

Aus der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie Tübingen  
Abteilung Allgemeine Chirurgie mit Poliklinik  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Königsrainer  
Sektion für Minimal Invasive Chirurgie  
Leiter: Professor Dr. G. Bueß

**Entwicklung und Erprobung eines superelastischen  
Clipsystems zur Behandlung iatrogenen  
Kolonperforationen nach Koloskopie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Christoph Karl Jakob Hartmann  
aus Münsingen

2007

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Bueß

1. Berichterstatter: Professor Dr. P. Ruck

Für meinen Vater und meinen Großvater

## Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	9
1.1 Die iatrogene Kolonperforation durch Koloskopie.....	9
1.1.1 Einführung.....	9
1.1.2 Epidemiologie.....	9
1.1.3 Einteilung .....	14
1.1.4 Ursachen.....	15
1.1.5 Symptome und Diagnose .....	18
1.1.6 Therapie .....	20
1.1.6.1 Einführung .....	20
1.1.6.2 Konservative Therapie.....	23
1.1.6.3 Chirurgische Therapie .....	24
1.1.6.4 Endoskopische Therapie .....	25
1.2 Wissenschaftliche Zielsetzung der Arbeit .....	26
2 Entwicklung und Modifikation des Clipsystems .....	28
2.1 Aktuelle Cliptechniken.....	28
2.2 Aktuelle „Over-the-scope“ Systeme .....	29
2.3 Vorentwicklungen des „over-the-scope“ (OTSC) Clipsystems.....	32
2.4 Entwicklung des Clips .....	33
2.4.1 Einführung.....	33
2.4.2 Anforderungen .....	34
2.4.3 Nickeltitan als Werkstoff in der Medizin.....	34
2.4.3.1 Einführung .....	34
2.4.3.2 Grundlegende Eigenschaften .....	35
2.4.3.3 Superelastizität .....	37
2.4.3.4 Biokompatibilität von Nitinol.....	39
2.4.4 Herstellung des Clips .....	39

2.4.5 Entwicklung und Optimierung des Clipdesigns .....	40
2.5 Entwicklung des Applikators .....	45
2.5.1 Anforderungen .....	45
2.5.2 Pneumatischer Applikator .....	46
2.5.3 Fadenapplikator.....	49
2.5.3.1 Konzept und Entwicklung .....	49
2.6 Entwicklung eines Kolongreifers .....	55
2.6.1 Einführung.....	55
2.6.2 NiTi-Greifer.....	56
2.6.2.1 Konzept und Entwicklung .....	56
2.6.2.2 Erprobung.....	60
2.6.3 Zwei-Branchen-Greifer.....	60
2.6.3.1 Konzept und Entwicklung .....	60
2.6.3.2 Erprobung.....	62
2.7 Das Applikationsverfahren .....	64
2.8 Phantomversuche.....	67
2.8.1 Einführung/Zielsetzung.....	67
2.8.2 Standard Operating Procedure (SOP).....	70
2.8.3 Erfolgskontrolle .....	71
2.8.4 Ergebnisse .....	71
3 Tierexperimentelle Studien.....	75
3.1 Übersicht.....	75
3.2 Material.....	75
3.2.1 OTSC-Applikator .....	75
3.2.2 OTSC-Clip.....	75
3.2.3 NiTi-Greifer.....	76
3.2.4 Weiteres benötigtes Material.....	76
3.2.5 Versuchstier .....	76
3.3 Methode.....	77
3.3.1 Tierhaltung .....	77
3.3.2 Prämedikation .....	77
3.3.3 Narkose.....	78

3.3.4 Sedierung .....	78
3.3.5 Antibiose .....	79
3.3.6 Einschläferung .....	79
3.3.7 Versuchsaufbau und Vorbereitung .....	79
3.3.8 Operationsablauf (OP) .....	81
3.3.9 Mikroskopische Untersuchung .....	81
3.3.9.1 Einführung .....	81
3.3.9.2 Fixierung und Einbettung .....	81
3.3.9.3 Makropräparation.....	82
3.3.9.4 Färbung und Untersuchung .....	82
3.4 Akutstudie .....	82
3.4.1 Übersicht.....	82
3.4.2 Primäres Ziel der Studie.....	83
3.4.3 Sekundäres Ziel der Studie.....	83
3.4.4 Standardisierte Operations-Prozedur (SOP) .....	84
3.4.5 Versuchskontrolle.....	84
3.4.6 Ergebnisse .....	85
3.4.6.1 Endoskopischer Perforationsverschluss .....	85
3.4.6.2 Technik und praktische Handhabung .....	86
3.5 Pilotstudie .....	88
3.5.1 Übersicht.....	88
3.5.2 Ziel der Studie .....	89
3.5.3 Primäre Endpunkte.....	89
3.5.4 Sekundäre Endpunkte.....	90
3.5.5 Standardisierte Operations-Prozedur (SOP) .....	90
3.5.6 Nachbeobachtung .....	91
3.5.6.1 Intensivierte Nachbeobachtung .....	91
3.5.6.2 Allgemeine Nachbeobachtung.....	92
3.5.7 Ergebnisse .....	92
3.5.7.1 Technischer Erfolg.....	92
3.5.7.2 Klinik .....	93
3.5.7.3 Histologie.....	95

3.6 Hauptstudie.....	99
3.6.1 Übersicht.....	99
3.6.2 Ziel der Studie .....	99
3.6.3 Primäre Endpunkte.....	100
3.6.4 Sekundäre Endpunkte.....	100
3.6.5 Standardisierte Operations-Prozedur (SOP) .....	101
3.6.6 Nachbeobachtung .....	101
3.6.6.1 Intensivierte Nachbeobachtung .....	101
3.6.6.2 Allgemeine Nachbeobachtung.....	101
3.6.7 Kontrollendoskopie (Endo) .....	102
3.6.8 Re-Operation (Re-OP) .....	102
3.6.9 Ergebnisse .....	102
3.6.9.1 Technischer Erfolg.....	102
3.6.9.2 Klinik.....	106
3.6.9.3 Histologie.....	111
3.6.9.4 Versuchstier OTS10 .....	116
3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse aller tierexperimenteller Studien ...	117
4 Diskussion.....	120
4.1 Ausgangspunkt.....	120
4.2 Beurteilung des Phantommodells .....	123
4.3 Beurteilung des Tiermodells .....	124
4.4 Beurteilung der Handhabung des OTSC-Systems .....	126
4.5 Beurteilung des Heilungsverlaufs nach Clipimplantation .....	129
4.6 Mögliche Indikation des OTSC-Systems bei der iatrogenen Kolonperforation .....	131
4.7 Schlussfolgerung .....	132
4.8 Zusammenfassung.....	134
5 Anhang.....	136
5.1 Abkürzungsverzeichnis.....	136
5.2 Begriffsdefinitionen Histologie.....	136
5.3 Tabellen und Daten .....	138
5.3.1 Details der Versuchstiere – Pilotstudie.....	138

5.3.2 Details der Versuchstiere – Hauptstudie .....	140
5.4 Normalwerte beim Schwein .....	149
6 Literaturverzeichnis .....	151
7 Danksagung .....	158



## **1 Einleitung**

### **1.1 Die iatrogene Kolonperforation durch Koloskopie**

#### **1.1.1 Einführung**

Seit der Einführung in die klinische Medizin nimmt die flexible fiberoptische Koloskopie großen Einfluss auf die Diagnose, Behandlung und Nachsorge kolorektaler Krankheiten und ist heutzutage nicht mehr aus dem klinischen Alltag wegzudenken. Gerade im Hinblick auf Screening-Programme bei Malignomen des Kolorektums besitzt die Endoskopie einen hohen Stellenwert und ist bisher noch nicht durch andere Verfahren, wie z.B. die virtuelle Koloskopie [74] ersetzbar geworden.

In der Hand eines erfahrenen, gut ausgebildeten Endoskopikers ist die Koloskopie eine bemerkenswert sichere diagnostische und therapeutische Maßnahme. Die meisten Komplikationen können durch die richtige Technik, adäquate Vorbereitung des Darmes und Beachtung der Kontraindikationen [18,19,77] vermieden werden. Dennoch bleibt es eine invasive Prozedur mit den damit verbundenen Gefahren und Risiken. Komplikationen bei der Koloskopie sind selten, aber sie kommen dennoch vor.

#### **1.1.2 Epidemiologie**

Die iatrogene Kolonperforation ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen der Koloskopie. Obwohl eine ständig verbesserte Gerätetechnik und intensivere Ausbildung zur Verfügung stehen, ist auch bei erfahrenen Untersuchern eine Darmperforation nicht in jedem Fall auszuschließen und sie ist nach der Blutung die häufigste Komplikation der Koloskopie [112].

In der Literatur beträgt die Inzidenz der Kolonperforation als Folge eines endoskopischen Eingriffes zwischen 0,1 % und 0,8 % für diagnostische und zwischen 0,15 % und 3 % für therapeutische Koloskopien (Tabelle 1.1).

Tabelle 1.1 – Iatrogene Kolonperforation im Rahmen der Koloskopie: Management und Mortalität (Op. = operativ; Kons. = konservativ; k.A. = keine Angabe)

Autor	Jahr	n Pat.	n Perf.	Inzidenz	Management		Mortalität	
					Op.	Kons.	Op.	Kons.
Araghizadeh [1]	2001	34620	31	0,09 %	20	11	0%	0 %
Farley [26]	1997	57028	45	0,08 %	42	3	0%	0 %
Orsoni [68]	1997	36000	48	0,13 %	35	13	5%	1 %
Gedebou [34]	1996	9106	21	0,23 %	18	3	11%	k.A.
Lo [55]	1994	26708	12	0,05 %	6	6	16%	0 %
Jentschura [48]	1994	29695	31	0,10 %	24	7	8%	0 %
Hall [39]	1991	17500	15	0,09 %	14	1	0%	0 %
Christie [17]	1991	4784	7	0,15 %	2	5	0%	0 %
Soon [97]	1990	1832	7	0,38 %	7	0	43%	-
Carpio [16]	1989	5424	14	0,26 %	8	6	25%	16 %
Macrae [57]	1983	5000	6	0,12 %	5	1	0%	0 %
Vincent [104]	1983	1547	6	0,39 %	6	0	0%	-
Smith [94]	1976	20130	72	0,36 %	47	25	4%	0 %
Rogers [85]	1975	31512	73	0,23 %	21	6	10%	0 %
gesamt		280886	388	0,14 %	255	87	9%	2 %

Die Häufigkeit iatrogenen Kolonperforationen bei der Koloskopie ist zum einen davon abhängig, ob die Endoskopie des Dickdarms nur zu diagnostischen Zwecken durchgeführt wurde, oder ob auch minimalinvasiv therapiert wurde (Tabelle 1.2). So ist bei therapeutischen Eingriffen mit dem Endoskop, z.B. bei Polypektomien, von einer höheren Perforationsrate auszugehen. Zum anderen besteht nach Meinung einiger Autoren auch eine deutliche Korrelation mit der Erfahrung des durchführenden Endoskopikers [103,32,80,29]. Je mehr Erfahrung ein Arzt im Umgang mit dem Endoskop aufweist, desto weniger oft kommt es bei Untersuchungen bzw. Eingriffen zu Komplikationen (Abbildung 1.1) [29,80].

*Tabelle 1.2 – Iatrogene Kolonperforation im Rahmen der Koloskopie: Therapeutische versus diagnostische Koloskopie (Perf. = Perforationen)*

Autor	Jahr	Diagnostisch			Therapeutisch		
		n Pat.	n Perf.	Inzidenz	n Pat.	n Perf.	Inzidenz
Sieg [92]	2001	82416	4	0,01 %	14294	9	0,06 %
Puchner [80]	1996	8989	7	0,08 %	1011	2	0,20 %
Jentschura [48]	1994	26975	8	0,03 %	2720	23	0,85 %
Waye [108]	1992	1320	0	0,00 %	777	5	0,64 %
Frühmorgen [30]	1990	6609	3	0,05 %	2306	5	0,22 %
Habr Gama [37]	1986	3256	2	0,06 %	911	3	0,33 %
Macrae [57]	1983	3205	4	0,13 %	1795	2	0,11 %
Frühmorgen [29]	1979	25298	51	0,20 %	7365	25	0,34 %
Silvis [93]	1976	25298	50	0,20 %	6124	20	0,33 %
Rogers [85]	1975	25298	53	0,21 %	6214	18	0,29 %
Berci [6]	1974	3850	7	0,18 %	901	3	0,33 %
Wolff [111]	1973	2000	0	0,00 %	499	1	0,20 %
gesamt		214514	189	0,09 %	44917	116	0,26 %

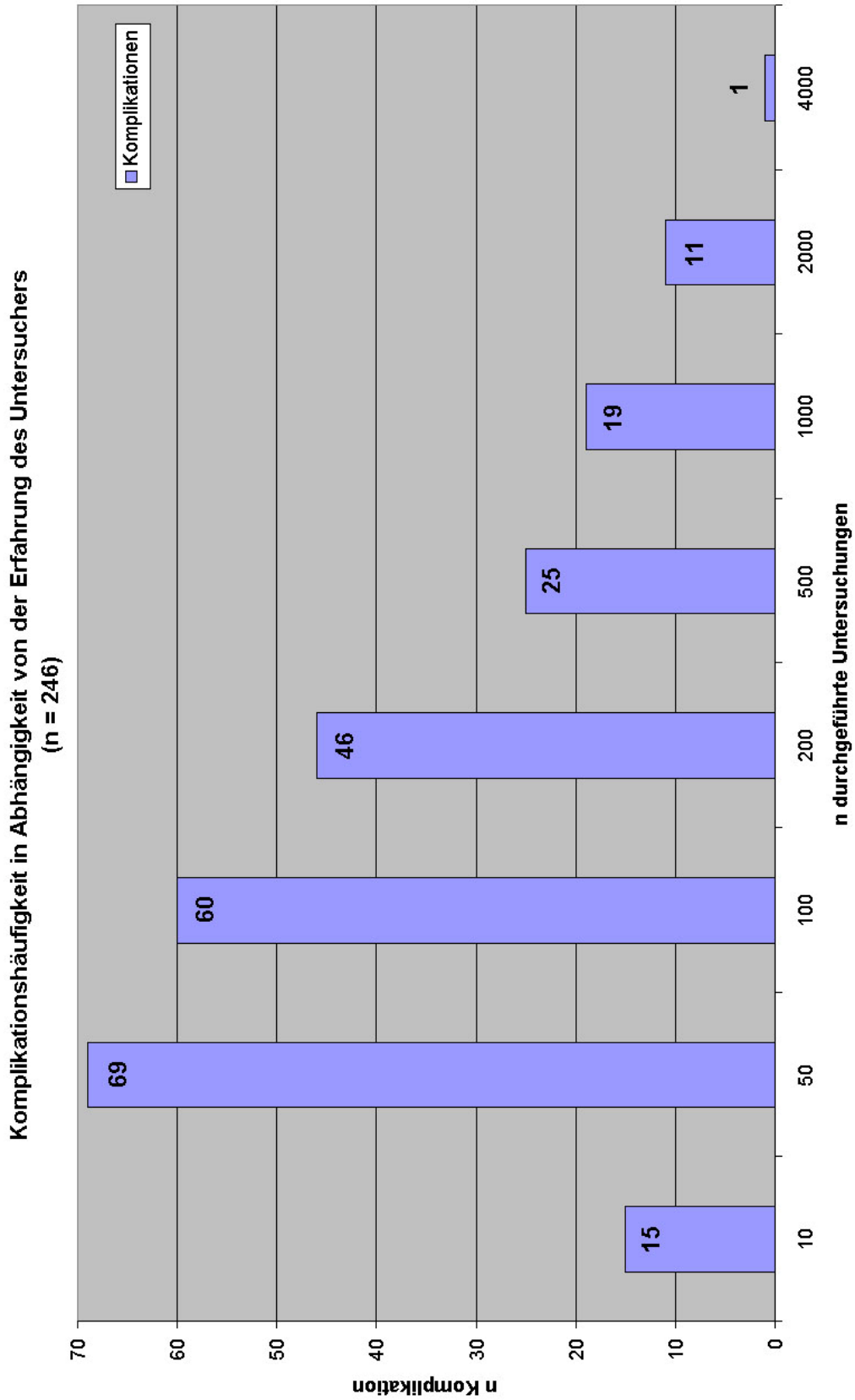


Abbildung 1.1 - Komplikationshäufigkeit im Rahmen der Koloskopie in Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers (nach Frühmorgen und Mitarbeiter 1979 [29])

Da kein Melderegister für derartige Vorfälle existiert und in Studien und Umfragen ebenfalls nicht alle Komplikationen erfasst bzw. angegeben werden, muss davon ausgegangen werden, dass die tatsächliche Inzidenz iatrogenen Kolonperforationen im Rahmen einer Koloskopie höher liegt. Angesichts eines zunehmenden Trends hin zu minimalinvasiven Verfahren, sowohl bei Untersuchungen (z.B. Screening-Untersuchung zur Darmkrebsfrüherkennung) als auch bei therapeutischen Eingriffen (z.B. Polypektomie, Mukosaresektionen), wird die Anzahl der Koloskopien steigen und folglich auch eine Steigerung der absoluten Zahl an iatrogenen Kolonperforationen zu erwarten sein. Zudem ist auch ein Trend hin zu immer invasiverem Vorgehen in der flexiblen Endoskopie zu beobachten [47,95,107] – die flexible Endoskopie rückt von der Rolle einer diagnostischen immer mehr in die Rolle einer therapeutischen Maßnahme (Abtragung von größeren Polypen, Mukosaresektionen, etc.). Solche invasivere Methoden gehen natürlich ebenso mit einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen und Komplikationen wie Perforationen oder Blutungen einher.

Hauptlokalisation iatrogenen Kolonperforationen ist das Sigma – etwa zwei Drittel aller Läsionen finden sich dort; alle anderen Lokalisationen sind möglich, aber seltener (Tabelle 1.3). Dies erklärt sich zum einen dadurch, dass das Rektosigmoid die häufigste Stelle für das Auftreten von Polypen und Tumoren darstellt [79,65] und folglich an dieser Stelle die meisten Interventionen stattfinden, verbunden mit den beschriebenen Komplikationen. Zum anderen ist die Passage des Colon sigmoideum wegen seines gekrümmten Verlaufs oft sehr schwierig und bedarf besonderer Geschicklichkeit.

Da es sich meist um elektive Koloskopien handelt, zeichnen sich iatrogene Perforationen dadurch aus, dass die Patienten in der Regel einen vorbereiteten Darm aufweisen [18,77], sich in Nahrungskarenz befinden und die Läsion meist sofort erkannt wird und damit die Gefahr peritonitischer Veränderungen reduziert wird [49]. Trotzdem bedingen diese besonders bei älteren und polymorbiden Patienten eine zum Teil hohe Letalität (Tabelle 1.1), weshalb eine

schnellstmögliche Erkennung und adäquate Versorgung der Läsion unabdingbar ist.

*Tabelle 1.3 – Perforation in der Koloskopie: Lokalisation (k.A. = keine Angabe)*

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>n Perf.</b>	<b>Colon asc.</b>	<b>Colon transv.</b>	<b>Colon desc.</b>	<b>Colon sigm.</b>	<b>Rektum</b>
Farley [26]	1997	42	10 (23,8%)	9 (21,4%)	k.A.	22 (52,4%)	1 (2,4%)
Orsoni [68]	1997	36	2 (5,6%)	3 (8,3%)	4 (11,1%)	25 (69,4%)	1 (2,8%)
Garbay [33]	1996	181	15 (8,3%)	6 (3,3%)	15 (8,3%)	132 (72,9%)	12 (6,6%)
Gedebou [34]	1996	21	6 (28,6%)	2 (9,5%)	0 (0,0%)	13 (61,9%)	
Hureau [46]	1992	100	5 (5,0%)	6 (6,0%)	12 (12,0%)	68 (68,0%)	9 (9,0%)
Hall [39]	1991	12	2 (16,7%)	k.A.	k.A.	10 (83,3%)	0 (0,0%)
Frühmorgen [29]	1979	245	5 (2,0%)	5 (2,0%)	34 (13,8%)	191 (77,6%)	10 (4,1%)

### **1.1.3 Einteilung**

Zurzeit besteht noch keine allgemein gültige Einteilung der Kolonperforationen, z.B. nach ihrer Größe oder Art der Entstehung. Lediglich einzelne Autoren versuchten eine interne Einteilung zur Entscheidungsfindung hinsichtlich der Art der Therapie.

So klassifizierten Wullstein und Mitarbeiter 1999 iatrogene Kolonperforationen bei Schlingenpolypektomie und machten davon die Art der laparoskopischen Versorgung abhängig [112]. Dabei waren die Kriterien die Größe bzw. der Durchmesser der Perforation sowie das Ausmaß der thermischen Schädigung der angrenzenden Schleimhaut (Tabelle 1.4).

*Tabelle 1.4 - Einteilung der iatrogenen Kolonperforationen bei der Koloskopie nach Wullstein und Mitarbeitern 1999 [112]*

Typ 1	< 10 mm	sehr kleine Perforationen ohne makroskopischen Hinweis auf thermische Schäden oder Nekrosen
Typ 2	< 25 mm	kleine Perforationen mit thermischen Schäden und kleinen Nekrosen
Typ 3	> 25 mm	große Perforationen und alle Perforationen mit großer Nekrose oder unklarem Ausmaß thermischer Schädigung

Auf der Suche nach Behandlungsstrategien definierten Christie und Mitarbeiter 1991 [17] wiederum eine so genannte „Mini-Perforation“, bei der sie ein konservatives Vorgehen propagierten. Die Kriterien für eine „Mini-Perforation“ waren:

- Diagnosestellung innerhalb 6 – 24 Stunden
- keine Anzeichen einer diffusen Peritonitis
- Abklingen der Symptome innerhalb 24 – 48 Stunden

Freie intraabdominelle oder retroperitoneale Luft bestätigte hierbei das Vorliegen einer Perforation des Darmes.

#### **1.1.4 Ursachen**

Für die iatrogene Kolonperforation während der Koloskopie gibt es drei Hauptursachen bzw. Mechanismen [21,35]:

1. Mechanische Perforation durch das Endoskop oder durch Instrumente
2. Perforation durch eine therapeutische Prozedur
3. Barotrauma durch exzessive Über-Insufflation

Während diagnostischer Koloskopien resultieren Perforationen hauptsächlich aus mechanischen Kräften während des Einführens des Endoskops oder durch ein Barotrauma [21,35].

Gewaltsames Vorschieben des Endoskops, dessen Verwindung mit Entstehen einer Schleife („Alpha-loop“) und die „Slide-by-Technik“, bei der das Koloskop entlang der Schleimhautoberfläche ohne Sicht auf das Lumen vorgeschoben wird, können den Dickdarm perforieren. Dies kann geschehen, indem die Spitze des Endoskops die Darmwand direkt durchstößt, wenn es z.B. durch ein Divertikel gestoßen wird, in der falschen Annahme, es handle sich dabei um das richtige Lumen. Indirekt entstehen durch Überdehnung der Darmwand an Stellen, die weiter von der Spitze des Endoskops entfernt sind, feine Risse der antimesocolischen Kolonwand, die letztendlich auch zur Perforation führen können. Die Hauptlokalisierung für Perforationen bei diagnostischen Koloskopien liegt dabei im Colon sigmoideum, das aufgrund seines S-förmig geschwungenen Verlaufs schwer zu passieren ist (Tabelle 1.3).

Eine so genannte „schwierige Koloskopie“, Verwachsungen durch vorangegangene Operationen, Divertikulitis, Strahlenbehandlung des unteren Abdomens bzw. des Beckens und schwerkranke Patienten sind Risikofaktoren und machen das Kolon anfälliger für Verletzungen dieser Art [94].

Das Barotrauma ist eine weitere wichtige Ursache, die mit Läsionen des Kolons während diagnostischer Koloskopien assoziiert ist. Exzessive Insufflation des Darms erzeugt lineare Risse, die, vergleichbar mit den Rissen bei indirekter Gewalteinwirkung, zur Diskontinuität der Darmwand führen können [15,54,72]. Die pneumatische Perforation erfolgt dabei in vier Schritten [72]:

1. Aufsplitten der Serosa
2. Trennung von Muskelfasern
3. Herniation der Mucosa
4. Ruptur der Mucosa

Aufgrund des LaPlace'schen Gesetzes, welches einen proportionalen Anstieg der Wandspannung in einem Zylinder zu dessen Radius beschreibt, folgt, dass



im Zäkum die niedrigsten Drücke für ein Barotrauma nötig sind (ca. 80 mmHg), im Sigma die höchsten (ca. 170 mmHg) [72]. Dies erklärt die dort erhöhte Vulnerabilität für ein Barotrauma.

Perforationen während therapeutischer Koloskopien entstehen zum einen durch die oben genannten Mechanismen – Barotrauma und mechanische Perforation durch das Endoskop – jedoch häufiger durch die Eingriffe selbst.

Hier ist ebenfalls die direkte Durchstoßung der Darmwand mit den Instrumenten zu beobachten. Aber gerade thermische oder elektrische Verletzungen durch die Verwendung von Zangen, Schlingen und Laser-Instrumenten führen zu Kolonperforationen. Bei der Abtragung breitbasiger Polypen kann z.B. mit der Schlinge die Darmwand an der Basis mit erfasst und abgetragen werden – eine Perforation ist die Folge. Ist die Stromdosis zu hoch gewählt oder hat der Polyp während der Abtragung Kontakt zur gegenüberliegenden Mucosa, werden transmurale Verbrennungen und Schädigungen der Mucosa beobachtet [65].

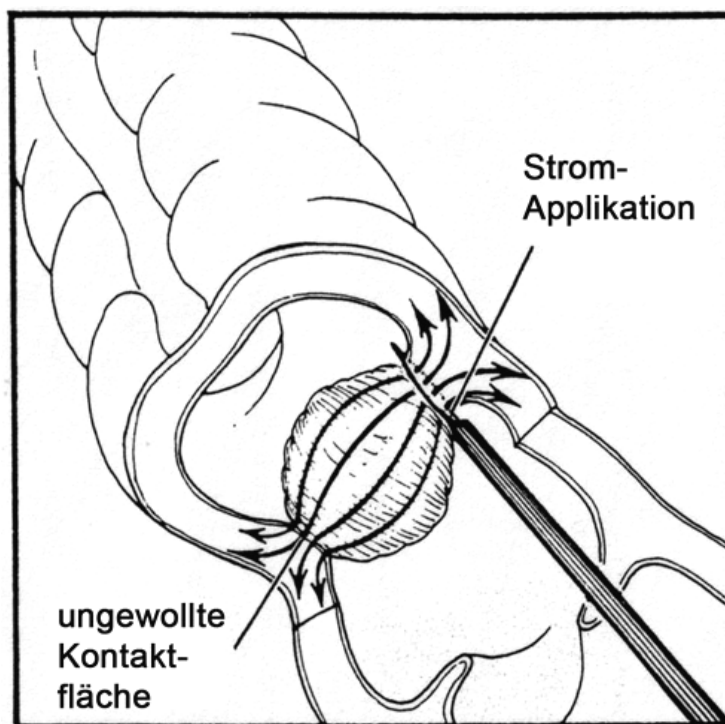


Abbildung 1.2 - Verbrennungsschaden bei elektrischer Polypektomie: Der Polyp hat Kontakt zur gegenüberliegenden Darmwand, bei Einschalten des Stroms führt dies zu Verbrennungsschäden der Mucosa [65].

Auch bei der Perforation während eines therapeutischen Eingriffes ist die bevorzugte Lokalisation der Perforation das Sigma, da sich hier die meisten Polypen befinden und folglich auch die häufigsten Eingriffe stattfinden [79].

Einen Sonderfall stellt die Kolonperforation durch Explosion dar, die z.B. durch Argon-Plasma-Koagulation bedingt sein kann. Für eine derartige Explosion müssen drei Faktoren zusammenkommen [73]:

1. Anwesenheit von Sauerstoff
2. Anwesenheit von brennbarem Fäulnisgas (Methan)
3. Initiierende Hitzequelle (Elektrokoagulationsinstrument)

Wird in diesem Fall dann das Koagulationsinstrument eingeschaltet, kann es zur hörbaren Explosion mit folgender Perforation kommen. Pichon und Mitarbeiter berichteten 2004 sogar über ein Herausschleudern des ganzen Endoskops aus dem Darm durch die auftretenden Kräfte [73].

### **1.1.5 Symptome und Diagnose**

Die Symptome, die ein Patient mit iatrogener Kolonperforation präsentiert, können sehr unterschiedlich sein, je nach Ursache, Art und Größe der Perforation sowie präoperativer Vorbereitung und zugrunde liegender Krankheit. Ebenso verschieden ist der Zeitraum, bis eine Perforation entdeckt wird bzw. die ersten Symptome auftreten [21].

In einigen Fällen wird die Läsion durch den Endoskopiker noch während der Koloskopie entdeckt bzw. durch den Patienten bemerkt. Meist stellen sich die ersten Symptome innerhalb der ersten 6 – 24 Stunden postoperativ ein; es sind aber auch Fälle bekannt, in denen eine Verzögerung von bis zu 72 Stunden vorgekommen ist [19].

Der Verdacht auf eine iatrogene Läsion muss immer dann geäußert werden, wenn der Patient während der Untersuchung über plötzlich einsetzende, heftige Abdominalbeschwerden klagt und das Abdomen danach meteoristisch wird.

Weitere Erstsymptome sind Fieber, Unruhe und andere Zeichen einer diffusen Peritonitis.

Beweisend ist bereits während der Koloskopie der freie Blick in die Bauchhöhle, auf Mesenterialgefäße oder Darmschlingen (Abbildung 1.3).

Wird endoskopisch keine Perforation nachgewiesen, kann radiologisch oft freie intraabdominelle Luft unter den Zwerchfellkuppeln (Abbildung 1.4) bzw. eine Luftinfiltration des Mesenteriums gezeigt werden [59,21,34].

Bei berechtigtem klinischem Verdacht und röntgenologisch nicht nachweisbarer freier Luft wird zur Komplettierung der Diagnostik eine retrograde Kontrastmitteldarstellung mit wasserlöslichem Kontrastmittel durchgeführt. Austretendes Kontrastmittel ist in diesem Fall der Beweis für eine zugrunde liegende Perforation.

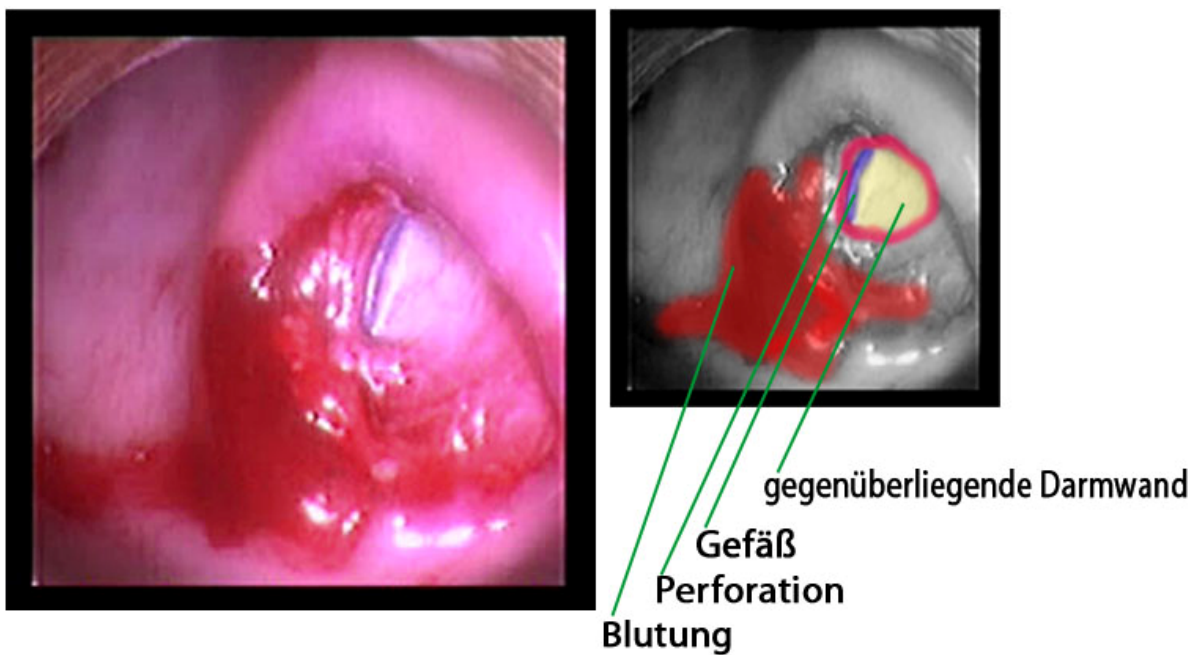


Abbildung 1.3 - Iatrogene Kolonperforation: Anliegende Darmschlinge mit Gefäßen sichtbar

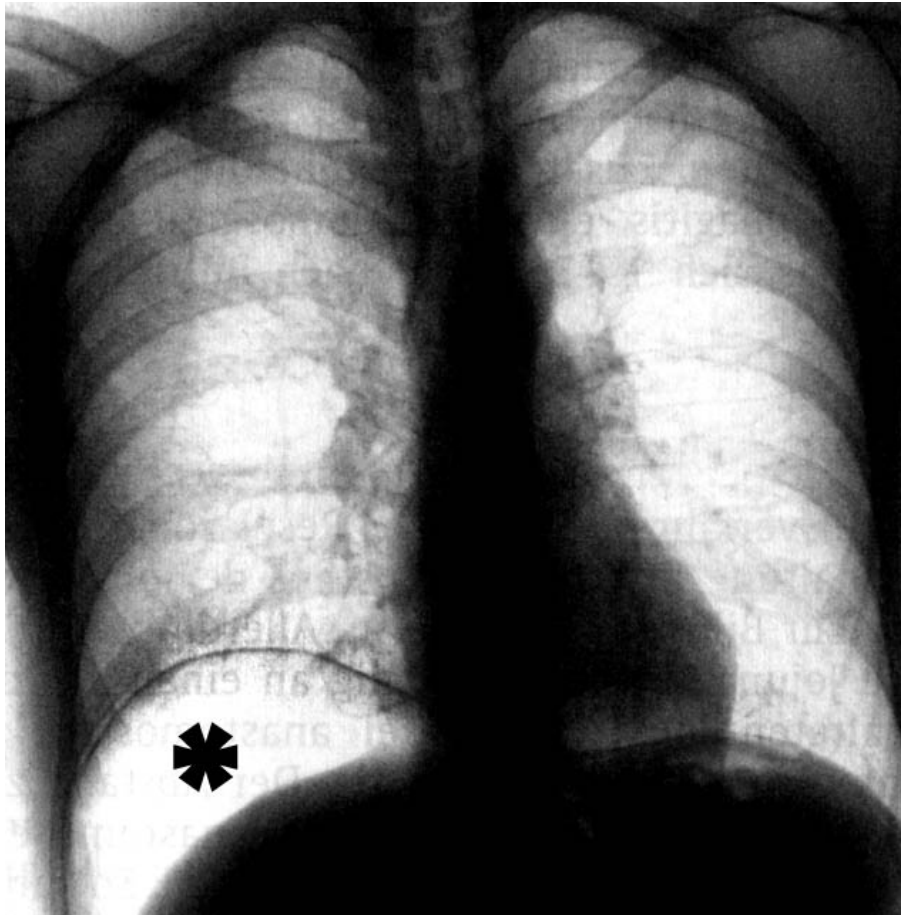


Abbildung 1.4 - Perforation im GI-Trakt: Röntgen-Thorax mit deutlich erkennbarem Pneumoperitoneum rechts (Stern) [41].

## 1.1.6 Therapie

### 1.1.6.1 Einführung

Über die Therapie von Kolonperforationen während der Koloskopie besteht bisher kein eindeutiger Konsens, zumal die Fallzahlen veröffentlichter Studien zu gering sind, um valide Aussagen machen zu können. Zudem verbieten ethische Grundsätze die Durchführung diesbezüglicher kontrollierter, klinischer Studien [19,21].

In der Literatur werden neben dem klassischen Behandlungskonzept der sofortigen Laparotomie mit Sanierung der Perforationsstelle konservative

Behandlungsversuche sowie die laparoskopische Vorgehensweise beschrieben [16,17,26,34,39,48,55,104]. Farley und Mitarbeiter (1997) haben in Ihrem Review [26] versucht, einen Algorithmus für die therapeutische Vorgehensweise beim Verdacht auf eine Kolonperforation aufzustellen (Abbildung 1.5). Sie machen ihre Entscheidung für oder gegen eine konservative Therapie vor allem vom Vorhandensein eines Peritonismus bzw. dessen Ausprägung abhängig.

Orsoni und Mitarbeiter (1997) gründen ihren Algorithmus auf die Erfahrung, dass Perforationen, die bei einer diagnostischen Koloskopie erlitten wurden, größer und schwieriger zu therapieren sind [68]. Daher führen sie Patienten mit einer Perforation nach diagnostischer Koloskopie sofort einer chirurgischen Therapie zu. Bei einem selektivem Patientengut (nach Polypektomie, sauberer Darm, nur geringe Anzeichen eines Peritonismus, u.a.; Abbildung 1.6) schlagen sie ein konservatives Vorgehen vor, das aber bei einer Verschlechterung des Zustandes des Patienten innerhalb 24 Stunden zugunsten einer chirurgischen Therapie abubrechen ist.

Ein konservatives Vorgehen stellt immer noch die Ausnahme dar, und viele Autoren begründen eine sofortige chirurgische Therapie mit der Vermeidung weiterer Komplikationen (z.B. Peritonitis) und damit, ein invasiveres Eingreifen durch eine zu spät durchgeführte Therapie abzuwenden [112].

Dass in den veröffentlichten Studien die Mortalität bei der operativen Therapie höher liegt als bei konservativem Management (Tabelle 1.1), liegt an der Auswahl des Patientenguts: Häufiger werden die schwierigeren, morbideren Fälle einer Operation unterzogen, mit hierdurch entsprechend höherer Morbidität und Mortalität. Demgegenüber erhalten Patienten in gutem, unkompliziertem Zustand mit geringen Symptomen eher eine konservative Behandlung.

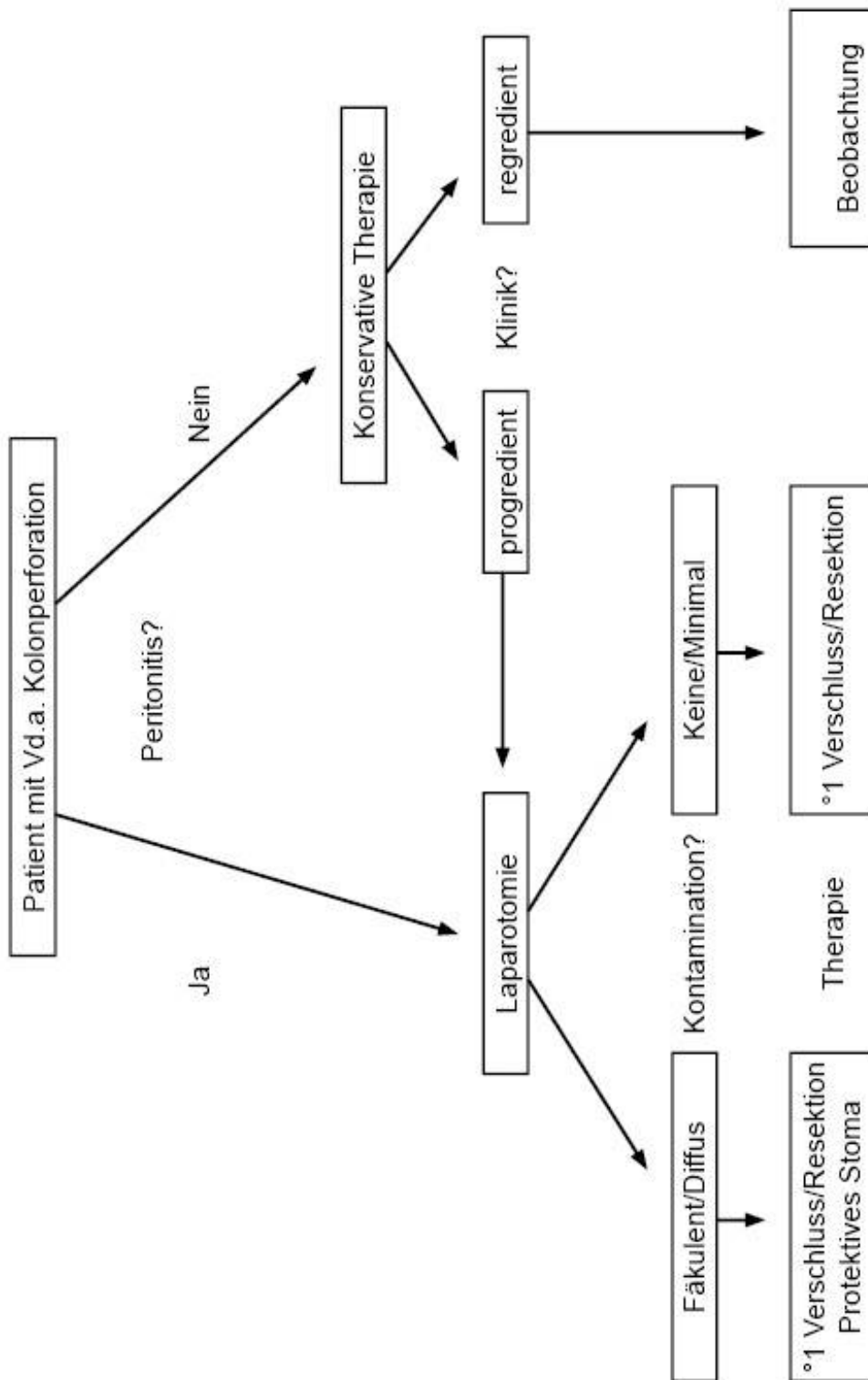


Abbildung 1.5 - Management bei Verdacht auf Kolonperforation nach Farley und Mitarbeitern 1997 [26] (°1 = Primär)

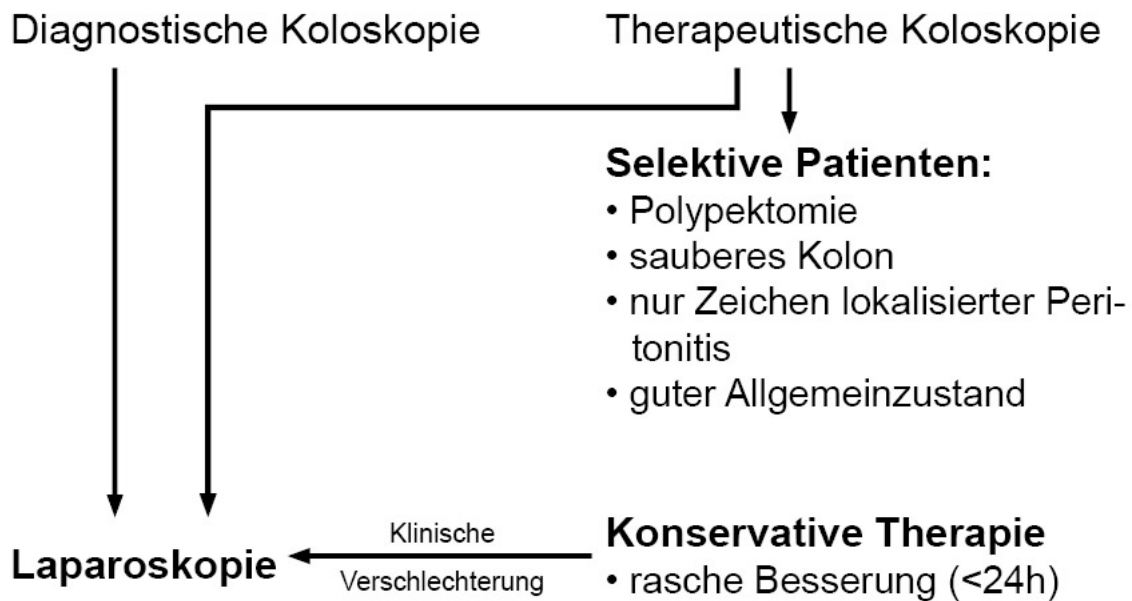


Abbildung 1.6 - Algorithmus bei Kolonperforation nach Orsoni und Mitarbeitern 1997 [68]

### 1.1.6.2 Konservative Therapie

Bei kleinen Perforationen, stabil gutem Zustand des Patienten und fehlenden Anzeichen einer diffusen akuten Peritonitis innerhalb der ersten 24 Stunden nach erfolgter Perforation des Kolons bevorzugen einige Autoren die konservative Therapie [17]. Diese besteht aus Nahrungskarenz, engmaschiger klinischer Überwachung des Patienten und der Verabreichung intravenöser Antibiotika. Letztere sollen die Entstehung einer sekundären Peritonitis verhindern bzw. diese therapieren. Das dabei zu berücksichtigende Erregerspektrum umfasst Anaerobier, Escherichia coli, Enterokokken und Candida [84]. Meist wird auf eine Kombination von Metronidazol und Cephalosporinen der 2. Generation als Kurzzeittherapie über 24 bis 48 Stunden zurückgegriffen [9,22,86,96,106].

