Zellart exprimieren Endothelzellen an ihrer Oberfläche kein *Gewebsthromboplastin*, das das extrinsische Gerinnungssystem aktiviert. Zusätzlich besteht eine ständige basale Sekretion von *NO*, *Prostacyclin* und *Adenosin*, die einer Thrombozytenadhäsion und –

aggregation entgegenwirken. Die endotheliale Heparinproduktion hat einen zusätzlichen gerinnungshemmenden Effekt. Die fibrinolytische Aktivität des Endothels ist an die Expression von „*Tissue-Plasminogen Aktivator*“ und „*Thrombomodulin*“ gebunden. Bei durch Schädigungsreizen aktivierten Endothelzellen verschiebt sich die Zusammensetzung der exprimierten Faktoren zugunsten der prokoagulatorischen Wirkungen [22].

Die Adventitia und die Media bilden das strukturelle Gerüst der Blutgefäße. Ihre Adaptation an sich wandelnde Einflüsse bzw. Regenerationsvorgängen werden durch die Einwirkung der Endothelschicht moduliert [26].

Bei den beschriebenen Untersuchungen ergaben sich deutliche Veränderungen in der Wand der LAD. Neben den mechanischen Einwirkungen beim Anfertigen einer Anastomose müssen weitere methodisch bedingte Ursachen in Betracht gezogen werden.

Hier wäre die Auswahl von isolierten Schweineherzen als Modell zu nennen. Bei Schlachttieren treten durch die Adrenalinausschüttung vor der Tötung schneller als gewöhnlich Zersetzungs Vorgänge ein [35]. *Adrenalin* selbst kann in toxischen Dosen morphologische Veränderungen an Endothelzellen verursachen, wie Collatz-Christensen in einer Studie an Rattenaorten festgestellt hat [19].

Einen weiteren Einflußfaktor stellt die Exposition der Intima mit Bretschneiderlösung dar. Eine Studie mit menschlichen Endothelzellen in Zellkultur hatte in der Rasterelektronenmikroskopie Kontraktion der Endothelzellen mit verbreiterten Interzellularspalten, intrazelluläres Ödem, Mitochondrienschwellung und Krater in der Zelloberfläche ergeben [91].

In der hier beschriebenen Studie addieren sich weitere Schäden beim Transport und bei der Versuchsdurchführung durch Ischämie, Hypothermie und Wiedererwärmung. Allein durch Temperaturänderungen wurden bei Endothelzellen in Kulturlösung Dichteänderungen des Chromatins, Kontraktion der Zellkörper, Vakuolenbildung durch Schwellung von Zellorganellen, Disintegration des Zytoskeletts und Schäden der Zellmembran beobachtet [27, 46, 47]. Hypoxie bzw. Ischämie führt bedingt durch die Störung des ATP-Haushaltes zur Schwellung von Mitochondrien und anderer Zellorganellen und schließlich zu intrazellulärem Ödem [28].

Zusätzlich können alle genannten Veränderungen auch durch mechanischen Streß wie hämodynamische Turbulenzen [40], Druck durch Klemmen [38, 62] oder Anastomosierung [41] hervorgerufen werden.

In den rasterelektronenmikroskopischen Bildern sind auf der Oberfläche der Endothelzellen kraterähnliche Vertiefungen aufgefallen. Diese sind als unspezifisches Zeichen für

Endothelschaden in vielen Studien beobachtet worden [24, 38, 40, 41, 91]. Andererseits entstehen sie auch als Artefakte durch die Fixierung mit Glutaraldehyd und durch das Trocknen der Proben mit der Critical-Point-Methode [42]. Die Unterscheidung ist praktisch nur sehr schwer möglich. Ein weiteres Artefakt stellt der stark wellige Verlauf der Membrana elastica interna dar. Beim Heraustrennen der Gewebeproben aus der Arterienwand ziehen sich die elastischen Fasern zusammen. Die Fixierung in Glutaraldehyd und die Trocknung führen zu einer weiteren Schrumpfung des Gewebes. Unter dem Mikroskop zeigt sich eine starke Längsfaltung der Intimaoberfläche. Diese Verformung bringt einen gewissen Grad an Endothelzellablösung mit sich [18].

In den morphologischen Veränderungen der Kontrollen spiegelt sich die Summe aller oben genannten Einflüsse wieder. Eine Gewichtung der einzelnen Faktoren oder Zuordnung morphologischer Veränderungen zu den jeweiligen Einflüssen ist jedoch nicht möglich. Vielmehr ist von einem isomorphen Schädigungsmuster durch verschiedene Ursachen auszugehen.

Bei einer Versuchsreihe an lebenden Tieren hätten alle aufgeführten Störfaktoren bis auf die Artefakte durch Fixierung und Präparation für die mikroskopische Untersuchung vermieden werden können. Neben den direkten morphologischen Veränderungen hätten auch funktionelle Störungen des Endothels anhand von Thrombozyten- oder Leukozytenadhäsion untersucht werden können. Bei diesem Ansatz wäre es aber sehr schwer stets optimale Einsatzbedingungen für das Robotersystem und damit eine einwandfreie Operationstechnik zu gewährleisten. Außerdem wären auf Grund der vorgegebenen Geometrie des Roboters nur Versuche an Großtieren wie Schweinen möglich. Neben den höheren Hürden für die Genehmigung einer solchen Versuchsreihe hätte der finanzielle und vor allem der personelle Aufwand die vorhandenen Ressourcen überstiegen. Gleichzeitig rücken Faktoren in den Vordergrund, die im Zusammenhang mit einer total endoskopischen Operationsstrategie stehen, wie optimales Setup der Zugänge, Positionierung der Roboterarme und Lagerung des Versuchstieres. Diese Faktoren hätten zuerst in einer Vorversuchsreihe optimiert werden müssen. Im Versuchslabor hingegen konnte die Position des Thoraxphantoms und der isolierten Schweineherzen einfach an die Vorgaben des Systems angepaßt werden. Es wurden also die besten Einsatzbedingungen für das ZEUS-System geschaffen. Dafür war aber mit überlagernden Schädigungen durch den Transport und die kurzzeitige Exposition der Proben mit Raumtemperaturen während der Versuche zu rechnen. Durch die Entnahme von Kontrollproben konnten diese von den durch das Anlegen der Anastomose verursachten Defekte differenziert werden. Das Ziel der Untersuchung war die Identifizierung möglicher

Unterschiede im Ausmaß der Arterienwandschädigung beim Einsatz von roboterunterstützten Instrumenten zur Anastomosierung im Vergleich zu manueller Nahttechnik. Zu diesem Zweck ist eine rein morphologische Beurteilung der Wandstrukturen ausreichend. Eine funktionelle Untersuchung bei erhaltenem Kreislauf, d.h. an lebenden Tieren, ergäbe zwar zusätzliche Merkmale, aber hinsichtlich der Zielstellung keine zusätzliche Information. In Abwägung aller Faktoren stellt das gewählte Studiendesign eine kostengünstige und leicht reproduzierbare Methode dar, den Effekt der roboterunterstützten Anastomose-technik auf die Wand der Koronararterien zu beurteilen. Hinsichtlich der Übertragbarkeit der am Modell gewonnenen Ergebnisse auf die Situation am Patienten ist zu sagen, daß sie bei Aussagen über eine Größenrelation mit hoher Wahrscheinlichkeit gegeben ist, nicht jedoch bei Aussagen über das genaue Ausmaß. Ungeachtet dessen ist beim klinischen Einsatz auf Grund der im Vergleich zum Labor ungünstigeren Bedingungen, besonders durch die zusätzliche Eigenbewegung des schlagenden Herzens (wenn auf Kardioplegie verzichtet wird) mit stärkeren mechanischen Auswirkungen zu rechnen.

An den Anastomosestellen finden sich Veränderungen über das Maß der Kontrollgruppe hinaus. Die mechanischen Kräfte beim Nahtvorgang haben einen deutlichen Verlust von Endothelzellen hervorgerufen. Die Barrierefunktion des Endothels ist gestört worden. Flüssigkeiten und Makromoleküle können in die Gefäßwand eindringen. Ein Zeichen dafür ist die Entstehung eines subendothelialen Ödems [61], wie hier beobachtet. Die normale Schichtung der Arterienwand ist an der Einstichstelle, wie herausgestanzt, unterbrochen. Im Umfeld des Stichkanals verlaufen die Schichten nicht wie normal parallel zur Gefäßoberfläche, sondern parallel zu den Wänden des Einstichs. Sie wurden durch die einwirkende Kraft der Nadel derart verformt. Auch die im Licht- und Transmissionselektronenmikroskop beobachtete Verdichtung der glatten Muskelzellen kann durch die Einwirkung der Nadel erklärt werden. Sie hat das umliegende Gewebe wie ein Keil auseinander gedrängt. Die Muskelzellen und die dazwischen liegenden Bindegewebsfasern sind zwischen Nahtmaterial und dem Gegendruck der Arterienwand komprimiert worden. Als weiterer Ausdruck der starken mechanischen Belastung der Media kann der stärkere Vakuolisierungsgrad der Myozyten gewertet werden. Bei Untersuchungen der Auswirkungen der Applikation von Gefäßklemmen war dieses Phänomen schon einmal beobachtet worden [62].

