

Aus dem Veterinärwissenschaftlichen Department der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. M. Stangassinger

Angefertigt in der  
Abteilung Gastroenterologie der Technischen Universität München  
II. Medizinische Klinik und Poliklinik des  
Klinikums rechts der Isar  
( PD Dr. med. Stefan von Delius )

**Hämodynamische Reaktionen nach endoskopisch  
submuköser Injektion von Adrenalin in einem  
Schweinemodell**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der Tierärztlichen  
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

von Miriam Stefanie Grimm aus

Lauf an der Pegnitz München

2013

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jochim Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Manfred Stangassinger

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Mathias Ritzmann

Tag der Promotion: 20. Juli 2013

Für meine Eltern

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>VIII</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>X</b>
<b>I. EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>II. GRUNDLAGEN .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Ursachen oberer gastrointestinaler Blutungen nichtvariköser Ursprungs im oberen GIT .....</b>	<b>3</b>
1.1. Ulkuskrankheit.....	3
1.1.1. Forrest Klassifikation .....	6
1.2. Refluxösophagitis .....	7
1.3. Erosion.....	7
1.4. Angiodysplasie .....	7
1.5. Mallory-Weiss-Syndrom .....	8
1.6. Magentumore.....	8
<b>2. Therapie.....</b>	<b>9</b>
2.1. Medikamentöse Therapie.....	9
2.1.1. Inhibitoren der Säureproduktion-Säureneutralisierende Therapeutika	9
2.2. Chirurgische Therapie.....	11
2.2.1. Denervierende Verfahren.....	11
2.2.2. Vagotomie .....	11
2.2.3. Resezierende Operationsverfahren .....	12
2.3. Endoskopische Therapie .....	13
2.3.1. Thermische Verfahren .....	13
2.3.1.1. Thermosonde („heater probe“) .....	13
2.3.1.2. Laserkoagulation.....	14
2.3.1.3. Argon-Plasma-Koagulation (APK).....	14
2.3.2. Mechanische Methoden .....	15
2.3.2.1. Hämoclip .....	15
2.3.3. Injektionstherapie .....	16
2.3.3.1. Thrombin-, Fibrinkleber .....	16

---

2.3.3.2.	Sklerosierungsmittel	17
2.3.3.3.	Injektionstherapie mit Adrenalin	17
2.3.3.3.1.	Pharmakodynamik .....	17
2.3.3.3.2.	Systemische Wirkung .....	17
2.3.3.3.3.	Lokale Wirkung.....	18
2.3.3.3.4.	Mechanismen der Blutstillung durch submuköse Adrenalininjektion.....	18
2.3.3.3.5.	Grenzen der Injektionstherapie/endoskopischen Therapie .....	19
2.4.	Komplikationen bei der Endoskopie des oberen GIT .....	20
2.4.1.	Lokale Komplikationen .....	20
2.4.1.1.	Ischämie.....	20
2.4.1.2.	Blutungen.....	20
2.4.1.2.1.	Intramurales Hämatom .....	21
2.4.1.3.	Perforation .....	21
2.4.2.	Komplikationen das hämodynamische System betreffend .....	22
2.4.2.1.	Komplikationen durch Sedierung .....	22
2.4.2.2.	Komplikationen durch die Endoskopie .....	22
2.5.	Vorbereitung des Patienten zur Endoskopie.....	23
2.5.1.	Sedierung.....	23
2.6	Ziele und Fragestellungen der Arbeit.....	24
<b>III.</b>	<b>VERSUCHSTIERE, MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>25</b>
<b>1.</b>	<b>Versuchstiere.....</b>	<b>25</b>
1.1.	Anzahl, Rasse, Geschlecht und Gewicht.....	25
1.2.	Betreuung, Fütterung, Pflege und Haltung der Schweine.....	25
1.3.	Sedierung, Narkose und Beatmung.....	26
1.4.	Euthanasie.....	27
<b>2.</b>	<b>Materialien .....</b>	<b>27</b>
2.1.	Wärmematte.....	27
2.2.	Temperaturmessung.....	27
2.3.	Messung des zentralen Venendrucks .....	28
2.4.	PiCCO (Puls-Contour-Cardiac-Output) -Gerät .....	28
2.5.	Endoskop .....	29
2.6.	Injektionsnadel.....	29

---

<b>3</b>	<b>Methodik zur Erhebung der Messparameter .....</b>	<b>30</b>
3.1.	Aufbau des PiCCOplus-Gerätes .....	30
3.2.	Transpulmonale Thermodilution .....	31
3.3.	Thermodilutionsparameter.....	32
3.3.1.	Herzzeitvolumen [HZV (l/min)] .....	33
3.3.2.	Globales Enddiastolisches Volumen [GEDV] .....	34
3.3.3.	Intrathorakales Thermovolumen (ITTV) .....	35
3.3.4.	Kardialer Funktionsindex [KFI].....	35
3.3.5.	Extravasales Lungenwasser [EVLW] .....	35
3.3.6.	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex [PVPI].....	35
3.4.	Kontinuierliche Pulskonturanalyse .....	36
3.4.1.	Parameter der kontinuierlichen Pulskonturanalyse .....	37
3.4.1.1.	Pulskontur-Herzzeitvolumen [PKHZV] .....	37
3.4.1.2.	Mittlerer Arterieller Druck [MAD(mmHg)] .....	37
3.4.1.3.	Zentralvenöser Druck [ZVD(mmHg)] .....	38
3.4.1.4.	Herzfrequenz [HF(min-1)] .....	38
3.4.1.5.	Schlagvolumen [SV].....	38
3.4.1.6.	Schlagvolumenvariation (SVV).....	38
3.4.1.7.	Pulsdruck-Variation [PDV(%)] .....	39
3.4.1.8.	Systemisch vaskulärer Widerstand [SVW(dynxscm-5)] .....	39
4.	Versuchsprotokoll .....	41
<b>IV.</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>44</b>
<b>1.</b>	<b>SupraPig Studie .....</b>	<b>44</b>
<b>2.</b>	<b>Auswirkungen der submukösen Injektionen auf die Messparameter</b>	<b>44</b>
2.1.	Herzfrequenz .....	44
2.1.1.	Herzfrequenz nach Injektionen im Magenantrum .....	44
2.1.2.	Herzfrequenz nach Injektionen im Magencorpus.....	44
2.1.3.	Herzfrequenz nach Injektionen im Ösophagus.....	44
2.2.	Mittlerer arterieller Druck.....	46
2.2.1.	MAD nach Injektionen im Magenantrum .....	46
2.2.2.	MAD nach Injektionen im Magencorpus.....	46
2.2.3.	MAD nach Injektionen im distalen Ösophagus.....	46

Inhaltsverzeichnis	VII
2.3.	Herzindex..... 48
2.3.1.	Herzindex nach Injektionen im Magenantrum ..... 48
2.3.2.	Herzindex nach Injektionen im Magenkorpus ..... 48
2.3.3.	Herzindex nach Injektionen im distalen Ösophagus..... 48
2.4.	Globaler enddiastolischer Volumenindex ..... 51
2.4.1.	Globaler enddiastolischer Volumenindex nach Injektion im Magenantrum..... 51
2.4.2.	Globaler enddiastolischer Volumenindex nach Injektion im Magenkorpus..... 51
2.4.3.	Globaler enddiastolischer Volumenindex nach Injektionen im distalen Ösophagus..... 51
2.5	Systemisch vaskulärer Widerstandsindex..... 54
2.5.1.	Systemisch vaskulärer Widerstandsindex nach submukösen Injektionen im Magenantrum..... 54
2.5.2.	Systemisch vaskulärer Widerstandsindex nach submukösen Injektionen im Magenkorpus..... 54
2.5.3.	Systemisch vaskulärer Widerstandsindex nach submukösen Injektionen im distalen Ösophagus..... 54
<b>V.</b>	<b>DISKUSSION..... 57</b>
<b>VI.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG ..... 68</b>
<b>VII.</b>	<b>SUMMARY ..... 70</b>
<b>VIII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS..... 72</b>
<b>IX.</b>	<b>ANHANG - PUBLIKATIONEN ..... 91</b>
<b>X.</b>	<b>DANKSAGUNG ..... 92</b>

---



---

**ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

<i>Abbildung 1: Forrest-Klassifikation</i> .....	6
<i>Abbildung 2: Blutendes Duodenalulkus, mit Hämoclips in situ.(Bild: PD. Dr. Stefan von Delius)</i>	15
<i>Abbildung 3: Das für die transpulmonale Thermodilution und arterielle Pulskonturanalyse verwendete Gerät PiCCOplus der Firma PULSION Medical Systems, München (Quelle: <a href="http://www.pulsion.com">http://www.pulsion.com</a>)</i> .....	29
<i>Abbildung 4: Aufbau und Anschluss des PiCCOplus-Gerätes am Menschen (Quelle: <a href="http://www.pulsion.com">www.pulsion.com</a>)</i> .....	31
<i>Abbildung 5: Methodik der Mischkammern; Darstellung der Methodik der transpulmonalen Thermodilution (Quelle: <a href="http://www.pulsion.com">www.pulsion.com</a>)</i> .....	32
<i>Abbildung 6: Darstellung der Thermodilutionskurve (Quelle: <a href="http://www.pulsion.com">www.pulsion.com</a>)</i> .....	32
<i>Abbildung 7: Berechnung des HZV mittels modifiziertem Steward-Hamilton- Algorithmus</i>	33
<i>Abbildung 8: Erweiterte Analyse der Thermodilutionskurve (Quelle: <a href="http://www.pulsion.com">www.pulsion.com</a>)</i> ..	34
<i>Abbildung 9 : Platzierung des ZVK sowie des Thermodilutionskatheters (Quelle. <a href="http://www.pulsion.com">www.pulsion.com</a>)</i> .....	36
<i>Abbildung 10: Physiologische Windkesselfunktion der Aorta <math>\Rightarrow</math> Kalibrierung der Pulskonturanalyse durch Messung der Compliance der Aorta: zeitgleiche Messung von transpulmonalem HZV und arteriellem Blutdruck (Quelle: <a href="http://www.pulsion.com">www.pulsion.com</a>)</i> .....	37
<i>Abbildung 11: Berechnung der SVV (durch die Variation der Schlagvolumina über dem Atemzyklus, gemessen über ein Zeitfenster von 30 sec.) (Abbildung: <a href="http://www.pulsion.com">www.pulsion.com</a>)</i> ..	39
<i>Abbildung 12: Darstellung der arteriellen Pulskonturanalyse am PiCCOplus-Monitor (Abbildung: <a href="http://www.pulsion.com">www.pulsion.com</a>)</i> .....	40
<i>Abbildung 13: Darstellung des Versuchsablaufs für die Lokalisationen Magenantrum, Magenkörper und Ösophagus</i> .....	41
<i>Abbildung 14: Versuchsdurchführung mit Darstellung der verschiedenen Injektionsorte und Volumina</i> .....	43
<i>Abbildung 15: Darstellung des HF nach Injektionen von 5 ml NaCl, 2,5 ml Adrenalin und 5 ml Adrenalin im Magenantrum, Magenkörper und distalen Ösophagus</i> .....	45
<i>Abbildung 16: Darstellung des MAD nach Injektionen von 5 ml NaCl, 2,5 ml</i>	

---

<i>Adrenalin und 5 ml Adrenalin im Magenantrum, Magenkörper und distalen Ösophagus...</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 17: Darstellung des HI nach Injektionen von 5 ml NaCl, 2,5 ml Adrenalin und 5 ml Adrenalin im Magenantrum, Magenkörper und distalen Ösophagus .....</i>	<i>50</i>
<i>Abbildung 18: Darstellung des GEDVI nach Injektionen von 5 ml NaCl, 2,5 ml Adrenalin und 5 ml Adrenalin im Magenantrum, Magenkörper und distalen Ösophagus .....</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 19: Darstellung des SVWI nach Injektionen von 5 ml NaCl, 2,5 ml Adrenalin und 5 ml Adrenalin im Magenantrum, Magenkörper und distalen Ösophagus .....</i>	<i>56</i>

**Abkürzungsverzeichnis****A**

AD	Arterieller Blutdruck
AF	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
APK	Argon – Plasma - Koagulation
ASS	Acetylsalicylsäure

**C**

Ca	Circa
COX	Cyclooxygenase
CFI	Kardialer Funktions - Index
COMT	Catecho l- O – Methyl - Transferase
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid

**D**

DSt	Exponentielle Abfallszeit
-----	---------------------------

**E**

EMR	Endoskopische Mukosaresektion
ESR	Endoskopische Mukosadisektion
etCO <sub>2</sub>	Endexpiratorischer Kohlenstoffdioxidgehalt
EVLW	Extravasales Lungenwasser

**F**

FiO <sub>2</sub>	Sauerstofffraktion im Atemgas
------------------	-------------------------------

**G**

GEDVI	Globaler Enddiastolischer Volumenindex
GIT	Gastrointestinaltrakt

**H**

HF	Herzfrequenz
HI	Herzzeit - Index
HZV	Herzzeitvolumen

---

<b>I</b>	
im	intramuskulär
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
iv	intravenös
<b>K</b>	
K	Korrekturfaktor
KFI	Kardialer Funktionsindex
<b>L</b>	
La	Linkes Atrium
LV	Linker Ventikel
Lsg	Lösung
<b>M</b>	
MAD	Mittlerer Arterieller Druck
MAO	Mono – Amino - Oxidase
Mbar	Millibar
MI	Milliliter
Mm	Millimeter
MTt	Mittlere Durchgangszeit
<b>N</b>	
NSAID	Nichtsteroidale Antiphlogistika
NaCl	Natrium - Chlorid
<b>P</b>	
PBV	Pulmonales Blutvolumen
PCV	Pulsdruck – Variation
PIP	Inspiratorischer Spitzendruck
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PVPI	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex

---

<b>R</b>	
RA	Rechtes Atrium
RV	Rechter Ventrikel
<b>S</b>	
SV	Schlagvolumen
SVV	Schlagvolumenvariation
SVW	Systemisch Vaskulärer Widerstand
SVWI	Systemisch Vaskulärer Widerstandsindex
<b>T</b>	
Tb	Bluttemperatur
Ti	Injektattemperatur
TV	Trunkuläre Vagotomie
<b>V</b>	
Vt	Tidalvolumen
<b>Z</b>	
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

## I. EINLEITUNG

Die Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt (GIT) stellt den häufigsten gastroenterologischen Notfall im klinischen Alltag dar (Adam et. al., 2004; Holster & Kuipers, 2011). Als obere gastrointestinale Blutung gelten alle Blutungen mit Lokalisation oberhalb des Treitzschen Bandes (Ligamentum suspensorium duodeni) (Taghavi et. al., 2009; Wee, 2011). Zu differenzieren sind variköse - von nicht - varikösen Blutungen. Sie unterscheiden sich sowohl in Ätiologie und Pathogenese, als auch im Verlauf, in der Behandlung und Prognose (Ghosh et. al., 2002; Herrlinger, 2010). 80-90 % aller oberen gastrointestinalen Blutungen sind durch nichtvariköse Ursachen bedingt (Wee, 2011). Akute, nichtvariköse Blutungen im oberen GIT gehen mit hoher Morbidität, Mortalität und hohen Kosten für das Gesundheitssystem einher (Taghavi et. al., 2009).

Eine initiale Hämostase kann meist durch endoskopische Intervention erreicht werden (Cook et. al., 1992). Unter den verschiedenen endoskopischen Techniken nimmt die submuköse Injektion mit Adrenalin eine bedeutende Stellung ein, da diese Technik einfach, sicher, kostengünstig und effektiv ist (Chung et. al., 1988; Vergara et. al., 2007). Diese Methode der Blutstillung findet ihre Anwendung vor allem bei Blutungen im Ösophagus, Magen und Duodenum. Bei endoskopischen Mukosaresektionen und Submucosadissektionen wird der blutstillende Effekt des submukös platzierten Adrenalins genutzt (Von Delius et. al., 2007; Tanaka et. al., 2008). Dabei ist die Sicherheit der endoskopischen Hämostasetechniken ein Anliegen der gastroenterologischen Forschung.

Die submuköse Injektion einer Kochsalzlösung mit Adrenalinzusatz führt zu einer Kompression und Tamponade der Blutungsquelle, zur lokalen Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation (Nietsch et. al., 2003; Lau & Chung, 2004). Einen vorübergehenden Beitrag zur Blutstillung liefert die Tamponade der Blutungsquelle (Lai et.al., 1994; Sung et. al., 2007). Um die Hämostase beizubehalten, empfehlen viele Autoren die Kombination der Injektion mit einer weiteren endoskopischen Methode wie Hämoclips, Thermokoagulation oder der Injektion von Sklerosierungsmitteln (Polidocanol, Äthanol, Natrium - Tetradecylsulfat)

(Lo et. al., 2006; Sung et. al., 2007; Vergara et. al., 2007; Peter & Wilcox 2008; Andriulli et. al., Barkun et al. 2010; Chui & Sung., 2010; Hu et. al., 2010; Karaman et al. 2011). Als mögliche Komplikationen nach einer Adrenalininjektion werden lokale Blutungen, Perforationen und Ischämien, sowie Hämatome angegeben (Bedford et. al., 1992; Bataller et. al., 1994; Sugai et. al., 2005; Tanaka et.al., 2008; Probst et. al., 2010).

Hart & Classen (1990) sehen die häufigsten Komplikationen nach submuköser Injektion von Adrenalin im Bereich des kardiozirkulatorischen Systems. Generell kommt es häufig zu (supra-/ ventrikuläre) Tachykardien während der Endoskopie des oberen GITs (Tonnesen et. al., 1999; Cho et. al., 2008). Adrenalin ist ein Katecholamin, und gilt als der potenteste Agonist für G-Protein gekoppelte Rezeptoren. Über die am Herzen lokalisierten  $\alpha_1$ -Rezeptoren bewirkt Adrenalin eine positive Inotropie, über die dortigen  $\beta_1$ -Rezeptoren eine Bathmotropie sowie eine Dromotropie (Roskamm et. al., 2004; Siegenthaler & Bluem, 2006).

Die systemischen Folgen der submukösen Injektion von Adrenalin auf das hämodynamische System wurden bis jetzt noch nicht hinreichend beleuchtet.

Ziel dieser experimentellen Studie war es, Veränderungen im systemisch-hämodynamischen System nach submuköser Injektion von Adrenalin während oberer gastrointestinalen Endoskopie nachzuweisen. Dieser Studie liegen Untersuchungen am Schweinmodell zugrunde. Die dabei gemachten Beobachtungen können leicht auf den Menschen übertragen werden, da sich Schwein und Mensch bezüglich ihrer Physiologie und Anatomie ähnlich sind (Erhardt et. al., 2004).

## **II. GRUNDLAGEN**

In diesem Kapitel soll auf mögliche Ursachen akuter gastrointestinaler Blutungen im oberen GIT mit nicht-varikösem Ursprung eingegangen werden. Typische Krankheitsbilder, Risikofaktoren sowie Therapiealternativen werden vorgestellt.

### **1. Ursachen oberer gastrointestinaler Blutungen nichtvarikösen Ursprungs im oberen GIT**

#### **1.1. Ulkuskrankheit**

Als häufigste Ursache für akute Blutungen im oberen GIT sind gastroduodenale Ulzera anzusehen (Johnson L, 2004). Bis zu 67 % aller akuten Blutungen im oberen GIT sind auf blutende Ulzera zurückzuführen (Holster & Kuipers, 2011). Definitionsgemäß handelt es sich bei einem Ulkus um einen scharf abgegrenzten, kraterförmigen Defekt in der Schleimhaut mit einer Größe von mehr als 5 mm, der bis in die Tunica muscularis mucosae reicht oder diese überschreitet (Lau & Chung, 2004). Das Ulkus stellt sich makroskopisch als runder Schleimhautdefekt mit flachem oder erhabenen Rand dar. Bei chronischem Geschehen kommt es zu einem durch entzündliche Umgebungsreaktion verdicktem Rand. Abgeheilte Ulzera hinterlassen zunächst eine gefäßreiche rote Narbe. Im Verlauf der Heilung wird diese zu einem durch Bindegewebe geprägten Narbengewebe umgebaut. Im oberen GIT werden das Ulkus ventriculi (Magenulkus) und das Ulkus duodeni (Duodenalulkus) unterschieden. Das Ulkus duodeni ist im Bulbus oder proximalen Duodenum lokalisiert.

Auslösende Faktoren für die Entstehung von Ulcera im oberen GIT können *Helicobacter pylori* Infektionen und die Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) (Scheemann et. al., 2001; Adam et. al., 2004; Lau & Chung 2004; Caspary et. al., 2005; Yeomans, 2011) sein. Bis zu 95 % der Ulzera duodeni werden einer Infektion mit *Helicobacter pylori*-Infektion zugeschrieben (Malfertheimer 2000; Adam et. al., 2004). Dabei handelt es sich um ein.

gramnegatives, mikroaerophiles Stäbchenbakterium. Es ist spiralförmig und begeißelt. Der exakte Übertragungsweg von *H. pylori* ist nicht hinreichend geklärt, allerdings gilt die oral-oral oder gastro-orale Übertragung als sehr wahrscheinlich. Auch die Schmeißfliege kommt als Überträger in Betracht (Schneider, 2010). Einmal im Magen, haftet der Keim sehr fest am Epithel und kann sich durch Geißelschlag fortbewegen. *H. pylori* schützt sich vor Verdauung im Magen, indem der Keim sich in die Mageneigenschleimhaut setzt. Des Weiteren kann das Bakterium Urease produzieren, was wiederum Harnstoff in seine Bestandteile Ammoniak und Kohlendioxid spaltet. Ammoniak lässt den pH-Wert leicht steigen, und trägt somit auch zum Schutz von *H. pylori* bei (Piper, 2007). Urease und Ammoniak führen an der Magenschleimhaut zu Entzündungen.

Eine weitere Grundbedingung für das Entstehen eines peptischen Ulkus ist die Störung der Magensäuresekretion. Diese wird durch exogene Faktoren wie Stress, Nikotin- und Alkoholabusus sowie eine schlechte Ernährung negativ beeinflusst. Des Weiteren begünstigen ulzerogen wirksame Medikamente wie Acetylsalicylsäure (ASS), NSAIDs und Glukokortikoide die Entstehung von Ulzera (Lau & Chung, 2004; Grimm, 2006; Anjiki et. al., 2009). Nach Einnahme von NSAIDs können nichtdissoziierte Säuren durch die Epithelzellen der Schleimhaut diffundieren, wo sie die Cyclooxygenase hemmen (Peter & Wilcox, 2008). Dadurch wird die Prostaglandinsynthese gestört, was zur Folge hat, dass vermehrt Säure produziert und die Bikarbonatsekretion herabgesetzt wird. Auch können eine verminderte Durchblutung der Mukosa und eine verlangsamte Zellerneuerung beobachtet werden. Dem Ulkusleiden geht also ein Ungleichgewicht zwischen aggressiven Faktoren (Säure, endogenen Noxen, Medikamente) und protektiven Faktoren (Schleimhautbarriere, Schleimproduktion, Epithelregeneration und Durchblutung) voraus. Menschen mit Zugehörigkeit zur Blutgruppe 0 scheinen ein erhöhtes Ulkusrisiko zu haben (Hüttenroth, 1998; Bob & Bob, 2001; Hahn, 2010). Ebenso sind mehr Männer als Frauen von der Ulkuskrankheit betroffen (Sieradzka-Patykiewicz et. al., 2009). Die Ulkuserstehung ist ein multifaktorielles Geschehen, wobei sich das Risiko für die Ulkuserstehung mit parallelem Auftreten einzelner Risikofaktoren potenziert (Renz-Polster et. al., 2004).

Das Stressulcus unterscheidet sich in der Pathogenese von den oben beschriebenen Ulkusleiden. Besonders nach schweren Operationen, Verbrennungen und verschiedenen Formen des Schocks kommt diese hypoxiebedingte Schleimhautschädigung des oberen Intestinaltraktes vor (Lau & Chung, 2004). Die akuten Schleimhautläsionen treten im Verlauf der genannten Krankheiten oder wenige Tage nach Therapiebeginn auf.

Als ulkusbegünstigend haben sich Komplikationen wie respiratorische Insuffizienz, paralytischer Ileus und Infektionen herausgestellt. Um der Entstehung eines Stressulcus vorzubeugen, werden gefährdete Patienten präventiv mit H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten oder Protonenpumpeninhibitoren bzw. Sucralfat behandelt (Mössner & Caca, 2003).

Bei dem Ligaturulcus handelt es sich um eine mögliche Komplikation nach der Behandlung von Ösophagusvarizen. Wird die Basis einer Varize mit Gummibändern ligiert, können am Bereich des Ligaturrings Ulzerationen auftreten, die mitunter massiv bluten (Grimm, 2006).

