

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
des Klinikums rechts der Isar

Intraabdomineller Druck und kardiorespiratorisches System während
Ösophagogastroduodenoskopie
und
NOTES „Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery“

Artemisia Karagianni

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. A. G. Meining
2. Univ.-Prof. Dr. H. Bartels

Die Dissertation wurde am 17.12.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.03.2010 angenommen.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	4
1 EINLEITUNG.....	7
1.1 Kardiorespiratorisches System und intraabdomineller Druck während Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD).....	7
1.1.1 Geschichtlicher Hintergrund und Methodik der ÖGD.....	7
1.1.2 Komplikationen der ÖGD.....	8
1.1.3 Ursachen kardiopulmonaler Komplikationen während ÖGD.....	9
1.2 Entwicklung der minimal invasiven Chirurgie.....	10
1.3 Ein neues Kapitel der minimal invasiven Chirurgie: NOTES.....	11
1.3.1 Aktueller Stand: Studien zu NOTES.....	12
1.3.2 White Paper: Potentielle Barrieren für die Einführung von NOTES in den klinischen Alltag.	14
1.4 Laparoskopie und Pneumoperitoneum.....	16
1.4.1 Technische Aspekte der Laparoskopie.....	16
1.4.2 Auswirkungen des Pneumoperitoneums während Laparoskopie.....	17
1.4.3 Hämodynamik während Laparoskopie.....	17
1.4.4 Respiratorische Parameter während Laparoskopie.....	20
1.5 Monitoring hämodynamischer Parameter.....	21
2 PROBLEMSTELLUNG.....	22
2.1 PigAir Studie.....	23
2.2 PneumoPig Studie.....	23
3 VERSUCHSTIERE, MATERIAL UND METHODEN.....	24
3.1 Versuchstiere.....	24
3.1.1 Anzahl, Geschlecht und Gewicht.....	24
3.1.2 Betreuung, Pflege und Haltung der Schweine.....	24
3.1.3 Anästhesie und Beatmung.....	24
3.1.4 Euthanasie und Sektion.....	25
3.1.5 Tierschutzkommission.....	25
3.2 Materialien.....	26
3.2.1 Wärmematte.....	26

3.2.2	Pulsoximeter.....	26
3.2.3	Kapnometrie.....	26
3.2.4	Temperaturmessung	26
3.2.5	Messung des zentralen Venendruckes.....	26
3.2.6	Nadelmesser und Erbotom.....	26
3.2.7	Insufflator aus der Laparoskopie.....	27
3.2.8	Endoskop	27
3.2.9	PiCCOplus Gerät	27
3.3	Methodik zur Erhebung der Messparameter.....	29
3.3.1	PiCCOplus Gerät	29
3.3.2	Erfassung der respiratorischen Parameter.....	36
3.3.3	Erfassung des zentralen Venendrucks [ZVD(cmH2O)]	36
3.3.4	Erfassung des intraabdominellen Drucks [IAD(mmHg)].....	37
3.4	Studienbeschreibung	38
3.4.1	PigAir Studie	38
3.4.2	PneumoPig Studie	40
3.5	Statistische Auswertung	43
3.5.1	Einteilung und Darstellung der Messungen: PigAir Studie.....	43
3.5.2	Einteilung und Darstellung der Messungen: PneumoPig Studie.....	45
4	ERGEBNISSE.....	47
4.1	PigAir Studie.....	47
4.1.1	Komplikationen	47
4.1.2	Auswirkungen der ÖGD auf die Messparameter	47
4.2	PneumoPig Studie	56
4.2.1	Komplikationen	56
4.2.2	Übersicht über die Versuchstiere.....	57
4.2.3	Auswirkungen der transgastralen Peritoneoskopie „NOTES“ auf die Messparameter: Unkontrollierte Luftinsufflation (PneumoPig Studiengruppe) vs. druckkontrollierte Luftinsufflation ins Peritoneum (PneumoPig Kontrollgruppe)	58
5	DISKUSSION	70
5.1	PigAir Studie.....	70
5.1.1	Interpretation der Ergebnisse	71
5.1.2	Einschränkungen an der PigAir Studie.....	74
5.1.3	Klinische Einordnung	75
5.2	PneumoPig Studie	76
5.2.1	Interpretation der Ergebnisse	77
5.2.2	Einschränkungen an der PneumoPig Studie.....	80
5.2.3	Klinische Einordnung	81

6	ZUSAMMENFASSUNG	83
7	LITERATURVERZEICHNIS	86
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	94
9	TABELLENVERZEICHNIS.....	97
10	ANHANG.....	98
10.1	Publikationen	98
10.2	Lebenslauf.....	100
10.3	Danksagung.....	102

Abkürzungsverzeichnis

A

AD	Arterieller Blutdruck
AF	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy

B

BD	Blasendruck
----	-------------

C

CFI	Kardialer Funktions-Index
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease

D

DSt	Exponentielle Abfallzeit
-----	--------------------------

E

etCO ₂	Endexpiratorischer Kohlenstoffdioxidgehalt
EVLM	Extravaskuläres Lungenwasser
EVLW	Extravasales Lungenwasser

F

FiO ₂	Sauerstofffraktion im Atemgas
------------------	-------------------------------

G

GEDV	Globales enddiastolisches Volumen
GEDVI	Globaler enddiastolischer Widerstands-Index

H

HF	Herzfrequenz
HI	Herzzeit-Index
HZV	Herzzeitvolumen

I

IAD	Intraabdominelle Druck
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITBVI	Intrathorakaler Blutvolumen-Index
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen

L

LAEDV	Enddiastolisches Volumen des linken Vorhofs
LVEDV	Enddiastolisches Volumen des linken Ventrikels

M

MAD	Mittlerer Arterieller Druck
MIC	Minimal Invasive Chirurgie
MTt	Mittlere Durchgangszeit

N

NaCl	Natriumchloridlösung
NOSCAR	Natural Orifice Surgery Consortium for Assessment and Research
NOTES	Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery
NYHA	New York Heart Association

O

ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
-----	-----------------------------

P

PBV	Pulmonales Blutvolumen
-----	------------------------

PiCCOplus	Pulse Contour Cardiac Output plus
PIP	Peak Inspiratory Pressure (=Inspiratorischer Spitzendruck)
PTV	Pulmonales Thermovolumen

R

RAEDV	Enddiastolisches Volumen des rechten Vorhofs
RVEDV	Enddiastolisches Volumen des rechten Ventrikels

S

SAGES	Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumen-Index
SVR	Systemisch vaskulärer Widerstand
SVRI	Systemisch vaskulärer Widerstands-Index
SVV	Schlagvolumenvariation

V

Vt	Tidalvolumen
----	--------------

Z

ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1 Einleitung

1.1 Kardiorespiratorisches System und intraabdomineller Druck während Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD)

1.1.1 Geschichtlicher Hintergrund und Methodik der ÖGD

Die Endoskopie ist eine wenig invasive Untersuchungsmethode. Sie kann nicht nur zur Diagnostik sondern auch für histologische Probeentnahmen und therapeutische Eingriffe angewandt werden. Die Ösophagogastroduodenoskopie ist die älteste Form der Endoskopie. 1868 führte Adolf Kussmaul die erste Gastroskopie am lebenden Menschen vor. Nachdem er die Aktionen eines Schwertschluckers beobachtet hatte, schob er diesem eine starre Metallröhre bis in den Magen vor. Durch ein Spiegelsystem konnte er den oberen Verdauungstrakt visuell erfassen. Auf Grund der bestehenden schlechten Sichtverhältnisse (u.a. wegen des sich ansammelnden Magenschleims und der mangelhaften Beleuchtung) waren die Ergebnisse jedoch unbefriedigend. 1881 baute Josef Leiter zusammen mit Johann von Mikulicz-Radecki ein Gastroskop mit Beleuchtung und Spülung. 1931 entwickelten Wolf und Schindler das halbflexible Gastroskop und 1958 wurde auf dem 1. Weltkongress für Gastroenterologie ein vollflexibles Glasfaser-Endoskop von Hirschowitz vorgestellt [41]. Das heutige Gastroskop ist ein etwa 100 cm langer und 8-11 mm dünner elastischer Schlauch mit einer in alle Richtungen biegsamen Instrumentenspitze. Zudem verfügt das Endoskop über ein oder mehrere Kanäle, die je nach Art des Eingriffes die unterschiedlichsten Instrumente aufnehmen können (z.B. Probeexzisionszange, Absaugkatheter, elektrische Schlingen). Der heutige Stand der Technik ist geprägt von der Videoendoskopie mit auf Chiptechnologie basierenden Endoskopen. Der Blick des Operateurs ist dabei auf einen Bildschirm, welcher ein zweidimensionales Bild der Anatomie gewährt, gerichtet [80, 94].

Eine ÖGD ist u.a. indiziert bei anhaltenden Oberbauchbeschwerden, rezidivierendem Sodbrennen, Schluckbeschwerden, unklaren Durchfällen, bei Verdacht auf ein Magenulkus oder Magenkarzinom und bei plötzlich auftretenden Blutungen aus dem Magen Darm Trakt. Der Patient wird vor der ÖGD von einem Arzt ausführlich über das Vorgehen und mögliche Komplikationen, die auftreten könnten, aufgeklärt. Nach schriftlicher Einverständniserklärung des Patienten, muss dieser eine sechsstündige Nahrungskarenz vor Untersuchungsbeginn einhalten. Als Prämedikation kann ein Lokalanästhetikum und üblicherweise das anxiolytisch

wirksame Benzodiazepin Midazolam verabreicht werden. Auf Wunsch des Patienten kann die ÖGD in Sedierung mit einem kurzwirksamen Hypnotikum z.B. Propofol durchgeführt werden. Dies ist jedoch nicht zwingend nötig [3, 31]. Während der Sedierung muss der Patient kontinuierlich überwacht werden. Ein Pulsoximeter, das am Finger des Patienten angebracht ist, misst die arterielle Sauerstoffsättigung und den Puls. Zusätzlich wird der Blutdruck mehrfach gemessen [94].

1.1.2 Komplikationen der ÖGD

Für die diagnostische ÖGD liegt die Komplikationsrate in Deutschland bei 0,009% und die Letalität bei 0,005%. Sie ist damit eine sehr sichere, risikoarme und unter Sedierung den Patienten kaum belastende Untersuchungsmethode [86]. Zu den Komplikationen, die mit einer ÖGD assoziiert sind, zählen Perforation, Blutung, Infektion sowie kardiopulmonale Zwischenfälle [28].

1.1.2.1 Infektionen nach ÖGD

Infektionen entstehen postinterventionell durch die Untersuchung selbst oder durch kontaminierte Instrumente [28]. Das Risiko einer bakteriellen Endokarditis ist sehr niedrig und wird bei 1 zu 5 bis 10 Millionen eingestuft [62].

1.1.2.2 Perforationen während ÖGD

Perforationen während ÖGD treten v.a. an den Prädilektionsstellen der Ösophagusenge oder der Kardie des Magens auf. Silvis et al. benannten dieses Risiko mit 0,03% und die Mortalitätsrate mit 0,001% [87]. Prädisponierende Faktoren sind das Zenkerdivertikel, ösophageale Strikturen [72], Osteophyten und Malignome [28].

1.1.2.3 Kardiopulmonale Zwischenfälle

Kardiopulmonale Zwischenfälle treten neben Perforation und Infektion am häufigsten auf [75]. In diesem Zusammenhang wurde über Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkte, Aspirationen sowie Atemdepressionen mit Atemstillstand berichtet [8, 28, 87, 97]. Laut Bell et al. machen sie mehr als 50% aller ÖGD-assoziierten Komplikationen und mehr als 60% aller Sterbefälle aus [6]. Diese Zwischenfälle werden insbesondere der Sedierung zugeschrieben.

Hämodynamik

Erregungsrückbildungsstörungen, Extrasystolen und Tachykardien bestimmen das Bild der kardiovaskulären Zwischenfälle [28, 33]. Die genaue Pathogenese ist nicht endgültig geklärt, aber ein stressbedingtes Auftreten ist wahrscheinlich [40]. Tonnesen et al. führten die hämodynamischen Auswirkungen der ÖGD wie z.B. Tachykardien auf die klassische endokrin metabolische Stressreaktion zurück, die durch die Untersuchung ausgelöst wird [93]. Das Benzodiazepin Midazolam, das zur Sedierung appliziert wird, hat keinen Einfluss auf die oben genannte Stressreaktion. Yazawa et al. wiesen daraufhin, dass die Probanden mit Sedation die gleichen stressbedingten hämodynamischen Auswirkungen wie die Probanden ohne Sedation hatten [109]. Allerdings kann dieses Ergebnis auch darauf zurückgeführt werden, dass in der erwähnten Studie die Dosierung des Midazolams und damit dessen sedierende Wirkung zu niedrig war.

Respiratorische Zwischenfälle

Respiratorische Zwischenfälle während der ÖGD beinhalten Hypoventilation, Atemstillstand und Aspiration [28] und treten vor allem unter Sedierung auf [23]. Daneshmend et al. zeigten, dass der größte Anteil der unter Sedierung auftretenden kardiopulmonalen Zwischenfälle das respiratorische System (v.a. Hypoventilation und Atemstillstand) betrifft [23].

1.1.3 Ursachen kardiopulmonaler Komplikationen während ÖGD

1.1.3.1 Die Sedierung

Die Prämedikation und Sedierung beeinflussen die Inzidenz und Ausprägung kardiopulmonaler Komplikationen deutlich. Sieg et al. beobachteten ein Jahr lang die Zwischenfälle während Endoskopien in ausgewählten deutschen gastroenterologischen Praxen. Mehr als 2/3 der Komplikationen wurden im Zusammenhang mit der Sedierung und Prämedikation festgestellt. Dabei machte es keinen Unterschied, welches Medikament zur Prämedikation angewandt wurde [86]. Eine Untersuchung der American Society for Gastrointestinal Endoscopy „ASGE“ zeigte, dass Midazolam den gleichen Einfluss auf kardiorespiratorische Zwischenfälle wie Diazepam hat. Aus ihrem Bericht ging hervor, dass Komplikationen unter Sedierung in 0,54% aller ÖGDs auftreten und in 0,03% der Untersuchungen letal ausgehen [5].

1.1.3.2 Alter und Krankheitsanamnese

Neben der Sedierung bilden das Alter und die Krankheitsanamnese, insbesondere kardiale und pulmonale Begleiterkrankungen des Patienten, weitere wichtige prädisponierende Faktoren für das Auftreten von kardiopulmonalen Komplikationen [5]. Fujita et al. zeigten schon 1975, dass kardiale Arrhythmie, Blutdruckentgleisung sowie Abweichung des EKGs und der arteriellen Sauerstoffsättigung während einer ÖGD bevorzugt bei Patienten mit kardiovaskulärer Krankheitsanamnese auftraten [33]. Je weiter fortgeschritten die kardiale Erkrankung und je instabiler der Zustand des Patienten (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation „APACHE“ II SCORE>16) umso ernster und gefährlicher seien die kardialen Zwischenfälle. Patienten nach Myokardinfarkt mit Indikation für eine ÖGD können in stabilem Zustand (APACHE II SCORE<16) jedoch endoskopiert werden [17]. Auch Yazawa et al. beobachteten, dass es bei Patienten mit kardialer Krankheitsanamnese während ÖGD häufiger zu Tachykardien und Extrasystolen kam. Ein stärkerer Sättigungsabfall trat bei Patienten mit Herzinsuffizienz und hoher New York Heart Association „NYHA“ Klassifikation auf. Zeichen der kardialen Ischämie erschienen in Form von ST-Strecken Senkungen im EKG bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Dies lässt sich laut Yazawa et al. auf eine stärkere Belastung des Herzens während der Untersuchung, da die Herzarbeit ansteige, zurückführen [108]. Um kardiopulmonale Zwischenfälle zu vermeiden sollte man auf eine geeignete Prämedikation und ein geeignetes Monitoring hämodynamischer Parameter während der ÖGD achten [1]. So sind die Auswirkungen der ÖGD auf die Hämodynamik und das respiratorische System beherrschbar [28].

1.2 Entwicklung der minimal invasiven Chirurgie

Unter dem Begriff der minimal invasiven Chirurgie „MIC“ werden operative Eingriffe zusammengefasst, die im Gegensatz zur offenen Chirurgie, das Zugangstrauma minimieren. Bei den minimal invasiven Techniken wird auf einen großen Schnitt verzichtet. Stattdessen werden über kleine Schnitte (i.d.R. 0,3-2cm) speziell angefertigte Instrumente und eine Miniaturkamera in das Operationsgebiet eingeführt. Diese Operationsmethode ist schonend und belastet den Körper nur minimal, da auf eine breite Eröffnung von Körperhöhlen und Gelenken verzichtet werden kann. Der technische und finanzielle Aufwand ist jedoch, verglichen mit den konventionellen offenen Operationsmethoden, höher. Zu etablierten Verfahren zählen u.a. thorakoskopische Operationen, Cholezystektomien, Leistenbruch-

operationen und Appendektomien [53]. Führend im Bereich der MIC ist die Laparoskopie, die erstmals 1901 von dem deutschen Chirurgen Georg Kelling an einem Hund beschrieben wurde [55]. Erst mit Verbesserung der Instrumente und der Optik wurden 1930 auch therapeutische Laparoskopien, vor allem durch Gynäkologen, durchgeführt [25]. Die erste Cholezystektomie über ein sogenanntes Galloskop wurde 1985 von dem Böblinger Chirurgen Erich Mühe praktiziert, fand jedoch nur wenig Anerkennung [55]. Im Jahre 1987 stellte der französische Chirurg Phillipe Mouret eine Cholezystektomie vor, bei der er vier Trokare in die Bauchdecke einbrachte und als Zugang in die Bauchhöhle nutzte. Dieser Zugang ist heutzutage noch üblich [63]. Von da an war das Interesse an minimal invasiven Verfahren geweckt, es folgte eine rasante Entwicklung. Die Etablierung der laparoskopischen Cholezystektomie gegenüber der offenen Cholezystektomie galt als Initialzündung für die minimal invasive Chirurgie [50]. Als Resultat dessen erfolgte in den letzten beiden Jahrzehnten eine enorme Erweiterung der operativen Techniken in der minimal invasiven Chirurgie. Neueste Methoden kombinieren die flexible Endoskopie mit der Laparoskopie. Das hieraus entstandene Verfahren ist die Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery „NOTES“. NOTES stellt eine Weiterentwicklung der laparoskopischen Chirurgie und der gastroenterologischen Endoskopie dar und ist Bestandteil vieler experimenteller Studien.

1.3 Ein neues Kapitel der minimal invasiven Chirurgie: NOTES

Mit Erstbeschreibung von NOTES im Jahre 2004 durch Kalloo et al. wurde ein neues Kapitel der minimal invasiven Chirurgie begonnen. Kalloo et al. führten über eine Inzision in der vorderen Magenwand ein flexibles Endoskop in die Bauchhöhle eines Schweines ein. Nach Abschluss der Peritoneoskopie und Leberbiopsie schlossen sie die Inzisionsstelle am Magen mit Hilfe von Endoclips. Damit wurde erstmalig die Durchführbarkeit von NOTES mit Hilfe eines transgastralen Zugangs am Schwein gezeigt [46]. Im Unterschied zur Laparoskopie werden bei NOTES die natürlichen Körperöffnungen Mund, Vagina, Rektum, Urethra als Zugang zu abdominalen Organen für diagnostische und therapeutische Zwecke genutzt. So wird über einen kleinen Einschnitt in Speiseröhre, Magen, Darm oder Vagina das eigentliche Operationsgebiet, beispielsweise die Gallenblase, erreicht. Nach erfolgter Operation wird die Inzision mit Naht oder Klammern wieder verschlossen. Im Gegensatz zur Laparoskopie kann mit NOTES auf Bauchschnitte verzichtet werden, so dass Komplikationen wie Wundinfektionen, Narbenhernien, Adhäsionen und postoperative Schmerzen minimiert bzw.

eliminiert werden. Auch in Hinblick auf die Ästhetik ist NOTES von Vorteil, da keine störenden Narben zurückbleiben [59]. NOTES ist noch Bestandteil vieler experimenteller und klinischer Studien. Die Fragestellungen beinhalten die optimale Methodik und Technik, die Komplikationen und Auswirkungen auf physiologische Parameter, sowie deren Vermeidung und Behandlung. All diese Studien sind Grundvoraussetzung, um die sichere Durchführbarkeit von NOTES am Menschen zu ermöglichen.

1.3.1 Aktueller Stand: Studien zu NOTES

Nach der von Kalloo et al. beschriebenen transgastrischen Peritoneoskopie mit Leberbiopsie, sind weitere Studien zu NOTES im Schweinmodell veröffentlicht worden [46]. Über einen transgastralen Zugang am Schwein erfolgten Tubenligatur [44], Cholezystektomie [70], Gastrojejunostomie [48], Splenektomie [47], Oophorektomie mit Tubenektomie [99], distale Pankreatektomie [57] und Peritoneoskopie mit konfokaler Lasermikroskopie [96]. In Scottsdale, Arizona wurde erstmals über tierexperimentelle Studien zu NOTES via einen transrektalen Zugang berichtet [100]. Nach der von Pai et al. veröffentlichten Cholezystektomie, bestätigten weitere Studien die Durchführbarkeit von NOTES transrektal [32, 69, 102]. Fong et al. betonten die bessere Visualisierung der Organe im oberen Abdomen und die einfachere Orientierung des Operateurs bei der transrektalen gegenüber der transgastralen Methode [32]. Ryou et al. nutzten in ihrer tierexperimentellen Studie den transvaginalen Zugang und kombinierten diesen mit dem transrektalen Zugang für eine distale Pankreatektomie [78]. Allein über einen transvaginalen Zugang führten Bessler et al. Cholezystektomien an Schweinen durch [10]. Venkat Rao (Asian Institute of Gastroenterology, Hyderabad Indien) führte bereits 2004 transgastrale Appendektomien an 14 Frauen und Männern durch. Diese Fälle wurden allerdings nicht veröffentlicht. Die erste transvaginale Cholezystektomie am Menschen veröffentlichten Marescaux et al. [56]. Zorron et al. berichteten von vier Patientinnen, bei denen ebenfalls über einen transvaginalen Zugang die Gallenblase entfernt wurde [111]. In keiner der zwei Studien traten operative oder postoperative Komplikationen auf. Ein Überblick über die Eingriffe ist in Tabelle 1 zu finden.

Tabelle 1: Überblick über die aktuellen Studien zu NOTES

Autor	Zugang	Eingriff	Studien- gruppe	Anzahl	Überleber Studie J/N
1. Kalloo et al. 2004	Transgastral	Peritoneoskopie und Leberbiopsie	Schwein	17	J (5) N (12)
2. Jagannath et al. 2005	Transgastral	Tubenligatur	Schwein	6	J
3. Park et al. 2005	Transgastral	Cholezystektomie	Schwein	8	N
4. Kantsevoy et al. 2005	Transgastral	Gastrojejunostomie	Schwein	2	J
5. Kantsevoy et al.2006	Transgastral	Splenektomie	Schwein	6	N
6. Wagh et al.2006	Transgastral	Oophorektomie mit Tubenektomie	Schwein	6	J
7. Matthes et al. 2007	Transgastral	distale Pankreatektomie	Schwein	6	N
8. von Delius et al. 2007	Transgastral	Peritoneoskopie mit konfokaler Lasermikroskopie	Schwein	5	N
9. Pai, Fong et al. 2006	Transrektal	Cholezystektomie	Schwein	5	J
10. Fong, Pai et al. 2007	Transrektal	Peritoneoskopie	Schwein	6	J
11. Wilhelm, Meining et al. 2007	Transrektal	Peritoneoskopie	Schwein	8	J (5) N (3)
12. Ryou, Fong et al. 2007	Transrektal & transvaginal	distale Pankreatektomie	Schwein	5	J (2) N (3)
13. Bessler, Stevens et al. 2008	Transvaginal	Cholezystektomie	Schwein	4	N
14. Marescaux, Dallemaigne et al. 2007	Transvaginal	Cholezystektomie	Mensch	1	J
15. Zorron, Maggioni et al. 2008	Transvaginal	Cholezystektomie	Mensch	4	J

1.3.2 White Paper: Potentielle Barrieren für die Einführung von NOTES in den klinischen Alltag

Im Jahre 2005 wurde die Arbeitsgruppe Natural Orifice Surgery Consortium for Assessment and Research „NOSCAR“ gegründet. NOSCAR setzt sich aus Mitgliedern der amerikanischen Gesellschaft gastrointestinaler und endoskopischer Chirurgen Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons „SAGES“ sowie der amerikanischen Gesellschaft der gastrointestinalen Endoskopie American Society for Gastrointestinal Endoscopy „ASGE“ zusammen. Diese Experten beobachteten die technische Entwicklung von NOTES und fassen den jeweils aktuellen Stand zusammen. Im Februar 2006 benannten sie potentielle Barrieren für die Einführung von NOTES in den klinischen Alltag. Ihre Überlegungen wurden in Form des White Paper veröffentlicht [76].

1.3.2.1 Der optimale Zugang in die Bauchhöhle

NOSCAR hielt im White Paper fest, dass es von Bedeutung sei, neben dem bisher in Studien genutzten Zugang über die vordere Magenwand [46-48] auch andere Zugänge zu berücksichtigen [76]. Ein transgastraler Zugang mache die Retroflexion des Endoskops nötig, um optimale Sicht über die Organe im Oberbauch zu bekommen. Über einen transrektalen Zugang sei hierzu keine Retroflexion des Endoskops nötig. Desweiteren werde transrektal eine bessere Sicht und Orientierung für den Operateur möglich und das Endoskop könne leichter in der Bauchhöhle stabilisiert werden [32, 69, 102]. Um den optimalen Zugang und die optimale Technik zu finden, müssten noch weitere Studien stattfinden [76].

1.3.2.2 Neue Verschlusstechniken der Inzisionsstelle

Ein weiterer Punkt, der im White Paper angesprochen wurde, beinhaltete den sicheren Verschluss der Inzisionsstelle am Magen bzw. anderer Zugangsstellen. Um NOTES am Menschen einsetzen zu können, müsse ein 100%-iger Verschluss des Zuganges sichergestellt sein. Leckagen in einer Häufigkeit von 1% und 2% seien nicht tolerierbar, da NOTES sich gegenüber den herkömmlichen Methoden wie z.B. der laparoskopischen Cholezystektomie nur bei 100%-iger Sicherheit durchsetzen könne [76].

1.3.2.3 Infektionsprophylaxe

NOSCAR stellte fest, dass ein transgastraler Zugang das Risiko einer intraperitonealen Kontamination mit Bakterien und einer Infektion erhöhen könnte. Durch präoperative Dekontamination des Magens mit einer gastralen Antibiotikalavage und Nutzung eines sterilen Overtubes sei in Studien dieses Kontaminationsrisiko bereits reduziert [46] und auch in tierexperimentellen Studien an Schweinen nachgewiesen worden [61, 98, 99]. Auch wenn dieser Bereich bereits Bestandteil erfolgreicher Studien sei, sei auch hier weitere Forschung nötig [76].

1.3.2.4 Entwicklung neuer Geräte

Um die Inzision an der Zugangsstelle zu verschließen, seien bisher Endoclips oder Naht-Instrumente, die über das Endoskop eingebracht wurden, zum Einsatz gekommen [76]. Ein Nahtverschluss, der bislang mit Hilfe des Endoskops erfolgt, sei jedoch in seiner Handhabung sehr mühsam. NOSCAR empfahl daher die Entwicklung neuer endoskopischer Nahtgeräte. Obwohl in Studien schon neue Instrumente entwickelt und erprobt worden seien [89, 90], sollten auch biologische Kleber oder Laserverfahren zum Verschluss der Inzisionsstelle in Betracht gezogen werden. Ein weiterer Bereich, den es noch zu verbessern gelte, sei die Orientierung auf den Monitor. Viele Eingriffe machten eine Retroflexion des Endoskops nötig, so dass das Bild umgekehrt auf dem Monitor dargestellt werde. Dies erschwere dem Operateur die räumliche Orientierung und damit sein Handeln. Auch hier gelte es geeignete Visualisierungssysteme zu finden [76].

1.3.2.5 Management intraperitonealer Komplikationen und Blutungen

Komplikationen wie intraperitoneale Blutungen, Perforationen und Milzverletzungen müssten adäquat und schnell behandelt werden. Nicht nur dafür sei ein multidisziplinäres Team von Gastroenterologen und Chirurgen nötig. Notoperationen müssten in einem voll ausgestatteten Operationssaal und dem Patienten unter Narkose stattfinden. Desweiteren sei es nötig, aufgetretene Komplikationen in einem zentralen Register zu sammeln und in regelmäßigen Abständen zu veröffentlichen [76].

1.3.2.6 Einfluss von NOTES auf physiologische Parameter

Über die Folgen eines Pneumoperitoneums während der Laparoskopie auf hämodynamische und respiratorische Werte wurde schon in vielen Studien berichtet. Es sei aber nicht bekannt, ob ein Pneumoperitoneum während NOTES die gleichen Einflüsse auf physiologische Parameter hat, wie während der Laparoskopie. Zusätzlich bestünden Unterschiede im Anlegen und Aufrechterhalten des Pneumoperitoneums. Um das Pneumoperitoneum während NOTES herzustellen, muss die Luft über das Endoskop in das Peritoneum insuffliert werden. Die Luftinsufflation erfolge im Unterschied zur Laparoskopie nicht druckkontrolliert und die Flussrate sei geringer. Die Aufrechterhaltung des Pneumoperitoneums könne zusätzlich erschwert sein, da bei NOTES der dichte Abschluss um das Endoskop am Zugang zum Magen in Abhängigkeit vom Gewebe und der Position variieren könne, und dadurch Luft in den Magen entweichen könnte. Eine zu große Ausdehnung des Magens und ein intraabdomineller Druck über 15mmHg könnten sich schädlich auf die Hämodynamik auswirken [76]. Um diese potentielle Barriere abzuklären empfahlen nicht nur NOSCART, sondern auch Kalloo et al. eine Beobachtung des intraabdominellen Druckes sowie des kardiorespiratorischen Systems während NOTES [46].

1.4 Laparoskopie und Pneumoperitoneum

1.4.1 Technische Aspekte der Laparoskopie

Die apparative Grundausstattung zur operativen Laparoskopie besteht aus einem Kohlenstoffdioxid „CO₂“-Insufflator, einer Kamera mit Videogerät und Monitor, einer Thermo- und Elektrokoagulationseinheit, einer Lichtquelle für die Optik und einer Saugspüleinrichtung. Die Funktionen der Instrumente entsprechen weitgehend denen der konventionellen offenen Chirurgie; Aufbau und Handhabung unterscheiden sich jedoch aufgrund des veränderten Zugangs zum Operationsfeld über Trokare zum Teil erheblich. Generell weisen sie einen geringeren Durchmesser auf und sind wesentlich länger. Neben derart modifizierten Nadelhaltern, Klemmen und Faszangen etc. stehen auch Kombinationsinstrumente wie z. B. Koagulationshaken mit Sauger zur Verfügung [53]. Um einen Arbeitsraum für laparoskopische Eingriffe in der Bauchhöhle zu schaffen, muss ein Pneumoperitoneum angelegt werden. Dies erfolgt unter Verwendung einer Veress-Nadel oder in offener Technik: Nach Hautinzision meist unterhalb des Nabels wird die Bauchhöhle mit einer Veress-Nadel punktiert und deren

intraabdominale Lage geprüft. Anschließend wird Gas in die Bauchhöhle insuffliert und die Verres-Nadel durch einen Trokar ausgetauscht. Alternativ dazu gibt es die offene Technik, wo die Faszie freipräpariert, an geklemmt und inzidiert wird. Danach wird stumpf ein Trokar in die Bauchhöhle eingebracht. Es folgt die Insufflation von CO₂ bis ein intraabdomineller Druck von 12-15 mmHg erreicht ist. Nach Aufbau des Pneumoperitoneums werden eine Optik und unter Sicht weitere Trokare und Instrumente, deren Lokalisation und Anzahl von der entsprechenden Operation abhängen, eingebracht [51, 73].