Beim Vergleich zwischen beiden Anastomose-techniken war ein Befund in der Lichtmikroskopie besonders auffällig. Fünf Einstiche, bei denen die Nadel von Roboterinstrumenten geführt worden war, wichen in ihrer Form erheblich von den anderen

ab. Auf einer Seite erweiterte sich der Stichkanal zum Gefäßlumen hin zu einer flachen Mulde, die etwa die doppelte bis dreifache Breite des eigentlichen Defektes besaß. In diesem Bereich waren die Intima und die oberste Schicht der Media einschließlich der widerstandsfähigen Membrana elastica interna völlig zerstört. Als Ursache für dieses Ausmaß des Wandschadens kommt nur die Einwirkung des Nahtmaterials in Frage. Hierbei muß man zwischen der direkten Wirkung der Nadel und der des Fadens unterscheiden. Denkbar wäre, daß sich durch die fortlaufende Naht der Faden beim Durchziehen in die Arterienwand eingräbt und vor allem die luminalen Schichten durch Reibung verletzt. Dagegen spricht, daß an der adventitiellen Seite, die ähnlichen Belastungen durch den Zug am Faden ausgesetzt war, keine Erweiterung des Stichkanals gefunden werden konnte. Dem mag man die größere Widerstandsfähigkeit des Bindegewebes der Adventitia entgegenhalten. Doch auch die Begrenzung des Defektes zur erhaltenen Intima hin entspricht nicht der Form, wie man sie bei diesem Schädigungsmechanismus erwarten müßte. Anstatt eines graduellen Übergangs findet sich eine senkrechte abfallende Grenzlinie, die auf der Ebene der oberen Mediaschichten parallel zur Oberfläche verläuft, bevor sie in den eigentlichen Stichkanal übergeht. Am stärksten sprechen die Befunde der REM-Bilder gegen diese Hypothese. Wenn die Schäden durch das Fadenmaterial verursacht worden wären, müßten sie entlang der fortlaufenden Naht lokalisiert sein, das heißt vom Einstich aus in Richtung der Gefäßinzision. Die Proben wiesen zwar eine gewisse Erweiterung des Wandschadens in dieser Richtung auf, doch der Hauptbefund war von der Inzision weg orientiert. Hierfür kommt nur die Einwirkung der Nadel als Ursache in Frage. Dabei sind wiederum zwei verschiedene Szenarien vorstellbar. Zum einen könnte der Grund in der ungenügenden Fixierung der LAD beim Nahtvorgang liegen. Unter dem Druck der Nadel weicht die Arterienwand aus, bis die Kapazität der elastischen Verformbarkeit ausgeschöpft ist. Die Spitze der Nadel gleitet dabei von ihrem Ansatzpunkt über die luminale Arterienwand und zerstört diese dabei. Erst wenn die Arterienwand nicht mehr ausweichen kann, dringt die Nadel durch alle Wandschichten. Auf der anderen Seite könnte der Grund auch in der eingeschränkten Beweglichkeit der hier eingesetzten Roboterinstrumente liegen. Aus technischen Gründen besitzen sie einschließlich der Greiffunktion nur fünf Freiheitsgrade. Für eine einwandfreie Anastomosetechnik ist zu fordern, daß die Stichrichtung stets perpendikulär zur Oberfläche des Gefäßes verläuft [57]. Doch schon die Versuche am Handschuhmodell (siehe **Abschnitt 3.2**) hatten gezeigt, daß einige Stichrichtungen mit dem ZEUS-System nur sehr schwer zu erreichen waren. Bei der Anwendung am Schweineherz trat dieses Problem besonders bei den Stichen an der proximalen (Ferse) bzw. distalen Spitze (Zehe) der Anastomose auf. Die im Licht- und

Transmissionselektronenmikroskop untersuchten Gewebeproben können zwar nicht mehr ihrer Lokalisation im Bereich der Anastomose zugeordnet werden, doch liegt nahe, daß die Veränderungen aus den genannten Bereichen stammen. Durch die Bewegungseinschränkungen kann die Nadel nicht senkrecht, sondern nur schräg zur Oberfläche angesetzt werden. Die beim Einstich ausgeübten Kräfte führen dazu, daß die Oberfläche zerstört wird. Erst wenn die Arterienwand so verformt ist, daß die Nadel doch im rechten Winkel zu ihr steht, wird sie von der Nadel durchstoßen. Wahrscheinlich spielen beide Szenarien eine Rolle. Die Tatsache, daß nur ein Teil der Proben auffallende Veränderungen aufwies, stellt die Hypothese der fehlenden Freiheitsgrade als Ursache in den Vordergrund.

Ungeachtet ihrer Entstehung weisen die mit dem ZEUS-System angefertigten im Gegensatz zu den manuellen Anastomosen größere und tiefere Defekte auf. Ihrer physiologischen Endothelbedeckung beraubt, werden subendotheliale Strukturen dem Blutstrom exponiert. Thrombozyten können mit spezifischen Rezeptoren in ihrer Membran an Matrixproteine wie Kollagen, Fibronectin und Laminin binden. In den freiliegenden Strukturen sind große Mengen an von-Willebrand-Faktor gespeichert. Dieses Glykoprotein interagiert mit Kollagen und Glykosaminoglykanen des Subendotheliums und vermittelt über einen spezifischen Rezeptor in der Thrombozytenmembran deren Adhäsion [69]. Die Thrombozytenadhäsion ist der erste Schritt zur Thrombusbildung. Die Defekte stellen also stark thrombogene Areale dar. Thrombusbildung wird zusammen mit Gefäßspasmen als Ursache für frühes Versagen bzw. für den Verschluß von Koronarbypasses genannt [100]. Nimmt man an, daß mit der Größe des Wandschadens auch das thrombogene Potential zunimmt, kann man schlußfolgern, daß bei den mit Zeus ausgeführten Anastomosen ein höheres Risiko für arterielle Thrombosen besteht. Endothelzellen produzieren auch unter Ruhebedingungen ständig NO, das als Endothelium Derived relaxing Factor (EDRF) der sympathisch vermittelten Vasokonstriktion entgegenwirkt. Geht das Endothel verloren und nimmt dadurch die NO-Produktion ab, kommt es zu einem Überwiegen der adrenergen Wirkung. Im schlimmsten Fall resultiert daraus ein Gefäßspasmus [14]. Ob das absolute Ausmaß des Schadens und das zusätzliche Risiko für Thrombusbildung und Gefäßspasmen aber groß genug sind, einen meßbaren Anstieg der frühen Verschlußrate zu verursachen, muß unbeantwortet bleiben.

Experimentelle Studien [58] über die Reparaturvorgänge nach Gefäßanastomosen haben gezeigt, daß Schäden etwa nach einer bis drei Wochen wieder von einer geschlossenen Endothelschicht bedeckt sind. Die Endothelzellen sprossen von den Rändern des Defektes und von Inseln mit erhaltenen Endothelzellen an den Ostien von Arterienabzweigungen aus

[97]. Die Dauer der Reparatur hängt von der Ausdehnung und des Schweregrads der Schädigung ab. Auch das regenerierte Endothel kann, obwohl es morphologisch unauffällig ist, Störungen der Funktion aufweisen [90]. Es setzt Wachstumsfaktoren und Zytokine frei, die unter anderem zur Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima führen. Dort kommt es zu starker Zellproliferation und Bildung von extrazellulärer Matrix. Das Ergebnis dieses Prozesses ist eine Verdickung der Intima, die als *Intima-Hyperplasie* bezeichnet wird. Diese Erscheinung kann als generalisierte Entzündungsreaktion der Arterienwand auf eine Schädigung angesehen werden. Sie kann aber überschießend zur Einengung des Lumens und zum Verschuß des Bypasses führen. Das Endothel über solchen Wandveränderungen ist in seiner Funktion eingeschränkt. Darin liegt der auslösende Faktor für eine Sonderform der Atherosklerose, der sogenannten beschleunigten Atherosklerose [22]. Sie ist verantwortlich für späte Arterienstenosen nach Bypass-Anlage. Auch hier muß kritisch hinterfragt werden, ob in dem höheren Ausmaß des Schadens an der Anastomosestelle ein höheres Risiko für Bypassverschlüsse begründet ist. Die Beschädigung der Arterienwand bis in die Media führt zu längerer Reparationsdauer, verlängerter Exposition der glatten Muskelzellen mit Wachstumsfaktoren, einem stärkeren Ausmaß der Intima-Hyperplasie mit assoziierter Funktionsstörung des Endothels und somit einem höheren Risiko für eine Verschlechterung der Langzeitoffenheitsrate. Doch auch hier ist fraglich, ob der Unterschied im Grad der mechanischen Wandschädigung eine signifikante Änderung der Langzeitoffenheitsrate bewirkt.

Als Konsequenz aus diesen Überlegungen muß den Anwendern des ZEUS- Systems bewußt gemacht werden, daß dessen Präzision nur unter bestimmten Einsatzbedingungen, die der manuellen Bedienung übertrifft. In Bereichen, die das Gerät an seine technischen Grenzen führen, können unerwünschte Gewebedefekte verursacht werden, die das Ergebnis der Operation negativ beeinflussen können. Deshalb ist zu fordern, die Operationsverfahren so zu wählen und zu modifizieren, daß der Anteil der Vorgänge im Bereich der Systemgrenzen auf ein Minimum reduziert wird. Kritischer Umgang und genaueste Kenntnis des Gerätes und seiner Schwächen sind Voraussetzung für einen sicheren Einsatz.

5. Klinische Anwendung des ZEUS-Systems an der Herzchirurgischen Klinik der LMU

Der erste klinische Einsatz des ZEUS-Systems erfolgte im Herbst 1998 an der *Herzchirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität* in München. Dort wurde erstmals ein Bypass endoskopisch am stillgelegten Herzen anastomosiert.

Eine Reihe von Tierversuchen war diesem Ereignis vorausgegangen. Das Operationsverfahren wurde an sechs Hunden getestet und die Operateure in dem neuen Anastomoseverfahren ausgebildet. Im weiteren Verlauf wurden die Tests auf die Entwicklung einer Anastomosestrategie am schlagenden Herzen erweitert. Dazu wurde vom Operationsteam an 10 Hausschweinen die Anastomosetechnik mit ZEUS eingeübt

5.1 Endoskopisches Anastomoseverfahren

Der Patient wird auf dem Rücken mit der linken Seite ca. 30° erhöht gelagert. Er soll möglichst weit am unteren Ende des Operationstisches positioniert sein, um den Mindestabstand von 60 cm zwischen Endoskopoport und dem am Kopfende befestigten Roboterarm zu gewährleisten. Die Anordnung der Roboterarme am Operationstisch ist in **Abbildung 49** zu sehen. Zur besseren Orientierung werden die Begrenzungen des Sternums und der Verlauf der Rippen angezeichnet. Ungefähr im 5. ICR zwischen vorderer Axillarlinie und Medioklavikularlinie wird durch eine Stichinzision ein Zugang für das Endoskop geschaffen. Im 3. und 7. ICR zwischen vorderer und mittlerer Axillarlinie werden zwei weitere Ports für die endoskopischen Instrumente gesetzt. Die Arteria thoracica interna wird je nach gewähltem Zugangsweg direkt durch die Sternotomie, Thorakothomie oder mit endoskopischen Instrumenten als Pedikel präpariert. Für das endoskopische Verfahren wird Kohlendioxid bis zu einem maximalen intrathorakalen Druck von 8 bis 10 mm Hg insuffliert. Gleichzeitig wird über einen Doppellumentubus nur die rechte Lunge ventiliert. Dadurch wird mehr freier Raum im Thorax geschaffen. Das freie Ende der IMA wird aus dem Thorax herausgebracht und für die Anastomose vorbereitet. Die Gaszufuhr wird beendet und das perikardiale Fettgewebe entfernt. Im nächsten Schritt eröffnet man das Perikard und lokalisiert die LAD. Das Zielgefäß wird freipräpariert und das umliegende Gewebe durch Haltenähte weggehalten. Über einen zusätzlichen Zugang wird ein Stabilisator auf dem Zielgebiet fixiert. Proximal und distal des Anastomosebereichs werden Umstechungsnähte angebracht und die LAD temporär okkludiert. Danach kann sie inzidiert werden. Der Einstich wird mit einer Potts-Schere erweitert. Die abgeklemmte IMA wird an die Anastomosestelle herangeführt. Schließlich näht man mit einem 7 cm langen, doppelt armierten Faden (*Gore-Tex*) mit den ZEUS-Nadelhaltern das distale Ende der IMA an die LAD. Die fortlaufende

Naht wird am proximalen Ende der Inzision begonnen, auf der zum Operateur gelegenen Seite fortgesetzt und auf der gegenüberliegenden Seite mit sieben Instrumentenknoten abgeschlossen. Intraoperativ erfolgt eine Doppler-Fluß-Messung (*Cardiomed Inc, Oslo, Norwegen*) zur Kontrolle der Durchgängigkeit der Anastomose.



