

Aus der
Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie Tübingen

**Analyse der endoskopischen Unterdrucktherapie bei
Patienten mit intrathorakalen
Anastomosen-Insuffizienzen
und technische Entwicklung eines neuartigen
Kombinationsproduktes als alternative Therapie-Option**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Düzenli, Nurgül Nigmat

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. D. Wichmann
2. Berichterstatter: Professorin Dr. M. Zdichavsky

Tag der Disputation: 20.02.2024

إِقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ

Recite in the name of your Lord who created.

Surah Al-'Alaq (1)

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Anatomie und Physiologie im oberen Gastrointestinaltrakt	1
1.1.1	Ösophagus	1
1.1.2	Magen	3
1.2	Ösophageale Leckagen	4
1.3	Postoperative Leckagen.....	5
1.3.1	Anastomosen-Insuffizienz nach Resektionen	5
1.3.2	Anastomosen- oder Nahtinsuffizienzen nach Resektionen aufgrund benigner Indikationen	10
1.3.2.1	Nahtinsuffizienz nach Divertikel-Abtragung	10
1.3.2.2	Klammernahtinsuffizienz nach laparoskopischer Gastric Sleeve	10
1.4	Therapieoptionen bei ITAI	10
1.4.1	Konservatives Management	11
1.4.2	Operative Therapie bei ITAI	11
1.4.3	Endoskopische Therapie	12
1.4.3.1	Stent-Therapie.....	12
1.4.3.2	Endoskopische Unterdruck-Therapie (EUDT)	12
1.4.3.3	Clip-Applikationen	13
1.4.3.4	Injektionstherapie	13
1.4.4	Gegenüberstellung von Vor- und Nachteilen der Stent-Therapie und der EUDT	14
1.5	Neuartiges Kombinationsprodukt (CombiVac-Device) zur Therapie ösophagealer Leckagen .	15
1.6	Fragestellung und Zielsetzung.....	15
2	MATERIAL UND METHODE.....	16
2.1	Retrospektive Analyse von Patienten mit ITAI	16
2.1.1	Ethikvotum.....	17
2.2	CombiVac-Device	18
2.2.1	Selbst-expandierender-Plastikstent (SEPS)	18
2.2.2	Schwammsystem (Polyurethanschwamm (PUS)).....	19
2.2.3	Mepitel®One Polyurtehan-Folie	20
2.2.4	Drainage.....	21
2.2.5	Applikationssystem.....	22
2.2.5.1	Stent-Loader	23
2.2.5.2	Applikations-Tubus.....	23
2.2.5.3	Stopper	24
2.2.5.4	Soft-Positioner.....	25
2.2.5.5	Führungsschlauch mit Dilatator	25
2.2.6	Vakuumquelle	26
2.2.7	Experimentelle Druckmessungen am avitalen Modell	27
2.2.7.1	Materialliste für die Druckmessung am avitalen Modell	28
2.2.7.2	Sensoren für die Unterdruckmessung	28
2.2.7.3	Ethik für die Druckmessung am avitalen Modell	29

3	ERGEBNISSE	30
3.1	Retrospektive Datenanalyse	30
3.1.1	Stationäre und Intensivstationäre Behandlungsdauer.....	31
3.1.2	Klinische Manifestation bei ITAI	31
3.1.3	Anastomosen-Insuffizienz und kritische Anastomose.....	32
3.1.4	CAES-Klassifikation.....	32
3.1.5	Labordiagnostik bei Patienten mit ITAI	33
3.1.6	Endoskopische Unterdruck-Therapie	33
3.1.7	Therapieerfolg des Endoskopische Unterdruck-Therapie.....	34
3.1.8	Komplikation der Endoskopische Unterdruck-Therapie	34
3.1.9	ZACC-Klassifizierungssystem.....	34
3.1.10	Folge-Operation bei Patienten mit ITAI.....	35
3.1.11	Mortalität der Patienten mit ITAI	36
3.2	Ablauf der endoskopisch kontrollierten Applikation des CombiVac-Device im Plastikmodell 37	
3.3	Ergebnisse über die Abgabe und Platzierung des CombiVac-Device am Modell	38
3.4	Druckmessungen am Schweineösophagus	40
4	DISKUSSION	43
4.1	Beantwortung der Fragestellung und der Zielsetzung	58
4.2	Zusammenfassung	61
5	REFERENZEN	63
6	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL DER DISSERTATIONSSCHRIFT	70
7	TABELLENVERZEICHNIS	71
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	72
9	ANLAGE	73
9.1	Freigabe der Erfindung durch die Eberhard Karls Universität Tübingen	73
9.2	Übersichtstabelle CombiVac-Device und VAC STENT GI™ System	74
10	DANKSAGUNG	75

Abkürzungsverzeichnis

AI	Anastomosen-Insuffizienz
CAES	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endoskopie und Sonographie
CNP	Controlled Negative Pressure
DES	Drug-Eluting Stents
EL	Endoluminal
Endo-VAC	Endoskopische-Vakuumtherapie
ENPT	Endoscopic Negative Pressure Therapy
EUDT	Endoskopische Unterdruck-Therapie
E-VAC	Endoscopic Vacuum Therapy
EVT	Endoskopische Vakuum-Therapie
IC	Intracavitary/ Intrakavitär
ITN	Intubationsnarkose
ITAI	Intrathorakale Anastomosen-Insuffizienz
k.A.	keine Angabe
LSG	Laparoskopische Sleeve Gastrektomie
MOV/MOF	Multi-Organ-Versagen/ multiple organ failure
NPWT	Negative Pressure Wound Therapy
OFD	Open-Pore Film Drainage/ Offen-poriger Film Drainage
OGIT	Oberer Gastrointestinaltrakt
OPD	Open-Pore Polyurethane Sponge Drainage/ Offen-porige Polyurethan-Schwammdrainage
OPSD	Open-Pore Suction Device/ offen-poriges Saugmaterial
OTSC	Over-The-Scope-Clips
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
PEJ	Perkutane endoskopische Jejunostomie
pop	postoperativ
PTCA	Perkutane Transluminale Koronarangioplastie
PUS	Polyurethanschwamm
pEUDT	präventive endoluminale Unterdruck-Therapie
SEMS	selbst-expandierender Metallstent
TTSC	Through-The-Scope-Clip

UDT	Unterdrucktherapie
UGIT	Unterer Gastrointestinaltrakt
V.A.C.	Vacuum-Assisted-Closure
VVS	Vakuumversiegelungstherapie
ZACC	Zurich Anastomic Condition Classification

1 Einleitung

Intrathorakale Perforationen des Ösophagus und ösophageale Anastomosen-Insuffizienzen können durch den Austritt von endoluminalen Flüssigkeiten und Sekreten zu dramatischen Krankheitsbildern und durch die Entwicklung von septischen Komplikationen zum Tod der Patienten führen. Die erste erfolgreiche, chirurgische Therapie einer intrathorakalen, ösophagealen Leckage wurde 1944 durchgeführt [1]. Eine interventionell-endoskopische Therapieoption ösophagealer Leckagen eröffnete sich ab 1995 durch die Einführung gecoverter, selbstexpandierender Stents aus Metall- oder Plastik [2]. Zuvor wurden bereits ungedeckte Stents bei Stenosen erfolgreich im Ösophagus eingebracht. Seit 2008 wird die endoskopische Unterdruck-Therapie (EUDT) zur Therapie von intrathorakalen ösophagealen bzw. gastralen Leckagen eingesetzt [3, 4].

Der Therapieverlauf bei Patienten mit intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienzen unter der EUDT wird in dieser Arbeit untersucht. Ferner wird die Entwicklung eines neuartigen Therapie-Devices durch die Kombination der Stent- und der Vakuumtherapie vorgestellt. In der Einleitung wird zunächst auf die Anatomie des oberen Gastrointestinaltraktes (OGIT) und die Entwicklungen der interventionellen, endoskopischen Therapieoptionen eingegangen. In der Betrachtung von Leckagen und Insuffizienzen liegt die Fokussierung auf Ösophagus und Magen.

1.1 Anatomie und Physiologie im oberen Gastrointestinaltrakt

1.1.1 Ösophagus

Der Ösophagus ist ein muskulöses Hohlorgan. Das schlauchförmige Organ ist aufgespannt zwischen Schlund und Diaphragma ca. 23-27 cm lang, 1-2 cm weit und verbindet den Pharynx mit dem Magen.

Der histologische Aufbau des Ösophagus entspricht im Wesentlichen dem Wandaufbau des Gastrointestinaltraktes (GIT). Die innerste Schleimhautschicht, Tunica mucosa besteht aus Lamina epithelialis, Lamina propria und der Lamina muscularis. Die Speiseröhre ist ausgekleidet mit einem mehrschichtig

unverhornten Plattenepithel. Dem schließen sich die Tela submucosa und die Tunica muscularis mit einem inneren und äußeren Anteil an. Die Tunica adventitia überzieht als dünne Begrenzungsschicht die Speiseröhre nach außen, im Thorax zum Teil durch die parietale Pleura partiell und abdominell durch das Peritoneum.

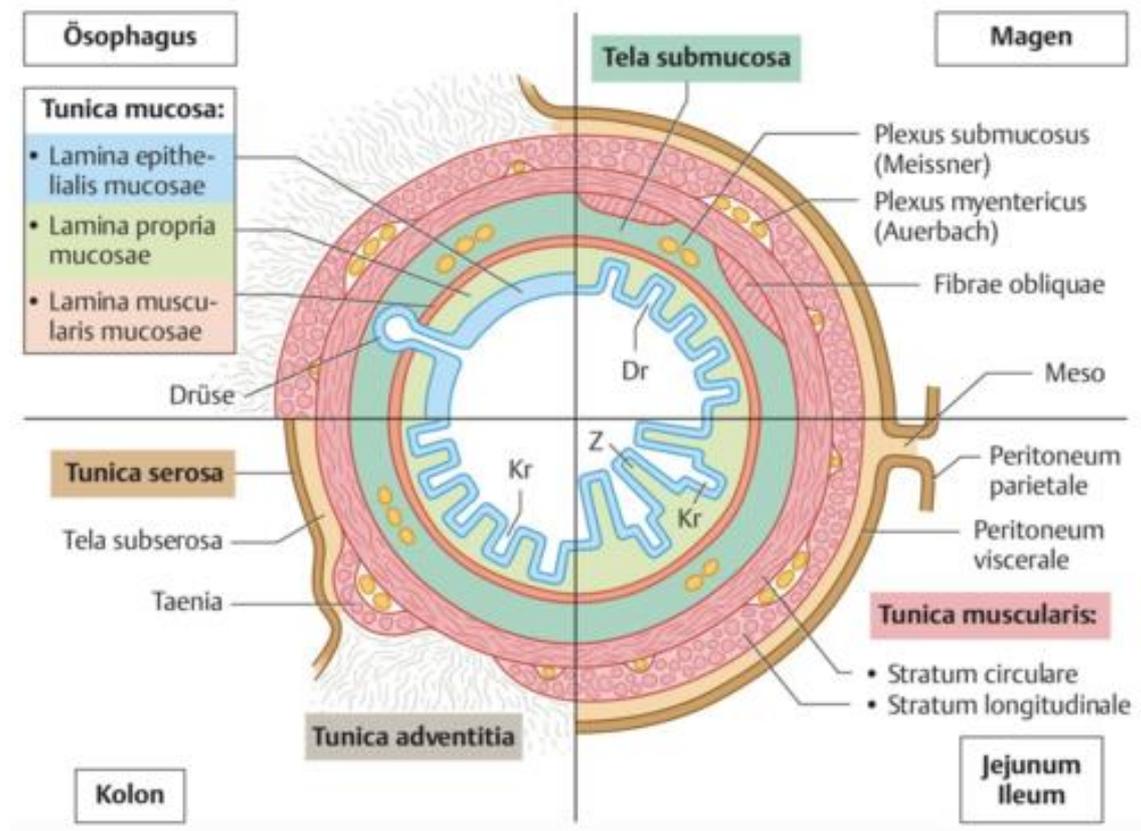


Abbildung 1: Histologischer Aufbau des Gastrointestinaltraktes, Prometheus, LernAtlas der Anatomie, 3. Auflage, mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlags

Die Speiseröhre ist im Mediastinum und mit der hinteren Trachealwand fest verbunden [5]. Pathologien der Speiseröhre können die Nachbarorgane miteinbeziehen. Perforationen des Ösophagus führen zu septischen Prozessen, wie einer Mediastinitis, Pleuritis und Perikarditis, eitrig-gangränöse Lungenerkrankungen und Empyeme sind Spätfolgen [6]. Ein persistierender, septischer Fokus ist lebensbedrohlich septisch bedingte Organversagen, die die Folge sein können [7].

1.1.2 Magen

Nachdem die Nahrung in der Mundhöhle zerkleinert und über die Speiseröhre transportiert wurde, übernimmt der Magen weitere Verdauungsaufgaben.

Anatomisch liegt der Magen intraperitoneal zwischen Ösophagus und Duodenum. Er ist sackförmig und weist den bekannten vierschichtigen Wandaufbau auf. Anatomisch wird der Magen in vier Abschnitte unterteilt:

1. Kardia,
2. Fundus gastricus als Magenblase dient dem Auffangen von Gasen,
3. Corpus gastricus mit der großen und kleinen Krümmung und
4. Antrum pyloricum mit dem Canalis pyloricus, dem Magenausgang zum Duodenum.

Der Magen zeigt einen vierschichtigen Aufbau aus Mukosa, Submukosa, Muscularis und Serosa. Die Schleimhautschicht besitzt zahlreiche Drüsen, wie Kardiadrüsen, Fundusdrüsen und Pylorusdrüsen. Im Kardia-Bereich kommen schleimsezernierende Nebenzellen vor, während die Hauptzellen des Korpusbereichs Pepsinogen synthetisieren. Daneben sind Parietalzellen (Belegzellen) zu finden, die den Intrinsic-Faktor herstellen und über eine luminalen H^+/K^+ -ATPase Protonen abgeben, welche für das saure Milieu im Magen verantwortlich sind.

Die Serosa des Magens ist stärker als die ösophageale Begrenzungsschicht [5]. Zusammengefasst ist der Magen ein dickwandiges, sackartiges Hohlorgan. Von Interesse für diese Dissertation sind Verletzungen bzw. Leckagen, die im Bereich der Kardia. Aufgrund der Lagebeziehung des Magens zu seinen Nachbarorganen, können gravierende Entzündungen in der freien Bauchhöhle entstehen.

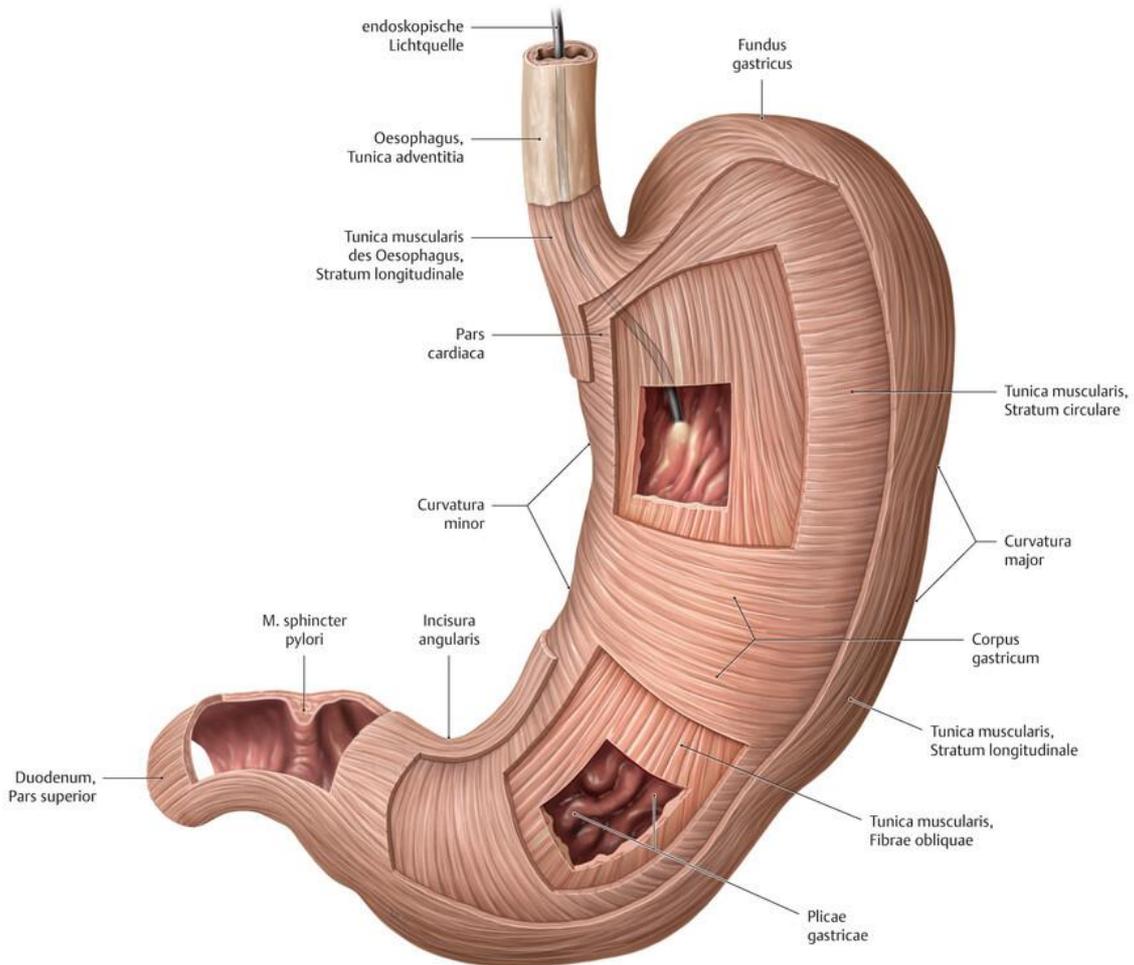


Abbildung 2: Histologischer Aufbau des Magens, Prometheus, LernAtlas der Anatomie, 3. Auflage, mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlags

1.2 Ösophageale Leckagen

Ösophagus-Perforationen stellen eine heterogene Gruppe von Verletzungen dar. Bereits 1990 unterteilte Attar die transmuralen Verletzungen der Speiseröhre ursachenbezogen [7]. In Tabelle 1 ist die Klassifikation von Ösophagusperforationen entsprechend möglichen Ursachen nach Attar dargestellt. Die heterogene Verletzungsgruppen setzen sich aus intra- und extraluminale Verletzungen, spontanen Perforationen und Perforationen, die bereits mit bestehenden Ösophaguserkrankungen assoziiert sind, zusammen. In der vorliegenden Dissertation stehen die postoperativen, intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienzen (ITAI) im Fokus. Diese sind in der Einteilung von

Attar in der Gruppe B, der extraluminale Verletzungen, und werden im Folgenden weiter erläutert. Die Hauptaussage in der Untersuchung von Attar ist die Notwendigkeit der frühzeitigen Diagnosestellung und Einleitung einer effektiven Therapie als wesentlichen Faktor für die Genesung der Patienten.

Tabelle 1: Klassifikation nach Ursachen der Ösophagusperforationen nach Attar [7]

heterogene Verletzungsgruppen von Ösophagusperforationen			
A: Intraluminale Verletzung	B: Extraluminale Verletzung	C: Spontane Perforationen	D: Perforationen die bereits mit bestehenden Ösophaguserkrankungen assoziiert sind
<ul style="list-style-type: none"> • Instrumentell (Endoskopie, Dilatation, Intubation, Sklerotherapie) 	<ul style="list-style-type: none"> • penetrierende Wunde 		<ul style="list-style-type: none"> • Tumor
<ul style="list-style-type: none"> • Fremdkörper 	<ul style="list-style-type: none"> • Stumpfes Trauma 		<ul style="list-style-type: none"> • Ösophagitis
<ul style="list-style-type: none"> • Pneumatische Verletzung 	<ul style="list-style-type: none"> • Operative Verletzung 		
<ul style="list-style-type: none"> • Verätzung 			

1.3 Postoperative Leckagen

1.3.1 Anastomosen-Insuffizienz nach Resektionen

Unter einer Anastomosen-Insuffizienz (AI) versteht man eine komplette Dehiszenz im Bereich einer vorangegangenen operativen intestinalen Neuverbindung [8]. Über diese Dehiszenz gelangen intestinale Sekrete nach außen. Form und Größe der AI können differieren. Anastomosen- oder Naht-Insuffizienzen zählen sowohl zu den häufigsten als auch zu den schwerwiegendsten Komplikationen nach viszeral-chirurgischen Eingriffen. Durch frühzeitige endoskopische Diagnostik kann eine bestehende Insuffizienz detektiert und lokalisiert werden [9].

Die Ösophagektomie partiell oder komplett bzw. die transhiatal erweiterte Gastrektomie werden zur operativen Therapie vorwiegend von

Ösophaguskarzinomen bzw. Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs angewendet. Die Operation beinhaltet eine intrathorakale Anastomose zur Wiederherstellung der Nahrungspassage als Ösophagogastrostomie, Ösophagojejunostomie oder als Ösophagokolostomie. Erstmals wurde durch Martin Kirschner im Jahr 1920 ein Magenhochzug zur Therapie eines Ösophaguskarzinoms durchgeführt. Die entsprechenden operativen Schritte werden bis heute in minimal veränderter Form angewendet [10]. Eine AI kann durch mangelnde Durchblutung, Zug- bzw. Scherkräfte an den anastomosierenden Organen oder durch primäres Versagen der Naht bzw. der Klammernaht auftreten [11]. Bei onkologischen Resektionen der Speiseröhre beträgt die Inzidenz einer ITAI 4-30 % [11-13].

