



**TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

CHIRURGISCHE KLINIK UND POLIKLINIK  
KLINIKUM RECHTS DER ISAR

**Einfluss unterschiedlicher Penetrationstechniken  
auf die bakterielle Kontamination  
bei transkolischen NOTES-Eingriffen**

**Anne-Frederike Vosgerau**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der  
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. H. A. E. J. Feußner  
2. Prof. Dr. H. Friess

Die Dissertation wurde am 17.05.2016 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.01.2017 angenommen.

---

*Für Pauline und Julius*

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	2
Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis .....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	7
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1 Endoskopie.....</b>	<b>12</b>
1.1.1 Flexible, endoluminale Endoskopie .....	14
1.1.2 Starre, transabdominale Endoskopie (Laparoskopie).....	15
1.1.3 Kombinierte, laparoskopisch-endoskopische Chirurgie .....	16
1.1.4 Flexible, transluminale endoskopische Chirurgie (NOTES).....	17
1.1.4.1 Der transösophageale Zugang.....	20
1.1.4.2 Der transgastrale Zugang .....	22
1.1.4.3 Der transvesikale Zugang .....	22
1.1.4.4 Der transvaginale Zugang.....	23
1.1.4.5 Der transkolische/transrektale Zugang .....	24
1.1.4.5.1 Penetrationstechniken des transkolischen Zuganges .....	27
1.1.4.6 Zusammenfassende Bewertung der NOTES-Zugänge .....	29
1.2 Infektion durch Kontamination bei chirurgischen Eingriffen .....	29
1.2.1 Folgen der Kontamination in der Viszeralchirurgie .....	30
1.2.2 Kontamination bei NOTES.....	32
1.2.2.1 Kontamination während eines NOTES-Eingriffes .....	33
1.2.2.2 Kontamination nach einem NOTES-Eingriff.....	35
<b>2 Fragestellung und Hypothese .....</b>	<b>37</b>
<b>3 Material und Methode .....</b>	<b>38</b>
3.1 Versuchsteil A: Messung der initialen bakteriellen Kontamination .....	40

3.1.1	Darmentnahme .....	42
3.1.2	Versuchsdurchführung .....	42
3.1.3	Mikrobiologische Auswertung .....	44
3.2	Versuchsteil B: Messung der Dichtigkeit .....	45
3.2.1	Versuchsdurchführung: intragastrale Druckmessung .....	47
3.2.2	Versuchsdurchführung: intrazökale Druckmessung .....	47
3.2.3	Versuchsdurchführung: Messung der Dichtigkeit .....	48
3.3	Statistik .....	50
4	Ergebnisse .....	51
4.1	Ergebnisse Versuchsteil A .....	51
4.2	Ergebnisse Versuchsteil B .....	62
5	Diskussion .....	74
5.1	NOTES – der neue Standard in der Trauma-Minimierung? .....	74
5.2	Das Problem der Kontaminationserfassung bei NOTES .....	78
5.3	Einfluss der Penetrationstechnik auf die Kontamination bei der initialen Penetration (Versuchsteil A) .....	81
5.4	Einfluss der Penetrationstechnik auf die Kontamination während eines NOTES-Eingriffes (Versuchsteil B) .....	85
5.5	Zusammenfassende Betrachtung und konklusive Wertung der untersuchten Penetrationstechniken .....	88
5.6	Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur .....	94
5.7	Kritische Beurteilung der Studie und Ausblick .....	108
6	Zusammenfassung .....	112
	Literaturverzeichnis .....	114
	Danksagung .....	130

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die bakterielle Besiedelung der einzelnen Zugangsorgane .....	32
Abbildung 2: Die wahrscheinlichsten Infektionsquellen während und nach NOTES-Eingriffen .....	33
Abbildung 3: Konstruktionszeichnung der Kunststoffzylinder .....	40
Abbildung 4: Konstruktionszeichnung der Aluminiumplatten .....	41
Abbildung 5: Ein Darmsegment fixiert zwischen den Aluminiumplatten .....	43
Abbildung 6: Ein Kunststoffzylinder im Anreicherungsmedium .....	44
Abbildung 7: Konstruktionszeichnung des Kunststoffstabs .....	49
Abbildung 8: Die bakterielle Kontamination nach Anwendung der Penetrationstechniken NM, BD und CP .....	58
Abbildung 9: Die bakterielle Kontamination pro Versuchsreihe (Platte) nach Anwendung der Penetrationstechniken NM, BD und CP .....	59
Abbildung 10: Die bakterielle Kontamination pro Versuchstier nach Anwendung der Penetrationstechniken NM, BD und CP .....	60
Abbildung 11: Der Kontaminationsgrad des Darmes der einzelnen Versuchstiere unabhängig von den verschiedenen Penetrationstechniken .....	61
Abbildung 12: Druckmessungen bei 20 Gastroskopen .....	64
Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der Druckmessungen bei 20 Gastroskopen .....	65
Abbildung 14: Druckmessungen bei 20 Koloskopien .....	66
Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf der Druckmessungen bei 20 Koloskopien .....	67
Abbildung 16: Die Dichtigkeit nach Anwendung der Penetrationstechniken NM, BD und CP .....	72
Abbildung 17: Die Dichtigkeit pro Versuchstier nach Anwendung der Penetrationstechniken NM, BD und CP .....	73
Abbildung 18: ColoShield .....	101

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Endoskopie in unterschiedlichen Fachgebieten .....	13
Tabelle 2: Übersicht der NOTES-Zugänge.....	17
Tabelle 3: Potenzielle Vorteile von NOTES.....	19
Tabelle 4: Herausforderungen von NOTES.....	20
Tabelle 5: Eigenschaften der NOTES-Zugänge im Vergleich .....	29
Tabelle 6: Einteilung der Peritonitis nach ihrer Pathogenese.....	30
Tabelle 7: Mannheimer Peritonitis Index .....	32
Tabelle 8: Die drei untersuchten Penetrationstechniken .....	39
Tabelle 9: Die Bakterielle Kontamination nach Anwendung der Penetrationstechniken NM, BD und CP .....	52
Tabelle 10: Deskriptive Analyse der Ergebnisse (VT-A) .....	53
Tabelle 11: Bakterielle Kontamination pro Versuchstier nach Anwendung der Penetrationstechniken NM, BD und CP .....	54
Tabelle 12: Kruskal-Wallis-Test zur Berechnung des globalen Unterschieds der eingesetzten Techniken (VT-A).....	55
Tabelle 13: Wilcoxon-Mann-Whitney Test, Technik NM und BD (VT-A).....	55
Tabelle 14: Wilcoxon-Mann-Whitney Test, Technik NM und CP (VT-A).....	55
Tabelle 15: Wilcoxon-Mann-Whitney Test, Technik BD und CP (VT-A).....	56
Tabelle 16: Paarweise Vergleiche der Penetrationstechniken NM, BD und CP unter Berücksichtigung der Platten.....	56
Tabelle 17: Paarweise Vergleiche der Penetrationstechniken NM, BD und CP unter Berücksichtigung der Versuchstiere .....	57
Tabelle 18: Identifizierung und Häufigkeiten von Bakterienarten pro Versuchstier... ..	62
Tabelle 19: Deskriptive Analyse der Druckmessungen bei 20 Gastroskopien .....	64
Tabelle 20: Deskriptive Analyse der Druckmessungen bei 20 Koloskopien.....	66
Tabelle 21: Ergebnisse der Dichtigkeitsmessung nach Anwendung der Penetrationstechniken NM, BD und CP .....	69

Tabelle 22: Deskriptive Analyse der Ergebnisse (VT-B) .....	70
Tabelle 23: Kruskal-Wallis-Test zur Berechnung des globalen Unterschieds der eingesetzten Techniken (VT-B) .....	70
Tabelle 24: Wilcoxon-Mann-Whitney Test, Technik NM und BP (VT-B) .....	71
Tabelle 25: Wilcoxon-Mann-Whitney Test, Technik NM und CP (VT-B) .....	71
Tabelle 26: Wilcoxon-Mann-Whitney Test, Technik BD und CP (VT-B).....	71
Tabelle 27: Herausforderungen von NOTES.....	75
Tabelle 28: Identifizierte Studien zur Kontamination bei NOTES .....	96

## Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ASGE	American Society of Gastrointestinal Endoscopy
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BD	Ballondilatation nach initialer Inzision mit dem Nadelmesser
CAPD	Peritonealdialyse
CP	Chirurgisch präparativer Zugang nach initialer Inzision mit dem Nadelmesser
CRP	C-reaktives Protein
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ESD	Endoscopic Submucosal Dissection
GIST	Gastrointestinalen Stromatumoren
HF	Hochfrequenz
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
ISSA	Innovative Safe and Sterile Sigmoid Access
i.v.	Intravenös
KBE	Koloniebildenden Einheiten
KT	Kurzen submuköser Tunnel
Lap	Laparoskopisch
LSRYGB	Gastrotomie Roux-en-Y Magen-Bypass
LT	Langer submuköser Tunnel
MANOS	Minilaparoscopy-Assisted Natural Orifice Surgery
Max	Maximum
Min	Minimum
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MPI	Mannheimer Peritonitis Index
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NM	Inzision mit dem Nadelmesser
NOSE	Natural Orifice Specimen Extraction
NOTES	Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery



ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OP	Operation
P-Technik	Penetrationstechnik
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
POEM	Perorale endoskopische Myotomie
RALP	Roboter-assistierte laparoskopische Prostatektomie
S	Versuchstier
SAGES	Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons
SAW	Standardabweichung
SET	Subepitheliale Tumoren
STAT	Self-Approximating Transluminal Access Technique
TAMIS	Transanale minimalinvasive Chirurgie
TaTME	Transanale totale mesorektale Exzision
Tbc	Tuberkulose
TEM	Transanale endoskopische Mikrochirurgie
TEO	Transanale endoskopische Operation
TERA	Transrectal Endoscopic Retrorectal Access
TG	Transgastral
TK	Transkolisch
TME	Totale mesorektale Exzision
TÖ	Transösophageal
TVa	Transvaginal
TVe	Transvesikal
UÖS	Unterer Ösophagussphinkter
V-Tier	Versuchstier
VT-A	Versuchsteil A
VT-B	Versuchsteil B

## 1 Einleitung

Nachdem im 20. Jahrhundert die entscheidenden Grundlagen dafür geschaffen wurden, welche Krankheiten chirurgisch therapiert werden können und Methoden bereitgestellt wurden, wie dies geschehen kann, zeichnete sich im Übergang zum aktuellen Jahrtausend ein neuer Trend für die Chirurgie ab: die sogenannte Trauma-Minimierung.

Die Chirurgie reagiert damit auf zwei bedeutende Aspekte. Zum einen treten chirurgische Methoden zunehmend in Konkurrenz mit nicht-chirurgischen interventionellen und medikamentösen Verfahren. Das heißt, um eine attraktive Alternative bieten zu können, müssen die Invasivität der Chirurgie, sowie das resultierende Trauma des chirurgischen Vorgehens entsprechend angepasst, also verringert werden. Diesem Anspruch genügt bislang die minimalinvasive, endoskopische Chirurgie, die auf große Inzisionen in der Bauchdecke verzichtet und stattdessen über wenige kleine Einschnitte und Trokare und unter Einsatz endoskopischer Instrumente operiert (Lippert, 2008). Das Operationsfeld wird dabei auf einen Bildschirm übertragen und dargestellt.

Zum anderen steigen die Erwartungen an die Medizin auch aus einem sozioökonomischen Aspekt. Durch die demographische Entwicklung und die immer teurer werdenden Behandlungsverfahren, steigen die Kosten im Gesundheitswesen stetig an (Weltgesundheitsorganisation, 2010; Boecking, 2012). Lange Liegezeiten im Krankenhaus und ein wegen Krankheit länger andauernder Ausfall am Arbeitsplatz, unterstützen dies. In mehreren Studien, in denen minimalinvasiv durchgeführte Operationen mit konventionell offen operierten Eingriffen verglichen wurden, konnten Vorteile der minimalinvasiven Technik, sowohl für den einzelnen Patienten, wie auch in wirtschaftlicher Hinsicht, in Form von Kosteneinsparungen, festgestellt werden. Zu den Vorteilen für den einzelnen Patienten zählen kürzere Krankenhausaufenthalte, weniger postoperative Beschwerden wie Schmerzen, und eine kürzere Rekonvaleszenz. Studien konnten zeigen, dass trotz instrumentellen Mehraufwandes und der damit verbundenen erhöhten Kosten bei der minimalinvasiven Technik, die gesamten volkswirtschaftlichen Kosten dennoch niedriger waren (Polignano, 2008; Vanounou, 2010; Navarro, 2013). Durch eine weitere Trauma-Minimierung und Reduktion, bzw. den Verzicht auf abdominale Inzisionen wird das kosmetische Ergebnis weiter verbessert, zudem erhofft man

sich einen geringeren Bedarf an Anästhetika und einer Reduktion von postoperativen Analgetika (Hensel, 2012).

Diese Vorteile motivieren zur Weiterentwicklung der minimalinvasiven Techniken, sowohl in Hinsicht auf eine breitere Applikation, als auch im Sinne einer weiterführenden Trauma-Minimierung.

Seit einigen Jahren beschäftigen sich mehrere Arbeitsgruppen mit der Erforschung einer Technik, die möglicherweise die nächste Stufe der Trauma-Minimierung darstellen könnte. Diese Technik, bekannt als Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES), verzichtet weitgehend auf abdominale Inzisionen und nutzt stattdessen den Zugang über natürliche Körperöffnungen. Das Verfahren wird bereits klinisch eingesetzt (Zornig, 2010; Fuchs, 2013b; Zorron, 2014), befindet sich aber insgesamt betrachtet noch in der Entwicklung.

Neben den genannten, potenziellen Vorteilen, bringt die neue Technik aber auch relevante Herausforderungen mit sich, die vor einer endgültigen klinischen Etablierung sorgfältig untersucht und bearbeitet werden müssen, um das Risiko für Patienten möglichst zu minimieren. Hiervon ist neben dem sicheren Zugang zur Abdominalhöhle und dem suffizienten Verschluss des Zuganges am Ende des Eingriffes, die Kontamination des Operationsgebietes einer der entscheidenden Probleme (Rattner, 2006). Dem Zugang über natürliche Körperöffnungen (u.a. Magen und Darm) kommt dabei eine entscheidende Rolle zu. So sind alle Körperöffnungen von mehr oder weniger bakteriell besiedelter Schleimhaut ausgekleidet, die trotz Verfügbarkeit geeigneter Desinfektionsmittel nicht im gleichen Maße vorbereitet werden kann, wie dies etwa bei der Haut vor einer konventionell offenen oder einer laparoskopischen Operation möglich ist. Zudem kommt es nach Abschluss der Operation zu einer raschen Re-Kolonisierung des Zugangsweges (z.B. intestinale Sekrete), so dass aus einer Insuffizienz des Verschlusses des Zugangsweges eine kontinuierliche und dramatische Infektion resultieren kann.

Insgesamt gibt es nur eine begrenzte Anzahl an Studien zur Kontamination bei NOTES-Eingriffen. So untersuchten Lomanto et al. etwa die Keimdichte unterschiedlicher Zugangsorgane (Lomanto, 2009) und konnten hierbei klare Vorteile für den transvaginalen Zugang belegen. Die überwiegende Mehrheit der bisherigen Studien zum Kontaminations- und Infektionsrisiko bei NOTES bezieht sich nahezu ausschließlich auf den transgastralen und den transvaginalen Zugang. Die Studien

untersuchten hierbei die optimale Vorbereitung des Zugangsortes (Zheng, 2011; Linke, 2012), den Nutzen von antibakteriellen Spülungen (Yang, 2011), die Verwendung von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) (Buck, 2008; Narula, 2008) und die Gabe von Antibiotika (Romagnuolo, 2010).

Das Kontaminationsproblem bei NOTES-Eingriffen ist jedoch weitaus komplexer und kann nicht durch isolierte Untersuchungen eines einzelnen Aspektes abgebildet werden. Am besten wird es aktuell durch das von Kantsevov vorgeschlagene Modell beschrieben, welches vier mögliche Infektionsquellen *während* des Eingriffes (Quelle 1A-1D) und zwei mögliche Quellen *nach* dem Eingriff (Quelle 2A und 2B Abbildung 2) unterscheidet. Entsprechend dem Modell kann eine Kontamination während des Eingriffes zum einen durch Verwendung von nicht-sterilen Endoskopen und endoskopischen Equipment (Quelle 1A Abbildung 2) resultieren, zum anderen durch eine Kontamination des sterilen Endoskops während der Passage durch die natürliche Körperöffnung (Quelle 1B Abbildung 2). Des Weiteren können Infektionen durch Austreten des Lumeninhaltes durch die Penetrationsstelle während des Eingriffes (Quelle 1C Abbildung 2) stattfinden und letztendlich aber auch durch direkte Kontamination entstehen, wenn ein bakterientragendes Organ (z.B. eine infizierte Gallenblase, Magen, Darm etc.), welches durch den NOTES-Eingriff behandelt werden soll, eröffnet wird (Quelle 1D Abbildung 2). Nach dem NOTES-Eingriff kann eine Kontamination vor allem infolge eines insuffizienten Verschlusses des Zuganges entstehen (Quelle 2A Abbildung 2), sowie aufgrund einer Bakteriämie (Quelle 2B Abbildung 2) infolge einer sekundären, infektiösen Komplikation (Kantsevov, 2008). Neben dem Kontaminationsgrad des Zugangsweges und der logischen Notwendigkeit eines suffizienten Verschlusses, kommt der unmittelbaren Passage des Endoskops durch die Organwand und deren periinterventionellen Kontrolle somit eine besondere Bedeutung zu. Theoretisch können für diesen Bereich wiederum diverse Einflussfaktoren definiert werden, wie z.B. der Durchmesser des Endoskops, die Oberflächenbeschaffenheit des Endoskops, der Einsatz antibakterieller Agentien, die Verwendung okkludierender Prothesen (Stents) etc. ohne, dass hierfür jedoch klinische - bzw. tierexperimentelle Untersuchungen oder anderweitige Erfahrungen vorliegen. Aber auch die Technik, mit der die Darmwand penetriert wird, könnte einen Einfluss auf die Kontamination der Abdominalhöhle besitzen. Zwar wurden bereits diverse Penetrationstechniken

untersucht und tierexperimentell evaluiert, allerdings lag hierbei der Fokus vor allem auf der Suffizienz des Wundverschlusses.

Umso erstaunlicher mutet es an, dass bislang keine Studien vorliegen, welche den direkten Einfluss der Penetrationstechnik auf die Kontamination vergleichen.

In der vorliegenden Studie soll daher untersucht werden, in welchem Umfang die Art der Penetration einen Einfluss auf die bakterielle Kontamination hat. Hierbei werden die zwei relevanten Infektionsquellen aus dem Modell von Kantsevoy berücksichtigt. Zum einen die Kontamination während der initialen Penetration (Quelle 1B Abbildung 2), und zum anderen die Kontamination während des NOTES-Eingriffes (Quelle 1C Abbildung 2) (Kantsevoy, 2008).

Da der transkolische Zugang durch seine geschlechtsunabhängige Anwendbarkeit, seiner oberflächlichen Lage und aufgrund weiterer Aspekte für NOTES-Eingriffe überaus attraktiv ist, wurde er für diese Untersuchung ausgewählt. Zudem weist der transkolische Zugang die höchste Keimbesiedelung und somit das höchste Infektionsrisiko auf (Bergman, 2008), weswegen Einflüsse der Zugangstechnik auf die Kontamination am ehesten reproduziert werden können. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind jedoch in unveränderter Form auch auf andere Zugangswege übertragbar.

Zum Verständnis des Studiendesigns und der eingesetzten Techniken sind instrumentelle und operationsspezifische Vorkenntnisse notwendig, die zunächst erläutert werden sollen.

## **1.1 Endoskopie**

Die erste Erwähnung eines Instrumentes um verborgene Körperhöhlen zu untersuchen, findet sich bei Hippokrates. Die Geschichte der Endoskopie reicht somit bis Jahrhunderte vor Christus zurück (Berci, 2000). Heute wird die Endoskopie als Technik in fast jedem medizinischen Fachgebiet eingesetzt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Endoskopie in unterschiedlichen Fachgebieten

<b>Fachgebiet</b>	<b>Untersuchter Bereich</b>	<b>Verfahren</b>	<b>Eintrittsort des Endoskops</b>
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (HNO)	Nasennebenhöhlen	Sinusoskopie	Nase
	Rachen	Laryngoskopie	Mund
Pulmologie	Lunge	Bronchoskopie	
Gastroenterologie	Speiseröhre Magen Zwölffingerdarm	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD)	
	Dickdarm	Koloskopie	Anus
Viszeralchirurgie/ Gynäkologie	Bauchraum	Laparoskopie/ Pelviskopie	Abdominale Hautinzision
Gynäkologie	Gebärmutter	Hysteroskopie	Scheide
Urologie	Blase	Zystoskopie	Harnröhre
Orthopädie	Gelenk	Arthroskopie	Gelenknahe Hautinzision

Quelle: (Mirota, 2011)

Das Endoskop kann durch natürliche Körperöffnungen oder durch Hautinzisionen eingeführt werden. Grundsätzlich wird zwischen der starren und der flexiblen Endoskopie unterschieden, wobei erstere für die Optik und Instrumente separate Trokare verwendet, wohingegen in der flexiblen Endoskopie die gesamte Funktionalität in einem Gerät integriert ist. Über das Endoskop kann ggf. Spülflüssigkeit geleitet und abgesaugt werden, des Weiteren können zusätzliche Instrumente (u.a. endoskopische Faszangen, Scheren, Sauger), entsprechend dem Instrumentarium der offenen Chirurgie (Gebhardt, 2008) in den Situs eingebracht werden.

Die Endoskopie war ursprünglich eine rein diagnostische Disziplin und diente der Erkundung von Körperöffnungen und Organhöhlen. Sie entwickelte sich in den Händen der Chirurgen aber auch zu einer therapeutischen Methode (starre

Endoskopie), wie auch die flexible Endoskopie zunehmend für Interventionen genutzt wird. NOTES stellt hierbei die letzte Entwicklungsstufe und im gewissen Sinne den Zusammenschluss der Methoden der beiden Verfahren dar. Insofern existieren verschiedene Unterformen der Endoskopie, die für die Entwicklung von NOTES eine entscheidende Rolle spielen und im Folgenden dargestellt werden sollen.

### **1.1.1 Flexible, endoluminale Endoskopie**

Mit einem flexiblen Endoskop ist es möglich Hohlorgane und deren Ausführungsgänge atraumatisch zu untersuchen. Besonders in der Gastroenterologie ist die flexible endoluminale Endoskopie nicht mehr wegzudenken. Anfangs stand vor allem der diagnostische Aspekt im Vordergrund, vor allem bei Symptomen wie Blutungen oder Schmerzen im oberen oder unteren Gastrointestinaltrakt oder bei Stuhlunregelmäßigkeiten. Hier erlaubt die Endoskopie typische Erkrankungen, wie etwa gastrointestinale Ulkuserkrankungen (Pedroto, 2012) und chronische Darmerkrankungen (Rameshshanker, 2012) zu diagnostizieren.

Auch in der Früherkennung von Dysplasien spielt die flexible Endoskopie eine entscheidende Rolle. In Deutschland sind Koloskopien im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen ab einem Alter von 55 Jahren empfohlen (Schmiegel, 2010).

Aber auch in anderen Bereichen, wie etwa der Pulmologie, stellt die flexible Endoskopie eine bedeutende diagnostische Methode dar. So ist es beispielsweise mit einem flexiblen Bronchoskop möglich, Lungenspiegelungen vorzunehmen, dabei eine Lungenspülung, die sogenannte Bronchiallavage, für zytologische Analysen durchzuführen und Biopsien zu entnehmen (Goeckenjan, 2011).

Nachdem die Diagnosesicherung als Indikation zur endoluminalen Endoskopie initial im Vordergrund stand, entwickelte sich das Verfahren in den vergangenen Jahren zunehmend zur therapeutischen Methode. Das Abtragen von Polypen (Polypektomie) der Darmschleimhaut stellt bei Präneoplasien und ggf. auch bei frühen Karzinomen die therapeutische Maßnahme der Wahl dar (Schmiegel, 2010). Letztendlich kann die flexible endoluminale Endoskopie auch als resezierendes Verfahren zur Therapie von u.a. frühen Low-risk-Ösophaguskarzinomen und kolorektalen Karzinomen eingesetzt werden (endoskopische Mukosa- und Submukosadisektion) und auch der Entfernung mäßig großer benignen Tumoren,

wie Lipomen und gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), dienen (Malik, 2006; Chennat, 2010). Aber auch in der Behandlung der Adipositas könnte die flexible endoluminale Endoskopie einen möglichen Stellenwert erlangen (Espinet-Coll, 2012).

### **1.1.2 Starre, transabdominale Endoskopie (Laparoskopie)**

Die starre Endoskopie kann sowohl über bestehende Körperöffnungen, wie auch über Hautinzisionen eingesetzt werden und wird in zahlreichen medizinischen Fachgebieten eingesetzt. Sie erschließt oberflächlich die natürlichen Körperöffnungen (Oropharynx, Vagina, Rektum, etc.), sowie präformierte Organhöhlen, wie in der Viszeralchirurgie den gesamten Bauchraum, oder den Thorax (Mirota, 2011). Aber auch artifizielle Räume können laparoskopisch eingespiegelt werden, wie etwa bei der Hernienchirurgie (He, 2011) und bei der Nebennierenchirurgie.

Sie bietet hier die Vorteile einer höheren mechanischen Stabilität von Optik und Instrumenten und, aufgrund des größeren Durchmessers, die Möglichkeit, auch größere und komplexere Instrumente einzubringen (Stapler, Dissektoren, Laser, etc.). Im Gegensatz dazu besticht die flexible Endoskopie durch das frei einstellbare Sichtfeld und das Potenzial, auch enge, gebogene anatomische Räume tief einzuspiegeln (Gastrointestinaltrakt, Bronchialtrakt, Gallenwege, etc.).

Die diagnostische Laparoskopie wird heute besonders bei der Abklärung und Therapie des akuten Abdomens, der Feststellung des Ausmaßes einer traumatischen Schädigung (z.B. perforierende Verletzungen) und bei der Klärung der Ausbreitung eines abdominalen Tumors eingesetzt und besitzt hier einen hohen Stellenwert. Ebenso ist eine diagnostische Laparoskopie bei unklarem abdominalen Befund indiziert (Staib, 2008). Daneben ist die Laparoskopie aber vor allem eine therapeutische Methode und sehr viele chirurgische Eingriffe, die früher nur konventionell offen operiert wurden, werden inzwischen routinemäßig laparoskopisch durchgeführt, allen voran die Cholezystektomie. Weitere Möglichkeiten für laparoskopisch durchgeführte Eingriffe bestehen in der Appendektomie, der Versorgung von Inguinalhernien, der Fundoplikation zur Behandlung der Refluxösophagitis, aber auch die Entfernung der Milz und der Nebenniere, sowie Eingriffe am Kolon, Pankreas, Darm und Magen werden heute laparoskopisch durchgeführt. Somit stellt die Laparoskopie eine anerkannte Alternative zu den



offenen Operationen dar (Himal, 2002). Dies betrifft alle operativen Fächer, neben der Chirurgie vor allem aber die Gynäkologie (Breckwoldt, 2008) und die Urologie (Simon, 2010).

### **1.1.3 Kombinierte, laparoskopisch-endoskopische Chirurgie**

Die Kombination von starrer Laparoskopie und flexibler Endoskopie während einer Operation kann sinnvoll sein, wenn die laparoskopische, wie auch die endoskopische Verfahrensweise an relevante Grenzen stößt und diese Limitation durch die jeweils andere Technik gemindert oder kompensiert werden kann.

Während die laparoskopisch, transabdominal eingeführte Kamera die Sicht auf ein Hohlorgan nur von extern, aus dem Bauchraum ermöglicht, kann bei einem kombinierten Eingriff, die simultane flexible, endoluminale Endoskopie diesen Einblick auf das Innere des Gastrointestinaltraktes erweitern, was insbesondere bei der Lokalisation und Resektion von kleinen endoluminalen Tumoren nützlich, bzw. unabdingbar ist. Durch die Erweiterung der Visualisierung auf den endoluminalen Bereich ermöglichen kombinierte, laparoskopisch-endoskopische Interventionen eine präzisere Resektion, als die rein laparoskopisch durchgeführte Resektion (Wilhelm, 2008). Hierdurch senken kombinierte Interventionen das Operationstrauma, da neben der Reduktion des Zugangstraumas auch das Resektionsausmaß reduziert wird. Daher sind kombinierte Interventionen bereits ein wesentlicher Schritt in Richtung Trauma-Minimierung, die nun auch die eigentliche Intervention selbst betrifft. Die Kombination von Laparoskopie und flexibler Endoskopie ist aber auch in Hinsicht auf andere Aspekte von Vorteil. So kann die Sicherheit der Resektion wesentlich verbessert werden, indem das Endoskop die Dichtigkeit der Resektionslinie durch Luft- und Farbttests überprüft und indem das Endoskop Stenosen durch übermäßige Wandresektionen vermeidet. Der endoluminale Bezug des Tumors zur anatomischen Umgebung (z.B. Mesenterium oder Retroperitoneum) ist außerdem entscheidend, um die geeignete Resektionstechnik zu wählen. In seltenen Fällen kann das Endoskop das Präparat bergen oder die Tumorsektion unter laparoskopischer Assistenz von endoluminal durchführen. Die kombinierte laparoskopisch-endoskopische Intervention besitzt eine große Variation an möglichen Techniken, welche entweder eine laparoskopische Resektion mit endoskopischer Unterstützung oder eine endoskopische Intervention mit laparoskopischem Support darstellen (Ntourakis, 2015). Letztere weisen bereits eine

starke Verwandtschaft zu flexiblen, transluminalen Methoden auf und werden auch als Hybrid-NOTES bezeichnet.

#### 1.1.4 Flexible, transluminale endoskopische Chirurgie (NOTES)

Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES) ist eine neue Operationstechnik und stellt nach Meinung mancher Experten die nächste Stufe der Trauma-Minimierung dar (Rattner, 2011). Bei NOTES werden chirurgische Eingriffe ohne sichtbare Narben und über natürliche Körperöffnungen mit einem (flexiblen) Endoskop durchgeführt. Dieses wird hierfür durch eine natürliche Körperöffnung (Mund, Harnröhre, Scheide, und Anus) in das angrenzende Hohlorgan eingeführt (Speiseröhre, Magen, Blase, Scheidengewölbe und Darm), dieses an geeigneter Stelle perforiert und das Endoskop sodann weiter vorgeführt.

Über die natürlichen Körperöffnungen können fünf Zugänge für NOTES abgeleitet werden (Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht der NOTES-Zugänge

NOTES-Zugang	Natürliche Körperöffnung	Penetrationsort	Operationsgebiet
Transösophageal	Mund	Speiseröhre	Thorax/Abdomen
Transgastral		Magen	
Transvesikal	Harnröhre	Harnblase	
Transvaginal	Scheide	Scheidengewölbe	
Transkolisch/transrektal	Anus	Dickdarm/Rektum	

Quellen: (Lima, 2006; Fritscher-Ravens, 2007; Voermans, 2009; Zornig, 2010)

Durch Luft- bzw. CO<sub>2</sub>-Insufflation wird ausreichend Raum geschaffen, um die notwendige Sicht zu ermöglichen. Durch den Arbeitskanal des Endoskops können zudem endoskopische Instrumente eingeführt werden und operative Eingriffe durchgeführt werden (Pearl, 2007). Aufgrund der Unzulänglichkeit verfügbarer flexibler Endoskope für NOTES-Prozeduren, werden derartige Eingriffe in der Regel mit transkutaner Unterstützung durchgeführt. NOTES-Eingriffe lassen sich daher weiter in zwei Untergruppen einteilen: Pure-NOTES-Eingriffe und Hybrid-NOTES-Eingriffe.

Bei Pure-NOTES-Eingriffen werden ausschließlich flexible Endoskope verwendet, die durch eine natürliche Körperöffnung eingeführt werden. Bei Hybrid-NOTES-Eingriffen wird zusätzlich mindestens ein rigides Instrument über die Bauchwand eingeführt. Hybrid-NOTES kann somit als ein Zusammenschluss aus „Pure-NOTES“ und einer Mini-Laparoskopie angesehen werden (von Delius, 2010) und entspricht im Prinzip der kombinierten Eingriffsform. Der zusätzliche Gebrauch von einem transkutanen Zugang bietet u.a. den Vorteil, dass Zug in entgegengesetzte Richtungen ausgeübt werden kann, bzw. dass laparoskopische Instrumente generell wesentlich stabiler sind und Organe besser exponieren können. Auch können Instrumente genutzt, die für die flexible Endoskopie derzeit nicht verfügbar sind, und hiermit Anastomosen gebildet werden, oder eventuelle Komplikationen (Blutungen) besser bewältigt werden. Aktuell wird der Einsatz von Hybrid-NOTES als einen Schritt in der Entwicklung zu Pure-NOTES angesehen (Mohiuddin, 2009).

Der Grundgedanke hinter der Entwicklung von NOTES ist die weitere Trauma-Minimierung und der Wunsch die bekannten volkswirtschaftlichen und patientenindividuellen Vorteile der Laparoskopie weiter zu verstärken. Dabei ist vor allem das bessere kosmetische Ergebnis durch eine nabenlose Chirurgie ein zentraler und innovativer Punkt. Der Verzicht auf Hautschnitte vermeidet das Risiko assoziierter Komplikationen, wie Wundinfektionen und Hernien. Die Trauma-Minimierung durch NOTES soll eine Verringerung der peri- und postoperativen Schmerzen bewirken, so dass die Verwendung von Vollnarkosen und Analgetika reduziert werden können. Außerdem soll durch die geringere Belastung des Patienten und die zeitigere Mobilisierung, eine normale Darmtätigkeit schneller wiederhergestellt werden. Dies soll insgesamt zu einem besseren Wohlbefinden führen. Darüber hinaus sollen Eingriffe im zunehmenden Maße ambulant durchführbar sein, was eine weitere Kostenreduktion erwarten lässt (Shafi, 2006) (Tabelle 3). Der Beweis hierfür steht aber noch aus.

Tabelle 3: Potenzielle Vorteile von NOTES

Ökonomische Vorteile		Vorteile für die Patienten
Mögliche Kostensenkung durch:	Eine kürzere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus	Weniger bis keine postoperativen Schmerzen
		Reduktion bis Vermeidung von Vollnarkosen
		Vermeidung von Hautschnitten
	Ambulante Durchführung von bisher stationär durchgeführten Eingriffen	Schnellere Wiederherstellung der normalen Darmtätigkeit
		Bessere kosmetische Ergebnisse
		Insgesamt besseres Wohlbefinden postoperativ

Quelle: (Shafi, 2006)

Das Prinzip der „transluminalen Chirurgie“, bzw. von NOTES wurde erstmals 2004 von Kalloo et al. beschrieben (Kalloo, 2004). Seitdem wurden zahlreiche Operationen tierexperimentell, aber auch am Menschen durchgeführt (Moreira-Pinto, 2011). Die neue Methode wurde kontrovers aufgenommen, was ein Jahr später zu einem Statuspapier, dem sogenannten „White Paper“ für NOTES führte. Aufgrund der öffentlichen Diskussion trafen sich 14 Vorsitzende der American Society of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) und der Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) in New York, um über diese neue Operationstechnik zu diskutieren und um eine sichere, verantwortungsvolle Einführung dieser Methode sicherzustellen. Grund hierfür waren u.a. negative Erfahrungen mit der Einführung der Laparoskopie, die es unbedingt zu vermeiden galt. In diesem „White Paper“ wurden daher Hindernisse, vermeintliche Komplikationen und Nachteile von NOTES zusammen getragen, die es durch konsequente Studiendurchführung und einen Informationsaustausch zu bewältigen galt (Rattner, 2006). Letztendlich sollte hierdurch erreicht werden, dass NOTES klinisch in der Medizin etabliert werden kann.

Die von der Gruppe definierten Herausforderungen sind in Tabelle 4 aufgeführt und beinhalten verschiedene Aspekte, wie die Identifizierung geeigneter

Zugangslokalisationen und -Techniken, sowie die Entwicklung suffizienter Verschlusstechniken des Zugangsweges.

Tabelle 4: Herausforderungen von NOTES

<b>Herausforderungen</b>
Sicherer Zugang zur Abdominalhöhle
Sicherer Verschluss des Zuganges nach dem Eingriff
Prävention von Infektionen
Entwicklung von Naht- und Anastomosetechniken
Räumliche Orientierung
Entwicklung einer Multitasking Plattform um Eingriffe durchzuführen
Management von intraoperativen Blutungen und Komplikationen
Evaluation physiologisch unerwünschter Ereignisse und Kompressionssyndrome
Training von Ärzten

Quelle: (Rattner, 2006)

Als zentralen Punkt wurde von Rattner et al. und anderen wissenschaftlichen Autoren das Infektionsrisiko bei NOTES angesprochen und es wurde dringend empfohlen, intensiv an dieser Problematik zu forschen. Als Reaktion hierauf wurden in Folge zahlreiche Studien durchgeführt, die jedoch meist den transgastralen Zugang betrafen und die darauf hinwiesen, dass unter bestimmten Voraussetzungen und Vorsichtsmaßnahmen das Risiko für Infektionen tolerabel ist (Rattner, 2011). Informationen bezüglich des infektiologischen Risikos für andere Zugangswege hingegen fehlen weitgehend, oder resultieren aus historischen Daten, wie etwa für den transvaginalen Zugangsweg (Soleimanian, 2009). Die genannten Risiken unterscheiden sich für die jeweiligen Zugangswege, die daher zunächst erläutert werden sollen.

#### **1.1.4.1 Der transösophageale Zugang**

Der transösophageale Zugang wird vor allem für die Mediastino- und Thorakoskopie in Betracht gezogen, hat aber insbesondere für die perorale Myotomie (POEM) auch klinisch relevante Bedeutung erlangt (Inoue, 2012; Li, 2015).

Bei diesem Zugang wird ein Gastroskop in die Speiseröhre eingeführt. Über eine gezielte Perforation der Speiseröhre wird ein Zugang ins Mediastinum, die Thoraxhöhle oder das Abdomen geschaffen. In der Literatur beschriebene Interventionen sind Lymphadenektomien und Pleurabiopsien, sowie NOTES-Eingriffe am Ösophagus, der Lunge und an Nerven im Mediastinum (Rolanda, 2011; Moreira-Pinto, 2012). Mit einem zusätzlichen Zugang durch die Thoraxwand (Hybrid-NOTES) sind komplexe Eingriffe u.a. am Herzen möglich (Moreira-Pinto, 2012). Indikationen für transösophageale NOTES-Eingriffe bei Menschen sind vor allem bei mediastinaler Abszessbildung und der Exzision von mediastinalen Lymphknoten denkbar (Fuchs, 2013b). Grund et al. haben in einer Metaanalyse u.a. festgestellt, dass in tierexperimentellen Studien die Mortalitäts- (6-25%) und Komplikationsrate bei transösophagealen NOTES-Eingriffen erstaunlich hoch sind (Grund, 2010). Eine besonders schwerwiegende Komplikation ist die Mediastinitis, weswegen der transösophageale Zugang bei Menschen noch sehr zurückhaltend eingesetzt wird (Moris, 2012; Fuchs, 2013b). Umso mehr erstaunt es, dass der transösophageale Zugang für eine der führenden humanen NOTES-Prozeduren genutzt wird, nämlich der peroralen Myotomie, wobei bei diesem Eingriff die Ösophaguswand nicht vollständig penetriert wird. Bei der peroralen endoskopischen Myotomie (POEM), die zur Behandlung der Achalasie eingesetzt wird, wird über einen submukösen Tunnel im Ösophagus die zirkuläre Muskelschicht am ösophagogastralen Übergang durchtrennt und hierdurch die gestörte Relaxation behandelt. In einer Studie von Verlaan et al. zeigten sich nach der Behandlung mit POEM ein verminderter Druck des unteren Ösophagussphinkters (UÖS), eine verbesserte Entleerung der Speiseröhre und eine höhere Dehnbarkeit des ösophagogastralen Überganges (Verlaan, 2013). Aktuelle Langzeitstudien schienen dies zu bestätigen (Bechara, 2015). Eine weitere Indikation für transösophageale NOTES-Eingriffe könnten zukünftig kleine subepitheliale Tumoren (SET) darstellen, die von der Muskularis propria der Speiseröhre und des Magens ausgehen. Auch diese Tumoren können über einen submukösen Tunnel reseziert werden (Kim, 2012). Das Verfahren könnte langfristig eine vielversprechende Alternative zu bisherigen Behandlungsmethoden darstellen, insbesondere vor dem Hintergrund der erfolgsversprechenden und komplikationsarmen Behandlung der Achalasie (Gong, 2012; Inoue, 2012).

#### **1.1.4.2 Der transgastrale Zugang**

Über den transgastralen Zugang lassen sich der Dünn- und Dickdarm, sowie die Organe im Becken mit dem Endoskop geradewegs betrachten. Aber auch die Organe im Oberbauch können mit dem Endoskop in retroflektierter Stellung eingestellt werden (Song, 2012). An der ventralen Seite lässt sich die Magenwand direkt oder über einen submukösen Tunnel mit dem Endoskop passieren (Teoh, 2013).

Tierexperimentell wurde gezeigt, dass über den transgastralen Zugang zahlreiche Eingriffe, wie Appendektomien (von Delius, 2007), Cholezystektomien (Sumiyama, 2007), Tubenligaturen (Song, 2012) und Resektionen von Tumoren an Magen und Dünndarm (Fuchs, 2011), möglich sind. Trotzdem hat sich keine dieser Indikationen bisher in der Humanmedizin durchsetzen können (Fuchs, 2013b).

Dagegen stellt die endoskopische Nekrosektomie bei der Behandlung der infizierten nekrotisierenden Pankreatitis seit einigen Jahren eine Alternative zur laparoskopischen und offenen Nekrosektomie dar. Bei dieser Behandlung wird die Magenwand auf der dorsalen Seite perforiert, um mit einem flexiblen Endoskop die Nekrosen, im retroperitoneal gelegenen Pankreas, auszuräumen. Im Vergleich zur laparoskopischen und der offenen Nekrosektomie, welche mit einer hohen Letalität einhergeht, verringert der transgastrale Eingriff die proinflammatorische Antwort und hat weniger Komplikationen zur Folge (Bakker, 2012; Hines, 2012). Am Menschen wurde der transgastrale Zugang für die diagnostische Peritoneoskopie (Hazey, 2008; Lee, 2010; Nikfarjam, 2010; Nau, 2011), für die Cholezystektomie (Zorron, 2010) und für die Appendektomie (Park, 2010; Kahler, 2011; Kaehler, 2013) verwendet. Letzterer Eingriff stellt möglicherweise eine der wenigen Prozeduren dar, die aktuell einem Pure-NOTES-Vorgehen zugänglich sind.