Abbildung 49: Anordnung der Roboterarme für die endoskopische Anastomose im Tierlabor.

5.2 Klinische Ergebnisse

Seit 1998 wurden an der *Herzchirurgischen Klinik am Klinikum Großhadern* bei 25 Patienten zur endoskopischen Anastomosierung bei Bypassoperationen zur Therapie der KHK das ZEUS-System eingesetzt [5]. Bei den ersten 13 Patienten wurde eine Sternotomie angewendet und der Kreislauf auf herkömmlichen Weg an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen. Die Roboterinstrumente wurden durch zwei zusätzliche Stichinzisionen im 3. bzw. 7. Interkostalraum entlang der vorderen Axillarlinie eingeführt. Die Anastomosen wurden am stillgelegten Herz ausgeführt. Im weiteren Verlauf der Studie wurde bei sechs Patienten auf die extrakorporale Zirkulation verzichtet. Dafür setzte man das Octopus-System zur Stabilisierung des Zielareals auf der Herzoberfläche ein. Sechs weitere Patienten wählte man für ein Vorgehen am geschlossenen Thorax aus. Der Zugang erfolgte über die bereits genannten Ports für die Instrumente, einem weiteren für das Endoskop und einer linkslateralen Minithorakotomie im Bereich des 4. ICR. Die Minithorakotomie diente der Assistenz und als Zugangsweg zum Einbringen eines Stabilisators. Zunächst wurde aber noch in zwei Fällen die Port-Access-Methode zur Stilllegung des Herzens angewendet, bevor vier

andere Patienten am schlagenden Herzen operiert wurden. Die Operationen dauerten bezogen auf alle Fälle im Mittel 5,5 Stunden mit einer Zeitspanne von vier bis acht Stunden, die Anastomosen selbst 25 Minuten (14-50 Minuten). Die intraoperative Doppler-Flußmessung (*Cardiomed Inc., Oslo, Norwegen*) ergab Werte zwischen 38 und 135 ml/min bei einem Mittel von 54 ml/min. Bei den postoperativ durchgeführten Kontrollangiographien fanden sich keine Hinweise auf Stenosen von mehr als 50% im Bereich der Anastomose. Die Patienten wurden durchschnittlich nach 19 Stunden (12 bis 240 Stunden) von der Intensivstation auf die Normalstation verlegt und nach sieben Tagen (4 bis 12 Tage) aus dem Krankenhaus entlassen. **Tabelle 11** faßt die klinischen Ergebnisse zusammen. Die Ergebnisse der Untergruppen können der **Tabelle 12** entnommen werden.

Tabelle 11: Ergebnisse der klinischen Anwendung des ZEUS-Systems nach Boehm et al. [5]

Operationsdauer (in Stunden)	5,5 (4,0-8,0)
Dauer des Aufbaus des ZEUS-Systems (in Minuten)	23,5 (15-28)
Anastomosedauer (in Minuten)	25,0 (14-50)
Gemessene Doppler-Flußrate (in ml/min)	54,0 (38-135)
Aufenthaltsdauer in der Intensivstation (in Stunden)	19,0 (12-240)
Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (in Tagen)	7,0 (4-17)
Offenheitsrate der Anastomosen (in %)	97,6

Tabelle 12: Ergebnisse nach Operationstechniken aufgegliedert

	Sternotomie und Einsatz der HLM (n=13)	OPCAB und Sternotomie (n=6)	OPCAB am geschlossenen Brustkorb (n=4)
Operationsdauer (in Stunden)	5,5 (4,0-8,0)	4,5 (4,0-6,5)	5,5 (4,0-7,5)
Einsatzdauer der HLM (in Minuten)	136 (84-156)	-	-
Anastomosedauer (in Minuten)	21 (14-32)	25 (19-42)	36,5 (30-50)
Aufenthaltsdauer in der Intensivstation (in Stunden)	28 (12-240)	18 (12-48)	14 (12-36)
Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (Tage)	8 (6-17)	5,5 (4-14)	5,0 (4-11)

5.3 Diskussion

Der klinische Einsatz des ZEUS-Systems erfolgte an einem sehr inhomogenen Patientenkollektiv. Nur in sechs Fällen wurde ein wirklich endoskopischer Ansatz gewählt. Bei allen anderen Operationen wurden nur Standardverfahren zur Mehrgefäßrevaskularisation durch roboterunterstützte Anastomosetechnik ergänzt. Die Situation unterscheidet sich deutlich von den Gegebenheiten am geschlossenen Brustkorb. Es herrscht ein deutlich größeres Platzangebot und bietet damit einen größeren Bewegungsspielraum für die Instrumente. Durch die mediane Sternotomie kann einfach assistiert werden und die Endoskopkamera optimal positioniert werden. Der Operateur verfügt so über sehr gute Bedingungen und beste Sichtverhältnisse. Diese Situation ist gut geeignet, erste Erfahrungen mit der Anastomosetechnik im klinischen Umfeld zu sammeln und gleichzeitig die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten. Ergebnisse, die Schlüsse auf die Realisierbarkeit eines total endoskopischen Verfahrens zulassen, können aber nur aus den sechs Fällen am geschlossenen Thorax gewonnen werden. Zwar bietet die aus Sicherheitsgründen angelegte laterale Minithorakotomie größere Zugangsmöglichkeiten als der vollständig endoskopische Ansatz, doch kommen die anatomischen Gegebenheiten entsprechend zur Geltung. Besonders ist hier das begrenzte Platzangebot zwischen Thoraxwand und der Herzoberfläche zu nennen. Zu dem Zeitpunkt, als diese Studie durchgeführt wurde, gab es keine Stabilisatoren, die für den endoskopischen Einsatz konzipiert waren. Es wurde das Octopus-I-System eingesetzt. Auf Grund der relativ großen Abmessungen kam es in der räumlich begrenzten Umgebung des Brustkorbs zu Kollisionen mit den Instrumenten und zur Behinderung der Sicht. Die Anpassung der Schenkel des Octopus-Systems an die Herzoberfläche ergab ein weiteres Problem, da diese außerhalb des Thorax erfolgen mußte. Es waren mehrere Versuche nötig, bis die optimale Position erreicht wurde. Inzwischen steht von der Firma *Computer Motion Inc.* ein Stabilisator zur Verfügung, der von seiner Dimensionierung an die endoskopischen Anforderungen angepaßt ist. Außerdem können die Schenkel über Griffe am Ende des Schafts von außen auch innerhalb des Thorax in verschiedene Stellungen gebracht und der Herzoberfläche angepaßt werden.

6. Fazit

Der Einsatz des ZEUS-Systems an der *Herzchirurgischen Klinik* der *LMU* hat gezeigt, daß mit dessen Hilfe endoskopische Bypassoperationen grundsätzlich realisierbar wären. Dafür war neben einem endoskopischen Anastomoseverfahren auch die Anpassung aller anderen Operationsschritte an die endoskopische Arbeitsweise erforderlich. Als Beispiel wäre hier die Präparation der Arteria thoracica interna aufzuführen. Aufgrund dieser Tatsache verging nach dem klinischen Ersteinsatz des ZEUS-Systems im September 1998 [5] noch ein weiteres Jahr, bevor es Douglas Boyd in London/Ontario gelang, vollständig endoskopisch am schlagenden Herzen zu operieren [10].

Das DaVINCI-System bietet mit seinem zusätzlichen Gelenk an der Instrumentenspitze einen Freiheitsgrad mehr. Dies erleichtert die Handhabung und bietet Vorteile z.B. bei der Präparation der Arteria thoracica interna und der Gefäßnaht. Das hatte dazu geführt, daß mit diesem Roboter früher als mit dem ZEUS-System endoskopische Operationen durchgeführt werden konnten. Am *Hopital Brousseau/Paris* gelang im Mai 1998 die erste endoskopische Bypass-operation [56]. Seitdem wurden an mehreren Kliniken z. B. auch in Leipzig und Dresden weitere Operationen unter Anwendung der Herz-Lungen-Maschine mit DaVINCI durchgeführt [29, 50, 51]. Der Nachteil dieses Systems liegt im relativ großen Durchmesser der Instrumentenschäfte von einem Zentimeter. Obwohl die Instrumente selbst einen Freiheitsgrad mehr als die des ZEUS-Telemanipulators besitzen, verhindert doch der beschränkte Platz in den Rippenzwischenräumen eine freie Beweglichkeit. Beim Einsatz am schlagenden Herzen, wo einerseits das Platzangebot im Thorax begrenzt ist und die Instrumente in flachem Winkel zwischen den Rippen eingeführt werden, spielt dieser Effekt eine besonders große Rolle. Mit darin lag der Grund, weshalb trotz des früheren erfolgreichen Einsatzes mit HLM es im Vergleich zum ZEUS-System länger dauerte bis DaVINCI auch am schlagenden Herzen eingesetzt wurde. Die erste Operation dieser Art wurde im März 2000 in Dresden durchgeführt [49]. Die Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen weltweit zeigen, daß der Einsatz der Operationsroboter ZEUS und DaVINCI endoskopische Bypassoperationen an ausgewählten Operationen im Vergleich zur Anwendung manueller Technik deutlich erleichtert. Trotzdem stellen die roboterunterstützten Verfahren äußerst diffizile Eingriffe dar, die höchste Ansprüche an die Operateure und das Operationsteam stellen. Ungeachtet der Tatsache, welches Robotersystem eingesetzt wird, ist damit eine Reihe von Probleme verbunden. Bei der Anwendung des ZEUS-Systems sind das neben der beschränkten Zahl der Freiheitsgrade der Effektoren und der fehlenden Kraftrückkopplung folgende:

Die Operateure müssen sich mit einem völlig neu gestalteten Arbeitsumfeld auseinandersetzen. Die Körperhaltung an der Konsole ist zwar ergonomischer und bequemer als bislang, aber durch die Entfernung zum Patienten wird die Kommunikation mit dem Operationsteam erschwert. Der gewohnte Überblick über die Gesamtsituation des Chirurgen geht verloren. Neben einfachen manuellen Fähigkeiten muß sich der Arzt in der Übungsphase auch eine neue Denkweise aneignen. Die Eigenschaften des Roboters müssen in Überlegungen zur Operationsstrategie mit einbezogen werden, um das System optimal einzusetzen. Auch das Pflegepersonal muß sich mit neuen Systemen, sterilen Abdecktechniken, Operationsabläufen, etc. auseinandersetzen. Intensive Schulung von Ärzten und Pflegepersonal bei Einführung eines neuen Systems an einer Klinik sind eine unabdingbare Voraussetzung für dessen erfolgreiche Anwendung.

