

Aus der
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-,
Gefäß- und Kinderchirurgie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. C.-T. Germer

Endoskopische Unterdrucktherapie bei Leckagen im oberen
Gastrointestinaltrakt

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät

der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Hannah Lea Diers
geb. 09.05.1988 in Itzehoe
Würzburg, 2019

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Johan Friso Lock

Koreferent: Prof. Dr. Michael Scheurlen

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 14.07.2020

Die Promovendin ist Ärztin

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1. Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt	1
1.1.1. Primäre Perforationen	1
1.1.2. Postoperative Anastomoseninsuffizienz	2
1.2. Therapieoptionen	5
1.2.1. Konservative Therapie	5
1.2.2. Chirurgische Therapie.....	6
1.2.3. Endoskopische Therapie	7
1.3. Unterdrucktherapie	8
1.3.1. Historie der Unterdrucktherapie	8
1.3.2. Indikationen zur Unterdrucktherapie	11
1.4. Fragestellung	12
2. MATERIAL UND METHODEN	13
2.1. Studiendesign	13
2.2. Patientenkollektiv	13
2.2.1. Einschlusskriterien.....	13
2.2.2. Ausschlusskriterien	13
2.2.3. Präoperative Patientencharakteristika	14
2.3. Endoskopische Unterdrucktherapie	15
2.3.1. Material	15
2.3.2. Technik der Vakuumtherapie.....	16
2.4. Literaturrecherche	18
2.5. Statistische Auswertung	18
3. ERGEBNISSE	19
3.1. Patientencharakteristika	19
3.1.1. Lokalisation und Größe der Leckagen	23
3.1.2. Komplikationen der Leckage.....	25
3.2. Effektivität der endoskopischen Unterdrucktherapie	27
3.2.1. Abheilungsrate	27
3.2.2. Infektparameter	29

3.2.3.	Zusätzliche Interventionen während der Unterdrucktherapie.....	30
3.3.	Mortalität	31
3.4.	Therapieaufwand	32
3.5.	Komplikationen der Unterdrucktherapie.....	34
3.6.	Kostaufbau während der Therapie und postinterventionell.....	35
3.7.	Postinterventionelle Residuen im Follow-Up.....	35
4.	DISKUSSION	38
4.1.	Allgemeine Diskussion	38
4.2.	Diskussion der Ergebnisse.....	38
4.2.1.	Indikationen	38
4.2.2.	Effektivität der endoskopischen Unterdrucktherapie.....	39
4.2.3.	Therapieaufwand.....	41
4.2.4.	Entzündungsparameter.....	41
4.2.5.	Risikofaktoren.....	42
4.2.6.	Neoadjuvante (Radio-)Chemotherapie	44
4.2.7.	Komplikationen bei endoskopischer Vakuumtherapie	44
4.2.8.	Mortalität.....	45
4.3.	Limitationen des Patientenkollektives und Studientyps.....	46
4.4.	Klinische Bedeutung der Studie.....	47
5.	ZUSAMMENFASSUNG	48
6.	LITERATUR- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	49
6.1.	Literaturverzeichnis.....	49
6.2.	Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis	55
7.	DANKSAGUNG.....	57
8.	LEBENS LAUF	58

1. EINLEITUNG

1.1. Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt

Zu Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt kann es durch primäre Perforationen, z.B. Boerhaave-Syndrom oder iatrogene Perforation im Rahmen einer Gastroskopie als auch postoperativ nach Operationen im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts, z.B. Anastomosen- oder Nahtinsuffizienzen kommen. Solche Leckagen führen zum Austritt von Sekreten ins umgebende Gewebe und führen rasch zu schweren, häufig lebensbedrohlichen, Entzündungen. Insbesondere Leckagen im thorakalen Bereich des Ösophagus führen zu einer raschen Entzündungsausbreitung mit konsekutiver Mediastinitis und/oder Pleuraempyem. Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist eine schnellstmögliche lokale Fokuskontrolle der Entzündung.[1]

1.1.1. Primäre Perforationen

Eine Hohlorganperforation charakterisiert sich durch eine transmurale Disruption mit Umgebungskontamination [21] verbunden mit einer hohen Mortalität (von 10% bis zu 40%) und Morbidität, insbesondere wenn diese erst nach dem Auftreten systemischer Infektionszeichen diagnostiziert wird. [22] Häufigste Ursache sind mittlerweile endoskopische Intervention. [23-25] Diese Zunahme manifestiert sich auf Grund der steigenden Zahl von Vorsorgeendoskopien und der neueren interventionellen endoskopischen Verfahren, wie zum Beispiel die Mukosaresektion bei Neoplasien, Myotomien bei Achalasie oder Ballondilatation bei Stenosen. Die spontane Perforation, bekannt als Boerhaave Syndrom, ist nur noch in circa 15% der Fälle die Ursache der Perforation.[26] Hierbei entsteht die Ruptur des Ösophagus durch einen plötzlichen erhöhten intraabdominellen Druck, meist bedingt durch Erbrechen.[27] Seltener sind Fremdkörper, Traumata oder Tumore Gründe für eine Perforation.[28]

Klinisches Symptom von Perforationen sind akut auftretende Schmerzen. Da jedoch insbesondere der Thorax betroffen ist, ist die Unterscheidung von anderen Differentialdiagnosen wie Myokardinfarkt, Spontanpneumothorax, Pankreatitis oder einem Aortenaneurysma, im Einzelfall schwierig.[29] Zusätzlich können Rücken- oder Bauchschmerzen auftreten. Daneben treten im Verlauf häufig Fieber, Tachykardie, Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen und ein Hautempysem auf.[29] Die Mackler-Trias, das gemeinsame Auftreten von retrosternalem Schmerz, explosionsartigem Erbrechen und Hautempysem, sind dagegen selten, deuten dann

jedoch eindeutig auf eine Boerhaave-Perforation hin. Hämatemesis oder andere Symptome einer gastrointestinalen Blutung sind eher untypisch für eine Perforation.[30]

Im Verlauf entwickelt sich häufig innerhalb weniger Stunden eine Mediastinitis, Pleuritis und Sepsis, welche mit einer erhöhten Mortalität verbunden sind. [31] Häufig entwickelt sich ein Pleuraerguss oder Pleuraempyem, welche die Anlage einer Thoraxdrainage notwendig machen.[32] Somit ist der Zeitpunkt der Diagnosestellung von entscheidender prognostischer Bedeutung. Hasimoto et al [29] haben in einer systematischen Übersichtsarbeit 14 Studien mit 469 Patienten hinsichtlich der Mortalität untersucht. Während die Mortalität bei Patienten, die innerhalb von 24 Stunden diagnostiziert wurden, bei 12% liegt, steigt die Mortalität nach 24 Stunden bereits auf 35%. Die Diagnose wird bestenfalls bei einer iatrogenen Ursache bereits während der Endoskopie gestellt, jedoch sollte eine erneute endoskopische Intervention zur reinen Diagnostik nicht durchgeführt werden.[22] Eine klinische Statuserhebung und Labordiagnostik (C-reaktives Protein und Leukozyten) sind bei Verdacht in Verbindung mit einer Röntgendiagnostik oder einer Computertomographie durchzuführen. [31, 32]

1.1.2. Postoperative Anastomoseninsuffizienz

Die Anastomoseninsuffizienz, eine postoperativ auftretende Heilungsstörung im Bereich der chirurgischen Naht mit Ausbildung einer Perforation nach einigen Tagen, ist eine gefürchtete Komplikation nach Operationen im oberen Gastrointestinaltrakt.[2, 3] Bei einer Mortalität von bis zu 30% [3-6] stellt die Anastomoseninsuffizienz die häufigste Ursache der postoperativen Mortalität nach einer Ösophagektomie dar.[7] Mit 32% treten zervikale Insuffizienzen signifikant häufiger auf als thorakale (15%). [8, 9] Möglicherweise sind Gründe in der Länge des Interponats, der erhöhten Wandspannung der Anastomose und in der schlechteren Mikrozirkulation, sowie vermehrter Kompression im zervikalen Bereich des Ösophagus zu finden. [7]

Eine einheitliche Definition einer Anastomoseninsuffizienz ist zur Zeit nicht vorhanden [4], jedoch haben Lerut et al [10] eine Klassifikation nach dem klinischen Erscheinungsbild und Schweregrad vorgeschlagen.

Tabelle 1: *Klinische Definition von Anastomoseninsuffizienzen des Ösophagus nach Lerut et al [10] (aus dem Englischen übersetzt)*

Insuffizienz	Definition	Behandlung
Radiologisch	Keine klinischen Zeichen	Keine Veränderung
Leichte Klinik	Lokale Inflammation, radiologisch bestätigt (Fieber↑, Leukozyten↑, C-reaktives Protein↑)	Wunddrainage Nahrungskarenz Antibiotika
Schwere Klinik	Schwere Insuffizienz (endoskopisch bestätigt) mit Sepsis	Computertomographisch gesteuerte Drainage
Conduit- Nekrose	Endoskopisch bestätigt	Revision

Eine andere Definition nach Siewert et al (2004) [2] bezieht sich auf die klinischen Zeichen und Drainierbarkeit einer Insuffizienz und die therapeutische Konsequenz, vorwiegend jedoch bezogen auf kolorektale Insuffizienzen.

Tabelle 2: *Klinische Klassifikation der Anastomoseninsuffizienzen und deren therapeutische Konsequenzen nach Siewert et al [2]*

Einteilung	Befund	Konsequenzen
Grad I	Gut drainiert, ohne Sepsis	Konservative Therapie
Grad II	Ausreichend drainiert, aber mit Sepsis	Ausschalten aus der Intestinalpassage
Grad III	Unzureichend/nicht drainiert mit Sepsis	Revision zur Fokussanierung

Das klinische Erscheinungsbild und die Symptomatik einer Anastomoseninsuffizienz ist stark variierend und abhängig von verschiedenen Prädiktoren, wie beispielsweise die Kontamination der umgebenden Strukturen und der Gewebsabdeckung der Insuffizienz.

Postoperative Symptome wie Zunahme der Schmerzen, Dyspnoe, Vigilanzminderung oder Fieber, sowie Anstieg von CRP sollten an eine Anastomoseninsuffizienz denken lassen und im Zweifel zu einer entsprechenden Diagnostik führen. [11]

Bedingt durch eine Anastomoseninsuffizienz des oberen Gastrointestinaltrakts beschreibt Siewert et al [2] Komplikationen wie Abszedierung, Peritonitis, Mediastinitis, Pleuraempyem, Blutungen, Fistel und Sepsis, sowie langfristig die Gefahr einer Stenose. Eine frühzeitige Diagnostik – durch eine insbesondere intensive postoperative Überwachung ermöglicht [12] – ist entscheidend für den weiteren klinischen Verlauf. [13, 14] Jedoch kann sich die Diagnose einer zervikalen Insuffizienz als deutlich schwieriger herausstellen als eine thorakale und die zervikale sich klinisch zunächst inapparent darstellen.

Ebenso gibt es keinen international einheitlichen Standard für das diagnostische Vorgehen bei dem Verdacht einer Leckage. [4] Klinischer Status, Amylase in der Drainageflüssigkeit und weitere Laborwerte, insbesondere Procalcitonin und C-reaktives Protein [15], können einen nicht invasiven, frühzeitigen Hinweis geben. [7] In jedem Fall sollte bei einem Verdacht zügig eine weiterführende apparative Diagnostik mittels Endoskopie und Computertomographie (mit Kontrastmittel) durchgeführt werden. Beim Röntgen mit Kontrastmittel (Ösophagusbreischluck mit wasserlöslichem Kontrastmittel) werden ca. 50% der Insuffizienzen nicht detektiert, so dass dieses Verfahren nicht mehr empfohlen wird. [11] Das endoskopische Vorgehen hingegen ist relativ sensitiv [16] und auch für intensivpflichtige intubierte Patienten eine Woche postoperativ ohne erhöhtes Risikos durchführbar [7, 17], wird aber nicht zur Routinediagnostik in der postoperativen Phase empfohlen. [3] Um eine Nekrose des Interponats auszuschließen, bietet sich bei der Endoskopie die Entnahme einer Biopsie an, die die Vitalität des Gewebes und Vaskularisation aufzeigen kann, oder aber auch eine direkte endoskopische Beurteilung der Vitalität durch den Endoskopiker.[11] Die computertomographische Diagnostik zeichnet sich durch die schnelle, nicht-invasive und ungefährliche Durchführung bei kritisch kranken Patienten aus und zeigt eine Sensitivität von bis zu 80% bei der Detektion von Fisteln, Wandunterbrechungen und mediastinaler Flüssigkeit und Luft. [18] Abgesehen davon, dass die allzeit und instantane Verfügbarkeit abhängig von der Institution ist, korreliert die Sensitivität stark mit der Erfahrung und Fachkenntnis des Radiologen in Bewertung und Interpretation, insbesondere bei einem postoperativen Computertomographie-Scan.[18, 19]. Ebenso wie die endoskopische Diagnostik sollte auch die Computertomographie nur bei Verdacht, bedingt durch klinische Zeichen und Laborparameter, durchgeführt werden. Die Endoskopie hat den Vorteil, dass es die Vitalität des Conduits mit beurteilen kann, wohingegen die Computertomographie die

Umgebung der vermuteten Leckage aufzeigen kann. [7] Einige Zentren in Deutschland führen nach einer Ösophagektomie routinemäßig eine Kontrolle der Anastomose mittels eines oralen wasserlöslichen Kontrastmittels oder mithilfe einer Endoskopie durch. Bis jetzt hat sich diesbezüglich noch kein Goldstandard durchgesetzt und die Meinung bezüglich einer postoperativen Routinekontrolle bleibt zunächst divergent. [20]

Letztlich bleibt die Anastomoseninsuffizienz ein Risiko, das trotz hoher technischer und chirurgischer Sorgfalt nicht zu 100% verhindert werden kann. Die einzigen beeinflussbaren Faktoren, um die Inzidenz einer Insuffizienz zu senken, sind gemäß Siewert et al [2] die Sicherstellung einer guten Durchblutung und die spannungsfreie Adaption der Anastomose. Die Diagnostik derselben verbleibt weiterhin uneinheitlich. [7]

Daher sind die frühzeitige Diagnostik und effektive Therapie von entscheidender Bedeutung.

1.2. Therapieoptionen

Das Management und die Therapieoptionen von Insuffizienzen und Perforationen im oberen Gastrointestinaltrakt können gemäß Grimminger et al in drei Therapiepfelder eingeteilt werden. Diese bestehen aus konservativen Maßnahmen, endoskopischen Interventionen mit Stent, mit Vakuumtherapie oder mit Over-the-scope Clips oder als ultima ratio die chirurgische Revision. [7] Sie reichen von Begrenzung der Nahrung auf klare Flüssigkeiten bis hin zur Diskontinuitätsresektion des Ösophagus mit Ausleitung einer Speichelfistel am Hals.

1.2.1. Konservative Therapie

Unabhängig von der Ursache einer Leckage im oberen Gastrointestinaltrakt (Perforation oder Insuffizienz), ist eine alleinige konservative Therapie nur bei klinisch stabilen, nicht septischen Patienten, zu erwägen. [2, 10, 11, 31]

Bei der Anastomoseninsuffizienz sind konservative Therapieversuche möglich, solange keine Nekrose des Interponats vorliegt und die Insuffizienz eine kleine Defektgröße aufweist. [7] Bei zervikalen Leckagen kann die Wundspreizung und die Einlage einer suffizienten Drainage bereits zu Ausheilung führen. [10-12] Eine thorakale Insuffizienz ist dagegen weitaus schwieriger zu behandeln als eine zervikale, da ein direkter Zugang in der Regel unmöglich ist. Dennoch wurde von einer erfolgreichen konservativen Therapie bei gedeckten Perforationen in diesem Bereich berichtet.[11]

Die rasche Einlage einer Drainage hat zum einen das Ziel, Verhalte zu drainieren, und zum anderen, weitere Kontaminationen zu unterbinden und damit folgenschwere Komplikationen zu verhindern. Eine nicht suffiziente Drainage bei einer Anastomoseninsuffizienz zeigt laut Siewert et al eine Mortalität von circa 80%. [2]

Bei der Perforation herrscht in der Literatur Einigkeit, dass eine zervikale Perforation eher konservativ behandelt werden kann, eine thorakale jedoch stets einer operativen Intervention bedarf auf Grund der schwereren Komplikationen thorakaler Perforationen. [21, 22, 26, 29, 32-34] Schlussendlich kann nur circa ein Viertel aller Perforationen konservativ behandelt werden. [22] Eine Vielzahl von Algorithmen zur Behandlung von Perforationen finden sich in der Literatur, so haben zum Beispiel Nirula et al [22] zunächst eine Unterscheidung zwischen maligner Grunderkrankung und Ösophagusmotilität und erst im zweiten Schritt die klinische Situation als Differenzierungsoption vorgeschlagen. Eine Pittsburgher Arbeitsgruppe entwickelte einen Score, um die klinische Situation bei einer Perforation einschätzen zu können und damit eine Therapieentscheidung hinsichtlich non-operativ oder operativ zu erleichtern. Dabei nutzen sie zur Entscheidung 12 Variablen (Alter, Tachykardie, Leukozytenwert, Fieber, respiratorische Insuffizienz, Diagnosezeitraum, Tumor, Hypotension, Pleuraerguss, unbedeckte Leckage im CT). [35] Ein Konsens bezüglich der Therapieempfehlung von Perforationen existiert in der Literatur nicht, da die Perforation ein seltenes Krankheitsbild darstellt und so auch derzeit keine randomisierten Studien mit Evidenzgrad 1 bezüglich Therapieentscheidung geplant sind. [27, 35] Die Einlage einer (computertomographisch gesteuerten) Drainage zur Ableitung von mediastinaler oder pleuraler Kontamination einer Insuffizienz oder Perforation steht in den meisten Behandlungsschemata im Vordergrund. Es sollte auch eine antibiotische Breitbandtherapie inklusive Protonenpumpenhemmer, eine intensivmedizinische Überwachung, eine vorläufige Nahrungskarenz mit gegebenenfalls parenteraler Ernährung, eine nasogastrale/duodenale Sonde und eine adäquate Schmerztherapie zügig eingeleitet werden. [10, 11, 22, 26, 27, 29, 32, 33, 36] Des Weiteren gilt es, die Insuffizienz- und Perforationssituation bei Zeichen einer Sepsis oder anderer Komplikationen erneut zu bewerten, die Behandlungsstrategie zu überdenken und möglicherweise zu ändern. [11]

1.2.2. Chirurgische Therapie

Offene oder laparoskopische chirurgische Maßnahmen sind in der Regel bei größeren Insuffizienzen und Perforationen empfohlen, so auch bei Nekrosen und anderen schweren