#### **1.1.4.3 Der transvesikale Zugang**

Der transvesikale Zugang wurde erstmals von Lima et al. in einer tierexperimentellen Studie als NOTES-Zugang zum Abdomen beschrieben. Während der transvesikalen Peritoneoskopie gelangen u.a. die Entnahme von Leberbiopsien und die Durchtrennung des Ligamentum falciforme (Lima, 2006). Aufgrund seiner anterioren Lage lassen sich über den transvesikalen Zugang Organe im Oberbauch ventral der Darmschlingen erreichen. Zudem besteht eine natürliche Sterilität der Blase, welche auf ein geringes Kontaminationsrisiko hindeutet (Lima, 2012). In weiteren

tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass durch den transvesikalen Zugang auch Eingriffe im Thorax möglich sind, sowie die Eignung dieses Zuganges für kombinierte NOTES-Eingriffe besteht. 2007 gelang Lima et al. eine Inspektion der Pleurahöhle und der Lungenoberfläche, sowie die Probenentnahme von Lungengewebe (Lima, 2007a). Rolanda et al. führten Cholezystektomien durch, wobei der transgastrale und der transvesikale Zugang kombiniert wurden. Des Weiteren wurden u.a. kombiniert transvesikal-transgastrale Nephrektomien durchgeführt (Lima, 2007b), sowie Hybrid-NOTES Nephroureterektomien und Tuboovariektomien (Metzelder, 2009). Infektiöse Komplikationen in relevanter Höhe nach transvesikalen NOTES-Eingriffen wurden bisher nicht beschrieben.

Dennoch konnten die positiven Erfahrungen mit dem transvesikalen Zugang initial kaum auf Menschen übertragen werden. Einzig Gettman und Blute haben laut eines Fallberichts bei einem Patienten, vor einer Roboter-assistierte radikale Prostatektomie, eine transvesikale Peritoneoskopie durchgeführt (Gettman, 2007). In den vergangenen Jahren wurden jedoch zunehmend die Vorteile des transvesikalen Zuganges für eine radikale Prostatektomie, sowohl in tierexperimentellen Studien, als auch beim Menschen untersucht (Krambeck, 2010; Nagele, 2012). Bei den bisher verwendeten Verfahren (perineale, retropubische, laparoskopisch oder roboter-assistierte radikale Prostatektomie) besteht ein entschiedenes Risiko, umliegende Strukturen (Nerven, Gefäße, Bänder etc.) zu verletzen (Alsaid, 2011) und somit Nebenwirkungen zu verursachen, welche die Lebensqualität erheblich einschränken können (Inkontinenz, Impotenz). Tierexperimentelle Studien, sowie die ersten an Menschen durchgeführten Eingriffe deuten darauf hin, dass sich dieses Risiko durch NOTES verringern lassen könnte (Humphreys, 2012). Großangelegte klinische Studien und vor allem Langzeitergebnisse fehlen bisher noch.

#### **1.1.4.4 Der transvaginale Zugang**

Der Zugang über die Vagina in die Abdominalhöhle ist in der Gynäkologie weit verbreitet und über Jahre erprobt (Zornig, 2010). Die erste vaginale Hysterektomie wurde im 19. Jahrhundert durchgeführt und stellt heute einen Standardeingriff dar. Die ersten sogenannten Ventroskopien, welche eine Bauchspiegelung durch das hintere Scheidengewölbe beschreiben, wurden am Anfang des 20. Jahrhundert durchgeführt und 1999 wurde laparoskopisch assistiert die erste Cholezystektomie durch die Scheide vorgenommen (Tsin, 2003; Harrell, 2005). Für routinemäßige gynäkologische Eingriffe werden bislang ausschließlich starre Instrumente benutzt,



das gleiche gilt jedoch aktuell auch für transvaginale NOTES-Eingriffe, für die bis auf wenige Ausnahmen laparoskopische und konventionelle chirurgische Instrumente genutzt werden. Versuche alleine mit flexiblen Endoskopen transvaginal zu operieren waren meist nicht erfolgreich, so dass heute ein oder mehrere transkutan eingeführte Instrumente zur Unterstützung verwendet werden (Zornig, 2010). Daneben existieren aber auch Einzelberichte von transvaginalen, flexibel-endoskopischen Prozeduren, u.a. unter Verwendung von mehreren simultan eingeführten Endoskopen (de Sousa, 2009).

Neben zahlreichen tierexperimentellen Eingriffen wurde der transvaginale Zugang auch schon früh für humane NOTES-Eingriffe verwendet. Beschrieben wurden u.a. die transvaginale Appendektomie (Palanivelu, 2008), Cholezystektomie (Zorron, 2008) und Nephrektomie (Branco, 2008). Die erste transvaginale Appendektomie als Pure-NOTES-Eingriff gelang Bernhardt et al. 2007 (Bernhardt, 2008).

Die transvaginale Cholezystektomie konnte sich als einziger NOTES-Eingriff zumindest ansatzweise in der Klinik etablieren und stellt derzeit den am häufigsten durchgeführten NOTES-Eingriff dar. Im Vergleich zur laparoskopischen Cholezystektomie bietet er potenziell ein besseres kosmetisches Ergebnis, bei Wahrung einer niedrigen Komplikationsrate. Ansonsten konnten bisher keine relevanten Vorteile gegenüber der laparoskopischen Methode nachgewiesen werden (van den Boezem, 2014). Dennoch weist der transvaginale Zugang vielversprechende Eigenschaften in Hinblick auf die Infektionsrate und die Heilungseigenschaften auf (Linke, 2012).

#### **1.1.4.5 Der transkolische/transrektale Zugang**

Eine Alternative zu den übrigen NOTES-Zugängen stellt der transkolische/transrektale Zugang dar, wobei anfangs vermutet wurde, dass sich dieser Zugang vor allem für Eingriffe im Oberbauch eigne. Das Endoskop kann auf direktem Wege eingeführt werden und muss nicht in eine retroflektierte Stellung, wie beim transgastralen Zugang, gebracht werden. Das verleiht dem Endoskop eine höhere Stabilität. Dies konnte tierexperimentell bestätigt werden und gezeigt werden, dass der transkolische Zugang dem transgastralen in dieser Hinsicht überlegen ist (Kim, 2008). Dazu kommt eine längere Reichweite des Endoskops, das nicht wie beim transgastralen Zugang den Weg durch den Ösophagus zurücklegen muss. Wertvolle Endoskoplänge kann somit gespart werden (Fong, 2007). Im Gegensatz

zum transvaginalen Zugang ist der Zugang geschlechtsunabhängig und weist eine günstige Größe auf.

Eingriffe, wie eine transkolische Cholezystektomie sind im tierexperimentellen Setting hierüber problemlos möglich (Pai, 2006; Meining, 2007; Fuchs, 2013b). Mehrere Lokalisationen für den Zugang vom Darm in die Abdominalhöhle wurden beschrieben. Entweder kann der Zugang an einer Stelle gewählt werden, an der der Darm vom Peritoneum bedeckt ist, oder es wird ein Zugang über den extraperitonealen Raum gewählt, bei dem die Perforation der Darmwand und die Perforation des Peritoneums zweizeitig erfolgt, ähnlich der sogenannten Tunneltechnik am Magen und Ösophagus. Ein Beispiel dafür ist der Transrectal Endoscopic Retrorectal Access (TERA). Direkt über der Linea dentata wird die Darmwand mit einem Nadelmesser (needle knife) durchtrennt und die Öffnung mit einem Ballon dilatiert. Ein flexibles Endoskop kann dann retrorektal eingeführt werden. Die Dissektion und Öffnung des retrorektalen Raumes erfolgt mit einem Ballondilatator und die Öffnung des Peritoneums mit einem Nadelmesser. Als Vorteile dieser Methode werden die Perforation der Darmschleimhaut unter direkter Sicht genannt und eine geringe Verletzungsgefahr der umliegenden Strukturen (Ramamoorthy, 2009). Alternativ kann das Rektum auch ventral perforiert werden, wobei der Zugang in der Regel etwas weiter proximal liegt. Dennoch erlaubt die relativ oberflächliche Lage dieses Zuganges eine direkte Kontrolle und den Verschluss des Zuganges durch eine chirurgische Naht (Wilhelm, 2007). Des Weiteren ist es über den transkolischen/transrektalen Zugang möglich größere Gewebestücke, bzw. Organe zu bergen, worin sich dieser Zugang wesentlich vom transösophagealen, transgastralen und dem transvesikalen Zugang unterscheidet.

Diesen eindrücklichen Vorteilen steht die hohe Keimbesiedelung der Darmschleimhaut gegenüber, die für das äußerst hohe Infektionsrisiko verantwortlich ist. Das hiermit verbundene Risiko führte bislang dazu, dass der Einsatz des Zuganges nicht empfohlen (Bergman, 2008), bzw. explizit davor gewarnt wurde (Buess, 2007a). Das Problem muss jedoch differenziert betrachtet werden. So trifft es sicherlich zu, falls über das Kolon Organe, die außerhalb des Darmtraktes liegen, behandelt werden sollen. Anders verhält es sich bei Eingriffen am Darm selbst, bei denen die Integrität des Darmes, unabhängig von der Operationstechnik, verletzt werden muss. Es resultiert somit kein zusätzliches, NOTES-spezifisches Kontaminationsrisiko. Weiterhin ist es bei NOTES-Darmresektionen möglich den

Zugang durch den Darm am Ende des Eingriffes zu reseziieren oder in die Anastomose zu integrieren (Buess, 2007a).

Aus diesem Grund erlangt der transkolische/transrektale Zugang in letzter Zeit zunehmend an Bedeutung. Für den Zugang beim Menschen werden vor allem der TEM (transanale endoskopische Mikrochirurgie)- oder TEO (transanale endoskopische Operation)-Trokar genutzt, der Anfang der 80er-Jahre von Buess entwickelt worden ist. Aber auch flexiblere Ports, die ursprünglich für Single-Port Eingriffe entwickelt wurden, eignen sich hervorragend für den transrektalen Zugang, da sie erlauben, den Zugang chirurgisch zu kontrollieren. Zuerst wurde sowohl in tierexperimentellen Studien, wie auch in Untersuchungen an Leichen, gezeigt, dass unter der Durchführung der TEM transkolische Kolonresektionen prinzipiell möglich sind. Bei Eingriffen, die ausschließlich transanal durchgeführt worden sind, wurde allerdings festgestellt, dass mit den verfügbaren Instrumenten nur eine limitierte Resekatlänge erzielt werden kann (Whiteford, 2007). Bei laparoskopisch-assistierten Eingriffen und kombinierten transkolisch-transgastralen Eingriffen hingegen konnte diese Unzulänglichkeit kompensiert werden und es gelang, deutlich größere Darmabschnitte zu reseziieren (Sylla, 2008). In mehreren Publikationen wurde die Notwendigkeit einer transabdominalen Assistenz daher betont (Telem, 2013).

Am Menschen werden transrektale/transkolische, laparoskopisch-assistierte Kolonresektionen in zunehmender Frequenz durchgeführt (Sylla, 2010; Tuech, 2011; Zorron, 2012). Beschrieben sind sowohl Sigmaresektionen (Fuchs, 2013a) und Rektumresektionen (Sylla, 2010; Wolthuis, 2012a; de Lacy, 2013), wobei sowohl benigne Indikationen (z.B. Divertikulitis), als auch Malignome (Kolon- und Rektumkarzinom) therapiert werden. De Lacy et al. haben eine Untersuchung an 20 Patienten durchgeführt, bei denen eine Rektumresektion mit der sogenannten MANOS-Technik (Minilaparoscopy-Assisted Natural Orifice Surgery) durchgeführt wurde. Auch hierbei wurde eine laparoskopische Assistenz für die Mobilisation der linken Flexur genutzt. Des Weiteren gewährleistete die laparoskopische Assistenz eine ausreichende Sicht auf die inferioren Mesenterialgefäße und die sichere Schonung der Harnleiter, konnte aber auch für die Herstellung der Anastomose unterstützend genutzt werden. Erfreulicherweise traten in dieser ersten Serie nur wenige postoperative Komplikationen auf (de Lacy, 2013). Eine ähnliche Publikation liegt von Atallah et al. vor, die ihr Verfahren als TAMIS-TME (Transanal Minimally Invasive Surgery for Total Mesorectal Excision) bezeichnen. Als besonders

vorteilhaft erwies sich die Methode für adipöse Patienten, sowie für Patienten mit einem engen Becken. Erstmals steht bei der Verwendung von NOTES daher nicht nur die Minimierung des Traumas im Fokus, sondern auch die Optimierung und Weiterentwicklung der herkömmlichen Verfahren (Atallah, 2015).

Leroy et al. beschrieben 2012 erstmals einen Pure-NOTES-Eingriff für die Behandlung eines Rektumkarzinoms. Es erfolgte in dem Fallbericht eine totale mesorektale Exzision mit koloanaler Anastomose ausschließlich unter Nutzung des transanal Zuganges. Die Länge des Präparats betrug 20 cm (Leroy, 2012).

Bei kolorektalen Erkrankungen kann der Zugang aber auch ausschließlich für die Präparatebergung genutzt werden (Natural Orifice Specimen Extraction: NOSE) (Wolthuis, 2012b). Ma et al. konnten hierfür im Vergleich zum rein laparoskopischen Vorgehen eine kürzere Rekonvaleszenz und Verweildauer, sowie insgesamt weniger postoperative Komplikationen (Schmerzen, Wundheilungsstörung) finden, bei jedoch längerer Operationsdauer (Ma, 2015). Langzeitergebnisse fehlen noch.

Insgesamt befindet sich die transanale (laparoskopisch-assistierte) NOTES-Technik für Kolonresektionen noch im Entwicklungsstadium; Allerdings sind die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen vielversprechend und lassen auf eine zunehmende Bedeutung des transkolischen Zuganges in der Zukunft schließen. Da der Zugang über das Kolon in dieser Arbeit konkret behandelt wird, werden die beschriebenen Zugangstechniken im Folgenden nochmals explizit dargestellt.

#### **1.1.4.5.1 Penetrationstechniken des transkolischen Zuganges**

Folgende Zugangstechniken wurden für den transanal/transkolischen Zugang bislang in der Literatur beschrieben:

- Inzision mit einem Nadelmesser
- Kontrollierte Dilatation mit einem Ballonkatheter nach initialer Inzision mit einem Nadelmesser
- Chirurgische Präparation nach initialer Inzision mit einem Nadelmesser
- Direktes Durchdringen der Darmwand mit einem scharfen Trokar
- Penetration über einen Tunnel entlang der Darmwand

Für eine Inzision mit einem Nadelmesser wird eine Vollwandinzision über eine Länge die dem Umfang des Endoskops entspricht, vorgenommen (Mathews, 2010), vorher kann der Start- und Endpunkt mit dem Nadelmesser markiert werden (Fuchs,

2013a). Anschließend wird das Endoskop durch die Öffnung in die Abdominalhöhle eingeführt.

Für die kontrollierte Ballondilatation wird initial mit einem Nadelmesser eine kleinere Inzision der Darmwand vorgenommen. Danach wird ein Ballonkatheter durch die Öffnung geführt und der Ballon mit Luft insuffliert. Je nach Ballondurchmesser kommt es hierdurch zu einer kontrollierten Aufdehnung der Öffnung (Moustarah, 2013). Anschließend wird das Endoskop durch die Öffnung in die Abdominalhöhle eingeführt.

Für das direkte Penetrieren wird ein Trokar mit einer konischen Spitze transanal eingeführt und die Darmwand penetriert. Diese Penetrationstechnik wurde initial von Wilhelm et al. unter der Verwendung des ISSA-Trokars beschrieben. Um einer Verletzung der angrenzenden Darmschlingen vorzubeugen wurde hierfür zunächst ein Hydroperitoneum gebildet, wodurch die gasgefüllten Darmschlingen aus dem Douglas Raum separiert wurden. Die Wasserfüllung des Peritoneums provozierte zudem eine interne Aussackung des Rektums (Rektozele), welche den optimalen Eintrittspunkt markierte. Dieser wurde sodann mit einer Tabakbeutelnaht augmentiert. Die Naht konnte später auch für den sicheren Verschluss des Zugangspunktes unterstützend genutzt werden (Wilhelm, 2007).

Eine weitere Zugangstechnik besteht in der Penetration der Darmwand durch einen submukösen Tunnel, einer Technik die ursprünglich für transgastrale und transösophageale NOTES-Interventionen entwickelt wurde. Bei dieser Zugangstechnik wird nach Inzision der Mukosa ein 5-10 cm langer submuköser Tunnel gebildet. Nach dieser Strecke wird die Lamina muscularis und die Serosa penetriert und der Zugang zur Abdominalhöhle komplettiert. Der Tunnel kann direkt mit dem endoskopischen Messer, dem Ballon oder mittels CO<sup>2</sup> gebildet werden (Kono, 2013; Takizawa, 2014). Die Länge und Enge des submukösen Tunnels, sowie der Abstand zwischen dem Eintrittspunkt in die Schleimhaut und dem Austrittspunkt zur Abdominalhöhle sind Faktoren, die das Risiko einer Leckage von Darminhalt in die Abdominalhöhle minimieren sollen (Kono, 2013).

Zuletzt kann der transkolische Zugang natürlich auch direkt, chirurgisch-präparativ erfolgen. Hierfür wird ebenfalls mit einem Nadelmesser eine kleinere Vollwandinzision mit einer Länge von 5 mm vorgenommen. Diese wird anschließend

mit der Schere oder einer Klemme aufgedehnt, so dass ein Endoskop durch die Öffnung geführt werden kann.

#### 1.1.4.6 Zusammenfassende Bewertung der NOTES-Zugänge

In der anschließenden Tabelle sind verschiedene Kriterien aufgeführt, anhand derer NOTES-Zugänge beurteilt und miteinander verglichen werden können (Lima, 2012) (Tabelle 5). Die Tabelle dient als abschließende Zusammenfassung der oben beschriebenen Eigenschaften.

Tabelle 5: Eigenschaften der NOTES-Zugänge im Vergleich

Eigenschaft	NOTES-Zugang				
	TÖ	TG	TVe	TVa	TK
Geschlechtsunabhängige Anwendbarkeit	ja	ja	ja	nein*	ja
Verwendung von flexiblen und starren Endoskopen möglich	nein**	nein**	ja	ja	ja
Bergung von größeren Organen möglich	nein	nein	nein	ja	ja
Chirurgische Naht und Penetration unter direkter Sicht möglich	nein	nein	nein	ja	ja
Relative Keimbelastung	↑↑↑	↑↑↑↑	↑	↑↑	↑↑↑↑↑

TÖ = transösophageal; TG = transgastral; TVe = transvesikal; TVa: transvaginal; TK = transkolisch

\*: nur bei Frauen anwendbar

\*\* : nur für flexible Endoskope geeignet

Quelle: (Bergman, 2008; Bazzi, 2011; Lima, 2012)

Ein Vergleich der verschiedenen NOTES-Zugänge verdeutlicht, dass kein NOTES-Zugang hinsichtlich aller Kriterien auf Anhieb optimal erscheint. Dennoch wiegen manche Aspekte mehr als andere Vergleichsparameter. So ist die Verwendbarkeit bei beiden Geschlechtern oder die Möglichkeit der Bergung von größeren Präparaten/Resektaten nicht zu beeinflussen, wohingegen die relative Keimbelastung reduziert und damit verbessert werden kann.

## 1.2 Infektion durch Kontamination bei chirurgischen Eingriffen

Jeder chirurgische Eingriff ist prinzipiell mit einem mehr oder weniger großen Risiko für Komplikationen assoziiert, wobei operationsspezifische von allgemeinen Komplikationen, wie z.B. durch die Anästhesie, unterschieden werden müssen. Operationsspezifische Komplikationen sind im Allgemeinen Blutungen, Wundkomplikationen (übermäßige Narben, Dehiszenz, etc.) und vor allem

Infektionen (Imhoff, 2010). Letztere spielen vor allem in der Viszeralchirurgie eine besondere Rolle und sind daher auch für NOTES-Eingriffe von Bedeutung.

### 1.2.1 Folgen der Kontamination in der Viszeralchirurgie

Bei viszeralchirurgischen Operationen kann man grob Infektionen im Bereich des Zugangsweges (z.B. Wundinfekte) und Infektionen im eigentlichen Operationsgebiet unterscheiden (u.a. Abszesse, lokale und diffuse Peritonitis).

Die Peritonitis stellt dabei die schwerste Form der abdominalen Infektion dar und ist häufig mit einer generalisierten Infektion, der Sepsis assoziiert. Sie ist in der Regel durch Mikroorganismen und selten durch chemisch-toxische Noxen bedingt (Kersting, 2008).

Eine Peritonitis kann in 20% der Fälle primär in Form einer idiopathischen oder spontanen Peritonitis entstehen, in den meisten Fällen ist sie jedoch sekundär und mit einer Organperforation assoziiert (80% ) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Einteilung der Peritonitis nach ihrer Pathogenese

Peritonitisform	Ursache
Primär 20%	Hämatogene „Pneumokokken“-Peritonitis (im Kindesalter) „Spontane“ Peritonitis Bei Leberzirrhose oder Lupus erythematodes Unter Immunsuppression (AIDS, Chemotherapie) Bei nephrotischen Syndrom Spezifische Peritonitis Tbc, Gonorrhö, Chlamydien „Pelveoperitonitis“ der Frau (kanalikulär-aszendierende Infektion)
Sekundär 80%	Perforationsperitonitis (Hohlorgan) Durchwanderungsperitonitis (Entzündung, Ileus) Iatrogene Peritonitis <b>Postoperativ (Nahtbruch, intraoperative Kontamination)</b> Postinterventionell (Endoskopie, ERCP) Peritonealdialyse (CAPD) Posttraumatische Peritonitis

Quelle: (Kersting, 2008)

Die häufigste Ursache einer sekundären Peritonitis ist die Organperforation bei einem Magen- oder Duodenalulkus, einer Cholezystitis, einer Appendizitis oder einer Divertikulitis. Diese Ursachen werden von der postoperativen Peritonitis abgegrenzt,

deren Häufigkeit nach Laparotomien bei 1 % liegt. Dabei hängt die Häufigkeit stark vom jeweilig operierten Organ und der Eingriffsart ab. Beispielsweise liegt die Inzidenz bei 0,03 % bei einer Hernienoperation, wohingegen das Risiko bei Operationen am Dün- und Dickdarm mit 2,6 % deutlich höher ist. Als häufigste Ursache wird in diesem Zusammenhang die Naht- bzw. Anastomoseninsuffizienz genannt (Weigand, 2007).

Die Letalität der postoperativen Peritonitis wird mit einer Höhe von 30-60 % angegeben und liegt somit deutlich höher als bei der Peritonitis nach Organperforation (Letalität: 14 %) (Weigand, 2007). Hier spielt wahrscheinlich das Problem der frühen Diagnosestellung eine Rolle, wenn durch die postoperative Analgetika- und Antibiotikagabe frühe Symptome wie Schmerzen und Fieber unterdrückt werden. Möglich ist auch, dass in der frühen postoperativen Phase Abweichungen des Elektrolyt-, Volumen- und Säure-Basen-Haushaltes nicht als Symptome der postoperativen Peritonitis gesehen werden und statt einer gezielten, nur eine symptomatische Therapie erfolgt (Schröder, 2009). Zudem muss die postoperative Peritonitis als „second hit“ angesehen werden, welcher den Patienten nach einer zuvor erfolgten Operation zusätzlich belastet.

Die Dichte der Keimbesiedelung und die Geschwindigkeit der Ausbreitung haben dabei einen beträchtlichen Einfluss auf den Schweregrad der Peritonitis, so dass bei einer freien Perforation des Kolons eine erheblich schlechtere Prognose zu erwarten wäre (Öttinger, 1990). In der Literatur herrscht diesbezüglich allerdings keine Einigkeit. Das Kolon hat zwar eine hohe Keimbesiedelung, bietet aber für eine operative Sanierung gute Möglichkeiten (z.B. Resektion, Anus praeter, Hartmann-OP) (Schröder, 2009). Ebenso wenig ist sicher, ob und welche Faktoren einen Einfluss auf die Prognose der postoperativen Peritonitis haben. In Studien wurde der Einfluss von Alter, Geschlecht, kardiale Komorbidität, eine maligne Grunderkrankung und eine gleichzeitig immunsuppressive Behandlung untersucht. Die Ergebnisse diesbezüglich sind jedoch nicht einheitlich. Eine gute Abschätzung für die Schwere einer Peritonitis gibt jedoch das Bewertungssystem Mannheimer Peritonitis Index (MPI) (Tabelle 7).



Tabelle 7: Mannheimer Peritonitis Index

Risikofaktor		Punkte
Alter > 50 Jahre		5
Geschlecht weiblich		5
Organversagen		7
Malignom		4
Dauer der Peritonitis vor der OP > 24h		4
Ausgangspunkt ist nicht der Dickdarm		4
Diffuse Ausbreitung		6
Exsudat	klar	0
	trüb-eitrig	6
	kotig-jauchig	12

Liegt der MPI  $\leq 20$ , ist die erwartete Letalität der Patienten nahezu 0 %. Bei einem MPI  $> 29$  ist eine Sterblichkeit von mehr als 50 % zu erwarten (Muralidhar, 2014)

Generell ist die Penetration eines Hohlorgans im Abdomen als eine relevante Komplikation in der Viszeralchirurgie, sowie der Endoskopie anzusehen, die prinzipiell tödlich verlaufen kann. Hieraus erklären sich die Bedenken gegen die transluminale Chirurgie (NOTES) und im Speziellen gegen transkolische Eingriffe.

### 1.2.2 Kontamination bei NOTES

Als eines der größten Bedenken gegenüber humanen NOTES-Eingriffen wird das potenzielle Infektionsrisiko angesehen, welches besteht, wenn über den NOTES-Zugang Keime in die Abdominalhöhle transloziert werden (Rattner, 2006).

Das Kontaminationsrisiko ist von verschiedenen Faktoren abhängig, vor allem aber von der generellen Keimbeseidlung des Zugangsorgans (Bergman, 2008) (Abbildung 1).



- Transvesikal
- Transvaginal
- Transösophageal
- Transgastrisch
- Transkolisch

Abbildung 1: Die bakterielle Besiedelung der einzelnen Zugangsorgane. Das rote Dreieck zeigt die relative Größe der bakteriellen Besiedelung (Bergman, 2008)

In der Harnblase ist die bakterielle Besiedelung am geringsten (steril), wohingegen sie im Darm am höchsten ist. Neben der bakteriellen Besiedelung stellt aber auch die

Pathogenität der Keime eine entscheidende Bedeutung dar. So können sich in der Vagina mehr Keime als im Magen befinden, diese sind jedoch weniger pathogen, weswegen das absolute Risiko wiederum geringer ausfällt (Diskussion durch Prof. Miethke bezüglich Kontaminationen während der D-NOTES 2009/München).

Unabhängig von der Keimbesiedelung des Zugangorgans spielen aber auch operationstechnische Parameter eine Rolle, die in zwei übergeordnete Zeitfenster eingeteilt werden können: Infektionen *während* und *nach* einem Eingriff. Während dieser zwei Zeitfenster kann eine Infektion wiederum aus verschiedenen Quellen und Ursachen resultieren (Abbildung 2).

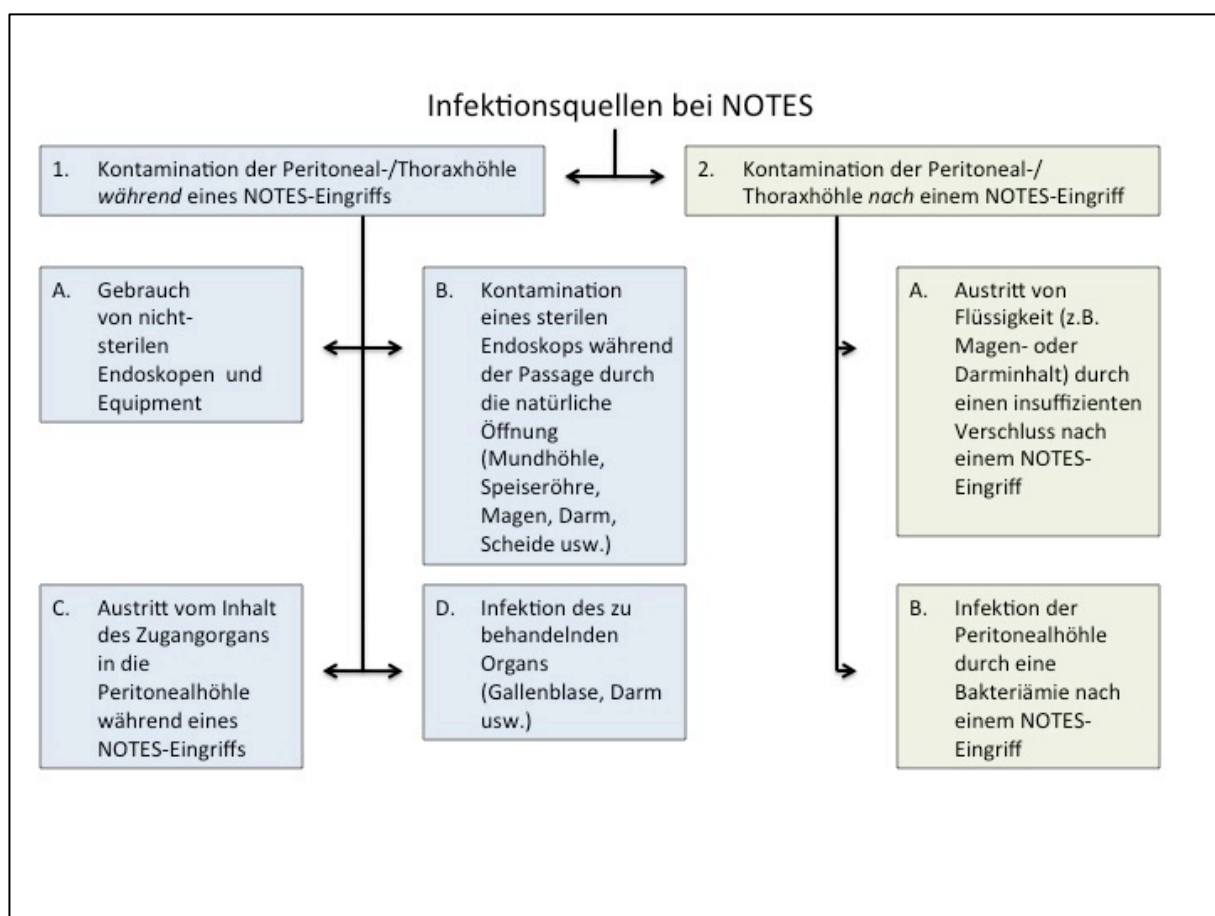


Abbildung 2: Die wahrscheinlichsten Infektionsquellen während und nach NOTES-Eingriffen (Kantsevov, 2008)

### 1.2.2.1 Kontamination während eines NOTES-Eingriffes

Bei jedem chirurgischen Eingriff stellen die verwendeten Instrumente ein Infektionsrisiko dar, wenn sie nicht ausreichend sterilisiert bzw. desinfiziert sind. Bei NOTES sind diese Instrumente das Endoskop und das dazugehörige Equipment (Quelle 1A, Abbildung 2). Für NOTES-Eingriffe wird daher empfohlen, das Endoskop vollständig zu desinfizieren (high-level Desinfektion) und das verwendete Equipment,

welches durch den Arbeitskanal eingeführt wird, zu sterilisieren. Hierdurch soll verhindert werden, dass Keime, die nicht vom Patienten stammen, über die verwendeten Instrumente in den Organismus gelangen (Meining, 2011).

Des Weiteren stellt der, in der Regel keimbesiedelte, Zugangsort ein Risiko dar (Quelle 1B, Abbildung 2). Die natürlichen Körperöffnungen und die Hohlorgane, bis auf die Harnblase, die während eines NOTES-Eingriffes penetriert werden, sind von Bakterien besiedelt und wegen ihrer Oberflächenbeschaffenheit und der verborgenen Lage schwerer zu desinfizieren als die Haut. Eine mehr oder weniger starke Kontamination findet hier also zwangsläufig statt. Wird das Endoskop bereits kontaminiert in die Abdominalhöhle geführt, resultiert unmittelbar eine Kontamination der Abdominalhöhle zum Zeitpunkt der Penetration.

Nachdem das Endoskop transluminal in die Abdominalhöhle eingeführt wurde, kann eine Kontamination über die Perforationsstelle stattfinden, indem Lumeninhalt über den Zugang am Endoskop vorbei austritt (Quelle 1C, Abbildung 2). Daher ist es wichtig sowohl den Zugang gut abzudichten, als auch eine spätere, perioperative Kontamination der Eintrittsstelle/Organ (z.B. durch nachlaufenden Darminhalt) zu verhindern.

Als letztes kann während eines NOTES-Eingriffes das zu behandelnde Organ eine Infektionsquelle darstellen (Quelle 1D, Abbildung 2). Bei der Entfernung einer entzündeten Gallenblase oder eines entzündeten Blinddarmes können beispielsweise Keime in die Abdominalhöhle gelangen und hier zu einer Infektion führen.

Diese aufgeführten Kontaminationsquellen besitzen hierbei eine unterschiedliche Relevanz, da sie mehr oder weniger beeinflusst werden können, bzw. bereits etablierte Mechanismen zur Vorbeugung bestehen. Das Kontaminationsrisiko, welches aufgrund von dem Gebrauch nicht-sterilen endoskopischen Equipments besteht (Quelle 1A), kann beispielsweise durch die high-level Desinfektion minimiert werden und ist somit eher von geringerer Bedeutung.

Um das Endoskop während des Weges von der natürlichen Körperöffnung zum Eintrittspunkt in die Abdominalhöhle nicht zu kontaminieren (Quelle 1B), ist die Verwendung von Instrumentenschleusen (z.B. ISSA-Trokar) denkbar, bzw. muss das Zugangsorgan optimal desinfiziert werden und das Nachlaufen von Lumeninhalt, wie Darminhalt, ggf. durch eine Okklusion oder eine Tabaksbeutelnaht verhindert

werden. Hierzu gibt es bereits verschiedene Arbeiten (Pai, 2006; Fong, 2007; Wilhelm, 2007; Ryou, 2008; Mathews, 2010; Zorron, 2012; Kono, 2013; Takizawa, 2014).

Da durch die Struktur der Schleimhaut ein vollständiges „steriles Abwaschen“ schwierig ist und deshalb, wie zuvor erwähnt, eine Kontamination nie ganz ausgeschlossen werden kann, stellt sich die Frage, ob man die Gefahr der Kontamination analog der Quelle 1B auch durch andere Maßnahmen beeinflussen kann. Ebenso ist die Frage offen, welche Faktoren einen Einfluss auf die Abdichtung um das Endoskop herum haben und dadurch das Austreten von Lumeninhalt in die Abdominalhöhle beeinflussen können (Quelle 1C). Diesbezüglich wurde in einer Arbeit von Kono et al. die Penetrationstechnik als Faktor angesprochen. Wie zuvor erwähnt, nutze er den Zugang über einen submukösen Tunnel und stellte fest, dass diese Penetrationstechnik das Risiko einer Leckage von Darminhalt in die Abdominalhöhle verringern kann (Kono, 2013).

#### **1.2.2.2 Kontamination nach einem NOTES-Eingriff**

Eine postinterventionelle Kontamination wird vor allem durch einen insuffizienten Verschluss verursacht (Quelle 2A, Abbildung 2), wodurch Lumeninhalt in die Abdominalhöhle oder beim transösophagealen Zugang ins Mediastinum gelangen und dort eine Entzündungsreaktion auslösen kann (Merrifield, 2006; Rattner, 2006). Es wurden daher verschiedene Verfahren erarbeitet, die einen sicheren Verschluss ermöglichen sollten. Dazu zählen unterschiedliche endoskopische Nahtverfahren, Clip-Techniken, Stents, endoskopische Stapler und Schirmchen, die ursprünglich zur Therapie von Vorhofseptumsdefekten eingesetzt werden (Teoh, 2010; von Renteln, 2011). Für den Verschluss des transösophagealen Zuganges werden aktuell bevorzugt Clips verwendet (Eleftheriadis, 2012). Auch der transgastrale Zugang wird bevorzugt mit Clips verschlossen oder endoskopisch genäht (Kirschniak, 2007). Bei oberflächlicher Lage des Zuganges ist der Verschluss direkt mit chirurgischer Naht möglich, dies gilt für den transvaginalen, wie für den transkolischen Zugang, wobei der transkolische Zugang aber auch reseziert oder in die Anastomose integriert werden kann (Fuchs, 2013a).

Als zweite postinterventionelle Infektionsquelle wird eine Bakteriämie genannt, die sowohl durch eine interventionsbedingte Infektion bedingt sein kann, als auch durch eine Entzündung am Zugangsort (ohne Leckage oder Insuffizienz) (Quelle 2B,

Abbildung 2). Hierdurch besteht das Risiko für eine systemische Infektion und eine sekundäre Peritonitis. Eine präoperative Antibiotikagabe wird zur Prophylaxe dieser Infektionen bei NOTES-Eingriffen generell empfohlen (Fritscher-Ravens, 2012).

In dieser Arbeit sollen konkret die direkt beeinflussbaren Faktoren einer Kontamination, welche durch die Penetrationstechnik bedingt sind, untersucht werden.

## 2 Fragestellung und Hypothese

Die Kontamination der Abdominalhöhle stellt bei allen NOTES-Eingriffen ein unvermeidliches und entscheidendes Risiko da. Maßnahmen diese Kontamination zu reduzieren sind für die weitere Entwicklung dieser neuen Operationstechnik daher von größtem Interesse.

Da der transkolische Zugang wegen der höchsten Keimbelastung mit einem großen Infektionsrisiko einhergeht, jedoch aufgrund zahlreicher Aspekte für NOTES-Eingriffe überaus attraktiv, wurde der Fokus dieser Studie auf diesen Zugang gerichtet.

In bisherigen Studien wurden verschiedene Penetrationstechniken beschrieben und ihre Anwendbarkeit getestet, jedoch nicht der Einfluss auf die Kontamination während eines NOTES-Eingriffes. Um diese Lücke zu schließen, soll in dieser Arbeit untersucht werden, inwiefern unterschiedliche Penetrationstechniken einen Einfluss auf die bakterielle Kontamination der Abdominalhöhle aufweisen. Es wird dabei von der Hypothese ausgegangen, dass die Kontamination vor allem in zwei Bereichen stattfindet. Zum einen kommt es beim Penetrieren des Endoskops durch die Organwand zu einer direkten Keimverschleppung in die Abdominalhöhle, zum anderen kann eine Keimverschleppung auch zu einem späteren Zeitpunkt bei einer insuffizienten Abdichtung des Endoskops gegen die Organwand stattfinden.

Sekundäre Kontaminationen, welche etwa von einer Leckage am Eintrittspunkt durch einen insuffizienten Verschluss herrühren, werden als unabhängig von den in dieser Studie untersuchten Penetrationstechniken angesehen und daher nicht untersucht.

Die initiale Kontamination bei der Penetration wird hierbei direkt am explantieren Darmmodell durch Messung der transferierten Keimmenge erfasst, wohingegen die Kontamination durch Leckage am Penetrationspunkt indirekt aus Dichtigkeitsmessungen abgeleitet wird.

### 3 Material und Methode

In dieser Studie wurde der Einfluss von drei unterschiedlichen Penetrationstechniken auf das Kontaminationsrisiko bei transkolischen NOTES-Eingriffen untersucht. Die Studie gliedert sich hierbei in zwei Versuchsteile. Im Versuchsteil A (VT-A) wurde die bakterielle Kontamination während der initialen Penetrationsphase durch direkte Erfassung der Keimmenge am Endoskop bestimmt. Im Versuchsteil B (VT-B) wurde hingegen das potenzielle Kontaminationsrisiko während der Interventionsphase untersucht, wobei das potenzielle Kontaminationsrisiko indirekt aus Dichtigkeitstests abgeleitet wurden. Konkret wurde in VT-B die Abdichtung des Endoskops gegen die Darmwand am Zugangsort erfasst und hierdurch eine qualitative Bewertung der einzelnen Penetrationstechniken ermöglicht. Der Grad der Dichtigkeit wurde somit als indirektes Maß für das Risiko für eine bakterielle Kontamination angesehen (Kantsevov, 2008). Die Untersuchungen wurden in-vitro durchgeführt, wobei auf eine möglichst realistische und übertragbare Versuchsdurchführung geachtet wurde. Dieses Vorgehen wurde als ethisch vertretbare Alternative zu umfangreichen Tierversuchen angesehen. Zudem existiert bislang kein etabliertes Tiermodell, welches zur Erfassung dieses Aspektes genutzt werden könnte.

Alle Untersuchungen (VT-A und VT-B) wurden an frisch explantiertem Schweinedickdarm durchgeführt. Es wurde hierbei erwartet, dass die ausgeprägte Kolonisation der Dickdarmschleimhaut am ehesten Unterschiede zwischen den jeweiligen Penetrationstechniken aufzeigen könne.

Die Untersuchungen basieren für die Messung der bakteriellen Kontamination im VT-A auf sechs Versuchsdurchgängen mit 108 einzelnen Messungen, und für die Messung der Dichtigkeit der Zugangsstelle im VT-B auf drei Versuchsdurchgängen und ebenfalls 108 einzelnen Messungen. Zudem waren Messungen während Routineendoskopien (Gastroskopie/Koloskopie) erforderlich, um die für die Messungen im VT-B notwendigen Druckpotenziale zu definieren.

Die verwendeten Darmsegmente entstammen neun jungen, 50-60 kg schweren, weiblichen Deutsche Landrasse Schweinen, die nach erfolgter Euthanasierung und Sicherstellung des sicheren Todes explantiert wurden. Die Tiere waren im Rahmen chirurgischer Übungen operiert worden, bei denen es weder zu einer bakteriellen Kontamination der Abdominalhöhle, noch zu einer Beeinträchtigung der

Darmintegrität kam, so dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht durch die zu vorige Übung beeinträchtigt wurden. Die Versuchstiere erhielten im Rahmen der chirurgischen Übung keine vorbereitenden Maßnahmen wie etwa eine Darmreinigung oder eine Antibiotikatherapie.