Gegenwärtig wird bei roboterunterstützten Operationen die gleiche Strategie verfolgt wie bei manuellen Verfahren. Erst mit weiterer Erfahrung im Umgang mit den Telemanipulatoren wird es möglich sein, Arbeitsschritte auf die technischen Möglichkeiten der Systeme abzustimmen. Vielleicht wird dadurch die gegenwärtig deutlich längere Operationsdauer verkürzt. Zusätzlich zum größeren Zeitaufwand besteht auch ein erhöhter Personalbedarf. Das Operationsteam vergrößert sich um einen Techniker, der für die Überwachung und Wartung des Roboter-Systems zuständig ist. Zeitaufwand, Personalkosten, Anschaffungskosten für das ZEUS-System, zusätzliche Kosten für Einmalteile und weitere Faktoren addieren sich zu ungleich höheren Operationskosten als bei alternativen minimal-invasiven Operationen [75] (**Abbildung 50**).

Auch die Frage, für welche Indikationen und welche Subpopulationen von Patienten der Einsatz der Roboterchirurgie sinnvoll ist, wurde noch nicht ausreichend geklärt. Bisher wurden Operationen dieser Art an stark selektierten Patientengruppen durchgeführt. Am Klinikum Großhadern waren dies Patienten, bei denen im Rahmen herkömmlicher Operationen der Roboter nur zur Gefäßnaht eingesetzt wurde oder aber Patienten mit einer Eingefäßerkrankung des anterioren Koronargebietes, die auch für eine Operation in MIDCAB-Technik geeignet gewesen wären. Einige Operateure sind zuversichtlich, daß roboterunterstützte Operationsmethoden in naher Zukunft Standard für Patienten mit Kontraindikationen für den Einsatz der HLM oder einem erhöhten Risiko für Wundinfektionen und einer Ein-Gefäß-Erkrankung werden [51]. Doch in nur etwa 5% der Fälle liegt eine isolierte Ein-Gefäß-Erkrankung vor, die operativ versorgt werden muß [39]. Um den hohen Aufwand an Technik, Personal und Zeit und damit an finanziellen Mitteln zu rechtfertigen, wird versucht, die Indikationen für den Robotereinsatz auszuweiten.

	OR-Time	OR-Mat	CPB	OR-Staff	ICU	Hosp.	REHA	R.T.N.A.
CABG	Standard	=	=	=	=	=	=	=
MIDCAB	↓	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓
OPCAB	↓	↑	↓	↔	↓	↓	(↓)	(↓)
PACABG	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↓
DD-CABG	↑	↔	↔	↔	↓	↓	↓	↓
ENDO-CABG	↑	↑↑	(↓)	↑	↓	↓	↓	↓

Abbildung 50 nach Reichenspurner et al.: Vergleich der Kosten verschiedener minimal invasiver Operationsverfahren in Relation zum Standardverfahren (CABG) am offenen Thorax und unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (CPB).

(OR-Time = OP-Zeit, OR-Mat = Materialverbrauch, CPB = Einsatz der HLM, OR-Staff = Personalaufwand, ICU = Aufenthaltsdauer in der Intensivstation, Hosp. = Liegezeit im Krankenhaus, REHA = Rehabilitation, R.T.N.A. = Wiederaufnahme der normalen Aktivitäten, PACABG = Port-Access-CABG, DD-CABG = Dresden-Technik-CABG, Endo-CABG = roboterunterstütztes endoskopisches CABG-Verfahren)

Dazu gibt es verschiedene experimentelle Ansätze. In Belgien erforscht eine Arbeitsgruppe Hybridverfahren aus kardiologisch interventionellen Therapieformen wie PTCA und Stentimplantation und mit Robotersystemen ausgeführte IMA-LAD-Bypasses [33]. Man versucht auch die Möglichkeiten für endoskopische arterio-arterielle Bypasses zu vergrößern. Neben der Verwendung beider Arteriae thoracicae internae [50, 51] gibt es Versuche, die Arteria gastroepiploica einzubeziehen. Weitere Impulse erhofft man sich von Erprobung alternativer Zugangswege von subxyphoidal oder transabdominal, über die auch seitliche oder basale Flächen der Herzoberfläche zugänglich werden [30].

Trotz der gegenwärtigen Probleme beim Einsatz der Robotersysteme in der Koronarchirurgie darf man die Chancen nicht unterbewerten, die die Einführung dieser Technologie eröffnet hat. Die Applikation eines Tremorfilters und verschiedener Übertragungsgrade zwischen Eingabe und ausgeführter Bewegung sind bereits realisiert. Die Firma *Computer Motion Inc.* überarbeitet derzeit das ZEUS-System gänzlich. Die Entwicklung von Instrumenten mit einer abwinkelbaren Spitze des *Microjoint-Systems* war der erste Schritt. Bis Herbst 2001 soll die Steuerkonsole umgestaltet sein. Ziel ist die Entwicklung von Steuergriffen, die eine flüssige Bewegung aller Freiheitsgrade einschließlich des Microjoints erlauben. Gleichzeitig soll die Trokarkinematik mit all ihren Nachteilen durch eine kartesische Steuerung ersetzt werden.

Für den Anwender bedeutet das, daß dann Bewegungen an den Steuergriffen in gleichsinnige Bewegungen der Instrumentenspitze übersetzt werden.

Unabhängig von den Herstellerfirmen des ZEUS- oder DaVINCI-Systems gibt es an mehreren Forschungszentren Bestrebungen, neue Funktionen für chirurgische Telemanipulatoren zu entwickeln. Am *Deutschen Luft- und Raumfahrtzentrum* entstanden die Prototypen eines Skalpell und eines Nadelhalters, in deren Ende Sensoren integriert sind. Mit ihnen können Kräfte in allen drei Achsen des Raumes gemessen werden [66]. Über akustische Signale oder als zusätzliche optische Information auf dem Kontrollbildschirm könnten Informationen über die einwirkenden Kräfte dem Operateur zugänglich gemacht werden. Der nächste Schritt wäre die Integration von einem Krafrückkopplungsmechanismus in die Eingabeeinheit, die den Bediener wieder mit taktilen Informationen vom Operationsgebiet versorgt. Ein Beispiel für ein derartiges System mit dem Namen *PHANToM* wurde am *Massachusetts Institute of Technology* entwickelt und wird nun kommerziell von der Firma *SensAble Inc.* vertrieben. Damit lassen sich Instrumente fernsteuern und der Bediener spürt gleichzeitig die Kräfte, die auf die Instrumentenspitze einwirken [99].

Es existieren Überlegungen, die Führung der Endoskopkamera zu automatisieren. Über die Farbmarkierung der chirurgischen Instrumente gelang es, eine Stereokamera im Arbeitsbereich des Chirurgen nachzuführen [101]. Für die Markierung wurde eine Farbe gewählt, die im Operationsfeld nicht vorkommt. Bei der Bildverarbeitung wird das Farbspektrum analysiert. Schon kleine freie Flächen der Markierung genügen, um das Instrument zu lokalisieren. Die Kameraposition wird dann auf die Lage des Instrumentes abgestimmt. Weiterhin ist eine automatische Bildverfolgung durch Erkennung von Oberflächenmerkmalen durch das Bildverarbeitungssystem technisch machbar [43]. Zum einen wäre so eine automatische Kameraführung möglich, die ein aktives Nachstellen der Kameraposition durch den Chirurgen überflüssig macht [65]. Je nach Anwendung wäre die Definition des Zielpunktes auf den Instrumentenspitzen oder der Herzoberfläche möglich. Die Daten über die Bewegung des Zielgebietes könnten zusammen mit Daten aus EKG, Beatmungsgerät etc. in die Steuerungssignale der Instrumente eingerechnet werden. Der Operateur führt dann die Operation am virtuell immobilisierten Situs durch, während sich die Roboterarme synchron zur Herzoberfläche bewegen und so den Herzschlag kompensieren [43]. Zielpunkte auf der Herzoberfläche könnten mit dieser Technik sicher und mit hoher Genauigkeit angesteuert werden. Dadurch könnte man auf den Einsatz von Stabilisatoren verzichten [64]. Das Resultat wäre ein geringeres Trauma der Thoraxwand durch das Wegfallen eines Ports, so daß unmittelbar an der Operationsstelle mehr Raum für die

chirurgischen Instrumente verbliebe. Die automatische Bilderkennung durch das Robotersystem ist auch Voraussetzung für die autonome Ansteuerung von Zielpunkten als Schritt hin zur Automatisierung von Teilabläufen der Operation. Einzelne autonome Funktionen für die Präparation der IMA mit einem Robotersystem konnten an der Harvard University bereits im Labor erprobt werden [3, 67].

Präoperativ gewonnene Daten aus bildgebenden Verfahren können für dreidimensionale Rekonstruktionen des Operationsgebietes verwendet werden [44]. Diese Datensätze dienen der Operationsplanung. Beispielsweise kann dadurch bereits präoperativ die optimale Positionierung der Ports simuliert werden [17, 87]. Die genaue Abstimmung der Zugangswege ist Voraussetzung für einen reibungslosen Ablauf der Operation. Tabaie beschreibt in seinem Artikel [96] die optimale Konfiguration der Instrumenten- und Kameraachse in Form einer „magischen Pyramide“ (**Abbildung 51**). Präoperative Planung verringert die Notwendigkeit, die Ports intraoperativ umzusetzen sowie das zusätzliche Trauma für den Patienten.

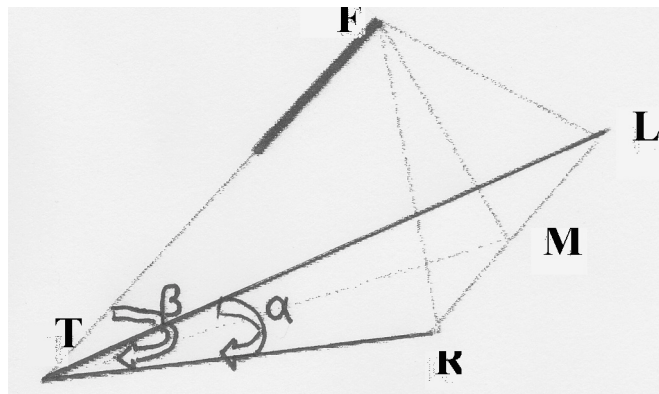


Abbildung 51: Ideale Anordnung der Instrumentenachsen (R= rechtes Instrument, L= linkes Instrument) und der Endoskopachse (E) zueinander. Der Winkel α zwischen den beiden Instrumentenachsen bestimmt wie leicht die Instrumente bedient werden können. Zu große und zu kleine Winkel erschweren die Handhabung. Die Endoskopachse sollte symmetrisch zwischen den beiden Instrumentenachsen verlaufen und der Winkel β nicht zu flach aber auch nicht über 90° gewählt werden. Bei zu flachem Winkel verliert das Kamerabild an räumlicher Information, bei einem Winkel über 90° ist das Abbild des Zielgebietes (T) spiegelverkehrt, was die natürliche Hand-Auge-Koordination stört. M ist der Mittelpunkt der Verbindungsline von R und L.

