

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. Prof. h.c. Jakob R. Izbicki

Management von Anastomoseninsuffizienzen nach Ösophagektomie beim ösophagealen Karzinom

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Nadine Sacherer
aus Grünstadt

Hamburg 2012

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.12.2012**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. J. Izbicki

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. M. Heiland

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. C. Schramm

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Das Ösophaguskarzinom	6
1.1.1	Epidemiologie	6
1.1.2	Diagnostik.....	8
1.1.3	Therapie	11
1.1.4	Komplikationen der chirurgischen Therapie	13
1.2	Die Anastomoseninsuffizienz	13
1.2.1	Definition	13
1.2.2	Klinische Bedeutung der Komplikation.....	14
1.2.3	Thorakale vs. Zervikale Anastomoseninsuffizienz.....	16
1.2.4	Ätiologie.....	16
1.2.5	Diagnostik und Symptome	17
1.2.6	Therapieoptionen.....	19
2	Ziel der Arbeit	22
3	Krankengut und Methodik	23
3.1	Erhebung des Krankengutes	23
3.2	Datenerhebung	23
3.3	Datenauswertung/Statistik.....	27
4	Ergebnisse	29
4.1	Patientengut	29
4.2	Charakterisierung der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz	29
4.2.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	29
4.2.2	Nebendiagnosen	30
4.2.3	Nikotinabusus	32
4.2.4	Alkoholabusus	32
4.2.5	Neoadjuvante Therapie	33
4.2.6	Zelltyp des Tumors	33
4.2.7	Lokalisation des Tumors.....	34
4.2.8	Stadieneinteilung des Tumors	35
4.2.9	Lokalisation der Anastomose	39
4.2.10	Operationszugang und Resektionsausmaß	39
4.2.11	Anastomosentechnik	40
4.2.12	Interponat	41
4.2.13	Postoperativer Kostaufbau.....	41
4.3	Charakterisierung der Insuffizienz	41
4.3.1	Zeitpunkt des Auftretens.....	41
4.3.2	Lokalisation der Insuffizienz.....	42
4.3.3	Größe	42
4.3.4	Lage in cm ab ore	43
4.3.5	Nekrotische Anteile.....	43

4.3.6	Faktoren mit Einfluss auf die Entstehung einer Insuffizienz	43
4.4	Klinik der Anastomoseninsuffizienz	44
4.5	Komorbiditäten	46
4.6	Diagnostik	47
4.7	Therapie	49
4.7.1	Konservative Therapie	49
4.7.2	Interventionelle Therapie	49
4.7.3	Operative Therapie	50
4.7.4	Behandlungsstrategien in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz	51
4.8	Krankenhausliegedauer	51
4.8.1	Gesamtliegedauer	51
4.8.2	Liegedauer auf Intensivstation	53
4.8.3	Rückverlegung auf Intensivstation	54
4.8.4	Liegedauer in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz	55
4.9	Überleben.....	56
4.9.1	Gesamtüberleben	56
4.9.2	Klinik- und 30-Tage-Letalität	58
4.10	Überlebensanalyse.....	62
4.10.1	Überleben des Gesamtkollektivs.....	62
4.10.2	Überleben in Abhängigkeit von der Behandlungsstrategie	63
4.10.3	Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Revisionsoperationen	64
4.10.4	Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium des Tumors	65
4.10.5	Überleben in Abhängigkeit vom N-Stadium des Tumors	66
4.10.6	Überleben in Abhängigkeit vom M-Stadium des Tumors	67
4.10.7	Überleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium des Tumors.....	68
4.10.8	Überleben in Abhängigkeit vom R-Stadium	69
4.10.9	Überleben in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad des Tumors.....	70
5	Diskussion	71
5.1	Ätiologische Faktoren der Anastomoseninsuffizienz	72
5.2	Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika	73
5.2.1	Männliche Patienten in der 6. Lebensdekade als Hauptbetroffene.....	73
5.2.2	Die häufigsten Nebendiagnosen der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz.....	74
5.2.3	Die neoadjuvante Therapie und ihr Einfluss auf die Entstehung von Insuffizienzen.....	75
5.2.4	Das Plattenepithelkarzinom als vorherrschender Zelltyp bei den betroffenen Patienten	76
5.2.5	Der distale Ösophagus als häufigste Tumorlokalisation.....	76
5.2.6	Vorherrschende Tumorstadien	77
5.2.7	Höhere Inzidenz für Insuffizienzen bei kollaren Anastomosen	78
5.2.8	Zusammenhang zwischen dem Operationszugang und der Inzidenz von Insuffizienzen.....	80

5.2.9	Vergleichbare Langzeitergebnisse für die verschiedenen Techniken der Anastomosenanlage.....	82
5.2.10	Der Magen als das am Häufigsten verwendete Interponat.....	83
5.2.11	Die vierte postoperative Woche als Zeitpunkt für den oralen Kostaufbau...	85
5.3	Vergleichbarkeit der Charakteristika der Insuffizienz.....	86
5.3.1	Die erste postoperative Woche als Hauptmanifestationszeitpunkt der Anastomoseninsuffizienz	86
5.3.2	Die Anastomosenregion als Hauptlokalisation der Insuffizienz	87
5.3.3	Überwiegen von nekrotischen Anteilen bei kollaren Anastomosen	88
5.4	Klinik, Komorbiditäten und Diagnostik der Anastomoseninsuffizienz	89
5.4.1	Das heterogene Erscheinungsbild der Anastomoseninsuffizienz	89
5.4.2	Pneumonie und septische Verläufe als häufigste Komorbiditäten	90
5.4.3	Endoskopie als vorherrschendes Bildgebungsverfahren in der Diagnostik der Anastomoseninsuffizienz.....	91
5.5	Therapie	93
5.5.1	Konservative Therapie.....	93
5.5.2	Interventionelle Therapie als Alternative	94
5.5.3	Operative Therapie	96
5.5.4	Gegenüberstellung der konservativen und operativen Therapie	96
5.5.5	Ergebnisbasierte Therapieempfehlungen	98
5.6	Verlängerte Krankenhausliegedauer durch Anastomoseninsuffizienz	99
5.7	Faktoren mit Einfluss auf die Klinikletalität	100
5.8	Faktoren mit Einfluss auf das Gesamtüberleben.....	101
6	Zusammenfassung.....	102
7	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	104
8	Literaturverzeichnis	106
9	Curriculum vitae	116
10	Eidesstattliche Versicherung	117
11	Danksagung.....	118

1 Einleitung

1.1 Das Ösophaguskarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Von allen Krebserkrankungen ist das Ösophaguskarzinom weltweit gesehen die sechsthäufigste Todesursache und gehört zu den 10 häufigsten Tumorentitäten (Zoller et al. 2002; Bollschweiler et al. 2004). Allein in Deutschland erkranken jährlich etwa 4950 Menschen an Speiseröhrenkrebs. Dies entspricht einem Anteil von 1,7% an allen bösartigen Neubildungen bei den Männern und 0,5% bei den Frauen (Robert-Koch-Institut 2008). Von diesen Patienten sind die meisten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits nicht mehr kurativ therapierbar aufgrund von Fernmetastasen (D'Amico 2007; Tomaszek et al. 2009). Die Inzidenz von Plattenepithel- und Adenokarzinomen des Ösophagus in Deutschland hat bis heute nicht abgenommen. Auch die Fallzahlen des Hamburgischen Krebsregisters der Jahre 1990 bis 2009 veranschaulichen dieses (siehe Abb.1). In Westeuropa ist die Inzidenz der Plattenepithelkarzinome in den letzten Jahren konstant geblieben, die Inzidenz der Adenokarzinome steigt seit 1970 in den westlichen Industrienationen an (Bollschweiler et al. 2004). Es wird mit einer weiteren Zunahme der Inzidenz gerechnet, wodurch dem Ösophaguskarzinom eine immer größere Bedeutung zukommt (D'Amico 2007).

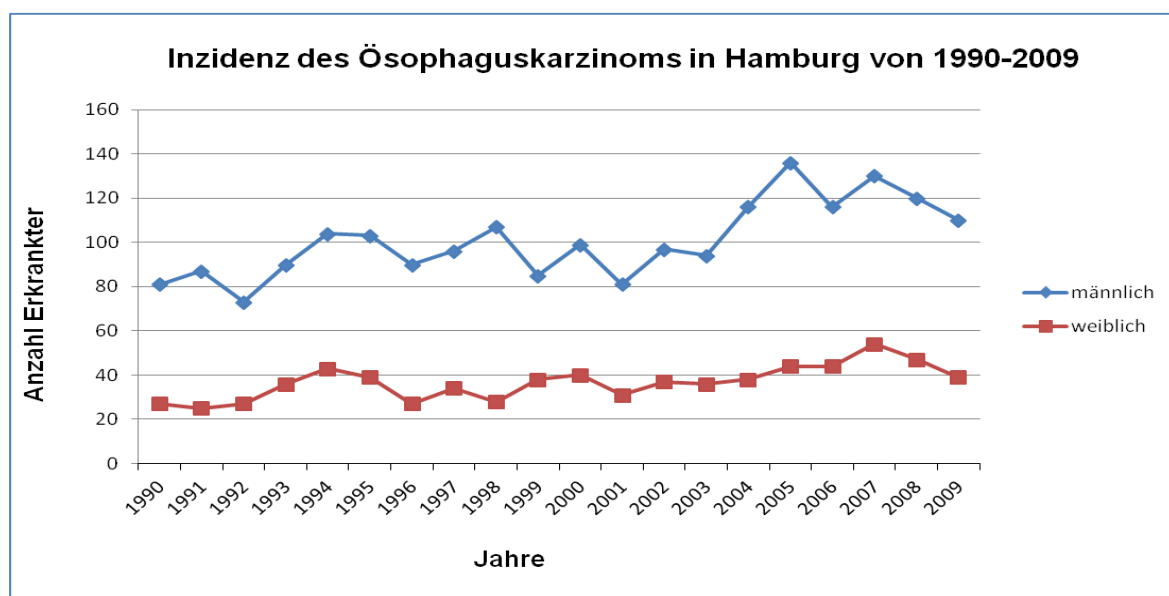


Abbildung 1: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in Hamburg von 1990-2009 (Stadt_Hamburg 2012)

Dies verwundert auch insofern nicht, als dass die prädisponierenden Faktoren für diese Tumorentität in der Bevölkerung weit verbreitet sind. Die meisten epidemiologischen Studien konnten Nikotin- und Alkoholmissbrauch als die Hauptrisikofaktoren für Speiseröhrenkrebs identifizieren (Fan et al. 2008; Vioque et al. 2008). Diese Faktoren spielen insbesondere bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen eine Rolle. Auch die chronische Refluxkrankheit stellt ein gesichertes pathogenetisches Prinzip in der Entstehung von Ösophaguskarzinomen dar. Chronischer Säurerückfluss aus dem Magen in die Speiseröhre fördert die Entstehung des so genannten Barrett-Ösophagus. Es handelt sich dabei um eine krankhafte Veränderung der Speiseröhre, die als Vorstufe des Adenokarzinoms der Speiseröhre gelten kann (Robert-Koch-Institut 2008). Hierbei kommt es zu einer metaplastischen Umwandlung des Plattenepithels der Speiseröhre in sogenanntes Zylinderepithel. Darüber hinaus werden noch weitere Risikofaktoren diskutiert, für die aber bisher keine ausreichende Evidenz im Sinne einer empirischen Grundlage besteht.

Im Ösophagus finden sich hauptsächlich die beiden Entitäten Plattenepithel- und Adenokarzinom, nur selten kleinzellige oder undifferenzierte Karzinome. Bis vor einiger Zeit galt das Plattenepithelkarzinom als die häufigere Form, aber es zeichnet sich eine deutliche Zunahme der Adenokarzinome in der westlichen Hemisphäre ab, so dass diese dabei sind, das Plattenepithelkarzinom als Hauptentität abzulösen (Stein et al. 2005; D'Amico 2007; Gibbs et al. 2007). Studien haben gezeigt, dass es sich hierbei um eine echte Zunahme der Krankheitshäufigkeit handelt. Weder die häufigere Diagnosestellung aufgrund gesteigerter Diagnostikintensität, noch die häufig vorkommende Neueinstufung anderer Tumorentitäten als Adenokarzinom scheinen die Ursache dafür zu sein (Pohl et al. 2005; Stein et al. 2005). Worauf diese Zunahme jedoch zurückzuführen ist, geht aus den aktuellen Publikationen zu diesem Thema nicht hervor. Für das Plattenepithelkarzinom wird in Studien eine schlechtere Prognose angegeben, als für das Adenokarzinom. Als Gründe dafür werden eine höhere Inzidenz von invasiven Karzinomen, welche nicht nur auf die Mukosa beschränkt sind, eine höhere Rezidivrate, sowie eine stärkere Metastasierungsfrequenz in regionale Lymphknoten angeführt (Bollschweiler et al. 2007). Plattenepithelkarzinome sind überwiegend im mittleren und unteren Ösophagusdrittel

anzutreffen, wobei Adenokarzinome hauptsächlich im unteren Drittel sowie am ösophagogastralen Übergang zu finden sind und nur extrem selten im oberen Drittel (Heidl et al. 1993; Zoller et al. 2002; Stein et al. 2005; Gibbs et al. 2007; Robert-Koch-Institut 2008). Das obere Ösophagusdrittel reicht per definitionem vom Eintritt des Ösophagus in den Thorax bis zur Höhe der Trachealbifurkation, das mittlere Drittel entspricht der proximalen Hälfte des Ösophagus zwischen Trachealbifurkation und ösophagogastralem Übergang, das untere Drittel entspricht der distalen Hälfte des Ösophagus zwischen Trachealbifurkation und ösophagogastralem Übergang (Wittekind et al. 2010).