Die Fortführung der konservativen Therapie ist jedoch nur bei klinisch eindeutiger Besserungstendenz anzuraten. Sie sollte bei einer Verschlechterung des Zustands des Patienten sofort abgebrochen werden.

Ein Versagen der konservativen Therapie führt meist zu extensiverem chirurgischem Vorgehen mit der damit verbundenen Erhöhung von Morbidität und Mortalität. Aus diesen Gründen wird von den meisten Autoren immer noch die prompte operative Intervention bevorzugt, zumal heutzutage die Laparoskopie bei minimaler Invasivität hervorragende Ergebnisse liefert [21,112,113,115].

### **1.1.6.3 Chirurgische Therapie**

Die chirurgische Therapie ist die am häufigsten gewählte Option zur Behandlung der Kolonperforation (Tabelle 1.1), da zügiges Einschreiten zur Minimierung von Morbidität und Mortalität bevorzugt wird.

Vor der Einführung minimalinvasiver Operationstechniken war eine Dickdarmperforation zugleich eine absolute Indikation zur Laparotomie. Heute stehen die offene Bauchchirurgie sowie die Laparoskopie zur Wahl. Die Prinzipien sind bei beiden Verfahren dieselben: Entweder wird eine direkte Übernähung des Defektes durchgeführt, oder man entschließt sich zur Segmentresektion mit nachfolgender Anastomose (Hartmann-Operation, Schloffer-Operation, u.a. [41]). Die Entscheidung, wie extensiv die chirurgische Versorgung durchgeführt wird, ist unter anderem von der Größe der Perforation und der Mitbeteiligung anderer Strukturen abhängig. Zudem spielt auch die Entstehung der Läsion eine Rolle, da bei thermischer Schädigung (z.B. bei Perforationen nach Schlingenabtragung von Polypen) eventuell größere Teile der Darmwand betroffen sind und mitreseziert werden müssen. Einen Versuch der Einteilung haben Wullstein und Mitarbeiter 1999 unternommen (Kapitel 1.1.3). Je nach Typ der Perforation wird ein anderer Behandlungsweg eingegangen (Abbildung 1.7):



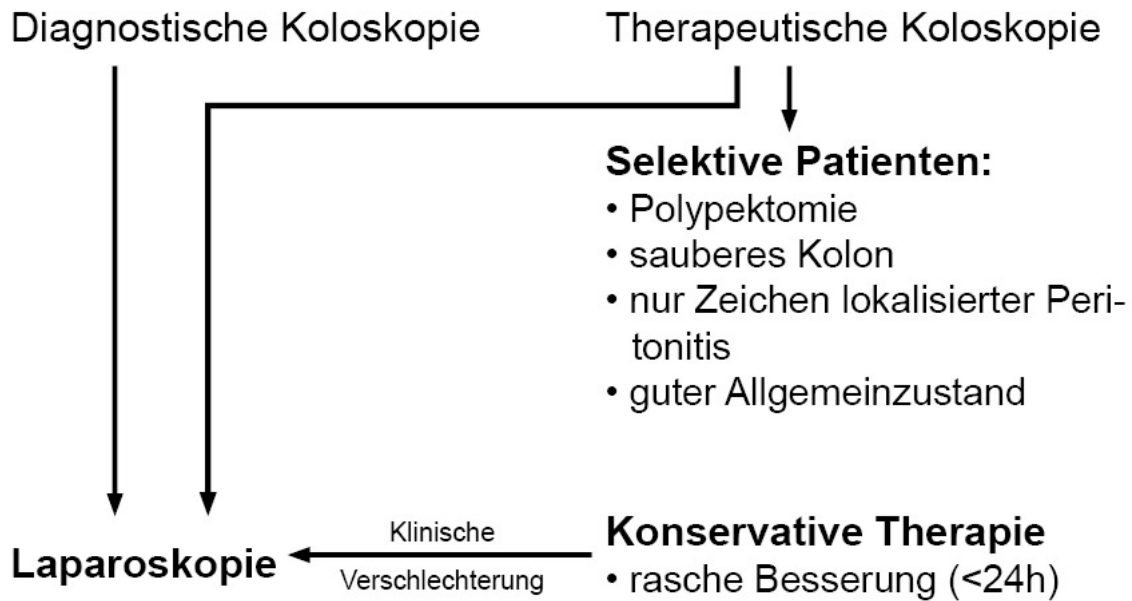


Abbildung 1.7 - Laparoskopische Versorgung von Kolonperforationen in Abhängigkeit vom Perforations-Typ nach Wullstein und Mitarbeitern 1999 [157]

Aufgrund einer geringeren Invasivität und vergleichbaren Ergebnissen wurde in den letzten Jahren zunehmend die Laparoskopie in der chirurgischen Therapie von Kolonperforationen eingesetzt [21,112,113,115].

#### 1.1.6.4 Endoskopische Therapie

Die Behandlung iatrogenen Kolonperforationen durch endoskopisches Clipping, d.h. den Verschluss der Läsion mit Endoclips, wurde in der Literatur bisher nur in drei Publikationen beschrieben: 1997 durch Yoshikane und Mitarbeiter [114], 2001 durch Mana und Mitarbeiter [58] und 2004 durch Dhalla [24].

Die erste Publikation überhaupt, die sich mit dem endoskopischen Clipverschluss einer Perforation im Magen-Darm-Trakt befasste, war von Binmoeller und Mitarbeiter 1993 [7]. Darin beschreibt Binmoeller, wie er eine Perforation des Magens nach Schlingenabtragung eines Myoms endoskopisch mit Metallclips verschloss. Auch in anderen Lokalisationen des Verdauungstraktes wurde vereinzelt über einen Clipverschluss derartiger Läsionen berichtet, so auch im Duodenum [50] und Ösophagus [110].

Bei den mit Clips verschlossenen iatrogenen Kolonperforationen handelte es sich um Perforationen mit einem Durchmesser von 4 bis 6 Millimetern. In zwei Fällen war die Läsion nach Schlingenabtragung eines Polypen [24,114] und einmal bei einer rein diagnostischen Koloskopie aufgetreten [58].

Allen Berichten gemeinsam ist jedoch die Forderung nach größeren Clips und einer einfacheren Handhabung, da die derzeit handelsüblichen Clipsysteme in ihrer Bedienung kompliziert sind und in allen Fällen wegen ihrer geringen Größe stets mehrere Clips zum vollständigen Verschluss der Perforation nötig waren [7,23,50,58,110,114]. Dementsprechend zeitaufwendig waren die jeweiligen Eingriffe.

## **1.2 Wissenschaftliche Zielsetzung der Arbeit**

Aufgrund positiver Berichte bezüglich des endoskopischen Clipverschlusses iatrogenen Perforationen im GI-Trakt (Kapitel 1.1.6.4) und aufgrund sehr guter Erfahrungen mit einem neuen Clipsystem, das für die Blutstillung beim peptischen Magengeschwür entwickelt worden war [53], hat sich die Arbeitsgruppe um Herrn Prof. Dr. med. G.F. Bueß unter der Projektleitung durch Herrn Prof. Dr. med. M.O. Schurr mit der Entwicklung und Erprobung einer neuen Technik zum endoskopischen Clip-Verschluss iatrogenen Perforationen des Kolons auseinandergesetzt.

Folgende Voraussetzungen sollten durch das neue Verfahren erfüllt werden:

- Endoskopisches Verfahren;
- mechanischer Verschluss der Läsion;
- sicherer Halt des Clips im Gewebe;
- Verschlussmöglichkeit mit nur *einem* Clip;
- einfache und sichere Applikationstechnik;
- effektivere und einfachere Handhabung als bisher erhältliche Clipverfahren.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die wesentlichen Entwicklungsschritte des Systems. Im Mittelpunkt steht dabei die Evaluation des Clipverfahrens in einer 3-monatigen Tier-Überlebensstudie.

In der ersten Phase der Arbeit (Entwicklungsphase) sollte überprüft werden, ob das bestehende Clipsystem geeignet war, Perforationen des Darms zu schließen, oder ob Änderungen vorgenommen werden mussten.

In der zweiten Phase wurden in Tierversuchen folgende Fragestellungen überprüft:

- Ist die Prozedur mit dem Endoskop ohne Schwierigkeiten durchführbar?
- Führt die Prozedur zur Schädigung des Darms?
- Kann die Perforation durch den Clip ausreichend dicht verschlossen werden?
- Gibt es schwerwiegende Reaktionen auf den Clip und beeinträchtigt er den Heilungsprozess?
- Wie lange verbleibt der Clip im Darm?

## 2 Entwicklung und Modifikation des Clipsystems

### 2.1 Aktuelle Cliptechniken

Das momentan weltweit in der flexiblen Endoskopie eingesetzte Clipsystem (Hemoclip®, Olympus Inc., Japan) entstammt einer Idee der Arbeitsgruppe von Hayashi und Mitarbeitern [40], die 1975 erstmals die Idee einer mechanischen Kompression von Blutungen im Gastrointestinaltrakt mit einem Clip hatten. Sie entwickelten zwei verschieden große Clips, die durch den Arbeitskanal des Endoskops appliziert werden konnten. Da das Applikationsverfahren sehr kompliziert und umständlich war, wurde diese Methode lange nicht weiterverfolgt. Erst 1988 griff Hachisu die Idee wieder auf und entwickelte eine bessere Applikationsmöglichkeit [38]. Diese bestand aus einem Teflonschlauch mit einem Durchmesser von 2,5 mm (einsetzbar in einem Arbeitskanal mit einem Durchmesser 2,8 mm) und zwei Schiebekomponenten (Abbildung 2.1 u. Abbildung 2.2).

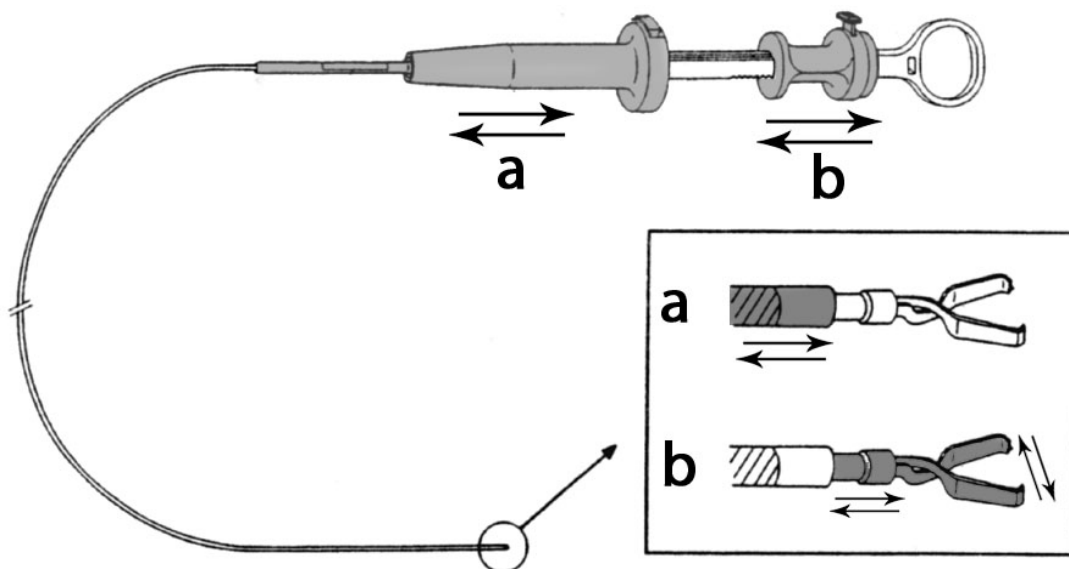


Abbildung 2.1 - Olympus Hemoclip-Applikator; a) Funktionsweise des beweglichen Teflonschlauches; b) Funktionsweise des Clips (nach Binmoeller et al. [7])

Die heutigen Applikationssysteme bestehen aus einem rostfreien Stahlclip mit verschiedenen langen Branchen und Abwinkelungen. Der Stahlclip steckt geschlossen in einer Teflonhülle. Die Einführung erfolgt durch den Arbeitskanal des Endoskops, die Bedienung und Freisetzung durch die Assistenz mit Hilfe eines manuell bedienbaren Applikatorsystems. Die Clipfreisetzung ist technisch relativ einfach, die exakte Konnektion des Clips auf den Applikator bedarf jedoch der Übung (Abbildung 2.2).

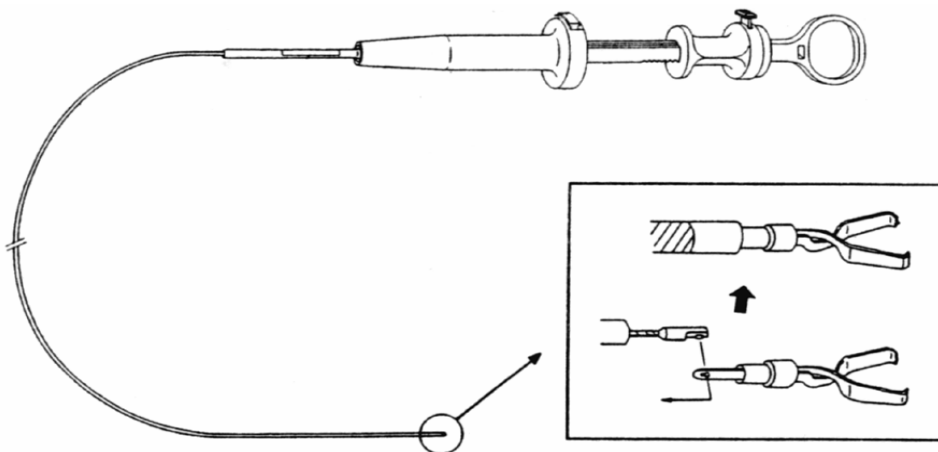


Abbildung 2.2 - Hemoclip-Applikator und Clip [8]

Dieses System (Abbildung 2.1 u. Abbildung 2.2) hat sich als Standardtechnik in der endoskopischen Blutungsstillung etabliert und wurde auch bei den in der Literatur beschriebenen Fällen zum Verschluss iatrogenen Perforationen im GI-Trakt angewendet [7,23,50,58,110,114,24]. Ein Mangel dieses Systems war jedoch in allen beschriebenen Fallberichten, dass die Handhabung des Geräts nicht einfach war. Zudem wurden stets mehrere Clips zum Verschluss der Läsion benötigt, was die Operationszeit verlängerte.

## 2.2 Aktuelle „Over-the-scope“ Systeme

Der Arbeitskanal der flexiblen Endoskope ist für viele endoskopische Anwendungen der einzige Zugang zum Ort des Geschehens in einem Hohlorgan. Injektionsnadeln, Ultraschallsonden, Applikatoren für Laser und

Koagulationsinstrumente sowie die oben genannten Clipsysteme (Kapitel 2.1) und diverse Greifinstrumente verschiedenster Form können über den Arbeitskanal eingebracht werden. Diese Instrumente und Systeme haben aber den Nachteil, dass sie in ihrer Größe auf den Durchmesser des Arbeitskanals beschränkt sind, der bei den gängigen Koloskopen zwischen 2,8 und 4,2 mm beträgt [31,67,71].

In jüngster Zeit wurden einige technische Hilfsmittel entwickelt, die nicht mehr *durch* das Endoskop eingebracht werden, sondern *auf* dem distalen Ende des Endoskops fixiert werden. Der Vorteil dieser so genannten „over-the-scope“-Instrumente (engl. = über das Endoskop) ist, dass sie nicht mehr auf den Durchmesser des Arbeitskanals beschränkt sind, sondern größere Dimensionen aufweisen können. Die Grenze für die Größe des Instruments stellen in diesem Fall die anatomischen Verhältnisse, wie der Durchmesser des betroffenen Hohlorgans, dar. Zugleich bleibt bei diesen over-the-scope-Instrumenten der Arbeitskanal des Endoskops für Manipulatoren (Greifzangen etc.) frei.

Bei Gastroskopien kommen z.B. Aufsätze für die Gummibandligatur bei Blutungen aus Ösophagusvarizen zum Einsatz [99,101,100]. Dabei wird eine Kappe auf dem Endoskop angebracht (s. Abbildung 2.3), in die sich das Gewebe vorwölbt, so dass ein Gummiband zur Ligierung darübergestülpt werden kann.



Abbildung 2.3 - Gummiband-Applikator der Firma Boston Scientific, USA [11]



### 2.3 Vorentwicklungen des „over-the-scope“ (OTSC) Clipsystems

Seit Ende der 90er Jahre beschäftigt sich die Sektion für Minimalinvasive Chirurgie (MIC) unter Leitung von Herrn Prof. Bueß mit endoskopischen Clipsystemen. Grundlage für das im Folgenden vorgestellte System war die Entwicklung der laparoskopischen Cholezystotomie mit einem Metallclip [62]. Dabei handelte es sich um ein Verfahren, bei dem die Gallenblase laparoskopisch eröffnet und die Gallensteine durch die Öffnung entfernt wurden. Nach erfolgreicher Extraktion der Steine erfolgte der Verschluss der Läsion mit Hilfe eines Stahlclips. Dabei wurden die Geweberänder mit einem Greifmechanismus gegriffen und zwischen die Branchen des offenen Clips hineingezogen, welcher dann geschlossen bzw. zusammengedrückt wurde und so zur Adaptation der Wundränder führte. Darauf aufbauend konzipierte die Arbeitsgruppe um Herrn Prof. Schurr ein neuartiges Clipsystem zur Blutstillung stark blutender Magenulzera mit flexiblen Endoskopen [53,105]. Das System war so konzipiert, dass der geöffnete Clip über der Spitze des Endoskops (engl. = „over the scope“) saß, und sich bei der Applizierung selbständig verschloss. Die Besonderheit dabei und Weiterentwicklung gegenüber dem Verfahren bei der Cholezystotomie war, dass der Clip sich *selbstständig* schloss. Dies war durch den Einsatz von Nickeltitan, einer speziellen Metallegierung (Kapitel 2.4.3), möglich.

Allen drei Verfahren – dem oben genannten Clipsystem für die Cholezystotomie, die Blutstillung im Magen und dem in dieser Arbeit vorgestellten Clipverfahren für den Verschluss iatrogenen Kolonperforationen – ist gemeinsam, dass Gewebe in die Branchen des Clips gezogen wird, und dieser dann darüber schließt. Dies führt zur Adaptation der Wundränder. Das Volumen der erfassten Gewebemasse geht dabei über die Dimension momentan zur Verfügung stehender und für dieses Verfahren verwendeten Clips (Hemoclips®) hinaus [53].



## 2.4 Entwicklung des Clips

### 2.4.1 Einführung

Aufgrund der Erkenntnis, dass zum Perforationsverschluss größere Clips benötigt wurden (Kapitel 1.1.6.4) [7,23,50,58,110,114], lag es nahe, ein System zu entwickeln, das auf dem distalen Ende des Gastroskops aufgesetzt wurde, um einen größeren Clip applizieren zu können. Dieser Clip musste so konstruiert sein, dass er sich in geladenem, geöffnetem Zustand an die Form des Applikators anpasst, in geschlossener Form jedoch optimal das Gewebe und die Wundränder adaptiert. Dem wurde mit einer Geometrie und Funktion nach dem Prinzip einer Bärenfalle bzw. eines Gebisses Rechnung getragen (Abbildung 2.5).



Abbildung 2.5 – Prototypen des OTSC-Clips im „Bärenfallen“-Design

Um eine angemessene Kompression und Halt in der Schleimhaut zu gewährleisten, empfahl sich eine Schließkraft von 8 – 9 Newton [53,27]. Des Weiteren musste gesichert sein, dass der Clip beim Abwurf selbständig in die geschlossene Form übergeht. Diese Eigenschaften waren am ehesten mit einer superelastischen Formgedächtnislegierung wie Nickeltitan (Syn.: NiTi, Nitinol) umsetzbar. Durch die superelastischen Eigenschaften kommt es zu keiner wesentlichen strukturellen Deformierung des Clips, während er auf dem Applikator aufgespannt ist, und zur vollständigen Rückkehr in die gewünschte, vorgegebene Form [44,60].

## **2.4.2 Anforderungen**

Die folgenden genannten Spezifikationen mussten durch den Clip erfüllt werden:

- Als Werkstoff wird eine superelastische Legierung verwendet (Nitinol).
- Die Schließkraft des Clips soll zwischen 8 - 9 Newton liegen.
- Das Prinzip basiert auf dem Modell einer Bärenfalle. Dies bedeutet, dass aus einer Ringstruktur nach Auslösen des Schließmechanismus das dazwischen liegende Gewebe eingeklemmt wird.
- Der Clip muss im aufgespannten Modus am Applikator anliegen.
- Der Clip muss einen sicheren Halt in der Darmwand haben.

## **2.4.3 Nickeltitan als Werkstoff in der Medizin**

### **2.4.3.1 Einführung**

Superelastische Legierungen (engl.: shape memory alloys / SMA) sind eine Gruppe von Metallen mit der Fähigkeit, trotz mechanischer Einwirkungen wieder in eine vorher definierte Form oder Länge zurückzukehren [44,60]. Werden sie daran gehindert, so üben die Objekte aus SMA eine große, konstante Kraft auf diesen Widerstand aus. Aufgrund dieser Eigenschaften stoßen diese Metalllegierungen auch in der Medizintechnik auf großes Interesse [25,56]. 1967 entdeckten Buehler und seine Mitarbeiter am U.S. Naval Ordnance Laboratory die SMA-Eigenschaften der equiatomaren Nickeltitan-Legierung [12], die fortan, als eine Referenz zu den Initialen des Labors, unter der Bezeichnung Nitinol bekannt wurde.

Im Jahre 1975 benutzte Andreasen an der Universität von Iowa, USA, erstmals ein orthodontisches SMA Implantat [1,44,56]. Heutzutage sind diese und andere Applikationen weit entwickelt und finden ihre Anwendung in den verschiedensten Bereichen der Humanmedizin und anderen Disziplinen der

Wissenschaft [25,60]. Trotz einer Vielfalt an weiteren Metallen mit Formgedächtnis-Eigenschaften werden Legierungen aus Nickeltitan (NiTi) bevorzugt, da sie gute mechanische Eigenschaften haben [44].

#### **2.4.3.2 Grundlegende Eigenschaften**

Nickeltitan kann in zwei verschiedenen, temperaturabhängigen Kristallzuständen vorkommen: Martensit bei niedriger Temperatur (ca.  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) und Austenit bei hoher Temperatur (ca.  $+130\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Wird martensitisches NiTi erhitzt, transformiert es zu Austenit. Die Temperatur, bei der dieser Transformationsprozess beginnt, wird  $A_S$  (austenite start temperature), die Temperatur, bei der der Prozess endet,  $A_F$  (austenite finish temperature) genannt. Beim Abkühlen von austenitischem NiTi kehrt dieses wieder in den Martensit-Zustand zurück. Die Temperatur, bei der dieser Prozess beginnt wird  $M_S$  (martensit start temperature) genannt. Die Temperatur bei der wieder vollständiges Martensit vorliegt wird  $M_F$  (martensit finish temperature) genannt (Abbildung 2.6).

Auf atomarer Ebene lässt sich dabei eine Änderung des Kristallgitters beobachten. Dabei folgt diese Transformation der Regel, dass sich die Atome des Nitinols immer in der für die jeweilige Temperatur energetisch günstigsten Gitterstruktur anordnen [69]. Austenit ist durch ein hochsymmetrisches Kristallgitter gekennzeichnet, die dem Material eine hohe Stabilität verleiht. Bei der Umwandlung zu Martensit ändert sich das atomare Gitter zur weniger symmetrischen Zwillingstruktur. In diesem Zustand ist das Material dann leichter verformbar. Bei einer erneuten Erhöhung der Temperatur über  $A_S$  ordnen sich die Atome wieder im hochsymmetrischen Kristallgitter des Austenit an (Abbildung 2.7).

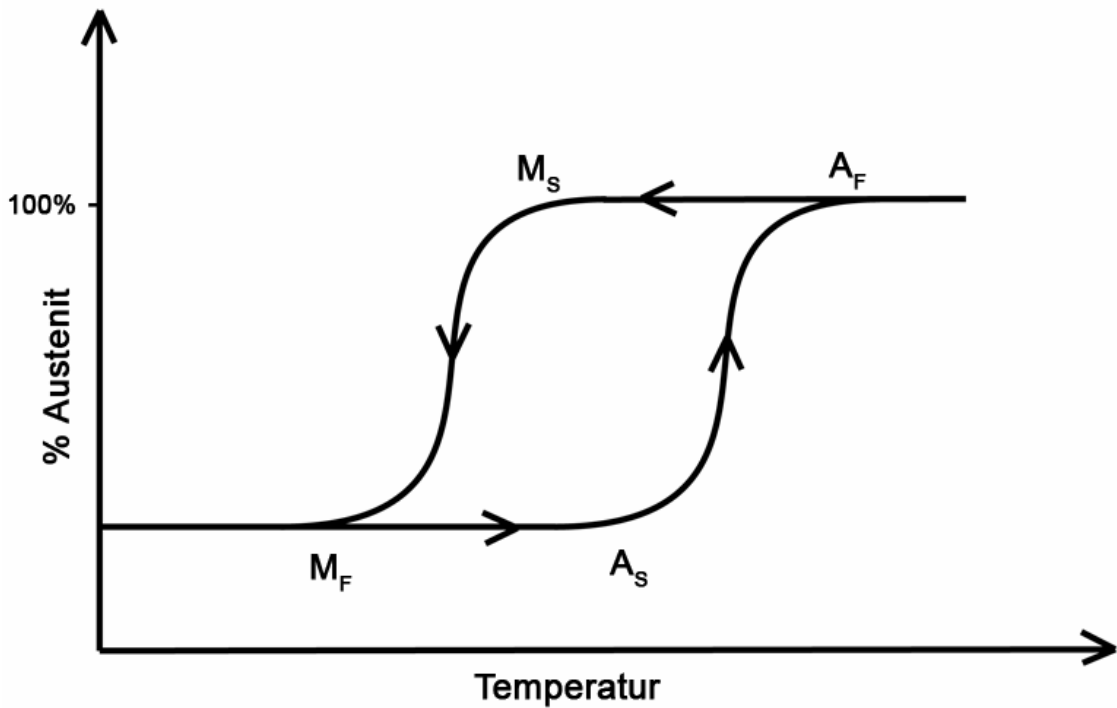


Abbildung 2.6 – Temperaturabhängige, martensitische Transformation ( $M_S$  = martensit start temperature,  $M_F$  = martensit finish temperature,  $A_S$  = Austenit start temperature,  $A_F$  = austenit finish temperature) [87]

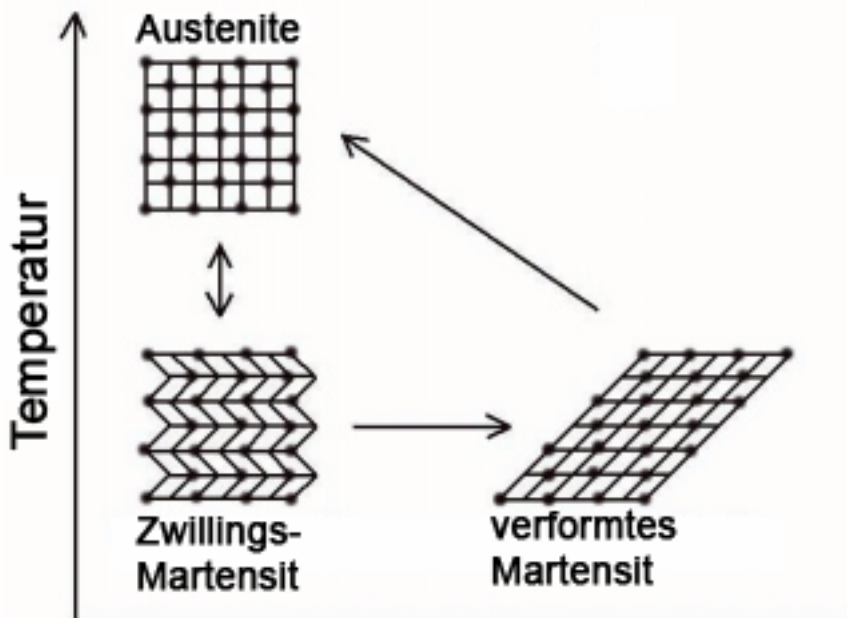


Abbildung 2.7 - Änderung des Kristallgitters bei Transformation von Austenit zu Martensit [87]

### 2.4.3.3 Superelastizität

Hinsichtlich der Anwendung von Nickeltitan sind drei Zustände des Nitinol von Interesse: Martensit, mechanisch herbeigeführtes Martensit (superelastisch) und Austenit. Superelastisches Martensit ist bei der hier diskutierten Anwendung von Relevanz. Es zeichnet sich durch gummiähnliche Elastizität und die Fähigkeit aus, nach mechanischer Deformation wieder in seine ursprüngliche Form zurückzukehren (Abbildung 2.8).

Grundlage hierfür ist die mechanisch induzierte martensitische Transformation. Durch die externe Zufuhr mechanischer Kraft lässt sich das Austenit bei einer höheren Temperatur als  $M_S$  zu Martensit verformen. Die makroskopisch sichtbare Deformation wird mikroskopisch durch die Transformation zur martensitisch kristallinen Zwillingsstruktur begleitet. Zugleich setzt das Material der von außen wirkenden Kraft selbst Spannung entgegen. Fällt die äußere Kraft weg, erfolgt wiederum die Umwandlung der Kristallstruktur von Martensit zum energetisch günstigeren Austenit und das Objekt kehrt zu seiner ursprünglichen Form zurück [109]. Wird es daran gehindert, so setzt das Objekt dem Widerstand eine konstante Kraft entgegen. Im Falle des Clips ist dieser Widerstand das Gewebe zwischen den Zähnen des Clips.

Superelastisches Nickeltitan kann öfter als andere Metalle verformt werden, ohne dabei plastisch verformt zu werden (Abbildung 2.8). Dabei können Elongationen um bis zu 8% erreicht werden [44,102]. Die Tatsache, dass das Temperaturoptimum für diesen Vorgang genau im Bereich der menschlichen Körpertemperatur liegt, prädestiniert dieses Metall geradezu für den Einsatz im Menschen (Abbildung 2.9).

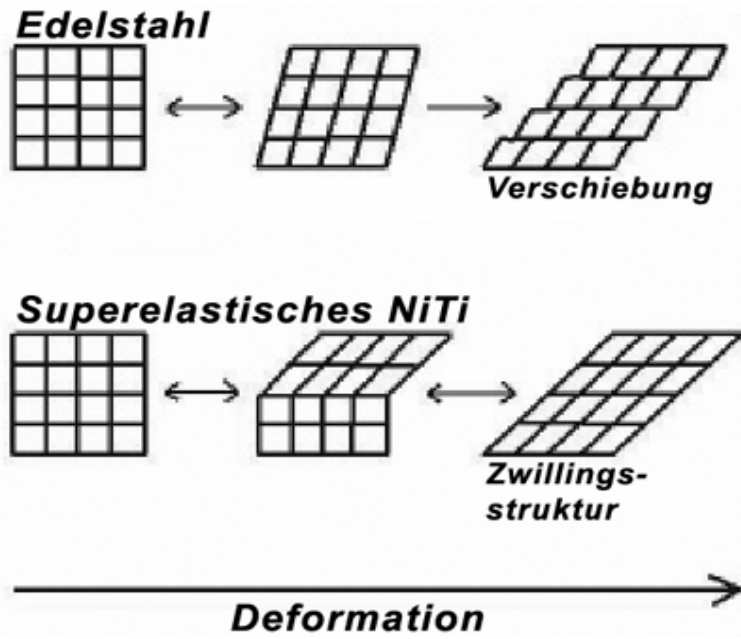


Abbildung 2.8 - Schematische Darstellung der Verformung von Nitinol und Edelstahl [87]

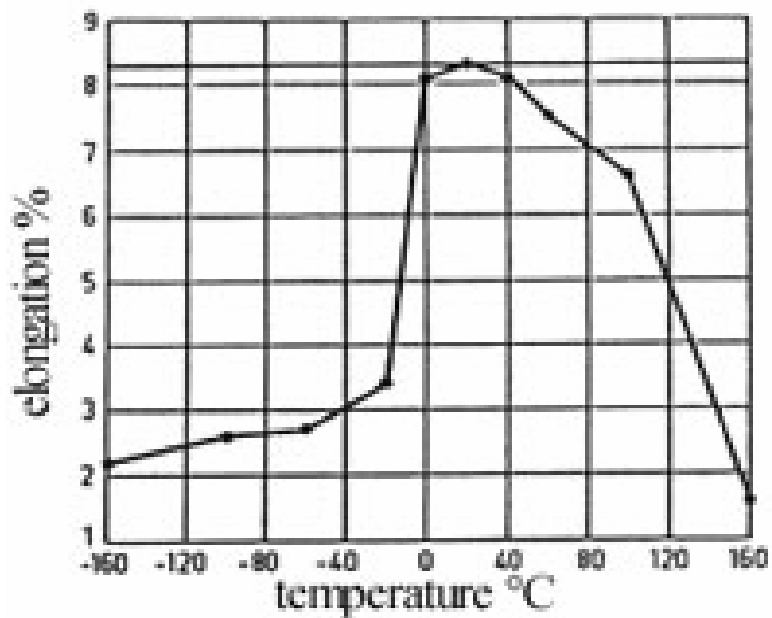


Abbildung 2.9 - Temperatur-Abhängigkeit der Pseudoelastizität von NiTi [102]

#### **2.4.3.4 Biokompatibilität von Nitinol**

Biokompatibilität beschreibt die Verträglichkeit eines Materials mit einem lebenden Organismus. Biokompatible Metalle rufen keine allergischen Reaktionen hervor und schwemmen keine löslichen Metallionen ins Blut aus [87,90,91]. Dies ist ein bedeutender Faktor für den Einsatz von Metall-Implantaten beim Menschen. Die Bioverträglichkeit eines Materials wird von der Reaktion des Immunsystems auf die Materialoberfläche bestimmt. Sie ist unter anderem von Charakteristika des Patienten (Alter, Gesundheitszustand, Immunstatus, etc.) und Eigenschaften des verwendeten Materials (Porosität, Toxizität der einzelnen Elemente, etc.) abhängig [87,90].

Untersuchungen zur Verträglichkeit von Nickel titan begannen kurz nach seiner Entdeckung 1968. Korrosionsanalysen zeigten, dass Nitinol sogar korrosionsbeständiger als Edelstahl ist und weniger Metallionen in das Gewebe oder Blut des Organismus abgibt [91]. Ebenso bestätigt die mittlerweile jahrelange klinische Erfahrung und der unproblematische Einsatz dieses Werkstoffes in den verschiedensten Bereichen der Humanmedizin die sehr gute Biokompatibilität von Nitinol [25,56,60].

#### **2.4.4 Herstellung des Clips**

Ausgangsmaterial zur Herstellung der Clips sind NiTi-Bleche mit einer Stärke von 400 µm. Die in der Abbildung 2.13 dargestellte Form wird mit Hilfe eines Nd-Yag-Lasers aus dem Blech geschnitten. Aus diesem Muster wird durch speziell entwickelte Werkzeuge der Clip in die gewünschte Form gebracht. In diesem Zustand erfolgt eine thermische Behandlung (→ Austenit-Transformation). Nach der thermischen Behandlung bleibt der Clip in der vorgegebenen Konfiguration.

## 2.4.5 Entwicklung und Optimierung des Clipdesigns

Es handelt sich um einen Clip aus superelastischem Nickeltitan, der ähnlich wie eine Bärenfalle bzw. ein Gebiss aussieht und funktioniert (Abbildung 2.10 u. Abbildung 2.11).

Beim Laden des Clips auf den Applikator am distalen Ende des Endoskops wird er aufgespannt – sein „Maul“ öffnet sich und der Clip ist unter Spannung. Nach dem Abschuss vom Applikator kehrt der Clip wieder in seine ursprüngliche Form zurück – er „beißt“ sich im Gewebe fest, auf das er abgeschossen wurde, indem er es zwischen seinen Zähnen fasst.

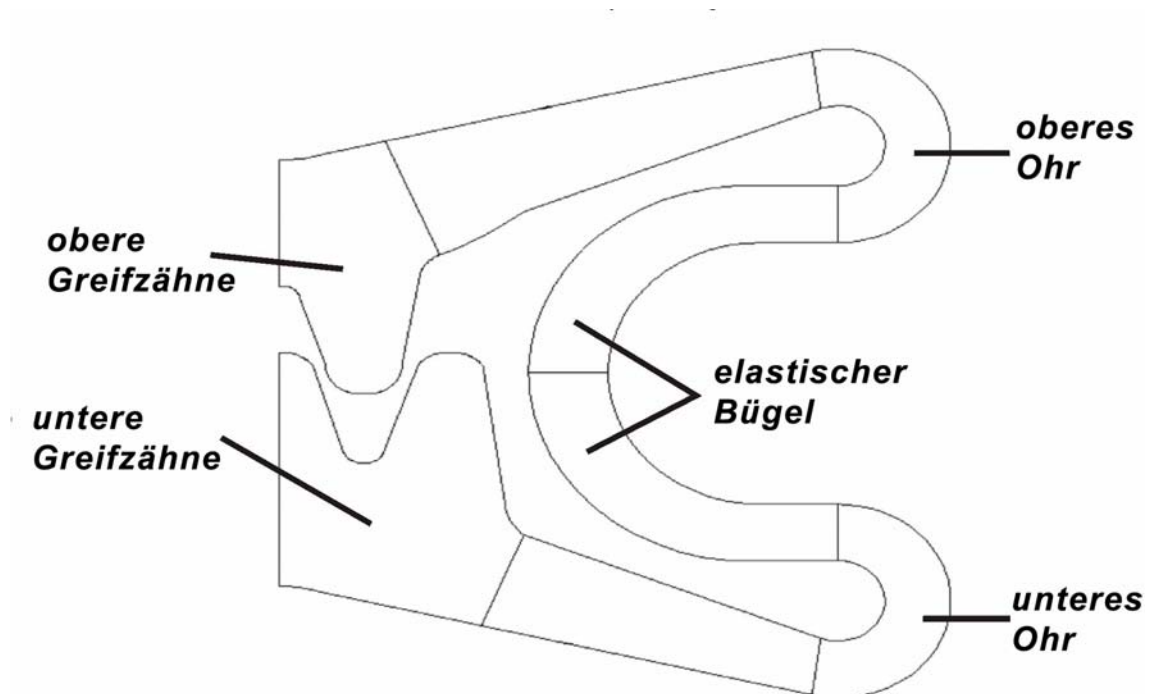


Abbildung 2.10 - "Bärenfallen"-Design des atraumatischen OTSC-Clips (Seitansicht)  
[105]



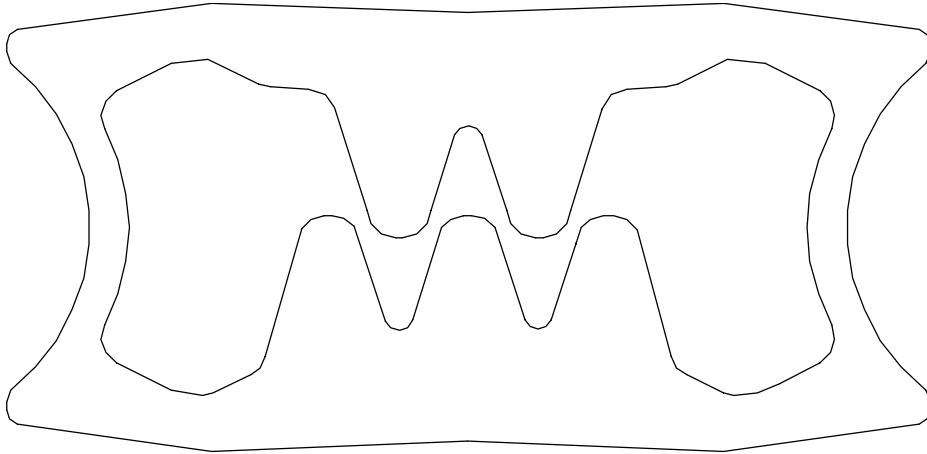


Abbildung 2.11 - "Bärenfallen"-Design des atraumatischen OTSC-Clips (Frontansicht)

Im Rahmen der Gestaltung der Form des Clips wurde eine computerunterstützte Optimierung, basierend auf der Finite-Elemente-(FE)-Methode durchgeführt [105]. Die FE-Methode ermöglicht die Simulation des Dehnungsverhaltens des Clips während der verschiedenen Phasen seiner Anwendung (geschlossener Zustand; während des Aufschiebens auf den Applikator; geöffneter Zustand auf dem Applikator).