Komplikationen, die ein Debridement und/oder Ausräumung erforderlich machen. Jede erneute Revision erhöht jedoch die Krankenhausaufenthaltsdauer und die Behandlungskosten und birgt ein erneutes Operationsrisiko. [37] Bei einer partiellen Nekrose des Interponats kann eine Resektion mit anschließender direkter Anastomose versucht werden, wohingegen bei einer ausgeprägten Ischämie eine Diskontinuitätsresektion mit einer Ösophagusschleimfistel durchgeführt werden sollte. [11, 38] Ohne eine Ischämie des Gewebes kann eine Übernähung der Dehiszenz ausreichend sein oder gegebenenfalls eine Überdeckung der Insuffizienz mit Muskellappen erfolgen. [39] Da Insuffizienzen häufig Ausdruck mangelnder Perfusion und schlechter Heilungstendenz sind, besteht nach einer Übernähung ein hohes Risiko einer erneuten Insuffizienz. Bei einer größeren Perforation mit entzündlichen Gewebsveränderungen kann auch eine primäre Ösophagusresektion notwendig werden. Diese Maßnahme birgt in der Regel eine höhere Letalität und Komplikationsrate. [32]

1.2.3. Endoskopische Therapie

In den vergangenen Jahrzehnten wurde eine Vielzahl von endoskopischen Interventionsmöglichkeiten bei Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt entwickelt. Selbst-expandierende Stents werden sowohl bei Perforationen als auch Insuffizienzen eingesetzt, wie auch die endoskopische Unterdrucktherapie. Wohingegen Over-the-scope-Clips häufig nur bei frischen iatrogenen Perforationen Anwendung finden und der Fibrinkleber meist zusätzlich und/oder nur bei kleineren Leckagen eingesetzt wird. Nach Werner et al [12] eignen sich Over-the-scope-Clips bedingt durch Gewebequalität und die Größe der Leckagen weniger für die Behandlung von Anastomoseninsuffizienzen. [7] Der Gebrauch von selbst-expandierenden Stents, in der Regel für 4-8 Wochen, hat sich als eine effektive Therapie bei der Anastomoseninsuffizienz bewährt und ist immer noch die weitverbreitetste endoskopische Anwendung. [40] Dabei wird die Stentung nicht an jeder Insuffizienzhöhe des oberen Gastrointestinaltrakts von Patienten toleriert, da ein Fremdkörpergefühl, insbesondere im zervikalen Bereich, ausgelöst werden kann. [12, 41, 42] Die Stents werden endoskopisch eingelegt, expandieren selbst und die Leckage wird bei einer exakten Lokalisation überbrückt. Damit wird eine sofortige Abdichtung bewirkt, die eine orale Nahrungsaufnahme ermöglicht. In der Regel wird zeitgleich eine perkutane Drainage in die Abszeshöhle implementiert. [40] In den beschriebenen Komplikationen einer Stent-Implantation finden sich als häufige Komplikation die Migration in bis zu 23% der Fälle, sowie die Ausbildung von Nekrose und Fistelbildung. [12, 43, 44] Die jüngste interventionelle endoskopische Therapiemethode - die

Unterdruck- oder Vakuumtherapie - wurde vor 10 Jahren in der Therapie von Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt erstmals beschrieben. Die ersten retrospektiven Studien (kleinere Fallserien und Kasuistiken) in der Literatur berichteten sehr vielversprechende Therapieerfolge und zeigen tendenziös eine mindestens gleichwertige Therapieoption im Vergleich zu den selbst-expandierenden Stents. [45] Ein Schwamm wird endoskopisch endoluminal oder intrakavitär in die Insuffizienzhöhle eingebracht und in der Regel 2-3 Tage bei Unterdruck belassen und je nach Wundgrund erneut eingelegt, bis sich Granulationsgewebe gebildet hat. [12]

1.3. Unterdrucktherapie

Die endoskopische Unterdrucktherapie, auch endoskopische Vakuumtherapie, vakuumassistierter Verschluss oder topische negative Druckbehandlung (Negative Pressure Wound Therapy) genannt – findet heutzutage in vielen Bereichen der Chirurgie mit verschiedenen Indikationen Verwendung. Die Entwicklung des Gebrauchs von Unterdruck in der Medizin, insbesondere im Bereich Wundmanagement, fand bereits vor Jahrhunderten erste Anwendung und setzt sich bis heute fort. [46]

1.3.1. Historie der Unterdrucktherapie

Unterdruck, auch negativer Überdruck genannt, wird definiert als ein Zustand, in der die Druckverhältnisse in einem abgeschlossenen Raum unterhalb des atmosphärischen Drucks liegen. Der Unterdruck entsteht, indem Luftmoleküle mit einem Sog durch eine Vakuumpumpe von Gewebe oder einer Wunde abgezogen werden. Es gibt keinen festgelegten Grenzwert zwischen Über- und Unterdruck, positiv und negativ. Unterdruck (negative Druckdifferenz) definiert sich somit als relativer negativer Druckwert zwischen einem Volumen und dem Umgebungsluftdruck. [47] Die ersten Erfahrungen in der Medizin mit Unterdruck wurden bereits vor Jahrhunderten in der chinesischen Medizin als eine ergänzende Methode zur Akkupunktur beschrieben, auf Grund der Erfahrung, dass Unterdruck eine Hyperämie bewirkt. 1841 wurde die Schröpfmethode durch Junod bekannt. Es wurden Schröpfköpfe erhitzt und auf die Haut des Patienten aufgelegt, bedingt durch die Abkühlung wurde ein negativer Druck erzeugt. Diese Technik sollte die Durchblutung des Patienten anregen. Seit der Zeit der Schröpfköpfe war der Einsatz von Unterdruck im Bereich der Medizin allgegenwärtig. [47] Pioniere in der neuzeitlichen Verwendung von Unterdruck im Bereich des Wundmanagements, waren im Jahre 1997 Argenta und Morykwas. [48, 49] Deren Arbeiten und die klinischen Studien im Jahre 1995

von Fleischmann et al [50] führten zu einem Paradigmenwechsel in der Behandlung von chronischen und akuten Wunden. Fleischmann et al untersuchten bei 15 Patienten mit offenen Frakturen erstmals in einem geschlossenen Vakuumsystem mit Schaumverbänden die Wundheilung. [50] Argenta und Morykwas waren die ersten, die systematisch die Gründe der Besserung der Wundheilung durch ein Vakuumsystem erforschten und die Grundlage für die Entwicklung des kommerziellen vertriebenen Systems namens vakuumassistierter Verschluss (V.A.C.®-System) durch „KCI® Medizinprodukte“ erarbeiteten. Sie erforschten die Vakuumtherapie mit einem Polyurethanschwamm und Adhaesivfolie unter Unterdruckbedingung eines kontinuierlichen Drucks von 125mmHg. KCI® erwarb die Patente für das Komplettsystem dieser Art der Vakuumtherapie. Nach Jahren der Forschung und verschiedenen involvierten naturwissenschaftlichen Experten, ist man der Auffassung, dass die Gründe für die Wundheilung bei einer Steigerung der lokalen Hautdurchblutung, Induktion von Granulozytengewebe, Verminderung der intestinalen Flüssigkeitsbildung (Verminderung von Ödembildung/ Exsudat), Entfernung von Flüssigkeit, Verringerung der bakteriellen Kolonisation und Annäherung der Wundränder liegen. [46] Seit den 90ern wird das Vakuumsystem standardmäßig für offene chronische und akuten Wunden erfolgreich genutzt. Um den Jahrhundertwechsel wird erstmals in der Literatur durch Weidenhagen et al der endoskopische und intrakorporale Gebrauch der Vakuumschwammtherapie in der Behandlung von Fisteln und Insuffizienzen im unteren Gastrointestinaltrakt zum Beispiel nach einer tiefen anterioren Rektumresektion beschrieben und seit 2001 in Gebrauch genommen. [51] Die Drainage-Eigenschaft des Vakuumsystems wurde genutzt, um septische Abdominalhöhlen zu managen. Weidenhagen et al haben die Technik stetig weiterentwickelt und den Grundstein in der endoskopischen Verwendung des Unterdrucksystems gelegt. Seit 2006 wird der der Endo-Sponge® als Komplettsystem von der Firma B. Braun Melsungen© auf der Grundlage von Weidenhagen et al vermarktet. Die Einlage des Polyurethanschwammes dieses Systems erfolgt endoskopisch und die Drainage wird transanal ausgeleitet. Die Einlage einer Folie entfällt bei dieser Technik im Gegensatz zu der Behandlung bei offenen Wunden, da die Insuffizienzhöhle durch den Sog kollabiert und dadurch eine Abdichtung erzielt wird. [52]



Abbildung 1:

*Endo-Sponge® Komplettsystem
(mit der freundlichen
Genehmigung der Firma B. Braun
Melsungen AG©)*



Abbildung 2:

*Polyurethanschwamm des Endo-
Sponge® (mit der freundlichen
Genehmigung der Firma B. Braun
Melsungen AG©)*

2008 wurde der Einsatz des Vakuumsystems über den unteren Gastrointestinaltrakt hinaus von Wedemeyer et al ausgeweitet und erstmals bei Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt angewendet. [53] Weitere kleinere Fallserien und Kasuistiken folgten durch verschiedene Autoren. [45] Es findet sich seit 2014 ein Komplettsystem (Eso-Sponge®) von der Firma B.Braun Melsungen© als Medizinprodukt auf dem Markt.

1.3.2. Indikationen zur Unterdrucktherapie

Eine Vielzahl verschiedener Indikationen für eine Vakuumtherapie in den chirurgischen Fachdisziplinen haben sich in den letzten Jahrzehnten entwickelt. Im Ursprung wurden nur offene akute und chronische Wunden behandelt. [46]:

- Traumatische Wunden (Verbrennungen 1. und 2. Grades, Extremitätentraumata)
- Sternale/abdominale Dehiszenz, einschließlich Fistelmanagement (enterokutan, lymphokutan)
- Lappenplastik, Gewebetransplantate
- Druckulzera, Dekubitus
- Beinulzera (venös, diabetisch)
- Infizierte Wunden
- In Einzelfällen nach pulmonaler Resektion oder Lungenabszessen

Die Verwendung der Vakuumtherapie bei offenen Wunden haben ihre Kontraindikation bei freiliegenden Strukturen wie Sehnen, Bändern, Gefäßen oder Nerven. Auch darf die Methode nicht bei nekrotischen Geweben eingesetzt werden, nach Debridement ist die Verwendung jedoch möglich. Bei einem malignen Geschehen sollte diese keine Anwendung finden, insbesondere beim Verdacht einer Proliferation der Tumorzellen durch die Therapie. [46] [54]

Die endoskopische Unterdrucktherapie wird zurzeit angewendet bei [51, 55]:

- Leckagen/Fistelungen im unteren Gastrointestinaltrakt (Rektum, Kolon)
- Leckagen (Insuffizienz und Perforation) im oberen Gastrointestinaltrakt

Die Effektivität der endoskopischen Unterdrucktherapie bei Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakts wird in dieser Promotionsarbeit untersucht.

1.4. Fragestellung

Ziel dieser Studie ist die systematische, retrospektive Untersuchung von Patienten, welche im Universitätsklinikum Würzburg seit 2012 mittels endoskopischer Unterdrucktherapie behandelt wurden.

Primärer Studienendpunkt ist die Abheilungsrate bei Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt, insbesondere hinsichtlich der

- Komplikationen (insbesondere Therapiewechsel, operative Revision)
- Und der Mortalität

Dabei werden folgende Punkte untersucht:

- Die Patientencharakteristika bezüglich Lokalisation und Größe der Leckage
- Die Effektivität der Therapie insbesondere hinsichtlich der Abheilungsrate
- Der Therapieaufwand hinsichtlich der Behandlungsdauer der Unterdrucktherapie und der stationären Gesamtliegezeit
- Der postinterventionelle Kostenaufbau
- Die postinterventionellen Residuen
- Der Vergleich mit Dokumentationen aus der vorhandenen Literatur und den Ergebnissen anderer Optionen für die Behandlung von Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Studiendesign

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Universitätsklinikum Würzburg wurde eine retrospektive monozentrische Kohortenanalyse durchgeführt.

2.2. Patientenkollektiv

Es wurden zunächst alle Fälle, in denen eine endoskopische Unterdrucktherapie durchgeführt wurde, gesammelt. Diese wurden auf den Ort des Eingriffes hin näher differenziert. Alle Fälle, bei denen die endoskopische Vakuumtherapie im unteren Gastrointestinaltrakt durchgeführt wurden, wurden nicht mit in die Erhebung eingeschlossen. Außerdem wurden alle Fälle zusammengefügt, die sich auf den gleichen Patienten bezogen.

Die Datenerhebung erfolgte über die elektronische Patientendatenbank des Universitätsklinikums Würzburg (SAP-System®). Krankenakten, Endoskopiebefunde, Operationsbefunde sowie Arztbriefe und Follow-ups nahmen Einzug in die Erhebung.

An dem Universitätsklinikum Würzburg wurde erstmals im November 2012 eine Therapie mit einem endoskopischen Vakuumsystem bei einer Anastomoseninsuffizienz des Ösophagus durchgeführt. Bis zum Juli 2017 wurden insgesamt 45 Patienten mit der Methode therapiert und in diese Studie aufgenommen. Im August 2017 wurde die Fallsammlung für diese Arbeit beendet. Um den Verlauf nach Entlassung und Therapie-Ende zu untersuchen wurde anhand von Routineuntersuchungen poststationär und Verlaufs-Endoskopiebefunde ein Follow-Up zusammengetragen.

2.2.1. Einschlusskriterien

Alle erwachsenen Patienten, die am Universitätsklinikum Würzburg eine Indikation eine endoskopische Vakuumtherapie im oberen Gastrointestinaltrakt erhalten haben, wurden in die retrospektive Studie eingeschlossen. Die Indikation wurde mithilfe einer apparativen Diagnostik (Kontrastmittelaustritt) oder endoskopisch gestellt.

2.2.2. Ausschlusskriterien

In der Studie wurde während der Auswertung kein Patient ausgeschlossen. In der Datenerhebung ergab sich jedoch bei zwei Patienten eine unvollständige Dokumentation, so dass hier ein Ausschluss erfolgte.

2.2.3. Präoperative Patientencharakteristika

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt folgende Variablen für die Studiendatenbank definiert.

Tabelle 3: Studienvariablen

Epidemiologische Parameter	Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe
Präoperative Charakteristika	American Society of Anesthesiologists (ASA)-Klassifikation, Neoadjuvante Therapie
Operative Charakteristika	Operationsindikation, Zeitpunkt, Rekonstruktion
Leckagen Eigenschaften	Ursache, Lokalisation, Zeitpunkt der Diagnose, Defektgröße
Endoskopische Vakuumtherapie	Dauer, Schwammwechsel, Anzahl der Schwämme, Outcome
Komplikationen	lokale Komplikation (Stenosen, Blutungen, Fisteln), systemische Komplikation (Sepsis, Nierenversagen, Lungenversagen, Peritonitis), Intensivstationsaufenthalt, Beatmung
Therapie der Komplikation	Reoperation, Drainage, Therapiewechsel (Stent, Clips), Ballondilatation
Labor	Leukozyten und C-reaktives Protein im Verlauf

Die ASA-(American Society of Anesthesiologists) Klassifikation wurde 1941 von Saklet et al erstmals publiziert und wird in dieser Studie genutzt, um eine Einschätzung über systemische Erkrankungen und perioperative Mortalität der Patienten zu erlangen und diese in Risikoklassen von 1-5 (gesund bis moribunder Patient) zu unterteilen. [56]

Die Operationsindikationen mit den unterschiedlichen Grunderkrankungen der Patienten wurden zum Zweck der Übersichtlichkeit in Kategorien eingeteilt. In der Kategorie „andere Erkrankungen“ sind 8 Patienten mit den folgenden Erkrankungen eingestuft: 1. Familiäre adenomatöse Polyposis, 2. Aortenprothesenpenetration nach Aortenaneurysma, 3.

Duodenaladenom, 4. Liposarkom, 5. Pankreaskopfkarzinom, 6. Abdominaltrauma (Sturz aus großer Höhe), 7. Mediastinalzyste und 8. eine Fundusnekrose nach Fundusteilresektion.

2.3. Endoskopische Unterdrucktherapie

Die Technik der Anwendung und das Material der endoskopischen Vakuumtherapie im oberen Gastrointestinaltrakt hat sich im Verlaufe dieser Studie geändert. Während zum Beginn der Datenerfassung, sprich 2012, noch kein kommerziell vertriebenes Komplettsystem auf dem Markt existierte, wurde mit der Markteinführung von Eso-Sponge® im Jahre 2014 ein einheitliches System implementiert und genutzt. Die Technik wurde an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II Schwerpunkt Gastroenterologie etabliert und hauptsächlich durchgeführt.

2.3.1. Material

Vor 2014 wurde durch die Chirurgen und Gastroenterologen an dem Universitätsklinikum Würzburg in der Regel das von der Firma B. Braun Melsungen© vertriebene Komplettsystem für die endoskopische Therapie der Anastomoseninsuffizienz des unteren Gastrointestinaltrakts genutzt (Endo-Sponge®) und für die Zwecke der Behandlung des oberen Gastrointestinaltrakts individuell angepasst (siehe 1.3.1. Historie der Vakuumtherapie). Bei Bedarf und Indikation wurden auch andere offenporige Polyurethanschwämme der Firmen Kinetic Concepts© und Lohmann und Rauscher© verwendet. Seit 2014 wird der Eso-Sponge® (Abbildung 3 und 4) einheitlich und durchgehend genutzt. Der Schwamm besteht, ebenso wie bei der äußerlichen und distal intestinalen Vakuumtherapie, aus einem offenporigen Polyurethan-Schwamm. Dieser wird mit einem Drainageschlauch fest verbunden und transnasal ausgeleitet. Die Poren haben in der Regel eine Größe zwischen 400-600µm. Je nach Ausdehnung, Weite und Tiefe der Insuffizienzhöhle wird der Durchmesser des Schwammes manuell angepasst und an ein elektronisch gesteuertes Pumpsystem mit einem Druck von 125mmHg angeschlossen. Es wurden in der chirurgischen Abteilung am Universitätsklinikum Würzburg Pumpsysteme verschiedener Hersteller angewendet. Da mit gleichem Unterdruck und mit gleichen Steuerungsmodi gearbeitet wurde, hat dieses keine Auswirkung auf das Studienergebnis.