Das Ulcus Dieulafoy entsteht durch eine ungewöhnlich große Arterie, die bis in die Mukosa verläuft. Liegt über dieser Arterie ein Schleimhautdefekt, kann das Gefäß zu erheblichen Blutungen führen. Prinzipiell kann ein Ulcus Dieulafoy überall im oberen GIT vorkommen. Am häufigsten wird diese Ulkusart im Magenfundus, der Curvatura minor und bis zu 6 cm unterhalb des gastroösophagealen Übergangs diagnostiziert (Durst & Rohen, 1998).

Ulzera können auch im Ösophagus auftreten. Ursächlich kommt ein verlängerter Kontakt zwischen Ösophagusschleimhaut und ulzeratriggender Medikamente in Frage. Beobachtet werden Ösophagusulzera nach Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS), Kaliumpräparaten oder Doxycyclin. Um ein Anhaften der Medikamente an der Schleimhaut zu vermeiden, sollten Pharmaka immer mit einer ausreichend großen Menge Flüssigkeit eingenommen werden (Grimm, 2006).

### 1.1.1 Forrest-Klassifikation

Um Ulcera anhand ihres Schweregrads einzuteilen, hat sich die Forrest- Klassifikation bewährt. Durch diese endoskopisch erhobene Beurteilung kann über die nötigen therapeutischen Schritte entschieden werden. Auch ist es möglich, das Rezidivblutungsrisiko abzuschätzen. Dieses variiert zwischen 4 % für Forrest III-Läsionen, und 80 % für Forrest Ia-Läsionen (Classen, 2004).

Blutungsaktivität	Kriterien
Aktive Blutung	Ia Arteriell spritzend
	Ib Sickerblutung
Sistierte Blutung	Ila Läsion mit sichtbarem Gefäßstumpf
	Ilb Läsion mit aufsitzendem Blutkoagel
	Ilc Hämatinbedeckte Läsion
Keine Blutung	III Läsion ohne Blutungsstigmata aber mit positiver Blutungsanamnese

**Abbildung 1: Forrest-Klassifikation**

### **1.2. Refluxösophagitis**

Fließt saurer oder alkalischer Mageninhalt über das physiologische Maß hinaus in den Ösophagus zurück, kann die Schleimhaut am gastroösophagealen Übergang geschädigt werden (Lau & Chung 2004). Als Ursachen für einen Reflux kommen Motilitätsstörungen, axiale Hiatushernien oder eine intraabdominelle Druckerhöhung in Frage (Remmele 1996). Auch ein mangelnder Schluss des unteren Ösophagussphinkters begünstigt die Entstehung eines Reflux. Die betroffenen Stellen befinden sich bei dieser Erkrankung im unteren Ösophagus (Böcker et. al., 2008). Als Folge der Refluxösophagitis kann der sog. Barrett- Ösophagus entstehen. Dabei handelt es sich um eine Metaplasie des Ösophagusepithels. Es liegt dann ein hochprismatisches Epithel vor, wie es sonst nur im Magen-Fundus zu finden ist und welches ein hohes Entartungsrisiko aufweist (Hahn & Riemann, 2000). Im akuten Stadium der Refluxösophagitis kann es zu Erosionen und Ulzera mit zum Teil starken Blutungen kommen (Koop, 2010).

### **1.3. Erosion**

Die Erosion stellt einen oberflächlichen Defekt der Schleimhaut in Magen und Duodenum dar und erreicht maximal die Tunica muscularis mucosae. Erosionen heilen meist von selbst ab, können sich aber auch zu einem Ulkus weiterentwickeln (Feichter & Dalquen, 2000). Erosionen gelten bei 7 bis 31 % aller Blutungen im oberen GIT als ursächlich (Holster & Kuipers, 2011).

### **1.4. Angiodysplasie**

Als Angiodysplasien werden gutartige Gefäßfehlbildungen bezeichnet (Ludwig et. al., 1998). Sie kommen sowohl im unteren GIT als auch im oberen GIT vor. Sie können zu bedrohlichen Blutungen führen (Böcker et. al., 2008), was insbesondere bei der Osler-Rendu-Weber-Krankheit (Erbkrankheit, bei der es zu pathologischer Erweiterung von Blutgefäßen kommt) auftritt. Endoskopisch zeigen sich vaskuläre Ektasien der Schleimhaut. Histologisch bestehen diese aus dilatierten Kapillaren mit partieller Thrombosierung und fibromuskulären Hyperplasie der Gefäße (Gerok et. al., 2007).

### **1.5. Mallory-Weiss-Syndrom**

Eine Mallory-Weiss-Läsion stellt sich als longitudinaler Einriss der Mukosa am gastroösophagealen Übergang dar. Solche Risse entstehen als Folge eines großen abdominalen Druckanstiegs, wie er typischerweise bei starkem Erbrechen vorherrschend ist (Koop 2010). Auch heftiger Husten, Asthmaanfälle oder Schwangerschaften kommen als Ursache dieses Druckanstiegs in Frage. Charakteristisch kommt es nach zunächst unblutigem Erbrechen zu Hämatemesis (Lau & Chung). Mallory-Weiss-Läsionen sind die Ursache von 5 bis 15% aller Blutungen im oberen GIT (Cho et. al., 2008).

Als Boerhaaven-Syndrom wird die schwerste Form der Mallory-Weiß-Läsion bezeichnet. Dabei kommt es zu „einer Mazeration aller Wandschichten des Ösophagus mit der Folge einer Perforation“ (Pott 1998).

### **1.6 Magentumore**

Jeder gastrointestinale Tumor kann Blutungen erzeugen. Oft ähnelt ein maligner Prozess einem benignen Ulkus. Insbesondere beim Ulkus ventriculi sollte immer an ein Karzinom gedacht werden. Eine Biopsie dieser Strukturen gilt daher als obligat (Lau & Chung 2004). Bei 95 % der Magenkarzinome handelt es sich um Adenokarzinome, wohingegen Plattenepithelkarzinome eher selten auftreten (Gorek et. al., 2007).

## **2. Therapie**

Nicht alle akuten Blutungen des oberen GIT mit nicht - variköser Ursache bedürfen einer Therapie, da etwa 80 % der akuten Blutungen spontan sistieren (Barkun et al., 2010). Die Patienten sollten aber mittels Endoskopie möglichst schnell einer Risikogruppe (siehe Tabelle 1, Forrest-Klassifikation) zugeordnet werden, um die optimalste Therapieform auszuwählen.

### **2.1. Medikamentöse Therapie**

Es gibt verschiedene Möglichkeiten der medikamentösen Therapie. Im Folgenden soll ein Überblick über die gängigsten Methoden gegeben werden.

#### **2.1.1 Inhibitoren der Säureproduktion-Säureneutralisierende Therapeutika**

Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) wirken im sauren Milieu der sezernierenden Partialzellen (Caniculi secretorii). In dem dort herrschenden sauren Milieu werden sie von substituierten Pyridyl-Methylsulfinyl-Benzimidazolen zu Sulfensäure und Sulfensäureamid aktiviert (Frey & Löscher, 2002). Diese reagieren mit den Cysteinmolekülen in der  $K^+/H^+$ -ATPase und hemmen diese irreversibel. Da die PPIs erst aktiviert werden müssen, ist der Wirkungseintritt verzögert. Werden sie vor der weiteren endoskopischen Behandlung einer Blutung im oberen GIT verabreicht, sinkt die Reblutungsrate nach erfolgreicher Endoskopie (Freeman, 2003).

Nach Absetzen der PPIs kann es bis zu 48 Stunden dauern, bis die Säuresekretion wieder vollständig hergestellt ist. Die gängigsten Vertreter der PPIs sind Omeprazol, Esomeprazol, und Pantoprazol.

$H_2$ -Rezeptor-Antagonisten hemmen kompetitiv die Histaminwirkung an der Parietalzelle. Es wird die Basal- wie auch die durch Nahrung stimulierte Säuresekretion gehemmt (Schmidt & Estler, 2007). Die Wirkung der  $H_2$ -Rezeptor-Antagonisten ist geringer als jene der PPIs. Deshalb wurde der Wirkstoff in seiner Bedeutung zurückgedrängt. Cimetidin, Ranitidin und Nizatidin sind gebräuchliche Präparate (Lüllmann et. al., 2010).

---

Den Standard der medikamentösen Behandlung stellt die Therapie mit PPIs dar.

Die medikamentöse Therapie für nicht-variköse Blutungen im GIT ist erforderlich, um den pH-Wert im Magen zu heben (Barkun et. al., 1999), da bei extrem niedrigem pH-Werten keine Blutkoagelbildung und Thrombozytenaggregation möglich ist. Diese werden durch das gastrale Lysin sofort zerstört (Schilling et. al., 2005). Eine alleinige medikamentöse Therapie für nicht - variköse Blutungen im oberen GIT vermag keine Blutstillung herbeizuführen oder Reblutungen zu verhindern (Julapalli & Graham 2005). Die durch endoskopische Therapie (siehe Kapitel II, 2.3) erreichte Blutstillung soll durch den Medikamenteneinsatz aufrecht erhalten werden (Kellici et. al., 2010). Mehrere Studien konnten zeigen, dass bei Patienten der Klassen Forrest Ia, IIa und IIb (Hochrisikopatienten) die intravenöse PPI Supplementierung der Therapie mit H<sub>2</sub>-Blockern in Bezug auf die Rezidivblutungsrate deutlich überlegen ist (Leontiadis et. al., 2005; Schilling et. al, 2005; Khuroo et. al., 2006; Tsai et. al., 2009).

## **2.2. Chirurgische Therapie**

### **2.2.1 Denervierende Verfahren**

#### **2.2.2. Vagotomie**

„Die Vagotomie ist, wenn überhaupt, nur noch in extrem seltenen Einzelfällen indiziert“ (Berchtold, 2008). Durch dieses Verfahren wird die Innervation des Magens ganz oder teilweise eliminiert. Es werden verschiedene Operationsformen unterschieden:

##### **Selektive proximale Vagotomie (SPV)**

Hier werden die Vagusfasern durchtrennt, welche die säureproduzierenden Parietalzellen stimulieren. Diese befinden sich hauptsächlich im Magenkörper und Magenfundus. Die weiterhin intakten Rami pylorici werden erhalten, was eine uneingeschränkte Funktion des Pylorus garantiert (Schünke et. al., 2009).

##### **Selektive gastrale Vagotomie (SGV)**

Bei dieser Variante werden alle Vagusäste, welche zum Magen ziehen - bei gleichzeitiger Erhaltung der zur Leber und zum Ganglion coeliacum laufenden Anteile - durchtrennt. Da die Motilität des Pylorus dadurch stark eingeschränkt wird, muss im Zuge dieser Operation fast immer eine Pyloroplastik angefertigt werden. Aus diesem Grund ist die SGV weitgehend obsolet (Becker et. al., 2008).

##### **Trunkuläre Vagotomie (TV)**

Der anteriore als auch der posteriore Vagusstamm werden durchtrennt, was eine komplette Denervierung des GITs bis hin zur linken Kolonflexur zu Folge hat. Wegen der extremen Komplikationen nach dieser Operation (fehlende bzw. ungenügende Relaxation des Magenfundus bei Nahrungsaufnahme, gestörte Motilität des Magens, Magenentleerungsstörungen) wird die Indikation zur TV heute kaum noch gestellt (Carus, 2010).

### 2.2.3. Resezierende Operationsverfahren

Werden Teile des distalen Magens reseziert und eine Anastomose mit dem nachfolgenden Verdauungstrakt hergestellt, spricht man von einer Billroth-I bzw. Billroth-II Operation. Der Name gibt Aufschluss über die Form der Anastomose (Magen-Duodenum oder Magen-Jejunum), nicht über die Größe des resezierten Magenabschnittes (Becker et. al., 2008).

**Billroth-I-Resektion:** Nach einer distalen Magenresektion werden der Magenrest und das Duodenum terminoterminal oder terminolateral adaptiert. Nach dieser Gastroduodenostomie bleibt die duodenale Passage erhalten (Piper, 2007).

**Billroth-II-Resektion:** Ist es nicht möglich (kein anastomosenfähiges oberes Duodenum) den Magenrest mit dem Duodenum zu anastomosieren, wird auf das Jejunum zurückgegriffen. Um eine Durchgängigkeit zwischen Magen und Darm zu gewährleisten, wird eine Gastrojejunostomie durchgeführt. Dazu wird die erste Jejunalschlinge in den Oberbauch verlegt und eine Seit-zu-Seit oder auch End-zu-Seit Anastomose durchgeführt. Eine hochgezogene Jejunalschlinge muss durch eine laterolaterale Enteroanastomose kurzgeschlossen werden, um den Duodenalsaft am Magen vorbeizuleiten (Berchtold, 2008).

**Gastrektomie:** Früher wurde bei nicht heilenden Magengeschwüren der gesamte Magen entfernt. Gastrektomien werden bei dieser Indikation heute nicht mehr durchgeführt und hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

### **2.3 Endoskopische Therapie**

Die Endoskopie ist zur Diagnostik und Therapie der Goldstandard bei Blutungen im oberen GIT (Cappell 2010). Bei über 90 % dieser Blutungen kann durch endoskopische Intervention eine Hämostase herbeigeführt werden (Conrad 2002). Um die optimale Therapie auszuwählen, ist es von enormer Bedeutung, Lage, Umfang und Art der Blutungsstelle zu kennen. Durch diese visuelle Beurteilung der zu behandelnden Blutung ist es möglich, die Patienten in Risikogruppen einzuteilen. Diese werden durch die Auswertung prognostischer Skalen, klinischer-, labortechnischer- und endoskopischer Kriterien evaluiert (Chung et. al. 2001). Diese visuelle Beurteilung ist bei der Wahl der besten Therapie unverzichtbar. Auch macht eine spätere Kontrollendoskopie es möglich, den Therapieerfolg zu bestätigen oder zu überprüfen.

Es werden verschiedene endoskopische Therapien - alleine oder in Kombination- eingesetzt.

#### **2.3.1. Thermische Verfahren**

Bei thermischen Verfahren gibt es zwei Möglichkeiten: Methoden mit Kontakt (Thermosonden) und Methoden ohne Kontakt (Argonplasmakoagulation) (Herrlinger 2010).

##### **2.3.1.1. Thermosonde („heater probe“)**

Um eine Gewebe- bzw. Gefäßkoagulation herbeizuführen, werden mono- oder bipolare Sonden verwendet. Der Verschluss des Gewebes wird durch ein Zusammenspiel aus Hitze und Druck erreicht (Chung et.al., 1997; Frühmorgen 1999). Diese Methode ist in Europa nicht üblich und wird nur der Vollständigkeit halber aufgeführt.

### **2.3.1.2. Laserkoagulation**

Für die Verwendung eines Lasers muss dieser durch ein Endoskop in den Magen gebracht werden. Dementsprechend wird fast ausschließlich der Nd:Yag Laser eingesetzt. Alle umschriebenen, lokalisierbaren und aktuellen Blutungsquellen sind prinzipiell für eine Lasertherapie geeignet. Besonders gut sind die Ergebnisse bei gastroduodenalen Ulzera mit Gefäßstiel (Bayer R). Allerdings ist der Einsatz des Lasers sehr teuer und nicht effektiver als andere Methoden (Arasaradnam & Donnelly, 2005). Deshalb wird der Laser heute kaum noch eingesetzt (Nietsch et. al., 2003).

### **2.3.1.3. Argon-Plasma-Koagulation (APK)**

Bei dieser sicheren und effektiven Methode (Kwan et. al., 2006) stehen Blutstillung und Gewebsdevitalisierung im Fordergrund. Die Technik beruht auf einer kontaktfreien Energieübertragung durch ionisiertes Argonplasma (Chau et. al., 2003). Das Gewebe wird stark erhitzt, was kleinere Blutgefäße verschließen kann und pathologisches Gewebe verödet. Da kein direkter Schleimhautkontakt zustande kommt, ist die Eindringtiefe auf 0,5 bis 3 mm begrenzt (Karaman et.al., 2011). Diese Tatsache bringt manche Autoren zur Annahme, dass größere Ulkusblutungen mit dieser Methode nicht gestillt werden können. Allerdings konnten Taghavi et all. (2009) zeigen, dass eine Hämostase auch bei Blutungen aus größeren Gefäßen gelingt. Der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt, jedoch gilt ein Zusammenspiel aus mehreren Faktoren als gesichert. Zum einen gibt es eine Kompression von Entzündungsprodukten im mit dem APK behandeltem Gewebe, zum anderen kommt es zu einer Thrombose in dem blutenden Gefäß. Ulkusblutungen, Erosionen, Tumorblutungen oder Angiodysplasien werden mit Hilfe der APK behandelt (Nietsch et. al., 2003; Lau & Chung, 2004).

Hui et al. (1991) stellten fest, dass es bei den verschiedenen thermisch- endoskopischen Verfahren in Bezug auf Nachblutung, Krankenhausaufenthalt und Bedarf an Notoperationen keine signifikanten Unterschiede gibt. Auch seien sie gleichermaßen effektiv und sicher.

## 2.3.2 Mechanische Methoden

### 2.3.2.1. Hämoclip

Der Einsatz von Hämoclips hat sich zur Blutstillung im oberen GIT bewährt (Binmoeller et. al., 1993; Lin et. al., 2002; Coumaros & Tsesmeli, 2009). Bei diesem Verfahren wird eine Metallklammer durch ein flexibles Endoskop vorgeschoben und im gastrointestinalen Lumen auf die gewünschte Spannweite gespreizt. Dies wird durch einen Clipapplikator - welcher durch das Endoskop eingebracht wird - erreicht. Bei den gängigen Metallclips ist eine Spannweite von 2 bis 12 mm möglich (Caspary et. al., 2005). Der Clip wird exakt über dem blutenden Gefäßstumpf bzw. dem Ulkus platziert, und unter Miterfassung des Ulkusgrundes fixiert. Um den Clip perfekt zu platzieren, muss eine direkte Aufsicht auf den Defekt möglich sein. Bei Duodenalulzera ist dies manchmal nicht möglich, was den Einsatz des Hämoclips beschränkt (Taghavi et. al., 2009). Bei Blutungen der Kategorie Forrest Ia, Ib und IIa mit einem sichtbaren Gefäßstumpf von bis zu 2 mm Durchmesser verzeichneten Durst und Rohen (1998) „eine hundertprozentige initiale Hämostase“.

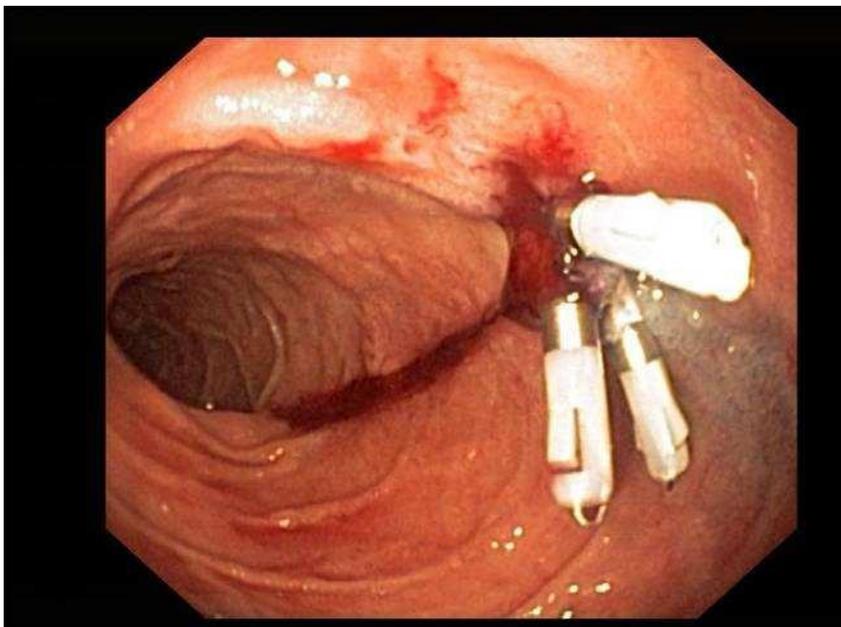


Abbildung 2: Blutendes Duodenalulkus, mit Hämoclips in situ. (Bild: PD. Dr. Stefan von Delius)

### **2.3.3. Injektionstherapie**

#### **2.3.3.1. Thrombin-, Fibrinkleber**

Als physiologische Komponente des Gerinnungssystems bietet sich Thrombin zur lokalen Blutstillung an. Früher wurde bovines Thrombin verwendet, welches mittlerweile von humanem Thrombin abgelöst wurde. Dieses wird aus gepooltem Plasma gewonnen und verdünnt, so dass es durch eine Standardinjektionsnadel appliziert werden kann.

Das Injektat bei der Therapie mit Fibrinkleber besteht aus den beiden Komponenten Fibrin und Thrombin (verdünnt mit Kalziumchloridlösung bzw. Aprotinin). Beim Injizieren wird die Nadel aus dem Gewebe langsam zurückgezogen. So entsteht ein Fibrinpfropf, was der Methode auch den Namen „Pfropftechnik“ verliehen hat (Lau & Chung, 2004).

#### **2.3.3.2. Sklerosierungsmittel**

Sklerosierungsmittel wie Polidocanol, Äthanol, Natrium - Tetradecylsulfat oder hypertone Kochsalzlösung werden direkt mit der Injektionsnadel in das blutende Gewebe gespritzt. Dort wird eine Gewebsentzündung mit anschließend lokaler Nekrose herbeigeführt, was zu Thrombosierung der Gefäße in diesem Bereich führt. Das Ausmaß der Gewebeverletzung ist von der injizierten Menge des sklerosierenden Mittels abhängig. Bei reinem Alkohol sind Volumina von 0,2 ml bis 2 ml angezeigt. Die Höchstvolumina für Polidocanol betragen 5 bis 10 ml (Lau & Chung, 2004). Chung et al. (1999) verglichen die Kombination von Adrenalin- und Alkoholinjektion mit alleiniger Adrenalininjektionstherapie bei Blutungen im oberen GIT. Diese Autoren sahen keinen Vorteil hinsichtlich des Therapieerfolges bei zusätzlicher Alkoholinjektion.

### **2.3.3.3. Injektionstherapie mit Adrenalin**

Die endoskopisch durchgeführte, submuköse Injektion von Adrenalin gilt in der Behandlung nicht-variköser Blutungen im oberen GIT als populärste Therapiemethode (Vergara et. al., 2007). Eingesetzt als Monotherapie gilt Adrenalininjektion als risikoarm, kostengünstig, und akzeptiert (Thomopoulos et. al., 1997; Adler et. al., 2000; Hu et. al., 2010).

#### **2.3.3.3.1. Pharmakodynamik**

Adrenalin wird der Klasse der Katecholamine zugeordnet. Es bindet ebenso wie Noradrenalin an adrenerge Rezeptoren (Adrenorezeptoren). Insgesamt werden neun verschiedene adrenerge Rezeptoren unterschieden. Diese lassen sich in „jeweils drei  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -, und drei  $\beta$ -Rezeptorsubtypen einteilen" (Lüllmann et. al., 2010). Die unterschiedliche Verteilung der Rezeptoren ist verantwortlich für die jeweilige Organwirkung der Katecholamine. Adrenalin hat sowohl eine systemische - als auch eine lokale Wirkung. Beide Mechanismen lassen sich anhand der im Folgenden kurz dargestellten Verteilungsmuster der Rezeptoren begründen:

#### **2.3.3.3.2. Systemische Wirkung**

Der stimulierte  $\alpha$ -Rezeptor bewirkt eine exzitatorische Reaktion.  $\alpha_1$ - Rezeptoren sind überwiegend im Bereich des Gefäßsystems zu finden und wirken dort auf die glatte Muskulatur. Dadurch wird der Gefäßtonus beeinflusst. Im sympathischen Hirnstamm wird der Sympathikotonus durch Aktivierung der  $\alpha_2$ -Rezeptoren bestimmt. Weitere  $\alpha_2$ -Rezeptoren befinden sich am postganglionären, sympathischen Neuron und hemmen dort die Noradrenalinausschüttung (Lüllmann et. al., 2010).

Durch Stimulation des  $\beta$ -Rezeptors wird eine inhibitorische Reaktion hervorgerufen. Die positiv chronotrope Wirkung am Herz wird durch Bindung des Adrenalins an den vorwiegend an diesem Organ befindlichen  $\beta_1$ -Rezeptoren erklärt. Das Gleiche gilt für die positive Inotropie, Dromotropie und Bathmotropie.  $\beta_2$ -Rezeptoren befinden sich hauptsächlich an den Bronchien, wo sie eine Bronchodilatation vermitteln. Auch im Gefäßbereich sind  $\beta_2$ -Rezeptoren zu finden. Sie führen dort nach Aktivierung zu einer Vasodilatation. Am Uterus

befindliche  $\beta_2$ -Rezeptoren bewirken eine Tokolyse (Ullrich et. al., 2005; Lüllmann et. al., 2010).