Die Morbidität und Mortalität bei AI nach Ösophagusresektion ist hoch [11]. Bei nachgewiesener ITAI und septisches MOV steigt die Mortalitätsrate auf bis zu 50 % [11, 12, 14]. Somit ist die AI die schwerwiegendste, postoperative Komplikation nach Ösophagus-Resektionen [15-17].

Therapeutisch steht dabei die Sanierung des septischen Milieus, welches durch die AI verursacht wurde, im Vordergrund. Das klinische Bild der intrathorakalen AI variiert stark. Es kann von klinisch inapparenten Insuffizienzen, häufig bei sehr kleinen Leckagen, über die lokoregionäre Infektion und Mediastinitis bis hin zum septischem Multiorganversagen übergehen [18, 19].

In Tabelle 2 ist die CAES-Klassifikation „Insuffizienz nach Ösophagusresektion“ mit stadiengerechten Therapiealgorithmen aufgeführt. Die CAES-Klassifikation wurde von der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endoskopie und Sonographie (CAES) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie erarbeitet [16, 17]. Es werden drei Insuffizienztypen unterschieden, welche durch die endoskopische Befundbeschreibung und die klinische Situation des Patienten definiert sind. Den Insuffizienz-Typen werden unterschiedliche Therapien zugeordnet. Jeder Patient mit postoperativer, klinischer Verschlechterung, Fieber >38 °C, auffälligem Drainagesekret oder steigenden Infektwerten sollte endoskopisch und mittels Schnitt-Bildgebung bezüglich des Vorliegens einer ITAI untersucht werden [16, 17].

Tabelle 2: CAES-Klassifikation Insuffizienz nach Ösophagusresektion und stadiengerechte Therapiealgorithmen [16]

Insuffizienz-typ	Endoskopische Charakteristik	Klinik	Therapie
Typ I	Insuffizienz jeder Größe, vitales Mageninterponat, Dünndarm, Kolon	Klinisch stabil	Konservatives Management: Nahrungskarenz, ggf. Antibiose, ggf. endoskopische Einlage einer Ernährungssonde, ggf. endoskopische Clip-Applikation
Typ II	Insuffizienz jeder Größe, vitales Mageninterponat, Dünndarm, Kolon	Klinische Verschlechterung	Interventionelle Therapie: Endoskopisch (SEMS, EUDT) und/oder radiologische Drainage (Ultraschall/ CT-gesteuert)
Typ IIIa	Insuffizienz jeder Größe, vitales Mageninterponat, Dünndarm, Kolon	Klinische Verschlechterung/ Präsepsis	Chirurgische Therapie: Operative Revision (alles außer Diskontinuitätsresektion)
Typ IIIb	Insuffizienz jeder Größe, vitales Mageninterponat, Dünndarm, Kolon Interponatnekrose	Präsepsis/ Sepsis	Chirurgische Therapie: Diskontinuitätsresektion

In den nachfolgenden Abbildungen sind die endoskopischen Befunde entsprechend der CAES-Klassifikation gezeigt [17].



Abbildung 3: CAES-Klassifikation Insuffizienztyp I, Markierung ★: Ösophagogastrostomie mit einer kleinen Insuffizienzstelle, Aufnahme freundlicherweise zur Verfügung gestellt durch die interdisziplinäre Endoskopie-Einheit, Universitätsklinikum Tübingen

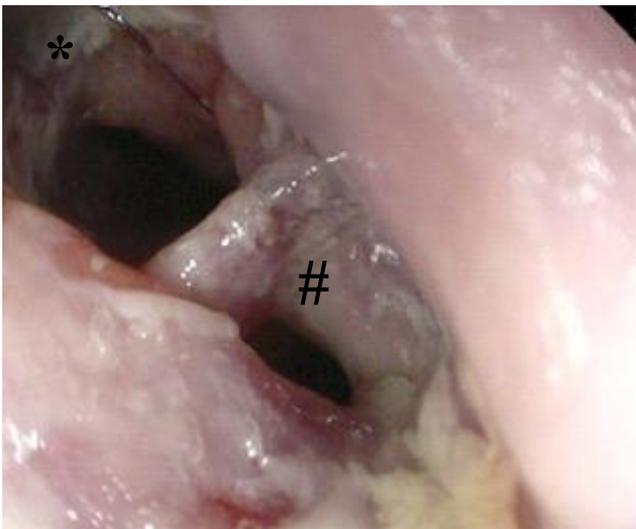


Abbildung 4: CAES-Klassifikation Insuffizienztyp II, Markierung #: Zugang in die mediastinale Insuffizienzhöhle, Markierung *: Zugang zum Magenschlauch-Interponat, Aufnahme freundlicherweise zur Verfügung gestellt durch die interdisziplinäre Endoskopie-Einheit, Universitätsklinikum Tübingen

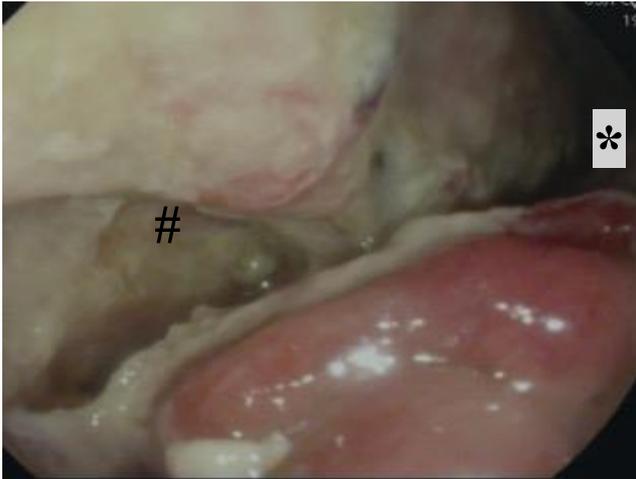


Abbildung 5: CAES-Klassifikation Insuffizienztyp IIIa, Markierung #: mediastinale Insuffizienzhöhle, Markierung *: Zugang in das Magenschlauch-Interponat. Aufnahme freundlicherweise zur Verfügung gestellt durch die interdisziplinäre Endoskopie-Einheit, Universitätsklinikum Tübingen

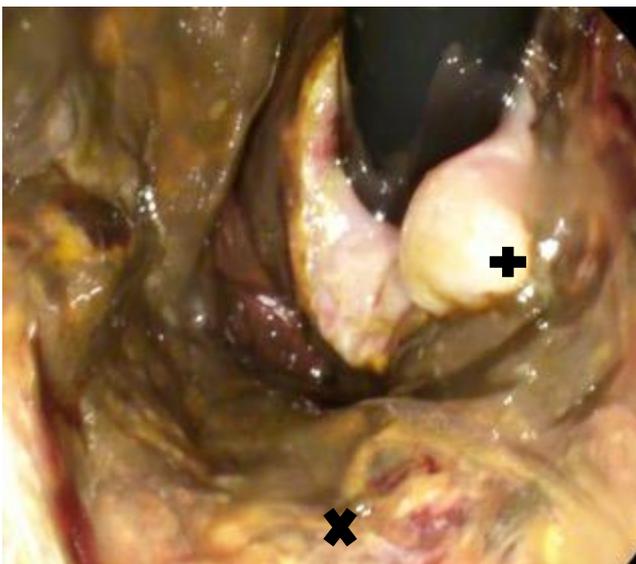


Abbildung 6: CAES-Klassifikation Insuffizienztyp IIIb, Markierung +: vitale Ösophagus, Markierung x: ischämischer Magen-Interponat, Aufnahme freundlicherweise zur Verfügung gestellt durch die interdisziplinäre Endoskopie-Einheit, Universitätsklinikum Tübingen

1.3.2 Anastomosen- oder Nahtinsuffizienzen nach Resektionen aufgrund benigner Indikationen

1.3.2.1 Nahtinsuffizienz nach Divertikel-Abtragung

Epiphrenische Divertikel kommen im unteren Drittel des Ösophagus vor und sind Pulsationsdivertikel vom erworbenen und falschen Typ. Die Prävalenz ist selten und beträgt ungefähr 0,015 % in der Allgemeinbevölkerung, basierend auf radiologischen Daten [20]. Die schwerwiegendste Komplikation nach Divertikel-Abtragung ist eine Nahtinsuffizienz. Laut einem Review von Hirano et al., der insgesamt 25 Publikationen untersuchte, fand sich bei 20 (15 %) von 133 Patienten nach minimal-invasiver Resektion von Ösophagus-Divertikeln eine Nahtinsuffizienz [21].

1.3.2.2 Klammernahtinsuffizienz nach laparoskopischer Gastric Sleeve

Klammernaht-Insuffizienzen als Komplikationen bariatrischer Eingriffe sind selten. Durch die zunehmende Anzahl dieser Eingriffe, treten sie aber in der Anzahl häufiger auf. Die laparoskopische Sleeve Gastrektomie (LSG) ist der häufigste, resezierende, bariatrische Eingriff weltweit. Umschriebene Insuffizienzen nach LSG entwickeln sich insbesondere im Bereich des Hiss'schen Winkels [22]. Die Klammernaht-Insuffizienz nach LSG kann zu einer Mediastinitis führen [22].

1.4 Therapieoptionen bei ITAI

Martin Kirschner forderte bereits 1926 bei abdominalen Sepsis eine schnelle und ausreichende Drainage zu gewährleisten um die weitere Kontamination durch Ableitung von Wundsekreten zu verhindern [23]. Ein weiterer wesentlicher

Aspekt in der Therapie von Leckagen im OGIT ist die Erhaltung der Intestinalpassage für die Sicherung der enteralen Ernährung während der Abheilungsphase [24, 25]. Als Therapieoptionen von Leckagen stehen die Resektionen der Anastomose, mit Neuanlage chirurgische oder radiologisch-interventionelle Drainagen, endoskopische Therapiemaßnahmen oder konservative Therapie mittels Antibiotikagabe je nach Klinik und Ausmaß der Insuffizienz zur Verfügung [14, 26, 27].

1.4.1 Konservatives Management

Unter konservativer Therapie einer AI versteht man die antibiotische, ggf. antimykotische Behandlung und den Verzicht der enteralen Ernährung bei klinisch stabilen Patienten [28]. Es gibt Empfehlungen, bei Patienten, die für die Dauer einer apparenten AI nüchtern gelassen werden, durch eine nasogastrale Ableitung den Druck im OGIT zu reduzieren [24, 29]. Bei gesicherter mediastinaler Sepsis muss eine operative oder interventionelle Drainage erfolgen.

1.4.2 Operative Therapie bei ITAI

Mögliche operative Maßnahmen bei einer ITAI sind eine Übernähung der Anastomose, im Sinne einer intestinalen Diskontinuitätsresektion eine Anastomosen-Revision mit Neuanlage oder die Auflösung der Anastomose mit Blindverschluss. Bei älteren gedeckten Insuffizienzen oder Abszessen kann auch nur eine Drainage dieser Verhalte ohne Versorgung der Insuffizienz durchgeführt werden. Dieses Vorgehen wird häufig als Kombinationsverfahren zu den endoskopischen Therapiemaßnahmen angewendet. Bei nachgewiesener Minderperfusion des Mageninterponats ist eine Resektion des Schlauchmagens notwendig.

Komplikationsbedingte Folgeeingriffe sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert [30, 31].

1.4.3 Endoskopische Therapie

1.4.3.1 Stent-Therapie

Gastrointestinale Stents sind semiflexible, gewebte Röhren aus der Memory-Legierung NITINOL mit einem angepassten Durchmesser entsprechend dem Zielorgan. Ösophageale Stents wurden erstmals zum Lumenerhalt bei malignen Stenosen ab 1989 eingesetzt [32, 33]. In der Therapie von Insuffizienzen und Leckagen ist die Stent-Therapie gut etabliert und wird als Routine in der interventionellen Endoskopie angewendet [34-36].

Für die Speiseröhre werden unbeschichtete, teil- oder vollbeschichtete selbstexpandierenden Metall- oder Plastikstents (SEMS/SEPS) eingesetzt [37]. Bei Leckagen werden immer gecoverte Stents verwendet, um den enteralen Kostaufbau bei gleichzeitiger Abdichtung der Leckage zu ermöglichen [18, 38, 39]. Die Stent-Therapie wird bevorzugt bei großen Leckagen oder bei nicht erfolgreich verschließbaren Wunden eingesetzt [38], sie kann zu einer erfolgreichen Abheilung der AI in 70–80 % führen [19]. Eine Kontrolle und ggf. Stent-Entfernung ist meist nach 3-4 Wochen möglich.

SEPS werden nur noch selten in der gastrointestinalen Endoskopie eingesetzt, da sie ein erhöhtes Dislokationsrisiko im Vergleich zu voll- oder teilgecoverten SEMS aufweisen und damit häufigere Re-Endoskopien notwendig sind.

1.4.3.2 Endoskopische Unterdruck-Therapie (EUDT)

Die endoskopische Unterdruck-Therapie (EUDT) ist eine aktive, innere Wunddrainage, die für den OGIT erstmals in der Publikation von Loske und Wedemeyer 2008 beschrieben wurde [3]. Zuvor wurde sie im unteren GIT bei rektalen AI und Leckagen angewendet [40]. Für die EUDT wird ein offenporiges, saugfähiges Material, welches das perforierte Ende einer Drainage umgibt, endoskopisch vor die Leckage oder in eine etablierte Insuffizienzhöhle positioniert. Der anschließend transnasal ausgeleitete Drainageschlauch wird mit einer Unterdruckquelle verbunden. Für den OGIT hat sich die Verwendung einer elektronischen Vakuumpumpe etabliert [41]. Der Unterdruck wird durch die Poren auf den Wundgrund weitergegeben und stimuliert die Bildung von

Granulationsgewebe, eine aktive Wundverkleinerung und durch den kontinuierlichen Abtransport von Sekreten und Belägen resultieren saubere Wundverhältnisse [42].

Für die Vakuumtherapie werden mehrere Synonyme verwendet. Vollständigkeitshalber werden diese zumeist Akronyme kurz erläutert, Vakuum-assistierte Verschlussbehandlung (V.A.C. = vacuum assisted closure), Unterdruck Wundtherapie (NPWT = negative pressure wound therapy), topische negative Druckbehandlung (TNP = topical negative pressure) und Vakuumversiegelung. Die genannten Therapieformen betreffen die oberflächliche Wundtherapie. Die endoskopische Unterdruck-Therapie (EU DT) wird ebenfalls endoskopische Unterdrucktherapie (EUT) oder im anglo-amerikanischen endoscopic negative pressure therapy (ENPT) und E-VAC (endoscopic vacuum therapy) genannt.

1.4.3.3 Clip-Applikationen

Ein direkter Verschluss einer Ösophagus-Leckage kann durch endoskopisches Clipping erfolgen [43]. Die Detektion der Leckage muss hierfür möglichst frühzeitig erfolgen, so dass keine umgebenden Entzündungsreaktionen mit Abszessbildung auftreten [19]. Diese Therapieform spielt für die postoperative ITAI eine untergeordnete Rolle [19]. Es existieren sogenannte Through-The-Scope-Clips (TTSC) und sogenannte Over-The-Scope-Clips (OTSC), die über Kappen am Distalen-Ende des Endoskops, freigesetzt werden können [44].

1.4.3.4 Injektionstherapie

Es gibt Erfahrungen zum Leckage-Verschluss durch die Injektionstherapie bzw. Fibrinkleberinjektion [37]. Diese Therapieoption ist nur bei sehr kleinen Insuffizienzen und guter Gewebepfusion indiziert [37, 45, 46]. Die Injektionstherapie zur Therapie der AI nach resezierenden Eingriffen am OGIT ist nicht Gegenstand dieser Arbeit.

1.4.4 Gegenüberstellung von Vor- und Nachteilen der Stent-Therapie und der EUDT

Für die Entwicklung eines neuartigen Kombinationsproduktes für die Behandlung von ösophagealen Leckagen sollen zunächst die Vor- und Nachteile der gängigen, Therapiemethoden aufgezeigt werden.

Tabelle 3: Vor- und Nachteile der Stent-Therapie und Endoskopische Unterdruck-Therapie

	Stent-basierte Therapie	Endoskopische Unterdruck-Therapie
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> • Im Rahmen der Erstdiagnose applizierbar • Technisch einfach • Schnelle Oralisierung • Unmittelbare Abdichtung der Perforation • Fistelverschluss ca. 85 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Im Rahmen der Erstdiagnose durchführbar • Technisch einfach • Abtransport von Sekreten bzw. Belägen • Stimulation des Granulationsgewebes • Verringerung des Wundödems • Direkte Applikation in die Körperhöhle • Endoluminale Drainage ausführbar • Keine weitere Drainage notwendig
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> • Stentmigration • Druckulzera • Fehlende Beurteilung der Insuffizienz bei eingesetztem Stent • Notwendig zusätzliche suffiziente Drainage der Höhle 	<ul style="list-style-type: none"> • Oralisierung nur begrenzt möglich • Häufiger Wechsel notwendig • Arrosionsgefahr der großen Gefäße

1.5 Neuartiges Kombinationsprodukt (CombiVac-Device) zur Therapie ösophagealer Leckagen

Das Hauptziel des neuen Behandlungsverfahrens ist eine Abdichtung und kontinuierliche Sekretableitung der Leckage im OGIT bei gleichzeitiger Option des oralen Kostaufbaus. Das Produkt kombiniert somit zwei endoskopische Therapiekonzepte.

1.6 Fragestellung und Zielsetzung

Folgende Fragestellungen sollten in der vorliegenden Dissertation bearbeitet werden:

1. Ist durch die endoskopische Unterdruck-Therapie eine effektive Therapie für Patienten mit ITAI zu erreichen?
2. Ist die Entwicklung eines neuartigen Kombinationsproduktes für das genannte Krankheitsbild sinnvoll und realisierbar?
3. Können folgende Aspekte durch das Kombinationsprodukt realisiert werden:
 - i. A: Applizierbarkeit des Systems
 - ii. B: Abdichtung der Leckage
 - iii. C: Funktionseinheit
4. Überwiegen die Vorteile für das Kombinationsproduktes, sodass eine standardisierte Anwendung produktfertig ist?

2 Material und Methode

2.1 Retrospektive Analyse von Patienten mit ITAI

Die Daten der retrospektiven Analysen von Patienten mit ITAI nach einer onkologischen Ösophagusresektion wurde für den Zeitraum Januar 2018 bis Juli 2021 anhand von folgenden ICD-10 Codes erfasst: K91.83; C15.4; C15.5; C15.8; C15.9 und C16.0. Über das EDV-Programm der Universitätsklinik Tübingen (SAP-ISH, SAP-Software) wurden die passenden Datensätze gesucht. Anschließend erfolgte eine Durchsicht aller gefundenen elektronischen Patientenakten. Es wurden nur die Daten der Patienten mit folgenden Einschlusskriterien für die Analyse verwendet:

- Alter > 18 Jahre
- Operativer Primär-Eingriff und Therapie an der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Tübingen
- Endoskopische Unterdruck-Therapie bei suspekter oder insuffizienter Anastomose nach onkologischer Ösophagusresektion mit Mageninterponat zur Passage Wiederherstellung

Die deskriptive, statistische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe von Microsoft® Excel (MS, Version 16.58 (22021501), Jahr 2022, Lizenz: Microsoft 365) durchgeführt.

Die Krankenakten der betreffenden Patienten wurde bezüglich folgender Daten untersucht: Alter, Grunderkrankung, Neoadjuvante Therapie, Art der Operation, endgültige Histologie, Tag der Erstdiagnose einer ITAI, Modus der Detektion einer ITAI, Einteilung der ITAI nach CAES-Klassifikation, ZACC-Score des endoskopischen Primär-Befundes, Therapie-Art, Re-Endoskopien, Therapie-Erfolg, Dauer der Therapie, Dauer des gesamten intensivstationären bzw. akutstationären Aufenthaltes. Der ZACC-Score steht für Zurich Anastomic Condition Classification.

Die ZACC (Zurich Anastomotic Condition Classification) ist ein neu entwickeltes endoskopisches Klassifizierungssystem, das 2021 durch Müller/Gutschow et al.

publiziert wurde [47]. Dieses Klassifizierungskonzept wurde entwickelt, um die Berichterstattung über postoperative Endoskopie zu standardisieren. Es ist ein neuartiges Klassifizierungssystem für die postoperative endoskopische Beurteilung von gastrointestinalen Anastomosen. Diese neue Klassifizierung wurde explizit entwickelt, um „besorgniserregende Charakteristika“ entsprechend ihrer klinischen Relevanz zu definieren und einzustufen und um endoskopische Eigenschaften, die auf eine fehlgeschlagene oder gestörte Anastomosen-Heilung hindeuten, objektiv zu erfassen [47]. Da die Endoskopie in vielen eine große Rolle bei der Beurteilung der Anastomosen-Heilung spielt, hat diese neue Klassifizierung das Potenzial, sich zu einem wichtigen klinischen Baustein zu entwickeln [47].

Tabelle 4: ZACC (Zurich Anastomic Condition Classification) Gradeinteilung mit endoskopischer Beurteilung

Grad-Einteilung	Endoskopische Beurteilung
Grad 0	Fibrin normal, kein sichtbares Nahtmaterial, keine Ischämie an der Anastomose
Grad I	Fibrin normal, freiliegendes Nahtmaterial, reizlose Anastomose, keine Ischämie der Anastomose
Grad II	Fibrin belegt, freiliegendes Nahtmaterial, Fibrin gelblich-bräunlich verfärbt, keine Ischämie an der Anastomose
Grad III	Ulzerös, freiliegendes Nahtmaterial, verdächtige Fibrinnaht, Ischämie, V.a. Dehiszenz
Grad IV	Vollständiger GI-Defekt an der Anastomose, definitive Dehiszenz
Grad X	Beurteilung nicht eindeutig (Stenosen, eingeschränkte Sicht, technische Probleme)

2.1.1 Ethikvotum

Die Durchführung einer retrospektiven Daten-Analyse bei Patienten mit ITAI nach onkologischen Ösophagus-Resektionen im Zeitraum Januar 2018 bis Juli 2021 wurde bei der Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen beantragt und unter dem Aktenzeichen 752/2019BO2 zur Durchführung freigegeben.