1.4.2 Auswirkungen des Pneumoperitoneums während Laparoskopie

15 Jahre nach Durchführung der ersten laparoskopischen Cholezystektomie, ist die Laparoskopie weltweit eine der am häufigsten durchgeführten Operationstechniken in der Chirurgie. Seit dem Beginn der Laparoskopie haben schon viele Studien klinische und pathophysiologische Komplikationen beschrieben [66]. Von Interesse sind in diesen Arbeiten vor allem die Auswirkungen des Pneumoperitoneums auf die Hämodynamik und die respiratorischen Parameter. Zahlreiche klinische Studien haben kardiovaskuläre Änderungen während eines Pneumoperitoneums beschrieben [14, 21, 22, 35, 45].

1.4.3 Hämodynamik während Laparoskopie

In klinischen Studien zu den Auswirkungen des Pneumoperitoneums auf das hämodynamische System konnten im Vergleich zur konventionellen Technik eine Verminderung des venösen Rückstroms zum Herzen und damit eine Verminderung der Vorlast und des Auswurfvolumens des Herzens nachgewiesen werden. Auch von einer Erhöhung der Herzfrequenz, des mittleren arteriellen Druckes sowie des systemisch und pulmonalen Gefäßwiderstandes ist berichtet worden [26, 35].

1.4.3.1 Intraabdomineller Druck

Oben erwähnte Veränderungen werden auf den erhöhten intraabdominellen Druck zurückgeführt [66, 85]. Der erhöhte intraabdominelle Druck, führt zu einer mechanischen Behinderung des venösen Blutrückstroms mit Zunahme des venösen Drucks in den unteren Extremitäten und reduzierter kardialer Vorlast. Abhängig vom Ausmaß der erwähnten Mechanismen folgt eine Zunahme des systemisch vaskulären Widerstandes und des pulmonalen vaskulären Widerstandes mit erhöhter kardialer Nachlast. Die Auswirkungen auf

den Blutdruck sind von der funktionellen Reserve des Herzens abhängig. Eine Abnahme der Auswurfleistung und Hypotension ohne einen Anstieg der Herzfrequenz sind in bestimmten Patientengruppen möglich [26]. Tierexperimentelle Studien zeigten, dass die Erhöhung des intraabdominellen Druckes nicht nur zu Veränderungen der kardiovaskulären Parameter sondern auch zu Veränderungen der Durchblutung intraabdomineller Organe führt. Unklar ist jedoch, inwieweit diese klinisch relevant sind [30, 43]. Eleftheriadis et al. erklärten, dass bei laparoskopisch operierten Patienten die hepatische Mikrozirkulation und der pH Wert der Magenschleimhaut signifikant vermindert sind [30]. Iwase et al. konnten eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate in der Niere nachweisen [43]. In beiden Studien trat direkt nach Desufflation eine vollständige Rekompensation zurück auf die Ausgangswerte ein. Bisher wurde kein Einfluss dieser Veränderungen auf den weiteren klinischen Verlauf des Patienten geschildert.

1.4.3.2 Aktivierung des neurohumoralen vasoaktiven Systems

Das Pneumoperitoneum induziert zusätzlich eine neurohumorale Antwort des Vasopressin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit sympathischer Stressreaktion einschließlich vagaler Reflexe. Auch hierdurch wird der Anstieg der Herzfrequenz, des mittleren arteriellen Druckes, sowie des systemisch und pulmonal vaskulären Widerstandes erklärt [66].

1.4.3.3 Lagerung des Patienten

Die Lagerung des Patienten während der Laparoskopie beeinflusst ebenfalls die Hämodynamik. Ein um 10° erhobener Kopfteil kann die negativen Auswirkungen des Pneumoperitoneums verstärken [39]. Eine Trendelenburgposition, in der die Beine höher als der Kopf gelagert sind, erhöht den venösen Rückstrom und hat damit einen positiven Effekt auf die Hämodynamik [38].

1.4.3.4 Allgemeinzustand des Patienten

Bei jüngeren, gesunden Patienten, die nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists „ASA“ der Gruppe I und II eingestuft sind, erwiesen sich kardiozirkulatorische Veränderungen nach Desufflation als schnell und komplett reversibel und führten im Allgemeinen nicht zu einer Erhöhung der Morbidität oder Mortalität [35, 95]. Patienten der ASA Klasse III oder IV könnten jedoch einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer

Komplikationen ausgesetzt sein, insbesondere dann, wenn ein hoher Insufflationsdruck verwendet wird und präoperativ keine Volumenzufuhr erfolgt ist [81, 88]. Bei diesen Patienten ist aufgrund von beobachteten Auswirkungen auf die Hämodynamik ein strenges Monitoring des arteriellen Blutdruckes und des zirkulierenden Blutvolumens in Betracht zu ziehen [66].

1.4.3.5 Wahl des Insufflationsgas

Als Insufflationsgas wird in der Laparoskopie fast ausschließlich CO₂ eingesetzt. Hämodynamische und metabolische Auswirkungen wie z.B. eine CO₂-Absorption mit einem Anstieg des arteriellen pCO₂ wurden beschrieben [4, 19]. Es kann eine metabolische Azidose und eine Hyperkapnie sowie eine Hypoxie im Gewebe resultieren [91, 104, 105]. Aufgrund dieser möglichen Nebenwirkungen wurden Alternativen zum CO₂-Pneumoperitoneum entwickelt. Für die Etablierung eines Pneumoperitoneums kommen grundsätzlich auch Edelgase wie Helium oder Argon in Betracht [67]. Bei der Nutzung von Helium zeigte sich jedoch kein Unterschied in der Auswirkung auf die Hämodynamik und hat sich deswegen nicht durchgesetzt [13].

1.4.3.6 Gaslose Laparoskopie

Um die kardiopulmonalen Nebenwirkungen der minimal invasiven Technik zu vermeiden und gleichzeitig die Vorteile des weniger invasiven Operationszugangs zu erhalten, wurden die Bauchdecke anhebende Instrumente entwickelt, um Laparoskopien gaslos zu ermöglichen. Unter Verwendung verschiedener Systeme ist so die technische Durchführbarkeit von gaslos laparoskopischen Cholezystektomien bis hin zu kolorektalen Eingriffen gezeigt worden [82]. Hinsichtlich der negativen kardiorespiratorischen Effekte des Kapnoperitoneums konnten randomisierte klinische Studien belegen, dass intraoperativ die negativen Auswirkungen auf kardiopulmonale Faktoren wie Erhöhung der Herzfrequenz und des mittleren arteriellen Druckes, Verringerung der Compliance, sowie Erhöhung des Beatmungsdruckes bei gaslos durchgeführten Operationen in signifikant geringerem Maße bzw. nicht auftraten [35, 52]. Mehrere Autoren berichteten jedoch, dass sich die Operationszeit bei gaslosen Eingriffen verlängerte [35, 54]. Dies wurde u.a. auf die aufwendigere Technik der Hebesysteme und die eingeschränkte Exposition des Operationsfeldes zurückgeführt [35, 54]. Dennoch ist die

gaslose Laparoskopie bei Patienten mit eingeschränkter Herzleistung in Betracht zu ziehen [66].

1.4.4 Respiratorische Parameter während Laparoskopie

Das Pneumoperitoneum führt neben den hämodynamischen auch zu signifikanten respiratorischen Veränderungen. Der intraabdominelle Druck führt zu einem konsekutiven Zwerchfellhochstand, welcher eine Hypoventilation zur Folge haben kann [84]. Prospektive randomisierte Studien zeigten, dass während laparoskopischer Cholezystektomien eine Hyperkapnie besteht und der arterielle pH-Wert sinkt, der Lungenbeatmungsdruck ansteigt und die Compliance der Lunge abnimmt [20, 95]. Die Veränderungen der Compliance und des Beatmungsdruckes sind vom Insufflationsdruck abhängig. Zur Vermeidung minderbelüfteter Areale und Bildung von Atelektasen ist der Einsatz einer Beatmung mit positivem endexpiratorischem Druck erforderlich, der jedoch bei COPD-Patienten zur Überblähung der Lunge führen kann. Einer Hyperkapnie durch resorbiertes CO₂ mit arterieller Azidose sollte bei beatmeten Patienten mit einer situationsadaptierten Hyperventilation begegnet werden [101, 106, 107]. Insgesamt scheinen die Veränderungen bei lungengesunden Patienten von geringer klinischer Relevanz zu sein. Hinsichtlich der postoperativen Lungenfunktion konnte in einer Studie von Schwenk et al. sogar ein Vorteil der laparoskopischen gegenüber der konventionellen Technik gezeigt werden [83].

1.5 Monitoring hämodynamischer Parameter

Um die Auswirkungen der ÖGD sowie von NOTES auf die Hämodynamik kontinuierlich beobachten zu können, muss ein adäquates Meßsystem verwendet werden.

Die alleinige klinische Beurteilung ist zur Erfassung solcher Änderungen hämodynamischer Parameter unzureichend [29]. Auch ein mittlerer arterieller Druck im Normalbereich garantiert kein ausreichendes Herzzeitvolumen. Die Durchführung von Röntgenuntersuchungen des Thorax, sowie Echokardiographie während laufender Endoskopie erscheinen unpraktikabel. Die Messung des zentralen Venendruckes erlaubt nur unzureichende Aussagen über den rechtsventrikulären enddiastolischen Druck [65], sowie die Kreislaufantwort auf einen Volumenbolus [27, 74, 77]. Die Anlage eines Pulmonalarterienkatheters beim Patienten ist komplikationsreich [79]. Seit kurzem ist eine neue etablierte und im Vergleich zum Pulmonalarterienkatheter einfachere und weniger invasive Methode verfügbar: Das Pulse Contour Cardiac Output System „PiCCOplus“ des Herstellers Pulsion Medical System München. Das PiCCOplus kombiniert das Verfahren der transpulmonalen Thermodilution und der Pulsconturanalyse und erreicht damit ein wenig invasives erweitertes Monitoring der Hämodynamik. Für die Thermodilutionsinjektion ist ein konventioneller zentraler Venenkatheter ausreichend. Statt einem konventionellen arteriellen Meßsystem wird ein spezieller Meßkatheter verwandt, der nicht traumatischer und nicht komplikationsträchtiger ist als üblicherweise verwandte arterielle Zugänge [7]. Aus den sequentiell während der endoskopischen Untersuchung durchgeführten Messungen lassen sich mögliche dynamische Änderungen insbesondere des Herzzeitvolumens (HZV), des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV), des globalen enddiastolischen Widerstands-Index (GEDVI) als Maß für die Vorlast, des systemisch vaskulären Widerstandes (SVR) als Maß für die Nachlast, sowie weitere Parameter der Hämodynamik berechnen. Parallel werden Herzfrequenz, Blutdruck und insbesondere Änderungen des Blasendruckes erfasst. Letzterer korreliert eng mit dem tatsächlichen intraabdominellen Druck [34, 110]. Das PiCCO - System kommt v.a. auf internistischen-, kardiologischen- sowie chirurgischen Intensivstationen zum Einsatz und ist bei Patienten indiziert, bei denen ein kardiovaskuläres und volumetrisches Monitoring notwendig ist. Zu den Indikationen gehört u.a. der akute Myokardinfarkt mit Kontrolle der Therapie (Volumen, Katecholamine), schwere Schockzustände, die Sepsis, das akute Lungenversagen und die Lungenembolie. Der Aufbau und die Meßmethodik des PiCCOplus Gerätes werden in den Kapiteln 3.2.9/3.3.1 ausführlich erklärt und beschrieben.

2 Problemstellung

Die Ösophagogastroduodenoskopie ist eine Standardprozedur zur Diagnostik und Therapie im Gastrointestinaltrakt. Um eine optimale Sicht während der Untersuchung zu erhalten, muss Luft über das Endoskop in den Magen insuffliert werden. Dabei werden Volumina bis zu 19 Liter eingeblasen, im Mittel bei der Koloskopie 8 Liter [15]. Die postinterventionell im Gastrointestinaltrakt verbliebene Luft wird als Ursache für die häufig nach Endoskopie auftretenden Bauchschmerzen angesehen [103]. Möglicherweise kommt es aber auch während der ÖGD über eine Erhöhung des intraabdominellen Druckes zu gravierenden hämodynamischen Änderungen, die ursächlich für kardiovaskuläre Komplikationen sein könnten. Herz-Kreislaufversagen während der Endoskopie wurden insbesondere bei schwer kranken Patienten wiederholt beobachtet. In welchem Umfang sich die Luftinsufflation während der einfachen Endoskopie auf den intraabdominellen Druck und in diesem Zusammenhang auf das kardiorespiratorische System auswirkt, ist noch unerforscht. Denkbar wäre, dass die Ösophagogastroduodenoskopie zu einer Steigerung des intraabdominellen Druckes durch endoluminale Insufflation führt. Bislang liegen zu diesem Fragenkomplex nur vereinzelt klinische Studien vor [71]. Selbige Unklarheit besteht auch für NOTES. NOTES ist ein neues Verfahren der minimal invasiven Chirurgie, welches Methoden der Endoskopie und Laparoskopie kombiniert [46, 76]. Erfahrungen über die Auswirkungen eines Anstieges des intraabdominellen Druckes auf das kardiovaskuläre System wurde bereits im Bereich der laparoskopischen Chirurgie gesammelt. Zahlreiche klinische Studien haben kardiovaskuläre Änderungen während Pneumoperitoneum in der Laparoskopie beschrieben [14, 21, 22, 35, 45]. Da die Luftinsufflation während NOTES über das Endoskop im Gegensatz zur Laparoskopie unkontrolliert stattfindet, sind starke Schwankungen mit hohen intraabdominellen Drücken vorstellbar. Der Einfluss von NOTES auf den intraabdominellen Druck, die Hämodynamik und die respiratorischen Parameter ist unbekannt. Aus diesem Grund empfehlen die Arbeitsgruppe NOFCAR in ihrem White Paper und Kalloo et al. eine Beobachtung des intraabdominellen Druckes, sowie des kardiorespiratorischen Systems während NOTES. [46, 76]. Erst nach Abklärung der Auswirkung von NOTES auf die physiologischen Parameter ist dessen Einführung in den klinischen Alltag denkbar. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit die Auswirkung der Luftinsufflation während der einfachen Ösophagogastroduodenoskopie (**PigAir Studie**) und während NOTES (**PneumoPig Studie**) auf

den intraabdominellen Druck, sowie das kardiorespiratorische System in einem experimentellen System am Schwein überprüft.

2.1 PigAir Studie

Folgende Problemstellungen sollen mit dieser Studie geklärt werden:

1. Änderung des intraabdominellen Druckes durch intraluminale Gasinsufflation während der Endoskopie?

Hypothese: Anstieg des Blasendruckes durch endoluminale Luftinsufflation.

2. Einfluss von Gasinsufflation auf die Hämodynamik?

Hypothese: Eine Erhöhung des intraabdominellen Druckes führt zu einer verringerten Vorlast und damit zu einer Abnahme des Herzzeit-Index.

3. Einfluss von Gasinsufflation auf Herzfrequenz und Arrhythmierate entsprechend vagaler Reflexe, respektive sympathische Stressantwort?

Hypothese: Signifikante Änderungen der Herzfrequenz sind möglich.

2.2 PneumoPig Studie

Folgende Fragen sollen mit dieser Studie beantwortet werden:

1. Ausmaß der intraabdominellen Druckänderung durch intraperitoneale Gasinsufflation während NOTES. Unkontrollierte Luftinsufflation über das Endoskop vs. kontrollierte Luftinsufflation wie bei Laparoskopie?

Hypothese: Stark schwankender Anstieg des Blasendruckes durch unkontrollierte Luftinsufflation.

2. Einfluss auf die Hämodynamik?

Hypothese: Eine Erhöhung des intraabdominellen Druckes führt zu einer verringerten Vorlast und damit zu einer Abnahme des Herzzeit-Index.

3. Einfluss von Gasinsufflation auf Herzfrequenz und Arrhythmierate entsprechend vagaler Reflexe, respektive sympathische Stressantwort?

Hypothese: Signifikante Änderungen der Herzfrequenz sind möglich.

3 Versuchstiere, Material und Methoden

3.1 Versuchstiere

3.1.1 Anzahl, Geschlecht und Gewicht

Die vorliegenden zwei Studien wurden an 14 (PigAir Studie) bzw. 16 (PneumoPig Studie) weiblichen Schweinen (deutsche Landrasse) durchgeführt. Die Tiere wogen 37-50kg und ihr Alter betrug im Mittel drei Monate. Dieses Tiermodell wurde gewählt, da der Magen Darm Trakt, sowie das kardiorespiratorische System von Schweinen dem des Menschen in Aufbau und Funktion sehr ähnlich ist. Desweiteren zählt es zu den etablierten Tiermodellen in experimentellen Studien zur Endoskopie.

3.1.2 Betreuung, Pflege und Haltung der Schweine

Sieben Tage vor Versuchsablauf wurden die Schweine in den Tierstall gebracht und bis zum Ende der Versuche von Tierpflegern sowie Tierärzten des Zentrums für Präklinische Forschung am Klinikum rechts der Isar betreut. Die Schweine wurden in speziellen Tierhaltungsräumen (personenlimitierte Zutrittskontrolle, Temperatur und Luftfeuchte reguliert, Hell/Dunkel-Lichtprogramm mit Dämmerlichtphasen) unter konventionellen Hygienebedingungen gehalten. Der Schweinehaltungsbereich wurde in verschieden große Buchten unterteilt, so dass auch eine Gruppenhaltung (2 Tiere auf 3 m² oder 4 Tiere auf 6 m²) möglich war. 24h vor Versuchsablauf wurden die Tiere isoliert. Die Fütterung erfolgte mit speziellem Schweinefutter in pelletierter Form. 48h vor Versuchsbeginn wurde das Futter auf Fresubin umgestellt und 12h vor dem endoskopischen Eingriff wurden die Tiere nüchtern gesetzt. Beschäftigungsmöglichkeiten (Bälle, Beißketten, leere Kanister) standen zur Verfügung. Frisches Leitungswasser war über handelsübliche automatische Nippeltränken jederzeit verfügbar. Die Haltung der Tiere erfolgte in Umsetzung der in der EU-Richtlinie 86/609 festgelegten Bedingungen.

3.1.3 Anästhesie und Beatmung

Nach intramuskulärer Prämedikation im Stall mit Ketamin 10-15 mg/kg (Narketan®, Fa. Chassot AG, Ravensburg), Azaperon 2 mg/kg (Stresnil®, 40 mg/ml, Janssen-Cilag, Neuss) und Atropin 0,5mg/Tier (Atropinsulfat®, B.Braun, Melsungen) wurde über zwei großlumige

Verweilkanülen in den lateralen Ohrvenen die Narkose mit einer Bolusgabe (ca. 5ml) von 1%-igem Propofol (Propofol[®], Fresenius Kabi Austria GmbH, Graz, Österreich) eingeleitet und die Tiere anschließend endotracheal intubiert. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde mit konstanter Flussrate Pentobarbital (Narcoren[®], Fa. Merial GmbH, Halbergmoos) (25-35 mg/kg/h) als Dauertropf und Fentanyl (Fentanyl-ratiopharm[®], Ratiopharm GmbH, Ulm) (0,015mg/kg/h) über einen Perfusor (B.Braun Melsungen AG, Melsungen) verabreicht. Zu Beginn der Anästhesie erhielten die Tiere 20ml/kg/h Ringer-Laktat Lösung (Ringer-Laktat[®], Fa. Berlin Chemie AG). Während der Endoskopie erfolgte keine Volumensubstitution. Die Beatmung der Schweine erfolgte zeit- und volumengesteuert mit einem Servo Ventilator 900D (Siemens-Elema, Solna, Sweden) und einer Atemfrequenz (AF) von 12/min, einem Tidalvolumen (Vt) von ca.10ml/kg sowie einer Sauerstofffraktion im Atemgas (FiO₂) von 0,5. Die resultierenden Parameter, das Atemminutenvolumen (AMV) und der inspiratorische Spitzendruck (PIP) wurden am Gerät abgelesen. Die maximale Obergrenze des inspiratorischen Spitzendrucks wurde auf 45mbar gesetzt. Das Atemzeitverhältnis wurde so eingestellt, dass die Inspirationszeit 33% und die inspiratorische Pause 25% von der Gesamtzeit betragen.

3.1.4 Euthanasie und Sektion

Am Ende des Versuches wurden die Tiere durch eine intravenöse Applikation von 100mg/kg Pentobarbital-Natrium (Narcoren[®], Fa. Merial GmbH, Halbergmoos) sowie 20ml einer 1molaren Kaliumchloridlösung (Fa. Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim) euthanasiert. Abschließend wurde mit einem Stethoskop der Tod der Tiere festgestellt. Es erfolgte bei allen Tieren eine Sektion um Verletzungen, welche durch die vorausgehenden Eingriffe verursacht wurden, auszuschließen.

3.1.5 Tierschutzkommission

Die Versuche wurden von der Regierung von Oberbayern gemäß dem deutschen Tierschutzgesetz genehmigt.

3.2 Materialien

3.2.1 Wärmematte

Die Schweine lagen während der Messungen in Rückenlage auf einer Wärmematte (Beurer GmbH & Co. KG, Ulm), um ihre Körpertemperatur konstant auf 37°C zu halten.

3.2.2 Pulsoximeter

Während der Versuche wurde ein Pulsoximeter (8600 Pulse Oxymeter, Nonin Medical Inc., Minnesota, USA) bei jedem Tier am Ohr angelegt, um die periphere arterielle Sauerstoffsättigung und die Pulsfrequenz zu bestimmen.

3.2.3 Kapnometrie

Zur Messung des endexpiratorischen Kohlenstoffdioxidgehalts (etCO₂) wurde ein Kapnometer (Datex S5, Firma Ohmeda, Freiburg) verwendet.

3.2.4 Temperaturmessung

Die rektale Temperatur der Schweine wurde während der Versuche mit Hilfe eines Thermometers (Braun PRT 1000, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) wiederholt kontrolliert und auf dem Versuchsprotokoll vermerkt.

3.2.5 Messung des zentralen Venendruckes

Der zentrale Venendruck „ZVD“ wurde invasiv über einen zentralen Venenkatheter „ZVK“ gemessen. Hierzu wurde den Tieren an der linken ventralen Halsseite nach ca. 5cm langem Hautschnitt und Präparation eine dünnlumige Ernährungssonde (Unomedical A/S, Birkerød, Dänemark) in die V. jugularis externa gelegt. Nach Anschluss der Sonde an einen Sensor (Smiths Medical International Ltd, Rossendale, Lancashire, UK) und Kalibrierung des Drucksystems konnte eine kontinuierliche Messung des ZVD über einen Monitor (Datex S5, Firma Ohmeda, Freiburg) erfolgen.

3.2.6 Nadelmesser und Erbotom

Um die Inzision an der Magenwand für NOTES durchzuführen, wurde ein monopolares Nadelmesser und ein Erbotom ICC 200 (Erbe Elektromedizin, Tübingen, Deutschland) benutzt.

3.2.7 Insufflator aus der Laparoskopie

Ein Luftinsufflator (Karl Storz, Tuttlingen, Germany), der in der Laparoskopie eingesetzt wird, wurde für die PneumoPig Kontrollgruppe zur Messung und Anzeige der intraabdominellen Drücke verwendet.

3.2.8 Endoskop

Für die Endoskopie wurde ein flexibles Doppelkanal Gastroskop (Typ 13806 PKS Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland) eingesetzt. Es handelt sich dabei um ein 12mm im Durchmesser großes Video Endoskop mit einem Kanal zur Luftinsufflation. Zur Einführung von Instrumenten hat das Endoskop zwei weitere Kanäle mit einem Durchmesser von jeweils 2,8mm und 3,4mm. Die Luftinsufflation erfolgte durch eine Membranpumpe mit einem maximalen Druck von 0,5 bar und einer maximalen Flussrate von 5l/min (Matrix FX 100, Xion Medical, Deutschland).

3.2.9 PiCCOplus Gerät

Zur Durchführung der arteriellen Pulskonturanalyse und der transpulmonalen Thermodilution wurde das Gerät PiCCOplus (PULSION Medical Systems, München) verwendet (Abbildung 1). Beide Messmethoden sind in diesem Gerät integriert und können voneinander unabhängig eingesetzt werden. Es handelt sich dabei um eine gering invasive Methode (da nur ein zentralvenöser und ein arterieller Zugang aber kein Pulmonalarterienkatheter notwendig sind) zum Monitoring wichtiger hämodynamischer und volumetrischer Parameter. Die Temperaturableitung zur transpulmonalen Thermodilutionsmessung sowie die Druckableitung für die kontinuierliche Pulskonturanalyse erfolgten jeweils über einen 4F PULSIOCATH-Thermodilutionskatheter (PV2014L16 Thermodilutionskatheter Ø 1,4 mm, nutzbare Länge 22 cm, PULSION Medical Systems, München), der mittels Seldingertechnik in die A. femoralis der linken Hintergliedmaße des Schweines gelegt wurde.

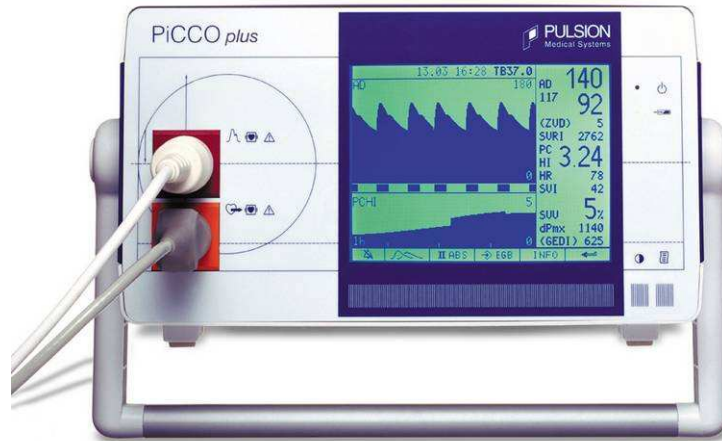


Abbildung 1: Das PiCCOplus Gerät der Firma PULSION Medical Systems, München, das zur Messung der arteriellen Pulsconturanalyse und der transpulmonalen Thermodilution verwendet wurde.

3.3 Methodik zur Erhebung der Messparameter

3.3.1 PiCCOplus Gerät

3.3.1.1 Aufbau des PiCCOplus Gerätes

Nach Einleitung der Anästhesie wurde der Thermodilutionskatheter mittels Seldingertechnik in die A. femoralis der linken Hintergliedmaße des Schweines gelegt. Daran wurde ein Druckabnehmer zur kontinuierlichen Ableitung des arteriell gemessenen Blutdrucks angeschlossen. Zusätzlich zu dem arteriellen Katheter wurden zwei zentral venöse Katheter in die rechte und linke V. jugularis externa gelegt. Der eine ZVK wurde zur Messung des zentralen Venendruckes genutzt (siehe 3.2.5) und an den zweiten ZVK wurde ein Injektat-Temperatur-Sensor für das Thermodilutionsverfahren angeschlossen. Nach Nullabgleich und Kalibrierung des PiCCOplus Gerätes wurde ein Laptop an das Gerät angeschlossen. Mit Hilfe eines Spezialprogrammes PiccoWin (PULSION Medical Systems, München) war somit eine kontinuierliche Aufzeichnung und Speicherung aller Parameter, die von dem PiCCOplus Gerät berechnet wurden, auf dem Computer möglich. Die Organisation und Verwaltung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel (Redmond WA, USA). Die Abbildung 2 zeigt den Aufbau des PiCCOplus Gerätes am Menschen.

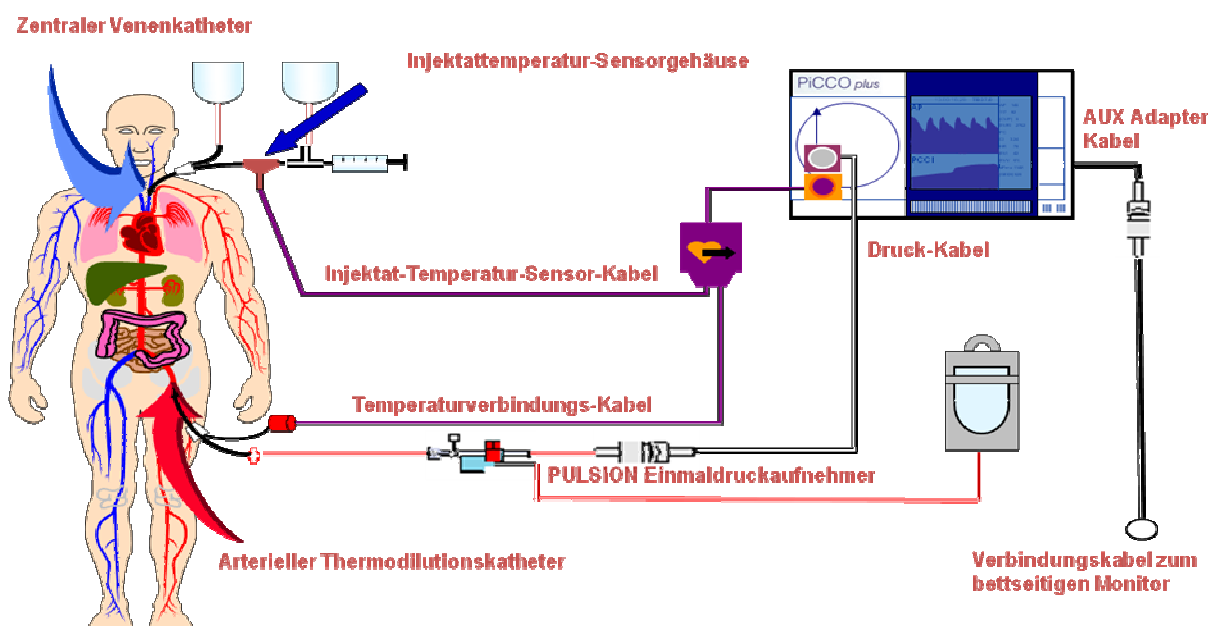


Abbildung 2: Aufbau des PiCCOplus Gerätes beim Menschen.

3.3.1.2 *Transpulmonale Thermodilution*

Das PiCCOplus System bedient sich der transpulmonalen Thermodilution und der arteriellen Pulskonturanalyse, um hämodynamische Parameter zu ermitteln (Abbildung 3). Zur Durchführung der transpulmonalen Thermodilution wurde ein festgelegtes Volumen von jeweils 15ml einer eisgekühlten isotonischen Kochsalzlösung schnell zentralvenös injiziert. Die Injektattemperatur wird an einem Temperaturfühler am ZVK gemessen. Wegen der längeren Messstrecke sollte eine große Temperaturdifferenz zwischen Bluttemperatur und Injektattemperatur herrschen. Dies wurde in den aktuellen Studien durch einfaches Kühlen der Injektionslösung im Kühlschrank bei ca. 8°C und zusätzlicher Lagerung in Eiswasser erreicht. Infolge der Injektion der Boluslösung kommt es stromabwärts im arteriellen System zu Temperaturschwankungen (Abbildung 4). Beim Durchfluss durch die rechte Herzkammer erfolgen eine Mischung mit dem Blut und damit eine Abkühlung dessen. Diese Temperaturveränderung wird über die Zeit vom Thermodilutionskatheter in der A. femoralis gemessen, und als Thermodilutionskurve abgebildet (Abbildung 3). Je geringer das Blut im rechten Ventrikel durch die injizierte Flüssigkeit abgekühlt wird, umso mehr Blut hat die rechte Herzkammer gefördert und umso höher liegt das Herzzeitvolumen. Die Thermodilutionskurve wird anschließend verwendet um hämodynamische und volumetrische Parameter abzuleiten. Nach der ersten transpulmonalen Thermodilution kann ein patiententypischer Kalibrierungsfaktor ermittelt werden, der der späteren kontinuierlichen Ableitung von Parametern durch die arterielle Pulskonturanalyse, dient.