Trotz modernem interdisziplinärem Management und technischen Fortschritten in der chirurgischen Therapie, welche den wichtigsten kurativen Ansatz darstellt, hat das Ösophaguskarzinom nach wie vor eine sehr ungünstige Prognose (Tomaszek et al. 2009). Die 5-Jahresüberlebensrate nach chirurgischer Intervention wird mit nur etwa 5%-22% angegeben (D'Amico 2007; Robert-Koch-Institut 2008). Denn nicht nur aus onkologischer Sicht ist die Prognose ungünstig, auch die Komplikationsrate der chirurgischen Behandlung ist sehr hoch (Hünerbein et al. 2004; Parekh et al. 2007; Scharf et al. 2007). Allen voran ist die Anastomoseninsuffizienz eine der häufigsten chirurgischen Komplikationen nach Operation des Ösophaguskarzinoms, welche mit einer Mortalitätsrate von etwa 10-60% verbunden ist (Blewett et al. 2001; Alanezi et al. 2004; Hünerbein et al. 2004; Hyman 2009).

1.1.2 Diagnostik

Der apparativen Diagnostik sollte wie bei jeder medizinischen Untersuchung die umfassende Erhebung der Anamnese, sowie des klinischen Befundes in Form der körperlichen Untersuchung vorausgehen. Die Symptome, wegen derer die Patienten vorstellig werden, treten beim Ösophaguskarzinom typischerweise erst sehr spät auf, weshalb die Erkrankung auch bei Diagnosestellung in den meisten Fällen schon sehr weit fortgeschritten ist (Gibbs et al. 2007). Typische Hauptsymptome mit denen die Patienten sich präsentieren, sind Schluckbeschwerden und B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust). Die Symptomatik kann jedoch sehr vielfältig sein und die Patienten können sich mit zahlreichen weiteren Beschwerden vorstellen. In jedem Fall schließen sich bei Verdacht auf einen

Ösophagustumor zur eigentlichen Tumordiagnostik mit genauer Stadieneinteilung (*Staging*) verschiedene apparative Untersuchungen an. Diese umfassen:

- a) Röntgenologischen Kontrastmittelschluck mit Bariumbrei
- b) Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) mit Probeexzision
- c) Endosonographie mit optionaler Feinnadelpunktion (EUS)
- d) Computertomographie (CT)/Magnetresonanztomographie (MRT)
- e) Positronenemissionstomographie (PET)
- f) Bronchoskopie (zum Ausschluss einer Tumorinfiltration)
- g) Explorative Laparoskopie bzw. minimalinvasives chirurgisches *Staging*
- h) Molekularbiologie (Patel et al. 2005; Pfau et al. 2007; Tomaszek et al. 2009)

Aus diesen Untersuchungen leiten sich genaue Angaben zur Tumorlokalisation, -größe, -ausdehnung und eventueller Infiltration von Nachbarorganen ab. Damit lässt sich eine klinische Einteilung in der TNM-Klassifikation, sowie eine Stadieneinteilung nach UICC treffen (siehe Abb. 2+3). Das T-Stadium erfasst hierbei die Tumorinfiltrationstiefe, das N-Stadium den Lymphknotenstatus und das M-Stadium eine eventuelle Metastasierung. Außerdem können verschiedene Differenzierungs- bzw. Malignitätsgrade im Sinne eines *Gradings* unterschieden werden. Man spricht dann von G1 für gut differenziertes, G2 für mässig differenziertes und G3 für schlecht differenziertes Tumorgewebe. Die R-Klassifikation beschreibt den Tumorstatus nach erfolgter chirurgischer Behandlung. R0 steht für mikroskopisch kein Residualtumor mehr nachweisbar, R1 für mikroskopisch nachweisbarer Residualtumor und R2 für makroskopisch nachweisbarer Residualtumor.

Diese Erfassung des klinischen Tumorstadiums dient der Festlegung der weiteren Therapie, bzw. der Klärung der Frage, ob ein kurativer Therapieansatz überhaupt möglich ist. Die Laborergebnisse, bzw. die laborchemischen Tumormarker im Blut des Patienten spielen hier eine untergeordnete Rolle, da sie nicht der Diagnose, sondern lediglich der Verlaufsbeurteilung dienen (Zoller et al. 2002; Iyer et al. 2004).

TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome nach UICC, 6. Auflage 2002	
Tis	Carcinoma in situ (Nichtinvasives Karzinom)
T1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert die Adventitia
T4	Tumor infiltriert extraösophageale Strukturen
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen (zervikaler Oesophagustumor: Tief zervikale und supraclaviculäre LK; intrathorakaler Ösophagustumor: mediastinale und perigastrische LK)
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
	M1a: - zervikale LK bei suprabifurkalen / zöliakale LK bei Infrabifurkalen Karzinomen
	M1b: andere Fernmetastasen (Lymphknotenmetastasen im Bereich des Truncus coeliacus sind M1)
TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome nach UICC, 7. Auflage 2010	
Tis	Carcinoma in situ
T1	Infiltration der Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submucosa
T1a	Infiltration der Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Infiltration der Submucosa
T2	Infiltration der Muscularis propria
T3	Infiltration der Adventitia
T4	Infiltration von extraösophagealen Strukturen
T4a	Infiltration von Pleura, Perikard, Zwerchfell
T4b	andere extraösophageale Strukturen, wie z.B. Aorta, Wirbelkörper, oder Trachea
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 bis 2 regionären (einschließlich zöliakalen) Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 bis 6 regionären (einschließlich zöliakalen) Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären (einschließlich zöliakalen) Lymphknoten
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen (einschließlich supraclavikulärer Lymphknotenmetastasen)

Abbildung 2: TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome 6. und 7. Auflage (Wittekind et al. 2002) (Wittekind et al. 2010)

UICC-Stadien der Ösophaguskarzinome, 6. Auflage 2002				UICC-Stadien der Ösophaguskarzinome, 7. Auflage 2010			
I	T1	N0	M0	IA	T1	N0	M0
IIA	T2-3	N0	M0	IB	T2	N0	M0
IIB	T1-2	N1	M0	IIA	T3	N0	M0
III	T3	N1	M0	IIB	T1, T2	N1	M0
	T4	jedes N	M0	IIIA	T4a	N0	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a		T3	N1	M0
IVB	jedes T	jedes N	M1b		T1, T2	N2	M0
				IIIB	T3	N2	M0
				IIIC	T4a	N1, N2	M0
					T4b	jedes N	M0
					jedes T	N3	M0
				IV	jedes T	jedes N	M1

Abbildung 3: UICC-Stadien der Ösophaguskarzinome 6. und 7. Auflage (Wittekind et al. 2002) (Wittekind et al. 2010)

1.1.3 Therapie

Beide histologischen Typen des Karzinoms können nach gleichen Kriterien behandelt werden, da sich die Therapieergebnisse bislang nicht wesentlich unterscheiden. Die Therapie unterscheidet sich in kurative und palliative Verfahren. Die Entscheidung über den jeweiligen Ansatz wird auf Grundlage des Tumorstadiums gefällt. Es stellt sich also zu Beginn immer die Frage, ob entsprechend dem Stadium eine kurative Behandlung des Tumors möglich ist, dieser also heilbar ist, oder nur noch eine palliative Therapie infrage kommt, welche lediglich symptomorientiert ist und nicht mehr auf Heilung abzielt. Als neoadjuvantes, der Operation vorgeschaltetes Verfahren, bietet sich eine Kombination aus Bestrahlung und Chemotherapie an, die sogenannte Radiochemotherapie. Diese dient dem Zweck, die Tumormasse vor der Operation zu verkleinern.

Palliative Verfahren kommen bei Inoperabilität zum Einsatz und dienen in erster Linie dem Erhalt der Schluckfähigkeit zur Verbesserung der Lebensqualität. Sie können aus Bougierung (Aufdehnung von Engstellen in der Speiseröhre), Lasertherapie (Verdampfen von Tumoranteilen unter Sicht bei einer Speiseröhrenspiegelung), Radiochemotherapie, oder Stenteinlage (Einbringen von Implantaten, welche das Lumen der Speiseröhre offenhalten) bestehen.

Die einzige kurative Behandlungsoption für Ösophaguskarzinome und somit Goldstandard ist die radikale R0-Resektion (Viklund et al. 2006; D'Amico 2007; Cooke et al. 2009b). Der Eingriff wird als en-bloc Ösophagusresektion in Kombination mit einer radikalen Lymphadenektomie durchgeführt, also einer Entfernung der Speiseröhre im Ganzen unter Mitnahme aller regionären Lymphknoten. Die Lymphknotenresektion kann die Lymphknotenstationen im Mediastinum und Oberbauch umfassen (sog. 2-Feld-Lymphadenektomie), oder auch zusätzlich die Halslymphknotenstationen (sog. 3-Feldlymphadenektomie). Das optimale Ausmaß der Lymphadenektomie wird bisher in Studien noch kontrovers diskutiert (Law et al. 2001; Nozoe et al. 2005; Ferahkose et al. 2006).

Zur operativ-kurativen Behandlung gibt es verschiedene Techniken der Ösophagusresektion, sowie unterschiedliche Operationszugänge. Alle nachfolgend angeführten Verfahren können heute auch minimalinvasiv durchgeführt

werden, also laparoskopisch, bzw. thorakoskopisch, per Spiegelung des Bauch- oder Brustraumes über kleine Hautschnitte. Folgende Techniken kommen zur Anwendung:

- Abdominothorakale Methode nach *Ivor-Lewis*: Es wird zunächst durch eine T-förmige Oberbauchlaparotomie der Magen oder das jeweilige Interponat mobilisiert, und dann durch eine rechtsposterolaterale Thorakotomie der Ösophagus reseziert und die Anastomose angelegt.
- Transhiatale Methode: Diese kommt ohne eine Thorakotomie aus. Hier wird eine T-förmige Oberbauchlaparotomie mit einer linkszervikalen Inzision kombiniert. Über diese beiden Zugänge wird der Ösophagus mobilisiert und schließlich über abdominell entfernt, dann wird das Mageninterponat über diese Resektionsroute nach zervikal geführt und dort angeschlossen.
- Ösophagektomie nach *McKeown*: Sie beinhaltet eine Rechts-Thorakotomie zusammen mit zervikalen und abdominellen Inzisionen. Diese Methode kombiniert das transthorakale mit dem transhiatalen Verfahren und ermöglicht direkte Sicht auf die mediastinalen Strukturen während der Resektion und Mobilisation. Beim minimalinvasiven Verfahren werden die Dissektion, die Resektion und Rekonstruktion des Ösophagus laparoskopisch- bzw. thorakoskopisch- assistiert durchgeführt (Tomaszek et al. 2009).

Faktoren, welche die Entscheidung für eines dieser Verfahren beeinflussen, sind wiederum das Tumorstadium, die Tumorlokalisation, patientenbezogene Faktoren, (Alter, vorangegangene Operationen, pulmonale Belastbarkeit etc.) oder auch die Erfahrung des Operateurs. Studien haben gezeigt, dass es keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Langzeitüberlebens zwischen den einzelnen Verfahren gibt (Zoller et al. 2002; D'Amico 2007; Tomaszek et al. 2009).

Allen Verfahren gemeinsam ist, dass ein Teil des Ösophagus oder auch der gesamte Ösophagus entfernt wird. Im Anschluss wird eine Anastomose der verbliebenen Enden gebildet unter Ersatz des Ösophagus durch verschiedene Interponate. Die entstehenden Anastomosen können sowohl zervikal, als auch intrathorakal liegen. Sie werden entweder von Hand genäht, oder mit dem Klammernahtgerät angelegt. Die geklammerte Anastomose wird für die thorakale Region bevorzugt, die handgenähte im zervikalen Bereich (Turkyilmaz et al. 2009). Als Ösophagusersatz wird hauptsächlich Magen, seltener auch Kolon verwendet,

wenn ein Ösophagusersatz durch Magen nicht möglich ist. Jejunum kommt als Interponat nicht zum Einsatz, da dieser Darmabschnitt sich nicht in dem Maße mobilisieren lässt, dass eine ausreichend weite Strecke damit überbrückt werden kann. Es findet nur in Einzelfällen, bei distal lokalisierten Karzinomen, Frühstadien, oder als Ultima ratio, wenn die Rekonstruktion mit Magen oder Kolon fehlgeschlagen ist, Verwendung (Tomaszek et al. 2009).