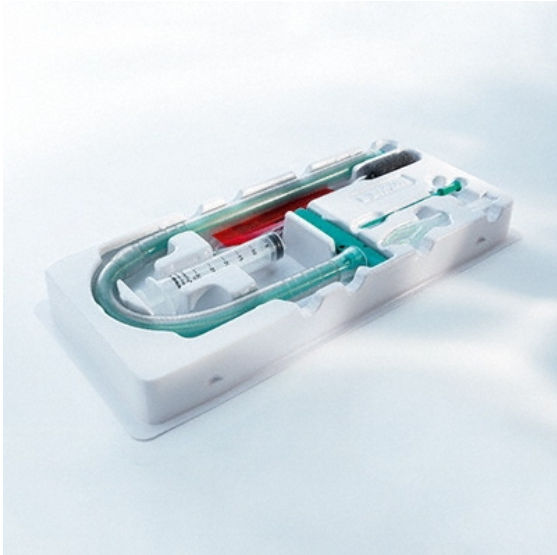


Abbildung 3:

*Eso-Sponge® Komplettsystem
(mit der freundlichen
Genehmigung der Firma B. Braun
Melsungen AG©)*



Abbildung 4:

*Polyurethanschwamms des Eso-
Sponge® Komplettsystems (mit
der freundlichen Genehmigung
der Firma B. Braun Melsungen
AG©)*

2.3.2. Technik der Vakuumtherapie

Bei Verdacht einer Leckage im oberen Gastrointestinaltrakt, bedingt durch den klinischen Status und/oder apparativer Kontrastmitteldiagnostik bei einem Patienten, wird zunächst mit einem flexiblen Endoskop die Höhe ab Zahnreihe lokalisiert und eine Durchmesserbestimmung der Insuffizienzhöhle durchgeführt. Bei unklarem Befund und weiterhin bestehendem Verdacht erfolgte gegebenenfalls eine Wiederholung dieses Prozedere. Gemäß diesen Erkenntnissen wird der offenporige Schwamm in Größe und Volumen adäquat angepasst. Es folgt die Einführung eines „Overtubes“ (Schutzschlauches) unter Sicht mit dem Endoskop als Führungsschiene. Dieser Overtube fungiert zum einen als Schutz für den Ösophagus und zum anderen erleichtert

er das Einbringen des Schwammes. Der zugeschnittene Schwamm wird mit einem sterilen Hydrogel auf Basis von Glycerol benetzt und eingeführt. Mithilfe des sogenannten „Pusher“ wird der Schwamm bis an das Ende des Overtubes vorgeschoben und der Overtube kann dann zurückgezogen werden. Der Schwamm entfaltet sich in der platzierten Lage, die endoskopisch kontrolliert wird und gegebenenfalls mit einer Faszange korrigiert werden kann (siehe Abbildung 6). Die endoskopische Einlage des Schwammes ist grundsätzlich intraluminal oder intrakavitär möglich. Bei der intrakavitären Lage wird der Schwamm in eine extraluminale Wundhöhle platziert. Bei der intraluminalen Platzierung saugt sich der Schwamm an dem Oberflächenepithel fest. [25] Eine Magensonde in Charrière 16 wird nasal eingeführt und oral ausgeleitet und mit dem Drain konnektiert, so kann dieser nasal zurückgezogen werden. Es findet sich also eine transnasale Ausleitung. Der Drain wird mit einer elektronischen Vakuumpumpe mit einem kontinuierlichen Druck von 125mmHg verbunden. Diese Drainage wird im Gegensatz zu der paraösophagealen Wunddrainage intraluminal gelegt und bedingt durch das Vakuumsystem wird der physiologische negative Druck des Mediastinums umgekehrt, welcher bei jeder Atemexkursion entsteht. [57] Alleinig durch den kontinuierlichen Sog wird der Schwamm an der Insuffizienzhöhle fixiert. Die Einlage erfolgt nur unter Intubationsnarkose, wenn der Patient bereits intubiert war. Bei einer Entfernung oder einem Schwammwechsel, wird die Vakuumpumpe abgestellt und durch einen Zug an dem Drain der Schwamm unter endoskopischer Kontrolle geborgen. Die Therapie wird als beendet angesehen, wenn der Wundgrund, endoskopisch sichtbar, vollständig mit Granulationsgewebe bedeckt ist oder ein Defektschluss erzielt wurde.

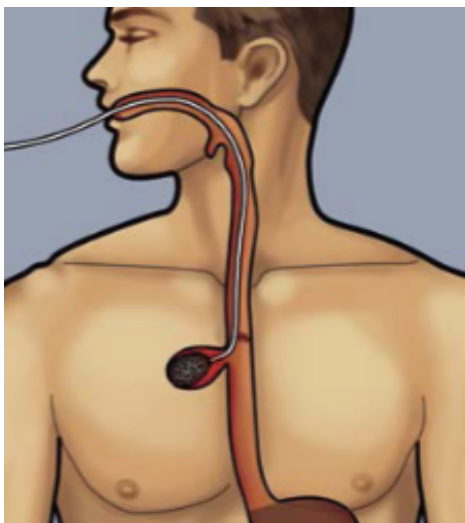


Abbildung 5:

*Einlage eines Eso-Sponge®
Komplettsystems in einer
Insuffizienzhöhle (mit der
freundlichen Genehmigung der
Firma B. Braun Melsungen AG©)*

2.4. Literaturrecherche

Die Literatursuche wurde mit Hilfe von der Datenbank „PubMed“ für den Zeitraum von 2001-2018 durchgeführt. Die Suche erfolgt ausschließlich auf Englisch. Die hierbei verwendeten Suchbegriffe waren:

- Endo-vacuum
- Endoscopic vacuum
- Endoluminal vacuum
- Endoscopic closure + esophageal
- Anastomotic leakage + esophageal
- Anastomotic leaks + esophageal
- Esophageal perforation
- Esophageal leakage

Es erfolgte ebenso eine parallele Suche in folgenden Fachzeitschriften mit den gleichen, aber auch deutschen, Suchbegriffen:

- Surgical Endoscopy (Springer Verlag)
- Endoscopy (Thieme Verlag)
- World Journal of Gastroenterology (Baishideng-Verlag)
- British Journal of Surgery (Wiley Blackwell-Verlag)
- Der Chirurg (Springer-Verlag)
- Der Gastroenterologe (Springer-Verlag)
- European Surgical Research (Karger-Verlag)

2.5. Statistische Auswertung

Aus den erfassten Daten erfolgte eine statistische Auswertung mit dem Statistikprogramm SPSS® Version 25 von IBM© auf Grundlage einer Excel (Microsoft Office©) Tabelle.

Die stetigen und metrischen Daten wurden mittels Normalverteilung-Annahmen geprüft und als Mittelwert mit Standardabweichung aufgezeigt. Auch wurde der Kolomogorov-Smirnov-Test und der Shapiro-Wilk Test ausgerechnet. Beim Vergleich zweier Gruppen mit ordinal skalierten Parametern (Verstorben/Überlebt) wurde der Median angegeben.

Bei der Signifikanzüberprüfung wurde eine zweiseitige t-Testung durchgeführt und ein Signifikanzniveau von $p=0,05$ festgelegt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Patientencharakteristika

45 Patienten in dem Zeitraum von 2012 bis 2017 erhielten eine endoskopische Vakuumtherapie an dem Universitätsklinikum Würzburg. Von diesen 45 Patienten waren 16 weiblichen und 29 männlichen Geschlechts. Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns lag das Alter im Mittelwert bei 55,87 (≈ 56) Jahren (siehe Tabelle 4). Der jüngste Patient war 18 und der älteste 84 Jahre alt.

Tabelle 4: *Alter der Patienten*

Mittelwert	55,87
Median	56
Standard-Abweichung	13,3
Spannweite	66
Minimum	18
Maximum	84

Die Normalverteilung des Alters ist in dem Patientenkollektiv anzunehmen. Der Kolomogorov-

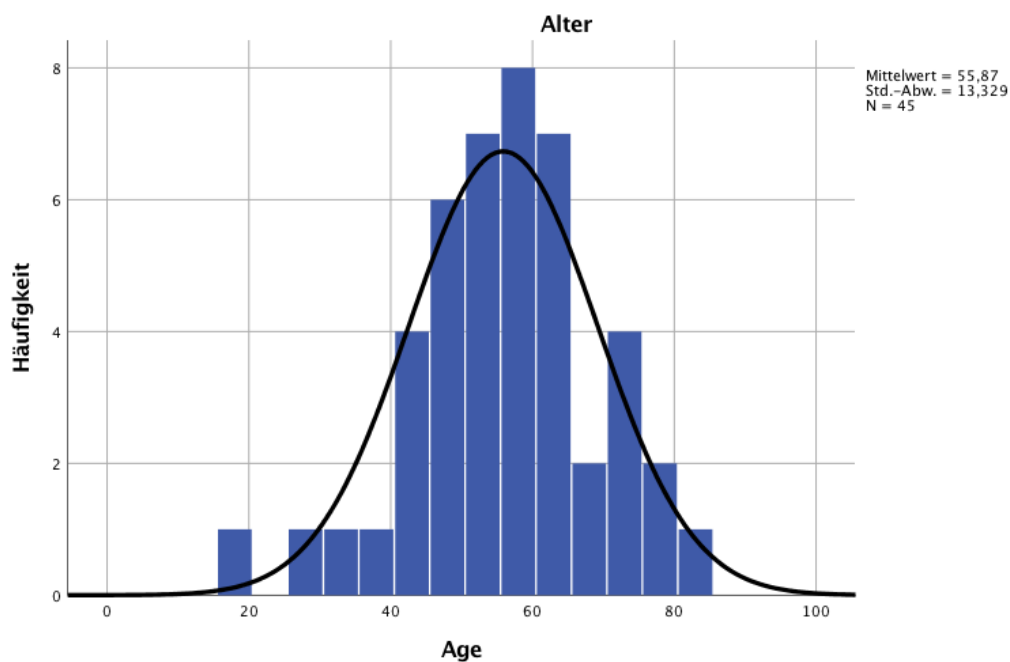


Abbildung 6:

Normalverteilung Alter

Smirnov-Test ist mit 0,2 und der Shapiro-Wilk Test mit 0,536 signifikant (siehe Abbildung 6).

In dieser Arbeit wurden 45 Patienten im Zeitraum von November 2012 bis Juli 2017, die eine endoskopische Vakuumtherapie erhalten haben, untersucht. Unabhängig von einer primären oder sekundären Therapie (zum Beispiel nach einer Stent-Therapie) sind alle Patienten ohne weitere Ausschlusskriterien in der Arbeit berücksichtigt worden. 3 Patienten (bei $n=45$, also 6,67%) sind während der Therapie verstorben, dabei verstarb ein Patient während der Stent-Therapie, einer nach Reoperation und einer während der endoskopischen Unterdruckbehandlung.

Der BMI (Body-Mass-Index) bei den Patienten lag im Mittelwert bei 29 kg/m^2 mit einer Standardabweichung von $9,1 \text{ kg/m}^2$. Neun weibliche Patienten lagen mit ihrem BMI über 30 kg/m^2 , somit waren 56,25% der weiblichen Patientinnen ($n=16$) übergewichtig. Fünf männliche Patienten waren übergewichtig, also 17,24% ($n=29$). Insgesamt waren im Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 31,11% ($n=45$) übergewichtig. Fünf Patienten lagen mit ihrem BMI bei über 40 kg/m^2 und zeigten per definitionem eine Adipositas per magna (siehe Abbildung 7). [58] Der BMI ist gemäß dem Kolomogorov-Smirnov-Test und dem Shapiro-Wilk-Test nicht signifikant bezogen auf Normalverteilung. In dem untersuchten Patientenkollektiv ist deshalb eine Body-Maß-Index-Normalverteilung nicht anzunehmen.

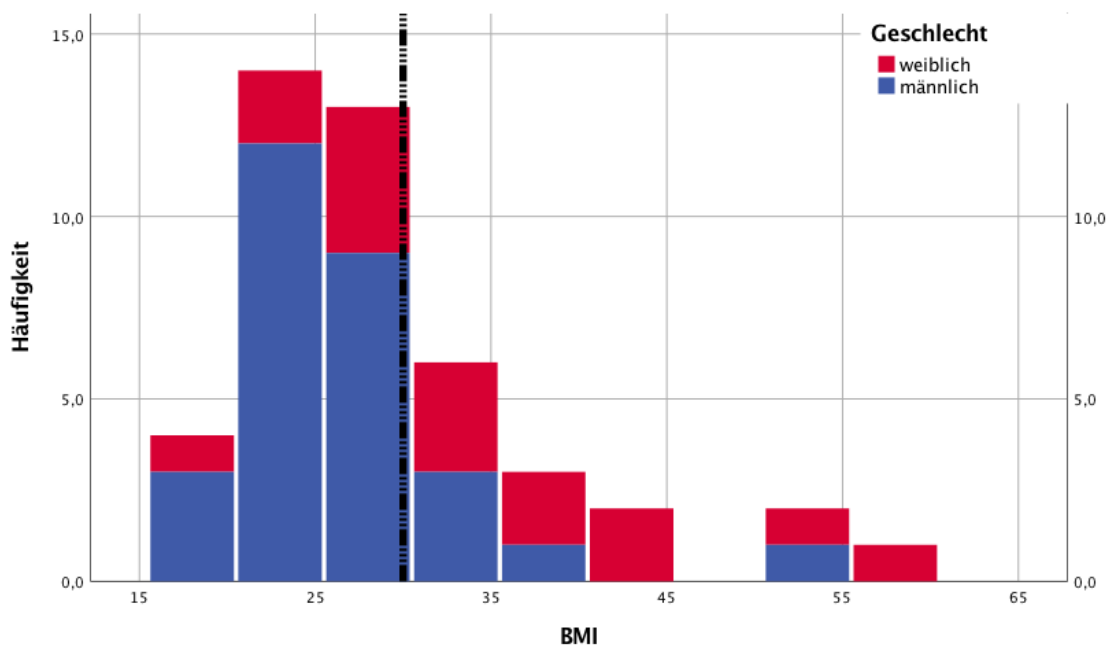


Abbildung 7:

BMI (Body-Mass-Index) Verteilung

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv sind die ASA- (American Society of Anesthesiologists) Klassen 2-4 vertreten (siehe Abbildung 8). Bei einem Patienten konnte retrospektiv keine ASA-Klassifikation festgestellt werden, da eine fehlerhafte Dokumentation vorlag. Die durchschnittliche ASA-Klassifikation von den verbleibenden 44 Patienten lag bei 2,80 mit einer Standardabweichung von 0,668. Die ASA-Klasse 2 war bei n=44 in 34,1% der Fälle zu finden, Klasse 3 in 52,3% und Klasse 4 in 13,6%. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv findet sich bei den drei Patienten, die während der Therapie verstorben sind, eine höhere durchschnittliche ASA-Klassifikation von 3 mit der Standardabweichung von 0. Es zeigt sich jedoch keine statistische Signifikanz.

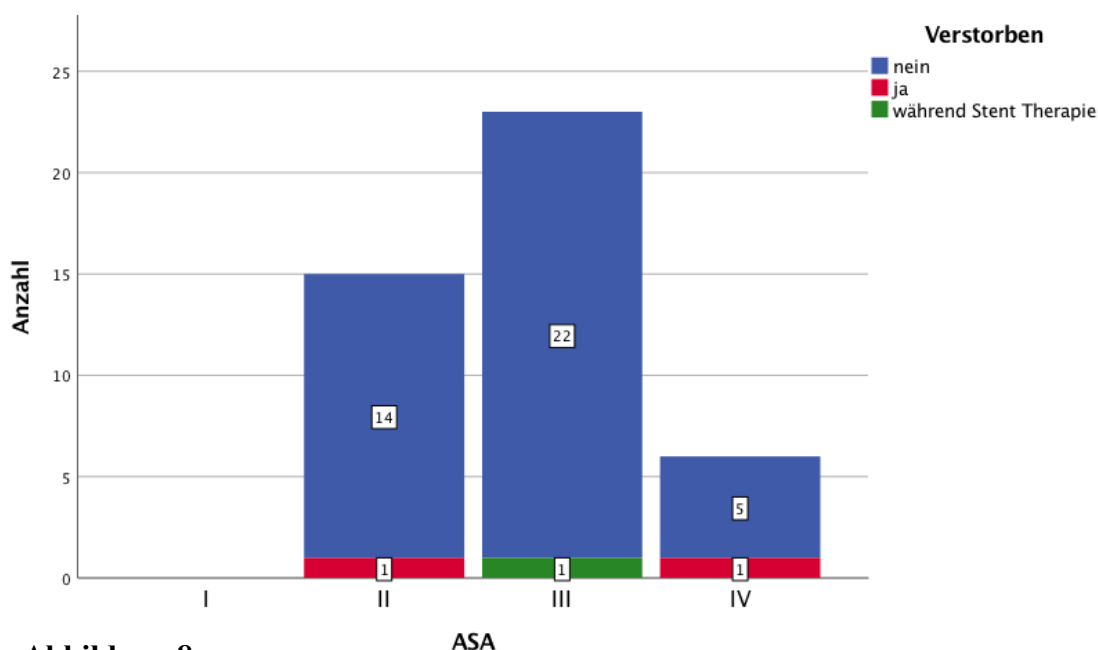


Abbildung 8:

Verteilung der ASA (American Society of Anesthesiologists)-Klassen

Die Grunderkrankungen des Patientenkollektivs sind in der Tabelle 5 dargestellt. Mit 31,1% bei 45 Patienten war das Ösophaguskarzinom, die häufigste Grunderkrankung, gefolgt von dem Magenkarzinom mit 15,5%. Insgesamt waren 23 Patienten (51,1% bei n=45) wegen eines Malignoms in Behandlung. Bei allen 23 Patienten wurde der Versuch einer chirurgischen Entfernung des Karzinoms angestrebt.

Sechs Patienten stellten sich ursprünglich wegen eines erhöhten BMI vor und fielen alle, bis auf eine Patientin, unter die Kategorie Adipositas per magna (eine Patientin war mit einem BMI von 39 kg/m² gering unterhalb) (siehe Abbildung 6). Hier wurden bei vier Patienten ein Sleeve-

Gastrektomie durchgeführt und bei zwei ein Magenbypass eingefügt. Bei drei Patienten mit Hiatushernien und ebenfalls bei einem Patienten mit einem Upside-down-Magen wurde eine Fundoplication nach Nissen durchgeführt.

Zwei Patienten litten an einem Boerhaave's Syndrom und haben zunächst eine sofortige chirurgische Intervention benötigt. Weitere drei Patienten litten an einer Achalasie und erhielten eine Myotomie.