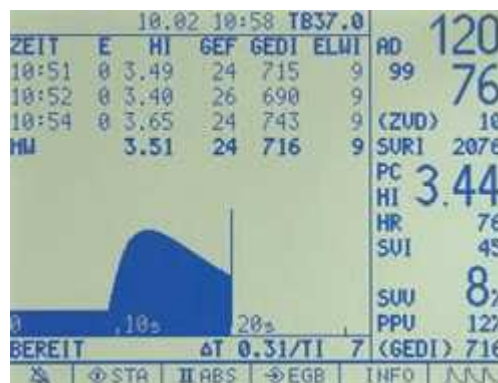


Abbildung 3: Anzeige der Thermodilutionskurve auf dem PiCCOplus Monitor nach transpulmonaler Thermodilution.

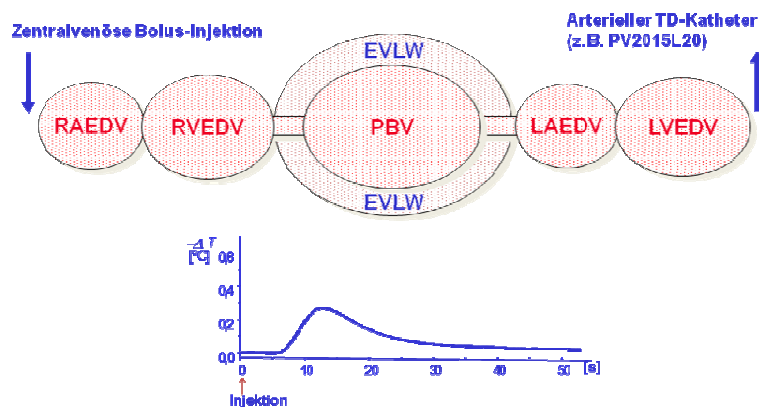


Abbildung 4: Methodik der transpulmonalen Thermodilution

Abkürzungen: RAEDV: Enddiastolisches Volumen des rechten Vorhofs, RVEDV: Enddiastolisches Volumen des rechten Ventrikels, EVLW: Extravaskuläres Lungenwasser, PBV: Pulmonales Blutvolumen; LAEDV: Enddiastolisches Volumen des linken Vorhofs; LVEDV: Enddiastolisches Volumen des linken Ventrikels.

3.3.1.3 Parameter der transpulmonalen Thermodilution

Bei der Analyse der Thermodilutionskurve werden die mittlere Durchgangszeit „MTt“ und die exponentielle Abfallzeit „DSt“ zur Ermittlung von intra- und extravaskulären Flüssigkeitsvolumina verwendet. Das Herzzeitvolumen „HZV“ wird bei der transpulmonalen Thermodilution nach der Stewart-Hamilton-Methode berechnet (Abbildung 5). Zusammen mit den Zeitparametern MTt und DSt leiten sich weitere Thermodilutionsparameter ab:

Intrathorakales Thermovolumen „ITTV“

Die mittlere Durchgangszeit beschreibt den Zeitpunkt, an dem die Hälfte des Indikators den Messort durchlaufen hat. Multipliziert mit dem HZV ergibt sich das intrathorakale Thermovolumen. Berechnung: $ITTV = HZV \cdot MTt$

Pulmonales Thermovolumen „PTV“

Die Exponentielle Abfallzeit ergibt, multipliziert mit dem HZV, das pulmonale Thermovolumen. Berechnung: $PTV = HZV \cdot DSt$

ITTV und PTV finden selbst keine klinische Anwendung. Sie bilden jedoch die Grundlage für die Berechnung der übrigen hämodynamischen und volumetrischen Thermodilutionsparameter.

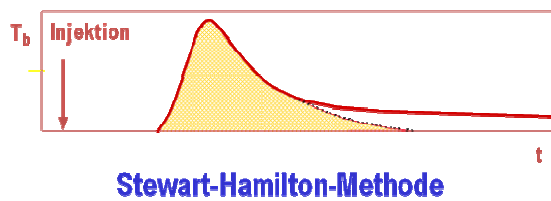
Index Berechnung

Nach Eingabe von Körpergewicht und Größe des Patienten stellt das PiCCOplus Gerät die Parameter bezogen auf Körperoberfläche bzw. Körpergewicht als Indices (z.B. Herzzeit-Index [HI (L/min/m²)]) dar.

a. Transpulmonales Herzzeitvolumen [HZV(L/min)]

Das HZV ist das Volumen des Blutes, welches in einer Minute von der linken Herzkammer durch den Blutkreislauf gepumpt wird. Es wird durch die Analyse der Thermodilutionskurve nach dem modifizierten Stewart- Hamilton Algorithmus berechnet (Abbildung 5).

Referenzbereich Herzzeitvolumen „HZV“ beim Menschen: 4,5-5 Liter/Minute.



$$\text{HZV}_{\text{TDa}} = \frac{(T_b - T_i) \cdot V_i \cdot K}{\int \Delta T_b \cdot dt}$$

T_b = Bluttemperatur
 T_i = Injektattemperatur
 V_i = Injektatvolumen
 $\int \Delta T_b \cdot dt$ = Fläche unter der Thermodilutionskurve
 K = Korrekturfaktor der spez. Wärmekapazität und Dichte von Wasser auf Blut

Abbildung 5: Berechnung des Herzzeitvolumens nach der modifizierten Stewart-Hamilton-Methode.

b. Herzzeit-Index [HI(L/min/m²)]

Das Herzzeitvolumen dividiert durch die Körperoberfläche, bezeichnet man als Herzzeit-Index „HI“.

Berechnung des Herzzeit-Index: HI = HZV/ Körperoberfläche

Referenzbereich Herzzeit-Index „HI“ beim Menschen: 3,0-5,0 L/min/m²

c. Globales enddiastolisches Volumen [GEDV(ml)]

Das globale enddiastolische Volumen „GEDV“ bildet sich aus der Summe des Volumens aller vier Herzkammern zum Zeitpunkt der Enddiastole. Es stellt einen Parameter der Vorlast dar.

Berechnung des globalen enddiastolischen Volumens: GEDV= ITTV-PTV

Referenzbereich globaler enddiastolischer Volumen-Index „GEDVI“ beim Menschen: 680-800 ml/m²

d. Intrathorakales Blutvolumen [ITBV(ml)]

Das intrathorakale Blutvolumen „ITBV“ ist die Summe des Volumens aller vier Herzkammern zum Zeitpunkt der Enddiastole (GEDV) und das in den Lungengefäßen enthaltene Blutvolumen, pulmonale Blutvolumen „PBV“. Damit stellt es wie auch der GEDV einen Parameter der Vorlast dar.

Berechnung: $ITBV = GEDV + PBV$

Es hat sich gezeigt, dass der ITBV streng mit dem GEDV korreliert und immer konstant um 25% größer als der GEDV ist. Deshalb ist auch eine vereinfachte Berechnung möglich:

$ITBV = 1,25 * GEDV$

Referenzbereich Intrathorakaler Blutvolumen-Index „ITBVI“ beim Menschen: 850-1000 ml/m²

e. Kardialer Funktions-Index [CFI(1/ml)]

Der kardiale Funktions-Index „CFI“ stellt einen Parameter der kardialen Kontraktilität dar. Er entspricht dem Verhältnis von Herzzeit-Index zum Index des globalen enddiastolischen Volumens.

Berechnung des kardialen Funktions-Index: $CFI = HI / GEDVI$

Referenzbereich kardialer Funktions-Index beim Menschen: 4,5-6,5 /min

f. Extravasales Lungenwasser [EVLW(ml)]

Das extravasale Lungenwasser „EVLW“ entspricht dem Wassergehalt in der Lunge. Damit kann der Schweregrad eines Lungenödems bettseitig quantifiziert werden.

Berechnung extravasales Lungenwasser: $EVLW = ITTV - ITBV$

Referenzbereich extravasaler Lungenwasser-Index beim Menschen: 3,0-7,0 ml/kg

3.3.1.4 Kontinuierliche Pulskonturanalyse

Das PiCCOplus Gerät bedient sich der Methode der kontinuierlichen Pulskonturanalyse (Abbildung 6). Hierbei wird die Kontur der invasiv gemessenen Blutdruckkurve zur kontinuierlichen Bestimmung des Herzzeitvolumens und anderer Parameter genutzt (Abbildung 7).

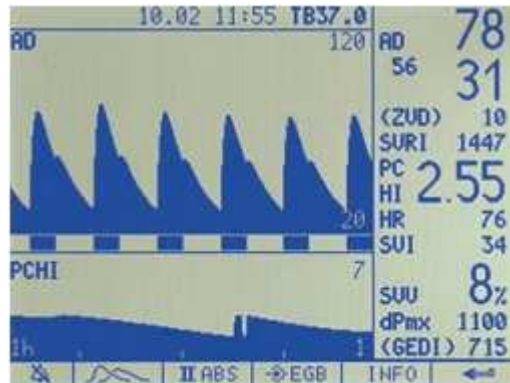


Abbildung 6: Darstellung der Blutdruckkurve auf dem PiCCOplus Monitor zur kontinuierlichen Pulskonturanalyse.

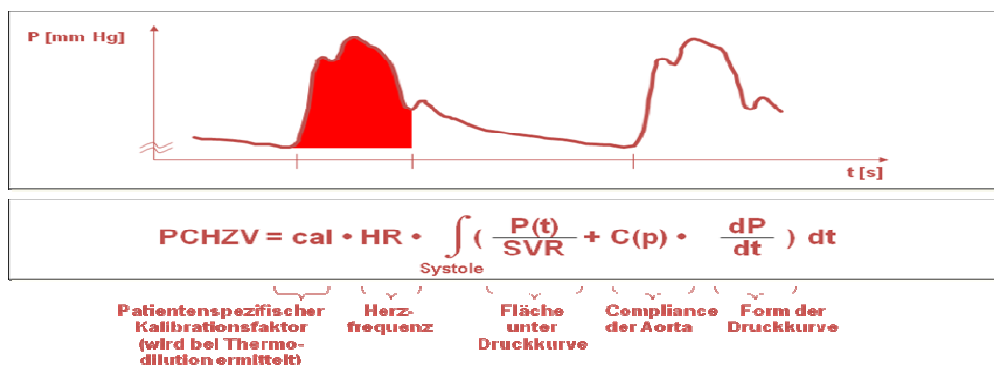


Abbildung 7: Berechnung des Pulskontur-Herzzeitvolumens „PCHZV“ durch die arterielle Pulskonturanalyse.

3.3.1.5 *Parameter der kontinuierlichen Pulskonturanalyse*

a. Pulskonturherzeitvolumen [PCHZV(L/min)]

Das HZV, welches durch die transpulmonale Thermodilution ermittelt wird, dient der Kalibrierung zur kontinuierlichen HZV Ermittlung über die Pulskonturanalyse. Da die Pulskonturanalyse kontinuierlich das Schlagvolumen „SV“ und den arteriellen Druck misst kann das HZV kontinuierlich berechnet werden. Das Schlagvolumen ist proportional zu der Fläche unter dem systolischen Teil der Druckkurve multipliziert mit der Schlagfrequenz ergibt sich das Herzzeitvolumen.

Berechnung: $\text{HZV} = \text{SV} \cdot \text{Hf}$

b. Schlagvolumen [SV(L)]

Nachdem der Algorithmus durch die schon oben genannte initiale transpulmonale Thermodilution kalibriert wird, kann das Schlagvolumen aus dem Verlauf der arteriellen Blutdruckkurve berechnet werden.

Referenzbereich Schlagvolumen-Index (SVI) beim Menschen: 40-60 ml/m²

c. Schlagvolumenvariation (SVV)

Die Schlagvolumenvariation beschreibt die prozentuale Schwankung des Schlagvolumens um den Mittelwert der letzten 30 sec. Die Validierung dieses Parameters beschränkt sich auf den mechanisch beatmeten Patienten im Sinusrhythmus.

$\text{SVV} = (\text{SV}_{\text{max}} - \text{SV}_{\text{min}}) / \text{SV}_{\text{mittel}}$

Referenzbereich beim Menschen: $\leq 10\%$

d. Systemisch vaskulärer Widerstands-Index [SVRI(dyn*s*cm⁻⁵*m⁻²)]

Da die Pulskonturanalyse kontinuierlich das Schlagvolumen und den arteriellen Druck misst, kann der Gefäßwiderstand im großen Kreislauf, systemisch vaskulärer Widerstand „SVR“, auch hier kontinuierlich berechnet werden. Der SVRI stellt einen Parameter der Nachlast dar.

Berechnung: $\text{SVR} = \text{mittlerer arterieller Druck-ZVD} / \text{HZV}$

Referenzbereich systemisch vaskulärer Widerstands-Index beim Menschen: 1200-1800 dyn*s*cm⁻⁵*m⁻².

Desweiteren wurden

- die Herzfrequenz [HF(Schläge/min)]
- der arterielle Blutdruck [AD(mmHg)]
- der mittlere arterielle Druck [MAD(mmHg)]
- der zentrale Venendruck [ZVD(mmHg)]

kontinuierlich von dem Computersystem „PiccoWin“ aufgezeichnet.

3.3.2 Erfassung der respiratorischen Parameter

3.3.2.1 Endexpiratorische Kohlenstoffdioxidkonzentration[etCO₂(mmHg)]

Am Zustandekommen des endexpiratorischen Kohlenstoffdioxidwertes sind drei Körperkompartimente beteiligt:

- der Metabolismus: Produktion des CO₂ in der Peripherie
- die Zirkulation: Transport des CO₂ zur Lunge
- die Ventilation: Abatmen des CO₂

Jede Beeinflussung eines dieser Kompartimente hat eine Änderung des endexpiratorischen CO₂-Wertes zur Folge. Die endexpiratorische Kohlenstoffdioxidkonzentration „etCO₂“ wurde vom Anästhesiemonitor nach jeder Thermodilutionsmessung abgelesen und auf das Versuchsprotokoll übertragen.

Referenzbereich der endexpiratorischen Kohlenstoffdioxidkonzentration beim Menschen: 35-40mmHg

3.3.2.2 Der inspiratorische Spitzendruck [PIP(mbar)]

Der inspiratorische Spitzendruck (engl.PIP= Peak Inspiratory pressure) wurde ebenfalls nach jeder transpulmonalen Thermodilution vom Beatmungsgerät abgelesen und auf das Versuchsprotokoll übertragen.

Referenzbereich des inspiratorischen Spitzendruckes beim Menschen : < 30mbar

3.3.3 Erfassung des zentralen Venendrucks [ZVD(cmH₂O)]

Um den zentralen Venendruck messen zu können, wurde ein Katheter in die V. jugularis externa gelegt und an den Anästhesiemonitor angeschlossen. Der ZVD wurde kontinuierlich abgelesen und manuell bei Veränderung am PiCCOplus Gerät eingestellt.

Referenzbereich des zentralen Venendruckes beim Menschen: 4-12cmH₂O

3.3.4 Erfassung des intraabdominellen Drucks [IAD(mmHg)]

Die Messung des intraabdominellen Druckes erfolgte indirekt über die Bestimmung des Blasendruckes nach der modifizierten Methode nach Cheatham. Hierfür wurde zu Beginn ein suprapubischer Blasenkateter mit einem 3-Wege-Hahn-System angelegt. An den 3 Wege-Hahn wurden ein Standard Infusionssystem (1), eine 50ml Spritze (2), ein ZVD Meßsystem (3) und ein Urinabflussbeutel installiert (Abbildung 8). Da während der Messungen der Abfluss des Urins in den Urinabflussbeutel nicht möglich war, wurde intermittierend bei zu starker Füllung der Blase der Urin abgelassen. Das Meßsystem wurde über ein Standard-Infusionssystem angeflutet: 25ml Kochsalzlösung (NaCl) wurden dafür steril aus dem Infusionssystem in die 50ml-Spritze aspiriert und, nach entsprechendem Umlegen der Hähne, über den suprapubischen Katheter in die Blase injiziert. Die Füllung der Harnblase erfolgte, um ein ausreichendes Volumen für die Druck-Übertragung zu gewährleisten [18]. Nach dem Nullabgleich, der an der Symphysis pubis ausgerichtet wurde, konnte der Blasendruck durch das ZVD Meßsystem bestimmt werden. Die Umrechnung von cmH₂O in mmHg erfolgte über die Multiplikation mit dem Faktor 0,74. Durch leichte Kompression des Abdomens der Schweine auf die eine Erhöhung des Blasendruckes folgte, wurde während der Versuche die Funktionsfähigkeit des Meßsystems geprüft. Der intraabdominelle Druck wurde in Form des Blasendruckes nach jeder transpulmonalen Thermodilution auf das Studienprotokoll übertragen.

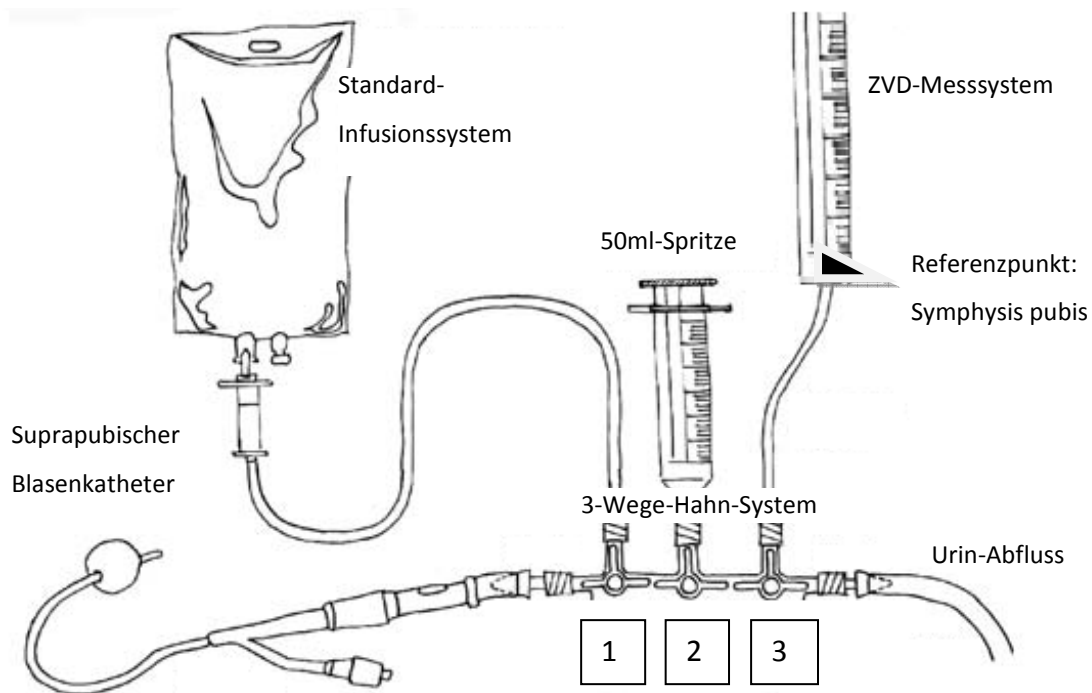


Abbildung 8: Aufbau zur indirekten Bestimmung des intraabdominellen Druckes nach der modifizierten Methode nach Cheatham.

3.4 Studienbeschreibung

3.4.1 PigAir Studie

Die Vorbereitung zur Endoskopie und Durchführung der Messungen erfolgte in standardisierter Reihenfolge und unter strenger Einhaltung des Protokolls. Die Ohrmarkierung der Tiere, das Gewicht (in kg) und die Körperlänge (in m), welche vor Versuchsbeginn gemessen wurden, wurden auf dem Studienprotokoll notiert.

Vorbereitung zur Endoskopie (ÖGD)

Die Vorbereitung am Schwein, die die Sedierung, endotracheale Intubation, Anästhesie, Anlage des ZVD- und PiCCOplus Meßsystems sowie die Anlage eines suprapubischen Blasen katheters zur Bestimmung des intraabdominellen Druckes beinhalteten, sind in den Kapiteln 3.1 bis 3.3 beschrieben. Im Anschluss wurde die Volumenbeladung vor Endoskopie auf das Studienprotokoll notiert und die Volumensubstitution für die Dauer der Messungen gestoppt. Zu Beginn der Messungen wurden drei Basismessungen, d.h. drei aufeinander folgende Thermodilutionsmessungen, durchgeführt.

Nach jeder transpulmonalen Thermodilutionsmessung wurden die respiratorischen Parameter

- der inspiratorische Spitzendruck [PIP(mbar)]
- die Sauerstoffsättigung [SpO₂(%)]
- der endexpiratorischen Kohlenstoffdioxid Partialdruck [etCO₂(mmHg)]

vom Anästhesiemonitor und dem Beatmungsgerät abgelesen und auf das Studienprotokoll übertragen. Auch der intraabdominelle Druck wurde in Form des Blasendruckes [BD(cmH₂O)] abgelesen und notiert. Des Weiteren wurden Komplikationen und Auffälligkeiten während der Messungen vermerkt.

Während der Endoskopie (ÖGD)

Nachdem die drei Basismessungen erfolgt waren, wurde die Endoskopie durchgeführt. Die Passage des oberen Ösophagusphinkters mit dem Endoskop wurde von einer transpulmonalen Thermodilutionsmessung und der schriftlichen Dokumentation der oben erwähnten Parameter begleitet. Nach Passage des unteren Ösophagusphinkters und gleichzeitigem Start der Luftinsufflation von Raumluft über das Endoskop folgten acht transpulmonale Thermodilutionsmessungen im Abstand von jeweils zwei Minuten. Die Luftinsufflation durch das Gastroskop erfolgte konstant bis zur maximalen Ausweitung des Magens. Währenddessen fand die Inspektion des Magens mit bekannten Manövern der Gastroskopie (z.B. Drehung, Kippung und Retroflexion) statt. Zusätzlich wurde das Endoskop am Pylorus vorbei bis in das Duodenum eingebracht, soweit dies möglich war. Das Überwinden des Pylorus gestaltete sich bei manchen Schweinen sehr schwierig, da der Schweinemagen anatomisch eine deutlich ausgeprägte Haken-Form aufweist. Nach einer Dauer von 14 Minuten und den oben genannten acht Thermodilutionsmessungen, wurde die Luft aus dem Magen via Endoskop abgesaugt. Begleitet wurde das Absaugen der Luft von einer transpulmonalen Thermodilutionsmessung. Anschließend wurde das Endoskop entfernt.

Nach der Endoskopie (ÖGD)

Mit der Passage des Endoskops am oberen Ösophagusphinkter, begannen sieben Thermodilutionsmessungen im Abstand von zwei Minuten. Nach diesen 12 Minuten wurden die Messungen beendet. Die Menge der eingesetzten Pentobarbitalinfusion wurde dokumentiert und die Volumensubstitution daraufhin wieder angeschlossen.

3.4.2 PneumoPig Studie

3.4.2.1 *PneumoPig Studiengruppe*

Auch in der PneumoPig Studie erfolgten die Vorbereitung zur Endoskopie und die Durchführung der Messungen in standardisierter Reihenfolge und unter strenger Einhaltung des Protokolls.

Vorbereitung zu NOTES

Zu Beginn wurde der Magen des Schweins von Nahrungspartikeln gereinigt. Dies erfolgte durch Spülung des Magens mit destilliertem Wasser, welches über das Endoskop eingeführt wurde. Abgesaugt wurde das Wasser ebenfalls durch das Endoskop. Nach Reinigung des Magens wurde die Volumensubstitution für die Dauer der Messungen gestoppt. Unter endoskopischer Sicht wurde die Inzisionsstelle an der vorderen Magenwand festgelegt. Durch Diaphanoskopie und manueller Kontrolle (Druck der Bauchwand an der Diaphanoskopie Stelle) wurde die Inzisionsstelle bestimmt. Danach wurden drei Basismessungen und die schriftliche Dokumentation der respiratorischen Parameter, sowie des Blasendruckes begleitend zu jeder Messung durchgeführt. Es folgte eine 1,5-2,0cm große Inzision des Magens mit Hilfe des Nadelmessers. Nach erfolgreicher Inzision, wurde das Nadelmesser entfernt und die Hülle als Katheter durch die Inzisionsstelle in das Peritoneum geführt. Durch Führung des Katheters wurde dann das Endoskop durch die Inzisionsstelle in das Peritoneum eingebracht. Der Katheter wurde entfernt.

Während NOTES

Mit Einführung des Endoskops in das Peritoneum begann die Insufflation von Raumluft über das Endoskop, um ein Pneumoperitoneum anzulegen und aufrechtzuerhalten. Das Ausmaß des Pneumoperitoneums wurde durch den Endoskopiker mit Hilfe von manuellen Kontrollen durch Druck auf das Abdomen und visueller Kontrolle festgelegt. Mit Durchtritt durch die Magenwand begannen die transpulmonalen Thermodilutionsmessungen und die schriftliche Dokumentation der respiratorischen Parameter und des Blasendruckes begleitend zu jeder Messung. Nach fünf Messungen im Abstand von drei Minuten, wurde das Schwein in die 15° Trendelenburg Position verbracht. Es folgten weitere fünf transpulmonale Thermodilutionsmessungen im Abstand von drei Minuten. Währenddessen fand die

Inspektion des Pneumoperitoneums mit Hilfe der bekannten Gastroskopie Manövern (Drehung, Kippung und Retroflexion) statt. Die Identifikation von Milz, Leber, Uterus, Blase und der Ovarien wurde auf dem Studienprotokoll notiert. Im Anschluss wurde das Schwein in Normalposition zurückgebracht, die Luft über das Endoskop abgesaugt und das Endoskop entfernt.

Nach NOTES

Mit Beginn des Luftabsaugens und Entfernung des Endoskops aus der Bauchhöhle, starteten erneut transpulmonalen Thermodilutionsmessungen. Die Messungen wurden in dreiminütigem Abstand für jeweils 15 Minuten gemacht. Danach wurden die Messungen abgeschlossen. Die Menge der eingesetzten Pentobarbitalinfusion wurde auf dem Studienprotokoll dokumentiert und die Volumensubstitution daraufhin wieder angeschlossen.

Euthanasie und Sektion

Die Tiere wurden mit einer letalen Dosis Pentobarbital und Kaliumchlorid euthanasiert. Es folgte bei allen Tieren eine Sektion, um die Inzisionsstelle des Magens und benachbarte Strukturen zu betrachten und um Verletzungen, Perforationen und Blutungen auszuschließen (siehe Kapitel 3.1.4).

3.4.2.2 PneumoPig Kontrollgruppe

Um die unkontrollierten Luftinsufflation mit einer standardisierten Insufflation, wie sie bei der Laparoskopie stattfindet, vergleichen zu können, wurden weitere Messungen an einer Kontrollgruppe mit fünf Schweinen (PneumoPig Kontrollgruppe) gemacht. Auch hier erfolgten die Vorbereitung und die Durchführung der Messungen in standardisierter Reihenfolge und unter strenger Einhaltung des Protokolls.

Vor Luftinsufflation

Zu Beginn wurden zwei Verres-Nadeln durch die Bauchwand eingebracht. An eine Verres-Nadel wurde ein Luftinsufflator, der in der Laparoskopie eingesetzt wird, angeschlossen. Dieser wurde zur kontinuierlichen abdominalen Druckmessung verwandt. An die zweite Verres-Nadel wurde ein Schlauch, der an den Druckluftanschluss verbunden war, angeschlossen. Somit wurde die Luftinsufflation von gedrosselter Druckluft ermöglicht. Die

Volumensubstitution wurde gestoppt und es folgten drei Basismessungen, sowie die schriftliche Dokumentation der respiratorischen Parameter und des Blasendruckes begleitend zu jeder Messung.

Während Luftinsufflation

Nach Anlegen der Verres-Nadeln und der drei Basismessungen, wurde 1-2 Minuten lang gedrosselte Druckluft bis zum Erreichen eines intraabdominellen Druckes (IAD) von 12mmHg insuffliert. Zur Aufrechterhaltung dieses IADs wurde Raumluft bei Bedarf manuell mit einer 50ml Spritze insuffliert. Gleichzeitig begannen die transpulmonalen Thermodilutionsmessungen. Nach fünf Messungen im Abstand von drei Minuten wurde das Schwein in die 15° Trendelenburg Position gebracht. Es folgten weitere fünf Messungen in dreiminütigem Abstand in Analogie zur Interventionsgruppe. Nach 15 Minuten wurde das Schwein in die Normalposition zurückgebracht und die Luft über die Verres-Nadel passiv abgelassen.

Nach Luftinsufflation

Mit Beginn des Luftablassens starteten weitere transpulmonalen Thermodilutionsmessungen. Die Messungen wurden in dreiminütigem Abstand für jeweils 15 Minuten durchgeführt. Die Menge der eingesetzten Pentobarbitalinfusion wurde dokumentiert und die Volumensubstitution daraufhin wieder angeschlossen.

Euthanasie und Sektion

Die Tiere wurden mit einer letalen Dosis Pentobarbital und Kaliumchlorid euthanasiert. Es folgte bei allen Tieren eine Sektion (siehe Kapitel 3.1.4).

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS (SPSS Inc., Illinois USA) Version 14 für Windows und Microsoft Excel 2002, durchgeführt und eine ausführliche deskriptive Statistik aller Variablen wurde erstellt.

3.5.1 Einteilung und Darstellung der Messungen: PigAir Studie

Während des PigAir Versuches fanden an 14 Versuchstieren insgesamt 266 Messungen statt. Jede Messung entsprach einer transpulmonalen Thermodilution mit den dazugehörigen abgelesenen/erfassten Parametern. Entsprechend dem Versuchsprotokoll wurden die Messungen in sechs Phasen eingeteilt (Tabelle 2). Der Mittelwert aller Messungen einer Phase und die dazugehörigen Standardabweichungen sind in den Diagrammen im Ergebnisteil (Kapitel 4, Abbildungen 9-17) dargestellt.

Tabelle 2: Einteilung der Messungen der PigAir Studie in sechs Phasen

	Bezeichnung der Phase im Diagramm	Anzahl der Messungen (transpulmonale Thermodilutionen) in jeweiliger Phase	Versuchsabschnitt	Zeitpunkt der Messungen in Minuten ab Passage Zahnreihe
Phase 1 (t_0)	Baseline	3	Ausgangswerte vor ÖGD Beginn	0
Phase 2	E	1	Mit Beginn der ÖGD	0
Phase 3 ($t_{2-8\text{Min}}$)	Air Insufflation, Early	4	Frühphase Luftinsufflation	2,4,6,8
Phase 4 ($t_{10-16\text{Min}}$)	Air Insufflation, Late	4	Spätphase Luftinsufflation	10,12,14,16
Phase 5 ($t_{18-24\text{Min}}$)	PostAir/Withdrawal, Early	4	Frühphase Ende der Luftinsufflation	18,20,22,24
Phase 6 ($t_{26-30\text{Min}}$)	PostAir/Withdrawal, Late	3	Spätphase Ende der Luftinsufflation	26,28,30

Um die unterschiedlichen Messungsphasen miteinander vergleichen zu können, wurden die Mittelwerte einer jeden Phase errechnet. Danach wurden die Frühphase (Phase 3) und die Spätphase (Phase 4) während Luftinsufflation jeweils mit der Phase der Basismessungen (Phase 1) sowie die Frühphase (Phase 5) und Spätphase (Phase 6) nach Luftinsufflation jeweils mit der Spätphase (Phase 4) während Luftinsufflation mit Hilfe des Wilcoxon Tests verglichen.