Denkbar wäre, daß der Operateur vor dem eigentlichen Eingriff an einem virtuellen Modell die Operation durchführt[83]. Manche Experten zeigen sich sogar zuversichtlich, daß die Eingaben des Chirurgen während der Simulation aufgezeichnet werden und nach Optimierung später selbständig vom Robotersystem am Patienten ausgeführt werden. Betrachtet man die

individuelle Verschiedenheit der Anatomie der Patienten und die Variabilität der Gewebe zwischen dem Zeitpunkt der Aufnahme der Bilddaten und der eigentlichen Operation, scheint dieses Szenario aber wenig wahrscheinlich.

Leichter realisierbar ist der Einsatz von Simulatoren aus einer Kombination der Steuerkonsole und einer virtuellen Operationsumgebung zur Ausbildung von Operateuren. Ein Beispiel für ein bereits verwirklichtes Simulationssystem ist das *Karlsruhe Endoscopic Training System*. Basierend auf *KISMET* (*Kinematic Simulation, Monitoring and Off-Line Programming Environment for Telerobotics*) können mit dieser Technik virtuelle Operationsszenarien dargestellt werden. Gegenwärtig stehen zwei Standardszenarien für gynäkologische Eingriffe und laparoskopische Cholezystektomien zur Verfügung. Das virtuelle Bild des Operationssitus wird computergestützt unter Verwendung spezieller Grafiksoftware aus Datensätzen von bildgebenden Verfahren erzeugt. Die relevanten Strukturen können verformt werden und Interaktionen der virtuellen Instrumente mit dem Gewebe, wie z. B. Blutungen nach Gefäßverletzungen, dargestellt werden. Im augenblicklichen Entwicklungsstand müssen alle dargestellten Strukturen und Interaktionsmöglichkeiten einzeln programmiert werden. Mit zunehmender Fortentwicklung will man erreichen, daß die Software selbständig die Daten aus CT, MRT, EKG etc. zu einer virtuellen Umgebung rekonstruiert. So kann erreicht werden, daß auch Vorgänge an individuellen Patienten simuliert werden können [15, 53].

Koppelt man das *Karlsruhe Endoscopic Training System* mit einem Simulator für die Griffe der endoskopischen Instrumente wie dem *Impulse Engine* der Firma *Immersion Corporation*, der neben der Steuerung der virtuellen Instrumente auch eine taktile Krafrückkopplung erlaubt, erhält man ein äußerst realistisches Trainingsgerät. Die Integration dieser Komponenten in Robotersysteme wäre technisch umsetzbar. Einige Autoren denken bei der Ausbildung an die Möglichkeit, zwei Konsolen parallel zu schalten. Ein erfahrener Operateur führt eine Operation durch. Sein Kollege verfolgt an der anderen Konsole die Operation und spürt in seinen Handgriffen die Bewegungen seines Lehrers, die synchron von dessen Konsole übertragen werden. Bei Fortgeschrittenen überwacht der Lehrer die Operation des Auszubildenden und kann bei Notwendigkeit von seiner Konsole aus eingreifen oder bestimmte Strukturen zur Orientierung auf dem Videobild markieren. In diesem Zusammenhang wurde der Begriff des *Fahrschulsystems* geprägt.

Mit der Weiterentwicklung in der Telekommunikationstechnik und damit der Übertragungskapazitäten von Daten wäre etwa über gekoppelte *ISDN*-Leitungen die Überbrückung großer Distanzen zwischen Schüler und Lehrer möglich [85]. Nach dem gleichen Prinzip könnte man auch einen Spezialisten an einer anderen Einrichtung

einbeziehen, wenn bei der Durchführung einer Operation an einer Klinik Probleme auftreten sollten. Diese Entwicklung führt in den Bereich der Telemedizin genauer gesagt des Telementorings bzw. Teleconsultings. An der *Johns Hopkins University* wurde eine Studie zum Telementoring durchgeführt [63]. Dabei sollte ein Chirurg in der Weiterbildung bei laparoskopischen Operationen von einem erfahrenen Operateur angeleitet werden, der sich in einem anderen Raum befand. Dazu konnte er über eine Sprachleitung mit seinem Schüler kommunizieren. Die Endoskopkamera wurde von einem Roboterarm positioniert, der sowohl vom Operateur als auch dem Mentor gesteuert werden konnte. Der Mentor hatte außerdem die Möglichkeit über eine spezielle Zeicheneinheit Skizzen und Markierungen auf dem Endoskopbild einzutragen, die dann überlagernd auf das Videobild im Operationssaal projiziert wurde. Es gibt auch Bestrebungen, Telemanipulatoren über größere Distanzen fernzusteuern, also Teleoperationen durchzuführen. Der Nutzen für den klinischen Einsatz bleibt jedoch fraglich. Faszinierende Entwicklungen werden in naher Zukunft zu ständigen Verbesserungen von chirurgischen Telemanipulatoren führen.

In der Gegenwart zeigen die klinischen Studien, daß durch den Einsatz des ZEUS-Systems endoskopische Bypassoperationen durchführbar sind. Im momentanen Stand der Entwicklung bleibt dieses Verfahren auf ein sehr stark selektiertes Patientenkollektiv beschränkt. Gleichzeitig ist damit ein deutlicher Mehraufwand an Personal, Zeit, Material und damit finanziellen Mitteln als bei alternativen minimal invasiven Operationstechniken verbunden. Der Nutzen für den Patienten einer weniger traumatischen Operation könnte durch die eventuell geringere Anastomosequalität aufgehoben werden. Hinweise dafür haben die Untersuchungen zur Schädigung der Koronararterienwand (siehe **Abschnitt 4**) gegeben. Technische Einschränkungen des Bewegungsumfanges der Roboterarme führen unter bestimmten Umständen zu erhöhten Schäden an der Anastomosestelle, die direkt oder über weitere Mechanismen das Operationsergebnis negativ beeinflussen. Alle diese Punkte führen noch einmal deutlich vor Augen, daß sich der klinische Einsatz des ZEUS-Systems in einem experimentellen Stadium befindet.

Für den Anwender ergibt sich ein Spannungsfeld zwischen der Notwendigkeit der klinischen Erprobung von Robotersystemen, um später mit Hilfe der gesammelten Erkenntnisse die Chancen dieser Technologie nutzen zu können, und dem Bewußtsein, daß das Operationsverfahren vielleicht schlechtere Ergebnisse erbringt als die Standardverfahren. Es muß kritisch evaluiert werden, ob sich die experimentellen Daten in den klinischen Ergebnissen wiederfinden lassen. Aus der Verantwortung für den Patienten und zu dessen Wohl, muß jedes Risiko minimiert werden. Es ist also unabdingbare Voraussetzung,

Operateure eingehend im Umgang mit dem ZEUS-System zu schulen und die Nahttechnik so zu optimieren, daß Bewegungen im Bereich der technischen Grenzen des Roboters vermieden werden und so die schädigenden Wirkungen minimiert werden.

7. Zusammenfassung

In der Chirurgie der Koronararterien hat sich eine Entwicklung hin zu immer weniger invasiven Operationsmethoden ergeben. Zielsetzung war die Vermeidung des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine und die Verkleinerung der Zugangswege. Daraus entstanden das MIDCAB-, das OPCAB- und das Port-Access-Verfahren. Mit letztgenanntem Verfahren konnte also die extrakorporale Zirkulation ohne Sternotomie an das Kreislaufsystem des Patienten angeschlossen werden oder ganz auf sie verzichtet werden. Nur das Bestreben, den Zugangsweg auf kleine Ports zu verkleinern, wurde durch die dadurch immer schwieriger werdende manuelle Handhabung endoskopischer Instrumente beschränkt. Abhilfe erwartete man sich durch die Einführung computergestützter chirurgischer Robotersysteme. Sie waren Weiterentwicklungen von Telemanipulatoren aus der Atomindustrie, die von der NASA und den US-Streitkräften für die Medizin adaptiert wurden. Das DaVINCI- und das ZEUS-System stellen die beiden kommerziellen Produkte dar, die für den Einsatz in der Herzchirurgie geeignet sind.

Auch an der *Herzchirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität* wurde das ZEUS-System eingeführt. Es besteht aus drei Roboterarmen, die endoskopische Instrumente bewegen und ein Endoskop positionieren können. Sie werden vom Operateur von der Hauptkonsole gesteuert. Dort erhält er über verschiedene Visualisierungssysteme je nach Wunsch ein zwei- oder dreidimensionales Bild der Endoskopkamera, die er über Sprachsteuerung bedient. Alle Bewegungen an der Steuerkonsole werden in digitale Daten übersetzt. Das Computersystem errechnet daraus die erforderlichen Steuersignale für die Roboterarme. Der Verarbeitungsprozess ermöglicht weitere Funktionen wie automatisches Herausfiltern des Tremors des Operateurs, Einstellung von verschiedenen Übersetzungsgraden für Bewegungen (Scaling) und das Indexing. Bei 25 Patienten kam der Roboter zum Einsatz. In zwei Fällen konnten in modifizierten MIDCAB-Operationen erfolgreich Anastomosen am schlagenden Herzen ausgeführt werden.

Obwohl alle angelegten Anastomosen dicht und durchgängig waren und die Patienten bei der Nachkontrolle keine Anzeichen für Angina pectoris zeigten, gab es Überlegungen, ob die Anastomosequalität den herkömmlichen Operationsmethoden unterlegen sein könnte. Anlaß zu Bedenken lieferten die Beschränkungen, denen das Robotersystem im augenblicklichen Entwicklungsstand unterliegt. Im Vergleich zu den herkömmlichen Operationsmethoden verliert der Operateur seinen Tastsinn. Zur Kontrolle der Kräfte, die er auf das Gewebe ausübt, steht nur der optische Eindruck über das Endoskopbild zur Verfügung. Außerdem können mit den Roboterarmen nicht alle notwendigen Bewegungsabläufe durchgeführt

werden. Auf Grund der geringen Fallzahlen waren aus den klinischen Untersuchungen keine verlässlichen Daten zu gewinnen, ob sich diese technischen Limitationen auf das Operationsergebnis auswirken.