Die folgenden Penetrationstechniken wurden speziell untersucht (Tabelle 8):

- Inzision mit dem Nadelmesser (NM)
- Ballondilatation nach initialer Inzision mit dem Nadelmesser (BD)
- Chirurgisch präparativer Zugang nach initialer Inzision mit dem Nadelmesser (CP)

Tabelle 8: Die drei untersuchten Penetrationstechniken

Technik	Abkürzung	Beschreibung
Inzision mit dem Nadelmesser.	NM	Mit dem HF-Nadelmesser (KD-441Q ø 2,8 mm, Olympus, Hamburg) angeschlossen an einen HF-Generator (Erbotom T400C, Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen) wurde ein 15 mm langer Einschnitt durch die gesamte Darmwand vorgenommen.
Ballondilatation nach initialer Inzision mit dem Nadelmesser.	BD	Mit dem o.g. Nadelmesser wurde ein 5 mm langer Einschnitt durch die gesamte Darmwand vorgenommen. Durch diesen Einschnitt wurde der Ballon-Katheter (12→13,5→15 mm CRE™ Single-Use wire guided Esophageal/Pyloric Balloon Dilator, ordnercode 5848, Boston Sientific, Natick Massachusetts) geführt und geöffnet um die Perforationsstelle auf 15 mm zu dilatieren. Danach wurde der Ballon geschlossen und zurückgezogen.
Chirurgisch präparativer Zugang nach initialer Inzision mit dem Nadelmesser.	CP	Mit dem Nadelmesser wurde ein 5 mm langer Einschnitt durch die gesamte Darmwand vorgenommen. Anschließend wurde die Öffnung mit einer chirurgischen Klemme auf ca. 15 mm dilatiert.

Sämtliche Instrumente, die mit dem Darm in Berührung kamen, wurden vor der Versuchsdurchführung steril aufbereitet



### 3.1 Versuchsteil A (VT-A): Messung der initialen bakteriellen Kontamination

Um die Kontamination der Abdominalhöhle während der Penetrationsphase zu erfassen, wurde folgendes Modell erarbeitet: die Kontamination kann vergleichend am ehesten durch Abstrichentnahme am Endoskop direkt nach Penetration der Organwand beurteilt werden. Dies würde jedoch voraussetzen, dass ein steriles Endoskop jeweils für jeden Penetrationsversuch verfügbar ist und in gleicher Art und Weise an den Ort der Penetration verbracht wird. Dies ist methodisch nicht möglich und wäre zudem mit einem beträchtlichen zeitlichen und apparativen Aufwand verbunden. Daher entschieden wir uns, ein Endoskopmodell in Form eines normierten Kunststoffzylinders zu verwenden, um den Versuch zu standardisieren (Abbildung 3). Der Zylinder entspricht in Form und Maß der Spitze eines gebräuchlichen Gastroskops und hat einen Stiel an dem er durch die Penetrationsstelle der Darmwand geführt werden kann. Die Kunststoffzylinder wurden in ausreichender Zahl bereitgestellt und vor jedem Versuchstag steril aufbereitet.

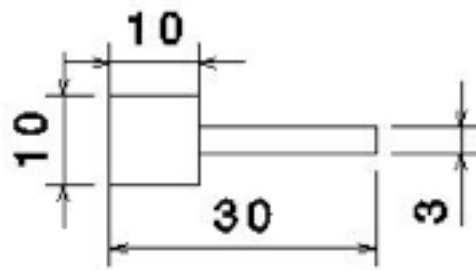


Abbildung 3: Konstruktionszeichnung eines Kunststoffzylinders mit Maßangaben in mm (erstellt von Fritz Knödgen)

Um weitgehend identische Versuchsbedingungen für die Penetrationstechniken zu erhalten, wurde der Darm während des Versuches in standardisierter Weise aufgespannt, wofür eigens eine Apparatur gefertigt wurde. Die Apparatur besteht aus zwei rechteckigen Aluminiumplatten, zwischen denen der Darm eingespannt wurde. An den vier Ecken wurden durch Schraubverschlüsse die Platten zueinander fixiert und somit der Darm unverschieblich befestigt (Abbildung 4). Die Platten hatten jeweils sechs kreisrunde Aussparungen, so dass sechs Areale der eingespannten Darmschleimhaut freilagen. Hierdurch wurde eine vergleichbare Wandspannung für

alle Versuche ermöglicht. Die Platten wurden zusätzlich mit vier 200 mm langen Stützbeinen versehen.

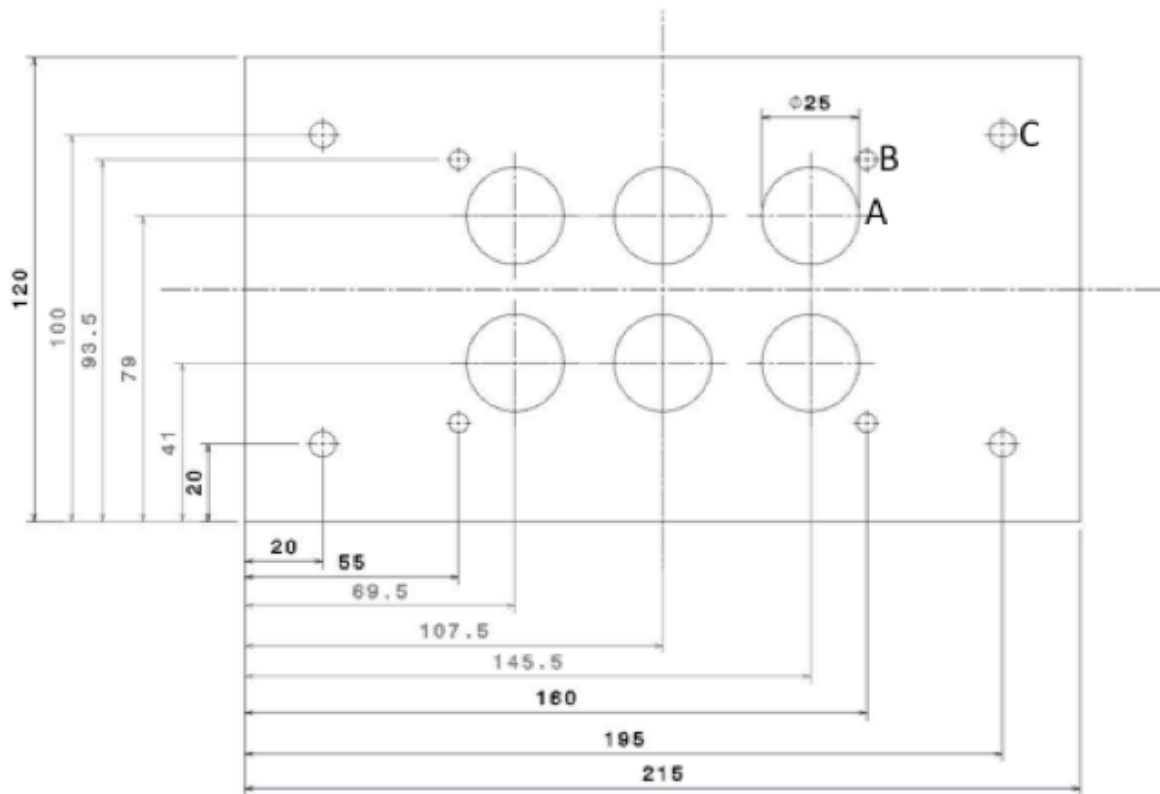


Abbildung 4: Konstruktionszeichnung der Aluminiumplatten mit Maßangaben in mm. A: Aussparungen für die zu untersuchenden Darmareale, B: Gewinde für die Verschraubung, C: Gewinde für die Stützbeine (erstellt von Fritz Knödgen)

Unter der Apparatur wurde ein Reagenzglashalter mit sechs Reagenzgläsern platziert. Die Reagenzgläser enthielten ein übliches Anreicherungsmedium für bakterielle Untersuchungen (Thioglycolat-Bouillon/Becton Dickinson, New Jersey, USA). Die Kunststoffzylinder wurden nach Penetration der Darmwand in diesen Reagenzgläsern aufgefangen. Sodann konnte die bakterielle Kontamination durch Erfassung der bakteriellen Last bestimmt werden.

Bei der Untersuchung der bakteriellen Besiedelung und der Kontamination stellte die Zeit einen entscheidenden Faktor dar. Aufgrund der sehr kurzen Replikationszeiten intestinaler Bakterien, können identische Untersuchungen zu unterschiedlichen Zeiten verschiedene Ergebnisse erzielen und sind daher nicht vergleichbar. Um dennoch verwertbare Ergebnisse zu erhalten, wurden alle Techniken in alternierender Reihenfolge und nahezu zeitgleich durchgeführt. Die Kunststoffzylinder wurden nach Verbringung in das Anreicherungsmedium zudem sofort auf 4°C gekühlt, um die Replikationsrate stark zu reduzieren. Nachdem ein

Versuchsdurchgang abgeschlossen war, wurden die Kunststoffzylinder umgehend ins Mikrobiologische Institut im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München gebracht und hier das bakterielle Wachstum qualitativ und quantitativ bestimmt.

### **3.1.1 Darmentnahme**

Die übliche präoperative Darmreinigung wurde entsprechend nachgebildet. Um auch hier vergleichbare Ergebnisse zu erlangen erfolgte eine prograde Darmreinigung der explantierten Darmsegmente mit folgender Vorgehensweise: Nach Euthanasierung des Tieres wurde das Abdomen unter sterilen Kautelen über einen medianen Längsschnitt eröffnet. Der Dickdarm wurde frei präpariert und am ileo-zökalen Übergang, sowie nach ca. 50 cm, mit einem sterilen Faden nach mesenterialseitiger Untertunnelung unterbunden. Jeweils kaudal vom oral abgebundenen Ende und kranial vom aboral abgebundenen Ende, wurde eine Tabaksbeutelnaht mit einem Vicryl Faden der Stärke 3/0 gesetzt und diese über einem Darmrohr der Größe CH 30 geknüpft. Hierbei wurde jedwede äußere Kontamination des Darmes vermieden. Nun erfolgte eine anterograde Spülung und mechanisches Ausmassieren des Darmes mit Einläufen von insgesamt zwei Liter steriler Ringerlösung. Dieses Volumen war ausreichend um bei allen Tieren ein makroskopisch sauberes Darmsegment zu erhalten, was anhand der Spüllösung überprüft werden konnte.

Nach erfolgreicher Spülung wurde der abgebundene Darmabschnitt entnommen und unter möglichst sterilen Verhältnissen in drei gleichgroße Segmente unterteilt. Die Darmsegmente wurden sodann eröffnet und zwischen die zwei sterilen Platten aus Aluminium gespannt, wobei die Schleimhaut nach oben orientiert wurde.

### **3.1.2 Versuchsdurchführung**

Die freiliegenden Schleimhautareale wurden in alternierender Reihenfolge unter Anwendung der genannten Penetrationstechniken perforiert, wobei pro Versuchsdurchgang jede Penetrationstechnik jeweils zweimal zur Anwendung kam (Abbildung 5). Die Reihenfolge der anzuwendenden Perforationstechnik wurde hierbei einer Randomisierungsliste entnommen, die zuvor generiert worden war.

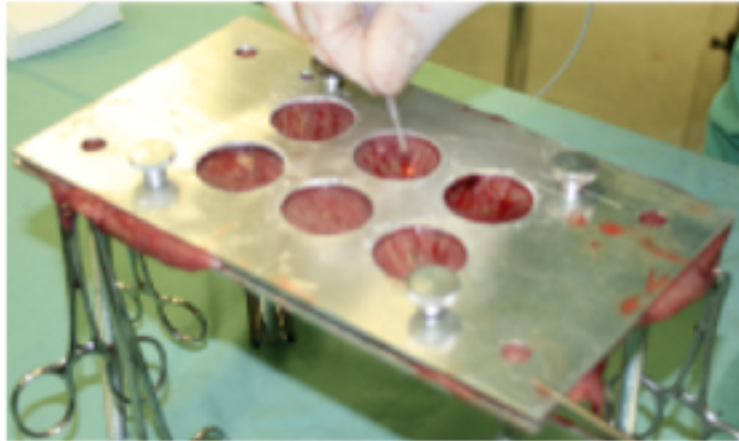


Abbildung 5: Ein Darmsegment fixiert zwischen den Aluminiumplatten. Die Darmschleimhaut wird mit dem Nadelmesser penetriert

Die Plattenapparatur wurde derart über dem Reagenzglashalter gestellt, dass die sechs exponierten Darmareale exakt über den Öffnungen der Reagenzgläser positioniert waren.

Mit einer sterilen Overholt-Klemme wurde jeweils ein steriler Kunststoffzylinder an seinem Stiel unter Wahrung steriler Kautelen senkrecht durch die Perforationsstelle in der Darmschleimhaut geschoben und auf der anderen Seite in einem Reagenzglas mit Anreicherungsmedium aufgefangen (Abbildung 6). Übermäßiges Hebeln und Drehen wurde hierbei vermieden und stattdessen eine möglichst lineare Penetration angestrebt, die dem endoskopischen Vorgehen nachempfunden wurde.



Abbildung 6: Ein Kunststoffzylinder im Anreicherungsmedium. Die Kunststoffzylinder wurden nach Penetration der Darmschleimhaut, in mit Anreicherungsmedium befüllten Reagenzgläser aufgefangen. Die Zuordnung der einzelnen Nährlösungen zu den Darmperforationen wurde unmittelbar dokumentiert und entsprach der Verteilung der Randomisierungsliste

Nachdem sechs Zylinder durch die Darmwand in die Nährlösung überführt worden waren, wurden die Reagenzgläser unmittelbar verschlossen und umgehend in einem Styroporbehälter mit Eiswasser bei 4°C aufbewahrt, bis die gesamten drei Versuchsreihen (drei Darmsegmente, stammend von einem Versuchstier) abgeschlossen war. Anschließend wurden die Zylinder im Anreicherungsmedium zur weiteren Auswertung in das Mikrobiologische Institut des Klinikums rechts der Isar gebracht. Die jeweiligen Penetrationen je Darmsegment wurden in einem Zeitraum von weniger als 15 min komplettiert, so dass bei alternierender Reihenfolge von einer weitestgehenden Standardisierung ausgegangen werden kann.

### 3.1.3 Mikrobiologische Auswertung

Im Mikrobiologischen Institut wurden die Reagenzgläser im Anschluss an jeden Versuch zeitgleich aus dem Eiswasser genommen und die Keime durch leichtes Schwenken gleichmäßig im Anreicherungsmedium verteilt. Nach Verteilung der Keime wurden aus jedem Reagenzglas 100 µl unverdünnte Bouillon auf eine Columbia Agarplatte mit 5% Schafsblut (Becton Dickinson, New Jersey, USA) pipettiert. Die Agarplatten wurden 20-24 Stunden in einem Bebrütungsraum bei Raumluft und 36° +/- 1° bebrütet. Danach wurden die koloniebildenden Einheiten quantifiziert und mit VITEK2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Frankreich) differenziert.

Das Vorgehen entspricht den klinischen Routinen des Instituts und wurde für alle Proben von der gleichen Person in verblindeter Weise durchgeführt.

Pro Versuchstag wurden 18 (3x6) Penetrationen vorgenommen, die sich in gleichen Anteilen auf die verschiedenen Techniken verteilen. Um vermeidbare Verzerrungen zu umgehen, wurde bei jeder Versuchsreihe (Platte) eine andere, zuvor randomisierte Reihenfolge in der Abfolge der Penetrationstechniken festgelegt. Wie im Ergebnisteil ersichtlich wurde hierbei eine gleichmäßige Verteilung erreicht.

### **3.2 Versuchsteil B (VT-B): Messung der Dichtigkeit**

Die potenzielle perinterventionelle Kontamination wurde aus der lokalen Abdichtung des Endoskops gegen die Darmwand abgeleitet. Die erzielte Dichtigkeit bei Anwendung unterschiedlicher Penetrationstechniken im Bereich des NOTES-Zuganges wurde wiederum indirekt über die Gaszufuhr erfasst, die bei Wahrung eines konstanten intraluminalen Druckes nötig war. Hierbei wurde angenommen, dass eine bessere Abdichtung der Darmwand um das Endoskop zu einer geringeren Gaszufuhr/ einem geringeren Druckverlust führen würde und dieses mit einem geringeren Kontaminationsrisiko korreliert, da weniger Keime neben dem Endoskop in die Abdominalhöhle gelangen können. In einem gasdichten Modell wurde hierfür der Darm mit einer der genannten Penetrationstechniken zunächst penetriert und sodann das Endoskopmodell in diesen Zugang eingeführt. Hiermit wurde die Situation des einliegenden Endoskops während der Intervention simuliert. Daraufhin wurde der Darm mit Gas insuffliert und ein definierter Druck über einen Zeitraum von vier Minuten aufrechterhalten. Gemessen wurde die Menge an Gas, die in diesem Zeitraum insuffliert wurde. Da das System ansonsten gasdicht war, entsprach die Menge an Gas, die über den Zeitraum insuffliert wurde, der lokalen Dichtigkeit bei Anwendung der jeweiligen Penetrationstechnik.

Selbst wenn Bakterien sich vorwiegend in Sekreten befinden, wurde in dieser Studie die Gasdichtigkeit anstelle der Flüssigkeitsdichtigkeit gemessen, da in der klinischen Praxis der Darm vor dem operativen Eingriff üblicherweise komplett entleert wird und zudem einzelne Tropfen nicht quantifiziert werden können.

Da die mögliche Undichtigkeit direkt vom aufgebauten endoluminalen Druck abhängt, ist diese Kenngröße ein entscheidender Parameter für die weiteren Messungen. Um klinisch übertragbare Werte zu generieren, war es daher erforderlich dem

aufgebauten endoluminalen Druck eine realistischen Größe zugrunde zu legen. Die Bestimmung dieses Druckniveaus soll daher zunächst erläutert werden.

Für laparoskopische Operationen wird in der Regel ein Druck von 14 mmHg verwendet, um einerseits eine ausreichende abdominale Distension zu erreichen, andererseits aber Komplikationen auf Grund eines zu hohen Druckes, wie beispielsweise ein intraabdominelles Kompartmentsyndrom oder Veränderungen des venösen Rückstromes mit Senkung der Vorlast und Erhöhungen der Nachlast, zu vermeiden (McGee, 2007). Bei NOTES-Eingriffen dürften ähnliche Richtwerte gelten, wobei tierexperimentelle Untersuchungen zeigen konnten, dass wohl auch geringere Drücke um 12 mmHg ausreichend sind, da die Ansprüche an die abdominale Distension geringer sind (von Delius, 2011). Für die angestrebte Messung musste jedoch vor allem der endoluminale Druck berücksichtigt werden, der aufgebaut wird, wenn das Endoskop zum Zugangsort geführt wird und der zum Zeitpunkt der Perforation im Darm herrscht. In der Literatur finden sich hierfür jedoch keine Bezugsgrößen, d.h. es ist derzeit nicht bekannt welche Drücke während einer Koloskopie oder Gastroskopie durch bedarfsorientierte Insufflation aufgebaut werden. Als Vorarbeit zum zweiten Versuchsteil, VT-B, wurde diese Bezugsgröße daher zunächst während Routinegastroskopien und -koloskopien erfasst.

Diese Untersuchungen umfassten jeweils 20 Patienten, die in der klinikeigenen Endoskopie eine Routinegastroskopie oder -koloskopie erhielten. Keiner der eingeschlossenen Patienten hatte hierbei relevante Voroperationen am Magen oder Darm, die durch mögliche Verwachsungen das Ergebnis verfälschen könnten. Für die Gastro- bzw. Koloskopien wurden handelsübliche Einkanal-Gastroskope und – Koloskope (CF-Q160L und GIF Q160, Olympus, Hamburg) benutzt. Für die Datenerhebung wurde eigens ein LabView-Programm programmiert (National Instruments, Austin, Texas), welches die vom Drucksensor gelieferten Werte umwandelte und kontinuierlich registrierte. Die Software lief in der entsprechenden Umgebung auf einem Windows®-basierten Notebook von Fujitsu Siemens (Siemens, Erlangen, Germany). Der endoluminale Druck wurde mittels eines Druckmessgerätes der Firma Greisinger (GMH 3156, Greisinger, Regenstauf) erfasst, an dem ein Drucksensor des gleichen Herstellers (GMSD 350 MRE, Greisinger, Regenstauf) angeschlossen war. Der Drucksensor wurde an einen steifen Perfusorschlauch angekoppelt (Braun, Melsungen) der in den Arbeitskanal des Endoskops eingebracht

werden konnte. Vor jeder Messung stellte eine Nulleichung ein vergleichbares Druckniveau für alle Messungen sicher.

Aus hygienischen Gründen wurden bei jeder Messung ein neuer Dreiwegehahn und Perfusorschlauch verwendet. Die Patienten wurden über das Vorgehen aufgeklärt und willigten schriftlich in die Messung ein. Die Aufarbeitung und Reinigung des Endoskops erfolgte nach klinischem Standard.

### **3.2.1 Versuchsdurchführung: intragastrale Druckmessung**

Entsprechend den internen Richtlinien der II. Medizinischen Klinik und der Chirurgischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar, waren alle Patienten vor der Untersuchung nüchtern. Zur Sedierung wurde nach Effekt alleinig Propofol® (1 % (10 mg/ml) B. Braun, Melsungen), bzw. Propofol® in Kombination mit 2,5 mg Midazolam® ((1 mg/ml) B. Braun, Melsungen) durch einen peripheren Venenzugang verabreicht. Eine ausreichende Sedationstiefe, insbesondere vor der jeweiligen Messung, wurde klinisch entsprechend den Standards sichergestellt.

Die Messungen des Druckniveaus im Magen wurden vorgenommen, wenn die Spitze des Gastroskops zentral im Magen platziert und der Magen vollständig insuffliert war. Vor Beginn der Messung wurde der Arbeitskanal mit 20 ml Raumluft durchlüftet um Flüssigkeitsrückstände zu beseitigen und das Messsystem sodann an das Messgerät angeschlossen. Das Messgerät war zuvor bei Raumluft genullt worden, bevor es in den Arbeitskanal eingebracht wurde. Anschließend wurde die Messung durchgeführt. Gemäß den eingestellten Parametern wurden die Daten im Sekundentakt erhoben. Zu dieser Zeit war der Magen standardmäßig mit Raumluft insuffliert; die Endoskopspitze wurde bewegt um eine Untersuchung zu imitieren, jedoch wurde auf Spülen und Saugen verzichtet um den Arbeitskanal ausschließlich mit Gas befüllt zu lassen und alleine für die Druckmessung zu nutzen. Ein Kontakt des Drucksystems mit der Magenwand wurde vermieden. Nach 30 Sekunden wurde die Messung gestoppt und die Gastroskopie gemäß der jeweiligen Indikation zu Ende geführt.

### **3.2.2 Versuchsdurchführung: intrazökale Druckmessung**

Auch für die Messungen im Rahmen einer Routinekoloskopie wurden die Patienten entsprechend den internen Richtlinien vorbereitet (Klinikum rechts der Isar, 2013). Zur Sedierung wurde wiederum Propofol® alleine oder in Kombination mit Midazolam® appliziert.



Für die intrakolonischen Messungen wurde das Koloskop im Zökum positioniert und der Darm erneut ausreichend insuffliert. Die genaue Messung erfolgte analog dem Vorgehen im Magen.

Die erfassten Werte der Untersuchungen wurden mit statistischen Methoden gemittelt und als Bezugsgröße für die folgende Dichtigkeitsmessungen zugrunde gelegt (siehe 4.2 Ergebnisse Versuchsteil B (VT-B)).

### **3.2.3 Versuchsdurchführung: Messung der Dichtigkeit**

Auch die Darmsegmente für die Messung im VT-B entstammen von Tieren, die im Rahmen von chirurgischen Übungen operiert wurden und anschließend euthanasiert wurden. Die Darmsegmente wurden hierfür zunächst unter fließendem und handwarmen Wasser gespült und gereinigt. Das eine Ende wurde luftdicht mit einer Ligatur abgebunden und in das andere Ende wurde ein Schlauch eines CO<sub>2</sub>-Insufflators (Electronic Laparoflator 26012, Karl Storz, Tuttlingen) eingeführt und mit einer Ligatur ebenfalls gasdicht fixiert. Die Gasdichtigkeit des Aufbaus wurde vor jeder Penetration durch eine Testinsufflation mit dem verbundenen Insufflator überprüft. Am distalen Ende des Darmsegmentes wurde die zu überprüfende Perforationstechnik, wie in Tabelle 8 beschrieben, durchgeführt und ein normierter Kunststoffstab (Außendurchmesser: 10 mm, Länge: 500 mm), der das Endoskop simulieren sollte, senkrecht zur Darmwand durch die Penetrationsstelle eingeführt. Der Kunststoffstab entsprach dabei im Material und im Durchmesser der in VT-A verwendeten Zylinder (Abbildung 7).

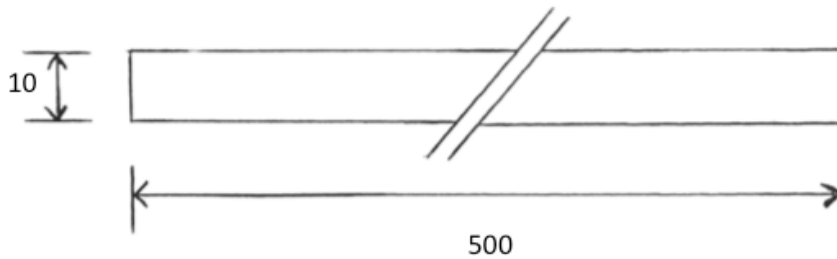


Abbildung 7: Konstruktionszeichnung des Kunststoffstabs mit Maßangaben in mm

Es wurden am Insufflator der zuvor ermittelte Zieldruck von 14 mmHg und eine Gaseinflussgeschwindigkeit von drei Liter pro Minute eingestellt. Als Gas wurde CO<sub>2</sub> verwendet. Sobald der festgelegte Zieldruck erreicht wurde, wurde die Anzeige für die insufflierte Gasmenge auf Null zurückgesetzt und sodann die insufflierte Gasmenge über exakt vier Minuten erfasst. Durch den laparoskopischen Insufflator wurde sichergestellt, dass über den Messzeitraum von vier Minuten der gewählte Druck aufrecht erhalten wurde, indem kontinuierlich Gas nachgeführt wurde, sobald ein relevanter Druckabfall stattfand. Das nachgeführte Gas entsprach in dem ansonsten luftdichten System der Gasmenge, die neben dem Kunststoffstab am Ort der Penetration entweichen konnte und wurde als Maß für die Dichtigkeit am Penetrationsort verwendet.

Nach Abschluss jeder Messung wurde der CO<sub>2</sub>-Insufflator ausgeschaltet, der Kunststoffstab entfernt und der Darm vor der letzten Perforationsstelle erneut mit einem Ligaturfaden luftdicht abgebunden. Es wurde am verbleibenden Darmsegment der Versuch mit einer anderen Perforationstechnik wiederholt. Um eine mögliche Verzerrung zu vermeiden, wurden die drei Penetrationstechniken in abwechselnder Reihenfolge angewendet.

Aufgrund des Versuchsaufbaus und der Messmethode kam es bei diesem Vorgehen zu einer kontinuierlichen Verkürzung des Darmes, die nach eigenem Ermessen jedoch keinen Einfluss auf das Ergebnis haben dürfte, da Dehnungseffekte des Darmes als vernachlässigbar angesehen wurden und eine Nullung der Gasmenge erst nach Erreichen des Zieldruckes erfolgte.

### 3.3 Statistik

Die deskriptive Analyse erfolgte unter Anwendung entsprechender Methoden unter Verwendung von SPSS-Statistics® für Windows (IBM Corporation, Armonk, New York). Die Grafiken wurden mit SPSS-Statistics® oder Excel® (Microsoft Deutschland, Unterschleißheim) erstellt.

Aufgrund der Größe der Daten erfolgte im VT-A eine logarithmische Datenkonversion. Für die statistische Analyse wurden Tests gewählt, die nicht an ein bestimmtes Verteilungsmuster gebunden sind und sich für kleine Stichproben eignen. Zunächst wurde das Gesamtkollektiv mit nichtparametrischen Tests, hierunter dem Kruskal-Wallis-Test, auf einen signifikanten Unterschied zwischen den koloniebildenden Einheiten, resultierend aus der Verwendung der drei untersuchten Penetrationstechniken, getestet. Anschließend erfolgte ein paarweiser Vergleich mit nichtparametrischen Tests, explizit dem Kolmogorov-Smirnov-Test und Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.

Hiernach wurde eine Korrektur nach Bonferroni durchgeführt um die Alphafehler-Kumulierung bei multiplen Paarvergleichen zu neutralisieren. Hiernach wurden multiple Paarvergleiche unter Berücksichtigung zunächst der einzelnen Platten und schließlich der einzelnen Versuchstiere, durchgeführt.

Im VT-B wurde untersucht, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den gemessenen Mengen entwichenem Gas, und somit der Dichtigkeit resultierend aus der Verwendung der drei untersuchten Penetrationstechniken, besteht. Hierfür wurde das Gesamtkollektiv mit nichtparametrischen Tests, hierunter dem Kruskal-Wallis-Test, getestet.

Anschließend erfolgten paarweise Vergleiche mit nichtparametrischen Tests, explizit dem Kolmogorov-Smirnov-Test und dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.

Unterschiede wurden als statistisch signifikant erachtet, wenn der p-Wert  $< 0,05$  war.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse Versuchsteil A (VT-A)

An den eingespannten Darmsegmenten wurden die drei Penetrationstechniken, NM, BD und CP, gemäß den Vorgaben der Randomisierungsliste vorgenommen. Pro Platte und Versuchsdurchgang wurde hierbei jede Penetrationstechnik zweimal angewendet. An einem Versuchsdurchgang (Platte 5.1) kam es jedoch zu einer Fehlfunktion des Nadelmessers, welche in einem zu großen Defekt für die Penetrationstechnik CP mündete, so dass entschieden wurde, bei der betroffenen Platte die Technik NM dreimal anzuwenden, und die Technik CP bei dem betroffenen Durchgang nur einmal einzusetzen. Um dennoch eine gleichmäßige Verteilung der Techniken zu erhalten, wurde bei der anschließenden Platte (Platte 5.2) die Technik NM auf eine Perforation reduziert und korrespondierend die Technik CP dreimal angewendet.

Insgesamt wurden jeweils drei Darmsegmente von sechs verschiedenen Versuchstieren für die Untersuchung genutzt. Bei sechs Penetrationen je Segment resultieren hieraus 108 Penetrationsversuche, die sich zu gleichen Teilen auf die verschiedenen Methoden verteilten. Jede der drei Techniken wurde somit 36-mal angewendet. Die statistische Auswertung der angewendeten Rangfolge für die einzelnen Penetrationstechniken erbrachte eine homogene Verteilung bei einem p-Wert von 0,911. Das heißt, dass die verschiedenen Techniken bezogen auf alle Versuche in vergleichbarer Rangfolge durchgeführt wurden.

Die bakterielle Kontamination der Zylinder wurde anschließend in oben beschriebener Technik analysiert, wobei sich in der Auswertung eine Streuung zwischen 0 bis 9100 koloniebildende Einheiten ergab (Tabelle 9). KBE wird zur Quantifizierung von Mikroorganismen verwendet. Wenn ein oder mehrere vermehrungsfähige Mikroorganismen bei der Kultivierung zur Bildung einer einzelnen Kolonie führen, zählt man diese als KBE.

Tabelle 9: Bakterielle Kontamination nach Anwendung der Penetrationstechniken NM, BD und CP gemessen in KBE

Versuchstier	Platte	KBE <sup>a</sup> nach NM <sup>b</sup>	KBE nach BD <sup>c</sup>	KBE nach CP <sup>d</sup>
1	1.1	800	110	1030
		1700	1140	200
	1.2	840 20	10 120	4000 3500
	1.3	40 190	50 0	7300 10
2	2.1	40	830	300
		50	850	280
	2.2	110 90	200 110	40 550
	2.3	160 640	1600 4170	8950 690
3	3.1	2840	1580	1530
		740	1150	530
	3.2	1210 1470	810 680	500 2450
	3.3	1300 940	3600 2310	2370 870
4	4.1	30	550	190
		60	90	80
	4.2	10 30	20 10	160 0
	4.3	40 430	90 40	110 200
5	5.1*	3200	4400	1100
		1000	9100	460
		3400	760	1700
	5.2*	430	5600	1500
	5.3	2200 1200	1900 2200	1600 4800
6	6.1	0	30	130
		120	10	30
	6.2	340 60	70 330	210 210
	6.3	1400 50	70 8000	100 1430

Die Bezeichnung der Platten stellt sich aus der Nummer des Versuchstieres und der Nummer der Platte zusammen

<sup>a)</sup> KBE = koloniebildende Einheiten

<sup>b)</sup> NM = Penetrationstechnik „Inzision mit dem Nadelmesser“

<sup>c)</sup> BD = Penetrationstechnik „Ballondilatation nach initialer Inzision mit dem Nadelmesser“

<sup>d)</sup> CP = Penetrationstechnik: „Chirurgisch präparativer Zugang nach initialer Inzision mit dem Nadelmesser“

\* Aufgrund einer Fehlfunktion des Nadelmessers wurde bei der Platte 5.1 die Technik NM dreimal und die Technik CP einmal angewendet. Bei der Platte 5.2 wurde die Technik NM auf eine Penetration reduziert und korrespondierend die Technik CP dreimal angewendet.

Für die statistische Auswertung erfolgte zunächst eine deskriptive Analyse der Daten, bei welcher der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median und die Varianz, sowie Minimum und Maximum für die KBE der drei Penetrationstechniken ermittelt wurden. Insgesamt wurde nach der Penetrationstechnik NM ein bakterielles Wachstum mit einem Median von 385 KBE festgestellt und einem Minimum von 0 KBE und Maximum von 3400 KBE, für die Technik BD im Median von 615 KBE und einem Minimum von 0 KBE und Maximum von 9100 KBE und für die Technik CP im Median von 515 KBE und einem Minimum von 0 KBE und Maximum von 8950 KBE (Tabelle 10). Die Penetrationstechnik NM zeigte somit den geringsten mittleren Kontaminationsgrad und die niedrigste Streuung der festgestellten Werte.

Tabelle 10: Deskriptive Analyse der Ergebnisse der bakteriellen Kontamination nach Anwendung der Penetrationstechniken NM, BD und CP (absolute KBE)

<b>Technik</b>	<b>n</b>	<b>MW</b>	<b>Median</b>	<b>SAW</b>	<b>Varianz</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
NM	36	755	385	935	873631	0	3400
BD	36	1461	615	2243	5032785	0	9100
CP	36	1364	515	2045	4182534	0	8950
<b>Gesamt</b>	<b>108</b>	<b>1193</b>	<b>480</b>	<b>1844</b>	<b>3398662</b>	<b>0</b>	<b>9100</b>

n: Anzahl Versuche, MW: Mittelwert, SAW: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum

Die Werte aus Tabelle 9 zeigen hierbei eine große Varianz zwischen den Tieren, was auf den unterschiedlichen Reinigungsgrad des gesamten entnommenen Darmsegmentes und auf tier-individuelle Parameter (Flora, nutritiver Status, Antibiotikaexposition) zurückzuführen ist. Daher wurde neben der globalen Analyse und den Auswertungen für jeden Versuch auch eine Betrachtung der tierbezogenen Ergebnisse vorgenommen, welche in Tabelle 11 aufgeführt ist. Nach dieser Auswertung erreichte jede Penetrationstechnik zweimal den niedrigsten Median (niedrigste Werte blau hinterlegt) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Bakterielle Kontamination pro Versuchstier nach Anwendung der Penetrationstechniken NM, BD und CP (absolute KBE)

V-Tier	n	P-Technik	MW	Median	SAW	Varianz	Min	Max
1	6	NM	598	495	652	425137	20	1700
1	6	BD	238	80	444	197577	0	1140
1	6	CP	2673	2265	2820	7952147	10	7300
2	6	NM	182	100	229	52297	40	640
2	6	BD	1293	840	1508	2275227	110	4170
2	6	CP	1802	425	3509	12315017	40	8950
3	6	NM	1417	1255	744	554027	740	2840
3	6	BD	1688	1365	1107	1226137	680	3600
3	6	CP	1375	1200	884	780870	500	2450
4	6	NM	100	35	162	26400	10	430
4	6	BD	133	65	207	42827	10	550
4	6	CP	123	135	76	5787	0	200
5	6	NM	1905	1700	1224	1498150	430	3400
5	6	BD	3993	3300	3062	9375467	760	9100
5	6	CP	1860	1550	1510	2280800	460	4800
6	6	NM	328	90	538	289857	0	1400
6	6	BD	1418	70	3226	10409937	10	8000
6	6	CP	352	170	533	283777	30	1430

V-Tier: Versuchstier, P-Technik: Penetrationstechnik

Bei der Auswertung der Daten wurde die Analyse erstens unter der Annahme der Unabhängigkeit der einzelnen Versuche, zweitens unter Berücksichtigung der Unterschiede der einzelnen Platten und drittens unter Berücksichtigung der Unterschiede der einzelnen Versuchstiere durchgeführt.

Aufgrund der Größe der Daten erfolgte zusätzlich eine logarithmische Datenkonversion.

Bei der Analyse des Gesamtkollektivs unter der Annahme der Unabhängigkeit jedoch ohne Berücksichtigung eines paarweisen Vergleichs (Gesamtkollektiv) zeigte der Kruskal-Wallis-Test, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Penetrationstechniken besteht ( $p = 0,372$ ) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Kruskal-Wallis-Test<sup>a</sup> zur Berechnung des globalen Unterschieds der eingesetzten Techniken

	<b>absKBE</b>	<b>lnKBE</b>
<b>Chi-Square</b>	1,979	1,979
<b>Df</b>	2	2
<b>Asymp. Sig.</b>	0,372	0,372

a: Gruppierende Variable: Penetrationstechniken

Zusätzlich wurde untersucht, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Penetrationstechniken besteht, wenn die Penetrationstechniken paarweise verglichen werden. Für die Beurteilung wurde zunächst die Penetrationstechnik NM mit BD, dann NM mit CP und schließlich BD mit CP verglichen.

Der Wilcoxon-Mann-Whitney Test zeigte im Vergleich zwischen NM und BD keine Signifikanz ( $p = 0,471$ ) (Tabelle 13), ebenso im Vergleich zwischen NM und CP ( $p = 0,145$ ) (Tabelle 14) und im Vergleich zwischen BD und CP ( $p = 0,573$ ) (Tabelle 15).

Tabelle 13: Wilcoxon-Mann-Whitney Test<sup>a</sup>, Technik NM und BD

	<b>absKBE</b>	<b>lnKBE</b>
<b>Mann-Whitney U</b>	584	584
<b>Wilcoxon W</b>	1250	1250
<b>Z</b>	-0,721	-0,721
<b>Asymp. Sig. (2-seitig)</b>	0,471	0,471

a: Gruppierende Variable: Penetrationstechniken

Tabelle 14: Wilcoxon-Mann-Whitney Test<sup>a</sup>, Technik NM und CP

	<b>absKBE</b>	<b>lnKBE</b>
<b>Mann-Whitney U</b>	518,5	518,5
<b>Wilcoxon W</b>	1184,5	1184,5
<b>Z</b>	-1,459	-1,459
<b>Asymp. Sig. (2-seitig)</b>	0,145	0,145

a: Gruppierende Variable: Penetrationstechniken



Tabelle 15: Wilcoxon-Mann-Whitney Test<sup>a</sup>, Technik BD und CP

	absKBE	InKBE
<b>Mann-Whitney U</b>	598	598
<b>Wilcoxon W</b>	1264	1264
<b>Z</b>	-0,563	-0,563
<b>Asymp. Sig. (2-seitig)</b>	0,573	0,573

a: Gruppierende Variable: Penetrationstechniken

Ein paarweiser Vergleich der Penetrationstechniken unter Berücksichtigung der Unterschiede der einzelnen Platten und nach einer Korrektur nach Bonferroni (gemischtes Modell) wurde zuletzt vorgenommen, um eine Auswertung unter Berücksichtigung der einzelnen Versuchsdurchführung vorzunehmen (Kumulation der separaten Analyse der einzelnen Tests). Die Auswertung ergab hierfür ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Penetrationstechniken NM und BD ( $p = 1,000$ ), NM und CP ( $p = 0,173$ ) sowie BD und CP ( $p = 0,913$ ) (Tabelle 16).

Tabelle 16: Paarweise Vergleiche<sup>b</sup> der Penetrationstechniken NM, BD und CP unter Berücksichtigung der Platten (gemischtes Modell)

(I) Technik	(J) Technik	Differenz der Mittelwerte (I-J)	SD	Freiheits- grade	p-Wert <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
						Unter- grenze	Ober- grenze
NM	BD	-0,302	0,336	88,119	1,000	-1,121	0,517
	CP	-0,649	0,338	88,456	0,173	-1,473	0,175
BD	NM	-0,302	0,336	88,119	1,000	-0,517	1,121
	CP	-0,347	0,336	88,119	0,913	-1,166	0,472
CP	NM	-0,649	0,338	88,456	0,173	-0,175	1,473
	BD	-0,347	0,336	88,119	0,913	-0,472	1,166

Basiert auf geschätzten Randmitteln

a. Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni

b. Abhängige Variable: InKBE

Weiter erfolgte der paarweise Vergleich der Penetrationstechniken unter Berücksichtigung der einzelnen Versuchstiere (Einfluss des unterschiedlichen Kontaminationsgrades und Reinigungsgrades der einzelnen Versuchstiere) ebenfalls nach einer Korrektur nach Bonferroni. Auch diese Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Penetrationstechniken NM und BD ( $p = 1,000$ ), NM und CP ( $p = 0,358$ ) sowie BD und CP ( $p = 1,000$ ) (Tabelle 17).

Tabelle 17: Paarweise Vergleiche<sup>b</sup> der Penetrationstechniken NM, BD und CP unter Berücksichtigung der Versuchstiere

(I) Technik	(J) Technik	Differenz der Mittelwerte (I-J)	SD	Freiheits- grade	p-Wert <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
						Unter- grenze	Ober- grenze
NM	BD	-0,275	0,379	100,000	1,000	-1,198	0,647
	CP	-0,595	0,379	100,000	0,358	-1,518	0,327
BD	NM	-0,275	0,379	100,000	1,000	-0,647	1,198
	CP	-0,320	0,379	100,000	1,000	-1,243	0,603
CP	NM	-0,595	0,379	100,000	0,358	-0,327	1,518
	BD	-0,320	0,379	100,000	1,000	-0,603	1,243

Basiert auf geschätzten Randmitteln

a. Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni

b. Abhängige Variable: lnKBE

Zusammenfassend ergab sich aus den verschiedenen Analysen, dass die bakterielle Kontamination des normierten Zylinders nach Anwendung der verschiedenen Penetrationstechniken keinen signifikanten Unterschied aufweist. Dennoch fällt bei der statistischen Analyse auf, dass die Penetrationstechnik NM tendenziell einen geringeren medianen Kontaminationsgrad, sowie eine geringerer Streuung der Daten aufweist (Abbildung 8).