3.5.1.1 Vorher Nachher Vergleich im Gesamtkollektiv

Für jede Variable fanden vier Vergleiche statt (Tabelle 3). Verwendet wurde jeweils der Wilcoxon Test für 2 abhängige Stichproben (Vorher Nachher Vergleich). Anhand der deskriptiven Statistik ließen sich detaillierte Beschreibungen der Verläufe der hämodynamischen und respiratorischen Parameter und des intraabdominellen Druckes formulieren. Die Daten liefern ein Bild über die Physiologie der Lunge, des Herzens und des Kreislaufes während der einfachen Gastroskopie. Der Wilcoxon Test ist ein nichtparametrischer Test für zwei verbundene Variablen. Dieser Test berücksichtigt Informationen über die Größe der Differenz innerhalb von Paaren und gibt Paaren mit größeren Differenzen größeres Gewicht als Paaren mit kleineren Differenzen. Die Statistik beruht auf der Rangordnung der Absolutwerte der Differenzen zwischen den beiden Variablen. Zur Beurteilung dieser Differenzen wird die Fehlerwahrscheinlichkeit p angegeben, wobei $p < 0,05$ auf eine Signifikanz hinweist (Tabelle 3). Mit Hilfe dieses Tests konnten Aussagen über den intraabdominellen Druck, die hämodynamischen und respiratorischen Parameter gemacht werden. Die Korrelationsprüfung erfolgte mit der Methode nach Spearman.

Tabelle 3: Die Tabelle zeigt 2-seitige p-Werte für die einzelnen Vergleiche. Dabei kennzeichnet rot alle $p < 0.05$ und schwarz $p > 0.05$.

	Vergleich 1 (t ₀ vs. t ₂₋₈)	Vergleich 2 (t ₀ vs. t ₁₀₋₁₆)	Vergleich 3 (t ₁₀₋₁₆ vs. t ₁₈₋₂₄)	Vergleich 4 (t ₁₀₋₁₆ vs. t ₂₆₋₃₀)
IAD (mmHg)	0.001	0.001	0.001	0.002
PIP (mbar)	0.001	0.001	0.001	0.001
HF (Schläge/min)	0.221	0.315	0.875	0.233
MAD (mmHg)	0.149	0.074	0.048	0.124
ZVD (mmHg)	0.100	0.050	0.052	0.135
HI (L/min/m ²)	0.972	0.917	0.826	0.875
GEDVI (ml/m ²)	0.028	0.033	0.363	0.826
SVRI (dyn*s*cm ⁻⁵ *m ⁻²)	0.041	0.030	0.016	0.030

3.5.2 Einteilung und Darstellung der Messungen: PneumoPig Studie

An 15 Versuchstieren fanden insgesamt 264 Messungen statt. Jede Messung entsprach einer transpulmonalen Thermodilution. An den zehn Tieren der PneumoPig Studiengruppe fanden 174 Messungen und an den fünf Tieren der PneumoPig Kontrollgruppe fanden 90 Messungen statt. Der Mittelwert aller Messungen und die dazugehörigen Standardabweichungen sind in den Diagrammen im Ergebnissteil (Kapitel 4, Abbildungen 19-32) dargestellt. In beiden Gruppen wurden die Messungen in vier Phasen eingeteilt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Einteilung der Messungen der PneumoPig Studie in vier Phasen.

Phase	Bezeichnung der Phase im Diagramm	Anzahl der Messungen	Versuchs-Abschnitt	Zeitpunkt in Minuten nach Start
Phase 1 (t_0)	Baseline	3	Vor Beginn der Magenwandinzision	0
Phase 2 ($t_{0-12\text{Min}}$)	Pneumoperitoneum	5	Während Luftinsufflation ins Peritoneum	0,3,6,9,12
Phase 3 ($t_{15-27\text{Min}}$)	Trendelenburg	5	15° Trendelenburgposition während Pneumoperitoneum	15,18,21,24,27
Phase 4 ($t_{30-42\text{Min}}$)	PostAir	5	Ende der Peritoneoskopie	30,33,36,39,42

3.5.2.1 Vergleich PneumoPig Studiengruppe mit PneumoPig Kontrollgruppe

Die Validierung der Ergebnisse der PneumoPig Studie wurde mit dem t-Test für 2 unabhängige Stichproben (Vergleich Studiengruppe vs. Kontrollgruppe) geprüft. Die Fehlerwahrscheinlichkeit ist mit p angegeben, wobei $p < 0,05$ auf eine Signifikanz hinweist. Die Korrelationsprüfung erfolgte mit der Methode nach Spearman.

4 Ergebnisse

4.1 PigAir Studie

4.1.1 Komplikationen

Die PigAir Studie wurde an 14 weiblichen Versuchstieren durchgeführt. Die ÖGD und die dazugehörigen Messungen waren bei allen 14 Versuchstieren durchführbar. Es sind keine gravierenden Komplikationen in Form hämodynamischer Instabilität oder eines Sättigungsabfalls aufgetreten.

4.1.2 Auswirkungen der ÖGD auf die Messparameter

4.1.2.1 *Der intraabdominelle Druck [IAD(mmHg)]*

Der intraabdominelle Druck stieg signifikant ($P=0.001$ und 0.001 für die Früh- und Spätphase während Luftinsufflation im Vergleich zu den Basiswerten) bei allen Versuchstieren kontinuierlich während Luftinsufflation an. Es fand eine Verdopplung des Ausgangswertes von $t_0=4,8\pm 2,8\text{mmHg}$ auf $t_{10-16\text{Min}}=11,1\pm 4,8\text{mmHg}$ nach 14minütiger Luftinsufflation statt. 7,1% aller IAD Messungen zeigten während Luftinsufflation Werte über 15mmHg. Mit Ende der Endoskopie und nach 14 minütiger Messung blieb der IAD im Vergleich zu den Basiswerten um das 1,5fache auf $t_{26-30\text{Min}}=7,2\pm 2,7\text{mmHg}$ erhöht (Abbildung 9). Während des PigAir Versuches konnte beobachtet werden, dass die Passage von Luft durch den Pylorus in den Darm zusätzlich den intraabdominellen Druck erhöht, da die maximale Ausweitung des Magens schon nach 2-5Minuten erreicht war, der intraabdominelle Druck aber dennoch weiter anstieg. Dabei konnte ein Aufstoßen der Schweine, das bei allen Tieren zu beobachten war, einen Anstieg des intraabdominellen Druckes nicht verhindern.

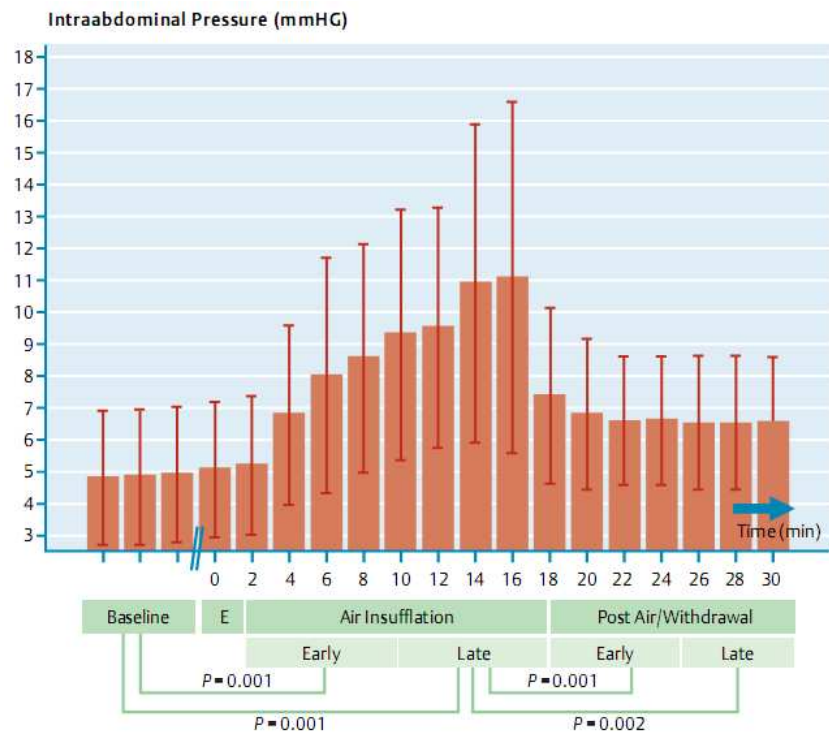


Abbildung 9: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des intraabdominellen Druckes in mmHg während ÖGD.

4.1.2.2 Der inspiratorische Spitzendruck [PIP(mbar)]

Der erhöhte intraabdominelle Druck verursachte einen signifikanten Anstieg des inspiratorischen Spitzendruckes ($P=0.001$ für die Früh- und Spätphase während Luftinsufflation). Daraus lässt sich eine verminderte Compliance und ein erhöhter Atemwegwiderstand (=Resistance) der Lunge ableiten [16]. Der PIP stieg von seinem Ausgangswert $t_0=18,3\pm 2,7\text{mbar}$ nach 14 minütiger Luftinsufflation auf $t_{10-16\text{Min}}=23,5\pm 6,1\text{mbar}$ an. Nach Entfernung des Endoskops blieb der PIP auf $t_{26-30\text{Min}}=19,9\pm 3,1\text{mbar}$ etwas erhöht. In einem Schwein war ein Anstieg über die am Ventilator eingestellte Abregelung von 45 mbar zu verzeichnen. In Folge darauf sank das Atemzugvolumen von 400ml auf 180ml und das Atemminutenvolumen von 4,8L/Minute auf 2,2 L/Minute. Diese Werte waren mit Desufflation der Luft aus dem Magen rückläufig. In einem zweiten Schwein stieg der inspiratorische Spitzendruck auf $t_{10-16\text{Min}}=42\text{mbar}$ an ohne weitere Auswirkung auf die respiratorischen Werte. Bei den restlichen 12 Tieren stieg der inspiratorische Spitzendruck nicht über 28mbar (Abbildung 10).

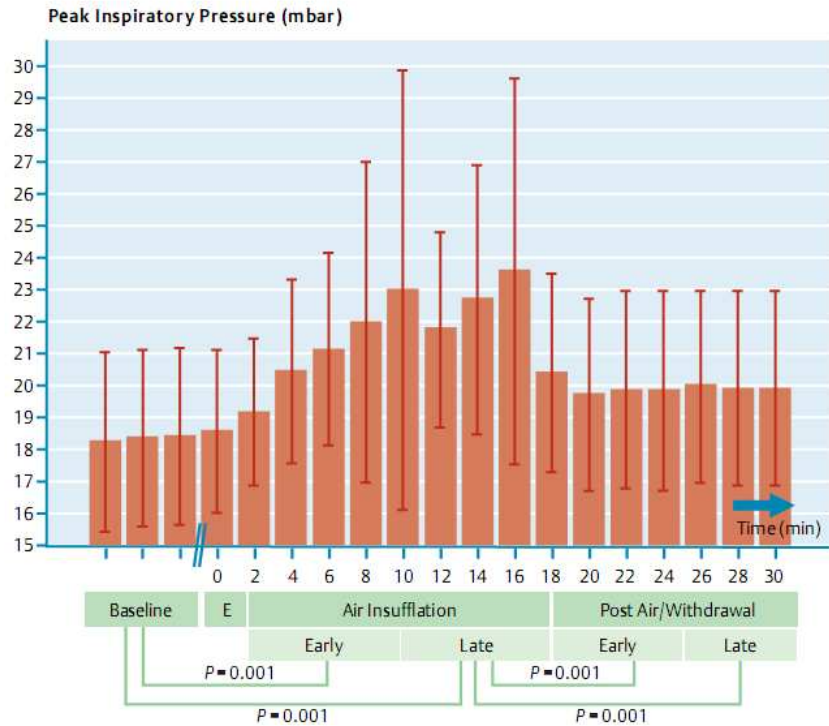


Abbildung 10: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des inspiratorischen Spitzendrucks in mbar während ÖGD.

4.1.2.3 Korrelation zwischen dem intraabdominellen Druck [IAD(mmHg)] und dem inspiratorischen Spitzendruck [PIP(mbar)]

Änderungen des intraabdominellen Druckes und Änderungen des inspiratorischen Spitzendrucks korrelierten während ÖGD gut miteinander ($r=0.666$, $P<0.001$) (Abbildung 11).

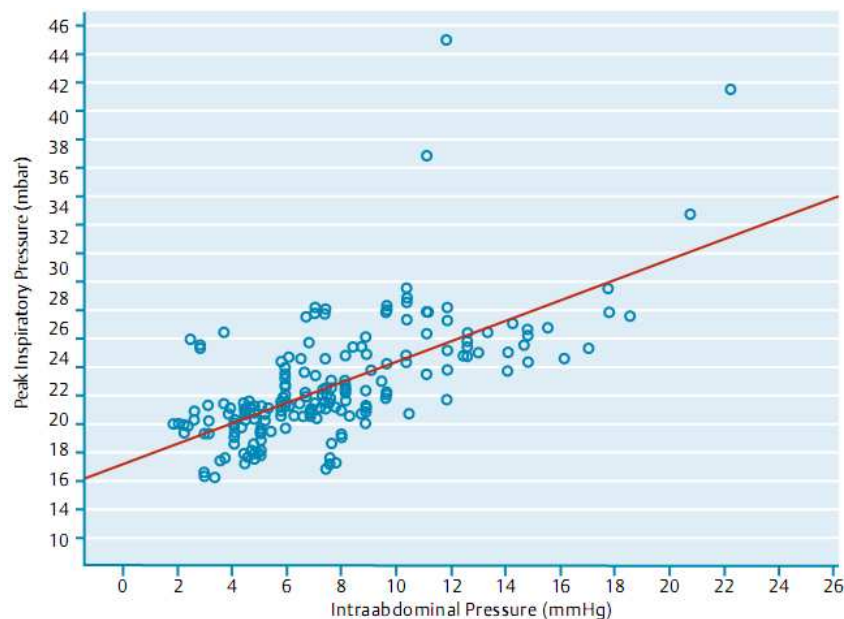


Abbildung 11: Korrelation zwischen intraabdominellem Druck in mmHg und inspiratorischem Spitzendruck in mbar während ÖGD.

4.1.2.4 Die Herzfrequenz [HF(Schläge/min)]

Die HF variierte kaum während der ÖGD. Sie fiel von ihrer Ausgangsfrequenz $t_0 = 86,5 \pm 16,3$ Schläge/min im Verlauf der Endoskopie auf $t_{26-30\text{Min}} = 83,4 \pm 14,8$ Schläge/min. Alle beschriebenen Veränderungen weisen allerdings im Vorher-Nachher-Vergleich ein $p > 0,05$ auf, und liegen damit außerhalb des Signifikanzniveaus (Abbildung 12).

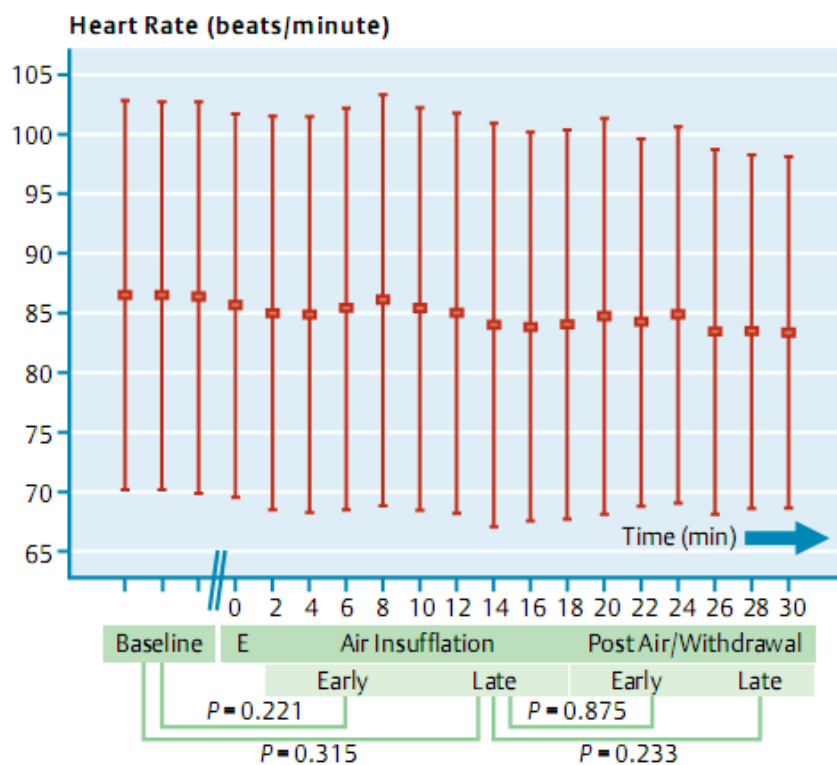


Abbildung 12: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf der Herzfrequenz in Schläge/min während ÖGD.

4.1.2.5 Der mittlere arterielle Druck [MAD(mmHg)]

Der arterielle Mitteldruck stieg nahezu signifikant ($P=0.15$ für die Früh- und $P=0.07$ für die Spätphase während Luftinsufflation) von $t_0=71,5\pm 16,4\text{mmHg}$ auf $t_{10-16\text{Min}}=76,2\pm 18,9\text{mmHg}$ an. Nach Erreichen seines Maximums sank er mit Ende der Endoskopie wieder auf sein Ausgangsniveau $t_{26-30\text{Min}}=71,7\pm 16,2\text{mmHg}$ (Abbildung 13).

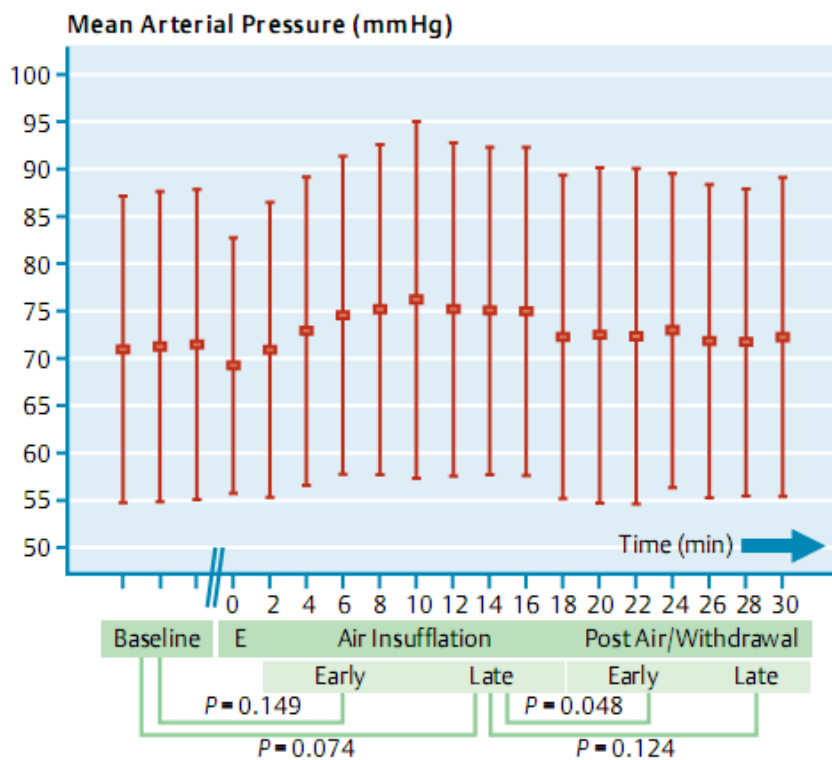


Abbildung 13: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des mittleren arteriellen Druckes in mmHg während ÖGD.

4.1.2.6 Der zentrale Venendruck [ZVD(mmHg)]

Der zentrale Venendruck stieg von $t_0=2,3\pm 3,4$ mmHg auf $t_{10-16\text{Min}}=3,9\pm 4,1$ mmHg an ($P=0.1$ und $P=0.06$ für die Früh- und Spätphase während Luftinsufflation). Dieser Anstieg kann auf den erhöhten intrathorakalen Druck auf Grund des erhöhten intraabdominellen Druckes zurückgeführt werden. Nach Desufflation erreichte der ZVD Ausgangswerte von $t_{26-30\text{Min}}=2,8\pm 3,9$ mmHg (Abbildung 14).

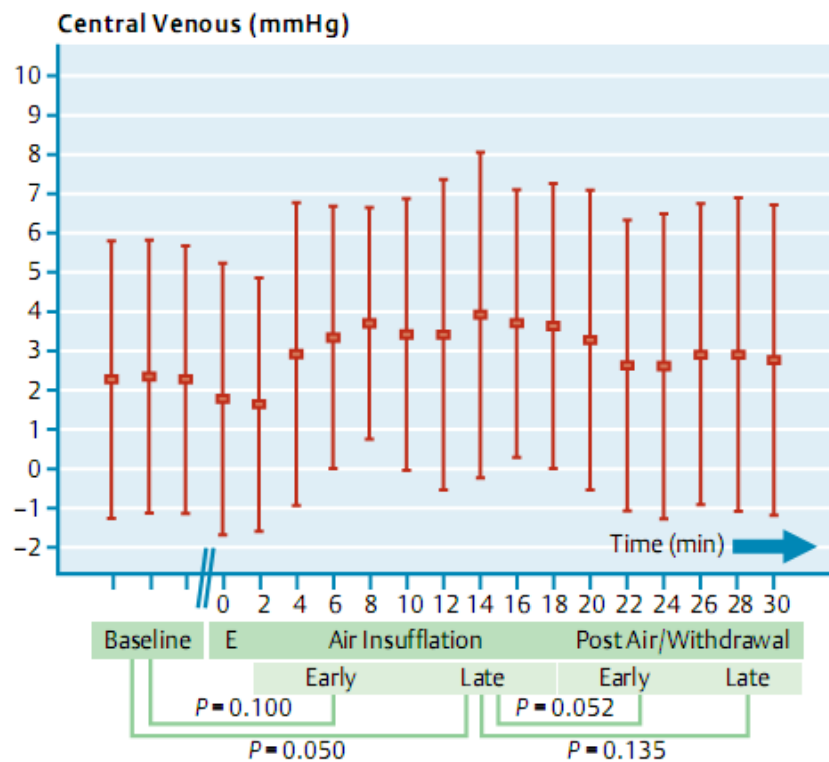


Abbildung 14: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des zentralen Venendruckes in mmHg während ÖGD.

4.1.2.7 Der Herzzeit-Index [HI(L/min/m²)]

Der Herzzeit-Index zeigte keinen wesentlichen Veränderungen während der ÖGD. Er stieg von seinem Ausgangswert $t_0=5,1\pm 1\text{ l/min/m}^2$ auf maximal $t_{2-8\text{Min}}=5,4\pm 1,2\text{ l/min/m}^2$ während und $t_{26-30\text{Min}}=5,5\pm 1\text{ l/min/m}^2$ nach Endoskopie an und näherte sich danach seinem Ausgangswert. Alle beschriebenen Veränderungen weisen im Vorher Nachher Vergleich ein $p>0,05$ auf, und liegen damit außerhalb des Signifikanzniveaus (Abbildung 15).

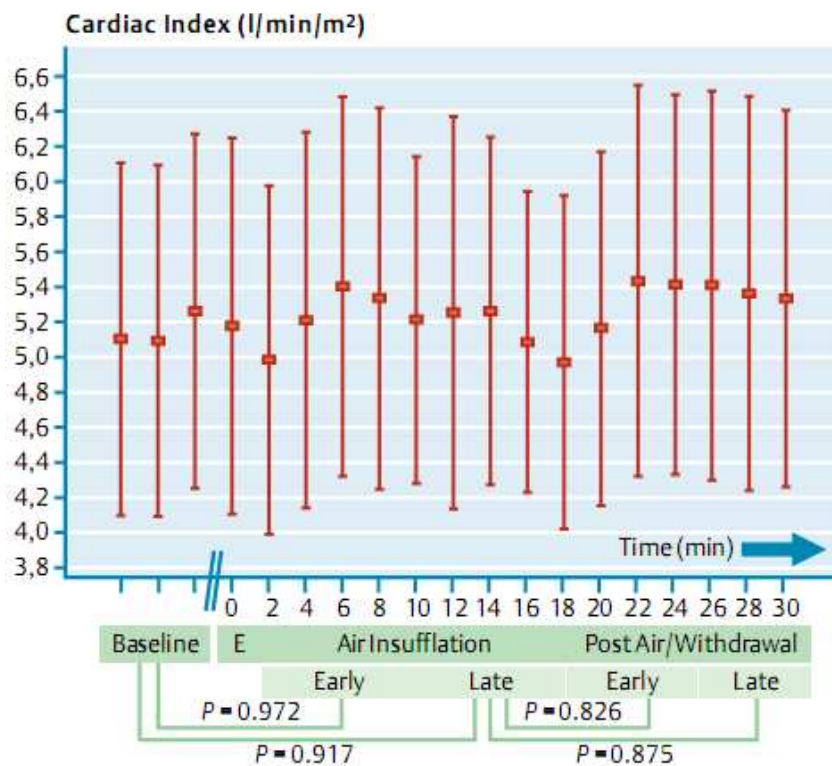


Abbildung 15: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des Herzzeit-Index in l/min/m² während ÖGD.

4.1.2.8 Der globale enddiastolische Volumen-Index [GEDVI(ml/m²)]

Ein Parameter der Vorlast

Der GEDVI stieg vor allem während der Frühphase der Luftinsufflation ($P=0.028$) von seinem Ausgangswert $t_0=611,8\pm 93,9\text{ml/m}^2$ auf $t_{2-8\text{Min}}=648,6\pm 80,4\text{ml/m}^2$ und in der Spätphase der Luftinsufflation auf $t_{10-16\text{Min}}=639,7\pm 101,9\text{ml/m}^2$ ($P=0.033$) signifikant an. Mit Abschluss der Endoskopie sank der GEDVI auf $t_{26-30\text{Min}}=624,7\pm 82,8\text{ml/m}^2$ (Abbildung 16).

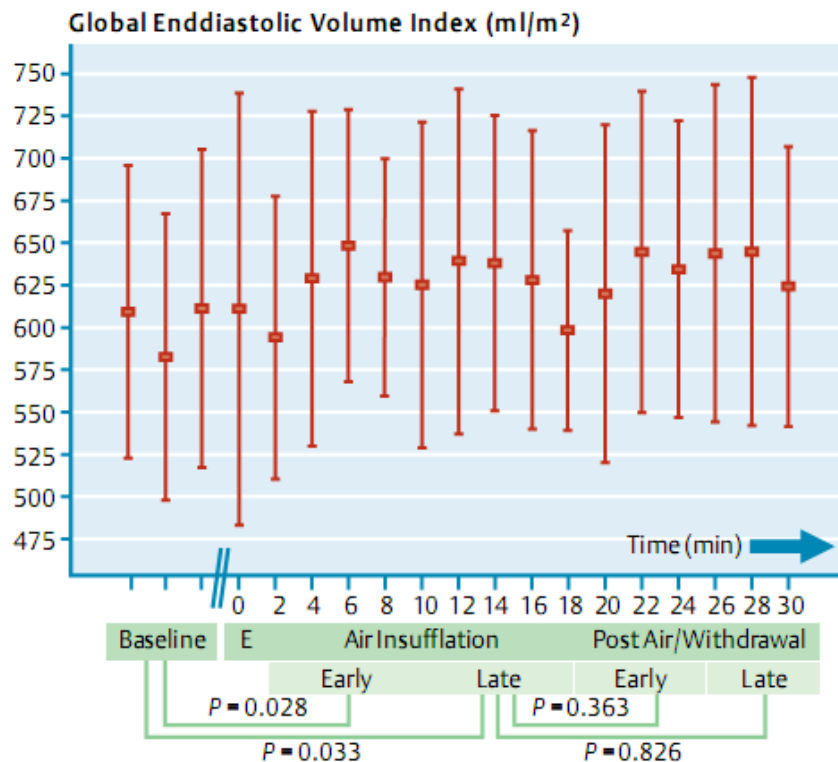


Abbildung 16: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des globalen enddiastolischen Volumen-Index in ml/m² während ÖGD.

4.1.2.9 Der systemisch vaskuläre Widerstands-Index [SVRI($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^{-2}$)]

Ein Parameter der Nachlast

Ein Anstieg des SVRI von $t_0=1093,6\pm 418,6\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^{-2}$ ($P=0.04$ für die Frühphase) auf $t_{2-8\text{Min}}=1311,4\pm 696,4\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^{-2}$ und mit $P=0.03$ auf $t_{10-16\text{Min}}=1512,6\pm 929,1\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^{-2}$ während der Basis vs. Spätphase der Luftinsufflation konnte beobachtet werden. Zum Ende der Endoskopie erreichte der SVRI Werte von $t_{26-30\text{Min}}=1188,3\pm 597\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^{-2}$ (Abbildung 17).

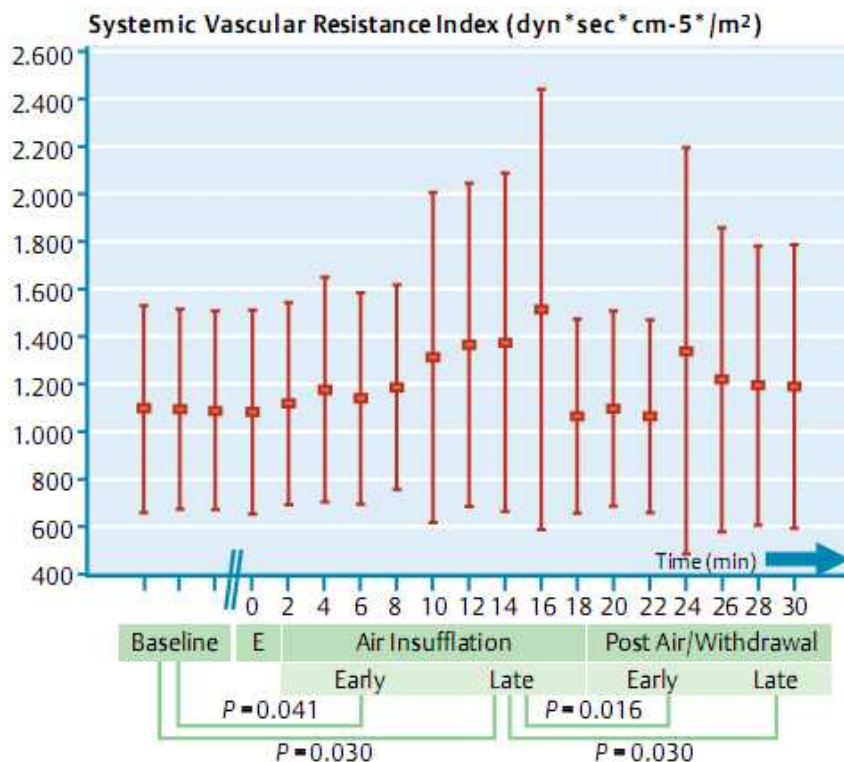


Abbildung 17: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des systemisch vaskulären Widerstands-Index in $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^{-2}$ während ÖGD.