#### **2.3.3.3. Lokale Wirkung**

Nach lokaler Verabreichung von Adrenalin kommt es im umliegenden Gewebe zu einer Vasokonstriktion. Diese Reaktion wird von einer Stimulation der  $\alpha$ - Rezeptoren ausgelöst (Frey & Löscher, 2002).

#### **2.3.3.4. Mechanismen der Blutstillung durch submuköse Adrenalininjektion**

Nach der Injektion des Adrenalinbolus kommt es durch die Volumenwirkung zu einer Kompression und Tamponade der Blutungsquelle, zur lokalen Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation (Choudari & Palmer 1994, Nietsch et. al., 2003; Lau & Chung, 2004; Arasaradnam et. al., 2005). Welche dieser Reaktionen hauptsächlich für die Blutstillung verantwortlich ist, konnte noch nicht endgültig geklärt werden. Lai et al. führten 1994 eine vergleichende Studie über die Blutstillungsfähigkeiten von verdünntem Adrenalin gegenüber destilliertem Wasser durch. Beide Flüssigkeiten wurden jeweils in ein blutendes Ulkus gespritzt. Hinsichtlich der Blutstillung mit reinem verdünnten Adrenalin konnte eine vergleichbare Wirkung bei der Injektion mit destilliertem Wasser festgestellt werden.

Bei den Injektionsvolumina sind in der Literatur Angaben von 10 bis 45 ml zu finden (Park et. al., 2004; Von Delius et. al., 2006).

Lau et al. (2004) gehen von keinem gewebsschädlichen Effekt des Adrenalins aus und vertreten die submuköse Injektion von 10 bis 20 ml. Park et al. (2004) verglichen in einer Studie die Rezidivblutungsraten nach verschiedenen Injektionsvolumina. Die Volumina variierten von 15 bis 45 ml. Bei den mit größeren Volumina behandelten Probanden (35 bis 45 ml) kam es zu deutlich weniger Rezidivblutungen als bei jenen mit 15 bis 25 ml Injektionsvolumen.

### **2.3.3.3.5. Grenzen der Injektionstherapie/endoskopischen Therapie**

Um eine der oben dargestellten endoskopischen Therapien durchführen zu können, ist es unumgänglich, guten Zugang zur jeweiligen Blutungsstelle zu haben. Als endoskopisch schwierig zu erreichende Lokalisationen im oberen GIT werden die kleine Krümmung des Magens, die hintere Magenwand und die hintere Wand des Duodenums angesehen (Lin et al., 1999; Lin et al., 2002; Wong, 2002; Taghavi et al., 2009; Hu et al., 2010). Urayama et al. (2010) stellten eine erhöhte Nachblutungsrate nach endoskopischer Blutstillung im Duodenum descendens fest.

Bei Patienten mit einer instabilen Kreislaufsituation oder anhaltender Hypotension ist die Chance auf eine erfolgreiche endoskopische Therapie weitaus geringer als bei kreislaufstabilen Personen (Wee 2011). Das Gleiche gilt für Menschen im hypovolämischen Schock (Brullet et al., 1996).

Ob ältere Patienten einem erhöhten Risiko während Gastro- und Duodenoskopie unterliegen wird kontrovers diskutiert. Manche Autoren sehen ein fortgeschrittenes Alter nicht als Einschränkung an (Clarke et al., 2001; Seinaela et al., 2003; Jafri et al., 2010). Andere hingegen deklarieren bei über sechzig jährigen Patienten, die zusätzlich an Herzerkrankungen leiden, ein erhöhtes Risiko (Hart & Classen 1990; Steffens et al., 1990).

Ist es nicht möglich eine endoskopische Therapie durchzuführen - oder schlägt diese fehl – ist es angezeigt, den Patienten einer chirurgischen Therapie zuzuführen. Die angiographische Embolisation ist eine Alternative für Patienten, die nicht operationsfähig sind (Cheung & Lau, 2009).

## **2.4 Komplikationen bei der Endoskoie des oberen GIT**

### **2.4.1. Lokale Komplikationen**

#### **2.4.1.1. Ischämie**

Über die tatsächliche Ursache von lokalen Ischämien im Magen nach submukös appliziertem Adrenalin wird diskutiert. Ein zu großes Injektionsvolumen wird für eine lokale Vasokonstriktion - welche zur Ischämie führt- verantwortlich gemacht. Gestörte Mikrozirkulation, Anämie oder Hypotonie wirken sich ebenfalls ischämiefördernd aus (Probst et. al., 2010). Auch irrtümlich intraarteriell gespritztes Adrenalin kann zu dieser Vasokonstriktion führen (Probst et. al., 2010) und Ischämie mit folgender Gewebnekrose nach sich ziehen (Goldberg & Krige 1993). In der Literatur gibt es vereinzelt Berichte über Magennekrosen nach Injektion mit sklerosierenden Mitteln (Katsinelos et. al., 2011).

#### **2.4.1.2. Blutungen**

„Obwohl das allgemeine Blutungsrisiko bei endoskopischen Eingriffen sehr gering ist“ (Wolkersdörfer, 2008), kann es bei allen endoskopischen Maßnahmen zu Blutungen kommen (Schepke et al, 2002).

Blutungen können sowohl bei diagnostischen, als auch bei therapeutischen Eingriffen auftreten. Starke Blutungen kommen selten vor, geringgradige Blutungen der Schleimhaut können durch oberflächliche Abrasionen durch das Instrumentarium oder Gewebeprobenentnahmen auftreten. Über kleinere Blutungen aus durch Überinsufflation verursachte Schleimhautrisse wurde berichtet (Adams & Stanley 2002). In einer Studie von Loizou & Bown 1991 kam es zu einer Blutung im Magen, welche durch Injektionsbehandlung hervorgerufen wurde. Chung et. al. (1999) beschreiben eine Verschlechterung der zu behandelnden Blutung während der Injektionsbehandlung.

Das Blutungsrisiko wird von der Art des endoskopischen Eingriffs, der Erfahrung des Arztes und patienteneigenen Faktoren beeinflusst. Patienten mit Thrombozytopenie und/oder Koagulopathie, unterliegen einem erhöhten Blutungsrisiko (Wolkersdörfer 2008).

Das Risiko einer Blutung aus der Injektionsstelle ist sowohl bei der endoskopisch submukösen Injektion, wie auch bei allen anderen Injektionen gegeben.

#### **2.4.1.2.1. Intramurales Hämatom**

Nach Injektionen von größeren Flüssigkeitsvolumina in die Submukosa des oberen GIT kann es zu Hämatomen kommen. Stehen diese in enger örtlicher Beziehung zum Pankreas, wurde über eine der Endoskopie folgende Pankreatitis berichtet (Rohrer et. al., 1994). Auch können ausladende Hämatome im Duodenum dessen Lumen verlegen (Sugai et. al., 2005).

#### **2.4.1.3. Perforation**

Endoskopische Injektionstechniken zur Blutstillung im oberen GIT können zu Perforationen des jeweiligen Hohlorgans führen (Bedford et. al., 1992; Bataller et al., 1994; Pescatore et. al., 2002; Liou et. el., 2006;).

Rajesh et al. (2006) geben die Perforations-Rate bei Endoskopie des Ösophagus und Magens mit 0.03-0.1 % an.

Auch nach submuköser Dissektion mit Injektion traten Magendurchbrüche auf (Sung et. al., 2003; Tanaka et. al., 2008; Toyokawa et. al., 2012).

Um bei endoskopischen Mukosa Resektionen (EMR) die Mukosa von den unterliegenden Gewebeschichten zu trennen, kann eine mit Adrenalin versetzte Lösung verwendet werden (Uraoka et. al., 2008).

### **2.4.2. Komplikationen des hämodynamischen System betreffend**

Bei 0,1 % aller Endoskopien des oberen GIT stellen sich Komplikationen ein. Bei diesen Komplikationen überwiegen unerwünschte Effekte ausgehend vom Kardio-Pulmonalen System. Letal verlaufende Zwischenfälle sind die Ausnahme (Hart & Classen, 1990). Kommt es zu Todesfällen liegen diesen zu 60% kardiovaskuläre Zwischenfälle zu Grunde (Bell, 2004). Es wird zwischen Komplikationen im direkten Zusammenhang mit der Endoskopie, und Komplikationen bedingt durch die Sedierung unterschieden (Jalocha et. al., 2007).

#### **2.4.2.1. Komplikationen durch Sedierung**

Bell führte 2004 zwei Drittel aller Komplikationen welche bei Endoskopien auftreten auf die Prämedikation zurück. Auch andere Autoren sehen das größte Komplikationsrisiko im Rahmen der Gastroduodenoskopie auf Seiten der Sedierung (Sieg et. al., 2000; Trevisani et. al., 2004).

Die häufig zur Prämedikation verwendeten Benzodiazepine können zu Hypotonie, respiratorischen aber auch kardiovaskulären Depressionen führen (Tonner & Hein 2011).

#### **2.4.2.2. Komplikationen durch die Endoskopie**

Tachykardie als systemische Komplikation wird häufig beobachtet (Tonnesen et. al., 1999; Cho et. al., 2008).

Lau & Chung (2004) konnten „außer einer vorübergehenden Tachykardie wenige systemische Komplikationen“ beobachten. Sung et al. (1993) führten Messungen der Katecholaminkonzentration im Plasma nach submuköser Adrenalininjektion im oberen GIT durch. Die Katecholaminkonzentration stieg nach der Injektion auf das Fünffache des Basalwertes an. Nach 20 Minuten war der Basalwert wieder erreicht.

Erbricht sich der Patient während der Ösophago-, Gastro-, bzw. Duodenoskopie, besteht die Gefahr der Entstehung einer Aspirationspneumonie durch das Einatmen des Erbrochenen (Chau et. al., 2003; Sung et. al., 2003; Saltzman et. al., 2005).

## **2.5. Vorbereitung des Patienten zur Endoskopie**

Bei einer akuten Blutung im oberen GIT sollte innerhalb der ersten 24 Stunden nach Vorstellung des Patienten eine Endoskopie zur Diagnosestellung und anschließender Therapie durchgeführt werden (Greenspoon & Barkun, 2010; Holster & Kuipers, 2011). Nach Evaluierung der Kreislaufsituation der zu untersuchenden Person ist es angebracht, den Magen mit dem Motilinrezeptoragonisten Erythromycin vorab zu entleeren, um eine optimale Übersicht während der Endoskopie zu gewährleisten (Frossard et. al., 2002; Nietsch et. al., 2003; Greenspoon & Barkun, 2010)

Der Einsatz PPIs bei Patienten mit akuten Blutungen im oberen GIT wird von mehreren Autoren befürwortet. Unter Einsatz dieses Medikamentes kommt es zu weniger Reblutungen und Operationen (Leontiadis Grigoris et. al., 2005; Khuroo et. al., 2006). Die Säureproduktion wird minimiert, die Thrombozytenaggregation optimiert und die Fibrinolyse gehemmt. Demzufolge kann sich über dem blutenden Ulkus leichter ein Blutgerinnsel bilden (Leontiadis Grigoris et. al., 2005). Die Applikation der PPIs kann oral oder intravenös geschehen (Demiraran et. al., 2007; Tsai et. al., 2009).

### **2.5.1. Sedierung**

Endoskopien des oberen GITs können mit oder ohne Sedierung des Patienten durchgeführt werden (Khalid et. al., 2001). Mitsionis et al. (2011) postuliert, dass Gastro- und Duodenoskopien von vielen Patienten als invasive und schmerzhaftes Prozeduren beschrieben werden. Wird eine Sedierung verabreicht, ist die Kombination aus Benzodiazepinen (zumeist Midazolam oder Diazepam) und einem Opioid am populärsten (Khalid et. al., 2001; Demiraran et. al., 2007). Auch das kurzwirksame Hypnotikum Propofol findet zunehmend Anwendung (Riphaus et. al., 2010; Messmann, 2011). Die Sedierung sorgt zum einen für Patientenzufriedenheit (Trevisani et. al., 2004; Sachdeva et. al. 2010), und ermöglicht zum anderen ein ungestörtes Arbeiten des behandelnden Arztes (Maiss et. al., 2009; Sachdeva et. al., 2010).

## **2.6 Ziele und Fragestellungen der Arbeit**

Im klinischen Alltag stellt die akute Blutung den häufigsten Notfall im GIT dar (Hahn & Riemann, 2000). Die Injektion von Adrenalin wird als Teil der Standardbehandlung bei Blutungen in den oberen Bereichen eingesetzt (Llach et. al., 2001), ebenso wird der hämostatische Effekt des Katecholamins bei EMR und ESD genutzt (Tanaka et. al., 2008).

Intravenös injiziertes Adrenalin hat starke Wirkung auf das kardio-vaskuläre System. Welche Effekte die submuköse Injektion von Adrenalin auf das hämodynamische System hat wurde noch nicht hinreichend untersucht.

Das Ziel der vorgestellten Studie ist es, in einem experimentellen Schweinmodell Reaktionen des hämodynamischen Systems auf submuköse Adrenalininjektionen zu erforschen. Im Folgenden wird diese Studie als “SupraPig“ Studie bezeichnet.

Auf Grund der Aktualität der “SupraPig” Studie wurde diese durch die Arbeitsgruppe PD Dr. Stefan von Delius, mit Miriam Grimm als Koautorin, veröffentlicht ( Schlag et al., 2012 ).

### **III. VERSUCHSTIERE, MATERIAL UND METHODEN**

#### **1. Versuchstiere**

##### **1.1. Anzahl, Rasse, Geschlecht und Gewicht**

Die vorliegende Studie wurde an 12 weiblichen Schweinen der Rasse „deutsche Landrasse“ mit einem durchschnittlichen Alter von ca. drei Monaten durchgeführt. Das mittlere Körpergewicht der Tiere betrug 35 kg.

Die anatomische Struktur und Funktion des Magen-Darm-Traktes sowie des kardiopulmonale Systems des Schweines sind jenem des Menschen ähnlich. Das Schwein als Versuchstier ist gut verfügbar, und lässt sich unter Berücksichtigung der Bedürfnisse der Tiere (siehe unten) problemlos halten. Diese Eigenschaften haben das Schwein als Tiermodell in experimentellen Studien zur Endoskopie des Magen-Darm-Traktes etabliert.

##### **1.2. Betreuung, Fütterung, Pflege und Haltung der Schweine**

Die Sauen wurden bei dem Schweineerzeuger (TVM Weihenstephan) gezogen und von den Tierpflegern der Klinik in die Tierställe der präklinischen Forschung am Klinikum rechts der Isar gebracht. Die Tiere wurden eine Woche vor Versuchsbeginn aufgestellt, bis zum Ende des Versuchsablaufs von Fachpersonal (Tierpflegern, Tierärzthelferinnen und Tierärztinnen) betreut und unter konventionellen Hygienemaßstäben gehalten.

Zur artgerechten Unterbringung der Tiere standen für Schweinehaltung geeignete Tierställe zur Verfügung. Die Buchten zur Gruppenhaltung (2 Tiere auf 3 m<sup>2</sup> oder 4 Tiere auf 6 m<sup>2</sup> ) sind mit Gummimatten ausgelegt, und mit Stroh eingestreut. Gängige Beschäftigungsmöglichkeiten wie Bälle, Beißketten, Kartonagen und Holz standen ständig zur Verfügung.

Im gesamten Tierstall wurden Temperatur und Luftfeuchte kontrolliert. Hell/Dunkel-Lichtprogramme mit Dämmerlichtphasen sorgten für eine Nachahmung des Tagesablaufs. Zutritt zum Stalltrakt hatten nur eine limitierte Personengruppe.

Die Fütterung erfolgte mit speziellem Schweinefutter ad libitum in pelletierter Form, welches ab 48 Stunden vor Versuchsbeginn durch Fresubin® (Fresenius Kabi Deutschland GmbH) ersetzt wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurde auch das Einstreu entfernt. Die letzten 12 Stunden vor dem endoskopischen Eingriff wurden die Tiere nüchtern gehalten.

Über handelsübliche automatische Nippeltränken war frisches Leitungswasser für die Schweine jederzeit zugänglich.

Die Haltung der Tiere erfolgte in Umsetzung der in der EU-Richtlinie 86/609 festgelegten Bedingungen.

### **1.3. Sedierung, Narkose und Beatmung**

Die Sedierung der Schweine erfolgte in den jeweiligen Buchten. Nach intramuskulärer Prämedikation mit Ketamin 10-15 mg/kg (Narketan®, Fa. Chassot AG, Ravensburg), Azaperon 2 mg/kg (Stesnil®, 40mg/ml, Janssen-Cilag, Ness) und Atropin 0,5 mg/Tier (Atropinsulfat®, B.Braun, Melsungen) wurden die Tiere mittels Schiebewägen in den Narkosevorbereitungsraum verbracht. Die in die lateralen Ohrvenen gelegten großlumigen Venenverweilkanülen dienten als ständiger venöser Zugang. Die Narkoseeinleitung wurde mit Bolusgaben (ca. 6 ml) von Propofol (1%) erreicht, und anhand einer Propofoldauerinfusion (Propofol®, Fresenius Kabi Austria) aufrecht erhalten. Den Schweinen wurde für die Dauer des Versuches 0,015 mg/kg/h Fentanyl (Fentanyl-ratiopharm®, Ratiopharm GmbH, Ulm) über einen Perfusor (B.Braun Mesungen AG, Melsungen) zugeführt.

Vor Versuchsbeginn erhielten die Tiere 20 ml/kg/h Ringer-Laktet Lösung (Lsg) (Ringer-Laktat®, Fa. Berlin Chemie AG). Während des Versuchs wurden keine weiteren Volumina substituiert.

Zur Beatmung der Tiere stand ein Servo Ventilator 900D (Siemens-Elema, Solna, Schweden) zur Verfügung. Die zeit- und volumengesteuerte Beatmung wurde auf eine Atemfrequenz (AF) von 12/min, einem Tidalvolumen (Vt) von 10 ml/kg, sowie einer Sauerstofffraktion im Atemgas (FiO<sub>2</sub>) von 0,5 eingestellt. Atemminutenvolumen (AMV) und inspiratorischer Spitzendruck wurden am Monitor des Beatmungsgerätes abgelesen und schriftlich dokumentiert. Der PIP

wurde eingestellt, dass 45 mbar nicht überschritten werden konnten. Die Inspirationszeit betrug 33% des Atemzeitverhältnis, die inspiratorische Pause 25%.

#### **1.4. Euthanasie**

Die 12 weiblichen Schweine wurden nach Ende des Versuches euthanasiert. Dies wurde durch intravenöse Applikation von 100 mg/kg Pentobarbital-Natrium (Narcofen®, Fa. Merial GmbH, Hallbergmoos) sowie 30 ml einer 1molaren Kaliumchloridlösung (Fa. Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim) durchgeführt. Nach Eintritt des Todes (fehlender Herzschlag, mit Hilfe eines Stetoskopes festgestellt) wurden die Kadaver vorschriftsmäßig entsorgt.

Die vorgestellte, experimentelle Studie „SupraPig“ fand im Rahmen eines Übungsversuches der gastroenterologischen Abteilung der technischen Universität München statt, und wurde von der Regierung von Oberbayern gemäß dem deutschen Tierschutzgesetz genehmigt.

## **2. Materialien**

### **2.1 Wärmematte**

Um bei den Schweinen die Körpertemperatur konstant bei 37°C zu halten, wurden die Tiere auf einer Wärmematte (Berruer GmbH & Co. KG, Ulm) gelagert.

### **2.2 Temperaturmessung**

Im Verlauf des Versuches wurde die rektale Temperatur regelmäßig gemessen, und auf dem Narkoseprotokoll dokumentiert. Als Messgerät diente ein digitales Thermometer (Braun PRT 1000, B.Braun Melsungen AG, Melsungen).

### **2.3 Messung des zentralen Venendrucks**

Um den zentralen Venendruck (ZVD) zu messen, benötigten die Schweine einen zentraler Venenkatheter (ZVK). Der ZVK wurde in der rechten V. jugularis externa platziert, wofür ein ca. 5 cm langer Hautschnitt an der rechten ventralen Halsseite erfolgte. Nach Präparation der V. jugularis externa konnte eine dünnlumige Ernährungssonde (Unomedical A/S, Birkerød) in das Blutgefäß eingeführt werden. Die Sonde wurde an einen Drucksensor (Smiths Medical International Ltd, Rossendale, Lancashire, UK) angeschlossen, und das Drucksystem kalibriert. Der ZVD konnte nun kontinuierlich gemessen, und über einen Monitor (Datex S5, Firma Ohmeda, Freiburg) kontrolliert werden.

### **2.4 PiCCO (Puls-Contour-Cardiac-Output)-Gerät**

Zur Überwachung und Aufzeichnung der volumetrischen und hämodynamischen Parameter während des Versuchs wurde das Gerät PiCCOplus (PULSION Medical Systems, München) verwendet. Die Technologie des PiCCO

bedient sich der transpulmunalen Thermodilution und der arteriellen Pulskontur- Analyse. Diese beiden Messmethoden können sowohl in Kombination, als auch einzeln angewendet werden.

Die Temperaturableitung zur transpulmonalen Thermodilutionsmessung, sowie die Druckableitung für die kontinuierliche Pulskonturanalyse, erfolgte jeweils über einen 4F PULSIOCATH-Thermodilutionskatheter (PV2014L16, 1,4 mm Thermodilutionskatheter, nutzbare Länge 22 cm, PULSION Medical Systems, München), der mittels Seldingertechnik in die Arteria femoralis der linken Hintergliedmaße des Schweines eingebracht wurde. Da diese Technologie mit einem zentralen Venenkatheter und einem arteriellen Zugang ausgeführt werden kann, und kein Pulmonalarterienkatheter gelegt werden muss, handelt es sich um ein gering invasives Verfahren.



**Abbildung 3:** Das für die transpulmonale Thermodilution und arterielle Pulskonturanalyse verwendete Gerät PiCCOplus der Firma PULSION Medical Systems, München (Quelle: <http://www.pulsion.com>)

## 2.5 Endoskop

Für die Endoskopie wurde ein flexibles Doppelkanal Gastroskop (Typ 13806 PKS Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland) verwendet. Es handelt sich dabei um ein Video Endoskop mit einem Durchmesser von 12 mm. Das Endoskop besitzt einen Kanal zur Luftinsufflation und zwei Arbeitskanäle mit jeweils 2,8 mm und 3,4 mm Durchmesser.

## 2.6 Injektionsnadel

Durch eine endoskopische Injektionsnadel (Olympus NM-201L-0823) wurden die verschieden Flüssigkeiten in die Submukosa des Magens und des Ösophagus gespritzt.

### **3. Methodik zur Erhebung der Messparameter**

#### **3.1. Aufbau des PiCCOplus-Gerätes**

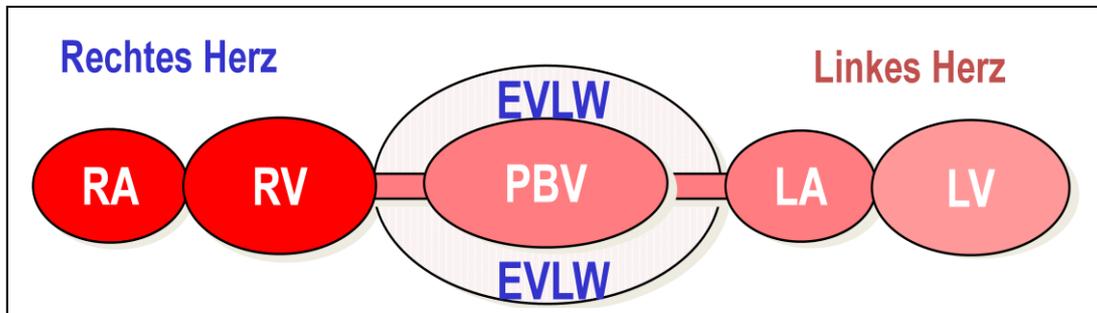
Dem narkotisierten Schwein wurde zunächst ein zentraler Venenkatheter (ZVK) in die linke V. jugularis externa gelegt. An diesem ZVK wurde das für die Thermodilutionsmessung benötigte Injektattemperatur-Sensorgehäuse mit dem dazugehörigen Sensorkabel angeschlossen. Der für den Thermodilutionskatheter benötigte arterielle Zugang fand in der linken A. femoralis seinen Platz. Dieser konnte mit Hilfe der Seldinger - Methode eingebracht werden. Der Temperatursensor an der Katheterspitze ermöglicht die Thermodilutionsmessung, das Drucklumen im Katheter die arterielle Druckmessung.