Deshalb sollten indirekte Hinweise in einer experimentellen Studie gesucht werden. Dazu wurden nach einer Trainingsphase an Schweineherzen von Schlachttieren jeweils 15 Anastomosen manuell und mit dem ZEUS-System genäht. Gewebeproben von den Nahtstellen wurden mit Lichtmikroskop, Transmissionselektronenmikroskop und Rasterelektronenmikroskop untersucht sowie untereinander und mit Kontrollen auf Veränderungen in den Wandschichten der LAD und Ausdehnung und Art des verursachten Traumas verglichen. Dabei zeigten die Proben der ZEUS-Gruppe deutlich größere Defekte und stärkere morphologische Veränderungen des erhaltenen umliegenden Gewebes, besonders der Endothelschicht. Aus dem Schadensmuster war mit großer Sicherheit zu schließen, daß der höhere Grad des Wandschadens mit dem Einsatz des Robotersystems assoziiert ist. Es ist anzunehmen, daß die offen gelegten morphologischen Veränderungen auch zu Störungen in den Funktionen der Arterienwand wie Regulation der pro- und antikoagulatorischen Faktoren und Anpassung an die Gegebenheiten des Blutflusses führen können. Weiterhin werden durch die Schäden Reparationsprozesse initiiert, die zu einer überschießenden Bindegewebsproliferation führen können. All diese Veränderungen erhöhen möglicherweise das Risiko für eine größere Verschußrate. Die Frage, ob sich dieses erhöhte Risiko tatsächlich in den klinischen Operationsergebnissen auswirkt, konnte nicht beantwortet werden, sondern muß in weiteren klinischen Studien untersucht werden.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ermöglicht der Einsatz des ZEUS-Systems die Durchführung endoskopischer Bypassoperationen, auch wenn sie auf speziell ausgewählte Patienten beschränkt bleibt. Mit diesem Operationsverfahren ist ein erheblich erhöhter Aufwand verbunden. Die Anwendung des ZEUS-Systems stellt hohe Anforderungen an den Operateur und das OP-Personal. Deshalb wird sein Einsatz auf wenige spezialisierte Zentren begrenzt sein. Im augenblicklichen Entwicklungsstand sind roboterunterstützte endoskopische Bypassoperationen experimentelle Verfahren. Die Frage, ob sich dabei Anastomosen von vergleichbarer Qualität anfertigen lassen wie bei Standardverfahren, ist noch nicht geklärt, zumal während der hier dargestellten Untersuchung Hinweise gefunden wurden, daß der Einsatz des ZEUS-Systems zur Anastomosierung mit erhöhten Schäden an der Koronararterienwand verbunden ist. Die Ursache dafür liegt in den technischen Begrenzungen des derzeit verfügbaren Systems.

Andererseits gibt es faszinierende Entwicklungen im Bereich der Forschung an Telemanipulatoren. Sie führen zu Robotern, die die technischen Probleme der im Augenblick verfügbaren Systeme überwinden, und zu realistischen Operationssimulatoren für eine verbesserte Ausbildung an den Telemanipulatoren. Faktoren, die dazu beitragen, sind die Verbesserung der Sichtsysteme, die Entwicklung von graphischen Rekonstruktionverfahren, die Automatisierung der Kameraführung, die kompensatorische Mitbewegung der Roboterarme, die Integration von Krafrückkopplungssystemen und die Optimierung der Steuerung und Beweglichkeit. Eine weitere Rolle werden Anwendungen der Telemedizin spielen.

Für die Gegenwart ergibt sich ein Spannungsfeld zwischen einer möglicherweise unterlegenen Anastomosequalität beim Einsatz des ZEUS-Systems und damit der Verantwortung für das Wohl des Patienten und der Notwendigkeit der klinischen Erprobung, um die Chancen der Robotertechnologie nutzen zu können. Deshalb ist die kritische Evaluation der Operationsergebnisse notwendig. Gleichzeitig müssen die Operateure sorgfältig im Umgang mit dem ZEUS-System geschult werden, um das Bewußtsein für die Grenzen des Systems zu schaffen. Die Nahttechnik muß so optimiert werden, daß Bewegungen im Bereich der Bewegungsgrenzen der Roboterarme vermieden werden und dadurch mögliche schädigende Wirkungen minimiert werden.

8. Literaturverzeichnis

1. *Methoden der Zellforschung*, in *Molekularbiologie der Zelle*, Bray D, Alberts B, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD, Editor. 1995, VCH Verlagsgesellschaft mbH: Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo.
2. Allaf ME, Jackman SV, Schulam PG, Cadeddu JA, Lee BR, Moore RG, Kavoussi LR, *Laparoscopic visual field*. *Surg Endosc*, 1998. **12**: p. 1415-1418.
3. Beasley R, Howe R. *Tactile Tracking of arteries in Robotic Surgery*. in *IEEE Intl. Conf. Robotics & Automation*. 2002. Washington, DC.
4. Benetti FJ, Naselli G, Wood M, Geffner L, *Direct Myocardial Revascularisation without Extracorporeal Circulation*. *Chest*, 1991. **100**: p. 312-316.
5. Boehm DH, Reichenspurner H, Detter C, Arnold M, Gulbins H, Meiser B, Reichart B, *Clinical Use of a Computer-enhanced Surgical Robotic System for Endoscopic Coronary Artery Bypass Graftin on the Beating Heart*. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2000. **48**: p. 198-202.
6. Boehm DH, Reichenspurner H, Gulbins H, Detter C, Meiser B, Brenner P, Habazettl H, Reichart B, *Early Experience with Robotic Technology for Coronary Artery Surgery*. *Ann Thorac Surg*, 1999. **68**(4): p. 1542-1546.
7. Borst C, Jansen EWL, Tulleken CF, *Coronary Artery Bypass Grafting without Cardiopulmonary Bypass and without Interruption of Native Coronary Flow Using a Novel Anastomosis Site Restraining Device ("Octopus")*. *Am Coll Cardiol*, 1996. **27**: p. 1356-1364.
8. Bowersox JC, Cordts PR, LaPorta AJ, *Use of an Intuitive Telemanipulator System for Remote Trauma Surgery: An Experimental Study*. *J Am Coll Surg*, 1998. **186**(6): p. 615-621.

9. Bowersox JC, Shah A, Jensen J, Hill J, Cordts PR, Green PS, *Vascular Applications of Telepresence Surgery: Initial Feasibility Studies in Swine*. J Vasc Surg, 1996. **23**: p. 281-7.
10. Boyd DW, Rayman R, Desai ND, Menkins AH, Dobkowski W, Ganapathy Sugantha, Kiaii B, Jablonsky G, McKenzie FN, Novick RJ, *Closed-Chest Coronary Artery Bypass Grafting on the Beating Heart with the use of a Computer-enhanced Surgical Robotic System*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2000. **120**: p. 807-809.
11. Boyd DW, *A Comparison of Robot-Assisted Versus Manually Constructed Endoscopic Coronary Anastomosis*. Ann Thorac Surg, 2000(70): p. 839-43.
12. Bucher O, *Blutgefäße*, in *Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen*, Bucher O, Wartenberg H, Editor. 1989, Huber: Bern, Stuttgart, Toronto. p. 328-346.
13. Buffalo E, Silva de Andrade JC, Branco JNR, Teles CA, Aguiar LF, Gomes WJ, *Coronary Artery Bypass Grafting without Cardiopulmonary Bypass*. Ann Thorac Surg, 1996. **61**: p. 63-66.
14. Busse R, *Lokale Durchblutungsregulation*, in *Physiologie des Menschen*, Thews G, Schmidt RF, Editor. 1997, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York. p. 522-534.
15. Cakmak HK, Kühnapfel U, *Animation and Simulation Techniques for VR-Training Systems in Endoscopic Surgery*, in *Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, Institut für Angewandte Informatik*. 2001: Karlsruhe.
16. Calafiore AM, Angelini GD, Bergsland J, Salerno TA, *Minimally Invasive Coronary artery Bypass Grafting*. Ann Thorac Surg, 1996. **62**: p. 1545-1548.
17. Chiu AM, Dey D, Drangova M, Boyd WD, Peters TM, *3-D Image Guidance for Minimally Invasive Robotic Coronary Artery Bypass*. Heart Surgery Forum, 2000. **3**(3): p. 224-231.

18. Clark JM, Glagov S, *Luminal Surface of Distended Arteries by Scanning Electron Microscopy: Eliminating Configurational and Technical Artefacts*. Br. J. exp. Path., 1976. **57**: p. 129-135.
19. Collatz Christensen B, Tkocs I, *Repair in Arterial Tissue*. Blood Vessels, 1977. **14**: p. 116-127.
20. Computer Motion Inc., *Z2000 Roboterunterstütztes Operations-System ZEUS, Gebrauchsanweisung*. 1999.
21. Crosthwaite G, Chung T, Dunkley P, Shimi S, Cushieri A, *Comparison of Direct Vision and Electronic Two- and Three-Dimensional Display Systems on Surgical Task Efficiency in Endoscopic Surgery*. British Journal of Surgery, 1995. **82**: p. 849-851.
22. Davies MG, Hagen PO, *The Vascular Endothelium-A New Horizon*. Annals of Surgery, 1993. **218**(5): p. 593-609.
23. Diegeler A, Falk V, Matin M, Battelini R, Walther T, Autschbach R, Mohr FW, *Minimally Invasive Coronary Artery Bypass Grafting Without Cardiopulmonary Bypass: Early Experience and Follow-up*. Ann Thorac Surg, 1998. **66**: p. 1022-1025.
24. Dregelid E, Svendsen E, Sandberg S, *Hypoxia Does not Occur during Temporary Storage of Vein Grafts in Air-equilibrated Solutions*. J Cardiovasc Surg, 1992. **33**: p. 143-148.
25. Ducko CT, Stephenson ER, Sankholkar S, Damiano RJ, *Robotically-Assisted Coronary Artery Bypass Surgery: Moving Toward a Completely Endoscopic Procedure*. Heart Surgery Forum, 1999. **2**(1): p. 29-37.
26. Dzau VJ, Gibbons GH, *The Role of Endothelium in Vascular Remodeling*, in *Cardiovascular Significance of Endothelium-Derived Vasoactive Factors*, G Rubanyi, Editor. 1991, Futura Publishing Co.: Mount Kisco, NY. p. 281-293.