1.1.4 Komplikationen der chirurgischen Therapie

Die postoperativen Komplikationen bei Ösophagektomie sind vielfältig. Zum einen zeigen sich typische Komplikationen von größeren operativen Eingriffen, wie z.B. pulmonale Probleme im Sinne von Atelektasen, Pneumonien, Pleuraergüssen und Lungenarterienembolien. Ebenso typisch sind kardiale Komplikationen, welche sich hauptsächlich in Form von Herzrhythmusstörungen manifestieren, sowie Blutungen und septische Verläufe. Speziellere Spätkomplikationen der Ösophaguschirurgie, welche in unterschiedlichen Häufigkeiten auftreten können, sind z.B. das Dumping-Syndrom, der Reflux, sowie eine Anastomosenstriktur. Spezielle Frühkomplikationen sind unter anderem Fistelbildungen, Empyeme, Chylothorax, Rekurrensparese, sowie die Interponatnekrose und die Anastomoseninsuffizienz (Parekh et al. 2007; Turkyilmaz et al. 2009). Besonders das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz kann den frühen postoperativen Verlauf im Hinblick auf das Überleben des Patienten maßgeblich beeinflussen.

1.2 Die Anastomoseninsuffizienz

1.2.1 Definition

Die Definition der Anastomoseninsuffizienz in der vorliegenden Arbeit basiert auf der Einteilung, welche 1991 von Lerut et al. in Anlehnung an die Definition der Insuffizienz der Surgical Infection Study Group veröffentlicht wurde (Cassivi 2004; Turkyilmaz et al. 2009). Demnach ist die Insuffizienz nach Ösophagektomie definiert als eine klinisch, endoskopisch, oder radiologisch diagnostizierte Dehiszenz der ösophago-enterischen Anastomose (Peel et al. 1991; Lerut et al. 2002) (siehe Tab. 1).

Tabelle 1: Definition der Anastomoseninsuffizienz nach Lerut et al. (Turkyilmaz et al. 2009)

Insuffizienz-Grad	Definition
Radiologisch (I)	Keine klinischen Zeichen
Subklinisch (II)	Lokale Inflammation (Halswunde) Röntgenunterdrücktes Leck (thorakale Anastomose)
Klinisch (III)	Schwere Sepsis
Interponat-Nekrose (IV)	Endoskopisch bestätigt

1.2.2 Klinische Bedeutung der Komplikation

Die Anastomoseninsuffizienz als postoperative Komplikation der Ösophagektomie beim Ösophaguskarzinom ist trotz der Fortschritte in der Ösophaguschirurgie noch immer eine der häufigsten postoperativen Komplikationen nach Ösophagektomie. Es wird eine Inzidenz von 0,8% bis über 20% beschrieben (Martin et al. 2005b; Hyman et al. 2007; Wedemeyer et al. 2008; Dai et al. 2009; Hyman 2009; Tabatabai et al. 2009; Tomaszek et al. 2009; Turkyilmaz et al. 2009). Diese Komplikation muss rechtzeitig diagnostiziert werden, da sie unbehandelt mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden ist (Sarela et al. 2008; Dai et al. 2009; Tabatabai et al. 2009). Die Mortalitätsrate wird mit 10-60% angegeben (Blewett et al. 2001; Alanezi et al. 2004; Hünnerbein et al. 2004; Hyman 2009). Im Vergleich zu den anderen möglichen postoperativen Komplikationen hat die Anastomoseninsuffizienz, zervikales und intrathorakales Auftreten zusammengekommen, neben den pulmonalen Komplikationen nahezu die höchste Morbidität (siehe Abb. 4).

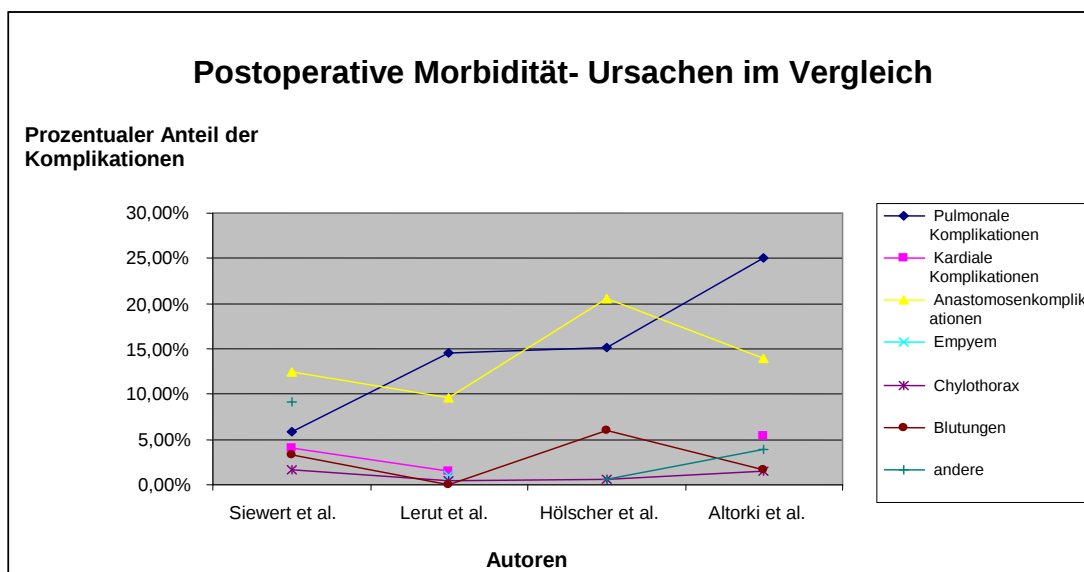


Abbildung 4: Postoperative Morbidität nach Ösophagektomie-Ursachen im Vergleich (Zoller et al. 2002)

Die medizinische Entscheidungsfindung beim Management von Anastomoseninsuffizienzen ist sehr komplex, da es sich bei den Betroffenen häufig um multimorbide Patienten in einem instabilen Zustand handelt. Viele Insuffizienzen sind subklinisch und nur schwierig von anderen Ursachen für eine Infektion abzugrenzen. Darüber hinaus kann eine Insuffizienz auch eine oder mehrere Re-Operationen erfordern, um beispielsweise einen septischen Verlauf unter Kontrolle zu bringen. Dieses kann zur Diskontinuität des Verdauungstraktes im Sinne einer Stomaanlage führen. Die Morbidität von Re-Operationen in diesem Zusammenhang ist hoch und ein Stoma erfordert noch weitere Folgeeingriffe, um die intestinale Kontinuität zu einem späteren Zeitpunkt wiederherzustellen. Damit bringt die Therapie einer manifesten Anastomoseninsuffizienz typischerweise eine deutlich verlängerte Krankenhausverweildauer mit sich und erhöht die Behandlungskosten (Freeman et al. 2007; Hyman 2009). Obwohl die Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagektomie eine häufige und typische Komplikation darstellt, existiert bisher keine einheitliche evidenzbasierte Behandlungsstrategie oder Leitlinie, welche eine adäquate therapeutische Vorgehensweise vorgibt. Darüber hinaus sind die einzelnen Verläufe so unterschiedlich und präsentieren sich mit derart heterogener Symptomatik, dass die Anwendbarkeit von bisher in geringer Zahl vorhandenen Behandlungs-empfehlungen limitiert ist (Hyman 2009).

1.2.3 Thorakale vs. Zervikale Anastomoseninsuffizienz

Sowohl die intrathorakalen, als auch die zervikalen Anastomosen können Insuffizienzen aufweisen. Die zervikale Insuffizienzrate liegt laut aktuellen Studien bei 5-15%, die intrathorakale bei 1-4%. Damit werden die thorakalen Anastomosen zwar seltener insuffizient, die Mortalität bei einer Insuffizienz dieser Lokalisation ist jedoch vergleichsweise höher als bei einer zervikalen Anastomoseninsuffizienz (Blewett et al. 2001; Hünerbein et al. 2004; Tomaszek et al. 2009) .

1.2.4 Ätiologie

Die Ätiologie der Anastomoseninsuffizienz wird in der aktuellen Literatur als multifaktoriell beschrieben. Präoperative Mangelernährung kann z.B. eine Rolle in der Entwicklung von Anastomosenkomplikationen spielen. Diabetes mellitus geht generell mit einer schlechteren Wund- und somit auch Anastomosenheilung einher und kann zu verlängertem Krankenhausaufenthalt, verkürzter Überlebensdauer, sowie vermehrten postoperativen Komplikationen führen. Hypotension und Anämie führen zu einer reduzierten Durchblutung der Anastomose. Weitere Faktoren, welche die Anastomosenheilung negativ beeinflussen können, sind adjuvante, also der Operation folgende Radiochemotherapie und fortgeschrittenes Alter des Patienten. Dass der Ösophagus nicht intraperitoneal liegt und somit nicht von Serosa überzogen ist, ist im Vergleich zu anderen enteralen Anastomosen ebenso ein Nachteil. Auch seine longitudinal verlaufenden Muskelfasern machen Anastomosen-Nähte weniger verlässlich (Turkyilmaz et al. 2009). Die Inzidenz von Leckagen scheint nicht in einem signifikanten Zusammenhang zur chirurgischen Anastomosentechnik zu stehen, wird aber bei handgenähten Anastomosen höher angegeben, als bei solchen, die mit dem Klammernahtgerät angelegt wurden (Okuyama et al. 2007; Luechakietisak et al. 2008). Nicht tumorfreie Resektionsränder und ungeplante Splenektomien werden ebenso als Risikofaktoren für frühe Insuffizienzen genannt. Eine verzögerte Magenentleerung und Magenüberdehnung können auch in einer Insuffizienz enden, da so der venöse Abfluss verlegt und der Druck auf die Anastomose erhöht wird. Zu nah an der Anastomose platzierte Thoraxdrainagen können in seltenen Fällen zu perianastomotischen Interponatperforationen und somit zu Insuffizienzen führen.

Für die retrosternale Mageninterposition wird ein höheres Insuffizienz-Risiko beschrieben, als für die Rekonstruktion im hinteren Mediastinum.

Alle diese ätiologischen Faktoren können in vier Gruppen eingeteilt werden. Man unterscheidet hierbei die Gruppe der Systemerkrankungen, die ösophageale Struktur, operativ-technische Faktoren, sowie postoperative Faktoren (Turkyilmaz et al. 2009) (siehe Tab. 2).

Tabelle 2: Ätiologische Faktoren der Anastomoseninsuffizienz (Turkyilmaz et al. 2009)

Systemerkrankungen	Ösophageale Struktur	Operativ-technische Faktoren	Postoperative Faktoren
Malnutrition	Keine Serosa	Lokalisation der Anastomose	Magenüberblähung
Diabetes mellitus	Longitudinale Muskulatur	Operations-Technik	Druck von außen
Hypotension	Extraperitoneale Anastom.	Spannung der Anastomose	Infektion
Hypoxämie		Art der Anastomose (gestapelt/genäht)	Re-Exploration wg. Blutung
adjuvante Radiochemoth.		Arterielle und venöse Insuffizienz	Lange Beatmungszeit
Kardiovaskuläre Erkr.		Positive chirurgische Resektionsränder	Andauernde Hypoxämie und Hypotension
Respiratorische Erkr.		Ungeplante Splenektomie	
Fortgeschrittenes Alter		Exzessiver Blutverlust	
		Erfahrung des Operateurs	

1.2.5 Diagnostik und Symptome

Die klinische Symptomatik der Insuffizienz hängt von der Größe des Lecks, sowie von der Lokalisation der Anastomose ab. Generell sollten Zeichen einer beginnenden Sepsis und respiratorische Verschlechterung des Patienten den Verdacht auf eine Anastomoseninsuffizienz aufkommen lassen. Die frühe Diagnose und Behandlung ist entscheidend für den weiteren Verlauf (Hyman 2009; Leers et al. 2009). Als Anzeichen für eine intrathorakale Insuffizienz können Fieber, Leukozyten- und CRP-Anstieg, thorakale Schmerzen, abdominelle Abwehrspannung, Erbrechen, Hautemphysem, Nachweis von enterischen Bakterien in Kulturen aus dem Drainagen-Sekret, rezidivierender Hustenreiz und Verschlucken, Pneumomediastinum, Abfall des Magen-PH, neu aufgetretene Pleuraergüsse, eitrig oder billiöse Sekretion aus Drainagen, radiologischer Fistelnachweis, Zeichen einer beginnenden Peritonitis, sowie eine Verschlechterung des Allgemeinzustands des Patienten gewertet werden. Erste Anzeichen für eine zervikale Insuffizienz können ein sichtbares Hauterythem über dem

Anastomosenareal, auffällige Sekretion aus der Halswunde, oder deutlich sichtbare Wunddehiszenzen, sowie steigende Entzündungsparameter und erhöhte Temperatur sein. An beiden Anastomosenlokalisationen kann sich die Insuffizienz aber auch als Erscheinungsbild des septischen Schocks äußern mit hohem Fieber, Tachykardie, Luftnot und Palpitationen/Herzrhythmusstörungen (Sauvanet et al. 1998; Zoller et al. 2002; Parekh et al. 2007; Cooke et al. 2009b; Hyman 2009).