Nach vollständigem Aufbau wurde das Gerät kalibriert und ein Nullabgleich vorgenommen. Zur Kalibrierung wurde ein gekühlter Bolus Kochsalzlösung 0.9% durch den zentralvenösen Katheter injiziert. Anschließend wurde von dem arteriellen Thermodilutionskatheter eine Thermodilutionskurve aufgezeichnet. Nach Eingabe des Körpergewichts der Größe und des Geschlechts des Schweines war es möglich, die PiCCOplus-Parameter individuell für dessen Körpereigenschaften zu berechnen.

Für die ständige Aufzeichnung des permanenten Informationsflusses der PiCCO- Daten diente ein Laptop mit dem geeigneten Programm PiCCO-Win (PULSION Medical Systems, München). Für die tabellarische Erfassung und Verarbeitung der eingehenden Daten stand das Programm Microsoft Excel (Redmond WA, USA) zur Verfügung.



Indikators Kälte. Das größte Verteilungsvolumen erfährt der Indikator dabei in der Lunge.

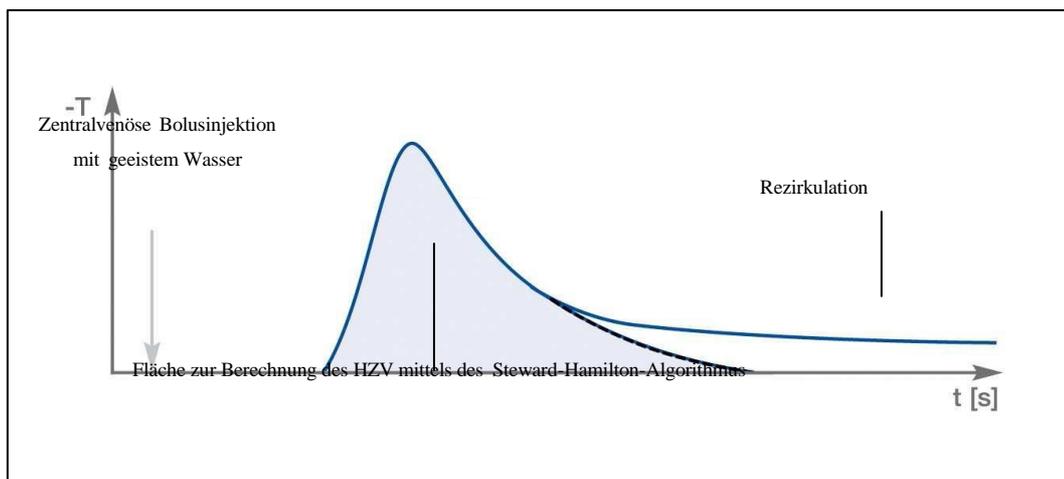


**Abbildung 5: Methodik der Mischkammern; Darstellung der Methodik der transpulmonalen Thermodilution (Quelle: [www.pulsion.com](http://www.pulsion.com))**

Abkürzungen: RA: Rechtes Atrium, RV: Rechter Ventrikel, EVLW: Extravasales Lungenvolumen, PBV: Pulmonales Blutvolumen, LA: Linkes Atrium, LV: Linker Ventrikel

### 3.3 Thermodilutionsparameter

Die entstandene Thermodilutionskurve wird verwendet, um die einzelnen Thermodilutions-Parameter zu berechnen.



**Abbildung 6: Darstellung der Thermodilutionskurve (Quelle: [www.pulsion.com](http://www.pulsion.com))**

### 3.3.1 Herzzeitvolumen [HZV (l/min)]

Das HZV stellt das Blutvolumen dar, welches von der linken Herzkammer pro Minute in den Blutkreislauf gepumpt wird. Zur Berechnung wird die Fläche unter der Thermodilutionskurve mit dem modifizierten Steward-Hamilton-Algorithmus berechnet

$$\text{HZV}_{\text{TD}} = [(T_b - T_i) \times V_i \times K] / \left( \int \Delta T_b \times dt \right)$$

$T_b$  = Bluttemperatur  $T_i$  =

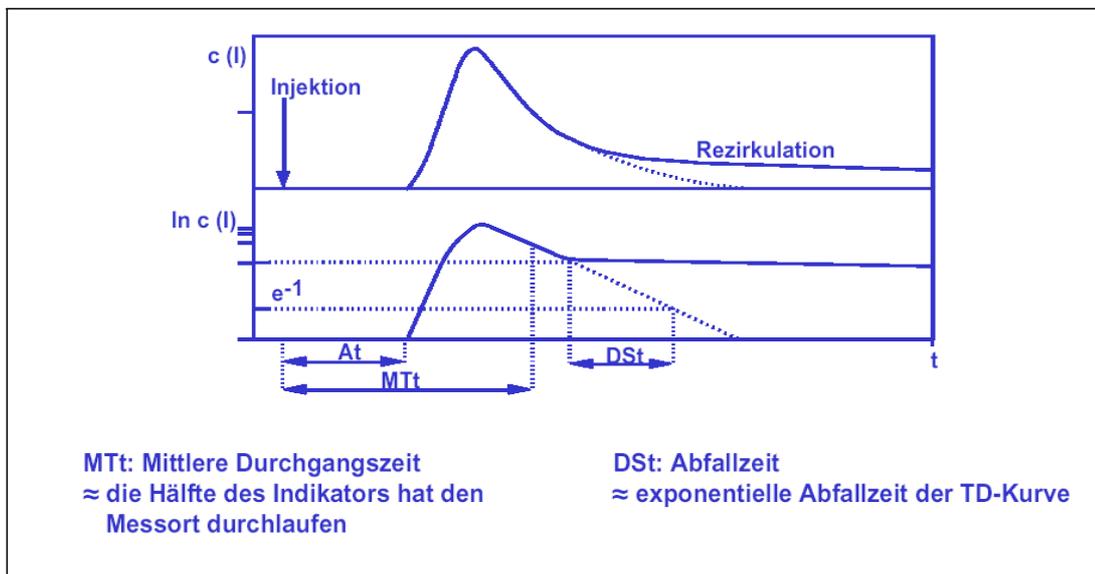
Injektattemperatur  $V_i$  =

Injektatvolumen

$\int \Delta T_b dt$  = Fläche unter der Thermodilutionskurve  $K$  =  
Korrekturfaktor

**Abbildung 7: Berechnung des HZV mittels modifiziertem Steward- Hamilton-Algorithmus (Quelle: [www.pulsion.com](http://www.pulsion.com))**

Durch Analyse des Verlaufs der Thermodilutionskurve können die Mittlere Durchgangszeit (MTt) und die exponentielle Abfallzeit (DSt) ermittelt werden. Die MTt ist die durchschnittliche Zeit die vergeht, bis die Hälfte des Indikators den arteriellen Messpunkt erreicht hat. Die DSt der Thermodilutionskurve wird durch die mittlere Durchgangszeit beschrieben.



**Abbildung 8: Erweiterte Analyse der Thermodilutionskurve (Quelle: [www.pulsion.com](http://www.pulsion.com))**

Durch Kenntnis dieser Werte ist es möglich, weitere Volumenparameter wie Globales Enddiastolisches Volumen, Intrathorakales Thermovolumen und Extravaskuläres Lungenwasser zu ermitteln.

### 3.3.2 Globales Enddiastolisches Volumen [GEDV]

Das Globale Enddiastolische Volumen (GEDV) ist die Gesamtmenge an Blut in allen vier Herzkammern am Ende der Diastole. Es stellt einen Parameter der Vorlast dar.

Berechnung:  $GEDV = ITTV - PTV$

### 3.3.3 Intrathorakales Thermovolumen (ITTV)

Das ITTV stellt das gesamte intravaskuläre Blutvolumen im Thorax dar. Also die Summe aus GEDV und PBV. Somit handelt es sich ebenso wie das GEDV um einen Parameter der Vorlast. Da sich gezeigt hat, dass das ITTV sehr eng mit dem GEDV korreliert, kann eine vereinfachte Berechnung dieses Volumenparameters gewählt werden.

$$\text{ITTV} = 1.25 \times \text{GEDV}$$

### 3.3.4 Kardialer Funktionsindex [KFI]

Der KFI zeigt die kardiale Kontraktilität. Er ist das Verhältnis vom HI um den Index des GEDV.

Berechnung des kardialen Funktions-Index:  $\text{KFI} = \text{HI} / \text{GEDVI}$

### 3.3.5 Extravasales Lungenwasser [EVLW]

Das EVLW entspricht der Flüssigkeitsmenge im Lungengewebe. Es wird durch Subtraktion des Intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) vom ITTV berechnet. Die Höhe des EVLW gibt Aufschluss über das Vorliegen eines Lungenödems.

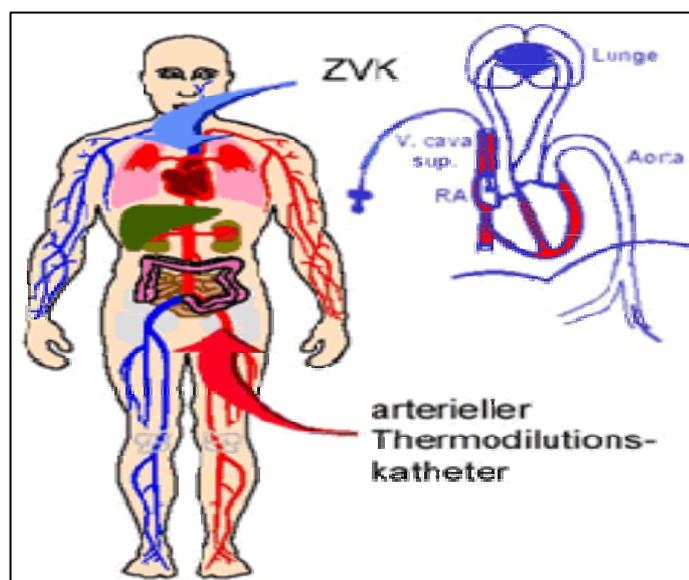
### 3.3.6 Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex [PVPI]

Liegt ein Lungenödem vor, kann durch den Pulmonalvaskulären Permeabilitätsindex der Grund des Lungenödems validiert werden. So ist es möglich, zwischen einem hydrostatischen Lungenödem und einem Permeabilitäts lungenödem zu unterscheiden. Das hydrostatische Lungenödem ist bedingt durch kardiale Problematik und Rückstau, das Permeabilitätslungenödem durch ein kapilläres Leck im Lungengewebe.

Berechnung des PVPI:  $\text{EVLW} / \text{PB}$

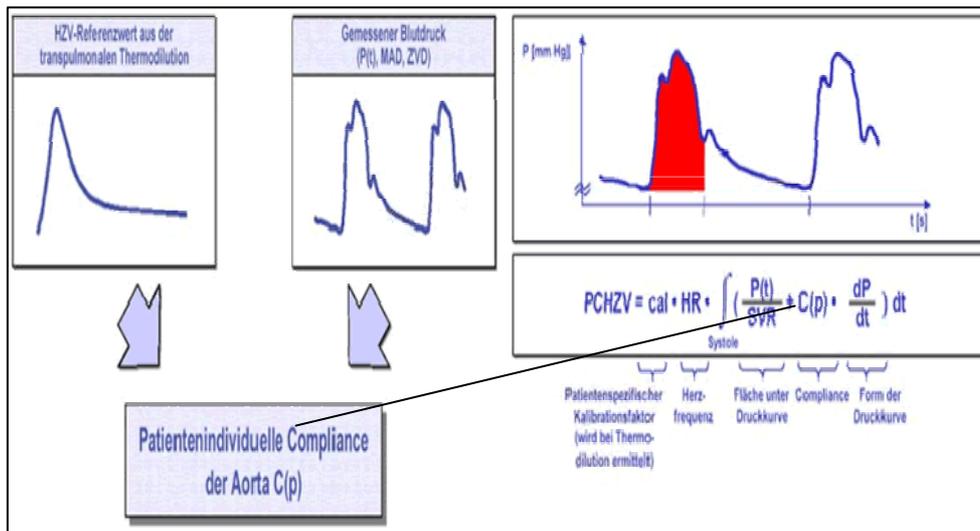
### 3.4. Kontinuierliche Pulskonturanalyse

Das Prinzip der kontinuierlichen Pulskonturanalyse beruht auf der Auswertung der Form einer arteriellen Druckkurve. Der für diese Auswertung erforderliche Kalibrationsfaktor wird durch eine initiale Thermodilution ermittelt. Danach ist er in der Lage, jedes einzelne Schlagvolumen zu errechnen.



**Abbildung 9: Platzierung des ZVK sowie des Thermodilutionskatheters (Quelle. [www.pulsion.com](http://www.pulsion.com))**

Für die Kalibrierung der Pulskonturanalyse ist es nötig, die Aorta-Compliance zu bestimmen. Dazu werden zeitgleich das transpulmonale Herzzeitvolumen und der arterielle Blutdruck gemessen.



**Abbildung 10: Physiologische Windkesselfunktion der Aorta ⇒ Kalibrierung der Pulskonturanalyse durch Messung der Compliance der Aorta: zeitgleiche Messung von transpulmonalem HZV und arteriellem Blutdruck (Quelle: www.pulsion.com)**

### 3.4.1 Parameter der kontinuierlichen Pulskonturanalyse

#### 3.4.1.1. Pulskontur-Herzzeitvolumen [PKHZV]

Da die Pulskonturanalyse kontinuierlich das SV und den arteriellen Druck misst, kann das HZV berechnet werden. Das Schlagvolumen ist proportional zu der Fläche unter dem systolischen Teil der Druckkurve. Multipliziert mit der Schlagfrequenz ergibt sich das Herzzeitvolumen.

$$HZV = SV \times HF$$

#### 3.4.1.2. Mittlerer Arterieller Druck [MAD(mmHg)]

Der MAD ist ein Maß für den durchschnittlichen, systemisch-arteriellen Blutdruck. Er wird durch einen intravaskulären Katheter gemessen.

**3.4.1.3. Zentralvenöser Druck [ZVD(mmgh)]**

Der ZVD stellt den durchschnittlichen Blutdruck vor dem rechten Herzen dar.

**3.4.1.4. Herzfrequenz [HF(min-1)]**

Die HF ist definiert als die Anzahl der Herzschläge pro Minute.

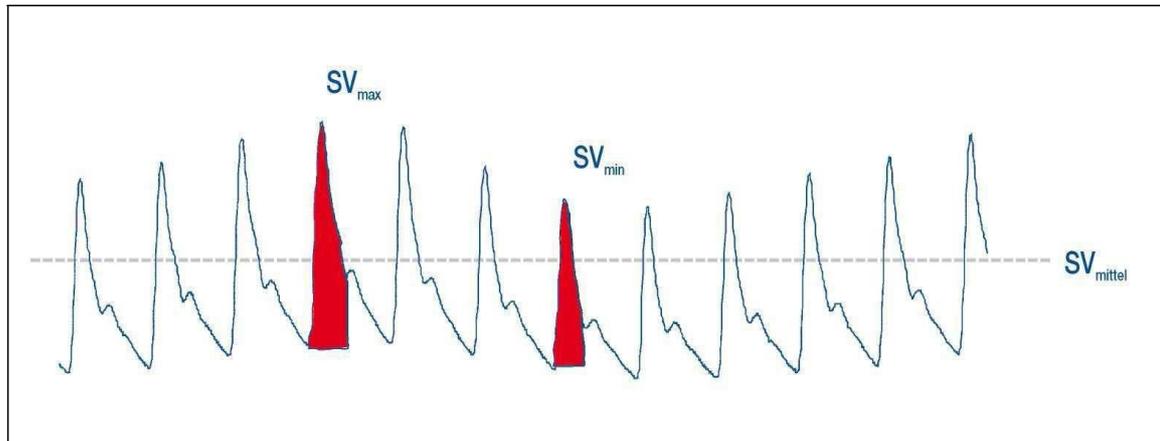
**3.4.1.5. Schlagvolumen [SV]**

Nach der oben beschriebenen Kalibrierung des Algorithmus durch eine initiale transpulmonale Thermodilution kann das Schlagvolumen aus dem Verlauf der arteriellen Blutdruckkurve berechnet werden.

**3.4.1.6. Schlagvolumenvariation (SVV)**

Die SVV ist die volumetrische Veränderung des Volumens des gepumpten Blutes in Abhängigkeit zu einem bestimmten Zeitraum.

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



**Abbildung 11: Berechnung der SVV (durch die Variation der Schlagvolumina über dem Atemzyklus, gemessen über ein Zeitfenster von 30 sec.) (Abbildung: [www.pulsion.com](http://www.pulsion.com))**

#### **3.4.1.7. Pulsdruck-Variation [PDV(%)]**

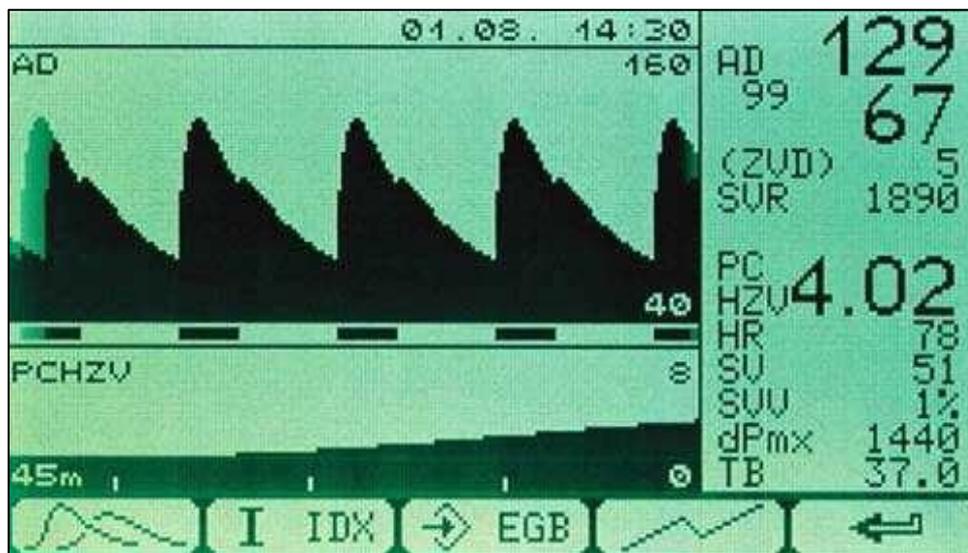
Die Pulsdruck Variation stellt die Druckänderung der Pulswelle dar.

#### **3.4.1.8. Systemisch vaskulärer Widerstand [SVW(dynxsxcM-5)]**

Der SVW beschreibt den Widerstand, welchen das Blut im vaskulären System überwinden muss. Dieser Wert kann zur Bestimmung der Nachlast verwendet werden.

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

Die Werte 3.4.1.1.-3.4.1.8 wurden kontinuierlich vom Verarbeitungssystem „PiccoWin“ erfasst.



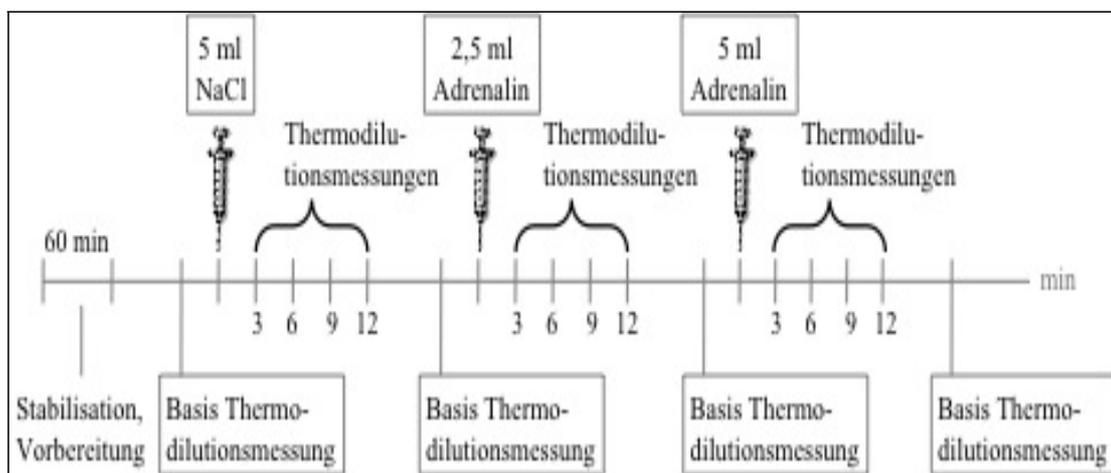
**Abbildung 12: Darstellung der arteriellen Pulskonturanalyse am PiCCOplus Monitor. Ablesbar sind folgende Werte: AD, SV, ZVD, SVV, HZV, SVW, dPmx, GEDV, PCHZV, TB (Abbildung: [www.pulsin.com](http://www.pulsin.com))**

#### 4. Versuchsprotokoll

Nach Einleitung und Vertiefung der Narkose standen mindestens 60 Minuten zur Verfügung, die zur Stabilisation der Tiere sowie Anschluss und Vorbereitung der Gerätschaften genutzt werden konnten.

Für die Gastroskopie kam ein flexibles Doppelkanal Videogastroskop (Typ 13806 PKS Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland) zum Einsatz, welches durch den Ösophagus in den Magen vorgeschoben wurde. NaCl und Adrenalin wurden mittels der Injektionsnadel appliziert, welche durch den Arbeitskanal des Endoskops in Position gebracht wurde.

Die gewählten Lokalisationen für die submuköse Injektion des Adrenalins befanden sich im Magenantrum, im Magencorpus und im distalen Ösophagus.



**Abbildung 13: Darstellung des Versuchsablaufs für die Lokalisationen Magenantrum, Magencorpus und Ösophagus**

Es wurden an drei verschiedenen Lokalisationen in Magen und Ösophagus Injektionen mit 5 ml NaCl (0,9 %), 2,5 ml Adrenalin und 5 ml Adrenalin durchgeführt (Adrenalin 1:10000, Inf

ectopharm 0,1mg/ml). Bei einem mittleren Körpergewicht der Schweine von 35kg entsprechen 2,5 ml Adrenalin 0,0071mg/kg. Bei 5 ml Adrenalin wurden 0,014mg/kg Wirkstoff eingesetzt. Da bei der „SupraPig“ Studie immer mit konstanten Volumina gearbeitet wurde, werden im Folgenden nur die Volumenangaben genutzt.

Die einzelnen Messintervalle liefen jeweils nach folgendem Protokoll ab:

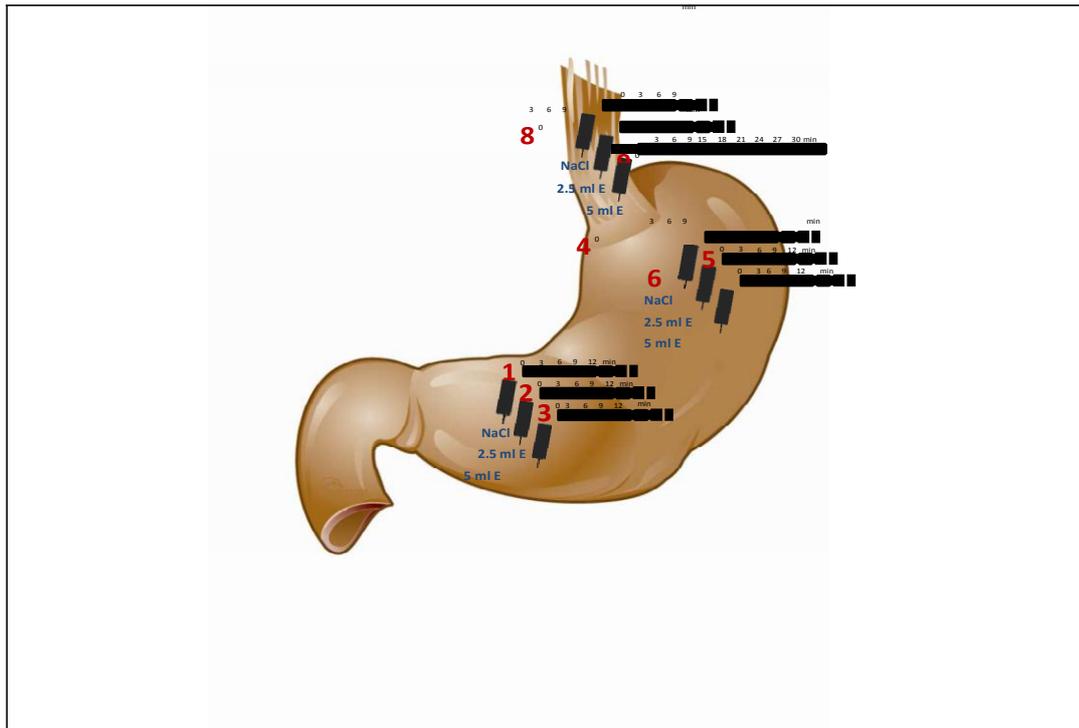
In Magenantrum, Korpus und distalen Ösophagus wurde zunächst ein NaCl - Bolus von 5 ml in die Submucosa injiziert. In der näheren Umgebung dieser Injektionsstelle erfolgten daraufhin die Injektionen von 2,5 ml und 5 ml Adrenalin (1:10000). Vor und nach jeder Injektion wurden transpulmonale Thermodilutionsmessungen mit Aufnahme der kardiopulmonalen Parameter getätigt. Die Messungen vor jeder Injektion dienten als Basismessungen für Ausgangswerte, die vor der nächsten endoskopischen Injektion wieder erreicht werden mussten. Verlaufsmessungen nach den Injektionen wurden pro Injektion viermal, im Abstand von drei Minuten durchgeführt. Die Parameter Herzfrequenz (HF), mittlerer arterieller Druck (MAD), globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) und systemisch vaskulärer Widerstandsindex (SVWI) wurden kontinuierlich aufgezeichnet.