27. Eberl T, Salvenmoser W, Rieger G, Gorny I, Heiß V, Kumpitsch B, Gnaiger E, Margreiter R, *Ultrastructural Analysis of Human Endothelial Cells after Hypothermic Storage in Organ Preservation Solutions*. Journal of Surgical Research, 1999. **82**: p. 253-260.
28. Eberl T, Steinlechner R, Hengster P, Herold M, Schröcksnagel H, Salvenmoser W, Rhomberg M, Gnaiger E, Margreiter R, *Assessment of Endothelial Preservation in Human Cell Cultures*. Ann Thorac Surg, 1996. **62**: p. 526-532.
29. Falk V, et al., *Total Endoscopic Computer Enhanced Coronary Artery Bypass Grafting*. European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 2000. **7**: p. 38-45.
30. Falk V, et al., *Transabdominal Endoscopic Computer-Enhanced Coronary Artery Bypass Grafting*. Ann Thorac Surg 1999, 1999. **68**: p. 1555-7.
31. Falk V, Gummert JF, Walther T, Hayase M, Berry GJ, Mohr FW, *Quality of Computer Enhanced Totally Endoscopic Bypass Graft Anastomosis- Comparison to Conventional Technique*. European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 1999. **15**: p. 260-265.
32. Falk V, Walther T, Autschbach R, Diegeler A, Battelini R, Mohr F, *Robot-Assisted minimally invasive Solo Mitral Valve Operation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998. **115**: p. 470.
33. Farhat F, Depuydt F, Van Praet F, Coddens J, Vanermen H, *Hybrid Cardiac Revaskularisation Using a Totally Closed-Chest Robotic Technology and a Percutaneous Transluminal Coronary Dilatation*. Heart Surgery Forum, 2000. **3**(2): p. 119-122.
34. Freiherr G, *The Future arrives for Medical Displays*. Medical Device & Diagnostic Industry, 1997: p. 92-97.

35. Frenzel H, Schwartzkopff B, Hort W, *Das Herz bei Autolyse*, in *Spezielle Pathologische Anatomie*, Doerr, Uehlinger, Hort, Editor. 1999, Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York. p. 190-207.
36. Furchgott RF, Zawadzki JV, *The Obligatory Role of Endothelial Cells in the Relaxation of Arterial Smooth Muscle by Acetylcholine*. *Nature*, 1980. **288**: p. 373-376.
37. Garcia-Ruiz A, Gagner M, Miller JH, Steiner CP, Hahn JF, *Manual vs Robotically Assisted Laparoscopic Surgery in the Performance of Basic Manipulation and Suturing Tasks*. *Arch Surg*, 1998. **133**: p. 957-961.
38. Gertz SD, Rennels ML, Forbes MS, Kawamura J, Sunaga T, Nelson E, *Endothelial Cell Damage by Temporary Arterial Occlusion with Surgical Clips*. *J. Neurosurg*, 1976. **45**: p. 514-519.
39. Glenville B, *Minimally Invasive Cardiac Surgery*. *BMJ*, 1999. **319**: p. 135-136.
40. Greenhill NS, Stehbens WE, *Scanning Electron- Microscopic Study of the Anastomosed Vein of Arteriovenous Fistulae*. *Atherosclerosis*, 1981. **39**: p. 383-393.
41. Gregorius FK, Rand RW, *Scanning Electron Microscopic Observations of Common Carotid Artery Endothelium in the Rat*. *Surg. Neurol*, 1975. **4**: p. 258-264.
42. Gregorius FK, Rand RW, *Scanning Electron Microscopic Observations of Common Carotid Artery Endothelium in the Rat: I. Crater Artefacts*. *Surg. Neurol*, 1975. **4**: p. 252-257.
43. Groeger M, *Robust Tracking of Natural Landmarks of the Beating Heart*, in *Institute of Robotics and Mechatronics*. 2000, German Aerospace Centre (DLR): Wessling.
44. Gulbins H, Reichenspurner H, Becker C, Boehm DH, Knez A, Schmitz C, Bruening R, Haberl R, Reichart B, *Preoperative 3D-Reconstructions of Ultrafast-CT Images for*

- the Planning of Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass Operation (MIDCAB)*. Heart Surgery Forum, 1998. **1**(2): p. 111-115.
45. Gulbins H, Boehm DH, Reichenspurner H, Arnold M, Ellgass R, Reichart B, *3D-Visualization Improves the Dry-Lab Coronary Anastomosis Using the Zeus Robotic System*. Heart Surgery Forum, 2000. **2**: p. 318-325.
 46. Hidalgo MA, Mann DJ, Fuller BJ, Green CJ, *Effects of Depolarizing or Non-depolarizing Preservation Solutions on Human Endothelial Cells during Cold Hypoxia*. Clinical Science, 1996. **90**: p. 135-141.
 47. Hidalgo MA, Sarthchandra P, Fryer PR, Fuller BJ, Green CJ, *Effects of Hypothermic Storage on the Vascular Endothelium: A Scanning Electron Microscope Study of Morphological Changes in Human Veins*. J Cardiovasc Surg, 1995. **36**: p. 525-532.
 48. Jansen EW, Lahpor JP, Borst C, Gründeman PF, Bredée JJ, *Off-Pump Coronary Bypass Grafting: How to Use the Octopus Tissue Stabilizer*. Ann Thorac Surg, 1998. **66**: p. 576-579.
 49. Kappert U, Cichon R, Schneider J, Gulielmos V, Tugtekin SM, Matschke K, Schramm I, Schüler S, *Closed-Chest Coronary Artery Surgery on the Beating Heart with the Use of a Robotic System*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2000. **120**: p. 809-811.
 50. Kappert U, Cichon R, Schneider J, Gulielmos V, Tugtekin SM, Matschke K, Schramm I, Schüler S, *Robotic Coronary Artery Surgery - the Evolution of a New Minimally Invasive Approach in Coronary Artery Surgery*. Thorac Cardiovasc Surg, 2000. **48**: p. 193-197.
 51. Kappert U, Schneider J, Cichon R, Gulielmos V, Matschke K, Tugtekin SM, Schüler S, *Wrist-Enhanced Instrumentation: Moving Toward Totally Endoscopic Coronary Artery Bypass Grafting*. Ann Thorac Surg, 2000. **70**: p. 1105-1108.

52. Kolessov VI, *Mammary Artery-Coronary Artery Anastomosis as Method of Treatment for Angina Pectoris*. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1967. **54**(4): p. 535-544.
53. Kühnapfel U, Cakmak HK, Maaß H, *3D Modeling for Endoscopic Surgery*, in *Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, Institut für angewandte Informatik*. 1999: Karlsruhe.
54. Lewis MJ, Smith JA, *Platelets, Thrombosis, and the Endothelium*, in *Cardiovascular Significance of Endothelium-Derived Vasoactive Factors*, Rubanyi GM, Editor. 1991, Futura Publishing Co.: Mount Kisco, NY. p. 293-309.
55. Li R, Jensen J, Bowersox JC, *Quantitative Evaluation of Surgical Task Performance by Remote-Access Endoscopic Telemanipulation*. Surg Endosc, 2000. **14**: p. 431-435.
56. Loulmet D, Carpentier A, d'Attellis N, Berrebi A, Cardon C, Ponzio O, Aupècle B, Relland JYM, *Endoscopic Coronary Artery Bypass Grafting with the Aid of Robotic Assisted Instruments*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999. **118**: p. 4-10.
57. Lytle BW, Loop FD, *Internal Mammary Artery to Coronary Artery Bypass Grafting*, in *Cardiac Surgery*, Cooley D, Dudley H, Editor. 1986, Butterworths: London, Boston, Durban, Singapore, Sydney, Totonto, Wellington. p. 471-480.
58. Macchiarelli G, Familiari G, Caggiati A, Magliocca, Riccardelli F, Miani A, Motta PM, *Arterial Repair after Microvascular Anastomosis*. Acta Anat, 1991. **140**: p. 8-16.
59. Mack M, Acuff T, Yong P, Jett GK, Carter D, *Minimally Invasive Thoracoscopically Assisted Coronary Artery Bypass Surgery*. European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 1997. **12**: p. 20-24.
60. Mack MJ, Acuff TE, Casimir-Ahn H, Lönn UJ, Jansen EWL, *Video-Assisted Coronary Bypass Grafting on the Beating Heart*. Ann Thorac Surg, 1997. **63**: p. 100-103.

61. Margic K, *Early Changes in Dissected Small Vessels: Experimental Study on Rat Arteries and Veins*. Plastic and Reconstructive Surgery, 1985. **75**(3): p. 375-383.
62. Margovsky AI, Chambers AJ, Lord RSA, *The Effect of Increasing Clamping Forces on Endothelial and Arterial Wall Damage: an Experimental Study in the Sheep*. Cardiovascular Surgery, 1999. **7**(4): p. 457-463.
63. Moore RG, Adams JB, Partin AW, Docimo SG, Kavoussi LR, *Telementoring of Laparoscopic Procedures*. Surg Endosc, 1996. **10**: p. 107-110.
64. Nakamura Y, Kishi K, *Robotic Stabilization Assists Surgery on the Beating Hearts*. Stud. Health Technol Inform, 2001. **81**: p. 355-361.
65. Omote K, Feussner H, Ungeheuer A, Arbter K, Wei GQ, Siewert JR, Hirzinger G, *Self-guided Robotic Camera Control for Laparoscopic Surgery Compared with Human Camera Control*. The American Journal of Surgery, 1999. **117**: p. 321-324.
66. Ortmeier T, Reintsma D, Seibold U, Hagn U, Hirzinger, *The DLR Minimally Invasive Robotics Surgery Scenario*. 2001, German Aerospace Centre (DLR), Institute of Robotics and Mechatronics: Wessling.
67. Park S, Howe R, Torchiana D, *Virtual Fixtures for Robotic Cardiac surgery*. 2000, Harvard University, Division of Engineering and Applied Sciences: Cambridge, USA.
68. Perault LP, Menasche P, *Preconditioning: Can Nature's Shield Be Raised Against Surgical Ischemic-Reperfusion Injury?* Ann Thorac Surg, 1999. **68**: p. 1988-1994.
69. Petrides PE, *Blutstillung*, in *Biochemie und Pathobiochemie*, Petrides P, Löffler G, Editor. 1997, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York. p. 920-931.
70. Raptis P, *Analyse von minimal-invasiven Bypassoperationen*, Dissertation, Herzchirurgische Klinik. 2000, Ludwig-Maximilians-Universität: München. p. 156.