Der innere Durchmesser, an den sich der Clip anschmiegen sollte, betrug 11,5 mm (entspricht dem Außendurchmesser des Applikators). Als maximaler Außendurchmesser wurden 14 mm festgelegt, um die äußeren Dimensionen zu begrenzen.

Die erste Version wies einen äußeren Durchmesser von 21,23 mm im aufgespannten Modus auf, überschritt also die geforderten Maße um mehr als 7 mm. Nach der computerunterstützten Optimierung stellt sich das Design des Clips wie in der unten stehenden Abbildung dar (Abbildung 2.12). Sie zeigt den Clip in aufgespanntem (schwarz) und geschlossenem (rot) Zustand. Der äußere Kreis hat einen Durchmesser von 14 mm und entspricht somit der festgelegten Grenze für den maximal zugelassenen Durchmesser des aufgespannten Clips. Der innere Durchmesser beträgt 11,5 mm.

Die FE-Methode berechnete eine maximale Elongation von 6,56%. Dies entspricht einer Dehnung, die im Bereich der 8% der Nickel-Titan-Legierung liegt und führt somit zu keinen strukturellen Veränderungen des Clips. Der

aufgespannte Clip liegt mit einem maximalen Durchmesser von 13,57 mm im Zielbereich.

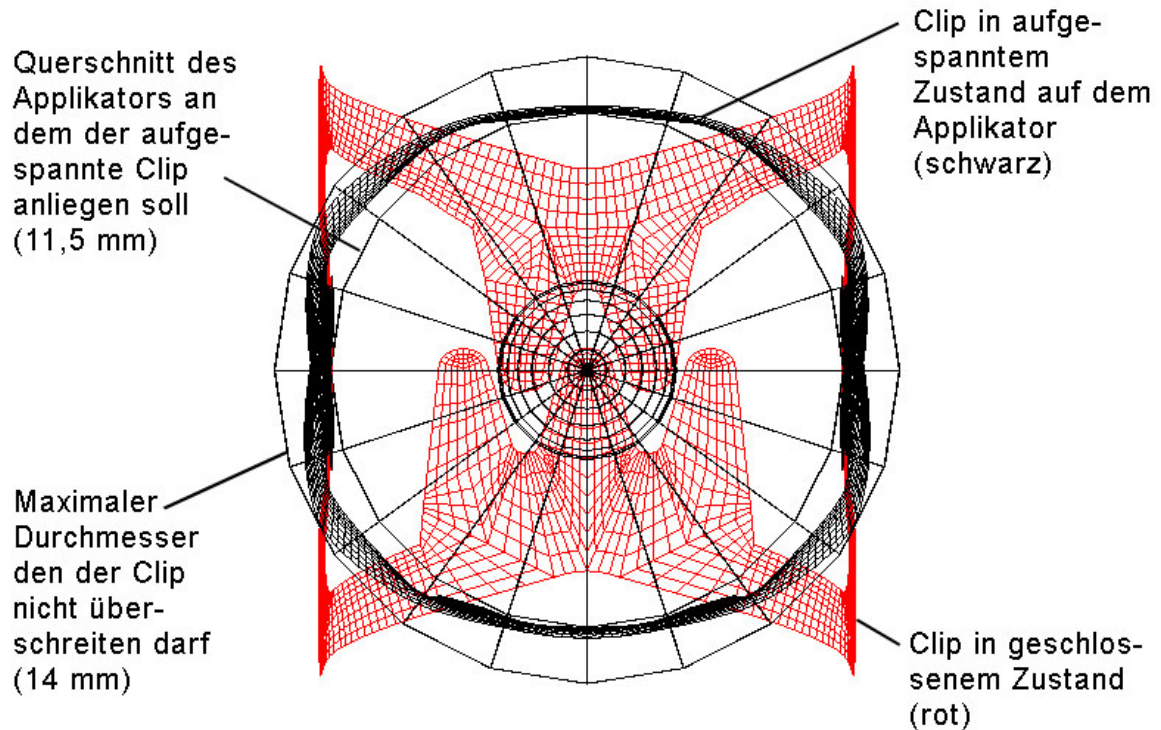


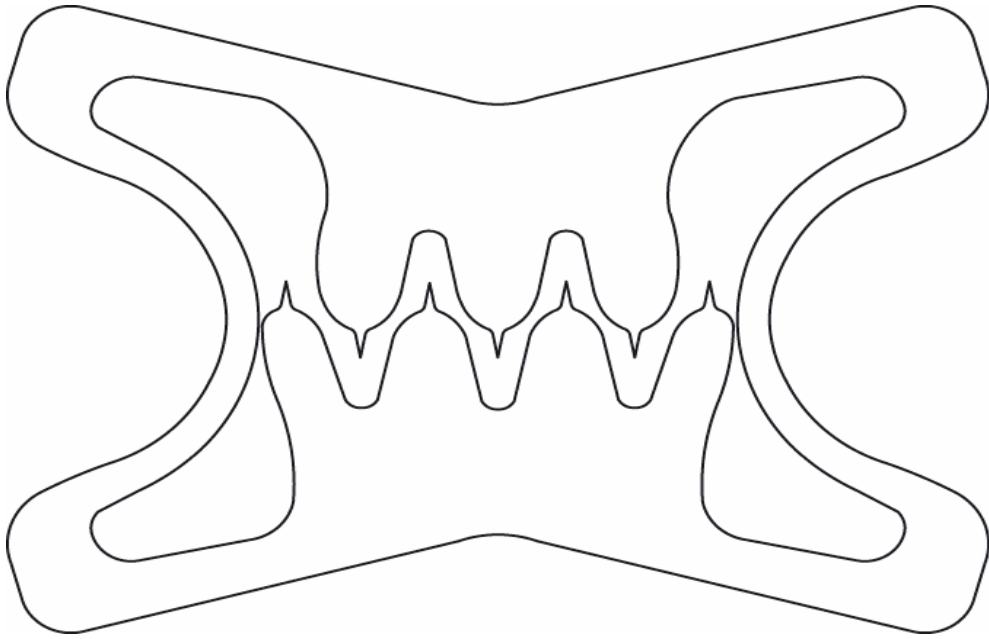
Abbildung 2.12 - Aufsicht auf die Clipverformung [105]

Der zu Beginn benutzte Clip war der so genannte atraumatische Clip, wie er auch in den oben stehenden Abbildungen zu sehen ist. Er hat ein oberes Maulteil mit 2 und ein unteres mit 3 Zähnen, die alle abgerundet sind [53]. Im Rahmen der Erprobung des Clips für den Verschluss von iatrogenen Perforationen im Phantomversuch konnte jedoch festgestellt werden, dass die Clips keinen befriedigenden Halt im Darm fanden und sich sehr leicht mit einer Faszange von der Schleimhaut abziehen ließen, was letztendlich auf die stumpfen Zähne zurückzuführen war. Des weiteren wurden die Läsionen oft nicht komplett von den Zahnreihen des Clips erfasst, so dass eine Öffnung des Darms nach außen an den Gelenkseiten zwischen den Zahnreihen und den elastischen Bügeln des Clips bestehen blieb (Tabelle 2.1).

Tabelle 2.1 - Phantomversuche zur Erprobung des atraumatischen OTSC-Clips bei der iatrogenen Kolonperforation in chronologischer Reihenfolge (Nr. = Versuchs-Nummer)

Nr.	Anmerkung	Ergebnis
1	5 Clips	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 3 x luftdicht, 2 x nicht luftdicht</li> <li>– 2 Clips erfassen Läsion nicht komplett</li> <li>– 2 Clips lassen sich mit Endoskop von Mukosa abschieben</li> <li>– 3 Clips lassen sich leicht von Mukosa abziehen</li> </ul>
2	7 Clips	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 3 x luftdicht, 4 x nicht luftdicht</li> <li>– 3 Clips erfassen Läsion nicht komplett</li> <li>– 1 Clip rutsch direkt nach Abschuss wieder ab</li> <li>– 2 Clips lassen sich mit Endoskop von Mukosa abschieben</li> <li>– 5 Clips lassen sich leicht von Mukosa abziehen</li> </ul>

Dem wurde in einer Änderung des Clipdesigns Rechnung getragen: Der optimierte, so genannte traumatische Clip hatte nun ein breiteres „Maul“ mit Reihen mit 3 und 4 Zähnen, die an ihren Enden jeweils spitze Ausläufer hatten, wodurch sie festen Halt im Gewebe fanden (Abbildung 2.13 u. Abbildung 2.14). In einer Testreihe am Phantom bestätigte sich, dass der Clip nun fest im Gewebe verankert war: Er ließ sich nicht mehr durch das Endoskop von seiner Position wegschieben. Erst durch den Einsatz einer Faszange gelang es, den Clip unter starkem Zug endoskopisch zu entfernen. Durch die breiteren Zahnreihen wurden die Läsionen zudem in fast allen Fällen komplett erfasst (Tabelle 2.2).



*Abbildung 2.13 - Schnittmuster des traumatischen OTSC-Clips mit nadelspitzen Zähnen*



*Abbildung 2.14 - Traumatischer OTSC-Clip mit nadelspitzen Zähnen*

Tabelle 2.2 - Phantomversuch zur Evaluation des traumatischen OTSC-Clips bei der iatrogenen Kolonperforation

Anmerkung	Ergebnis
8 Clips	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 7 x luftdicht, 1 x nicht luftdicht</li> <li>– 1 Clip erfasst Läsion nicht komplett</li> <li>– kein Clip lässt sich mit dem Endoskop von Mukosa abschieben</li> <li>– 8 Clips lassen sich unter festem Zug von Mukosa abziehen</li> </ul>

## 2.5 Entwicklung des Applikators

### 2.5.1 Anforderungen

Der Abschussmechanismus – ein Hohlzylinder aus rostfreiem Edelstahl – sollte auf das distale Ende des Endoskops geschoben werden (over the scope = OTSC) und den Clip auf sich aufnehmen. Der Clip musste durch eine äußere Hülle geschützt sein, um unbeabsichtigtes Herunterziehen oder Verletzungen der Mucosa zu vermeiden (Abbildung 2.15).

Vor der Optik sollte analog zu den Bandligatur-Geräten [45,99] ein Raum von ca. 3 mm Tiefe entstehen, in den Gewebe hineingezogen werden kann, über das sich dann der Clip stülpt.

Der Blickwinkel bei flexiblen Endoskopen beträgt ca. 120° (Unterschiede je nach Fabrikat und Einsatz). Wäre die Optik des Endoskops in der Mitte seines Durchmessers platziert, würde der Applikator mit einem Überstand von 3 mm keine Sichteinschränkung darstellen, da der offene Winkel größer als 120° ist. Da die Optik des Endoskops exzentrisch an der Endoskopspitze liegt, kommt es durch den überstehenden Abschussmechanismus zu einer Einschränkung des Blickwinkels um 20°. Es bleibt ein Sichtfenster von etwa 100°. Diese Einschränkung wurde aber von erfahrenen Endoskopikern als nicht bedeutend eingestuft [53].

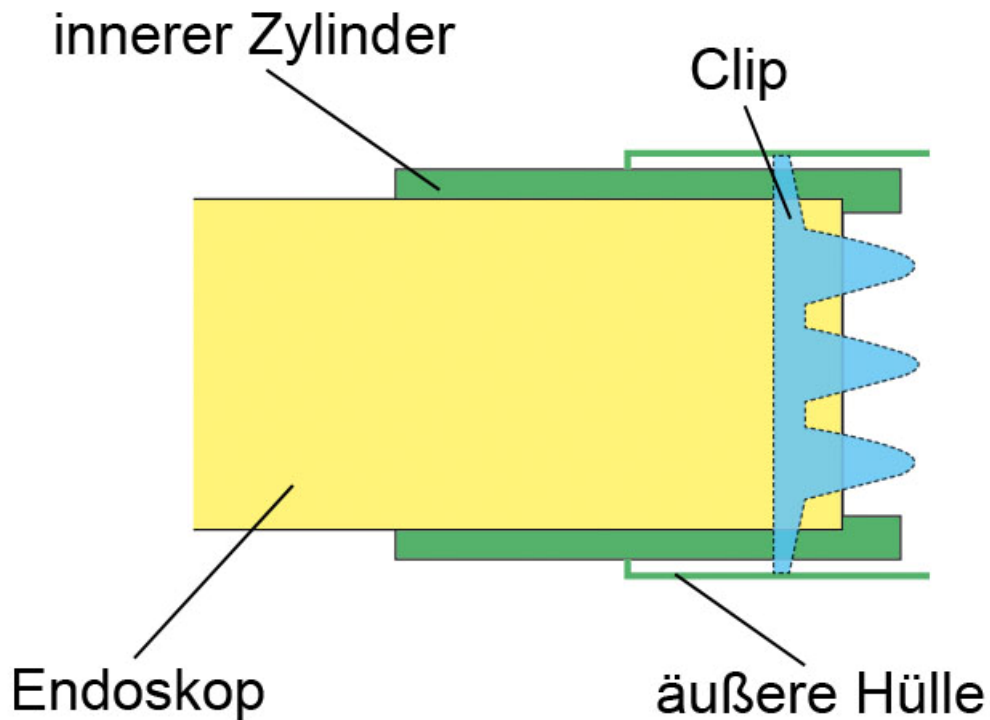


Abbildung 2.15 - Modell des Applikator-Aufsatzes

Der Applikator wurde in zwei verschiedenen Versionen verwendet: Die erste und am meisten benutzte Version hatte einen pneumatischen Abschussmechanismus, d.h. der Clip wurde durch einen pneumatisch angetriebenen Stempel vom Applikator geschoben (s. Kapitel 2.5.2). Später wurde ein neuer Applikator entwickelt, bei dem der Clip durch Zug an einem reißfesten Faden – ähnlich wie bei den Band-Ligatur-Applikatoren – abgesetzt wird (Kapitel 2.5.3).

### 2.5.2 Pneumatischer Applikator

Der pneumatische OTSC-Applikator lag zu Beginn der Arbeit bereits als voll funktionsfähiges Muster vor. Bei dieser Version des OTSC-Device wird der Clip durch einen mit Druckluft betriebenen Stempel abgefeuert.

Der Applikator besteht aus einem metallischen Zylinder mit einer äußeren Hülse und dazwischen liegendem Stempel, Druckluftzuleitungen, Befestigungsring und einem Abschussknopf (Abbildung 2.16 bis Abbildung 2.19). Zum Laden des

Device mit Clips steht ein konisch geformter Ladedorn zur Verfügung (Abbildung 2.18).

Die Maße des Applikators sind wie folgt:

- Länge = 34,6 mm;
- Durchmesser äußere Hülle = 15,6 mm;
- Außendurchmesser innerer Zylinder = 10,5 mm;
- Innendurchmesser innerer Zylinder = 8,3 mm.

Die innere Hülse überragt die Spitze des Endoskops nach vorne um 3 mm, so dass ein Raum entsteht, in den Gewebe hinein- und an das Endoskop herangezogen werden kann.

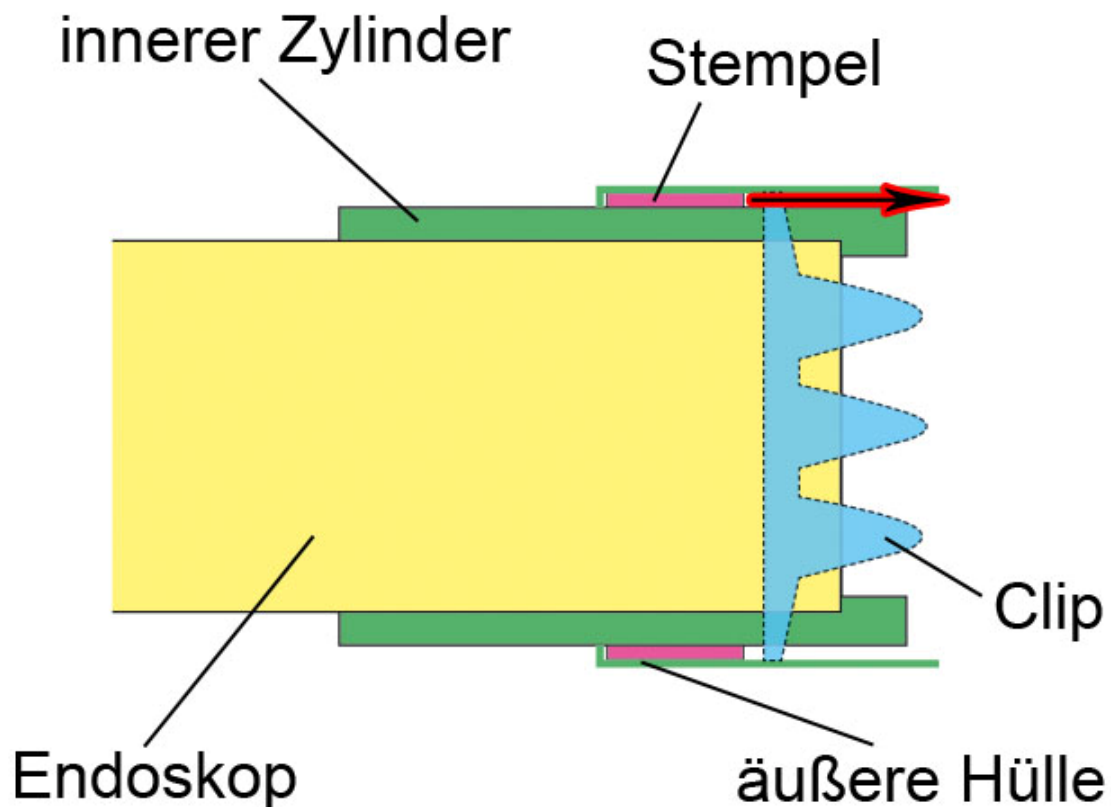


Abbildung 2.16 - Skizze des pneumatischen OTSC-Applikators (roter Pfeil = Kraftwirkung des Stempels und Abwurfrichtung des Clips)

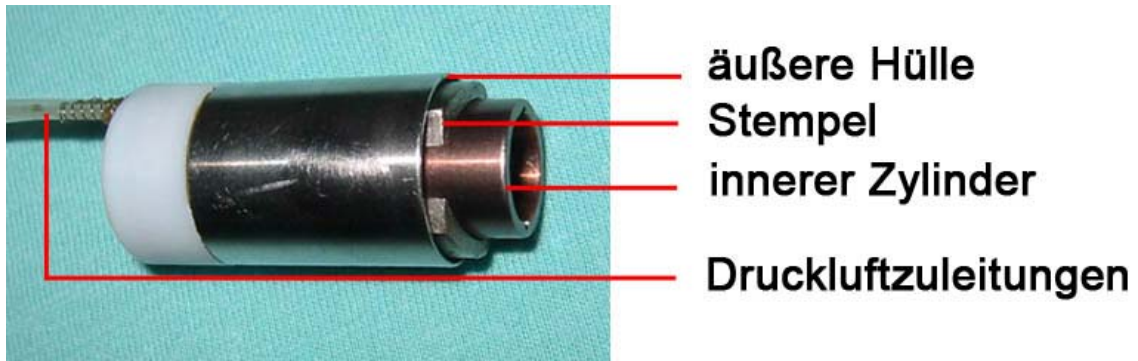


Abbildung 2.17 - Pneumatischer OTSC-Applikator



Abbildung 2.18 - Pneumatischer OTSC-Applikator. Ladevorgang mit konischem Ladedorn

Der Applikator wird auf das distale Ende des Endoskops aufgesteckt; die Druckluftleitungen werden entlang des Endoskops geführt und mit Klebeband sowie proximal mit dem Befestigungsring am Gerät fixiert. Das so aufmontierte System wird dann an Druckluft (CO<sub>2</sub>; 6 bar) angeschlossen (Abbildung 2.19).

Der OTSC-Clip wird mittels des Ladedorns auf den Applikationsmechanismus aufgeschoben und ist von dessen äußerer Hülse verdeckt.

Durch Betätigung des Abschussknopfes wird der zwischen innerer und äußerer Hülse liegende Stempel ruckartig nach vorne bewegt und schiebt so den vor ihm liegenden Clip vom Applikator herunter.



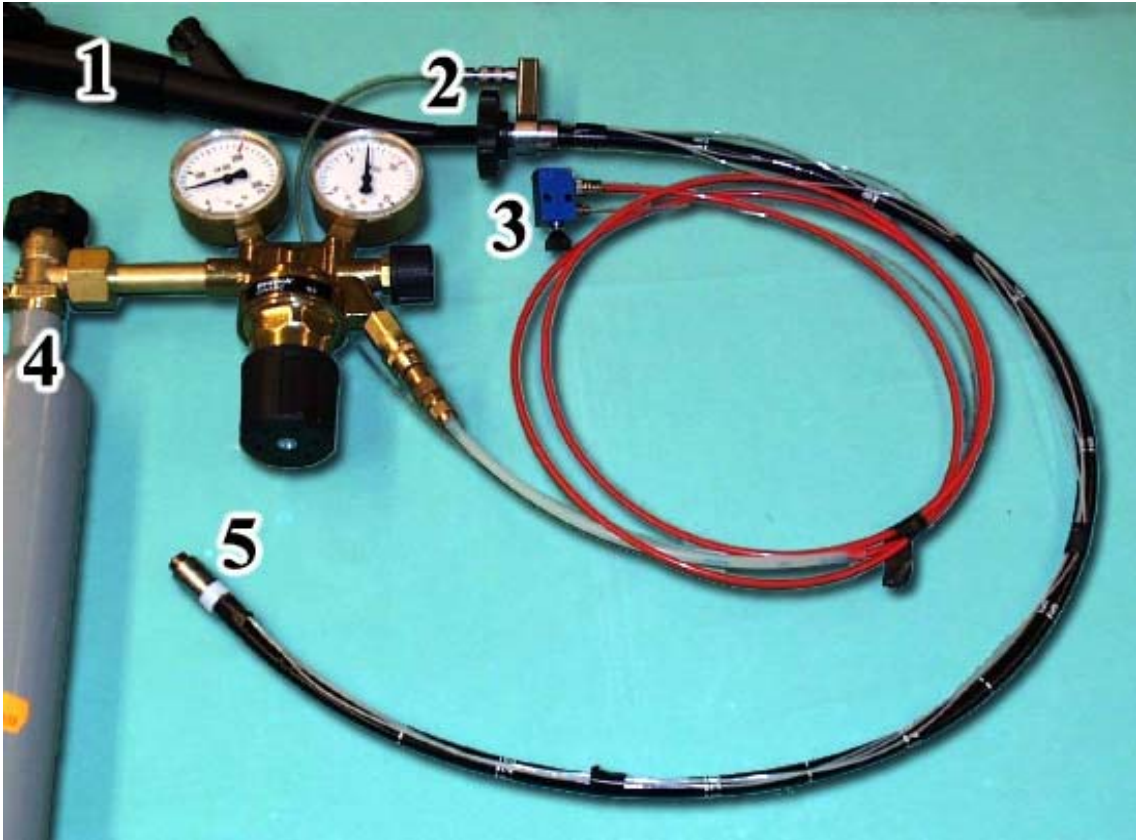


Abbildung 2.19 - Vollständig installierter, pneumatischer OTSC-Applikator: 1) Endoskop; 2) Befestigungsring; 3) Auslöseknopf; 4) CO<sub>2</sub>-Gasflasche; 5) Applikator-Aufsatz

## 2.5.3 Fadenapplikator

### 2.5.3.1 Konzept und Entwicklung

Die Grundidee beim so genannten Fadenapplikator war, dass der Clip durch einen Faden vom Applikator gezogen wird, ähnlich dem Mechanismus der Bandligatoren zur Ligierung blutender Ösophagusvarizen [45,99].

Zunächst wurde in einem Vorversuch die Kraft gemessen, die nötig ist, um den Clip vom Applikator herunterzuziehen (Zugversuch 1; Abbildung 2.20 u. Tabelle 2.3)

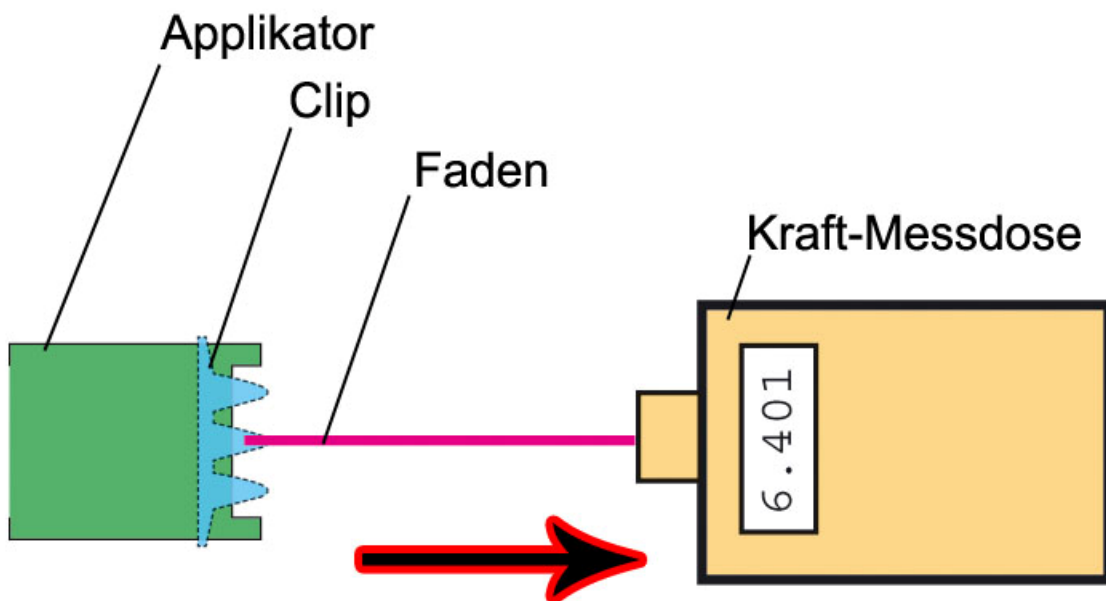


Abbildung 2.20 - Versuchsaufbau des Zugversuchs 1 (Pfeil = Zugrichtung)

Tabelle 2.3 - Ergebnisse des Zugversuchs 1 in Newton

<b>Versuch</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<b>Kraft</b>	6,4 N	6,7 N	7,6 N	7,2 N	7,5 N	7,4 N	8,1 N	8,6 N	9 N	8,3 N
<b>Versuch</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>
<b>Kraft</b>	8 N	8,1 N	8,9 N	9 N	8 N	9,1 N	8,1 N	7,8 N	7,9 N	8,1 N

Dabei wurde eine mittlere Kraft  $\bar{F}_Z = 8 \text{ N}$  zum Abziehen des Clips vom Applikator benötigt.

In einem zweiten Versuch verlief der Faden durch den Arbeitskanal, d.h. es erfolgte eine Umlenkung des Fadens an der Spitze des Endoskops (Zugversuch 2; Abbildung 2.21 u. Tabelle 2.4). Bei diesen Zugversuchen kam es durch erhöhte Reibungskräfte (Reibung des Clips auf dem Applikator + Reibung am Umlenkpunkt) zu starken Verwindungen des Endoskops und bei der Mehrheit der Versuche zum Fadenriss.

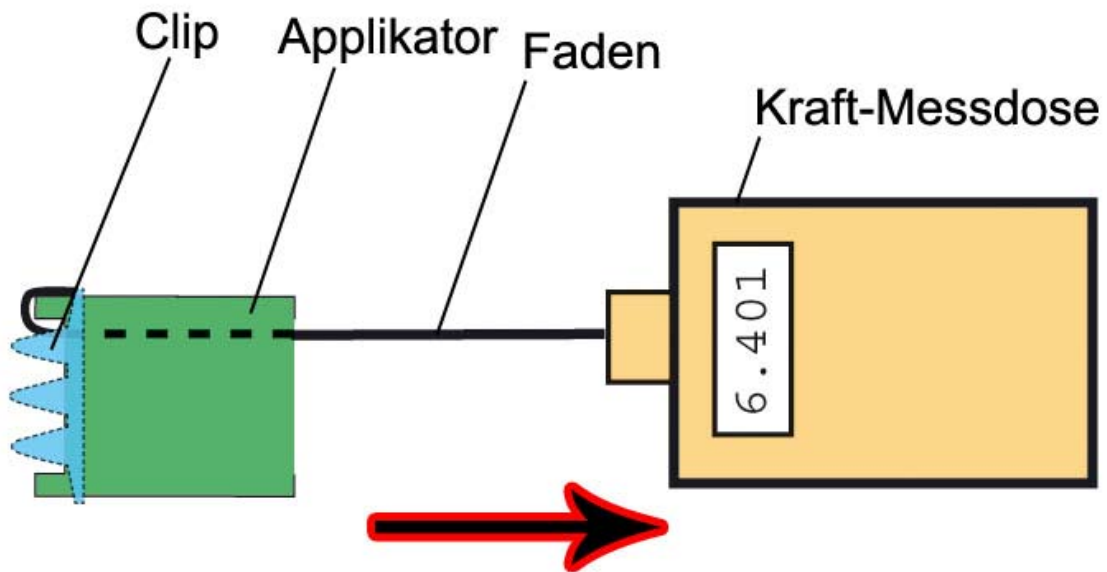


Abbildung 2.21 - Versuchsaufbau des Zugversuchs 2 mit 1 Umlenkung (Pfeil = Zug-Richtung)

Tabelle 2.4 - Ergebnisse des Zugversuchs 2 in Newton

Versuch	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kraft	14,5 N	17,8 N	Fadenriss							

Aufgrund der Erfahrungen aus den Zugversuchen 1 und 2 wurde nach einer Lösung gesucht, um die Kraft für das Herunterziehen des Clips und so auch die Belastung des Auslösefadens zu minimieren. Dazu wurde versucht, einen Flaschenzug-Mechanismus anzuwenden, um die nötige Zug-Kraft bzw. Abschuss-Kraft zu verringern. Dies wurde realisiert, indem der Faden am Clip selbst ein zweites Mal umgelenkt wurde und an der äußeren Hülle des Applikators befestigt wurde (Abbildung 2.22). So sollte die zum Abschuss benötigte Kraft  $F_z$  halbiert werden.

Mit dieser Anordnung ließ sich der Clip gut und ohne allzu großen Kraftaufwand in einem dritten Zugversuch vom Applikator abschießen. Außerdem kam es nur nach mehrmaliger Verwendung des Fadens zu dessen Durchreißen.

Im Gleichgewicht gilt bei Vernachlässigung der Massen von Seilen und Rollen:

$$F_Z = \frac{1}{n} * F_L$$

$n$  = Anzahl der tragenden Seile

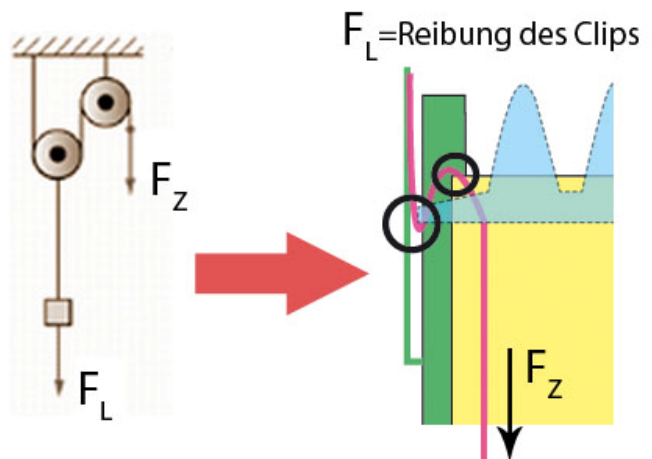


Abbildung 2.22 - Übertragung eines Flaschenzug-Mechanismus mit zwei Rollen auf den Fadenapplikator (schwarze Kreise = Umlenkungspunkte)

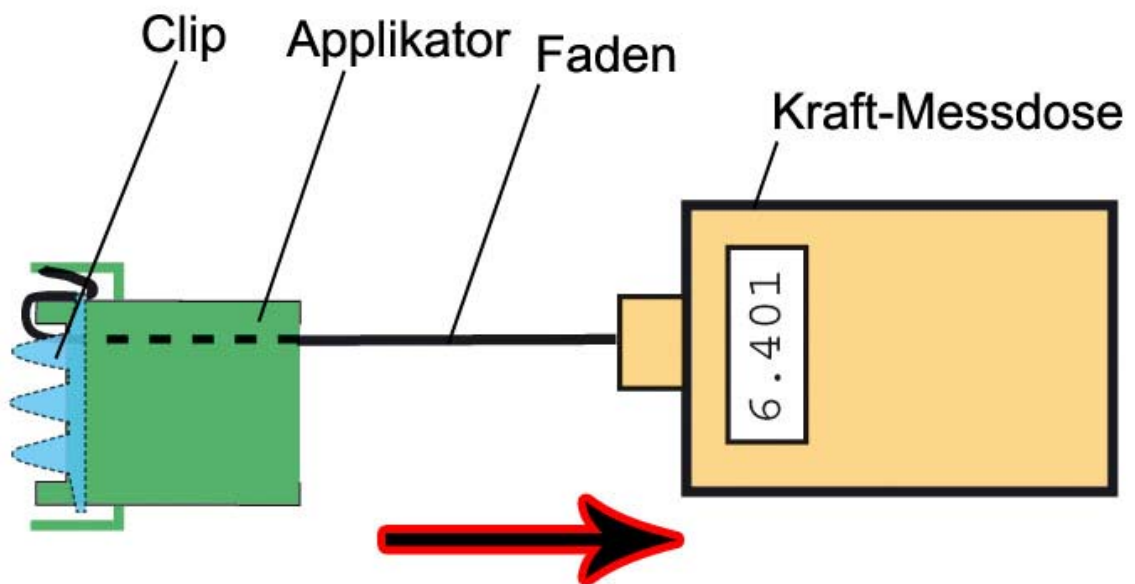


Abbildung 2.23 - Versuchsaufbau des Zug-Versuchs 3 mit 2 Umlenkungen (Pfeil = Zug-Richtung)

Bestätigt durch diese dritte Versuchsreihe wurde ein neuer Applikator mit Fadenauslösung und Flaschenzug-Mechanismus, bestehend aus zwei Umlenkpunkten, wie folgt gebaut: Der Fadenapplikator besteht aus einem Zylinder aus Edelstahl, einer äußeren Hülse, einem Faden (unstrukturierter Kunststoff-

Faden) und einer Rolle zum Aufwickeln des Fadens bzw. Abfeuern des Clips (Abbildung 2.24 bis Abbildung 2.26). Zum Laden des Clips auf den Applikator steht ebenfalls der konische Ladedorn zur Verfügung. Die Maße des Applikators sind wie folgt:

- Länge = 16,8 mm;
- Durchmesser äußere Hülle = 15,5 mm;
- Außendurchmesser innerer Zylinder = 10,5 mm;
- Innendurchmesser innerer Zylinder = 8,7 mm.

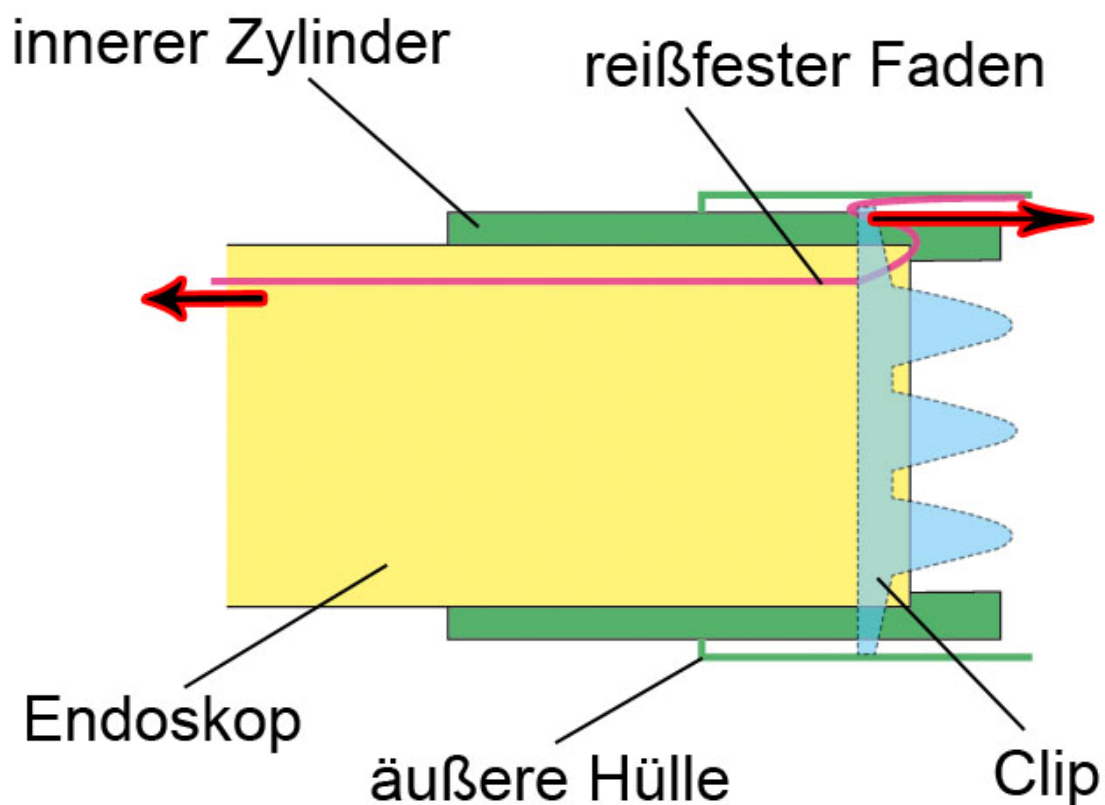


Abbildung 2.24 - Skizze des Fadenapplikators (kurzer Pfeil = Zugrichtung des Auslösefadens; langer Pfeil = Abschussrichtung)

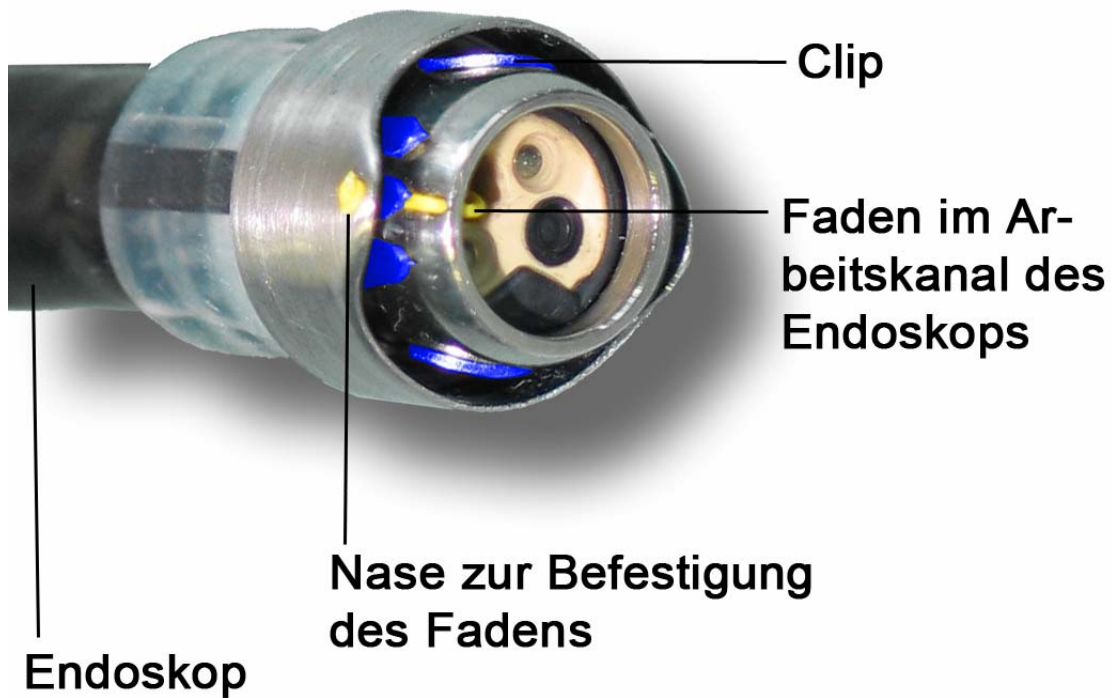


Abbildung 2.25 - OTSC Fadenapplikator

Die innere Hülse überragt die Spitze des Endoskops nach vorne um 2 mm, so dass ein Raum entsteht, in den Gewebe hinein- und an das Endoskop herangezogen werden kann.

Der Flaschenzug-Mechanismus wird so realisiert, dass nach der zweiten Umlenkung (am Clip selbst) der Zugfaden an der Vorderkante der äußeren Hülse befestigt wird (Abbildung 2.22). Der Ansatzpunkt des Fadens muss weit genug vorne liegen, um den Clip zuverlässig herunterzuschließen.