Das erste Injektionsintervall wurde im Magenantrum durchgeführt. Nach Injektionen von 5 ml NaCl, 2,5 ml und 5 ml Adrenalin (1:10000) und den dazugehörigen Messungen wurde das Endoskop in den Magenkorpus zurückgezogen.

Nach Durchführung eines vollständigen Messintervalls mit Injektionen von 5 ml NaCl, 2,5 ml und 5 ml Adrenalin (1:10000) wurde das Endoskop in den Ösophagus zurückverlagert.

Die Injektionsstelle für das folgende Messintervall lag 2 cm oberhalb des gastroösophagealen Übergangs. Nach der Injektion von 5 ml NaCl und 2,5 ml

Adrenalin (1:10000) wurden Thermodilutionsmessungen zur Aufzeichnung der kardiopulmonalen Parameter im Abstand von 3 Minuten über einen Zeitraum von 12 Minuten durchgeführt. Anschließend wurden 5 ml Adrenalin in die Submucosa injiziert. Die Messparameter wurden nach dieser letzten Injektion für insgesamt 30 Minuten aufgezeichnet.



**Abbildung 14: Versuchsdurchführung mit Darstellung der verschiedenen Injektionsorte und Volumina**

## **IV. ERGEBNISSE**

### **1. SupraPig Studie**

Die „SupraPig“-Studie wurde an 12 weiblichen Versuchstieren durchgeführt. Gastroskopie sowie submuköse Injektionen von 5 ml NaCl (0,9%), 2 ml und 5 ml Adrenalin (1:10000) im Magenantrum, Magenkorpus und distalem Ösophagus konnten bei allen Tieren erfolgreich durchgeführt werden.

Gravierende Komplikationen wie Arrhythmien oder hämodynamische Instabilität wurden bei keinem der Schweine festgestellt.

### **2. Auswirkungen der submukösen Injektionen auf die Messparameter**

#### **2.1. Herzfrequenz**

##### **2.1.1 Herzfrequenz nach Injektionen im Magenantrum**

Nach Injektion von 5ml NaCl 0.9% in die Submukosa des Magenantrums konnte keine Veränderung der HF festgestellt werden. Ein unwesentlicher Anstieg der HF wurde nach Injektion von 2.5 ml Adrenalin (1:10000) beobachtet. Der Bolusgabe von 5 ml Adrenalin (1:10000) folgte ein Anstieg der HF ( $p=0.030$ ).

##### **2.1.2. Herzfrequenz nach Injektionen im Magenkorpus**

Im Korpus konnte ein signifikanter Abfall der HF nach Injektion von 5 ml NaCl 0,9% verzeichnet werden ( $p=0,035$ ).

##### **2.1.3. Herzfrequenz nach Injektionen im Ösophagus**

Keine Veränderung der HF war nach Injektion von 5 ml NaCl 0,9% im Ösophagus zu verzeichnen. Nach submuköser Injektion von 2,5 ml Adrenalin (1:10000) sowie nach Injektion von 5 ml Adrenalin (1:10000) stieg die HF



Zeitverläufe der HF nach Injektionen von 0,9%iger NaCl-Lsg. 2,5 ml Adrenalin (1:10000) und 5 ml Adrenalin (1:10000) in die Submukosa des Magenantrum, Magenkorpus und Ösophagus. Die Daten wurden standardisiert, und als Prozentsatz der Basiswerte dargestellt. Anhand der wiederholt gewonnenen Messwerte wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Auf deren Basis wurden dann, unter Verwendung der Bonferroni-Korrektur, Gruppenkontraste getestet. Im Fall von Signifikanz wurden die p-Werte aufgeführt. Die farbigen Zahlen zeigen die p-Werte der einzelnen Zeitverläufe, die schwarzen Zahlen drücken den Vergleich zwischen den verschiedenen Zeitverläufen aus

**Abbildung 15:** Darstellung der HF nach Injektionen von 5 ml NaCl 0,9%, 2,5 ml Adrenalin (1:10000) und 5 ml Adrenalin (1:10000) im Magenantrum, Magenkorpus und distalen Ösophagus

## **2.2. Mittlerer arterieller Druck**

### **2.2.1 MAD nach Injektionen im Magenantrum**

Im Magenantrum veränderte sich der MAD nach Injektion von 5 ml NaCl 0.9% sowie nach 2,5 ml Adrenalin (1:10000) nicht. Ein signifikanter Abfall des MAD folgte der Injektion von 5 ml Adrenalin (1:10000) ( $p=0,048$ ).

### **2.2.2. MAD nach Injektionen im Magenkörper**

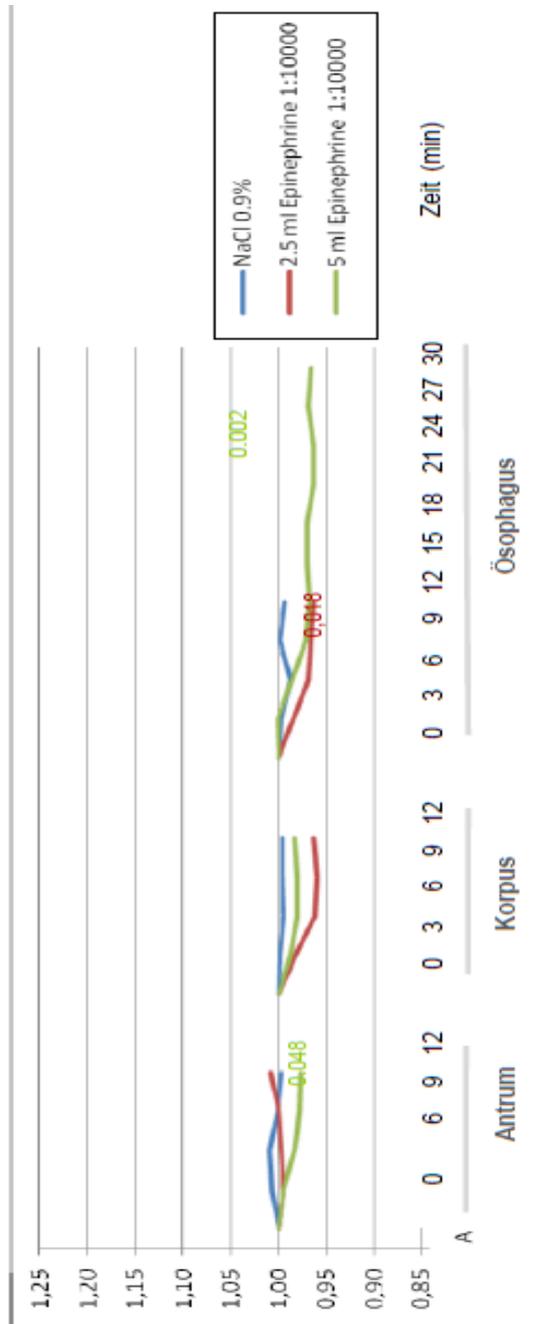
Im Magenkörper konnte nach Injektionen von 5 ml NaCl 0.9%, 2,5 ml Adrenalin (1:10000) und nach Injektion von 5 ml Adrenalin (1:10000) keine signifikante Veränderung des MAD festgestellt werden.

### **2.2.3. MAD nach Injektionen im distalen Ösophagus**

Ein Abfall des MAD konnte 6 min nach Gabe von 5ml NaCl 0.9% in die Submucosa des Ösophagus verzeichnet werden. Nach 9 min befand sich der MAD wieder im Normalbereich, und blieb bis zum Ende der Thermodilutionsmessungen nach der NaCl – Injektion im distalen Ösophagus konstant. Der Gabe von 2.5 ml Adrenalin (1:10000) folgte der Abfall des MAD mit einem Tiefpunkt des Wertes zur Thermodilutionsmessung 6 min nach erfolgter Injektion ( $p=0.018$ ). Auf diesem Niveau blieb der MAD nach 2,5 ml injiziertem Adrenalin (1:10000) bis zum Ende der Aufzeichnungen im Ösophagus konstant.

Der MAD nach Injektion von 5 ml Adrenalin in den distalen Ösophagus zeigte zum Zeitpunkt der Messung nach 3 min keine Abweichung vom Normalwert. Zwischen Minute 3 und 9 nahm der MAD ab und blieb bis zur letzten Thermodilutionsmessung im distalen Ösophagus nach 30 min auf diesem Niveau ( $p=0.002$ ).

Der Vergleich der Zeitverläufe des MAD nach Injektionen von 5 ml NaCl 0.9%, 2,5 ml Adrenalin und 5 ml Adrenalin (1:10000) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.



Zeitverläufe des MAD nach Injektionen von 0,9%iger NaCl-Lsg, 2,5 ml Adrenalin (1:10000) und 5 ml Adrenalin (1:10000) in die Submukosa des Magenantrum, Magenkorpus und Ösophagus. Die Daten wurden standardisiert, und als Prozentsatz der Basiswerte dargestellt. Anhand der wiederholt gewonnenen Messwerte wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Auf deren Basis wurden dann, unter Verwendung der Bonferroni-Korrektur, Gruppenkontraste getestet. Im Fall von Signifikanz wurden die p-Werte aufgezeigt. Die farbigen Zahlen zeigen die p-Werte der einzelnen Zeitverläufe, die schwarzen Zahlen drücken den Vergleich zwischen den verschiedenen Zeitverläufen aus.

Abbildung 16: Darstellung des MAD nach Injektionen von 5 ml NaCl 0,9%, 2,5 ml Adrenalin (1:10000) und 5 ml Adrenalin (1:10000) im Magenantrum, Magenkorpus und distalen Ösophagus.

### **2.3. Herzindex**

#### **2.3.1. Herzindex nach Injektionen im Magenantrum**

Ein unmaßgeblicher Anstieg nach 3-, 6- und 9 min konnte nach Injektion von 5ml NaCl 0,9% aufgezeichnet werden. Nach 12 min lag der HI wieder beim Ausgangswert.

Nach Gabe des 2,5 ml – Adrenalin (1:10000) in die Submucosa des Magenantrum nahm der HI zum Zeitpunkt der zweiten Thermodilutionsmessung nach 6 min geringgradig ab, befand sich jedoch bei der Messung nach 12 min wieder im Normalbereich.

Der Anstieg des HI nach der Verabreichung von 5 ml Adrenalin (1:10000) war signifikant ( $p=0,048$ ).

#### **2.3.2. Herzindex nach Injektionen im Magenkorpus**

Nach Injektion von 5 ml NaCl 0,9% fiel der HI statistisch irrelevant ab.

Der Gabe von 2,5 ml Adrenalin folgte bei der Thermodilutionsmessung nach 3 min ein zu vernachlässigender Anstieg des HI. Zum Ende der Messungen nach Injektionen im Magenkorpus fiel der HI nach 2,5 ml Adrenalin (1:10000) wieder auf den Normalwert.

Nach Gabe von 5 ml Adrenalin (1:10000) stieg der HI nach 6 min auf ein Plateau, welches für die folgenden 6 min bestehen blieb.

#### **2.3.3 Herzindex nach Injektionen im distalen Ösophagus**

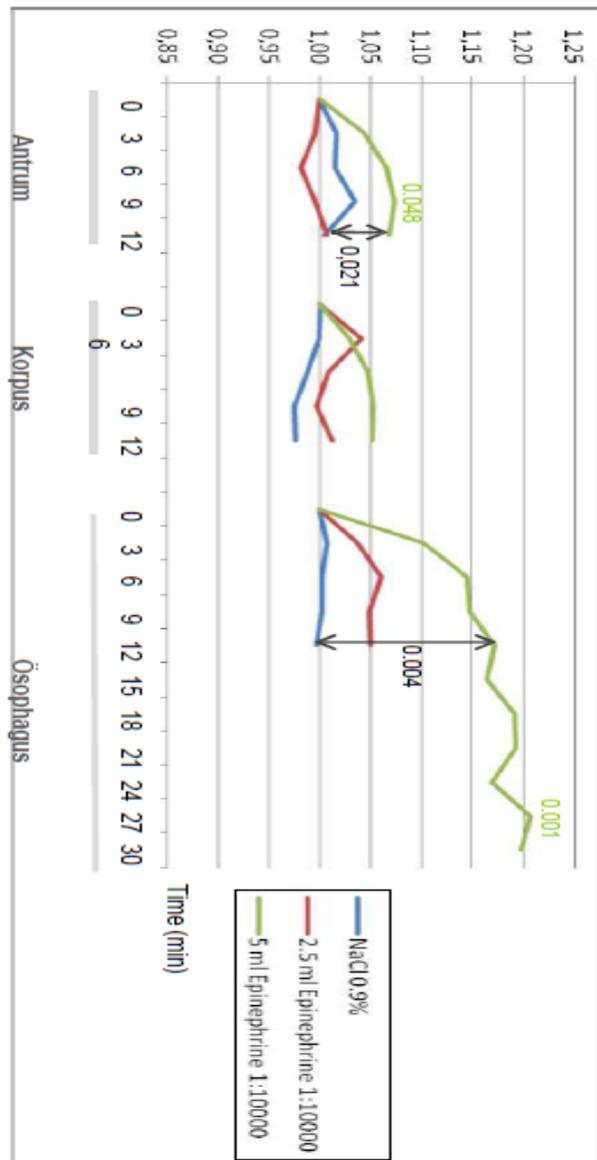
Der HI blieb nach Injektion von 5 ml 0,9%iger NaCl - Lsg konstant.

Die Injektion von 2,5 ml Adrenalin (1:10000) bewirkte einen kontinuierlichen Anstieg des HI bis zur Thermodilutionsmessung nach 6 min. Auf dem zu diesem Zeitpunkt erreichten Maximalwert blieb der HI bis zur Thermodilutionsmessung nach 12 min.

Statistisch bedeutend ist der Anstieg des Herzindex nach Injektion von 5 ml

Adrenalin (1:10000) im distalen Ösophagus. Bis zur Letzten Thermodilutionsmessung nach 30 min nahm der HI konstant zu ( $p=0,001$ ).

Beim Vergleich der Zeitverläufe des HI waren statistisch signifikante Unterschiede zu verzeichnen. Nach den Injektionen von 2.5 ml und 5 ml Adrenalin (1:10000) im Antrum betrug der p-Wert 0,021. Nach Injektion von 5 ml NaCL 0,9% und 5 ml Epinephrin (1:10000) im Ösophagus stellte sich der p-Wert mit 0,004 dar.



Zeitverläufe des HI nach Injektionen von 0,9%iger NaCl-Lsg, 2,5 ml Adrenalin (1:10000) und 5 ml Adrenalin (1:10000) in die Submukosa des Magenantrum, Magenkorpus und Ösophagus. Die Daten wurden standardisiert, und als Prozentsatz der Basiswerte dargestellt. Anhand der wiederholt gewonnenen Messwerte wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Auf deren Basis wurden dann, unter Verwendung der Bonferroni-Korrektur, Gruppenkontraste getestet. Im Fall von Signifikanz wurden die p-Werte aufgezeigt. Die farbigen Zahlen zeigen die p-Werte der einzelnen Zeitverläufe, die schwarzen Zahlen drücken den Vergleich zwischen den verschiedenen Zeitverläufen aus.

Abbildung 17: Darstellung des HI nach Injektionen von 5 ml NaCl 0,9%, 2,5 ml Adrenalin (1:10000) und 5 ml Adrenalin (1:10000) im Magenantrum, Magenkorpus und distalen Ösophagus

## **2.4 Globaler enddiastolischer Volumenindex**

### **2.4.1. Globaler enddiastolischer Volumenindex nach Injektionen im Magenantrum**

Nach Gabe von 5ml 0,9%iger NaCl-Lsg im Magenantrum konnte ein geringgradiger Anstieg des GEDVI zum Zeitpunkt der Thermodilutionsmessung nach 3 min verzeichnet werden. Zur zweiten Messung befand sich der GEDVI wieder auf dem Ausgangsniveau, um bei der dritten erfolgten Thermodilutionsmessung wieder leicht anzusteigen.

2.5 ml submukös gespritztes Adrenalin hatten zur Folge, dass der GEDVI bei der dritten Messung unerheblich abfiel. Bei der darauf durchgeführten Thermodilutionsmessung befand er sich wieder auf Ausgangsniveau.

Einen ggr. Anstieg des GEDVI zog die Injektion von 5 ml Adrenalin nach sich. Dies konnte bei der ersten Messung nach 3 min verdeutlicht werden. Ein zweiter, unerheblicher Anstieg wurde bei der Thermodilutionsmessung 9 min nach der Injektion von 5 ml Adrenalin in das Magenantrum verzeichnet.

### **2.4.2. Globaler enddiastolischer Volumenindex nach Injektionen im Magenkorpus**

Nach den Injektion von 5 ml 0.9%,iger NaCl –Lsg, 2,5 ml und 5 ml Adrenalin (1:10000) kam es jeweils zu einem mäßigen Abfall des GEDVI.

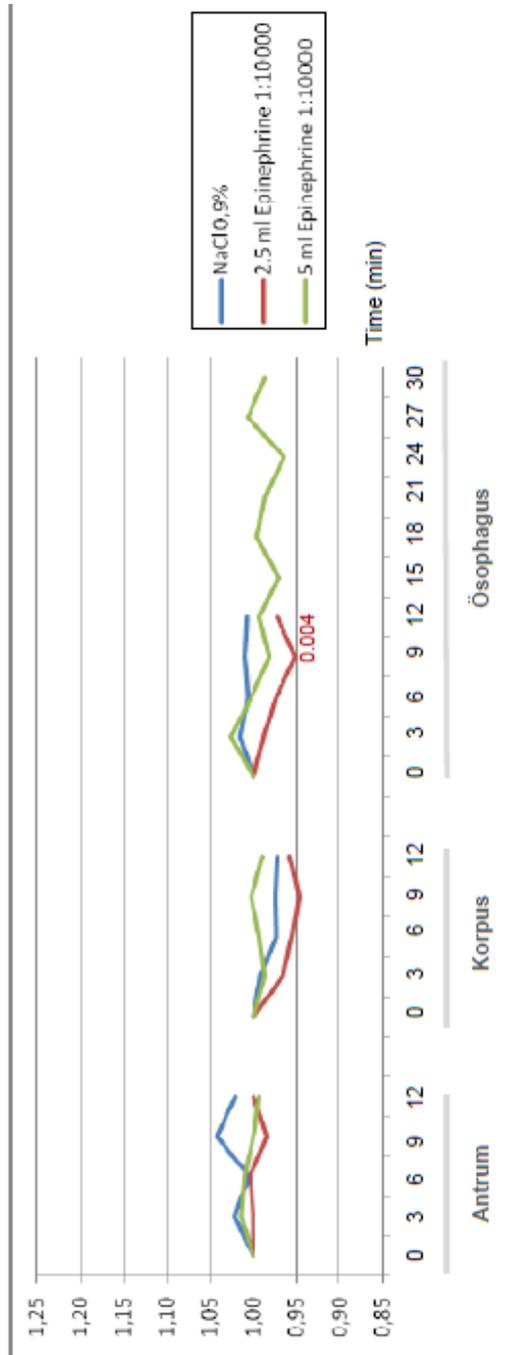
### **2.4.3. Globaler enddiastolischer Volumenindex nach Injektion im distalen Ösophagus**

Zum Zeitpunkt der ersten Thermodilutionsmessung 3 min nach submuköser Gabe von 5 ml NaCl 0.9% stieg der GEDVI geringgradig an. Nach 6 min befand er sich wieder auf Höhe des Ausgangswertes und blieb bis zur letzten Messung nach 12 min in diesem Bereich.

Ein signifikanter Abfall des GEDVI mit Tiefpunkt zur Thermodilutionsmessung nach 9 min ( $p=0,004$ ) wurde nach Injektion von 2,5 ml Adrenalin (1:10000) beobachtet.

Der GEDVI stieg nach der Injektion von 5 ml Epinephrin (1:1000) geringgradig an, um daraufhin konstant abzufallen. Die geringsten Werte wurden bei 9 min, 15 min und 24 min gemessen.

Keine statistisch bedeutenden Unterschiede konnte der Vergleich der Zeitverläufe des GEDVI nach submukösen Injektionen von 5 ml NaCl 0.9%, 2,5 ml und 5 ml Adrenalin aufzeigen.



Zeitverläufe des GEDVI nach Injektionen von 0,9%iger NaCl-Lsg, 2,5 ml Adrenalin (1:10000) und 5 ml Adrenalin (1:10000) in die Submukosa des Magenantrum, Magenkorpus und Ösophagus. Die Daten wurden standardisiert, und als Prozentsatz der Basiswerte dargestellt. Anhand der wiederholt gewonnenen Messwerte wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Auf deren Basis wurden dann, unter Verwendung der Bonferroni-Korrektur, Gruppenkontraste getestet. Im Fall von Signifikanz wurden die p-Werte aufgezeigt. Die farbigen Zahlen zeigen die p-Werte der einzelnen Zeitverläufe, die schwarzen Zahlen drücken den Vergleich zwischen den verschiedenen Zeitverläufen aus.

Abbildung 18: Darstellung des GEDVI nach Injektionen von 5 ml NaCl 0,9%, 2,5 ml Adrenalin (1:10000) und 5 ml Adrenalin (1:10000) im Magenantrum, Magenkorpus und distalen Ösophagus

## **2.5 Systemisch vaskulärer Widerstandsindex**

### **2.5.1. Systemisch vaskulärer Widerstandsindex nach submukösen Injektionen im Magenantrum**

Der SVWI, welcher nach NaCl 0.9% Injektion in die Submukosa des Magenantrum gemessen wurde, blieb bis zur letzten Thermodilutionsmessung nach 12 min nahezu konstant.

2.5 ml Adrenalin (1:10000) bewirkten einen Abfall des SVWI. Nach der Injektion von 5 ml Adrenalin (1:10000) fiel der SVWI signifikant ab ( $p=0,031$ ).

### **2.5.2. Systemisch vaskulärer Widerstandsindex nach submukösen Injektionen im Magenkorpus**

Zwischen den Thermodilutionsmessungen bei Minute 9 und 12 stieg der SVWI nach Gabe der 5ml NaCl 0,9% unbedeutend an.

Gefolgt auf die Gabe von 2,5 ml Adrenalin (1:10000) kam es zu einem geringgradigen Abfall des SVWI. Gleiches gilt für den SVWI nach Injektion von 5 ml Adrenalin (1:10000).

### **2.5.3. Systemisch vaskulärer Widerstandsindex nach submukösen Injektionen im distalen Ösophagus**

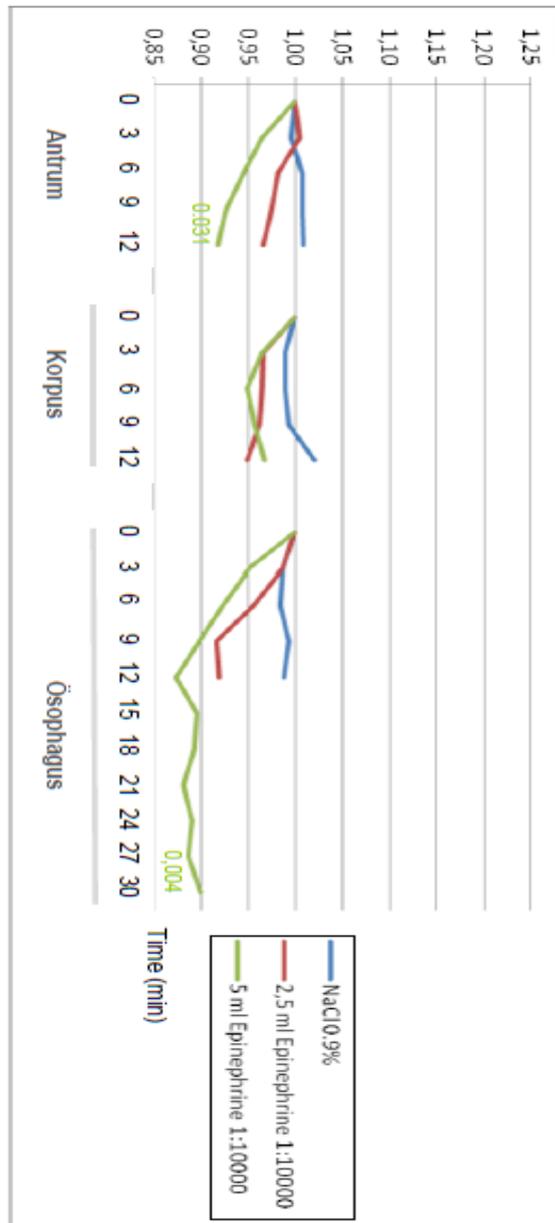
Nach Injektion von 5 ml NaCl 0,9% im distalen Ösophagus kam es zu keiner nennenswerten Veränderung des SVWI.