2.2 CombiVac-Device

Der Kombinationsprodukt wurde für die Leckage-Therapie der Speiseröhre entwickelt, im Weiteren CombiVac-Device genannt. Dieses Kombinationsprodukt besteht aus einem vollgecoverten SEPS, der mit einer offenporigen Schwammschicht umkleidet ist, einer offenporigen Folie zum Schutz vor übermäßigem Einwachsen des Granulationsgewebes überzogen und einer Drainage, die nasal ausgeleitet wird.

Das CombiVac-Device besteht aus vier Komponenten: ein selbstexpandierender, vollgecoverter Plastikstent mit einer Ummantelung mit einem 2 mm breitem, offenporigem PU-Schaum, der mittels Drainage (5 Ch) auf Sog genommen werden kann, und einer abschließenden offenporigen Silikon-Folienuflege. Die Verwendung der dünnen 5 Ch Sonde für den Aufbau des Unterdrucks ist auch Material-technisch bedingt. Eine Sonde mit größerem Lumen, könnte nicht über das beschriebene Applikationssystem platziert werden. Ob das kleinere Lumen eine negative Auswirkung auf die Sogleistung hat, muss weiter untersucht werden.

2.2.1 Selbst-expandierender-Plastikstent (SEPS)

Es wurde der preiswerte und leicht verformbare selbstexpandierende Plastikstent, Polyflex™ (Boston Scientific, Natick, MA, USA) verwendet. Dies ist ein selbst-expandierender-Plastikstent, der aus einem in Silikon eingekapselten Polyestergewebe besteht. Wie in der Abbildung 7 dargestellt, weist der Plastikstent schwarze und blaue, röntgendichte Markierungen an beiden Enden und in der Mitte auf. Der Polyflex™ Oesophagus-Stent ist in unterschiedlichen Längen (90/120/150 mm) und Durchmessern (16/18/21 mm) erhältlich. Für unsere Experimente wurde ein Plastikstent mit einer Länge von 90 mm und mit einem Durchmesser von 16/20 mm verwendet. Am proximalen Ende des Stents ist der Durchmesser etwas ausgeweiteter (20/23/25 mm) als am distalen, um das Verrutschen des Stents zu unterbinden. Der Polyflex™-Stent wurde während der Entstehung dieser Dissertationsschrift aus dem Vertrieb genommen und wird aktuell nicht mehr zum Verkauf angeboten.

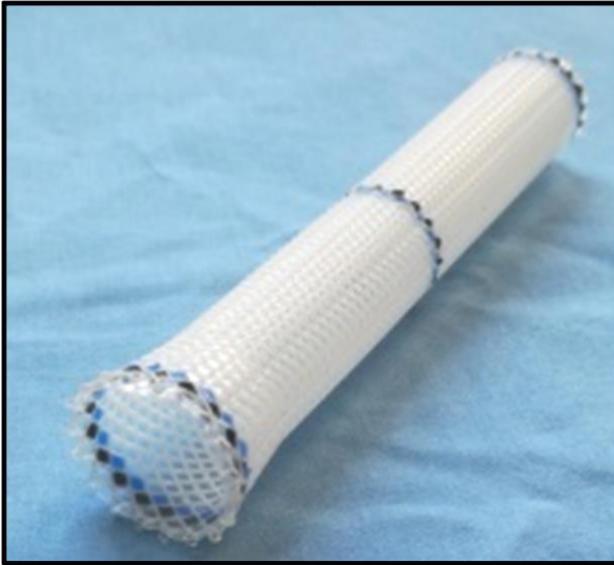


Abbildung 7: Polyflex-Stent (Boston Scientific, Natick, MA, USA), eigene Aufnahme

2.2.2 Schwammsystem (Polyurethanschwamm (PUS))

Als offenporiges Material wird für die EUDT ein medizinischer Polyurethanschwamm (PUS) mit einer Porengröße von 400-600 μm verwendet (V.A.C.[®] GranuFoam[™], Acelity and KCI Healthcare Professionals, San Antonio, Tx, USA). Der PUS wird auf eine Dicke von 2 mm zurechtgeschnitten.

Der PUS wird nach Zuschnitt auf den mittleren Bereich des SEPS aufgelegt. Als porentragende Drainage für die Applikation des Unterdrucks wurde eine 60 cm lange druckstabile Kinder-Magensonde (5 Ch) verwendet (Nutricia flocare[®] pursoft tube, Nutritional Medical Devices BV, Schiphol Boulevard 261, 1181 BH Schiphol Airport, The Netherlands). Diese Sonde wurde unter die Schwammschicht auf dem SEPS platziert und mit einer Naht fixiert.



Abbildung 8: Polyurethanschwamm V.A.C.® GranuFoam™ (Acelity and KCI Healthcare Professionals, San Antonio, Tx, USA), eigene Aufnahme

2.2.3 Mepitel®One Polyurtehan-Folie

Die Mepitel®One Folie (Mölnlycke Health Care, Göteborg, Sweden) liegt von außen über der Schwamm- und Stentschicht an. Die zurechtschneidbare Polyurethan-Folie mit einseitiger Silikon-Beschichtung besitzt eine Dicke von 1 mm und weist kegelförmige Poren auf. Eine Kombination mit Unterdruck-Wundtherapie (NPWT) ist laut Hersteller im Rahmen der offenen Wundbehandlung möglich.

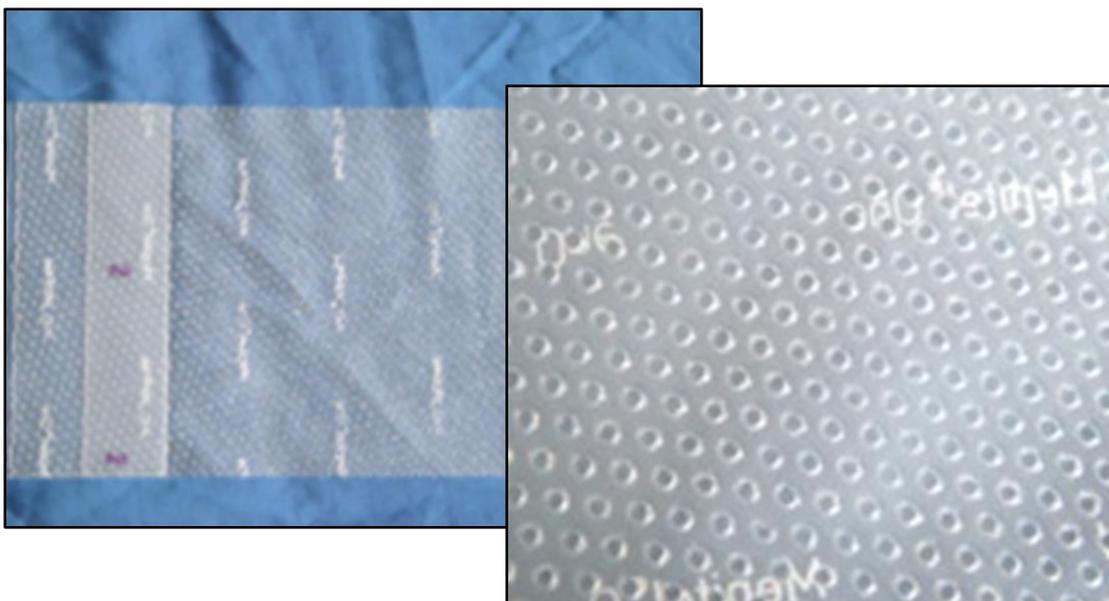


Abbildung 9: Mepitel®One Folie (Mölnlycke Health Care, Göteborg, Sweden/ Übersicht (links), Nahaufnahme (rechts), eigene Aufnahme

2.2.4 Drainage

Als Saugdrainagen kommen die dünnvolumigen 5 Ch Drainagen der Firma Nutricia Flocare® PURSOFT Sonde (Nutricia flocare® pursoft tube, Nutritional Medical Devices BV, Schiphol Boulevard 261, 1181 BH Schiphol Airport, The Netherlands) zum Einsatz. Siehe Abbildung 10.



Abbildung 10: Drainageschlauch Nutricia flocare® pursoft tube (Nutritional Medical Devices BV, Schiphol Boulevard 261, 1181 BH Schiphol Airport, The Netherlands), eigene Aufnahme

In der Abbildung 11 ist das finale Kombinationsprodukt mit fixiertem Drainageschlauch dargestellt.

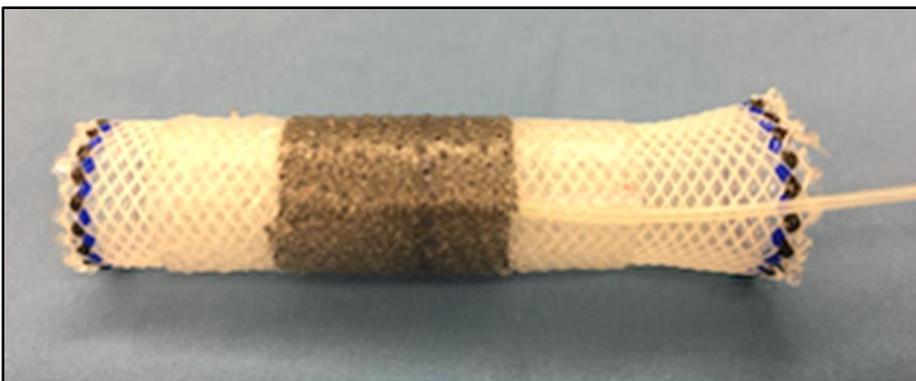


Abbildung 11: Ösophagus CombiVac-Device mit angeschlossenen Drainageschlauch, eigene Aufnahme

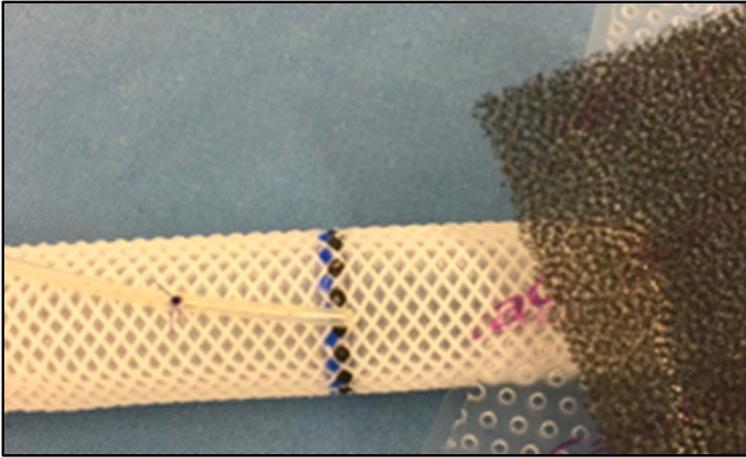


Abbildung 12: Annahrt der Drainage am SEPS, eigene Aufnahme

2.2.5 Applikationssystem

Als Applikationssystem wird das Material für die Platzierung des SEPS verwendet, das von der Firma Boston entsprechend mitgeliefert wird. Es besteht aus folgenden Komponenten: Stent-Loader, Applikationstubus, Stopper, Soft-Positioner und Führungsschlauch mit einem Dilatator.

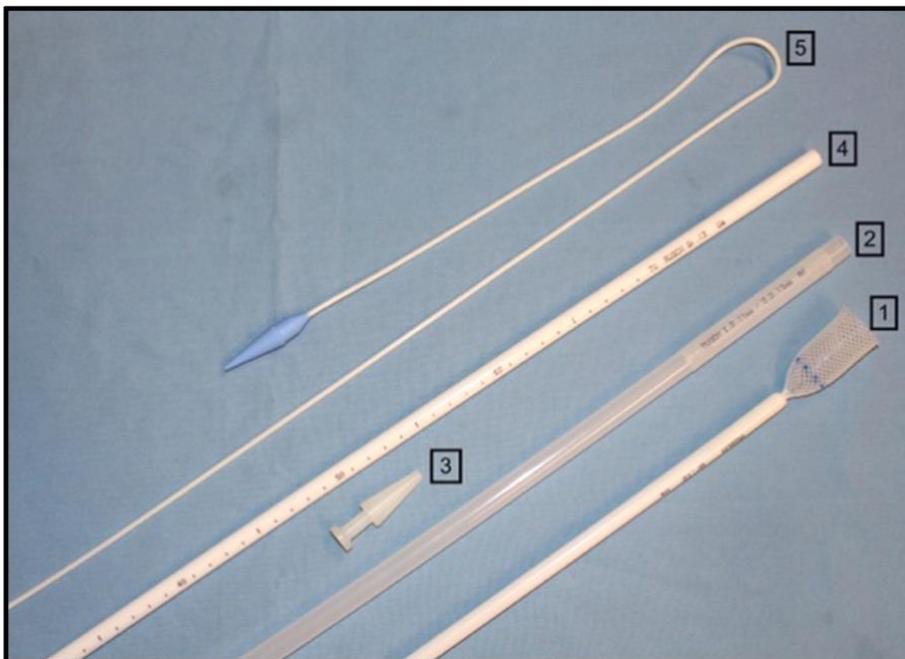


Abbildung 13: Zubehör vom Applikationssystem, (1) Stent-Loader, (2) Applikationstubus, (3) Stopper, (4) Soft-Positioner, (5) Führungsschlauch, eigene Aufnahme

2.2.5.1 Stent-Loader

Der Stent-Loader besitzt an einem Ende einen fixierten Netzkorb mit einer blauen Markierung, worin das CombiVac-Device bis zur Kennzeichnung platziert wird. Siehe Abbildung 14-16.

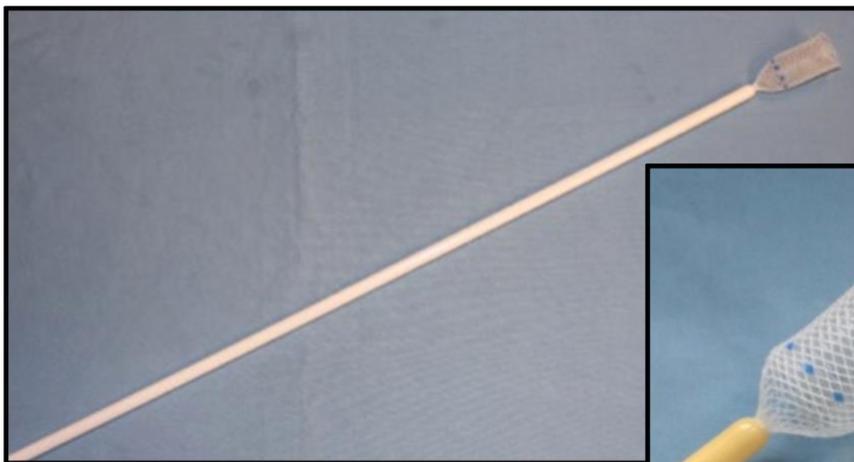


Abbildung 14: Stent-Loader, eigene Aufnahme

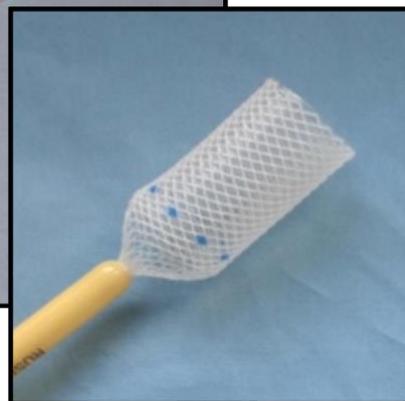


Abbildung 15: Körbchen des Stent-Loaders, eigene Aufnahme

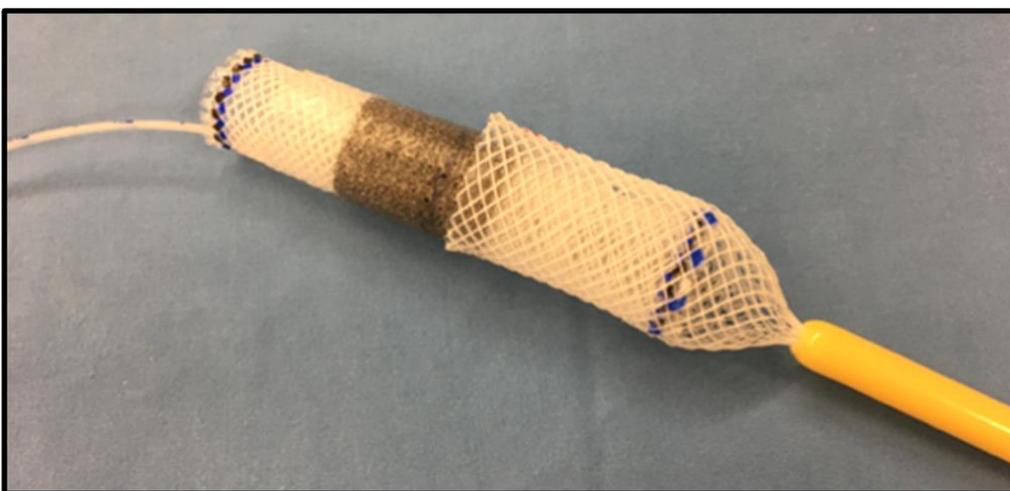


Abbildung 16: Stent-Loader mit Stentsystem, eigene Aufnahme

2.2.5.2 Applikations-Tubus

Der Stent-Loader samt des CombiVac-Device wird in einen 70 cm langen, gering flexiblen Applikations-Tubus eingeschoben. Während des Einzugs des Stents in das Applikationsrohr muss der Korb mit dem Stent in die Länge gezogen werden,

um zugleich eine Verengung des Stents zu erzielen. Der Stent wird bis zu seiner schwarzen Markierung in den Loader hineingeschoben. Beim Einführvorgang sollte auf ein gleichmäßiges Kollabieren des Stents während des Einzugs geachtet werden, da sonst der Führungsschlauch durch den eingeschobenen Stent nicht durchgezogen werden kann.

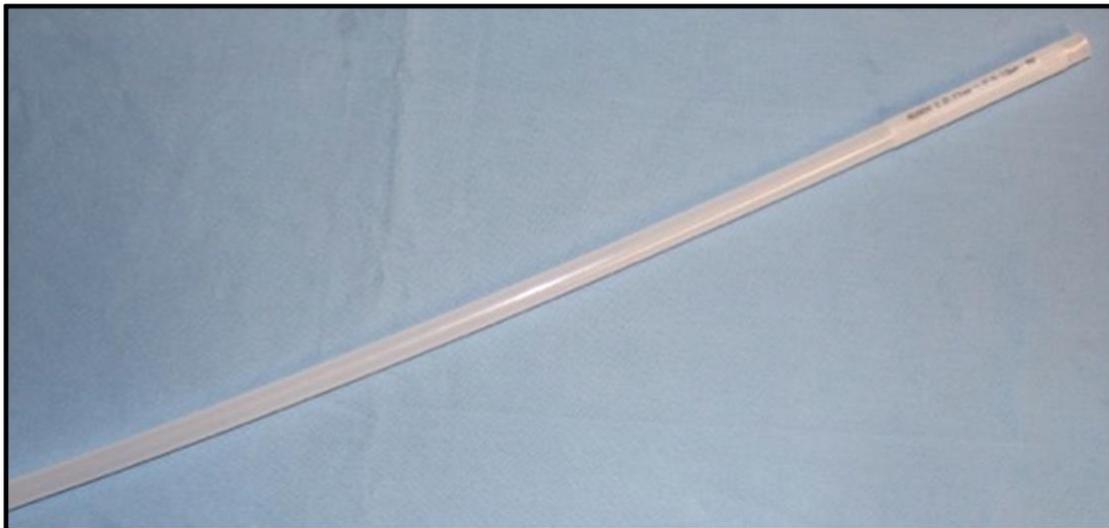


Abbildung 17: Applikationsrohr, eigene Aufnahme

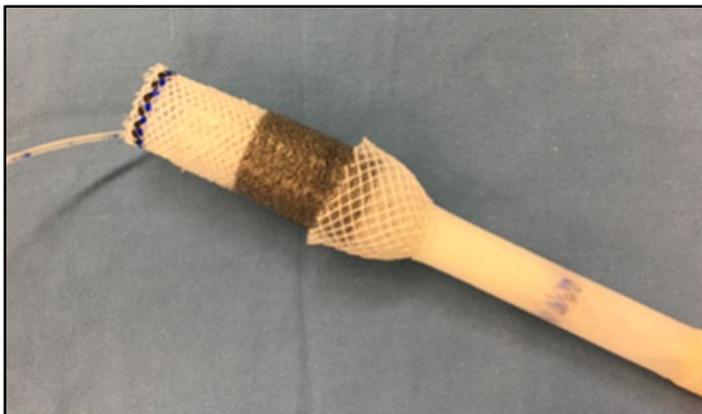


Abbildung 18: teilweise eingezogener Stent ins Applikationsrohr, eigene Aufnahme

2.2.5.3 Stopper

Nach dem der Stent erfolgreich in den Applikationsrohr eingeführt wurde, kann der Stent-Loader vollständig entfernt werden und das Stent-System mit einem Stopper Abbildung 20, temporär fixiert werden, um ein Verrutschen des Stents zu verhindern.