4.2 PneumoPig Studie

4.2.1 Komplikationen

Die PneumoPig Studie wurde an 16 weiblichen Schweinen durchgeführt. Davon wurden elf Tiere der Studiengruppe (n=11) und fünf Tiere der Kontrollgruppe (n=5) zugeteilt. Die transgastrische Peritoneoskopie war bei allen Versuchstieren durchführbar. Im Durchschnitt dauerte der Zugang in die Bauchhöhle 14 Minuten. Die Identifikation von Leber, Milz und Blase war immer möglich. Gallenblase, Uterus und Ovarien konnten nicht bei allen Schweinen identifiziert werden. Sechs Minor- und eine Major- Komplikation traten in Verbindung mit der Inzision der Magenwand bei fünf Tieren auf. Fünf der sechs minor Komplikationen betrafen Verletzungen des parietalen Peritoneums, die mit dem Nadelmesser bei Inzision der Magenwand verursacht wurden. Die Stellen dieser fünf Verletzungen waren gegenüber der Inzisionsstelle der Magenwand lokalisiert und traten bei fünf Schweinen auf. Zusätzlich hatte eines dieser fünf Tiere noch eine Verletzung der Serosa des Darms, ebenfalls verursacht durch das Nadelmesser, direkt gegenüber der Inzisionsstelle der Magenwand. Da diese sechs Läsionen jedoch nur oberflächlich waren und keine Blutungen eintraten (Abbildung 18B) führten diese Komplikationen nicht zum Studienausschluss.

In einem Schwein trat zusätzlich eine major Blutung auf, die durch Verletzung der A. gastrica sinistra mit dem Nadelmesser während der Magenwandinzision verursacht wurde. Während der Peritoneoskopie wurde die Blutung erkannt. Aufgrund eines hämorrhagischen Schocks beim Tier, erfolgte eine Laparotomie. Die Blutung konnte durch Ligatur des Gefäßes gestoppt werden. Die Sektion zeigte, dass die Inzision der Magenwand an der großen Krümmung stattgefunden hatte und somit die Arterie verletzt werden konnte (Abbildung 18A). Dieses Tier wurde aus der Studie ausgeschlossen, da sein Zustand zu instabil war und keine Fortführung der Messungen zuließ. Es sind keine weiteren Komplikationen als Folge der Peritoneoskopie in Form hämodynamischer Instabilität oder eines Sättigungsabfalls beobachtet worden.

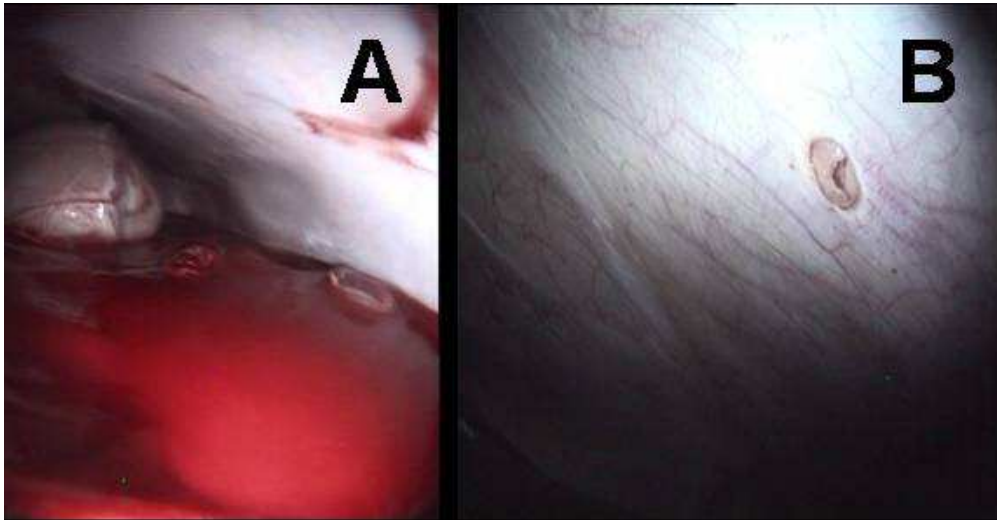


Abbildung 18: A Blick in die Bauchhöhle in Retroflexion bei Majorblutung nach Durchtrennung der A. gastrica sinistra. B Oberflächliche Läsion des parietalen Peritoneums ohne Blutung.

4.2.2 Übersicht über die Versuchstiere

Tabelle 5: Übersicht über die Versuchstiere der PneumoPig Studie.

Versuchstiere	PneumoPig Gruppe	Komplikation (J/N)	Ausschluss aus Studie (J/N)
Schwein 1	Studiengruppe	N	N
Schwein 2	Studiengruppe	N	N
Schwein 3	Studiengruppe	N	N
Schwein 4	Studiengruppe	N	N
Schwein 5	Studiengruppe	N	N
Schwein 6	Studiengruppe	N	N
Schwein 7	Studiengruppe	J; Minor	N
Schwein 8	Studiengruppe	J; Minor	N
Schwein 9	Studiengruppe	J; Minor	N
Schwein 10	Studiengruppe	J; Zwei Minor	N
Schwein 11	Studiengruppe	J; Minor und major	J
Schwein 12	Kontrollgruppe	N	N
Schwein 13	Kontrollgruppe	N	N
Schwein 14	Kontrollgruppe	N	N
Schwein 15	Kontrollgruppe	N	N
Schwein 16	Kontrollgruppe	N	N

4.2.3 Auswirkungen der transgastralen Peritoneoskopie „NOTES“ auf die Messparameter: Unkontrollierte Luftinsufflation (PneumoPig Studiengruppe) vs. druckkontrollierte Luftinsufflation ins Peritoneum (PneumoPig Kontrollgruppe)

4.2.3.1 Der intraabdominelle Druck [IAD(mmHg)]

Studiengruppe

Während der transgastrischen Peritoneoskopien und auch in 15° Trendelenburgposition des Schweines variierte der IAD bei allen Tieren stark. Es konnte ein Anstieg des IAD von seinem Ausgangswert $t_0=6,6\pm 2,5\text{mmHg}$ auf $t_{0-12\text{Min}}=12,2\pm 3,9\text{mmHg}$ und in Trendelenburgposition auf $t_{15-27\text{Min}}=13,5\pm 5,2\text{mmHg}$ beobachtet werden. Der maximale Wert von 22mmHg, welcher vereinzelt erreicht wurde, wurde während der transgastrischen Peritoneoskopie nicht überschritten. In 21% der Messungen wurde jedoch ein IAD von 15mmHg überschritten. Nach Desufflation und Entfernen des Endoskops erreichte der IAD seinen Ausgangswert mit $t_{30-42\text{Min}}=6,6\pm 1,9\text{mmHg}$ (Abbildung 19,NOTES).

Kontrollgruppe

Auch in der PneumoPig Kontrollgruppe stieg der intraabdominelle Druck während der transgastrischen Peritoneoskopie im Vergleich zu den Basismessungen von $t_{0=0\pm 1}$ an. Durch die druckkontrollierte Luftinsufflation variierte der IAD jedoch nicht so stark wie bei der PneumoPig Studiengruppe sondern hielt sich, auch während der Trendelenburg Position, nahezu konstant bei 12mmHg. Nur in 2% der Fälle wurden die 15mmHg überschritten. Mit Abschluss der Endoskopie blieb der IAD auf $t_{30-42\text{Min}}=2,2\pm 1\text{mmHg}$ leicht erhöht (Abbildung 19,Controls).

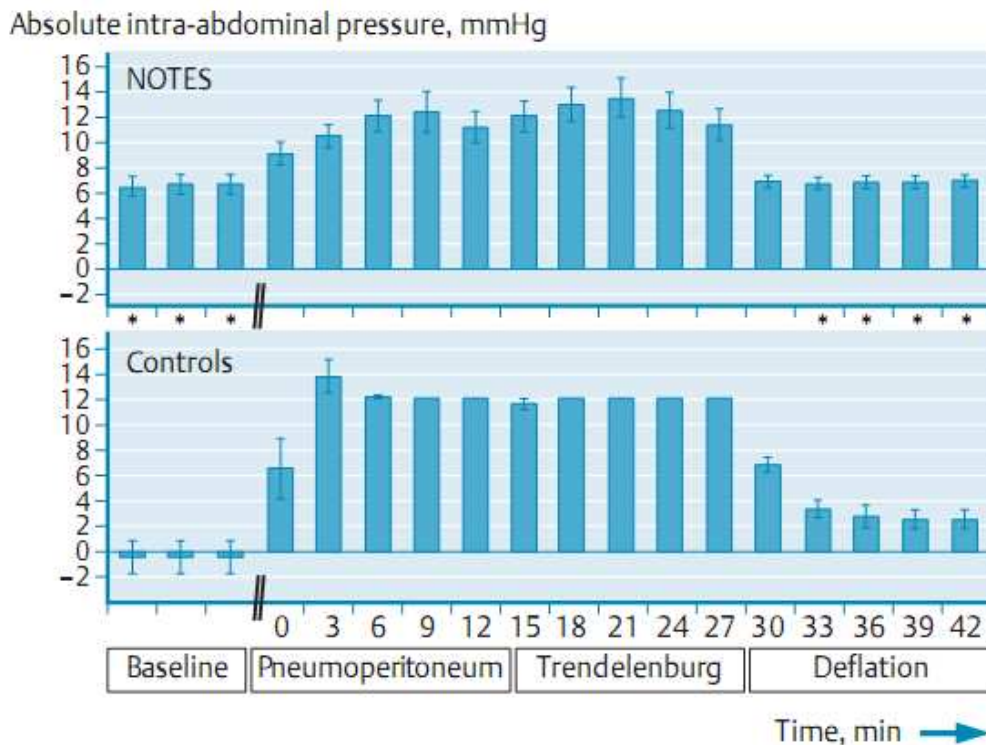


Abbildung 19: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des intraabdominellen Druckes in mmHg während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls). Mit Sternchen gekennzeichnet: $P < 0.05$ für Differenz zwischen Studien- und Kontrollgruppe.

4.2.3.2 Der inspiratorische Spitzendruck [PIP(mbar)]

Studiengruppe

Der erhöhte intraabdominelle Druck führte zu einem Anstieg des inspiratorischen Spitzendrucks von seinem Ausgangsniveau $t_0 = 23,7 \pm 2,5$ mbar während der Peritoneoskopie auf $t_{0-12\text{Min}} = 30,2 \pm 5,2$ mbar und in Trendelenburgposition auf $t_{15-27\text{Min}} = 29 \pm 6,5$ mbar. Der PIP erreichte vereinzelt Maximalwerte von 40 mbar. Nach Ende der Endoskopie war er rückläufig auf $t_{30-42\text{Min}} = 23,5 \pm 1,8$ mbar (Abbildung 20, NOTES).

Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe stieg der PIP von seinem Ausgangswert $t_0 = 15,1 \pm 1,4$ mbar auf $t_{0-12\text{Min}} = 22,3 \pm 2,4$ mbar und blieb nach drei Minuten Peritoneoskopie konstant bei $t_{0-12\text{Min}} = 21,1 \pm 1$ mbar. Der maximale Wert des PIP lag vereinzelt bei 26,5 mbar. Der Abschlusswert des PIP lag bei $t_{30-42\text{Min}} = 16,7 \pm 1,5$ mbar (Abbildung 20, Controls).

Absolute peak inspiratory pressure, mbar

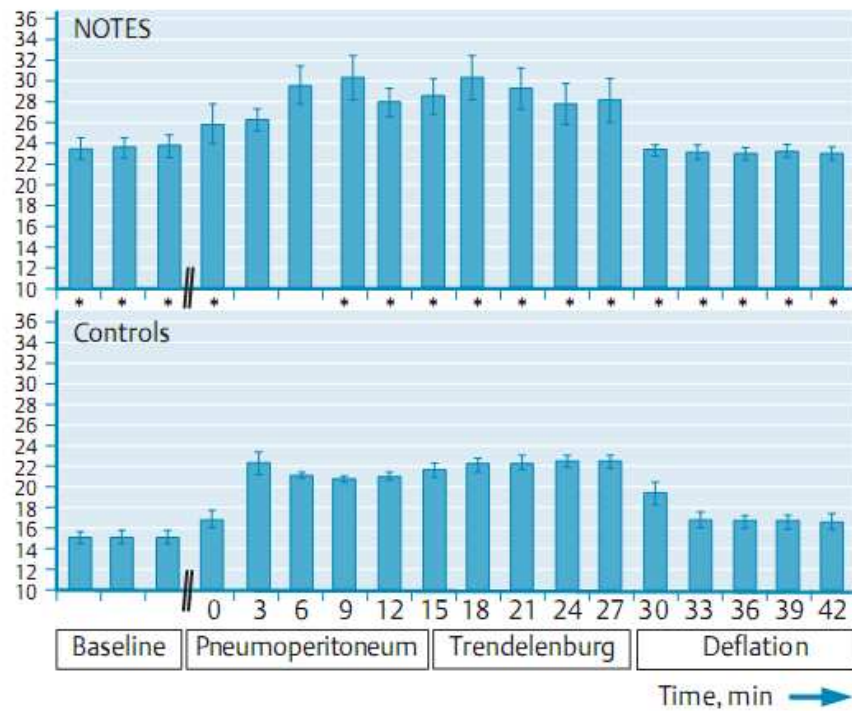


Abbildung 20: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des inspiratorischen Spitzendrucks in mbar während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls). Mit Sternchen gekennzeichnet: $P < 0.05$ für Differenz zwischen Studien- und Kontrollgruppe.

4.2.3.3 Korrelationen zwischen dem intraabdominellen Druck [IAD(mmHg)] und dem inspiratorischen Spitzendruck [PIP(mbar)]

Änderungen des IAD und der PIP korrelierten signifikant ($r=0.667$ und $P<0.001$) während der PneumoPig Studiengruppe (Abbildung 21).

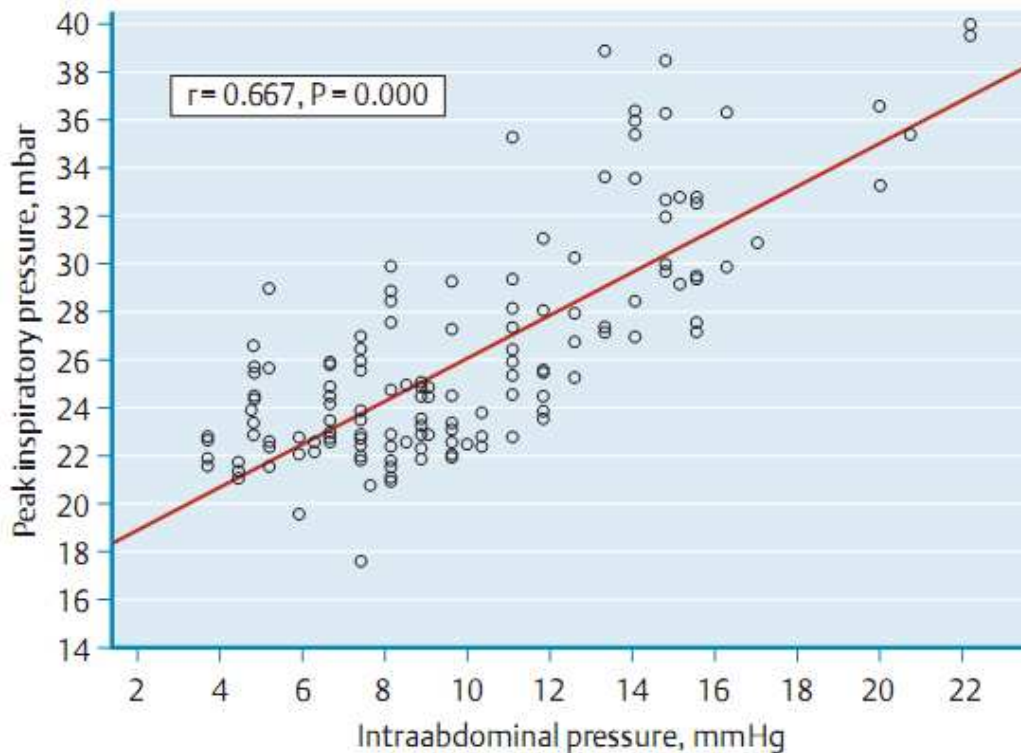


Abbildung 21: Korrelation zwischen dem intraabdominellen Druck in mmHg und dem inspiratorischen Spitzendruck in mbar während transgastrischer Peritoneoskopie in der PneumoPig Studiengruppe.

4.2.3.4 Die Herzfrequenz [HF (Schläge/min)]

Studiengruppe

Im Vergleich zu den Basiswerten t_0 fiel die Herzfrequenz während dem Pneumoperitoneum von seinem Ausgangswert $t_0=85,8\pm 18,4$ Schläge/min auf $t_{0-12\text{Min}}=84\pm 14$ Schläge/min und in Trendelenburgposition auf $t_{15-27\text{Min}}=80,2\pm 13,1$ Schläge/min ab. Zum Ende der Peritoneoskopie blieb die Herzfrequenz auf $t_{30-42\text{Min}}=80,4\pm 12,4$ Schläge/min erniedrigt (Abbildung 22, NOTES).

Kontrollgruppe

Ähnlich der PneumoPig Studiengruppe konnte auch in der Kontrollgruppe ein Abfall der Herzfrequenz vom Ausgangswert $t_0=95,2\pm 13,5$ Schläge/min während der transgastrischen Peritoneoskopie auf $t_{0-12\text{Min}}=90,2\pm 12,3$ Schläge/min und in 15° Trendelenburgposition des

Schweines auf $t_{15-27\text{Min}}=87,2\pm 12,7\text{Schläge}/\text{min}$ beobachtet werden. Zum Ende der Endoskopie stieg die HF wieder leicht an auf $t_{30-42\text{Min}}=90,8\pm 15,1\text{Schläge}/\text{min}$ (Abbildung 22, Controls).

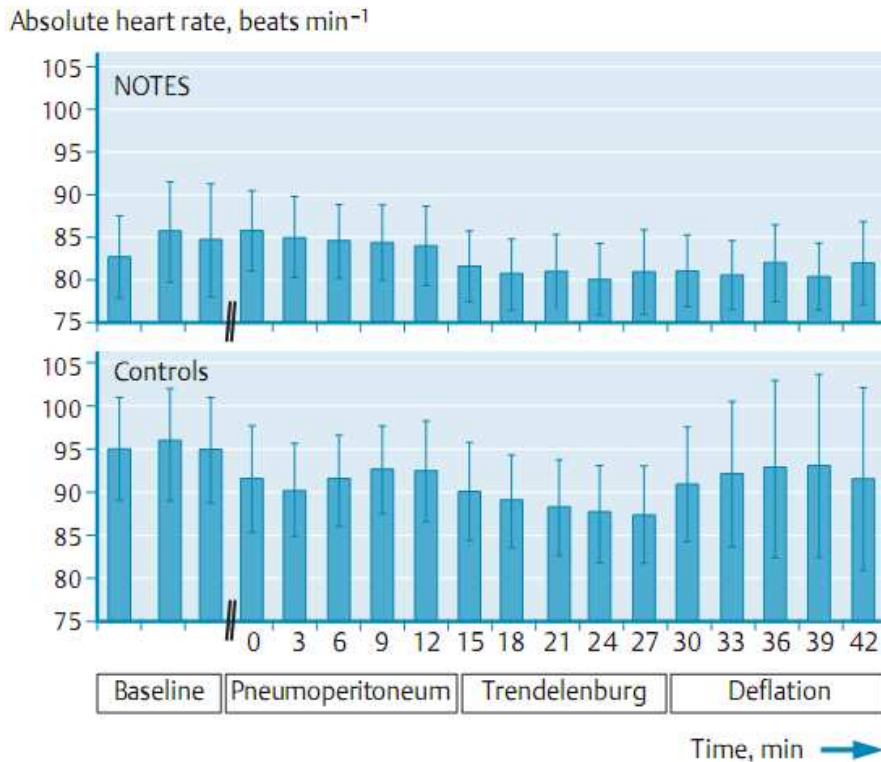


Abbildung 22: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf der Herzfrequenz in Schläge/min während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls).

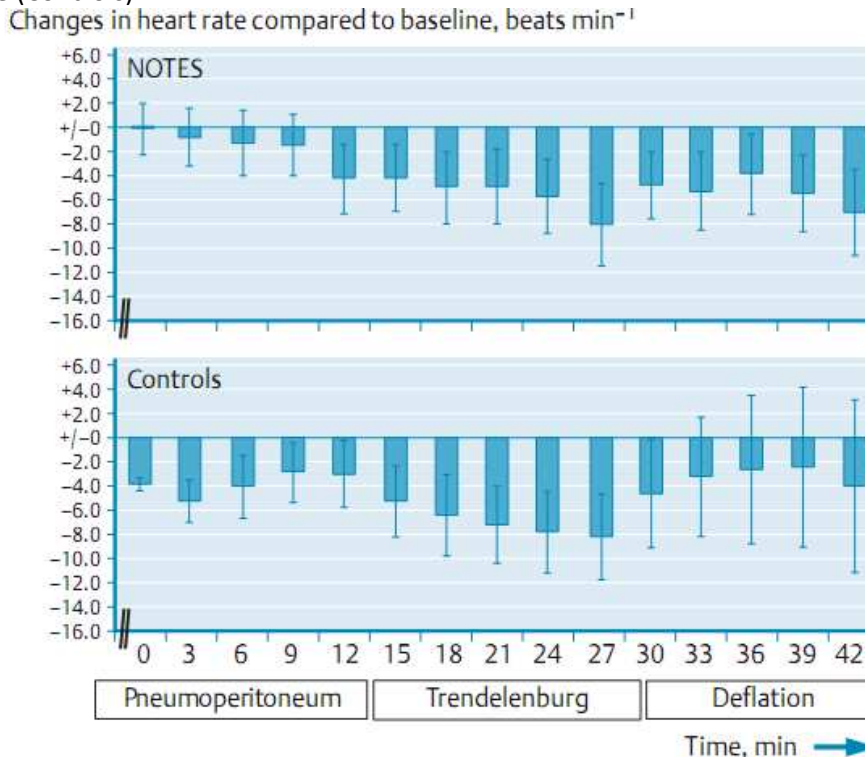


Abbildung 23: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf der Herzfrequenz in Schläge/min während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls) im Vergleich zu den Basismessungen.

4.2.3.5 Der mittlere arterielle Druck [MAD(mmHg)]

Studiengruppe

Der arterielle Mitteldruck zeigte nur geringe Veränderungen während der transgastralen Peritoneoskopie. Er stieg zu Beginn der Endoskopie von seinem Ausgangswert $t_0=66,1\pm 16,6\text{mmHg}$ auf $t_{0-12\text{Min}}=67,4\pm 17,1\text{mmHg}$ leicht an. Nach Abschluss der Endoskopie fiel der MAD durchschnittlich sogar auf $t_{30-42\text{Min}}=62,6\pm 17\text{mmHg}$ ab (Abbildung 24, NOTES).

Kontrollgruppe

Der arterielle Mitteldruck stieg in der Kontrollgruppe während der transgastrischen Peritoneoskopie von $t_0=68,6\pm 8,2\text{mmHg}$ auf $t_{0-12\text{Min}}=79,6\pm 3,7\text{mmHg}$ deutlich an. Im Verlauf hielt sich der MAD über seinem Ausgangsniveau, sank dann etwas auf $t_{15-27\text{Min}}=73,4\pm 3,4\text{mmHg}$ und am Ende der Endoskopie auf $t_{30-42\text{Min}}=72,6\pm 7,2\text{mmHg}$ (Abbildung 24, Controls).

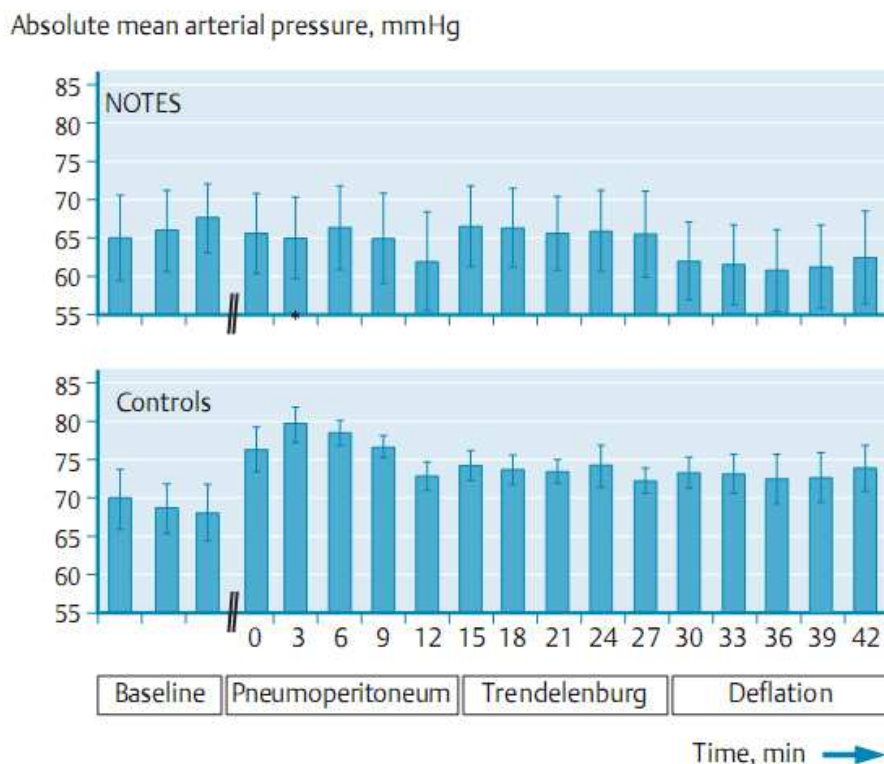


Abbildung 24: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des arteriellen Mitteldruckes in mmHg während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls). Mit Sternchen gekennzeichnet: $P < 0.05$ für Differenz zwischen Studien- und Kontrollgruppe.

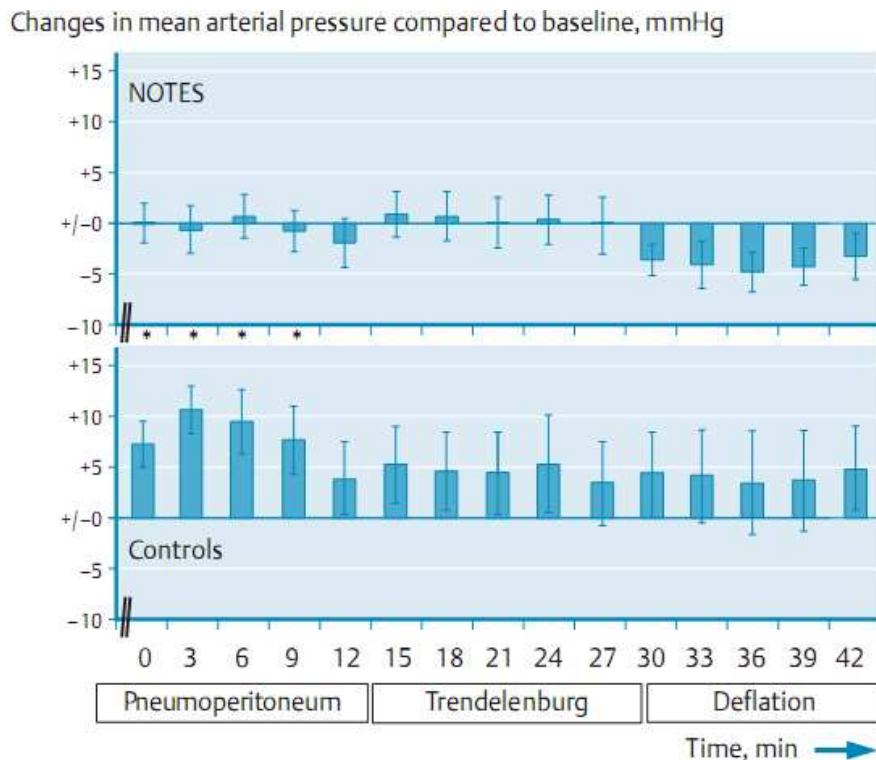


Abbildung 25: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des arteriellen Mitteldruckes in mmHg während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls) im Vergleich zu den Basismessungen. Mit Sternchen gekennzeichnet: $P < 0.05$ für Differenz zwischen Studien- und Kontrollgruppe.

4.2.3.6 Der Herzzeit-Index [HI(L/min/m²)]

Studiengruppe

Der Herzzeit-Index fiel von seinem Ausgangswert $t_0=4,7\pm 0,6\text{l/min/m}^2$ im Mittel um 6% während der Peritoneoskopie auf $t_{0-12\text{Min}}=4,3\pm 0,5\text{l/min/m}^2$ ab. Am Ende der Endoskopie blieb der HI vermindert auf $t_{30-42\text{Min}}=4,2\pm 0,6\text{l/min/m}^2$ (Abbildung 26,NOTES).

Kontrollgruppe

Der Herzzeit-Index zeigte in der PneumoPig Kontrollgruppe einen Anstieg, während er bei der PneumoPig Studiengruppe abfiel. Er stieg von seinem Ausgangswert $t_0=4,9\pm 0,8\text{l/min/m}^2$ auf $t_{0-12\text{Min}}=5,7\pm 0,5\text{l/min/m}^2$. Zum Ende der Untersuchung hin nahm der HI auf $t_{30-42\text{Min}}=5,2\pm 0,7\text{l/min/m}^2$ wieder leicht ab (Abbildung 26,Controls).

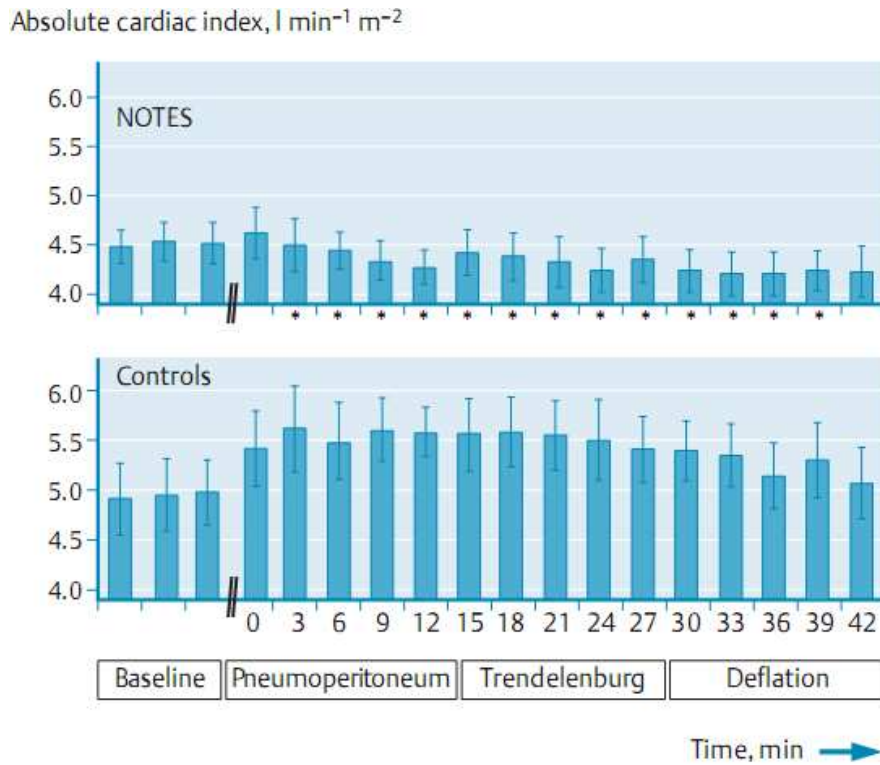


Abbildung 26: Mittelwerte ± Standardabweichungen zeigen den Verlauf des Herzzeit-Index in $l/min/m^2$ während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls). Mit Sternchen gekennzeichnet: $P < 0.05$ für Differenz zwischen Studien- und Kontrollgruppe.