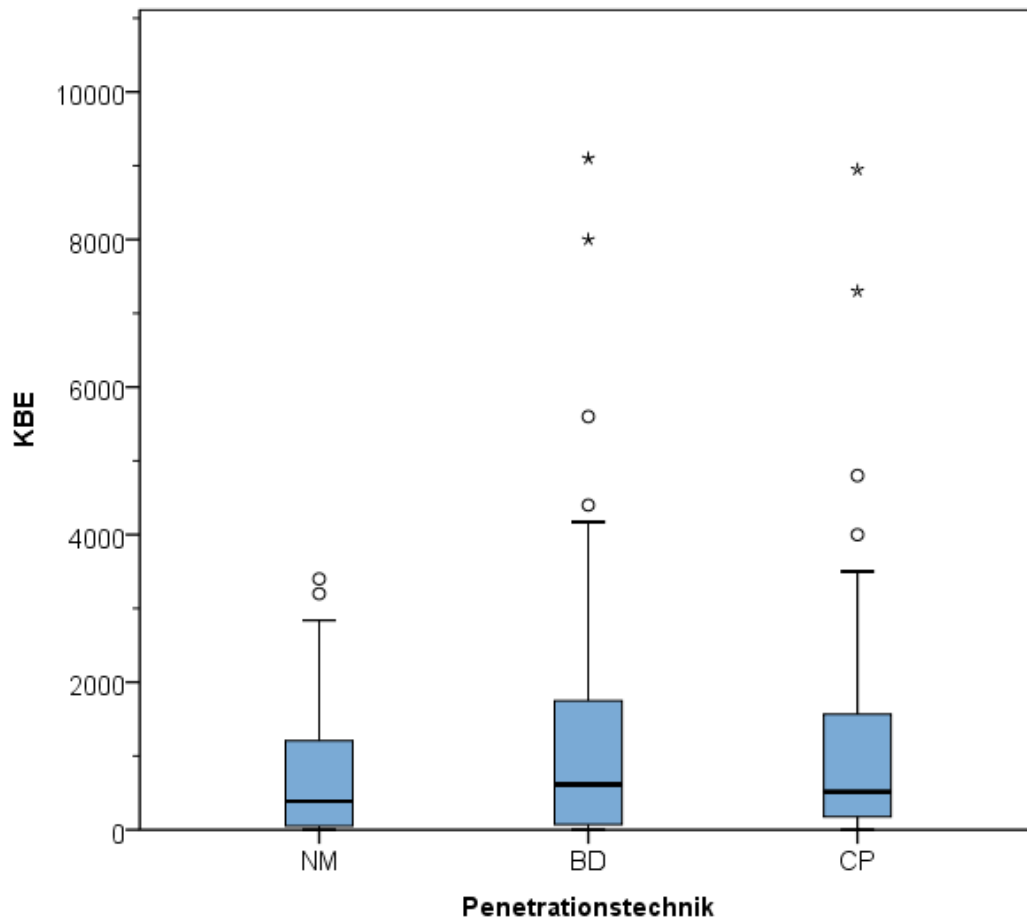


Abbildung 8: Die bakterielle Kontamination gemessen in KBE nach Anwendung der Penetrationstechniken NM, BD und CP

Unter Berücksichtigung der einzelnen Platten, sowie der Versuchstiere, wird ebenfalls eine höhere Konstanz der Daten nach Einsatz der Technik NM deutlich (Abbildung 9) (Abbildung 10).

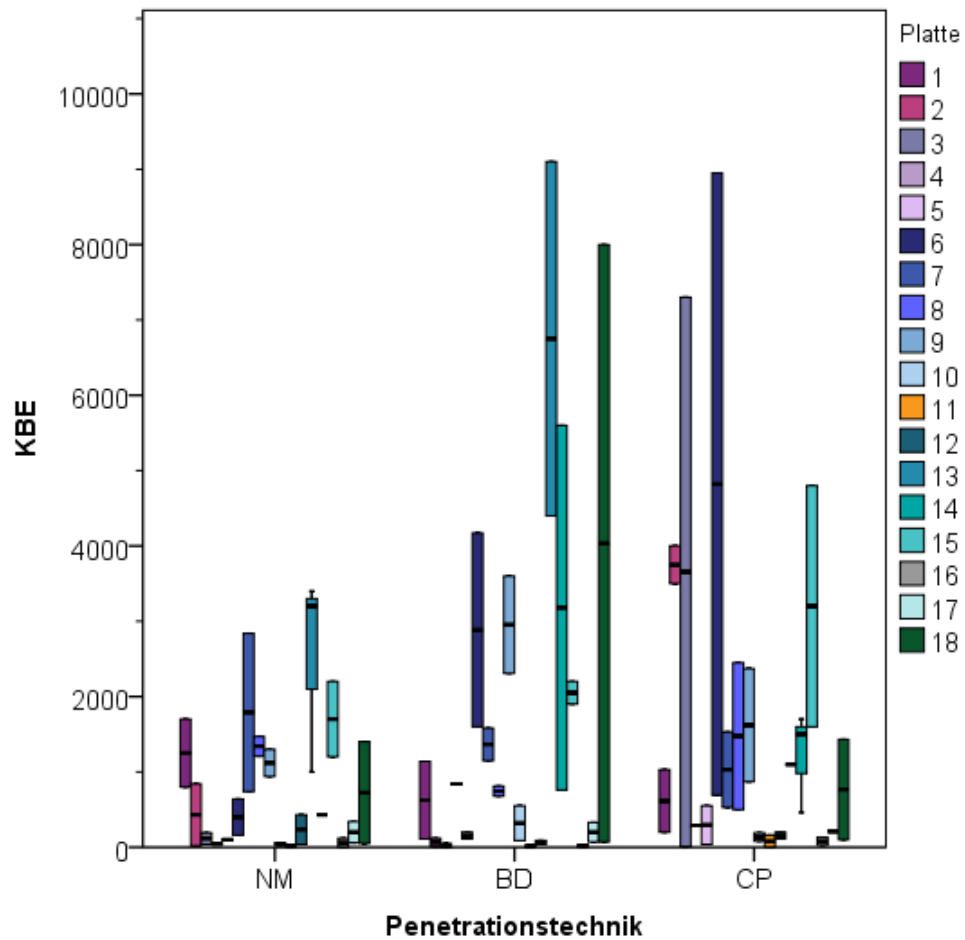


Abbildung 9: Die bakterielle Kontamination gemessen in KBE pro Versuchsreihe (Platte) nach Anwendung der Penetrationstechniken NM, BD und CP

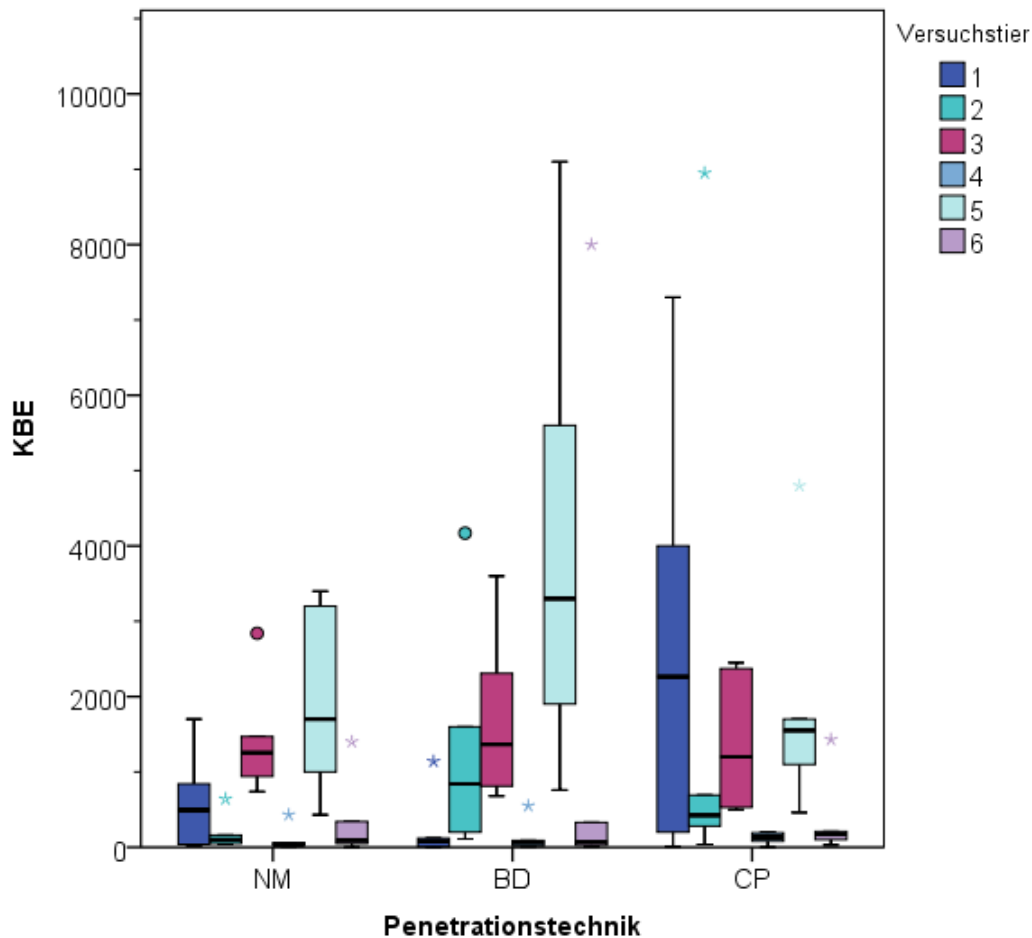


Abbildung 10: Die bakterielle Kontamination gemessen in KBE pro Versuchstier nach Anwendung der Penetrationstechniken NM, BD und CP

Trotz identischer Vorbereitung der Darmsegmente ergaben sich relevante Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchstagen. So konnte bei den Tieren vier und sechs durch das Spülen des Darmes eine hervorragende Keimreduktion erreicht werden. Bei den Versuchstieren vier und sechs zeigte sich nach den einzelnen Penetrationen ein geringeres Wachstum, mit einem Mittelwert jeweils von 119 KBE und 699 KBE, im Vergleich zu den übrigen Versuchstieren, wo sich ein Mittelwert von 1170 KBE (Versuchstier eins), 1092 KBE (Versuchstier zwei), 1493 KBE (Versuchstier drei) und 2586 KBE (Versuchstier fünf) zeigte. Die Effekte der unterschiedlichen Darmreinigungsqualität lässt sich in identischer Art und Weise auch für die einzelnen Techniken nachweisen, d.h. der Reinigungsgrad besitzt einen direkten Einfluss auf die Kontamination der eingesetzten Zylinder (Abbildung 11).

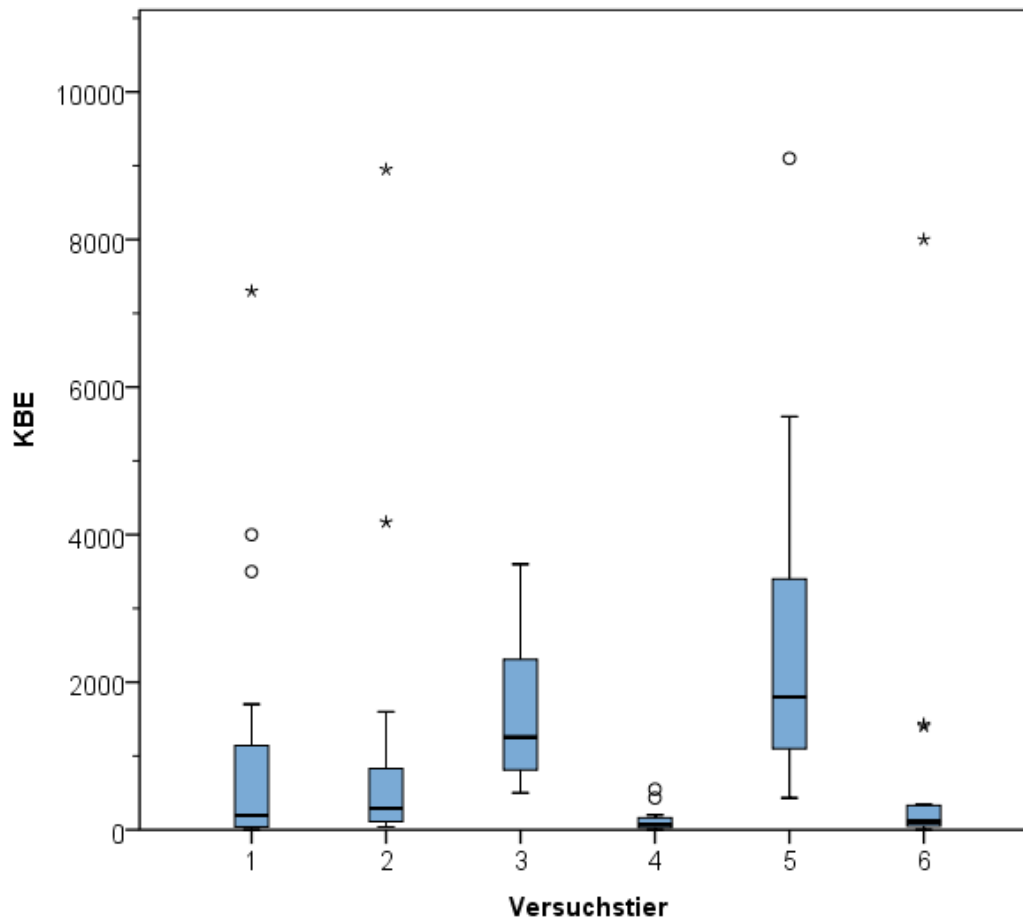


Abbildung 11: Der Kontaminationsgrad gemessen in KBE der einzelnen Versuchstiere unabhängig von den verschiedenen Penetrationstechniken

Bei der qualitativen Bestimmung der Bakterien wurden Corynebakterien, Enterokokken, Escherichia coli, Gemellabakterien, Mikrokokken, Neisserien, Paenibacilleae, Rothiabakterien, Staphylokokken und Streptokokken nachgewiesen (Tabelle 18).

Am häufigsten wurden neben Escherichia coli die Streptokokken der Spezies alactolyticus Bakterien gefunden. Beide Bakterien zählen zur normalen Darmflora von Schweinen (Vandamme, 1999). Dass hauptsächlich diese Bakterien bei der mikrobiologischen Auswertung isoliert wurden, lässt darauf schließen, dass die Proben nicht verunreinigt wurden.

Tabelle 18: Identifizierung und Häufigkeiten von Bakterienarten pro Versuchstier

Bakterienart	S <sup>a</sup> 1	S 2	S 3	S 4	S 5	S 6
Corynebacterium coyleae	0	0	0	0	33% (6/18)	0
Enterococcus faecalis	0	0	0	6% (1/18)	0	0
Enterococcus hirae	0	0	0	11% (2/18)	0	11% (2/18)
Escherichia coli	67% (12/18)	94% (17/18)	100% (18/18)	11% (2/18)	100% (18/18)	78% (14/18)
Gemella haemolysans	0	0	0	0	0	17% (3/18)
Micrococcus luteus	17% (3/18)	11% (2/18)	0	6% (1/18)	6% (1/18)	0
Neisseria macacae	22% (4/18)	6% (1/18)	0	0	0	17% (3/18)
Neisseria mucosa	0	0	22% (4/18)	0	0	0
Neisseria Spezies	11% (2/18)	0	0	0	0	0
Paenibacillus spezies	0	0	0	6% (1/18)	0	0
Rothia aerica	0	0	0	0	0	22% (4/18)
Rothia dentocariosa	0	0	22% (4/18)	0	0	0
Staphylococcus Capitis	0	0	0	6% (1/18)	0	0
Staphylococcus cohnii	0	0	22% (4/18)	0	0	0
Staphylococcus haemolyticus	0	0	0	6% (1/18)	0	0
Staphylococcus hominis	0	0	6% (1/18)	50% (9/18)	0	0
Staphylococcus xylosus	0	6% (1/18)	0	0	0	0
Streptococcus spezies	22% (4/18)	0	0	0	0	0
Streptococcus hyointestinalis	0	0	0	6% (1/18)	0	0
Streptococcus alactolyticus	6% (1/18)	94% (17/18)	100% (18/18)	67% (12/18)	100% (18/18)	83% (15/18)

a: S = Versuchstier

Die blau hinterlegten Zeilen markieren die Häufigkeit von Escherichia coli und Streptococcus alactolyticus, welche zur natürlichen Darmflora von Schweinen zählen.

#### 4.2 Ergebnisse Versuchsteil B (VT-B)

Im VT-B wurde die Dichtigkeit, die aufgrund der untersuchten Penetrationstechniken während der Interventionsphase am Zugang herrschte, untersucht. Um den

endoluminalen Druck, der für die Dichtigkeitsmessung eingestellt wurde, definieren zu können, wurde zuvor bei 20 Routinegastro- und -koloskopien der Druck, der während einer Endoskopie im Magen, bzw. im Darm herrscht, ermittelt. Bei diesen Messungen wurde der Druck jeweils über einen Zeitraum von 30 Sekunden sekundlich aufgenommen, während sich die Endoskopspitze unter definierten Bedingungen im Magen bzw. im Zökum befand. Die einzelnen Messwerte der Messungen wurden durch das LabView Programm in eine Excel-Datei exportiert (Excel®, Microsoft Deutschland, Unterschleißheim), welche eine entsprechende Analyse ermöglichte. Während der Messungen im Magen wurden Drücke zwischen 3,3 mmHg und 23,4 mmHg festgestellt. Die deskriptive Analyse der nicht-normalverteilten Daten nach Gastroskopie ergaben hierbei mediane Werte für die einzelnen Messungen (je Patient) zwischen 3,50 und 22,65 mmHg, die Varianzen streuten zwischen 0,01 und 21,86 mmHg (Tabelle 19; Abbildung 12).



Tabelle 19: Deskriptive Analyse der Druckmessungen bei 20 Gastroskopen (mmHg)

Patient	MW	Median	SAW	Varianz	Min	Max
1	17,88	17,60	1,13	1,28	16,50	19,80
2	7,13	7,10	0,38	0,14	6,50	7,80
3	11,64	11,50	0,87	0,76	10,00	13,90
4	7,53	7,45	0,57	0,33	6,70	9,00
5	7,47	5,80	4,68	21,86	5,30	21,80
6	22,36	22,65	0,89	0,79	20,60	23,40
7	10,18	10,30	0,39	0,15	9,50	10,70
8	6,88	6,90	0,11	0,01	6,70	7,00
9	13,60	13,65	0,65	0,42	12,30	15,30
10	8,81	8,80	0,16	0,03	8,50	9,00
11	13,28	13,60	3,07	9,40	3,30	21,60
12	3,48	3,50	0,11	0,01	3,30	3,60
13	11,59	11,60	0,26	0,07	11,00	12,00
14	6,19	6,25	0,31	0,09	5,50	6,60
15	8,59	8,60	0,30	0,09	8,10	9,20
16	12,75	12,65	0,60	0,36	11,80	14,00
17	13,60	13,50	1,11	1,22	12,30	16,80
18	7,81	7,65	0,45	0,20	7,20	8,70
19	6,48	6,50	0,12	0,02	6,30	6,70
20	8,49	8,20	2,25	5,07	6,30	11,80
<b>Gesamt</b>	<b>10,29</b>	<b>8,90</b>	<b>4,55</b>	<b>20,74</b>	<b>3,30</b>	<b>23,40</b>

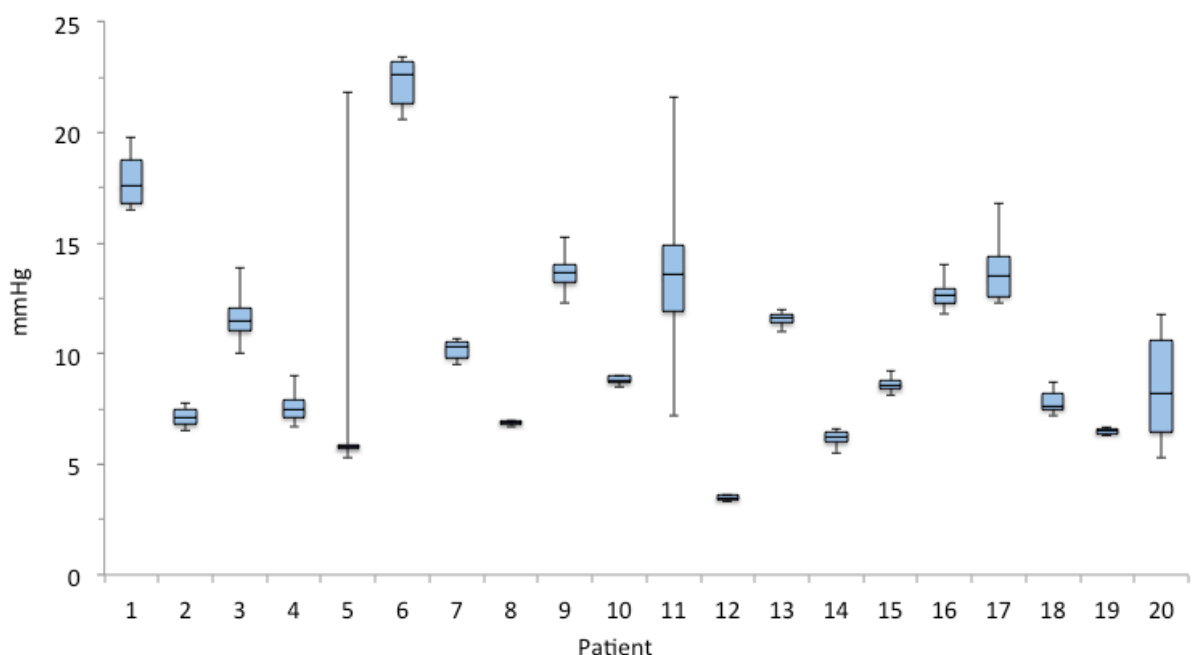


Abbildung 12: Druckmessungen, gemessen in mmHg, über 30 Sekunden bei 20 Gastroskopen

Eine Darstellung des zeitlichen Verlaufs zeigt, dass das Druckniveau bei der überwiegenden Anzahl an Patienten über dem Messzeitraum weitgehend konstant war und eine Varianz im Druckniveau von maximal +/- 4 mmHg aufwies. Bei den Patienten 5, 11, 17 und 20 hingegen zeigten sich größere Abweichungen im

Druckniveau und Ausreißer bis über 18 mmHg (Maximum-Minimum) (Patient 11) (Abbildung 13).

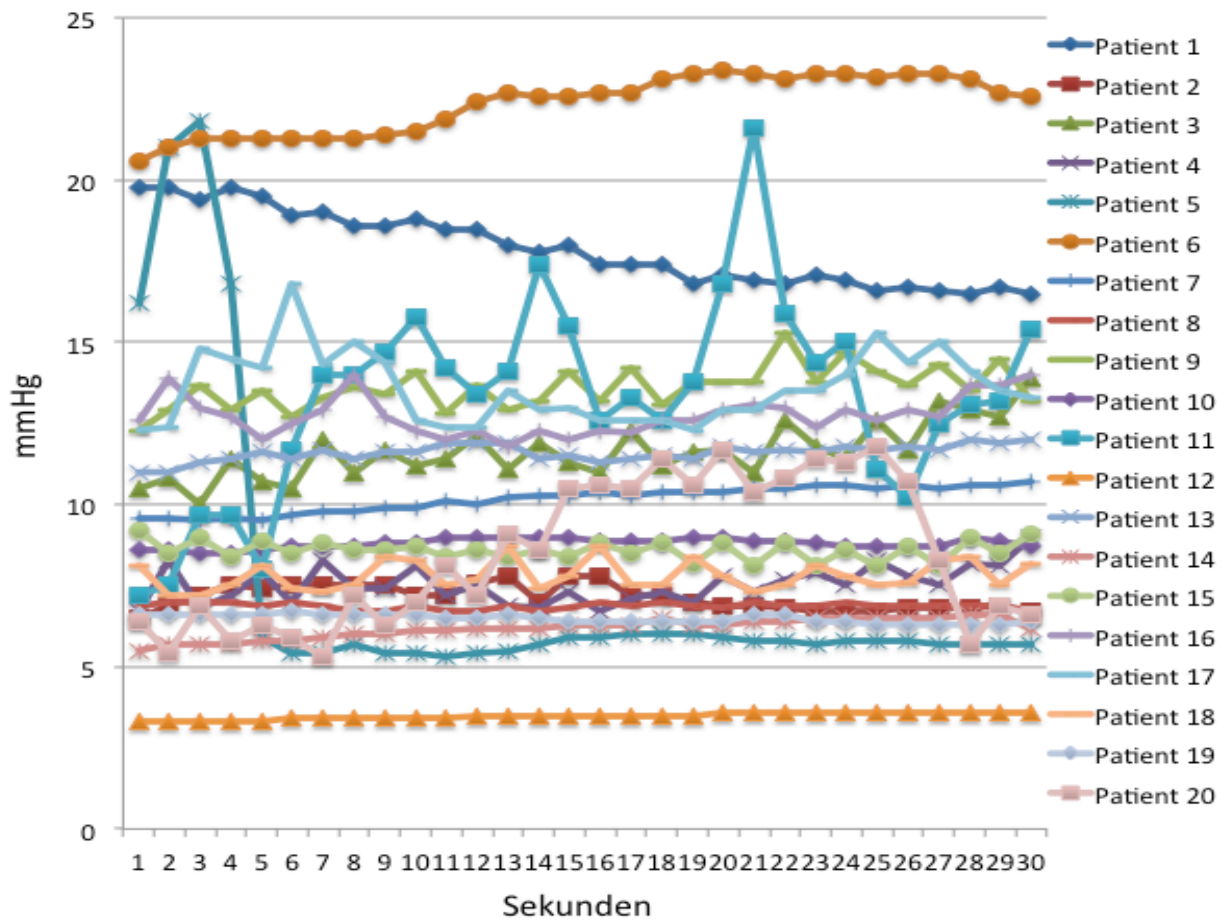


Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf (30 Sekunden) der Druckmessungen bei 20 Gastroskopien

Im Vergleich hierzu wurden während der Messungen im Zökum Drücke zwischen 0,06 mmHg und 22,8 mmHg festgestellt. Die deskriptive Analyse der nicht-normalverteilten Daten nach Koloskopie ergaben hierbei mediane Werte zwischen 1,20 und 12,00 mmHg bei einer Varianz zwischen 0,01 und 35,97 mmHg (Tabelle 20; Abbildung 14).

Die erfassten Druckwerte nach Koloskopie lagen somit deutlich unter den für den Magen gefundenen Werten.

Tabelle 20: Deskriptive Analyse der Druckmessungen bei 20 Koloskopien (mmHg)

Patient	MW	Median	SAW	Varianz	Min	Max
1	4,12	4,10	0,29	0,09	3,50	4,80
2	2,81	2,80	0,09	0,01	2,70	3,00
3	3,27	3,30	0,13	0,02	3,00	3,50
4	3,33	3,60	1,38	1,91	0,60	5,60
5	6,01	6,00	0,22	0,05	5,70	6,50
6	3,80	3,75	0,31	0,09	3,40	5,10
7	4,65	4,70	0,19	0,03	4,20	4,90
8	4,35	4,35	0,40	0,16	3,60	5,10
9	4,88	5,00	0,54	0,29	3,20	5,80
10	2,39	2,35	0,27	0,08	1,90	3,20
11	1,52	1,50	0,28	0,08	0,90	2,10
12	1,99	1,95	0,73	0,53	1,00	3,60
13	7,81	7,80	0,44	0,19	7,20	9,20
14	3,58	3,60	0,12	0,01	3,30	3,80
15	6,17	5,90	1,82	3,31	3,90	9,30
16	3,96	3,70	0,65	0,43	3,10	5,40
17	11,38	11,65	1,34	1,79	9,20	13,90
18	2,11	1,20	1,76	3,09	0,90	7,20
19	13,43	12,00	6,00	35,97	1,90	22,80
20	6,54	6,50	0,62	0,38	5,20	7,90
<b>Gesamt</b>	<b>4,91</b>	<b>4,00</b>	<b>3,35</b>	<b>11,21</b>	<b>0,06</b>	<b>22,80</b>

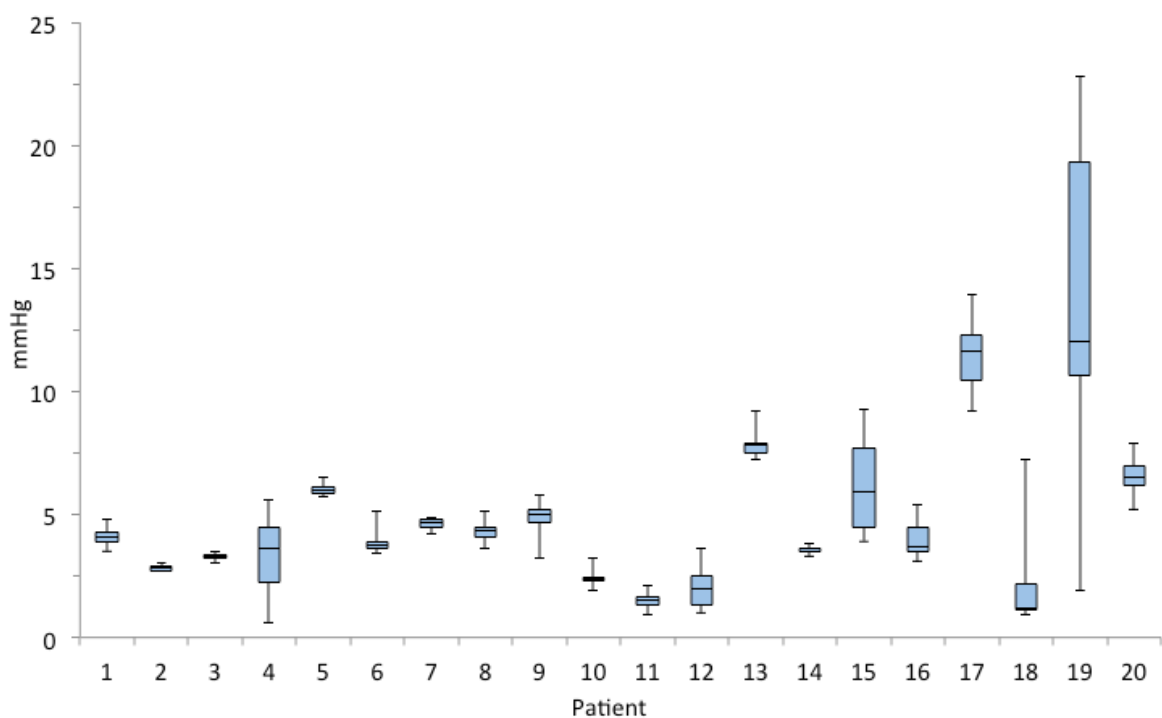


Abbildung 14: Druckmessungen, gemessen in mmHg, über 30 Sekunden bei 20 Koloskopien

Eine Darstellung des zeitlichen Verlaufs zeigt auch hier, dass das Druckniveau bei der überwiegenden Anzahl an Patienten über dem Messzeitraum weitgehend konstant war und eine Varianz im Druckniveau von maximal +/- 4 mmHg aufwies

(Maximum-Minimum). Bei den Patienten 4, 15, 18 und 19 hingegen zeigten sich größere Abweichungen im Druckniveau und Ausreißer bis über 20 mmHg (Patient 19) (Abbildung 15).

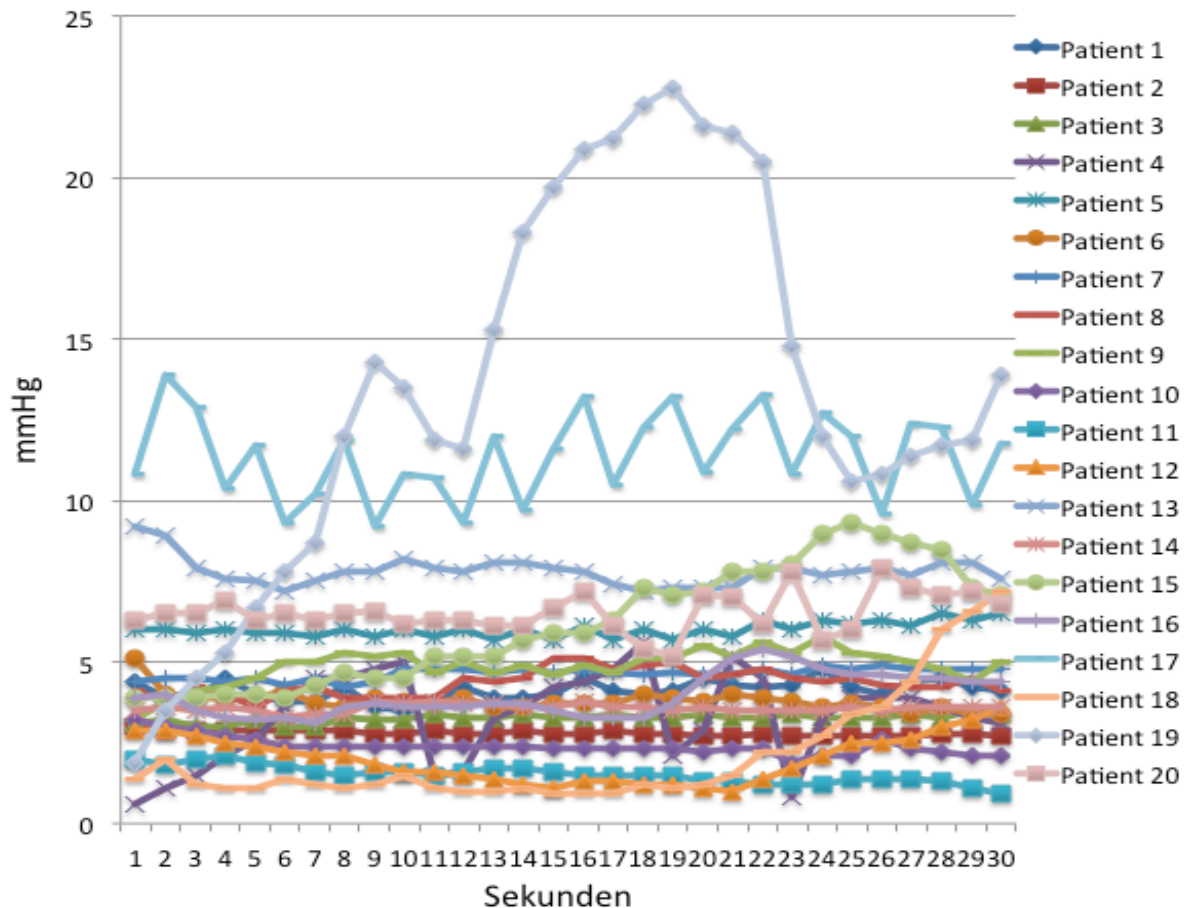


Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf (30 Sekunden) der Druckmessungen bei 20 Koloskopien

Demnach lagen die gemessenen medianen Druckwerte, die bei den untersuchten Gastro-, bzw. Koloskopie erfasst wurden statistisch (95% Konfidenzintervall) unter 14 mmHg. Auf den Ergebnissen der durchgeführten Druckmessungen während routinemäßiger Gastro- und Koloskopien basierend, wurde für die Dichtigkeitsmessungen im VT-B ein Referenzdruck von 14 mmHg zugrunde gelegt.

Da die Werte der Druckmessungen bei den Gastroskopien deutlich höher lagen als bei den Koloskopien und die weiteren Versuche am Darm stattfanden, wurde entschieden sich primär an den Ergebnissen der Druckmessung während einer Koloskopie zu orientieren, um möglichst realistische Bedingungen für die Versuche vorauszusetzen. Der Mittelwert der Druckmessungen bei den Koloskopien lag zwar deutlich unter 14 mmHg, für die Erfassung der Dichtigkeit ist eine Orientierung am

Maximalwert jedoch relevanter, um unter Versuchsbedingungen maximale Fehler und Ausreißer der Werte zu erfassen. Unter Anwendung des oben definierten endoluminalen Druckes wurde sodann die Dichtigkeit im Bereich der Penetrationsstelle nach transluminaler Manipulation und nach Anwendung der verschiedenen Penetrationstechniken gemessen.

Wie auch im VT-A wurden im VT-B die drei untersuchten Penetrationstechniken jeweils 36-mal angewendet, woraus 108 Einzelmessungen resultieren. Bei jeder Messung wurde die zugeführte Menge an CO<sub>2</sub> dokumentiert, die benötigt wurde, um einen endoluminalen Druck von 14 mmHg aufrecht zu erhalten. Hierbei wurden Werte zwischen 0,025 l CO<sub>2</sub>/min und > 3,0 l CO<sub>2</sub>/min gemessen (Tabelle 21).

Tabelle 21: Ergebnisse der Dichtigkeitsmessungen nach Anwendung der drei Penetrationstechniken NM, BD und CP. (Verlust von Liter CO<sub>2</sub>/min bei einliegendem Endoskopmodell)

Versuch	Versuchstier	NM	BD	CP
1	1	0,425	0,075	0,125
2	1	1,025	0,125	0,05
3	1	>3	0,075	>3
4	1	0,05	0,05	0,05
5	1	0,05	0,05	0,05
6	1	1,7	0,05	0,05
7	1	0,05	0,05	0,05
8	1	>3	0,05	0,05
9	1	0,025	0,05	0,05
10	1	0,8	0,05	0,025
11	2	0,05	0,125	0,05
12	2	0,05	0,05	0,05
13	2	>3	0,05	0,05
14	2	0,925	0,05	0,05
15	2	2,4	0,05	0,05
16	2	>3	0,05	0,05
17	2	0,05	0,125	0,05
18	2	0,05	0,05	0,05
19	2	0,05	0,05	0,05
20	2	>3	0,05	0,05
21	2	0,05	0,05	0,05
22	2	>3	0,05	0,05
23	3	>3	0,05	0,05
24	3	0,05	0,05	0,25
25	3	1,5	0,05	0,05
26	3	>3	0,925	0,05
27	3	0,05	0,05	0,05
28	3	0,275	>3	0,05
29	3	0,05	0,05	0,05
30	3	>3	0,05	0,05
31	3	>3	0,05	0,05
32	3	0,05	0,05	0,05
33	3	0,05	0,05	0,05
34	3	0,05	0,125	0,05
35	3	0,05	0,05	0,05
36	3	0,05	0,05	0,05

Der Wert „> 3,0 l CO<sub>2</sub>/min“ wurde in einigen Fällen erzielt, in denen die Penetrationsstelle in einem so großen Maße undicht war, dass es trotz maximaler Insufflation nicht möglich war den Druck von 14 mmHg aufzubauen und/oder

aufrecht zu erhalten. Für die folgende Auswertung wurde in diesen Fällen ein Wert von 3,0 l CO<sub>2</sub>/min verwendet. Die deskriptive Analyse der Dichtigkeitsmessung ergab für die Penetrationstechnik NM einen Median von 0,16 l CO<sub>2</sub>/min bei einer Varianz von 1,65 l CO<sub>2</sub>/min, das Minimum betrug 0,025 l CO<sub>2</sub>/min, das Maximum 3,00 l CO<sub>2</sub>/min. Für die Penetrationstechnik BD ergab die Analyse einen Median von 0,05 l CO<sub>2</sub>/min und eine Varianz von 0,25 l CO<sub>2</sub>/min, das Minimum betrug 0,05 l CO<sub>2</sub>/min, das Maximum 3,00 l CO<sub>2</sub>/min. Schließlich ergab die Analyse für die Penetrationstechnik CP einen Median von 0,05 l CO<sub>2</sub>/min und eine Varianz von 0,24 l CO<sub>2</sub>/min, das Minimum betrug 0,025 l CO<sub>2</sub>/min, das Maximum 3,00 l CO<sub>2</sub>/min (Tabelle 22).

Tabelle 22: Deskriptive Analyse der Dichtigkeit der Penetrationstechniken NM, BD und CP (l CO<sub>2</sub>/min)

<b>P-Technik</b>	<b>n</b>	<b>MW</b>	<b>Median</b>	<b>SAW</b>	<b>Varianz</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
NM	36	1,11	0,16	1,30	1,65	0,025	3,00
BD	36	0,17	0,05	0,51	0,25	0,050	3,00
CP	36	0,14	0,05	0,49	0,24	0,025	3,00

Um zu untersuchen, ob im Gesamtkollektiv ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Penetrationstechniken bestand, wurde das nicht-parametrische Verfahren Kruskal-Wallis-Test angewendet. Diese Analyse zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Penetrationstechniken im Gesamtkollektiv (jeweils  $p < 0,01$ ) (Tabelle 23).

Tabelle 23: Kruskal-Wallis-Test<sup>a</sup> Gesamtkollektiv Dichtigkeitsmessung

	<b>Undichtigkeit (l CO<sub>2</sub>/min)</b>
<b>Chi-Square</b>	17,972
<b>Df</b>	2
<b>Asymp. Sig.</b>	0,000

a: Gruppierende Variable: Penetrationstechniken

Anschließend wurde im paarweisen Vergleich untersucht, zwischen welchen Penetrationstechniken ein statistisch signifikanter Unterschied besteht.

Hierfür wurde zunächst die Penetrationstechnik NM mit BD, dann NM mit CP und schließlich BD mit CP verglichen. Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test ergab hierbei

eine signifikant höhere Undichtigkeit der Technik NM im Vergleich zur Technik BD ( $p = 0,004$ ) (Tabelle 24) und Technik CP ( $p < 0,01$ ) (Tabelle 25).

Tabelle 24: Wilcoxon-Mann-Whitney Test<sup>a</sup>, Technik NM und BP

	<b>Undichtigkeit (l CO<sub>2</sub>/min)</b>
<b>Mann-Whitney U</b>	426,500
<b>Wilcoxon W</b>	1092,500
<b>U</b>	-2,876
<b>Asymp. Sig. (2-seitig)</b>	0,004

a: Gruppierende Variable: Penetrationstechniken

Tabelle 25: Wilcoxon-Mann-Whitney Test<sup>a</sup>, Technik NM und CP

	<b>Undichtigkeit (l CO<sub>2</sub>/min)</b>
<b>Mann-Whitney U</b>	371,500
<b>Wilcoxon W</b>	1037,500
<b>U</b>	-3,773
<b>Asymp. Sig. (2-seitig)</b>	0,000

a: Gruppierende Variable: Penetrationstechniken

Im Vergleich der Techniken BD und CP ergab sich hingegen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,087$ ) (Tabelle 26).

Tabelle 26: Wilcoxon-Mann-Whitney Test<sup>a</sup>, Technik BD und CP

	<b>Undichtigkeit (l CO<sub>2</sub>/min)</b>
<b>Mann-Whitney U</b>	549,500
<b>Wilcoxon W</b>	1215,500
<b>U</b>	-1,710
<b>Asymp. Sig. (2-seitig)</b>	0,087

a: Gruppierende Variable: Penetrationstechniken

Insgesamt ergibt sich eine Unterlegenheit der Technik NM hinsichtlich der Abdichtung am Penetrationsort im Vergleich zu den beiden alternativen Penetrationstechniken CP und BD. Dieses ist auch in der Abbildung 16 ersichtlich.