Abbildung 19: fixierter Stentsystem mit dem Stopper, eigene Aufnahme



Abbildung 20: Stopper, eigene Aufnahme

2.2.5.4 Soft-Positioner

Der Soft-Positioner Abbildung 21, wird bis zum eingelegten Stent im Applikationssystem eingeführt. Er dient der Freigabe des Stents im Ösophagus.

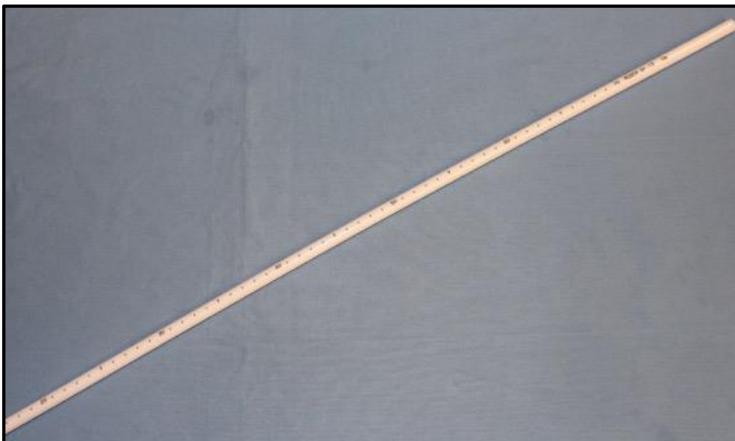


Abbildung 21: Soft-Positioner, eigene Aufnahme

2.2.5.5 Führungsschlauch mit Dilatator

Um eine atraumatische Einführung des Applikationssystems in den Ösophagus durchführen zu können, benötigt man einen Führungsschlauch mit einem Dilatator Abbildung 22. Das Ende des Führungsschlauches wird in das

Applikationssystem, dem eingelegten Stent sowie durch den Innenkanal des Soft-Positioner geschoben, bis der Dilatator das Ende des Schlauches verschließt.

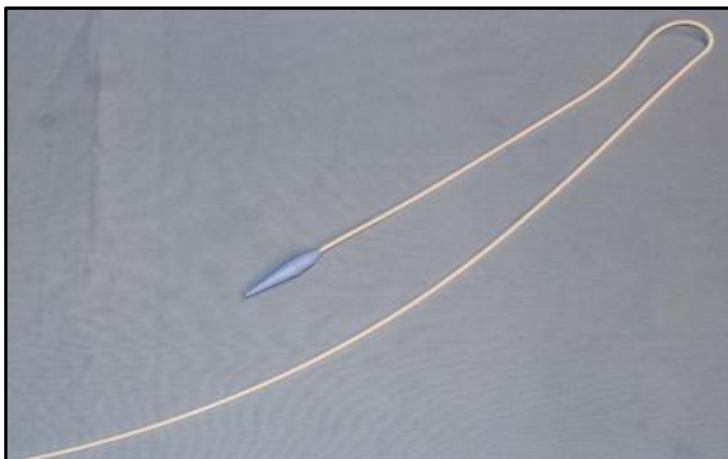


Abbildung 22: Führungsschlauch mit Dilatator, eigene Aufnahme

In der Abbildung 23 ist der fully-covered selbstexpandierende Plastikstent mit äußerer Schwamm- und Foliendrainagen-Beschichtung zur Applikation bereit.



Abbildung 23: vorbereitetes Stentsystem zur Freigabe, eigene Aufnahme

2.2.6 Vakuumquelle

Die verwendete Vakuumquelle ist eine elektrische Unterdruckpumpe mit automatischer Nachregulation. Wir verwenden für die Experimente die V.A.C.™-Ultra® (Acelity and KCI Healthcare Professionals, San Antonio, Tx, USA), welche im klinischen Einsatz verwendet werden. Der transnasal ausgeleitete Drainageschlauch wird mittels Adapter (Acelity and KCI Healthcare Professionals, San Antonio, Tx, USA) mit der Sonde des Kanisters verbunden.

Über die V.A.C.[™]-Ultra® wird ein kontinuierlicher Unterdruck von 125 mmHg aufgebaut.



Abbildung 24: Vakuumpumpe V.A.C.[™]-Ultra® (Acelity and KCI Healthcare Professionals, San Antonio, Tx, USA), eigene Aufnahme

2.2.7 Experimentelle Druckmessungen am avitalen Modell

Für die Ex-vivo Druckmessungen wurden frische Schweinespeiseröhren verwendet, die an einer speziell angefertigten Aufhängung freischwebend angebracht wurden. Die Speiseröhre wurde distal blind verschlossen. Eine Ösophagus-Perforation von 10x5 mm wurde im distalen Stentareals des hängenden Ösophagus präpariert. Abbildung 25 zeigt die unterschiedliche Platzierung der Drucksensoren. Diese wurden endoluminal an den Oberrand und paraösophageal an Leckagestelle gelegt. Im Letzteren Bereich wurde die Speiseröhre mit einer PVC-Folie umwickelt, um eine artifizielle, paraösophageale Höhle zu kreieren.

Das CombiVac-Device wurde in den präparierten Ösophagus eingeführt und freigesetzt. Das obere Ende der Speiseröhre wurde verschlossen. Über einen Sensor in der artifiziellen, paraösophagealen Höhle wurden die resultierenden Druckveränderungen nach Anlage eines Unterdrucks von 125 mmHg über die elektronische Pumpe gemessen.

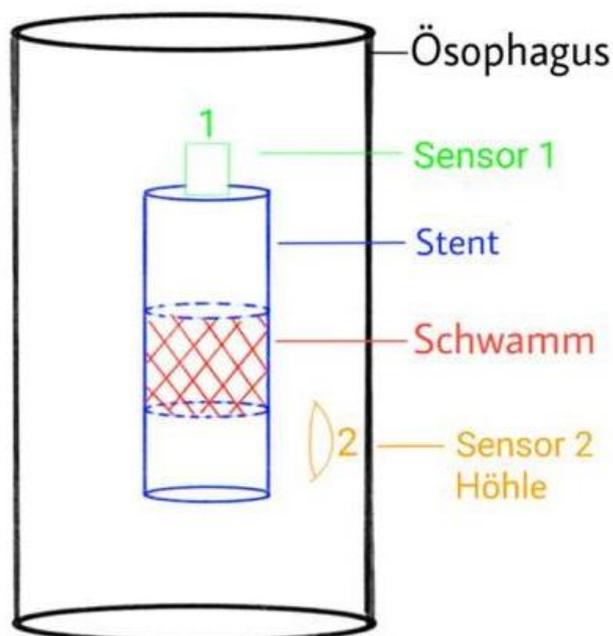


Abbildung 25: Schematische Darstellung des Messaufbaus: Platzierung von Sensor 1 endoluminal (grün) und Sensor 2 (gelb) paraösophageal in einer künstlichen Höhle

2.2.7.1 Materialliste für die Druckmessung am avitalen Modell

Tabelle 5: Materialliste für die Druckmessung

Materialliste	Bemerkung
Ösophagus	Schwein
Aufhängung	
Aufhängefaden	Mersilene™ 1 Polyester, Ethicon® LLC, Norderstedt, Germany
Drucksonden	TE-Connectivity MS5837-02BA
Elektrische Unterdruckquelle	V.A.C.™-Ultra® (Acelyty and KCI Healthcare Professionals, San Antonio, Tx, USA)
Platzierungs-Seeds	
Aufnehmer und Datenverarbeitungssystem	
CombiVAC	wie oben beschrieben

2.2.7.2 Sensoren für die Unterdruckmessung

Die Unterdruckmessungen am avitalen Modell wurden mit den Sensoren TE-Connectivity MS5837-02BA durchgeführt. Diese Sensoren zeichnen sich durch einen Druckbereich von absoluten 300 mbar bis 1200 mbar aus und sind

wasserdicht. Zwei dieser Sensoren wurden über einen TCA9548A I2C-Multiplexer mit einem Arduino-Nano-Mikrocontroller verbunden. Die Daten wurden über eine serielle Verbindung an einen PC mit Telemetry Viewer (<http://www.farrellf.com/TelemetryViewer/>) übertragen, um die eingehenden Daten anzuzeigen und zu speichern. Der verwendete Quellcode ist auf github verfügbar.

2.2.7.3 Ethik für die Druckmessung am avitalen Modell

Da für die Druckmessung im avitalen Modell Schlachtabfall verwendet wurde und nicht an lebenden Tieren getestet wurde oder mit Medikamenten umgegangen wurde, war keine Anmeldung dieser Untersuchung bei der Ethikkommission notwendig.

3 Ergebnisse

3.1 Retrospektive Datenanalyse

In der monozentrischen, retrospektiven Datenanalyse wurden über den Beobachtungszeitraum von Januar 2018 bis Juli 2021 insgesamt 29 Patienten mit Verdacht bzw. nachgewiesener ITAI nach onkologischer Ösophagusresektion und Magenhochzug bzw. nach onkologischer Gastrektomie eingeschlossen. In der Tabelle 6 sind die OP-Techniken und in Tabelle 7 die zugrundeliegenden Malignom-Entitäten aufgeführt.

Es wurden 23 Patienten minimal-invasiv operiert, vier Patienten erhielten einen 2-Höhlen-Eingriff mit Laparotomie und Thorakotomie und zwei Patienten wurden kombiniert laparoskopisch-thorakotomisch reseziert.

Es wurden die Krankenakten von drei Frauen und 26 Männer analysiert, das entspricht einer Geschlechterverteilung von 1:8,67. Das Alter betrug im Mittel 65,45 Jahre, der jüngste Patient war 41 Jahre und der älteste Patient 81 Jahre zum Zeitpunkt des primären operativen Eingriffs. Eine neoadjuvante Therapie wurde bei 24 der analysierten Patienten durchgeführt.

Insgesamt verstarben drei der 29 untersuchten Patienten (10,3 %) während des komplikativen, postoperativen Verlaufs. Hiervon hatten zwei Patienten eine nachgewiesene ITAI und ein Patient wies eine sogenannte kritische Anastomose auf.

Tabelle 6: Operationstechniken (01/18 – 07/21)

OP-Technik	Anzahl
Abdomino-rechtsthorakale partielle En-Bloc Ösophagektomie, konventionell	3
Abdomino-rechtsthorakale partielle En-Bloc Ösophagektomie, thorakoskopisch	20
Transhiatal erweiterte Gastrektomie, konventionell	1
Transhiatal erweiterte Gastrektomie, laparoskopisch	3
Kombiniert (laparoskopisch mit laparatomisch)	2

Tabelle 7: Malignom-Entitäten der Patienten (01/18 – 07/21)

Malignom-Entität	Anzahl
Adeno-Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (intestinaler Typ)	12
Adeno-Karzinom des distalen Ösophagus	5
Adeno-Karzinom, Siegelringzell-Karzinom	2
Adeno-Karzinom, Kardia-Karzinom	1
Distales Plattenepithel-Karzinom	8
Sarkomatoides-Karzinom	1

3.1.1 Stationäre und Intensivstationäre Behandlungsdauer

Die gesamt-stationäre Behandlungsdauer der analysierten Patienten mit ITAI nach Ösophagektomie bzw. Gastrektomie betrug im Mittel 47,48 Tage (Min. 21, Max. 95 Tage). Postoperativ wurden alle Patienten zur Überwachung auf die Intensivstation aufgenommen. Abhängig des klinischen Verlaufs wurde der Aufenthalt auf der Intensivstation verlängert. Die intensivstationäre Behandlungszeit der Patienten dauerte im Mittel 22,72 Tage (Min. 2, Max. 93 Tage).

3.1.2 Klinische Manifestation bei ITAI

Patienten, die postoperativ eine Anastomosen-Insuffizienz bzw. eine kritische Anastomose entwickelten, fielen initial mit folgenden klinischen Symptomen auf: Sekretionsauffälligkeiten in der Thoraxdrainage, steigende laborchemische Entzündungswerte, respiratorische Partial- oder Globalinsuffizienz, steigende Körpertemperatur, Pleuraempyem, Pleuraerguss und Pneumonie auf. In der Tabelle 8 sind die klinischen Symptome bei Erstdiagnose der ITAI aufgelistet. Diese Symptome traten im Mittel am zehnten postoperativen Tag (10,68, Min. 0, Max. 39 pop. Tag) auf. Entsprechend der seit 2019 etablierten SOP für Patienten mit V.a. ITAI erfolgte dann umgehend eine diagnostische Endoskopie und anschließend eine Schnittbildgebung mittels CT.

Tabelle 8: Symptome bei Erstdiagnose bei ITAI

Symptome bei V.a. ITAI	Anzahl der Patienten
Auffällige Sekretion in der Thoraxdrainage	1
Ansteigende Infektparameter	16
Respiratorische Insuffizienz	18
Fieber	4
Pleuraempyem	3
Pleuraerguss	4
Pneumonie	3

3.1.3 Anastomosen-Insuffizienz und kritische Anastomose

Bei 19 von 29 Patienten konnte eine eindeutige Insuffizienz nachgewiesen werden. Bei den verbliebenen zehn Patienten wurde die Anastomose als kritisch beschrieben. Von den zehn Patienten mit kritisch eingestufte Anastomose haben sechs Patienten im weiteren Verlauf eine eindeutige Anastomosen-Insuffizienz entwickelt. Bei vier Patienten mit kritischer Anastomose wurde keine ITAI diagnostiziert, diese Patienten wurden primär ebenfalls mit einer prophylaktischen Therapie mittels EUDT behandelt.

3.1.4 CAES-Klassifikation

Aus der Tabelle 9 ist die Verteilung der CAES-Patienten zu entnehmen. Patienten mit kritischer Anastomose sind in die CAES-Klassifikation nicht miteingeschlossen, da CAES-Klassifikation Insuffizienz voraussetzt.

Tabelle 9: Verteilung der Patienten nach CAES-Klassifikation

Typ nach CAES	Anzahl	Geschlecht	Alter
I	0	---	---
II	16	1x weiblich, 15x männlich	zwischen 50 - 79
IIIa	2	männlich	58, 70
IIIb	1	männlich	66

3.1.5 Labordiagnostik bei Patienten mit ITAI

Bei den analysierten Patienten mit nachgewiesener ITAI wurden die Laborparameter Leukozyten/ μl und der Spiegel des C-reaktives Proteins in mg/dl erhoben. Der CRP-Spiegel wurde insbesondere auf der Intensivstation nicht standardisiert bestimmt. Die erhobenen Laborwerte im Mittel und die Anzahl der entsprechenden Bestimmungen sind in der unten aufgeführte Tabelle 10 dargestellt. Eine deutliche Abnahme der Entzündungs-spezifischen Parameter kann im Vergleich Tag 1 (Tag der Diagnose) und Tag 7 aufgefunden werden.

Tabelle 10: Patientenbezogene mittlere Laborwerte (Leukozyten in μl , CRP in mg/dl) am Tag der Erstdiagnose der ITAI, am 3. und am 7. Tag

	Tag 1	n Patient	Tag 3	n Patient	Tag 7	n Patient
Leukozyten/ μl	12165,52	29	11717,86	28	11928,17	29
CRP mg/dl	17,46	15	19,32	11	9,53	13

3.1.6 Endoskopische Unterdruck-Therapie

Die Erstdiagnose der Anastomosen-Insuffizienz trat im Mittel am zehnten postoperativen Tag (10,68, Min. 0, Max. 39 pop. Tag) auf. Die klinischen Daten betreffend Erstdiagnose der ITAI und Therapie-Einleitung sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Die Diagnose konnte bei 26 Patienten durch die Endoskopie und bei 3 Patienten durch computertomographische Diagnostik gestellt werden. Bei den Endoskopien (Min. 0, Max. 10) zum Wechsel bzw. zur Lagekontrolle und ggf. - Korrektur notwendig. Alle analysierten Patienten wurden mittels EUDT behandelt. Die komplette endoskopische Therapiedauer betrug im Mittel 23,89 Tage (4-79).

Tabelle 11: Übersicht der endoskopische Unterdruck-Therapie, Erstdiagnose AI, Therapiedauer

Endoskopie	Mittelwert in Tag
Erstendoskopie nach x.-post-OP-Tag	7,01
Erstdiagnose der AI nach x.-post-OP-Tag	10,68
Dauer der endoskopische Unterdruck-Therapie	23,89

3.1.7 Therapierfolg des Endoskopische Unterdruck-Therapie

Eine vollständige Heilung der ITAI konnte bei 25 Patienten erreicht werden. Dies entspricht einer Erfolgsrate von 86,21 %. Von den Patienten mit persistierender Insuffizienz wurde einer mittels Auflösung der Anastomose und Blindverschluss behandelt und zwei Patienten verstarben im postoperativen Intervall.

3.1.8 Komplikation der Endoskopische Unterdruck-Therapie

In der Tabelle 12 sind die peri-prozeduralen Komplikationen bei Patienten mit nachgewiesener ITAI oder kritischer Anastomose aufgeführt. Major-Komplikationen wie Blutung, Aspiration, Perforation oder Abriss des offenporigen Elements wurden nicht beschrieben.

Tabelle 12: Übersicht der Komplikationen während der endoskopischen Unterdruck-Therapie

Art der Komplikation	Häufigkeit (n)	%
Dislokation OFD	2	6,9
Dislokation SEMS	1	3,4
Pumpe alarmiert	1	3,4
Keine Komplikation	25	86,2

3.1.9 ZACC-Klassifizierungssystem

Die postoperative endoskopische Beurteilung von gastrointestinalen Anastomosen wurde nachträglich anhand der ZACC-Klassifikation durchgeführt. In der primären Endoskopie bei V.a. ITAI wurde bei 18 Patienten eine eindeutige Insuffizienz diagnostiziert (ZACC-Score Grad IV). Hochsuspekt für eine vorliegende Insuffizienz wurden die endoskopischen Befunde von 5 Patienten beurteilt (ZACC-Score III) und Auffälligkeiten an der Anastomose mit möglicher Insuffizienz wurden bei weiteren fünf Patienten beschrieben (ZACC-Score I-II). An der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Tübingen wird keine standardisierte endoskopische Untersuchung bei asymptomatischen Patienten mit intrathorakalen Anastomosen durchgeführt, somit wurden keine Befunde entsprechend den ZACC-Scores 0 oder X erhoben.

Tabelle 13: ZACC-Score (Zurich Anatomic Condition Classification) der untersuchten Patienten

	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Grad X
a: ≤ 25 % des Umfangs	-	-	1	1	12	-
b: > 25 % - 50 % des Umfangs	-	1	2	1	4	-
c: > 50 % des Umfangs	-	-	1	4	2	-

3.1.10 Folge-Operation bei Patienten mit ITAI

Es wurden bei den analysierten 29 Patienten mit nachgewiesener oder vermuteter ITAI bei 15 Patienten insgesamt 12 Folge-Operationen durchgeführt. Die Häufigkeit der Folge-Eingriffe entsprechend deren Häufigkeit sind in Tabelle 14 dargestellt. Die Tabelle 15 zeigt die Übersicht der durchgeführten Folge-Operationen mit der Anzahl der Eingriffe.

Tabelle 14: Anzahl der Patienten mit Anzahl der Folge-Operationen

Anzahl der Patienten	Anzahl der Folge-Operation
6	1
6	2
2	3
1	6
14	0

Tabelle 15: Anzahl und Art der Folge-Operationen

Art der Folge-Operation	Anzahl
Explorative Re-Laparotomie	2
Explorative Re-Laparoskopie	5
Diagnostische Laparoskopie	2
Re-Thorakotomie	9
Video-assistierte Thorakoskopie (VATS)	6
Chirurgische Tracheotomie	4
Übernähung rechter Hauptbronchus wegen ösophago-bronchialer Fistel	1
Portexplantation	2

3.1.11 Mortalität der Patienten mit ITAI

Von den 29 analysierten Patienten mit ITAI verstarben drei (10,3 %) im postoperativen Intervall von 73 Tagen im Mittel (Min. 49, Max. 102 Tagen) noch während des stationären Aufenthaltes nach der resezierenden Operation. Alle Patienten waren männlich, im Mittel 64,6 Jahre alt und wurden mehrfach Folgeoperiert.

Tabelle 16: Analyse der drei verstorbenen Patienten

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Alter	59	65	70
Neoadjuvanz	Ja	Nein	Ja
Pop. Tag der ED der ITAI	- (Kritische AI)	9	8
Anzahl Re-OP	3	6	2
ZACC bei ED	- (da Kritische AI)	IVc	IVc

3.2 Ablauf der endoskopisch kontrollierten Applikation des CombiVac-Device im Plastikmodell

Zunächst erfolgt bei V.a. eine ITAI eine diagnostische Endoskopie. Nachdem somit das Ausmaß und die Lokalisation der Leckage ermittelt wurde, wird ein adäquater SEPS mit zurechtgeschnittenem PVU-Schwamm und der unmittelbar anliegenden Mepitel®One Folie vorbereitet. Unter adäquat versteht man, dass die Länge des Schwammstücks so gewählt werden muss, dass es die Leckagestelle komplett abdeckt und der Stent 1-2 cm auf jeder Seite hinausragt. Der SEPS sollte auf Grund der Dislokationsgefahr durch das Material nicht zu weit überlappen. Das CombiVac-Device wird in das Applikationssystem eingelegt. Die Vorbereitung des Applikationssystem wird entsprechend der Beschreibung im Material- und Methodenteil, Punkt 2.2.5 durchgeführt.