71. Raptis P, *Operationsmethoden in MIDCAB-Technik*, in *Analyse von minimal invasiven Bypassoperationen*. 2000. p. 26-35.
72. Rasor NS, Spickler JW, *Endocorporal Surgery using Remote Manipulators*, in *Remotely Manned Systems: Exploration and Operation in Space*, Herr E, Editor. 1973, California Institute of Technology: Pasadena, CA. p. 483-92.
73. Reichart B, Jamieson SW, *Heart- and Heart-Lung-Transplantation*. 1990, Percha: Schulz.
74. Reichenspurner H, Boehm DH, Detter C, Höfling B, Reichart B, *Minimal invasive Koronarchirurgie*. *Der Bay. Int.*, 1999. **19**(1): p. 21-25.
75. Reichenspurner H, Boehm DH, Detter C, Wolfgang Schiller, Reichart B, *Economic Evaluation of Different Minimally Invasive Procedures for the Treatment of Coronary Artery Disease*. *European Journal of Cardio-thoracic surgery*, 1999. **16**: p. 76-79.
76. Reichenspurner H, Boehm DH, Gulbins H, Schulze C, Wildhirt S, Welz A, Detter C, Reichart B, *Tree-dimensional Video and Robot-Assisted Port-Access Mitral Valve Operation*. *Ann Thorac Surg*, 2000. **69**: p. 1176-1182.
77. Reichenspurner H, Boehm DH, Welz A, Reichart B, *Minimal-invasive Herzchirurgie - eine Modeerscheinung oder ein klinisch anerkanntes Therapieverfahren*. *Z Kardiol*, 1998. **87**: p. 594-603.
78. Reichenspurner H, Boehm DH, Welz A, Schmitz C, Wildhirt S, Schulze C, Meiser B, Schütz A, Reichart B, *Minimally Invasive Coronary Artery Bypass Grafting: Port-Access Approach Versus Off-Pump Techniques*. *Ann Thorac Surg*, 1998. **66**: p. 1036-1040.
79. Reitz BA, Stevens JH, Burdon TA, St. Goar FG, Siegel LC, Pompili MF, *Port-Access Coronary Artery Bypass Grafting: Lessons Learned in a Phase I Clinical Trial*. *Circulation*, 1996. **94**(8 (Suppl. 1)): p. I-52.

80. Rininsland HH, *Basics of Robotics and Manipulators in Endoscopic Surgery*. End. Surg., 1993. **1**: p. 154-159.
81. Rininsland HH, *ARTEMIS. A Telem manipulator for Cardiac Surgery*. European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 1999. **16 (Suppl. 2)**: p. 106-111.
82. Ross R, *The Pathogenesis of Atherosclerosis-An Update*. The New England Journal of Medicine, 1986. **314(8)**: p. 488-500.
83. Rotnes IS, Kaasa I, Westgaard G, Eriksen EM, Hvidsten PO, Strom K, Sorhus V, Halbwachs Y, Elle OJ, Fosse E, *Digital Trainer Developed for Robotic Assisted Cardiac Surgery*. Stud. Health Technol Inform, 2001. **81**: p. 424-430.
84. Sackier JM, Wang Y, *Robotically Assisted Laparoscopic Surgery*. Surg Endosc, 1994. **8**: p. 63-66.
85. Schurr MO, *Robotics and Systems Technology for Advanced Endoscopic Procedures: Experiences in General Surgery*. European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 1999. **16 (Suppl 2)**: p. 97-105.
86. Schurr MO, *Robotics and Telem manipulation Technologies for Endoscopic Surgery*. Surg Endosc, 2000. **14**: p. 375-381.
87. Selha S, Dupont P, Howe R, Torchiana D. *Optimal Port Placement in Robot-Assisted Coronary Artery Bypass Grafting*. in *Medical Image Processing and Computer-assisted Intervention*. 2001. Utrecht.
88. Shennib H, Bastawisy, Mack M, Moll FH, *Computer-Assisted Telem manipulation: An Enabling Technology for Endoscopic Coronary Artery Bypass*. Ann Thorac Surg, 1998. **66**: p. 1060-1063.
89. Shepherd JT, Vanhoutte PM, *Endothelium-Derived Relaxing (EDRF) and Contracting Factors (EDCF) in the Control of Cardiovascular Homeostasis: The Pioneering*

- Observations*, in *Cardiovascular Significance of Endothelium-Derived Vasoactive Factors*, R GM, Editor. 1991, Futura Publishing Co.: Mount Kisco, NY. p. 39-65.
90. Shimokawa H, Aarhus LL, Vanhoutte PM, *Porcine Coronary Arteries With Regenerated Endothelium Have a Reduced Endothelium-Dependent Responsiveness to Aggregating Platelets and Serotonin*. *Circulation Research*, 1987. **61**: p. 256-270.
 91. Solberg S, Larsen T, Lindal S, Prydz P, Jorgensen L, Sorlie Dag, *The Effects of Two Different Crystalloid Solutions on Cultured Human Endothelial Cells*. *J Cardiovasc Surg*, 1989. **30**: p. 669-674.
 92. Soper NJ, Hunter JG, *Suturing and Knot Tying in Laparoscopy*. *Surgical Clinics of North America*, 1992. **72**(5): p. 1139-1152.
 93. Staubesand J, *Bau und Funktion der Blutgefäße (Vasa sanguinea)*, in *Benninghof Alfred: makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen*, Drenckham D, Zenker W, Editor. 1994, Urban und Schwarzenberg: München, Wien, Baltimore. p. 652-685.
 94. Stevens JH, Burdon TA, Peters WS, Siegel LC, Pompili MF, Vierra MA, St. Goar FG, Ribakove GH, Mitchell RS, Reitz BA, *Port-Access Coronary Artery Bypass Grafting: A Proposed Surgical Method*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996. **111**: p. 567-573.
 95. Subramanian VA, McCabe JC, Geller CM, *Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass Grafting: Two-year Clinical Experience*. *Ann Thorac Surg*, 1997. **64**: p. 1648-1655.
 96. Tabaie HA, Reinbolt JA, Graper WP, Kelly TF, Connor MA, *Endoscopic Coronary Artery Bypass Graft (ECABG) Procedure with Robotic Assistance*. *Heart Surgery Forum*, 1999. **2**: p. 310-317.
 97. Tomasello F, Spadaro A, Albanese V, Conforti Paolo, *SEM Evaluation of Endothelial Changes following End-to-Side Microvascular Anastomosis in Rats*. *J Neurosurg*, 1981. **54**: p. 525-531.

98. van Bergen P, Kunert W, Bessell J, Buess GF, *Comparative Study of Two-dimensional and Three-dimensional Vision Systems for Minimally Invasive Surgery*. Surg Endosc, 1997. **12**: p. 948-954.
99. Wagner C, Stylopoulos N, Howe R. *The Role of Force Feedback in Surgery: Analysis of Blunt Dissection*. in *10th Annual Haptics Symposium*. 2002. Orlando.
100. Wagner R, Skupin M, Zegelman, Satter P, *Protektion der Tunica intima während der Aufbewahrung von Venenbypasses von der Entnahme bis zur Implantation*. Helv. chir. Acta, 1991. **58**: p. 509-513.
101. Wei GQ, Arbter K, *A real-time Visual Servoing System for Laparoscopic Surgery*. 1995, German Aerospace Centre (DLR), Institute of Robotics and Mechatronics: Wessling.
102. Welsch U, *Sobotta Histologie: Farbatlas der Zytologie, Histologie und Mikroskopischen Anatomie des Menschen*. 5. Auflage ed. 1997, München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg.

9. Danksagung:

Am Ende möchte ich allen danken, die meine Arbeit ermöglicht und begleitet haben:

Herrn Prof. Dr. H. Reichensperner, PhD, für die Überlassung des Dissertationsthemas. Er hat meine Arbeit während der gesamten Zeit gefördert und unterstützt. So konnte ich beispielsweise bei Besuchen der Firma *Computer Motion Inc.* (Santa Barbara, USA) und des *Centers for Innovative Minimally Invasive Therapy (CIMIT)* der Harvard University (Boston, USA), die nur durch seine persönlichen Kontakte möglich waren, wichtige Informationen gewinnen. Außerdem möchte ich mich für das geschenkte Vertrauen bedanken, wodurch ich selbständig mit großen Freiräumen arbeiten konnte.

Herrn Dr. D. Böhm, PhD, daß er meine Arbeit als Betreuer begleitet hat und als Ansprechpartner zur Verfügung stand, für die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten, seine Unterstützung bei der Organisation und Durchführung meines Projektes und seine fachliche Beratung über den gesamten Zeitraum meiner Arbeit hinweg.

Den Mitarbeiterinnen des Endothelzell-Labors der Herzchirurgischen Klinik der LMU, Frau A. Uhlig und Frau A. Goldemund, für die Einarbeitung in die Techniken der Rasterelektronenmikroskopie und die Unterstützung bei meinen Untersuchungen.

Herrn Prof. Dr. Dr. U. Welsch, Leiter des Lehrstuhls für Histologie und Mikroskopische Anatomie der LMU, für die freundliche Aufnahme in seinem Institut, wo ich als Gast die Licht- und Transmissionselektronenmikroskopischen Untersuchungen durchführen durfte. Ohne die entgegenkommende Bereitstellung von Laborressourcen und ohne das „Know-how“ des Institutes wäre meine Arbeit in dieser Form nicht durchführbar gewesen.

Den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Lehrstuhls für Histologie und Mikroskopische Anatomie der LMU, insbesondere Frau S. Herzmann und Frau S. Tost, für ihre engagierte und ausdauernde Mitarbeit.

10. Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name: Arnold
Vornamen: Martin Bernhard
Geburtsdatum: 24.07.1976
Geburtsort: Ingolstadt

Schulische Laufbahn:

1982-1986 Grundschule Nassenfels
1986-1995 Willibald-Gymnasium Eichstätt
Juni 1995 Abitur
Leistungskurse: Mathematik, Physik
Grundkurse: Englisch, kath. Religionslehre

Zivildienst:

03.10.1995-31.10.1996 Chirurgische Pflege
Kreiskrankenhaus Eichstätt

Hochschullaufbahn:

Oktober 1996 Immatrikulation an der LMU-München
Studiengang: Humanmedizin
August 1998 Ärztliche Vorprüfung
Juni 1999 USMLE Step I
August 1999 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
August 2001 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Ab Oktober 2001 Praktisches Jahr
Oktober 2002 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Auslandsaufenthalte:

Februar bis Mai 2002 PJ-Tertial „Chirurgie“ (einschl. Herz- und Thoraxchirurgie)
Department of Surgery
Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School

Boston (USA)
September/ Oktober 2000 Famulatur „Herzchirurgie“
Department of Cardiothoracic Surgery
University of California San Diego (USA)
September/ Oktober 1999 Famulatur „Allgemein- und Tropenmedizin“
Shekhinah-Clinic
Tamale (Ghana)

Wissenschaftliche Tätigkeit:

Ab August 1999 Doktorarbeit bei Herrn Prof. Dr. Reichenspurner, PhD, unter der Mitbetreuung von Herrn Dr. Böhm, PhD, zum Thema:
„Evaluation eines roboterunterstützten endoskopischen Anastomoseverfahrens für die Koronarchirurgie: Experimentelle und klinische Untersuchungen.“
Herzchirurgische Klinik der LMU München
Klinikum Großhadern

Förderungen:

Dezember 1994 Förderung durch „Herold-Stiftung“
Seit April 1999 Stipendiat der Hochschulförderung der „Hanns-Seidel-Stiftung“
Seit Mai 2000 Stipendiat bei „e-fellows.net“