Wird hier nicht rechtzeitig eingegriffen, so kann es letztlich zum Tod des Patienten durch von der Insuffizienz ausgehende Mediastinitis, Sepsis, Pneumonie, Pleura-Empyem, Nieren-, bzw. Multiorganversagen, oder auch durch einen Herzinfarkt kommen. Die Anastomoseninsuffizienz kann also zum einen eine klinische Diagnose sein, die sich allein durch das Auftreten der oben genannten Symptome schon hinreichend bestätigt. Darüber hinaus können sowohl körperliche, als auch laborchemische, radiologische und endoskopische Untersuchungen im postoperativen Verlauf der Evaluation des Anastomosen-Zustandes dienen:

- Körperliche Untersuchung: Hier können die vermehrte Sekretion aus Drainagen, Rötung, Dehiszenz, Hautemphysem, erhöhte Temperaturen, Abwehrspannung, sowie Tachykardie auffallen. Zum Fistelausschluss wird auch häufig der Methylenblauschluck verwendet. Selbst kleinere Undichtigkeiten können so über eine Blaufärbung des Drainagen-Sekrets nachgewiesen werden.
- Laborchemische Diagnostik: Diese erlaubt die Verlaufskontrolle von Entzündungsparametern, sowie die Evaluation des bakteriologischen Status von Drainagen-Sekreten.
- Radiologische Diagnostik: Hier bieten sich verschiedene Verfahren an. Am gängigsten ist die Kontrolle der Anastomosendichtigkeit durch ein röntgengestütztes Kontrast-Ösophagogramm (Thoraxröntgen nach Gastrographinbreischluck, siehe Abb. 6). Hierfür werden hauptsächlich wasserlösliche Kontrastmittel wie z.B. Gastrographin verwendet. Auch die thorakale Computertomographie mit Kontrastmittel kommt hier zum Einsatz. Mit diesen Methoden lassen sich Lecks gut darstellen

Häufig fallen Anastomoseninsuffizienzen auch bei der endoskopischen Diagnostik im postoperativen Verlauf auf (siehe Abb. 5). Die Endoskopie kann zur

Verlaufsbeurteilung der Anastomosenheilung angewandt werden, um z.B. Ischämien oder Nekrosen des Interponats auszuschließen (Sauvanet et al. 1998; Hogan et al. 2008; Turkyilmaz et al. 2009; Strauss et al. 2010).

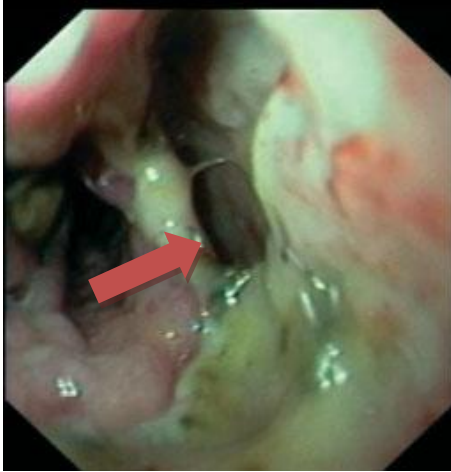


Abbildung 5: Endoskopische Aufnahme einer Insuffizienz an einer gastroösophagealen Anastomose (Dai et al. 2009)

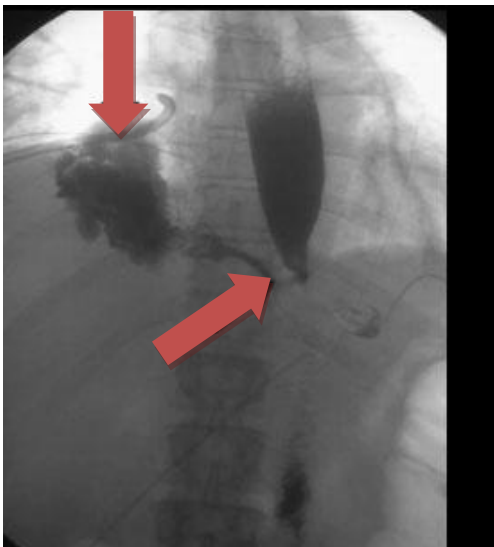


Abbildung 6: Kontrast-Ösophagogramm einer Ösophagojejunostomie mit Austritt von Kontrastmittel als Zeichen einer Insuffizienz (Dai et al. 2009)

1.2.6 Therapieoptionen

Wie bereits erwähnt, werden aufgrund des weiten klinischen Spektrums der Anastomoseninsuffizienz die effektivsten Therapieansätze noch kontrovers diskutiert. Prinzipiell existieren drei Therapieoptionen: konservativ, interventionell und operativ. Alle diese therapeutischen Maßnahmen weisen Vor- und Nachteile

auf. Es gibt bisher keine einheitliche Behandlungsmethode für Patienten mit Anastomoseninsuffizienzen (Anbari et al. 1993; Sauvanet et al. 1998; Whooley et al. 2001; Crestanello et al. 2005; Turkyilmaz et al. 2009).

Wenn die Anastomoseninsuffizienz lediglich auf den Halsbereich beschränkt und noch nicht klinisch apparent geworden ist, kann zunächst ein konservativer Therapieansatz mit Antibiose und täglichen Verbandswechseln versucht werden. Häufig erhalten die Patienten auch viel klare Flüssigkeit zu Trinken, um die Wunde von innen her zu spülen (Urschel 1995; Turkyilmaz et al. 2009). Ist die zervikale Insuffizienz klinisch symptomatisch geworden, so können z.B. zusätzliche Drainagen eingelegt werden, um das Sekret suffizient abzuleiten. Gerne wird auch die Halswunde eröffnet, um den Abfluss von Sekreten zu gewährleisten. Nasogastrische Dekompression mittels einer Magensonde kann dies ergänzen.

Bei intrathorakalen Insuffizienzen kann besonders bei Patienten mit asymptomatischen, kleineren Leckagen zunächst auch hier versucht werden, konservativ durch Nahrungskarenz und Verabreichung von enteraler Ernährung über Sonden eine Verbesserung des Zustandes zu erreichen. Desweiteren können bei radiologisch nachgewiesenen Extravasaten aus der Anastomosenregion mit klinischer Symptomatik Thoraxdrainagen eingelegt werden, um die Sekrete suffizient abzuleiten. Zusätzlich sollte mit einer intravenösen Flüssigkeitszufuhr und Antibiose begonnen werden (Turkyilmaz et al. 2009). Jüngst wurde in einer Studie ein neuer konservativer Therapieansatz vorgestellt, bei dem intrathorakale Anastomoseninsuffizienzen auch mittels der Einlage von nasalen Tuben drainiert wurden (Hu et al. 2011).

In der Regel erhalten alle Patienten mit intrathorakaler Anastomose schon perioperativ Trilumensonden, um in der ersten postoperativen Zeit nicht auf orale Nahrungsaufnahme angewiesen zu sein und um Reflux zu vermeiden. Dies dient der Schonung der Anastomose. Daher muss bei zeitnaher Entwicklung einer Insuffizienz häufig keine neue Ernährungssonde gelegt werden. Es kann auf die bereits einliegende Trilumensonde zurückgegriffen und dadurch der orale Kostaufbau verzögert werden. Eine Trilumensonde verfügt über 2 Schenkel, die normalerweise bis in den Magen reichen, wobei einer davon ein Belüftungsschenkel ist, sowie einen bis in das Jejunum reichenden Schenkel. Diese Sonde wird so platziert, dass sie im Bereich der Insuffizienz jegliches Sekret absaugen

und drainieren kann. Gleichzeitig ist der enterale Kostaufbau über den jejunalen Schenkel möglich (Lorenz et al. 2007).

Eine zunehmend wichtigere Rolle spielt auch die interventionelle endoskopische Therapie, für die sich zunehmend neue Möglichkeiten entwickeln. Diese reichen von der Einlage von Tuben, *Endosponges* und selbstexpandierenden Metall- oder Plastik-Stents, über die Verwendung von endoskopischen Clips, bis hin zur Injektion von Fibrin-Kleber. In neusten Veröffentlichungen wurden auch selbstexpandierende, biologisch resorbierbare Stents vorgestellt. Darüber hinaus ist über einen endoskopischen Zugang auch eine Lavage und ein Debridement von Entzündungen des Mediastinums und der viszerale Pleura möglich, bevor das Leck abgedichtet wird (Siersema 2005; Peters et al. 2006; Nagula et al. 2008; Salminen et al. 2009; Tekinbas et al. 2009; Cerna et al. 2011).

Die Entscheidung für eine operative Therapie hängt vom jeweiligen Verlauf und der individuellen Entscheidung des Operateurs ab. Die Indikationsstellung für eine Operation wird z.B. vom Vorhandensein klinischer Symptome, von der Größe der Leckage, sowie von der Effektivität der konservativen Therapie beeinflusst (Crestanello et al. 2005). Kommt es zur Operation aufgrund der Anastomoseninsuffizienz, so wird man, wenn möglich, das Leck wieder verschließen, entweder nur mit primären Nähten, oder aber auch mit zusätzlichen Gewebe-*Flaps* zur Deckung. Weist der Patient auch Fieber oder andere Zeichen einer beginnenden Sepsis auf, so kann eine operative Re-Exploration der Anastomose dazu dienen, eine Ischämie oder Nekrose des Interponats zu detektieren (Iannettoni et al. 1995). Ist dies der Fall, so kann eine Relaparotomie und das Abhängen der Anastomose mit Entfernen des Interponats und erneuter Rekonstruktion erforderlich werden. Dies erfolgt bei beginnender oder manifester Mediastinitis meist als zweizeitige Operation im Sinne einer Diskontinuitätsresektion, bei der erst nach Wochen die Kontinuität wiederhergestellt wird. Viele Patienten sterben jedoch auch bevor eine Rekonstruktion überhaupt stattfinden kann (Turkyilmaz et al. 2009).

2 Ziel der Arbeit

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie mit dem Ziel, die Erfahrungen am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf in der Entstehung und Behandlung von Anastomoseninsuffizienzen nach Ösophagektomie beim ösophagealen Karzinom zu analysieren. Es gibt in der Literatur bisher nur wenige Auswertungen der Behandlungsstrategien dieser Komplikation und diese haben nur geringe Fallzahlen. Somit liegt nur ein sehr begrenzter Grad an Evidenz für diese Behandlungskonzepte vor.

Zielsetzung der vorliegenden Studie ist unter anderem, mögliche Einflussfaktoren auf den postoperativen Verlauf und das Überleben der Patienten zu identifizieren, sowie Prädiktoren für die Entstehung einer Insuffizienz. Behandlungsstrategien in der Vergangenheit sollen untersucht und kritisch bewertet, sowie miteinander verglichen werden. Insbesondere sollen die konservative, die interventionelle und die operative Therapie verglichen werden, sowie die intrathorakale der kollaren Anastomoseninsuffizienz gegenübergestellt werden. Anhand der gewonnenen Daten sollen Empfehlungen für die Optimierung der Therapie abgeleitet werden. Zielsetzung ist es, in Zukunft das Behandlungsergebnis der betroffenen Patienten verbessern zu können.

3 Krankengut und Methodik

3.1 Erhebung des Krankengutes

In die Auswertung der vorliegenden retrospektiven Studie gingen alle Patienten ein, die von Mai 1992 bis Juli 2009 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf aufgrund von Ösophaguskarzinomen ösophagektomiert wurden. Zur Akquise der entsprechenden Patientennamen stand eine *Follow-up*-Datei zur Verfügung, darüber hinaus wurden diese mit Hilfe von ICD-10-Schlüsseln aus dem Patientenkollektiv des UKE gefiltert. So konnten für diesen Zeitraum insgesamt 528 ösophagektomierte Patienten ermittelt werden.

Die Patientenakten dieses Kollektivs wurden aus dem Zentralarchiv der Klinik angefordert und systematisch ausgewertet. Insbesondere wurden diejenigen Patienten aus den 528 gefiltert, welche nach Ösophagektomie eine Anastomoseninsuffizienz aufwiesen. Diejenigen Patienten, die andere chirurgische Komplikationen aufwiesen oder aufgrund von diesen verstarben, oder keine Anastomoseninsuffizienz entwickelten, wurden als Vergleichskollektiv in die Auswertung miteinbezogen.

3.2 Datenerhebung

Von den 528 ösophagektomierten Patienten wiesen insgesamt 131 eine Anastomoseninsuffizienz auf (Inzidenz 24,8%). Die Akten dieser Patienten wurden vertiefend ausgewertet. Es wurden relevante klinische Daten bezüglich der Behandlungsstrategie, der Morbidität und Mortalität der Patienten erhoben, insbesondere im Hinblick auf Art und Umfang des Komplikationsmanagements bei Anastomoseninsuffizienzen. Es wurde die Krankenhausliegedauer insgesamt, sowie die Liegedauer auf der Intensivstation und die Überlebensdauer der Patienten erfasst. Die zervikalen und intrathorakalen Anastomoseninsuffizienzen wurden separat analysiert.

Als Grundlage zur Erhebung der Tumorklassifikation diente die 6. Auflage der „TNM Klassifikation maligner Tumoren“ der UICC von 2002. Die TNM-Klassifikation wurde in den letzten Jahrzehnten ständig weiterentwickelt und ist

2010 bereits in der 7. Auflage erschienen. Diese kommt seit dem 01.01.2010 zur Anwendung und beinhaltet noch detailliertere Einteilungen von Tumorausdehnung, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung.

Da die von uns erhobenen Patientendaten jedoch sämtlich aus den Jahren vor 2010 stammen, wurden sie alle nach der 6. Auflage der TNM-Klassifikation angegeben, so dass auch nur diese in der vorliegenden Arbeit Verwendung findet. Der Vollständigkeit halber wurde jedoch auch die aktuellste Auflage der TNM-Klassifikation in den Abbildungen 2 und 3 in Kapitel 1.1.2 dargestellt.