Am Modell wird das Endoskop von oral über die Leckagestelle hinaus intubiert und über den Arbeitskanal des Endoskops ein Führungsdraht eingeführt, der mit dem distalen Ende im Duodenum platziert wird. Nach Entfernung des Endoskops wird das CombiVac-Device im Applikationssystem mit Hilfe des Führungsdrahtes bis zur Wundhöhle vorgeschoben. Das Positionieren des Applikationssystem geschieht endoskopisch kontrolliert am besten mit einem Feinkaliber-Gerät, dessen Außendurchmesser ca. 7 mm beträgt. Nach dem das CombiVac-Device über den Soft-Positioner aus dem Applikator an seine richtige Stelle freigegeben wurde, sollte auf die Entfaltung der ursprünglichen Form des Stents gewartet werden. Dies dauert ungefähr eine Minute. Anschließend wird die Lage des CombiVac-Device endoskopisch überprüft und bei Bedarf optimiert. Nun kann das leere Applikationssystem entfernt werden.

Am proximalen und distalen Ende des Stent-Schwammkonstrukts wurde der Drainageschlauch fixiert, der transnasal ausgeleitet wird. Das transnasal ausgeleitete Drainageende wird mit der Vakuumquelle konnektiert, um einen kontinuierlichen Abtransport von Wundsekreten und Belägen im Applikationsbereich zu gewährleisten.

3.3 Ergebnisse über die Abgabe und Platzierung des CombiVac-Device am Modell

Es wurden insgesamt 5 Applikationsversuche des CombiVac-Device am Modell durchgeführt. In der Tabelle 17 ist eine Übersicht der einzelnen Versuchsergebnisse hinsichtlich der Vorbereitung des CombiVac-Device im Applikationssystem, die Positionierung des CombiVac-Device in den Ösophagus, die Freisetzung des CombiVac-Device aus dem Applikationsrohr ins Lumen am Ort der Leckage, die Entfaltung des CombiVac-Device nach der Abgabe und die transnasale Ausleitung der Drainage.

Diese Beobachtungsschritte (A-E) wurden in drei Stufen, (gut/ eingeschränkt/ schwierig) während des Applikationsversuches, beurteilt.

Evaluation der Beobachtungsschritte A-E:

Schritt A:

Die Vorbereitung des CombiVac-Device ins Applikationsrohr, gelang in allen fünf Versuchen einfach. Unter Vorbereitung versteht man die Ummantelung des SEPS, die Annahrt des Drainageschlauches, sowie den Einzug dessen ins Applikationsrohr.

Schritt B:

Zur Kontrolle der Eindringungstiefe des Applikationsrohrs in den Ösophagus, wurde dieser in 10 cm Schritten eingekerbt. Die Positionierung des Applikationsrohrs an den Ort der Leckage war im ersten Versuch schwierig durchzuführen. Im 2., 4. und 5. Versuch erfolgte die Positionierung des Applikationsrohr einfach. Im 3. Versuch war die Positionierung eingeschränkt/mittel, da wir die Skalierung des Applikationsrohrs nicht im Blick halten konnten.

Schritt C:

Die intraluminale Applizierbarkeit des CombiVac-Device aus dem Applikationsrohr erfolgte in unterschiedlichen Schwierigkeitsniveaus. Der erste, dritte und fünfte Versuch war eingeschränkt freizusetzen. Dahingegen erfolgte die vierte Freisetzung des CombiVac-Device einfach und der 2. Versuch war schwierig durchzuführen.

Die Freisetzung des CombiVac-Device war aus allen fünf Bereichen der schwierigste Schritt hinsichtlich der Handhabung. Da das Applikationsrohr in einer gebogenen Position in der Speiseröhre liegt, ist die Abgabe des darin liegenden CombiVac-Device erschwert. Durch den Abgabedruck sollte das Applikationsrohr von der richtigen Abgabestelle nicht verrutschen, damit die Freisetzung der CombiVac-Device auf der richtigen Höhe der Leckage erfolgen kann, sowie die Stententfaltung.

Sowohl in Schritt B als auch in Schritt C, konnte gezeigt werden, je öfters man die Positionierung oder die Freisetzung wiederholte, umso einfacher konnten diese Schritte im darauffolgenden Versuchen durchgeführt werden. Hinsichtlich der Schwierigkeitsstufe konnte ebenfalls eine kontinuierliche Verbesserung erzielt werden.

Schritt D:

Nach Abgabe des CombiVac-Device konnte sich der Stent in allen fünf Versuchseinheiten einfach entfalten. Die Entfaltung konnten wir jedes Mal endoskopisch nachprüfen.

Schritt E:

Die oronasale Umleitung gelang in allen fünf Versuchen einfach.

Tabelle 17: Übersicht der Ergebnisse der Modellversuche

Prozedur der Applikation des CombiVac-Device	Bewertung		
	Gut	Eingeschränkt	Schwierig
A: CombiVac-Device Vorbereitung	1, 2, 3, 4, 5		
B: Positionierung	2, 4, 5	3	1
C: Intraluminale Applizierbarkeit	4	1, 3, 5	2
D: Stententfaltung	1, 2, 3, 4, 5		
E: Oronasale Umleitung	1, 2, 3, 4, 5		

3.4 Druckmessungen am Schweineösophagus

Es erfolgte eine dreimalig ex-vivo Messung am avitalen Schweine-Ösophagus, wie im Material- und Methodenteil unter 2.2.7 beschrieben, hierbei wurde in der Messung 1 und 2 ausschließlich eine endoluminale Messung durchgeführt. In der Messung 3 erfolgte zusätzlich zur endoluminalen Messung eine weitere Druckaufnahme mit dem Sensor 2 in der artifiziellen, paraösophagealen Höhle. Nach erfolgreicher Applikation des CombiVac-Device im Bereich der präparierten Perforation und artifiziellen Höhle konnte mit einem angelegten Sog von 125 mmHg über die KCI Ultiva Pumpe die Drücke entsprechend Tabelle 18 gemessen werden.

Tabelle 18: Messdrücke der Sensoren 1 und 2

	Sensor 1	Sensor 2
Messung 1 (mmHg)	-118	
Messung 2 (mmHg)	-113	
Messung 3 (mmHg)	-107	-20

In Abbildung 26 und 27 sind die Druckverläufe entsprechend der Unterdruck-Zeit dargestellt. Es wurde stets ein Unterdruck von 125 mmHg über die elektronische Unterdruckpumpe eingestellt.

Messung 1

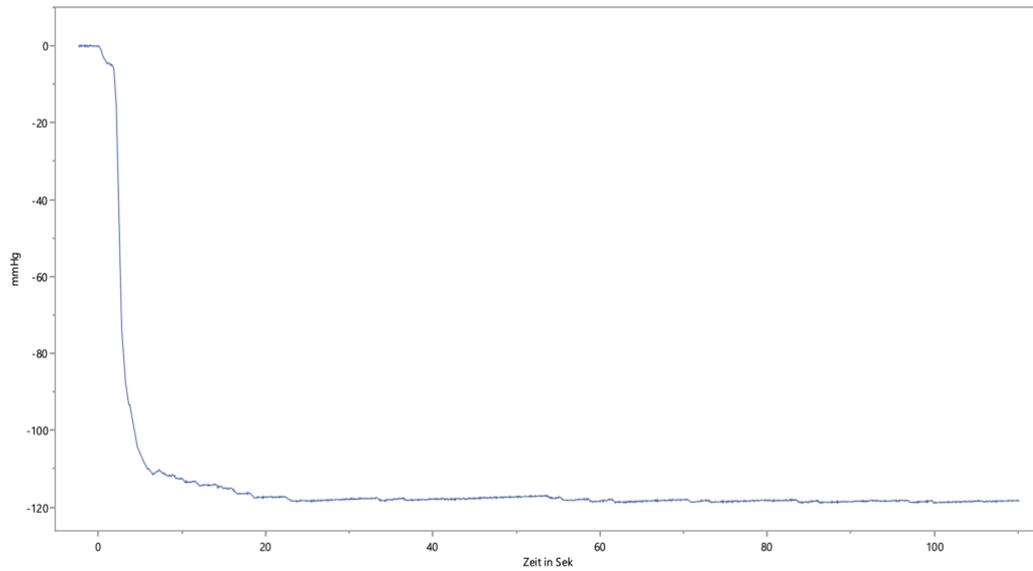


Abbildung 26: Endoluminale Druckmessung 1

Messung 2

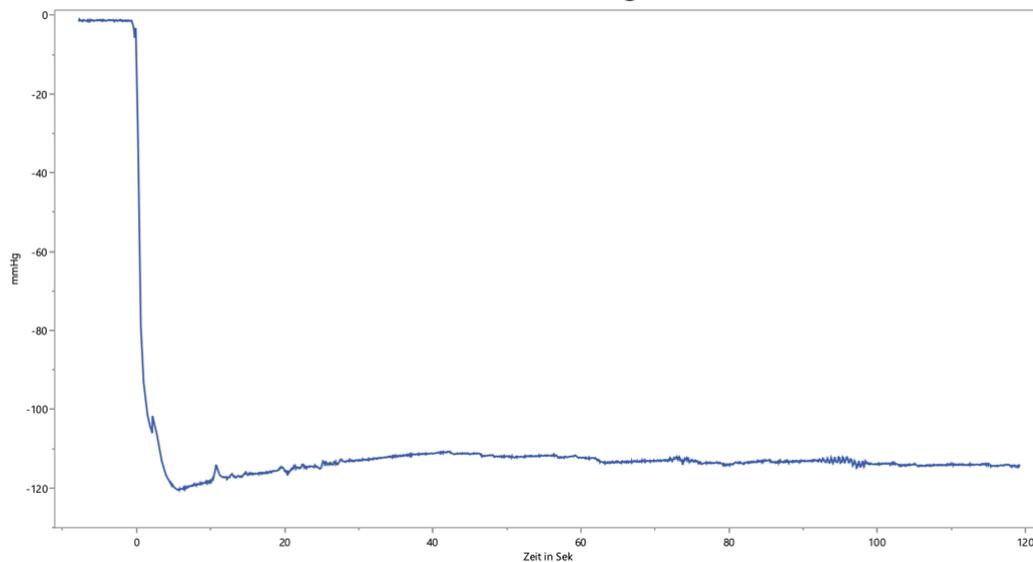


Abbildung 27: Endoluminale Druckmessung 2

In der Messung 3 (Abb. 28) wurde neben der endoluminalen auch eine intrakavitäre Druckmessung durchgeführt. Bei ebenfalls 125 mmHg angelegtem Sog über die elektronische Unterdruckpumpe konnte endoluminal ein Unterdruck von -107 mmHg vom Sensor 1 und intrakavitär ein Unterdruck von -20 mmHg gemessen werden.

Messung 3

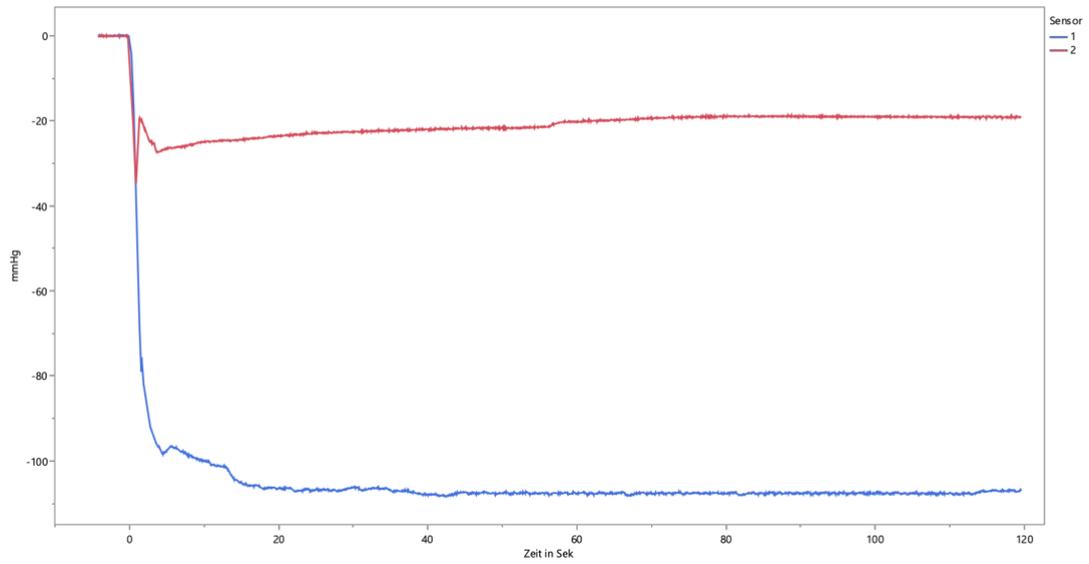


Abbildung 28: Endoluminale Druckmessung 3

4 Diskussion

Dank innovativer Operationsmethoden und einer optimierten intra- und postoperativen Intensivtherapie konnte die mit einer Ösophagusresektion einhergehende Mortalität und Morbidität von circa 50 % in den Jahren 2000 [11, 12, 14] unter 12 % [48-50] im Jahr 2020 gesenkt werden. Im Falle einer postoperativen ITAI sind beide Parameter allerdings weiterhin deutlich erhöht. Ein suffizientes endoskopisches Komplikationsmanagement kann durch frühzeitige endoluminale Therapiemaßnahmen die Mortalität und Morbidität senken. Ziel dieser Arbeit ist die Präsentation eines neuartigen, endoskopischen Therapieproduktes für die kritisch kranken Patienten mit ITAI nach Ösophagusresektionen. An der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie wird die EUDT als Standard-Verfahren bei kritischer Anastomose oder nachgewiesener ITAI angewendet.

In der vorliegenden Arbeit wird zunächst klinische Einsatz der EUDT untersucht und bewertet. Anhand der retrospektiven Analyse von Patienten mit ITAI nach Ösophagus- oder Magenresektion, konnte gezeigt werden, dass diese EUDT eine zielführende und erfolgreiche Therapie darstellt.

In dem zweiten Anteil wird das neuartige Kombinationsprodukt CombiVac vorgestellt, was bei diesem Patientengut zum Einsatz kommen könnte. Erste Applikationsversuche am Modell und vergleichende Studien zu den etablierten endoskopische Unterdrucktherapie-Materialien werden vorgestellt. Der Vorteil des präsentierten CombiVac-Device ist eine gleichzeitige EUDT mit Stentversorgung, so dass eine Nahrungsaufnahme trotz ITAI für die Patienten auf natürlichen Weg möglich wäre. Es wird für das CombiVac-Device ein fully-covered SEPS mit dünner Polyurethan-Schwamm-Ummantelung verwendet. Bei dem CombiVac-Device wird der Schwamm von einer dünnen Polyurethan-Folie zum Lumen überdeckt. Diese Schicht verhindert ein Einwachsen des Granulationsgewebes in den Schwamm. Ein ähnliches Produkt, der VAC STENT GI™ ist bereits zugelassen. Beim VAC STENT GI™ handelt es sich um einen Metall-Stent mit Schwamm-Ummantelung und ohne äußere Barriere-Schicht.

Eine relevante Therapiemaßnahme bei ITAI ist die EUDT, durch die Sekrete abtransportiert werden und neues Granulationsgewebe induziert wird. Das primäre, therapeutische Ziel in der Behandlung von Patienten mit ITAI ist die Sepsis-Kontrolle durch Beseitigung der infektiösen Ursache, bzw. Drainage des septischen Verhaltes.

Eine operative Revision der Anastomose ist in vielen Fällen anatomisch nicht möglich und geht mit einem erheblichen Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko einher [31, 51]. Es wurden in der retrospektiven Analyse die Daten von 29 Patienten mit manifester ITAI oder kritischer Anastomose untersucht.

Die Korrelation von erhöhten Entzündungswerten und dem Vorhandensein einer ITAI konnte von Tsujimoto et. al und Hoeboer et. al [52, 53] gezeigt werden.

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden als Parameter für eine Komplikation der ITAI die Leukozytenzahl und die Höhe des C-reaktives Protein (CRP) bewertet und am 3. Tag sowie am 7. Tag nach Einleitung einer EUDT analysiert.

Es konnte beobachtet werden, dass die Leukozytenzahl bei Detektion der ITAI erhöht waren und im Verlauf im Mittel zwischen 11.000 und 12.000 Leukozyten/ μ l blieben [54-56]. Das CRP wurde an allen Tagen 1,3 und 7 bestimmt.

Am Tag der Diagnose der ITAI und dem dritten Tag konnte ein deutlicher Anstieg des CRP-Parameters verzeichnet werden. Am 7. Tag der AI kam es therapiebedingt zu einem Abfall des CRP-Wertes von mehr als 50 %.

Die postoperativen CRP-Werte waren nicht unterschiedlich bei laparoskopischer und offener Operation bzw. bei transhiatalem und transthorakalem Eingriff [57, 58]. Es zeigt sich auch in der vorliegenden retrospektiven Analyse, dass die postoperativen Kontrollen der Entzündungsparametern eine prognostische Aussagekraft bezüglich des Auftretens von postoperativen Komplikationen haben und ebenso zur Überwachung des Therapieansprechens bei Komplikationen angewendet werden können.

Vielfach gilt die neoadjuvante Therapie als Risikofaktor für die postoperative Entstehung einer ITAI [52, 59-61]. Patienten mit einem Adenokarzinom im T1 oder T2 Stadium, wird die Neoadjuvanz in der S3-Leitlinie, da die

Lymphknotenmetastasierung und okkulte Fernmetastasen gering sind als „Kann“ empfohlen [62]. Für resektable Adenokarzinome der T3/T4 Stadium empfiehlt die S3-Leitlinie die Durchführung einer neoadjuvante Chemotherapie oder Radio-Chemotherapie [62].

In der vorliegenden Arbeit wurden fünf von 29 Patienten nicht mit Neoadjuvanztherapie behandelt. Die entsprechenden Patienten hatten N=2 ein pT1 Stadium (1 Plattenepithelkarzinom und 1 Adenokarzinom) und N=3 ein pT2 Stadium. Die Heilung der ITAI konnten 2 dieser 5 Patienten nicht erreicht werden. Ein Patient verstarb an respiratorischer Insuffizienz wobei die Anastomose als kritisch ohne eindeutige Insuffizienz weder endoskopisch noch radiologisch befundet wurde. Der zweite Patient musste bei ausgedehnter Insuffizienz und Ischämie des Schlauchmagens re-operiert werden. Es erfolgte eine Resektion des Schlauchmagens samt Ösophago-Gastrostomie mit Blindverschluss des Magens.

Bei Plattenepithelkarzinomen (T2/T3/T4-Stadien) wird eine kombinierte Radio-Chemotherapie zur Neoadjuvanz verwendet [62].

Die endoskopische AI-Beurteilung sollte durch einen erfahrenen Endoskopiker durchgeführt werden. Durch die Befunderhebung können Durchblutungsstörungen im Bereich der Anastomose detektiert und direkte und indirekte Zeichen einer ITAI bewertet werden. Die Indikation für eine zielgerichtete Therapie kann somit umgehend durch den Endoskopiker in Rücksprache mit den Chirurgen entschieden werden. Eine standardisierte Befunderhebung der Anastomose kann durch den ZACC-Score erfolgen [47].

Eine rein diagnostische, postoperative endoskopische Kontrolle der Ösophago-Gastrostomie wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Grimminger et al. beschreiben in der 2018 erschienene Übersichtsarbeit eine diagnostische Ösophagoskopie nach einer Woche als sicher, hochpräzise und informativ bzgl. dem Zustand der Anastomose [63]. Die prospektive Analyse von Schaible et al. schloss 156 Patienten mit Routine Endoskopien nach Ösophagusresektionen ein, davon 95 routinemäßig (Tag 5-7) und 61 mit dem klinischen Verdacht auf eine ITAI. Da nur bei einem der 95 Routine-Patienten eine klinisch nicht-

manifeste ITAI detektiert wurde, schlussfolgern die Autoren, dass eine Routine-Endoskopie postoperativ bei einem unauffälligen klinischen Verlauf nicht indiziert ist [64].

In der vorliegenden Dissertation wurden die primären, postoperativen, endoskopischen Befunde nachträglich anhand einer Bild- und Textanalyse entsprechend der ZACC-Klassifikation beurteilt. Hierbei wurden nur Patienten mit dem klinischen V.a. eine Anastomosen-Komplikation bewertet, da an der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Tübingen keine routinemäßigen, postoperativen Kontroll-Endoskopien durchgeführt werden. Es konnte bei 18 Patienten eine eindeutige Insuffizienz (ZACC Grad IV) gefunden werden. Die in dieser Arbeit verwendete ZACC-Score erfolgte retrospektiv, wobei eine direkte Befunderhebung im Rahmen der Index-Endoskopie den Verlauf und den Therapieerfolg standardisiert, beschreiben lässt.

Anastomosen-Leckagen nach einer Ösophagektomie sind schwerwiegende, postoperative Komplikation, die mit einer erhöhten Mortalität einhergehen [65]. Im eigenen Patientenkollektiv zeigte sich, dass in dem Beobachtungszeitraum von 01/18 bis 07/21, drei von den 29 Patienten (10,3 %) an den Folgen der Komplikation verstorben sind.

Bei endoskopisch verdächtiger oder eindeutiger AI kann während der Index-Endoskopie umgehend eine EU DT begonnen werden. Bei insgesamt vier der eingeschlossenen Patienten entwickelte sich nach der Ösophagektomie oder Gastrektomie trotz auffälliger Klinik und Laborchemie keine AI. Aufgrund der Klinik mit Zeichen einer AI wurde trotz der als intakt beschriebenen Anastomose eine EU DT begonnen. Dieses Vorgehen kann als präventive endoluminale Unterdrucktherapie (pEU DT) bezeichnet werden. Es gibt Publikationen in denen die pEU DT unmittelbar postoperativ begonnen wird und angeblich bei Risikopatienten von Vorteil ist [47, 66, 67]. Prinzipiell gilt die Endoskopie nach einer Ösophagektomie als sicher und risikoarm und mit Vorteilen in der Identifizierung von ITAI im Gegensatz zu einer CT-Untersuchung [65].