Während des Herunterrutschens verformt sich der Clip aber derart, dass in 90°-Abständen diagonal zur Hochachse die Außenhülse behindernd im Weg steht. Daher ist die Stirnseite der Außenhülse so geformt, dass der Zugfaden an einer vorstehenden Nase befestigt ist und sich die Stirnseite der Außenhülse zu den Seiten hin nach hinten zurückzieht. Somit soll das ungehinderte Abspringen des Clips garantiert werden.

Der Applikator wird auf das distale Ende des Endoskops aufgesteckt, der Faden durch den Arbeitskanal des Endoskops gezogen und an dessen Ende mit der



Drehrolle verbunden. Durch Drehen der Rolle wird der Faden gespannt und schiebt den Clip nach vorne über den Applikator ab.



Abbildung 2.26 – Vollständig installierter OTSC-Fadenapplikator: Endoskop (1); Auslöse-Drehrolle (2); Applikator-Aufsatz (3)

Dieser so genannte Fadenapplikator lag für die in dieser Arbeit beschriebene Tier-Überlebensstudie als Funktionsmodell vor.

## 2.6 Entwicklung eines Kolongreifers

### 2.6.1 Einführung

Da sich bei erfolgter Perforation und folglich kollabiertem Darmlumen der Prozess des Greifens der Wundränder schwierig gestaltete, entwickelte und testete unsere Arbeitsgruppe zwei neue Greifkonzepte, die es ermöglichen

sollten, die Wundränder bei den vorliegenden schlechten visuellen Bedingungen besser greifen zu können. Grundbedingungen für beide Instrumente waren ein maximaler Außendurchmesser von 2,6 mm und eine maximale Länge der Greifeinheit bzw. Branchen von 20 mm, um den reibungslosen Einsatz im Arbeitskanal des Endoskops (Pentax Gastroskop EG 2940) gewährleisten zu können. Der Durchmesser in maximal geöffnetem Zustand sollte ca. 15 mm betragen, um auch größere Läsionen fassen zu können. Des Weiteren musste eine gute Adaptation der Wundränder durch die Branchen des Greifers sichergestellt sein.

## 2.6.2 NiTi-Greifer

### 2.6.2.1 Konzept und Entwicklung

Das Konzept des NiTi-Greifers bestand darin, dass eine Greifeinheit aus Drähten das Gewebe am Rand der Läsion greifen sollte. Durch das Schließen des Greifers sollten sich die Drähte aufeinander zu bewegen und so die Wundränder optimal adaptiert werden (Abbildung 2.27).

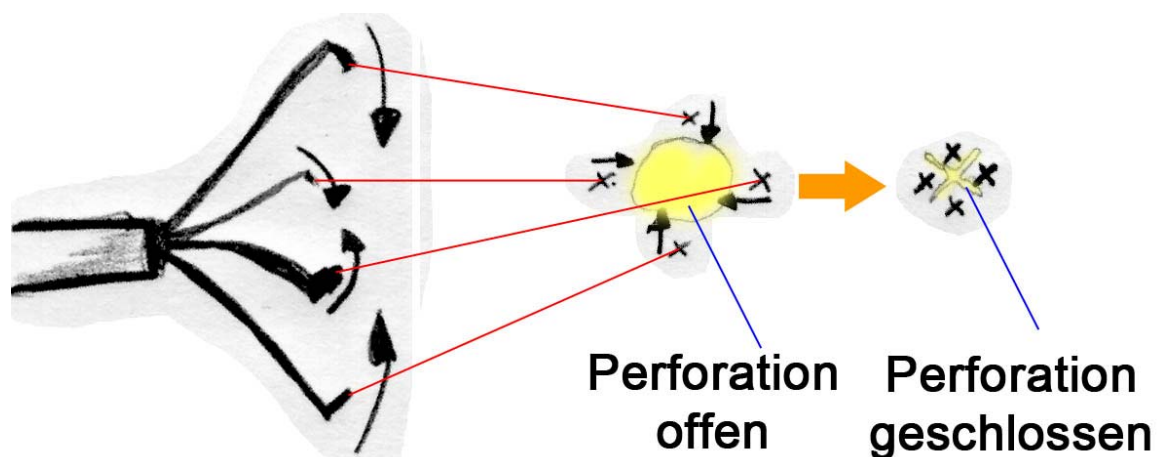


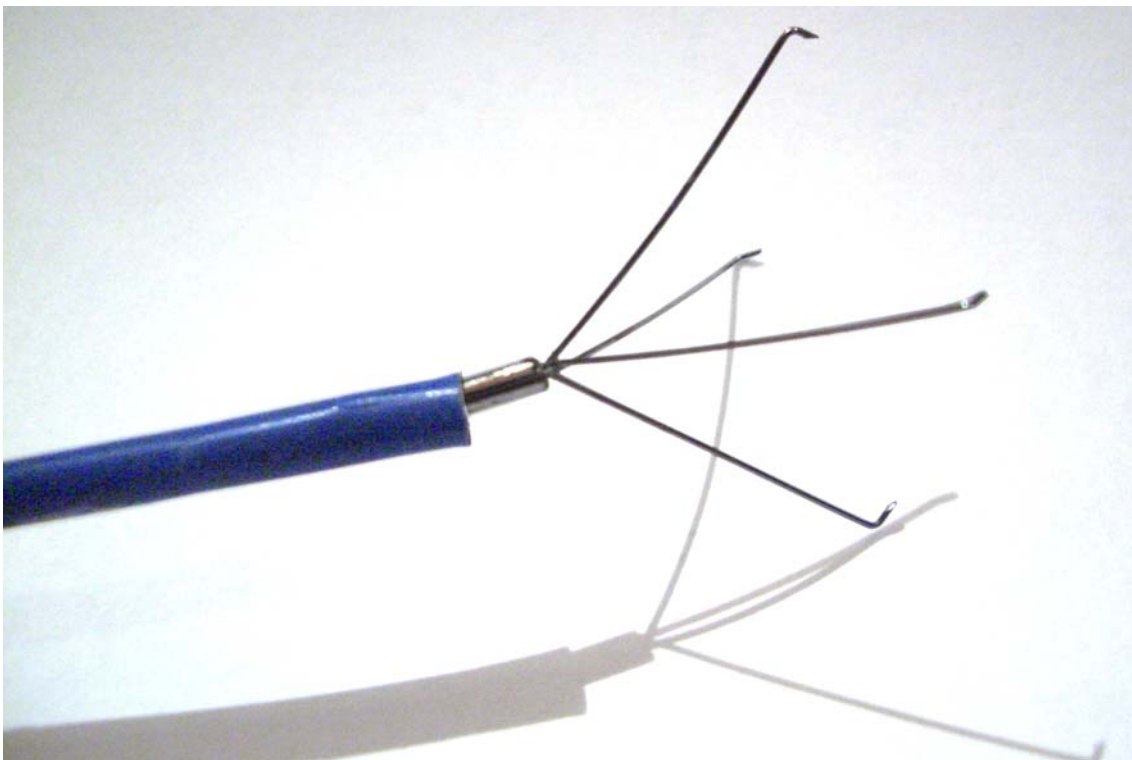
Abbildung 2.27 - Skizze zur Funktionsweise des NiTi-Greifers

Zunächst wurde ein Funktionsmodell aus Stahldrähten in größerem Maßstab gebaut und in Phantomversuchen am Schweinedarm erprobt (Tabelle 2.5).



Dazu wurde ein Stück Dickdarm vom Schwein (Organ vom Schlachthof; aufbewahrt im Gefrierschrank und für die Versuche aufgetaut) aufgeschnitten, und Perforationen verschiedener Größe mit der Schere erzeugt. An diesen Läsionen wurde dann das Greifinstrument erprobt.

In der ersten Version wurde versucht, durch kleine Widerhaken am Ende der Drähte einen guten Halt im Gewebe zu erreichen. In der Erprobung stellte sich dieses System jedoch als nicht praktikabel heraus. Dann wurden die Drähte jeweils 1 – 2 Millimeter von ihren Enden her abgeknickt, wodurch sie beim Schließen guten Halt in der Darmwand fanden. Zuletzt wurde die Anzahl der Greifdrähte modifiziert. Eine Zusammenstellung aus vier Drähten erwies sich in den Phantomversuchen als sehr gut geeignet (Abbildung 2.28, Abbildung 2.29 u. Tabelle 2.5).



*Abbildung 2.28 - Funktionsmodell des NiTi-Greifers (Vergrößerung Greifeinheit)*



Abbildung 2.29 - Funktionsmodell des NiTi-Greifers (komplette Ansicht)

Tabelle 2.5 - Erprobung des Funktionsmodells des NiTi-Greifers (Nr. = Versuchsnummer)

Nr.	Greifer-Modell	Anmerkung	Ergebnis
1	3 Drähte Widerhaken	Phantomversuch am Schweinedarm	Drähte finden keinen Halt in der Mukosa
2	3 Drähte Abknickung	Phantomversuch am Schweinedarm	besserer Halt im Gewebe gegriffene Mukosa wird aber wieder verloren
3	4 Drähte Abknickung	Phantomversuch am Schweinedarm	guter Halt der Mukosafalte gute Wundrand-Adaptierung
4	4 Drähte Abknickung	Phantomversuch am Schweinedarm	guter Halt gute Wundrand-Adaptierung ein Draht verfängt sich im Clip
5	4 Drähte Abknickung	Versuch am lebenden Organ bei Laparotomie	sehr guter Halt der gegriffenen Mukosafalte gute Wundrand-Adaptierung keine Blutungsstellen durch Drähte

Danach wurde vom Forschungszentrum Karlsruhe ein Modell mit NiTi-Drähten gebaut, das durch den Arbeitskanal des Endoskops passte (Abbildung 2.30). Folgende Spezifikationen lagen zugrunde:

- Öffnen und Schließen des Greifers muss mit einem Handgriff erfolgen, der ein kontinuierliches Bedienen zulässt.
- Die Greifeinheit am distalen Ende muss aus vier NiTi-Drähten bestehen, die so geformt sein sollen, dass die einzelnen Drähte geschwungen aus der Hülse vorgeschoben werden und am Ende jeweils einen kleinen Haken haben.
- Die Elastizität soll so eingestellt sein, dass die Drähte die Darmwand nicht beschädigen und andererseits kräftig genug sind, um das Gewebe sicher zu greifen.
- Die Hülse, welche die Greifdrähte im eingezogenen Zustand umschließt, soll ebenfalls elastische Eigenschaften aufweisen. Die Länge darf maximal 1,8 cm betragen und die Hülse muss ohne Widerstand durch den Arbeitskanal geführt werden können.
- Die distalen 2,5 cm des Greifers sollen in sich eine Krümmung von etwa 60° haben, um auch tangential gelegene Läsionen im Darmlumen greifen zu können, ohne mit dem Endoskop zu große Bewegungen durchführen zu müssen.
- Die einzelnen Branchen dürfen beim Ein- und Ausfahren keine Abweichung in der Rotationsebene erfahren, d.h. die Haken am Ende der Branchen müssen immer zum Mittelpunkt zeigen.

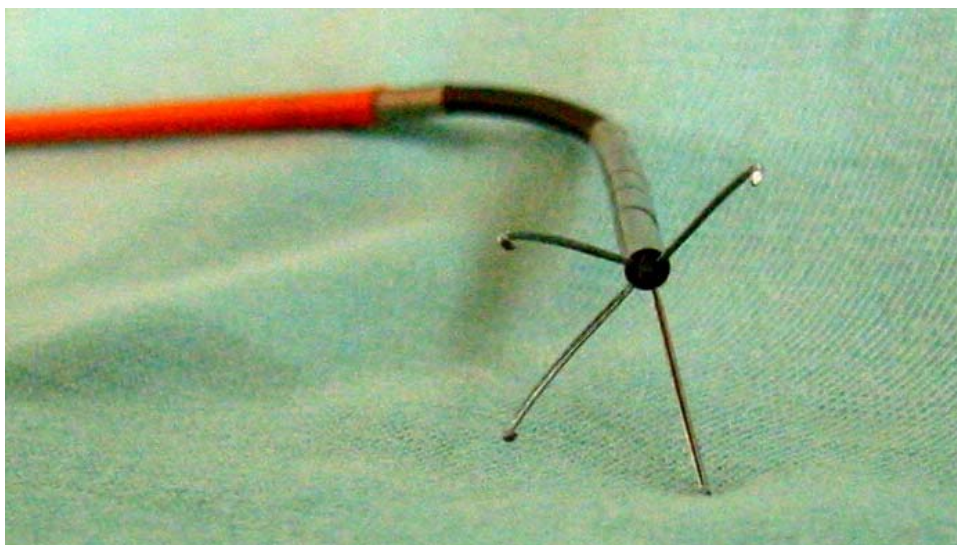


Abbildung 2.30 - NiTi-Greifer

### 2.6.2.2 Erprobung

Das so erhaltene Greifinstrument (Abbildung 2.30) wurde in Phantom- und Tierversuchen getestet (Tabelle 2.6 und Tabelle 2.9).

*Tabelle 2.6 – Versuche zur Erprobung des NiTi-Greifers in chronologischer Reihenfolge (Nr. = Versuchs-Nummer; Phantom = Phantomversuch; Tier = Tierversuch)*

Nr.	Versuchsart	Ergebnis
1	Phantom	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 0 Perforationen verschlossen</li> <li>– Einsatz nicht möglich, da sich der Greifer nicht öffnen lässt</li> <li>– Greifeinheit löst sich aus Verankerung</li> </ul>
2	Phantom	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 8 Perforationen verschlossen (5 x dicht, 3 x undicht)</li> <li>– Greifer zu groß bzw. raumgreifend</li> <li>– 1 Draht bricht ab</li> </ul>
3	Phantom	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 0 Perforationen verschlossen</li> <li>– 1 Draht löst sich aus Verankerung</li> </ul>
4	Tier	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 2 Perforationen verschlossen (2 x dicht, 0 x undicht)</li> </ul>
5	Tier	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 Perforation verschlossen (1 x dicht, 0 x undicht)</li> </ul>
6	Tier	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 Perforation verschlossen (0 x dicht, 1 x undicht)</li> <li>– 1 Draht löst sich aus Verankerung</li> </ul>

### 2.6.3 Zwei-Branchen-Greifer

#### 2.6.3.1 Konzept und Entwicklung

Das zweite Konzept entstand in Anlehnung an die bisher verwendete Fremdkörper-Fasszange (Olympus Inc., Japan). Die Idee war, dass zwei unabhängig voneinander zu bewegendende Branchen auf einen in der Mitte zwischen den beiden Branchen liegenden Stift schließen sollten (Abbildung 2.31).

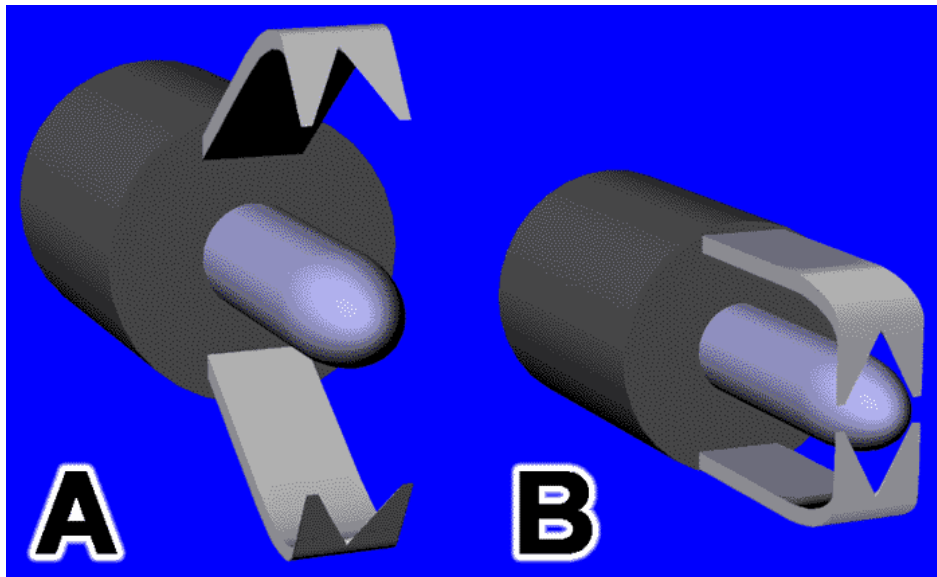


Abbildung 2.31 - Modell des Zwei-Branchen-Greifers in offenem (A) und geschlossenem (B) Zustand

Dies sollte es ermöglichen, die Wundränder der Läsion einzeln nacheinander zu ergreifen und aufeinander zuzubewegen. Mit folgenden Spezifikationen wurde der Auftrag zum Bau dieses Instruments erteilt:

- Öffnen und Schließen der zwei einzelnen Branchen muss mit je einem Handgriff erfolgen, der ein kontinuierliches Bedienen und Arretieren zulässt.
- Die Greifeinheit am distalen Ende soll aus zwei Branchen und einem Mittelstift bestehen. Die Branchen sollen am Ende jeweils einen kleinen Haken haben, der das Gewebe sicher greifen kann, ohne dieses jedoch zu verletzen.
- Am Mittelstift müssen sich Rillen befinden, in die die Haken bei vollständig geschlossenem Zustand hineinpassen.
- Die Branchen sollen (gemessen ab Gelenk) eine Länge von max. 7 mm haben.
- Bei vollständig geöffnetem Zustand soll der Abstand der Branchen 15 mm betragen.

- Die einzelnen Branchen dürfen beim Ein- und Ausfahren keine Abweichung in der Zentralachse erfahren, d.h. die Haken am Ende der Branchen müssen immer zum Mittelpunkt zeigen.

### 2.6.3.2 Erprobung

Das so erhaltene Funktionsmodell (Abbildung 2.32) wurde im Phantomversuch getestet.



*Abbildung 2.32 - Funktionsmodell des 2-Branchen-Greifers*

Dabei stellte sich heraus, dass das Instrument bzw. dessen Greifeinheit mit den 2 Branchen zu dick für den Arbeitskanal des Endoskops war. In einem ersten Versuch konnte der Greifer nicht durch das Endoskop hindurchgeführt werden. Beim zweiten Versuch konnte das Greifinstrument komplett durch den Arbeitskanal eingeführt werden, ließ sich dann aber nur mit erheblicher Mühe bewegen (Tabelle 2.7). Daher wurden diese Versuche abgebrochen und das Instrument erneut überarbeitet.

*Tabelle 2.7 – Erste Versuchsreihe zur Erprobung des 2-Branchen-Greifers in chronologischer Reihenfolge (Nr. = Versuchs-Nummer)*

Nr.	Ergebnis
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Greifer lässt sich nur ca. 20 cm in den Arbeitskanal vorschieben</li> <li>– Abbruch des Versuchs</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Wiederholung von Versuch 1 mit Gleitspray</li> <li>– Greifer lässt sich komplett durch den Arbeitskanal einbringen</li> <li>– Bewegen des Instruments nur mit Mühe möglich</li> <li>– Abbruch des Versuchs</li> </ul>

Das danach erhaltene und für den Arbeitskanal passende Instrument wurde in drei Perforationsversuchen evaluiert (s. Tabelle 2.8).

*Tabelle 2.8 - Zweite Versuchsreihe zur Erprobung des 2-Branchen-Greifers in chronologischer Reihenfolge (Nr. = Versuchsnummer)*

Nr.	Ergebnis
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Greifer verhakt sich im Clip</li> <li>– Herausreißen des Clips beim Zurückziehen des Greifers</li> <li>– „Versteifen“ des Endoskops</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>– erfolgreiches Greifen und Clipverschluss</li> <li>– Maulteile lassen sich nicht komplett separat bewegen</li> <li>– Greifer lässt sich nicht im Arbeitskanal drehen</li> <li>– „Versteifen“ des Endoskops</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>– dito</li> </ul>

Insgesamt war aber zu bemerken, dass das Greifinstrument die Beweglichkeit des Endoskops erheblich einschränkte – es „versteifte“ – wodurch kein fein abgestimmtes Manövrieren mehr möglich war. War das Instrument einmal in den Arbeitskanal eingeführt, konnte es dann auch nicht mehr in diesem um seine eigene Achse gedreht werden, was aber notwendig wäre, um die Wundränder der Perforationen gut greifen zu können. Zudem konnten die beiden Branchen nicht völlig voneinander unabhängig bewegt werden; gegen Ende des Schließvorganges der einen Branche öffnete sich die

gegenüberliegende Branche wieder leicht, so dass eine bereits gegriffene Seite der Perforation wieder verloren wurde.

Aufgrund dieser Mängel wurde dieses Greiferkonzept nicht mehr weiter benutzt.

## **2.7 Das Applikationsverfahren**

Der Applikator muss an das distale Ende des Endoskops angebracht und mit einem Clip geladen werden. Der Applikator hat einen Innendurchmesser von 10,5 mm und einen Außendurchmesser von 15,5 mm bzw. 15,6 mm. Er kann somit auf die handelsüblichen Gastroskope aufgesteckt werden.

Für die Phantomversuche sowie für die Tierversuche wurde das Gastroskop EG 2940 (Pentax GmbH, Hamburg) mit zugehörigem Videoprozessor EPM 3300 verwendet.

Nach Installation des Applikators auf dem Endoskop wurde der Ladedorn auf den Applikator aufgesetzt und der Clip geladen. Nach Entfernen des Ladedorns war das System einsatzbereit.

Das Applikationsverfahren sah wie folgt aus:

- Einführen des Koloskops;
- Anvisieren der Ziellokalisierung;
- Einbringen des Greifers in den Arbeitskanal (Abbildung 2.33);
- Greifen und Adaptieren der Wundränder mit dem Greifer (Abbildung 2.34);
- Gleichzeitiges Ziehen am Greifer sowie Vorschieben des Endoskops in Richtung der Lokalisation, bis ein direkter Kontakt zwischen Applikator und Gewebe besteht (sog. „red-out“; Abbildung 2.35);
- Abschießen des Clips durch Betätigung des Abschussknopfes, bzw. Drehen der Fadenrolle;
- Vorschieben des Greifers bei gleichzeitigem Zurückziehen des Endoskops;
- Lösen und Entfernen des Greifers;



- visuelle Kontrolle des korrekten Sitzes des Clips auf der Läsion und Kontrolle dadurch, dass die Insufflation wieder möglich ist (s. Abbildung 2.36).

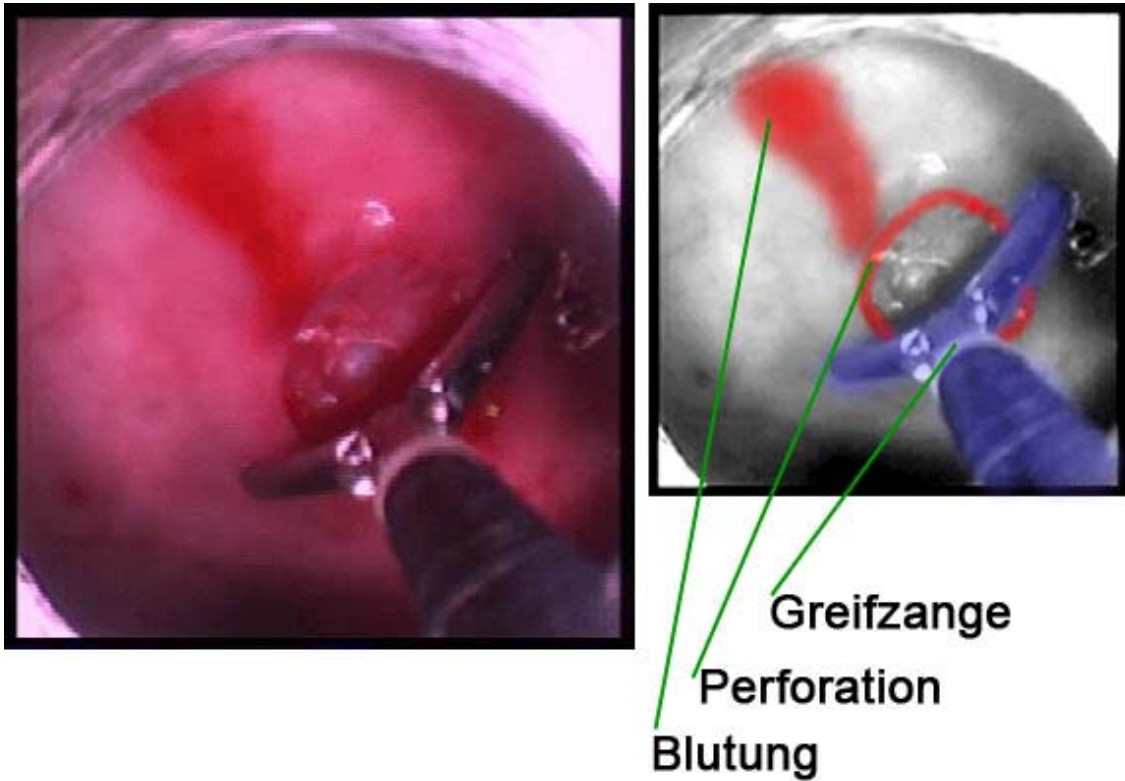
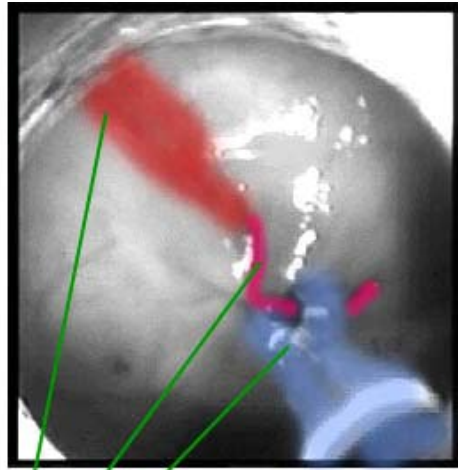
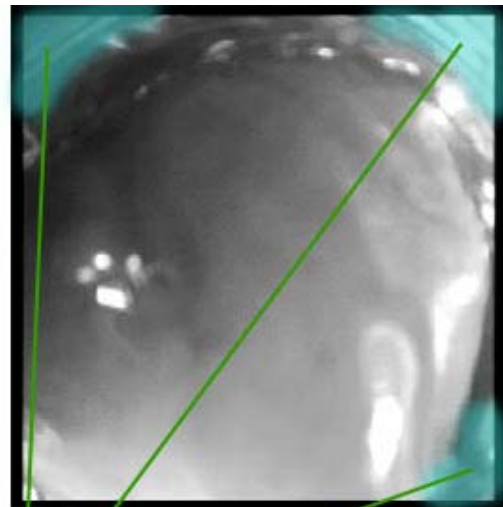


Abbildung 2.33 - Anvisieren der Läsion mit dem Greifer



Greifzange  
verschlossene Perforation  
Blutung

Abbildung 2.34 - Greifen der Wundränder



überstehender Teil des  
Applikators

Abbildung 2.35 - "Red-out"

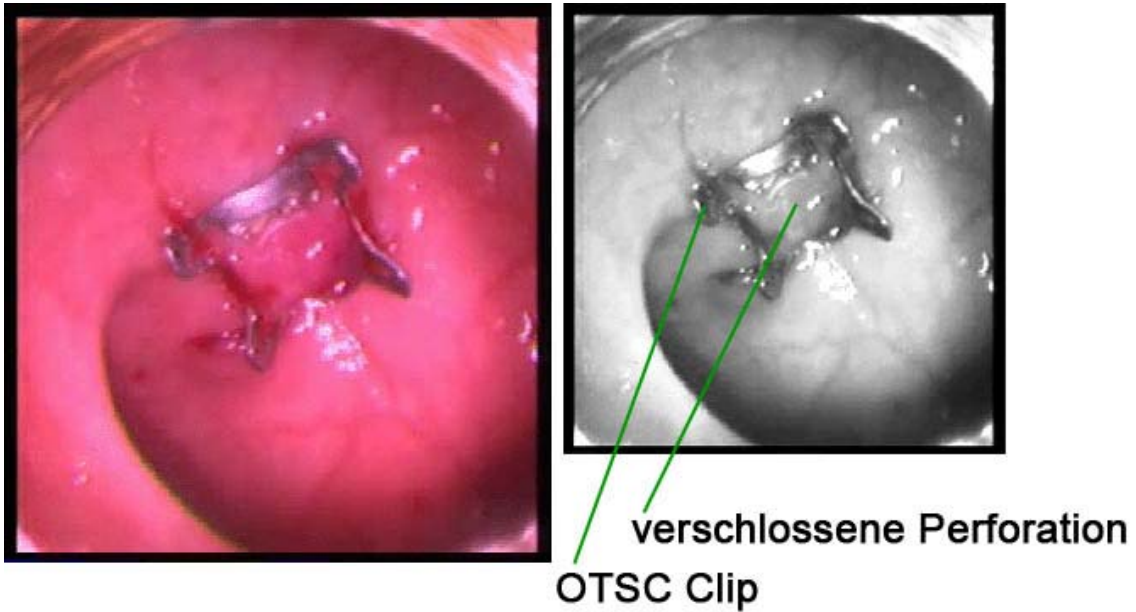


Abbildung 2.36 - Korrekter Sitz und Verschluss der Perforation

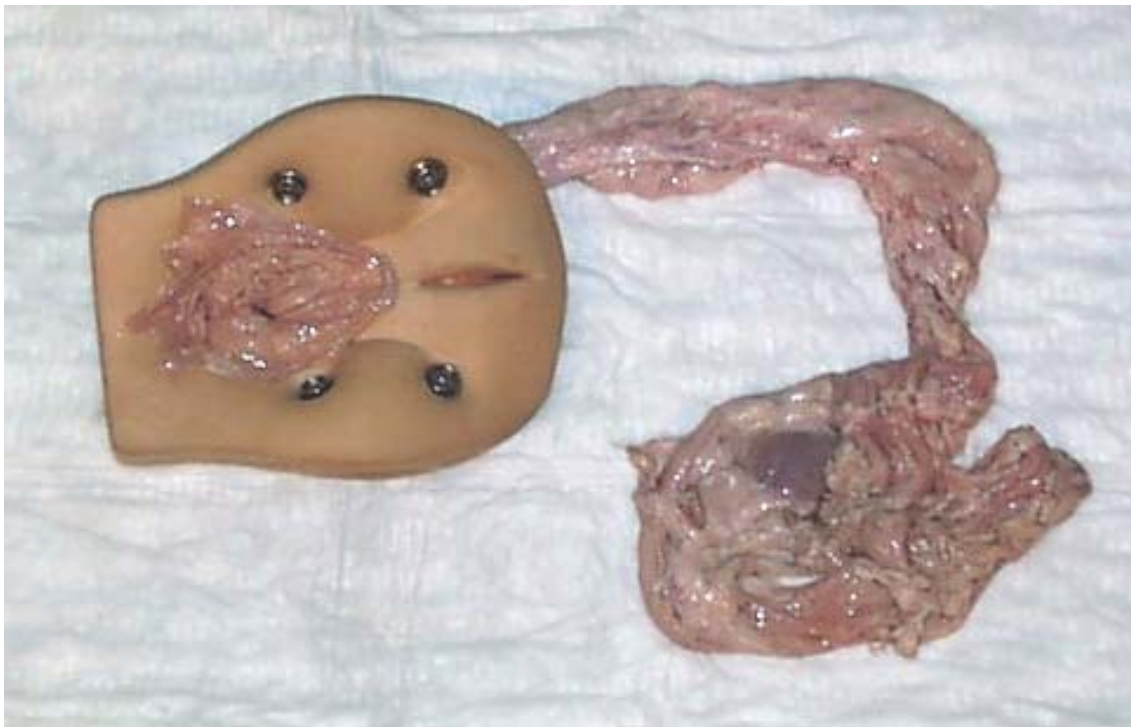
## 2.8 Phantomversuche

### 2.8.1 Einführung

Um während der Entwicklungsphase die Funktionalität und Effektivität der einzelnen Komponenten testen zu können, fanden intensive Erprobungen in Phantomversuchen statt. Das Phantom musste möglichst realistische aber auch konstante Operationsbedingungen simulieren können, um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten.

Um ein möglichst naturgetreues Modell des Darmes darzustellen, wurde auf Dickdärme von geschlachteten Schweinen und Rindern zurückgegriffen. Die Anatomie des Darms eines erwachsenen Schweins ist hinsichtlich des Durchmessers etwa vergleichbar mit der des Menschen, weshalb die meisten Versuche mit Schweinedärmen durchgeführt wurden. Bei der Fragestellung, ob die Kolonclips gut im Gewebe verankert sind, wurde auch auf Rinderdarm zurückgegriffen, da dessen avitale Schleimhaut dicker als die des Schweins ist und somit mehr der des Menschen ähnelt (jedoch hat das Rinderkolon einen bedeutend größeren Innendurchmesser).

Die Därme wurden in das von A. Bürkert in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Minimalinvasive Chirurgie entwickelte Kolorektale Phantom [13] eingespannt (Abbildung 2.38). Dabei handelt es sich um eine Kunststoff-Nachbildung der abdominellen Rückwand des Menschen der Firma Limbs&Things Ltd. (Bristol, UK), in die zusätzliche Befestigungsösen entsprechend dem anatomischen Verlauf des Kolons beim Menschen eingebracht sind. So kann der Darm (z.B. vom Schwein) mit kleinen Plastikstiften im Phantom befestigt werden. Am proximalen Ende wird das Darmstück mit Garn ligiert, am analen Ende wird der Darm an einem so genannten „Anus-Patch“ aus Schaumstoff befestigt – einem künstlichen Sphinkter, der die Insertion des Endoskops und Luftdichtigkeit für die Insufflation ermöglicht (Abbildung 2.37 bis Abbildung 2.39).



*Abbildung 2.37 - "Anus-Patch" mit eingespanntem Schweinecolon*



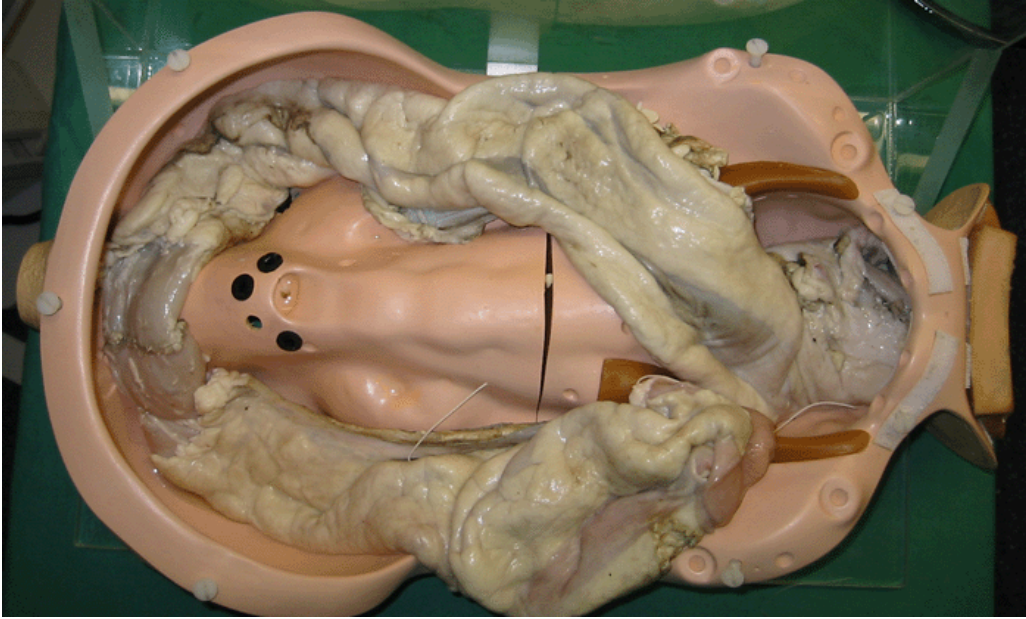


Abbildung 2.38 - Kolorektales Phantom mit eingespanntem Rinderdarm



Abbildung 2.39 - OP-Aufbau beim Phantomversuch

In zwei Versuchen wurde auch auf menschliches Gewebe zurückgegriffen. Beim ersten Versuch mit menschlichem Gewebe kam ein Kolon, das in Formalin fixiert worden war, im oben beschriebenen Phantom zum Einsatz. Der zweite Versuch fand an einem nach Thiel fixierten menschlichen Ganzkörperpräparat im Anatomischen Institut der Universität Tübingen statt. Ziel dieses Versuches war es, die Navigationsfähigkeit des Endoskops mit montiertem Applikator unter möglichst realen anatomischen Bedingungen zu untersuchen.

### **2.8.2 Standard Operating Procedure (SOP)**

Die Erzeugung und der Verschluss einer iatrogenen Kolonperforation bei den Phantomversuchen folgten einer standardisierten Operationsprozedur (SOP) die im Folgenden kurz dargestellt ist:

1. Einbringen des Endoskops und Vorspiegeln bis zu einer geeigneten Höhe ab ano.
2. Einbringen der Biopsiezange (Boston Scientific) in den Arbeitskanal.
3. Aufsuchen einer geeigneten Stelle der Schleimhaut des entsprechenden Organpräparates.
4. Erzeugen einer iatrogenen Perforation durch mehrmaliges Biopsieren an derselben Stelle. Gegebenenfalls Einschneiden der Darmwand von außen mit einer Schere.
5. Entfernen der Biopsiezange aus dem Arbeitskanal.
6. Entfernen des Endoskops aus dem Phantom.
7. Installation und Laden des OTSC-Device auf das Endoskop.
8. Einbringen des Endoskops in das Phantom und Vorspiegeln bis zur Läsion.
9. Einbringen des Greifers in den Arbeitskanal.
10. Greifen der Läsion.
11. Heranziehen des gegriffenen Gewebestücks unter gleichzeitigem Vorschieben des Endoskops.
12. Bei gutem Kontakt zwischen Applikator und Gewebe Absetzen des Clips.
13. Öffnen des Greifers und Zurückziehen aus dem Arbeitskanal.

14. Visuelle Kontrolle des Clips und Überprüfung des Sitzes, sowie des regelrechten Verschlusses der Perforation.
15. Kontrolle der Luftdichtigkeit durch Insufflation mit dem Endoskop.
16. Ende des endoskopischen Eingriffs, oder Wiederholung nach gleichem Prinzip auf geringerer Höhe ab ano.

### **2.8.3 Erfolgskontrolle**

Um den korrekten Verschluss der Perforation zu überprüfen, wurden bei der Akutstudie im Anschluss an die Operation Druckdichtigkeitsmessungen nach folgendem Schema durchgeführt:

- Entfernen des Organteils aus dem Phantom-Korpus.
- Ligatur proximal und distal der mit dem Clip verschlossenen Läsion.
- Öffnen einer Ligaturnaht und Einbringen eines Luftschlauches.
- Konnektion des Luftschlauches mit Laparoskopie-Insufflatoreinheit.
- Verbringen des Resektats in ein Wasserbad; Insufflation durch eingeführten Luftschlauch und Dichtigkeitskontrolle anhand von Luftbläschen bei gradueller Erhöhung des Insufflationsdruckes.

### **2.8.4 Ergebnisse**

In der Zeit vom 11.05.2001 – 17.09.2003 wurden 18 Versuche am Phantom zur Entwicklung und Erprobung des OTSC-Systems und der einzelnen Komponenten durchgeführt. Dabei wurde in 11 Versuchen Schweinecolon, in 6 Versuchen Rindercolon und in einem Versuch ein Colon vom Menschen (formalinfixiert) benutzt. Zusätzlich fand ein Versuch an einem anatomischen Ganzkörperpräparat statt, das nach der Methode von Prof. Thiel fixiert worden war.

Insgesamt wurden in den Versuchen 24 iatrogene Perforationen erzeugt. Von diesen konnten 18 mit dem Clip luftdicht verschlossen werden. Dabei wurde bei

4 mit dem Clip verschlossenen Läsionen eine Druckdichtigkeit bis 30 mmHg gemessen (Tabelle 2.9).

Die Phantomversuche konnten bestätigen, dass der traumatische Clip (Kapitel 2.4.5) für den Verschluss von Dickdarmperforationen gut geeignet war. Durch die Verbreiterung des Maulteils und mehr Zähne wurden die Perforationen gut und komplett erfasst. Die kleinen, spitzen Zacken an den Zähnen garantierten festen Halt im Darmgewebe.

Der pneumatische Applikator arbeitete ebenfalls zuverlässig. Selbst die Bewegungsfreiheit des Endoskops war trotz der größeren Form des Applikators nicht wesentlich eingeschränkt. Um dies möglichst realitätsnah zu untersuchen, wurde ein Versuch an einer nach Thiel fixierten menschlichen Leiche unternommen. Diese Art der Fixierung gestattet es, totes Gewebe über einen langen Zeitraum hinweg in seiner ursprünglichen mechanischen Konsistenz zu bewahren, d.h., dass das Gewebe weich bleibt (wohingegen die Formalinfixierung das Gewebe hart macht) was in unserem Fall die Endoskopie des unteren Verdauungstraktes ermöglichte. Auch in diesem Versuch, der die Gegebenheiten sehr praxisnah simulierte, war die Navigation mit dem Endoskop durch den Applikator-Aufsatz nicht wesentlich behindert. Die volle Länge des Endoskops (Pentax Gastroskop EG 2940) konnte ausgenutzt werden und eine Passage bis zur rechten Kolonflexur war möglich.

Der Fadenapplikator lag im letzten Phantomversuch als Funktionsmodell vor. Mit ihm konnten zwei Perforationen mit je einem Clip gut verschlossen werden. Dennoch erwiesen sich die Fäden, mit denen der Clip ausgelöst wurde (Angelschnur, Stärke = 1 mm), als noch nicht reißfest genug. Sie wurden daher für den Einsatz im Tierversuch (s. dort) durch stärkere Fäden ersetzt.

Das Konzept des 2-Branchen-Greifers wurde von der Firma Koscher und Würz in einem Funktionsmodell umgesetzt und in einem Phantomversuch untersucht. Leider konnten die Spezifikationen, die für den Greifmechanismus angegeben worden waren, aus feinmechanischen Gründen nicht ganz erfüllt werden. Dies resultierte in einer erschwerten Bedienung des Greifers und dem Umstand, dass die beiden Maulteile nicht wirklich separat voneinander bewegt werden konnten. Zudem war der Durchmesser des Instruments etwas zu groß für den



Arbeitskanal des Endoskops, so dass er nur mit Mühe in diesem bewegt und aus ihm entfernt werden konnte. Das Konzept wurde deshalb verworfen.