Tabelle 5: Grunddiagnosen der Patienten

Diagnose	weiblich	männlich	gesamt	maligne Prozesse
Ösophaguskarzinom- mittleres Drittel	1	1	2	14
Ösophaguskarzinom- unteres Drittel	4	8	12	
Magenkarzinom - Kardia	3	1	4	7
Magenkarzinom - Korpus	0	1	1	
Magenkarzinom - Antrum	1	1	2	
Übergewicht	4	2	6	
Boerhaave's Syndrom	1	1	2	
Achalasie	0	3	3	
Upside-down Magen	0	1	1	
Hernie	1	2	3	
Fistel	0	1	1	
andere Erkrankungen	1	7	8	2
Gesamt	16	29	45	23

Von den 45 behandelten Patienten hatten 31 (68,89%) Patienten eine Anastomoseninsuffizienz, sechs (13,33%) Patienten eine Perforation, 4 (8,89%) eine iatrogene Perforation und zwei (4,44%) eine Nahtinsuffizienz. Zwei (4,44%) Patienten hatten ein Ulcus, welches bei beiden Patienten endoskopisch eine akute Perforationsgefahr zeigte (siehe Abbildung 9).

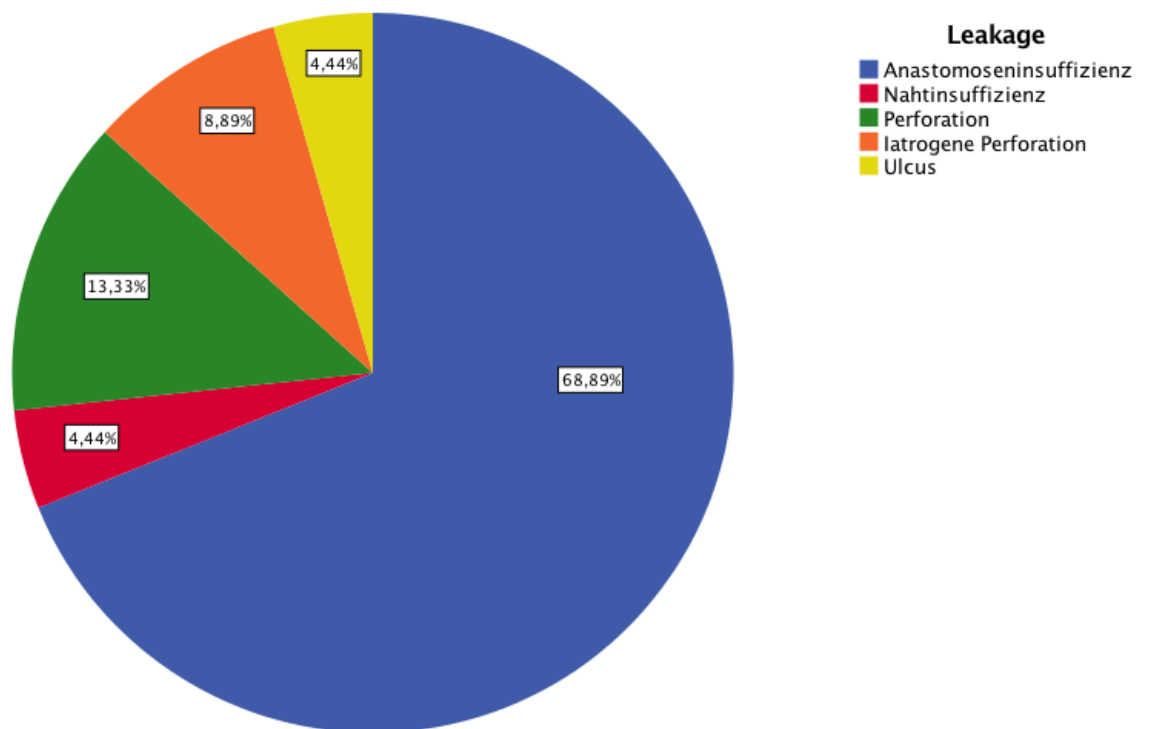


Abbildung 9:

Prozentuale Verteilung der Leckagetypen

3.1.1. Lokalisation und Größe der Leckagen

Primäre Leckagen ohne iatrogene Manipulation war bei acht (17,8%) Patienten der 45 Patienten zu finden. Beim restlichen Patientenkollektiv war eine sekundäre Insuffizienz Ursache der Leckage. Retrospektiv war es nicht möglich, bei allen Patienten die exakte Höhe der Leckage zu

bestimmen. Lediglich bei 18 Patienten war im Nachhinein eine Angabe ab Zahnreihe nachvollziehbar. Eine Einteilung der 45 Patienten nach zervikaler, thorakaler und abdominaler Höhe findet sich in Tabelle 6. Dabei ist festzustellen, dass mit 62,2% (28 Patienten) eine thorakale Höhe der Leckagen am häufigsten vorzufinden war. Eine zervikale Leckagehöhe konnte nur bei einem Patienten mit einem Boerhaave's Syndrom ermittelt werden.

Tabelle 6: Lokalisation der Leckagen

	Häufigkeit	Prozent
Zervikal	1	2,2
Thorakal	28	62,2
Abdominal	16	35,6
Gesamt	45	100

Die Defektgröße bei den gesamten Patienten lag im Mittelwert bei 1,29 cm mit einer Standardabweichung von 1,1 cm (siehe Abbildung 10). Auch hier war die Dokumentation in den Endoskopiebefunden nicht bei allen Patienten schlüssig. Bei 38 Patienten war die Größe der Leckage feststellbar und bei fünf Patienten fanden sich keine Dokumentationen. Bei zwei Patienten war jeweils ein Ulcus diagnostiziert, somit ergab sich hier keine Defektgröße. Genau 50% (bei n=38) der Patienten wiesen eine Leckage auf, die unter 1 cm lag. 21% der Patienten hatten eine Leckage zwischen 1 und 2 cm und 23,7% der Patienten zwischen 3 und 4 cm. 5,3% der Patienten hatten eine Leckage, die genau 4 cm groß war.

Bei der Differenzierung der primären von der sekundären Leckage, konnte bei den genannten sechs von acht Patienten, die eine primäre Ursache der Leckage aufwiesen, sich ein Mittelwert von einer Defektgröße von 1,71cm errechnen. Im Vergleich zu den verbleibenden dokumentierten 32 Patienten mit einer (sekundären) Anamstomseninsuffizienz mit im Mittelwert einer 1,27cm Leckage, fand sich bedingt durch die Patientenzahl kein signifikanter Unterschied. Von einer Tendenz ist aber durchaus zu sprechen.

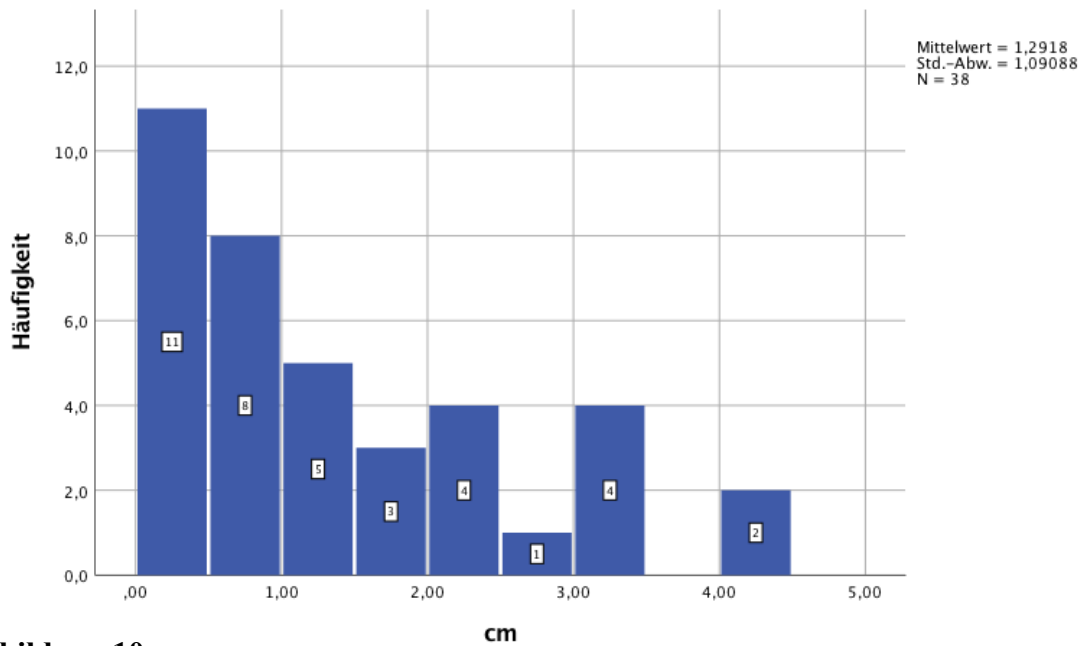


Abbildung 10:

Defektgröße der Leckagen

3.1.2. Komplikationen der Leckage

Die häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen nach einer Leckage im oberen Gastrointestinaltrakt ist die Sepsis. [2, 3] In dieser Studie findet sich gemäß den damals noch geltenden Sepsis-Kriterien [60] bei 17 (37,8%) Patienten eine diagnostizierte Sepsis. In Abbildung 11 ist veranschaulicht, inwiefern die Sepsis eine Rolle bezüglich des Outcomes hat.

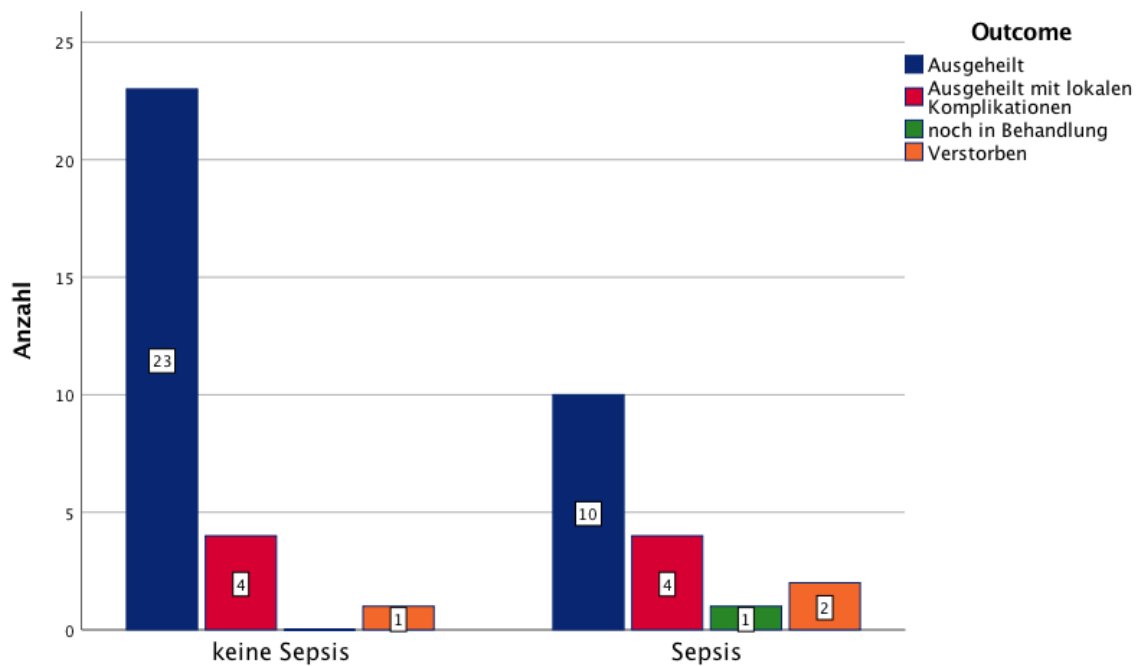


Abbildung 11:

Vergleich Sepsis Outcome

Bei den septischen Patienten ist zwar die Mortalität höher (zwei Patienten), jedoch durch die geringe Gesamtmortalität der Studie (drei Patienten) weder zu beurteilen, noch signifikant.

Die Liegezeit bei den Patienten mit der Diagnose einer Sepsis (37,8%) liegt im Mittelwert bei 43 Tagen und bei den Patienten ohne eine Sepsis bei 31 Tagen, ist jedoch bei $p=0,074$ nicht signifikant länger oder kürzer.

Neben der Sepsis waren noch folgende systemische Komplikationen im Zusammenhang mit der Ausbildung einer Leckage zu verzeichnen:

Tabelle 7: Systemische Komplikation

	Häufigkeit	Prozent
Peritonitis	8	17,8
SIRS	2	4,4
Kardiovaskulärer Schock	1	2,2
Hämorrhagischer Schock	1	2,2
Pleuraempyem	2	4,4
Platzbauch	1	2,2
ARDS	3	6,7
Gesamt	18	40

3.2. Effektivität der endoskopischen Unterdrucktherapie

Von den 45 Patienten wurden fünf Patienten primär durch einen Stent versorgt und ebenfalls fünf Patienten erhielten nach der endoskopischen Unterdrucktherapie einen Stent. Vier Patienten erhielten sowohl vor der endoskopischen Therapie als auch nach der Behandlung eine Stentung. Bei zwei Patienten wurde vor der endoskopischen Unterdruckbehandlung ein Clipping-Versuch unternommen. Eine ausschließliche endoskopische Vakuumtherapie-Therapie erfolgte also bei 29 (64,4%) Patienten. In allen Fällen wurde der Schwamm intraluminal eingelegt.

3.2.1. Abheilungsrate

Bei 41 (91,1%) Patienten des Patientenkollektivs konnte bei Entlassung eine vollständige Abheilung erreicht werden. Bei einem Patienten wurde der bereits implementierte Stent zum Zeitpunkt des Studienendes noch nicht entfernt. Weitere drei Patienten sind verstorben. Von den 41 Patienten hatten acht Patienten eine Ausheilung erreicht, hatten aber lokale Komplikationen wie Schluckstörungen zu beklagen (siehe 3.5 Komplikationen und Abbildung 12).

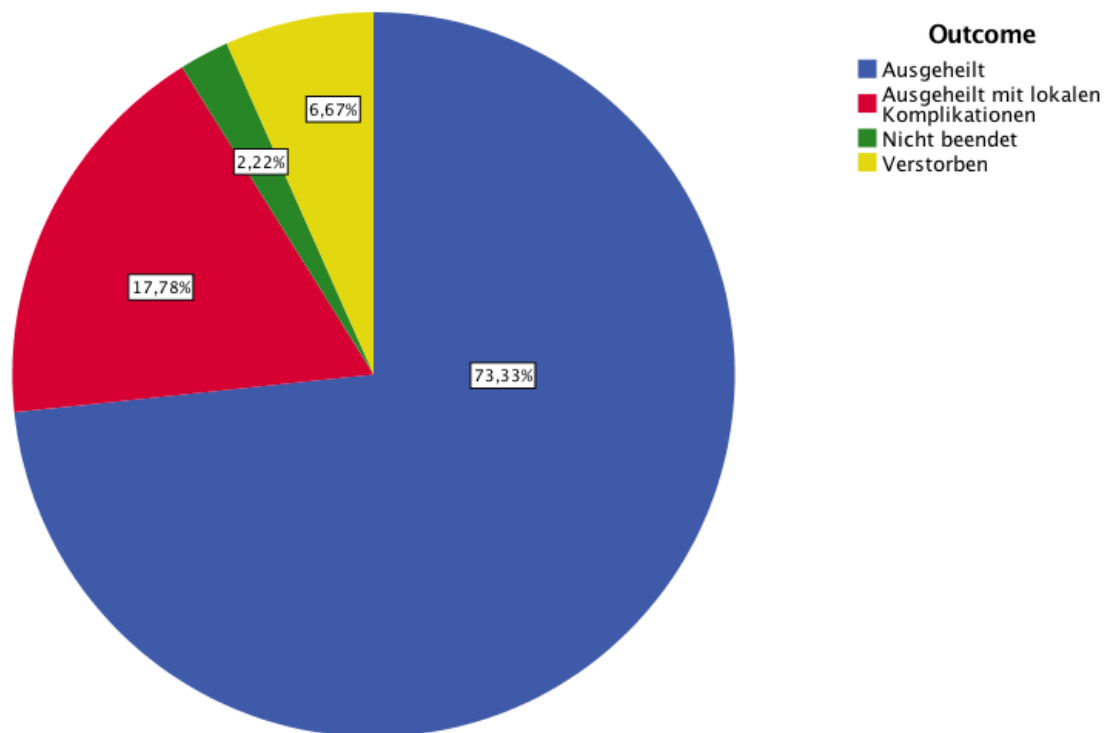


Abbildung 12:

*Prozentuale Verteilung der
Abheilungsrate*

Eine sekundäre Stenteinlage wurde bei neun (20%) Patienten vollzogen und bei zwei Patienten eine Clipping-Therapie. Weitere zwei Patienten wurden nach der endoskopischen Vakuumtherapie reoperiert. Ein Patient verstarb während der endoskopischen Vakuumtherapie. Insgesamt wurde aber nur bei vier (8,9%) Patienten ein klares Versagen der endoskopischen Therapie (Fistelbildung, Stenosenbildung, Insuffizienz Zunahme und abdominale Schwammporation) dokumentiert. Bei den restlichen 10 Patienten war bereits eine deutliche Reduktion der Defektgröße in den Endoskopiebefunden vermerkt worden (siehe Abbildung 13). Vor der endoskopischen Vakuumtherapie erhielten 5 (11%) Patienten erfolglos eine Stentung.