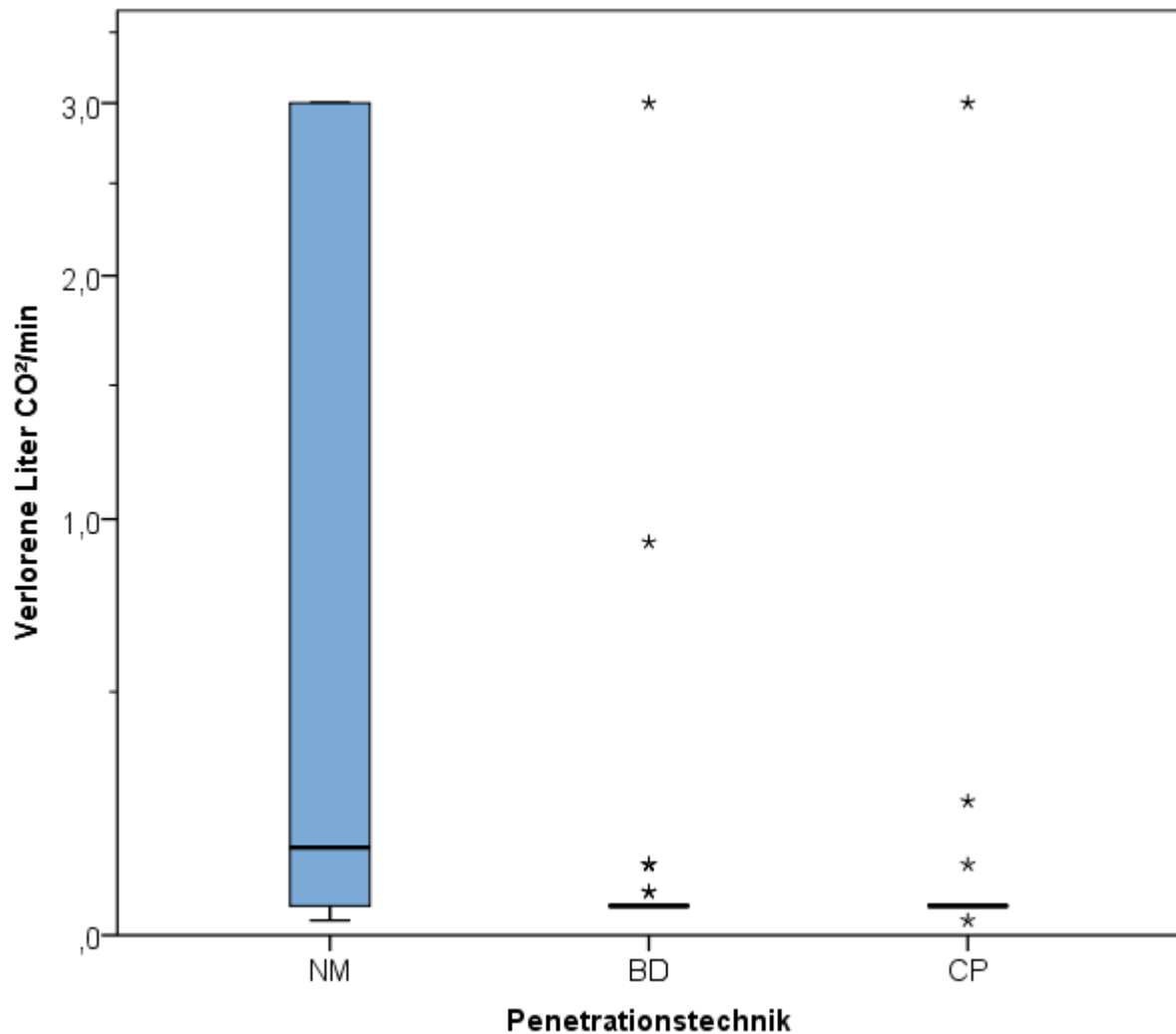


Abbildung 16: Die Dichtigkeit, gemessen in Liter CO<sub>2</sub>/min, nach Anwendung der Penetrationstechniken NM, BD und CP

Werden zudem die Messungen pro Versuchstier/Darmsegment betrachtet, fällt auf, dass die Penetrationstechnik NM bei allen drei Versuchstieren deutlich schlechter abgeschnitten hat, d.h. kein Ausreißer einer einzelnen Messung die Daten verfälscht, bzw. es kann ein Einfluss der Darmqualität auf die Messungen ausgeschlossen werden. Die Daten weisen somit eine gute Konkordanz auf. Die Messungen der einzelnen Darmsegmente (drei Versuchstiere) für NM im Vergleich zu den Techniken BD und CP sind unten aufgeführt (Abbildung 17).

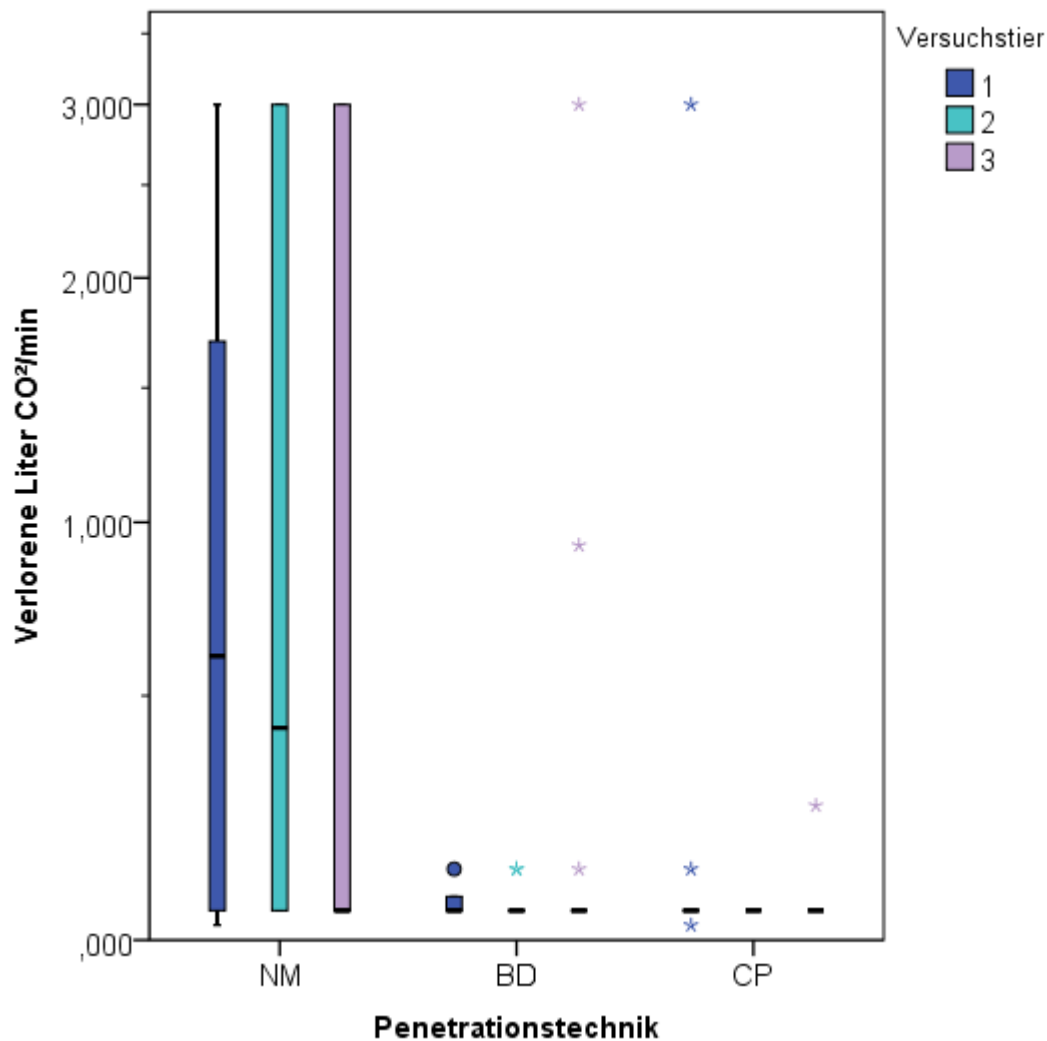


Abbildung 17: Die Dichtigkeit, gemessen in Liter CO<sub>2</sub>/min, pro Versuchstier nach Anwendung der Penetrationstechniken NM, BD und CP

Auch für den VT-B ergibt die statistische Analyse der Rangfolgen der angewendeten Techniken keinen statistischen Unterschied. Der Testwert beträgt  $p = 0,804$ . Hieraus kann abgeleitet werden, dass die alternierende Anwendung der Techniken während der Versuchsdurchgänge eine statistische Bevorteilung einer Technik vermeiden konnte (z.B. bessere Dichtigkeitswerte am Anfang des Testzykluses).

## 5 Diskussion

### 5.1 NOTES – der neue Standard in der Trauma-Minimierung?

Als Kalloo 2004 erstmals die Möglichkeit erkannte, abdominale Eingriffe nicht wie bislang durch die Bauchdecke, sondern unter Nutzung natürlicher Körperöffnungen durchführen zu können, war die Begeisterung in der medizinischen Gesellschaft zunächst groß. Man erkannte, dass durch den Verzicht auf abdominale Inzisionen das Zugangstrauma weiter reduziert werden könne und sich damit eine chirurgische Alternative zu den sich rasch ausbreitenden interventionellen Verfahren bieten könnte. NOTES wäre damit als logische Konsequenz der voranschreitenden Trauma-Minimierung in der Chirurgie anzusehen. Trotz des zu erwartenden Enthusiasmus vergaß man dabei aber nicht die Risiken, die durch die Nutzung natürlicher Zugangswege resultierten. Vielmehr stand der neuen Methode von verschiedenen Seiten eine ebenso starke Skepsis gegenüber (Buess, 2007a). Im Bemühen um eine verantwortungsbewusste Einführung von NOTES trafen sich daher betroffene Fachgesellschaften und diskutierten die Möglichkeit, NOTES als eigenständige Technik in die klinische Versorgung zu integrieren.

Als wohl bedeutendstes Ergebnis dieser Diskussionen wurde das sogenannte „White Paper“ verfasst (Rattner, 2006). Dieses definiert dezidiert die entscheidenden Probleme, welche Hindernisse für die klinische Anwendung von NOTES darstellen und forderte, dass diese zunächst experimentell untersucht werden müssen, bevor NOTES an Menschen eingesetzt werden dürfte (Tabelle 27).

Tabelle 27: Herausforderungen von NOTES

<b>Herausforderungen</b>
Zugang zur Abdominalhöhle
Verschluss des Zuganges nach dem Eingriff
Prävention von Infektionen
Entwicklung von Naht und Anastomosentechniken
Räumliche Orientierung
Entwicklung einer multitasking Plattform um Eingriffe durchzuführen
Management von intraoperativen Blutungen und andere Komplikationen
Physiologische unerwünschte Ereignisse und Kompressionssyndrom
Training von Ärzten

Quelle: (Rattner, 2006)

Neben möglichen Indikationen und geeigneten Operationstechniken wurde in den folgenden Jahren vor allem das Problem des sicheren Zuganges zur Abdominalhöhle und des suffizienten Verschlusses desselben bearbeitet und Lösungen bereitgestellt. Das zentrale Problem von NOTES, nämlich die iatrogene Kontamination der quasi sterilen Abdominalhöhle bei Nutzung eines kontaminierten Zugangsweges (Magen, Kolon, Vagina), wurde vergleichsweise stiefmütterlich behandelt. Zwar wurde das Infektionsrisiko auf den jeweiligen Fachkongressen intensiv thematisiert (Fuchs, 2013b), es finden sich aber nur eine begrenzte Anzahl diesbezüglicher Untersuchungen und eine mehr oder weniger mangelhafte wissenschaftliche Aufarbeitung. Die praktische Lösung für das Problem bestand vielmehr in der weitgehenden Vermeidung übermäßig kontaminierter Körperöffnungen (vor allem des Anus) und die Zuwendung hin zu nur gering kontaminierten und einfach zu kontrollierenden Körperöffnungen, das heißt konkret die nahezu ausschließliche Nutzung der Vagina. Inzwischen wurde für diesen Zugangsweg anhand einer relevanten Anzahl durchgeführter Operationen und dokumentierten niedrigen Komplikationsraten die Durchführbarkeit von NOTES-Operationen bestätigt (Arezzo, 2013; Fuchs, 2013b) und die prinzipielle Sicherheit belegt.

Durch die Beschränkung auf den transvaginalen Zugang würde sich die neue Technik aber auf den alleinigen Einsatz beim weiblichen Geschlecht reduzieren. Entsprechend könnte das Potenzial von NOTES hiermit nur ansatzweise erschlossen werden. So werden heute vor allem transvaginale Gallenblasenentfernungen vorgenommen, bei denen die Gallenblase über das hintere Scheidengewölbe entfernt wird ohne sichtbare Narben zu hinterlassen (van den Boezem, 2014). In mehreren Studien wurde das konventionelle laparoskopische Verfahren mit der Cholezystektomie über den transvaginalen Zugang verglichen. Die Studien weisen darauf hin, dass der transvaginale Zugang sicher und effektiv ist (Hensel, 2011; Noguera, 2012; Santos, 2012; Solomon, 2012; Bulian, 2013b). Eine Meta-Analyse von Xu et al. zeigte zudem, dass die Operationsdauer signifikant länger beim transvaginalen Vorgehen ist, dieses jedoch abhängig von der Wahl des Endoskops (u.a. starr oder flexibel) und von der Erfahrung des Operateurs sein könnte. Die Analyse zeigte außerdem, dass die Schmerzen am ersten postoperativen Tag, sowie der Bedarf an Analgetika und die Dauer des stationären Aufenthalts signifikant geringer nach einem transvaginalen Vorgehen sind, verglichen mit der laparoskopischen Cholezystektomie (Xu, 2015). Bulian et al. befragten Patientinnen, denen entweder die Gallenblase über den transvaginalen Zugang entfernt wurde oder standardmäßig laparoskopisch, zwei Jahre postoperativ. Bezüglich des Sexuallebens und der postoperativen Schmerzen gaben die Patientinnen beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede an, allerdings fühlten sich die Patientinnen nach einer transvaginalen Cholezystektomie signifikant weniger beeinträchtigt und waren mit dem kosmetischen Ergebnis zufriedener (Bulian, 2013a). Unter Berücksichtigung aller relevanten Publikationen kann gefolgert werden, dass die Ergebnisse einer transvaginalen Cholezystektomie entweder signifikant besser oder in der Regel gleichwertig zum laparoskopischen Vorgehen sind. Einzig bei der Operationsdauer schnitt die transvaginale Cholezystektomie schlechter ab. Potenzielle Vorteile wurden im Einzelnen für folgende Aspekte festgestellt: intra- und postoperativen Komplikationen, postoperativen Schmerzen, Analgetikabedarf, Lebensqualität, Dauer des stationären Aufenthaltes, Dauer zwischen der Operation und der Rückkehr an den Arbeitsplatz, sowie Kosten (Kilian, 2011; Niu, 2011; Zornig, 2011; Borchert, 2012; Noguera, 2012; Santos, 2012; Solomon, 2012; Bulian, 2013b). Ein signifikanter Einfluss auf die Sexualfunktion konnte nicht festgestellt werden.

Die Unterschiede sind jedoch marginal und bislang nur in wenigen spezialisierten Zentren umsetzbar. Aufgrund dieser und vieler anderen Punkte ist die laparoskopische Cholezystektomie daher weiterhin der Goldstandard für die Entfernung der Gallenblase (Zornig, 2011; van den Boezem, 2014). Möglicherweise ist die Cholezystektomie aber auch nicht die ideale Anwendung für NOTES-Eingriffe, insbesondere, da sie bereits ein Höchstmaß an Traumareduktion aufweist. Die betreffenden Arbeitsgruppen sind daher bemüht mögliche Indikationen zu identifizieren, die einen tatsächlichen Vorteil gegenüber den bislang verfügbaren Techniken erwarten lassen.

In dieser Hinsicht scheinen zwei Bereiche besonders attraktiv. Zum einen gilt dies für die perorale endoskopische Myotomie (POEM), welche bereits in mehreren Zentren weltweit eingesetzt wird, für die sich allerdings nur ein kleines Patientengut erschließt (Achalasie) (Ujiki, 2013; Chan, 2016). Zum anderen findet NOTES in der kolorektalen Chirurgie zunehmend Anwendung, explizit bei der Therapie der Sigmadivertikulitis und beim Rektumkarzinom (Sylla, 2010; Leroy, 2012; de Lacy, 2013; Fuchs, 2013a). Transkolische Operationen werden hierbei meist unter Einsatz eines TEM-Trokars durchgeführt (Makris, 2012) und konnten im Einsatz am Menschen bereits gewisse Vorteile belegen, die vor allem aus dem Verzicht der Bergeinzision resultieren (Hisada, 2014; Fernandez-Hevia, 2015), wenn die Bergung des Präparates über eine natürliche Körperöffnung erfolgt, genannt NOSE (Natural Orifice Specimen Extraction) (Wolthuis, 2015).

Damit kann zumindest zum jetzigen Zeitpunkt gefolgert werden, dass NOTES nicht den neuen Standard in der Trauma-Minimierung darstellt. Deswegen ist die Technik aber auch nicht minder attraktiv zumal viele Probleme, vor allem im Bereich dedizierter Instrumentierung, noch nicht gelöst sind. Gerade in der kolorektalen Chirurgie kann durch NOTES ein wesentlicher Beitrag zur Trauma-Minimierung erbracht werden. Neben dem Verzicht der Bergeinzision, können größere Trokare/Ports, die für den Einsatz von Staplern und großen Instrumenten bisher notwendig sind, bei konsequentem Einsatz der NOTES-Technik vollständig vermieden werden. Neben der angeführten Trauma-Minimierung, könnte der transanale Zugang auch aufgrund der unmittelbaren Lokalisation am Zielorgan Vorteile bieten. Dies wird derzeit vor allem für die transanale TME diskutiert, für welche eine bessere operative Kontrolle des distalen Abschnittes des Rektums postuliert wird. Vergleichende Studien stehen jedoch noch aus. Bei adipösen

Patienten, sowie Patienten mit einem engen kleinen Becken ist dieser Vorteil jedoch offensichtlich (Atallah, 2015).

Durch den Indikationswechsel hin zu transkolischen und transösophagealen Interventionen rückt das Problem der Kontamination nun wieder zunehmend in den Fokus. So stellt sich vor allem der transkolische Zugang infektiologisch weiterhin als äußerst unattraktiv dar (Bergman, 2008). Hierbei muss angemerkt werden, dass man dieses Risiko in Verbindung mit einer Kolonresektion relativieren muss, da bei einer Kolonresektion ohnehin die Darmintegrität verletzt wird und eine Kontamination zwangsläufig, auch bei einem Nicht-NOTES-Eingriff, resultiert hätte. Auch das Risiko einer sekundären Kontamination der Abdominalhöhle, aufgrund eines insuffizienten Verschlusses, relativiert sich insofern, dass der Penetrationsort in das Resektat inkorporiert und dadurch reseziert werden kann. Somit verbleibt das alleinige Risiko der Darmanastomose, welches ohnehin getragen werden muss. Damit reduzieren sich die Quellen einer potenziellen NOTES-assoziierten Kontamination analog der Arbeit von Kantsevoy auf die periinterventionelle Kontamination, explizit auf die Kontamination bei der initialen Penetration und während der Intervention. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit auf diese zwei Infektionsquellen fokussiert und der Einfluss unterschiedlicher Penetrationstechniken auf die bakterielle Kontamination während der initialen Penetration (VT-A) und während des NOTES-Eingriffes (VT-B) unabhängig voneinander bearbeitet und untersucht.

## **5.2 Das Problem der Kontaminationserfassung bei NOTES**

Die Erfassung der Kontamination während eines NOTES-Eingriffes, bzw. während spezifischer Phasen der Intervention per se, ist nicht trivial und unterliegt zahlreichen Einflussfaktoren. Die Erarbeitung einer geeigneten Methodik kann somit als eine grundlegende Voraussetzung für die vorliegende Arbeit angesehen werden. In der Literatur und in bisherigen tierexperimentellen Studien wird in der Regel die Keimzahl durch intraabdominale Abstrichentnahme (Azadani, 2012) oder mittels intraabdominaler Spülung (Zheng, 2011) bestimmt. Dieses Vorgehen ermöglicht somit nur die Beurteilung der insgesamt resultierenden Kontamination, das heißt das Endprodukt aller stattgefundenen Kontaminationen, ohne die einzelnen Phasen von Kantsevoy zu berücksichtigen. Subklinische Infektionen, bzw. Kontaminationen, die durch den Organismus erfolgreich abgewehrt wurden, entgehen zudem einer derartigen Analyse. Wollte man mit den genannten Vorgehensweisen die

Kontamination verschiedener Penetrationstechniken vergleichen, müsste zudem eine vergleichsweise große, ethisch schwer zu rechtfertigende Anzahl an Tieren untersucht werden, um verlässliche und statistisch belastbare Ergebnisse zu erhalten. Außerdem unterliegt die peritoneale Abstrichentnahme gewissen Streuungen (idealer Ort der Probenentnahme) und es kann bei der Eröffnung des Abdomens zu akzidentellen Kontaminationen kommen, die unabhängig von der gewählten Penetrationstechnik sind und das Ergebnis verfälschen. In gleicher Weise verbietet sich der Goldstandard der Kontaminationserfassung durch einen Überlebensversuch, bei dem klinisch relevante Kontaminationen nach Ablauf einer definierten Beobachtungszeit erfasst würden. Neben den genannten Nachteilen für die unmittelbare Abstrichentnahme, wäre dieses Vorgehen wohl auch nicht sensitiv genug, um die zu erwartenden Unterschiede zu erfassen. Weiterhin ist eine erstrebte Standardisierung zwischen den untersuchten Tieren, respektive die Vorbereitung des Darmes und die Sicherstellung einer vergleichbaren Keimbesiedelung im Darm, nicht zu realisieren. Die selektive Erfassung der Kontamination ist aus diesen Gründen durchaus komplex und anspruchsvoll. Es empfiehlt sich daher, das zu bearbeitende Problem konkret zu adressieren und die relevanten Bereiche einzeln zu bearbeiten. Hierbei stellt die Keimverschleppung an der Endoskopspitze während der initialen Penetration den zentralen Fokus dieser Studie dar. Man könnte hierfür überlegen den Darm an mehreren Stellen und unter Einsatz der beschriebenen Penetrationstechniken zu perforieren und die Keimbelastung jeweils an der Spitze des Endoskops zu erfassen. Aufgrund der unterschiedlichen Höhen der Penetration wären jedoch unterschiedlich lange Vorlaufstrecken im kontaminierten Organ zu berücksichtigen, welche wiederum einen relevanten Einfluss auf die Kontamination gehabt hätten. Darüber hinaus würde dieses Vorgehen eine relevante Anzahl an vergleichbaren, sterilen Endoskopen voraussetzen (mindestens drei), da für jede Penetration ein gereinigtes, „neues“ Endoskop benötigt würde. Weiter müsste gewährleistet sein, dass die Spitze des Endoskops unmittelbar nach der Penetration freiliegt, um den Abstrich so entnehmen zu können, und dass weder die Endoskopspitze, noch der Abstrichtupfer andere Teile des Darmes oder andere Organe berühren. Auch müsste sichergestellt werden, dass bei den verschiedenen Versuchen der Abstrich vom selben Flächenmaß des Endoskops genommen wird, um diesbezügliche Fehler auszuschließen. Aus den genannten Gründen konnte für



die Untersuchung nicht auf bewährte Verfahren zurückgegriffen werden und stattdessen wurden neue Methoden erarbeitet.

Das Ziel war somit, die Kontamination während der Phase der Penetration (VT-A) und der Intervention (VT-B) möglichst genau zu erfassen und dafür eine normierte Methode zu entwickeln, welche die Ergebnisse reproduzierbar und zwischen den verschiedenen Techniken vergleichbar macht. Gleichzeitig sollte mit dieser Methode eine ausreichende Probenanzahl erreicht werden, um eine valide Aussage treffen zu können. Hierfür mussten folgende Voraussetzungen erfüllt werden:

1. Identischer Probenkörper (Endoskop) für alle Versuche
2. Identische Voraussetzungen für die Penetration für unterschiedliche Penetrationstechniken
3. Identische Verarbeitung der Kontaminationsproben unter Berücksichtigung der Zeitspanne zwischen Penetration und Probenauswertung (kurze Generationsdauer intestinaler Keime)
4. Normierung möglicher Einflussfaktoren zwischen den Penetrationstechniken

Alle geforderten Voraussetzungen konnten durch die eingesetzte Methode in VT-A eingehalten werden. Um sicherzustellen, dass der Darm für die Bestimmung der Keimzahl optimal freiliegt, und um für jede Penetrationstechnik identische Voraussetzungen zu gewährleisten, wurde eigens eine Apparatur aus desinfizierbarem Aluminium hergestellt, in die die Darmsegmente in vorgegebener Weise eingespannt werden konnten. So wurde sichergestellt, dass bei jedem Versuch die Darmschleimhaut im Hinblick auf die Wandspannung und die exponierte Fläche gleichermaßen beschaffen war. Durch die Möglichkeit, sechs Penetrationsversuche an einem Darmsegment vorzunehmen, konnten die verschiedenen Techniken jeweils zweifach pro Versuchsreihe (Platte) angewendet werden und hierdurch Streuungen zwischen den Versuchsreihen statistisch minimiert werden.

Aus diesem Grund wurden Kunststoffzylinder angefertigt, welche als Normzylinder die Spitze eines Endoskops abbilden. Diese Zylinder gewährleisteten, dass bei jedem Versuch dieselbe Objektfläche gegenüber der Darmwand exponiert und für die Bewertung der Kontamination erfasst wurde. Zudem konnte der normierte

Zylinder in ausreichend großer Zahl hergestellt werden und vor jedem Versuchstag steril aufbereitet werden.

Weiterhin wurde durch den verwendeten Versuchsaufbau sichergestellt, dass die Penetrationsversuche in rascher Abfolge (pro Penetrationsreihe (Platte) mit sechs Versuchen weniger als fünf Minuten) abgeschlossen werden konnten; unter Berücksichtigung der Keimproliferation auf dem Darm und im Kulturmedium konnten durch den Versuchsaufbau nahezu identische Voraussetzungen erzielt werden, durch zufällige Alternation der Reihenfolge der Penetrationstechnik wurde der mögliche Fehler weiter minimiert.

Auch die zwangsläufige Varianz bezüglich der Keimbelastung, die trotz identischer Vorbereitung der Darmsegmente unvermeidbar ist, konnte durch die beschriebene Methodik kontrolliert werden. Dieser Tatsache wurde auch in der statistischen Auswertung Rechnung getragen, indem die einzelnen Versuche im Rahmen gemischter Modelle separat bewertet und erst hieraus das Gesamtergebnis abgeleitet wurde.

Das Grundprinzip der Methode konnte auf den VT-B übertragen werden und hier eine ebenso große Anzahl an Versuchen erreicht werden. Auch hier waren die Voraussetzungen für jeden Versuch identisch:

1. Kontrollierte, reproduzierbare Penetration des Darmes unter Verwendung verschiedener Penetrationstechniken
2. Standardisierte Umgebungsvariablen und Untersuchungsbedingungen mit konstantem Druck im Darmlumen, kein Einfluss durch umliegende Organe
3. Kontrolliertes und standardisiertes Einbringen des Endoskopmodells

Durch die erarbeiteten Methoden war die Grundvoraussetzung eines repräsentativen und methodisch belastbaren Versuchsaufbaus gegeben.

### **5.3 Einfluss der Penetrationstechnik auf die Kontamination bei der initialen Penetration (Versuchsteil A)**

Die vorliegende Studie zeigte, dass die Art der Penetrationstechnik einen tendenziellen Einfluss auf die bakterielle Kontamination bei einem transkolischen NOTES-Eingriff hat, wenngleich sich in der untersuchten Kohorte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Penetrationstechniken, NM, BD und CP, ergab. Dies betrifft sowohl die Auswertung für das Gesamtkollektiv ( $p = 0,372$ ), wie auch der

paarweise Vergleich der einzelnen Penetrationstechniken (NM und BD:  $p = 0,471$ ; NM und CP:  $p = 0,145$ ; BD und CP:  $p = 0,573$ ). Auch die multiplen Paarvergleiche unter Berücksichtigung der einzelnen Platten (NM und BD:  $p = 1,0$ ; NM und CP:  $p = 0,173$ ; BD und CP:  $p = 0,913$ ) und Versuchstieren (NM und BD:  $p = 1,0$ ; NM und CP:  $p = 0,358$ ; BD und CP:  $p = 1,0$ ) ergaben keinen signifikanten Unterschied.

Die kritische Bewertung der Ergebnisse zeigt hierbei geringere Keimzahlen für die Penetration mittels Nadelmesser und insbesondere eine deutlich geringere Streuung der KBE bei Verwendung dieser Technik. Dies lässt vermuten, dass die Kollektivgröße für die vorliegende Untersuchung zu klein gewählt wurde und der Effekt bei Untersuchungen an einem größeren Kollektiv ein signifikantes Niveau erreicht haben dürfte. Anhand der vorliegenden statistischen Größen würde sich bei einer Fallzahl von etwa 156 pro Penetrationstechnik mit einer Wahrscheinlichkeit von 80 % (Power) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Technik NM und den Techniken BD und CP zeigen. Dennoch lässt sich vermuten, dass die genannte Technik auf Dauer zu einer geringeren Kontamination und somit weniger kontaminationsassoziierten Komplikationen führt, als die im Vergleich herangezogenen Techniken. Allerdings sind die zu erwartenden Unterschiede gemäß den vorliegenden Ergebnissen kleiner als initial angenommen.

Die Unterschiede der Techniken und der vermeintliche Vorteil für die Penetration mit dem Nadelmesser erscheinen aber auch theoretisch plausibel und nachvollziehbar. Bei der Penetration durch die Darmwand ist ein möglichst geringer Kontakt mit einer möglichst keimfreien Darmwand vorteilhaft. Während die Keimbesiedlung der Darmwand bei der Ballondilatation und dem chirurgisch präparativen Zugang durch die Darmreinigung vorgegeben ist, könnte die Einwirkung des Schneidstroms eine weitere Keimreduktion bewirken, da es durch den Strom zu einer thermischen Einwirkung und lokalen Abtötung von Keimen kommt. Durch das Einschneiden der Darmschleimhaut mit dem Nadelmesser kann zudem eine stabilere Öffnung, als bei den dilatierenden Techniken resultieren, obwohl jeweils intendiert wurde, den Wanddefekt möglichst klein zu halten. Jedoch ziehen sich die Ränder, anders als bei einer Dehnung durch einen Ballon oder durch eine Klemme, nach thermischer Destruktion nicht im gleichen Maße zusammen, da die elastischen Bestandteile des Gewebes durchtrennt werden. Somit könnten die Kunststoffzylinder mit weniger Kontakt mit der Darmwand durch die Öffnung gleiten und hierdurch eine geringere Kontamination erfahren. Entsprechend kommt es durch die Gewebeelastizität bei

Einsatz der beiden dilatierenden Techniken zu einer Retraktion des Gewebes und hierdurch zu einem partiellen Verschluss der Penetrationsöffnung; diese führt zu einem festen Anliegen der Darmwand an den Zylinder und erhöht die Wahrscheinlichkeit der Kontamination. Diese Überlegungen scheinen die tendenziellen Unterschiede zu untermauern.

Unabhängig von dieser Beobachtung verwundert dennoch die insgesamt hohe Streuung der gemessenen Werte, die sich innerhalb eines Tieres und bei Betrachtung einer einzelnen Technik um den Faktor 50 und mehr unterscheiden. Dies lässt vermuten, dass auch das Durchführen des Zylinders durch das Gewebe selbst in unterschiedlicher Art geschehen kann, das heißt etwa in verschiedenen Winkeln, bzw. mehr oder weniger günstig und auch dies einen Einfluss auf die Kontamination haben könnte. Die Zylinder im Versuch wurden mit einer sterilen Klemme durch die Penetrationsöffnung der Darmwand geführt. Ob es möglich gewesen wäre, durch Standardisierung auch dieses Teilschritts (Zentrierung der Zylinder, orthogonales Durchführen mit Apparatur) eine höhere Konkordanz der Werte zu erreichen, bleibt unklar. Letztendlich wurde durch die von uns angewendete Methode eine möglichst genaue Abbildung des klinischen Vorgehens simuliert, welche ebenfalls nur bis zu einem gewissen Grad zu standardisieren ist. Die Befunde lassen sich demnach und nach eigener Einschätzung gut auf die Realität übertragen.

Unsere Untersuchungen betonen damit auch die Bedeutung der präoperativen Darmvorbereitung, die einen mindestens gleichwertigen, wenn nicht wesentlich größeren Einfluss auf die Kontamination der Zylinder aufweist, als die jeweilige Penetrationstechnik. Nur bei Beachtung jedes einzelnen Einflussfaktors wird eine größtmögliche Keimarmut erreicht. Eine Kontamination wird bei NOTES-Eingriffen daher auch nicht vollständig zu vermeiden sein, insbesondere wenn man betrachtet, dass nur in drei Penetrationsversuchen ein vermeintlich steriles Durchführen des Zylinders durch die Darmwand gelang. Beachtet man dabei die Tatsache, dass der Zylinder nur eine Länge von einem Zentimeter aufweist und der Penetrationsvorgang auf den Bruchteil einer Sekunde reduziert wurde, wird schnell deutlich, dass eine Kontamination der Abdominalhöhle bei transkolischen Eingriffen zwangsläufig stattfinden muss. Der fehlende Nachweis von koloniebildenden Einheiten in drei Einzelversuchen zeigt auf der anderen Seite jedoch auch die Qualität der standardisierten Untersuchung auf, da diese nur bei Wahrung steriler Kautelen in allen Bereichen erreicht werden kann.

Die sechs verwendeten Schweinedärme wurden mit zwei Litern steriler Ringerlösung jeweils in der gleichen Art und Weise gereinigt. Trotz vergleichbarer Darmlängen und uniformen Vorgehens zeigen sich deutliche Unterschiede, sowohl zwischen den jeweiligen Versuchstieren, wie auch im Bezug auf die Penetrationstechnik. Bei den Versuchstieren vier und sechs war im Vergleich zum Rest eine deutliche Reduktion der gesamten Keimlast festzustellen. Dies lässt entweder auf eine sehr unterschiedliche Ausgangssituation (Keimlast) der jeweiligen Versuchstiere oder auf einen sehr unterschiedlichen Effekt der Reinigung bei ähnlicher Ausgangssituation schließen und verdeutlicht, dass die alleinige Reinigung mit steriler Ringerlösung keinen reproduzierbaren Effekt hat. Die Vorbereitung des Darmes sollte daher an die vorliegende Kontamination und Stuhlkonsistenz angepasst werden und sollte klinisch überprüft werden (analog zum Vorgehen in der Koloskopie). Allerdings wiesen alle Darmsegmente einen ausreichenden optischen Reinigungsgrad auf, so dass man die Qualität der optischen Beurteilung in Frage stellen muss. Ob bakteriologische Schnelltests oder Screeningverfahren zur Beurteilung der Keimlast des Darmes, insbesondere in Hinsicht auf den Einsatz transluminaler Methoden, sinnvoll sind, bleibt offen und muss zukünftig untersucht werden.

Um Verfälschungen der Ergebnisse durch unzureichende Reinigung des Darmes auszuschließen, wurde die statistische Auswertung der Daten daher auch unter der Berücksichtigung der Keimlast der einzelnen Versuchstiere und der einzelnen Platten durchgeführt. Hierbei ergaben sich jedoch ebenfalls keine statistisch relevanten Unterschiede, so dass die statistische Äquivalenz der einzelnen Techniken unter Berücksichtigung der Kohortengröße als reell angenommen werden muss.

Die Varianz der jeweiligen Ergebnisse mit starken Unterschieden innerhalb einer Versuchsreihe lässt weiterhin vermuten, dass durch die jeweilige Technik sehr wohl eine Einflussnahme auf die Kontamination möglich scheint, diese jedoch im klinischen Alltag schwer umzusetzen ist. So dürften die exakte Länge der Inzision und die Menge an appliziertem Schneidstrom bei der Technik NM ebenso Einfluss auf den Kontaminationsgrad haben, wie das Ausmaß der Dehnung bei der Technik CP und die Elastizität des Darmes für die Technik BD.

Diese Beobachtungen basieren hierbei auf Ergebnisse unter standardisierten Bedingungen im Labor. In der Klinik dürften diese Parameter noch schwerer einzuhalten sein. Das Ergebnis der Untersuchung muss zudem in Bezug gesetzt

werden zur allgemeinen Eignung einer Penetrationstechnik. Insbesondere der unkontrollierte Einsatz von Schneidstrom (Technik NM) muss hierbei kritisch gesehen werden, da es hierdurch zu einer akzidentellen Verletzung umliegender Strukturen kommen kann. Berücksichtigt man zudem, dass die insgesamt resultierende Kontamination der Organhöhle einen größeren Einfluss auf das klinische Outcome aufweist, als die alleinige Kontamination bei der Penetration, rücken Sicherheitsaspekte noch weiter in den Vordergrund. Die Penetration mittels Ballondilatation kann hinsichtlich der standardisierten Durchführbarkeit unter den untersuchten Techniken als geeignetste Methode angesehen werden. Sie kann sich möglicherweise aus den genannten Gründen daher auch klinisch zunehmend durchsetzen (Kaehler, 2013).

#### **5.4 Einfluss der Penetrationstechnik auf die Kontamination während eines NOTES-Eingriffes (Versuchsteil B)**

Eine wirklich valide Aussage über das Ausmaß der Kontamination während eines NOTES-Eingriffes im Vergleich mehrerer Penetrationstechniken wäre, wie bereits oben diskutiert, nur durch Einsatz einer Vielzahl von Versuchstieren zu eruieren. Erneut wäre dies ethisch nur schwer zu rechtfertigen. Aber auch die kontinuierliche Erfassung der austretenden Keimlast am Penetrationspunkt ist technisch nur schwer zu realisieren und fehlerbehaftet. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde daher von der Hypothese ausgegangen, dass eine schlechtere Abdichtung um das Endoskop am Penetrationspunkt zur Abdominalhöhle in einer höheren Wahrscheinlichkeit resultiert, dass Darminhalt und somit Bakterien vom Darmlumen in die Abdominalhöhle gelangen können. Die Dichtigkeit wurde daher als indirekter Marker für das Kontaminationsrisiko angesehen. Erneut wurde die Versuchsdurchführung am explantierten Schweinedarm durchgeführt, was eine höchstmögliche Standardisierung und Reproduzierbarkeit zwischen den einzelnen Versuchen garantierte. Der Darm wurde hierzu in ein gasdichtes System integriert und hier die Gasmenge gemessen, die für die Aufrechterhaltung eines definierten Druckes über einen definierten Zeitraum benötigt wurde. Die Penetrationsstelle mit dem einliegenden Endoskopmodell war somit der einzige Ort, an dem das Gas entweichen konnte. Zwar dürfte für die Kontamination das Entweichen von Flüssigkeiten von größerer Relevanz sein, die Erfassung kleiner Mengen Sekret um die Perforationsstelle stellt sich jedoch wesentlich komplexer und schwerer zu standardisieren dar, so dass die beschriebene, alternative Technik gewählt wurde.

Dennoch muss betont werden, dass es sich hierbei allenfalls um eine Näherung handelt, da zu erwarten ist, dass weder derartig große endoluminale Drücke bei transluminalen Eingriffen zu erwarten sind, noch dass diese über einen längeren Zeitraum konstant anhalten. Das alleinige Entweichen von Luft muss zudem nicht zwangsläufig in einer Kontamination resultieren. Dennoch scheint es logisch, dass die Menge des entwichenen Gases mit der Dichtigkeit am Penetrationsort korreliert und somit einen indirekten Hinweis auf die lokale Keimkontrolle darstellt. Ob zudem der Einsatz eines Kunststoffzylinders anstatt eines flexiblen Endoskops einen negativen Einfluss auf die Ergebnisqualität hat ist unklar, wobei der absolute Durchmesser dem Endoskop nachempfunden wurde und die Oberfläche eines Endoskops eher dahingegen optimiert wurde, eine geringe Reibung aufzuweisen. Daher sind die Ergebnisse sicherlich nicht besser, als dies bei einem normalen Endoskop der Fall gewesen wäre. Wir entschieden uns dennoch zum Einsatz eines Endoskopmodells, um die Ergebnisse mit denen im VT-A vergleichbar zu machen.

Für die Untersuchung im VT-B wurde ein endoluminaler Druck von 14 mmHg eingesetzt. Dieser Druck stellt eine unsichere Variable dar, da bislang keine Studie vorliegt, die den Druck während einer endoluminalen Untersuchung mit einem flexiblen Endoskop beschreibt. Um dennoch einen realistischen Bezugswert für die Messung im VT-B zu erhalten, wurden entsprechende Messungen bei 20 Routinegastro- und -koloskopien durchgeführt. Wie gezeigt werden konnte, liegen die zu erwartenden Werte in der Regel unter 10 mmHg und übersteigen nur in weniger als 5% der Fälle ein Druckniveau von 14 mmHg. Dieses wurde daher als Bezugsgröße herangezogen. Der Wert entspricht zudem den Druckwerten, die in der Laparoskopie üblicherweise eingesetzt werden. Es handelt sich dabei jedoch um intraabdominale Werte und nicht Bezugswerte für den endoluminalen Druck. Selbst diese Werte sind jedoch wohl noch zu hoch angesetzt, wie Berichte in der Literatur ergeben. So wurde im Rahmen von mehreren Studien an Schweinen, die den Einfluss von NOTES-Eingriffen auf hämodynamische Parameter untersuchten, der situativ produzierte intraabdominale Druck erhoben. Die hierbei aufgenommenen Druckwerte lagen im Mittel zwischen 4-9 mmHg (Moran, 2010; Bingener, 2015; Adelsdorfer, 2016). In einer Studie von Adelsdorfer et al. wurde hierfür der intraabdominale Druck während einer transgastralen Cholezystektomie (TG-Gruppe) an acht Versuchstieren erhoben. Der Druck lag hierbei im Mittel bei 9 (+/-6) mmHg. In der genauen Auswertung lag der intraabdominale Druck während des NOTES-

Eingriffes in 57% der Zeit unter 10 mmHg (5-8 mmHg), in 35% der Zeit zwischen 8-14 mmHg und nur in 8% der Zeit zwischen 14-22 mmHg. Ein höherer Druck als 22 mmHg wurde zu keinem Zeitpunkt benötigt (Adelsdorfer, 2016). Bingener et al. haben in einer Studie an sieben Versuchstieren ebenfalls den intraabdominalen Druck während einer transgastralen Peritoneoskopie über 90 Minuten gemessen. Der gemessene intraabdominale Druck in dieser Studie bewegte sich im Mittel zwischen 3,8-7,4 mmHg (Bingener, 2015). Es wird leider keine Auskunft über den gemessenen Maximaldruck gegeben. Moran et al. haben an 11 Versuchstieren den intraabdominalen Druck während des Verschlusses einer artifiziell erzeugten Gastrotomie gemessen und hierbei einen intraabdominalen Druck von 4 mmHg gemessen (Moran, 2010). Auch hier erhält der Leser keinen Aufschluss über den Maximaldruck. Die Ergebnisse entsprechen insgesamt den Ergebnissen, die in der vorliegenden Studie während den Druckmessungen bei Gastro- und Koloskopien festgestellt wurden. Allerdings stammen die tierexperimentell erhobenen Bezugswerte von Studien mit kleinen Fallzahlen. Zudem muss kritisch hinterfragt werden, ob die Ergebnisse der o.g. Autoren sich ohne weiteres auf Menschen übertragen lassen.