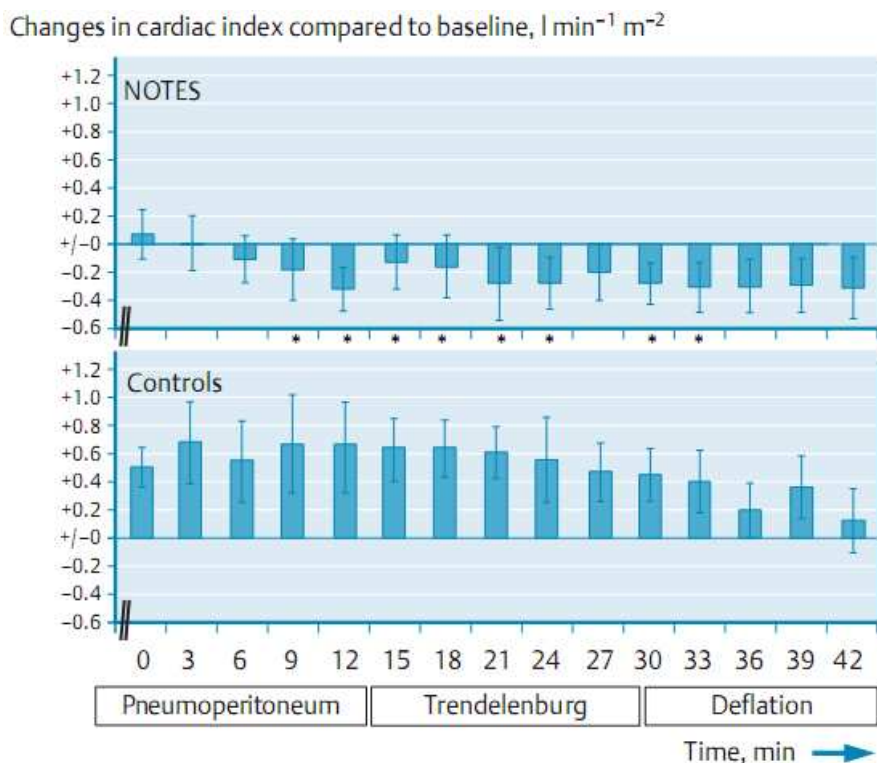


Abbildung 27: Mittelwerte ± Standardabweichungen zeigen den Verlauf des Herzzeit-Index in $l/min/m^2$ während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls) im Vergleich zu den Basismessungen. Mit Sternchen gekennzeichnet: $P < 0.05$ für Differenz zwischen Studien- und Kontrollgruppe.

4.2.3.7 Korrelation des intraabdominellen Druckes (mmHg) und des Herzzeit-Index ($L/min/m^2$)

Während der transgastralen Peritoneoskopie bestand eine signifikante Korrelation ($r=-0.416$ und $P=0.000$) zwischen Änderungen des IAD und des HI im Vergleich zu den Basismessungen (Abbildung 28).

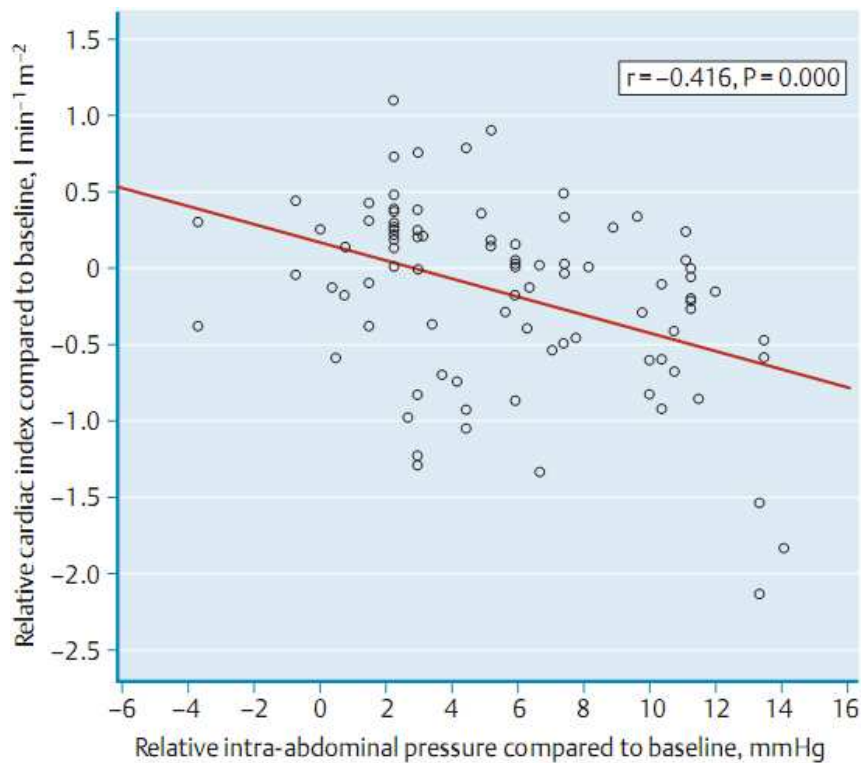


Abbildung 28: Korrelation zwischen dem intraabdominellen Druck in mmHg und dem Herzzeit-Index in $L/min/m^2$ während der transgastrischen Peritoneoskopie in der PneumoPig Studiengruppe.

4.2.3.8 Der globale enddiastolische Volumen-Index [GEDVI(ml/m^2)]

Ein Parameter der Vorlast

Studiengruppe

Der GEDVI stieg im Vergleich zu den Basiswerten $t_0=554\pm 56 ml/m^2$ während der transgastralen Peritoneoskopie $t_{0-12Min}=586,9\pm 90,2$, der 15° Trendelenburgposition $t_{15-27Min}=588,7\pm 104,4$ und nach Desufflation $t_{30-42Min}=588,3\pm 55,9 ml/m^2$ an. Sein Abschlusswert lag bei $t_{30-42Min}=575,5\pm 82 ml/m^2$ (Abbildung 29,NOTES).

Kontrollgruppe

Aus der Abbildung 29 geht ein Anstieg des GEDVI während der PneumoPig Kontrollgruppe von $t_0=516,6\pm 49,8 ml/m^2$ auf $t_{0-12Min}=583,8\pm 33,1 ml/m^2$ und $t_{15-27Min}=591,6\pm 64,5 ml/m^2$ hervor.

Nach Ende der Peritoneoskopie sank der GEDVI auf $t_{30-42\text{Min}}=538,6\pm 39,2\text{ml/m}^2$ (Abbildung 29, Controls).

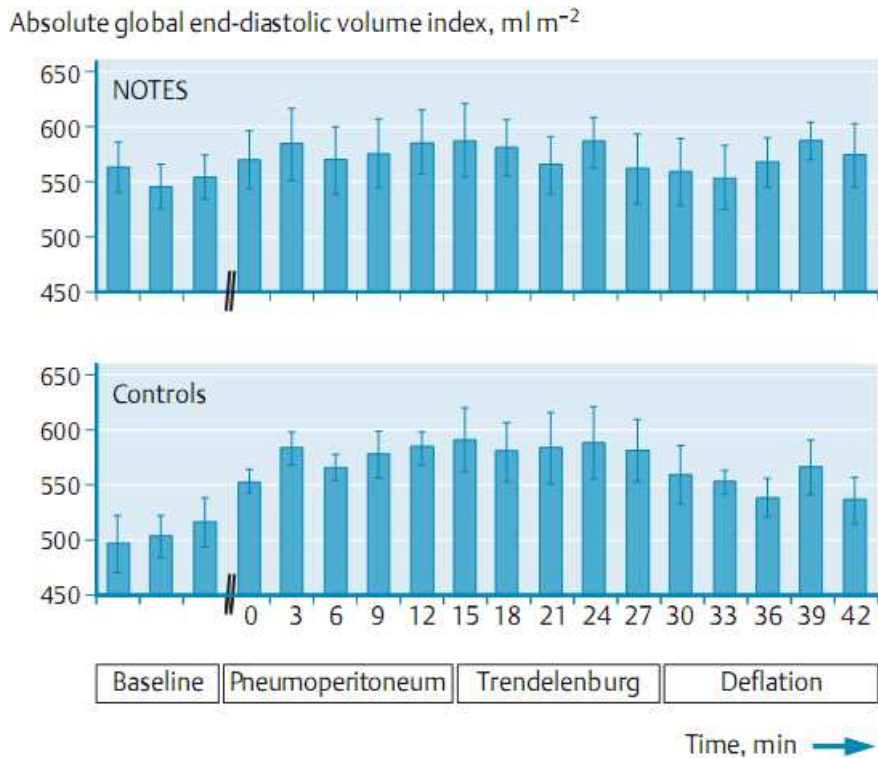


Abbildung 29: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des globalen enddiastolischen Volumen-Index in ml/m^2 während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls).

Changes in global end-diastolic volume index compared to baseline ml m^{-2}

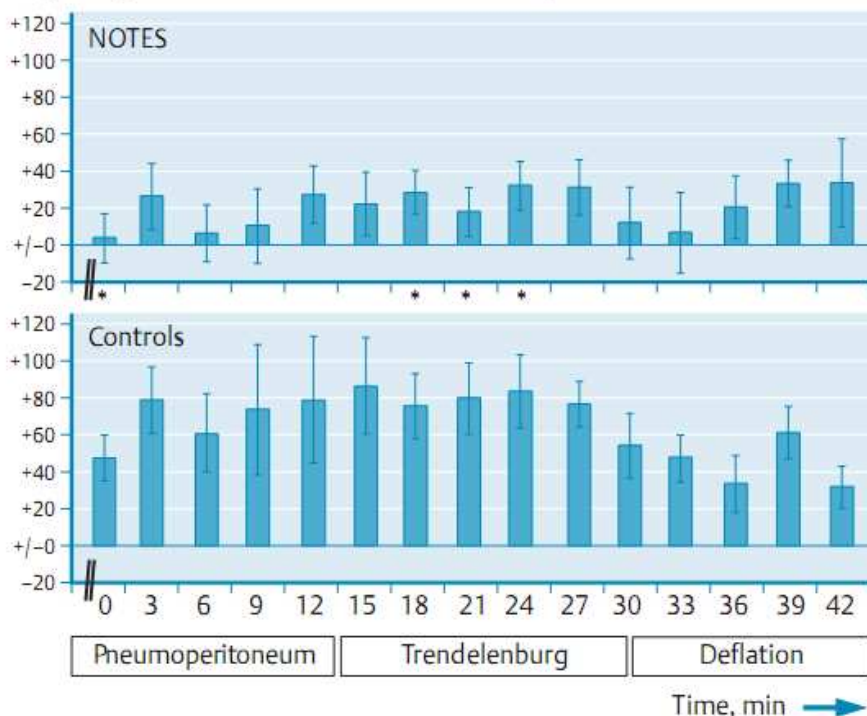


Abbildung 30: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des globalen enddiastolischen Volumen-Index in ml/m^2 während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der

PneumoPig Kontrollgruppe (Controls) im Vergleich zu den Basismessungen. Mit Sternchen gekennzeichnet: $P < 0.05$ für Differenz zwischen Studien- und Kontrollgruppe.

4.2.3.9 Der systemisch vaskuläre Widerstands-Index [SVRI($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$)]

Ein Parameter der Nachlast

Studiengruppe

Der SVRI stieg ebenfalls von $t_0 = 1125,3 \pm 338,9 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$ auf $t_{15-27\text{Min}} = 1416 \pm 706,2 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$, in $n=3$ Tieren sogar um mehr als das doppelte an. In diesen $n=3$ Tieren hat sich der MAD nicht geändert, der HI nahm leicht ab. Der SVRI normalisierte sich mit Abschluss der Untersuchung wieder auf $t_{30-42\text{Min}} = 1187,7 \pm 260,7 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$ (Abbildung 31, NOTES).

Kontrollgruppe

Der SVRI stieg mit Induktion des Pneumoperitoneums von $t_0 = 1130,2 \pm 237,9 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$ auf $t_{0-12\text{Min}} = 1443,8 \pm 646,5 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$ an, nahm danach auf $t_{15-27\text{Min}} = 1006,4 \pm 167 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$ ab. Zum Ende der Messungen betrug der SVRI $t_{30-42\text{Min}} = 1100,6 \pm 237,7 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$ (Abbildung 31, Controls).

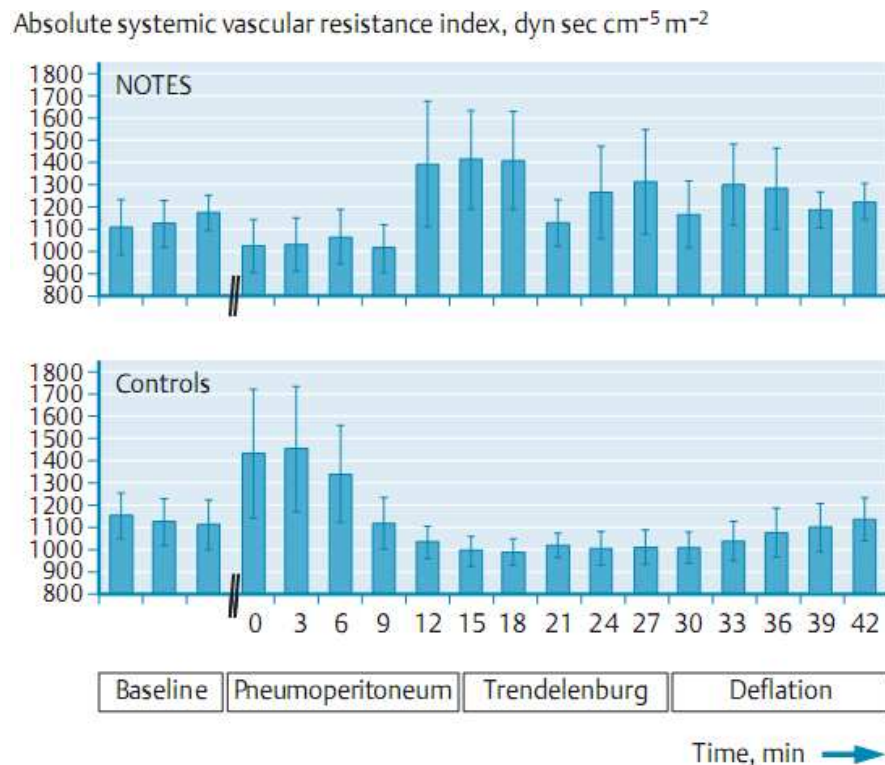


Abbildung 31: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des systemisch vaskulären Widerstands-Index in $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$ während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls).

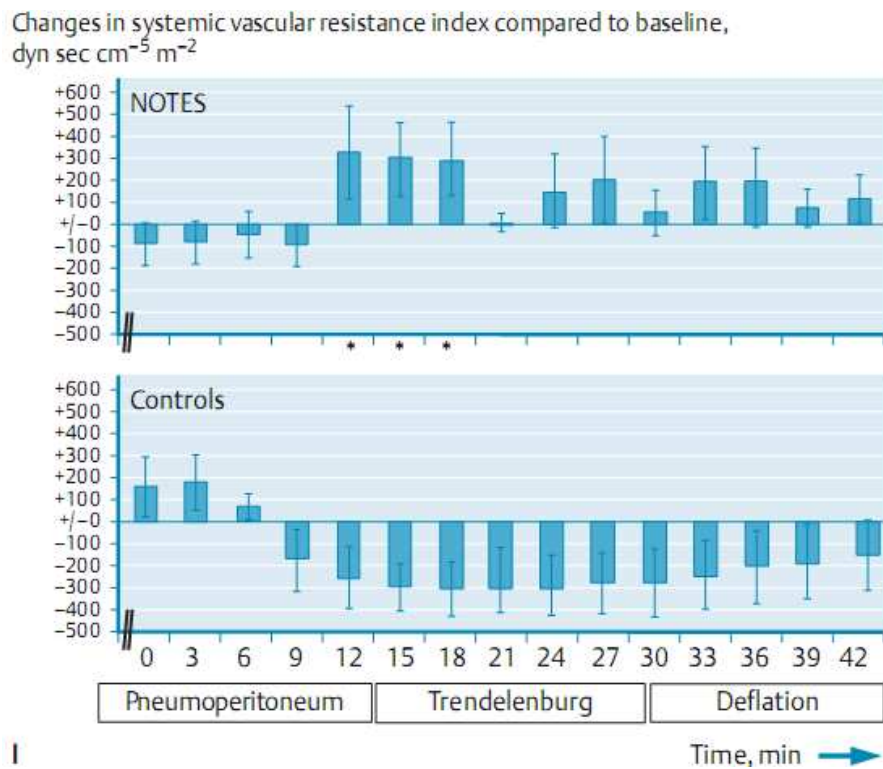


Abbildung 32: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des systemisch vaskulären Widerstands-Index in $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^{-2}$ während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls) im Vergleich zu den Basismessungen. Mit Sternchen gekennzeichnet: $P < 0.05$ für Differenz zwischen Studien- und Kontrollgruppe.

5 Diskussion

5.1 PigAir Studie

Die Ösophagogastroduodenoskopie zählt zu den Standardprozeduren für Diagnostik und gegebenenfalls Therapie im Gastrointestinaltrakt. Um optimale Sicht während der Untersuchung auf die Magenmukosa zu erhalten, muss Luft über das Endoskop in den Magen insuffliert werden. Der Magen wird durch die Luft dilatiert und die Untersuchung störende Magenfalten werden somit beseitigt. Für den Endoskopeur gilt es nach der Untersuchung soviel Luft wie möglich abzusaugen, da die postinterventionell im Gastrointestinaltrakt verbliebene Luft als Ursache für die häufig nach Endoskopie auftretenden Bauchschmerzen angesehen wird [103]. Möglicherweise kommt es aber auch während der Untersuchung über eine Erhöhung des intraabdominellen Druckes zu gravierenden hämodynamischen Änderungen, die ursächlich für kardiovaskuläre Komplikationen sein könnten. Erfahrung über die Auswirkung eines Anstieges des intraabdominellen Druckes auf das kardiovaskuläre System wurde bereits im Bereich der laparoskopischen Chirurgie gesammelt [66]. Zahlreiche klinische Studien haben kardiovaskuläre Änderungen während Pneumoperitoneum beschrieben [14, 21, 22, 35, 45]. In welchem Umfang es zu Druckänderungen in der Bauchhöhle unter ÖGD kommt, ist bislang unerforscht. Ebenso besteht Unklarheit über Variationen in den Determinanten der kardiovaskulären Funktion: Herzfrequenz, Herzzeitvolumen, systemisch vaskulärer Widerstand (entsprechend der Nachlast) und globaler enddiastolischer vaskulärer Widerstand (entsprechend der Vorlast). Ziel der vorliegenden Untersuchung war es im Tierexperiment am Schwein die Auswirkungen der Luftinsufflation während ÖGD auf den intraabdominellen Druck und das kardiorespiratorische System zu überprüfen.

Die Tiere wurden in Allgemeinanästhesie endoskopierte, um den Einfluss der von Tonnesen et al. beschriebenen klassischen Stressantwort auf unsere zu beobachteten Parameter auszuschalten [2, 93]. Sowohl die Anästhesie als auch die kontrollierte Beatmung der Schweine stellten sicher, dass keine respiratorische Depression verursacht durch eine zentrale Depression in Folge einer Sedierung bei Spontanatmung auftreten konnte. Durch ein invasives Monitoring der Hämodynamik mittels transpulmonaler Thermodilution (siehe Kapitel 3.3.1), durch die kontrollierte Ventilation sowie die invasive Blasendruckmessung (siehe Kapitel

3.3.4) konnte ein kompletter Status der kardiorespiratorischen Parameter und des intraabdominellen Druckes unter standardisierten Bedingungen am Schwein während der ÖGD erhoben werden.

5.1.1 Interpretation der Ergebnisse

5.1.1.1 *Der intraabdominelle Druck [IAD(mmHg)]*

Der intraabdominelle Druck stieg bei allen Tieren während der ÖGD signifikant während Luftinsufflation an, vereinzelt bis zu maximalen Werten von 22mmHg. Es fand eine Verdopplung der Ausgangswerte von $t_0=4,8\pm 2,8\text{mmHg}$ auf $t_{10-16\text{Min}}=11,1\pm 4,8\text{mmHg}$ nach 14minütiger Luftinsufflation statt. 7,1% der Messungen überschritten die 15mmHg und damit die von der European Association for Endoscopic Surgery „E.A.E.S.“ für die Laparoskopie empfohlene Obergrenze [66]. Ob diese Richtlinien auf die Endoskopie übertragen werden dürfen, ist fraglich, da die Luft während der Laparoskopie in die Bauchhöhle, während der Endoskopie jedoch in den Magen insuffliert wird. Für den Anstieg des IAD während der ÖGD war neben der maximalen Mageninsufflation auch die in den Darm entwichene Luft mitverantwortlich. Dies geht aus der PigAir Studie hervor, da erstens nach maximaler Magenauweitung, die schon nach 2-5Minuten Luftinsufflation erreicht war, der IAD weiter kontinuierlich anstieg und zweitens das Aufstoßen von Luft und der Reflux von Magensekret, was nahezu bei jedem Tier während der ÖGD beobachtet wurde, keinen Einfluss auf den IAD hatten. Drittens blieb mit Ende der Endoskopie und Absaugen der Luft aus dem Magen der IAD auf das 1,5fache des Ausgangsniveaus erhöht. Die drei oben genannten Punkte bestärken die Hypothese, dass das Entweichen der Luft aus dem Magen in den Darm bei lang andauernder Luftinsufflation während der ÖGD zu einem erhöhten IAD beitragen kann. Die am Tierexperiment durchgeführte Studie, zeigte einen ausgeprägten aber reversiblen Anstieg des IAD durch die Luftinsufflation während der ÖGD.

5.1.1.2 *Der intraabdominelle Druck [IAD(mmHg)] und inspiratorische Spitzendruck [PIP(mbar)]*

Die PigAir Studie zeigt, dass der Anstieg des intraabdominellen Druckes mit einem Anstieg des inspiratorischen Spitzendruckes korreliert. Auch andere Studien haben von einem Zusammenhang zwischen Änderungen des IAD und des PIP berichtet. Toens et al.

beobachteten in ihrer experimentellen Studie am Schwein, dass ein IAD von 30mmHg während eines CO₂-Pneumoperitoneums zu einem PIP von über 40cmH₂O und damit zu einem abdominellen Kompartiment Syndrom führte [92]. Bloomfield et al. berichten, dass ein erhöhter IAD den inspiratorischen Spitzendruck transdiaphragmal über eine Erhöhung des intrathorakalen Druckes indirekt beeinflusst [12]. Desweiteren beeinflusst ein erhöhter IAD inspiratorische Parameter, indem er die totale Lungenkapazität, die funktionelle Residualkapazität, sowie das Residualvolumen senkt [64].

5.1.1.3 Der inspiratorische Spitzendruck [PIP(mbar)]

Der inspiratorische Spitzendruck stieg während der ÖGD an. Nach Entfernung des Endoskops blieb der PIP im Vergleich zur Spätphase der Luftinsufflation signifikant erhöht. Respiratorische Nebenwirkungen während der ÖGD sind schon in einigen Studien beschrieben und auf die Sedierung zurückgeführt worden. Block et al. beobachteten während Ösophagogastroduodenoskopie bei 48% der untersuchten Patienten, die Midazolam (0.1 mg/kg) als Prämedikation erhielten, einen Sättigungsabfall unter 93% [11]. Iwao et al. führten ÖGDs an nicht sedierten Patienten durch und beobachteten in 35% aller Patienten einen mäßigen Sättigungsabfall (SaO₂ zwischen 90% und 94%) und in 9% aller Patienten einen starken Sättigungsabfall unter 90% [42]. Demzufolge sind die respiratorischen Nebenwirkungen nicht nur durch die Sedierung sondern auch allein durch die ÖGD auslösbar. Die vorliegende PigAir Studie hat gezeigt, dass ein erhöhter intraabdomineller Druck, der durch die Luftinsufflation während der ÖGD entsteht, einen Teil der respiratorischen Nebenwirkungen verursachen kann. Die Tiere wurden in der vorliegenden Studie volumenkontrolliert mit einem vorgegebenen Atemzugvolumen von 10ml/kg Körpergewicht beatmet. Während einer ÖGD könnte der oben beschriebene Anstieg des IAD und des inspiratorischen Spitzendruckes bei Patienten unter Spontanatmung zu einem reduzierten Atemzugvolumen mit folgendem Anstieg des pCO₂ und einem erhöhten Risiko einer Hypoxämie führen. Tatsächlich überschritt der PIP in einem Schwein das voreingestellte Oberlimit des Spitzendruckes am Respirator von 45mbar. In Folge darauf sank das Atemzugvolumen von 400ml auf 180ml und das Atemminutenvolumen von 4,8L/Minute auf 2,2 L/Minute. Desweiteren könnten respiratorische Nebenwirkungen bevorzugt bei Patienten auftreten, die in Bauchlage untersucht werden müssen [37], sowie bei Patienten mit vorbestehender restriktiven Lungenerkrankung oder reduzierter Lungencompliance. Bei

Auftreten von respiratorischen Komplikationen sollte die Luft aus dem Magen sofort abgesaugt werden, da in der PigAir Studie alle Veränderungen der respiratorischen Parameter mit Ende der Endoskopie rückläufig waren.

5.1.1.4 Die Hämodynamik

Der Anstieg des IAD während der ÖGD hat die mittlere Herzfrequenz nur unwesentlich beeinflusst. Es konnte ein leichter aber nicht signifikanter Anstieg beobachtet werden. Die beschriebenen Veränderungen bezüglich der Herzfrequenz weisen im Vorher-Nachher-Vergleich ein $p > 0,05$ auf, und liegen damit außerhalb des Signifikanzniveaus. Tonnesen et al. wiesen bei 17 gesunden und nicht sedierten Probanden mittleren Alters u.a. einen deutlichen Anstieg der Herzfrequenz während Gastroskopie nach [93]. 75% der Probanden entwickelten eine Tachykardie ($HF > 100$). In der Studie wurde neben der Herzfrequenz auch der Serumspiegel von Katecholaminen und Kortisol beobachtet. Beide Serumspiegel stiegen während der ÖGD signifikant an. Alle Veränderungen waren unmittelbar nach der Untersuchung rückläufig und gingen auf Bereiche nahe den Ausgangswerten zurück. Tonnesen et al. führten den Anstieg der Herzfrequenz auf die durch die ÖGD ausgelöste neuroendokrine Stressantwort zurück. Um diesen Einfluss der neuroendokrinen Stressantwort während der ÖGD auf die Herzfrequenz zu vermeiden, wurden die Tiere in der PigAir Studie in Allgemeinanästhesie untersucht. Es zeigten sich entsprechend keine Veränderungen.

Kontinuierlich und nahezu signifikant stieg der arterielle Mitteldruck an. Der Herzzeit-Index hingegen blieb während der ÖGD unbeeinträchtigt und zeigte keine signifikanten Veränderungen. Der GEDVI, ein Parameter der Vorlast, stieg vor allem während der Frühphase der Luftinsufflation und in der Spätphase der Luftinsufflation signifikant an.

Der SVRI, ein Parameter der Nachlast, stieg mit $P=0.04$ für die Frühphase sowie mit $P=0.03$ für die Spätphase während der Luftinsufflation signifikant an. Letztere Ergebnisse entsprechen klinischen Studien, die während Pneumoperitoneum in der chirurgischen Laparoskopie stattgefunden haben [14, 21, 22, 35, 45]. Sie berichten über einen Anstieg des systemischen und pulmonal vaskulären Widerstandes und Abnahme des Herzzeitvolumens bei Anstieg des intraabdominellen Druckes. Joris et al. konnten nach Luftinsufflation in die Bauchhöhle mit invasiven Messmethoden einen signifikanten Anstieg des arteriellen Mitteldruckes (+35%) bei gleichzeitiger Zunahme des systemisch vaskulären Widerstandes (+65%) und pulmonalen Widerstandes (+90%) und einer Abnahme des Herzzeitvolumens nachweisen [45]. Bei

niedrigeren intraabdominellen Drücken wurden geringere und nur vorübergehende Änderungen beobachtet. Drei Minuten nach Anlage eines Pneumoperitoneums bei Drücken von 8-12mmHg wiesen Branche et al. einen Anstieg des arteriellen Mitteldruckes um 25,7%, eine Zunahme der Nachlast und eine Abnahme der linksventrikulären Kontraktilität nach [14]. 30 Minuten nach Anlage des Pneumoperitoneums waren diese Veränderungen bereits nichtmehr nachweisbar. Dementsprechend konnten Zuckerman et al. belegen, dass insbesondere zu Beginn nach Anlage des Pneumoperitoneums mit einer ungünstigen Beeinflussung des kardiovaskulären Systems zu rechnen ist [112]. Bereits 10 Minuten nach Gasinsufflation waren initial signifikante Änderungen ruckläufig.

Ein möglicher Anstieg der Nachlast (SVRI) während ÖGD kann zu einer kardialen Dekompensation führen. Insbesondere bei Patienten mit Vorerkrankungen am Herzen sollte dieser Aspekt bei der Entscheidung für oder gegen eine Magenspiegelung mitberücksichtigt werden. Die restlichen Parameter der Hämodynamik wie HR, MAD, HI sowie GEDVI zeigten in der PigAir Studie keine im klinischen Alltag der ÖGD den Patienten gefährdenden Änderungen.

5.1.2 Einschränkungen an der PigAir Studie

In der PigAir Studie wurden junge, gesunde Schweine in Allgemeinanästhesie und unter volumenkontrollierten Beatmung endoskopierte. Die Anatomie des Schweins ähnelt der des menschlichen Körpers, ist aber nicht vollständig vergleichbar. Vorder- und Hintergliedmaße sind beispielsweise bezogen auf die Gesamtkörpermasse kleiner gewachsen als Arme und Beine beim Menschen. Folglich ist auch das Blutreservolumen dieser Regionen beim Schwein geringer ausgeprägt als beim Menschen. Der Schweinemagen weicht zudem in seiner anatomischen Form (Hakenform mit spitzwinkligem Übergang in das Duodenum) vom menschlichen Magen ab. Eine 100%-ige Übertragung der Ergebnisse der PigAir Studie ist deshalb auf den Menschen nicht möglich. Klinische Studien mit vergleichbaren Fragestellungen müssen deshalb folgen. Desweiteren wurden gravierende Auswirkungen des Pneumoperitoneums auf kardiovaskuläre Parameter in klinischen Studien an kranken Patienten mit ASA III and IV beschrieben [66]. Da in der PigAir Studie junge, gesunde Schweine endoskopierte wurden, darf daraus kein Vergleich für schwer vorerkrankten Patienten gezogen werden. Eine weitere Schwachstelle in der vorliegenden Studie beinhaltet die Dauer der Luftinsufflation, die den IAD stark beeinflusst hat. Über 14 Minuten wurde in den Magen der Schweine Raumluft kontinuierlich insuffliert mit der Folge, dass der Hauptteil der

beobachteten Auswirkungen des erhöhten IAD während der Spätphase der Luftinsufflation auftrat. Erfahrene Endoskopiker werden solch eine maximale und langandauernde Luftinsufflation während einer ÖGD im klinischen Alltag vermeiden. Dennoch ist eine Insufflation von zu langer Dauer auch im klinischen Alltag denkbar, da bei immer mehr Patienten eine Koloskopie mit anschließender ÖGD aus praktischen und finanziellen Gründen kombiniert wird. So insufflieren Endoskopiker während einer Koloskopie bis zu acht Liter Luft um eine optimale Sicht zu erhalten [15]. In Kombination mit einer anschließenden ÖGD könnte diese vermehrte Luftinsufflation den IAD noch mehr erhöhen. Zusätzlich sollte in Betracht gezogen werden, dass immer mehr endoskopische Untersuchungen, wie z.B. die Doppelballonendoskopie oder ERCP, sowie weitere therapeutische Eingriffe die Dauer von 14 Minuten überschreiten und eine adäquate Luftinsufflation nötig machen. Dass die Art der verwendeten Luft zur Insufflation während der PigAir Studie auch einen Einfluss auf die Messungen haben könnte, muss ebenfalls berücksichtigt werden. Während der ÖGD wurde für eine optimale Sicht Raumluf über das Endoskop in den Magen insuffliert. Klinische Studien in der Laparoskopie zeigten, dass Kohlenstoffdioxid als Insufflationsgas vom Körper schneller resorbiert und eliminiert wird [104]. Dadurch könnten negativen Auswirkungen während der ÖGD, die während der PigAir Studie beobachtet wurden, reduzieren werden. Kohlenstoffdioxid sollte als Alternative zur Raumluf berücksichtigt werden. Abschließend sollte allerdings erwähnt werden, dass während der PigAir Studie keine schweren Komplikationen und keine Hypoxämie auftraten. Dies kann allerdings auch darauf zurückgeführt werden, dass die untersuchten Schweine mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 50% volumenkontrolliert beatmet wurden.