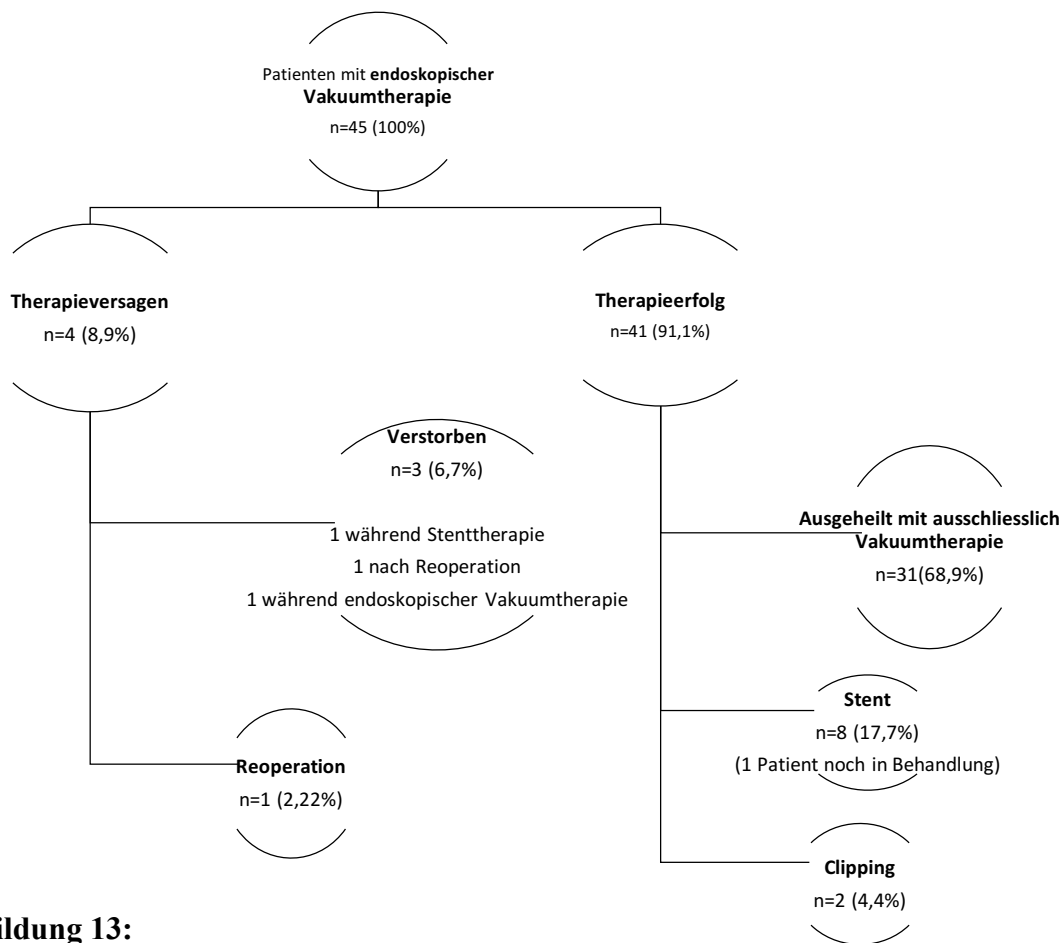


Abbildung 13:

Flussdiagramm der Fälle

3.2.2. Infektparameter

Die Infekt- beziehungsweise Entzündungsparameter wurden bestimmt, um anhand von Laborparametern einen objektivierbaren Erfolg bei diesem Therapiekonzept festzustellen und zu validieren. Als Vergleichsparameter wurden die Leukozytenanzahl und das C-reaktive Protein (CRP) herangezogen. Um einen signifikanten Erfolg der endoskopischen Unterdrucktherapie zu untersuchen, wurden die Parameter einen Tag vor Therapiebeginn mit den Werten am Tag des Therapieendes verglichen.

Bei 33 Patienten konnte das C-reaktive Protein (CRP) präinterventionell und auch postinterventionell bestimmt werden. Bei 12 Patienten fanden sich keine Werte in der definierten Zeitpanne. Im Mittelwert lag der präinterventionelle Wert bei 15,01mg/dl mit einer Verteilung

von 1mg/dl bis 42mg/dl. Der postinterventionelle Wert des CRP lag im Mittel bei 3,69mg/dl mit einer Verteilung von 0,5mg/dl bis 25mg/dl. Durch eine Testung der Signifikanz (t-Test bei gepaarten Stichproben) konnte eine deutliche Signifikanz festgestellt werden, da $p < 0,001$.

Der Leukozytenparameter prä- und postinterventionell konnte bei allen 45 Patienten retrospektiv untersucht werden. Der Mittelwert für den präinterventionellen Wert lag bei 15,05/nl mit einer Verteilung von 2,50/nl bis 43,90/nl und der postinterventionelle Wert bei 9,28/nl mit einer Verteilung von 4,10/nl bis 20,40/nl (siehe Abbildung 13). Auch hier konnte mithilfe eines t-Test eine hohe Signifikanz, bedingt durch die Intervention, festgestellt werden mit $p < 0,001$ (siehe Abbildung 14).

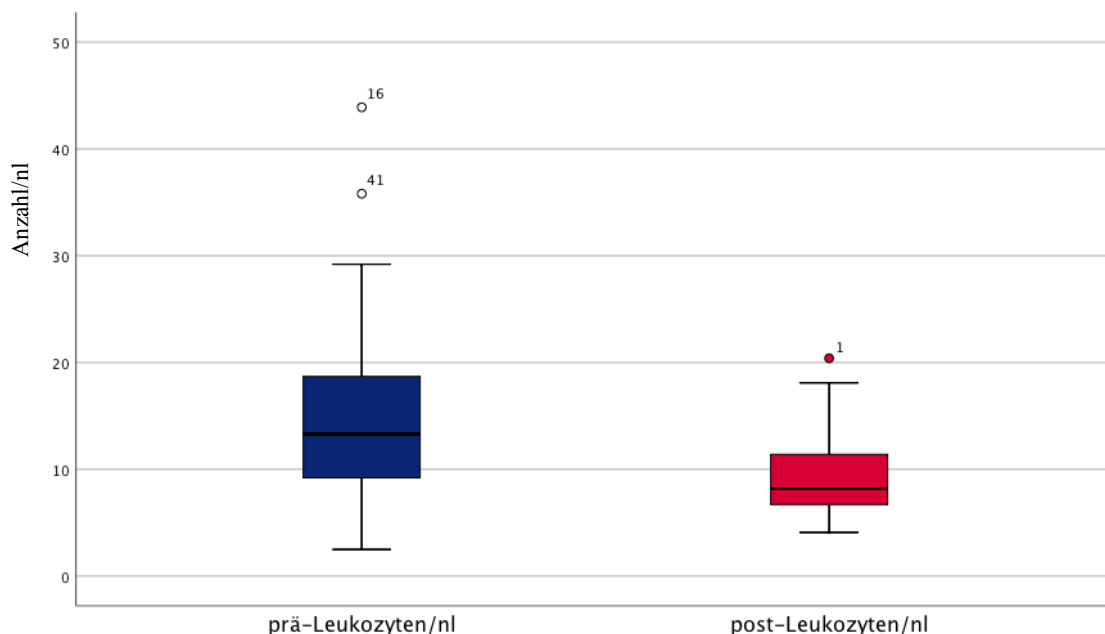


Abbildung 14:

*Verteilung der Leukozytenwerte
prä- und postinterventionell*

3.2.3. Zusätzliche Interventionen während der Unterdrucktherapie

Im vorliegenden Patientenkollektiv benötigten, nach der Diagnose einer Leckage, 24 (53,3%) Patienten eine chirurgische Revision. Bei einem Patienten wurde nach der Behandlung mit der endoskopischen Vakuumtherapie eine Reoperation notwendig. Während der endoskopischen Unterdrucktherapie wurde bei 13 Patienten eine Bülau-Drainage notwendig und bei sechs eine

gezielte CT-Drainage der Insuffizienzhöhle. Bei vier Patienten war sowohl eine Bülau- als auch eine CT-Drainage notwendig.

Nach Beginn der endoskopischen Unterdruckbehandlung war insgesamt also bei 24 (53,3%) Patienten eine zusätzliche chirurgische und oder Drainagen- Intervention notwendig.

Weiterhin waren 23 Patienten (51,1% bei n=45) bedingt durch eine maligne Grunderkrankung in stationärer Behandlung. Von den 23 Patienten erhielten 13 (56,5% bei n=23) Patienten eine neoadjuvante Therapie. Davon wiederum drei Patienten (13%) eine neoadjuvante Chemotherapie und 10 (43,5%) eine neoadjuvante Radiochemotherapie. Bei allen 23 Patienten wurden der Versuch einer chirurgischen Entfernung des Karzinoms unternommen. Bei vier (30,8% bei n = 13) Patienten, die eine neoadjuvante Behandlung vollzogen hatten, scheiterte die Vakuumtherapie (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: *Therapieverlauf (Unterdrucktherapie) bei neoadjuvanter Therapie*

	Abgeheilt	Therapiewechsel	Therapie gescheitert	Gesamt
Keine neoadjuvante Therapie	24	7	0	31
Neoadjuvante Therapie	7	2	4	13
Gesamt	31	9	4	44*

* ein Patient war zum Studienende noch in Behandlung (Stent)

3.3. Mortalität

Die deutliche Mehrzahl der Patienten konnte nach Behandlung der Leckage im oberen Gastrointestinaltrakt erfolgreich entlassen werden. Drei Patienten verstarben während des Klinikaufenthalts. Die Gesamtmortalität in dem hier beschriebenen Patientenkollektiv liegt folglich bei 6,7%.

Bei einer 50-jährigen Patientin wurde eine Ösophagektomie durchgeführt auf Grund der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms im Ösophagus. 24 Tage postoperativ wurde

endoskopisch eine Anastomoseninsuffizienz thorakal von 1,5 cm detektiert. Für 25 Tage erhielt die Patientin eine endoskopische Schwammtherapie auf der Intensivstation unter Beatmungsbedingungen. Diese Patientin war zunehmend kardial dekompensiert und wurde ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung)-pflichtig. Da nach sechs Schwammwechseln der Defekt größenkonstant blieb, wurde ein Stent eingelegt. Dieser perforierte die Aorta nach 13 Tagen und die Patientin verstarb innerhalb von 24 Stunden.

Ein weiterer 41-jähriger Patient wurde ursprünglich auf Grund eines Liposarkoms am Duodenum operativ versorgt. Auch hier wurde nach 11 Tagen postoperativ anhand einer Computertomographie eine Anastomoseninsuffizienz entdeckt. Zunächst wurde operativ eine Duodenalübernäherung versucht und zeitgleich bei einer Defektgröße von 2,5cm ein Vakuumschwamm implementiert. Nach vier Schwammwechseln dislozierte ein Schwamm in die Bauchhöhle und die Duodenalperforation war progredient. Während der gesamten Interventionen befand sich der Patient auf der Intensivstation und wurde beatmet. Als Komplikationen stellte sich eine Peritonitis ein und im Verlauf entwickelte sich konsekutiv eine Sepsis. Nach drei Tagen verstarb der Patient.

Ein 64-jähriger Patient wurde auf Grund eines Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs operiert. Ein Monat postoperativ wurde eine Insuffizienz der Ösophagogastrostomieanastomose durch eine Computertomographie gefunden. Am selben Tag wurde mit der endoskopischen Vakuumtherapie begonnen. Nach dem fünften Schwammwechsel innerhalb von 2 Wochen verstarb der Patient auf der Intensivstation an einer Sepsis und einem ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) unter Beatmung. Es fand sich keine Verbesserung der Anastomoseninsuffizienz während der Vakuum-Therapie.

3.4. Therapieaufwand

Bei 43 Patienten wurde im Mittelwert nach $12,88 \approx 13$ Tage mit einer Verteilung von 2-58 Tage postoperative beziehungsweise postinterventionell die Diagnose einer Leckage gestellt. Bei zwei Patienten war keine Operation oder Intervention die Ursache für die Leckage, sondern eine spontane Perforation.

Nach der endoskopisch oder durch eine apparative Diagnostik bestätigten Leckage wurden im Mittelwert $2,41 \approx 2$ Tage benötigt, bis mit der endoskopischen Unterdrucktherapie als primären interventionellen Therapie begonnen wurde. Insgesamt wurde in 53,3% der Fälle (24 Patienten) sofort, also ab Tag 0, mit der Therapie gestartet. Bei neun Patienten wurde zunächst eine Stent-

Therapie durchgeführt, somit war der Therapiebeginn bei dieser Gruppe mit der endoskopischen Unterdrucktherapie im Durchschnitt erst nach $28,67 \approx 29$ Tagen.

Die Behandlungsdauer mit dem intraluminalen eingelegten Schwamm lag im Mittelwert bei $19,59 \approx 20$ Tage mit einer Standardabweichung von 14 Tagen. Die minimale Zeit der Therapie lag bei zwei Tagen bei einem Patienten und das Maximum bei 53 Tagen (siehe Abbildung 15).

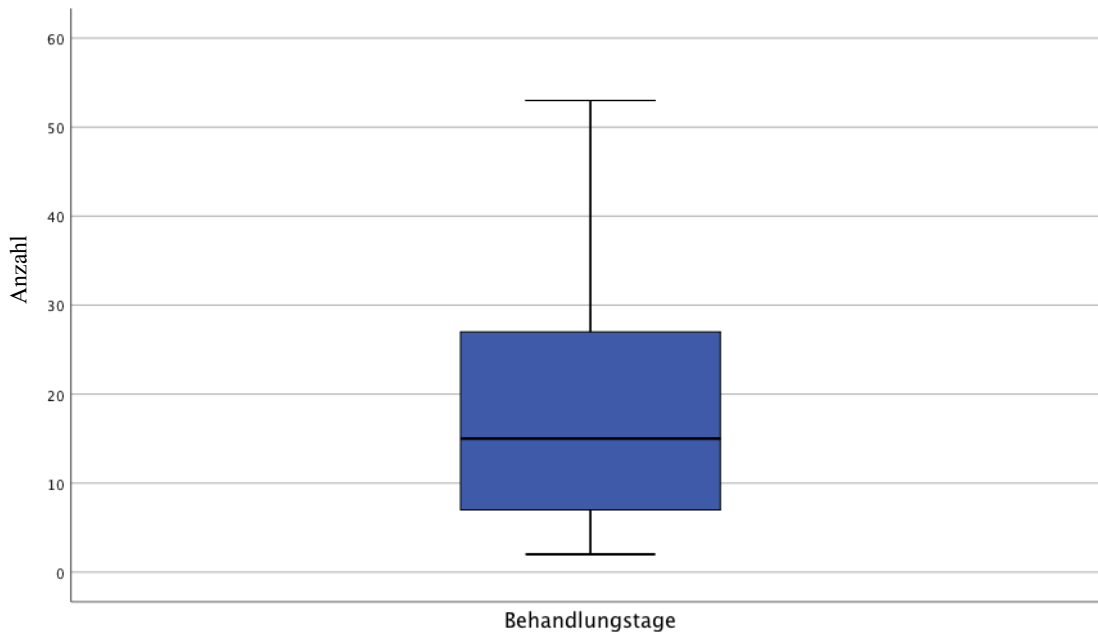


Abbildung 15:

Behandlungsdauer der endoskopischen Unterdrucktherapie

Während der Unterdrucktherapie wurden im Mittelwert $4,91 (\approx 5)$ Schwämme pro Patient benötigt und somit im Mittelwert $3,91 (\approx 4)$ Schwammwechsel durchgeführt. Die durchschnittliche Schwammliegedauer lag bei vier Tagen mit einer Standardabweichung von $1,23$ mit einer Verteilung von 2- $8,33$ Tagen. Somit wurde in der Regel ein- bis zweimal wöchentlich ein endoskopischer Schwammwechsel vollzogen, um Verwachsungen mit dem umliegenden Gewebe zu verhindern.

Die Liegezeit war bei 41 Patienten, die nach einer erfolgreichen Abheilung entlassen wurden, im Mittelwert bei $35,76 \approx 36$ Tagen. Drei Patienten verstarben (einer während der Stent-Therapie, ein Patient nach Reoperation und ein Patient während der endoskopischen Unterdrucktherapie). Ein Patient befand sich noch in Therapie bei Beendigung der Studie.

Knapp 18% (8 Patienten) des Patientenkollektivs konnten während der interventionellen Behandlung mit der endoskopischen Unterdrucktherapie auf einer Normalstation betreut werden. 37 Patienten hingegen wurden während der interventionellen Therapie auf eine IMC oder ICU-Station überwacht. Der durchschnittliche Aufenthalt auf einer IMC oder ICU-Station lag bei 19 Tagen bei einer Verteilung von 1 bis 66 Tage. Von den 37 Patienten wurden 17 (45,9%) beatmet. Drei der untersuchten Patienten sind während des stationären Aufenthalts verstorben. Bei diesen Patienten lag der durchschnittliche Aufenthalt auf einer IMC oder ICU-Station bei 25 Tagen und damit 7 Tage länger als in der Vergleichsgruppe der Überlebenden (18 Tage). Es liegt aber kein signifikanter Unterschied vor in der Prüfung mit einem t- Test bei einer zweiseitigen Signifikanz von $p = 0,248$.

3.5. Komplikationen der Unterdrucktherapietherapie

Lokale Komplikationen in Zusammenhang mit der endoskopischen Vakuumtherapie in dem Patientenkollektiv wurden insbesondere in Hinblick auf Blutungen und Stenosen untersucht. Die Stenosen wurden teilweise mithilfe einer Ballondilatation geweitet. Bei 38 Patienten (84,4%) sind keinerlei Komplikationen während der endoskopischen Vakuumtherapie diagnostiziert worden. Bei vier Patienten (8,9%) kam es während der Intervention zu Blutungen und bei drei Patienten (6,7%) im Verlauf zu einer Stenose. Die letzteren wurden, jedoch, vorab mit einem Stent versorgt, somit ist ein Zusammenhang mit der endoskopischen Vakuumtherapie schwer zu beurteilen. Insgesamt kam es also bei sieben (15,6%) Patienten im Verlauf der endoskopischen Unterdrucktherapie zu lokalen Komplikationen (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Lokale Komplikationen während der endoskopischen Vakuumtherapie

	Häufigkeit	Prozent
Keine	38	84,4
Stenosen	3	6,7
Blutungen	4	8,9
Gesamt	45	100

3.6. Kostaufbau während der Therapie und postinterventionell

Während der endoskopischen Unterdrucktherapie erhielten 17 (37,7%) Patienten eine parenterale Ernährung und 17 Patienten eine enterale Ernährung. Diese wurde in der Regel mithilfe einer Jejunalsonde durchgeführt. Die restlichen 11 (24,4%) Patienten wurden sowohl enteral als auch parenteral versorgt, da bei diesen keine ausreichende enterale Versorgung zu gewährleisten war.

Bei Entlassung war bei 32 (71,1%) Patienten eine suffiziente orale Ernährung möglich und sechs (13,3%) Patienten erhielten Unterstützung durch zusätzliche Sondennahrung. Eine alleinige Sondenernährung bei Entlassung war bei nur vier (8,9%) Patienten notwendig, da in dieser Gruppe keine orale Nahrungsaufnahme möglich schien. Die drei (6,7%) Patienten, die während der Therapie verstarben, wurden bis zum Tod parenteral auf der Intensivstation ernährt (siehe Abbildung 16).