Der NiTi-Greifer kam im Phantom 7-mal zum Einsatz. Das Prinzip funktionierte zum Teil recht gut, so dass das Gewebe um die Perforation herum gut mit ihm gegriffen werden konnte. Das Schließen der Branchen erfolgte jedoch meist so ruckartig, dass die bereits gegriffene Schleimhautfalte teilweise oder komplett verloren wurde. Beim letzten Einsatz im Phantom brach dann einer der Nitinol-Drähte aus seiner Verankerung und das Instrument musste zur Reparatur eingesandt werden, um im Tierversuch wieder verwendet werden zu können.

Mit dem handelsüblichen Greifinstrument von Olympus (Fremdkörperfasszange, Olympus Inc., Japan) wurden konstant gute Ergebnisse beim Greifen von Gewebe erzielt. Besonders in der Hand von geübten Endoskopikern war es gut geeignet für den Einsatz bei der iatrogenen Kolonperforation.

Tabelle 2.9 – Ergebnisse der Perforationsversuche am Phantom in chronologischer Reihenfolge (druckd. = druckdicht; Faden = Fadenapplikator; Pneu = Pneumatischer Applikator; NiTi = Nitinol-Greifer; Olympus = Fremdkörperfazzange der Firma Olympus; 2-Branchen = 2-Branchen-Greifer)

Nr.	n Perf. (Größe mm)	Verschluss	Applikator	Greifer	Gewebe
1	3 (10 – 12)	3 x	Pneu	Olympus	Schwein
2	1 (11)	1 x	Pneu	Olympus	Schwein
3	1 (10)	1 x	Pneu	Olympus	Schwein
4	3 (10 – 15)	3 x (1 x druckd.)	Pneu	NiTi (3 x) Olympus (1 x)	Schwein
5	5 (10 – 13)	2 x (1 x druckd.)	Pneu	NiTi (3 x) Olympus (2 x)	Rind
6	1 (11)	0 x	Pneu	NiTi	Rind
7	3 (10 – 13)	3 x (2 x druckd.)	Pneu	Olympus	Rind
8	3 (10)	2 x	Pneu	2-Branchen	Schwein
9	2 (11)	1 x	Pneu	Olympus	Mensch
10	2 (11-14)	2 x	Faden	Olympus	Schwein
Σ	24 (10 – 15)	18 x (4 x druckd.)	2 x Faden 22 x Pneu	15 x Olympus 7 x NiTi 3 x 2- Branchen	1 x Mensch 3 x Rind 6 x Schwein

## **3 Tierexperimentelle Studien**

### **3.1 Übersicht**

Die Tierexperimente wurden an Hausschweinen durchgeführt und setzten sich aus insgesamt 3 Studien zusammen:

- Akutstudie an 7 Tieren (Nicht-Überlebensversuche),
- Pilotstudie an 3 Tieren (Überlebensstudie; t = 2 Wochen),
- Hauptstudie an 10 Tieren (Überlebensstudie; t = 12 Wochen).

### **3.2 Material**

#### **3.2.1 OTSC-Applikator**

Das OTSC-Device liegt momentan in zwei Versionen mit unterschiedlichem Abschussmechanismus vor: Die ursprüngliche Version mit einem pneumatisch betriebenen Stempel (Kapitel 2.5.2) und die neuere Version, bei der der Clip durch Zug an einem Faden (Kapitel 2.5.3) abgesetzt wird (Funktionsmodell).

In der Akut- und Pilotstudie kam ausschließlich der pneumatische Applikator zum Einsatz.

In der Hauptstudie kamen beide Versionen zur Anwendung; die jeweils benutzte Version wurde im Versuchsprotokoll vermerkt (Kapitel 5.3).

#### **3.2.2 OTSC-Clip**

Der so genannte traumatische OTSC-Clip ist ein Clip aus Nickeltitan, der der Form eines Gebisses oder einer Bärenfalle ähnelt (Kapitel 2.4.4). Er besitzt eine obere und untere Zahnreihe mit 3 bzw. 4 Zähnen, an deren Ende sich kleine spitze Zacken befinden (daher die Bezeichnung „traumatisch“), mit denen er Halt in der Schleimhaut findet.

Beim Laden auf den Applikator wird der Clip in den geöffneten Zustand gebracht. Nach seinem Abschuss vom Applikator kehrt er selbständig in seine vorgegebene, geschlossene Form zurück.

### **3.2.3 NiTi-Greifer**

Der NiTi-Greifer wurde im Rahmen der Akutstudie an drei Tieren im praktischen Einsatz getestet (Kapitel 2.6.2).

Bei allen anderen Versuchen wurde als Greifinstrument eine handelsübliche Fremdkörper-Fasszange von Olympus benutzt (Kapitel 3.2.4).

### **3.2.4 Weiteres benötigtes Material**

- Biopsiezange (Boston Scientific, USA)
- Injektionsnadel (Olympus Inc., Japan)
- Olympus Fasszange FG-50L-1 (Olympus Inc., Japan)
- Pentax Gastroskop EG 2940 (Pentax Medical, USA)
- Pentax Prozessor EPM 3300 (Pentax Medical, USA)
- Absauggerät Atmolit (ATMOS GmbH, BRD)
- Narkoseeinheit und OP-Einrichtung
- DV-Videorekorder (Sony Corp., Japan)
- Digitalkamera (Sony Corp., Japan)

### **3.2.5 Versuchstiere**

Für die Versuchsreihe wurde das Schwein als Versuchstier aus folgenden Gründen gewählt:

- Die Darmwand des Schweins hat ähnliche Eigenschaften wie der menschliche Darm;

- es liegen bereits reichhaltige Erfahrungen mit endoskopischen Eingriffen am Schwein vor;
- kostengünstige, unkomplizierte Haltung der Versuchstiere und relative Unempfindlichkeit gegen äußere Einflüsse.

### **3.3 Methode**

#### **3.3.1 Tierhaltung**

Bei der Akut- und Pilotstudie waren die Tiere im Tierhof der Universitätsklinik Tübingen untergebracht. Während der Hauptstudie erfolgte die Unterbringung und Versorgung in den Räumlichkeiten der bcd GmbH, Berlin. Die Versuche wurden in enger Zusammenarbeit mit dem jeweiligen Personal (Universitätsklinik Tübingen bzw. bcd GmbH, Berlin) durchgeführt und erfolgten unter tierärztlicher Aufsicht.

Die Tiere wurden 24 h vor Versuchsbeginn mit Wasser und Fresubin® ernährt. Am Tag des Eingriffs wurden die Tiere bereits im Tierstall prämediziert, um den Transport zum Tier-OP so stressfrei wie möglich zu halten. Im OP angekommen, begann unverzüglich die Narkoseeinleitung, um ein Aufwachen der Schweine zu verhindern. Nach der Operation wurden die Tiere in sediertem Zustand wieder in den Tierstall transportiert. Bei vollständiger Erholung, in der Regel am selben Tag, bekam das Tier bereits wieder die erste Nahrung.

Die Tierhaltung entsprach in allen Fällen den gesetzlichen Tierschutzbestimmungen und stand unter tierärztlicher Aufsicht.

#### **3.3.2 Prämedikation**

Die Prämedikation erfolgte ca. 45-60 Minuten vor dem geplanten Eingriff im Tierstall. Dazu wurden folgende Medikamente in der angegebenen Dosierung intramuskulär in die Nackenmuskulatur des Tieres injiziert:

- Atropin: 0,05 mg/kg KG

- Azaperon (Stresnil®): 4,0 mg/kg KG
- Ketaminhydrochlorid (Ketamin®): 7,0 mg/kg KG
- Diazepam (Valium®): 1,0 mg/kg KG

Die Tiere schliefen in der Regel nach der Prämedikation in wenigen Minuten ein, die Atmung erfolgte spontan. In diesem Zustand konnten die Tiere gut und ohne für sie belastenden Stress in den Operationssaal gebracht werden.

### **3.3.3 Narkose**

Alle operativen Eingriffe wurden in Intubationsnarkose durchgeführt. Nach Ankunft des prämedizierten und schlafenden Schweines im OP wurde 100% Sauerstoff zur Präoxygenierung verabreicht. Es erfolgte die Lagerung des Schweins auf dem OP-Tisch in Rückenlage. EKG-Elektroden wurden nach Rasur an die Thoraxwand angebracht, ein venöser Zugang in eine Vene am Ohr gelegt und das Tier erhielt eine Infusion (z.B. Ringerlaktat). Über eine Atemmaske wurde 4%iges Isofluran (4 l/Min) zusammen mit Sauerstoff (1,5 l/Min) verabreicht. Nach Erlöschen der Reflexe erfolgte die endotracheale Intubation (Tubus-Durchmesser 6 – 8 mm). Die Tiere wurden maschinell oder von Hand mit einem mittleren Atemzugvolumen von 450-550 ml und einer Atemfrequenz von 12-15 /Min beatmet. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde ein Inhalationsgemisch aus Isofluran (4%ig; 1-1,5 l/Min) und Sauerstoff (3-4 l/Min) gewählt. Als Analgetikum kam Fentanyl zum Einsatz (0,005 mg/kg/h – 0,02 mg/kg/h). Die Dosierung der Analgetika war den jeweiligen Eingriffen angepasst.

### **3.3.4 Sedierung**

Bei den Kontrollendoskopien in der Hauptstudie (s. Studiendesign) wurde auf eine Allgemeinanästhesie verzichtet und die Tiere unter ständiger Kontrolle von Atmung und Kreislauf lediglich nach der üblichen Prämedikation mit Midazolam (Dormicum®) sediert (1 ml/kg KG).

### **3.3.5 Antibiose**

Bei den Überlebensstudien (Pilot- und Hauptstudie) erhielt jedes Tier während der Operation unmittelbar nach Erzeugen der Dickdarmperforation eine Antibiotikaprophylaxe, um einer möglichen Ausbreitung von Darmbakterien vorzubeugen. Es wurde auf eine Kombination aus Metronidazol (400 mg, Einmalgabe) und Cefotaxim (2 g, Einmalgabe) zurückgegriffen, die die Haupterreger (*E. coli* und *B. fragilis*) einer bakteriellen Peritonitis abdeckten [9,22,86,96,98,106].

### **3.3.6 Einschläferung**

Zur Einschläferung wurden dem Tier bei Versuchsende 20 ml T61® (Akut- und Pilotstudie) bzw. 30 ml Narcoren® (Hauptstudie) intravenös im Bolus verabreicht. Der Eintritt des Todes wurde durch Nulllinien-EKG und Erlöschen aller vitalen Funktionen (Atmung, Herzfähigkeit) durch einen Tierarzt bestätigt.

### **3.3.7 Versuchsaufbau und Vorbereitung**

Bei allen Versuchen waren neben der Narkoseeinheit (Beatmungsgerät und EKG-Monitor) eine Endoskopieeinheit, ein Videoturm sowie ein Instrumententisch um den OP-Tisch herum aufgebaut (Abbildung 3.1).

Das Endoskop mit Lichtquelle, Prozessor, Insufflator und Absaugung sowie Druckflasche des pneumatischen Applikators für die Clips stand links neben dem Operateur (Endoskopieeinheit). Der Assistent stand rechts neben dem Operateur und hatte Zugriff auf den Instrumententisch mit den entsprechenden endoskopischen Instrumenten. Der Videoturm stand links neben dem OP-Tisch, so dass ihn sowohl der Operateur, als auch der Assistent einsehen konnten.

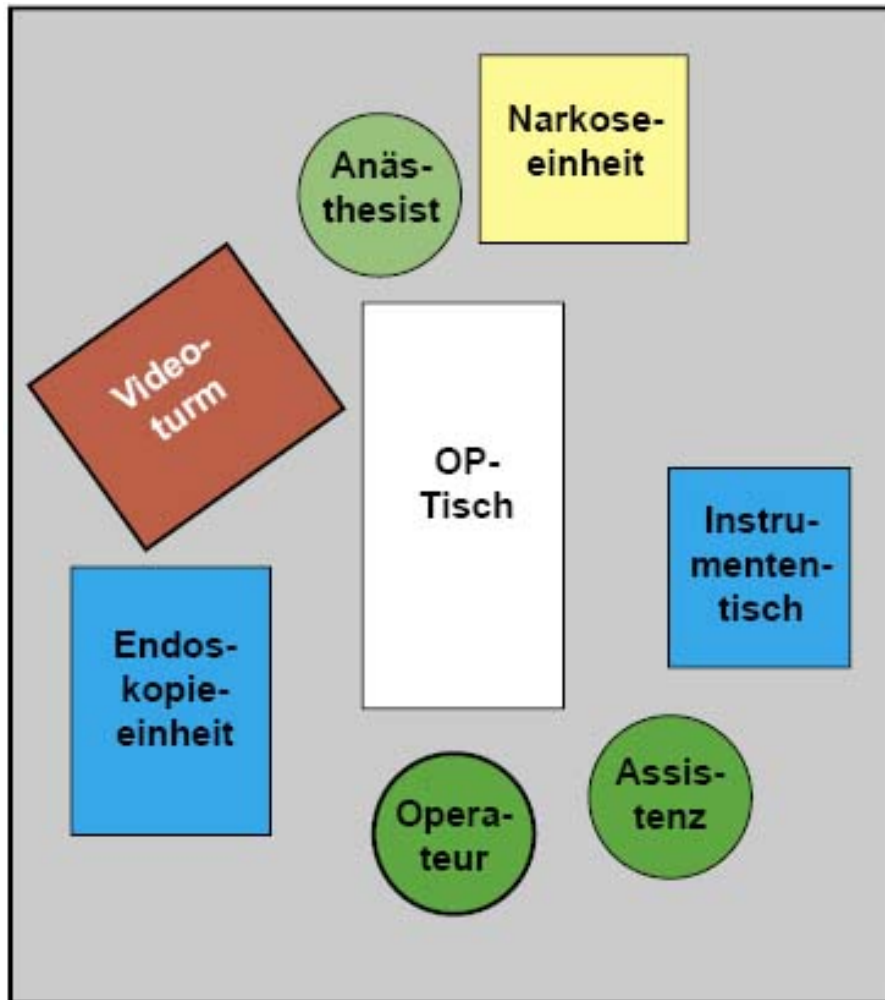


Abbildung 3.1 - OP-Aufbau bei Tierversuchen

Nach erfolgter Intubation wurde das Schwein zu den Eingriffen auf dem Rücken gelagert. Daraufhin erfolgte die Reinigung des Darms mittels eines hohen Einlaufs mit körperwarmem Wasser. Anschließend wurde eine explorative Koloskopie durchgeführt, um den Dickdarm auf eventuelle Vorerkrankungen (z.B. Ulzerationen, Malignome, Divertikulitis, andere Zeichen eines pathologischen Vorganges) oder anatomische Anomalien zu untersuchen und gegebenenfalls den Darm von etwaigen Stuhlresten zu säubern.

Danach wurde mit der jeweiligen Operationsprozedur begonnen.



### **3.3.8 Operationsablauf (OP)**

Die Erzeugung und der Verschluss einer iatrogenen Kolonperforation folgten einer standardisierten Operationsprozedur. Diese so genannte „Standard operating procedure“ (SOP) ist in den jeweiligen Kapiteln zu den Tierstudien dargestellt (Kapitel 3.4.4, 3.5.5 u. 3.6.5).

### **3.3.9 Mikroskopische Untersuchung**

#### **3.3.9.1 Einführung**

In den tierexperimentellen Studien mit Überlebensphase (Pilot- und Hauptstudie) wurden nach Einschläferung der Tiere die jeweils betroffenen Kolonsegmente reseziert und histologisch untersucht. Zusätzlich dazu wurden in der Hauptstudie während den Kontrollendoskopien bei zwei Tieren Biopsien entnommen und ebenfalls mikroskopisch untersucht.

#### **3.3.9.2 Fixierung und Einbettung**

Aus dem resezierten Kolonsegment wurde das betroffene Areal – erkennbar an dem in manchen Fällen noch vorhandenen Clip, einer durch den Clip geformten Schleimhautfalte oder einer Narbe – ausgeschnitten (ca. 2,5 – 4 cm Durchmesser). Nach Aufspannen auf eine Korkplatte wurde das Präparat in 4,5%-igem Formalin fixiert und dem Pathologen übersandt. Bei noch vorhandenem Clip wurde dieser vor der Fixierung entfernt. Das Biopsiegewebe bei den Kontrollendoskopien der Hauptstudie wurde direkt in ein Gefäß mit 4,5%-igem Formalin gegeben.

Das fixierte Gewebe wurde der üblichen Einbettung mit einer aufsteigenden Alkoholreihe, Xylol und Paraffin unterzogen.

### **3.3.9.3 Makropräparation**

Nach der exakten Vermessung des Präparats erfolgte eine vollständige Lamellierung nach folgendem Schema:

- Schnitt A: Seitlicher Rand der ehemaligen Perforationsstelle bzw. seitliches Drittel bei flacher Narbe.
- Schnitt B: Zentraler Bereich der ehemaligen Perforationsstelle bzw. mittleres Drittel bei flacher Narbe.
- Schnitt C: Seitlicher Rand der ehemaligen Perforationsstelle bzw. seitliches Drittel bei flacher Narbe (gegenüber A).
- Schnitt D: Direkte Umgebung (ca. 5 mm) der ehemaligen Perforationsstelle bzw. Narbe.
- Schnitt E: Präparatränder bzw. Peripherie (ca. 5 – 10 mm breiter Randsaum).

### **3.3.9.4 Färbung und Untersuchung**

Von den Paraffinblöcken A – E (Kapitel 3.3.9.3) wurden 4 – 5 µm dicke Stufenschnitte hergestellt und mit Haematoxylin-Eosin (HE) gefärbt. Die Blöcke B wurden zusätzlich zur Darstellung von kollagenem Bindegewebe, Fibrin und den lokalen Gefäßen nach Elastica-van-Gieson (EvG) und Masson-Goldner (MG) gefärbt.

Die so gewonnenen Schnitte wurden qualitativ und semiquantitativ ( - = keine; (+) = minimal; + = gering; ++ = mittelstark; +++ = stark) beurteilt.

## **3.4 Akutstudie**

### **3.4.1 Übersicht**

Es handelte sich um eine Tierversuchsstudie zur Evaluation der Operationsmethode am Tiermodell (n = 7 Schweine).

Die Studie beinhaltete die Implantation mindestens eines Clips pro Versuchstier (OP) nach einem standardisierten Verfahren, sowie die post-interventionelle Kolonsegmentresektion und Dichtigkeitsprüfung des Verschlusses am Resektat im Wasserbad.

### **3.4.2 Primäres Ziel der Studie**

Ziel dieser präklinischen Studie war die Beurteilung der Machbarkeit des Verschlusses einer iatrogenen Kolonperforation mit dem OTSC-Clip, sowie die Bewertung des technischen Erfolges der Verschlussprozedur und die Bewertung der benutzten Instrumente.

Beurteilt wurden:

- Korrekter Verschluss der Perforation durch den Clip;
- Absetzen des Clips vom Applikator;
- Adaptation der Wundränder durch den Greifer;
- Positionieren und Handhabung der Instrumente im Kolon;
- Visualisieren der Läsion und Aufrechterhaltung einer suffizienten Insufflation des Dickdarms;
- Druckdichtigkeit der Verschlussstelle nach der endoskopischen Intervention.

### **3.4.3 Sekundäres Ziel der Studie**

Das sekundäre Ziel dieser Studie war der Test eines für den Einsatz bei der iatrogenen Kolonperforation entwickelten, endoskopischen Greifers mit Nickeltitan-Branchen.

Augenmerk wurde auf folgende Punkte gelegt:

- Zusammenspiel von Koloskop und Greifer;
- korrekte Funktion des Greifers;
- Adaptation der Wundränder durch den Greifer.

### **3.4.4 Standardisierte Operations-Prozedur (SOP)**

Die SOP der Akutstudie war dieselbe wie bei den Phantomversuchen (Kapitel 2.8.2).

### **3.4.5 Versuchskontrolle**

Um den korrekten Verschluss der Perforation zu überprüfen, wurden bei der Akutstudie im Anschluss an die Operation Druckdichtigkeitsmessungen nach folgendem Schema durchgeführt:

- Laparotomie und Aufsuchen des geclippten Darmsegments.
- Großzügige Segmentresektion.
- Öffnen einer Ligaturnaht am Resektat und Einbringen eines Luftschlauches.
- Konnektion des Luftschlauches mit Laparoskopie-Insufflatoreinheit.
- Verbringen des Resektats in ein Wasserbad; Insufflation durch eingeführten Luftschlauch und Dichtigkeitskontrolle anhand von Luftbläschen (Abbildung 3.2). Die Insufflation wurde graduell erhöht, bis Luftbläschen austraten.



*Abbildung 3.2 - Prüfung der Druckdichtigkeit im Wasserbad*

### **3.4.6 Ergebnisse**

#### **3.4.6.1 Endoskopischer Perforationsverschluss**

In der Zeit vom 12.03. – 09.07.2002 wurden 8 Schweine nach oben genannter Prozedur operiert. Bei den ersten 5 Tieren wurden jeweils 2 Perforationsstellen verschlossen. Dabei kam die Standardtechnik mit einem konventionellen endoskopischen Greifer zur Wundrandapproximierung zum Einsatz. Mit dieser Technik konnte bei allen 10 Läsionen ein ausreichend druckdichter Verschluss erreicht werden [88,14]. Die so verschlossenen Läsionen waren im Druckdichtigkeitstest bis zu einem mittleren Druck von 26 mmHg dicht.

Dann wurde die Technik modifiziert und der neu entwickelte NiTi-Greifer verwendet. Drei Perforationen hielten endoskopisch einer Insufflation stand (d.h. die Insufflation blieb „stehen“), erwiesen sich jedoch nach Laparotomie im Dichtigkeitstest als nicht vollständig druckdicht (Tabelle 3.1). Beim letzten

Versuch mit dem NiTi-Greifer brach – wie schon zuvor im Phantomversuch – ein Draht aus seiner Verankerung und machte das Gerät unbrauchbar. Daher wurde diese alternative Technik aufgegeben. Ein abschließender Versuch fand wieder mit der Standardtechnik statt.

*Tabelle 3.1 – Akutstudie: Zusammenfassung der Ergebnisse (k.A. = keine Angabe)*

<b>Datum</b>	<b>Greifer</b>	<b>n Perf.</b>	<b>n Clips</b>	<b>Insufflation</b>	<b>Druckdicht</b>
12.03.2002	Olympus	2	2	+	bis 30 mmHg
16.04.2002	Olympus	2	2	+	bis 30 mmHg
30.04.2002	Olympus	2	2	+	bis 22 mmHg
07.05.2002	Olympus	2	2	+	bis 22 mmHg
28.05.2002	Olympus	2	3	+	bis 30 mmHg
11.06.2002	NiTi	2	2	+	-
09.07.2002	NiTi	1	1	+	-
28.08.2002	NiTi	1	1	k.A.	k.A.
28.08.2002	Olympus	1	1	+	k.A.

### **3.4.6.2 Technik und praktische Handhabung**

Die Methode erwies sich als zuverlässig und einfach, so dass in dieser Versuchsreihe auch mit der Technik nicht vertraute Endoskopiker die Perforationen erfolgreich mit den OTSC-Clips verschließen konnten. In einem Fall konnte selbst unter schwierigsten Bedingungen (Darm vollständig kollabiert) ein Verschluss der Läsion erzielt werden.

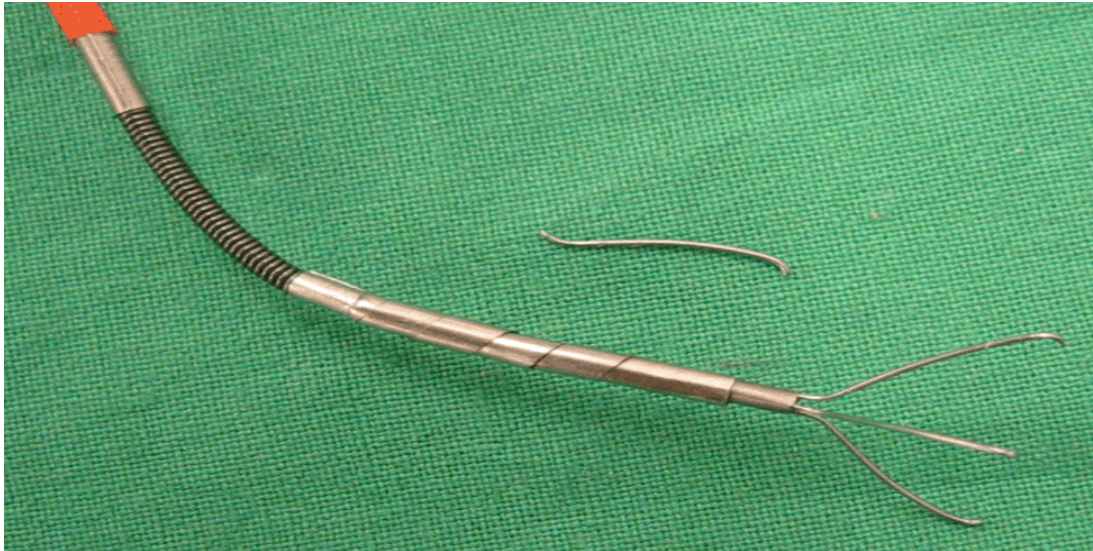
Der OTSC-Applikator führt zwar zu einer leichten Einschränkung des endoskopischen Sichtfeldes, bei den Versuchen hatte dies aber keine negativen Konsequenzen. Probleme bereitete nur der überstehende Teil, da sich dort bei stark verschmutztem Darm Stuhlreste ansammelten, die sich nur

mit Mühe wegspülen ließen. Ansonsten arbeitete das System auch im Zusammenspiel mit den anderen Komponenten (Greifer, Clip) zuverlässig.

Die für den Einsatz im Kolon überarbeiteten OTSC-Clips wiesen ebenfalls keine Schwächen auf. Durch die Modifikation der Zahnform und -anzahl wurde ein sicherer und zuverlässiger Halt im Darmgewebe erreicht.

Der Greifer von Olympus erwies sich als sehr gut einsetztauglich. Die zwei Branchen reichten aus, um das einer Perforation umliegende Gewebe sicher zu greifen und die Wundränder zu adaptieren. Zudem ließ sich der Greifvorgang durch die Möglichkeit des gut zu „dosierenden“ Zupackens sehr gut visuell kontrollieren.

Es zeigte sich jedoch, dass der eigens für den Verschluss der Kolonperforation entwickelte alternative Greifer mit NiTi-Branchen sehr schwierig einzusetzen war und in seinen Ergebnissen dem handelsüblichen Greifer von Olympus unterlegen war. Die offensichtlichen Nachteile lagen in seiner Größe und dem Verschlussmechanismus: Durch das ruckartige Zurückziehen der Drähte wurde bereits gegriffenes Gewebe wieder verloren, so dass ein sicheres Greifen nur erschwert und erst nach mehreren Versuchen zustande kam. In drei Fällen, bei denen der OTSC-Greifer zum Einsatz kam, blieb nach Absetzen des OTSC-Clips die Insufflation zwar stehen, jedoch zeigte sich nach Laparotomie, dass die Clips die Perforation nicht komplett verschlossen hatten und jeweils ein kleiner Anteil der Läsion frei blieb, durch den im Druckdichtigkeitstest Luft entweichen konnte. Aus diesen Gründen sowie der Tatsache, dass beim letzten Einsatz einer der NiTi-Drähte erneut aus seiner Verankerung ausbrach (Abbildung 3.3), wurden die Versuche mit dieser Greiferversion eingestellt.



*Abbildung 3.3 - NiTi-Greifer mit ausgerissener Branche*

Erwartungsgemäß stellte das Kollabieren des Darmlumens nach erfolgter Perforation ein Problem dar: Durch die reduzierte Insufflationsmöglichkeit konnte das Operationsgebiet in einigen Fällen schlechter eingesehen werden. Die Navigation mit dem Endoskop und den Instrumenten gestaltete sich schwieriger als bei unversehrtem Darm.

Zugleich stellte dieser Umstand aber insofern ein Mittel der Erfolgskontrolle dar, als dass bei gut gegriffener Läsion mit dem Greifinstrument und damit Verschluss der Perforation wieder ein vollständiges Entfalten des Lumens möglich war.

Bei keinem der Versuchstiere kam es durch aus der Perforation austretende Luft zu einem makroskopisch relevanten Pneumoperitoneum.

### **3.5 Pilotstudie**

#### **3.5.1 Übersicht**

Es handelte sich um eine prospektive, einarmige Überlebensstudie (t = 2 Wochen) zur Evaluation der Operationsmethode und der Sicherheit des Verfahrens am Tiermodell (n = 3 Schweine: OTS(P)01 – OTS(P)03).



Die Studie beinhaltete die Applikation je eines Clips pro Versuchstier (OP), sowie die Kontrollendoskopie, Kolonresektion und Obduktion nach 14 Tagen (Re-OP). Der zeitliche Ablauf war so gestaltet, dass zwischen Erstintervention und Re-Operation zwei Abschnitte für die Nachbeobachtungszeit entstanden (Tabelle 3.2):

- Intensivierte Nachbeobachtung (0 - 3 Tage postoperativ);
- Postakut-Phase (3 - 14 Tage postoperativ.).

*Tabelle 3.2 - Zeitplan der Pilotstudie*

<b>Tag</b>	<b>Versuchs-Abschnitt</b>	<b>Details</b>
0	Erstintervention	Implantation des Clips
1 – 3	Intensivierte Nachbeobachtung	2 x täglich Visitation und Kontrolle der Verlaufsp Parameter
4 – 14	Postakutphase	täglich Visitation und Kontrolle der Verlaufsp Parameter
14	Re-Operation	Kontrollendoskopie, Obduktion und Segmentresektion

### **3.5.2 Ziel der Studie**

Ziel dieser präklinischen Studie war die Beurteilung der Machbarkeit des Verschlusses einer iatrogenen Kolonperforation mit dem OTSC-Clip, sowie die Untersuchung des postoperativen Heilungsverlaufs.

### **3.5.3 Primäre Endpunkte**

Das primäre Ziel der Überlebensstudie war die Evaluation des Heilungsverlaufes einer iatrogenen Kolonperforation nach Verschluss mit dem OTSC-Clip. Dabei waren vor allem folgende Aspekte von Bedeutung:

- suffizienter Verschluss der Läsion;

- intraperitoneale Reaktion auf eventuelle Keimverschleppung durch die Insufflation;
- lokale Gewebereaktion auf den Clip im Heilungsverlauf;
- systemische Reaktion auf den Clip bzw. die Applikations-Prozedur.

#### **3.5.4 Sekundäre Endpunkte**

Sekundäre Ziele waren sowohl die Beurteilung des technischen Erfolges der Prozedur, als auch die Beurteilung der benutzten Instrumente. Hierzu zählten:

- Manövrierfähigkeit des Endoskops mit Applikatoraufsatz;
- Visualisieren der Läsion und Aufrechterhaltung einer suffizienten Insufflation;
- Adaptation der Wundränder;
- Absetzen des Clips vom Applikator.

#### **3.5.5 Standardisierte Operations-Prozedur (SOP)**

Da es bei Schweinen praktisch unmöglich ist, sie so abzuführen, dass vergleichbar saubere Verhältnisse vorliegen wie bei einer Koloskopie am Menschen, und um dennoch ein möglichst realistisches Vorgehen zu simulieren, entschloss man sich, bei den Überlebensstudien die benötigte Zeit für den Rückzug des Endoskops (nach Erkennen bzw. Erzeugen der Perforation) und Installation des OTSC-Device durch 5-minütiges Verweilen vor Ort zu simulieren. Während dieser Zeit wurde besonders darauf geachtet, ob Stuhlreste durch Peristaltik an den Ort der Läsion getrieben wurden.

Dementsprechend sah die veränderte SOP wie folgt aus:

1. Einbringen des Endoskops (mit bereits installiertem Applikator) und Vorspiegeln bis zu einer Höhe 40 cm ab ano.
2. Einbringen der Biopsiezange in den Arbeitskanal.
3. Aufsuchen einer geeigneten Stelle der Kolonschleimhaut.

4. Erzeugen einer Perforation durch mehrmaliges Biopsieren an derselben Stelle. Gegebenenfalls Durchstoßen der Darmwand mit Injektionsnadel.
5. Abschätzen der Größe mit Hilfe der Biopsiereferenz. Gegebenenfalls erweitern der Perforationsgröße.
6. Entfernen der Biopsiezange aus dem Arbeitskanal.
7. 5 Minuten Wartezeit.
8. Einbringen des Greifers in den Arbeitskanal.
9. Greifen der Läsion.
10. Heranziehen des gegriffenen Gewebestücks unter gleichzeitigem Verschieben des Endoskops.
11. Bei gutem Kontakt zwischen Applikator und Gewebe Absetzen des Clips.
12. Öffnen des Greifers und Zurückziehen aus dem Arbeitskanal.
13. Visuelle Kontrolle des Clips sowie des regelrechten Verschlusses der Perforation.
14. Kontrolle der Luftdichtigkeit durch Insufflation mit dem Endoskop.
15. Entfernen des Endoskops unter Kontrolle der Schleimhaut auf eventuelle Schädigungen durch den Applikator.
16. Ende des endoskopischen Eingriffs.

### **3.5.6 Nachbeobachtung**

#### **3.5.6.1 Intensivierte Nachbeobachtung**

In den ersten 3 Tagen nach der Erstintervention wurde jedes Tier 2 x täglich in regelmäßigen Abständen visitiert und hinsichtlich folgender Kriterien überwacht:

- Verhalten des Tieres;
- Nahrungsaufnahme;
- Körpertemperatur (rektal).

### **3.5.6.2 Allgemeine Nachbeobachtung**

Zwischen dem 4. und 14. postoperativen Tag wurde jedes Tier 1 x täglich visitiert und hinsichtlich folgender Kriterien überwacht:

- Verhalten des Tieres;
- Nahrungsaufnahme;
- Körpertemperatur (rektal), soweit klinisch angezeigt.

### **3.5.7 Ergebnisse**

#### **3.5.7.1 Technischer Erfolg**

##### **OP**

Die Operation verlief in allen 3 Fällen relativ reibungslos. Die Perforationen – 10 bis 15 mm im Durchmesser – konnten mit dem OTSC-System schnell und einfach verschlossen werden und waren danach dicht in dem Sinne, dass eine Insufflation wieder möglich war und der Darm nicht mehr kollabierte. Von technischer Seite her waren keine gravierenden Unregelmäßigkeiten und Auffälligkeiten zu berichten. Die Manövrierfähigkeit und die Sicht auf das Operationsfeld waren durch den OTSC-Aufsatz zu keinem Zeitpunkt beeinträchtigt. Die einzelnen Systemkomponenten – Clip, Applikator und Greifzange – arbeiteten gut zusammen. Die Läsionen konnten mit der Zange sicher gegriffen und nach dem Heranführen an die Endoskopspitze durch Abschluss des Clips erfolgreich verschlossen werden.

Bei der zweiten OP hing die Greifzange kurzzeitig im abgeschossenen Clip fest, konnte aber durch vorsichtiges Bewegen schnell wieder von diesem gelöst werden. Grund für diesen Zwischenfall war vermutlich, dass die Zange nach dem Greifvorgang nicht nahe genug an das Endoskop herangezogen worden war, so dass eine Branche des Greifers vom Clip mit erfasst wurde.

## **Re-OP**

Bei den Abschlussendoskopien nach 14 Tagen stellte die starke Stuhlverschmutzung der Clips ein Problem bei deren Beurteilung dar. Erst nach mehrmaligem Spülen mit Wasser waren die Wunde und der Clip sauber und gut zu sehen. Die Tatsache, dass die Implantate dennoch fest im Gewebe verankert waren spricht für keinerlei Beeinträchtigung der Clips durch den Stuhl. Umgekehrt behinderte der Clip die Nahrungsaufnahme und -passage in keiner Phase der Überlebenszeit.

### **3.5.7.2 Klinik**

Alle Versuchstiere zeigten einen unkomplizierten postoperativen Verlauf. Sie begannen spätestens am Morgen nach der OP zu fressen und verhielten sich unauffällig. Die Temperaturverläufe lagen bei allen Schweinen im normalen Bereich (Diagramm 3.1 u. Kapitel 5.4).

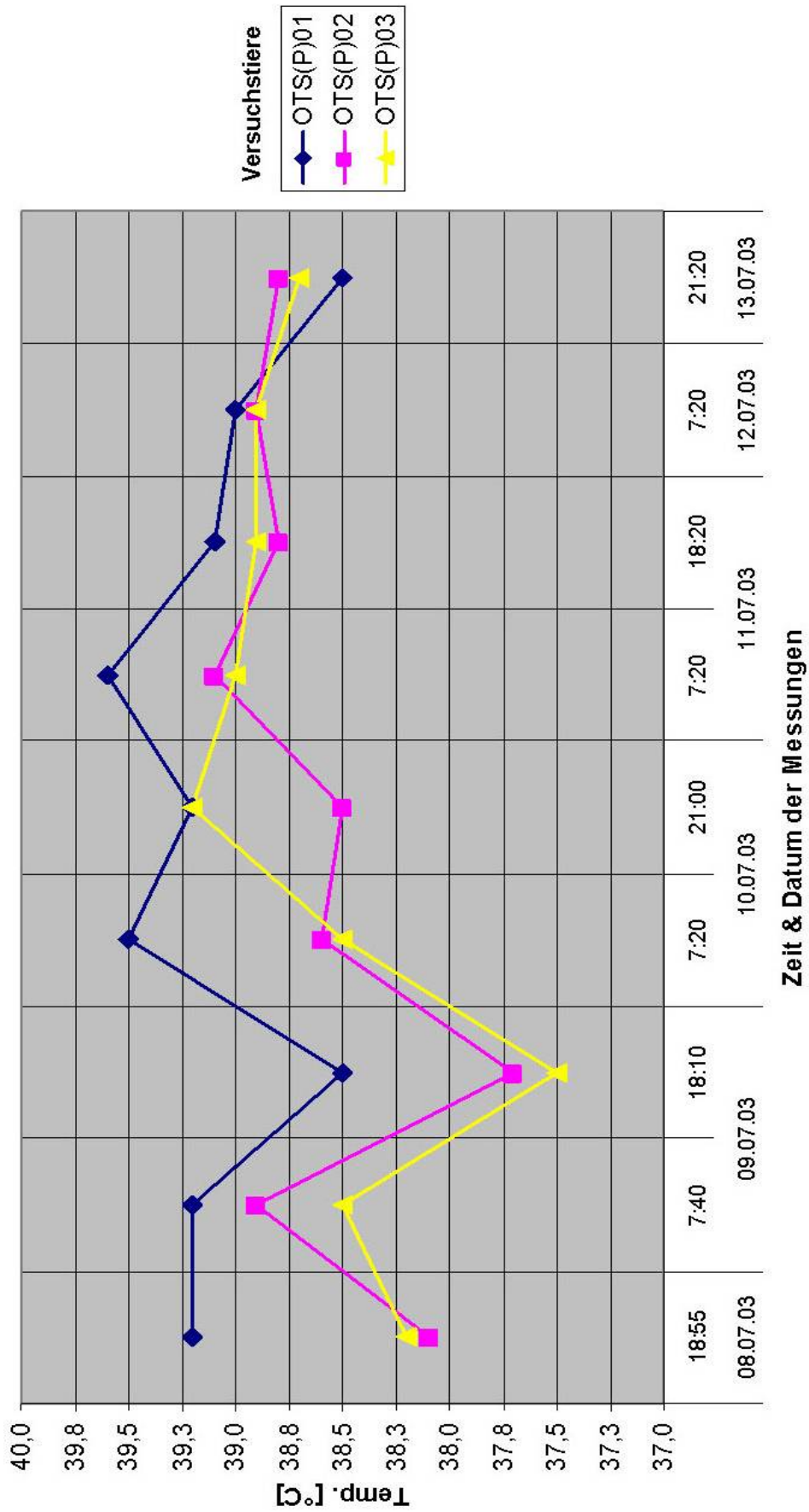


Diagramm 3.1 - Pilotstudie: Temperaturverlauf der Schweine

### 3.5.7.3 Histologie

Die histologische Untersuchung ergab keine beunruhigenden Ergebnisse (Tabelle 3.3): Die Wundheilung war bei allen Tieren normal und ungestört.

Die Präparate der Dickdarmwand zeigten noch eine deutliche, floride granulierende Entzündung im Bereich der Schleimhautdefekte, die an der Stelle des vor der histologischen Aufarbeitung entfernten Metallclips lokalisiert waren (Abbildung 3.4).

Fokal waren auch minimale fibrinös-eitrige Entzündungsreaktionen und außerdem geringe Zeichen einer zellulären Fremdkörperreaktion zu sehen; Fremdkörpergranulome waren aber nie nachweisbar (Abbildung 3.5).

Die Darmwand war minimal verschmälert; dies betraf jedoch ausschließlich die Submucosa, die beim Schwein relativ breit bzw. fettreich ist. Das Fettgewebe der Submucosa war teilweise durch Narbengewebe ersetzt.

In der unmittelbaren Umgebung der Clips war eine vorwiegend fissurale Kolitis vorhanden, Zeichen einer eitrigen oder chronischen Entzündung waren nicht zu sehen. Die Peripherie des Präparates zeigte eine weitgehend unauffällige Dickdarmwand.

Einzelne Fremdkörperriesenzellen waren die Ausnahme (Abbildung 3.5). Fremdkörpergranulome fehlten stets. Es fand sich insgesamt eine normale Wundheilung.