Bei der Erhebung der Vorerkrankungen des Patientenkollektivs wurden in der Gruppe der kardiovaskulären Vorerkrankungen alle diejenigen Patienten zusammengefasst, welche unter arteriellem Hypertonus litten, anamnestisch eine koronare Herzkrankheit, beziehungsweise einen stattgehabten Myokardinfarkt aufzuweisen hatten, unter peripherer arterieller Verschlusskrankheit litten, bereits Stents oder Bypässe erhalten hatten, oder herzinsuffizient waren. In der Gruppe mit pulmonaler Vorbelastung wurden alle Patienten zusammengefasst, welche eine chronisch obstruktive Bronchitis, ein Lungenemphysem, sowie Asthma bronchiale oder andere Lungenerkrankungen hatten.

Der Beginn des Kostaufbaus wurde in dieser Studie definiert als der Tag, an welchem der Patient nach der Ösophagektomie erstmals oral breiige oder flüssige Kost (Joghurt, Suppe etc.) zu sich nahm.

Zur Beurteilung der Krankenhausliegedauer wurde die Zeit in Tagen von der Erstoperation (Ösophagektomie) bis zur Entlassung herangezogen. Es wurden nur die Patienten in die Berechnung der Krankenhausliegedauer miteinbezogen, welche den Krankenhausaufenthalt überlebten und lebend entlassen werden konnten. Die Patienten, welche bereits im Krankenhaus verstarben, wurden nicht miteinbezogen.

Die Angaben zur Intensivliegedauer umfassen alle Tage an denen die Patienten intensivmedizinisch überwacht werden mussten, die Tage, die sich durch eine Rückverlegung ergaben, miteingeschlossen.

Im Rahmen der Überlebensanalyse wurde das Langzeitüberleben, sowie die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit des Patientenkollektivs untersucht. In die Berechnungen wurden nur diejenigen Patienten mit einbezogen, welche lebend aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten. Die bereits im Krankenhaus

verstorbenen Patienten wurden für die onkologische Überlebensanalyse nicht berücksichtigt.

Unter dem Abschnitt Überlebensanalyse wurden nur ausgewählte Zusammenhänge bildlich dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven veranschaulichen den zeitlichen Zusammenhang zwischen dem kumulierten Überleben und der Überlebenszeit in Monaten. Alle nicht signifikanten Zusammenhänge wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet, diese finden jedoch im Kapitel Diskussion unter den entsprechenden Punkten noch einmal Erwähnung.

Informationen, welche nicht aus den Patientenakten, bzw. aus der schon bestehenden *Follow-up*-Datei gewonnen werden konnten, wurden durch eigene *Follow-up*-Recherche erhoben. So wurden zur Ermittlung der Sterbedaten der Patienten schriftliche Amtshilfeersuchen an die entsprechenden Einwohnermeldeämter des zuletzt angegebenen Wohnortes verschickt. Damit konnte eruiert werden, ob die jeweiligen Patienten bereits verstorben waren und falls ja, wann der genaue Sterbezeitpunkt war. Auch diejenigen Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben waren, konnten so ermittelt werden.

Die folgenden Daten wurden von allen Patienten so vollständig wie möglich erhoben:

1. Patientenbezogene Daten

- Geschlecht
- Alter, Geburtsdatum
- Operations-Datum
- Anastomoseninsuffizienz ja/nein
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes
- Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation und eventuelle Rückverlegung
- Zeitpunkt des Beginns des Kostaufbaus
- Neoadjuvante Therapie ja/nein

2. Chirurgische Therapie

- Anastomosentechnik (handgenäht oder Klammernahtgerät)
- Zervikale oder thorakale Anastomosenlage
- Operationstechnik und Operationszugang
- Art des Interponats zum Ösophagusersatz

3. Tumorklassifikation

- UICC-Stadieneinteilung
- TNM-Stadien
- Resektionsausmaß
- Malignitätsgrad
- Zelltyp des Tumors
- Lokalisation des Tumors

4. Anamnese, Diagnosen, Klinik

- Vorerkrankungen
- Risikofaktoren
- Zeitpunkt des Auftretens der Insuffizienz
- Lokalisation, Größe und Lage der Insuffizienz
- Nekrosen des Interponats
- Klinische Symptome der Insuffizienz
- Komorbiditäten
- Eventuelle Endoskopie-, Labor- und Röntgenbefunde
- Gastrographinbreischluck oder Methylenblauschluck ja/nein

5. Therapiemöglichkeiten

- Einbringen von zusätzlichen Drainagen
- Lokale Revision
- Spülung
- Intubation/Reintubation
- Tracheostomie
- Dialyse
- Interventionelle Therapie (Tubus, *Sponge*, Stent)
- Operative Therapie, Anzahl der Revisions-Operationen
- Art der Revisions-Operationen

6. Outcome

- Überlebensdauer
- Krankenhaussterblichkeit
- 30-Tage-Sterblichkeit

3.3 Datenauswertung/Statistik

Alle Daten wurden gesammelt und mit dem Statistikprogramm SPSS, Version 13.0, weiterverarbeitet. Mit diesem Programm wurden verschiedene Häufigkeiten und Zusammenhänge, sowie prozentuale Anteile am Gesamtkollektiv ermittelt, und Signifikanz-, sowie Überlebenszeitberechnungen durchgeführt. Die Signifikanzgrenze wurde bei allen Berechnungen auf $p=0,05$ festgelegt, ein ermittelter p-Wert kleiner oder gleich 0,05 wurde somit als statistisch signifikant gewertet. Zur Ermittlung von prozentualen Verteilungen und Häufigkeiten im Gesamtkollektiv, sowie im Kollektiv der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz wurden Kreuztabellen zur Berechnung verwendet.

Mit diesen ließen sich Zusammenhänge zwischen jeweils zwei der kategorialen Variablen der erhobenen Daten darstellen. Zudem ließ sich mit verschiedenen Varianten des Chi-Quadrat-Tests der Kreuztabelle die Signifikanz von Zusammenhängen zwischen zwei Variablen überprüfen. Zur Ermittlung signifikanter Einflussfaktoren auf verschiedene Verläufe wurden die uni- und die multivariate binär logistische Regressionsanalyse genutzt. Die binär logistische Regressionsanalyse diente dazu, Gruppenunterschiede zu erklären. Die abhängige Gruppen-Variable war in diesem Fall dichotom. Hierbei ging es darum, unabhängige Variablen zu identifizieren, die diverse Unterschiede im postoperativen Verlauf, wie zum Beispiel das Überleben des Krankenhausaufenthaltes gegenüber dem Versterben im Krankenhaus, produzieren können. Variablen, die sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse als statistisch signifikant identifiziert wurden, galten als unabhängiger Prädiktor für das Vorliegen eines bestimmten Gruppenunterschiedes. Die Kaplan-Meier-Methode, sowie die uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse, dienten der Überlebenszeitanalyse der Patienten aus dem untersuchten Kollektiv. Mit Hilfe der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier ließ sich die Wahrscheinlichkeit berechnen und in einer Kurve graphisch darstellen, einen bestimmten Zeitraum zu überleben. Mit Hilfe des *Log-Rank-Tests* konnten dann zusätzlich statistisch signifikante Unterschiede zwischen spezifischen Überlebensraten von unterschiedlichen Patientengruppen ermittelt werden. Die Cox-Regressionsanalyse erlaubte es, zu untersuchen, welche der erhobenen Variablen bzw. Einflussgrößen sich erheblich auf die Überlebenszeit der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz

auswirkten. Neben dem Geschlecht und dem Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt, wurden jeweils diejenigen Covariaten in die multivariate Analyse miteinbezogen, welche in der univariaten Analyse einen p-Wert kleiner oder gleich 0,05 aufwiesen. Wiesen diese auch in der multivariaten Analyse einen statistisch signifikanten p-Wert auf, so konnten sie als unabhängige Prädiktoren identifiziert werden.

4 Ergebnisse

4.1 Patientengut

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf konnten im Zeitraum von 04.05.1992 bis 14.07.2009 (17 Jahre und 2,5 Monate) insgesamt 528 Patienten, welche aufgrund eines Ösophaguskarzinoms ösophagektomiert wurden, ermittelt werden.

4.2 Charakterisierung der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz

Von den insgesamt 528 untersuchten ösophagektomierten Patienten konnten 131 mit einer Anastomoseninsuffizienz identifiziert werden (Inzidenz 24,8%).

4.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den 131 ermittelten Patienten, welche im postoperativen Verlauf eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten, waren 31 weiblich und 100 männlich.

Daraus ergab sich eine geschlechtliche Verteilung von 1: 3,2, womit der Anteil der betroffenen Männer mehr als dreimal so hoch war. Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Ösophagektomie betrug 62,2 Jahre. Im Mittel waren die Männer etwa 1,6 Jahre älter als die Frauen. Tabelle 3 zeigt die Altersverteilung in Differenzierung des Geschlechts. In Hinblick auf das untersuchte Gesamtkollektiv von 528 Patienten betrug die Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz bei den weiblichen Patienten 27,9% (n=111), bei den männlichen 24,0% (n=417).

Tabelle 3: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Insuffizienz

	Gesamt	Frauen	Männer	
Anzahl	131	31	100	
durchschnittliches Alter	62,2	61,0	62,6	Jahre
Jüngste/r	34	43	34	Jahre
Älteste/r	80	80	79	Jahre
Standardabweichung	9,1	8,7	9,2	

Der Tabelle 3 ist zu entnehmen, dass der jüngste Patient mit 34 Jahren aus der Gruppe der Männer stammt, der älteste Patient war mit 80 Jahren eine Frau. Ab-

Abbildung 7 zeigt die Verteilung der Patienten mit Insuffizienz entsprechend ihrer Lebensdekade. Es wurden beide Geschlechter zusammengefasst in absoluten Zahlen abgebildet. Die Mehrzahl der Erkrankungen trat, wie in der Abbildung gut zu erkennen, zwischen dem 5. und 6. Lebensjahrzehnt auf. Der Altersgipfel lag bei den 65 bis 69-jährigen Patientinnen und Patienten.

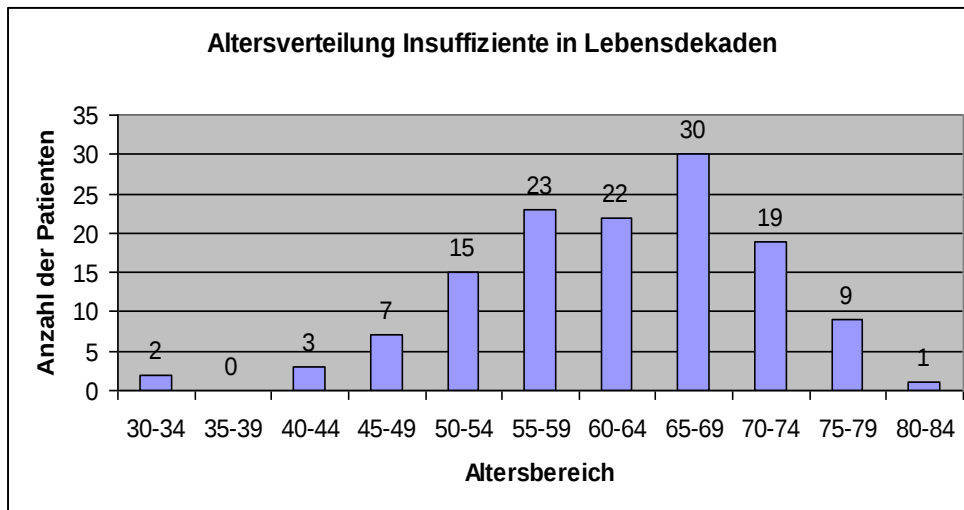


Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten mit Insuffizienz in Lebensdekaden

Betrachtet man die Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz im Hinblick auf das Gesamtkollektiv von 528 Patienten, so hatten von den Patienten unter 60 Jahren ($n=215$) 50 Patienten eine Insuffizienz (Inzidenz 23,3%). Von den über 60-Jährigen ($n=313$) hatten 81 eine Insuffizienz (Inzidenz 25,9%). Hier bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,493$).

4.2.2 Nebendiagnosen

Abbildung 8 veranschaulicht in absoluten Zahlen, welche Nebendiagnosen bei dem Patientenkollektiv mit Anastomoseninsuffizienz bereits zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bekannt waren. Der größte Teil der Patienten ($n=94$) war in der Vergangenheit bereits anderen chirurgischen Eingriffen unterzogen worden, wobei diese in Art und Größe stark variierten. Knapp zwei Drittel der Patienten ($n=80$) litten unter kardiovaskulären Vorerkrankungen. Circa ein Drittel aller Patienten ($n=47$) litt bereits bei Aufnahme unter pulmonalen Vorerkrankungen. Zusätzlich an Diabetes mellitus erkrankt waren 15 Patienten. Da diese Erkrankung als ätiologischer Faktor für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz

diskutiert wird, wurde diese Gruppe hier gesondert aufgeführt. 18 Patienten litten schon im Vorfeld unter einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD). Neben dem bei allen Patienten bestehenden Ösophaguskarzinom fanden sich bei 27 Patienten noch anderweitige Tumorleiden. Diese fanden sich entweder in der Vorgeschichte, oder bestanden aktuell zusätzlich zum Ösophaguskarzinom. Die Primärtumoren dieser anderen Tumorentitäten waren in den unterschiedlichsten Organsystemen lokalisiert, diese sollen hier nicht näher aufgeführt werden.