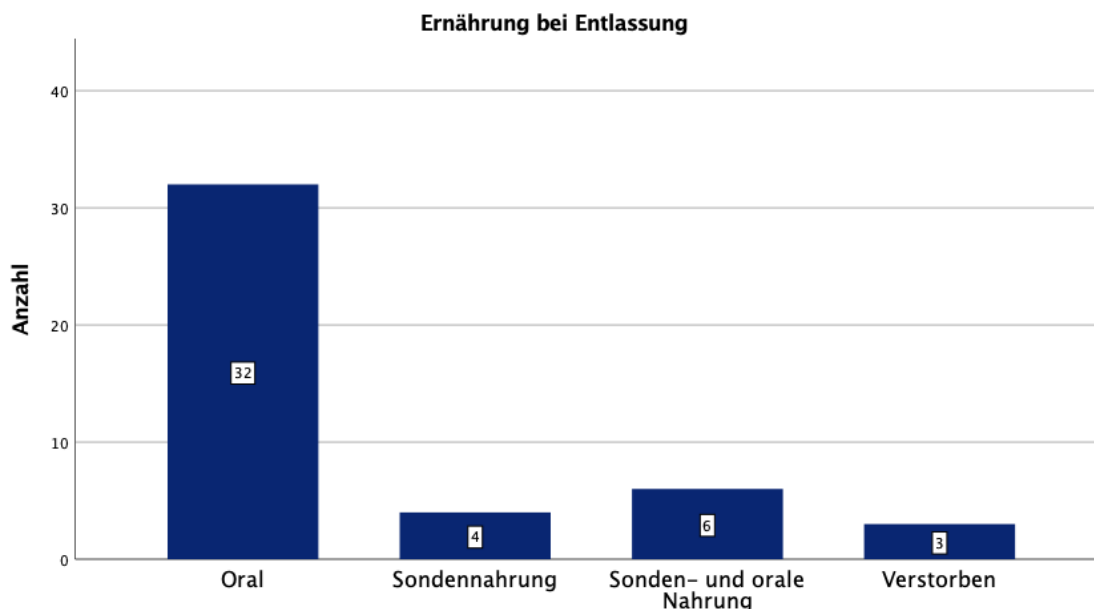


Abbildung 16:

Ernährungsform bei Entlassung

3.7. Postinterventionelle Residuen im Follow-Up

Um einen Überblick über Rezidive und andere Komplikationen wie Stenosen und Magenentleerungsstörungen nach der endoskopischen Vakuumtherapie zu erlangen, wurden anhand von Routineuntersuchungen poststationär Follow-up-Anamnesen und Endoskopiebefunde zusammengetragen (siehe Tabelle 10). Mit dem Hintergrund, dass bei fast allen Patienten (bis auf zwei) eine operative Rekonstruktion vorab vollzogen wurden, können

Komplikationen wie Stenose und Magenentleerungsstörungen nicht alleinig auf die endoskopische Vakuumtherapie zurückgeführt werden.

Die Tabelle 7 veranschaulicht, dass das Patientenkollektiv (acht Patienten), das bei Entlassung bereits lokale Beschwerden aufwies, auch beim Follow-up noch über Beschwerden klagte - ausgenommen eines Patienten. Keine Dokumentation fand sich bei sieben Patienten. Weitere drei Patienten waren beim Follow-up bereits an der ursächlichen malignen Tumorerkrankung verstorben.

Tabelle 10: *Follow-Up bezogen auf Outcome*

Outcome bei Entlassung					
Follow-Up	Ausgeheilt	Ausgeheilt mit lokale Komplikationen	Noch in Therapie	Verstorben (stationär)	Gesamt
Ohne Beschwerden	21	1	0	0	22
Rezidiv	0	1	1	0	2
Magenentleerungsstörung	1	1	0	0	2
Stenose	1	1	0	0	2
Soor	1	0	0	0	1
Schluckstörung	1	2	0	0	3
Verstorben (poststationär)	1	2	0	3	6
Keine Dokumentation	7	0	0	0	7
Gesamt	33	8	1	3	45

Postinterventionelle Residuen nach der Therapie einer Leckage im oberen Gastrointestinaltrakt sind häufig mit Dysphagie und sogar endoskopisch sichtbaren Stenosen vergesellschaftet. [61, 62] In dem hier beschriebenen Patientenkollektiv wurden bei drei Patienten eine Stenose

diagnostiziert (siehe 3.5). In der Tabelle 8 ist veranschaulicht, inwiefern sich die Dysphagie (von keiner Dysphagie bis zu komplett fehlender Passage) in der Ernährung bei Entlassung widerspiegelt. Bei den drei verstorbenen Patienten war bis zum Todeszeitpunkt keine Passage möglich. Die Ernährung erfolgte bei diesen drei Patienten parenteral (siehe 3.6.). Von den 32 Patienten, die bei Entlassung oral ernährt wurden, vermerkten 20 (62,5%) keinerlei Dysphagie. Vier Patienten (12,5%) beschrieben eine moderate Passage, vier eine schlechte Passage und weitere vier eine sehr schlechte Passage. Bei diesen Patienten konnten aber während des Klinikaufenthalts postinterventionell eine deutliche Verbesserung erzielt werden und so war es möglich, trotz der Dysphagie-Symptomatik, eine alleinige orale Ernährung als suffizient anzunehmen. Bei vier Patienten wurde, trotz keiner subjektiven Dysphagie, eine orale und Sondenernährung durchgeführt, da diese Patienten bereits bei Therapiestart einen geringen BMI aufwiesen und eine maligne Grunderkrankung im Vordergrund stand.

Tabelle 11: *Dysphagie-Symptomatik im Vergleich zur Ernährung bei Entlassung*

Ernährung bei Entlassung					
Dysphagie	Orale	Sonde	Orale und Sonde	Verstorben	Gesamt
Keine Dysphagie	20	0	4	0	24
Moderate Passage	4	0	0	0	4
Schlechte Passage	4	0	1	0	5
Sehr schlechte Passage	4	4	1	0	9
Keine Passage	0	0	0	3	3
Gesamt	32	4	6	3	45

4. DISKUSSION

4.1. Allgemeine Diskussion

Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt sind, trotz verbesserter chirurgischer Technik und verbesserter postoperativer Versorgung, verbunden mit hoher Mortalität, verlängerter Liegedauer und höherer Morbidität. [63, 64] Die endoskopische Vakuumtherapie gewinnt seit einigen Jahren als Alternative zu den ursprünglichen Therapieoptionen (Stent, Clipping, Fibrinkleber und Reoperation) gemäß einschlägiger Literatur an Bedeutung. Im Gegensatz zum Clipping, Fibrinkleber und/oder einer operativen Revision beruht die endoskopische Vakuumtherapie auf einer sekundären Wundheilung. [65] Eine Limitation der Therapie wird in den wiederholten endoskopischen Kontrollen und bei den bis zu zweimal wöchentlichen endoskopischen Schwammwechseln gesehen, welche zum einem den Patientenkomfort reduzieren und zum anderen einen hohen Kostenfaktor darstellen. [61] [65]

Die hier beschriebene Studie zeigt auf, dass die Therapie von Leckagen mittels endoskopischer Vakuumtherapie eine Ausheilung von bis zu 91,1% erreichen kann. Ebenso wurde ein signifikanter Abfall der Entzündungsparameter beobachtet, jedoch wurden ebenfalls höhere Liegedauer, die im Durchschnitt bei knapp über einem Monat lag, im Vergleich zur Stenttherapie festgestellt. Ein Therapieversagen wurde lediglich bei 9% dokumentiert. Die Studie umfasste ein Patientenkollektiv von 45 Patienten und zeigte im Vergleich zu den bereits veröffentlichten Studien eine relativ hohes Kollektiv und folglich eine Repräsentativität, die bis dato kaum eine Veröffentlichung aufzeigen konnte.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Indikationen

In der hier beschriebenen Studie waren 31 (68,89%) Patienten bedingt durch eine Anastomoseninsuffizienz in Behandlung, sechs (13,33%) wegen einer Perforation (inklusive zwei Patienten mit einem Boerhaave's Syndrom), vier (8,89%) Patienten wegen einer iatrogenen Perforation (zwei Patienten nach Ballondilatation und zwei Patienten nach endoskopischer Abtragung), zwei Patienten nach einer Nahtinsuffizienz und zwei Patienten mit einem Ulcus (siehe 3.1). Vergleicht man diese Indikationen für die Behandlung mit einer endoskopischen Unterdrucktherapie mit Case studies und Statistiken in der Literatur, finden sich ähnliche Häufigkeiten.

Laukoetter et al veröffentlichten 2017 eine retrospektive Studie mit 52 Patienten, die bis dato das größte Patientenkollektiv aufweist. Hier wurden 39 (75%) Patienten mit einer Anastomoseninsuffizienz, neun (17,3%) mit einer iatrogenen Perforation und vier (7,69%) mit einem Boerhaave's Syndrom untersucht. [45] Schorsch et al untersuchten 2014 35 Patienten. 21 (60%) wurden wegen einer Anastomoseninsuffizienz behandelt, sieben (20%) wegen einer iatrogenen Perforation und weitere sieben (20%) wegen einer Perforationen unterschiedlicher Genese (ein Patient auf Grund eines Boerhaave's Syndrom). [25] Die Indikationen zur Vakuumtherapie, wie in dieser Arbeit und in den genannten Studien aufgeführt, spiegeln gut die Gesamthäufigkeit und Ursachen von Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt wider. [25]

4.2.2. Effektivität der endoskopischen Unterdrucktherapie

In dieser Arbeit wurde eine vollständige Abheilung von 91,1% (41/44) der Fälle erreicht. Bei einem Patienten war die Therapie bei Studienende noch nicht abgeschlossen. Betrachtet man ausschließlich die erfolgreiche Abheilungsrate der Fälle, in denen die endoskopische Vakuumtherapie als letzte Therapiemethode angewendet wurde, wird in dieser Arbeit eine Abheilungsrate von 68,9% (31/45) dokumentiert. Die Therapie versagte in 8,9% (4/45) der Fälle. Bei den anderen 10 Fällen wurde eine Verkleinerung der Defektgröße erreicht (siehe 3.2.1). Die durchschnittliche Summe verwendeter Schwämme lag bei ≈ 5 (4,91) und insgesamt wurde im Durchschnitt alle vier Tage der Schwamm gewechselt.

Setzt man diese Ergebnisse in den Kontext der bereits veröffentlichten Literatur, werden ähnliche Resultate beobachtet. Ooi et al haben 2018 eine Studie publiziert, in der retrospektiv im Zeitraum von 2014 bis 2016 10 Patienten mit endoskopischer Vakuumtherapie betrachtet werden. Alle 2-4 Tage wurde ein Schwammwechsel durchgeführt. Diese Ergebnisse decken sich mit Noh et al [61], die ein Patientenkollektiv von 12 Patienten untersucht haben und auch mit Schorsch et al [25] bei einem Kollektiv von 35 Patienten. Auch in der Studie von Laukoetter et al wurden bei 52 Patienten ähnliche Resultate veröffentlicht. Die Schwammwechsel wurden hier zwischen dem 3.-5. Tag vollzogen. Ein erfolgreiches Outcome konnte dort bei 94,2% verzeichnet werden. [45] Ooi et al zeigen in ihrer Studie eine Abheilungsrate von 60% (6/10 Patienten). Während die Behandlungsdauer und die Schwammwechsel durchaus mit den Resultaten anderer Studien und dieser Arbeit korrelieren, liegt die Abheilungsrate bei dieser Studie deutlich unter den bis dato veröffentlichten 80-90%. [1, 34, 62, 68-73] Jedoch haben Ooi et al nur Patienten in ihre Studie eingeschlossen, die erst eine endoskopische Vakuumtherapie

bekommen haben, wenn bereits andere endoskopische Therapien (Clipping oder Stent) versagt hatten oder der Patienten sich auf Grund von schweren systemischen Begleiterkrankung als inoperabel zeigten. Folglich darf vermutet werden, dass diese Ergebnisse für die Bewertung der endoskopischen Unterdrucktherapie als Primärtherapie nicht als repräsentativ gewertet werden kann. [65] Die vollständigen Abheilungen von Leckagen in neusten Studien (ab 2014 bis 2018) sind in der Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12: *Abheilungsrate in der Literatur*

Studie	Anzahl der Patienten	Abheilungsrate
Noh et al, 2018 [61]	12	66,7% (8/12)
Ooi et al, 2018 [65]	10	60% (6/10)
Laukoetter et al, 2017 [45]	52	94,2% (49/52)
Leeds et al, 2016 [71]	9	88,9 % (8/9)
Smallwood et al, 2015 [1]	6	100% (6/6)
Schorsch et al, 2014 [25]	35	91,4% (32/35)
Bludau et al, 2014 [72]	14	86% (12/14)
Heits et al, 2014 [74]	10	90% (9/10)
Gesamt	148	87,83% (130/148)

Wie in der Arbeit von Noh et al beobachtet wurde, scheint die Defektgrößenverminderung ebenfalls als Erfolg einer endoskopischen Vakuumtherapie gewertet werden zu können, da so in der Regel eine operative Revision umgangen werden kann. [61] Dies konnte auch in der hier beschriebenen Arbeit gezeigt werden, da bei 10 Patienten eine Verminderung der Insuffizienz

dokumentiert wurde und im Anschluss eine Stent- oder Clipping-Therapie erfolgen konnte und keine Reoperation notwendig wurde, die gehäuft mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. [75]

Unklar bleibt bis auf Weiteres, ob die Abheilungsraten in der Literatur, wie auch in dieser Arbeit, teils auch mit zuwartende Mitteln und ohne Interventionen hätte erreicht werden können, da die Indikationen (zum Beispiel Defektgröße, Begleitkomplikationen) nicht einheitlich definiert wurden. [65]

4.2.3. Therapieaufwand

In dem hier beschriebenen Patientenkollektiv lag die durchschnittliche Behandlungsdauer der endoskopischen Unterdrucktherapie bei ≈ 20 (19,56) Tagen mit einer Gesamtliegezeit von ≈ 36 (35,76) Tagen.

In der Literatur beschreiben Noh et al [61] und Heits et al [74] die durchschnittliche Behandlungsdauer mit 25 Tage und Heits et al eine Gesamtliegezeit von 47 Tagen. In der Studie von Laukoetter et al [45] wurde eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 22 Tagen beschrieben mit einer Liegedauer von 53 Tagen. Fasst man die in der Literatur genannten durchschnittlichen Behandlungstage zusammen, werden durchschnittlich 26 Tage benötigt mit einer Gesamtliegezeit von 53 Tagen. [1, 25, 45, 61, 65, 70-72, 76]

In dieser Arbeit ist die Behandlungsdauer um sechs Tage kürzer und die Liegezeit ebenso deutlich geringer. Nichtsdestotrotz sind Behandlungsdauer und Aufenthaltsdauer im Krankenhaus recht lang. Dies ist bedingt durch die häufigen Schwammwechsel, die im Gegensatz zur Stenttherapie einen stationären Aufenthalt notwendig machen und, durch die meist schweren und lebensbedrohlichen Begleitkomplikationen einer Leckage, sowie der komplexen Grunderkrankungen (siehe 3.5).

4.2.4. Entzündungsparameter

Eindrucksvoll zeigt die Arbeit eine signifikante Korrelation zwischen der Behandlung mit der endoskopischen Vakuumtherapie und dem Abfall der Entzündungswerte. Sowohl die Leukozytenanzahl als auch das C-reaktive Protein sind postinterventionell als stark rückläufig dokumentiert worden (siehe 3.3.4). Ooi et al [65] haben ebenso dargestellt, dass die Parameter Leukozyten und C-reaktives Protein mit einer Ausheilung unter der endoskopischen Vakuumbehandlung signifikant korrelieren. In der Studie von Laukoetter et al zeigten sich

ebenfalls eine Normalisierung der genannten Entzündungsparameter während der endoskopischen Vakuumtherapie mit einem p Wert von $<0,0001$ im Vergleich von prä- und postinterventionell. [45] Weitere Studien konnten gleichfalls einen deutlichen Rückgang beschreiben. [69, 77] Es erscheint so, dass die genannten Entzündungsparameter ein gutes Indiz für die Abheilung und auch für die suffiziente Drainage der Insuffizienz im Sinne einer Dekontamination, darstellen. Garcia-Granero et al [15] konnten bei Anastomoseninsuffizienzen im unteren Gastrointestinaltrakt bereits zeigen, dass Procalcitonin sensitiver ist als das C-reaktive Protein und somit ein guter Indikator für Insuffizienzen. In der aktuell vorliegenden Literatur wurden bei der Behandlung von Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt mit der endoskopischen Unterdrucktherapie nur die Leukozyten und das C-reaktive Protein als Verlaufparameter untersucht. Hier sind weitere Studien abzuwarten, um die Rolle des Procalcitonins als zusätzlichen Parameter zu bewerten. In dieser Arbeit musste auf eine Verlaufsdocumentation und Bewertung von Procalcitonin als Abheilungsmarker verzichtet werden, da in den meisten Fällen kein Procalcitonin bestimmt wurde.

4.2.5. Risikofaktoren

In den letzten Jahrzehnten wurden Veröffentlichungen zur Entstehung und zu Risikofaktoren einer Anastomoseninsuffizienz und Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt publiziert. Die Anastomosenheilung entspricht dem Prinzip der Wundheilung. [78, 79] Eine Vielzahl von Faktoren spielt bei der Ausbildung und Abheilungsdauer einer Insuffizienz eine Rolle, somit ist der Vorgang als multifaktoriell zu betrachten.

Kassis et al [80] haben 2013 die Risikofaktoren für eine Anastomoseninsuffizienz im oberen Gastrointestinaltrakt erörtert. Bei 7595 Ösophagektomien wurde bei 804 (10,6%) Patienten eine Insuffizienz identifiziert. Die Mortalität und die Liegezeit bei diesen Patienten war signifikant höher als bei den Patienten ohne eine Insuffizienz. Einigkeit herrscht bei Kassis et al und Mitchell et al [81], sowie einigen anderen Autoren, darüber, dass ein gravierender Risikofaktor zur Leckagenentwicklung die Anastomosenlokalisierung darstellt. Wie bereits in der Einleitung (1.1.1) erwähnt, erscheint die zervikale Lage ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Insuffizienz zu bedingen. In der hier beschriebenen Arbeit sind in dem Patientenkollektiv von 45 Patienten 28 (62,2%) mit einer thorakalen Leckage und nur ein Patient (2,2%) mit einer zervikalen Insuffizienz behandelt worden. Dies ist aber insofern nicht verwunderlich, da thorakale Insuffizienzen in der Regel nicht konservativ behandelt werden und eher

komplikationsreiche Verläufe nach sich ziehen. [10] Zusätzlich bezieht sich die hier vorgelegte Arbeit nur auf die endoskopische Unterdrucktherapie und nicht auf konservative, im Sinne einer zuwartenden Strategie, Behandlungsoptionen.