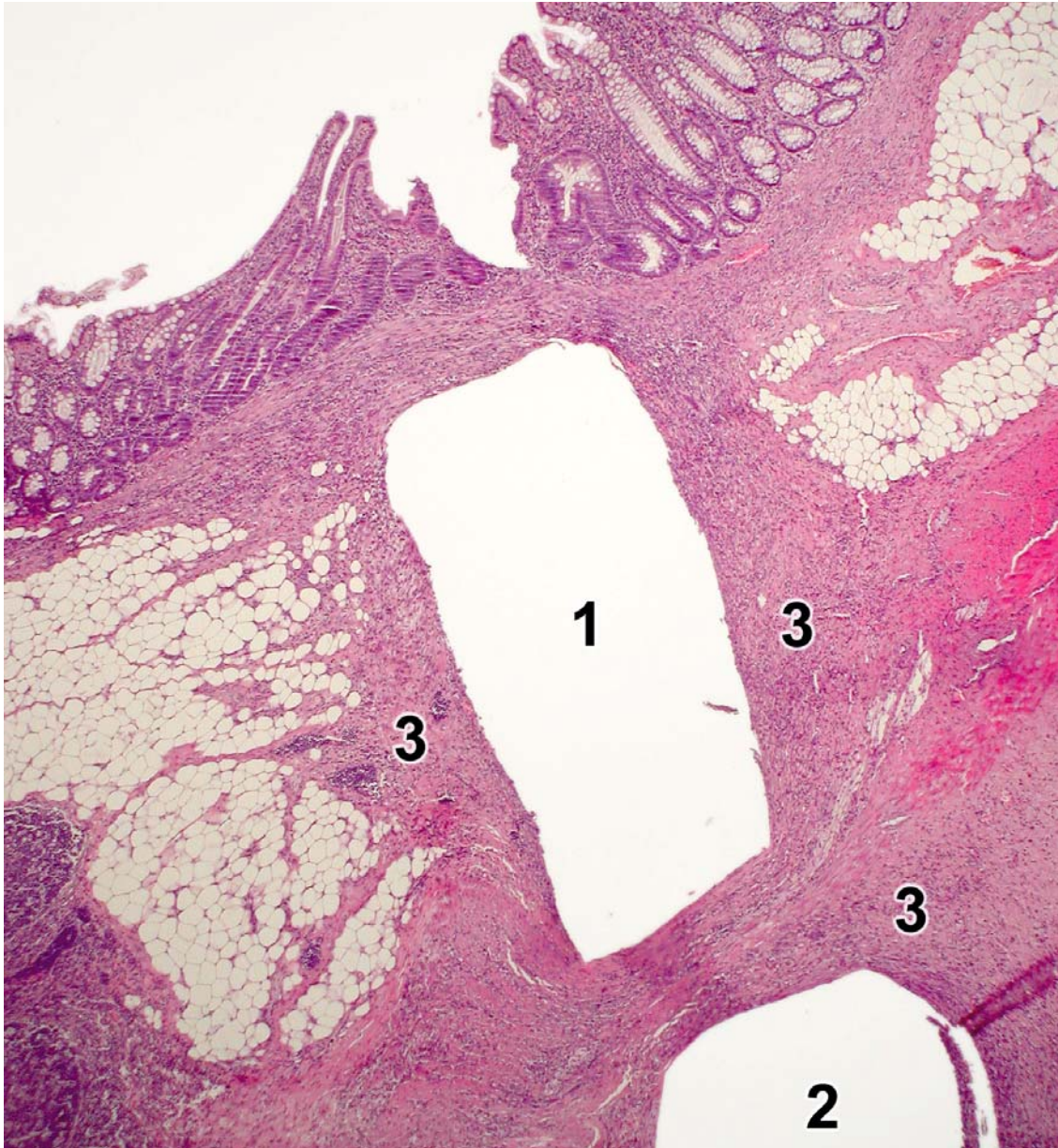


Abbildung 3.4 - OTS(P)03 (x 43; HE): Ausschnitt aus der Basis der Schleimhautfalte. Große, glatt begrenzte Defekte in der Submucosa (1) und in der Muscularis propria (2), entsprechen der ehemaligen Lokalisation der Clipzähne. In der Umgebung Narbengewebe (3).



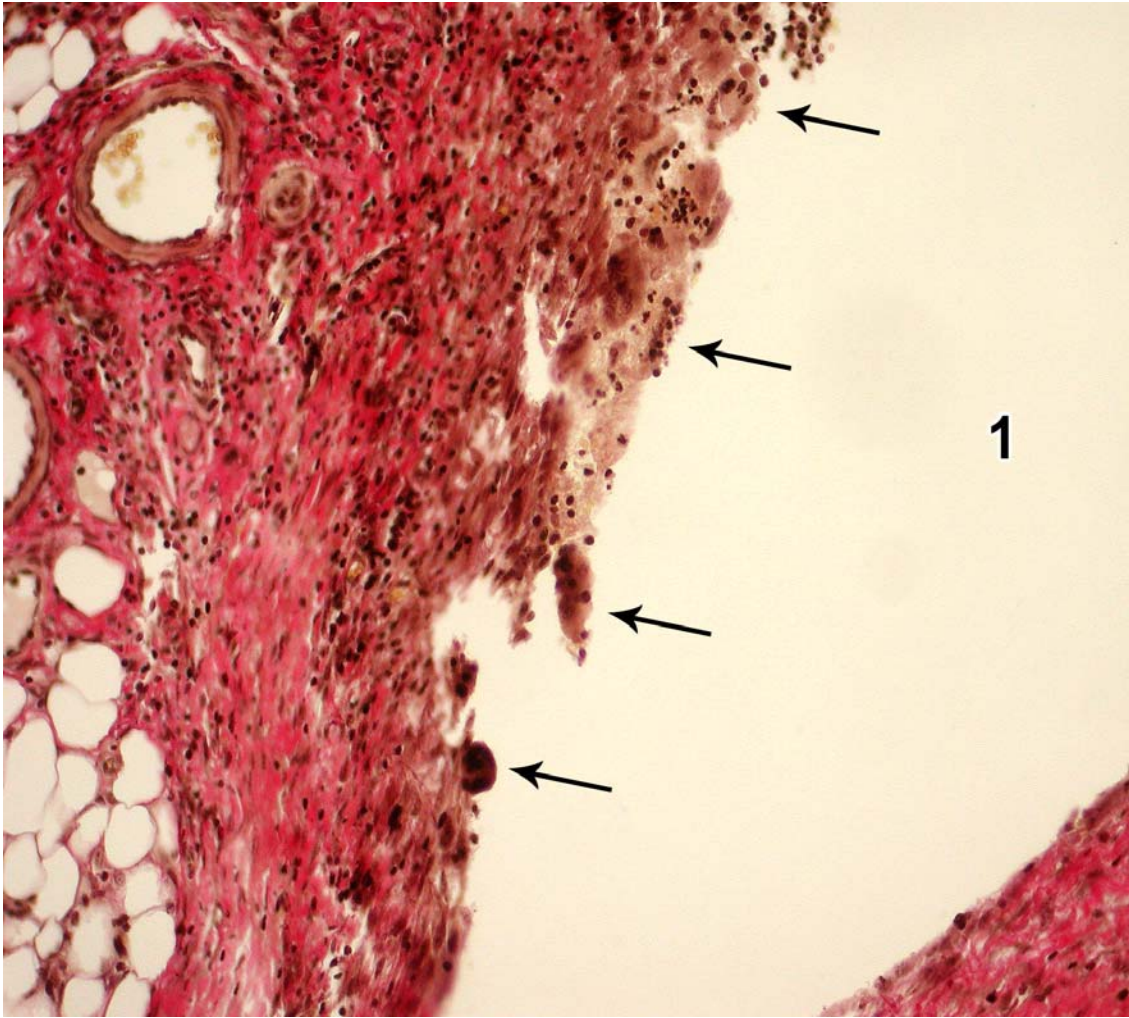


Abbildung 3.5 - OTS(P)02 (x 220; EvG): Am Rande eines Schleimhautdefektes (1) mehrere mehrkernige Riesenzellen vom Typ der Fremdkörperriesenzellen (Pfeile).

Tabelle 3.3 – Pilotstudie: Histologische Auswertung der Resektate

	OTS(P)01	OTS(P)02	OTS(P)03
Clip-Lokalisation (Schnitte A -C)			
Eitrige Entzündung	+	+	+
Chronische Entzündung	+	+	+
Granulierende Entzündung	++	++	+
Fremdkörper-Entzündung mit Riesenzellen	(+) einzelne	(+) einzelne	(+) einzelne
Florider Schleimhautdefekt	++	++	++
Regeneratschleimhaut	(+)	(+)	(+)
Gefäßobliteration	+	+	+
Hämosiderinablagerung	++ (fokal)	+ (fokal)	+ (fokal)
Älteres Narbengewebe:			
- Mucosa	-	-	-
- Submucosa	+	++	++
- Muscularis propria	++	+++	+++
- Subserosa	++	++	++
Jüngeres Narbengewebe:			
- Mucosa	-	-	-
- Submucosa	++	++	+
- Muscularis propria	+	+	+
- Subserosa	(+)	(+)	(+)
Direkte Clip-Umgebung (Schnitt D)			
Eitrige Entzündung	-	-	-
Chronische Entzündung	-	-	-
Vernarbung	-	-	-
Präparat Peripherie (Schnitt E)			
Eitrige Entzündung	-	-	-
Chronische Entzündung	-	-	-
Vernarbung	-	-	-

### 3.6 Hauptstudie

#### 3.6.1 Übersicht

Es handelte sich um eine prospektive, einarmige Überlebensstudie (t = 90 Tage) zur Evaluation der Operationsmethode und der Sicherheit des Verfahrens am Tiermodell (n = 10 Schweine: OTS01 – OTS10).

Die Studie beinhaltete die Implantation je eines Clips pro Versuchstier (OP), eine Kontrollendoskopie nach 28 Tagen (Endo), sowie die Obduktion und Kolonresektion nach 90 Tagen (Re-OP). Die Resektate wurden zur histologischen Aufarbeitung und zur gemeinsamen Beurteilung einem Pathologen übersandt.

Der zeitliche Ablauf war so gestaltet, dass zwischen beiden Eingriffen zwei Abschnitte für die Nachbeobachtungszeit entstanden (Tabelle 3.4):

- Intensivierte Nachbeobachtung (0 – 5 Tage postoperativ)
- Allgemeine Nachbeobachtung (5 – 90 Tage postoperativ)

*Tabelle 3.4 - Zeitplan der Hauptstudie*

Tag	Versuchs-Abschnitt	Details
0	OP	Implantation des Clips
1 – 5	Intensivierte Nachbeobachtung	2 x täglich Visitation und Kontrolle der Verlaufparameter
5 – 89	Allgemeine Nachbeobachtung	1 x wöchentlich Visitation 1 x wöchentlich Kontrolle der Verlaufparameter Tag 28: Endo
90	Re-OP	Kontrollendoskopie, Obduktion und Segmentresektion

#### 3.6.2 Ziel der Studie

Ziel dieser präklinischen Studie war die Beurteilung der Machbarkeit des Verschlusses einer iatrogenen Kolonperforation mit dem OTSC-Clip, die

Bewertung des technischen Erfolges der Verschlussprozedur und der benutzten Instrumente, sowie die Untersuchung des postoperativen Heilungsverlaufs über eine längere Zeitperiode.

Hierzu zählten:

- Positionieren der Instrumente im Kolon;
- Visualisieren der Läsion und Aufrechterhaltung einer suffizienten Insufflation des Dickdarms;
- Absetzen des Clips vom Applikator;
- korrekter Verschluss der Perforation durch den Clip;
- lokale Gewebereaktion auf den Clip im Heilungsverlauf und systemische Reaktion des Organismus auf den Clip bzw. die Prozedur.

### **3.6.3 Primäre Endpunkte**

Das primäre Ziel der Überlebensstudie war die Evaluation des Langzeit-Heilungsverlaufes einer iatrogenen Kolonperforation nach Verschluss mit dem OTSC-Clip. Dabei waren vor allem folgende Aspekte von Bedeutung:

- suffizienter Verschluss der Läsion;
- intraperitoneale Reaktion auf eventuelle Keimverschleppung durch die Insufflation;
- lokaler Heilungsprozess der artifiziell gesetzten Wunde;
- systemischer Verlauf nach der OP-Prozedur und Implantation des Clips.

### **3.6.4 Sekundäre Endpunkte**

Sekundäre Ziele waren die Beurteilung des technischen Erfolges der Prozedur, sowie die Beurteilung der benutzten Instrumente. Hierzu zählten:

- Manövrierfähigkeit des Endoskops mit Applikatoraufsatz;

- Visualisieren der Läsion und Aufrechterhaltung einer suffizienten Insufflation;
- Adaptation der Wundränder;
- Absetzen des Clips vom Applikator.

### **3.6.5 Standardisierte Operations-Prozedur (SOP)**

Die SOP der Hauptstudie war dieselbe wie bei der Pilotstudie und ist dort einzusehen (vergleiche Kapitel 3.5.5).

### **3.6.6 Nachbeobachtung**

#### **3.6.6.1 Intensivierte Nachbeobachtung**

In den ersten 5 Tagen nach der Erstintervention wurden alle Tiere täglich visitiert und hinsichtlich folgender Kriterien überwacht:

- Verhalten des Tieres;
- Nahrungsaufnahme;
- Körpertemperatur (rektal), 2 x täglich (morgens und abends).

Zusätzlich erfolgten intraoperativ, an Tag 3 und Tag 5 nach der Erstintervention, soweit bei dem jeweiligen Tier technisch möglich, Blutabnahmen zur Bestimmung des CRP-Werts und zur Erstellung eines kleinen Blutbildes.

#### **3.6.6.2 Allgemeine Nachbeobachtung**

Ab der zweiten postinterventionellen Woche waren die Schweine in dieser Phase nicht mehr engmaschig kontrollpflichtig. Jedes Tier wurde einmal wöchentlich visitiert, und es wurde einmal pro Woche die Körpertemperatur rektal gemessen.

### **3.6.7 Kontrollendoskopie (Endo)**

In der Hauptstudie wurde nach vier Wochen eine Koloskopie zur Kontrolle des lokalen Befundes an der Clip-Applikationsstelle durchgeführt. Dabei wurde auf Heilung und Gewebereaktionen an der Darmwand geachtet, z.B. Ulzera, Epithelialisierung des Clips u.a. Die Koloskopie wurde in Sedierung mit Midazolam durchgeführt.

Bei zwei Tieren (Versuchstiere OTS03 u. OTS08) wurden Biopsien entnommen.

### **3.6.8 Re-Operation (Re-OP)**

Am 90. Tag erfolgten unter Sedierung die zweite Kontrollendoskopie, dann die Einschläferung des Tieres und die Laparotomie mit Entnahme des betroffenen Kolonsegments. Die Gewebeproben wurden formalinfixiert und zur histologischen Aufarbeitung dem pathologischen Institut in Leonberg übersandt.

### **3.6.9 Ergebnisse**

#### **3.6.9.1 Technischer Erfolg**

##### **OP**

Bei allen Versuchstieren, bei denen das Verfahren komplett durchgeführt wurde, konnte ein suffizienter Verschluss der Perforation mit dem OTSC-Colonclip erzielt werden. In allen Fällen hielt die verschlossene Perforation einer Insufflation mit dem Endoskop stand.

Bei einem Tier war der Eingriff nicht vollständig durchführbar. Aufgrund starker Verstühlung des Kolons, die auch durch ausgiebiges Spülen mit dem hohen Einlauf nicht zu beseitigen war, konnte keine ausreichende endoskopische Übersicht erzielt werden, so dass die zunächst angelegte Perforation nicht verschlossen werden konnte. Das Versuchstier wurde daher noch auf dem OP-Tisch eingeschläfert, aus der Studie ausgeschlossen und durch ein anderes Tier ersetzt.

Der neu entwickelte so genannte Fadenapplikator zeigte im Versuch Schwächen. Er kam bei insgesamt 5 von 10 Tieren zum Einsatz, wobei Funktionsmuster-bedingt nur in zwei Fällen ein korrekter Abschuss des Clips gelang. Zweimal war ein Abreißen des Fadens Grund des Versagens. Ursache war, dass der Clip sowohl beim Ladevorgang als auch beim Abfeuern über dem Faden zum Rutschen kam, und diesen abscherte. Im dritten Fall löste sich der Befestigungsknoten des Fadens am Applikator.

Alle anderen Läsionen (8 Perforationen) wurden mit dem pneumatischen Mechanismus verschlossen, davon 3-mal als Ersatz-System (s.o.), in 5 Fällen als primäres System. Der Wechsel vom Faden- zum Pneu-Applikator, bzw. die Installation des Letzteren auf das Endoskop und das Laden bereitete auch unter Zeitdruck keine Schwierigkeiten und ließ sich zügig bewerkstelligen.

Alle Perforationen wurden gut durch den OTSC-Colonclip erfasst, alle Clips waren fest im Gewebe verankert.

Das Tier OTS09 wies als Nebenbefund eine eitrige Entzündung am linken Hinterlauf auf, die durch Klauenresektion und sterilen Wundverband versorgt wurde.

Zwischenbemerkung:

Vorausgreifend sei hier erwähnt, dass im weiteren Verlauf das Versuchstier OTS10 einen Dropout darstellt. Es wird daher in der folgenden Betrachtung ausgeklammert und an späterer Stelle gesondert abgehandelt (Kapitel 3.6.9.4). Die nachfolgenden Angaben beziehen sich nur noch auf die Tiere OTS01 bis OTS09.

### **Kontrollendoskopie**

Bei den Kontrollendoskopien vier Wochen nach der Operation war in nur einem von neun Fällen weder ein Clip, noch eine Schleimhautfalte vorhanden. 5 Schweine wiesen sowohl in Durchleuchtung, als auch bei der Endoskopie einen fest verankerten Clip auf (Abbildung 3.7). Bei 3 Tieren war der Clip schon abgefallen und nur noch die vom Clip eingefasste, polypoide Schleimhautfalte zu sehen (Abbildung 3.6, Abbildung 3.9 u. Abbildung 3.10), welche in zwei

Fällen biopsiert wurde (dabei einmal komplette Biopsie, d.h. Abtragung der Schleimhautfalte).

Makroskopisch zeigten sich keine gravierenden Auffälligkeiten. Zum Teil waren leichte hyperämische Bezirke im Bereich der Mucosa zu sehen; Ulzerationen, Nekrosen oder Perforationen fanden sich jedoch nie.

Bei noch vorhandenem Clip saß dieser fest und sicher an der von ihm eingefassten Gewebefalte (Abbildung 3.7). Es waren zum Teil geringe Epithelüberwachsungen der seitlichen Federbügel des Clips zu sehen. Stuhlansammlungen am Clip kamen regelmäßig vor. Bei 2 Clips waren die Stuhlansammlungen jedoch nicht vollständig durch Spülen vom Clip zu lösen, wodurch diese sich einer genaueren makroskopischen Begutachtung entzogen.



*Abbildung 3.6 - OTS03; Schleimhautfalte bei Kontrollendoskopie*



*Abbildung 3.7 - OTS05; fest sitzender Clip bei Kontrollendoskopie*

### **Re-OP**

Die Kontrollendoskopien und Abschlussoperationen nach insgesamt 3-monatiger Überlebenszeit verliefen komplikationslos.

Bei zwei von neun Tieren war der Clip noch in situ aufzufinden, alle anderen hatten ihren Clip „verloren“. Von diesen wiesen drei noch eine Schleimhautfalte auf, die restlichen vier ließen nur noch eine flache, manchmal sehr diskrete Narbe im Bereich der ehemaligen Clipstelle erkennen (Abbildung 3.10). Endoskopisch waren keine bedeutenden Gewebereaktionen oder Auffälligkeiten (z.B. Nekrosen, Ulzera o.ä.) zu erkennen.



Die immer noch fest anhaftenden Clips zeigten minimale Anzeichen einer Überwachung ihrer seitlichen Federbügel und Zahnreihen mit Schleimhaut. Sie waren alle mit Stuhl verschmutzt, ließen sich aber durch Spülung reinigen und waren so gut mit dem Endoskop zu beurteilen.

Ebenso wie bei der endoskopischen Untersuchung ließen sich auch bei den anschließenden Laparotomien keine Auffälligkeiten im Bereich der Clip-Implantationsstelle erkennen, die auf eine schwerwiegende Reaktion auf die Intervention (Perforation und Clipverschluss) hindeuteten. Bei keinem der Versuchstiere fanden sich Verwachsungen, Ulzerationen, Nekrosen oder Anzeichen einer stattgehabten Peritonitis. Der Operationssitus war stets reizlos und ohne pathologischen Befund (Abbildung 3.8).

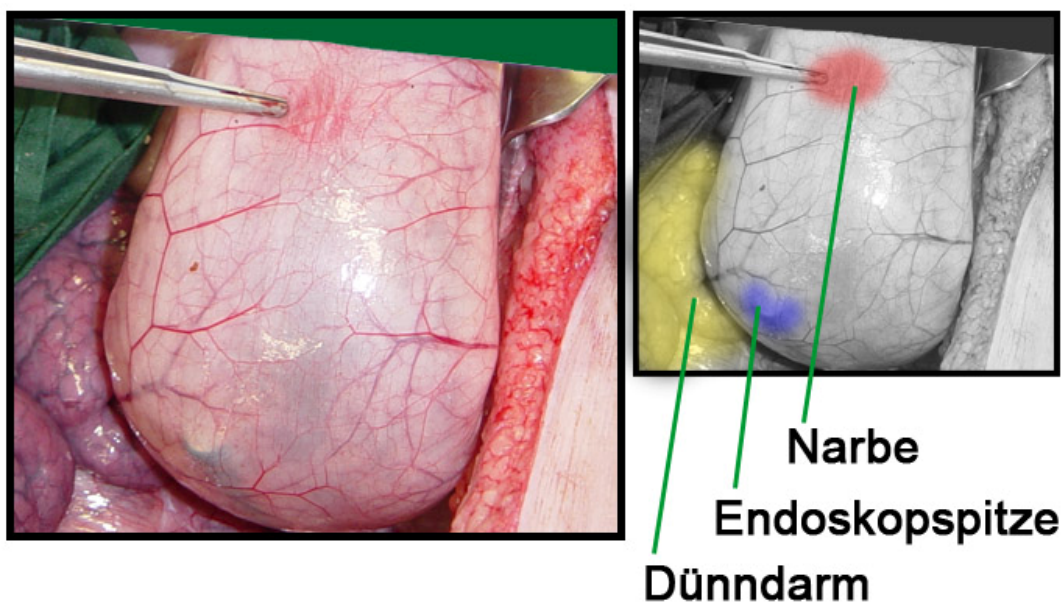


Abbildung 3.8 - OTS08; Situs bei Re-OP

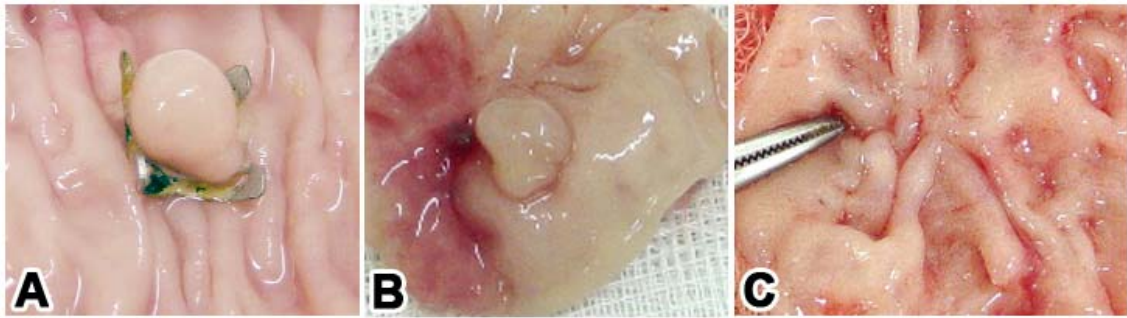


Abbildung 3.9 - Mögliche Clip-Situationen bei Re-OP: A) Clip und Schleimhautfalte; B) kein Clip aber Schleimhautfalte; C) kein Clip und keine Schleimhautfalte

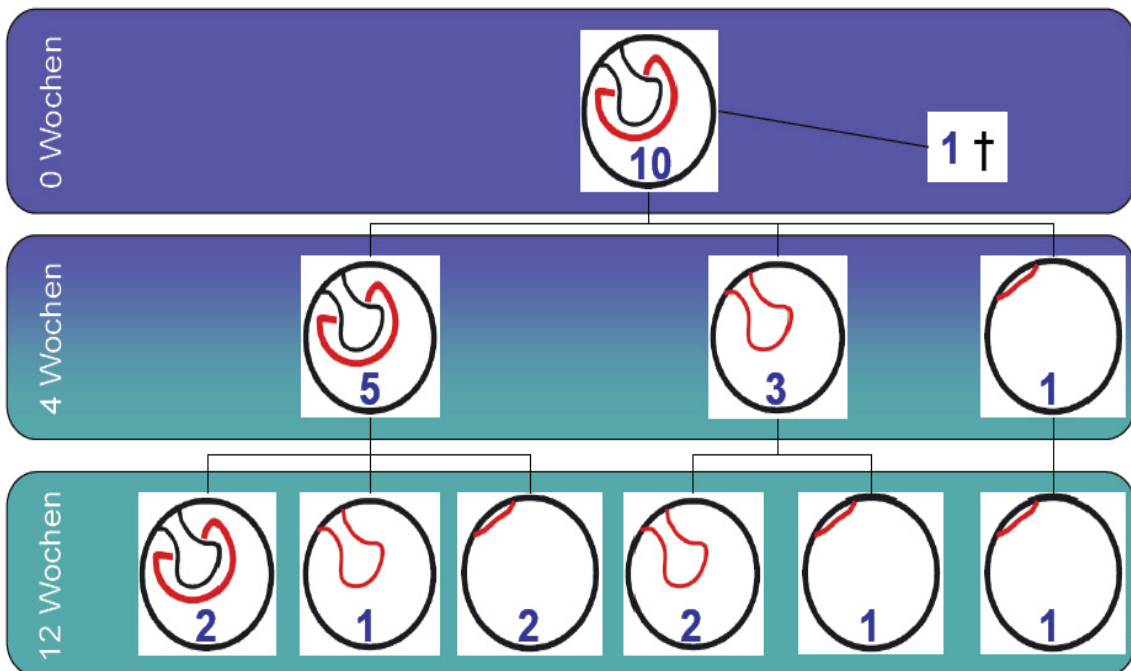


Abbildung 3.10 - Clip-Situationen der Versuchstiere im Verlauf

### 3.6.9.2 Klinik

Im postoperativen Verlauf zeigten alle Tiere einen unauffälligen Verlauf und erholten sich schnell. Sowohl in der Akutphase (OP bis 5. postoperativer Tag), als auch danach waren keine besonderen Vorkommnisse zu vermerken.

Zum Teil begannen die Tiere noch am Tag der Operation, jedoch spätestens am ersten postoperativen Tag wieder zu fressen und zeigten durchweg über die gesamte Beobachtungsperiode gute Nahrungsaufnahme. Bis zum Ende des

Überlebensversuches hatten alle Schweine ihr Gewicht mehr als verdoppelt (Diagramm 3.3 u. Kapitel 5.4).

Seitens der Laborparameter zeigten die Tiere mehrheitlich Anzeichen einer entzündlichen Reaktion, wie zum Beispiel Anstieg des C-reaktiven Proteins und der Zahl der weißen Blutkörperchen (Tabelle 3.5). Die zum Teil beträchtlichen Schwankungen im roten Blutbild lassen sich aus dem OTSC-Verfahren nicht erklären und dürften am ehesten mit der Entnahmetechnik oder dem Laborverfahren in Zusammenhang stehen. Beim erwachsenen Schwein ist die Blutentnahme schwierig (Flucht- und Ausreißversuche) und kann daher ungenaue oder verfälschte Werte liefern [78].

Aus labor- oder entnahmetechnischen Gründen konnten daher nicht alle Blutparameter bei allen Tieren, wie im Versuchsprotokoll vorgesehen, erhoben werden.

Der Verlauf der Körpertemperatur (rektal gemessen) zeigte während der Akutphase bei allen Tieren einen leichten Anstieg, im weiteren Ablauf einen leichten Abfall und Stabilisierung der Körpertemperatur auf einem für Schweine normalen Niveau (Diagramm 3.2 u. Kapitel 5.4) [78].

Die Wunde am Hinterlauf bei OTS09 verheilte unter postoperativer antibiotischer Lokalbehandlung und regelmäßigem Verbandswechsel ohne weitere Probleme. Das relativ hohe postoperative CRP, das bei diesem Tier zu beobachten war, kann bei diesem Tier durch die Entzündung der Klaue erklärt werden.

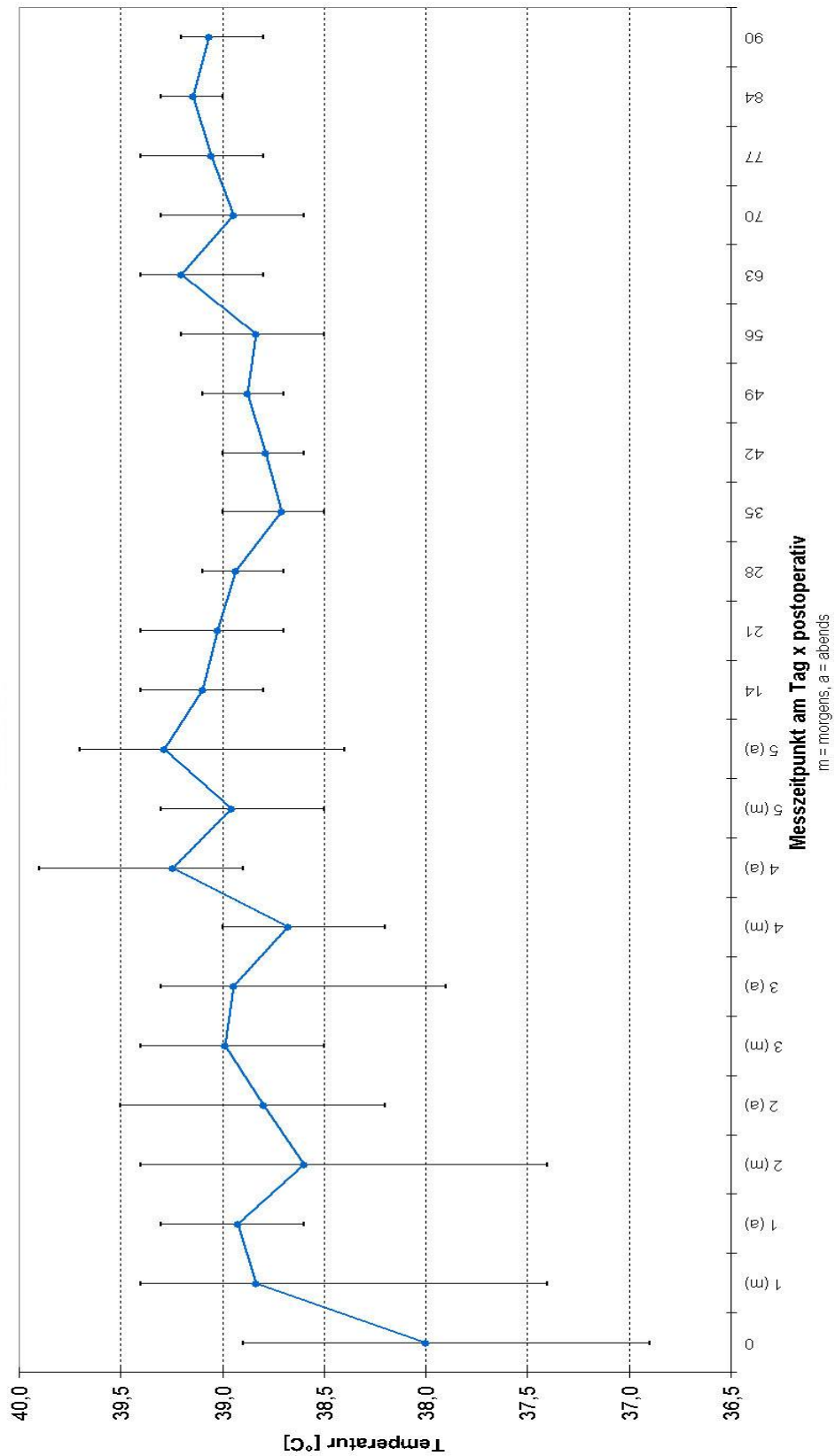
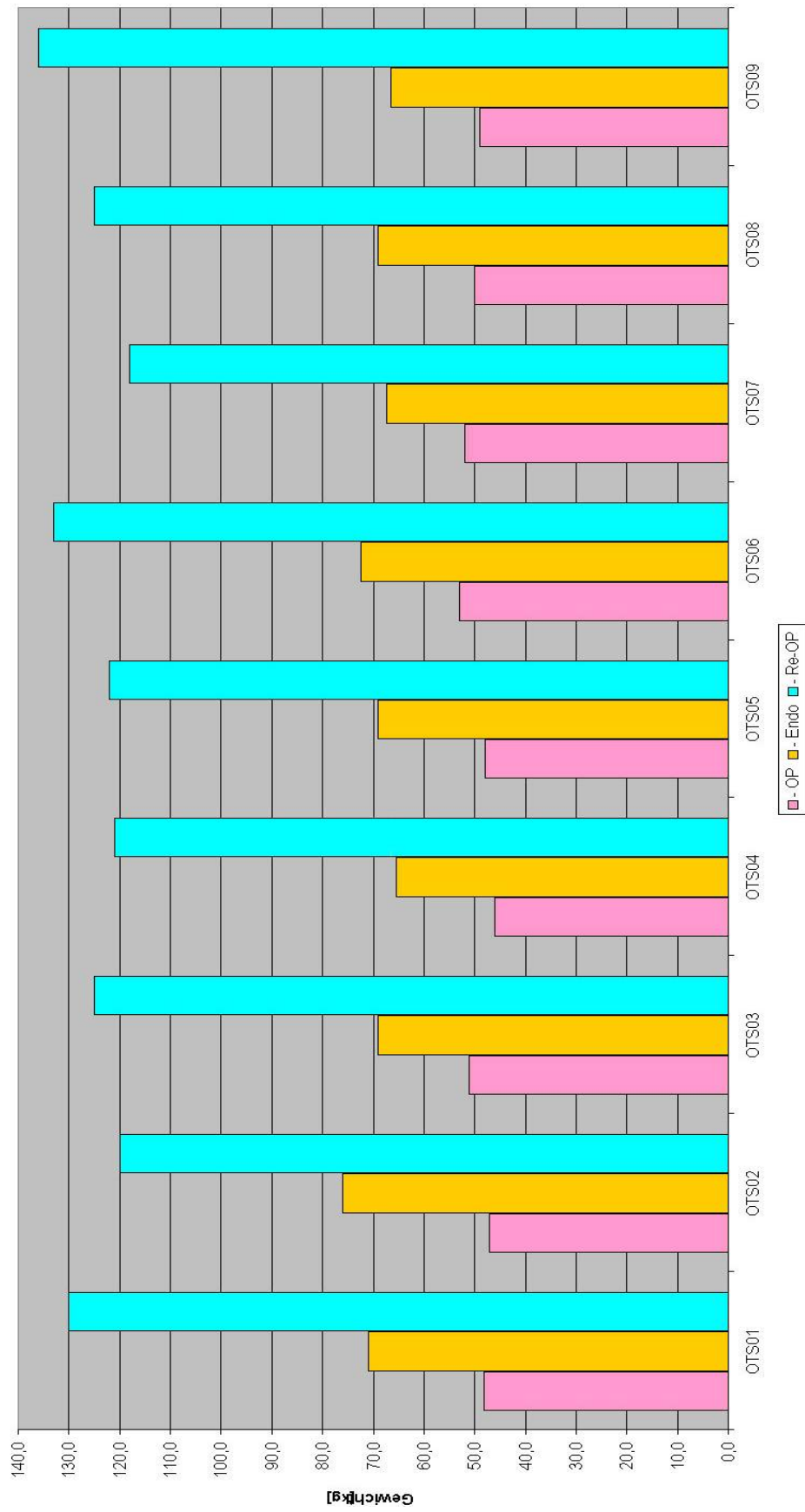


Diagramm 3.2 - Hauptstudie: Kumulativer Temperaturverlauf der Versuchstiere (blau = Mittelwert; schwarz = Min-Max-Bereich)

**Gewichtsverlauf der Versuchstiere OTS01 - OTS09**



*Diagramm 3.3 - Hauptstudie: Gewichtsverlauf der Versuchstiere*

Tabelle 3.5 - Hauptstudie: Ergebnisse der Blutabnahmen (\* = Werte unter Vorbehalt, da geronnenes Material; Abkürzungen s. Kapitel 5.1)

	OTS01	OTS02	OTS03	OTS04	OTS05	OTS06	OTS07	OTS08	OTS09
CRP am Tag x postop. [mg/l]									
0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
3	28,9	22,7	21,5	10,6	1	9,6	8,6	30,5	30,1
5	22,1	9,7	13,2	20,6	5,9	17,3	10,1	34,7	46,2
kl. BB 1d postop.									
Hb [mmol/l]	7,45	7,32	7,14 *	6,89	6,33	7,20 *	7,94	7,70	6,52
Hk	0,36	0,33	0,34 *	0,38	0,33	0,37 *	0,37	0,35	0,30
Ery [Tpt/l]	8,24	7,49	6,92 *	6,88	5,89	6,50 *	8,86	7,85	6,51
MCV [fl]	44	45	49 *	55	56	57 *	42	45	46
MCH [fmol/Ery]	0,90	0,98	1,04 *	1,01	1,07	1,11 *	0,90	0,98	1,00
MCHC [mmol/l]	21	22	21 *	18	19	20 *	21	22	22
Thromb [Gpt/l]	291	331	75 *	370	164	70 *	185	912	581
Lymph [Gpt/l]	18,8	12,7	11,9 *	4,69	8,23	8,82 *	15,7	15,7	9,34
kl. BB 2d postop.									
Hb [mmol/l]	3,69	6,14	8,01	7,32	7,63	7,63 *	7,32	6,77	6,27
Hk	0,17	0,28	0,36	0,33	0,34	0,35 *	0,33	0,31	0,28
Ery [Tpt/l]	4,06	6,47	7,68	7,05	7,05	6,93 *	7,86	6,92	5,93
MCV [fl]	42	44	47	47	48	51 *	42	45	47
MCH [fmol/Ery]	0,91	0,95	1,04	1,04	1,08	1,11 *	0,93	0,98	1,06
MCHC [mmol/l]	21	22	22	22	22	22 *	22	22	22
Thromb [Gpt/l]	87	88	559	538	392	15 *	546	379	747
Lymph [Gpt/l]	8,48	9,05	25,20	19,80	21,50	24,60 *	24,40	10,00	12,40

### 3.6.9.3 Histologie

#### Biopsien der Versuchstiere OTS03 und OTS08

Bei den Versuchstieren OTS03 und OTS08, bei denen zum Zeitpunkt der Kontrollendoskopie nach 4 Wochen keine Clips mehr vorhanden waren, wurden jeweils Biopsien entnommen und zur histologischen Untersuchung versandt (Tabelle 3.6).

Beide Fälle wiesen zu diesem Zeitpunkt noch eine Schleimhautfalte auf, der bei OTS03 wesentlich größer war als bei OTS08. Die Biopsie führte beim Versuchstier OTS08 zur kompletten Abtragung der Falte. Am Ende der Überlebenszeit (nach 3 Monaten) hatte nur noch OTS03 eine Schleimhautfalte (Durchmesser 6 mm), bei OTS08 fehlte nach 3 Monaten jegliche polypoide Falte.

Tabelle 3.6 – Hauptstudie: Histologische Auswertung der Biopsiefälle (n.b. = nicht beurteilbar)

	OTS03	OTS08
Eitrige Entzündung	-	-
Chronische Entzündung	+	++
Granulierende Entzündung	-	++
Fremdkörper-Entzündung mit Riesenzellen	-	-
Florider Schleimhautdefekt	(+)	++
Regeneratschleimhaut	(+)	+
Gefäßobliteration	n.b.	+
Hämosiderinablagerung	-	-
Jüngerer Narbengewebe:		
- Mucosa	-	(+)
- Submucosa	n.b.	++
- Muscularis propria	n.b.	n.b.
- Subserosa	n.b.	n.b.
perifokale Veränderung	n.b.	n.b.

Bei den Tieren OTS01 und OTS09, die bei der endoskopischen Kontrolluntersuchung ebenfalls keinen Clip mehr aufwiesen, konnte aus technischen Gründen keine Biopsie entnommen werden (kein geeignetes Biopsieinstrument verfügbar).

### **Resektate der Versuchstiere OTS01 – OTS09**

Nach 3 Monaten zeigten nur noch zwei der neun Versuchstiere einen Clip in situ, bei über zwei Drittel der Fälle war dieser bereits verloren gegangen. Vier von sechs Fällen ohne Clip wiesen lediglich eine flache Vernarbung auf.

Nach drei Monaten war nur älteres, nicht jedoch jüngeres Narbengewebe vorhanden (Tabelle 3.7). Die Mucosa war nur minimal betroffen, die Submucosa war meist mittelstark vernarbt, die Muscularis propria zeigte bei ungefähr der Hälfte der Fälle eine ausgeprägte Vernarbung, sonst nur minimale Vernarbung. Die Subserosa war meist nur gering bis mittelstark vernarbt.

Meist lag nur eine geringgradige Verschmälerung der Darmwand vor, wobei hauptsächlich die Submucosa betroffen war, ersichtlich durch einen kompletten Ersatz des ursprünglichen Fettgewebes durch Narbengewebe.

In einem Fall zeigte sich eine diskrete Fremdkörperentzündung: ganz vereinzelte Fremdkörperriesenzellen. Fremdkörpergranulome waren jedoch nie nachweisbar.

Sowohl die 5 Resektate mit, als auch die 4 Resektate ohne sichtbare Schleimhautfalte zeigten durchweg nur spärliches Narbengewebe im Bereich der Mucosa.

Deutliche Unterschiede lagen im Bereich der Muscularis propria und der Subserosa vor: Bei den Fällen mit noch sichtbarer, vom Clip ehemals eingefasster Schleimhautfalte zeigte die Muscularis propria stets eine mittelstarke bis starke Vernarbung, wohingegen bei den Resektaten ohne Falte meist nur eine minimale oder geringe Vernarbung vorhanden war (Abbildung 3.12, Abbildung 3.11 u. Tabelle 3.7).

In der direkten Clipumgebung und in der Peripherie waren auch nach drei Monaten stets Normalverhältnisse anzutreffen.