An der Klinik für Allgemeine-, Viszeral- und Transplantationschirurgie hat sich folgendes Vorgehen etabliert: Bei klinisch auffälligen Patienten wird zunächst eine diagnostische Endoskopie durchgeführt und bei Bedarf die CT-Untersuchung angeschlossen. Bei Normalbefund in der Endoskopie können Mikroleckagen durch Luftfiguren/ Luftverhalte peri-anastomotisch in der CT dargestellt werden. Ferner kann durch eine post-endoskopische Bildgebung die Lage eines platzierten Schwamm-Materials kontrolliert werden. Arrosionsblutungen bei intrakavitärer EUDT sind als Major-Komplikation dieses Therapieverfahrens beschrieben [68]. Durch die Kombination (Endoskopie und CT) der beiden Untersuchungsmethoden wird die Sensitivität der Diagnostik erhöht.

Das als Ergebnis dieser Arbeit entwickelte CombiVac-Device könnte als Therapiebestandteil bei Patienten mit ITAI eingesetzt werden. Eine Versorgung mittels EUDT zur Wundkonditionierung erscheint weiterhin sinnvoll. Bei gebesserter klinischer Situation kann der Patient durch die Möglichkeiten des CombiVac-Device beginnend kostaufgebaut werden, während zeitgleich eine therapeutische Drainage des verbliebenen Residualdefektes erfolgt.

Das hier beschriebene CombiVac-Device ist eine originäre Innovation für das endoskopische Komplikationsmanagement.

Anastomosens-Insuffizienzen nach resezierenden Eingriffen der Speiseröhre wurden bis in die 90er Jahre des letzten Jahrhunderts fast ausschließlich chirurgisch therapiert.

Durch innovative Techniken im Bereich der flexiblen Endoskopie wurden neue Möglichkeiten der Therapie von gastrointestinalen Leckagen entwickelt. Infante et al [69] beschrieb die Anwendung von Sogdrainagen nach Ösophagusperforation. Zuvor gab es bereits Fallberichte über erfolgreiche interne Drainagen von Abszessen ohne aktiven Sog [70-72].

Die Vakuumtherapie durch Versiegelungstechnik ist für die äußeren Anwendung bei großen, tiefen und/oder stark sezernierenden Wunden seit ca. 1980 etabliert [73, 74].

Seit 2001 existieren dokumentierte endoskopisch intraluminale Erstanwendungen im UGIT [40]. Die beiden Münchner Chirurgen R. Weidenhagen und G. Grützner entwickelten um die Jahrtausendwende einen offenporigen Schwamm mit einliegender Drainage, über die ein Unterdruck erzeugt wurde. Dieser Schwamm wurde endoskopisch kontrolliert zunächst im unteren Gastrointestinaltrakt angewandt und mittels einer externen Unterdruckquelle konnte ein Unterdruck etabliert werden. Nach erfolgreichen experimentellen Vorversuchen wurde die endoskopische Unterdrucktherapie ab 2000/2001 bei Patienten mit Insuffizienzen nach Rektumresektionen angewendet. Die ersten Veröffentlichungen der Therapie durch Dissertationen, Kongressbeiträge und Artikel ab 2006 stießen auf großes Interesse beim Fachpublikum. Weidenhagen und Grützner veräußerten das Patent, so dass seit 2006 durch die Firma B. Braun Melsungen AG ein fertiges präpariertes, zertifiziertes Schwamm-Drainagen-System kommerziell erhältlich ist. Dieses Produkt wurde zunächst ausschließlich für die rektale Anwendung zugelassen (Endo-Sponge®, B. Braun Melsungen AG, Tuttlingen/ Germany).

Die ersten Fallserien über erfolgreiche intrathorakale EUDT wurden durch Wedemeyer et. al und Loske et al. 2008 publiziert [3, 75]. Somit konnten Patienten mit dem lebensbedrohlichen Krankheitsbild, der Anastomosen-Insuffizienz nach Ösophagusresektion eine neue, effektive Therapiealternative angeboten werden.

In der intestinalen Unterdrucktherapie des Gastrointestinaltrakt unterscheidet man die intrakavitäre und die endoluminale Platzierung des offenporigen Drainage-Materials. Beide Strategien werden als wirksam beschrieben [28, 43, 68, 76, 77]. So beschreibt Kuehn et. al. in seiner Veröffentlichung von mehr als 200 Patienten über Leckagen im OGIT, die mit EUDT behandelt wurden. Diese wiesen eine Erfolgsquote von 70-100 % auf. Die Daten deuten darauf hin, dass die EUDT sicher durchführbar und effektiv ist. Ferner konnte in der Nachkontrolle der Patienten gute kurz- und langfristige klinische Ergebnisse nach Behandlung der ITAI dargestellt werden [76]. Das Review von Rausa et. al. analysiert die Ergebnisse von vier unterschiedlichen Arbeitsgruppen (Brangewitz et al., Schniewind et al., Mennigen et al. und Hwang et al.) mit insgesamt 163 Patienten

mit ITAI. In den zugrunde liegenden Arbeiten wurden die beiden endoskopischen Therapien EUDT und Stent-Therapie verglichen. Es fand sich eine signifikant höhere Erfolgsrate bei der Heilung von Ösophagusleckagen sowie eine niedrigere Rate an schwerwiegenden Komplikationen und eine geringere Sterblichkeit bei den Patienten, die mit EUDT therapiert worden sind [28]. Loske et al. fasste in einem Artikel von 2018 multiple Studien zur EUDT bei Leckagen im oberen GIT bei mehr als 420 Patienten zusammen [77]. In der prospektiven, monozentrischen Studie mit 52 Patienten von Laukoetter et al. konnte über Erfolgsraten zwischen 84 und 100 % bei Patienten mit Leckagen im OGIT, berichtet werden [68].

Der klinische Erfolg der EUDT mit unterschiedlichen offen-porigen Materialien ist ebenfalls in retrospektiven, zumeist monozentrischen Fallserien belegt [78, 79]. Die EUDT-Schwammtherapie wird seit 2015 in Tübingen bei ösophagealen Leckagen unterschiedlicher Genese angewendet [80].

Die Stent-basierte Therapie, EUDT und die primär oder sekundär chirurgische Therapie haben jeweils unterschiedliche Charakteristika in der Therapie von ITAI an. Die Stent-basierte Therapie und die EUDT können im Zusammenhang mit den Index-Endoskopie unmittelbar als therapeutische Interventionen begonnen werden.

Die konservative Therapie beinhaltet: die antibiotische, ggf. antimykotische Behandlung, die parenterale Ernährung [28], sowie die reine Drainagetherapie, nasogastralen Dekompensationssonden, peri-anastomotische Drainagen und die CT-gesteuerter Drainage mediastinaler Abszess Verhalte [27]. Chirurgische Konzepte zur Behandlung einer ITAI umfassen ein Debridement mit Lavage, eventuell operative Revision oder Neuanlage der Anastomose und alle Interventionen bis hin zur Diskontinuitätsresektion gefolgt von einer gezielten Drainage [14, 26, 81].

Vergleicht man die Therapiestrategien zeigt sich, dass das Mortalitätsrisiko in der chirurgisch-interventierten Gruppe günstiger als in der konservativ-behandelten Gruppe ist [28, 82]. Dies erklärt sich in der effektiven lokalen Behandlung der Sepsisherden.

Die endoskopischen Therapieverfahren konnten eine Reduktion der Morbidität und Mortalität bei Patienten mit ITAI bewirken [28]. Dies unterstreicht die Bedeutung einer 24-Stunden Notfall-Endoskopie an Zentren, an denen entsprechende Resektionen durchgeführt werden. Die Leckage-Verschlussrate für die endoskopischen Optionen beträgt bei EUDT von 84 %-100 % [43, 44, 83-89] und bei der Stent-basierten Therapie von 70 %-88 % [19, 86, 90]. Die chirurgische Primär- oder Sekundärtherapie der ITAI weist eine 70-75 % Erfolgsrate und eine Mortalitätsrate von 12-15 % auf [81].

Vergleicht man die EUDT mit der Stent-basierten Therapie zeigt die wesentliche jüngere EUDT sehr gute Ergebnisse [28], ist aber vorwiegend im europäischen Raum bekannt. Erst in den letzten Jahren werden Anwendungen aus dem asiatischen und anglo-amerikanischen Raum publiziert [91-93].

Die Verschlussrate ösophagealer Leckagen ist bei der EUDT höher als bei der SEMS. In der Literatur ist die Erfolgsquote bei EUDT von 84 %-100 % [43, 44, 83-89] und bei SEMS von 70 %-88 % [19, 86, 90] angegeben. Patienten, die mit EUDT in Behandlung waren, zeigten eine wesentlich kürzere Behandlungsdauer, durchschnittlich um 9 Tage weniger im Vergleich zum SEMS, dennoch unterschied sich die Dauer des Krankenhausaufenthaltes nicht, bzw. war in der SEMS-Gruppe kürzer. Zudem hat die EUDT eine geringere Major-Komplikation (interventionspflichtige Komplikation die einer Vollnarkose bedürfen) und eine niedrigere Sterblichkeitsrate im Krankenhaus [28]. Die EUDT ist in der endoluminalen Position leicht auszuführen [28]. Beschriebene Majorkomplikationen, wie fulminante Blutungen, sind ausschließlich bei intrakavitärer Schwammplatzierung beschrieben [68]. Das erfolgreiche Verschließen der ITAI mittels EUDT konnte in den großen Fallserien von Loske et al. und von Ahrens et al. bestätigt werden [94, 95]. Darüber hinaus führt die EUDT zu einer beschleunigten Wundheilung bei kontinuierlichem Abtransport der Wundsekrete und Verbesserung der Perfusion sowie Stimulierung des Granulationsgewebes [42]. Ein weiterer Vorteil der EUDT gegenüber dem Stent liegt in der besseren Kontrolle des Wundheilungsprozesses wegen des regelmäßigen Wund-Debridements. Durch die EUDT konnte die

Komplikationsrate und die Zahl der notwendigen Re-Interventionen signifikant gesenkt werden [96].

Im Vergleich der beiden endoskopischen Therapieoptionen ist eine genaue Bestimmung des Zeitpunktes des Therapieendes unter der Stent-basierten Therapie nicht möglich [3]. Am häufigsten werden Stents verwendet, die eine Silikon-Ummantelung = Cover aufweisen, damit ein Einwachsen des ösophagealen Gewebes verhindert und die Entfernung erleichtert werden kann. Bei liegendem Stent ist die Beurteilung der Vitalität der Gewebeschichten hinter dem Stent eingeschränkt [19]. Ein Vorteil der Stent-basierten Therapie ist eine frühe Oralisierung, einhergehend mit einem kürzeren Krankenhausaufenthalt und einer besseren Lebensqualität [97]. Für die Stent-basierte Therapie wird grundsätzlich empfohlen, bei einem vorhandenen Abszess peri-anastomotisch oder im Bereich der Leckage eine perkutane Drainage zu etablieren, um Mediastinitiden, Pleurainfektionen und Septikämien zu vermeiden [98].

Zusammenfassend bieten beide endoskopische Therapieoptionen bei ITAI gute Erfolgsaussichten und unterschiedliche Vor- und Nachteile. Aufgrund des weltweiten Bekanntheitsgrades und der längeren Erfahrungen ist die Therapie mittels SEMS trotzdem nach wie vor das Standardverfahren [99].

Schniewind et. al. berichteten in 2013 aus einem Patientenkollektiv von 62 Patienten, dass die Sterblichkeitsrate bei Stent-Therapie bei 42 % lag gegenüber einer Sterblichkeitsrate von 12 % nach EUDT [86]. Brangewitz et. al. untersuchten 71 Patienten mit Leckagen im OGIT über einen Zeitraum von 11 Jahren. Das Sterblichkeitsrate bei Patienten, die einen Stent erhalten hatten lag bei 25,2 %, und mit EUDT bei 15,6 % [84]. Eine Koreanische Gruppe beschreibt in einer Untersuchung mit 18 Patienten mit ITAI nach Ösophagusresektion oder Gastrektomien an eine Komplikationsrate in der Stent-Gruppe von 54,4 % im Gegensatz zu der Gruppe mit EUDT keine Komplikationen angegeben wurde [100]. In dieser Untersuchung betrug die Mortalität der Stent-therapierten Patienten 18 % und in der EUDT-Gruppe 0 % [100].

In der Publikation von Tavares et al. aus dem Jahr 2021 konnte gezeigt werden, dass das Mortalitätsrisiko bei der EUDT um 10 % geringer ist als bei der Stent-Therapie (RD: -0,10; 95 % CI: -0,18 bis -0,02) war [92]. Die EUDT könnte im Vergleich zum Stent eine höhere Verschlussrate der Fistelöffnung und eine niedrigere Sterblichkeitsrate aufweisen [92].

Die experimentellen Ergebnisse des CombiVac-Device bei Patienten mit ITAI war die Grundlage dieser Studie. Eine primäre Versorgung mittels EUDT zur Wundkonditionierung erscheint weiterhin sinnvoll. Bei gebesserter klinischer Situation kann der Patient durch die Implantation des CombiVac-Device beginnend kostaufgebaut werden, während zeitgleich eine therapeutische Drainage des verbliebenen Residualdefektes erfolgt. Das hier beschriebene CombiVac-Device ist eine originäre Innovation für das endoskopische Komplikationsmanagement.

Seit 2019 gibt es den VAC STENT GI™, der als Kombinationsprodukt in der Therapie von ösophagealen Leckagen angewendet werden kann, der kommerziell erhältlich ist. Der VAC STENT GI™ System ähnelt dem hier erarbeiteten CombiVac-Device. Das in dieser Dissertation erarbeitete CombiVac-Device wurde 2018 konzipiert. Die Erfindungsfreigabe ist am 11.09.2019 erfolgt. Der VAC STENT GI™ wurde von Prof. Dr. med. M. Heiss und Dr. J. Lange, tätig an der Klinik für Viszeral-, Tumor-, Gefäß- und Transplantationschirurgie des Klinikums Köln Merheim, entwickelt. Die MICRO-TECH Europe GmbH (Mündelheimer Weg 48, 40472 Düsseldorf) vertreibt den VAC STENT GI™ System. Der VAC STENT GI™ ist ein zugelassenes Medizinprodukt der Firma Möller Medical GmbH (Wasserkuppenstraße 29-31, 36043 Fulda).

Die Verträglichkeit, Therapie-Erfolge und sichere Anwendbarkeit des VAC STENT GI™ wird aktuell in Studien und Fall-Beschreibungen untersucht [101, 102]. Vom Konstrukt her ähneln sich der VAC STENT GI™ System und das CombiVac-Device. Neu ist die offenporige Folie auf der Schwammschicht und das verwendete Träger-Material eines SEPS. Die äußere Folienummantelung des CombiVac-Device verhindert das Einwachsen des Granulationsgewebes in den PU-Schwamm, so dass längere Liegezeiten möglich sind.

Der VAC STENT GI™ System besteht aus den folgenden drei Komponenten: ein vollgecoverter SEMS, eine PU-Schwammschicht und eine 12 F Drainage, die transnasal ausgeleitet wird, siehe Abb. 29. Eine Übersichtstabelle über die beiden innovativen Verfahren CombiVac-Device und VAC STENT GI™ System hinsichtlich der Eigenschaften und technische Daten sind in der Anlage 10.2 unter Tabelle 20 zu finden.

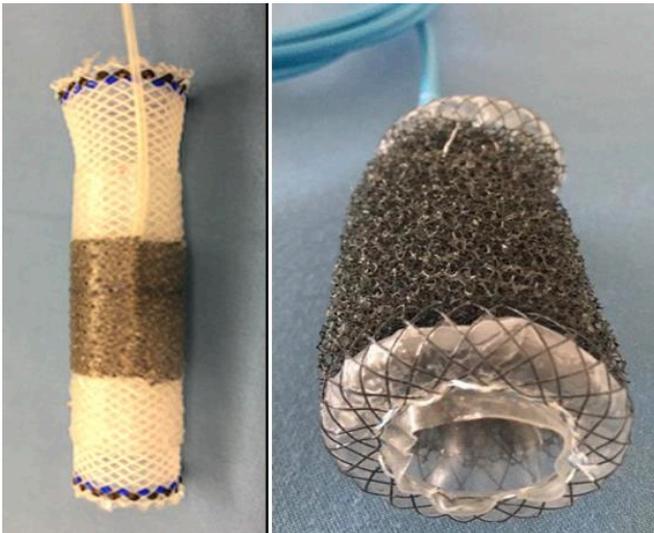


Abbildung 29: links: Ösophagus CombiVac-Device mit angeschlossenen Drainageschlauch,
rechts: VAC STENT GI™ System der Firma MICRO-TECH Europe GmbH, eigene Aufnahme

Die Tabelle 19 dient zur Übersicht der unterschiedlichen Wundheilungsalternativen bei ITAI. Es sind die jeweiligen Vorteile und Nachteile aufgelistet.

Tabelle 19: Vor- und Nachteile der Stent-Therapie und EUDT

	Stent-Therapie	EUDT	CombiVac-Device
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> - bei Indexendoskopie implantierbar - Technisch einfach - Schnelle Oralisierung möglich [97] - Unmittelbare Abdichtung der Perforation [103] - Erfolg (ca. 85 %) 70-80 % [19] 	<ul style="list-style-type: none"> - Anwendung direkt bei Indexendoskopie - Endoluminal: Technisch einfach [28] - Aktiver Abtransport von Sekreten bzw. Belägen [42] - Aktive Stimulation der Granulation [42] - Aktive Wundreinigung [42] - Verringerung des Wundödems [42] - Engmaschige Beurteilung der Wunde bei kurzem Wechselintervall (3-5 Tage) [28, 104] - Keine weitere Drainage notwendig [41] - Erfolg ca. 90 % [44, 104] 	<ul style="list-style-type: none"> - Schnelle Oralisierung - Keine weitere Drainage notwendig - Unmittelbare Abdichtung der Perforation - Aktiver Abtransport von Sekreten bzw. Belägen - Aktive Wundreinigung - Aktive Stimulation der Granulation - Gute Wundbeurteilung bei wöchentlichem Wechselintervall
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> - Mögliche Stentmigration [25] - Mögliche Druckulzera [103] - Fehlende Beurteilung der Insuffizienz bei eingesetztem Stent [19] - Zusätzliche notwendige suffiziente Drainage [98] - langwieriges Behandlungskonzept [103] - Mangelhafte Abdichtung der Peforationsstelle [90] 	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Oralisierung möglich - Häufiger Wechsel [41] - Bei intrakavitärer Position Arrosionsgefahr umgebender Strukturen (selten) [68, 103, 105] - Nasale Sekretableitung [41] 	<ul style="list-style-type: none"> - Anwendung nicht im Rahmen der Indexendoskopie empfohlen - Mögliche Stentmigration - eingeschränkte Oralisierung - Nasale Sekretableitung

Die Idee der CombiVac-Therapie ergab sich im Rahmen des Abwägens der Vor- und Nachteile der etablierten endoskopischen Therapieoptionen für ITAI. Die CombiVAC-Therapie ist nur für Patienten mit manifesten ITAI vorgesehen. Durch die CombiVAC-Therapie ist eine Oralisierung des Patienten während der Therapiezeit gewährleistet. Somit entfällt die Anlage von zusätzlichen

Ernährungs sonden, wie zum Beispiel einer Perkutanen endoskopischen Jejunostomie (PEJ).

Die CombiVac-Therapie kann aufgrund der äußeren Folienbeschichtung bis zu 7 Tagen belassen werden, also doppelt so lange, wie bei der Schwamm-basierten EUDT. Die erforderlichen häufigeren Wechsel, ist eine engmaschige, endoluminale Befundkontrolle ebenso möglich.

Das endoskopische Komplikationsmanagement, durch Stent-Applikation oder EUDT, bei Patienten mit Leckagen im OGIT hat sich in den vergangenen Jahren als Therapiestrategie mit niedriger Morbidität und Mortalität etabliert [28]. Operative Maßnahmen sind mit einer hohen Morbiditätsrate angezeigt [31, 51]. Durch endoskopische Interventionen konnte der Gesamtkrankenhausaufenthalt, die intensivstationäre Verweildauer und die Häufigkeit von Folgekomplikationen bei Patienten mit intrathorakalen, ösophagealen Leckagen gesenkt werden [97]. Das CombiVac-Device kombiniert von bewährte endoskopische Therapieverfahren, die sich ergänzen.

Die Applikation des CombiVac-Device am Modell konnte erfolgreich getestet werden. Schwierigkeiten ergaben sich bei der CombiVac-Freisetzung, aufgrund der Rigidität des Einführbestecks. Zudem muss beim Ausfahren des CombiVac-Device aus dem Applikationsrohr eine erhöhte Kraft ausgeübt werden. In mehreren Versuchen, konnte gezeigt werden, dass durch Wiederholungen der Umgang trainiert werden kann.

Die Skalierungen in 10 cm Schritten auf dem Applikationsrohr, führten zur sicheren Nachverfolgung der befindlichen Eindringungstiefe im Ösophagus.

Die weiteren Schritte wie die Vorbereitung der CombiVac-Device in den Applikationsrohr, die intraluminal Entfaltung des CombiVac-Device an der Leckagestelle und die oronasale Umleitung der Saugdrainage konnten von Anfang an in allen Versuchen einfach durchgeführt werden.