Die Technik der Anastomose (Handnaht versus Stapler) erscheint in mehreren Studien keine Rolle für die Auftrittswahrscheinlichkeit einer Leckage zu spielen [82, 83] und wurde so auch nicht in dieser Arbeit berücksichtigt. Grundvoraussetzung für die Abheilung ist allerdings eine möglichst spannungsfreie und gut perfundierte Anastomosierung. [84]

Als weiterer patientenabhängiger Risikofaktor wurde der Albuminwert, beziehungsweise die Hypoalbuminämie, zwischenzeitlich untersucht. Der Parameter wurde herangezogen, um eine Malnutrition als Insuffizienzmitursache zu ermitteln. In einigen Studien konnte dies als Risikofaktor identifiziert werden [85], andere wiederum fanden dafür keinen Nachweis. [86] Ein Diabetes mellitus oder auch ein erhöhtes Alter spielen keine signifikante Rolle. [86, 87] Statistisch signifikant für die Entwicklung einer Insuffizienz und einer schlechteren Abheilung erscheinen Kasiss et al aber folgende Begleiterkrankungen: Herzinsuffizienz, Hypertension und Nierenversagen. [80]

Weiter individuelle Faktoren, die die Wundheilung an sich beeinflussen, sind Nikotin- und Alkoholabusus. Inwiefern diese Faktoren nun aber explizit für die Entwicklung einer Insuffizienz und einer schlechteren Abheilung im oberen Gastrointestinaltrakt eine Rolle spielen, gilt es noch zu untersuchen. Zurzeit wird dies noch in tierexperimentellen Ansätzen erforscht. [88] Bei der Entstehung von Anastomoseninsuffizienzen im unteren Gastrointestinaltrakt konnten Makelae et al [89] und Sorensen et al [90] bereits eine Korrelation mit Nikotinkonsum und Alkoholabusus darlegen. Chronischer Alkoholkonsum ist zudem häufig assoziiert mit Immunstörungen, Gerinnungsstörung und Mangelernährung, die als solche Faktoren eine schlechtere Wundheilung bewirken. [91]

Intraoperativ bergen gemäß Kassis et al Bluttransfusionen kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Insuffizienz, während aber die Operationszeit (>5 Stunde) durchaus die Auftretenswahrscheinlichkeit erhöht. [80]

Zusammenfassend ergibt sich aus der Literatur keine eindeutige Synopsis für die Bewertung von Risikofaktoren, die eine Anastomoseninsuffizienz begünstigen. Somit ist es zurzeit nicht möglich, eine allumfassende Risikoeinschätzung mit einem Scoringsystem zu entwickeln, um so eine sensitive und realistische Prognose für den jeweiligen Patienten vorausszusagen. In der Zukunft gilt es, mit Hilfe von weiteren Studien präoperative Risikofaktoren und eindeutige

Korrelationen zu identifizieren, damit eine gezielte Verringerung von Mortalität, Morbidität und Liegezeit, die auch mit erhöhten Kosten verbunden sind, verwirklicht werden kann. [81] In der vorliegenden Studie sind weder die erwähnten individuellen Faktoren, noch die operativen Faktoren mit eingeflossen. Es wurde versucht anhand der ASA (American Society of Anesthesiologists) -Klassifikation schwere systemische Begleiterkrankungen zu identifizieren und anhand des BMI (Body-Mass-Index) eine Unterernährung festzustellen (siehe 3.1). Beide Faktoren zeigen jedoch in dieser Arbeit keine Signifikanz beim Outcome. Intraoperativ wurden in dieser Arbeit nur transfusionsbedürftige Blutungen erfasst. Auch hier findet sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Patienten ohne intraoperative Transfusionen.

4.2.6. Neoadjuvante (Radio-)Chemotherapie

Die Mehrheit der Patienten, die eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten, sind operiert worden auf Grund einer malignen Grunderkrankung. [81] Auch in dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurden von 31 Patienten, die eine Anastomoseninsuffizienz aufwiesen, 23 (51,1%) Patienten mit einer malignen Erkrankung operiert. Eine neoadjuvante Behandlung erhielten 13 (28,9%) Patienten. In der Literatur herrscht seit einiger Zeit Einigkeit darüber, dass eine neoadjuvante Chemotherapie oder Radiochemotherapie keinen eindeutigen Effekt auf die Ausbildung einer Insuffizienz hat oder auf das Outcome bei einer Insuffizienz, auch wenn dies zunächst angenommen wurde. [76, 80, 92-94] Lediglich eine Studie zeigt, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie ein potentieller Risikofaktor sein könnte. [95]

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv lässt sich feststellen, dass unter den 13 Patienten mit einer neoadjuvante Therapie sich auch die drei Verstorbenen befanden. Ebenso fand bei den vier Patienten, bei denen die endoskopische Vakuumtherapie gescheitert ist, vorab eine neoadjuvante Therapie statt (siehe 3.4). In der Literatur wird der Einfluss der neoadjuvanten Therapie auf die Ausbildung und Abheilung einer Leckage nicht näher im Kontext der Dauer, der Intensivität (Radiotherapie) und der Substanzen (Chemotherapie) betrachtet, somit ist eine Ambiguität vorhanden bezüglich des Risikos und bedarf genauerer Untersuchungen. [80]

4.2.7. Komplikationen bei endoskopischer Vakuumtherapie

Schorsch et al haben bei 32 Patienten keine schwerwiegenden Komplikationen bedingt durch die Einlage des Schwammes feststellen können. Ein Schwamm riss nach 7-tägiger Lage beim Wechseln, konnte aber problemlos komplett geborgen werden. Des Weiteren wurden zwei

Schwammdislokationen beobachtet. [25] Bei den in dieser Arbeit beschriebenen Fällen wurde in einem Fall die Penetration des Schwammes (Perforation) in die Bauchhöhle festgestellt. Zusätzlich kam es bei vier Patienten zu lokalen Blutungen, die aber problemlos endoskopisch gestillt werden konnten. Bei weiteren drei Patienten wurde eine Stenosierung beobachtet. Allerdings wurde bei den drei Fällen vorab ein Therapieversuch mit einem Stent unternommen. Dieses erschwert die direkte ursächliche Rückführung auf die endoskopische Vakuum-Intervention und ist somit unter Vorbehalt zu bewerten. Insgesamt decken sich diese Verläufe mit den in der Literatur genannten Komplikationen, die in der Regel in nur kleinen lokalen Blutungen bestanden. [45, 61] Im Vergleich zur Stenttherapie mit Komplikationen wie stentbedingter Stenosierung, Stentmigration und Stentdislokation, unzureichender Abdichtung im Sinne eines Endoleaks und Einwachsung, sind in der Literatur deutlich weniger Komplikationen unter der endoskopischen Vakuumtherapie verzeichnet. [62, 96-98] Schniewind et al [99] und Brangewitz et al [62] verglichen retrospektiv die Stenttherapie mit der endoskopischen Unterdrucktherapie und gelangten zu dem Ergebnis, dass das Stentverfahren hinsichtlich Outcome und Komplikationsrate unterlegen ist. Aber auch diesbezüglich sind zukünftige prospektive randomisierte Studien abzuwarten.

4.2.8. Mortalität

In der Literatur wird die Mortalität bei einer Leckage oder Insuffizienz im oberen Gastrointestinaltrakt mit bis zu 30%, allerdings stark variierend (10-40%), angegeben. [3, 62, 100] In den beschriebenen und bereits genannten Studien aktueller Quellen bezüglich der endoskopischen Vakuumtherapie findet sich eine deutlich geringere Mortalität von 0-16,7% [1, 25, 45, 61, 62, 65, 72] mit einem Durchschnitt von 7,76%. Diese Arbeit konnte eine recht ähnliche Gesamtmortalität mit 6,67% (drei Patienten) dokumentieren. Ein Patient verstarb während der endoskopischen Vakuumtherapie, ein Patient nach einer operativen Revision und ein Patient postinterventionell bedingt durch eine Stentperforation (siehe 3.3.). Bei einer hohen Fallzahl in den veröffentlichten Studien findet sich bei den Verstorbenen, wie auch in dieser Arbeit (2/3), als Komplikation eine Sepsis. [72, 100] Auch wird in der Literatur ein Zusammenhang zwischen der Defektgröße und Mortalität diskutiert, insbesondere, weil durch eine größere Leckage die endoskopische Implementation nur eingeschränkt möglich ist. [65] Ebenso wurde bei einigen Autoren bei bereits stark kontaminierten Wundhöhlen eine erhöhte Mortalität (wie zum Beispiel bei einer spontanen Ösophagusperforation) festgestellt. [65] Diese Faktoren konnten aber in dieser Arbeit nur unzureichend untersucht und auf Grund der niedrigen Gesamtmortalität nicht

bewertet werden. Auch wurde in dieser Arbeit kein Defekt über 4 cm therapiert, somit konnte keine Aussage bezüglich einer erschwerten Behandlung oder erhöhten Komplikationsrate bei größeren Defekten gemacht werden (siehe 3.2).

4.3. Limitationen des Patientenkollektives und Studientyps

Die Größe eines Patientenkollektives spielt eine entscheidende Rolle in der Repräsentativität der Arbeit. Mit 45 Patienten in dieser Arbeit wird eine relativ große Patientenanzahl untersucht, insbesondere im Verhältnis zu anderen bislang veröffentlichten Studien zum Thema „endoskopische Unterdrucktherapie“. Allerdings ist die Anzahl nicht groß genug, um Interpretationsfehler auszuschließen. Die Subgruppe der Verstorbenen (drei Patienten) ist zu klein, um einen effektiven und wertvollen Vergleich mit den Überlebenden herstellen zu können. Aus diesem Grunde wurden für die Auswertung der dokumentierten Ergebnisse vorwiegend deskriptive Parameter herangezogen und auf eine Vielzahl von statistischen Testoptionen verzichtet. Ebenso ist festzuhalten, dass Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt zwar mit komplikationsreichen postoperativen Folgen verbunden sein können, aber selten auftreten. Im Zeitraum von 2012 bis 2017 wurden nur 45 Patienten mit einer endoskopischen Vakuumtherapie behandelt, auch wenn seit 2015 im Universitätsklinikum Würzburg die endoskopische Vakuumtherapie zunehmend als Standard etabliert werden konnte. Weiterhin stammen sämtlichen Patientendaten aus einer einzigen Klinik. Als Vorteil stellt sich heraus, dass davon auszugehen ist, dass ein gewisses Maß an Einheitlichkeit vorliegen dürfte; eine multizentrische Studie sollte jedoch angestrebt werden.

Die hier beschriebene Studie wurde mit Durchsicht und Auswertung von elektronischen Dokumentationen retrospektiv gestaltet. Es waren jedoch wichtige Daten nicht immer dokumentiert, so zum Beispiel Defektgröße und/oder reproduzierbare Distanz zur Zahnreihe. Ebenfalls waren keine einheitlichen Kriterien bestimmt worden, zu welchem Zeitpunkt welche Therapie (Stent, Clipping oder endoskopische Vakuumtherapie) initiiert wird und wann ein Therapiewechsel eingeleitet wird. Die Endoskopiebefunde sind als subjektiv einzuschätzen, basieren diese doch auf den Erfahrungen und der Deskription des durchführenden Endoskopie-Arztes. Die genannten Punkte tragen zu dem sogenannten „Recall-Bias“ bei.

Retrospektive Studien sind die Grundlage zur Entwicklungen von Hypothesen, die in prospektiven, randomisierten Studien geprüft werden sollten. Diese Arbeit, ebenso wie die bereits veröffentlichten Studien, geben Hinweise auf eine Abheilungsrate von bis zu 90% bei der

Behandlung von Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt mit der endoskopischen Unterdrucktherapie. Diese Vermutung gilt es zeitnah mit weiteren Studien zu überprüfen und etwaige Confounder zu identifizieren. [66]

Die erste multizentrische und prospektive Studie bezüglich der Behandlungstherapie von Anastomoseninsuffizienzen und Perforation im oberen Gastrointestinaltrakt ist letztes Jahr initiiert worden und wird voraussichtlich im Jahr 2020 veröffentlicht werden. [67]

4.4. Klinische Bedeutung der Studie

Vor 10 Jahren ist die endoskopische Vakuumtherapie im oberen Gastrointestinaltrakt erstmals in Gebrauch genommen worden aber keinesfalls als Standard zur Behandlung von Leckagen genutzt worden. [53]. Stents, Clipping und chirurgische Revision sind die first-line-Therapieoptionen der letzten Jahre. [61]

Die Verwendung der endoskopischen Vakuumtherapie erscheint in dieser Arbeit aber auch in der Literatur als eine suffiziente und vielversprechende Therapiealternative bei Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt. Insbesondere bei Patienten mit komplexen systemischen Begleiterkrankungen und septischem Verlauf scheint diese der Stenttherapie überlegen zu sein. [45, 62] Die Kombination aus einer Stenttherapie und einer endoskopischen Vakuumtherapie sollte bei der Auswahl von Therapieoptionen Berücksichtigung finden. Ebenso sollte eine prophylaktische Schwammtherapie bei „high-risk“ Patienten zukünftig in Betracht gezogen werden. Anhand von prospektiven Studien ist zu untersuchen, in wie weit die Ausbildung einer Leckage, die mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden ist, vorab verhindert werden kann. [100]

5. ZUSAMMENFASSUNG

Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt sind mit zahlreichen und schwerwiegendsten Komplikationen verbunden. Mortalität, Morbidität und die Liegezeit im Krankenhaus konnten, trotz verbesserter chirurgischer Technik, bislang nicht wesentlich gesenkt werden. Inzwischen gibt es ein weites Spektrum an Therapiemöglichkeiten, die die konservativ-zuwartende Therapie unter Breitbandantibiose und Drainage bis hin zur operativen Revision, umfassen. Die chirurgische Intervention galt früher als Goldstandard, ist aber mit Operationsrisiken und verlängerter Rekonvaleszenz, insbesondere bei septischen und multimorbiden Patienten, verbunden. Bedingt durch eine unzureichende Studienlage kann das therapeutische Vorgehen bei einer Leckage im oberen Gastrointestinaltrakt nicht leitliniengerecht und evidenzbasiert erfolgen, sondern beruft sich auf situative Entscheidungen und die Erfahrungswerte der behandelnden Ärzte. In dem letzten Jahrzehnt haben die endoskopischen Therapieoptionen als Alternative zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Primäres Studienziel war es, die endoskopische Vakuumtherapie als eine Therapiemöglichkeit bei Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt zu beschreiben, Ergebnisse zu bewerten und in den Kontext derzeitiger Studien in der Literatur zu setzen. Es wurden 45 Patienten retrospektiv, die im Zeitraum von 2012-2017 in dem Universitätsklinikum Würzburg mit der endoskopischen Vakuumtherapie behandelt wurden, untersucht. 31 Patienten mit einer Anastomoseninsuffizienz, 6 Patienten mit einer Perforation, 4 Patienten mit einer iatrogenen Perforation, 2 Patienten mit einer Nahtinsuffizienz und 2 Patienten mit einem Ulcus wurden endoskopisch vakuumtherapeutisch behandelt. Die Behandlungsdauer betrug im Durchschnitt 20 Tage und die Liegezeit 36 Tage. Die Abheilungsrate lag bei 91,1% bei einer Gesamtmortalität von 6,67%.

Mit der Studie gelang es zu zeigen, dass sich die endoskopische Unterdrucktherapie, trotz langer stationärer Behandlungsdauer, zur Therapie der Wahl bei Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt entwickeln kann. Es ist eine suffiziente und komplikationsarme Behandlungsmethode mit einer niedrigen Mortalitäts- und Morbiditätsrate. Es zeigt sich als eine vielversprechende Alternative zu primärverschließenden endoskopischen Interventionen (Fibrinkleber und Over-the-scope-Clips).

6. LITERATUR- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

6.1. Literaturverzeichnis

1. Smallwood, N.R., et al., *The use of endoluminal vacuum (E-Vac) therapy in the management of upper gastrointestinal leaks and perforations*. Surg Endosc, 2015.
2. Siewert, J.R.S., H.J.; Bartels H., *Insuffizienzen nach Anastomosen im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts* Chirurg 2004- 75:1063-1070, 2004.
3. Schaible, A., et al., *Role of endoscopy to predict a leak after esophagectomy*. Langenbecks Arch Surg, 2016. **401**(6): p. 805-12.
4. Bruce, J., et al., *Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery*. Br J Surg, 2001. **88**(9): p. 1157-68.
5. Alanezi, K. and J.D. Urschel, *Mortality secondary to esophageal anastomotic leak*. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **10**(2): p. 71-5.
6. Bardini, R., et al., *Single-layered cervical esophageal anastomoses: a prospective study of two suturing techniques*. Ann Thorac Surg, 1994. **58**(4): p. 1087-9; discussion 1089-90.
7. Grimminger, P.P., et al., *Diagnosis, assessment, and management of surgical complications following esophagectomy*. Ann N Y Acad Sci, 2018.
8. van Workum, F., et al., *Intrathoracic versus Cervical ANastomosis after minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: study protocol of the ICAN randomized controlled trial*. Trials, 2016. **17**(1): p. 505.
9. Turkyilmaz, A., et al., *The management of esophagogastric anastomotic leak after esophagectomy for esophageal carcinoma*. Dis Esophagus, 2009. **22**(2): p. 119-26.
10. Lerut, T., et al., *Anastomotic complications after esophagectomy*. Dig Surg, 2002. **19**(2): p. 92-8.
11. Holscher, A.H., et al., *[Complications and management of complications in oesophageal surgery]*. Zentralbl Chir, 2011. **136**(3): p. 213-23.
12. Werner, J. and P. Sauer, *Nahtinsuffizienz intestinaler Anastomosen: Endoskopische und laparoskopische Therapieoptionen*. Viszeralmedizin, 2013. **29**(1): p. 7-13.
13. Liolios, A., J.M. Oropello, and E. Benjamin, *Gastrointestinal complications in the intensive care unit*. Clin Chest Med, 1999. **20**(2): p. 329-45, viii.
14. Gajic, O., et al., *Acute abdomen in the medical intensive care unit*. Crit Care Med, 2002. **30**(6): p. 1187-90.
15. Garcia-Granero A, F.M., Flor-Lorente B, Blanco F, Puga R, Carratalá A, Garcia-Granero E, *Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study*. Dis Colon Rectum. 2013 Apr;56(4):475-83. doi: 10.1097/DCR.0b013e31826ce825., 2013.
16. Griffin SM, L.P., Dresner SM, Richardson DL, Hayes N, *Diagnosis and management of a mediastinal leak following radical oesophagectomy*. Br J Surg. 2001 Oct;88(10):1346-51, 2001.
17. Page, R.D., et al., *Routine endoscopy to detect anastomotic leakage after esophagectomy*. Ann Thorac Surg, 2013. **95**(1): p. 292-8.