Somit kann man sagen, dass nach Verschluss der Perforation mit dem OTSC-Colonclip stets nur ganz umschriebene entzündliche und narbige Prozesse abliefen und perifokal sowie peripher keine Reaktion der Darmwand nachweisbar war (Tabelle 3.7). Es handelte sich also um ein lokales Geschehen, das die übrige Darmwand in ihrer Funktion nicht beeinträchtigte.

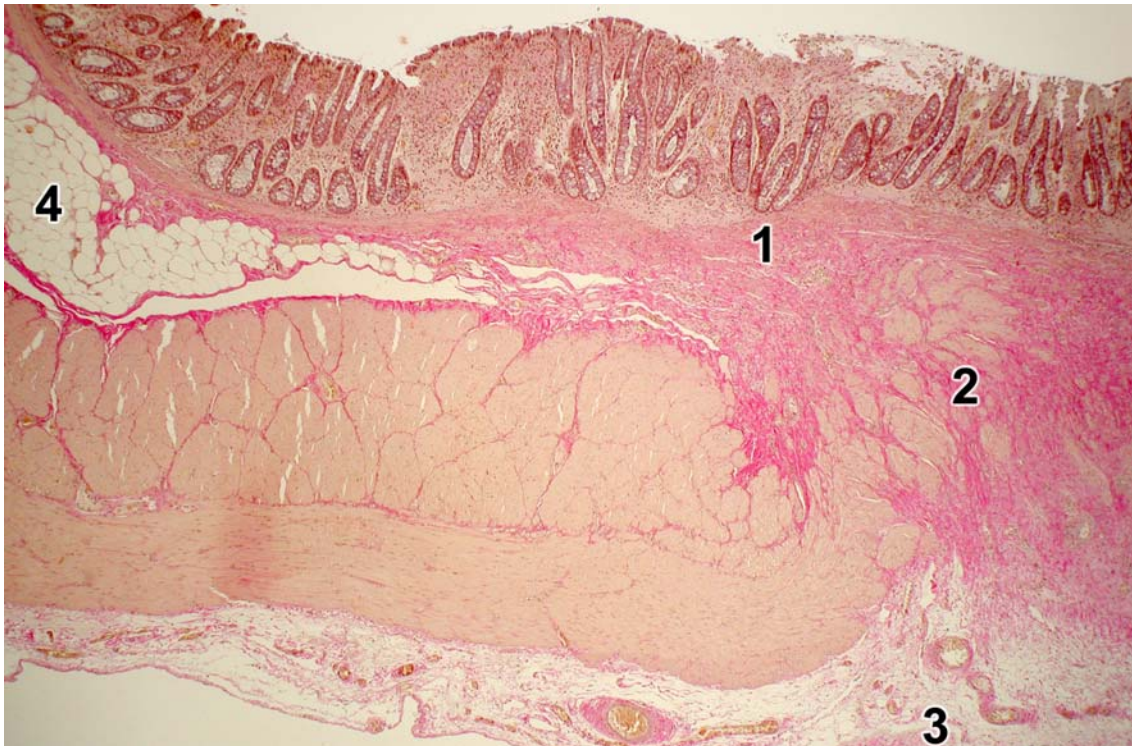


Abbildung 3.11 - OTS07 (x 43; EvG): Flache Narbenbildung im Perforationsbereich. Transmurale Vernarbung (rot) besonders in Submucosa (1), Muscularis propria (2) und Subserosa (3). Neben dem Narbenbereich ursprüngliche, breite, fettreiche Submucosa (4). Keine floride Entzündungsreaktion.

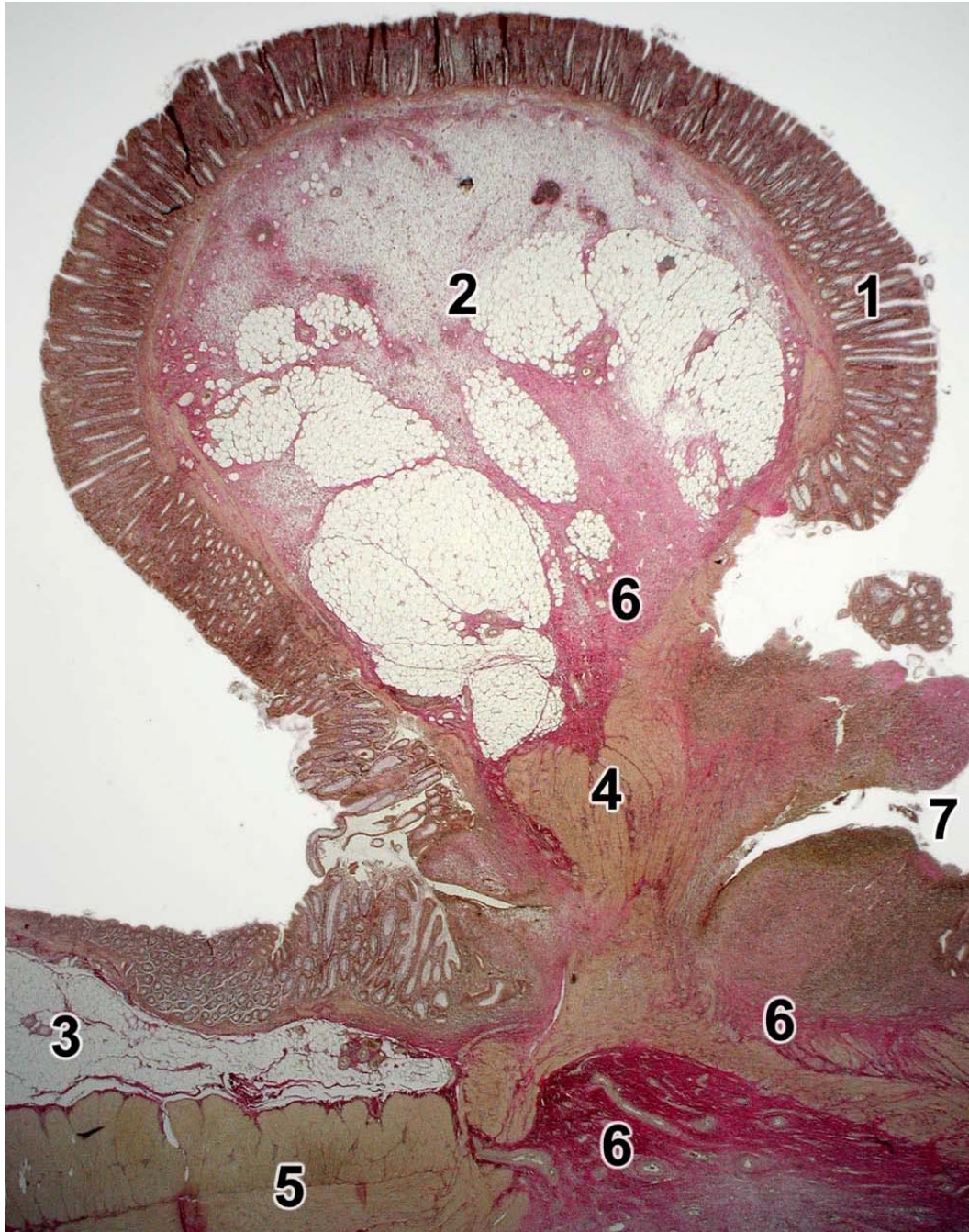


Abbildung 3.12 - OTS05 (x 14; EvG): Zirka 1 mm große Schleimhautfalte, weitgehend von intakter Mucosa bedeckt (1), vorwiegend bestehend aus Submucosa (2). Daneben normale Submucosa (3). An der Basis kleiner, eingestülpter Anteil der Muscularis propria (4), normale Muscularis propria links unten (5). Rot gefärbtes Narbengewebe transmural (6), floride Schleimhautdefekte an der Basis (7), entsprechend ursprünglicher Lokalisation der Clipzähne.

Tabelle 3.7 - Hauptstudie: Histologische Auswertung der Resektate

	OTS01	OTS02	OTS03	OTS04	OTS05	OTS06	OTS07	OTS08	OTS09
Clip-Lokalisation (Schnitte A -C)									
Eitrige Entzündung	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Chronische Entzündung	-	+	+	+	+	(+)	-	(+)	-
Granulierende Entzündung	-	-	-	++	++	-	-	-	-
Fremdkörper-Entzündung	-	-	-	(+)	-	-	-	-	-
Florider Schleimhautdefekt	-	-	-	+	++	-	-	+	(+)
Regeneratschleimhaut	(+)	+	+	++	++	+	(+)	-	(+)
Gefäßobliteration	-	-	(+)	+	+	(+)	(+)	-	(+)
Älteres Narbengewebe:									
- Mucosa	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
- Submucosa	++	+	++	++	++	++	++	++	++
- Muscularis propria	(+)	(+)	++	+++	+++	+++	++	+	+++
- Subserosa	+	(+)	+	++	+++	+	++	+	++
Direkte Clip-Umgebung (Schnitt D)									
Eitrige Entzündung	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chronische Entzündung	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vernarbung	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Präparat Peripherie (Schnitt E)									
Eitrige Entzündung	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chronische Entzündung	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vernarbung	-	-	-	-	-	-	-	-	-



#### **3.6.9.4 Versuchstier OTS10**

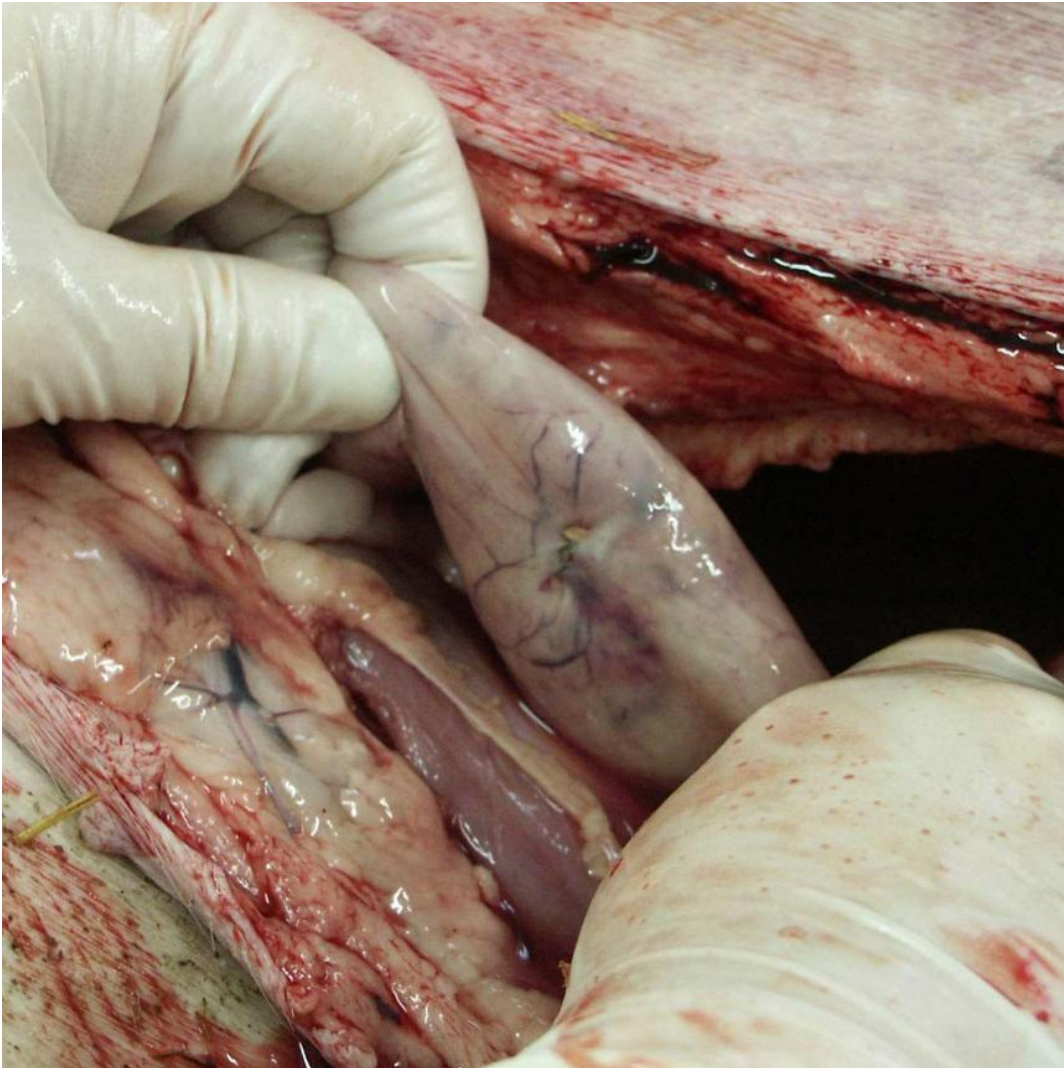
Der Fall OTS10 stellt einen Sonderfall bzw. Dropout aus der Studie dar: Bereits bei der OP fiel der teigige Bauch des Versuchstieres auf. Bemerkenswert war außerdem, dass beim Biopsieren kaum Blut aus der Wunde der Darmwand austrat.

Einen Tag postoperativ wurde das Tier tot im Stall liegend aufgefunden, mit tympanischem Abdominal-Klopfschall und Mastdarmvorfall.

Das Tier wurde von der für die klinische Nachbeobachtung verantwortlichen Tierärztin obduziert. Bei der Obduktion entwich Luft beim Aufschneiden des Bauchraumes. Die Darmgefäße zeigten sich hyperämisch, mit massiv geblähtem Magen und einer Hämorrhagie des gesamten Magen-Darm-Traktes im Sinne eines Mesenterialinfarkts [66].

Als Todesursache stellte sich eine rechtsseitige Kolontorsion mit konsekutivem Ileus und Mesenterialinfarkt heraus. Die aboral der Kolontorsion gelegene Perforations- und Clipstelle war makroskopisch unauffällig (Abbildung 3.13).

Vom Obduktionsergebnis her betrachtet lassen sich die bei der OP festgestellte teigige Konsistenz des Abdomens und die Bluttrockenheit der Darmwand als Symptome der vorbestehenden Kolontorsion verstehen. Der Tod des Versuchstiers ist also am ehesten im Zusammenhang mit einer bereits präoperativ bestehenden Erkrankung zu sehen und vermutlich nicht dem OTSC-Verfahren anzulasten.



*Abbildung 3.13 - Verschlussene Perforationsstelle bei Obduktion des Versuchstieres OTS10*

### **3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse aller tierexperimenteller Studien**

Die Tierversuche zeigten, dass das OTSC-System und der traumatische OTSC-Clip für den endoskopischen Clipverschluss iatrogenen Kolonperforationen im Tierversuch gut geeignet sind. Insgesamt konnten an 21 Schweinen 17 von 18 Perforationen mit dem OTSC-System und Clip luftdicht verschlossen werden. Von technischer Seite stellte sich der Nitinol-Greifer in der Akutstudie als ungeeignet heraus, weshalb dieses Konzept dann nicht mehr weiter verfolgt wurde. Wie auch schon in den Phantom-Experimenten wurden konstant gute

Ergebnisse mit der Faszange von Olympus erzielt, die schließlich auch als Standardinstrument in den Tierstudien zum Einsatz kam.

Der Fadenapplikator, der in der Hauptstudie als Funktionsmodell vorlag und verwendet wurde, war ebenso noch nicht frei von Funktionsfehlern und bedarf einer weiteren Überarbeitung.

Der pneumatische Applikator arbeitete einwandfrei und ohne technische Probleme. Mit zunehmender Erfahrung in der Handhabung des neuen Clipsystems stellte sich schnell Routine in der Anwendung dieser neuen Technik ein, so dass das Instrumentarium sicher und schnell bedient werden konnte.

In den Versuchen, bei denen der Fadenapplikator versagte, wurde das Endoskop aus dem Darm entfernt und der Applikationsmechanismus ausgetauscht. Dieser Wechsel – Entfernen des Fadenapplikators, Installation des pneumatischen Applikators, Laden des Clips, Aufsuchen der Perforationsstelle – war selbst unter Zeitdruck einfach und sehr schnell durchzuführen.

Der Clip war ebenfalls stets zuverlässig und sicher im Darmgewebe verankert. In der Pilotstudie war er nach der Überlebenszeit von zwei Wochen noch in allen Tieren vorhanden, wohingegen die Mehrheit der Tiere in der Hauptstudie nach zwölf Wochen bei gut verheilter Wunde keinen Clip mehr aufwies.

Histologisch waren ebenfalls bei keinem der Versuchstiere pathologische Reaktionen auf den Clip oder die Implantationsprozedur nachzuweisen.

Der klinische Verlauf, der in den beiden Überlebensstudien untersucht wurde, war jeweils ohne besondere Vorkommnisse. Die Tiere erholten sich nach der Operation sehr schnell, begannen zum Teil schon wieder am Abend nach der Operation Nahrung aufzunehmen und ließen während der Überlebensphase keine Beeinträchtigung durch den Eingriff bzw. den implantierten Clip erkennen. Anzeichen einer Komplikation, vor allem im Sinne einer Peritonitis, ließen sich weder im Verhalten, noch in den Temperaturkurven erkennen. Alle Versuchstiere wiesen in den zwei Überlebensstudien einen normalen Verlauf auf und stabilisierten sich auf einer für Schweine normalen Körpertemperatur [78].

Die Laborwerte hingegen fielen sehr unterschiedlich aus. Bei der Bewertung müssen jedoch die Schwierigkeiten der Blutentnahme beim Schwein berücksichtigt werden. Das Verhalten und der allgemeine klinische, postoperative Verlauf bestätigen aber das gute Ansprechen auf die Prozedur.

## 4 Diskussion

### 4.1 Ausgangspunkt

Die Koloskopie ist ein weit verbreitetes und sehr häufig angewandtes Verfahren zur Diagnostik und Therapie einer großen Bandbreite kolorektaler Krankheiten. Seit ihrer Einführung wurde diese Technik stets weiterentwickelt und verfeinert. In der Hand eines erfahrenen bzw. gut ausgebildeten Untersuchers und bei guter Vorbereitung des Patienten ist die Koloskopie eine bemerkenswert sichere Prozedur. Dennoch sind Komplikationen, bedingt durch die Koloskopie bzw. den Untersucher, selbst von gut ausgebildetem Personal nicht immer vermeidbar. Mögliche Komplikationen sind Blutungen und Perforationen, gefolgt von abdominellen Schmerzen, Postpolypektomie-Syndrom und weiteren noch selteneren Ereignissen.

Dabei stellt die Perforation des Kolons die schwerwiegendste und nach der Blutung die häufigste iatrogene Komplikation dar [112]. Sie tritt in ca. 0,2% aller diagnostischen bzw. in 0,5 – 3% aller therapeutischen Koloskopien auf [6,29,30,37,48,93]. Dies mag auf den ersten Blick gering erscheinen. Bedenkt man allerdings, wie häufig die Koloskopie schon heute allein zu diagnostischen Zwecken eingesetzt wird und dass gerade im Hinblick auf Darmkrebs-Screening die Untersuchungshäufigkeit zunehmen wird, so ist mit einer Steigerung der absoluten Zahl iatrogenen Perforationen zu rechnen. Zudem ist die flexible Endoskopie nicht mehr nur ein Mittel der Diagnostik. So werden zunehmend mehr und aufwendigere therapeutische Interventionen mit dem Endoskop durchgeführt (Abtragung von Polypen, Mukosaresektionen, etc.) [47,95,107]. Dadurch steigt das Risiko von Komplikationen wie Perforationen oder Blutungen.

Die überwiegende Zahl iatrogenen Kolonperforationen resultiert aus endoluminalem, therapeutischem Vorgehen am Kolon, aber auch rein diagnostische Endoskopien können solche Läsionen, z.B. durch gewaltsames Vorschieben des Endoskops, verursachen [21,35]. Meist kommt es zur direkten Durchstoßung der Darmwand mit dem Endoskop oder den benutzten Instrumenten (Biopsiezange etc.). Aber auch thermische Schleim-



hautschädigung durch Elektrokoagulationsinstrumente [65] oder zuviel Luftinsufflation [15,54,72] führen zur Läsion der Darmwand. Ein erhöhtes Risiko besteht von iatrogener Seite vor allem bei Untersuchern, die noch wenig Erfahrung mit der Koloskopie haben [29,32,80,103]. Seitens der Patienten stellen vor allem intraabdominelle Verwachsungen, entzündliche Darmerkrankungen und Polymorbidität Risikofaktoren für Nebenwirkungen der Koloskopie dar [94].

Die optimale Behandlungsstrategie im Falle einer Perforation des Dickdarms ist umstritten. Eine Leitlinie, wann welche Behandlungsart anzuwenden ist existiert noch nicht. Versuche zur Klassifikation der Kolonperforationen mit einem darauf aufbauendem Algorithmus wurden von einzelnen Autoren unternommen [26,68,112], eine allgemein gültige Fassung gibt es jedoch nicht. Die Wahl der Therapie ist deshalb bisher von den Erfahrungen und Fertigkeiten des jeweiligen Arztes abhängig.

Die Tatsache, dass die meisten Koloskopien elektiv sind und der Darm des Patienten dementsprechend vorbereitet und sauber ist, ermöglicht den Versuch einer konservativen Therapie. Diese ist aber nur in ausgewählten Fällen unter engmaschiger Beobachtung und bei klinisch eindeutiger Besserungstendenz gerechtfertigt [26,68]. Während durch konservatives Vorgehen die mit einem operativen Eingriff assoziierten Komplikationen vermieden werden können, birgt es bei Versagen das Risiko einer verspäteten Operation [112].

Die überwiegende Anzahl iatrogener Kolonperforationen wird operativ versorgt [3,16,26,34,39,48,57,68,85,94,97,104]. Als absolute Operationsindikation gelten dabei eine Peritonitis, ein sich rapide verschlechterndes Krankheitsbild sowie das Versagen einer konservativen Therapie [1,104,42]. Der Vorteil einer chirurgischen Behandlung ist die zeitnahe und definitive Sanierung des Defekts. Zumal minimiert sie trotz erhöhter Invasivität das Risiko einer verzögerten Operation. In dem Fall einer verspäteten Operation ist meist aufgrund einer fortgeschrittenen Peritonitis nach erfolgloser konservativer Therapie ein viel ausgedehnterer Eingriff nötig. Durch die Verzögerung ist mit erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsraten zu rechnen [68,112]. Gerade bei älteren Patienten mit mehreren Begleiterkrankungen gewinnt die adäquate und

schnellstmögliche Therapie der iatrogenen Kolonperforation zunehmend an Bedeutung [46,28].

Während früher eine Perforation des Dickdarms eine absolute Indikation zur Laparotomie war, wird heute zunehmend die Laparoskopie angewandt [21,112,113,115]. Die Machbarkeit und Effizienz der laparoskopischen kolorektalen Chirurgie konnte von mehreren Arbeitsgruppen belegt werden, und sie weist bei der Sanierung von Kolonperforationen gute Ergebnisse auf [42,115,112].

Die nahe liegende und elegantere Idee, die Läsion endoskopisch, d.h. vom Lumen aus mit Endoclips zu verschließen, wurde bisher nur in wenigen Fällen umgesetzt. In drei publizierten Fällen wurden erfolgreich iatrogene Perforationen des Kolons mit einem flexiblen Endoskop, bzw. mit Metallclips die durch das Endoskop appliziert wurden, verschlossen [24,58,114]. Einige Autoren versuchten sich mit dieser Technik an anderen Lokalisationen des Magen-Darm-Traktes [7,50,110]. Gemeinsame Schwachpunkte bei dieser Art des Perforationsverschlusses waren:

1. Die derzeit handelsüblichen Clips waren kompliziert in der Handhabung.
2. Wegen ihrer geringen Größe wurden stets mehrere Clips zum Verschluss der Läsion benötigt, was die gesamte Prozedur verlängerte.

Das in unserem Projekt neu entwickelte OTSC-Clipsystem behebt eben diese Schwachpunkte:

1. Es ist einfach zu bedienen
2. Der größere Clip ermöglicht den Verschluss von Läsionen bis zu 15 mm mit nur *einem* Clip und der Clip greift bis in die Muskelschicht der Darmwand.

Dieses System wurde im Rahmen dieser Studie für die Indikation iatrogene Kolonperforation erprobt.

## 4.2 Beurteilung des Phantommodells

Für die Entwicklung des Clipverfahrens musste ein Modell gefunden werden, an dem vor allem technische Fragestellungen – wie z.B. die maximale Größe des Clip-Aufsatzes – erprobt werden konnten. Das Phantommodell wurde so gewählt, dass es folgende Bedingungen erfüllte:

1. Die Operationsbedingungen mussten möglichst gut simuliert werden.
2. Die Ergebnisse sollten reproduzierbar sein.
3. Die Kosten mussten so gering wie möglich sein.

Verfahren wie das „EASIE“ (Erlanger Ausbildungssimulator für die interventionelle Endoskopie [43]), Simulation an künstlichem Gewebeersatz oder Simulation an Tierorganen werden an der Universität Tübingen erfolgreich in Trainingskursen [64] und in der Forschung und Entwicklung neuer endoskopischer Verfahren eingesetzt [36].

In unserem Fall griffen wir auf das an der Sektion für Minimalinvasive Chirurgie entwickelte kolorektale Phantom zurück [13]. Dieses Modell ermöglicht eine gute Simulation der anatomischen Konfiguration des menschlichen Dickdarms. Alle gängigen endoskopischen Prozeduren – z.B. Injektionen, Manipulieren mit chirurgischen Instrumenten – können mit diesem Phantom unter annähernd realen Bedingungen ausgeübt werden. Besonders die Möglichkeit, die Därme in variablem Verlauf in das Phantom einzuspannen, machte dieses Modell sehr wertvoll hinsichtlich der Fragestellung, ob die Manövrierfähigkeit des Endoskops mit dem Applikator-Aufsatz eingeschränkt ist. Anders als im Tierversuch konnte hier der Verlauf des Kolons entsprechend der üblichen Anatomie beim Menschen simuliert und die Handhabung des Instrumentariums sehr gut getestet und bewertet werden. Zur Klärung der Frage der Manövrierfähigkeit wurde auch ein Versuch am nach Thiel fixierten menschlichen Ganzkörperpräparat durchgeführt (Kapitel 2.8). Bei diesem Modell bestanden die realistischsten anatomischen Verhältnisse, so dass der Test an diesem Modell sehr aussagekräftig war. Dennoch ist jeder Mensch ein Individuum und jegliches Modell bzw. Phantom bleibt nur ein ungefähres Abbild davon. Aber die gute Beweglichkeit des Endoskops mit dem OTSC-Aufsatz, die

sich im Tierversuch bestätigte und die Tatsache, dass ähnlich große Instrumente bereits ohne Probleme verwendet werden legen nahe, dass es diesbezüglich bei unserem System kaum größere Probleme geben dürfte.

An Tierorganen kamen sowohl Schweine-Dickdarm, als auch Dickdarm von Rindern zum Einsatz. Der Darm von Schweinen ist vom Durchmesser in etwa vergleichbar mit dem des Menschen [10,78], die Darmwanddicke jedoch ist geringer. Beim Rinderdarm entspricht die Dicke den menschlichen Verhältnissen, aber der Durchmesser liegt weit darüber [10]. Dies und die Tatsache, dass totes Gewebe verwendet wurde, d.h. dass Eigenbewegungen der Organe, Blutfluss, Wundheilung etc. nicht nachgeahmt werden konnten, spielte aber beim Phantommodell eine untergeordnete Rolle. Wie oben erwähnt, wurde es hauptsächlich für technische Fragestellungen benutzt, wofür kein lebendes Gewebe nötig war.

Die Perforationen wurden erzeugt, indem der Darm entweder direkt von außen mit einer Schere eingeschnitten wurde, oder durch mehrfaches Biopsieren an ein und derselben Stelle, bis eine transmurale Perforation resultierte. Die erstgenannte Methode ermöglichte es, eine definierte Größe der Perforation zu erreichen. Dadurch konnte sehr genau ermittelt werden, bis zu welchem Durchmesser der Läsion *ein* Clip zum Verschluss geeignet war.

### **4.3 Beurteilung des Tiermodells**

Um den Heilungsverlauf nach Implantation des Clips zu untersuchen, waren Experimente am lebenden Organismus nötig. Als Versuchstier wurde das Schwein gewählt, da es kostengünstig und unkompliziert in der Haltung ist, bereits reichhaltige Erfahrung des OP-Teams mit Großtierversuchen am Schwein bestanden und die Darmwanddicke des Schweins der des Menschen sehr ähnlich ist [10,78].

Es bestehen jedoch Unterschiede im anatomischen Verlauf des Kolorektums zwischen Mensch und Schwein: Schweine haben ein relativ gerade verlaufendes unteres Kolon mit weniger Kurven als beim Menschen [75,76]. Vor allem die Passage durch das Sigma kann hier schlecht simuliert werden. Hier

wurde deshalb auf das Phantommodell zurückgegriffen. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass beim Schwein die Haustrierung des Dickdarmes weit weniger ausgeprägt ist wie beim Menschen [75,78]. Auf die Beurteilung des Heilungsverlaufes haben diese Unterschiede vermutlich sehr geringen Einfluss. Daher wurde das Schwein als geeignetes Versuchstier für unsere Versuche ausgewählt.

Die iatrogene Kolonperforation bei der Endoskopie entsteht in den meisten Fällen durch direkte Gewalteinwirkung vom Lumen aus [1,21,26,34], meist durch Durchstoßung mit dem Endoskop oder einem chirurgischen Instrument [26,34]. Um diese Verletzungen zu simulieren wurden bei den Tierversuchen die Perforationen durch mehrfaches Biopsieren an immer derselben Stelle der Darmwand erzeugt. Dies erschien uns als die Methode, die am einfachsten anzuwenden war. Ein Einschneiden des Darms von außen hätte mindestens eine Laparoskopie nötig gemacht und das zusätzliche Risiko einer Keimeinschleppung mit sich gebracht. Zudem wäre dann die Darmwandschädigung nicht mehr von endoluminal, sondern von außen nach innen geschehen, was nicht mehr dem eigentlich Entstehungsmechanismus entspräche [26,34]. Beim Erzeugen der Läsionen musste darauf geachtet werden, dass diese stets gleich groß waren. Hierzu wurden die Branchen der Biopsiezange als Größenreferenz benutzt. Da dieses Verfahren in den Phantomversuchen unzählige Male ausgeführt worden war, mit der Möglichkeit der genauen Messung, durfte in unserer Arbeitsgruppe hier von einer genügenden Genauigkeit ausgegangen werden.

Als weiteren Kompromiss zum realen Hergang wurden bei den Überlebensstudien die Operationsschritte 6 – 8 des Standard-Vorgehens (Kapitel 2.8.2) durch 5-minütiges Warten „vor Ort“ ersetzt. Dies entsprach der durchschnittlichen Zeitdauer, die benötigt wurde, um das Endoskop aus dem Darm zu entfernen, mit dem Clipapplikator zu versehen, zu laden und wieder zur Läsion vorzuspiegeln [66]. Der Grund dieser Abänderung war, dass es beim Schwein nahezu unmöglich ist, saubere Darmverhältnisse zu erreichen, wie sie bei der Koloskopie beim Menschen durch vorhergehendes Abführen erzielt werden. Trotz intensiver Spülmaßnahmen vor den OPs waren die Därme der

Tiere regelmäßig mit Stuhlresten kontaminiert [66]. Wir entschlossen uns zum oben genannten abweichenden Verfahren, um nötigenfalls die Perforation eher verschließen zu können, bevor es durch den Durchtritt von Fäzes zu einer unnötigen Kontamination der Bauchhöhle kommen würde. In neun von zehn Fällen konnten jedoch die vollen 5 Minuten und mehr abgewartet werden. In den Tierversuchen, die kein Überleben des Versuchstieres beinhalteten, wurde jedoch wie im Ernstfall vorgegangen (Kapitel 2.8.2).

Letztendlich wird aber nur der Einsatz am Menschen tatsächlich zeigen, wie gut die Verfahrenssicherheit des Systems ist und ob weitere Änderungen vorgenommen werden müssen.

#### **4.4 Beurteilung der Handhabung des OTSC-Systems**

Der Vorteil des OTSC-Systems gegenüber anderen handelsüblichen Clip-Systemen liegt zum einen in seiner einfachen und intuitiven Handhabung, die eine zügige Applikation des Clips erlaubt. Zum anderen gestattet die Größe des Clips den Verschluss von Perforationen bis zu einer Größe von 15 mm mit nur *einem* Clip bzw. auch den Verschluss größerer Läsionen. Dies ist im Zusammenhang mit der einfachen Bedienweise ein großer Vorsprung des Systems, da nur *ein* Clip abgefeuert werden muss. Ein Nachladen und erneute Clipapplikationen werden so gespart und die gesamte Prozedur dauert weniger lang.

Trotz der Größe des OTSC-Systems wurden keine gravierenden Schwierigkeiten in der Handhabung des Verfahrens festgestellt. Bei keiner der Koloskopien wurde eine außergewöhnliche Schädigung der Darmschleimhaut beobachtet, die durch das Vordringen mit dem Endoskop plus Aufsatz hätte verursacht werden können.

Vor allem beim pneumatischen Applikator, der sehr lang ist, wurde eine erhebliche Begrenzung des Bewegungsspielraums des Endoskops erwartet. Diese Befürchtungen konnten jedoch nicht bestätigt werden: Es war zwar eine Einschränkung zu bemerken, das Endoskop war dennoch in jeder Situation gut zu manövrieren und jeder Zielbereich konnte erreicht werden [66]. Da das

OTSC-System die Steifigkeit des Endoskops nicht relevant erhöht und aufgrund positiver Ergebnisse in den Phantom- und Tierversuchen, ist davon auszugehen, dass die Passage des Sigmas und der Kolonflexuren beim Menschen nicht wesentlich behindert wird. Um trotzdem eine noch geringere Begrenzung der Endoskop-Beweglichkeit zu erreichen wurden die Ausmaße des Applikators weiter minimiert. So weist der Fadenapplikator weitaus geringere Längenmaße auf, was in einer nahezu unbeeinträchtigten Beweglichkeit der Endoskopspitze spürbar ist. Es ist zu erwarten, dass die nächstfolgenden Generationen des Applikators noch kleiner gebaut werden und so keinerlei Beeinträchtigung für das Bewegungsausmaß des Endoskops darstellen.

Eine weitere Einschränkung der vorliegenden Arbeit ist, dass ein Gastroskop (Pentax Gastroskop EG 2940) anstatt eines Koloskops eingesetzt wurde, d.h. dass der Durchmesser des Applikators in den momentan vorliegenden Versionen kleiner ausfällt, als im späteren Einsatz auf einem Koloskop. Extrapoliert man die aktuellen Maße des Applikators auf die Dimensionen eines handelsüblichen Koloskops [31,67,71], so errechnet sich ein maximaler äußerer Durchmesser des Aufsatzes von etwa 17 bis 20 Millimetern. Aktuell in der flexiblen Endoskopie eingesetzte over-the-scope-Geräte mit ähnlichem Einsatzgebiet haben einen Durchmesser bis zu 18 mm (Mucosa resection device [61,47]). Es bleibt zu klären, inwieweit das OTSC-Device in seiner tatsächlichen Größe bzw. Durchmesser problemlos in den Darm einzuführen ist. Letztlich wird auch hier erst die Studie am Menschen Aufschluss darüber bringen.

Dadurch, dass er auf der Spitze des Endoskops sitzt und diese um ca. 3 mm überragt, führt der Applikationsmechanismus zwar zu einer leichten Einschränkung des Sichtfeldes (Kapitel 2.5.1), was jedoch in keinem der Versuche ein Problem im Umgang mit dem System darstellte. Zudem wird diese Sicht-Einschränkung auch in anderen Over-the-scope-Systemen (z.B. Gummiband-Ligatoren [99]) akzeptiert und nicht als störend empfunden. Stuhlreste, Blut und andere Flüssigkeiten setzten sich zum Teil in dem überstehendem Teil des Applikators fest, konnten aber durch Spülung mit

Wasser durch den Arbeitskanal des Endoskops zumeist beseitigt werden. Da bei der Koloskopie beim Menschen in der Regel jedoch sauberere Verhältnisse als beim Schwein angetroffen werden, dürften sich hier sogar weniger hartnäckige Verschmutzungen ansammeln.

Die bei dem so genannten Fadenapplikator aufgetretenen Probleme sind der Tatsache zuzuschreiben, dass es sich bei dem eingesetzten Modell um ein Funktionsmuster handelte. Die Schwierigkeiten bestanden einerseits in der ungenügenden Reißfestigkeit des Auslösefadens. Andererseits war die Geometrie des Funktionsmusters ungenügend an die Form des Clips angepasst. Dadurch schnitt der Clip den Auslösefaden beim Heruntergezogenwerden vom Applikator ab. Diesen Fehlern wird in der Entwicklung der nächsten Generation des Applikators Rechnung getragen.

Bei einem Tier der Hauptstudie (Tier Nr. OTS10) war die Methode aber aufgrund starker Verstuhlung nicht anwendbar (Kapitel 3.6.9.4): Das Schwein hat typischerweise recht große Mengen an Kot im unteren Kolon. Abführmaßnahmen wie beim Menschen sind bei Schweinen kaum anwendbar. Deshalb mussten bei allen Tieren aufwendige Darmspülungen durchgeführt werden. Bei dem oben genannten Tier konnte dennoch keine zufriedenstellende endoskopische Übersicht geschaffen werden. Vielmehr stellte sich eine Verflüssigung des Stuhls ein, der ständig ins Operationsgebiet nachfloss und durch die iatrogene Perforation in den Abdominalraum gelangte. Das Verfahren war daher nicht durchführbar und wurde nach erheblicher Stuhlkontamination in die freie Bauchhöhle abgebrochen.

Dies ist mit der Situation beim Menschen kaum vergleichbar, da beim Menschen weitgehende Sauberkeit des Kolons bereits präoperativ durch Abführmaßnahmen angestrebt wird [18,77]. Es handelt sich im klinischen Alltag zumeist um elektive Endoskopien, und bei einer Stuhlverschmutzung dieser Art würde jede endoskopische Untersuchung abgebrochen und der Patient neu vorbereitet werden.

Dennoch zeigt dieser Fall, dass bei besonders widrigen Sichtverhältnissen das OTSC-Verfahren für den endoskopischen Verschluss von Kolonperforationen



ungeeignet sein kann, da gute Sichtverhältnisse eine wichtige Bedingung für das erfolgreiche Ausführen der Prozedur sind.

#### **4.5 Beurteilung des Heilungsverlaufs nach Clipimplantation**

In der Beurteilung des postoperativen Heilungsverlaufes waren zum einen die Reaktion des Gewebes auf die Folgen der Kompressionswirkung und das Material des Clips, sowie zum anderen die Reaktion des Tieres auf die Operation von Interesse.

Der postoperative klinische Heilungsverlauf bei den zwei Überlebensstudien war bis auf ein Tier komplikationslos. Da man Tiere naturgemäß nicht nach ihrem Befinden befragen kann, muss man die Beurteilung des klinischen Verlaufs an sekundären Parametern festmachen. Beim Schwein sind die besten Indikatoren ihr allgemeines Verhalten (aktiv, schläfrig, apathisch etc.) sowie das Fressverhalten und dementsprechende Gewichtszunahme über einen gewissen Beobachtungszeitraum hinweg [78]. Diese Parameter waren bei unseren Versuchstieren durchweg gut und es gab nie Hinweise auf einen pathologischen Vorgang, wie z.B. eine Peritonitis. Alle 3 bzw. 9 Schweine begannen spätestens am ersten postoperativen Tag wieder zu fressen, legten normal an Gewicht zu und zeigten keinerlei auffälliges Verhalten (Ausnahme: Tier Nr. OTS10, Kapitel 3.6.9.4). Die postoperativ erwartungsgemäß erhöhten Blut-Entzündungsparameter normalisierten sich zum Teil innerhalb der Beobachtungsperiode, auch wenn keine durchgehende Kontrolle der Laborwerte stattfand. Bei der Interpretation der Blutparameter muss zudem bedacht werden, dass diese beim Schwein durch Stresssituationen – wie sie z.B. die Blutentnahme darstellt (Schmerz, Fluchtversuche der Tiere etc.) – verfälscht werden bzw. sehr schnell veränderbar sind [78]. Da jedoch während der gesamten Beobachtungszeit keine klinische Symptomatik im Sinne einer Peritonitis vorlag, wurde auf weitere Laboruntersuchungen im Verlauf verzichtet.

Die endoskopischen Nachbeobachtungen und die Re-Operation nach 12 Wochen ergaben bei allen Versuchstieren einen blanden lokalen

Heilungsverlauf. Insgesamt hatte sich die Mehrzahl der Clips (7 von 9) über den Beobachtungszeitraum hinweg abgelöst; es ist jedoch anzunehmen, dass sich im Verlauf weitere Clips ablösen würden. Dennoch wird der OTSC-Clip unsererseits in seinen Sicherheitsanforderungen als Dauerimplantat angesehen.

Bei noch vorhandenem Clip war das eingeklemmte Gewebe bei allen Untersuchungen vital. Vereinzelt fanden sich leicht hyperämische Bezirke, aber Nekrosen, Ulzerationen oder ähnliche schwerwiegende Reaktionen auf den Clip waren nie zu sehen. In den Fällen, in denen sowohl kein Clip, als auch keine Schleimhautfalte mehr vorhanden war, ist davon auszugehen, dass das Abfallen des Clips von der natürlichen Regeneration der Kolonschleimhaut bestimmt wurde. Es fanden sich hier nur noch kleine, reizlose Narben. Bei den Fällen mit noch vorhandener Schleimhautfalte ist zu vermuten, dass der Clip im Lauf der Zeit von festen Stuhlresten abgeschoben wurde. Dennoch saß er lange genug und so fest im Gewebe, dass eine Heilung und ein Verschluss der Perforation zustande kommen konnten. Die Schließkraft der Clips mit 8-9 N war somit ausreichend, was auch in anderen Studien bestätigt werden konnte [27]. Um die ausreichende Schließkraft zu überprüfen wurden in den Phantomversuchen und in der Akutstudie Druckmessungen am verschlossenen Darmsegment durchgeführt. Es wurde bis zu einem Druck von 30 mmHg überprüft, was in etwa dem mittleren intraluminalen Druck im Dickdarm des Menschen in Ruhe entspricht [5,20,82,83]. Während den propulsiven Bewegungen des Darmes treten jedoch weit höhere Drücke auf. In Messungen am gesunden Menschen bei normaler Ernährung wurden maximale Druckspitzen bis zu 170 mmHg aufgezeichnet [20]. Wie bereits erwähnt erfolgen vor einer Koloskopie beim Menschen Abführmaßnahmen, um den Darm zu säubern. Wie schnell danach der Darm wieder seine normale Tätigkeit aufnimmt ist ungewiss und hängt vermutlich auch von der Kostform ab, die dem Patienten verabreicht wird [52]. In unserer Studie bekamen die Schweine nach der Operation normales Futter verabreicht und sie begannen alle innerhalb 24 Stunden zu fressen. Über Druckmessungen am Schwein liegen uns keine Daten vor, doch wurde zumindest in der vorliegenden Studie kein Fall

beobachtet, in dem die Perforation durch den Clip nicht verschlossen blieb und so ein Heilen der Wunde verhindert wurde. Dies weist ebenfalls darauf hin, dass die Schließkraft der Clips ausreichend hoch gewählt ist.