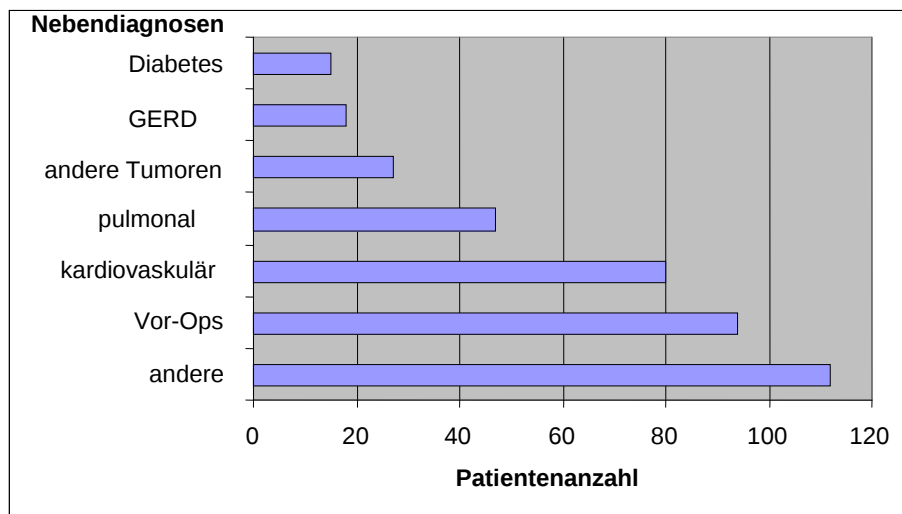


Abbildung 8: Nebendiagnosen der Patienten mit Insuffizienz

Tabelle 4 zeigt den Zusammenhang zwischen kardialen und pulmonalen Vorerkrankungen, sowie anderen Tumorleiden (zusätzlich zum Ösophaguskarzinom) und der Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz im Gesamtkollektiv von 528 Patienten. Wie der Tabelle zu entnehmen ist, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz und dem Vorbestehen von kardiovaskulären und pulmonalen Vorerkrankungen. Zwischen den anderen oben genannten Nebendiagnosen und der Inzidenz der Insuffizienz bestand kein signifikanter Zusammenhang. Ebenso gab es insgesamt keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Vorerkrankungen zwischen Patienten mit kollaren und thorakalen Anastomoseninsuffizienzen.

Tabelle 4: Inzidenz der Insuffizienz in Abhängigkeit von den Nebendiagnosen

Insuffizienz				
Variable	n (%)	ja	nein	p-Wert
Total	528 (100%)	131 (24,8%)	397 (75,2%)	
Kardiale Vorerkrankungen				< 0,001
nein	328 (62,1%)	48 (14,6%)	280 (85,4%)	
ja	131 (24,8%)	80 (61,1%)	51 (38,9%)	
andere Tumoren				0,135
nein	429 (81,3%)	97 (22,6%)	332 (77,4%)	
ja	90 (17,1%)	27 (30%)	63 (80%)	
Pulmonale Vorerkrankungen				0,015
nein	366 (69,3%)	76 (20,8%)	290 (79,2%)	
ja	153 (29,0%)	47 (30,7%)	106 (69,3%)	

4.2.3 Nikotinabusus

Von den 131 Patienten mit Anastomoseninsuffizienz ließ sich bei 56,5% (n=74), anamnestisch ein regelmäßiger Nikotinabusus nachweisen. Nichtraucher waren 36,6% (n=48). Bei insgesamt 9 Patienten (6,9%) konnte in den vorhandenen Unterlagen kein Hinweis auf eine Zugehörigkeit zu einer der beiden Gruppen gefunden werden.

4.2.4 Alkoholabusus

Regelmäßiger Alkoholkonsum ließ sich bei nahezu einem Drittel der Patienten mit Insuffizienz nachweisen (33,6%, n=44). Bei 79 Patienten (60,3%) zeigte sich in der Anamnese kein Alkoholmissbrauch. Die Patienten in dieser Gruppe tranken entweder gar keinen Alkohol oder nur gelegentlich in Maßen. Bei 8 Patienten (6,1%) konnte aufgrund der Aktenlage keine Zuordnung zu einer der beiden Gruppen getroffen werden.

4.2.5 Neoadjuvante Therapie

Angaben über eine eventuell vor der Operation durchgeführte Radiochemotherapie konnten für 113 Patienten (86,3%) aus dem Kollektiv mit Anastomoseninsuffizienz ermittelt werden. Zwei dieser Patienten (1,8%) waren neoadjuvant behandelt worden. Alle anderen Patienten (n=111, 98,2%) hatten weder eine Chemotherapie, noch eine Bestrahlung vor der Operation erhalten. In der Gruppe ohne neoadjuvante Therapie trat die kollare Anastomoseninsuffizienz signifikant am häufigsten auf (86,0%, $p=0,016$). Insgesamt 31 Patienten aus dem Gesamtkollektiv hatten eine neoadjuvante Therapie erhalten, davon entwickelten zwei eine Insuffizienz (Inzidenz 6,5%). Bei 476 Patienten des Gesamtkollektivs wurde keine neoadjuvante Therapie durchgeführt, davon hatten 111 eine Anastomoseninsuffizienz (Inzidenz 23,3%). Somit lag die Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz in der Gruppe ohne neoadjuvante Therapie signifikant höher ($p=0,009$).

4.2.6 Zelltyp des Tumors

Der vorherrschende Zelltyp bei den Ösophaguskarzinomen in dem untersuchten Kollektiv mit Anastomoseninsuffizienz war das Plattenepithelkarzinom. Bei über der Hälfte der Patienten (53,4%, $n=70$) ließ sich dieses histologisch nachweisen. Darauf folgte als zweithäufigste Entität das Adenokarzinom in 58 Fällen (44,3%). In drei Fällen (2,3%) konnte keine Zuordnung zu einer dieser beiden Entitäten getroffen werden. Abbildung 9 stellt die Verteilung der Zelltypen noch einmal graphisch dar.

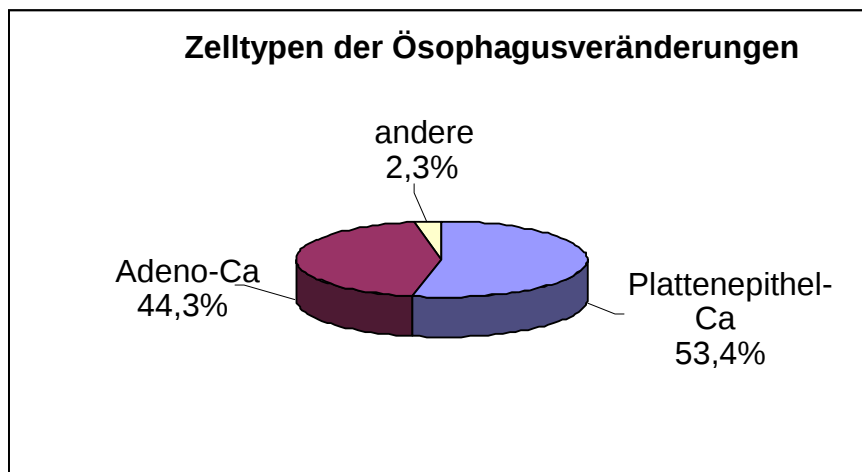


Abbildung 9: Zelltypen der Ösophaguskarzinome

Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der oben genannten Tumorentitäten zwischen den Patienten mit kollaren und thorakalen Insuffizienzen. Darüber hinaus zeigte sich auch kein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Anastomoseninsuffizienz in Abhängigkeit vom Zelltyp des Tumors ($p=0,662$). Unter allen Patienten mit Plattenepithelkarzinom aus dem Gesamtkollektiv ($n=264$) lag die Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz bei 26,5%, bei den Patienten mit Adenokarzinom ($n=248$) bei 23,8%. Somit bestand zwischen der Tumorentität und der Inzidenz der Insuffizienz kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p= 0,478$).

4.2.7 Lokalisation des Tumors

Bei der Lokalisation des Tumors wurden die Patienten nach Zelltyp des Tumors (Plattenepithel- oder Adenokarzinom) in jeweils vier verschiedene Gruppen eingeteilt. Es wurde die Lage des Tumors im oberen, mittleren und unteren Drittel des Ösophagus, sowie am gastroösophagealen Übergang unterschieden. Von den 70 histologisch nachgewiesenen Plattenepithelkarzinomen lagen 15 im oberen Drittel des Ösophagus, 15 im mittleren Drittel des Ösophagus und 40 im unteren Drittel des Ösophagus. Keines war am ösophagogastralen Übergang lokalisiert. Die prozentuale Verteilung veranschaulicht Abbildung 10.

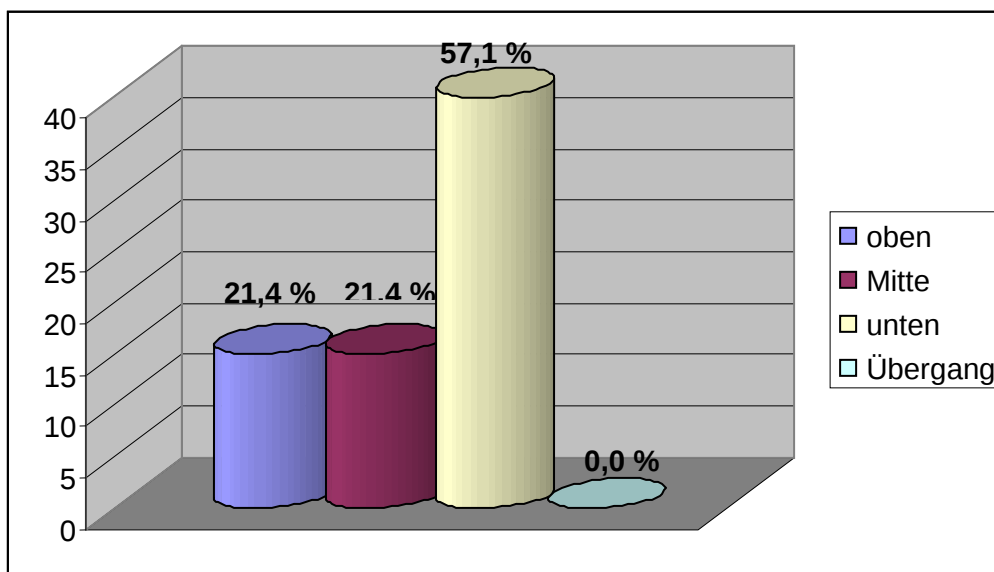


Abbildung 10: Lokalisation der Plattenepithelkarzinome

Von den 58 Adenokarzinomen war eines im oberen Drittel des Ösophagus zu finden, keines im mittleren Drittel, 30 im unteren Drittel und 27 am ösophagogastralen Übergang. Die prozentuale Verteilung zeigt Abbildung 11.

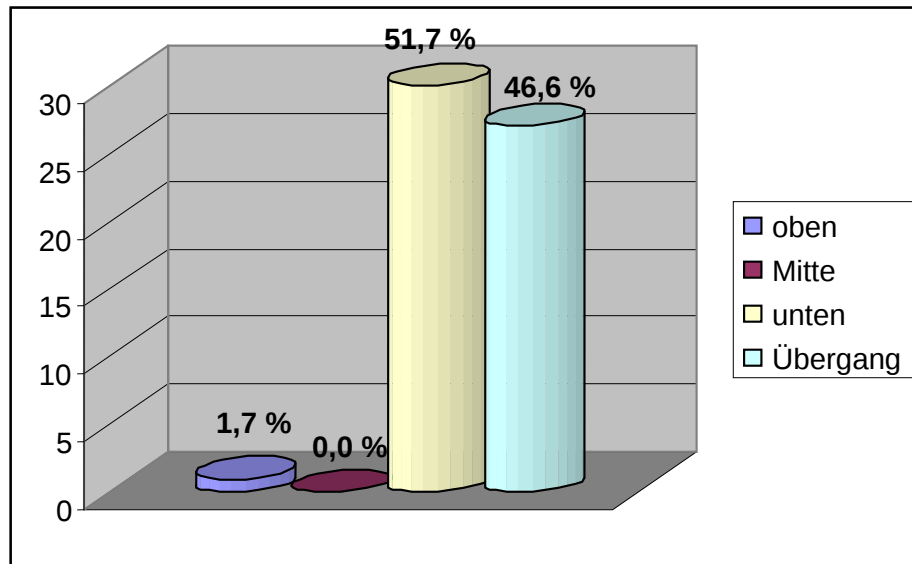


Abbildung 11: Lokalisation der Adenokarzinome

Diese Lageverteilung der beiden Tumorentitäten war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die ermittelten Lokalisationen der beiden Tumorentitäten unterschieden sich nicht signifikant in den Patientengruppen mit kollarer und thorakaler Insuffizienz.