-
18. Goense, L., et al., *Diagnostic performance of a CT-based scoring system for diagnosis of anastomotic leakage after esophagectomy: comparison with subjective CT assessment*. Eur Radiol, 2017. **27**(10): p. 4426-4434.
 19. Strauss, C., et al., *Computed tomography versus water-soluble contrast swallow in the detection of intrathoracic anastomotic leak complicating esophagogastrectomy (Ivor Lewis): a prospective study in 97 patients*. Ann Surg, 2010. **251**(4): p. 647-51.
 20. Palmes, D., et al., *Diagnostic evaluation, surgical technique, and perioperative management after esophagectomy: consensus statement of the German Advanced Surgical Treatment Study Group*. Langenbecks Arch Surg, 2011. **396**(6): p. 857-66.
 21. Biancari, F., et al., *Current treatment and outcome of esophageal perforations in adults: systematic review and meta-analysis of 75 studies*. World J Surg, 2013. **37**(5): p. 1051-9.
 22. Nirula, R., *Esophageal perforation*. Surg Clin North Am, 2014. **94**(1): p. 35-41.
 23. Bielawska, B., et al., *Risk factors for early colonoscopic perforation include non-gastroenterologist endoscopists: a multivariable analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014. **12**(1): p. 85-92.
 24. Paspatis, G.A., et al., *Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement*. Endoscopy, 2014. **46**(8): p. 693-711.
 25. Schorsch, T., C. Muller, and G. Loske, *[Endoscopic vacuum therapy of perforations and anastomotic insufficiency of the esophagus]*. Chirurg, 2014. **85**(12): p. 1081-93.
 26. Sepesi, B., D.P. Raymond, and J.H. Peters, *Esophageal perforation: surgical, endoscopic and medical management strategies*. Curr Opin Gastroenterol, 2010. **26**(4): p. 379-83.
 27. Soreide, J.A. and A. Viste, *Esophageal perforation: diagnostic work-up and clinical decision-making in the first 24 hours*. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2011. **19**: p. 66.
 28. Peng, A., et al., *Study of clinical treatment of esophageal foreign body-induced esophageal perforation with lethal complications*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2012. **269**(9): p. 2027-36.
 29. Claudia Nishida Hasimoto, D.C.C., Regina Eldib, Rafael Thomazil, Rodrigo Severo de Camargo Pereira, José Guilherme Minossi, Antonio José Maria Cataneo, *Efficacy of surgical versus conservative treatment in esophageal perforation: a systematic review of case series studies*. Acta Cir Bras. 2013 Apr;28(4):266-71, 2013.
 30. Mackler, S.A., *Spontaneous rupture of the esophagus; an experimental and clinical study*. Surg Gynecol Obstet, 1952. **95**(3): p. 345-56.
 31. Huber-Lang, M., et al., *Esophageal perforation: principles of diagnosis and surgical management*. Surg Today, 2006. **36**(4): p. 332-40.
 32. P.C.Strohm·C.A.Müller·J.Jonas·R.Bähr, *Ösophagusperforation, Entstehung, Diagnostik, Therapie*. Chirurg 2002 · 73: 217–222 © Springer-Verlag 2002, 2002.
 33. Vogel, S.B., et al., *Esophageal Perforation in Adults*. Annals of Surgery, 2005. **241**(6): p. 1016-1023.
 34. Markar, S.R., et al., *Management and Outcomes of Esophageal Perforation: A National Study of 2,564 Patients in England*. Am J Gastroenterol, 2015. **110**(11): p. 1559-66.
-

-
35. Abbas, G., et al., *Contemporaneous management of esophageal perforation*. Surgery, 2009. **146**(4): p. 749-55; discussion 755-6.
 36. Schmidt, A., et al., *The Endoscopic Treatment of Iatrogenic Gastrointestinal Perforation*. Dtsch Arztebl Int, 2016. **113**(8): p. 121-8.
 37. Schmidt, H., et al., *[Anastomotic insufficiencies of the esophagus--early surgical endoscopy and endoscopic therapy]*. Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr, 2001. **118**: p. 278-81.
 38. Schubert, D., et al., *[Management of postoperative complications following esophagectomy]*. Chirurg, 2012. **83**(8): p. 712-8.
 39. Low, D.E., *Diagnosis and management of anastomotic leaks after esophagectomy*. J Gastrointest Surg, 2011. **15**(8): p. 1319-22.
 40. Pauthner, M., D. Lorenz, and J. Wedemeyer, *Postoperative Anastomoseninsuffizienz*. Der Gastroenterologe, 2014. **9**(3): p. 237-243.
 41. Dasari, B.V., et al., *The role of esophageal stents in the management of esophageal anastomotic leaks and benign esophageal perforations*. Ann Surg, 2014. **259**(5): p. 852-60.
 42. D'Cunha, J., et al., *Esophageal stents for anastomotic leaks and perforations*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **142**(1): p. 39-46 e1.
 43. Sousa, P., et al., *Treatment of Postoperative Leaks of the Upper Gastrointestinal Tract with Colonic Self-Expandable Metal Stents*. GE Port J Gastroenterol, 2017. **24**(4): p. 169-175.
 44. Siersema, P.D., *Treatment of esophageal perforations and anastomotic leaks: the endoscopist is stepping into the arena*. Gastrointest Endosc, 2005. **61**(7): p. 897-900.
 45. Laukoetter, M.G., et al., *Successful closure of defects in the upper gastrointestinal tract by endoscopic vacuum therapy (EVT): a prospective cohort study*. Surg Endosc, 2017. **31**(6): p. 2687-2696.
 46. Banwell PE, T.L., *Topical negative pressure (TNP): the evolution of a novel wound therapy*. J Wound Care. 2003 Jan;12(1):22-8, 2003.
 47. R Gustafsson, J.S.g., R Ingemansson, *Was unter einer lokalen Unterdrucktherapie zu verstehen ist*. EWMA, Positionsdokument, 2007.
 48. Argenta, L.C. and M.J. Morykwas, *Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience*. Ann Plast Surg, 1997. **38**(6): p. 563-76; discussion 577.
 49. Morykwas, M.J., et al., *Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation*. Ann Plast Surg, 1997. **38**(6): p. 553-62.
 50. Fleischmann, W., et al., *Vacuum sealing: indication, technique, and results*. Eur J Orthop Surg Traumatol, 1995. **5**(1): p. 37-40.
 51. Weidenhagen, R., et al., *Endoscopic vacuum-assisted closure of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a new method*. Surg Endosc, 2008. **22**(8): p. 1818-25.
 52. Weidenhagen, R., et al., *Möglichkeiten der Vakuumtherapie bei der Behandlung des septischen Abdomens*. Viszeralchirurgie, 2006. **41**(1): p. 59-68.
 53. Wedemeyer, J., et al., *Endoscopic vacuum-assisted closure of upper intestinal anastomotic leaks*. Gastrointest Endosc, 2008. **67**(4): p. 708-11.
 54. K Vowden, L.T.o., P Vowden, *Auswahl der lokalen Unterdrucktherapie in der Praxis*. EWMA, Positionsdokument, 2007.

-
55. Nagell, C.F. and K. Holte, *Treatment of anastomotic leakage after rectal resection with transrectal vacuum-assisted drainage (VAC). A method for rapid control of pelvic sepsis and healing.* Int J Colorectal Dis, 2006. **21**(7): p. 657-60.
 56. U.Wolters, T.W., H.Stützer, T.Schröder, *ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome.* British Journal of Anesthesia 1996; 77:217-222, 1996.
 57. Meltzer, S.J. and J. Auer, *The Respiratory Changes of Pressure at the Various Levels of the Posterior Mediastinum.* J Exp Med, 1910. **12**(1): p. 34-44.
 58. Jean-Pierre Després, I.L., Denis Prud'homme, *Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients.* BMJ 2001;322:716–20, 2001.
 59. Hackett, N.J., et al., *ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery.* Int J Surg, 2015. **18**: p. 184-90.
 60. Sebastian Weis, P.D., Mathias W. Pletz, Sina M. Coldewey, Herwig Gerlach, Michael Bauer, *Sepsis: Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten.* Ärzteblatt Juli 2017, 2017.
 61. Noh, S.M., et al., *Endoscopic Vacuum-Assisted Closure Therapy in Patients with Anastomotic Leakage after Esophagectomy: A Single-Center Experience.* Gastroenterol Res Pract, 2018. **2018**: p. 1697968.
 62. Brangewitz, M., et al., *Endoscopic closure of esophageal intrathoracic leaks: stent versus endoscopic vacuum-assisted closure, a retrospective analysis.* Endoscopy, 2013. **45**(6): p. 433-8.
 63. Schuchert, M.J., et al., *Impact of anastomotic leak on outcomes after transhiatal esophagectomy.* Surgery, 2010. **148**(4): p. 831-8; discussion 838-40.
 64. Crestanello, J.A., et al., *Selective management of intrathoracic anastomotic leak after esophagectomy.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **129**(2): p. 254-60.
 65. Ooi, G., et al., *Indications and efficacy of endoscopic vacuum-assisted closure therapy for upper gastrointestinal perforations.* ANZ J Surg, 2018. **88**(4): p. E257-E263.
 66. Alldinger, I., *Chirurgische Forschung.* Georg Thieme Verlag, 2005.
 67. Kiel, U., *International, Prospective, Multicenter Registry Designed to Collect Clinical Evidence for Endoscopic Vacuum Treatment Using Eso-SPONGE® for Anastomotic Leakage After Esophageal Resection or Iatrogenic or Spontaneous Esophageal Perforation.* Clinical Trials, 2016.
 68. Weidenhagen, R., et al., *Anastomotic leakage after esophageal resection: new treatment options by endoluminal vacuum therapy.* Ann Thorac Surg, 2010. **90**(5): p. 1674-81.
 69. Ahrens, M., et al., *Drainage of esophageal leakage using endoscopic vacuum therapy: a prospective pilot study.* Endoscopy, 2010. **42**(9): p. 693-8.
 70. Loske, G., et al., *[Complex vacuum therapy of an abdominal abscess from gastric perforation : case report of innovative operative endoscopic management].* Chirurg, 2015. **86**(5): p. 486-90.
 71. Leeds, S.G. and J.S. Burdick, *Management of gastric leaks after sleeve gastrectomy with endoluminal vacuum (E-Vac) therapy.* Surgery for Obesity and Related Diseases, 2016. **12**(7): p. 1278-1285.
 72. Bludau, M., et al., *Management of upper intestinal leaks using an endoscopic vacuum-assisted closure system (E-VAC).* Surg Endosc, 2014. **28**(3): p. 896-901.
 73. Scott, R.B., et al., *Endoluminal vacuum therapy for gastrojejunal anastomotic leaks after Roux-en-Y gastric bypass: a pilot study in a swine model.* Surg Endosc, 2016. **30**(11): p. 5147-5152.
-

-
74. Heits, N., et al., *Endoscopic endoluminal vacuum therapy in esophageal perforation*. *Ann Thorac Surg*, 2014. **97**(3): p. 1029-35.
 75. Lang, H., et al., *Management and results of proximal anastomotic leaks in a series of 1114 total gastrectomies for gastric carcinoma*. *Eur J Surg Oncol*, 2000. **26**(2): p. 168-71.
 76. Heits, N., et al., *Long-term quality of life after endovac-therapy in anastomotic leakages after esophagectomy*. *J Thorac Dis*, 2018. **10**(1): p. 228-240.
 77. Lenzen, H., et al., *Successful treatment of cervical esophageal leakage by endoscopic-vacuum assisted closure therapy*. *World J Gastrointest Endosc*, 2013. **5**(7): p. 340-5.
 78. Raptis, D., M.G. Pramateftakis, and I. Kanellos, *Our 20-year experience with experimental colonic anastomotic healing*. *J Med Life*, 2018. **11**(1): p. 5-14.
 79. Tabola, R., et al., *Esophageal anastomosis - how the granulation phase of wound healing improves the incidence of anastomotic leakage*. *Oncol Lett*, 2016. **12**(3): p. 2038-2044.
 80. Kassis, E.S., et al., *Predictors of anastomotic leak after esophagectomy: an analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic database*. *Ann Thorac Surg*, 2013. **96**(6): p. 1919-26.
 81. Mitchell, J.D., *Anastomotic leak after esophagectomy*. *Thorac Surg Clin*, 2006. **16**(1): p. 1-9.
 82. Zieren, H.U., J.M. Muller, and H. Pichlmaier, *Prospective randomized study of one- or two-layer anastomosis following oesophageal resection and cervical oesophagogastronomy*. *Br J Surg*, 1993. **80**(5): p. 608-11.
 83. Beitler, A.L. and J.D. Urschel, *Comparison of stapled and hand-sewn esophagogastric anastomoses*. *Am J Surg*, 1998. **175**(4): p. 337-40.
 84. Shandall, A., R. Lowndes, and H.L. Young, *Colonic anastomotic healing and oxygen tension*. *Br J Surg*, 1985. **72**(8): p. 606-9.
 85. Patil, P.K., et al., *Cancer of the esophagus: esophagogastric anastomotic leak--a retrospective study of predisposing factors*. *J Surg Oncol*, 1992. **49**(3): p. 163-7.
 86. Peracchia, A., et al., *Esophagovisceral anastomotic leak. A prospective statistical study of predisposing factors*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988. **95**(4): p. 685-91.
 87. Pierie, J.P., et al., *The vascularization of a gastric tube as a substitute for the esophagus is affected by its diameter*. *Dis Esophagus*, 1998. **11**(4): p. 231-5.
 88. Skinovsky, J., et al., *The influence of nicotine in healing of small bowel anastomoses in rats: angiogenesis and miofibroblasts*. *Rev Col Bras Cir*, 2016. **43**(2): p. 87-92.
 89. Makela, J.T., H. Kiviniemi, and S. Laitinen, *Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis*. *Dis Colon Rectum*, 2003. **46**(5): p. 653-60.
 90. Sorensen, L.T., et al., *Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery*. *Br J Surg*, 1999. **86**(7): p. 927-31.
 91. Tonnesen, H. and H. Kehlet, *Preoperative alcoholism and postoperative morbidity*. *Br J Surg*, 1999. **86**(7): p. 869-74.
 92. Karl, R.C., et al., *Factors affecting morbidity, mortality, and survival in patients undergoing Ivor Lewis esophagogastronomy*. *Ann Surg*, 2000. **231**(5): p. 635-43.
 93. Walsh, T.N., et al., *A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma*. *N Engl J Med*, 1996. **335**(7): p. 462-7.
 94. Dewar, L., et al., *Factors affecting cervical anastomotic leak and stricture formation following esophagogastronomy and gastric tube interposition*. *Am J Surg*, 1992. **163**(5): p. 484-9.

-
95. Briel, J.W., et al., *Prevalence and risk factors for ischemia, leak, and stricture of esophageal anastomosis: gastric pull-up versus colon interposition*. J Am Coll Surg, 2004. **198**(4): p. 536-41; discussion 541-2.
 96. Doniec, J.M., et al., *Therapy of anastomotic leaks by means of covered self-expanding metallic stents after esophagogastrectomy*. Endoscopy, 2003. **35**(8): p. 652-8.
 97. Schorsch, T., C. Muller, and G. Loske, *Endoscopic vacuum therapy of anastomotic leakage and iatrogenic perforation in the esophagus*. Surg Endosc, 2013. **27**(6): p. 2040-5.
 98. Loske, G., T. Schorsch, and C. Muller, *Endoscopic vacuum sponge therapy for esophageal defects*. Surg Endosc, 2010. **24**(10): p. 2531-5.
 99. Schniewind, B., et al., *Endoscopic endoluminal vacuum therapy is superior to other regimens in managing anastomotic leakage after esophagectomy: a comparative retrospective study*. Surg Endosc, 2013. **27**(10): p. 3883-90.
 100. Kuehn, F., et al., *Surgical endoscopic vacuum therapy for anastomotic leakage and perforation of the upper gastrointestinal tract*. J Gastrointest Surg, 2012. **16**(11): p. 2145-50.

6.2. Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Endo-Sponge	Seite 10
Abbildung 2: Polyurethanschwamm des Endo-Sponge	Seite 10
Abbildung 3: Eso-Sponge	Seite 16
Abbildung 4: Polyurethanschwamm des Eso-Sponge	Seite 16
Abbildung 5: Einlage Eso-Sponge	Seite 17
Abbildung 6: Normalverteilung Alter	Seite 19
Abbildung 7: BMI-Verteilung	Seite 20
Abbildung 8: ASA-Verteilung	Seite 21
Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der Leckagentypen	Seite 23
Abbildung 10: Defektgrößen der Leckagen	Seite 25
Abbildung 11: Vergleich Sepsis Outcome	Seite 25
Abbildung 12: Prozentuale Verteilung der Abheilungsrate	Seite 27
Abbildung 13: Flussdiagramm der Fälle	Seite 28
Abbildung 14: Verteilung Leukozytenwerte	Seite 29
Abbildung 15: Behandlungsdauer	Seite 31
Abbildung 16: Ernährungsform bei Entlassung	Seite 35
Tabelle 1: Klinische Definition von Anastomoseninsuffizienzen nach Lerut et al	Seite 3
Tabelle 2: Klinische Klassifikation der Anastomoseninsuffizienzen nach Siewert et al	Seite 3
Tabelle 3: Patientencharakteristika	Seite 14
Tabelle 4: Alter der Patienten	Seite 19
Tabelle 5: Grunddiagnosen	Seite 22
Tabelle 6: Lokalisationen der Leckagen	Seite 24
Tabelle 7: Systemische Komplikationen	Seite 26

Tabelle 8: Therapieverlauf bei neoadjuvanter Therapie	Seite 30
Tabelle 9: Lokale Komplikationen	Seite 34
Tabelle 10: Follow-Up	Seite 36
Tabelle 11: Dysphagie-Symptomatik	Seite 37
Tabelle 12: Abheilungsrate in der Literatur	Seite 40

7. DANKSAGUNG

Ich möchte mich an dieser Stelle an all diejenigen bedanken, die unterstützend an dem Gelingen dieser Promotion beigetragen haben.

Insbesondere danke ich meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Johan Friso Lock für die geduldige Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit, sowie Herrn Univ.-Prof. Dr. med. C.-T. Germer.

8. LEBENSLAUF

Persönliche Angaben

Name: Hannah Lea Katharina Diers

Geburtsort: Itzehoe

Nationalität: Deutsch

Ausbildung

November 2018 – bis jetzt

Stade

Assistenzärztin, Elbkrankenhaus Stade

- Kardiologie und Intensivmedizin

Oktober 2012 – Mai 2018

Würzburg

Julius-Maximilians-Universität

Humanmedizin

- Mai 2018: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit „sehr gut“ abgeschlossen
 - Gesamtnote: 2,16

Wirtschaftswissenschaften

- Oktober 2014: Beginn des Studiums
- September 2015: Orientierungsprüfung mit „gut“ abgeschlossen

März 2009 – Oktober 2010

Erlangen

Friedrich-Alexander-Universität

- Studium Humanmedizin
- Juni 2009 - Mai 2018: Stipendiatin eines der Begabtenförderungswerke
- Oktober 2010: Pausieren des Studiums

Juni 2008

Hamburg

Gymnasium Othmarschen, deutsch-englischer Zweig

- Allgemeine Hochschulreife, bilingualer Abschluss mit „sehr gut“

September 2004 – Juni 2005

Aas (Norwegen)

Auslandsaufenthalt an der Aas Videregående Skole