Nach erfolgreichem Einführen des CombiVac-Device in die Schweine-Speiseröhre, muss darauf geachtet werden, dass der proximale und distale Bereich des Ösophagus gut abgedichtet ist, damit ein Unterdruck aufgebaut werden kann. Die distale Speiseröhre wurde abgenäht. Die Mess-Sensoren wurden von oral platziert, wobei nach adäquater Positionierung der Sonden eine Abdichtung mit Silikonnetmasse erfolgte.

Bei der intrakavitären Messung (3) wurde die Speiseröhre auf Höhe der Perforation mit einer Folie abgewickelt, in den paraösophagealen Raum wurde der Mess-Sensor 2 platziert.

Vergleichende experimentelle Daten zur Druckverteilung von endoluminal platzierten OPSDs fehlen in der aktuellen Literatur. Unsere Experimente zählen zu den ersten Messungen anhand eines ex-vivo-Modells zur Messung der Unterdruckverteilung an devaskularisierten Speiseröhren von Schweinen aus dem Schlachthof und einer künstlichen paraösophagealen Höhle. Die Ergebnisse für die Druckentwicklung in endoluminaler Position zeigt eine adäquate Unterdruckverteilung entsprechend der eingestellten Unterdruckhöhe. Intrakavitär konnte nur ein Bruchteil (1/5) des endoluminal applizierten Unterdruckes gemessen werden. Man kann nur mutmaßen, dass trotz des geringen Unterdrucks und die Kontinuität des Unterdrucks sich eine adäquate Drainage erzielen lässt. Entsprechende Daten fehlen für den Vergleich mit dem etablierten VAC-Stent.

Unsere experimentellen Einstellungen simulieren nur die klinische Situation bei Patienten mit Ösophagusleckagen und etablierter EU DT. Fragen zur Schluckfunktion bei Patienten mit platzierter Devices zur EU DT müssen untersucht werden.

Sollten in-vivo Versuche durchgeführt werden, sollten kleineren Mess-Sonden verwendet werden. Durch den aktuellen Trend zur Minimalisierung, sollte dies in wenigen Jahren realisierbar sein.

Erfindungsmeldung

Die Idee des CombiVac-Device wurde als Erfindungsmeldung im Juni 2019 in der Rechtsabteilung des Universitätsklinikums eingereicht. Es erfolgte die Freigabe im September 2019 an Frau PD Dr. Dörte Wichmann und an mich als freier Erfinder (siehe Anlage, S. 74).

4.1 Beantwortung der Fragestellung und der Zielsetzung

Folgende Fragestellungen sollten in der vorliegenden Dissertation bearbeitet werden:

1. Ist durch die endoskopische Unterdruck-Therapie eine effektive Therapie für Patienten mit ITAI zu erreichen?

Die EUDT konnte bei 25 von 29 Patienten mit ITAI nach onkologischen Resektionen in 86,21 % zur erfolgreichen Abheilung der Insuffizienz beitragen und stellt somit eine effektive Therapie der ITAI nach Ösophagusresektionen dar.

2. Ist die Entwicklung eines neuartigen Kombinationsproduktes für das genannte Krankheitsbild sinnvoll und realisierbar?

Die Entwicklung des CombiVac-Devices sowie dessen Applikation und Aufbau eines Unterdrucks waren sowohl am Trainings-Modell als auch am avitalen Modell zur Messung erfolgreich umzusetzen.

Die Therapie mit dem CombiVAC-Device bietet sich nicht als primäre endoskopische Versorgungsform bei Patienten mit dem Verdacht auf eine ITAI nach onkologischen Resektionen an. Diese zumeist schwerkranken Patienten profitieren wahrscheinlich von einer effektiven Säuberung und Wundheilungs-Induktion durch intrakavitäre oder endoluminale EUDT. Bei gutem klinischen und lokalem Verlauf, könnte sich die CombiVac-Therapie dann sekundär anschließen. Durch die unmittelbare Abdichtung der Perforation durch den flüssigkeitsdichten ummantelten SEPS können die Patienten rasch oralisiert werden. Eine zusätzliche Ernährungssonde ist nicht mehr notwendig. Das Wechselintervall könnte aufgrund der kleinen Poren und wenig Schwamm-Material bei CombiVac-Device auf bis zu 7-10 Tage ausgedehnt werden.

3. Können folgende Aspekte durch das Kombinationsprodukt realisiert werden:

- i. A: Applizierbarkeit des Systems
- ii. B: Abdichtung der Leckage
- iii. C: Funktionseinheit

i.) Die Applikation des CombiVac-Device am Modell konnte erfolgreich durchgeführt werden. Schwierigkeiten ergaben sich in der intraluminalen Applizierbarkeit, da das Einführbesteck rigide ist und aufgrund der zervikalen Krümmung und der Enge im Bereich des oberen Ösophagus. Zudem muss beim Ausfahren des CombiVac-Device aus dem Applikationsrohr eine erhöhte Kraft ausgeübt werden. Die Applikation war erfolgreich trotz der genannten Widrigkeiten.

ii.) Anhand des avitalen Modells zur Druckmessung konnte in dem ex-vivo Aufbau mit distal vernähter Speiseröhre und kranial verschlossenem oberen Ösophagussphinkter eine ausreichende Dichtigkeit für die Unterdruckmessung erlangt werden. Ob das CombiVac-Device in-vivo über eine vergleichbare Dichtigkeit verfügen wird, bleibt ungeklärt.

iii.) Die Testungen im avitalen Schweinemodell und anhand von lebensnahen Gastroskopie-Modellen bestätigten die erfolgreiche endoskopisch geführte Positionierung und Platzierung. Die Inbetriebnahme der Unterdruckfunktion konnte im avitalen Schweinemodell mit einem angelegten Sog von 125 mmHg über die Vakuumpumpe erfolgreich durchgeführt werden.

4. Überwiegen die Vorteile für das Kombinationsprodukt, sodass eine standardisierte Anwendung produktfertig ist?

Eine potenzielle Kostenersparnis kann erzielt werden, da die Wechselintervalle von 3-5 Tagen auf 7-10 Tagen ausgedehnt werden

können. Somit entsteht weniger Personalkosten, weniger Materialkosten bzw. Untersuchungskosten, eventuell weniger Bildgebung (Sonographie oder CT).

Ein Vorteil für die Patienten-Compliance kann durch die Entwicklung des CombiVac-Device resultieren: Je weniger Patienten eine ÖGD unterzogen wird, umso geringer ist die psychische Belastung. Entsprechende Angst-bezogene Untersuchungen bei Patienten vor endoskopischen Untersuchungen liegen vor [106, 107].

Die schnelle Oralisierung, die Vermeidung von anderen enteralen Sonden sind weitere Vorteile. Durch die Folienummantelung des CombiVac-Device kann das Einwachsen ins Gewebe umgangen werden.

4.2 Zusammenfassung

Einleitung:

Patienten mit Perforationen oder Anastomosen-Insuffizienzen (AI) im oberen Gastrointestinaltrakt (OGIT) entwickeln ohne adäquate Therapie aufgrund des Sekretaustritts nach mediastinal oder in den Abdomen eine Sepsis, die mit einer hohen Mortalität einhergeht. Durch die Stent-basierte Therapie und die endoskopische Unterdruck-Therapie (EUDT) stehen zwei etablierte Therapieverfahren für die Behandlung zur Verfügung. Für die standardisierte Beurteilung der intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienzen (ITAI) kann die Anwendung des sog. ZACC-Scores herangezogen werden.

Ziel:

Um die Vorteile der beiden etablierten Therapieverfahren zu kombinieren und die Nachteile zu minimieren wurde ein Kombinationsprodukt konzipiert, entwickelt und im avitalen Modell getestet. Nachteile der Stent-Therapie sind die hohe Dislokationsrate, die fehlende Beurteilbarkeit der Wundregion bei liegendem Stent und die Notwendigkeit eine externe interventionelle Drainage, Nachteile der EUDT waren die häufigen Wechselprozeduren und die fehlende Oralisierung für die Dauer der EUDT.

Material und Methode:

Um die Wirksamkeit der EUDT bei Patienten mit intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienzen zu untersuchen, erfolgte eine retrospektive, monozentrische Datenauswertung. Es wurden 29 Patienten mit intrathorakalen Anastomosen-Insuffizienzen und EUDT analysiert.

Das entwickelte CombiVac-Device besteht aus vier Komponenten: ein selbstexpandierender, vollgecoverter Plastikstent mit einer Ummantelung mit einem 2 mm breitem, offenporigem Polyurethan-Schaum (PU), der mittels Drainage (5 Ch) auf Sog genommen werden kann, und einer abschließenden offenporigen Silikon-Folienauflage. Das CombiVac-Device wird per os endoskopisch positioniert, die Drainage wird oro-nasal umgeleitet und an eine

Unterdruckquelle angeschlossen. Das gesamte Konstrukt dient der simultanen Unterdrucktherapie bei möglicher oraler Nahrungsaufnahme. Durch die äußere Folienummantelung können die Wechsel von dreimal wöchentlich auf einmal ausgedehnt werden, ohne dass ein Einwachsen des Gewebes in den PU-Schwamm zu befürchten ist.

Ergebnisse:

In der retrospektiven Analyse bei Patienten mit ITAI nach onkologischen Resektionen konnte durch die EUDT eine Abheilung in 86,21 % erreicht werden. Von den eingeschlossenen Patienten mit ITAI verstarben drei von 29 Patienten (10,3 %) während der Therapie.

Eine sinnvolle Kombination der Vorteile der etablierten, endoskopischen Therapieverfahren bei ösophagealen Leckagen ließ sich erfolgreich umsetzen. Die ersten Testungen im avitalen Schweinemodell (n = 3) und anhand von lebensnahen Gastroskopie-Modellen (n = 5) bestätigten die erfolgreiche endoskopisch geführte Positionierung, Platzierung und Inbetriebnahme der Unterdruckfunktion des CombiVac-Device.

Diskussion:

Anhand der retrospektiven Analyse von Patienten mit ITAI nach Ösophagus- oder Magenresektion, konnte gezeigt werden, dass diese EUDT eine zielführende und erfolgreiche Therapie darstellt. Ferner wurde ein Kombinationsprodukt aus bereits etablierten und dokumentiert, erfolgreichen Therapieverfahren zur endoluminalen Unterdruck-Therapie von Leckagen entwickelt. Im Rahmen dieser Dissertationsschrift wurde die Materialentwicklung und Anwendbarkeit der Positionierung in den Vordergrund gestellt. Es erfolgte keine Testung in-vivo. Das entwickelte CombiVac-Device bietet sich insbesondere zur sekundären Therapie, nach vorheriger Sepsiskontrolle und Wundsäuberung und ggf. –Verkleinerung durch eine primäre EUDT an.

5 Referenzen

1. Barrett, N.R., *Report of a case of spontaneous perforation of the oesophagus successfully treated by operation.* Br J Surg, 1947. **35**(138): p. 216-8.
2. Grund, K., D. Storek, and H. Becker, *Highly flexible self-expanding meshed metal stents for palliation of malignant esophagogastric obstruction.* Endoscopy, 1995. **27**(07): p. 486-494.
3. Wedemeyer, J., et al., *Endoscopic vacuum-assisted closure of upper intestinal anastomotic leaks.* Gastrointestinal endoscopy, 2008. **67**(4): p. 708-711.
4. Wedemeyer, J. and T. Lankisch, *Endoskopische Vakuumschwammtherapie.* Der Internist, 2013. **54**(3): p. 309-314.
5. Schünke, M., E. Schulte, and U. Schumacher, *Prometheus Innere Organe : 122 Tabellen H1 - Universitätsbibliothek H2 - med G 3009-2 Aufl.5(2018).* 5., vollständig überarbeitete Auflage ed. 2018, Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag. 493.
6. Müller, N., et al., *Grundriß der gesamten praktischen Medizin.* 2013: Springer Berlin Heidelberg.
7. Attar, S., et al., *Esophageal perforation: a therapeutic challenge.* Ann Thorac Surg, 1990. **50**(1): p. 45-9; discussion 50-1.
8. Radaelli, L.F.Z., et al., *The success of Eso-SPONGE® therapy in the treatment of anastomotic dehiscence after Ivor-Lewis subtotal esophagectomy: A case report.* International Journal of Surgery Case Reports, 2021. **88**: p. 106525.
9. Siewert, J.R., M. Rothmund, and V. Schumpelick, *Gastroenterologische Chirurgie.* 3 ed. Praxis der Viszeralchirurgie, Gastroenterologische Chirurgie. 2011, Heidelberg: Springer. XX, 972 Seiten.
10. Schildberg, F. and G. Hofmann, *Zum 125. Geburtstag von Martin Kirschner.* Chirurg, 2005. **76**: p. 85-90.
11. Junemann-Ramirez, M., et al., *Anastomotic leakage post-esophagogastrectomy for esophageal carcinoma: retrospective analysis of predictive factors, management and influence on longterm survival in a high volume centre.* European journal of cardio-thoracic surgery, 2005. **27**(1): p. 3-7.
12. Korst, R.J., et al., *Intrathoracic manifestations of cervical anastomotic leaks after transthoracic esophagectomy for carcinoma.* The Annals of thoracic surgery, 2005. **80**(4): p. 1185-1190.
13. Messenger, M., et al., *Recent improvements in the management of esophageal anastomotic leak after surgery for cancer.* European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2017. **43**(2): p. 258-269.
14. Alanezi, K. and J.D. Urschel, *Mortality secondary to esophageal anastomotic leak.* Annals of thoracic and cardiovascular surgery, 2004. **10**(2): p. 71-75.
15. Siewert, J.R., M. Rothmund, and V. Schumpelick, *Praxis der Viszeralchirurgie Endokrine Chirurgie,* in SpringerLink. 2013, Springer: Berlin, Heidelberg. p. 685.
16. Schaible A, Königsrainer A, and et al., *CAES-Klassifikation Insuffizienz nach Ösophagusresektion. Kongressbeitrag Chirurgie 2017 March.* 2017, Der Chirurg.
17. Schaible, A., et al., *Intrathorakale Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagus- und Kardiaresektion.* Der Chirurg, 2018. **89**(12): p. 945-951.

18. Schubert, D., et al., *Endoscopic treatment of thoracic esophageal anastomotic leaks by using silicone-covered, self-expanding polyester stents*. Gastrointestinal endoscopy, 2005. **61**(7): p. 891-896.
19. Werner, J. and P. Sauer, *Nahtinsuffizienz intestinaler Anastomosen: Endoskopische und laparoskopische Therapieoptionen*. Visceral Medicine, 2013. **29**(1): p. 7-13.
20. Wheeler, D., *Diverticula of the Foregut*. Radiology, 1947. **49**(4): p. 476-482.
21. Hirano, Y., et al., *Minimally invasive surgery for esophageal epiphrenic diverticulum: the results of 133 patients in 25 published series and our experience*. Surgery Today, 2013. **43**(1): p. 1-7.
22. Weiner, S., et al., *Anastomosen- und Nahtinsuffizienzen nach Eingriffen in der Adipositas- und metabolischen Chirurgie*. Der Chirurg, 2015. **86**(9): p. 824-832.
23. *Zum 125 Geburtstag von Martin Kirschner*. Der Chirurg, 2005. **76**(1): p. 85-90.
24. Bartels, H. and J.R. Siewert, *[Therapy of mediastinitis in patients with esophageal cancer]*. Chirurg, 2008. **79**(1): p. 30-7.
25. Kauer, W.K., et al., *Stent implantation as a treatment option in patients with thoracic anastomotic leaks after esophagectomy*. Surgical endoscopy, 2008. **22**(1): p. 50-53.
26. Beitler, A.L. and J.D. Urschel, *Comparison of stapled and hand-sewn esophagogastric anastomoses*. The American journal of surgery, 1998. **175**(4): p. 337-340.
27. Urschel, J.D., *Esophagogastronomy anastomotic leaks complicating esophagectomy: a review*. The American journal of surgery, 1995. **169**(6): p. 634-640.
28. Rausa, E., et al., *Comparison of endoscopic vacuum therapy versus endoscopic stenting for esophageal leaks: systematic review and meta-analysis*. Diseases of the Esophagus, 2018. **31**(11): p. doy060.
29. Bartels, H. and J. Siewert, *Therapy of mediastinitis in patients with esophageal cancer*. Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin, 2008. **79**(1): p. 30-37.
30. Bartels, H., H.J. Stein, and J.R. Siewert, *Risk analysis in esophageal surgery*. Recent Results Cancer Res, 2000. **155**: p. 89-96.
31. Griffin, S.M., et al., *Diagnosis and management of a mediastinal leak following radical oesophagectomy*. Br J Surg, 2001. **88**(10): p. 1346-51.
32. Domschke, W., et al., *Self-expanding mesh stent for esophageal cancer stenosis*. Endoscopy, 1990. **22**(03): p. 134-136.
33. Frimberger, E., *Expanding spiral--a new type of prosthesis for the palliative treatment of malignant esophageal stenoses*. Endoscopy, 1983. **15**: p. 213.
34. Chung, S. and A. Qadir, *Endoscopic management of advanced oesophageal cancer*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1998. **10**(9): p. 737-9.
35. Boyce, H.W., Jr., *Palliation of Dysphagia of Esophageal Cancer by Endoscopic Lumen Restoration Techniques*. Cancer Control, 1999. **6**(1): p. 73-83.
36. Dumonceau, J.M. and J. Deviere, *Self-expandable metal stents*. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol, 1999. **13**(1): p. 109-30.
37. Reuter, P., *Springer Lexikon Medizin*. Lemma Stent. 2004, Berlin: Springer.
38. Feisthammel, J., et al., *The role of endoscopy in the therapy for perforations and leakages of the gastrointestinal tract*. Zentralblatt für Chirurgie, 2013. **138**(3): p. 295-300.

39. Tuebergen, D., et al., *Treatment of thoracic esophageal anastomotic leaks and esophageal perforations with endoluminal stents: efficacy and current limitations*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2008. **12**(7): p. 1168-1176.
40. Wiecken, T., *Die endoluminale Vakuumtherapie zur Behandlung der Anastomoseninsuffizienz nach Rektumresektion im Vergleich zur konventionellen endoskopischen Therapie*, in Ludwig-Maximilians-Universität München. 2009, Ludwig-Maximilians-Universität München: München. p. 121.
41. Loske, G. and C.T. Müller, *Tipps und Tricks in der endoskopischen Unterdrucktherapie*. Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin, 2018(11): p. 887-895.
42. Holle, G., et al., *Vacuum-assisted closure therapy. Current status and basic research*. 2007.
43. Mennigen, R., et al., *Endoscopic Closure of Postoperative Gastrointestinal Leakages and Fistulas with the Over-the-Scope Clip (OTSC)*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2013. **17**(6): p. 1058-1065.
44. Mennigen, R., N. Senninger, and M.G. Laukoetter, *Novel treatment options for perforations of the upper gastrointestinal tract: endoscopic vacuum therapy and over-the-scope clips*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2014. **20**(24): p. 7767.
45. Groitl, H. and T. Horbach. *Endoscopic treatment of anastomosis insufficiency and perforation in the esophagus with fibrin glue*. in Langenbecks Archiv für Chirurgie. Supplement. Kongressband. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. Kongress. 1996.
46. Pross, M., et al., *Esophageal perforation: is minimally invasive treatment possible?* Endoscopy, 2000. **32**(8): p. S48-S48.
47. Müller, P.C., et al., *Preemptive endoluminal vacuum therapy to reduce morbidity after minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy: including a novel grading system for postoperative endoscopic assessment of GI-anastomoses*. Annals of Surgery, 2021. **274**(5): p. 751-757.
48. *Rates of Anastomotic Complications and Their Management Following Esophagectomy: Results of the Oesophago-Gastric Anastomosis Audit (OGAA)*. Ann Surg, 2022. **275**(2): p. e382-e391.
49. Ubels, S., et al., *Severity of oEsophageal Anastomotic Leak in patients after oesophagectomy: the SEAL score*. Br J Surg, 2022. **109**(9): p. 864-871.
50. Ubels, S., et al., *Predicting mortality in patients with anastomotic leak after esophagectomy: development of a prediction model using data from the TENTACLE-Esophagus study*. Dis Esophagus, 2022.
51. Bartels, H., H. Stein, and J. Siewert, *Risk analysis in esophageal surgery*, in *Esophageal Carcinoma*. 2000, Springer. p. 89-96.
52. Tsujimoto, H., et al., *Systemic inflammatory response syndrome as a predictor of anastomotic leakage after esophagectomy*. Surgery today, 2012. **42**(2): p. 141-146.
53. Hoeboer, S.H., et al., *Rising C-reactive protein and procalcitonin levels precede early complications after esophagectomy*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2015. **19**(4): p. 613-624.
54. Noble, F., et al., *Risk assessment using a novel score to predict anastomotic leak and major complications after oesophageal resection*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2012. **16**(6): p. 1083-1095.