5.1.3 Klinische Einordnung

Die ÖGD hat sich als diagnostisches Standardverfahren u.a. bei unklaren Oberbauchbeschwerden, rezidivierendem Reflux, Blutungen aus dem Magen Darm Trakt, v.a. Magenukulus/Magenkarzinom weltweit durchgesetzt. Die Komplikationsrate liegt in Deutschland bei 0,009% und die Letalität bei 0,005%, so dass sie zu den sicheren, risikoarmen und den Patienten unter Sedierung kaum belastenden Untersuchungsmethoden zählt [86]. Zu den Komplikationen zählen Infektion, Blutung, Perforation des Ösophagus und kardiopulmonale Zwischenfälle, wobei letztere am häufigsten auftreten und 50% aller ÖGD assoziierten Komplikationen und mehr als 60% aller Sterbefälle ausmachen [6, 75]. Genau

diese kardiopulmonalen Zwischenfälle wurden in der PigAir Studie in Form der Beobachtung von kardiorespiratorischen Parametern und des intraabdominellen Druckes während ÖGD untersucht. In der PigAir Studie verursachte die Luftinsufflation während der ÖGD einen signifikanten Anstieg des intraabdominellen Druckes. Die Hauptwirkung auf hämodynamische Parameter bestand in der signifikanten Erhöhung der Nachlast in Form des systemisch vaskulären Widerstands-Index (SVRI). Da das Auftreten kardiopulmonaler Komplikationen stark von dem Alter und der Krankheitsanamnese des Patienten abhängt [5], könnte solch ein Anstieg der Nachlast mit möglicher Folge der kardialen Dekompensation v.a. bei Patienten mit kardialer Vorerkrankung eine Gefahr bergen. Dieser Punkt sollte deshalb bei der Indikationsstellung für eine ÖGD mitberücksichtigt werden. Für den klinischen Alltag muss zusätzlich berücksichtigt werden, dass die Mehrzahl der kardiorespiratorischen Komplikationen der Sedierung zugeschrieben werden. Aus Berichten geht hervor, dass Komplikationen unter der Sedierung in 0,54% aller ÖGDs auftreten und in 0,03% der Untersuchung letal ausgehen [5]. Auch Daneshmend et al. betonen, dass respiratorische Zwischenfälle während ÖGD v.a. unter Sedierung auftreten [23]. Die PigAir Studie zeigt jedoch, dass es auch bei nicht sedierten Patienten zu respiratorischen Problemen z.B. in Form von starken Sättigungsabfällen kommen kann. Denn die nachgewiesene enge Korrelation zwischen dem intraabdominellen Druck und dem inspiratorischen Spitzendruck und des daraus resultierenden signifikanten Anstieges des PIP könnten respiratorische Nebenwirkungen, unabhängig von der Sedierung, während der ÖGD erklären. So ist bei Patienten mit Erkrankungen der Atemwege und der Lunge ebenfalls Vorsicht während einer ÖGD geboten.

5.2 PneumoPig Studie

Im Jahr 2004 beschrieben Kalloo et al. erstmalig die Durchführbarkeit von NOTES am Schwein über einen transgastralen Zugang [46]. Es folgten weitere Studien, die den transgastralen sowie den transrektalen Zugang [102] für diagnostische und therapeutische Eingriffe in der Bauchhöhle nutzten [24]. Trotz der schnellen Entwicklung von NOTES gilt es noch einige Fragestellungen zu klären, um dessen sichere Einführung in den klinischen Alltag zu ermöglichen [76]. Die Arbeitsgruppe NOSCART fasste in ihrem White Paper im Februar 2006 potentielle Barrieren für Einführung von NOTES zusammen. NOSCART betonten, dass das Pneumoperitoneum, welches für eine optimale Sicht während NOTES angelegt wird, zu

kardiovaskulären und respiratorischen Komplikationen führen könnte [76]. Studien haben gezeigt, dass während der Laparoskopie Auswirkungen auf kardiorespiratorische Faktoren im Zusammenhang mit dem erhöhten intraabdominellen Druck und einer dadurch provozierten neurohumoralen Antwort des Vasopressin-Angiotensin-Aldosteron Systems mit sympathischer Stressreaktion auftreten [66, 85]. Als Konsequenz darauf werden Patienten mit ASA Grad III und IV mit einem niedrigeren IAD (z.B. 8mmHg) und einem erweiterten Monitoring laparoskopiert [66]. Das Ziel der vorliegenden experimentellen, kontrollierten Studie PneumoPig war es den Effekt des Pneumoperitoneums auf den intraabdominellen Druck, die hämodynamischen und respiratorischen Parameter während transgastrischer Peritoneoskopie am Schwein zu beobachten. In der PneumoPig Studiengruppe wurde das Pneumoperitoneum mit Raumluft über das Endoskop angelegt, der IAD während der transgastrischen Peritoneoskopie gemessen und die Auswirkungen der Luftinsufflation nach Bedarf auf die kardiorespiratorischen Parameter beobachtet. In der PneumoPig Kontrollgruppe wurde das Pneumoperitoneum druckkontrolliert bei 12mmHg angelegt und es fand keine Intervention in der Bauchhöhle statt.

5.2.1 Interpretation der Ergebnisse

5.2.1.1 *Der intraabdominelle Druck [IAD(mmHg)]*

Während der transgastrischen Peritoneoskopien und auch in Trendelenburgposition des Schweines variierte der IAD bei allen Tieren stark. Es konnte ein Anstieg des IAD beobachtet werden. Der maximale Wert von 22mmHg, der vereinzelt erreicht wurde, wurde nicht überschritten. In 21% der Messungen wurde jedoch ein IAD von 15mmHg, welcher von der European Association for Endoscopic Surgery „E.A.E.S.“ für die Laparoskopie als Obergrenze empfohlen wird [66], überschritten. Ob diese Richtlinien auf NOTES übertragen werden könnten ist nicht geklärt, da während NOTES der Dichtungsring an der Zugangsstelle des Endoskops keine 100%-ige Dichtigkeit sicherstellt und dadurch Luft aus der Peritonealhöhle entweichen kann. Zusätzlich muss für die PneumoPig Studie berücksichtigt werden, dass unmittelbar vor transgastrischer Peritoneoskopie Luft bereits durch die Ösophagogastrroduodenoskopie in den Darm entwichen ist und zu einer zusätzlichen Erhöhung des IAD führte wie obig in der PigAir Studie aufgezeigt. Nach Desufflation und Entfernung des Endoskops kam der IAD schnell wieder auf Ausgangswerte. Meireles et al.

beobachteten vergleichbare Änderungen des IAD während transgastrischer Peritoneoskopie an Schweinen. Sie insufflierten Raumluft nicht druckkontrolliert über das Endoskop in das Peritoneum und stellten fest, dass der IAD anstieg und stark (zwischen 4 und 32mmHg) variierte. Im Mittel erreichte der IAD Werte von 16.0 ± 11.7 mmHg. Sie betonten, dass ein erhöhter und stark schwankender IAD kardiale und respiratorische Komplikationen verstärkt auslösen könnte [60].

5.2.1.2 Der inspiratorische Spitzendruck [PIP(mbar)] und Korrelation zum intraabdominellen Druck [IAD(mmHg)]

Während der transgastralen Peritoneoskopie sowie in 15°Trendelenburgposition stieg der inspiratorische Spitzendruck an. Als maximalen Wert erreichte der PIP vereinzelt 40mbar. Ein solch hoher Wert kann ein Barotrauma der Lunge verursachen. Mit Abschluss der Endoskopie sank der inspiratorische Spitzendruck wieder in Nähe des Ausgangsniveaus. In der PneumoPig Studie wurde eine enge Korrelation zwischen Änderungen des IAD und des PIP beobachtet. Auch andere Studien zur Laparoskopie haben diesen engen Zusammenhang belegt. Toens et al. beobachteten in ihrer experimentellen Studie am Schwein, dass ein IAD von 30mmHg zu einem PIP von über 40cmH₂O und damit zu einem abdominellen Kompartiment Syndrom führt [92]. Bloomfield et al. erklärten, dass ein erhöhter IAD den inspiratorischen Spitzendruck transdiaphragmal über eine Erhöhung des intrathorakalen Druckes indirekt beeinflusst [12]. Desweiteren beeinflusst ein erhöhter IAD inspiratorische Parameter, indem er die totale Lungkapazität, die funktionelle Residualkapazität, sowie das Residualvolumen senkt [64]. Normando et al. berichten, dass ein erhöhter IAD über eine Einschränkung der Zwerchfellausdehnung zu einer Kompression der unteren Lungenlappen und dadurch zu einer erniedrigten Compliance und einer erhöhten Resistance der Lunge führen kann [68] (vgl. 5.1). Campbell et al. wiesen darauf hin, dass während volumengesteuerter Ventilation ein Anstieg des Beatmungsdruckes (aufgrund der erniedrigten Compliance sowie der erhöhten Resistance der Lunge) auftreten könnte und somit das durch die Ventilation induzierte Risiko einer respiratorischen Komplikation verstärkt werde [16]. Die PneumoPig Studie zeigt, dass der beobachtete Anstieg des inspiratorischen Spitzendruckes während NOTES von großer Bedeutung im Hinblick auf respiratorische Nebenwirkungen ist. Das Risiko solcher Komplikationen ist vor allem bei Patienten mit restriktiven Lungenerkrankungen erhöht, wenn das Pneumoperitoneum nicht druckkontrolliert angelegt wird [60]. Aus diesem Grund ist ein

enges Monitoring des IAD und der respiratorischen Parameter während NOTES obligat. Über technische Möglichkeiten wie z.B. das Monitoring und die Regulierung des IAD über das Endoskop sind Studien veröffentlicht worden [58]. Bergstrom et al. betonten die Bedeutung der Überwachung des IAD während NOTES. Sie stellten eine neue Methode vor, bei der über ein Doppelkanal Endoskop der IAD erfolgreich gemessen und reguliert werden konnte [9].

5.2.1.3 Die Hämodynamik

Im Vergleich zu den Basismessungen fiel die Herzfrequenz während dem Pneumoperitoneum und in 15°Trendelenburgposition ab. Zum Ende der Peritoneoskopie blieb die Herzfrequenz erniedrigt. Der arterielle Mitteldruck zeigte nur geringe Veränderungen während der transgastralen Peritoneoskopie.

Der SVRI, eine Parameter der Nachlast, stieg (in n=3 Tieren sogar um mehr als das doppelte) an. In diesen n=3 Tieren hat sich der MAD nicht geändert, der HI nahm leicht ab. Der SVRI normalisierte sich jedoch mit Abschluss der Untersuchung wieder. Solch ein Anstieg der Nachlast, bei n=3 Tieren um mehr als das doppelte, könnte insbesondere bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit kardiale Komplikationen hervorrufen.

Der Herzzeit-Index fiel von seinem Ausgangswert im Mittel um 6% während der Peritoneoskopie ab. Von Interesse ist die Beobachtung, dass am Ende der Endoskopie der HI vermindert blieb. Während der transgastralen Peritoneoskopie bestand eine signifikante Korrelation zwischen Änderungen des IAD und des HI. Im Gegensatz zur PneumoPig Studiengruppe zeigte der HI während der PneumoPig Kontrollgruppe einen Anstieg. Zum Ende der Untersuchung nahm der Herzzeit-Index wieder leicht ab. Klinische Studien haben schon über einen Abfall des Herzzeit-Index bei Patienten mit kardialer Vorerkrankung, während eines Pneumoperitoneums unter Laparoskopie berichtet. Drei Minuten nach Anlage eines Pneumoperitoneums bei Drücken von 8-12mmHg wiesen Branche et al. einen Anstieg des arteriellen Mitteldruckes um 25,7%, eine Zunahme der Nachlast und eine Abnahme der linksventrikulären Kontraktilität nach [14]. Zusätzlich lässt der in der PneumoPig Studiengruppe beobachtete leichte Abfall des Herzzeit-Index in jungen, gesunden Schweinen an eine mögliche ernst zu nehmende auftretende kardiovaskuläre Komplikation in Patienten mit ASA III and IV während einer NOTES Untersuchung ohne druckkontrollierte Luftinsufflation denken. Der HI blieb auch mit Ende der Endoskopie in der PneumoPig Studiengruppe

vermindert. Auch Hashizume et al. beobachteten postinterventionell anhaltende Veränderungen kardiovaskulärer Parameter nach Laparoskopie [36].

Der GEDVI, ein Parameter der Vorlast, stieg im Vergleich zu den Basiswerten während der transgastralen Peritoneoskopie, der 15°Trendelenburgposition und nach Desufflation leicht an. Sein Abschlusswert blieb leicht erhöht. Neudecker et al. fassten für die chirurgische Laparoskopie zusammen, dass ein erhöhter intraabdomineller Druck zu einer mechanischen Behinderung des venösen Blutrückstroms mit Zunahme des venösen Drucks in den unteren Extremitäten und reduzierter kardialer Vorlast führt [66]. Gegenteiliges wurde in der PneumoPig Studie beobachtet. Die kardiale Vorlast nahm zu. Die PigAir Studie zeigte ebenfalls einen signifikanten Anstieg der Vorlast (gemessen als GEDVI) während Luftinsufflation. Dieser Anstieg der Vorlast während der transgastralen Peritoneoskopie kann zum einen auf den schnell zunehmenden sowie stark variierenden IAD und zum anderen auf die adäquate Volumensubstitution, die alle Tiere vor Intervention erhielten, zurückgeführt werden. Die hämodynamische-volumetrische Ausgangssituation war für alle Tiere gleich. Letzteres ist für die Prävention von kardiovaskulären Komplikationen während eines Pneumoperitoneums von großer Bedeutung [66]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die hämodynamischen Parameter des nicht druckkontrollierten (PneumoPig Studiengruppe) vom druckkontrollierten Pneumoperitoneum (PneumoPig Kontrollgruppe) teilweise unterschieden. Für den klinischen Alltag von NOTES ist dabei insbesondere die Änderungen des HI von Bedeutung: Dieser fiel in der Studiengruppe ab, wohingegen er in der Kontrollgruppe zunahm. Da der HI einen Leistungsindex des Herzens darstellt, kann eine Abnahme dessen während NOTES insbesondere bei Patienten mit kardialer Herzerkrankung gravierende Komplikationen verursachen. Über dies hinaus blieben die Auswirkungen von NOTES auf die Hämodynamik begrenzt und führten zu keiner beobachteten kardiovaskulärer Instabilität.

5.2.2 Einschränkungen an der PneumoPig Studie

Ein Kritikpunkt in der vorliegenden Studie betrifft die Durchführung der Magenwandinzision, um in die Bauchhöhle zu gelangen. So kam es in der PneumoPig Studiengruppe in einem Schwein zu einer großen arteriellen Blutung aus der A. gastrica sinistra nach Magenwandinzision mit einem Nadelmesser. Die Blutung konnte nach erforderlicher Laparotomie gestoppt werden. Trotz vorheriger Diaphanoskopie und Absicherung der Inzisionsstelle durch Druckkontrolle des Abdomens konnte die Blutung nicht verhindert

werden. Komplikationen wie diese könnten durch das Auffinden und Festlegen der Inzisionsstelle mit Hilfe des endoskopischen Ultraschalls oder mit neueren Methoden, die den Zugang in die Bauchhöhle vereinfachen, verhindert werden. Neuere Methoden wurden schon von Kantsevov et al. vorgestellt. Sie beschrieben den Zugang in die Bauchhöhle an 12 Schweinen in Anlehnung an die Technik wie bei perkutaner endoskopischer Gastrotomie „PEG“ [49]. Die Anatomie des Schweins, die schon in der PigAir Studie angesprochen wurde, stellt auch für die PneumoPig Studie eine Schwachstelle dar. Eine 100%-ige Übertragung der Ergebnisse der PneumoPig Studie ist deshalb auch hier auf den Menschen nicht möglich. Klinische Studien mit vergleichbaren Fragestellungen sind abzuwarten. Ein weiterer Kritikpunkt, der auch schon in der PigAir Studie erwähnt wurde, ist das während der PneumoPig Studie junge, gesunde Schweine in Allgemeinanästhesie und unter volumenkontrollierten Beatmung endoskopierte wurden. Die Auswirkungen des Pneumoperitoneums auf kardiovaskuläre Parameter in klinischen Studien wurden jedoch an kranken Patienten mit ASA III and IV beschrieben [66]. Aus diesem Grund gilt auch für die PneumoPig Studie, dass die Auswirkungen von NOTES auf den IAD und die kardiorespiratorischen Parameter der vorliegenden Studie nicht auf schwerkranke Patienten übertragen werden dürfen.

5.2.3 Klinische Einordnung

In der vorliegenden PneumoPig Studie hat die nicht druckkontrollierte Luftinsufflation von Raumluft über das Endoskop zur Anlage des Pneumoperitoneums zu einem wesentlichen Anstieg und starken Schwankungen des IAD geführt. Die damit beobachteten Auswirkungen der transgastralen Peritoneoskopie auf die Hämodynamik (v.a. der Abfall des HI) stellen für die Einführung von NOTES in den klinischen Alltag ein Hindernis dar, da insbesondere Patienten mit kardiorespiratorischen Vorerkrankung von Komplikationen vermehrt betroffen sein können. Der erhöhte inspiratorische Spitzendruck, der nachgewiesenermaßen eng mit den Änderungen des IAD korreliert, erfordert ebenfalls eine strenge Überwachung des IAD und der respiratorischen Parameter.

Da in der Studiengruppe der wesentliche Anstieg des IAD sowohl die Hämodynamik als auch den inspiratorischen Spitzendruck beeinflusst hat, sollte man für NOTES die druckkontrollierte Luftinsufflation anstreben. Das bestätigen die Ergebnisse der PneumoPig Kontrollgruppe, wo der HI im Gegensatz zur Studiengruppe sogar anstieg. Einen weiteren Ausblick bildet die Wahl

des Insufflationsgas. Im Gegensatz zu der in der Studie verwendeten Raumluft, sollte auch das Kapnoperitoneum, mit welchem man in der Laparoskopie langjährige Erfahrung schon gesammelt hat, in Betracht gezogen werden.

Wie sich NOTES auf den IAD und das kardiorespiratorische System am Menschen auswirkt, muss noch in klinischen Studien erforscht werden. Vorsicht ist jedoch bei Patienten mit restriktiven Lungenerkrankungen oder kardialen Vorerkrankungen geboten.

6 Zusammenfassung

Die Endoskopie ist ein Standardverfahren in der Gastroenterologie und wird sowohl zur Diagnostik als auch für therapeutische Eingriffe angewandt. In welchem Umfang es zu Änderungen des intraabdominellen Druckes sowie der kardiorespiratorischen Parameter während Ösophagogastroduodenoskopie kommt, ist bislang unerforscht. Ziel der tierexperimentellen PigAir Studie war es, die Auswirkung der Luftinsufflation während Ösophagogastroduodenoskopie auf den intraabdominellen Druck und damit verbundene Änderungen des kardiorespiratorischen Systems zu beobachten.

Eine Weiterentwicklung der interventionellen Endoskopie sowie der Laparoskopie ist das Operieren über transluminale Zugänge, wie während NOTES durchgeführt. Bis zur sicheren Einführung von NOTES in den klinischen Alltag sind jedoch noch einige Fragestellungen zu klären. Eine davon ist die Auswirkung der unkontrollierten Luftinsufflation über das Endoskop auf den intraabdominellen Druck und die Hämodynamik. So war es das Ziel der zweiten tierexperimentell kontrollierten PneumoPig Studie, die Auswirkungen des Pneumoperitoneums während transgastrischer Peritoneoskopie auf den intraabdominellen Druck und das kardiorespiratorische System zu beobachten.

Beide Studien wurden an jungen, gesunden, weiblichen Schweinen in Allgemeinanästhesie und unter volumenkontrollierter Beatmung durchgeführt. Die PigAir Studie untersuchte an 14 Schweinen den Verlauf kardiorespiratorischer Werte unter kontinuierlicher Luftinsufflation von Raumluft über das Endoskop. Die PneumoPig Studie untersuchte selbige Parameter an 16 Schweinen: Elf Tiere wurden der Studien-Gruppe (n=11) zugeteilt, in welcher Raumluft über das Endoskop nach Maßgabe des Endoskopeurs in das Peritoneum insuffliert wurde und im Anschluss eine transgastrische Peritoneoskopie erfolgte. Fünf Tiere wurden der Kontrollgruppe (n=5) zugeteilt, in welcher Raumluft druckkontrolliert über eine Verres-Nadel in das Peritoneum insuffliert wurde. In der Kontrollgruppe fand keine weitere Intervention im Anschluss statt.

Um die Hämodynamik während der Untersuchungen messen zu können, wurde das PiCCO®plus (Pulsion Medical Systems, München), ein neues minimal invasives Meßsystem, verwendet. Über die dadurch mögliche transpulmonale Thermodilutionsmessung konnten der

Herzzeit-Index (HI) und die Vorlast, in Form des globalen enddiastolischen Volumen-Index (GEDVI) gemessen werden. Neben diesen beiden Parametern wurden auch der intraabdominelle Druck (IAD), die Herzfrequenz (HF), der arterielle Mitteldruck (MAD), der zentrale Venendruck (ZVD), die Nachlast, in Form des systemisch vaskulären Widerstands-Index (SVRI), der inspiratorische Spitzendruck (PIP) und die Sauerstoffsättigung (SaO_2) gemessen.

In der PigAir Studie fanden 266 Messungen, zu jedem Zeitpunkt einer transpulmonalen Thermodilution, statt. Während der Luftinsufflation stieg der intraabdominelle Druck signifikant ($P=0.001$) in allen Tieren, vereinzelt mit maximalen Werten bis zu 22mmHg, an. Dabei korrelierten Änderungen des intraabdominellen Druckes mit dem inspiratorischen Spitzendruck ($r=0.666$ und $P < 0.001$) gut. Der inspiratorische Spitzendruck stieg signifikant ($P=0.001$) an, erreichte in einem Schwein sogar Werte von 45mbar. In der Folge darauf sank das Atemzugvolumen von 400ml auf 180ml und das Atemminutenvolumen von 4,8L/Minute auf 2,2 L/Minute. Der arterielle Mitteldruck stieg nahezu signifikant, was auf den während der ÖGD beobachteten signifikanten Anstieg der Nachlast ($P=0.03$) zurückzuführen ist. Die Vorlast stieg vor allem in der Frühphase der Luftinsufflation während der ÖGD ($P=0.028$) an. Der Herzzeit-Index und die Herzfrequenz zeigten keine signifikanten Änderungen während der Untersuchung.

In der PneumoPig Studie fanden 264 Messungen, zu jedem Zeitpunkt einer transpulmonalen Thermodilution, statt. Während der transgastrischen Peritoneoskopie variierte der intraabdominelle Druck bei allen Tieren stark. Es konnte ein Anstieg vereinzelt bis zu 22mmHg beobachtet werden. Der IAD der Kontrollgruppe schwankte um den vorgegebenen Wert von 12mmHg. Änderungen des intraabdominellen Druckes und des inspiratorischen Spitzendruckes korrelierten auch in der Studiengruppe gut ($r=0.667$ und $P < 0.001$). Der PIP erreichte vereinzelt ein Maximum von 40mbar, während in der Kontrollgruppe 26,5mbar nicht überschritten wurden. Der arterielle Mitteldruck zeigte nur geringe Veränderungen. Die Herzfrequenz nahm leicht ab, wohingegen Vorlast und Nachlast leicht anstiegen. In $n=3$ Tieren konnte sogar ein Anstieg der Nachlast um mehr als das Doppelte beobachtet werden. In der Studiengruppe bildete die Hauptwirkung auf die Hämodynamik ein Abfall des Herzzeit-Index, wohingegen der HI in der Kontrollgruppe anstieg. Es konnte außerdem eine enge Korrelation

($r=-0.416$ und $P=0.000$) zwischen Änderungen des intraabdominellen Druckes und des Herzzeit-Index beobachtet werden.

Beide Studien zeigen, dass die signifikanten Änderungen der hämodynamischen Parameter sowie die enge Korrelation zwischen dem intraabdominellen Druck und dem inspiratorischen Spitzendruck ernst zunehmende kardiorespiratorische Komplikationen während ÖGD bzw. NOTES hervorrufen können. Dies muss bei der Indikationsstellung, v.a. bei Patienten mit restriktiven Lungenerkrankungen oder kardialen Vorerkrankungen, mitberücksichtigt werden. Für NOTES bedeuten diese Ergebnisse zusätzlich ein obligates Monitoring des intraabdominellen Druckes und der respiratorischen Parameter.

Die Entwicklung von NOTES ist noch nicht abgeschlossen, so dass die Weiterentwicklung geeigneter Geräte und Eingriffstechniken erforderlich ist. Desweiteren müssen in Bezug auf die physiologischen Parameter weitere klinische Studien abgewartet werden, bevor NOTES sicher in den klinischen Alltag eingeführt werden kann.

7 Literaturverzeichnis

1. No authors listed. Sedation and monitoring of patients undergoing gastrointestinal endoscopic procedures. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc* 42 (1995) 626-629
2. Adachi, W., Yazawa, K., Owa, M., Koide, N., Hanazaki, K., Kajikawa, S., Kobayashi, S. and Amano, J. Quantification of cardiac stress during EGD without sedation. *Gastrointest Endosc* 55 (2002) 58-64
3. al-Atrakchi, H.A. Upper gastrointestinal endoscopy without sedation: a prospective study of 2000 examinations. *Gastrointest Endosc* 35 (1989) 79-81
4. Alexander, G.D. and Brown, E.M. Physiologic alterations during pelvic laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 105 (1969) 1078-1081
5. Arrowsmith, J.B., Gerstman, B.B., Fleischer, D.E. and Benjamin, S.B. Results from the American Society for Gastrointestinal Endoscopy/U.S. Food and Drug Administration collaborative study on complication rates and drug use during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 37 (1991) 421-427
6. Bell, G.D. Monitoring and safety in endoscopy. *Baillieres Clin Gastroenterol* 5 (1991) 79-98
7. Bellomo, R. and Uchino, S. Cardiovascular monitoring tools: use and misuse. *Curr Opin Crit Care* 9 (2003) 225-229
8. Benjamin, S.B. Complications of conscious sedation. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 6 (1996) 277-286
9. Bergstrom, M., Swain, P. and Park, P.O. Measurements of intraperitoneal pressure and the development of a feedback control valve for regulating pressure during flexible transgastric surgery (NOTES). *Gastrointest Endosc* 66 (2007) 174-178
10. Bessler, M., Stevens, P.D., Milone, L., Hogle, N.J., Durak, E. and Fowler, D. Transvaginal laparoscopic cholecystectomy: laparoscopically assisted. *Surg Endosc* (2008)
11. Block, R., Jankowski, J., Johnston, D., Colvin, J.R. and Wormsley, K.G. The administration of supplementary oxygen to prevent hypoxia during upper alimentary endoscopy. *Endoscopy* 25 (1993) 269-273
12. Bloomfield, G.L., Ridings, P.C., Blocher, C.R., Marmarou, A. and Sugerman, H.J. A proposed relationship between increased intra-abdominal, intrathoracic, and intracranial pressure. *Crit Care Med* 25 (1997) 496-503
13. Bongard, F.S., Pianim, N.A., Leighton, T.A., Dubecz, S., Davis, I.P., Lippmann, M., Klein, S. and Liu, S.Y. Helium insufflation for laparoscopic operation. *Surg Gynecol Obstet* 177 (1993) 140-146
14. Branche, P.E., Duperret, S.L., Sagnard, P.E., Boulez, J.L., Petit, P.L. and Viale, J.P. Left ventricular loading modifications induced by pneumoperitoneum: a time course echocardiographic study. *Anesth Analg* 86 (1998) 482-487

15. Bretthauer, M., Hoff, G.S., Thiis-Evensen, E., Huppertz-Hauss, G. and Skovlund, E. Air and carbon dioxide volumes insufflated during colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 58 (2003) 203-206
16. Campbell, R.S. and Davis, B.R. Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation: does it matter? *Respir Care* 47 (2002) 416-424; discussion 424-416
17. Cappell, M.S. and Iacovone, F.M., Jr. Safety and efficacy of esophagogastroduodenoscopy after myocardial infarction. *Am J Med* 106 (1999) 29-35
18. Cheatham, M.L. and Safcsak, K. Intraabdominal pressure: a revised method for measurement. *J Am Coll Surg* 186 (1998) 594-595
19. Cherniack, N.S., Longobardo, G.S., Staw, I. and Heymann, M. Dynamics of carbon dioxide stores changes following an alteration in ventilation. *J Appl Physiol* 21 (1966) 785-793
20. Chmielnicki, Z., Noras, K., Boldys, S. and Celarek, B. [Effect of CO₂ insufflation into the peritoneal cavity on selected indices of respiratory system function during laparoscopic cholecystectomy]. *Wiad Lek* 47 (1994) 503-505
21. Critchley, L.A., Critchley, J.A. and Gin, T. Haemodynamic changes in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: measurement by transthoracic electrical bioimpedance. *Br J Anaesth* 70 (1993) 681-683
22. Cunningham, A.J., Turner, J., Rosenbaum, S. and Rafferty, T. Transoesophageal echocardiographic assessment of haemodynamic function during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 70 (1993) 621-625
23. Daneshmend, T.K., Bell, G.D. and Logan, R.F. Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: results of a nationwide survey. *Gut* 32 (1991) 12-15
24. de la Fuente, S.G., Demaria, E.J., Reynolds, J.D., Portenier, D.D. and Pryor, A.D. New developments in surgery: Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES). *Arch Surg* 142 (2007) 295-297
25. Decker, A. Culdoscopy; its diagnostic value in pelvic disease. *J Am Med Assoc* 140 (1949) 378-385
26. Dexter, S.P., Vucevic, M., Gibson, J. and McMahon, M.J. Hemodynamic consequences of high- and low-pressure capnoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 13 (1999) 376-381
27. Diebel, L.N., Wilson, R.F., Tagett, M.G. and Kline, R.A. End-diastolic volume. A better indicator of preload in the critically ill. *Arch Surg* 127 (1992) 817-821; discussion 821-812
28. Eisen, G.M., Baron, T.H., Dominitz, J.A., Faigel, D.O., Goldstein, J.L., Johanson, J.F., Mallery, J.S., Raddawi, H.M., Vargo, J.J., 2nd, Waring, J.P., Fanelli, R.D. and Wheeler-Harborough, J. Complications of upper GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 55 (2002) 784-793
29. Eisenberg, P.R., Jaffe, A.S. and Schuster, D.P. Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients. *Crit Care Med* 12 (1984) 549-553