Im Gesamtkollektiv waren 45 von den Tumoren im oberen Drittel des Ösophagus lokalisiert, hier betrug die Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz 35,6%. Im mittleren Drittel waren 44 Tumore lokalisiert, deren Inzidenz lag bei 34,1%. Bei 275 Patienten waren die Tumoren im unteren Drittel des Ösophagus lokalisiert, davon entwickelten 25,8% eine Anastomoseninsuffizienz. Von 126 Patienten mit einem Tumor am gastroösophagealen Übergang entwickelten 22,2% eine Insuffizienz. Somit war die Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz bei Tumoren im oberen Drittel des Ösophagus am häufigsten, jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,218$).

4.2.8 Stadieneinteilung des Tumors

Für alle 131 Patienten mit Anastomoseninsuffizienz wurde, soweit es die Aktenlage zuließ, die postoperative TNM-Klassifikation, sowie das sich daraus

ergebende UICC-Stadium des jeweiligen Ösophagustumors ermittelt. Darüber hinaus wurde auch der Differenzierungsgrad G erhoben, sowie die R-Klassifikation für den Tumorstatus nach der operativen Behandlung. Hinsichtlich des T-Stadiums für die Tumordinfiltrationstiefe (genaue Einteilung siehe Kap. 1.1.3, Abb.2) ergab sich aus den Ergebnissen der histopathologischen Untersuchungen, die nachfolgend in Tabelle 5 dargestellte Verteilung.

Tabelle 5: pT-Stadien der Ösophagustumore

pT-Stadium	n = 131 (100%)
p T1	35 (26,7%)
pT2	31 (23,7%)
pT3	61 (46,6%)
pT4	3 (2,3%)
unbekannt	1 (0,8%)

Wie sich der Tabelle entnehmen lässt, waren nahezu die Hälfte der Ösophaguskarzinome (46,6%) aus dem Patientenkollektiv mit Anastomoseninsuffizienz dem T-Stadium 3 zuzuordnen. In einem Fall (0,8%) konnte mangels histopathologischer Dokumentation keine Zuordnung des Karzinoms zu einem T-Stadium erfolgen. Für das N-Stadium, welches den Lymphknotenstatus beschreibt (für genaue Erläuterung siehe auch hier Kap. 1.1.3, Abb.2), ergaben sich aus den histopathologischen Befunden die in Tabelle 6 gezeigten Zahlen.

Tabelle 6: pN-Stadien der Ösophagustumore

pN-Stadium	n = 131 (100%)
pN0	53 (40,5%)
pN1	76 (58,0%)
unbekannt	2 (1,5%)

In mehr als der Hälfte der Fälle (58,0%) wurde für die Ösophaguskarzinome das Stadium N1 aus den Akten ermittelt. In zwei Fällen (1,5%) konnte der Lymphknotenstatus aufgrund unzureichender Aktenlage retrospektiv nicht erhoben werden. Bezüglich des M-Stadiums, welches eine eventuelle Fernmetastasierung

beschreibt (siehe Kap 1.1.3, Abb.2), konnte die in Tabelle 7 veranschaulichte Verteilung ermittelt werden.

Tabelle 7: pM-Stadien der Ösophagustumore

pM-Stadium	n = 131 (100%)
pM0	90 (68,7%)
pM1	22 (16,8%)
unbekannt	19 (14,5%)

Im überwiegenden Teil (68,7%) konnte für die Ösophaguskarzinome das Stadium M0 ermittelt werden. Bei 19 der Patienten (14,5%) konnte in den vorhandenen Unterlagen kein Hinweis auf das jeweilige M-Stadium gefunden werden. Aus der TNM-Klassifikation ergab sich desweiteren eine Verteilung des Patientenkollektivs auf die UICC-Stadien für Ösophaguskarzinome (siehe Kap 1.1.3, Abb.3), die im Folgenden in Tabelle 8 zu sehen ist.

Tabelle 8: UICC-Stadien der Ösophagustumore

UICC-Stadien	n = 131 (100%)
I	27 (20,6%)
IIa	23 (17,6%)
IIb	22 (16,8%)
III	35 (26,7%)
IVa	15 (11,5%)
IVb	7 (5,3%)
unbekannt	2 (1,5%)

Passend zu den Ergebnissen aus Tabelle 7 bezüglich des M-Stadiums ist der größte Teil der Fälle auf diejenigen UICC-Stadien (I-III) verteilt, in denen von einem M-Stadium von 0 ausgegangen wird. Die UICC-Stadien IVa und IVb sind seltener vertreten (IVa=11,5%, IVb=5,3%). In zwei Fällen (1,5%) konnte aufgrund der Aktenlage keine Zuordnung des Ösophaguskarzinoms zu einem UICC-

Stadium erfolgen. Das UICC-Stadium 0 wurde in Tabelle 8 nicht berücksichtigt, da es sich in keinem der vorliegenden Fälle um ein nichtinvasives Karzinom handelte. Tabelle 9 zeigt nachfolgend die Zuordnung der Ösophaguskarzinome aus dem Patientenkollektiv zu den unterschiedlichen Differenzierungs- bzw. Malignitätsgraden.

Tabelle 9: Grading der Ösophagustumore

Grading	n = 131 (100%)
G1 (gut differenziert)	4 (3,1%)
G2 (mässig differenziert)	73 (55,7%)
G3 (schlecht differenziert)	50 (38,2%)
unbekannt	4 (3,1%)

Mehr als die Hälfte der Karzinome (55,7%) konnten, wie aus der Tabelle zu entnehmen ist, dem G-Stadium 2 zugeordnet werden. In 38,2% der Fälle waren die Karzinome schlecht differenziert. In 4 Fällen (3,1%) konnte das Karzinom als gut differenziert eingestuft werden. In ebenso vielen Fällen (3,1%) konnte der Malignitätsgrad nicht ermittelt werden. Abschließend wurde in Tabelle 10 der Tumorstatus nach erfolgter Behandlung zusammengefasst.

Tabelle 10: Resektionsausmaß der Ösophagustumore

Resektionsausmaß	N = 131 (100%)
R0 (kein Residualtumor)	100 (76,3%)
R1 (mikroskopisch nachweisbarer Residualtumor)	23 (17,6%)
R2 (makroskopisch sichtbarer Residualtumor)	4 (3,1%)
unbekannt	4 (3,1%)

Wie die Tabelle zeigt, konnte bei drei Viertel aller Patienten (76,3%) eine R0-Resektion erreicht werden. Bei weniger als einem Drittel aller Patienten (17,6%) wurde der Tumor R1 reseziert. Bei 4 der Patienten (3,1%) hatte eine R2-Resektion stattgefunden. Bei ebenso vielen Patienten (n=4, 3,1%) konnte das Resektionsausmaß aus der Aktenlage nicht eruiert werden. Insgesamt gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lokalisation der Insuffizienz in Abhängigkeit von den oben angeführten Tumorstadien. Ebenso gab es keinen

signifikanten Zusammenhang zwischen der Inzidenz der Insuffizienz und den oben angeführten Tumorstadien.

4.2.9 Lokalisation der Anastomose

Im Rahmen der bei allen 131 Patienten durchgeführten Ösophagektomien wurde nach Entfernung des Ösophagus die Kontinuität durch Anlage unterschiedlich lokalisierter Anastomosen wiederhergestellt. Beim überwiegenden Teil der Operationen (n=99, 75,6%) wurde eine kollare Anastomose gebildet. Bei den übrigen Eingriffen erfolgte die Anlage einer intrathorakalen Anastomose (n=32, 24,4%). Von den 528 Patienten des Gesamtkollektivs hatten 312 eine kollare Anastomose, davon hatten 31,7% eine Anastomoseninsuffizienz. 146 Patienten hatten eine intrathorakale Anastomose, davon entwickelten 21,9% eine Anastomoseninsuffizienz. Die Inzidenz der Insuffizienz war somit bei den Patienten mit einer kollaren Anastomose signifikant höher (Signifikanz $p=0,017$).

4.2.10 Operationszugang und Resektionsausmaß

Für die Ösophagektomien wurden unterschiedliche Operationstechniken gewählt. Die Patienten wurden retrospektiv nach der Art des jeweils verwendeten Operationszugangs in drei Gruppen eingeteilt. Zu nennen sind hier der thorakoabdominelle, der transhiatale, sowie der minimalinvasive Zugangsweg. 60 Patienten (45,8%) wurden unter Eröffnung beider großer Körperhöhlen thorakoabdominell operiert. Hierunter wurden alle Patienten zusammengefasst, welche im Sinne einer *Ivor-Lewis*- oder *McKeown*-Ösophagektomie operiert wurden, da bei beiden Eingriffen sowohl thorakale als auch abdominelle Inzisionen kombiniert werden.

Im Sinne eines transhiatalen Verfahrens, also ohne eine Eröffnung der Thoraxhöhle wurden 66 Patienten (50,4%) operiert. In 2 Fällen (1,5%) wurde der Eingriff minimalinvasiv, also als laparoskopisch-assistierte *Ivor-Lewis*-Ösophagektomie, durchgeführt. In drei Fällen (2,3%) konnte der Operationszugang aufgrund der Aktenlage nicht ermittelt werden.

Die transhiatal operierten Patienten entwickelten signifikant häufiger ($p= 0,001$) eine kollare Insuffizienz (89,5%), als die thorakoabdominell operierten (65,5%). Es wurde in allen Fällen eine Ösophagektomie durchgeführt, jedoch nur bei ca. einem

Viertel der Patienten (n=28 Patienten, 21,4%) eine reine Entfernung des Ösophagus. Beim überwiegenden Anteil der Eingriffe (n=61, 46,6%) wurden gleichzeitig noch andere Organe mitreseziert. Es wurden entweder noch tumorinfiltrierte Teile des Magens oder der gesamte Magen mitentfernt, oder andere Organe wie z.B. Lunge oder Leber aufgrund von Metastasen teilreseziert. Darüber hinaus wurde auch regelhaft die Gallenblase mitentfernt. Bei 42 Patienten (32,1%) konnten keine genauen Informationen zum Resektionsausmaß erhoben werden.

Es ließen sich bei den von uns untersuchten Patienten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Langzeitüberlebens und der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den verschiedenen Operationszugängen ermitteln ($p=0,661$). Im Gesamtkollektiv konnte eine Inzidenz der Anastomosensuffizienz von 23,7% in der Gruppe der thorakoabdominell und minimalinvasiv operierten Patienten (n=262), und eine Inzidenz von 26,2% in der Gruppe der transhiatal operierten Patienten (n=252) errechnet werden. Somit bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Inzidenz der Insuffizienz und der Art des Operationszuganges ($p=0,508$).

4.2.11 Anastomosentechnik

Zur Anlage der jeweiligen Anastomose wurden ebenfalls unterschiedliche Techniken verwandt. Das Klammernahtgerät wurde bei 19 Eingriffen (14,5%) verwendet. Die Mehrheit der Anastomosensuffizienzen wurde bei 86 Eingriffen (65,7%) von Hand genäht. Bei 26 Eingriffen (19,9%) fand sich in den jeweiligen Operationsberichten kein Hinweis auf die Technik der Anastomosenanlage. 96,7% der kollaren Anastomosensuffizienzen wurden von Hand genäht, 80,7% der thorakalen Anastomosensuffizienzen wurden mit dem Klammernahtgerät angelegt ($p<0,001$). Die Patienten mit handgenähter Anastomose entwickelten signifikant häufiger eine kollare Insuffizienz ($p<0,001$). In unserem Kollektiv zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Langzeitüberlebens und der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patienten mit geklammerten und handgenähten Anastomosensuffizienzen ($p=0,796$).

4.2.12 Interponat

Zur Wiederherstellung der Kontinuität nach Entfernung des Ösophagus wurden verschiedene Interponate genutzt. Bei 106 Patienten (80,9%) wurde der Magen als Interponat verwendet. Bei 14 Patienten (10,7%) kam ein Coloninterponat zum Einsatz, bei 9 (6,9%) ein Jejunuminterponat. In zwei Fällen (1,5%) konnte die Art des Interponats aufgrund fehlender Operationsberichte nicht ermittelt werden. Die kollare Anastomoseninsuffizienz trat signifikant am häufigsten bei den Patienten mit Mageninterponat auf ($p < 0,001$).

Im Gesamtkollektiv entwickelten 28,3% der Patienten mit einem Mageninterponat ($n=375$) eine Anastomoseninsuffizienz. Von den Patienten mit Coloninterponat ($n=42$) entwickelten 33,3% eine Insuffizienz. Von den Patienten, die ein Jejunuminterponat erhalten hatten ($n=57$), konnte bei 15,8% ebenfalls eine Insuffizienz nachgewiesen werden. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art des Interponats und der Inzidenz der Insuffizienz ($p = 0,093$).

4.2.13 Postoperativer Kostaufbau

Im postoperativen Verlauf wurde nach einer medianen Zeit von 26 Tagen mit dem oralen Kostaufbau begonnen. Der früheste dokumentierte Zeitpunkt des Kostaufbaus lag bei 6 Tagen, der späteste Zeitpunkt bei 93 Tagen. 54 Patienten (41,2%) konnten nach einem Zeitraum von 3 Wochen erste orale Kost zu sich nehmen. 18 Patienten (13,7%) wurden innerhalb der ersten 3 Wochen kostaufgebaut. Für den größten Teil der Patienten ($n=59$, 45,0%) konnten keine Angaben zum genauen Zeitpunkt des Kostaufbaus ermittelt werden.