Hinsichtlich der Nickeltitanlegierung als Material des Clips waren keine pathologischen Reaktionen zu erwarten, da Nitinol als Material für (Dauer-) Implantate bereits seit langem in der Medizin bewährt ist [91,87,56]. Eine allergische Reaktion kann man so gut wie ausschließen, die gute Biokompatibilität des Materials ist gesichert und Grund für den sehr häufigen Einsatz in der Medizin [4,51,70]. Einzige beobachtbare Reaktion war eine Überwachsung des Clips mit Epithel, was den Heilungsverlauf oder dessen Funktion jedoch nicht beeinträchtigte.

Die histologische Untersuchung der Resektate und Biopsien ergab weder makroskopisch noch mikroskopisch Hinweise auf eine schädliche Wirkung des Implantats. Eine nennenswerte zelluläre Fremdkörperreaktion mit entsprechenden Riesenzellen war in keinem Fall zu beobachten. In allen untersuchten Präparaten konnte eine normal verlaufende Wundheilung festgestellt werden, mit entsprechender Entzündungsreaktion und Narbenbildung. Somit konnte auch feingeweblich die gute Verträglichkeit des OTSC-Systems bestätigt werden.

#### **4.6 Mögliche Indikation des OTSC-Systems bei der iatrogenen Kolonperforation**

Bei iatrogenen Kolonperforationen ist in der Mehrheit der Fälle eine sofortige chirurgische Sanierung des Defekts anzustreben. Bei einer weiten Verbreitung und nachweislich den offen-chirurgischen Verfahren ebenbürtigen Ergebnissen wird die Laparoskopie bei minimaler Invasivität zunehmend angewandt. Ein Verschluss iatrogenen Kolonperforationen mit einem flexiblen Endoskop und Metallclips wurde in der medizinischen Literatur bisher nur in drei Fällen beschrieben [24,58,110]. Dabei handelte es sich um Perforationen mit einem Durchmesser von 4 bis 6 Millimetern, zweimal nach Schlingenabtragung eines Polypen und einmal bei einer rein diagnostischen Koloskopie.

Genau hier sehen wir auch die Indikation für das OTSC-Clipsystem. Die Größe der Perforation, die noch mit *einem* Clip verschlossen werden kann, ist dabei durch die Größe des Clips und des Greifinstruments limitiert. In Versuchen am Tier und am Phantom konnten bei einer Clipgröße von 14 mm Läsionen mit einem Durchmesser bis zu 15 mm erfolgreich verschlossen werden, so dass hier momentan die theoretische Grenze erreicht ist. Wie bereits oben erwähnt, wurde das System aber bisher auf einem Gastroskop eingesetzt. Würde man die Maße auf die handelsüblicher Koloskope extrapolieren, käme man auf eine Clipgröße von 17 – 20 mm. Somit wäre der Verschluss von Perforationen bis ca. 20 mm Durchmesser – nach Wullstein et al. Perforationen des Typs 1 bis Typ 2 [112] – möglich. Aber gerade die kleineren Perforationen, die vor allem bei der Schlingenpolypektomie beobachtet werden [55], stellen eine Indikation für das OTSC-System dar. Hier könnte eine schnelle und minimalinvasive Versorgung erfolgen, die eine Notoperation vermeiden würde.

Bei größeren Läsionen, wie sie hauptsächlich bei diagnostischen Koloskopien durch Überinsufflation vorkommen [15,54,72], ist eine Versorgung mit nur *einem* OTSC-Clip nicht mehr unbedenklich möglich. Dennoch ist auch in diesem Fall ein Einsatz denkbar. Der Verschluss größerer Perforationen (> 20 mm) ist mit mehreren Clips nebeneinander machbar und wurde im Phantomversuch erfolgreich erprobt. Aus diesem Grund wurde das ganze OTSC-System so konzipiert, dass ein Nachladen mit einem neuen Clip möglich und schnell durchführbar ist.

#### **4.7 Schlussfolgerung**

Die vorliegende Arbeit hat tierexperimentell gezeigt, dass das OTSC-Clipsystem ein einfach und schnell anzuwendendes endoskopisches Verfahren zum Verschluss iatrogenen Kolonperforationen darstellt und eine neue Alternative zur laparoskopischen bzw. chirurgischen Behandlung derartiger Läsionen sein könnte. Die Möglichkeit des sofortigen Verschlusses der Läsion und folglich Verhinderung weiterer abdominalen Kontamination könnte zu besseren Ergebnissen und schnellerer Heilung führen.



## **4.8 Zusammenfassung**

### **Einleitung**

Die iatrogene Kolonperforation bei der Koloskopie ist eine seltene aber die schwerwiegendste Komplikation der Koloskopie. Eine konservative Therapie kann bei kleineren Läsionen und Patienten in stabilem Zustand erfolgreich sein. Zur Minimierung von Morbidität und Mortalität wird dennoch eine chirurgische Sanierung der Perforation vorgezogen. Dies geschieht entweder in offener Bauchchirurgie oder mit laparoskopischer Technik. Der endoskopische Verschluss iatrogenen Kolonperforationen mit Endoclips wurde bisher nur in Einzelfällen beschrieben. Ein neuartiges Clipsystem (OTSC-Clipsystem) soll es dem Endoskopiker ermöglichen, derartige Läsionen mit dem Endoskop zu verschließen.

### **Material und Methoden**

Das OTSC-Clipsystem besteht aus einem Clipapplikator, der auf dem distalen Ende des Endoskops angebracht wird, und einem selbstschließenden Clip aus Nickeltitan. Das neuartige Clipsystem wurde in Phantomversuchen optimiert und an Schweinen getestet. Dabei wurde den Versuchstieren nach Erzeugen einer Perforation je ein Clip appliziert und die Tiere über einen Zeitraum von zwei bzw. zwölf Wochen beobachtet. Danach wurde das betroffene Kolonsegment entnommen und histologisch untersucht.

### **Ergebnisse**

In den Überlebensstudien konnten 13 iatrogene Perforationen des Kolons sicher und dicht mit dem Nickeltitan-Clip verschlossen werden.

Außer einem Tier, das aus nicht studienbedingten Gründen verstarb, zeigte keines der Versuchstiere während der Überlebensphasen eine pathologische Reaktion auf den Clip bzw. die Applikationsprozedur. Die histologische Untersuchung ließ keine pathologischen Auffälligkeiten finden; die Wundheilung verlief normal. In der 12-wöchigen Studie konnte nach Ablauf der Studienzeit

der Clip noch bei 2 Tieren an der ehemaligen Läsionsstelle aufgefunden werden, die anderen Tiere hatten ihr Implantat verloren.

### **Diskussion**

Das OTSC-System ist eine neue Cliptechnik, die einfach und sicher anzuwenden ist. Die vorliegende Studie bestätigte, dass sich das OTSC-Clipsystem zum endoskopischen Verschluss iatrogenen Kolonperforationen im Tierversuch eignet. Der Clip verschließt die Wunde zuverlässig ohne Beeinträchtigung der physiologischen Magen-Darm-Funktion und Wundheilung. Diese neuartige Clip-Methode könnte somit eine Alternative zur Laparotomie bzw. Laparoskopie in der Behandlung iatrogenen Kolonperforationen des Menschen, die während der Koloskopie erlitten wurden, darstellen.

## 5 Anhang

### 5.1 Abkürzungsverzeichnis

2-Branchen	2-Branchen-Greifer
druckd.	druckdicht
Faden	Fadenapplikator
k.A.	Keine Angabe(n)
KG	Körpergewicht
m	männlich
n.b.	nicht bestimmbar; nicht beobachtet
NiTi	Nickel-Titan; Nitinol
OTSC	Over the scope
Pat.	Patient(in); Patienten(innen)
Perf.	Perforation(en)
Pneu	pneumatischer Applikator
SMA	Shape memory alloy; Formgedächtnis-Legierung; Superelastische Legierung
Syn.	Synonym
t	Zeit; Überlebenszeit
w	weiblich
Ery	Erythrozyt(en)
Thromb	Thrombozyt(en)
Lymph	Lymphozyt(en)
BB	Blutbild
kl.	klein(es)

### 5.2 Begriffsdefinitionen Histologie

#### Eitrige Entzündung

Eine akute eitrige Entzündung liegt vor, wenn vor allem neutrophile Granulozyten das Entzündungsinfiltrat dominieren.



### **Chronische Entzündung**

Hier dominieren Lymphozyten und Plasmazellen, daneben sind auch Makrophagen und Histozyten möglich.

### **Granulierende Entzündung**

Zellreiches Granulationsgewebe, in der Regel im Bereich von Schleimhautdefekten.

### **Fremdkörperentzündung**

Suche nach Fremdkörperriesenzellen und Fremdkörpergranulomen.

### **Floride Schleimhautdefekte**

Fehlende Schleimhautoberfläche, junges Granulationsgewebe, z.T. oberflächliches Fibrin.

### **Regeneratschleimhaut**

Etwas irreguläre Kryptenregenerate, einzelne Mitosen, reduzierter Becherzellegehalt.

### **Gefäßobliteration**

Im Narbengewebe zunehmende Einengung der Gefäßlichtung, besonders bei alternder Narbe.

### **Hämosiderinablagerung**

Mit der Eisenreaktion untersuchte Ablagerung von Hämosiderin als Zeichen vorausgegangener Erythrozytenextravasate (nur bei Biopsiefällen).

### **Narbengewebe**

Altes Narbengewebe (faserreich, zell- und gefäßarm) abgegrenzt von jungem Narbengewebe (noch vorhandene Entzündungszellen und Fibroblasten).

## 5.3 Tabellen und Daten

### 5.3.1 Details der Versuchstiere – Pilotstudie

OTS(P)01	
Geschlecht	w
Gewicht [kg]	
- OP	66
- Re-OP	73
Zunahme-Faktor	1,11
Perforation	
- Höhe ab ano	30 cm
- Durchmesser	15 mm
- Dichtigkeit	+
- Insufflation	+
Applikator	Pneu

OTS(P)02	
Geschlecht	w
Gewicht [kg]	
- OP	47
- Re-OP	53
Zunahme-Faktor	1,13
Perforation	
- Höhe ab ano	20 cm
- Durchmesser	12 mm
- Dichtigkeit	+
- Insufflation	+
Applikator	Pneu

OTS(P)03	
Geschlecht	w
Gewicht [kg]	
- OP	53
- Re-OP	55
Zunahme-Faktor	1,004
Perforation	
- Höhe ab ano	30 cm
- Durchmesser	10 mm
- Dichtigkeit	+
- Insufflation	+
Applikator	Pneu

### 5.3.2 Details der Versuchstiere – Hauptstudie

OTS01	
Geschlecht	w
OP am:	30.10.2003
Endo am:	27.11.2003
Re-OP am:	02.02.2004
Gewicht [kg]	
- OP	48,2
- Endo	71,0
- Re-OP	130,0
Zunahme-Faktor (OP bis Re-OP)	x 2,70
Perforation	
- Höhe ab ano	28 cm
- Durchmesser	10 mm
- Dichtigkeit	+
- Insufflation	+
Applikator	Faden

<b>OTS02</b>	
Geschlecht	w
OP am:	30.10.2003
Endo am:	27.11.2003
Re-OP am:	02.02.2004
Gewicht [kg]	
- OP	47,0
- Endo	76,0
- Re-OP	120,0
Zunahme-Faktor (OP bis Re-OP)	x 2,55
Perforation	
- Höhe ab ano	33 cm
- Durchmesser	10 mm
- Dichtigkeit	+
- Insufflation	+
Applikator	Pneu

<b>OTS03</b>	
Geschlecht	w
OP am:	30.10.2003
Endo am:	27.11.2003
Re-OP am:	02.02.2004
Gewicht [kg]	
- OP	51,0
- Endo	59,0
- Re-OP	125,0
Zunahme-Faktor (OP bis Re-OP)	x 2,45
Perforation	
- Höhe ab ano	30 cm
- Durchmesser	10 mm
- Dichtigkeit	+
- Insufflation	+
Applikator	Faden

<b>OTS04</b>	
Geschlecht	w
OP am:	30.10.2003
Endo am:	27.11.2003
Re-OP am:	02.02.2004
Gewicht [kg]	
- OP	46,0
- Endo	65,5
- Re-OP	121,0
Zunahme-Faktor (OP bis Re-OP)	x 2,63
Perforation	
- Höhe ab ano	30 cm
- Durchmesser	12 mm
- Dichtigkeit	+
- Insufflation	+
Applikator	Pneu

<b>OTS05</b>	
Geschlecht	w
OP am:	30.10.2003
Endo am:	27.11.2003
Re-OP am:	02.02.2004
Gewicht [kg]	
- OP	48,0
- Endo	69,0
- Re-OP	122,0
Zunahme-Faktor (OP bis Re-OP)	x 2,54
Perforation	
- Höhe ab ano	35 cm
- Durchmesser	10 mm
- Dichtigkeit	+
- Insufflation	+
Applikator	Pneu



<b>OTS06</b>	
Geschlecht	w
OP am:	30.10.2003
Endo am:	27.11.2003
Re-OP am:	02.02.2004
Gewicht [kg]	
- OP	53,0
- Endo	72,5
- Re-OP	133,0
Zunahme-Faktor (OP bis Re-OP)	x 2,51
Perforation	
- Höhe ab ano	32 cm
- Durchmesser	10 mm
- Dichtigkeit	+
- Insufflation	+
Applikator	Pneu

<b>OTS07</b>	
Geschlecht	w
OP am:	31.10.2003
Endo am:	28.11.2003
Re-OP am:	03.02.2004
Gewicht [kg]	
- OP	52,0
- Endo	67,4
- Re-OP	118,0
Zunahme-Faktor (OP bis Re-OP)	x 2,27
Perforation	
- Höhe ab ano	35 cm
- Durchmesser	10 mm
- Dichtigkeit	+
- Insufflation	+
Applikator	Pneu

<b>OTS08</b>	
Geschlecht	w
OP am:	31.10.2003
Endo am:	28.11.2003
Re-OP am:	03.02.2004
Gewicht [kg]	
- OP	50,0
- Endo	69,0
- Re-OP	125,0
Zunahme-Faktor (OP bis Re-OP)	x 2,50
Perforation	
- Höhe ab ano	30 cm
- Durchmesser	11 mm
- Dichtigkeit	+
- Insufflation	+
Applikator	Pneu

<b>OTS09</b>	
Geschlecht	w
OP am:	31.10.2003
Endo am:	28.11.2003
Re-OP am:	03.02.2004
Gewicht [kg]	
- OP	49,0
- Endo	66,5
- Re-OP	136,0
Zunahme-Faktor (OP bis Re-OP)	x 2,78
Perforation	
- Höhe ab ano	28
- Durchmesser	11 mm
- Dichtigkeit	+
- Insufflation	+
Applikator	Pneu

<b>OTS10</b>	
Geschlecht	w
OP am:	31.10.2003
verstorben am:	01.11.2003
Gewicht [kg]	
- OP	52,0
Perforation	
- Höhe ab ano	32 cm
- Durchmesser	11 mm
- Dichtigkeit	+
- Insufflation	+
Applikator	Pneu

## 5.4 Normalwerte beim Schwein

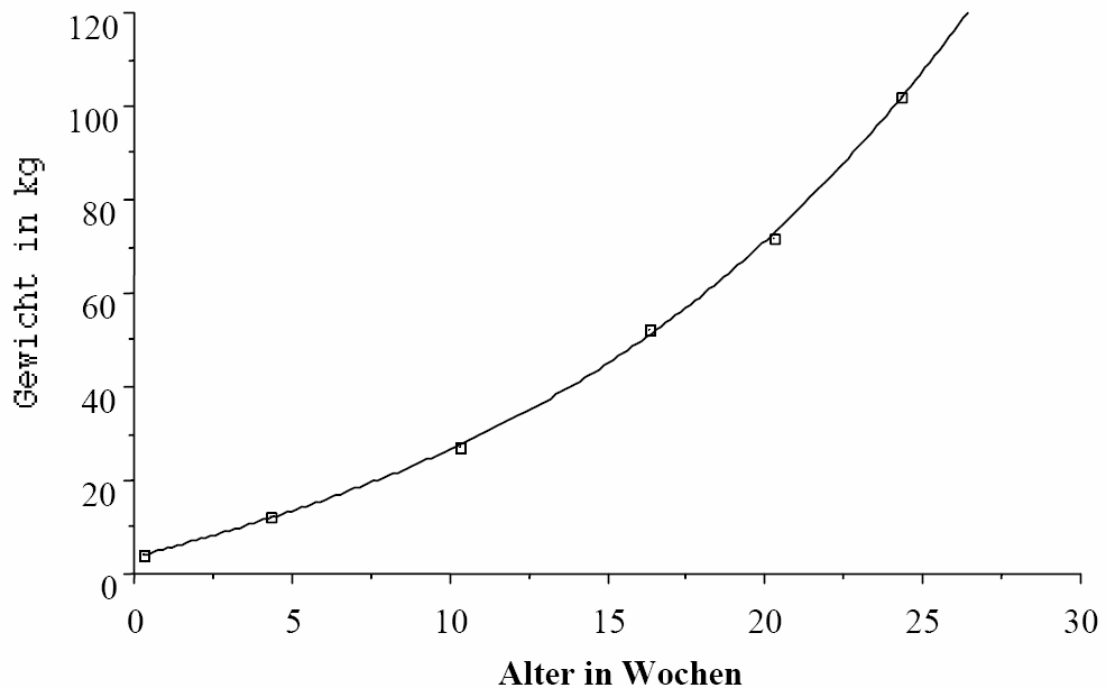


Abbildung 5.1 – Gewichtsentwicklung beim Schwein in Abhängigkeit vom Alter [78]

Tabelle 5.1 - Die Alterskategorien bei Schweinen, Alter und Gewichtsbereiche [78]

Altersklasse	Alter	Gewicht in kg
Mastschwein	14-24 Wochen	- 100
Remonte	bis Decktermin (ca. 220 Tage)	100 – 140
Trächtige Jungsau	Decken + 115 Tage	140 – 180
Mutterschweine	ab 1. Abferkeln (ca. > 1 Jahr)	160 – 250
Jungeber	ab 9 Monaten	100 – 200
Alteber	ab 2 Jahren	- 400

*Tabelle 5.2 - Mittelwerte für Rektaltemperatur beim Schwein. Die angegebenen Werte sind stark von vorausgegangener Erregung oder hohen Stalltemperaturen abhängig [78]*

Altersklasse	Temperatur °C ( $\pm 0,3$ )
Saugferkel	39,5
Absetzferkel	39,3
Mastschweine	39,0
Zuchtsauen	38,8
Eber	38,3

## 6 Literaturverzeichnis

1. Anderson ML, Pasha TM, Leighton JA (2000) Endoscopic perforation of the colon: lessons from a 10-year study. *Am J Gastroenterol* 95: 3418-3422
2. Andreasen GF, Hilleman TB (1971) An evaluation of 55 cobalt substituted Nitinol wire for use in orthodontics. *J Am Dent Assoc* 82: 1373-1375
3. Araghizadeh FY, Timmcke AE, Opelka FG, Hicks TC, Beck DE (2001) Colonoscopic perforations. *Dis Colon Rectum* 44: 713-716
4. Barras CDJ, Myers KA (2000) Nitinol – 1st use in vascular surgery and other applications. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 19: 564-569
5. Bassotti G, Gaburri M (1988) Manometric investigation of high-amplitude propagated contractile activity of the human colon. *Am J Physiol* 255: G660-G664
6. Berci G, Panish JF, Schapiro M, Corlin R (1974) Complications of colonoscopy and polypectomy. *Gastroenterology* 67: 584-585
7. Binmoeller KF, Grimm H, Soehandra N (1993) Endoscopic closure of a perforation using metallic clips after snare excision of a gastric leiomyoma. *Gastrointest Endosc* 39(2): 172-174
8. Binmoeller KF, Thonke F, Soehandra N (1993) Endoscopic hemoclip treatment for gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 25: 167-170
9. Bodmann KF, Vogel F (2001) Antimikrobielle Therapie der Sepsis: Empfehlungen einer Arbeitsgruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *Chemotherapie Journal* 10(2): 43-55
10. Böhm B, Milson JW (1994) Animal models as educational tools in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 8: 707-713
11. Boston Scientific [online]. <http://www.bostonscientific.com>
12. Buehler WJ, Wang FE (1967) A summary of recent research on the Nitinol alloys and their potential application in ocean engineering. *Ocean Eng* 1: 105-120.
13. Bürkert AG, Schurr MO, Galimanis A, Raestrup H, Buess GF (2002) Ex vivo simulator for colorectal procedures. *Min Invas Ther & Allied Technol* 11(1): 3-5
14. Burkitt DS, Donovan IA (1990) Intraluminal pressure adjacent to left colonic anastomoses. *Br J Surg* 77(11): 1288-1290
15. Burt CA (1931) Pneumatic rupture of the intestinal canal with experimental data showing the mechanism of perforation and the pressure required. *Arch Surg* 22: 875-902
16. Carpio G, Albu E, Gumbs MA, Gerst PH (1989) Management of colonic perforation after colonoscopy. *Dis Colon Rectum* 32: 624-626
17. Christie JP, Marrazzo J (1991) „Mini-Perforation“ of the colon – not all postpolypectomy perforations require laparotomy. *Dis Colon Rectum* 34: 132-135
18. Colonoscopy preparations – ASGE Guidelines (2001) [online]. <http://www.asge.org>.

19. Complications of colonoscopy – ASGE Guidelines (2003) [online]. <http://www.asge.org>.
20. Cook IJ, Furukawa Y, Panagopoulos, Collins PJ, Dent J (2000) Relationships between spatial patterns of colonic pressure and individual movements of content. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 278: G329-G341
21. Damore LJ, Rantis PC, Vernava AM, Longo WE (1996) Colonoscopic perforations: etiology, diagnosis, and management. *Dis Colon Rectum* 39(11): 1308-1314
22. Dellinger AP, Wertz MJ, Lennard ES, Oreskovich MR (1986) Efficacy of short-course antibiotic prophylaxis after penetrating intestinal injury. *Arch Surg* 121: 23-30
23. Deveraux CE, Binmoeller KF (1999) Endoclip: closing the surgical gap. *Gastrointest Endosc* 50(3): 440-442
24. Dhalla SS (2004) Endoscopic repair of a colonic perforation following polypectomy using an endoclip. *Can J Gastroenterol* 18(2): 105-106
25. Duerig TW, Pelton AR, Stoeckel D (1996) The use of superelasticity in medicine. *Metal* 9: 569-574
26. Farley DR, Bannon MP, Zietlow SP, Pemberton JH, Ilstrup DM, Larson DR (1997) Management of colonoscopic perforations. *Mayo Clin Proc* 72: 729-733
27. Frank T, Willetts GJ, Carter F, Cuschieri A (1995) Clamping the small intestine during surgery: predicted and measured sealing forces. *Proc Inst Mech Eng* 209(2): 111-115
28. Freitag M, Albert W, Petersen S, Ludwig K (2000) Die iatrogene Kolonperforation aus der Sicht des Chirurgen. Erfahrungen bei 11 Patienten. *Chirurg* 71: 568-571
29. Frühmorgen P, Demling L (1979) Complications of diagnostic and therapeutic colonoscopy in the Federal Republic of Germany – results of an inquiry. *Endoscopy* 2: 146-150
30. Frühmorgen P, Pfähler A (1990) Komplikationen bei 39397 endoskopischen Untersuchungen – eine 7jährige prospektive Dokumentation über Art und Häufigkeit. *Leber Magen Darm* 1: 20-32
31. Fuji Endoscopes [online]. <http://www.fujinon.com>
32. Galandiuk S, Ahmad P (1998) Impact of sedation and resident teaching on complications of colonoscopy. *Dig Surg* 15: 60-63
33. Garbay JR, Suc B, Rotman N, Fourtanier G, Escat J (1996) Multicentre study of surgical complications of colonoscopy: *Br J Surg* 83: 42-44
34. Gedebois TM, Wong RA, Rappaport WD, Jaffe P, Kahsai D, Hunter GC (1996) Clinical presentation and management of iatrogenic colon perforations. *Am J Surg* 172: 44-458
35. Ghazi A, Grossman M (1982) Complications of colonoscopy and polypectomy. *Surg Clin N Am* 62(5): 889-896



36. Grund KE, Bräutigam D, Zindel C, Lothert M, Farin G (1998) Interventionsfähiges Tübinger Simulationsmodell INTERPHANT für die flexible Endoskopie. *Endoskopie heute* 11(1): 134
37. Habr-Gama A, Vieira MJF, Alves PA, Sousa Jr AHS, Sototuka JK, Gama-Rodrigues J, Travassos VHCR (1986) Preparo do cólon para colonoscopia – estudo prospectivo randomizado com solução de manitol a 10% e com solução eletrolítica contendo polietilenoglicol. *Revisra GED* 5: 127
38. Hachisu T (1988) Evaluation of endoscopic hemostasis using an improved clipping apparatus. *Surg Endosc* 2: 13-17
39. Hall C, Dorricott NJ, Donovan IA, Neoptolemos JP (1991) Colon perforation during colonoscopy: surgical versus conservative management. *Br J Surg* 78: 542-544
40. Hayashi T, Yonezawa M, Kuwabara T, Kudoh J (1975) The study on staunch clip fort he treatment by endoscopy. *Gastroenterol Endosc* 17: 92-101
41. Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B (Hrsg.) *Chirurgie*. Stuttgart, New York: Thieme, 2001 (Duale Reihe). – ISBN 3-13-125281-X
42. Hildebrand P, Farke S, Bruch HP, Schwandner O (2004) Iatrogene Kolonperforation. Welchen Stellenwert hat die laparoskopische Chirurgie? *Coloproctology* 26: 194-199
43. Hochberger J, Maiss J, Magdeburg B, Cohen B, Hahn EG (2001) Training simulators and education in gastrointestinal endoscopy: current status and perspectives in 2001. *Endoscopy* 33: 541-549
44. Hodgson DE, Wu MH & Biermann RJ: *Shape memory alloys, metals handbook*. Vol 2: 897-902. Ohio: ASM International, 1990
45. Hou MC, Lin HC, Kuo BIT, Chen CH, Lee FY, Lee SD (1995) Comparison of endoscopic variceal injection sclerotherapy and ligation fort he treatment of esophageal variceal hemorrhage: a prospective randomized trial. *Hepatology* 21: 1517-1522
46. Hureau J, Avtan L, Germain M, Blanc D, Chaussade G (1992) Colonic perforation during colonoscopy – 100 cases. *Chirurgie* 118: 703
47. Inoue H, Takeshita K, Hori H (1993) Endoscopic mucosal resection with a cap-fitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions. *Gastrointest Endosc* 39: 58 - 62
48. Jentschura D, Raute M, Winter J, Henkel T, Kraus M, Manegold BC (1994) Complications in endoscopy of the lower gastrointestinal tract: therapy and prognosis: *Surg Endosc* 8: 672-676
49. Johnson CC, Baldessarre J, Levison ME (1997) Peritonitis: update on pathophysiology, clinical manifestations, and management. *CID* 24: 1035-1047
50. Kaneko T, Akamatsu T, Shimodaira K, Ueno T, Gotoh A, Mukawa K, Nakamura N, Kiyosawa K (1999) Nonsurgical treatment of duodenal perforation by endoscopic repair using a clipping device. *Gastrointest Endosc* 50(3): 410-413
51. Kauffman GB, Mayo I *The Chemical Educator*. New York: Thieme, 1996. – ISSN 1430-4171

52. Kerlin P, Zinsmeister A, Phillips S (1983) Motor responses to food of the ileum, proximal colon, and distal colon of healthy humans. *Gastroenterology* 84: 762-770
53. Kirschniak, Andreas: *Entwicklung und Erprobung eines superelastischen Clipsystems zur Behandlung des blutenden peptischen Ulkus*. Tübingen, Eberhard-Karls-Universität, Medizinische Fakultät, Diss. 2003
54. Kozarek RA, Earnest DL, Silverstein ME, Smith RG (1980) Air-pressure-induced colon injury during diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology* 78: 7-14
55. Lo AY, Beaton HL (1994) Selective management of colonoscopic perforations. *J Am Coll Surg* 179: 333-337
56. Machado LG, Savi MA (2003) Medical application of shape memory alloys. *Braz J Med Biol Res* 36(6): 683-691
57. Macrae FA, Tan KG, Williams CB (1983) Towards safer colonoscopy: a report on the complications of 5000 diagnostic and therapeutic colonoscopies. *Gut* 24: 376-383
58. Mana F, De Vogelaere K, Urban D (2001) Iatrogenic perforation of the colon during diagnostic colonoscopy: endoscopic treatment with clips. *Gastrointest Endosc* 54(2): 258-259
59. Maniatis V, Chryssikopoulos H, Roussakis A, Kalamara C, Kavadias S, Papadopoulos A, Andreou J, Stringaris K (2000) Perforation of the alimentary tract: evaluation with computed tomography. *Abdom Imaging* 25: 373-379
60. Mantovani D (2000) Shape memory alloys: properties and biomedical applications. *J Min Met Mat Soc* 52: 36-44
61. Matsuzaki K, Nageo S, Kawaguchi A, Miyazaki J, Yoshida Y, Kitagawa Y, Nakajima H, Kato S, Hokari R, Tsuzuki Y, Itoh K, Niwa H, Miura S (2003) Newly designed soft prelooped cap for endoscopic mucosal resection of gastric lesions. *Gastrointest Endosc* 57 (2): 242-6
62. Mentges B, Buess GF, Melzer A, Schäfer D, Becker HD (1991) Die laparoskopische Cholezystotomie: Neubewertung einer Operationsmethode im Licht endoskopischer Techniken. *Langenbecks Arch Chirur* 376: 302-307
63. Messmann H *Lehratlas der Koloskopie*. New York: Thieme, 2004 – ISBN 3131364416
64. MIC – Sektion für Minimal Invasive Chirurgie, Tübingen [online]. <http://mic.uni-tuebingen.de/mic/index.php?id=4>
65. Nivatvongs S (1986) Complications in colonoscopic polypectomy. An experience with 1555 polypectomies. *Dis Col Rectum* 29: 825-830
66. Novineon GmbH, Tübingen. Unpublizierte, firmeninterne Versuchsprotokolle.
67. Olympus Endoscopes [online]. <http://www.olympus.com>
68. Orsoni P, Berdah S, Verrier C, Caamano A, Sastre B, Boutboul R, Grimaud JC, Picaud R (1997) Colonic perforation due to colonoscopy: a retrospective study of 48 cases. *Endoscopy* 29: 160-164

69. Otsuka K, Wayman CM (Hrsg.) *Shape memory materials: 27-48* Cambridge University Press, Cambridge 1998
70. Pelton AR, Stöckel D, Duerig TW (2000) Medical uses of Nitinol. *Materials Science Forum* Vol. 327-328: 63-70
71. Pentax Endoscopes [online]. <http://www.pentax.com>
72. Picciano LD, Hansel BC, Luchette FA (1995) Insufflation – complications and recommendations. *Surg Endosc* 9: 834-837
73. Pichon N, Maissonette F, Cessot F, Sodji M, Sautereau D (2004) Colonic perforations after gas explosion induced by argon plasma coagulation. *Endoscopy* 36: 573
74. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, Wong RK, Nugent PA, Mysliwiec PA, Schindler WR (2003) Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *NEJM* 349: 2191-2200
75. Popesko P *Atlas der topographischen Anatomie der Haustiere*. Stuttgart: Enke 1998. – ISBN 3432298250
76. Popesko P *Atlas der topographischen Anatomie der Haustiere in 3 Bänden. Band 3: Becken und Gliedmaßen*. Stuttgart: Enke 1979 – ISBN 3432902417
77. Preparation of patients for GI endoscopy – ASGE Guidelines (2003) [online]. <http://www.asge.org>.
78. *Propädeutik Schwein*. Bern, Schweiz, Universität Bern, Klinik für Nutztiere und Pferde, Abteilung für Schweinekrankheiten (2002)
79. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 258. Auflage. Berlin: de Gruyter, 1997 – ISBN 3-11-015676-8
80. Puchner R, Allinger S, Doblhofer F, Wallner M, Knoflach P (1996) Komplikationen der diagnostischen und interventionellen Koloskopie. *Wien Klin Wochenschr* 108/5: 142-146
81. Radu A, Grosjean P, Fontollet C, Monnier P (2004) Endoscopic mucosal resection in the esophagus with a new rigid device: an animal study. *Endoscopy* 36: 298-305
82. Rao SSC, Sadeghi P, Beaty J, Kavlock R (2004) Ambulatory 24-h colonic manometry in slow-transit constipation. *Am J Gastroenterol* 99(12): 2405-2416
83. Rao SSC, Sadeghi P, Beaty J, Kavlock R, Ackerson K (2001) Ambulatory 24-h colonic manometry in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 280: G629-G639
84. Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, Röhrer HD (2001) The microbiology of postoperative peritonitis. *CID* 33: 1513-1519
85. Rogers BHG, Silvis SE, Nebel O, Sugawa C, Mandelstam P (1975) Complications of flexible fiberoptic colonoscopy and polypectomy. *Gastrointest Endosc* 22: 73-77

86. Runyon BA, McHutchinson JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA (1991) Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 100: 1737-1742
87. Ryhänen Jorma: *Biocompatibility evaluation of nickel-titanium shape memory metal alloy*. Oulu, Finland, University of Oulu, Faculty of Medicine, Diss., 1999
88. Sasaki Y, Hada R, Nakajima H, Munakata A (1996) Difficulty in estimating localized bowel contraction by colonic manometry: a simultaneous recording of intraluminal pressure and luminal calibre. *Neurogastroenterol Motil* 8(3): 247-253
89. Schurr MO, Buess GF, Raestrup H, Arezzo A, Buerkert A, Schell C, Adams R, Banik M (2001) Full thickness resection device (FTRD) for endoluminal removal of large bowel tumors: development of the instrument and related experimental studies. *Min Invas Ther & Allied Technol* 10(6): 301-309
90. Shabalovskaya SA (1995) Biological aspects of TiNi alloys surfaces. *Journal de Physique IV* 5: 1199-1204
91. Shabalovskaya SA (2002) Surface, corrosion and biocompatibility aspects of Nitinol as an implant material. *Biomed Mat Eng* 12: 69-109
92. Sieg A, Hachmoeller-Eisenbach U, Eisenbach T (2001) Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists. *Gastrointest Endosc* 53: 620-627
93. Silvis SE, Nebel O, Rogers G, Sugawa C, Mandelstam P (1976) Endoscopic complications – results of the 1974 American Society for Gastrointestinal Endoscopy survey. *JAMA* 235: 928-930
94. Smith LE (1976) Fiberoptic colonoscopy: complications of colonoscopy and polypectomy. *Dis Colon Rectum* 19: 407-412
95. Soetikno RM, Gotoda T, Nakanishi Y (2003) Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 57: 68-72
96. Song F, Glenny AM (1998) Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg* 85: 1232-1241
97. Soon JC, Shang NS, Goh PM, Rauff A (1990) Perforation of the large bowel during colonoscopy in Singapore. *Am Surg* 56: 285-288
98. Spreng D: *Postoperative treatment of peritonitis* [online] <http://www.kkh.unibe.ch>
99. Stiegman GV, Cambre T, Sun JH (1986) A new endoscopic elastic band ligating device. *Gastrointest Endosc* 32(3): 230-233
100. Stiegman GV, Goff JS, Sun JH, Davis D, Silas D (1989) Technique and early clinical results of endoscopic variceal ligation. *Surg Endosc* 3: 73-78
101. Stiegman GV, Sun JH, Hammond WS (1988) Results of experimental endoscopic esophageal varix ligation. *Am Surg* 54: 105-108
102. Stöckel D, Hornbogen E, Ritter F, Tautzenberger P (1988) Legierungen mit Formgedächtnis. Legierung. Expert Verlag

103. Viiala CH, Zimmerman M, Cullen DJE, Hoffman NE (2003) Complication rates of colonoscopy in an Australian teaching hospital environment. *Intern Med J* 33: 355-359
104. Vincent M, Smith LE (1983) Management of perforation due to colonoscopy. *Dis Colon Rectum* 26: 61-63
105. Vogel Bernd: *Ein endoskopisch einsetzbarer Mechanismus zur Behandlung blutender Magengeschwüre*. Karlsruhe, Universität Karlsruhe, Diss., 2001
106. Vogel F, Naber KG, Wacha H, Shah P, Sörgel F, Kayser FH, Maschmeyer G, Lode H (1999) Parenterale Antibiotika bei Erwachsenen. *Chemother J* : 2-49
107. Wassef W (2003) Interventional Endoscopy. *Curr Opin Gastroenterol* 19: 546-556
108. Waye JD, Lewis BS, Yessayan S (1992) Colonoscopy: a prospective report of complications. *J Clin Gastroenterol* 15(4): 347-351
109. Webster JG (Hrsg.) *Encyclopedia of medical devices and instrumentation*. Volume 2: 15-20. Wiley, New York 1987
110. Wewalka FW, Clodi PH, Haidinger D (1995) Endoscopic clipping of esophageal perforation after pneumatic dilation for achalasia. *Endoscopy* 27: 608-611
111. Wolff WI, Shinya H (1973) A new approach to colonic polyps. *Ann Surg* 178: 367
112. Wullstein C, Koeppen MO, Gross E (1999) Laparoscopic treatment of colonic perforations related to colonoscopy. *Surg Endosc* 13: 484-487
113. Yamamoto A, Ibusuki K, Koga K, Taniguchi S, Kawano M, Tanaka H (2001) Laparoscopic repair of colonic perforation associated with colonoscopy: use of passing sutures and endoscopic linear stapler. *Surg Lap Endosc Perc Tech* 11(1): 19-21
114. Yoshikane H, Hidano H, Sakakibara A, Ayakawa T, Mori S, Kawashima H, Goto H, Niwa Y (1997) Endoscopic repair by clipping of iatrogenic colonic perforation. *Gastrointest Endosc* 46(5): 464-466
115. Zippel R, Meyer L, Koch A, Marusch F, Gastinger I (2002) Laparoskopische Versorgung iatrogenen Kolonperforationen. *Zentralbl Chir* 127: 307-309

## **7 Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. Bueß für die Überlassung des Themas und für die Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten. Danke für die kritische Durchsicht des Manuskripts. Ich habe in seiner Arbeitsgruppe eine sehr gute Integration und Unterstützung erfahren dürfen. Die Zeit in der Sektion für Minimalinvasive Chirurgie war sehr wertvoll und lehrreich für mich.

Dank ebenso Herrn Prof. Dr. Schurr. Ohne seinen Einsatz und geschickte Verhandlungen wäre das Projekt wohl in der Mitte gescheitert. Dank auch für die Integration in sein Team, die Unterstützung und Heranführung an das wissenschaftliche Arbeiten.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. Kirschniak für seinen unermüdlichen Tatendrang, stets offene Ohren und Arbeitseinsätze zu jeder Tageszeit.

Herzlicher Dank ergeht an Herrn PD Dr. Laberke und die Mitarbeiter des Pathologischen Instituts in Leonberg für die Hilfe bei der Auswertung der histologischen Schnittpräparate und bei der Herstellung der Mikrophotographien

Ich danke allen, die an meiner Dissertation und den dazugehörigen Versuchen beteiligt waren, insbesondere den Mitarbeitern folgender Firmen bzw. Institute: Sektion für Minimalinvasive Chirurgie, Universität Tübingen; Novineon Healthcare Technologies GmbH, Tübingen; bcd GmbH, Berlin; Endosmart GmbH, Karlsruhe; Boston Scientific, Natick, USA; Pathologisches Institut Leonberg; Anatomisches Institut, Universität Tübingen.

## Lebenslauf

### **Persönliche Daten**

Geboren am: 30. Juni 1978 in Münsingen  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Familienstand: Ledig  
Eltern: Gisela Hartmann (geb. Rösch), Arzthelferin  
Dr. med. Ruediger Hartmann, Allgemeinarzt

### **Werdegang**

06/1997 Abitur am Gymnasium Münsingen  
08/1997 – 09/1998 Zivildienst beim Deutschen Roten Kreuz, Kreisverband  
Reutlingen  
Ausbildung zum Rettungssanitäter  
10/1998 – 10/2005 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-  
Universität Tübingen  
10/2004 – 02/2005 Tertian im Rahmen des Praktischen Jahrs im Paracelsus-  
Krankenhaus in Ruit; Abteilung für Innere Medizin  
02/2005 – 06/2005 Tertian im Rahmen des Praktischen Jahrs im Kantonsspital  
in Zug (CH); Abteilung für Chirurgie  
06/2005 – 09/2005 Tertian im Rahmen des Praktischen Jahrs im Spital  
Oberengadin in Samedan (CH); Abteilung für  
Orthopädische Chirurgie  
03.11.2005 Ärztliche Prüfung und Erlangung der Approbation als Arzt  
12/2005 – 05/2007 Assistenzarzt am Rehasentrum Seewis (CH); Kardiologie  
und Innere Medizin  
seit 08/2007 Assistenzarzt am Kantonsspital Graubünden in Chur (CH),  
Abteilung für Chirurgie