Nach Injektion von 2,5 ml Adrenalin (1:10000) im distalen Ösophagus fiel der SVWI konstant ab.

Statistisch signifikant war der Abfall des SVWI nach submuköser Injektion von 5 ml Adrenalin (1:10000) ( $p=0,004$ ). Nachdem der tiefste Wert zum Zeitpunkt der

Thermodilutionsmessung zu Minute 12 gemessen wurde, blieb der SVWI bis zum Ende der Messungen nach 30 min auf ähnlich tiefen Werten.

Der statistische Vergleich der Zeitverläufe nach submuköser Injektion von 5 ml NaCl 0.9%, 2,5 ml und 5 ml Adrenalin (1:10000) zeigte keine relevanten Unterschiede



Zeitverläufe des SVWI nach Injektionen von 0,9%iger NaCl-Lsg, 2,5 ml Adrenalin (1:10000) und 5 ml Adrenalin (1:10000) in die Submukosa des Magenantrum, Magenkorpus und Ösophagus. Die Daten wurden standardisiert, und als Prozentsatz der Basiswerte dargestellt. Anhand der wiederholt gewonnen Messwerte wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Auf deren Basis wurden dann, unter Verwendung der Bonferroni-Korrektur, Gruppenkontraste getestet. Im Fall von Signifikanz wurden die p-Werte aufgezeigt. Die farbigen Zahlen zeigen die p-Werte der einzelnen Zeitverläufe, die schwarzen Zahlen drücken den Vergleich zwischen den verschiedenen Zeitverläufen aus.

Abbildung 19: Darstellung des SVWI nach Injektionen von 5 ml NaCl 0,9%, 2,5 ml Adrenalin (1:10000) und 5 ml Adrenalin (1:10000) im Magenantrum, Magenkorpus und distalen Ösophagus

## V. DISKUSSION

Akute, nicht-variköse Blutungen im oberen GIT sind ein häufiges medizinisches Problem, welches mit hoher Morbidität und Mortalität einhergeht. (Pescatore et. al., 2002). Durchschnittlich treten jährlich 50 bis 170 Fälle pro 100 000 Personen auf. Davon haben fünf bis zehn Prozent einen fatalen Ausgang (Taghavi et. al., 2009). Sistiert die Blutung nicht spontan, muss eine Notfallbehandlung eingeleitet werden. Sowohl zur Diagnose als auch zur Therapie wird die Endoskopie des oberen GIT routinemäßig eingesetzt. Die submuköse Injektion von Adrenalin stellt dabei eine Therapieoption dar.

Die submuköse Injektion von verdünntem Adrenalin ist in der Behandlung von akuten, nicht-varikösen Blutungen im oberen GIT etabliert, da diese Technik der Blutstillung einfach, effektiv und kostengünstig ist (Chung et. al., 1988). Wie der Mechanismus der Blutstillung nach submuköser Injektion im Detail abläuft, ist letztlich nicht genau geklärt. Ein Zusammenspiel aus lokaler Kompression des Gewebes (Tamponade durch Volumeneffekt), Vasokonstriktion, Endarteritis und die durch das Medikament unterstützte Aktivierung der lokalen endogenen sowie plasmatischen Gerinnung führt schließlich zur Hämostase (Nietsch et. al., 2003).

Der mikrovaskulär-hämostatische Effekt des Adrenalins kommt auch bei der endoskopischen Mukosaresektion (EMR) und der endoskopischen Submukosadisektion (ESE) zum Einsatz. Um Teile der Mukosa entnehmen zu können, muss diese von der Submukosa getrennt werden. Zu diesem Zweck wird ein Adrenalingemisch submukös platziert. Zum einen werden durch das entstehende Flüssigkeitsvolumen im Gewebe die verschiedenen Magenwandschichten voneinander getrennt. Zum anderen kann die Blutung an der entstehenden Dissektionsstelle - bzw. Resektionsstelle minimiert werden (Tanaka et. al., 2008; Uraoka et. al., 2008).

Die medizinische Sicherheit für den Patienten sollte bei jeder invasiven Behandlung im Vordergrund stehen. Bei der Injektionstherapie stehen die systemisch kardiozirkulatorischen Auswirkungen des Adrenalins zur Diskussion. Die Wirkung des über die Schleimhaut resorbierten Adrenalins ist nicht hinlänglich geklärt. Berichte über Komplikationen bei oder nach submuköser Injektion von Adrenalin im oberen GIT sind selten. In der Mehrzahl der Fälle wird von lokalen Nebenwirkungen berichtet. Zu diesen zählen Ischämien, intramurale Hämatome und Magenperforationen (Bataller et. al., 1994; Bedford et. al, 1992; Probst et. al, 2010).

Hart und Classen (1990) stellten fest, dass bei 0,1% aller Endoskopien im oberen GIT Komplikationen auftreten, wobei nach Aussage dieser Autoren die Probleme im kardiopulmonalen Bereich überwiegen. Vorübergehende Tachykardien im Zusammenhang mit Adrenalininjektionen im oberen GIT werden wiederholt erwähnt (Tonnesen et. al., 1999; Cho et. al, 2008). Schriftliche Dokumentationen über schwerwiegende Komplikationen, die das kardiopulmonale System betreffen, sind jedoch die Ausnahme. Nach Behandlung einer Mallory-Weiß- Läsion kam es zu schwerer Hypertension und ventrikulärer Tachykardie (Stevens & Lebwohl 1994). Sung et al. untersuchten 1993 die Absorption von submukös injiziertem Adrenalin anhand des Katecholaminspiegels im Blutserum. Nach submuköser Injektion von Adrenalin (1:10000) bei Patienten mit blutenden gastroduodenalen Ulcera stieg die Katecholaminkonzentration im Serum auf das fünffache des Ausgangswertes an. Nach 20 min erreichte der Katecholaminserumspiegel wieder den Ausgangswert.

Von Delius et al. (2006) berichteten über systemisch-hämodynamische Veränderungen nach submuköser Adrenalininjektion im oberen GIT. Es wurde ein deutlicher Anstieg des MAD und der HF gemessen.

Bedenkt man die Häufigkeit der Anwendung der Adrenalininjektionstherapie - und die hämodynamisch-kardiozirkulatorisch Potenz des verwendeten Medikamentes - sind Untersuchungen zu den Auswirkungen, welche das hämodynamische System betreffen, unabdingbar. Bis dato gibt es keine detaillierte Untersuchung wie sich das submukös injizierte Adrenalin auf das

hämodynamische System auswirkt. In der durchgeführten experimentellen Studie („*SupraPig*“- Studie) konnten wir die hämodynamischen Veränderungen nach submuköser Adrenalingabe detailliert, und unter standardisierten Voraussetzungen untersuchen.

Für die experimentelle Studie „*SupraPig*“ wurde das Schwein als Versuchstier gewählt. Um die Ergebnisse auf den Menschen übertragen zu können, muss die Grundvoraussetzung der anatomisch-physiologischen Ähnlichkeit erfüllt sein. Dies ist unter Verwendung des Schweins als Versuchstier gegeben.

Besonderes Augenmerk liegt bei dieser Untersuchung auf dem Gastrointestinaltrakt. Der Schweinemagen ist ein einhöhliger, zusammengesetzter Magen (König & Liebich, 2009), im Gegensatz zum einhöhligen, einfachen Magen des Menschen. Des Weiteren findet sich im Fundus des Schweinemagens ein Diverticulum ventriculi (Nickel et. al., 2004), welches dem humanen Magen fehlt. Diese beiden anatomischen Unterschiede haben keine negative Auswirkung auf die Eignung des Schweinmodells. Wichtig für die Durchführung des Versuchs ist, dass der Aufbau der Magenwandschichten in Tunica mucosa, submucosa, muscularis und Tunica serosa identisch ist, da die Injektion und spätere Absorption des Adrenalins darin stattfindet (König & Liebich 2009; Rohen & Lütjen-Drecoll 2005). Auch ist der venöse Blutabfluss über die Pfortader und obere Hohlvene bei Schwein und Mensch ähnlich.

Schweine gelten generell als stressempfindlich. Der Schweinerasse „Deutsche Landrasse“ wurde das „Pietrainschwein“ eingekreuzt. Das „Pietrain“ vererbt einen genetischen Defekt, welcher die Tiere anfällig für die Krankheit „Maligne Hyperthermie“ macht. Diese wird getriggert durch Stress und Inhalationsnarkotika wie Halothan (Frey & Löscher, 2002; Krukemeyer & Spiegel, 2005). Um die hämodynamischen Messungen während der Endoskopie nicht zu verfälschen, wird vor und während der Narkose jede potentielle Stresssituation vermieden. Dazu zählt, dass die Tiere in ihrer gewohnten Umgebung sediert werden. Schweine lassen sich in der Regel nicht „ohne Gegenwehr manipulieren oder fixieren“ (Mette, 2008). Um Zwangsmaßnahmen und Fixation der Schweine zu umgehen, wird das Medikament über eine flexible Verlängerung intramusculär verabreicht. Durch Katheterisierung der Harnblase wird sichergestellt,

dass produzierter Harn während der Narkose ständig abfließen kann. Um ein Auskühlen der nur spärlich behaarten Tiere zu vermeiden, werden sie während der Narkose auf Wärmematten gelagert. Die Körpertemperatur der Schweine wurde regelmäßig während des Versuchs gemessen und dokumentiert.

Schmerzzustände führen zu einer Stimulation des sympathischen Nervensystems. Folgen sind eine Erhöhung der Herzkontraktilität, Herzfrequenz und Konstriktion der peripheren Gefäße mit Anstieg des arteriellen Blutdrucks (Krukemeyer & Spiegel, 2005). Eine hinreichende Analgesie der Versuchstiere wurde durch Gabe des vollsynthetischen Morphinabkömmlings Fentanyl erreicht. Dieses Medikament kann zu einer Sinusbradykardie führen, die durch Reduktion der Fentanylzufuhr rasch behoben werden kann. „Arterieller Blutdruck, Herzzeitvolumen (HZV) und Herzkontraktilität werden durch Fentanyl nur unwesentlich verändert“ (Erhardt et. al., 2004). In der aktuellen Studie standen vom Zeitpunkt der Sedation bis zur Gastroskopie mindestens 60 Minuten zur Stabilisierung und Vorbereitung des Tieres zur Verfügung. Sobald der ZVK für die Fentanyldauerinfusion gelegt war, wurde dieser angeschlossen. Ab diesem Zeitpunkt wurden die Vitalparameter der Schweine genau überwacht. Da die Dauerinfusion mit einer Dosierung von 0,015mg/kg/h dem Schwein eine nur sehr geringe Menge des Fentanyls zuführt, konnte bei keinem der Tiere eine Bradykardie festgestellt werden. Eine höhere Dosierung des Medikamentes war nicht nötig, da eine Gastroskopie mit submuköser Injektion im Magen keinen hochschmerzhaften Eingriff darstellt.

Zur Evaluierung aller nötigen hämodynamischen Daten wird in der „SupraPig“- Studie auf das PiCCOplus-System zurückgegriffen. Mittels transpulmonaler Thermodilution und kontinuierlicher Pulskonturanalyse können alle hämodynamisch relevanten Parameter erfasst werden. Zu diesen zählen die Herzfrequenz, der mittlere arterielle Druck, der Herzindex (als Ausdruck des HZV bezogen auf die Körperoberfläche), der globale enddiastolische Volumenindex (welcher ein Parameter für die Vorlast darstellt) und der systemisch-vaskuläre Widerstandsindex. Nacheinander wurden NaCl-Lösung 0,9%, 2,5 ml und 5 ml verdünntes Adrenalin (1:10000) in die Submukosa des Magenantrum, des Korpus und des distalen Ösophagus injiziert. Es sollten die Effekte in Abhängigkeit von Volumen und Injektionsort auf das hämodynamische System untersucht werden.

Im distalen Ösophagus konnten schon nach Injektion von 2,5 ml Adrenalin konstante Änderungen in HF ( $p = 0,044$ ) und MAD ( $p = 0,018$ ) aufgezeichnet werden. Veränderungen des HI und SVWI waren nicht signifikant. Stärker waren die Reaktionen von HF ( $p < 0,001$ ), HI ( $p = 0,001$ ), MAD ( $p = 0,002$ ) und SVWI ( $p = 0,004$ ) auf die Injektion von 5 ml Adrenalin.

Der Vergleich der Zeitreihen nach Injektion von 0,9% iger NaCl-Lösung und 5 ml Adrenalin (1:10000) zeigt bedeutsame Unterschiede. Nach der Gabe des NaCl- Bolus bleiben sowohl die HF und der HI konstant. Signifikant ist der Anstieg der HF ( $P = 0,002$ ) und des HI ( $p = 0,004$ ) nach Injektion von 5 ml Adrenalin in die Submukosa des distalen Ösophagus. Die Reaktionen der Messparameter nach Gabe von NaCl und 2,5 ml Adrenalin sind vergleichbar und daher ohne Relevanz.

Im Magenantrum waren nur minimale hämodynamische Veränderungen erkennbar. Einzig nach Injektion von 5 ml Adrenalin steigt die HF ( $p = 0,030$ ), HI ( $p = 0,48$ ) tendenziell an. Der MAD ( $p = 0,048$ ) und SVGWI ( $p = 0,031$ ) fallen dagegen ab. Im Vergleich der Zeitverläufe zeigte sich einzig beim HI ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,021$ ) nach Injektion von 2,5 und 5 ml Adrenalin im Antrum.

Im Magenkorpus waren weder nach Injektion von 2,5 ml noch nach Injektion von 5 ml Adrenalin (1:10000) bedeutenden Änderungen der hämodynamischen Parameter messbar.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die submuköse Injektion von 2,5 ml sowie 5 ml Adrenalin (1:10000) dosis-, sowie ortsabhängige Reaktionen des hämodynamischen Systems zur Folge haben. Zu diesen Veränderungen kommt es vorherrschend nach Injektionen im Ösophagus.

Sung et al. (1993) stellten in ihren Untersuchungen zur systemischen Absorption von Adrenalin nach submuköser Injektion im Magen fest, dass sich die Katecholaminwerte im Blut direkt nach Injektion erhöhen. Die Veränderungen der HF und des HI in der „SupraPig“-Studie bestätigen dies. Schon zum Zeitpunkt der ersten Messung nach 3 Minuten können Änderungen der Verlaufskurven aufgezeigt werden.

Der deutliche Anstieg von HF und HI lässt sich auf die Bindung von Adrenalin an den  $\alpha_1$  und  $\beta_1$ -Rezeptoren des Herzens zurückführen. Adrenalin hat eine hohe Affinität zu  $\beta_1$ -Rezeptoren. Dieses, als potentestes  $\beta_1$ -Mimetikum bekannte Medikament, wirkt in geringer Dosierung in erster Linie auf  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ - Rezeptoren. Das durch Bindung am  $\beta_1$ -Rezeptor am Herz intrazellulär freigesetzte cAMP führt zu einer positiven Bathmotropie (schnellere Überleitung) und Dromotropie (HF-Steigerung). In höheren Dosierungen überwiegt der  $\alpha$ -mimetische Effekt. Die Aktivierung der  $\alpha_1$ -Rezeptoren am Herz vermittelt eine positive Inotropie (Kontraktionssteigerung) (Neves et. al., 2002; Van Aken Hugo, 2007).

„Infolge einer Stimulation der  $\beta_2$ -Rezeptoren, vornehmlich an den Gefäßen der Skelettmuskulatur, kommt es zu einer Vasodilatation, die eine zusätzliche Reduktion des systemischen Widerstands zur Folge hat“ (Roskamm et. al., 2004). Diese Aussage wird in der vorliegenden Studie durch die nach submuköser Adrenalininjektion abfallenden Werte des SVGDW und MAD bestätigt. Über dosisabhängige hämodynamische Reaktionen nach submuköser Adrenalininjektion berichten auch Liou et. al. (2006).

Am ausgeprägtesten waren die Reaktionen des hämodynamischen Systems nach Adrenalin-Injektion in die Submukosa des distalen Ösophagus. Der Grund hierfür könnte in den unterschiedlichen venösen Abflüssen von Magen und Ösophagus liegen.

Beim Schwein wird das venöse Blut der Parietalfläche sowie der kleinen Kurvatur des Magens über die V. gastrica dextra drainiert. Über die V. gastroduodenalis sowie V. gastroepiploica dextra findet das venöse Blut der großen Kurvatur ihren Abfluss. V. gastrica sinistra, Vv. diverticuli, Vv. gastricae breves und V. gastroepiploica sinistra münden in der V. lienalis.

Die V. gastrica dextra, V. gastroduodenalis sowie V. lienalis münden in die V. portae hepatis (Nickel et. al., 2004)

Beim Mensch wird das venöse Blut des Magens über verschiedene, der kleinen und großen Kurvatur folgende Venenbögen abtransportiert. Die Venen verlaufen mit den Arterien im Gefäßbündel, und werden nach diesen entsprechend benannt. Aus der V. gastrica sinistra und V. gastrica dextra entsteht in der kleinen Kurvatur ein Gefäßbogen, aus dem das Blut in die V. portae hepatis geführt wird. Die V.

gastromentalis sinistra sowie die Vv. gastricae breves ziehen zur V. lienalis. In der V. mesenterica superior mündet die V. gastromentalis dextra superior. Demzufolge münden die Magenvenen teils direkt, teils über die V. lienalis und V. mesenterica superior in die V. portae hepatis (Zilles & Tillmann 2010).

Das so in die Leber gelangende Adrenalin aus der Magenwand unterliegt nun der Metabolisierung durch zwei Enzymsysteme (Burgis 2008). Mit Hilfe der Mono- Amino-Oxidase (MAO) wird Adrenalin oxidativ desaminiert, die entstehenden Metaboliten werden durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) methyliert (Burgis 2008). Dieser First-Pass-Effekt wird von Loizou und Bown (1991) für die hämodynamisch unproblematische Verabreichung großer Mengen Adrenalin in die Submukosa des Magens verantwortlich gemacht. Auch beschreiben andere Autoren die endoskopische Injektionstherapie mit Adrenalin als ungefährlich (Brullet et. al., 1996; Lin et. al., 2002; Soon et. al., 2003)

Die Ergebnisse der vorliegenden „*SupraPig*“-Studie bestätigen dieses Phänomen: Nach Injektion von 2,5 als auch 5 ml Adrenalin in Antrum und Korpus des Magens sind keine signifikanten hämodynamischen Veränderungen aufgetreten.

Der Ösophagus ist sowohl beim Schwein als auch beim Menschen einem anderen, nicht der V. portae zuarbeitenden venösen System angeschlossen. Beim Schwein wird das venöse Blut durch die Vv. oesophageae sowie die V. bronchooesophagea, welche in der V. azygos sinistra münden, abgeleitet. Diese führt beim Schwein das Blut dem Sinus coronarius des Herzens zu. (Nickel et. al.2004; König & Liebich, 2009).

Der Abtransport des venösen Blutes aus dem Ösophagus erfolgt beim Menschen über verschiedene Wege. Die Vv. oesophageales der Pars cervicalis des Ösophagus finden ihren Abfluss in der V. thyroidea inferior oder der V. brachiocephalica sinistra. Als größtes venöses Stromgebiet des Ösophagus ist die Pars thoracica dem V. azygos – System angeschlossen. Durch die Vv. oesophageales dieses Gebietes fließt das venöse Blut in die V. hemiazygos accessoria, V. brachiocephalica sinistra, V. hemiazygos sowie in die V. azygos (Schünke et. al., 2009). Das Azygos – System leitet das venöse Blut des Ösophagus der V. cava superior zu (Schiebler & Korf, 2007). Somit wird der First – Pass – Effekt der Leber umgangen. Das so über den Blutweg zu den Effektororganen gelangende Adrenalin unterliegt auch dort den

Inaktivierungsmechanismen durch MAO und COMT, welche in geringerem Maße ebenso im peripheren Gewebe zu finden sind (Frey & Löscher 2002; Schmidt & Estler 2007).

Hinsichtlich der Umgehung des Lebermetabolismus ist es bemerkenswert, dass nur nach Adrenalininjektionen im Ösophagus über schwerwiegende Komplikationen wie ventrikuläre Tachykardie, Myokardischämie oder hypertone Krisen berichtet wurde (Steele et. al., 1991; Stevens & Lebowitz 1994; Von Delius et. al., 2006). Unerwünschte hämodynamische Reaktionen treten auch nach Adrenalininjektionen zur Ulcusbehandlung im Magen auf. Allerdings wird nicht über schwerwiegende kardiovaskuläre Probleme berichtet (Liou et. al., 2006; Park et. al. 2004).

Das nicht in der Leber metabolisierte Adrenalin bindet mit großer Affinität an  $\alpha_1$ - und  $\beta_1$ -Rezeptoren. Am Herz wird über  $\alpha_1$ - und  $\beta_1$ -Rezeptoren eine positive Inotropie, Bathmotropie und Dronotropie erreicht. Adrenalin ist die potenteste klinisch verfügbare  $\beta_1$ -mimetische Substanz (van Aken et. al., 2007) und wird - wie bereits erwähnt - in der Gastroenterologie routinemäßig zur Therapie von Blutungen im oberen GIT eingesetzt. Von Delius et al. stellten 2006 in einem Fallbericht die hämodynamischen Reaktionen auf submuköse Adrenalininjektion bei vier Patienten vor. Die Injektionsstellen befanden sich jeweils im Ösophagus oder im Bereich der Kardie. Bei drei Patienten waren direkt nach der Adrenalininjektion ein deutlicher Anstieg der HF zu verzeichnen. Dieses Phänomen wird durch die „*SupraPig*“ Studie bestätigt. Durch Bindung der Katecholamine an den  $\alpha_1$ - und  $\beta_1$ -Rezeptoren des Herzens wird eine positive Inotropie, Bathmotropie und Dronotropie herbeigeführt, was die Erhöhung des HI und des HF erklärt.

Im Gegensatz zum Anstieg des MAD und SVWI bei von Delius et. al (2006) stellt sich in der „*SupraPig*“-Studie ein Abfall der beiden Parameter in Korrelation mit den injizierten Adrenalinvolumina ein. Adrenalin hat je nach verabreichter Menge eine unterschiedliche Wirkung auf das Gefäßsystem in der Peripherie. In niedriger Dosis hat es vasodilatorische Wirkung, in höherer Dosis wirkt Adrenalin vasokonstringierend. Die Affinität der Katecholamine zu  $\beta_2$ -Rezeptoren ist weniger groß als zu  $\beta_1$ - und  $\alpha_1$ -Rezeptoren (Ziegenfuß 2001). Die vasodilatorische

Wirkung tritt demnach erst bei höherer Konzentration des Adrenalins auf. Über die wirksame Dosis, die in die Submukosa zu injizieren ist um einen der genannten Effekte hervorzurufen, existieren keine Literaturangaben. Jedoch scheint sie in der „*SupraPig*“-Studie offensichtlich deutlich geringer zu sein. Dosisabhängige Reaktionen des hämodynamischen Systems auf die Injektionstherapie mit Adrenalin im Magen werden auch von Liou et al. (2006) beschrieben.

Die nach Injektion von 2,5 ml und 5 ml Adrenalin (1:10000) im Ösophagus signifikante Erhöhung der Herzfrequenz kann als Tachykardie angesehen werden. Hypotonie kann eine Folge anhaltender Tachykardie sein (Rietbrock et. al., 2001). Der signifikante Abfall des SVWI nach Injektion von 5 ml Adrenalin (1:10000) im distalen Ösophagus könnte auf die bestehende Tachykardie zurückzuführen sein.