Der Wert des Bezugsdruckes in dieser Studie wurde bewusst im oberen Druckniveau gewählt, um auch kleine Unterschiede der Abdichtung, die bei kleineren Werten möglicherweise nicht evident geworden wären, zu erfassen.

Die Ergebnisse des VT-B der Studie zeigen hierbei eine signifikant niedrigere Dichtigkeit der Penetrationstechnik NM im Vergleich zu BD ( $p = 0,004$ ) und CP ( $p < 0,01$ ). Die Ballondilatation (BD) zeigt andererseits die besten Ergebnisse, wobei diese gegenüber der manuellen Dilatation (CP) kein Signifikanzniveau erreichen ( $p = 0,087$ ). Wir schließen hieraus, dass die Penetrationstechnik NM daher mit einem signifikant höheren Kontaminationsrisiko *während* eines transkolischen NOTES-Eingriffes einhergeht, als die Vergleichstechniken. Dieses Ergebnis ist mehr oder weniger invers zu den Ergebnissen in VT-A, bei dem die Durchtrennung des Gewebes mit dem Nadelmesser tendenziell die besten Werte ergab. Andererseits stützt es die Vermutungen aus TV-A bei denen davon ausgegangen wird, dass die Durchtrennung des Gewebes zu einer starrerem, weniger eng anliegenden Penetration führt.



Die Ergebnisse aus TV-B lassen sich daher mit der gleichen Erklärung untermauern. Bei einer Dilatation der Penetrationsstelle mit der Technik BD oder CP wird die Darmwand, wie zuvor geschildert, gedehnt und das elastische Gewebe bleibt im Gegensatz zur Durchtrennung mit einem Nadelmesser weitgehend intakt. Dies lässt vermuten, dass sich die Wundränder um den Kunststoffstab wieder zusammenziehen und sich an diesen Anlegen, was offenbar eine bessere Abdichtung um das Endoskop herum zur Folge hat. Die Messung ist hierbei einer gewissen Ungenauigkeit unterworfen, da die Durchtrennung der Darmwand mit einem Nadelmesser nur innerhalb gewisser Grenzen reproduziert werden und standardisiert erfolgen kann. Dieser Effekt dürfte aber auch im klinischen Alltag im gleichen Maße auftreten.

Bei der Messung der Dichtigkeit wurde bei allen Versuchen ein Gasverlust nachgewiesen, der im idealen Fall im Bereich von 0,025 l CO<sub>2</sub>/min lag. Das heißt im Umkehrschluss, dass mit keiner der untersuchten Techniken eine absolute Abdichtung innerhalb der Darmwand zu erzielen ist. Dies ist theoretisch auch nur schwer möglich, berücksichtigt man weiter, dass es möglich sein muss das Endoskop innerhalb des Darmes und der Abdominalhöhle zu verschieben. In praxi dürften die gemessenen Werte daher auch deutlich unter dem tatsächlichen Wert liegen, da in unseren Untersuchungen das Endoskop weder manipuliert noch zur Darmwand hin anguliert wird. Die hierdurch entstehenden Lücken könnten darüberhinaus ein Austreten von Sekreten und Gas begünstigen und in einer größeren Undichtigkeit resultieren. In unseren Messungen war jedoch auch nicht die Erfassung der absoluten Werte von Bedeutung, sondern vielmehr eine vergleichende Wertung der Techniken. Die Ergebnisse zeigen hierbei eine 10fach schlechtere Abdichtung nach Penetration mit dem NM, als nach den Vergleichstechniken. Dieser Unterschied dürfte auch in der Klinik von Bedeutung sein.

### **5.5 Zusammenfassende Betrachtung und konklusive Wertung der untersuchten Penetrationstechniken**

In dieser Studie wurde der Einfluss unterschiedlicher Penetrationstechniken auf das bakterielle Kontaminationsrisiko bei der initialen Penetration (VT-A) und während der Interventionsphase (VT-B) untersucht. Diese zwei Phasen entsprechen zwei von Kantsevov definierten Infektionsquellen für NOTES-Eingriffe. Untersuchungen zu diesen Bereichen und zu der Thematik sind bislang nicht verfügbar. Die vorliegende

Studie ergab, dass es bei der initialen Penetration des Darmes (VT-A) von infektiologischer Seite am günstigsten ist, den endoskopischen Zugang mit einem Elektromesser zu eröffnen, anstatt eine gezielte Dilatation vorzunehmen. Durch die genannte Penetrationstechnik resultierte tendenziell die geringste bakterielle Kontamination, ohne jedoch dass hierbei ein signifikantes Niveau erreicht wurde.

Für die Interventionsphase (VT-B) zeigte sich bei Verwendung der Penetrationstechnik mit dem Nadelmesser hingegen eine signifikant geringere Dichtigkeit, was als signifikant höheres Kontaminationsrisiko gedeutet wird. Die zum Vergleich untersuchten Techniken BD und CP waren zueinander gleichwertig, der anderen erstgenannten Technik jedoch klar überlegen. Damit weist keine der in dieser Studie untersuchten Penetrationstechniken unter Betrachtung der beiden Phasen, bzw. der von Kantsevov definierten Infektionsquellen, eine Überlegenheit auf und somit ist keine der untersuchten Penetrationstechniken in dieser Form für einen transkolischen NOTES-Eingriff am besten geeignet. Es muss allerdings diskutiert werden, ob die beiden Phasen klinisch von gleicher Bedeutung sind, bzw. die Ergebnisse in gleicher Weise interpretiert werden dürfen. So wurde in VT-A die resultierende Kontamination anhand eines normierten Zylinders der Länge 10 mm erfasst und hieraus das Risiko für eine infektiologische Komplikation abgeleitet. Bei einem NOTES-Eingriff werden jedoch deutlich längere Abschnitte eines Endoskops in das Abdomen eingeführt, so dass initial mehr Keime bei der Passage transloziert werden können. Auch wird das Endoskop wiederholt innerhalb der Penetration bewegt, was ebenso berücksichtigt werden muss. Andererseits ist die Penetrationsphase und Platzierung des Endoskops vergleichsweise kurz im Vergleich zur Phase der Intervention, sodass sich diesbezügliche Unterschiede über die Zeit relativieren dürften. Allerdings wurde bei der zweiten Phase nicht die direkte Kontamination gemessen, sondern die mechanische Abdichtung, was nur indirekte Schlüsse auf die Kontamination zulässt. Welche der beiden Phasen daher wirklich überwiegt und klinisch von größerer Relevanz ist, bleibt somit offen. Allerdings ist es einfacher den Zugang zum Abdomen lokal durch ggf. zusätzliche Spülmaßnahmen oder ein sorgfältiges Penetrieren zu kontrollieren, als die Abdichtung des Endoskops am Penetrationsort während der Intervention. Letztere kommt daher nach eigener Einschätzung die größere Bedeutung zu. Zudem muss davon ausgegangen werden, dass die relative Keimbelastung am Zugangsort zum Beginn der Intervention und im Anschluss an die initiale Spülbehandlung am geringsten ist und es hieran zu einem

kontinuierlichen Anstieg der Keimzahl kommt. Weiterhin ist es möglich, dass kontinuierlich Stuhl und intestinales Sekret von oralseitig nachgeführt wird, was zu einer zusätzlichen Erhöhung der Keimdichte am Zugangsort führt. Somit steigt das Risiko der Kontamination durch Undichtigkeit am Zugang mit der Zeit kontinuierlich an, während die initiale Perforation nur einen kurzen Abschnitt der Intervention einnimmt. Insofern sollte nach aktuellem Wissensstand und in Bezug zur vorliegenden Studie die Ballondilatation, als kontrollierte und zumindest in VT-B als eine der überlegenen Techniken bevorzugt werden.

Eine Art, wie die Vorteile der Penetrationstechnik mittels Nadelmesser aus VT-A und mittels Dilatation aus VT-B kombiniert werden könnten, ist der Zugang über einen submukösen Tunnel. Für diese Technik wird die Darmschleimhaut mit einem Nadelmesser inzidiert. Danach erfolgt die Präparation eines submukösen Tunnels, welches auch über eine Ballondilatation erfolgen kann, und schließlich wird der Zugang in die Abdominalhöhle geschaffen. Mit dieser Technik verbindet man die diskutierten Vorteile der Penetrationstechnik mittels Nadelmesser: thermische Einwirkung auf die Schleimhaut mit keimreduzierender Wirkung, Destruktion der elastischen Fasern und Vermeidung des Anschmiegen der Darmwand an das Endoskop am lumennahen Ende des Penetrationsortes. Im Bereich des submukösen Tunnels werden die elastischen Fasern jedoch nicht durchtrennt, sondern nur durch den Ballon gedehnt, so dass sich der Tunnel um das Endoskop herum anschmiegt, wodurch eine erhöhte Dichtigkeit erreicht wird. Der submuköse Tunnel führt hierbei durch steriles Gewebe, so dass es zu keiner weiteren Kontamination des Endoskops kommt. Die Distanz zwischen dem Tunneleingang an der Mukosa und dem Tunnelausgang, wird als weiterer Aspekt angesehen, der das Kontaminationsrisiko aufgrund eines geringeren Risikos für Austritt von Darminhalt in die Abdominalhöhle verringern könnte (Takizawa, 2014). Allerdings kann es bei einer Keimverschleppung in den Tunnel zu einem Wandabszess kommen, der möglicherweise eine relevante Komplikation darstellt.

Dies wurde unter anderem von Takizawa et al. in einer Studie an sechs Versuchstieren (Schweine) beschrieben. Der submuköse Tunnel (Länge: 5 cm) wurde mit einem Ballonkatheter geschaffen, der Zugang zur Abdominalhöhle erfolgte über eine Inzision mit einem Nadelmesser. Der transkolische Zugang mit anschließender Peritoneoskopie gelang in allen sechs Fällen. Bis zur Nekropsie am siebten postoperativen Tag zeigten sich bei einem Versuchstier Zeichen einer

Peritonitis, sowie bei zwei Versuchstieren Mikroabszesse im Bereich des Tunnels (Takizawa, 2014).

Die prinzipiell gute Anwendbarkeit eines submukösen Tunnels für transkolische NOTES-Eingriffe bestätigt auch Kono et al.. In einer Studie an sechs Versuchstieren (Schweine) wurde eine transrektale Peritoneoskopie über einen submukösen Tunnel, einer Zugangstechnik die sie Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) bezeichneten, durchgeführt. Der submuköse Tunnel (Länge: 5 cm) wurde mit einem Nadelmesser präpariert und der Übergang vom Tunnel in die Abdominalhöhle wurde über eine Ballondilatation erreicht. Nach Beendigung des Eingriffes wurde der lumenseitige Zugang mit einem Endoclip verschlossen. Der Zugang gelang in allen Fällen ohne relevante Komplikationen. In der Zeit bis zur Nekropsie (in fünf Fällen nach sieben Tagen, in einem Fall nach 14 Tagen) zeigte keines der Versuchstiere Zeichen einer Peritonitis. Histopathologisch zeigte sich insgesamt eine gute Heilung der Tunnel (Kono, 2013).

Moyer et al. untersuchten in einem ex vivo Modell (Schweinedarm) die Anwendbarkeit eines längeren submukösen Tunnels (15-25 cm), bekannt als Self-Approximating Translumenal Access Technique (STAT). In dieser Studie wurden erhebliche Probleme bei der stumpfen Dissektion des Tunnels im Kolon, anders als im Ösophagus und im Magen, beschrieben. Zudem kam es häufig zu unbeabsichtigten Perforationen (Moyer, 2007), was auf die zarte Wandstruktur des Darmes zurückzuführen ist.

In weiteren und vor allem großangelegten Studien müsste die beste Vorgehensweise, das heißt welche Art der Präparation des Tunnels, die geeignete Länge des Tunnels, sowie der Heilungsprozess im Bereich des Tunnels untersucht werden.

Um eine Abdichtung neben dem Endoskop weiter zu verbessern, wäre auch die Verwendung von einer Art Schleuse (Overtube), welche nach Penetration der Darmwand über das Endoskop eingeführt wird und aufgrund ihres größeren Durchmessers den Zugang elastisch abdichtet. Außerdem bestünde die Möglichkeit Instrumente steril einzuführen. Die Penetrationsstelle würde während der Intervention und des Rangierens des Endoskops weniger mechanisch beansprucht werden, was eine Überdehnung und somit eine Undichtigkeit verhindern könnte.

Die Verwendung von Overtubes wurde vor allem in tierexperimentellen Studien bei transgastralen NOTES-Eingriffen beschrieben. Diskutiert wird hier der Nutzen des Overtubes als Schleuse, die eine sterile Passage des Endoskops durch den Oropharynx und die Speiseröhre in den Magen erlaubt (Kavic, 2008), als Schutzmaßnahme, die die Speiseröhre vor Verletzungen schützen (Santos, 2011) und das Einführen von Instrumenten erleichtern soll (Chiu, 2008). Hierbei verbleibt der Overtube jedoch stets im Magen und hat keinen direkten Einfluss auf das Kontaminationsrisiko durch die Penetrationsstelle während des NOTES-Eingriffes.

Miedema et al. führten in einer Studie an sechs Schweinen ein ventrales Hernien Repair mit Mesh über den transgastralen NOTES-Zugang durch. Hier wurde ein Overtube über das Endoskop durch den Zugang in die Abdominalhöhle geführt, um das Mesh steril an den Op-Situs zu bringen und eine Kontamination mit Mageninhalt zu vermeiden. In vier Versuchen glitt der Overtube in den Magen zurück, was zu einer Kontamination des Mesh führte (Miedema, 2009). Dies legt nahe, dass der alleinige Druck durch das elastische Gewebe rund um die Penetrationsstelle nicht ausreicht um den Overtube zu fixieren und dass zusätzliche Maßnahmen notwendig sind um eine Translokation des Overtubes zu verhindern.

Hondo et al. beschrieben in einem Akutexperiment an einem Hund die Verwendung eines Overtube-Systems, bestehend aus 3 Overtubes. Zuerst wurde ein System aus zwei ineinander liegenden Overtubes mit Hilfe eines Endoskops im Magen positioniert. Nach erfolgter Spülung wurde der innere Overtube und das Endoskop wieder entfernt. Über den noch liegenden Overtube wurde ein weiterer Overtube, versehen mit einem Ballon, und ein neues steriles Endoskop in den Magen eingeführt. Es erfolgte die Penetration der Magenwand via Inzision mit einem Nadelmesser und anschließender Ballondilatation. Durch die Penetrationsstelle erfolgte die Einführung des Endoskops und anschließend des Ballon-Overtubes in die Abdominalhöhle. Hiernach wurde der Ballon gebläht um ein Zurückgleiten des Overtubes zu verhindern. Der Overtube dient somit als Schleuse, über die Endoskope und weitere Instrumente steril in die Abdominalhöhle eingeführt werden können, ohne dass die Penetrationsstelle aufgrund der Manipulation überdehnt und beschädigt wird oder dass Mageninhalt während der Intervention durch die Penetrationsstelle austritt. Zudem könnte dadurch ein späterer Verschluss sicherer gelingen (Hondo, 2007).

Der Ballon des dritten Overtubes verhindert in erster Linie ein Zurückgleiten des Overtubes durch die Penetrationsstelle in den Magen während der Intervention. Um ein Gleiten in der Penetrationsstelle insgesamt zu verhindern, wäre ein System bestehend aus zwei Ballonen denkbar, bei dem einer vor und einer hinter der Penetrationsstelle platziert ist und die Penetrationsstelle und somit den Overtube sicher fixiert. Dabei muss jedoch eine Ischämie aufgrund von Kompression um die Penetrationsstelle herum verhindert werden. Bei ausreichender Abdichtung der Penetrationsstelle durch die zwei Ballons, wäre auch die Penetrationstechnik alleine mittels Nadelmesser denkbar, welche wiederum das Kontaminationsrisiko der initialen Penetration zu senken scheint.

Wilhelm et al. haben eine Zugangstechnik (innovative, safe and sterile sigmoid access - ISSA) entwickelt, welche mit Hilfe eines Overtubes, dem ISSA-Trokar, einen sicheren Zugang, die Einführung von sterilen Instrumenten und einen Leckage-freien Verschluss sichern soll (Wilhelm, 2007). Um einer Verletzung der angrenzenden Darmschlingen vorzubeugen wurde hierfür zunächst ein Hydroperitoneum gebildet (Instillation von > zwei Liter Ringer-Lösung, Anti-Trendelenburg-Lagerung (Kopfhochlagerung 30°)), wodurch die gasgefüllten Darmschlingen aus dem Douglas-Raum separiert wurden. Hierdurch wurde zudem eine interne Aussackung des Rektums (Rektozele) provoziert, welche den idealen Eintrittspunkt markierte. Anhand der Rektozele und mit Hilfe einer Ultraschallsonde wurde sodann der ideale Eintrittspunkt identifiziert und dieser mit einer Tabaksbeutelnaht augmentiert. Die Naht diente später auch dem Verschluss des Zugangspunktes. Die Zugangstechnik wurde an insgesamt acht Versuchstieren (Schweine) getestet und gelang in allen Fällen (Wilhelm, 2007).

Durch die Tabaksbeutelnaht wird der Saum der Penetrationsstelle stabilisiert und gestärkt, außerdem ist dadurch eine höhere Abdichtung während der Intervention denkbar. Allerdings wird die Naht während der Intervention nicht geschlossen, sondern bleibt offen um sie nach dem Entfernen des Overtubes zuziehen zu können und die Penetrationsstelle so zu verschließen. Eine offene Naht würde eine stetige Kontrolle während der Intervention voraussetzen um sicherzustellen, dass die Penetrationsstelle fortdauernd abgedichtet ist.

Wilhelm et al. zeigten im Tierversuch, dass die Anwendbarkeit des ISSA-Trokars prinzipiell möglich ist. Bei dieser Zugangstechnik wird der Darm im Bereich des

rektosigmoidalen Übergang penetriert. Für die transanale Rektumchirurgie liegt der Zugang hingegen tiefer und unmittelbar oberhalb des Sphinkters, so dass die ISSA-Zugangstechnik (direkte Penetration mit dem ISSA-Trokar) hierfür nicht geeignet erscheint. Hingegen wäre der Zugang für weiter proximal gelegene Darminterventionen und die Sigmaresektion geeignet, wobei sich die Möglichkeit bietet, den Zugang laparoskopisch assistiert zu etablieren (Hybrid-NOTES-Eingriff). Für derartige Interventionen ist es denkbar, dass die Verwendung einer Schleuse, ähnlich des ISSA-Trokar, deren Schwerpunkt in der Abdichtung der Penetrationsstelle liegt, Vorteile bieten könnte.

In großangelegten Studien müsste geprüft werden, mit welcher Zugangstechnik und Einführtechnik des Overtubes das geringste Kontaminationsrisiko während der initialen Penetrationsphase erzielt werden kann, ebenso wie ein Overtube zu fixieren ist um eine bestmögliche Abdichtung der Penetrationsstelle zu erreichen.

## **5.6 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur**

Trotz der imposanten Verbesserung der chirurgischen Techniken und zunehmenden Verbreitung minimalinvasiver Methoden, stellen infektiöse Komplikationen unverändert ein relevantes Problem in der Chirurgie dar. Bei Dünn- und Dickdarmoperationen kommt es in 2,6 % zu einer postoperativen Peritonitis, die zudem mit einer hohen Letalität (bis zu 60 %) korreliert (Weigand, 2007). Aber auch weniger relevante Infektionen, wie Wundinfekte verzögern die Genesung der Patienten und verursachen relevante Kosten (Kirkland, 1999). Sekundäre Probleme, die mit Infektionen vergesellschaftet sind, wie Antibiotikaresistenzen und Enterokolitiden sind hierbei noch gar nicht berücksichtigt. Maßnahmen, die eine Reduktion der Infektionsrate ermöglichen sind daher von hoher klinischer Relevanz. Andererseits müssen Methoden, die eine potenzielle Steigerung der Infektionsrate bewirken, kritisch hinterfragt werden und der Nutzen gegen dieses Risiko abgewogen werden. In dieser Hinsicht muss dem Einsatz von NOTES und im besonderen von transkolischen/transrektalen Interventionen eine gewisse Skepsis gegenüber geäußert werden (Buess, 2007b). Dennoch ist der medizinische Fortschritt meist mit gewissen Hindernissen vergesellschaftet, die zu überwinden Aufgabe der wissenschaftlichen Medizin ist. In dieser Hinsicht ist auch die vorliegende Arbeit zur Kontaminationsproblematik bei NOTES-Eingriffen zu sehen.

Um das geringste Kontaminationsrisiko zu erreichen, müssten alle potenziellen Infektionsquellen und Phasen einer potenziellen Kontamination nebeneinander berücksichtigt, untersucht und die optimale Vorgehensweisen gefunden und festgelegt werden. Hierzu zählt neben der high-level Desinfektion des Endoskops und der Verwendung von sterilen Instrumenten, die optimale Vorbereitung des Zugangsorgans. Dies beinhaltet einerseits reinigende Maßnahmen, wie die präoperative Darmspülung und Maßnahmen, die eine rasche erneute Kolonisation des betroffenen Organs vermeiden. Hierbei sind etwa der Einsatz von Protonenpumpenhemmern zur Reduktion der gastralen Sekretion bei transgastralen Eingriffen zu sehen oder der Verschluss des proximalen Darmabschnittes um ein Nachlaufen von Stuhl zu vermeiden. Trotz der Brisanz des Themas finden sich aber nur wenige Arbeiten in der Literatur, die dieses Thema konkret untersuchen. Eine Pubmed Literaturrecherche mit dem Such-Tag “((natural orifice transluminal endoscopic surgery[Title/Abstract]) OR(natural orifice transluminal endoscopic surgery[Title/Abstract])) AND ((inflammation[Title]) OR (infection[Title]) OR (contamination[Title]) OR (bacterial[Title]) OR (sterilization[Title]))“ ergab 20 Treffer. Nur fünf dieser Studien berücksichtigen hierbei explizit den transkolischen/transrektalen Zugang (blau hinterlegt in Tabelle 28: Senft et al., Velthuis et al., Guarner-Argente et al, Zheng et al., Bachman et al.).



Tabelle 28: Identifizierte Studien zur Kontamination bei NOTES. Studien die explizit den transkolischen Zugang berücksichtigen sind blau hinterlegt.

Jahr	Autor	Studiendesign und Studienthema	Patienten/ Versuchstiere	n	Zugangsweg
2015	Senft et al.	Prospektive experimentelle kontrollierte Pilotstudie zur endoluminalen Kolonokklusion	Schweine	16	Transrektal
2015	Velthuis et al.	Prospektive Kohortenstudie zur Kontamination bei TAMIS <sup>1</sup> -TME <sup>2</sup> bei rektalem Karzinom	Menschen	23	Transrektal
2012	Bonin et al.	Vergleichende Studie zur Kontamination bei transvaginaler (Pure-NOTES) vs. laparoskopischer Peritoneoskopie	Schweine	12	Transvaginal, laparoskopisch
2012	Earle et al.	Randomisierte kontrollierte Studie zur Kontamination bei Hernienrepair mit Mesh am explantierten Schweinedarm	Schweinemägen	20	Transgastral
2012	Linke et al.	Prospektive Kohortenstudie zur Kontamination bei transvaginaler Hybrid-NOTES Cholezystektomie	Menschen	27	Transvaginal laparoskopisch-assistiert
2011	Azadani et al.	Dreiarmlige randomisierte Studie zur Kontamination bei Gebärmutterhornresektion	Schweine	30	Transgastral, laparoskopisch, Laparotomie
2011	Guarner-Argente et al.	Vierarmige prospektive randomisierte kontrollierte vergleichende Studie zur Kontamination bei Peritoneoskopie	Schweine	40	Transrektal, transvaginal, transgastral, laparoskopisch
2011	Guo et al.	Zweiarmige vergleichende Studie zur Kontamination bei Peritoneoskopie	Ratten	12	Transgastral, laparoskopisch Single-port
2011	Soweid et al.	Zweiarmige randomisierte vergleichende Studie zur antibiotischen Spülung der Abdominalhöhle bei NOTES	Schweine	10	Transgastral
2011	Zheng et al.	Vergleichende Studie zur Spülung mit Betadine des Zugangsorgans	Schweine	12	Transrektal, transgastral
2011	Yang et al.	Randomisierte vergleichende Studie zur antimikrobiellen Spülung vor NOTES-Peritoneoskopie	Schweine	45	Transgastral, transvaginal
2010	Giday et al.	Kontrollierte randomisierte vergleichende Studie zur intraabdominalen Infektion bei NOTES	Schweine	16	Transgastral

2010	Romagnuolo et al.	Zweiarmige randomisierte vergleichende Studie zur peritonealen Kontamination beim Repair von Darmperforation	Schweine	40	Transgastral, laparoskopisch
2010	Spaun et al.	Literaturreview			
2009	Lomanto et al.	Experimentelle Studie zur Kontamination bei verschiedenen NOTES-Eingriffen	Schweine	12	Transgastral, transvaginal
2009	McGee et al.	Prospektive Studie zur peritonealen Kontamination nach transvesikaler Inzision bei RALP <sup>3</sup>	Menschen	6	Transvesikal
2008	Bachman et al.	Randomisierte vergleichende Studie zu zwei Dekontaminationsprotokollen	Schweine	16	Transrektal
2008	Buck et al.	Randomisierte Studie zur Infektionsprophylaxe von Magenspülung vor NOTES	Schweine	37	Transgastral, laparoskopisch
2008	Kantsevov et al.	Literaturreview			
2008	Narula et al.	Prospektive Studie zur peritonealen Kontamination bei LSRYGB <sup>4</sup>	Menschen	50	Transgastral

<sup>1</sup> TAMIS: Transanale minimalinvasive Chirurgie

<sup>2</sup> TME: Totale mesorektale Exzision

<sup>3</sup> RALP: Roboter-assistierte laparoskopische Prostatektomie

<sup>4</sup> LSRYGB: Gastrotomie Roux-en-Y Magen-Bypass

Es finden sich hierbei jedoch keine Arbeiten, die den Einfluss verschiedener Penetrationstechniken auf die bakterielle Kontamination bei NOTES-Eingriffen untersuchen. Jedoch wurde auf Basis des transgastralen Zuganges der Einfluss unterschiedlicher Penetrationstechniken auf die postoperative Dichtigkeit untersucht (potenzielle Infektionsquelle 2A nach Kantsevov). Konkret haben Delius et al. den Einfluss verschiedener Penetrationstechniken auf die Verschlussbarkeit des Zuganges und seine Dichtigkeit für Druck evaluiert. Die Untersuchung erfolgte am explantierten Schweinemagen (n = 34) und folgende vier Penetrationstechniken wurden miteinander verglichen: einfache Inzision (1,5-2 cm) mit dem Nadelmesser (NM); Ballondilatation (Ø 20 mm) nach initialer Punktion (2-3 mm) mit dem Nadelmesser (BD); der Zugang über einen kurzen (4 cm) submukösen Tunnel (KT), sowie über einen langen (8 cm) submukösen Tunnel (LT). Die Zugänge wurden jeweils mit endoskopischen Clips verschlossen. Über den Mageneingang wurden die Mägen mit Gas gefüllt, am Magenausgang war ein Drucksensor angeschlossen. Während eines intragastralen Druckaufbaus wurde beobachtet ab welchem Druckniveau die Penetrationsstelle undicht wurde. Hierzu diente zuvor eingebrachtes Methylenblau, welches aus der Penetrationsstelle bei Undichtigkeit ausweichen

konnte. Es zeigte sich, dass ein Zugang über einen langen submukösen Tunnel die höchste Dichtigkeit erzielte (Undichtigkeit: NM: 37 +/- 15 mmHg; BD: 41 +/- 24 mmHg; KT: 44 +/- 13 mmHg; LT: 78 +/- 19 mmHg) und sich damit signifikant von den anderen Penetrationstechniken unterschied ( $p < 0,002$ ). Als positive Kontrolle diente eine Inzision mit einem Nadelmesser, welche mit Einzelknopfnähten verschlossen wurde (Undichtigkeit bei 50 +/- 7 mmHg) (von Delius, 2008).

Die gemeinschaftliche Betrachtung unserer Ergebnisse und derer von von Delius et al. zeigt, dass die Penetrationsstelle infolge einer Penetration mittels NM eine signifikant schlechtere Abdichtung um das Endoskop herum zur Folge hat, sowie eine schlechtere Dichtigkeit nach dem Verschluss mittels endoskopischen Clip. Somit scheint die Penetrationstechnik NM insgesamt mit einem erhöhten Risiko für Undichtigkeit einherzugehen, sowohl während als auch nach einem NOTES-Eingriff. Infolge der Ergebnisse von von Delius et al. zeigt der lange submuköse Tunnel Vorteile in Hinblick auf die Dichtigkeit nach Verschluss mit einem Endoclip auf. In Bezug auf die Fragestellung der vorliegenden Studie bzgl. des transkolischen Zuganges, lassen sich die Ergebnisse von von Delius et al. nur schwer übertragen, vor allem auch deshalb, da die infektiologische Dichtigkeit nach Verschluss des Zuganges auch vom Heilungsprozess abhängig ist, der in der genannten Studie nicht betrachtet wurde. Wie zudem bereits diskutiert, ist es fraglich, ob ein langer submuköser Tunnel, überhaupt im Bereich der Darmwand praktisch umsetzbar ist.

Angesichts der darmvorbereitenden Maßnahmen haben Studien die Vorteile der präoperativen Darmreinigung untersucht, wobei die Aussagen inkongruent erscheinen. Die mechanische Darmreinigung wird seit Jahrzehnten routinemäßig in der kolorektalen Chirurgie eingesetzt und galt lange als Dogma, basierend auf Erfahrungen und Expertenmeinungen, die besagen, dass durch die Reduktion des Fäzes und somit auch der Darmbakterien, ein geringeres Risiko für Infektionen besteht (Zmora, 2006). In letzter Zeit wurde diese Praxis zunehmend in Frage gestellt und konkrete Studien durchgeführt, die den Vorteil der mechanischen Darmreinigung untersuchten. Hierbei ging es aber nicht nur um infektiöse Aspekte, sondern auch um die Rekonvaleszenz nach darmchirurgischen Eingriffen. Diese Studien erbrachten, dass nach mechanischer Darmreinigung sogar ein höheres Risiko für Infektionen bestehen kann, da es hierdurch zu einer Verflüssigung des Stuhls kommt, welcher schwerer zu kontrollieren ist (Slim, 2004; Zmora, 2006). In einer systematischen Übersichtsarbeit von Güenaga et al. wird der präoperativen

mechanischen Darmreinigung bei elektiven operativen Eingriffen am Darm daher kein signifikanter Nutzen mehr zugeschrieben (Guenaga, 2011). Im Rahmen des sogenannten Fast-Track-Konzeptes verschwindet die Darmreinigung daher zunehmenden aus der präoperativen Vorbereitung und wird nur noch in selektiven Fällen empfohlen (Schwenk, 2012; Esteban, 2014).

Bei transkolischen NOTES-Eingriffen ist die Situation jedoch eine vollkommen andere, da der Darm nicht nur Zielorgan, sondern auch Zugangsweg ist, so dass die Erfahrungen aus der offenen und laparoskopischen Chirurgie nicht einfach auf die neue Technik übertragen werden kann. Alleine aufgrund einer Optimierung der Sichtverhältnisse zur Darstellung und Erreichbarkeit des Zuganges ist eine präoperative mechanische Darmreinigung sogar unabdingbar (Bachman, 2009). Außerdem ist die Kontrolle des Zugangsweges am Darm bei NOTES-Eingriffen nicht im selben Maße gewährleistet wie bei offenen und laparoskopischen Prozeduren, woraus sich ein hohes Risiko für eine unbemerkte akzidentelle Kontamination aufgrund von austretendem Darminhalt ergibt. Der Zugangsweg sollte daher möglichst steril vorbereitet werden, was bei transgastralen Eingriffen beispielsweise durch Spülung mit antiseptischen Substanzen und dem Verzicht auf Protonenpumpeninhibitoren erreicht wird, letzteres um durch den niedrigen pH-Wert eine zusätzliche Keimreduktion zu erreichen (Narula, 2008; Ramamoorthy, 2010; Memark, 2011). Ein standardisiertes Vorgehen zur Darmspülung vor transkolischen NOTES-Eingriffen gibt es bisher jedoch nicht (Sodergren, 2011).

In Studien, die transkolische/transrektale Eingriffe beschreiben, wird meist die Spülung mit Kochsalzlösung und anschließender Spülung mit Povidon-Jod angegeben, was der alleinigen Spülung mit Kochsalzlösung überlegen ist (Zheng, 2011). In tierexperimentellen Studien wurde auch die Spülung mit antibiotischen Lösungen untersucht. Vergleichsstudien gibt es hierzu bisher kaum. Einzig Bachman et al. untersuchten an 16 Versuchstieren (Schweine) die desinfizierende Wirkung zweier Spülprotokolle auf die Keimzahl im Dickdarm. Das eine Protokoll bestand aus einer Spülung mit 300 ml einer 1:1 Mischung 10% Povidon-Jod und steriler Kochsalzlösung, gefolgt von einer Spülung mit 1 g Cefoxitin aufgelöst in 300 ml Kochsalzlösung. Das zweite Protokoll bestand aus einer Spülung mit einer quaternären Ammonium-Lösung. Beide Protokolle führten zu einer signifikanten Verringerung der Bakterienmenge (Protokoll 1: 93 % und Protokoll 2: 90 %,  $p =$  jeweils 0,0078). Nach einer 10 minütigen Peritoneoskopie und der Gewinnung von

Bakterienkulturen aus dem Peritoneum (Lavage), wurde ein Anstieg der Bakterienmenge im Darm um 62 % (Protokoll 1) und 31 % (Protokoll 2) festgestellt (jeweils  $p = 0,74$ ). Alle Kulturen aus dem Peritoneum waren positiv, jedoch zeigte sich bei der Nekropsie zwei Wochen postoperativ keine peritoneale Entzündungsreaktion. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Protokollen bestand nicht (Bachman, 2009).

Im Vergleich zur vorliegenden Studie unterschieden Bachman et al. allerdings nicht zwischen den einzelnen Phasen der Kontamination. Somit kann anhand der Studie nicht differenziert werden, ob die Kontamination eher zum Zeitpunkt der initialen Penetration oder während der Peritoneoskopie stattgefunden hat. Darüberhinaus wird keine Auskunft darüber gegeben, welche Penetrationstechnik für den Zugang genutzt wurde. Diesbezüglich wird auf eine andere Publikation verwiesen, in dem der transkolische Zugang über eine laparoskopisch durchgeführte Inzision mit einem harmonischen Skalpell beschrieben wird (Sporn, 2008). Um das Nachlaufen von Stuhl zu verhindern, wurde vor der Darmreinigung ein Blasenkatheter in das Sigma eingesetzt und dieser 25 cm proximal des anokutanen Überganges geblockt. Ob diese Methode suffizient ist oder nur zu einer teilweisen Reduktion der Kontamination führt, ist bisher nicht untersucht worden.

Zheng et al. führten in einer Studie an 12 Versuchstieren (Schweine) NOTES-Eingriffe über den transgastralen (TG-Gruppe) und den transkolischen (TK-Gruppe) Zugang durch und verglichen dabei den keimreduzierenden Effekt einer präinterventionellen Spülung des Magens und des Darmes mit A: 500 ml Kochsalzlösung (jeweils  $n = 2$ ), mit der Spülung B: 500 ml Kochsalzlösung und 200 ml Betadine (jeweils  $n = 4$ ). Zu drei Zeitpunkten wurden Flüssigkeitsproben aus der Abdominalhöhle zur Keimzahlbestimmung entnommen. 1.: nach alleiniger Spülung mit Kochsalzlösung, 2.: nach der Spülung mit Betadine, 3.: am Ende der Peritoneoskopie (Dauer: ca. 120 min.) (Zheng, 2011).

Diese Studie ergab, dass die Spülung mit Betadine die Keimzahlen im Magen und Darm signifikant verringert und der alleinigen Spülung mit Kochsalzlösung deutlich überlegen ist. Der Effekt war beim Magen größer als beim Darm, was an der insgesamt höheren Keimbesiedelung des Darmes liegen dürfte. Bei der Nekropsie nach drei Wochen zeigte ein Tier aus der TK-Gruppe Verwachsungen, was laut der Autoren möglicherweise auf die fehlende perioperative Antibiotikagabe zurückzuführen

ist. Trotz der deutlich längeren Dauer des Eingriffes als bei Bachman et al. (120 min. vs. 10 min.) zeigten sich in der Studie von Zheng et al. nach dem transkolischen Eingriff auch negative Bakterienkulturen (2/6 der TK-Gruppe). Der genaue Grund hierfür ist unklar, jedoch wurde bei Zheng et al. der Zugang zum Abdomen mittels Ballondilatation geschaffen, was unsere Hypothese der Überlegenheit dieser Penetrationstechnik bezüglich der bakteriellen Kontamination untermauert.

Als weitere Studie, die sich mit der Vorbereitung des Darmes befasst, muss eine Arbeit von Senft et al. genannt werden. Um ein Nachlaufen von Darminhalt nach zu voriger Spülung des Darmes zu verhindern, wird bei transanal Darmresektionen häufig der Verschluss des Darmes durch eine Naht proximal des transrektalen Zuganges beschrieben (Sylla, 2010; Velthuis, 2013; Zorron, 2014). In tierexperimentellen Studien wurde hingegen die reversible endoluminale Okklusion mittels einer Art Ballon untersucht (Dubcenco, 2008; Linke, 2013; Senft, 2015).

So untersuchten Senft et al. in einer Studie an 16 Versuchstieren (Schweine) die Wirksamkeit einer reversiblen endoluminalen Okklusion des Darmes proximal des transrektalen Zuganges mit einem ColoShield (Abbildung 18).

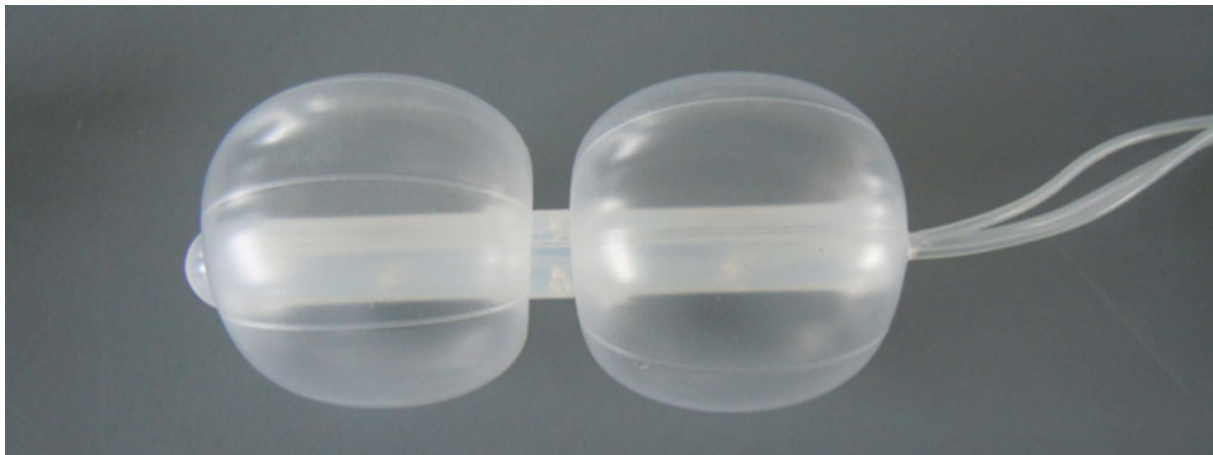


Abbildung 18: ColoShield (A.M.I., Feldkirch, Österreich). Das Prinzip von ColoShield basiert auf zwei mit Luft gefüllten Ballons und negativem Druck im Bereich der Öffnungen im Teilstück zwischen den Ballons (Senft, 2015).

Das Prinzip von ColoShield basiert auf zwei mit Luft gefüllten Ballons, mit jeweils einem Durchmesser von 5 cm und negativem Druck im Bereich der Öffnungen im Teilstück zwischen den Ballons. Das ColoShield wird mit einem Rektoskop transanal 15-20 cm proximal des Anus platziert. Nach dem Eingriff werden die Ballons entlüftet und herausgezogen (Senft, 2015).

Senft et al. führten hiermit transrektale Hybrid-NOTES-Cholezystektomien durch, wobei die Tiere anschließend für sieben Tage observiert und sodann euthanasiert

wurden. Bei acht Versuchstieren wurde das ColoShield (Interventions-Gruppe) verwendet, wohingegen die anderen acht Tiere keine Okklusion erhielten. Alle Versuchstiere erhielten 12 Stunden vor dem Eingriff keine feste Nahrung und 30 Minuten vor dem Eingriff eine Antibiotikaprophylaxe (single-shot) mit Penicillin/Streptomycin (10/16 mg/kg). Über ein Darmrohr erfolgten zwei standardisierte Auswaschungen des Rektums, wobei zuerst mit Kochsalzlösung gespült wurde, bis das Rektum bis 20 cm proximal des Analrands rektoskopisch frei von Stuhl war. Danach wurde in der Interventionsgruppe das ColoShield platziert. In der Kontrollgruppe erfolgte keine Okklusion des proximalen Darmes. Anschließend wurde das Rektum mit 1.000 ml Povidon-Jod ausgewaschen. Vor steriler Abdeckung erfolgte die abdominale und perianale Hautdesinfektion ebenfalls mit Povidon-Jod (dreimal).

Zur Erfassung der bakteriellen Kontamination wurden pro Versuchstier jeweils drei Abstriche aus dem Rektum (6 cm proximal des Analrands) entnommen (1. nach der Auswaschung mit Kochsalz, 2. nach der Auswaschung mit Povidon-Jod, 3. nach Verschluss des transrektalen Zuganges), sowie transabdominale Peritonealbiopsien am Ende eines jeden Eingriffes und am siebten postoperativen Tag (je eine Biopsie aus allen vier Quadranten und vom tiefsten Punkt im Becken). Der Verschluss der Rektotomie erfolgte laparoskopisch über eine fortlaufende resorbierbare Naht.