55. Dutta, S., et al., *Persistent elevation of C-reactive protein following esophagogastric cancer resection as a predictor of postoperative surgical site infectious complications*. World journal of surgery, 2011. **35**(5): p. 1017-1025.
56. Durila, M., et al., *Early diagnostic markers of sepsis after oesophagectomy (including thromboelastography)*. BMC anesthesiology, 2012. **12**(1): p. 1-7.
57. Márton, S., et al., *Does transthoracic compared to transhiatal resection alter the early postoperative course of oesophagectomy?* Diseases of the Esophagus, 2005. **18**(3): p. 155-159.
58. Scheepers, J., et al., *Immunological consequences of laparoscopic versus open transhiatal resection for malignancies of the distal esophagus and gastroesophageal junction*. Digestive surgery, 2008. **25**(2): p. 140-147.
59. Karl, R.C., et al., *Factors affecting morbidity, mortality, and survival in patients undergoing Ivor Lewis esophagogastric resection*. Annals of surgery, 2000. **231**(5): p. 635.
60. Fiorica, F., et al., *Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis*. Gut, 2004. **53**(7): p. 925-930.
61. Bailey, S.H., et al., *Outcomes after esophagectomy: a ten-year prospective cohort*. The Annals of thoracic surgery, 2003. **75**(1): p. 217-222.
62. Porschen, R., *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 1.0, 2015, AWMF Registernummer: 021/023OL*. Z Gastroenterol, 2015. **53**: p. 1288-347.
63. Grimminger, P., et al., *Diagnosis, assessment, and management of surgical complications following esophagectomy*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2018. **1434**(1): p. 254-273.
64. Schaible, A., et al., *Role of endoscopy to predict a leak after esophagectomy*. Langenbeck's archives of surgery, 2016. **401**(6): p. 805-812.
65. Song, P., et al., *Ultrathin endoscopy versus computed tomography in the detection of anastomotic leak in the early period after esophagectomy*. Surgical oncology, 2020. **32**: p. 30-34.
66. Loske, G., et al., *Pre-emptive active drainage of reflux (PARD) in Ivor-Lewis oesophagectomy with negative pressure and simultaneous enteral nutrition using a double-lumen open-pore film drain (dOFD)*. Surgical Endoscopy, 2022. **36**(3): p. 2208-2216.
67. Adamenko, O., et al., *Prophylactic endoluminal vacuum therapy after major gastrointestinal surgery: a systematic review*. Updates in Surgery, 2022: p. 1-10.
68. Laukoetter, M.G., et al., *Successful closure of defects in the upper gastrointestinal tract by endoscopic vacuum therapy (EVT): a prospective cohort study*. Surgical endoscopy, 2017. **31**(6): p. 2687-2696.
69. Infante, M., et al., *Conservative management of esophageal leaks by transluminal endoscopic drainage of the mediastinum or pleural space*. Surgery, 1996. **119**(1): p. 46-50.
70. Jorgensen, J.O. and D.R. Hunt, *Endoscopic drainage of esophageal suture line leaks*. The American journal of surgery, 1993. **165**(3): p. 362-364.
71. OFEK, B. and J. HOFFMANN, *'Noninvasive'treatment of esophagogastric anastomotic leakage*. Archives of Surgery, 1986. **121**(1): p. 124-124.

72. Maroney, T., et al., *Role of interventional radiology in the management of major esophageal leaks*. Radiology, 1989. **170**(3): p. 1055-1057.
73. Argenta, L. and M. Morykwas, *Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience*. 1997.
74. Argenta, L.C. and M.J. Morykwas, *Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience*. Ann Plast Surg, 1997. **38**(6): p. 563-76; discussion 577.
75. Loske, G. and C. Müller, [*Vacuum therapy of an esophageal anastomotic leakage--a case report*]. Zentralblatt für Chirurgie, 2009. **134**(3): p. 267-270.
76. Kuehn, F., et al., *Endoscopic vacuum therapy for various defects of the upper gastrointestinal tract*. Surgical endoscopy, 2017. **31**(9): p. 3449-3458.
77. Loske, G., *Endoskopische Unterdrucktherapie am oberen Gastrointestinaltrakt*. Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin, 2018(12): p. 952-959.
78. Loske, G., et al., *Successful endoscopic vacuum therapy with new open-pore film drainage in a case of iatrogenic duodenal perforation during ERCP*. Endoscopy, 2015. **47**(S 01): p. E577-E578.
79. Wichmann, D., et al., *Endoscopic negative pressure therapy with open-pore film drainage and open-pore polyurethane sponge drainage for iatrogenic perforation of the esophagus*. Endoscopy, 2020. **52**(05): p. 377-382.
80. Wichmann, D., *Intrathorakale Anastomosen-Insuffizienz - chirurgisches Problem, endoskopische Therapie*, in Universität Tübingen. 2018, Tübingen: Tübingen.
81. Page, R.D., et al., *Surgical treatment of anastomotic leaks after oesophagectomy*. European journal of cardio-thoracic surgery, 2005. **27**(2): p. 337-343.
82. Hasimoto, C.N., et al., *Efficacy of surgical versus conservative treatment in esophageal perforation: a systematic review of case series studies*. Acta cirurgica brasileira, 2013. **28**(4): p. 266-271.
83. Bludau, M., et al., *Management of upper intestinal leaks using an endoscopic vacuum-assisted closure system (E-VAC)*. Surgical endoscopy, 2014. **28**(3): p. 896-901.
84. Brangewitz, M., et al., *Endoscopic closure of esophageal intrathoracic leaks: stent versus endoscopic vacuum-assisted closure, a retrospective analysis*. Endoscopy, 2013. **45**(06): p. 433-438.
85. Kuehn, F., et al., *Surgical endoscopic vacuum therapy for defects of the upper gastrointestinal tract*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2016. **20**(2): p. 237-243.
86. Schniewind, B., et al., *Endoscopic endoluminal vacuum therapy is superior to other regimens in managing anastomotic leakage after esophagectomy: a comparative retrospective study*. Surgical endoscopy, 2013. **27**(10): p. 3883-3890.
87. Schorsch, T., C. Müller, and G. Loske, *Endoscopic vacuum therapy of perforations and anastomotic insufficiency of the esophagus*. Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin, 2014. **85**(12): p. 1081-1093.
88. Wallstabe, I., R. Plato, and A. Weimann, *Endoluminal vacuum therapy for anastomotic insufficiency after gastrectomy*. Endoscopy, 2010. **42**(S 02): p. E165-E166.

89. Weidenhagen, R., et al., *Anastomotic leakage after esophageal resection: new treatment options by endoluminal vacuum therapy*. The Annals of thoracic surgery, 2010. **90**(5): p. 1674-1681.
90. Vowinkel, T., et al., *Komplikationsmanagement am oberen GI-Trakt—der Wandel vom Stent zur endoskopischen Vakuumtherapie*. Endo-Praxis, 2017. **33**(04): p. 191-195.
91. de Moura, D.T.H., et al., *Role of endoscopic vacuum therapy in the management of gastrointestinal transmural defects*. World Journal of Gastrointestinal Endoscopy, 2019. **11**(5): p. 329.
92. Tavares, G., et al., *Endoscopic vacuum therapy for anastomotic leak in esophagectomy and total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis*. Diseases of the Esophagus, 2021. **34**(5): p. doaa132.
93. Min, Y.W., et al., *Endoscopic vacuum therapy for postoperative esophageal leak*. BMC surgery, 2019. **19**(1): p. 1-7.
94. Loske, G., T. Schorsch, and C. Müller, *Endoscopic vacuum sponge therapy for esophageal defects*. Surgical endoscopy, 2010. **24**(10): p. 2531-2535.
95. Ahrens, M., et al., *Drainage of esophageal leakage using endoscopic vacuum therapy: a prospective pilot study*. Endoscopy, 2010. **42**(09): p. 693-698.
96. Dent, B., et al., *Management and outcomes of anastomotic leaks after oesophagectomy*. British Journal of Surgery, 2016. **103**(8): p. 1033-1038.
97. van Halsema, E.E. and J.E. van Hooft, *Clinical outcomes of self-expandable stent placement for benign esophageal diseases: a pooled analysis of the literature*. World journal of gastrointestinal endoscopy, 2015. **7**(2): p. 135.
98. Persson, S., et al., *Treatment of esophageal anastomotic leakage with self-expanding metal stents: analysis of risk factors for treatment failure*. Endoscopy international open, 2016. **4**(04): p. E420-E426.
99. Smallwood, N.R., et al., *The use of endoluminal vacuum (E-Vac) therapy in the management of upper gastrointestinal leaks and perforations*. Surgical endoscopy, 2016. **30**(6): p. 2473-2480.
100. Hwang, J.J., et al., *Comparison of endoscopic vacuum therapy and endoscopic stent implantation with self-expandable metal stent in treating postsurgical gastroesophageal leakage*. Medicine, 2016. **95**(16).
101. Lange, J., et al., *VACStent: Combining the benefits of endoscopic vacuum therapy and covered stents for upper gastrointestinal tract leakage*. Endoscopy International Open, 2021. **9**(06): p. E971-E976.
102. Lange, J., et al., *VACStent - ein Device aus gecovertem Stent und endoluminalem Vakuumschwamm: Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Machbarkeitsstudie*. Vol. 59. 2021.
103. Kantowski, M., *Endoskopie beim postoperativen Komplikationsmanagement*. Allgemein-und Viszeralchirurgie up2date, 2015. **9**(03): p. 157-176.
104. Laukötter, M.G. and N. Senninger, *Endoskopische Vakuumtherapie bei Ösophagusläsionen*. Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie, 2016. **30**(4): p. 260-265.
105. Pournaras, D., et al., *Endoluminal vacuum therapy (E-Vac): a treatment option in oesophagogastric surgery*. World journal of surgery, 2018. **42**(8): p. 2507-2511.
106. Gebbensleben, B. and H. Rohde, *Anxiety before gastrointestinal endoscopy--a significant problem?* Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946), 1990. **115**(41): p. 1539-1544.

107. El-Hassan, H., K. McKeown, and A. Muller, *Clinical trial: music reduces anxiety levels in patients attending for endoscopy*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2009. **30**(7): p. 718-724.

6 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie Tübingen unter Betreuung von Frau PD Dr. med. Dörte Wichmann durchgeführt.

Die Durchführung der Experimente am Modell sowie am avitälem Tiermodell (Schweineösophagus) erfolgten in der Abteilung der experimentellen chirurgischen Endoskopie der Universitätsklinik Tübingen.

Die Experimente am Modell wurden in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. Dörte Wichmann durchgeführt. Die Experimente am Tiermodell wurden in Kooperation mit Frau PD Dr. Dörte Wichmann und Herrn Gregor Schulte ausgeführt. Die retrospektiven Daten wurden von Frau PD Dr. Dörte Wichmann zur Verfügung gestellt. Die Auswertungen erfolgten eigenständig durch mich.

Ich versichere die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, 01.10.2023

Nurgül Düzenli

7 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Klassifikation nach Ursachen der Ösophagusperforationen nach Attar [7].....</i>	<i>5</i>
<i>Tabelle 2: CAES-Klassifikation Insuffizienz nach Ösophagusresektion und stadiengerechte Therapiealgorithmen [16].....</i>	<i>7</i>
<i>Tabelle 3: Vor- und Nachteile der Stent-Therapie und Endoskopische Unterdruck-Therapie</i>	<i>14</i>
<i>Tabelle 4: ZACC (Zurich Anastomic Condition Classification) Gradeinteilung mit endoskopischer Beurteilung</i>	<i>17</i>
<i>Tabelle 5: Materialliste für die Druckmessung.....</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 6: Operationstechniken (01/18 – 07/21).....</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 7: Malignom-Entitäten der Patienten (01/18 – 07/21)</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 8: Symptome bei Erstdiagnose bei ITAI.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 9: Verteilung der Patienten nach CAES-Klassifikation.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 10: Patientenbezogene mittlere Laborwerte (Leukozyten in μl, CRP in mg/dl) am Tag der Erstdiagnose der ITAI, am 3. und am 7. Tag.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 11: Übersicht der endoskopische Unterdruck-Therapie, Erstdiagnose AI, Therapiedauer</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 12: Übersicht der Komplikationen während der endoskopischen Unterdruck-Therapie</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 13: ZACC-Score (Zurich Anastomic Condition Classification) der untersuchten Patienten.....</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 14: Anzahl der Patienten mit Anzahl der Folge-Operationen</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 15: Anzahl und Art der Folge-Operationen.....</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 16: Analyse der drei verstorbenen Patienten</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 17: Übersicht der Ergebnisse der Modellversuche.....</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 18: Messdrücke der Sensoren 1 und 2.....</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 19: Vor.- und Nachteile der Stent-Therapie und EUDT.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 20: Unterschiede CombiVac-Device vs VAC STENT GI TM System.....</i>	<i>74</i>

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologischer Aufbau des Gastrointestinaltraktes, Prometheus, LernAtlas der Anatomie, 3. Auflage, mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlags.....	2
Abbildung 2: Histologischer Aufbau des Magens, Prometheus, LernAtlas der Anatomie, 3. Auflage, mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlags	4
Abbildung 3: CAES-Klassifikation Insuffizienztyp I, Markierung ★: Ösophagogastrostomie mit einer kleinen Insuffizienzstelle, Aufnahme freundlicherweise zur Verfügung gestellt durch die interdisziplinäre Endoskopie-Einheit, Universitätsklinikum Tübingen.....	8
Abbildung 4: CAES-Klassifikation Insuffizienztyp II, Markierung #: Zugang in die mediastinale Insuffizienzhöhle, Markierung *: Zugang zum Magenschlauch-Interponat, Aufnahme freundlicherweise zur Verfügung gestellt durch die interdisziplinäre Endoskopie-Einheit, Universitätsklinikum Tübingen	8
Abbildung 5: CAES-Klassifikation Insuffizienztyp IIIa, Markierung #: mediastinale Insuffizienzhöhle, Markierung *: Zugang in das Magenschlauch-Interponat. Aufnahme freundlicherweise zur Verfügung gestellt durch die interdisziplinäre Endoskopie-Einheit, Universitätsklinikum Tübingen	9
Abbildung 6: CAES-Klassifikation Insuffizienztyp IIIb, Markierung +: vitale Ösophagus, Markierung x: ischämischer Magen-Interponat, Aufnahme freundlicherweise zur Verfügung gestellt durch die interdisziplinäre Endoskopie-Einheit, Universitätsklinikum Tübingen	9
Abbildung 7: Polyflex-Stent (Boston Scientific, Natick, MA, USA), eigene Aufnahme.....	19
Abbildung 8: Polyurethanschwamm V.A.C.® GranuFoam™ (Acelity and KCI Healthcare Professionals, San Antonio, Tx, USA), eigene Aufnahme	20
Abbildung 9: Mepitel®One Folie (Mölnlycke Health Care, Göteborg, Sweden/ Übersicht (links), Nahaufnahme (rechts), eigene Aufnahme	20
Abbildung 10: Drainageschlauch Nutricia flocare® pursoft tube (Nutricia Medical Devices BV, Schiphol Boulevard 261, 1181 BH Schiphol Airport, The Netherlands), eigene Aufnahme	21
Abbildung 11: Ösophagus CombiVac-Device mit angeschlossenem Drainageschlauch, eigene Aufnahme	21
Abbildung 12: Annaht der Drainage am SEPS, eigene Aufnahme	22
Abbildung 13: Zubehör vom Applikationssystem, (1) Stent-Loader, (2) Applikationstubus, (3) Stopper, (4) Soft-Positioner, (5) Führungsschlauch, eigene Aufnahme.....	22
Abbildung 14: Stent-Loader, eigene Aufnahme	23
Abbildung 15: Körbchen des Stent-Loaders, eigene Aufnahme	23
Abbildung 16: Stent-Loader mit Stentsystem, eigene Aufnahme.....	23
Abbildung 17: Applikationsrohr, eigene Aufnahme.....	24
Abbildung 18: teilweise eingezogener Stent ins Applikationsrohr, eigene Aufnahme	24
Abbildung 19: fixierter Stentsystem mit dem Stopper, eigene Aufnahme	25
Abbildung 20: Stopper, eigene Aufnahme	25
Abbildung 21: Soft-Positioner, eigene Aufnahme	25
Abbildung 22: Führungsschlauch mit Dilatator, eigene Aufnahme	26
Abbildung 23: vorbereitetes Stentsystem zur Freigabe, eigene Aufnahme.....	26
Abbildung 24: Vakuumpumpe V.A.C.™-Ultra® (Acelity and KCI Healthcare Professionals, San Antonio, Tx, USA), eigene Aufnahme	27
Abbildung 25: Schematische Darstellung des Messaufbaus: Platzierung von Sensor 1 endoluminal (grün) und Sensor 2 (gelb) paraösophageal in einer artifiziiellen Höhle	28
Abbildung 26: Endoluminale Druckmessung 1.....	41
Abbildung 27: Endoluminale Druckmessung 2.....	41
Abbildung 28: Endoluminale Druckmessung 3.....	42
Abbildung 29: links: Ösophagus CombiVac-Device mit angeschlossenem Drainageschlauch, rechts: VAC STENT GI TM System der Firma MICRO-TECH Europe GmbH, eigene Aufnahme53	

9 Anlage

9.1 Freigabe der Erfindung durch die Eberhard Karls Universität Tübingen

<p style="text-align: center;"> <small>EBERHARD KARLS</small> UNIVERSITÄT TÜBINGEN </p> 	 <p>Universitätsklinikum Tübingen</p>	<p> <small>Universitätsklinikum Tübingen Stabsstelle Rechtsangelegenheiten Ass. iur. Iris Wolf Telefon +49 7071 29-8 00 37 Telefax +49 7071 29-53 40 iris.wolf@med.uni-tuebingen.de</small> </p> <p> <small>Medizinische Fakultät Forschungs-/ Technologietransfer Dr. Ines Dünkel Telefon +49 7071 29-7 79 37 Telefax +49 7071 29-57 84 Ines.duenkel@med.uni-tuebingen.de</small> </p>		
<p> <small>Universitätsklinikum Tübingen — Geissweg 3 · 72076 Tübingen</small> </p> <p> Frau Nurgül Düzenli - persönlich Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie Hoppe-Seyler-Str. 3 72076 Tübingen </p>	<p> <small>Az.: KV61</small> </p> <p> Tübingen, den 11.09.2019 </p>			
<p>Erfindung „CombiVac“</p> <p>Sehr geehrte Frau Düzenli,</p> <p>in Anlehnung an die Empfehlung von Herrn Patentanwalt Dr. Findeisen, über die wir Sie mit mail vom 11.09.2019 inhaltlich informiert haben, hat sich das Universitätsklinikum und die Medizinische Fakultät Tübingen entschieden, Ihnen Ihren Anteil an der oben bezeichneten Dienstleistung auf Grund neuheitsschädlicher Vorveröffentlichung gemäß §§ 6 Abs. 2, 8 Gesetz über Arbeitnehmererfindungen förmlich freizugeben.</p> <p>Als freier Erfinder sind Sie über Ihren Anteil an dieser Erfindung verfügungsbefugt.</p> <p>Wir bitten Sie, das beigefügte Doppel zu ergänzen und uns unterzeichnet zurückzusenden.</p> <p>Mit freundlichen Grüßen</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">  Prof. Dr. Ingo Autenrieth Dekan Medizinische Fakultät </td> <td style="width: 50%; text-align: center;">  Dipl. Vw. Gabriele Sonntag Kaufmännische Direktorin </td> </tr> </table> <hr/> <p>Ich bestätige den Empfang dieses Freigabeschreibens.</p> <p>Tübingen, den <u>22.11.2019</u></p> <p style="text-align: right;">  Nurgül Düzenli </p>			 Prof. Dr. Ingo Autenrieth Dekan Medizinische Fakultät	 Dipl. Vw. Gabriele Sonntag Kaufmännische Direktorin
 Prof. Dr. Ingo Autenrieth Dekan Medizinische Fakultät	 Dipl. Vw. Gabriele Sonntag Kaufmännische Direktorin			
<p> Universitätsklinikum Tübingen Anstalt des öffentlichen Rechts Sitz Tübingen Geissweg 3 · 72076 Tübingen Telefon +49 7071 29-0 www.medicin.uni-tuebingen.de Steuer-Nr. 86155/09402 USt-ID: DE 146 889 674 </p>	<p> Aufsichtsrat Ulrich Steinbach (Vorsitzender) </p>	<p> Vorstand Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender) Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende) Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth Klaus Tischler </p>	<p> Banken Baden-Württembergische Bank Stuttgart (BLZ 600 501 01) Konto-Nr. 7477 5037 93 IBAN: DE41 6005 0101 7477 5037 93 SWIFT-Nr.: SOLADEST Kreissparkasse Tübingen (BLZ 641 500 20) Konto-Nr. 14 144 IBAN: DE79 6415 0020 0000 0141 44 SWIFT-Nr.: SOLADESTUB </p>	

9.2 Übersichtstabelle CombiVac-Device und VAC STENT GI™ System

Tabelle 20: Unterschiede CombiVac-Device vs VAC STENT GI™ System

	CombiVac-Device	VAC STENT GI™ System [101]
Aufbau von innen-außen	SEPS PU-Schwamm Folie	Folie Gecoverter Metallstent PU-Schwamm
Liegedauer	7-10 Tage	2-7 Tage
Vorteil	Weniger Wechsel Kein Einwachsen	
Nachteil		Einwachsen
Stent-Länge	90 mm	70 mm
Stent Durchmesser (innen/außen)	16/20 mm	12/30 mm
PU-Schwammmaße B x L x Dicke	30 mm x 65 mm x 2 mm	B k.A. x 50 mm L x 10 mm Dicke
Folie	60 mm x 10 mm	k.A.
Drainage	5 Ch	12 F
Einführbesteck Durchmesser	14 mm	12 mm

10 Danksagung

Ich danke Frau PD Dr. med. Dörte Wichmann für die freundliche Überlassung des Themas.

Des Weiteren danke ich Frau PD Dr. Dörte Wichmann für die wertvolle Betreuung und Begleitung dieser Dissertation, sowie Ihre aktive, innovative Unterstützung und kontinuierliche Hilfsbereitschaft.

Meinen herzlichen Dank verleihe ich ebenso an meine ganzen Familienmitglieder, insbesondere an meine Mutter, für Ihre großartige Unterstützung, Positivität und Empathie.

Der besondere Dank geht an meinem Gatten und meinen beiden Töchtern für die verständnisvolle Nachsicht und Geduld für meine Karriere.

„It always seems impossible until it's done”

-Nelson Mandela-