Die Messungen der Kreislaufparameter nach Injektionen in Antrum, Korpus und distalen Ösophagus wurden erst bei Erreichen des Normalwertes wieder beendet. Im Antrum und Korpus stellten sich die Ausgangswerte der Parameter nach 12 Minuten wieder ein, so dass die Messungen zu diesem Zeitpunkt beendet werden konnten. Im Gegensatz dazu wurden beständig steigende hämodynamische Veränderungen nach Injektion von 5 ml Adrenalin (1:10000) im distalen Ösophagus festgestellt. Diese deutlichen Reaktionen des hämodynamischen Systems hielten über einen Zeitraum von 30 Minuten an. Vergleichbar ist dazu der Bericht von Sung et al. (1993), der veränderte Werte über einen Zeitraum von 20 min angibt.

Die gezeigten Auswirkungen submuköser Adrenalininjektion im Ösophagus auf das hämodynamische System zeigen die Notwendigkeit der sorgfältigen kardiovaskulären Überwachung der Patienten während dieser Eingriffe. Hierfür kommen EKG, Blutdruckmessungen und Pulsoximetrie in Betracht. Diese Vorsichtsmaßnahmen sollten nicht nur während der Ösophagogastrroduodenoskopie, sondern auch über einen angemessenen Zeitraum über die Endoskopie hinaus durchgeführt werden. Zieht man die länger anhaltenden systemischen Reaktionen nach Adrenalininjektionen im Ösophagus in Betracht, so sollte gerade nach diesem Eingriff eine Überwachung von 30 Minuten nicht unterschritten werden.

Bei Patienten mit anderen, zugrundeliegenden kardiovaskulären Erkrankungen stellt sich die Frage nach alternativen Techniken der Blutstillung im oberen GIT. Zahlreiche Studien belegen eine vergleichbar gute Blutstillungskapazität rein mechanischer (Hämoclip), oder thermischer (Hitzesonde) Verfahren (Marmo et. al., 2009; Laine & McQuaid, 2009). Aufgrund der geschilderten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit muss v.a. im distalen Ösophagus bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren die Indikation zur Anwendung der submukösen Adrenalininjektions-Therapie kritisch gestellt werden. Falls möglich, sollte den alternativen Hämostatetechniken der Vorzug gegeben werden.

Bei EMD/ESD steht nicht die Blutstillung, sondern das Trennen der verschiedenen Gewebstrukturen im Vordergrund. Zu diesem Zweck empfiehlt sich die Nutzung einer nicht systemisch wirksamen Substanz wie Glycerol oder Hyaluronsäure (Uraoka et. al., 2008).

Das optimale Injektionsvolumen für Hämostase im oberen GIT beim Menschen mittels submukös platziertem Adrenalin wird mit 30-40 ml angegeben. Auch Volumina von 45 ml werden verwendet (Park et. al., 2004; Liou et. al., 2006). Die „*SupraPig*“-Studie wurde an jungen und gesunden Schweinen mit einem Körpergewicht von 30-40 kg durchgeführt. Vor Durchführung der „*SupraPig*“- Studie waren keine Publikationen bekannt, die beschreiben wie diese Tiere auf submukös injizierte Katecholoamine reagieren. Aus diesem Grund wurden keine größeren Injektionsvolumina als 5 ml (0,014mg/kg) verwendet. In der durchgeführten Studie wurden im Magen keine relevanten Reaktionen bei Injektion von Adrenalin beobachtet.

Es ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auch bei Verwendung höherer Dosierungen auszugehen. Im Gegensatz hierzu zeigten sich im Ösophagus dosisabhängige Veränderungen der Messparameter. Das lässt die Verwendung größerer Volumina kritisch erscheinen, da mit steigender Dosis eine Zunahme der kardiovaskulären Nebenwirkungen zu erwarten ist.

Eine Einschränkung der „*SupraPig*“-Studie ist die mit 12 Schweinen eher kleine Anzahl an Tieren. Allerdings zeigten sich trotz der geringen Fallzahl signifikante bis hochsignifikante Ergebnisse, sodass von einer repräsentativen Fallzahl ausgegangen werden kann.

Die durchgeführte Studie konnte bereits früher beschriebene Effekte auf das kardiopulmonale System bestätigen. Insbesondere im distalen Ösophagus erscheinen aufgrund der eindrucklichen dosisabhängigen Effekte weitere Untersuchungen zur Dosisoptimierung des Adrenalins bei submuköser Injektion erforderlich.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

Akute, nichtvariköse Blutungen im oberen GIT sind häufige, oftmals lebensbedrohliche Notfallsituationen, welche mit hoher Morbidität und Mortalität einhergehen (Cappell & Friedel 2008; Holster & Kuipers 2011).

Initiale Hämostase kann durch endoskopische Techniken erreicht werden (Cook et. al., 1992; Barkun et al. 2010). Als Goldstandard in der endoskopischen Blutstillung im oberen GIT gilt die Injektionstherapie mit Adrenalin (Classen et. al., 2004). Die Endoskopie des oberen GITs stellt im Allgemeinen kein Risiko für das kardiopulmonale System dar (Härlin et. al., 1978), jedoch wird bei der Adrenalininjektionstherapie ein hochpotentes Katecholamin verwendet. Adrenalin wirkt am Herzmuskel über  $\alpha_1$ - und  $\beta_1$ - Rezeptoren positiv bathmotrop, inotrop und dromotrop (Roskamm et. al., 2004; Siegenthaler & Bluem 2006). Immer wieder gibt es Berichte über Komplikationen im hämodynamischen System während oder nach endoskopisch-submuköser Adrenalininjektion (Tonnesen et. al. 1999; Classen, 2004; Von Delius et. al., 2006; Cho et. al., 2008) Sung et. al. (1993) konnten nach submuköser Adrenalininjektion einen viermal über dem Basiswert liegenden Plasma-Adrenalin-Wert messen, was belegt, dass das submukös injizierte Adrenalin resorbiert wird und den Plasma-Spiegel deutlich erhöhen kann.

Welche Auswirkungen das aus submuköser Injektion im Magen resorbierte Adrenalin auf das kardio-zirkulatorische System hat wurde bis dato noch nicht hinreichend untersucht. In der vorliegenden „*SupraPig*“-Studie wurden die systemisch-hämodynamischen Veränderungen nach endoskopisch durchgeführter, submuköser Adrenalininjektion im Magen und Ösophagus betrachtet.

Die Messungen wurden an 12 weiblichen Schweinen unter Allgemeinanästhesie durchgeführt. Während der Gastroskopie wurden 5 ml 0,9%ige NaCl-Lsg, 2,5 ml (0,0071 mg/kg) Adrenalin (1:10000) und 5 ml (0,014 mg/kg) Adrenalin (1:10000) in die Submukosa des Magenantrum, Magenkörper und distalen Ösophagus injiziert. Nach jeder Injektion wurden im Abstand von jeweils 3 min Thermodilutionsmessungen durchgeführt. Im Magenkörper und Magenantrum für einen Gesamtzeitraum von je 12 min, im distalen Ösophagus wurden die Messungen nach Injektion von 5 ml Adrenalin für 30 min fortgeführt. Ergänzend

zu den Thermodilutionsmessungen kam das Messprinzip der kontinuierlichen Pulskonturanalyse zum Einsatz. Die Parameter Herzindex (HI), globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDVI), Herzfrequenz (HF), mittlerer arterieller Druck (MAD) und der systemisch vaskuläre Widerstandsindex (SVWI) wurden aufgezeichnet und ausgewertet.

Signifikante Veränderungen im hämodynamischen System zeigten sich besonders bei den Messungen nach Adrenalininjektionen im distalen Ösophagus. Diese Veränderungen korrelierten mit der Dosierung des Adrenalins. Nach 2,5 ml und 5 ml Adrenalin (1:10000) stieg die HF deutlich an. Ein klarer Abfall des MAD konnte nach Injektionen von 2,5 ml und 5 ml Adrenalin (1:10000) verzeichnet werden. Der HI stieg bis 30 min nach Injektion von 5 ml Adrenalin (1:10000) stark an. Nach Injektion von 2,5 ml Adrenalin (1:10000) fiel der GEDWI signifikant ab. Der Injektion von 5 ml Adrenalin (1:10000) folgte ein statistisch signifikanter Abfall des SVWI.

Die unterschiedlichen Reaktionen der gemessenen Parameter in Abhängigkeit zum Injektionsort lassen sich durch die unterschiedlichen venösen Abflusssysteme am Magen und Ösophagus erklären. Venöses Blut des Magens gelangt über das Pfortadersystem in die Leber, wo das Katecholamin durch die Enzyme Catecholamin-O-Transferase und Monoamino-Oxidase inaktiviert wird (Loizou & Bown 1991; Burgis E 2008). Unter Umgehung dieses First-Pass-Effekts werden unterschiedlich große Anteile des venösen Blutes des Ösophagus über das Azygos-System drainiert, und der V. cava superior zugeführt (Schiebler & Korf, 2007). Das Adrenalin gelangt so vor einer Metabolisierung in der Leber zu den Erfolgsorganen, wo es an den entsprechenden adrenergen Rezeptoren bindet.

Durch die Ergebnisse der „*SupraPig*“-Studie wird deutlich, dass insbesondere die Adrenalininjektion im Ösophagus mit gravierenden Reaktionen des hämodynamischen Systems einhergehen kann. Patienten mit zugrundeliegenden Herzleiden sollte besondere Überwachung zuteil werden, und die verabreichte Dosis an Adrenalin muss so gering als möglich gehalten werden.

## VII. Summary

### *Hemodynamics after endoscopic submucosal injection of epinephrine in a porcine model*

Severe, non-variceal upper gastrointestinal bleedings are common and can often cause life-threatening emergencies with great morbidity and mortality.

Initial hemostasis can be reached by endoscopic techniques. The gold standard in endoscopic hemostasis in the upper gastrointestinal tract is endoscopic submucosal injection of epinephrine. Upper gastrointestinal endoscopy does not present a major risk for the cardiopulmonary system, but during this therapy a highly potent catecholamine is used. Affecting the  $\alpha_1$  and  $\beta_1$  – receptors of the heart muscle bathmotroy, inotropy und dromotropy can occur.

There are several reports about complications in the hemodynamic system, during or after the endoscopic submucosal injection of epinephrine. Sung et al (1993) measured the plasma catecholamine levels after the submucosal injection of epinephrine in the upper gastrointestinal tract. Immediately after the injection, the plasma level of epinephrine increased by four to five times above the base value which proves that the injected epinephrine is absorbed, and is able to raise the plasma-catecholamine-level.

Which consequences in the hemodynamic system may be caused by submucosal injection of epinephrine has not been properly examined yet. The aim of this experimental study “SupraPig” was to assess the systemic haemodynamic changes after submucosal injection of epinephrine during upper gastrointestinal endoscopy in a porcine model.

Measurements were taken from 12 female pigs under general anaesthesia. During gastroscopy, 5 ml of normal saline, 2,5 ml and 5 ml epinephrine ( 1:10 000 ) were injected in the submucosal layers of the gastric antrum, corpus and distal esophagus. After each injection the cardiac index (ci) and global enddiastolic volume index (GEDVI) were measured at intervals of 3 minutes by transpulmonary thermodilution for a at least 12 minutes. In the distal esophagus, measurements were continued for 30 minutes after the injection of 5 ml epinephrine (1:10 000). Supplementary to thermodilution, continuous pulse

contour analysis was used. Parameters such as heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP) and systemic vascular resistance index (SVRI) were recorded and analysed.

Significant haemodynamic changes after the submucosal injection of epinephrine in the distal esophagus were measured. The changes were dependent on dosing. The HR rose statistically significant after the injection of 2,5 ml (0,0071mg/kg) and 5 ml (0,014mg/kg) epinephrine ( 1 : 10000 ) in the submucosal layers of the distal esophagus. In the distal esophagus a significant fall in MAP was recognized following the injection of 2,5 and 5 ml epinephrine. The HI rose statistically significant to 30 min after the injection of 5 ml epinephrine. After injection of 2,5 ml epinephrine in the distal esophagus, the GEDVI fell, as well as the SVRI after injection of 5 ml epinephrine in the same location.

The different reactions of the measured parameters after an endoscopic submucosal injection of epinephrine in correlation with the place of injection can be explained due to the different venous drainage systems of the stomach and esophagus. Gastric drainage via the portal system leads to deactivation of epinephrine by the enzymes catecholamin-o-transferase and monoamine-o-oxidase in the liver. A various proportion of venous blood of the esophagus is drained via the azygos system and the v. cava superior, with the avoidance of the portal system and hepatic metabolism. As a result of that, the epinephrine which was injected in the mucosal layers of the esophagus can directly affect at the receptors.

The results of the “SupraPig” study clearly show that the endoscopic submucosal injection of epinephrine in the esophagus may be associated with changes in the haemodynamic parameters. Patients with underlying coronary diseases should receive an extra monitoring and the given dose of epinephrine should be kept as low as possible.

---

**VIII. LITERATURVERZEICHNIS**

**Adam D, Doerr HW, Link H, Lode H.** 2004. "Die Infektiologie."

**Adams TL, Stanley BB.** 2002. "Complications of Gastrointestinal Endoscopy. In: Gastrointestinal Disease - an Endoscopic Approach. Hrsg: Stanley Bb." second edition 39-44.

**Adler G, Beglinger C, Manns MP, Schmiegel W, Müller-Lissner S.** 2000. "Klinische Gastroenterologie Und Stoffwechsel."

**Andriulli A, Merla A, Bossa F, Gentile M, Biscaglia G, Caruso N.** 2010. "How Evidence-Based Are Current Guidelines for Managing Patients with Peptic Ulcer Bleeding?" *World J Gastrointestinal Surg.*, 2(1), 9-13.

**Anjiiki Hajime, Kamisawa Terumi, Sanaka Masaki, Ishii Taro, Kuyama Yasushi.** 2009. "Endoscopic Hemostasis Techniques for Upper Gastrointestinal Hemorrhage: A Review." *World J Gastrointest Endosc*, 16(2), 54-60.

**Arasaradnam R, Donnelly M.** 2005. "Acute Endoscopic Intervention in Non- Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding." *Postgrad Med J*, 81(952), 92-98.

**Arasaradnam RP, Donnelly MT.** 2005. "Acute Endoscopic Intervention in Non- Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding." *Postgraduate Medical Journal*, 81, 92-98.

**Barkun AN, Cockeram AW, Plourde V, Fedorak RN.** 1999. "Review Article: Acid Suppression in Non-Variceal Acute Upper Gastrointestinal Bleeding." *Aliment Pharmacol Ther*, 13(12), 1565-84.

**Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P, International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group.** 2010. "International Consensus Recommendations on the Management of Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding." *Annals of Internal Medicine*, 152, 101-13.

**Bataller R, Llach J, Salmerón JM, Elizalde JL, Mas A, Piqué JM, Brullet E, Terés J, Bordas JM, Rodés J.** 1994. "Endoscopic Sclerotherapy in Upper Gastrointestinal Bleeding Due to the Mallory-Weiss Syndrome." *The American Journal of Gastroenterology*, 89(12), 2147-50.

**Bayer R.** "Einführung in Die Lasermedizin (Sachkunde) Fortbildungsveranstaltung Institut Für Lasermedizin Der Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf 4: Laseranwendungen in Der Medizin," Institut für Lasermedizin der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf,

**Becker H, Encke A, Röher H-D.** 2008. "Viszeralchirurgie." 2.Auflage.

**Bedford RA, van Stolck R, Sivak MV Jr, Chung RS, van Dam J.** 1992. "Gastric Perforation after Endoscopic Treatment of a Dieulafoy's Lesion." *Am J Gastroenterol.*, 87(2), 244-7.

**Bell GC.** 2004. "Preparation, Premedication, and Surveillance." *Endoscopy*, 36(1), 23-31.

**Berchtold Rudolf.** 2008. "Chirurgie." 6. Auflage.

**Binmoeller KF, Thonke F, Soehendra N.** 1993. "Endoscopic Hemoclip Treatment for Gastrointestinal Bleeding." *Endoscopy*, 167-70.

**Bob Alexander, Bob Konstantin.** 2001. "Innere Medizin."

**Böcker W, Denk H, Heitz PU.** 2008. "Repetitorium Pathologie." 2.Auflage.

**Brullet E, Campo R, Calvet X, Coroleu D, Rivero E, Simó Deu.** 1996. "Factors Related to the Failure of Endoscopic Injection Therapy for Bleeding Gastric Ulcer." *GUT-An International Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 39(2), 155-58.

**Burgis E.** 2008. "Intensivkurs Allgemeine Und Spezielle Pharmakologie." 4.Auflage

**Cappell MS.** 2010. "Therapeutic Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding." *Nat Rev gastroenterol Hepatol*, 7(4), 214-29.

**Cappell MS, Friedel D.** 2008. "Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Endoscopic Diagnosis and Theray." *Med clin North AM*, 92(3), 511-50

**Carus Thomas.** 2010. "Operationsatlas Laparoskopische Chirurgie." 2. Auflage.

**Caspary WF, Mössner J, Stein J.** 2005. "Therapie Gastroenterologischer Krankheiten."

**Chau CH, Siu WT , Law BK, Tang CN, Kwok SY, Luk YW, Lao WC, Li MK.** 2003. "Randomized Controlled Trial Comparing Epinephrine Injection Plus Heat Probe Coagulation Versus Epinephrine Injection Plus Argon Plasma Coagulation for Bleeding Peptic Ulcers." *Gastrointest Endoscopy*, 57(4), 455-61

**Cheung FK, Lau YK.** 2009. "Management of Massive Peptic Ulcer Bleeding." *Gastroenterol Clin Norht Am*, 38(2), 231-43.

**Cho YS, Chae HS, Kim HK, Kim JS, Kim BW, Kim SS, Hans W, Choi KY.** 2008. "Endoscopic Band Ligation and Endoscopic Hemoclip Placement for Patients with Mallory-Weiss Syndrome and Active Bleeding." *World J Gastroenterol*, 14(13), 2080-84.

**Choudari CP, Palmer KR.** 1994. "Endoscopic Injection Therapy for Bleeding Peptic Ulcer; a Comparison of Adrenaline Alone with Adrenaline Plus Ethanolamine Oleate." *GUT-An International Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 35(5), 608-10.

**Chui PW, Sung JJ.** 2010. "Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding." *Current Opinion in Gastroenterology*, 26(5), 425-8.

**Chung IK, Kim EG, Lee MS.** 2001. "Endoscopic Factors Predisposing to Rebleeding Following Endoscopic Hemostasis in Bleeding Peptic Ulcers." *Endoscopy*, 33, 969-75.

**Chung IK, Ham JS, Kim HS, Park SH, Lee MH, Kim SJ.** 1999. "Comparison of the Hemostatic Efficacy of the Endoscopic Hemoclip Method with Hypertonic Saline-Epinephrine Injection and a Combination of the Two for the Management of Bleeding Peptic Ulcers." *Gastrointest Endosc.*, 49(1), 13-8.

**Chung SC, Lau JYW, Sung JJY, Chan ACWC, Lai CW, Chan FKL, Yung MY, Li AKC.** 1997. "Randomised Comparison between Adrenaline Injecicton Alone and Adrenaline Injection Plus Heat Probe Treatment for Actively Bleeding Ulcers." *BMJ*, 314:1307.

**Chung SC, Leung JW, Steele RJ, Crofts TJ, Li AK.** 1988. "Endoscopic Injection of Adrenaline for Actively Bleeding Ulcers: A Randomised Trial." *British Medical Journal*, 296, 1631-3.

**Clarke GA, Jacobson BC, Hammett RJ, Carr-Locke DL.** 2001. "The Indications, Utilization and Safety of Gastrointestinal Endoscopy in an Extremely Elderly Patient Cohort." *Endoscopy*, 33(7), 580-4.

**Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W.** 2004. "Innere Medizin." 5. Auflage.

**Classen M, Tytgat G.N.J., Lightdale Carhles J.** 2004. "Gastroenterologische Endoskopie. Das Referenzwerk Zur Endoskopischen Diagnostik Und Therapie."

**Conrad SA.** 2002. "Acute Upper Gastrointestinal Bleeding in Critically Ill Patients: Causes and Treatment Modalities." *Crit Care Med.*, 30(6), 365-8.

**Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA.** 1992. "Endoscopic Therapy for Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage: A Meta-Analysis." *Gastroenterology*, 102(1), 139-48.

**Coumaros D, Tsesmeli N.** 2009. "Active Gastrointestinal Bleeding: Use of Hemaostatic Forceps Beyond Endoscopic Submucosal Dissection." *World J Gastroenterol*, 16(16), 2061-64.

**Demiraran Yavuz, Korkut Esin, Tamer Ali, Yorulmaz Ilknur.** 2007. "The Comparison of Dexmedetomidine and Midazolam Used for Sedation of Patients During Upper Endoscopy: A Prospective, Randomized Study." *Can J Gastroenterol*, 21(1), 25-29.

**Durst J, Rohen JW.** 1998. "Bauchchirurgie-Operationslehre."

**Endoscopy, American Society For Gastrointestinal.** 2002. "Complication of Upper Gi Endoscopy." *Gastrointestinal Endoscopy*, 55, 784-93.

**Erhardt W, Henke J, Haberstroh J.** 2004. "Anästhesie & Analgesie Beim Klein- Und Heimtier."

**Feichter G, Dalquen P.** 2000. "Zytopathologie."

**Freeman MI.** 2003. "New and Old Methods for Endoscopic Control of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding." *Rev Gastroenterol Mex*, 68(3), 62- 65.

**Frey Hans-Hasso, Löscher Wolfgang.** 2002. "Lehrbuch Der Pharmakologie Und Toxikologie Für Die Veterinärmedizin." 2.Auflage.

**Frossard JL, Spahr L, Queneau PE, Giostra E, Burckhardt B, Ory G, De Saussure P, Armenian B, De Peyer R, Hadenque A.** 2002. "Erythromycin Intravenous Bolus Infusion in Acute Upper Gastrointestinal Bleeding: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial." *Gastroenterology*, 123(1), 17-23.

**Frühmorgen P.** 1999. "Gastroenterologische Endoskopie-Ein Leitfaden Zur Diagnostik Und Therapie." 4. Auflage.

**Gerok W, Huber E, , Meinertz T, Zeidler.** 2007. "Die Innere Medizin - Referenzwerk Für Den Facharzt "

**Ghosh S, Watts D, Dinneer M.** 2002. "Management of Gastrointestinal Haemorrhage." *Postgrad Med J*, 78(915), 4-14.

**Goldberg PA, Krige JE.** 1993. "Fatal Gastroduodenal Necrosis after Injection Sclerotherapy for Bleeding Duodenal Ulcer." *Journal of Clinical Gastroenterology*, 16(2), 136-8.

**Gorek W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H.** 2007. "Die Innere Medizin: Referenzwerk Für Den Facharzt." 11.Auflage

**Greenspoon J, Barkun A.** 2010. "A Summary of Recent Recommendations on the Management of Patients with Nonvariceal Uppergastrointestinal Bleeding." *Pol Arch Med Wewn*, 120(9), 341-6.

**Grimm Verena.** 2006. "Untersuchungen Zur Mortalität Bei Akuten Blutungen Am Oberen Gastrointestinaltrakt."

**Hahn EG, Riemann JF.** 2000. "Klinische Gastroenterologie." 3. Auflage.

**Hahn JM.** 2010. "Checkliste Innere Medizin." 6.Auflage.

**Härlin M, Weinzierl M, Kruis W, Eisenburg J, Menler N, Heimisch W.** 1978. "Heart Rhythm During Esophago-Gastro-Duodenoscopy." *Fortschritte der Medizin*, 96(41), 2087-95.

**Hart G, Classen M.** 1990. "Complications of Diagnostic Gastrointestinal Endoscopy." *Endoscopy*, 22(5), 229-33.

**Herrlinger K.** 2010. "Varizenblutung-Nicht Variköse Gastrointestinale Blutung-Terlipressin-Forrest-Klassifikation-Sklerosierungstherapie." *Internist 2010*, 51,1145-58.

**Holster IL, Kuipers EJ.** 2011. "Update on the Endoscopic Management of Peptic Ulcer Bleeding." *Curr Gastroenterol Rep*, 13, 525-31.

**Hu Ming-Luen, Wu Keng-Liang, Chiu King-Wah, Chiu Yi-Chun, Chou Yeh- Pin, Tai Wei-Chen.** 2010. "Predictors of Rebleeding after Initial Hemostasis with Epinephrine Injection in High-Risk Ulcers." *World J Gastroenterol*, 16(43), 5490- 5.