30. Eleftheriadis, E., Kotzampassi, K., Botsios, D., Tzartinoglou, E., Farmakis, H. and Dadoukis, J. Splanchnic ischemia during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 10 (1996) 324-326
31. Fisher, N.C., Bailey, S. and Gibson, J.A. A prospective, randomized controlled trial of sedation vs. no sedation in outpatient diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 30 (1998) 21-24
32. Fong, D.G., Pai, R.D. and Thompson, C.C. Transcolonic endoscopic abdominal exploration: a NOTES survival study in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 65 (2007) 312-318
33. Fujita, R. and Kumura, F. Arrhythmias and ischemic changes of the heart induced by gastric endoscopic procedures. *Am J Gastroenterol* 64 (1975) 44-48
34. Fusco, M.A., Martin, R.S. and Chang, M.C. Estimation of intra-abdominal pressure by bladder pressure measurement: validity and methodology. *J Trauma* 50 (2001) 297-302
35. Galizia, G., Prizio, G., Lieto, E., Castellano, P., Pelosio, L., Imperatore, V., Ferrara, A. and Pignatelli, C. Hemodynamic and pulmonary changes during open, carbon dioxide pneumoperitoneum and abdominal wall-lifting cholecystectomy. A prospective, randomized study. *Surg Endosc* 15 (2001) 477-483
36. Hashizume, M. and Sugimachi, K. Needle and trocar injury during laparoscopic surgery in Japan. *Surg Endosc* 11 (1997) 1198-1201
37. Hering, R., Wrigge, H., Vorwerk, R., Brensing, K.A., Schroder, S., Zinserling, J., Hoeft, A., Spiegel, T.V. and Putensen, C. The effects of prone positioning on intraabdominal pressure and cardiovascular and renal function in patients with acute lung injury. *Anesth Analg* 92 (2001) 1226-1231
38. Hirvonen, E.A., Nuutinen, L.S. and Kauko, M. Hemodynamic changes due to Trendelenburg positioning and pneumoperitoneum during laparoscopic hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 39 (1995) 949-955
39. Hirvonen, E.A., Poikolainen, E.O., Paakkonen, M.E. and Nuutinen, L.S. The adverse hemodynamic effects of anesthesia, head-up tilt, and carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 14 (2000) 272-277
40. Holm, C. and Rosenberg, J. Pulse oximetry and supplemental oxygen during gastrointestinal endoscopy: a critical review. *Endoscopy* 28 (1996) 703-711
41. II Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität Leipzig. Geschichte des Endoskops. [cited available from: <http://gastro.uniklinikum-leipzig.de/Unterseiten/Wirueberuns/Geschichte%20Endoskop.htm>.]
42. Iwao, T., Toyonaga, A., Harada, H., Harada, K., Ban, S., Ikegami, M. and Tanikawa, K. Arterial oxygen desaturation during non-sedated diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 40 (1994) 277-280
43. Iwase, K., Takenaka, H., Yagura, A., Ishizaka, T., Ohata, T., Takagaki, M. and Oshima, S. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy in patients with heart disease. *Endoscopy* 24 (1992) 771-773

44. Jagannath, S.B., Kantsevov, S.V., Vaughn, C.A., Chung, S.S., Cotton, P.B., Gostout, C.J., Hawes, R.H., Pasricha, P.J., Scorpio, D.G., Magee, C.A., Pipitone, L.J. and Kalloo, A.N. Peroral transgastric endoscopic ligation of fallopian tubes with long-term survival in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 61 (2005) 449-453
45. Joris, J.L., Noirot, D.P., Legrand, M.J., Jacquet, N.J. and Lamy, M.L. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 76 (1993) 1067-1071
46. Kalloo, A.N., Singh, V.K., Jagannath, S.B., Niiyama, H., Hill, S.L., Vaughn, C.A., Magee, C.A. and Kantsevov, S.V. Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointest Endosc* 60 (2004) 114-117
47. Kantsevov, S.V., Hu, B., Jagannath, S.B., Vaughn, C.A., Beitler, D.M., Chung, S.S., Cotton, P.B., Gostout, C.J., Hawes, R.H., Pasricha, P.J., Magee, C.A., Pipitone, L.J., Talamini, M.A. and Kalloo, A.N. Transgastric endoscopic splenectomy: is it possible? *Surg Endosc* 20 (2006) 522-525
48. Kantsevov, S.V., Jagannath, S.B., Niiyama, H., Chung, S.S., Cotton, P.B., Gostout, C.J., Hawes, R.H., Pasricha, P.J., Magee, C.A., Vaughn, C.A., Barlow, D., Shimonaka, H. and Kalloo, A.N. Endoscopic gastrojejunostomy with survival in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 62 (2005) 287-292
49. Kantsevov, S.V., Jagannath, S.B., Niiyama, H., Isakovich, N.V., Chung, S.S., Cotton, P.B., Gostout, C.J., Hawes, R.H., Pasricha, P.J. and Kalloo, A.N. A novel safe approach to the peritoneal cavity for per-oral transgastric endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 65 (2007) 497-500
50. Keus, F., de Jong, J.A., Gooszen, H.G. and van Laarhoven, C.J. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholelithiasis. *Cochrane Database Syst Rev* (2006) 231
51. Kirk, R.M. Pneumoperitoneum. In: "Chirurgische Techniken", Kirk, R.M. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1997, 3. erweiterte Auflage, 348-350.
52. Koivusalo, A.M., Kellokumpu, I., Scheinin, M., Tikkanen, I., Makisalo, H. and Lindgren, L. A comparison of gasless mechanical and conventional carbon dioxide pneumoperitoneum methods for laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 86 (1998) 153-158
53. Kremer, K., Platzer, W., Schreiber, H.W., Steichen, F.M. Instruments and Methods. In: "Minimally Invasive Abdominal Surgery", Kremer, K., Platzer, W., Schreiber, H.W., Steichen, F.M. (Hrsg.), Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 2001, 1. Auflage, 6-58
54. Larsen, J.F., Ejstrup, P., Kristensen, J.U., Svendsen, F., Redke, F. and Pedersen, V. Randomized comparison of conventional and gasless laparoscopic cholecystectomy: operative technique, postoperative course, and recovery. *J Gastrointest Surg* 5 (2001) 330-335
55. Litynski, G.S. Endoscopic surgery: the history, the pioneers. *World J Surg* 23 (1999) 745-753
56. Marescaux, J., Dallemagne, B., Perretta, S., Wattiez, A., Mutter, D. and Coumaros, D. Surgery without scars: report of transluminal cholecystectomy in a human being. *Arch Surg* 142 (2007) 823-826; discussion 826-827
57. Matthes, K., Yusuf, T.E., Willingham, F.F., Mino-Kenudson, M., Rattner, D.W. and Brugge, W.R. Feasibility of endoscopic transgastric distal pancreatectomy in a porcine animal model. *Gastrointest Endosc* 66 (2007) 762-766

58. McGee, M.F., Rosen, M.J., Marks, J., Chak, A., Onders, R., Faulx, A., Ignagni, A., Schomisch, S. and Ponsky, J. A reliable method for monitoring intraabdominal pressure during natural orifice transluminal endoscopic surgery. *Surg Endosc* 21 (2007) 672-676
59. McGee, M.F., Rosen, M.J., Marks, J., Onders, R.P., Chak, A., Faulx, A., Chen, V.K. and Ponsky, J. A primer on natural orifice transluminal endoscopic surgery: building a new paradigm. *Surg Innov* 13 (2006) 86-93
60. Meireles, O., Kantsevov, S.V., Kalloo, A.N., Jagannath, S.B., Giday, S.A., Magno, P., Shih, S.P., Hanly, E.J., Ko, C.W., Beitler, D.M. and Marohn, M.R. Comparison of intraabdominal pressures using the gastroscope and laparoscope for transgastric surgery. *Surg Endosc* 21 (2007) 998-1001
61. Merrifield, B.F., Wagh, M.S. and Thompson, C.C. Peroral transgastric organ resection: a feasibility study in pigs. *Gastrointest Endosc* 63 (2006) 693-697
62. Mogadam, M., Malhotra, S.K. and Jackson, R.A. Pre-endoscopic antibiotics for the prevention of bacterial endocarditis: do we use them appropriately? *Am J Gastroenterol* 89 (1994) 832-834
63. Mouret, P. How I developed laparoscopic cholecystectomy. *Ann Acad Med Singapore* 25 (1996) 744-747
64. Mutoh, T., Lamm, W.J., Embree, L.J., Hildebrandt, J. and Albert, R.K. Abdominal distension alters regional pleural pressures and chest wall mechanics in pigs in vivo. *J Appl Physiol* 70 (1991) 2611-2618
65. Nelson, L.D. The new pulmonary artery catheters: continuous venous oximetry, right ventricular ejection fraction, and continuous cardiac output. *New Horiz* 5 (1997) 251-258
66. Neudecker, J., Sauerland, S., Neugebauer, E., Bergamaschi, R., Bonjer, H.J., Cuschieri, A., Fuchs, K.H., Jacobi, C., Jansen, F.W., Koivusalo, A.M., Lacy, A., McMahon, M.J., Millat, B. and Schwenk, W. The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 16 (2002) 1121-1143
67. Neuhaus, S.J., Gupta, A. and Watson, D.I. Helium and other alternative insufflation gases for laparoscopy. *Surg Endosc* 15 (2001) 553-560
68. Normando, V.M., Brito, M.V., de Araujo Junior, F.A. and Albuquerque, B.C. Effects of pneumoperitoneum on the amplitude of diaphragmatic excursion in pigs. *J Bras Pneumol* 32 (2006) 16-22
69. Pai, R.D., Fong, D.G., Bundga, M.E., Odze, R.D., Rattner, D.W. and Thompson, C.C. Transcolonic endoscopic cholecystectomy: a NOTES survival study in a porcine model (with video). *Gastrointest Endosc* 64 (2006) 428-434
70. Park, P.O., Bergstrom, M., Ikeda, K., Fritscher-Ravens, A. and Swain, P. Experimental studies of transgastric gallbladder surgery: cholecystectomy and cholecystogastric anastomosis (videos). *Gastrointest Endosc* 61 (2005) 601-606
71. Petelenz, M., Gonciarz, M., Macfarlane, P., Rudner, R., Kawecki, P., Musialik, J., Jalowiecki, P. and Gonciarz, Z. Sympathovagal balance fluctuates during colonoscopy. *Endoscopy* 36 (2004) 508-514

72. Pettersson, G., Larsson, S., Gatzinsky, P. and Sudow, G. Differentiated treatment of intrathoracic oesophageal perforations. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 15 (1981) 321-324
73. Phillips, C.H.R., Instruments and Methods. In: "Operative strategies in laparoscopic surgery", Phillips, C.H.R. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin, 1995, Berlin, 1.Auflage, 213-218
74. Pinsky, M.R. Functional hemodynamic monitoring. *Intensive Care Med* 28 (2002) 386-388
75. Quine, M.A., Bell, G.D., McCloy, R.F. and Matthews, H.R. Prospective audit of perforation rates following upper gastrointestinal endoscopy in two regions of England. *Br J Surg* 82 (1995) 530-533
76. Rattner, D. and Kalloo, A. ASGE/SAGES Working Group on Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery. October 2005. *Surg Endosc* 20 (2006) 329-333
77. Reuter, D.A., Felbinger, T.W., Schmidt, C., Kilger, E., Goedje, O., Lamm, P. and Goetz, A.E. Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 28 (2002) 392-398
78. Ryou, M., Fong, D.G., Pai, R.D., Tavakkolizadeh, A., Rattner, D.W. and Thompson, C.C. Dual-port distal pancreatectomy using a prototype endoscope and endoscopic stapler: a natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) survival study in a porcine model. *Endoscopy* 39 (2007) 881-887
79. Sandham, J.D., Hull, R.D., Brant, R.F., Knox, L., Pineo, G.F., Doig, C.J., Laporta, D.P., Viner, S., Passerini, L., Devitt, H., Kirby, A. and Jacka, M. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 348 (2003) 5-14
80. Satava, R.M. and Gooden, S.M. The impact of video endoscopy on surgical training. *Am Surg* 55 (1989) 263-266
81. Schulte-Steinberg, H., Meyer, G. and Forst, H. [Are high risk patients candidates for minimally invasive surgery with CO₂ pneumoperitoneum? Viewpoint from anesthesiology]. *Chirurg* 67 (1996) 72-76
82. Schulze, S., Lyng, K.M., Bugge, K., Perner, A., Bendtsen, A., Thorup, J., Nielsen, H.J., Rasmussen, V. and Rosenberg, J. Cardiovascular and respiratory changes and convalescence in laparoscopic colonic surgery: comparison between carbon dioxide pneumoperitoneum and gasless laparoscopy. *Arch Surg* 134 (1999) 1112-1118
83. Schwenk, W., Bohm, B., Witt, C., Junghans, T., Grundel, K. and Muller, J.M. Pulmonary function following laparoscopic or conventional colorectal resection: a randomized controlled evaluation. *Arch Surg* 134 (1999) 6-12
84. Sharma, K.C., Kabinoff, G., Ducheine, Y., Tierney, J. and Brandstetter, R.D. Laparoscopic surgery and its potential for medical complications. *Heart Lung* 26 (1997) 52-64
85. Shuto, K., Kitano, S., Yoshida, T., Bandoh, T., Mitarai, Y. and Kobayashi, M. Hemodynamic and arterial blood gas changes during carbon dioxide and helium pneumoperitoneum in pigs. *Surg Endosc* 9 (1995) 1173-1178

86. Sieg, A., Hachmoeller-Eisenbach, U. and Heisenbach, T. [How safe is premedication in ambulatory endoscopy in Germany? A prospective study in gastroenterology specialty practices]. *Dtsch Med Wochenschr* 125 (2000) 1288-1293
87. Silvis, S.E., Nebel, O., Rogers, G., Sugawa, C. and Mandelstam, P. Endoscopic complications. Results of the 1974 American Society for Gastrointestinal Endoscopy Survey. *JAMA* 235 (1976) 928-930
88. Stuttmann, R., Vogt, C., Eypasch, E. and Doehn, M. Haemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy in the high-risk patient. *Endosc Surg Allied Technol* 3 (1995) 174-179
89. Swanstrom, L.L., Kozarek, R., Pasricha, P.J., Gross, S., Birkett, D., Park, P.O., Saadat, V., Ewers, R. and Swain, P. Development of a new access device for transgastric surgery. *J Gastrointest Surg* 9 (2005) 1129-1136
90. Swanstrom, L.L., Whiteford, M. and Khajanchee, Y. Developing essential tools to enable transgastric surgery. *Surg Endosc* 22 (2008) 600-604
91. Taura, P., Lopez, A., Lacy, A.M., Anglada, T., Beltran, J., Fernandez-Cruz, L., Targarona, E., Garcia-Valdecasas, J.C. and Marin, J.L. Prolonged pneumoperitoneum at 15 mmHg causes lactic acidosis. *Surg Endosc* 12 (1998) 198-201
92. Toens, C., Schachtrupp, A., Hoer, J., Junge, K., Klosterhalfen, B. and Schumpelick, V. A porcine model of the abdominal compartment syndrome. *Shock* 18 (2002) 316-321
93. Tonnesen, H., Puggaard, L., Braagaard, J., Ovesen, H., Rasmussen, V. and Rosenberg, J. Stress response to endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 34 (1999) 629-631
94. Tony, E., Yusuf, S.A.W., Manoop S Bhutani. Esophagogastroduodenoscopy. 2.August. 2007 [cited available from: <http://www.emedicine.com/MED/topic2965.htm>]
95. Volpino, P., Cangemi, V., D'Andrea, N., Cangemi, B. and Piat, G. Hemodynamic and pulmonary changes during and after laparoscopic cholecystectomy. A comparison with traditional surgery. *Surg Endosc* 12 (1998) 119-123
96. von Delius, S., Feussner, H., Wilhelm, D., Karagianni, A., Henke, J., Schmid, R.M. and Meining, A. Transgastric in vivo histology in the peritoneal cavity using miniprobe-based confocal fluorescence microscopy in an acute porcine model. *Endoscopy* 39 (2007) 407-411
97. von Delius, S., Thies, P., Umgelter, A., Prinz, C., Schmid, R.M. and Huber, W. Hemodynamics after endoscopic submucosal injection of epinephrine in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a matter of concern. *Endoscopy* 38 (2006) 1284-1288
98. Wagh, M.S., Merrifield, B.F. and Thompson, C.C. Endoscopic transgastric abdominal exploration and organ resection: initial experience in a porcine model. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3 (2005) 892-896
99. Wagh, M.S., Merrifield, B.F. and Thompson, C.C. Survival studies after endoscopic transgastric oophorectomy and tubectomy in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 63 (2006) 473-478
100. Wagh, M.S. and Thompson, C.C. Surgery insight: natural orifice transluminal endoscopic surgery--an analysis of work to date. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 4 (2007) 386-392

101. Wallace, D.H., Serpell, M.G., Baxter, J.N. and O'Dwyer, P.J. Randomized trial of different insufflation pressures for laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 84 (1997) 455-458
102. Wilhelm, D., Meining, A., von Delius, S., Fiolka, A., Can, S., Hann von Weyhern, C., Schneider, A. and Feussner, H. An innovative, safe and sterile sigmoid access (ISSA) for NOTES. *Endoscopy* 39 (2007) 401-406
103. Williams, C.B. Who's for CO₂? *Gastrointest Endosc* 32 (1986) 365-367
104. Wittgen, C.M., Andrus, C.H., Fitzgerald, S.D., Baudendistel, L.J., Dahms, T.E. and Kaminski, D.L. Analysis of the hemodynamic and ventilatory effects of laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 126 (1991) 997-1000
105. Wolfe, B.M., Gardiner, B.N., Leary, B.F. and Frey, C.F. Endoscopic cholecystectomy. An analysis of complications. *Arch Surg* 126 (1991) 1192-1196
106. Wurst, H., Schulte-Steinberg, H. and Finsterer, U. [CO₂ stores in laparoscopic cholecystectomy with CO₂ pneumoperitoneum]. *Anaesthesist* 44 (1995) 147-153
107. Yacoub, O.F., Cardona, I., Jr., Coveler, L.A. and Dodson, M.G. Carbon dioxide embolism during laparoscopy. *Anesthesiology* 57 (1982) 533-535
108. Yazawa, K., Adachi, W., Koide, N., Watanabe, H., Koike, S. and Hanazaki, K. Changes in cardiopulmonary parameters during upper gastrointestinal endoscopy in patients with heart disease: towards safer endoscopy. *Endoscopy* 32 (2000) 287-293
109. Yazawa, K., Adachi, W., Owa, M., Koide, N., Hanazaki, K., Kajikawa, S., Kobayashi, S. and Amano, J. Can sedation reduce the cardiac stress during gastrointestinal endoscopy? A study with non-invasive automated cardiac flow measurement by color Doppler echocardiography. *Scand J Gastroenterol* 37 (2002) 602-607
110. Yol, S., Kartal, A., Tavli, S. and Tatkan, Y. Is urinary bladder pressure a sensitive indicator of intra-abdominal pressure? *Endoscopy* 30 (1998) 778-780
111. Zorron, R., Maggioni, L.C., Pombo, L., Oliveira, A.L., Carvalho, G.L. and Figueiras, M. NOTES transvaginal cholecystectomy: preliminary clinical application. *Surg Endosc* 22 (2008) 542-547
112. Zuckerman, R.S. and Heneghan, S. The duration of hemodynamic depression during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 16 (2002) 1233-1236

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das PiCCOplus Gerät der Firma PULSION Medical Systems, München, das zur Messung der arteriellen Pulskonturanalyse und der transpulmonalen Thermodilution verwendet wurde.	28
Abbildung 2: Aufbau des PiCCOplus Gerätes beim Menschen.	29
Abbildung 3: Anzeige der Thermodilutionskurve auf dem PiCCOplus Monitor nach transpulmonaler Thermodilution.	30
Abbildung 4: Methodik der transpulmonalen Thermodilution	31
Abbildung 5: Berechnung des HZVs nach der modifizierten Steward-Hamilton-Methode.	32
Abbildung 6: Darstellung der Blutdruckkurve auf dem PiCCOplus Monitor zur kontinuierlichen Pulskonturanalyse.	34
Abbildung 7: Berechnung des Pulskontur-Herzeitvolumens „PCHZV“ durch die arterielle Pulskonturanalyse.	34
Abbildung 8: Aufbau zur indirekten Bestimmung des intraabdominellen Druckes nach der modifizierten Methode nach Cheatham.	38
Abbildung 9: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des intraabdominellen Druckes in mmHg während ÖGD.	48
Abbildung 10: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des inspiratorischen Spitzendruckes in mbar während ÖGD.	49
Abbildung 11: Korrelation zwischen intraabdominellem Druck in mmHg und inspiratorischem Spitzendruck in mbar während ÖGD.	49
Abbildung 12: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf der Herzfrequenz in Schläge/min während ÖGD.	50
Abbildung 13: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des mittleren arteriellen Druckes in mmHg während ÖGD.	51
Abbildung 14: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des zentralen Venendruckes in mmHg während ÖGD.	52
Abbildung 15: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des Herzzeit-Index in l/min/m ² während ÖGD.	53
Abbildung 16: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des globalen enddiastolischen Volumen-Index in ml/m ² während ÖGD.	54
Abbildung 17: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des systemisch vaskulären Widerstands-Index in dyn*s*cm ⁻⁵ *m ⁻² während ÖGD.	55
Abbildung 18: A Blick in die Bauchhöhle in Retroflexion bei Majorblutung nach Durchtrennung der A. gastrica sinistra. B Oberflächliche Läsion des parietalen Peritoneums ohne Blutung.	57

- Abbildung 19:** Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des intraabdominellen Druckes in mmHg während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls). Mit Sternchen gekennzeichnet: $P < 0.05$ für Differenz zwischen Studien- und Kontrollgruppe. **59**
- Abbildung 20:** Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des inspiratorischen Spitzendruckes in mbar während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls). Mit Sternchen gekennzeichnet: $P < 0.05$ für Differenz zwischen Studien- und Kontrollgruppe. **60**
- Abbildung 21:** Korrelation zwischen dem intraabdominellen Druck in mmHg und dem inspiratorischen Spitzendruck in mbar während transgastrischer Peritoneoskopie in der PneumoPig Studiengruppe. **61**
- Abbildung 22:** Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf der Herzfrequenz in Schläge/min während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls). **62**
- Abbildung 23:** Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf der Herzfrequenz in Schläge/min während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls) im Vergleich zu den Basismessungen. **62**
- Abbildung 24:** Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des arteriellen Mitteldruckes in mmHg während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls). Mit Sternchen gekennzeichnet: $P < 0.05$ für Differenz zwischen Studien- und Kontrollgruppe. **63**
- Abbildung 25:** Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des arteriellen Mitteldruckes in mmHg während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls) im Vergleich zu den Basismessungen. Mit Sternchen gekennzeichnet: $P < 0.05$ für Differenz zwischen Studien- und Kontrollgruppe. **64**
- Abbildung 26:** Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des Herzzeit-Index in l/min/m² während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls). Mit Sternchen gekennzeichnet: $P < 0.05$ für Differenz zwischen Studien- und Kontrollgruppe. **65**
- Abbildung 27:** Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des Herzzeit-Index in l/min/m² während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls) im Vergleich zu den Basismessungen. Mit Sternchen gekennzeichnet: $P < 0.05$ für Differenz zwischen Studien- und Kontrollgruppe. **65**
- Abbildung 28:** Korrelation zwischen dem intraabdominellen Druck in mmHg und dem Herzzeit-Index in l/min/m² während der transgastrischen Peritoneoskopie in der PneumoPig Studiengruppe. **66**

- Abbildung 29:** Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des globalen enddiastolischen Volumen-Index in ml/m^2 während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls). **67**
- Abbildung 30:** Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des globalen enddiastolischen Volumen-Index in ml/m^2 während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls) im Vergleich zu den Basismessungen. Mit Sternchen gekennzeichnet: $P < 0.05$ für Differenz zwischen Studien- und Kontrollgruppe. **67**
- Abbildung 31:** Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des systemisch vaskulären Widerstands-Index in $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$ während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls). **68**
- Abbildung 32:** Mittelwerte \pm Standardabweichungen zeigen den Verlauf des systemisch vaskulären Widerstands-Index in $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$ während der PneumoPig Studiengruppe (NOTES) und während der PneumoPig Kontrollgruppe (Controls) im Vergleich zu den Basismessungen Mit Sternchen gekennzeichnet: $P < 0.05$ für Differenz zwischen Studien- und Kontrollgruppe. **69**

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über die aktuellen Studien zu NOTES	13
Tabelle 2: Einteilung der Messungen der PigAir Studie in sechs Phasen	43
Tabelle 3: Die Tabelle zeigt 2-seitige p-Werte für die einzelnen Vergleiche. Dabei kennzeichnet rot alle $p < 0.05$ und schwarz $p > 0.05$	45
Tabelle 4: Einteilung der Messungen der PneumoPig Studie in vier Phasen	46
Tabelle 5: Übersicht über die Versuchstiere der PneumoPig Studie	57

10 Anhang

10.1 Publikationen

Auditory evoked potentials compared with bispectral index for monitoring of midazolam and propofol sedation during colonoscopy.

von Delius S, Thies P, Rieder T, Wagenpfeil S, Herberich E, **Karagianni A**, Frimberger E, Meining A, Ludwig L, Ebert MP, Schulte-Frohlinde E, Neu B, Prinz C, Schmid RM, Huber W.

Am J Gastroenterol. 2009 Feb;104(2):318-25.

Percutaneously assisted endoscopic surgery (PA-ES) using a new PEG-minitrokar for advanced endoscopic submucosal dissection.

von Delius S, **Karagianni A**, Hann von Weyhern C, Feussner H, Schuster T, Schmid RM, Frimberger E.

Gastrointest Endosc. 2008 Aug; 68 (2): 365-9.

Intravenous application of fluorescein for confocal laser scanning microscopy: Evaluation of contrast dynamics and image quality with increasing injection-to-imaging time.

Becker V, von Delius S, Bajbouj M, **Karagianni A**, Schmid RM, Meining A.

Gastrointest Endosc. 2008; Aug; 68(2): 319-23.

A novel and practicable ERCP training system with simulated fluoroscopy .

Frimberger E, von Delius S, Rosch T, **Karagianni A**, Schmid RM, Prinz C.

Endoscopy. 2008 Jun; 40(6):517-20.

Changes in intraabdominal pressure, hemodynamics and peak inspiratory pressure during gastroscopy in a porcine model.

von Delius S, **Karagianni A**, Henke J, Preißel A, Meining A, Frimberger E, Schmid RM, Huber W.

Endoscopy. 2007 Nov; 39(11):962-968.

Effect of pneumoperitoneum on hemodynamics and inspiratory pressures during natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES): an experimental, controlled study in an acute porcine model.

von Delius S, Huber W, Feussner H, Wilhelm D, **Karagianni A**, Henke J, Preissel A, Schneider A, Schmid RM, Meining A. Endoscopy. 2007 Oct; 39(10):854-61.

Transgastric in vivo histology in the peritoneal cavity using miniprobe-based confocal fluorescence microscopy in an acute porcine model.

von Delius S, Feussner H, Wilhelm D, **Karagianni A**, Henke J, Schmid RM, Meining A. Endoscopy. 2007 May; 39(5):407-11.

10.2 Lebenslauf

Persönliche Informationen

Name: Artemisia Karagianni
Geburtsdatum: 05.02.1984
Geburtsort: Stuttgart – Bad Cannstatt
Staatsangehörigkeit: Griechisch

Schulbildung

1990 – 1994 Eichendorff Grundschule, Stuttgart – Bad Cannstatt
Aug. ´94 – Juni ´03 Gottlieb Daimler Gymnasium, Stuttgart – Bad Cannstatt
• Abitur mit der Note 1,2

Hochschulstudium

Okt. ´03 – Nov. ´09 Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München
Aug. ´05 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Physikum)
• Note 2,0
Nov. ´09 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
• Note 2,0
seit Sept. ´06 Promotion an der II. Medizinischen Klinik, Klinikum rechts der Isar, München
• Thema: Intraabdomineller Druck und kardiorespiratorisches System während Ösophagogastroduodenoskopie und NOTES „Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery“

Famulaturen

März. ´06 Olgahospital, Stuttgart
• Pädiatrie
Aug. ´06 Ipokratio – Krankenhaus, Thessaloniki, Griechenland
• Viszeralchirurgie
März ´07 II. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, München
• Gastroenterologie
Aug. ´07 Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. med. Busch, München
• Kardiologie

Praktisches Jahr

Aug. '08 – Okt. '08	Erstes Tertial, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney University, Australien
Okt. '08 – Dez. '08	Erstes Tertial, Klinikum rechts der Isar, München <ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie
Dez. '08 – Apr. '09	Zweites Tertial, Bellevue Hospital, New York University, USA <ul style="list-style-type: none"> • Innere Medizin
Apr. '09 – Juli '09	Drittes Tertial, Klinikum rechts der Isar, München <ul style="list-style-type: none"> • Anästhesie

Förderprogramme

Juli '01	Global Young Leaders Conference, Washington D.C und New York, USA <ul style="list-style-type: none"> • Schulprogramm des Gottlieb Daimler Gymnasiums zur Förderung von begabten Schülern
Dez. '08 – Apr. '09	USA Austauschprogramm der Technischen Universität München mit der New York University, New York <ul style="list-style-type: none"> • Internistisches Tertial des Praktischen Jahres am Bellevue Hospital, New York

Außeruniversitäres Engagement

Dez. '06	11. Erlanger Notfallmedizinische Tage, Universitätsklinikum Erlangen „Der nicht alltägliche Notfall“ <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme am Hands on Workshop: Legen von Thoraxdrainagen am Tiermodell
Ehrenamtliche Arbeit	Fachschaftsmitglied <ul style="list-style-type: none"> • Semesterzeitung Dr. von Haunersches Kinderspital, München <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme am Teddy – Krankenhaus, Teddy – Ärzte e.V. München

Besondere Kenntnisse

Sprachen	Deutsch Muttersprache Griechisch Muttersprache Englisch Fließend in Wort und Schrift
EDV	Microsoft Office (Word, Excel, PowerPoint, Outlook), SAP
Hobbys	Modern Jazz Dance, Griechisch Folkloretanzen, Volleyball

10.3 Danksagung

Herrn Univ. Prof. Dr. Roland M. Schmid, Direktor der II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München des Klinikums rechts der Isar, danke ich herzlich für die Möglichkeit diese Dissertation in seiner Klinik entstehen zu lassen.

Ebenfalls danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Univ. Prof. Dr. Alexander Meining für die hervorragende Zusammenarbeit während der Bearbeitung dieser Dissertation.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Stefan von Delius für den unermüdlichen Einsatz während der Betreuung dieser Arbeit. Danke für die exzellente Unterstützung und Motivation zur Planung und Ausführung dieser Dissertation, sowie für die endlose Geduld bezüglich dem Korrekturlesen.

Herrn Prof. Dr. Eckart Frimberger möchte ich für die ausgezeichnete Zusammenarbeit während der Tierversuche danken.

Desweiteren möchte ich mich beim Team des Zentrums für Präklinische Forschung am Klinikum rechts der Isar Dr. med. vet. Anne-Kathrin Preissel, Dr. med. vet. Julia Henke., Dr. med. vet. Thomas Brill, Marlies Tursch, Dominique Seybold, Veronika Pohlheimer, Regina Hertel, Roswitha Bergmeyer, sowie Stephan Wallasch für die exzellente Betreuung der Versuchstiere und ihre tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Tierversuche bedanken.

Bei meinen Eltern und meinem Bruder bedanke ich mich für ihren ermutigenden Beistand während der Fertigstellung dieser Arbeit und ihr Vertrauen in mich. Ihnen ist diese Dissertation gewidmet.