Der rektale Abstrich nach Auswaschung mit Kochsalzlösung ergab bei allen Tieren eine bakterielle Kontamination, was sowohl die Ergebnisse von Zheng et al. bestätigt, aber auch den Ergebnissen der eigenen Studie entspricht, bei der Im VT-A eine sterile Penetration nach alleiniger Reinigung des Darmes mit Kochsalzlösung nahezu unmöglich war. Die Abstriche nach Auswaschung mit Povidon-Jod und nach Verschluss des transrektalen Zuganges ergaben in 13% (1/8) für die Okklusionsgruppe und in 50 % (4/8) für die Kontrollgruppe eine Kontamination. Nach Beendigung des Eingriffes wurden positive Kulturen in 25% (2/8) in der Interventionsgruppe und in 63 % (5/8) in der Kontrollgruppe nachgewiesen. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Auch die Peritonealbiopsien am Ende des Eingriffes unterschieden sich (statistisch signifikant) und ergaben eine geringere bakterielle Kontamination in der Interventionsgruppe (13% vs. 75%) ( $p = 0,012$ ). Bei der Nekropsie hingegen ergaben sich erneut keine Unterschiede zwischen den Gruppen und keines der Versuchstiere zeigte klinische Zeichen für eine Infektion (Senft, 2015).

Der Einfluss verschiedener Zugangsorgane auf die bakterielle Kontamination, sowie der Vergleich mit dem laparoskopischen Vorgehen, untersuchten u.a. Guarner-Argente et al.. In einer Studie an 40 Versuchstieren (Schweine) wurde hier die Infektionsrate bei einer 30-minütigen NOTES-Peritoneoskopie, durchgeführt über unterschiedliche Zugänge (transgastral (TG-Gruppe), transkolisch (TK-Gruppe) und transvaginal (TVa-Gruppe)), untersucht, und mit der laparoskopischen Peritoneoskopien (Lap-Gruppe) verglichen. Das laparoskopische Equipment war steril, das NOTES-Equipment wurde einer high-grade Desinfektion mit 25%iger Glutaraldehydlösung unterzogen. Bei den NOTES-Eingriffen wurden die Zugangsorgane antiseptisch vorbereitet, die laparoskopischen Eingriffe erfolgten unter sterilen Bedingungen. In der TG-Gruppe wurde zuerst mit einem nicht-sterilen Endoskop der Magen mit Wasser gespült, bis er optisch frei von Mageninhalt war. Danach folgte die Spülung mit einer jodhaltigen Lösung, gefolgt von einer antibiotischen Suspension (Ceftriaxon 1 g/300 ml Kochsalzlösung) mit einer Einwirkzeit von 10 Minuten. Ab diesem Zeitpunkt wurden nur sterile und desinfizierte Instrumente verwendet. Der transgastroale Zugang erfolgte über eine Schleuse (Overtube) und wurde mittels Ballondilatation, nach vorheriger Inzision mit einem Nadelmesser, hergestellt. Der postinterventionelle Verschluss erfolgte mittels Bracebars, einer endoskopischen Nahttechnik. Die Vorbereitung der TK-Gruppe geschah analog zum TG-Gruppen-Regime. Der Zugang erfolgte über eine Inzision mit einem Nadelmesser 15-20 cm proximal der Anokutanlinie. Der postinterventionelle Verschluss erfolgte mit einem Padlock-G Clip. In der TVa-Gruppe wurde die Haut um das äußere Genital und die Vagina mit Povidon-Jod gewaschen. Der Zugang erfolgte über eine Inzision (Länge: 1 cm) mit einem elektrischen Skalpell im hinteren Scheidengewölbe unter Spekulum-Einstellung. Ein high-level desinfiziertes Endoskop wurde über die Inzision in den Douglasraum eingeführt. Postinterventionell wurde der Zugang mit einer chirurgischen Naht verschlossen.

Während des Eingriffes, sowie drei Tage postoperativ erhielten alle Versuchstiere eine intravenöse Antibiotikaprophylaxe mit 1 g Ceftriaxon. Am Ende jedes Eingriffes, sowie bei der Nekropsie nach zwei Wochen, wurden bakteriologische Proben (16 ml Flüssigkeit, ggf. durch Spülung) aus der Abdominalhöhle entnommen und bakterielle Kulturen angelegt. Die Studie zeigte, dass in jeder Gruppe am Ende des Eingriffes positive Kulturen vorkamen (TG-Gruppe: 8/8, TK-Gruppe: 9/9, TVa-Gruppe: 5/8, Lap-Gruppe: 2/8), aber auch zum Zeitpunkt der Nekropsie konnten bei allen Tieren



positive Kulturen nachgewiesen werden. In keinem Fall führte dieser Befund jedoch zu septischen Komplikationen. Die Infektionsrate war in allen Gruppen vergleichbar. Die Studie adressiert jedoch vorrangig intraoperative Komplikationen, weshalb wohl nicht bei jedem Versuchstier Proben entnommen werden konnten. Guarner-Argente et al. beschrieben eine vermehrte Bildung von Abszessen der Haut an den abdominalen Zugangspunkten bei den laparoskopischen Eingriffen (Guarner-Argente, 2011). Ähnliche Ergebnisse zeigen auch andere Studien, die NOTES-Eingriffe mit laparoskopischen und offenen Operationen verglichen. Die Übertragbarkeit auf den Menschen ist kritisch zu beurteilen, da sich die Operationswunden nach laparoskopischen und offenen Operationen bei Versuchstieren am Bauchbereich im engen Bodenkontakt befinden und eine hygienische postoperative Pflege nicht wie beim Menschen möglich ist.

In einer prospektiven Studie basierend auf 23 Patienten mit einem Rektumkarzinom untersuchten Velthuis et al. die bakterielle Kontamination der Abdominalhöhle bei transanal totalen mesorektalen Exzisionen (TaTME) (Velthuis, 2015). Alle Patienten erhielten einen Tag vor der Operation eine orale Darmvorbereitung mit Moviprep. Präoperativ wurde eine Antibiotikaprohylaxe (single-shot) mit 2 g Cefazolin und 500 mg Metronidazol verabreicht. Bei einer Operationsdauer von mehr als drei Stunden wurde diese wiederholt. Postoperativ erfolgte keine prophylaktische Antibiotikagabe.

Zu Beginn des Eingriffes wurde in einer abdominalen Phase der Darm von der linken Flexur bis zum proximalen Rektum, durch herkömmliche (multiport-) Laparoskopie oder über einen Singleport-Zugang im Bereich des späteren Iliostomas, mobilisiert. Danach begann die transanale Phase mit dem Verschluss des Rektumstumpfes mit einer Tabaksbeutelnaht und anschließender Spülung mit Povidon-Jod. Hieran schloss sich die vollständige Mobilisation des Mesorektums, sowie die transanale Exzision mit abschließender Stapleranastomose an.

Nach Abschluss der TaTME-Prozedur wurden durch die laparoskopischen Ports drei bakteriologische Abstriche an standardisierten Stellen des Beckens entnommen. Außerdem wurden postoperative Komplikationen für insgesamt drei Wochen erhoben, sowie Entzündungsmarker im Blut (C-reaktives Protein (CRP) und Leukozyten) am ersten, dritten und fünften postoperativen Tag bestimmt.

Bei 39% (9/23) der Patienten zeigte sich ein bakterielles Wachstum der angelegten Kulturen. 44% (4/9) dieser Patienten entwickelten einen präsakralen Abszess wovon bei einem Patienten eine Leckage der Anastomose festgestellt wurde, der eine Revisionsoperation notwendig machte. Zwei der anderen drei Patienten wurden mit einer rektalen Drainage erfolgreich behandelt. Bei dem vierten Patient war eine antibiotische Therapie ausreichend. Es bestand keine Korrelation zwischen der Operationsdauer und dem Ergebnis der bakteriologischen Kulturen oder der postoperativen Komplikationen. Der CRP-Wert war generell höher bei Patienten mit positiven Kulturen, wohingegen sich bei der Leukozytenzahl keine Unterschiede zeigten (Velthuis, 2015).

Ob ein Zusammenhang zwischen positiven Bakterienkulturen und klinischen Zeichen einer Infektion besteht, wird aktuell kontrovers diskutiert. In mehreren tierexperimentellen Studien wird sogar explizit darauf hingewiesen, dass positive Bakterienkulturen aus der Abdominalhöhle nicht unbedingt im Zusammenhang mit klinischen Zeichen einer Infektion stehen, bzw. dies kein erhöhtes Infektionsrisiko bedeutet (Bachman, 2009; Guarner-Argente, 2011; Senft, 2015). Bei Menschen wurde dies für den transgastralen (Narula, 2008; Memark, 2011) und für den transvaginalen Zugang postuliert (Linke, 2012). Allerdings lassen die Ergebnisse von Velthuis et al. vermuten, dass dies nicht für den transkolischen Zugang beim Menschen gilt, da hier eine Korrelation zwischen positiven Bakterienkulturen und erhöhten Entzündungszeichen im Blut (CRP-Wert), sowie infektiösen Komplikationen nachgewiesen werden konnte. Anders beschreiben Leroy et al., dass nach einer laparoskopischen Resektion mit transanalem NOSE bei Sigmadivertikulitis (16 Patienten) zwar alle bakteriologischen Kulturen (pelvine Flüssigkeitsentnahme am Ende des Eingriffes) positiv waren und 2/16 Patienten am dritten und fünften postoperativen Tag Fieber entwickelten, dieses jedoch nach bildgebenden Verfahren (inkl. Computertomographie) nicht durch einen abdominalen Fokus erklärt werden konnte (Leroy, 2011).

Um eine Abdichtung neben dem Endoskop weiter zu verbessern, wurde neben der Verwendung eines submukösen Tunnels, bereits die Verwendung eines Overtubes diskutiert. Das Risiko der Kontamination bei der initialen Perforation bleibt hier zwar weiterhin bestehen, es könnte jedoch, wie in dieser Studie untersucht, durch eine geeignete Penetrationstechnik, durch Okklusion der proximalen Darmabschnitte und durch entsprechende Darmspülungen dahingehend optimiert werden, dass die

Keimlast des Darmes und das gesamte Kontaminationsrisiko während des Eingriffes auf ein akzeptables Maß minimiert werden.

Neben den lokalen Maßnahmen am Zugangsort muss auch die prophylaktische und systemische perioperative Antibiotikagabe diskutiert werden. Laut der AWMF-Leitlinie sollte diese 30-60 Minuten vor Operationsbeginn gegeben werden und bei einer Operationsdauer von mehr als zwei Stunden wiederholt werden (AWMF, 2012). Welcher Wirkstoff gegeben werden sollte, wurde jedoch nicht festgelegt. Bei transrektalen NOTES-Eingriffen wurden zum Teil Kombinationen (400 mg Ciprofloxacin und 500 mg Metronidazol i.v.) (Zorron, 2014) oder ein einzelner Wirkstoff verabreicht (Cefoxitin 2 g i.v.) (de Lacy, 2013). Da es auch bei der perioperativen Antibiotikaphylaxe kein einheitliches Regime gibt, ist ein Vergleich der infektiologischen Komplikationen schwierig. Neuere Daten weisen zudem daraufhin, dass auch die Kombination einer präoperativen Darmlavage mit einer oralen Antibiotikatherapie zu einer signifikanten Reduktion der infektiologischen Komplikationen führen kann (Morris, 2015). Auch dies muss für NOTES-Eingriffe und insbesondere für transkolische Interventionen untersucht werden. In tierexperimentellen Studien werden häufig noch Antibiotika postoperativ als Prophylaxe verabreicht (Pai, 2006; Fong, 2007; Wilhelm, 2007; Ryou, 2008; Mathews, 2010) was die Interpretation und eine Schlussfolgerung zwischen dem Zusammenhang positiver bakteriologischer Kulturen und klinischer Zeichen einer Infektion zusätzlich erschwert.

Die Ergebnisse der tierexperimentellen Studien, die sich konkret mit Maßnahmen zur Verringerung einer bakteriellen Kontamination bei transkolischen/transrektalen NOTES-Eingriffen beschäftigen (bis auf die Untersuchungen zur präoperativen Darmreinigung), das heißt die Wahl der Penetrationstechnik, die Verwendung einer Instrumentenschleuse und einer Darmokklusion, lassen sich aktuell schwer in die Praxis übertragen. Der transrektale Zugang wird bis jetzt vor allem bei Rektumresektionen (TME) angewendet. Hierfür wird der Darm proximal des Zuganges durch eine Naht verschlossen, was die Notwendigkeit einer okkludierenden Maßnahme überflüssig macht. Zudem wird der Darm komplett in der Gesamtheit der Zirkumferenz durchtrennt. Somit gibt es keinen lokalisierten Zugangspunkt. Dieser wird hingegen in die Resektion integriert und entspricht der distalen Dissektionslinie. Somit erübrigt sich die Frage nach der Penetrationstechnik, sowie einer optimierten Instrumentenschleuse.

Um die Ergebnisse dieser Studie auf den klinischen Einsatz der transkolischen Chirurgie übertragen zu können, müssten sich also entweder die Indikationen für die Nutzung des transkolischen/transrektalen Zuganges erweitern oder aber bestehende operative Vorgehensweisen entsprechend verändern.

Bezüglich des infektiologischen Risikos des transrektalen Zuganges in der Rektumchirurgie/TaTME hat das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) im November 2014 einen Zwischenbericht (rapid review) zur aktuellen Evidenzlage zur TaTME veröffentlicht (NICE, 2014). Dieser Bericht basiert auf einem Literaturreview und einer Expertenbefragung und soll einen Überblick über die Effizienz und die Sicherheit dieses Eingriffes geben. Die Ergebnisse basieren auf den Daten von 275 Patienten aus zwei nicht-randomisierten vergleichenden Studien (Velthuis, 2014; Fernandez-Hevia, 2015) und 8 Fallserien (Liyanage, 2013; McLemore, 2013; Rouanet, 2013; Velthuis, 2013; Nassif, 2013 (conference abstract) Atallah, 2014; Wolthuis, 2014; Tuech, 2015). In diesem Zwischenbericht wurden unter anderem infektiologische Komplikationen dieser neuen Methode erörtert. Postoperative Infektionen, die durch den transrektalen Zugang begründet erscheinen, kamen hierbei mit einer Häufigkeit von 3%-20% vor. So verglichen Fernandez-Hevia et al. in einer Studie mit 74 Patienten die TaTME mit der laparoskopischen TME. Bei 3% (1/37) der TaTME-Gruppe und bei 13% (5/37) der Lap-Gruppe wurden postoperativ eine Flüssigkeitsansammlung im Becken festgestellt. Der Patient aus der TaTME-Gruppe wurde aufgrund von Fieber wieder stationär aufgenommen und erfolgreich mit Antibiotika behandelt (Fernandez-Hevia, 2015). In einer Fallserie von Atallah et al. zeigte sich hingegen bei 20% (4/20) der Patienten ein präsakraler Abszess, ebenso wie in einer Fallserie von Velthuis et al. (20%, 1/5) (Velthuis, 2013; Atallah, 2014).

Tuech et al. berichteten von einer Sepsisrate von 5% (3/56), ohne dass eine Insuffizienz der Anastomose nachgewiesen wurde. Somit muss von einer intraoperativen Kontamination ausgegangen werden. Bei zwei der Patienten war eine CT-gesteuerte Drainage notwendig (Tuech, 2015).

In einer Fallserie von Rouanet et al. zeigten 10% (3/30) der Patienten eine Sepsis innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage. Zwei Patienten wiesen dabei eine Peritonitis auf, wobei in einem Fall eine Läsion am Ileum dafür die Ursache gewesen sei. Ein multimorbider Patient, der an einem Lymphom, einer chronischen

Niereninsuffizienz und einem Diabetes mellitus als Begleiterkrankungen litt, erfuhr einen septischen Schock (Rouanet, 2013).

Wie auch die genannten Studien, die sich konkret mit der bakteriellen Kontamination bei NOTES befassen, zeigen die Arbeiten zur TaTME eine große Heterogenität, welches einen Vergleich erschwert (NICE, 2014). Die genau durchgeführte Operationstechnik, die Namen der Techniken, sowie die Wahl des transanal Ports variieren. Zudem gibt es nur wenige vergleichende Studien (zwei) und außerdem erschweren die geringen Fallzahlen, die selektive Auswahl der Patienten (Rouanet et al. nahmen nur hochrisiko-Patienten in ihre Fallserie auf) eine evidenzbasierte Beurteilung (NICE, 2014). Insgesamt zeigen die Arbeiten zu TaTME, dass das Kontaminationsrisiko bei transanal Eingriffen auch hier eine entscheidende Rolle spielt. Bei den sich nach einer TaTME ergebenden postoperativen infektiösen Komplikationen (Fieber bei intraabdominaler freier Flüssigkeit, Bildung von Abszessen, Sepsis und Peritonitis), handelt es sich um schwerwiegende Erkrankungen, die oftmals weitere therapeutische invasive Maßnahmen erforderlich machen. Deswegen sollte in zukünftigen Studien weiter auf die Kontaminationsproblematik fokussiert werden und bei transanal Operationsmethoden generell die verschiedenen Infektionsquellen identifiziert und evaluiert werden, analog zu Kantsevov, um das Risiko für infektiöse Komplikationen weiter zu verringern. Auch hier sollten die einzelnen Schritte des Eingriffes (Vorbereitung des Darmes, Zugangstechnik zur Abdominalhöhle, Austritt von Darmbakterien in die Abdominalhöhle aufgrund von Undichtigkeit der Zuganges, was sich bei einer zirkumferenten Eröffnung zwangsläufig ergibt, etc.) einzeln untersucht werden, um folglich die bestmögliche Vorgehensweise zu entwickeln, welche das möglichst niedrigste Kontaminations- und Infektionsrisiko zur Folge hat.

### **5.7 Kritische Beurteilung der Studie und Ausblick**

Wie alle Studien hat auch die vorliegende Studie klare Schwächen und Limitationen, die zum Teil bereits erläutert wurden. So entspricht die durchgeführte Lavage mit zwei Liter Kochsalzlösung nicht dem üblichen Vorgehen beim Menschen, die anterograd per oral spülen und deren Darm in Narkose zusätzlich mit Povidon-Jod retrograd ausgewaschen wird. Aufgrund der Nahrungskarenz entsteht zwischen Spülen und Operation zudem ein Zeitintervall, welches zu einem erneuten Anstieg von Sekret und einem Bakterienwachstum führen kann. Allerdings wäre ein

isoformes Vorgehen mit intraoperativer Spülung des Darmes, wenn auch unter Einsatz anderer Techniken durchaus vorstellbar.

Die Verwendung von Schweinedarm schränkt weiter die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen ein, wobei die bisherigen Tierdaten aus anderen Studien durchaus gewisse Rückschlüsse zulassen. Auch haben wir keine perioperative Antibiotikatherapie durchgeführt, was bei humanen Operationen am Darm als Standard angesehen werden kann. Ob sich hierdurch jedoch eine relevante Veränderung der Darmflora ergeben hätte, bleibt unklar. Aktuelle Studien lassen dies zumindest bezweifeln (Shogan, 2015).

Weiterhin muss kritisch angemerkt werden, dass die vorliegende Studie an explantiertem Schweinedarm durchgeführt wurde und alleine die Anzahl der koloniebildenden Einheiten und das Kontaminationsrisiko durch Undichtigkeit am Penetrationsort erfasst wurde. Die Studie gibt hingegen keinen Aufschluss über die klinische Bedeutung und Auswirkung dieser Keimanzahlen und das daraus resultierende Risiko für den Menschen.

Neben dem Zielorgan weist aber auch die Methodik zahlreiche Einschränkungen auf. So ist im VT-A die Oberfläche des normierten Kunststoffzylinders vergleichsweise klein. In der Realität würde hingegen eine viel größere Fläche, nämlich die Oberfläche des in die Abdominalhöhle eingeführten Endoskops, mit der Schleimhaut in Berührung kommen. Hierdurch würde ein noch größeres Kontaminationsrisiko resultieren dürfen. Allerdings lag der Fokus der Untersuchung eher im qualitativen Vergleich der Zugangstechniken und nicht in der quantitativen Analyse.

Im VT-B konnte die perioperative Kontamination nur angenähert werden, indem die Dichtigkeit am Penetrationsort untersucht wurde. Hierbei wurde eine standardisierte, statische Situation zugrunde gelegt. In der Realität würde das Endoskop während der Interventionsphase hingegen bewegt und evt. mehrmals in der Penetrationsstelle rangiert werden. Dies würde wiederum einen Einfluss, sowohl auf die Dichtigkeit, als auch auf die Verschleppung von Bakterien durch die Penetrationsstelle und somit das gesamte Kontaminationsrisiko haben dürfen. Zudem ist nicht auszuschließen, dass auch die zeitliche Dauer des Eingriffes einen Einfluss auf das Kontaminationsrisiko hat und dieses mit steigender Interventionsdauer größer wird. Bachman et al. und Velthuis et al. konnten dies zwar nicht feststellen, dennoch erscheint dies mehr als plausibel und sollte daher in entsprechenden Studien

evaluiert werden. Die Untersuchung der Dichte über vier Minuten, wie von uns in dieser Studie vorgenommen, wird diesem Anspruch sicherlich nicht gerecht.

Auch konnten andere Penetrationstechniken, wie etwa der Einsatz eines submukösen Tunnels in dieser Studie nicht berücksichtigt werden. Dies lag an diversen technischen Einschränkungen, die etwa durch die Konstruktion der Platte bedingt waren. Die genannte Penetrationstechnik zielt jedoch primär auf eine hohe Stabilität und einen sicheren Verschluss, denn auf eine geringe Kontamination ab. Zudem könnte es bei der Passage durch die Darmwand zu einem Abstreifen der Bakterien kommen, welches ein falsch positives Ergebnis zur Folge hätte. Berichte in der Literatur bezüglich intramuraler Abszesse lassen dies zumindest vermuten, sind jedoch inkongruent (Kono, 2013; Takizawa, 2014).

Im VT-B wurde von einem erhöhten intraluminalen Druck ausgegangen und der Tatsache, dass bakteriell kontaminiertes Sekret aus dem Darm entlang des Druckgradienten in die Abdominalhöhle gelangt. Die Dichtigkeit um das Endoskop wurde als Parameter für das Ausmaß der Kontamination angesehen. In vitro könnte es aber ebenso sein, dass der erhöhte intraabdominale Druck im Gegensatz zu einer Verschiebung von Sekreten und Flüssigkeiten nach endoluminal, also in anderer Richtung bewirkt. Dies würde die Bedeutung dieses Versuchsteils wiederum einschränken, bzw. in Frage stellen. Wahrscheinlich dürften aber beide Aspekte zum Tragen kommen, so dass die Ergebnisse zumindest von partieller Relevanz sind.

In dieser Studie wurden drei Penetrationstechniken anhand von zwei Kriterien, die einen Einfluss auf das Kontaminationsrisiko haben (Translokation von Bakterien bei der initialen Penetrationsphase und die Abdichtung um das Endoskop) untersucht. Hierbei zeigte sich keine der drei Penetrationstechniken in der Gesamtbetrachtung von VT-A und VT-B als überlegen. Da unklar ist, welche der Phasen klinisch von größerer Bedeutung ist und ob sie gegenüber der Problematik der bakteriellen Kontamination des Zugangsortes und der Möglichkeit der präoperativen Dekontamination überhaupt zum Tragen kommt, können die Ergebnisse nur zurückhaltend diskutiert werden. Dennoch scheint es wichtig, jeden Aspekt der Kontamination zu berücksichtigen und jedes noch so geringe Risiko soweit möglich zu reduzieren. Die Ergebnisse der Studie könnten hierfür einen wichtigen Beitrag leisten, und neue Penetrationstechniken abgeleitet werden, welche die Vorteile der jeweiligen Technik vereinen. So könnte z.B. untersucht werden, ob die Technik NM

mit Hilfe einer Tabaksbeutelnaht verstärkt werden kann um eine höhere Dichtigkeit zu erlangen. Weiter kann untersucht werden, ob die Techniken BD und CP mit verbesserten desinfizierenden Eigenschaften kombiniert werden können. Zudem sollte die Eignung und die genaue Ausführung eines submukösen Tunnels und dessen Einfluss auf die zwei in dieser Studie untersuchten Phasen untersucht werden.

Nach den Erfahrungen dieser Studie sollte zudem untersucht werden, inwiefern ein Trokar oder der Einsatz eines Overtubes auf die in dieser Studie genannten Kriterien und somit den von Kantsevoy definierten Infektionsquellen einen Einfluss hat. Hierdurch wäre eine weitere Reduktion des Kontaminationsrisikos bei NOTES-Eingriffen denkbar.



## 6 Zusammenfassung

Chirurgische Eingriffe werden aufgrund der geringeren Belastung für den Patienten zunehmend minimalinvasiv durchgeführt. Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery (NOTES) ist aufgrund der weiteren Traumaminimierung die konsequente Weiterentwicklung dieses Ansatzes, konnte jedoch aufgrund diverser Hürden und Risiken bislang nur ansatzweise in die Klinik Einzug finden.

In der Literatur wird das Infektionsrisiko als eines der größten Kritikpunkte für NOTES-Eingriffe diskutiert. Dieses gilt insbesondere für den transkolischen Zugang, der von allen Zugangswegen die höchste Keimbelastung aufzeigt. Andererseits weist der transkolische Zugang aufgrund zahlreicher Vorteile, wie der oberflächlichen Lage, der geschlechtsunabhängigen Anwendbarkeit, der nutzbaren Größe und dem guten Zugang zum Oberbauch ein großes Potenzial auf. Um dieses Potenzial auszuschöpfen und transkolische NOTES-Eingriffe als sicheres Verfahren in der Klinik etablieren zu können, müssen die infektiologischen Bedenken und Risiken relativiert und auf ein Minimum reduziert werden.

Das Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss dreier Penetrationstechniken auf das Kontaminationsrisiko bei transkolischen NOTES-Eingriffen zu untersuchen.

Die Techniken „Nadelmesser“ (NM), „Ballondilatation“ (BD) und „chirurgisch präparativer Zugang“ (CP) wurden in zwei Versuchsteilen (VT-A und VT-B) am explantierten Schweinedarm eingesetzt. Es wurde die Bakterienmenge, die bei der initialen Penetration verschleppt wurde (VT-A), sowie die Dichtigkeit am Penetrationsort während der Interventionsphase (VT-B), gemessen. Insgesamt wurden in jedem Versuchsteil 36 Werte pro Penetrationstechnik erfasst.

Die Analysen des VT-A ergaben hierfür keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei untersuchten Techniken ( $p = 0,372$ ), jedoch zeigte sich eine Tendenz und bessere Ergebnisse bei der Penetrationstechnik NM. Im VT-B konnten hingegen signifikante Unterschiede und eine höhere Undichtigkeit für die Penetrationstechnik NM gegenüber den dilatierenden Techniken BD ( $p = 0,004$ ) und CP ( $p = < 0,01$ ) gefunden werden.

In einer Gesamtbetrachtung beider Versuchsteile besteht somit kein einheitliches Bild über das geringste Kontaminationsrisiko einer Penetrationstechnik. Vielmehr dürfte eine Kombination der jeweiligen Techniken ein Optimum darstellen. Dies

wurde in Form einer sogenannten Tunneltechnik oder der Verwendung eines Overtubes diskutiert. Zudem muss in zukünftigen Untersuchungen geklärt werden, welche der genannten Infektionsquellen eine größere klinische Relevanz aufweist und inwiefern diese im Vergleich zur präoperativen Darmlavage und prophylaktischen Antibiotikatherapie zum Tragen kommt. Bis dahin sollte allen Infektionsquellen die gleiche Bedeutung beigemessen werden.

Aufgrund der zeitlichen Signifikanz kommt dem Kontaminationsrisiko während der Intervention unserer Ansicht nach derzeit jedoch die größere Bedeutung zu, so dass wir schlussfolgern, dass die Penetration mittels Ballondilatation als aktuell überlegene Technik bevorzugt werden sollte. Zudem legen die Ergebnisse dieser Studie die Komplexität der Kontaminationsproblematik bei NOTES dar und unterstreichen die Tatsache, dass manche technische Aspekte sowohl von Vorteil, gleichzeitig aber auch kontraproduktiv sein können. Entsprechend empfehlen wir, bei zukünftigen Studien eine möglichst umfassende Bewertung vorzunehmen und nicht nur einen einzelnen Aspekt.

## Literaturverzeichnis

- Adelsdorfer, C., Taura, P., Ibarzabal, A., Vendrell, M., Delitala, A., Deulofeu, R., Adelsdorfer, W., Delgado, S., and Lacy, A. M. (2016), Effect of transgastric natural orifice transluminal endoscopic surgery peritoneoscopy on abdominal organ microcirculation: an experimental controlled study. *Gastrointest Endosc*, 83(2), 427-433.
- Alsaid, B., Bessede, T., Diallo, D., Moszkowicz, D., Karam, I., Benoit, G., and Droupy, S. (2011), Division of autonomic nerves within the neurovascular bundles distally into corpora cavernosa and corpus spongiosum components: immunohistochemical confirmation with three-dimensional reconstruction. *Eur Urol*, 59(6), 902-909.
- Arezzo, A., Zornig, C., Mofid, H., Fuchs, K. H., Breithaupt, W., Noguera, J., Kaehler, G., Magdeburg, R., Perretta, S., Dallemagne, B., Marescaux, J., Copaescu, C., Graur, F., Szasz, A., Forgione, A., Pugliese, R., Buess, G., Bhattacharjee, H. K., Navarra, G., Godina, M., Shishin, K., and Morino, M. (2013), The EURO-NOTES clinical registry for natural orifice transluminal endoscopic surgery: a 2-year activity report. *Surg Endosc*, 27(9), 3073-3084.
- Atallah, S., Martin-Perez, B., Albert, M., deBeche-Adams, T., Nassif, G., Hunter, L., and Larach, S. (2014), Transanal minimally invasive surgery for total mesorectal excision (TAMIS-TME): results and experience with the first 20 patients undergoing curative-intent rectal cancer surgery at a single institution. *Tech Coloproctol*, 18(5), 473-480.
- Atallah, S., Martin-Perez, B., Keller, D., Burke, J., and Hunter, L. (2015), Natural-orifice transluminal endoscopic surgery. *Br J Surg*, 102(2), e73-92.
- AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. (2012, Januar). Perioperative Antibiotikaprophylaxe. Leitlinie. Zuletzt aufgerufen am 26.04.2016 from [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/029-022I\\_S1\\_Periooperative\\_Antibiotikaprophylaxe\\_2012-02.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/029-022I_S1_Periooperative_Antibiotikaprophylaxe_2012-02.pdf)
- Azadani, A., Jonsson, H., Park, P. O., and Bergstrom, M. (2012), A randomized trial comparing rates of abdominal contamination and postoperative infection among natural orifice transluminal endoscopic surgery, laparoscopic surgery, and open surgery in pigs. *Gastrointest Endosc*, 75(4), 849-855.
- Bachman, S. L., Sporn, E., Furrer, J. L., Astudillo, J. A., Calaluca, R., McIntosh, M. A., Miedema, B. W., and Thaler, K. (2009), Colonic sterilization for natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) procedures: a comparison of two decontamination protocols. *Surg Endosc*, 23(8), 1854-1859.
- Bakker, O. J., van Santvoort, H. C., van Brunschot, S., Geskus, R. B., Besselink, M. G., Bollen, T. L., van Eijck, C. H., Fockens, P., Hazebroek, E. J., Nijmeijer, R. M., Poley, J. W., van Ramshorst, B., Vleggaar, F. P., Boermeester, M. A., Gooszen, H. G., Weusten, B. L., and Timmer, R. (2012), Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA*, 307(10), 1053-1061.
- Bazzi, W. M., Wagner, O., Stroup, S. P., Silberstein, J. L., Belkind, N., Katagiri, T., Paleari, J., Duro, A., Ramamoorthy, S., Talamini, M. A., Horgan, S., and

- Derweesh, I. H. (2011), Transrectal hybrid natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) nephrectomy in a porcine model. *Urology*, 77(3), 518-523.
- Bechara, R., Ikeda, H., and Inoue, H. (2015), Peroral endoscopic myotomy: an evolving treatment for achalasia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 12(7), 410-426.
- Berci, G., and Forde, K. A. (2000), History of endoscopy. *Surg Endosc*, 14(1), 5-15.
- Bergman, S., and Melvin, W. S. (2008), Natural orifice transluminal endoscopic surgery. *Surg Clin North Am*, 88(5), 1131-1148.
- Bernhardt, J., Gerber, B., Schober, H. C., Kahler, G., and Ludwig, K. (2008), NOTES--case report of a unidirectional flexible appendectomy. *Int J Colorectal Dis*, 23(5), 547-550.
- Bingener, J., Loomis, E. A., Huebner, M., and Gostout, C. J. (2015), Randomized trial on the physiologic impact of NOTES. *Surg Endosc*. 29(12), 3551-3558.
- Boecking, W., Klamar, A., Kitzmann, F., and Kirch, W. (2012), Pharmaco-economic impact of demographic change on pharmaceutical expenses in Germany and France. *BMC Public Health*, 12, 894.
- Borchert, D., Federlein, M., Ruckbeil, O., Burghardt, J., Fritze, F., and Gellert, K. (2012), Prospective evaluation of transvaginal assisted cholecystectomy. *Surg Endosc*, 26(12), 3597-3604.
- Branco, A. W., Branco Filho, A. J., Kondo, W., Noda, R. W., Kawahara, N., Camargo, A. A., Stunitz, L. C., Valente, J., and Rangel, M. (2008), Hybrid transvaginal nephrectomy. *Eur Urol*, 53(6), 1290-1294.
- Breckwoldt, M. (2008) Geschlechtsspezifische Funktionen und ihre Störungen. In M. Breckwoldt, M. Kaufmann and A. Pfeleiderer (Eds.), *Gynäkologie und Geburtshilfe* (pp. 51-83). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Buck, L., Michalek, J., Van Sickle, K., Schwesinger, W., and Bingener, J. (2008), Can gastric irrigation prevent infection during NOTES mesh placement? *J Gastrointest Surg*, 12(11), 2010-2014.
- Buess, G., and Cuschieri, A. (2007a), Raising our heads above the parapet: ES not NOTES. *Surg Endosc*, 21(6), 835-837.
- Buess, G., and Frimberger, E. (2007b), The dirty way to the gallbladder. *Endoscopy*, 39(10), 893-894.
- Bulian, D. R., Trump, L., Knuth, J., Cerasani, N., and Heiss, M. M. (2013a), Long-term results of transvaginal/transumbilical versus classical laparoscopic cholecystectomy--an analysis of 88 patients. *Langenbecks Arch Surg*, 398(4), 571-579.
- Bulian, D. R., Trump, L., Knuth, J., Siegel, R., Sauerwald, A., Strohle, M. A., and Heiss, M. M. (2013b), Less pain after transvaginal/transumbilical cholecystectomy than after the classical laparoscopic technique: short-term results of a matched-cohort study. *Surg Endosc*, 27(2), 580-586.
- Chan, S. M., Wu, J. C., Teoh, A. Y., Yip, H. C., Ng, E. K., Lau, J. Y., and Chiu, P. W. (2016), Comparison of early outcomes and quality of life after laparoscopic Heller's cardiomyotomy to peroral endoscopic myotomy for treatment of achalasia. *Dig Endosc*, 28(1), 27-32.

- Chennat, J., Khan, N., Waxman, I., and Semrad, C. E. (2010), Novel endoscopic triangulation approach to percutaneous transgastric placement of jejunal extension feeding tube. *South Med J*, 103(12), 1243-1245.
- Chiu, P. W., Lau, J. Y., Ng, E. K., Lam, C. C., Hui, M., To, K. F., Sung, J. J., and Chung, S. S. (2008), Closure of a gastrotomy after transgastric tubal ligation by using the Eagle Claw VII: a survival experiment in a porcine model (with video). *Gastrointest Endosc*, 68(3), 554-559.
- de Lacy, A. M., Rattner, D. W., Adelsdorfer, C., Tasende, M. M., Fernandez, M., Delgado, S., Sylla, P., and Martinez-Palli, G. (2013), Transanal natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) rectal resection: "down-to-up" total mesorectal excision (TME)--short-term outcomes in the first 20 cases. *Surg Endosc*, 27(9), 3165-3172.
- de Sousa, L. H., de Sousa, J. A., de Sousa Filho, L. H., de Sousa, M. M., de Sousa, V. M., de Sousa, A. P., and Zorron, R. (2009), Totally NOTES (T-NOTES) transvaginal cholecystectomy using two endoscopes: preliminary report. *Surg Endosc*, 23(11), 2550-2555.
- Dubcenco, E., Grantcharov, T., Streutker, C. J., Rotstein, O. D., Baxter, N. N., Jeejeebhoy, K. N., and Baker, J. P. (2008), The development of a novel intracolonic occlusion balloon for transcolonic natural orifice transluminal endoscopic surgery: description of the technique and early experience in a porcine model (with videos). *Gastrointest Endosc*, 68(4), 760-766.
- Eleftheriadis, N., Inoue, H., Ikeda, H., Onimaru, M., Yoshida, A., Hosoya, T., Maselli, R., and Kudo, S. E. (2012), Training in peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Ther Clin Risk Manag*, 8, 329-342.
- Espinet-Coll, E., Nebreda-Duran, J., Gomez-Valero, J. A., Munoz-Navas, M., Pujol-Gebelli, J., Vila-Lolo, C., Martinez-Gomez, A., and Juan-Creix-Comamala, A. (2012), Current endoscopic techniques in the treatment of obesity. *Rev Esp Enferm Dig*, 104(2), 72-87.
- Esteban, F., Cerdan, F. J., Garcia-Alonso, M., Sanz-Lopez, R., Arroyo, A., Ramirez, J. M., Moreno, C., Morales, R., Navarro, A., and Fuentes, M. (2014), A multicentre comparison of a fast track or conventional postoperative protocol following laparoscopic or open elective surgery for colorectal cancer surgery. *Colorectal Dis*, 16(2), 134-140.
- Fernandez-Hevia, M., Delgado, S., Castells, A., Tasende, M., Momblan, D., Diaz del Gobbo, G., DeLacy, B., Balust, J., and Lacy, A. M. (2015), Transanal total mesorectal excision in rectal cancer: short-term outcomes in comparison with laparoscopic surgery. *Ann Surg*, 261(2), 221-227.
- Fong, D. G., Pai, R. D., and Thompson, C. C. (2007), Transcolonic endoscopic abdominal exploration: a NOTES survival study in a porcine model. *Gastrointest Endosc*, 65(2), 312-318.
- Fritscher-Ravens, A., Feussner, H., Kahler, G., Mathes, K., Meining, A., Hochberger, J., Meier, P., von Delius, S., von Renteln, D., Wilhelm, D., Burghardt, J., Bernhardt, J., Lamade, W., Magdeburg, R., Meier, P., Vassiliou, M., and Fuchs, K. (2012), [State of NOTES development in Germany: Status report of the D-NOTES-Congress 2011th]. *Z Gastroenterol*, 50(3), 325-330.

- Fritscher-Ravens, A., Patel, K., Ghanbari, A., Kahle, E., von Herbay, A., Fritscher, T., Niemann, H., and Koehler, P. (2007), Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) in the mediastinum: long-term survival animal experiments in transesophageal access, including minor surgical procedures. *Endoscopy*, 39(10), 870-875.
- Fuchs, K. H., Breithaupt, W., Schulz, T., Ferencz, S., Varga, G., and Weber, G. (2011), Transgastric small bowel resection and anastomosis: a survival study. *Surg Endosc*, 25(6), 1791-1796.
- Fuchs, K. H., Breithaupt, W., Varga, G., Schulz, T., Reinisch, A., and Josipovic, N. (2013a), Transanal hybrid colon resection: from laparoscopy to NOTES. *Surg Endosc*, 27(3), 746-752.
- Fuchs, K. H., Meining, A., von Renteln, D., Fernandez-Esparrach, G., Breithaupt, W., Zornig, C., and Lacy, A. (2013b), Euro-NOTES Status Paper: from the concept to clinical practice. *Surg Endosc* 27(5), 1456-1467.
- Gebhardt, H. (2008) Minimal-invasive Chirurgie. In D. Henne-Bruns, B. Kremer und M. Dürig (Eds.) *Duale Reihe Chirurgie*. (pp. 135-137). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Gettman, M. T., and Blute, M. L. (2007), Transvesical peritoneoscopy: initial clinical evaluation of the bladder as a portal for natural orifice transluminal endoscopic surgery. *Mayo Clin Proc*, 82(7), 843-845.
- Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., Branscheid, D., Flentje, M., Griesinger, F., Niederle, N., Stuschke, M., Blum, T., Deppermann, K. M., Ficker, J. H., Freitag, L., Lubbe, A. S., Reinhold, T., Spath-Schwalbe, E., Ukena, D., Wickert, M., Wolf, M., Andreas, S., Auberger, T., Baum, R. P., Baysal, B., Beuth, J., Bickeboller, H., Bocking, A., Bohle, R. M., Bruske, I., Burghuber, O., Dickgreber, N., Diederich, S., Dienemann, H., Eberhardt, W., Eggeling, S., Fink, T., Fischer, B., Franke, M., Friedel, G., Gauler, T., Gutz, S., Hautmann, H., Hellmann, A., Hellwig, D., Herth, F., Heussel, C. P., Hilbe, W., Hoffmeyer, F., Horneber, M., Huber, R. M., Hubner, J., Kauczor, H. U., Kirchbacher, K., Kirsten, D., Kraus, T., Lang, S. M., Martens, U., Mohn-Staudner, A., Muller, K. M., Muller-Nordhorn, J., Nowak, D., Ochmann, U., Passlick, B., Petersen, I., Pirker, R., Pokrajac, B., Reck, M., Riha, S., Rube, C., Schmittel, A., Schonfeld, N., Schutte, W., Serke, M., Stamatidis, G., Steingraber, M., Steins, M., Stoelben, E., Swoboda, L., Teschler, H., Tessen, H. W., Weber, M., Werner, A., Wichmann, H. E., Irlinger Wimmer, E., Witt, C., and Worth, H. (2011), Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer: interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. *Pneumologie*, 65(1), 39-59.
- Grund, K. E., and Lehmann, T. G. (2010), Transesophageal NOTES--a critical analysis of relevant problems. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 19(5), 252-256.
- Guarner-Argente, C., Beltran, M., Martinez-Palli, G., Navarro-Ripoll, R., Martinez-Zamora, M. A., Cordova, H., Comas, J., de Miguel, C. R., Rodriguez-D'Jesus, A., Almela, M., Hernandez-Cera, C., Lacy, A. M., and Fernandez-Esparrach, G. (2011), Infection during natural orifice transluminal endoscopic surgery peritoneoscopy: a randomized comparative study in a survival porcine model. *J Minim Invasive Gynecol*, 18(6), 741-746.