**Hütteroht, TH.** 1998. "Gastroenterologische Operationsindikationen." In: Bauchchirurgie; Hrsg: Durst & Rohen.

**Hui WM, Ng MM, Lok AS, Lai CL, Lau YN, Lam SK.** 1991. "A Randomized Comparative Study of Laser Photocoagulation, Heater Probe, and Bipolarelectrocoagulation in the Treatment of Actively Bleeding." *Gastrointest Endosc.*, 37(3), 299-304.

**Jafri SM, Monkemuller K, Lukens FJ.** 2010. "Endoscopy in the Elderly: A Review of the Efficacy and Safety of Colonoscopy, Esophagogastroduodenoscopy, and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography." *Journal of Clinical Gastroenterology*, 44(3), 161-6.

**Jalocha L, Wojtun S, Gil J.** 2007. "Incidence and Prevention Methods of Complications of Gastrointestinal Endoscopy Procedures." *Pol Merkur Lekarski*, 22(131), 495-8.

**Johnson L.** 2004. "Encyclopedia of Gastroenterology." Vol.3.

**Julapalli VR, Graham DY.** 2005. "Appropriate Use of Intravenous Proton Pump Inhibitors in the Management of Bleeding Peptic Ulcer." *Dig Dis Sci.*, 50 (7), 1185-93.

**Kantsevov SV, Adler DG, Conway JD, Diehl DL, Farraye FA, Kwon r, Mamula P.** 2008. "Endoscopic Mucosal Resection and Endoscopic Submucosal Dissection." *Gastrointestinal Endoscopy*, 68(1).

**Karaman A. Baskol M. Gursoy S. Torun E. Yurci A. Ozel BD.** 2011. "Epinephrine Plus Argon Plasma or Heater Probe Coagulation in Ulcer Bleeding." *World J Gastroenterol*, 17(36), 4109-12.

**Katsinelos Panagiotis, Chatzimavroudis Grigoris, Lazaraki Georgia, Fasoulas Kostas.** 2011. "Extensive Necrosis of Duodenum after Injection Sclerotherapy of a Bleeding Duodenal Ulcer with 5% Ethanolamine." *Annals of Gastroenterology*, 24, 1-2.

**Kellici I, Kraja B, Mone I, Prifti S.** 2010. "Role of Intravenous Omeprazole on Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding after Endoscopic Treatment: A Comparative Study." *Mediacal Archives*, 64(6), 324-7.

**Khalid O, Srivastava R, Mulhall A, Paladugu A, Dryden G, Lippmann S.** 2001. "Conscious Sedation: Is It Always Needed for Endoscopy?" *Pracitcal Gastroenterology*, 35(2), 10-15.

**Khuroo MS, Farahat KL, Kagevi IE.** 2006. "Treatment with Proton Pump Inhibitors in Acute Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: A Meta- Analysis." *Journal of Gastroenterol Hepatol*, 21(11), 1763-5.

**König HE, Liebich HG** 2009. "Anatomie Der Haussäugetiere." 4. Auflage.

**Koop I.** 2010. "Gastroenterologie Compact." 2. Auflage

**Krukemeyer MG, Spiegel HU** 2005. "Chirurgische Forschung."

**Kwan V, Bourke MJ, Williams SJ, Gillespie PE, Murray MA, Kaffes AJ, Henriquez MS, Chan RO.** 2006. "Argon Plasma Coagulation in the Management of Symptomatic Gastrointestinal Vascular Lesions: Experience in 100 Consecutive Patients with Long-Term Follow-Up." *Am J Gastroenterol.*, 101(1), 58-63.

**Lai KH, Peng SN, Guo WS, Lee FY, Chang FY, Malik U, Wang JY, Lo GH, Cheng JS, Lee SD.** 1994. "Endoscopic Injection for the Treatment of Bleeding Ulcers: Local Tamponade or Drug Effect?" *Endoscopy*, 26(4), 338-41.

**Laine L, McQuaid KR.** 2009. "Endoscopic Therapy for Bleeding Ulcers: An Evidence-Based Approach Based on Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials." *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7(1), 33-47.

**Lau JYW, Chung SCS.** 2004. "Blutungsstillung: Injektionsklerotherapie, Bandligaturen, Mechanische Verfahren, Hitzesonde Und Andere Methoden." In: Gastroenterologische Endoskopie. Hersg: M. Classen. Kapitel 22.

**Leontiadis Grigoris I, Sharma Virender K, Howden Colin W.** 2005. "Systemic Review and Meta-Analysis of Proton Pump Inhibitor Therapy in Peptic Ulcer Bleeding." *BMJ*, 330-568.

**Liebich HG.** 2004. "Funktionelle Histologie Der Haussäugetiere-Lehrbuch Und Farbatlas Für Studium Und Praxis."

**Lin HJ, Hslich YH, Tseng GY, Perng CL, Chang FY, Lee SD.** 2002. "Endoscopic Haemoclip Versus Heater Probe Thermocoagulation Plus Hypergtonic Saline-Epinephrine Injeciton for Peptic Ulcer Bleeding." *Am J Gastroenterol.*, 97(9), 2250-54.

**Lin HJ, Tseng GY, Perng CL, Lee FY, Chang FY, Lee SD.** 1999. "Comparison of Adenaline Injection and Bipolar Electrocoagulation for the Arrest of Peptic Ulcer Bleeding." *GUT-An International Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 44, 715-19.

**Lin Hwai-Jeng, Hsieh yu-Hsi, tseng guan-Ying, Perng chin-Lin, Chanfull- Young.** 2002. "A Prospecive, Randomized Trialof Endoscopic Hemoclip Versus Heater Probe Thermocoagulation for Peptic Ulcer Bleeding." *The American Journal of Gastroenterology*, 97(9).

**Liou Tai-Cerng, Chang Wen-Hsiung, Wang Horng-Yuan, Lin Shee-Chan, Shih Shou-Chuan.** 2007. "Large-Volume Endoscopic Injection of Epinephrine Plus Normal Saline for Peptic Ulcer Bleeding." *Journal of Gastroenterol Hepatol*, 22, 996-1002.

**Liou Tai-Cerng, Lin Shee-Chan, Wang Horng-Yuan, Chang Wen-Hsiung.** 2006. "Optimal Injection Volume of Epinephrine for Endoscopic Treatment of Peptic Ulcer Bleeding." *World Journal of Gastroendoscopy*, 12(19), 3108-13.

**Llach J, Elizalde JI, Guevara MC, Pellisé M, Castellot A, Ginès A, Soria MT, Bordas JM, Piqué JM.** 2001. "Endoscopic Injection Therapy in Bleeding Mallory-Weiss Syndrome: A Randomizes Controlled Trial." *Gastroinestinal Endoscopy*, 54(6), 679-81.

**Lo CC, Hsu PI, Lo GH, Lin CK, Chan HH, Tsai WL, Chen WC, Wu Cj, Yu HC, Cheng JS, Lai KH.** 2006. "Comparison of Hemostatic Efficacy for Epinephrine Injection Alone and Injection Combined with Hemoclip Therapy in Treating High-Risk Bleeding Ulcers." *Gastrointestinal Endoscopy*, 63(6), 767-73.

**Loizou LA, Bown SG.** 1991. "Endoscopic Treatment for Bleeding Peptic Ulcers: Randomised Comparison of Adrenaline Injection and Adrenaline Injection+Nd:Yag Laser." *GUT-An International Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 32, 1100-03.

**Ludwig M, Kania U, Schild H.** 1998. "Angiologie in Klinik Und Praxis."

**Lüllmann H, Mohr K, Hein L.** 2010. "Pharmakologie Und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen Verstehen." 17.Auflage.

**Maiss J, Schwab D, Ludwig A, Naegel A, Ende A, Hahn G, Zopf Y.** 2009. "Medikamentöse Und Endoskopische Therapie Der Peptischen Ulkusblutung: Eine Deutschlandweite Befragung Von Akutkliniken " *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 48, 246-55.

**Malfertheimer P.** 2000. "Helicobacter Pylori-Von Der Grundlage Zu Therapie."

**Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L.** 2009. "Dual Therapy Versus Monotherapy in the Endoscopic Treatment of High- Risk Bleeding Ulcers: A Meta-Analysis of Controlled Trials." *Am J Gastroenterol.*, 102(2), 280-89.

**Messmann H.** 2011. "Klinische Gastroenterologie. Das Buch Für Fort-Und Weiterbildung Puls Dvd Mit Über 1400 Befunden."

**Mette Astrid.** 2008. "Untersuchungen zur Isofluran-Narkose Beim Schwein." Dissertation med.vet. LMU München, Klinik für Schweine.

**Mitsonis Charalampos, Dimopoulos Nikolaos, Zavrou Marianna, Psarra Vassiliki.** 2011. "Panic Attack During Elective Gastrointestinal Endoscopy." *Gastroenterol Res Tract.*

**Mössner J, Caca K.** 2003. "Standards Bei Der Oberen Gastrointestinalen Ulkusblutung." *Dtsch Med Wochenschr.*, 64-68.

**Neves SR, Ram Pt, Iyengar R.** 2002. "G-Protein Pathways." *Science*, 296, 1636- 39.

**Nickel R, Schummer A, Seiferle E.** 2004. "Lehrbuch Der Anatomie Der Haustiere Band III." 9.Auflage.

**Nietsch H, Lotterer E, Fleig WE.** 2003. "Akute Obere Gastrointestinalblutung: Diagnostik Und Management." *Internist 2010*, 44(5), 519-28, 30-12.

**Park Chang-Hwan, Lee Soo-Jung, Park Jeong-Ho, Park Jae-Hong, Lee Wan- Sik, Joo Young-Eun, Kim Hyun-Soo, Choi Sung-Kyu, Rew Jong-Sun, Kim Sei-Jong.** 2004. "Optimal Injection Volume of Epinephrine for Endoscopic Prevention of Recurrent Peptic Ulcer Bleeding." *Gastrointestinal Endoscopy*, 60(6), 875-80.

**Pescatore P, Jornod P, Borovicka J, Pantoflickova D, Suter W, Mexenberger C, Blum AL, Dorta G.** 2002. "Epinephrine Versus Epinephrine Plus Fibrin Glue Injection in Peptic Ulcer Bleeding: A Prospective Randomized Trial." *Gastrointest Endosc.*, 55(3), 348-53.

**Peter S, Wilcox CM.** 2008. "Modern Endoscopic Therapy of Peptic Ulcer Bleeding." *Digestiv Disease*, 26(4), 291-9.

**Piper Wolfgang.** 2007. "Innere Medizin"

**Pott Gerhard.** 1998. "Gastroskopie Atlas."

**Probst A, Maerkl B, Bittinger M, Messmann H.** 2010. "Gastric Ischemia Following Endoscopic Submucosal Dissection of Early Gastric Cancer." *Gastric Cancer*, 13, 58-61.

**Rajesh G, Nageshwar R.** 2006. "Management of Complications of G I Endoscopy " *Indian Journal fo Gastroenterology*, 25, 29-32.

**Remmele Wolfgang.** 1996. "Pathologie-2-Verdauungstrakt".

**Renz-Polster H, Krautzig S, Braun, J.** 2004. "Basislehrbuch Innere Medizin." 3. Auflage.

**Rietbrock N, Staib AH, Loew D.** 2001. "Klinische Pharmakologie: Arzneitherapie." vierte Auflage.

**Riphaus A, Rabofski M, Wehrmann T.** 2010. "Sedierung in Der Gastrointestinalen Endoskopie in Deutschland." *Gastroenterology*, 48(3), 392-97.

**Rockall T A, Logan R F A, Devlin H B, Northfield T C, .** 1996. "Risk Assessment after Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage." *GUT-An International Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 38, 316-21.

**Rohen W, Lütjen-Drecoll Elke.** 2005. "Funktionelle Anatomie Des Menschen." 11.

**Rohrer B Schreiner J Lehnert P Waldner H Heldwein W.** 1994. "Gastrointestinal Intramural Hematoma, a Complication of Endoscopic Injection Methods for Bleeding Peptic Ulcers: A Case Series." *Endoscopy*, 26(7), 617-21.

**Roskamm H, Neumann F-J Kalusche D Bestehorn H.** 2004. "Herzkrankheiten." 5.Auflage.

**Sachdeva A, Bhalla A, Sood A, Duseja A, Gupta A.** 2010. "The Effect of Sedation During Upper Gastrointestinal Endoscopy." *Saudi JGastroenterol*, 16(4), 280-84.

**Saltzman JR, Strate LL, Di Sena V, Huang C, Merrifield B, Ookubo R, Carr- Locke DL.** 2005. "Prospective Trial of Endoscopic Clips Versus Combination Therapy in Upper Gi Bleeding." *The American Journal of Gastroenterology*, 100(7), 1503-8.

**Scheemann H, Young L, Doda-Kimble MA.** 2001. "Angewandte Arzneimitteltherapie."

**Schepke M, Pöttsch B, Unkrig C, Sauerbruch T.** 2002. "Endoskopie Bei Patienten Mit Erhöhtem Blutungsrisiko." *Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) für die Durchführung endoskopischer Untersuchungen, 3. erweiterte und überarbeitete Auflage* 30-34.

**Schiebler TH, Korf HW.** 2007. "Anatomie." 10.Auflage.

**Schilling D, Hartmann D, Eickhoff A, Jakobs R, Riemann JF.** 2005. "Adjuvante Therapie Der Peptischen Ulkusblutung " *Dtsch Med Wochenschr*, 130(7), 344-48.

**Schlag C, Karagianni A, Grimm M, Stangassinger M, Schuster T, Huber W, Schmid RM, Meining A, von Delius S.** 2012  
„Hemodynamics after endoscopic submucosal injection of epinephrine in a porcine model.“ *Endoscopy*. 2012 Feb;44(2):154-60. Epub 2012 Jan 23.

**Schmidt H, Estler CJ.** 2007. "Pharmakologie Und Toxikologie - Für Studium Und Praxis." 6.Auflage.

**Schneider S.** 2010. "Helicobacter Pylori-Der Auslöser Von Magenkrebs Und Anderen Magenkrankheiten." 1.Ausgabe.

**Schünke M, Schulte E, Schumacher U.** 2009. "Prometheus Lernetlas Der Anatomie-Innere Organe"

**Seinaela L, Reinikainen P, Ahvenainen J.** 2003. "Effect of Upper Gastrointestinal Endoscopy on Cardiopulmonary Changes in Very Old Patients." *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 37(1), 25-32.

**Sieg A, Hachmoeller-Eisenbach U, Heisenbach T.** 2000. "How Safe Is Premedication in Ambulatory Endoscopy in Germany? A Prospective Study in Gastroenterology Specialty Practices." *Dtsch Med Wochenschr.*, 125(43), 1288- 93.

**Siegenthaler W, Bluem HE.** 2006. "Klinische Pathophysiologie." 9. Auflage.

**Sieradzka-Patykiewicz L, Grys I, Nowak A.** 2009. "Endoscopic Methods of Non Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding Haemostasis-Retrospective Analysis." *Pol Merkuf Lekarski*, 26(155), 403-6.

**Soon MS, Wu SS, Chen YY, Fan CS, Lin OS.** 2003. "Monopolar Coagulation Versus Conventional Endoscopic Treatment for High-Risk Peptic Ulcer Bleeding: A Prospective, Randomized Study." *Gastrointestinal Endoscopy*, 58(3), 323-9.

**Steele RJ, Park KG, Crofts TJ.** 1991. "Adrenaline Injection for Endoscopic Haemostasis in Non Variceal Upper Gastrointestinal Haemorrhage." *Br J Surg.*, 78(4), 477-9.

**Steffens CP, Sugawa C, Wilson RF, Haywar SR.** 1990. "Oxygen Saturation Monitoring During Endoscopy." *Surgical Endoscopy*, 4(3), 175-8.

**Stevens PD, Lebwohl O.** 1994. "Hypertensive Emergency and Ventricular Tachycardia after Endoscopic Epinephrine Injection of a Mallory-Weiss Tear." *Gastrointestinal Endoscopy*, 40(1):77-8.

**Striebel HW** ed. 2010. *Die Anästhesie - Band I*.

**Sugai K, Kajiwara E, Mochizuki Y, Noma E, Nakashima J, Uchimura K, Sadoshima S.** 2005. "Intramural Duodenal Hematoma after Endoscopic Therapy for a Bleeding Duodenal Ulcer in a Patient with Liver Cirrhoses." *Intern Med.*, 44(9), 954-7.

**Sung JJY, Chung SC, Low JM, Cocks R, Ip SM, Tan P, Leung JW, Li AK, Oh TE.** 1993. "Systemic Absorption of Epinephrine after Endoscopic Submucosal Injection in Patients with Bleeding Peptic Ulcers." *Gastrointestinal Endoscopy*, 39(1), 20-2.

**Sung JJY, Tsoi KKF, Lai LH, Wu JCY, Lau JYW** 2007. "Endoscopic Clipping Versus Injection and Thermo-Coagulation in the Treatment of Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: A Meta-Analysis." *GUT-An International Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 56(10), 1364-73.

**Sung JJY, Chan FK, Lau JY, Yung MY, Leung WK, Wu JC, NgEK, Chung SC.** 2003. "The Effect of Endoscopic Therapy in Patients Receiving Omeprazole for Bleeding Ulcers with Nonbleeding Visible Vessels or Adherent Clots: A Randomized Comparison." *Annals of Internal Medicine*, 139(4), 237-43.

**Taghavi SA, Soleinmani SM, Hosseini-Asl SMK, Eshraghian A, Eghbali H, Dehghani SM, Ahmadpour B, Saberifiroozi M.** 2009. "Adrenaline Injection Plus Argon Plasma Coagulation Versus Adrenaline Injection Plus Hemoclips for Treating High-Risk Bleeding Peptic Ulcer: A Prospective, Randomized Trial." *Can J Gastroenterol*, 23(10), 699-704.

**Tanaka M, Ono H, Hasuike N, Takizawa K.** 2008. "Endoscopic Submucosal Dissection of Early Gastric Cancer." *Digestion*, 77(1), 23-28.

**Thomopoulous KC, Nikolopoulou VN, Katsakoulis EC, Mimidis KP, Margaritis VG, Markou SA, Vagianos CE.** 1997. "The Effect of Endoscopic Injection Therapy on the Clinical Outcome of Patients with Benign Peptic Ulcer Bleeding." *Scand J Gastroenterol*, 32(3), 212-6.

**Thomopoulos KC, Vagenas KA, Vagianos CE, Margaritis VG, Blikas AP, Katsakoulis EC, Nikolopoulou VN.** 2004. "Changes in Aetiology and Clinical Outcome of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding During the Last 15 Years." *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 16(2), 177-82.

**Tonner TH, Hein L.** 2011. "Pharmakotherapie in Der Anästhesie Und Intensivmedizin. Grundlagen Und Klinische Konzepte."

**Tonnesen H, Puggaard L, Braagaard J, Ovesen H, Rasmussen V, Rosenberg J.,** 1999. "Stress Response to Endoscopy." *Scand J Gastroenterology*, 34(6), 629- 31.

**Toyokawa T, Inaba T, Omote S, Okamoto A, Miyasaka R, Watanabe K, Izumikawa K, Horii J, Fujita I, Ishikawa S, Morikawa T, Murakami T, Tomoda J.** 2012. "Risk Factors for Perforation and Delayed Bleeding Associated with Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Neoplasms; Analysis of 1123 Lesions." *J Gastroenterol Hepatol.*

**Trevisani L, Sartori S, Gaudenzi P, Gilli G, Matarese G, Gullini S, Abbasciano V.** 2004. "Upper Gastrointestinal Endoscopy: Are Preparatory Interventions or Conscious Sedation Effective? A Randomized Trial." *World J Gastroenterol*, 10(22), 3313-7.

**Tsai Jai-Jen, Hsu Yao-Chun, Perng Chin-Lin, Lin Hwai-Jeng.** 2009. "Oral or Intravenous Proton Pump Inhibitor in Patients with Peptic Ulcer Bleeding after Successful Endoscopic Epinephrine Injection." *Br J clin Pharmacol.*, 67(3), 326- 332.

**Ullrich Lothar, Stolecki Dietmar, Grünwald Matthias.** 2005. "Intensivpflege Und Anästhesie."

**Uraoka Toshio, Saito Yutaka, Yamamoto Kazuhide, Juji Takahiro.** 2008. "Submucosal Injection Solution for Gastrointestinal Tract Endoscopic Mucosal Resection and Endoscopic Submucosal Dissection." *Drug Des Devel Ther.*, 2, 131-38.

**Urayama N, Shiraishi K, Aoyama K, Fujimoto K, Matsumoto T, Omori K, Nishina S, Saiki Y, Kojima N, Hirano A, Nishiaki M, Okita S, Qutoku K, Kubo Y, Maetani N, Lida Y, Odawara M, Yoshida T.** 2010." Factors predicting incomplete endoscopic hemostasis in bleeding gastroduodenal ulcers" *Hepatogastroenterology*, 57(99-100) 519-23.

**Van Aken Hugo, Reinhart Konrad, Zimpfer Michael, Welte Tobias.** 2007. "Intensivmedizin." 2. Auflage.

**Vergara M, Calvet X, Gisbert JP.** 2007. "Epinephrine Injection Versus Epinephrine Injection and a Second Endoscopic Method in High Risk Bleeding Ulcers." *Cochrane Database Syst Rev*, 18(2), CD005584.

**Von Delius S, Feussner Hubertus, Henke Julia, Schneider Armin, Hollweck Regina, Rösch Thomas, Trinz Christian, Schmid Roland M, Frimberger Eckart.** 2007. "Submucosal Endoscopy: A Novel Approach to En Bloc Endoscopic Mucosal Resction (with Videos)." *Gastrointestinal Endoscopy*, 66(4), 753-56.

**Von Delius S, Thies P, Umgelter A, Prinz C, Schmid RM, Huber W.** 2006. "Hemodynamics after Endoscopic Submucosal Injection of Epinephrine in Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: A Matter of Concern." *Endoscopy*, 38(12), 1284-92.

**Wee E.** 2011. "Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding." *Journal of Postgraduate Medicine*, 57(2), 161-7.

**Wolkersdörfer, Gerneot.** 2008. "Über Das Blutungsrisiko Bei Endoskopischen Eingriffen." *Der Salzburger Arzt / Medizin in Salzburg*.

**Wong SK, Yu LM, Lau JYW.** 2002. "Prediction of Therapeutic Failure after Adrenaline Injection Plus Heater Probe Treatment in Patients with Bleeding Peptic Ulcer." *GUT-An International Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 59(3), 322-25.

**Yeomans ND.** 2011. "The Ulcer Sleuths: The Search for the Cause of Peptic Ulcers." *J Gastroenterol Hepatol*, 26(1), 35-41.

**Ziegenfuß Thomas.** 2001. "Notfallmedizin."

**Zilles Karl, Tillmann Bernhard N.** 2010. "Anatomie."

**IX. ANHANG – PUBLIKATIONEN****Themenrelevante Publikationen der Arbeitsgruppe PD Dr. med.  
Stefan von Delius**

*„Hemodynamics after endoscopic submucosal injection of epinephrine in a porcine model.“*

Schlag C, Karagianni A, **Grimm M**, Stangassinger M, Schuster T, Huber W, Schmid RM, Meining A, von Delius S.

Endoscopy. 2012 Feb;44(2):154-60. Epub 2012 Jan 23.

*„Natural-orifice transluminal endoscopic surgery: low-pressure pneumoperitoneum is sufficient and is associated with an improved cardiopulmonary response (PressurePigStudy)“*

von Delius S, Schorn A, **Grimm M**, Schneider A, Wilhelm D, Schuster T, Stangassinger M, Feussner H, Schmid RM, Meining A.

Endoscopy. 2011 Sep;43(9):808-15. Epub 2011

## **X. DANKSAGUNG**

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. vet. Stangassinger, für die Einreichung meiner Dissertation und die großartige Betreuung und nette Zusammenarbeit bedanken.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Univ. Prof. Dr. Roland M. Schmid, Direktor der II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München des Klinikums rechts der Isar für die Möglichkeit bedanken, diese Dissertation in seiner Klinik erstellt haben zu dürfen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Stefan von Delius für die Überlassung des Themas und hervorragende Betreuung während allen Phasen der Entstehung dieser Arbeit. Vor allem für die große Geduld und unermüdliche Korrektur der Dissertation bin ich sehr dankbar!

Weiterhin danke ich meiner Schwester Ariane Grimm für die Hilfe bei der Formatierung, Tobias Glotz für Ratschläge beim Summary, sowie Frau Dr. Verena Grimm, Dr. Thomas Anger und Dr. Susanne Pichon für das Korrekturlesen und die gute Zusprache.

Der größte Dank gilt meinen Eltern, auf die ich mich immer uneingeschränkt verlassen kann und die mich fortwährend in allen Belangen unterstützen. Durch Ihre Hilfe, und Ihr Vertrauen in mich, konnte ich mir meinen Wunsch Tierärztin zu werden erfüllen.