- Guenaga, K. F., Matos, D., and Wille-Jorgensen, P. (2011), Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, (9), CD001544.
- Harrell, A. G., and Heniford, B. T. (2005), Minimally invasive abdominal surgery: lux et veritas past, present, and future. *Am J Surg*, 190(2), 239-243.
- Hazey, J. W., Narula, V. K., Renton, D. B., Reavis, K. M., Paul, C. M., Hinshaw, K. E., Muscarella, P., Ellison, E. C., and Melvin, W. S. (2008), Natural-orifice transgastric endoscopic peritoneoscopy in humans: Initial clinical trial. *Surg Endosc*, 22(1), 16-20.
- He, K., Chen, H., Ding, R., Hua, R., and Yao, Q. (2011), Single incision laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repair. *Hernia*, 15(4), 451-453.
- Hensel, M., Schernikau, U., Schmidt, A., and Arlt, G. (2011), Surgical outcome and midterm follow-up after transvaginal NOTES hybrid cholecystectomy: analysis of a prospective clinical series. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 21(2), 101-106.
- Hensel, M., Schernikau, U., Schmidt, A., and Arlt, G. (2012), [Comparison between transvaginal and laparoscopic cholecystectomy - a retrospective case-control study]. *Zentralbl Chir*, 137(1), 48-54.
- Himal, H. S. (2002), Minimally invasive (laparoscopic) surgery. *Surg Endosc*, 16(12), 1647-1652.
- Hines, O. J., and Donald, G. W. (2012), Endoscopic transgastric necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis. *JAMA*, 307(10), 1084-1085.
- Hisada, M., Katsumata, K., Ishizaki, T., Enomoto, M., Matsudo, T., Kasuya, K., and Tsuchida, A. (2014), Complete laparoscopic resection of the rectum using natural orifice specimen extraction. *World J Gastroenterol*, 20(44), 16707-16713.
- Hondo, F. Y., Giordano-Nappi, J. H., Maluf-Filho, F., Matuguma, S. E., Sakai, P., Poggetti, R., Mori, N. D., Fontes, B., Birolini, D., and Ishioka, S. (2007), Transgastric access by balloon overtube for intraperitoneal surgery. *Surg Endosc*, 21(10), 1867-1869.
- Humphreys, M. R., Castle, E. P., Andrews, P. E., and Lingeman, J. E. (2012), Natural orifice transluminal endoscopic radical prostatectomy. *Ther Adv Urol*, 4(1), 33-43.
- Imhoff, A. B., Linke, R. D., and Baumgartner, R. (2010) *Checklist Orthopädie*. (p. 59). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Inoue, H., Ikeda, H., Hosoya, T., Onimaru, M., Yoshida, A., Eleftheriadis, N., Maselli, R., and Kudo, S. (2012), Submucosal endoscopic tumor resection for subepithelial tumors in the esophagus and cardia. *Endoscopy*, 44(3), 225-230.
- Kaehler, G., Schoenberg, M. B., Kienle, P., Post, S., and Magdeburg, R. (2013), Transgastric appendectomy. *Br J Surg*, 100(7), 911-915.
- Kahler, G., Bulian, D., Collet, P., Eickhoff, A., Feussner, H., Fritscher-Ravens, A., Fuchs, K., Hochberger, J., Kratt, T., Meier, P. N., Meining, A., Schafer, H., and Wilhelm, D. (2011), [Endoscopic surgery through natural orifices (NOTES) in Germany: Status Report 2010]. *Z Gastroenterol*, 49(4), 543-549.

- Kalloo, A. N., Singh, V. K., Jagannath, S. B., Niiyama, H., Hill, S. L., Vaughn, C. A., Magee, C. A., and Kantsevoy, S. V. (2004), Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointest Endosc*, 60(1), 114-117.
- Kantsevoy, S. V. (2008), Infection prevention in NOTES. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 18(2), 291-296.
- Kavic, M. S., Mirza, B., Horne, W., and Moskowitz, J. B. (2008), NOTES: issues and technical details with introduction of NOTES into a small general surgery residency program. *JSLS*, 12(1), 37-45.
- Kersting, S., Saeger, H. D. (2008) Akutes Abdomen, Peritonitis. In H. P. Bruch, O. Trentz (Eds.) *Berchtold Chirurgie*. (pp. 1010-1012). München: Urban und Fischer Verlag.
- Kilian, M., Raue, W., Menenakos, C., Wassersleben, B., and Hartmann, J. (2011), Transvaginal-hybrid vs. single-port-access vs. 'conventional' laparoscopic cholecystectomy: a prospective observational study. *Langenbecks Arch Surg*, 396(5), 709-715.
- Kim, C. Y., Chun, H. J., Kim, J. Y., Jang, J. S., Kwon, Y. D., Park, S., Keum, B., Seo, Y. S., Kim, Y. S., Jeon, Y. T., Lee, H. S., Um, S. H., Lee, S. W., Choi, J. H., Kim, C. D., and Ryu, H. S. (2008), [Accessibility of peritoneal organs according to the routes of approach in NOTES]. *Korean J Gastroenterol*, 52(5), 281-285.
- Kirkland, K. B., Briggs, J. P., Trivette, S. L., Wilkinson, W. E., and Sexton, D. J. (1999), The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 20(11), 725-730.
- Kirschniak, A., Kratt, T., Stuker, D., Braun, A., Schurr, M. O., and Konigsrainer, A. (2007), A new endoscopic over-the-scope clip system for treatment of lesions and bleeding in the GI tract: first clinical experiences. *Gastrointest Endosc*, 66(1), 162-167.
- Klinikum rechts der Isar, II. Medizinische Klinik und Poliklinik. Informationen für unsere Patienten. Zuletzt aufgerufen am 26.04.2016 from <http://www.med2.med.tu-muenchen.de/gastroenterologie/endoskopie/patienten.html> - a5
- Kono, Y., Yasuda, K., Hiroishi, K., Akagi, T., Kawaguchi, K., Suzuki, K., Yoshizumi, F., Inomata, M., Shiraishi, N., and Kitano, S. (2013), Transrectal peritoneal access with the submucosal tunnel technique in NOTES: a porcine survival study. *Surg Endosc*, 27(1), 278-285.
- Krambeck, A. E., Humphreys, M. R., Andrews, P. E., and Lingeman, J. E. (2010), Natural orifice transluminal endoscopic surgery: radical prostatectomy in the canine model. *J Endourol*, 24(9), 1493-1496.
- Lee, C. K., Lee, S. H., Chung, I. K., Lee, T. H., Lee, S. H., Kim, H. S., Park, S. H., Kim, S. J., Kang, G. H., and Cho, H. D. (2010), Human diagnostic transgastric peritoneoscopy with the submucosal tunnel technique performed with the patient under conscious sedation (with video). *Gastrointest Endosc*, 72(4), 889-891.



- Leroy, J., Barry, B. D., Melani, A., Mutter, D., and Marescaux, J. (2012), No-Scar Transanal Total Mesorectal Excision: The Last Step to Pure NOTES for Colorectal Surgery. *Arch Surg*, 1-5.
- Leroy, J., Costantino, F., Cahill, R. A., D'Agostino, J., Morales, A., Mutter, D., and Marescaux, J. (2011), Laparoscopic resection with transanal specimen extraction for sigmoid diverticulitis. *Br J Surg*, 98(9), 1327-1334.
- Li, C. J., Tan, Y. Y., Wang, X. H., and Liu, D. L. (2015), Peroral endoscopic myotomy for achalasia in patients aged  $\geq 65$  years. *World J Gastroenterol*, 21(30), 9175-9181.
- Lima, E., Henriques-Coelho, T., Rolanda, C., Pego, J. M., Silva, D., Carvalho, J. L., and Correia-Pinto, J. (2007a), Transvesical thoracoscopy: a natural orifice transluminal endoscopic approach for thoracic surgery. *Surg Endosc*, 21(6), 854-858.
- Lima, E., Rolanda, C., and Correia-Pinto, J. (2012), Transvesical route for NOTES urological applications: advances & controversies. *Arch Esp Urol*, 65(3), 385-392.
- Lima, E., Rolanda, C., Pego, J. M., Henriques-Coelho, T., Silva, D., Carvalho, J. L., and Correia-Pinto, J. (2006), Transvesical endoscopic peritoneoscopy: a novel 5 mm port for intra-abdominal scarless surgery. *J Urol*, 176(2), 802-805.
- Lima, E., Rolanda, C., Pego, J. M., Henriques-Coelho, T., Silva, D., Osorio, L., Moreira, I., Carvalho, J. L., and Correia-Pinto, J. (2007b), Third-generation nephrectomy by natural orifice transluminal endoscopic surgery. *J Urol*, 178(6), 2648-2654.
- Linke, G. R., Carstensen, B., Kahler, G., Zerz, A., Shevchenko, M., Warschkow, R., Lasitschka, F., Kenngott, H. G., Senft, J., and Muller-Stich, B. P. (2013), Endolumenal colon occlusion device for transanal and transrectal surgery--a porcine feasibility study. *Langenbecks Arch Surg*, 398(4), 595-601.
- Linke, G. R., Tarantino, I., Bruderer, T., Celeiro, J., Warschkow, R., Tarr, P. E., Muller-Stich, B. P., and Zerz, A. (2012), Transvaginal access for NOTES: a cohort study of microbiological colonization and contamination. *Endoscopy*, 44(7), 684-689.
- Lippert, H., Pross, M., Eder, F., Keel, M., Keller, R., and Bruch, H.-P. (2008) Prinzipien der OP-Technik. In H. P. Bruch and O. Trentz (Eds.), *Berchold Chirurgie* (p. 215). München: Urban&Fischer Verlag.
- Liyanage, C., Ramwell, A., Harris, G. J., Levy, B. F., and Simson, J. N. (2013), Transanal endoscopic microsurgery: a new technique for completion proctectomy. *Colorectal Dis*, 15(9), e542-547.
- Lomanto, D., Chua, H. C., Myat, M. M., So, J., Shabbir, A., and Ho, L. (2009), Microbiological Contamination During Transgastric and Transvaginal Endoscopic Techniques. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 19(4), 465-469.
- Ma, B., Huang, X. Z., Gao, P., Zhao, J. H., Song, Y. X., Sun, J. X., Chen, X. W., and Wang, Z. N. (2015), Laparoscopic resection with natural orifice specimen extraction versus conventional laparoscopy for colorectal disease: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 30(11), 1479-1488.
- Makris, K. I., Rieder, E., Kastenmeier, A. S., and Swanstrom, L. L. (2012), Video. Transanal specimen retrieval using the transanal endoscopic microsurgery

- (TEM) system in minimally invasive colon resection. *Surg Endosc*, 26(4), 1161-1162.
- Malik, A., Mellinger, J. D., Hazey, J. W., Dunkin, B. J., and MacFadyen, B. V., Jr. (2006), Endoluminal and transluminal surgery: current status and future possibilities. *Surg Endosc*, 20(8), 1179-1192.
- Mathews, J. C., Chin, M. S., Fernandez-Esparrach, G., Shaikh, S. N., Pietramaggiori, G., Scherer, S. S., Ryan, M. B., Ferrigno, M., Orgill, D. P., and Thompson, C. C. (2010), Early healing of transcolonic and transgastric natural orifice transluminal endoscopic surgery access sites. *J Am Coll Surg*, 210(4), 480-490.
- McGee, M. F., Rosen, M. J., Marks, J., Chak, A., Onders, R., Faulx, A., Ignagni, A., Schomisch, S., and Ponsky, J. (2007), A reliable method for monitoring intraabdominal pressure during natural orifice transluminal endoscopic surgery. *Surg Endosc*, 21(4), 672-676.
- McLemore, E., Leland, H., Devaraj, B., Pola, S., Docherty, M., Patel, D., Levesque, B., Sandborn, W., Talamini, M., and Ramamoorthy, S. (2013), Transanal Endoscopic Surgical Proctectomy for Proctitis Case Series Report: Diversion, Radiation, Ulcerative Colitis, and Crohn's Disease. *Glob. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1(1), 51-57.
- Meining, A., Feussner, H., Swain, P., Yang, G. Z., Lehmann, K., Zorron, R., Meisner, S., Ponsky, J., Martiny, H., Reddy, N., Armengol-Miro, J. R., Fockens, P., Fingerhut, A., and Costamagna, G. (2011), Natural-orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) in Europe: summary of the working group reports of the Euro-NOTES meeting 2010. *Endoscopy*, 43(2), 140-143.
- Meining, A., Wilhelm, D., Burian, M., Dundoulakis, M., Schneider, A., von Delius, S., and Feussner, H. (2007), Development, standardization, and evaluation of NOTES cholecystectomy using a transsigmoid approach in the porcine model: an acute feasibility study. *Endoscopy*, 39(10), 860-864.
- Memark, V. C., Anderson, J. B., Nau, P. N., Shah, N., Needleman, B. J., Mikami, D. J., Melvin, W. S., and Hazey, J. W. (2011), Transgastric endoscopic peritoneoscopy does not lead to increased risk of infectious complications. *Surg Endosc*, 25(7), 2186-2191.
- Merrifield, B. F., Wagh, M. S., and Thompson, C. C. (2006), Peroral transgastric organ resection: a feasibility study in pigs. *Gastrointest Endosc*, 63(4), 693-697.
- Metzelder, M. L., Vieten, G., Gosemann, J., Ure, B., and Kuebler, J. F. (2009), Rigid NOTES: the transurethral approach in female piglets. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 19(4), 581-587.
- Miedema, B. W., Bachman, S. L., Sporn, E., Astudillo, J. A., and Thaler, K. (2009), Transgastric placement of biologic mesh to the anterior abdominal wall. *Surg Endosc*, 23(6), 1212-1218.
- Mirota, D. J., Ishii, M., and Hager, G. D. (2011), Vision-Based Navigation in Image-Guided Interventions. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 13, 297-319.
- Mohiuddin, S. S., Gonzalez, J. J., Glass, J., Portillo, G., and Franklin, M. E., Jr. (2009), Laparoscopic-assisted endoluminal hybrid surgery: a stepping stone to NOTES. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 19(6), 474-478.

- Moran, E. A., Gostout, C. J., McConico, A. L., and Bingener, J. (2010), Natural orifice transluminal endoscopic surgery used for perforated viscus repair is feasible using lower peritoneal pressures than laparoscopy in a porcine model. *J Am Coll Surg*, 210(4), 474-479.
- Moreira-Pinto, J., Ferreira, A., Rolanda, C., and Correia-Pinto, J. (2012), Natural orifice transesophageal endoscopic surgery: state of the art. *Minim Invasive Surg*, 2012, 896952. doi: 10.1155/2012/896952.
- Moreira-Pinto, J., Lima, E., Correia-Pinto, J., and Rolanda, C. (2011), Natural orifice transluminal endoscopy surgery: A review. *World J Gastroenterol*, 17(33), 3795-3801.
- Moris, D. N., Bramis, K. J., Mantonakis, E. I., Papalampros, E. L., Petrou, A. S., and Papalampros, A. E. (2012), Surgery via natural orifices in human beings: yesterday, today, tomorrow. *Am J Surg*, 204(1), 93-102.
- Morris, M. S., Graham, L. A., Chu, D. I., Cannon, J. A., and Hawn, M. T. (2015), Oral Antibiotic Bowel Preparation Significantly Reduces Surgical Site Infection Rates and Readmission Rates in Elective Colorectal Surgery. *Ann Surg*, 261(6), 1034-1040.
- Moustarah, F., Talarico, J., Zinc, J., Gatmaitan, P., and Brethauer, S. (2013), NOTES for the management of an intra-abdominal abscess: transcolonic peritonoscopy and abscess drainage in a canine model. *Can J Surg*, 56(3), 159-166.
- Moyer, M. T., Pauli, E. M., Haluck, R. S., and Mathew, A. (2007), A self-approximating transluminal access technique for potential use in NOTES: an ex vivo porcine model (with video). *Gastrointest Endosc*, 66(5), 974-978.
- Muralidhar, V. A., Madhu, C. P., Sudhir, S., and Srinivasarangan, M. (2014), Efficacy of Mannheim Peritonitis Index (MPI) Score in Patients with Secondary Peritonitis. *J Clin Diagn Res*, 8(12), NC01-03.
- Nagele, U., Anastasiadis, A. G., Walcher, U., Nicklas, A. P., Merseburger, A. S., and Herrmann, T. R. (2012), Natural orifice (NOTES) transurethral sutureless radical prostatectomy with thulium laser support: first patient report. *World J Urol*, 30(5), 625-631.
- Narula, V. K., Hazey, J. W., Renton, D. B., Reavis, K. M., Paul, C. M., Hinshaw, K. E., Needleman, B. J., Mikami, D. J., Ellison, E. C., and Melvin, W. S. (2008), Transgastric instrumentation and bacterial contamination of the peritoneal cavity. *Surg Endosc*, 22(3), 605-611.
- Nau, P., Anderson, J., Happel, L., Yuh, B., Narula, V. K., Needleman, B., Ellison, E. C., Melvin, W. S., and Hazey, J. W. (2011), Safe alternative transgastric peritoneal access in humans: NOTES. *Surgery*, 149(1), 147-152.
- Navarro, D. C., Fuertes, M. J., and Riquelme, A. I. (2013), Laparoscopic appendectomy: quality care and cost-effectiveness for today's economy. *World J Emerg Surg*, 8(1), 45.
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence. (2014, April). Überarbeitet 2014, November. Interventional procedure overview of transanal total mesorectal excision of the rectum. Zwischenbericht. Zuletzt aufgerufen am 26.04.2016 from <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg514/documents/ipg514-transanal-total-mesorectal-excision-of-the-rectum-overview2>

- Nikfarjam, M., McGee, M. F., Trunzo, J. A., Onders, R. P., Pearl, J. P., Poulouse, B. K., Chak, A., Ponsky, J. L., and Marks, J. M. (2010), Transgastric natural-orifice transluminal endoscopic surgery peritoneoscopy in humans: a pilot study in efficacy and gastrotomy site selection by using a hybrid technique. *Gastrointest Endosc*, 72(2), 279-283.
- Niu, J., Song, W., Yan, M., Fan, W., Niu, W., Liu, E., Peng, C., Lin, P., Li, P., and Khan, A. Q. (2011), Transvaginal laparoscopically assisted endoscopic cholecystectomy: preliminary clinical results for a series of 43 cases in China. *Surg Endosc*, 25(4), 1281-1286.
- Noguera, J. F., Cuadrado, A., Dolz, C., Olea, J. M., and Garcia, J. C. (2012), Prospective randomized clinical trial comparing laparoscopic cholecystectomy and hybrid natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) (NCT00835250). *Surg Endosc*, 26(12), 3435-3441.
- Ntourakis, D., and Mavrogenis, G. (2015), Cooperative laparoscopic endoscopic and hybrid laparoscopic surgery for upper gastrointestinal tumors: Current status. *World J Gastroenterol*, 21(43), 12482-12497.
- Öttinger, W. B., H.G. (1990), Pathogenese und Pathophysiologie der Peritonitis. *Akt. Chir.*, 25, 238.
- Pai, R. D., Fong, D. G., Bundga, M. E., Odze, R. D., Rattner, D. W., and Thompson, C. C. (2006), Transcolonic endoscopic cholecystectomy: a NOTES survival study in a porcine model (with video). *Gastrointest Endosc*, 64(3), 428-434.
- Palanivelu, C., Rajan, P. S., Rangarajan, M., Parthasarathi, R., Senthilnathan, P., and Prasad, M. (2008), Transvaginal endoscopic appendectomy in humans: a unique approach to NOTES--world's first report. *Surg Endosc*, 22(5), 1343-1347.
- Park, P. O., and Bergstrom, M. (2010), Transgastric peritoneoscopy and appendectomy: thoughts on our first experience in humans. *Endoscopy*, 42(1), 81-84.
- Pearl, J. P., and Ponsky, J. L. (2007), Natural orifice transluminal endoscopic surgery: Past, present and future. *J Minim Access Surg*, 3(2), 43-46.
- Pedroto, I., Dinis-Ribeiro, M., and Ponchon, T. (2012), Is timely endoscopy the answer for cost-effective management of acute upper gastrointestinal bleeding? *Endoscopy*, 44(8), 721-722.
- Polignano, F. M., Quyn, A. J., de Figueiredo, R. S., Henderson, N. A., Kulli, C., and Tait, I. S. (2008), Laparoscopic versus open liver segmentectomy: prospective, case-matched, intention-to-treat analysis of clinical outcomes and cost effectiveness. *Surg Endosc*, 22(12), 2564-2570.
- Power, M. J., and Freeman, C. (2012), A randomized controlled trial of IPT versus CBT in primary care: with some cautionary notes about handling missing values in clinical trials. *Clin Psychol Psychother*, 19(2), 159-169.
- Ramamoorthy, S. L., Fischer, L. J., Jacobsen, G., Thompson, K., Wong, B., Spivack, A., Cullen, J., Talamini, M. A., and Horgan, S. (2009), Transrectal endoscopic retrorectal access (TERA): a novel NOTES approach to the peritoneal cavity. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 19(5), 603-606.
- Ramamoorthy, S. L., Lee, J. K., Mintz, Y., Cullen, J., Savu, M. K., Easter, D. W., Chock, A., Mittal, R., Horgan, S., and Talamini, M. A. (2010), The impact of

- proton-pump inhibitors on intraperitoneal sepsis: a word of caution for transgastric NOTES procedures. *Surg Endosc*, 24(1), 16-20.
- Rameshshanker, R., and Arebi, N. (2012), Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why. *World J Gastrointest Endosc*, 4(6), 201-211.
- Rattner, D., and Kalloo, A. (2006), ASGE/SAGES Working Group on Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery. October 2005. *Surg Endosc*, 20(2), 329-333.
- Rattner, D. W., Hawes, R., Schwaitzberg, S., Kochman, M., and Swanstrom, L. (2011), The Second SAGES/ASGE White Paper on natural orifice transluminal endoscopic surgery: 5 years of progress. *Surg Endosc*, 25(8), 2441-2448.
- Rolanda, C., Silva, D., Branco, C., Moreira, I., Macedo, G., and Correia-Pinto, J. (2011), Peroral esophageal segmentectomy and anastomosis with single transthoracic trocar: a step forward in thoracic NOTES. *Endoscopy*, 43(1), 14-20.
- Romagnuolo, J., Morris, J., Palesch, S., Hawes, R., Lewin, D., and Morgan, K. (2010), Natural orifice transluminal endoscopic surgery versus laparoscopic surgery for inadvertent colon injury repair: feasibility, risk of abdominal adhesions, and peritoneal contamination in a porcine survival model. *Gastrointest Endosc*, 71(4), 817-823.
- Rouanet, P., Mourregot, A., Azar, C. C., Carrere, S., Gutowski, M., Quenet, F., Saint-Aubert, B., and Colombo, P. E. (2013), Transanal endoscopic proctectomy: an innovative procedure for difficult resection of rectal tumors in men with narrow pelvis. *Dis Colon Rectum*, 56(4), 408-415.
- Ryou, M., Fong, D. G., Pai, R. D., Sauer, J., and Thompson, C. C. (2008), Evaluation of a novel access and closure device for NOTES applications: a transcolonic survival study in the porcine model (with video). *Gastrointest Endosc*, 67(6), 964-969.
- Santos, B. F., Auyang, E. D., Hungness, E. S., Desai, K. R., Chan, E. S., van Beek, D. B., Wang, E. C., and Soper, N. J. (2011), Preoperative ultrasound measurements predict the feasibility of gallbladder extraction during transgastric natural orifice transluminal endoscopic surgery cholecystectomy. *Surg Endosc*, 25(4), 1168-1175.
- Santos, B. F., Teitelbaum, E. N., Arafat, F. O., Milad, M. P., Soper, N. J., and Hungness, E. S. (2012), Comparison of short-term outcomes between transvaginal hybrid NOTES cholecystectomy and laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*, 26(11), 3058-3066.
- Schmiegel, W., Pox, C., Reinacher-Schick, A., Adler, G., Arnold, D., Fleig, W., Folsch, U. R., Fruhmorgen, P., Graeven, U., Heinemann, V., Hohenberger, W., Holstege, A., Junginger, T., Kopp, I., Kuhlbacher, T., Porschen, R., Propping, P., Riemann, J. F., Rodel, C., Sauer, R., Sauerbruch, T., Schmitt, W., Schmoll, H. J., Seufferlein, T., Zeitz, M., and Selbmann, H. K. (2010), S3 guidelines for colorectal carcinoma: results of an evidence-based consensus conference on February 6/7, 2004 and June 8/9, 2007 (for the topics IV, VI and VII). *Z Gastroenterol*, 48(1), 65-136.

- Schröder, M. (2009). *Die diffuse postoperative Peritonitis – Wertigkeit diagnostischer Parameter und Prognose im Vergleich zur ambulant erworbenen diffusen Peritonitis*. (Dissertation). Universität zu Lübeck.
- Schwenk, W. (2012), [Fast-track: evaluation of a new concept]. *Chirurg*, 83(4), 351-355.
- Senft, J. D., Carstensen, B., Mischnik, A., Warschkow, R., Muller-Stich, B. P., and Linke, G. R. (2015), Endolumenal colon occlusion reduces peritoneal contamination during a transrectal NOTES procedure: a controlled porcine survival study. *Surg Endosc*.
- Shafi, B. M., Mery, C. M., Binyamin, G., and Dutta, S. (2006), Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES). *Semin Pediatr Surg*, 15(4), 251-258.
- Shogan, B. D., Belogortseva, N., Luong, P. M., Zaborin, A., Lax, S., Bethel, C., Ward, M., Muldoon, J. P., Singer, M., An, G., Umanskiy, K., Konda, V., Shakhsher, B., Luo, J., Klabbers, R., Hancock, L. E., Gilbert, J., Zaborina, O., and Alverdy, J. C. (2015), Collagen degradation and MMP9 activation by *Enterococcus faecalis* contribute to intestinal anastomotic leak. *Sci Transl Med*, 7(286), 286ra268.
- Simon, J. (2010) Prinzipien laparoskopischer Operationen. In R. Hautmann (Ed.), *Urologie*. (pp. 109-114). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Slim, K., Vicaut, E., Panis, Y., and Chipponi, J. (2004), Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation. *Br J Surg*, 91(9), 1125-1130.
- Sodergren, M. H., Pucher, P., Clark, J., James, D. R., Sockett, J., Matar, N., Teare, J., Yang, G. Z., and Darzi, A. (2011), Disinfection of the Access Orifice in NOTES: Evaluation of the Evidence Base. *Diagn Ther Endosc*, 2011, 245175.
- Soleimanian, A. (2009), Zum Stellenwert des Operierens über natürliche Körperöffnungen. *Dtsch Arztebl*, 106(49), A2456-A2458.
- Solomon, D., Shariff, A. H., Silasi, D. A., Duffly, A. J., Bell, R. L., and Roberts, K. E. (2012), Transvaginal cholecystectomy versus single-incision laparoscopic cholecystectomy versus four-port laparoscopic cholecystectomy: a prospective cohort study. *Surg Endosc*, 26(10), 2823-2827.
- Song, T. J., Seo, D. W., Kim, S. H., Park do, H., Lee, S. S., Lee, S. K., and Kim, M. H. (2012), The Performance of Multiple Transgastric Procedures Using the Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery Technique: Is Pure NOTES Satisfactory? *Gut Liver*, 6(4), 457-463.
- Sporn, E., Bachman, S. L., Miedema, B. W., Loy, T. S., Calaluce, R., and Thaler, K. (2008), Endoscopic colotomy closure for natural orifice transluminal endoscopic surgery using a T-fastener prototype in comparison to conventional laparoscopic suture closure. *Gastrointest Endosc*, 68(4), 724-730.
- Staib, L. (2008) Akutes und unklares Abdomen. In D. Henne-Bruns, B. Kremer and M. Dürig (Eds.), *Duale Reihe Chirurgie*. (pp. 563-592). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Sumiyama, K., Gostout, C. J., Rajan, E., Bakken, T. A., Knipschild, M. A., Chung, S., Cotton, P. B., Hawes, R. H., Kalloo, A. N., Kantsevov, S. V., and Pasricha,

- P. J. (2007), Transgastric cholecystectomy: transgastric accessibility to the gallbladder improved with the SEMF method and a novel multibending therapeutic endoscope. *Gastrointest Endosc*, 65(7), 1028-1034.
- Sylla, P., Rattner, D. W., Delgado, S., and Lacy, A. M. (2010), NOTES transanal rectal cancer resection using transanal endoscopic microsurgery and laparoscopic assistance. *Surg Endosc*, 24(5), 1205-1210.
- Sylla, P., Willingham, F. F., Sohn, D. K., Gee, D., Brugge, W. R., and Rattner, D. W. (2008), NOTES rectosigmoid resection using transanal endoscopic microsurgery (TEM) with transgastric endoscopic assistance: a pilot study in swine. *J Gastrointest Surg*, 12(10), 1717-1723.
- Takizawa, K., Brahmabhatt, R., Knipschild, M. A., Bingener, J., and Gostout, C. J. (2014), Transcolonic peritoneoscopy by using submucosal endoscopy with mucosal flap for the detection of peritoneal bead targeting in the porcine survival model: a feasibility and effectiveness study. *Gastrointest Endosc*. 79(1), 127-134.
- Telem, D. A., Han, K. S., Kim, M. C., Ajari, I., Sohn, D. K., Woods, K., Kapur, V., Sbeih, M. A., Perretta, S., Rattner, D. W., and Sylla, P. (2013), Transanal rectosigmoid resection via natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) with total mesorectal excision in a large human cadaver series. *Surg Endosc*, 27(1), 74-80.
- Teoh, A. Y., Chiu, P. W., Chan, S. M., Wong, T. C., Lau, J. Y., and Ng, E. K. (2013), Direct incision versus submucosal tunneling as a method of creating transgastric accesses for natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) peritoneoscopy: Randomized controlled trial. *Dig Endosc*, 25(3), 281-287.
- Teoh, A. Y., Chiu, P. W., and Ng, E. K. (2010), Current developments in natural orifices transluminal endoscopic surgery: an evidence-based review. *World J Gastroenterol*, 16(38), 4792-4799.
- Tsin, D. A., Sequeria, R. J., and Giannikas, G. (2003), Culdolaparoscopic cholecystectomy during vaginal hysterectomy. *JSLS*, 7(2), 171-172.
- Tuech, J. J., Bridoux, V., Kianifard, B., Schwarz, L., Tsilividis, B., Huet, E., and Michot, F. (2011), Natural orifice total mesorectal excision using transanal port and laparoscopic assistance. *Eur J Surg Oncol*, 37(4), 334-335.
- Tuech, J. J., Karoui, M., Lelong, B., De Chaisemartin, C., Bridoux, V., Manceau, G., Delpero, J. R., Hanoun, L., and Michot, F. (2015), A step toward NOTES total mesorectal excision for rectal cancer: endoscopic transanal proctectomy. *Ann Surg*, 261(2), 228-233.
- Ujiki, M. B., Yetasook, A. K., Zapf, M., Linn, J. G., Carbray, J. M., and Denham, W. (2013), Peroral endoscopic myotomy: A short-term comparison with the standard laparoscopic approach. *Surgery*, 154(4), 893-897; discussion 897-900.
- van den Boezem, P. B., Velthuis, S., Lourens, H. J., Cuesta, M. A., and Sietses, C. (2014), Single-incision and NOTES Cholecystectomy, Are There Clinical or Cosmetic Advantages When Compared to Conventional Laparoscopic Cholecystectomy? A Case-control Study Comparing Single-incision,

- Transvaginal, and Conventional Laparoscopic Technique for Cholecystectomy. *World J Surg.* 38(1), 25-32.
- Vandamme, P., Devriese, L. A., Haesebrouck, F., and Kersters, K. (1999), *Streptococcus intestinalis* Robinson et al. 1988 and *Streptococcus alactolyticus* Farrow et al. 1984 are phenotypically indistinguishable. *Int J Syst Bacteriol*, 49 Pt 2, 737-741.
- Vanounou, T., Steel, J. L., Nguyen, K. T., Tsung, A., Marsh, J. W., Geller, D. A., and Gamblin, T. C. (2010), Comparing the clinical and economic impact of laparoscopic versus open liver resection. *Ann Surg Oncol*, 17(4), 998-1009.
- Velthuis, S., Nieuwenhuis, D. H., Ruijter, T. E., Cuesta, M. A., Bonjer, H. J., and Sietses, C. (2014), Transanal versus traditional laparoscopic total mesorectal excision for rectal carcinoma. *Surg Endosc*, 28(12), 3494-3499.
- Velthuis, S., van den Boezem, P. B., van der Peet, D. L., Cuesta, M. A., and Sietses, C. (2013), Feasibility study of transanal total mesorectal excision. *Br J Surg*, 100(6), 828-831; discussion 831.
- Velthuis, S., Veltcamp Helbach, M., Tuynman, J. B., Le, T. N., Bonjer, H. J., and Sietses, C. (2015), Intra-abdominal bacterial contamination in TAMIS total mesorectal excision for rectal carcinoma: a prospective study. *Surg Endosc*, 29(11), 3319-3323.
- Verlaan, T., Rohof, W. O., Bredenoord, A. J., Eberl, S., Rosch, T., and Fockens, P. (2013), Effect of peroral endoscopic myotomy on esophagogastric junction physiology in patients with achalasia. *Gastrointest Endosc.* 78(1), 39-44.
- Voermans, R. P., van Berge Henegouwen, M. I., Bemelman, W. A., and Fockens, P. (2009), Feasibility of transgastric and transcolonic natural orifice transluminal endoscopic surgery peritoneoscopy combined with intraperitoneal EUS. *Gastrointest Endosc*, 69(7), e61-67.
- von Delius, S., Feussner, H., Wilhelm, D., and Meining, A. (2007), [Transgastric appendectomy--fiction or foresight?]. *Z Gastroenterol*, 45(2), 209-210.
- von Delius, S., Gillen, S., Doundoulakis, E., Schneider, A., Wilhelm, D., Fiolka, A., Wagenpfeil, S., Schmid, R. M., Feussner, H., and Meining, A. (2008), Comparison of transgastric access techniques for natural orifice transluminal endoscopic surgery. *Gastrointest Endosc*, 68(5), 940-947.
- von Delius, S., and Meining, A. (2010), Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES). *Endoscopy*, 42(1), 73-76.
- von Delius, S., Schorn, A., Grimm, M., Schneider, A., Wilhelm, D., Schuster, T., Stangassinger, M., Feussner, H., Schmid, R. M., and Meining, A. (2011), Natural-orifice transluminal endoscopic surgery: low-pressure pneumoperitoneum is sufficient and is associated with an improved cardiopulmonary response (PressurePig Study). *Endoscopy*, 43(9), 808-815.
- von Renteln, D., Vassiliou, M. C., Caca, K., Schmidt, A., and Rothstein, R. I. (2011), Feasibility and safety of endoscopic transesophageal access and closure using a Maryland dissector and a self-expanding metal stent. *Surg Endosc*, 25(7), 2350-2357.
- Weigand, M. A., Knaebel, H.-P., Böttiger, B. W., Büchler, M. W., Martin, E. (2007) Postoperative Sepsis. In H. Van Aken, K. Reinhart, M. Zimpfer, and T. Welte (Eds.), *Intensivmedizin*. (pp. 1263-1267). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.



- Weltgesundheitsorganisation. *Der Europäische Gesundheitsbericht 2009: Gesundheit und Gesundheitssysteme.* (Weltgesundheitsorganisation, Regionalbüro für Europa, 2010).
- Whiteford, M. H., Denk, P. M., and Swanstrom, L. L. (2007), Feasibility of radical sigmoid colectomy performed as natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) using transanal endoscopic microsurgery. *Surg Endosc*, 21(10), 1870-1874.
- Wilhelm, D., Meining, A., von Delius, S., Fiolka, A., Can, S., Hann von Weyhern, C., Schneider, A., and Feussner, H. (2007), An innovative, safe and sterile sigmoid access (ISSA) for NOTES. *Endoscopy*, 39(5), 401-406.
- Wilhelm, D., von Delius, S., Burian, M., Schneider, A., Frimberger, E., Meining, A., and Feussner, H. (2008), Simultaneous use of laparoscopy and endoscopy for minimally invasive resection of gastric subepithelial masses - analysis of 93 interventions. *World J Surg*, 32(6), 1021-1028.
- Wolthuis, A. M., Cini, C., Penninckx, F., and D'Hoore, A. (2012a), Transanal single port access to facilitate distal rectal mobilization in laparoscopic rectal sleeve resection with hand-sewn coloanal anastomosis. *Tech Coloproctol*, 16(2), 161-165.
- Wolthuis, A. M., de Buck van Overstraeten, A., and D'Hoore, A. (2014), Dynamic article: transanal rectal excision: a pilot study. *Dis Colon Rectum*, 57(1), 105-109.
- Wolthuis, A. M., Fieuws, S., Van Den Bosch, A., de Buck van Overstraeten, A., and D'Hoore, A. (2015), Randomized clinical trial of laparoscopic colectomy with or without natural-orifice specimen extraction. *Br J Surg*, 102(6), 630-637.
- Wolthuis, A. M., Van Geluwe, B., Fieuws, S., Penninckx, F., and D'Hoore, A. (2012b), Laparoscopic sigmoid resection with transrectal specimen extraction: a systematic review. *Colorectal Dis*, 14(10), 1183-1188.
- Xu, B., Xu, B., Zheng, W. Y., Ge, H. Y., Wang, L. W., Song, Z. S., and He, B. (2015), Transvaginal cholecystectomy vs conventional laparoscopic cholecystectomy for gallbladder disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 21(17), 5393-5406.
- Yang, Q. Y., Zhang, G. Y., Wang, L., Wang, Z. G., Li, F., Li, Y. Q., Ding, X. J., and Hu, S. Y. (2011), Infection during transgastric and transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery in a live porcine model. *Chin Med J (Engl)*, 124(4), 556-561.
- Zheng, Y. Z., Wang, D., Gu, J. J., Zhou, M. M., Yu Kong, X., Xin Deng, S., Ju Su, X., Yin, J., Gong, Y. F., Wu, R. P., and Li, Z. S. (2011), An experimental study of betadine irrigation for preventing infection during the natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) procedure. *J Dig Dis*, 12(3), 217-222.
- Zmora, O., Mahajna, A., Bar-Zakai, B., Hershko, D., Shabtai, M., Krausz, M. M., and Ayalon, A. (2006), Is mechanical bowel preparation mandatory for left-sided colonic anastomosis? Results of a prospective randomized trial. *Tech Coloproctol*, 10(2), 131-135.
- Zornig, C., Mofid, H., Siemssen, L., and Wenck, C. H. (2010), [Transvaginal access for NOTES]. *Chirurg*, 81(5), 426-430.

- Zornig, C., Siemssen, L., Emmermann, A., Alm, M., von Waldenfels, H. A., Felixmuller, C., and Mofid, H. (2011), NOTES cholecystectomy: matched-pair analysis comparing the transvaginal hybrid and conventional laparoscopic techniques in a series of 216 patients. *Surg Endosc*, 25(6), 1822-1826.
- Zorron, R., Maggioni, L. C., Pombo, L., Oliveira, A. L., Carvalho, G. L., and Filgueiras, M. (2008), NOTES transvaginal cholecystectomy: preliminary clinical application. *Surg Endosc*, 22(2), 542-547.
- Zorron, R., Palanivelu, C., Galvao Neto, M. P., Ramos, A., Salinas, G., Burghardt, J., DeCarli, L., Henrique Sousa, L., Forgione, A., Pugliese, R., Branco, A. J., Balashanmugan, T. S., Boza, C., Corcione, F., D'Avila Avila, F., Arturo Gomez, N., Galvao Ribeiro, P. A., Martins, S., Filgueiras, M., Gellert, K., Wood Branco, A., Kondo, W., Inacio Sanseverino, J., de Sousa, J. A., Saavedra, L., Ramirez, E., Campos, J., Sivakumar, K., Rajan, P. S., Jategaonkar, P. A., Ranagrajan, M., Parthasarathi, R., Senthilnathan, P., Prasad, M., Cuccurullo, D., and Muller, V. (2010), International multicenter trial on clinical natural orifice surgery--NOTES IMTN study: preliminary results of 362 patients. *Surg Innov*, 17(2), 142-158.
- Zorron, R., Phillips, H. N., Coelho, D., Flach, L., Lemos, F. B., and Vassallo, R. C. (2012), Perirectal NOTES access: "down-to-up" total mesorectal excision for rectal cancer. *Surg Innov*, 19(1), 11-19.
- Zorron, R., Phillips, H. N., Wynn, G., Neto, M. P., Coelho, D., and Vassallo, R. C. (2014), "Down-to-Up" transanal NOTES Total mesorectal excision for rectal cancer: Preliminary series of 9 patients. *J Minim Access Surg*, 10(3), 144-150.

## Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich während der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Hubertus Feußner für die Möglichkeit, meine Dissertation im Rahmen der Arbeitsgruppe „Minimal-invasive Interdisziplinäre Therapeutische Interventionen (MITI)“ am Klinikum rechts der Isar zu schreiben.

Allen voran möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn PD Dr. Dirk Wilhelm für die wegweisende Beratung, die Geduld und einzigartige Unterstützung während der gesamten Zeit bedanken.

Mein großer Dank gilt auch Herrn Fritz Knödgen (ehem. Mitarbeiter des MITI), der mir bei der Herstellung der Versuchsanordnung und bei technischen Fragen stets mit Rat und Tat zur Seite stand, sowie der lieben Frau Tereza Baude, die mich bei der Durchführung der Versuche assistierend begleitet hat.

Des Weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. Thomas Miethke, als ehem. Leiter des Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der Technischen Universität München, für die anregenden Gespräche, sowie Frau Ursula Eschenbach für die geschätzte Unterstützung bei der Auswertung des bakteriologischen Materials besonders danken.

Ebenfalls möchte ich meinen Dank dem Team der Interdisziplinären Endoskopie des Klinikums rechts der Isar für dessen Hilfsbereitschaft aussprechen und dafür, dass ich die Druckmessungen während der Gastro- und Koloskopien durchführen konnte.

Außerdem danke ich Herrn Dr. Bernhard Haller vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München für die wertvolle Hilfestellung bei der statistischen Analyse der Ergebnisse meiner Arbeit.

Darüberhinaus möchte ich ganz besonders meinen lieben Eltern danken, die immer hinter mir stehen, mir vertrauen und mich jederzeit unterstützen.

Von Herzen danke ich auch Sebastian dafür, dass er mir beim Schreiben meiner Dissertation mit Interesse und konstruktiver Kritik stets zur Seite stand.

Mein letzter und herzlichster Dank gilt den wundervollen Freundschaften, die mich in meinem Leben begleiten und die mich auch beim Schreiben dieser Arbeit immer wieder motiviert und an mich geglaubt haben. Danke!

*„Es heißt Freundschaft, weil man mit Freunden alles schafft.“*