4.3 Charakterisierung der Insuffizienz

4.3.1 Zeitpunkt des Auftretens

Bei insgesamt 94 Patienten (71,8%) aus dem untersuchten Kollektiv mit Anastomoseninsuffizienz ($n=131$) konnte der genaue Zeitpunkt ermittelt werden, wann die Insuffizienz zum ersten Mal klinisch in Erscheinung trat, beziehungsweise diagnostiziert wurde.

Die Anastomoseninsuffizienz wurde nach einer medianen Zeit von 8,5 Tagen nach der Operation diagnostiziert. Die früheste Diagnose wurde einen Tag nach dem Eingriff gestellt. Der späteste Zeitpunkt des Auftretens einer Insuffizienz wurde 315 Tage nach dem Eingriff dokumentiert. Bei 40 der 94 Patienten (42,6%) wurde die Diagnose innerhalb der ersten 8 Tage nach der Operation gestellt. Bei mehr als der Hälfte der 94 Patienten (n=54, 57,5%) wurde die Insuffizienz erst später entdeckt.

Es ließ sich bei unseren Patienten ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Diagnosezeitpunkt der Insuffizienz und der 30-Tage-Mortalität nachweisen. Von den Patienten bei denen innerhalb der ersten 8 Tage die Insuffizienz diagnostiziert werden konnte, überlebten 76,9% länger als 30 Tage. In 23,1% der früh diagnostizierten Fälle verstarben die Patienten innerhalb der ersten 30 Tage ($p=0,032$).

4.3.2 Lokalisation der Insuffizienz

In 123 Fällen (93,9%) war die Lokalisation der Insuffizienz dokumentiert worden. Bei mehr als drei Viertel der Patienten (n=97, 78,7%) lag die insuffiziente Stelle auf kollarer Höhe. Bei knapp einem Viertel der Patienten (n=26, 21,1%) wurde eine intrathorakal gelegene Insuffizienz diagnostiziert. Bei einigen Patienten (n=60, 45,8%) konnte bei der endoskopischen Untersuchung auch die genaue Lokalisation der Leckage beschrieben werden.

Am häufigsten (n=39, 65,0%) war die insuffiziente Stelle genau in der Anastomosenregion zu finden. Bei 20 Patienten (33,3%) fand sich die Leckage im interponierten Magenschlauch. Bei einem Patienten (1,7%) wurde eine Insuffizienz des Koloninterponates dokumentiert.

4.3.3 Größe

Bei insgesamt 27 Patienten (20,6%) wurde im Rahmen einer endoskopischen Untersuchung auch die Größe der Leckage dokumentiert. Die mittlere Größe der Insuffizienz lag bei 1,6 cm. Die kleinste insuffiziente Stelle wurde im Endoskopiebericht mit 0,2 cm beschrieben, die größte lag bei 8 cm. Die Mehrheit der Leckagen (n=16, 59,3%) war kleiner als 1,6 cm. In 11 Fällen (40,7%) war die Insuffizienz größer als 1,6 cm. Die Größe der Insuffizienz stand weder in einem

statistisch signifikanten Zusammenhang zur Wahl des Therapieverfahrens ($p=0,863$), noch zur Krankenhaussterblichkeit ($p=0,658$).

4.3.4 Lage in cm ab ore

Darüber hinaus wurde bei der endoskopischen Untersuchung auch in 21 Fällen (16,0%) der Abstand der undichten Stelle zur Zahnreihe gemessen. Diese lag im Mittel 24,5 cm ab ore. Der geringste Abstand zur Zahnreihe betrug 15 cm, der größte 39 cm. Bei den meisten Patienten ($n=16$, 76,2%) lag die Anastomoseninsuffizienz tiefer als 20 cm ab ore. Bei 5 Patienten (23,8%) lag sie weniger als 20 cm von der Zahnreihe entfernt.

4.3.5 Nekrotische Anteile

In der Mehrheit der Fälle ($n=85$, 64,9%) konnten keine nekrotischen Anteile im Bereich der Anastomose oder des Interponats festgestellt werden. Bei 36 Patienten (27,5%) waren minderdurchblutete Anteile oder Nekrosen in der Anastomosenregion oder am Interponat dokumentiert worden. Diese nekrotischen Anteile waren entweder im Rahmen einer endoskopischen Diagnostik oder bei einem Revisionseingriff entdeckt worden. Bei 10 Patienten (7,6%) konnten in den Akten keine Angaben zur Vitalität der Anastomosenregion gefunden werden.

Nekrotische Anteile wurden signifikant am häufigsten bei den kollaren Anastomoseninsuffizienzen dokumentiert (94,4%, $p=0,001$). In unserem Kollektiv bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein nekrotischer Anteile und der Krankenhaussterblichkeit ($p=0,052$).

4.3.6 Faktoren mit Einfluss auf die Entstehung einer Insuffizienz

Tabelle 11 veranschaulicht basierend auf den Ergebnissen einer binär logistischen Regressionsanalyse, welche der erhobenen Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die generelle Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz im postoperativen Verlauf hatten. Als unabhängige Prädiktoren für die Entstehung einer Insuffizienz konnten die Lokalisation der Anastomose, sowie das Vorliegen von kardiovaskulären oder pulmonalen Vorerkrankungen identifiziert werden.

Tabelle 11: Einflussfaktoren auf die Entstehung einer Insuffizienz

Variable	Univariat			Multivariat		
	Odds Ratio	CI	Sig	Odds Ratio	CI	Sig
Alter	1,013	0,992/1,035	0,235	0,977	0,947/1,009	0,166
Geschlecht männlich/weiblich	1,228	0,766/1,969	0,393	1,926	0,998/3,717	0,051
Anastomose kollar/thorakal	0,576	0,364/0,910	0,018	0,286	0,138/0,594	0,001
Lokalisation des Tumors	0,787	0,624/0,991	0,042	0,948	0,674/1,333	0,757
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen ja/nein	9,15	5,742/14,581	0,000	8,491	4,545/15,863	<0,001
Pulmonale Vorerkrankungen ja/nein	1,692	1,105/2,591	0,016	6,317	3,135/12,728	<0,001
Neoadjuvante Therapie ja/nein	0,219	0,052/0,932	0,04	0,274	0,058/1,298	0,103

4.4 Klinik der Anastomoseninsuffizienz

Zu den Symptomen der Anastomoseninsuffizienz zählten in unserem Kollektiv septische Temperaturen, Herzrhythmusstörungen, pathologische Sekretion aus Drainagen, Wunddehiszenz, Erhöhung von Entzündungsparametern im Labor, Pleuraergüsse, Pneumothoraces, Atelektasen, sowie Erbrechen. Die nachfolgende Abbildung 12 zeigt die Häufigkeit, mit der die verschiedenen Symptome im vorliegenden Kollektiv in Erscheinung traten.

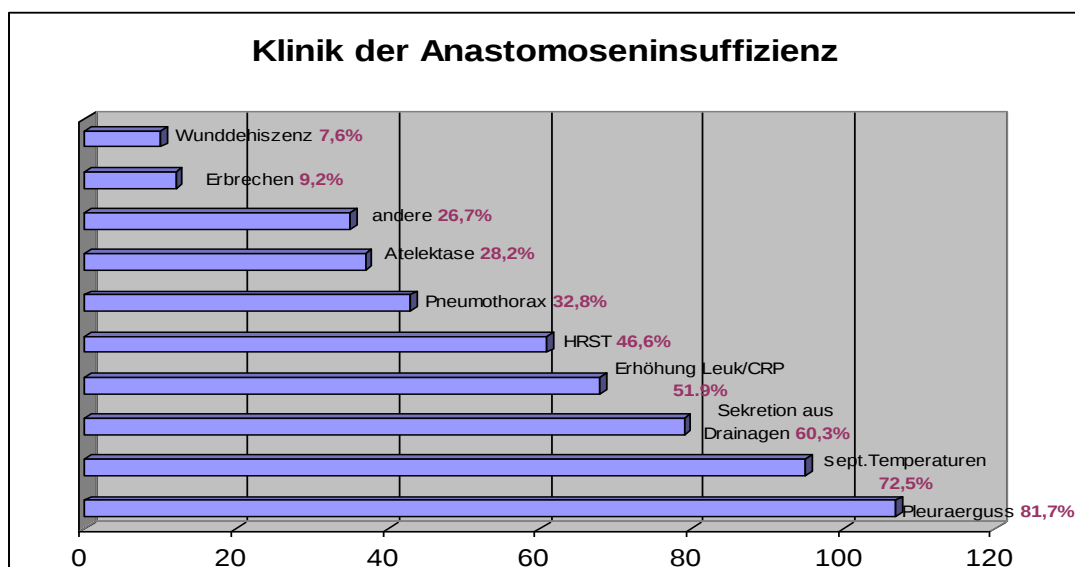


Abbildung 12: Klinik der Anastomoseninsuffizienz

Am häufigsten traten Pleuraergüsse auf. Diese ließen sich röntgenologisch bei 107 Patienten (81,7%) im postoperativen Verlauf nachweisen. Das zweithäufigste Symptom war bei 95 Patienten (72,5%) das Auftreten von septischen Temperaturen, gefolgt von auffälligen Veränderungen des Drainagensekrets, im Sinne von eitrigem, biliösem, oder blutigem Sekret, oder einfach vermehrter Sekretion bei 79 Patienten (60,3%). Bei der Hälfte der Patienten (n=68, 51,9%) konnte im Labor eine deutliche Erhöhung der Entzündungsparameter (Leukozyten, C-reaktives Protein) festgestellt werden. Ebenso waren bei fast der Hälfte aller Patienten (n=61, 46,6%) im Verlauf Herzrhythmusstörungen (HRST) dokumentiert worden. Bei 43 Patienten (32,8%) konnte röntgenologisch ein Pneumothorax nachgewiesen werden, in 37 Fällen (28,2%) wurde radiologisch das Vorliegen von Atelektasen bestätigt. 12 Patienten (9,2%) litten unter rezidivierendem Erbrechen, in 10 Fällen (7,6%) trat eine sichtbare Wunddehiszenz auf. Weitere, unspezifischere Symptome wurden unter der Gruppe „andere Symptome“ zusammengefasst. Dazu konnten 35 Patienten (26,7%) gezählt werden.

Ein weiteres, im untersuchten Kollektiv nicht eben selten vertretenes Merkmal einer Anastomosenundichtigkeit war die Fistelbildung. Diese trat in unterschiedlichen Ausprägungen auf. Am häufigsten konnte eine zervikale Fistelbildung beobachtet werden, also eine Sekretion aus der undichten Anastomose durch die Halswunde an die Körperoberfläche. Dies wurde bei 60 Patienten (45,0%) dokumentiert. Desweiteren wurden in der klinischen Dokumentation seltener auch Fistelungen zur Pleura, ins Mediastinum, zur Trachea, wie auch ins Bronchialsystem beschrieben. Deren prozentuale Verteilung wird nachfolgend in Tabelle 12 veranschaulicht.

Tabelle 12: Verteilung der Fistelbildung insgesamt

Fistelbildung gesamt	n=131
zervikal	60 (45,0%)
zur Pleura	7 (3,8%)
mediastinal	5 (3,8%)
tracheal	3 (1,5%)
bronchial	1 (0,8%)
keine	48 (35,1%)
unbekannt	7 (9,9%)

Zwischen den kollaren und den intrathorakalen Insuffizienzen gab es statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Fistelbildung.

Tabelle 13: Verteilung der Fistelbildung in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz

	kollar	thorakal	gesamt
keine	29	19	48
zervikal	60	0	60
zur Pleura	0	7	7
mediastinal	3	2	5
tracheal	2	1	3
bronchial	0	1	1
gesamt	94	30	124
Signifikanz	P< 0,001		

Tabelle 13 zeigt die prozentuale Verteilung der Fistelbildung in Abhängigkeit von der Lokalisation der Anastomoseninsuffizienz. Wie sich der Tabelle entnehmen lässt, ergaben sich hier bei insgesamt 94 kollaren Insuffizienzen für die Informationen bezüglich der Fistelung ermittelt werden konnten, 60 (63,8%) zervikale Fistelbildungen, sowie zusätzlich 3 (3,2%) mediastinale und 2 (2,2%) tracheale Fistelungen. Der Anteil der Fistelbildungen war somit bei den kollaren Insuffizienzen insgesamt höher als bei den intrathorakalen. Es bildeten sich zwar bei intrathorakal gelegenen Anastomosen keine zervikalen Fistelungen aus, jedoch fistelten die thorakalen Insuffizienzen im Unterschied zu den kollaren auch zur Pleura und ins Bronchialsystem.

4.5 Komorbiditäten

Ausgehend von der Anastomoseninsuffizienz mit ihrer oben beschriebenen Symptomatik entwickelten sich häufig eine Reihe von Komorbiditäten. Auch für diese gab es, genau wie bei der klinischen Symptomatik, keine signifikanten Unterschiede zwischen den kollar und intrathorakal gelegenen Anastomosen. Abbildung 13 zeigt die prozentuale Verteilung der Komorbiditäten.

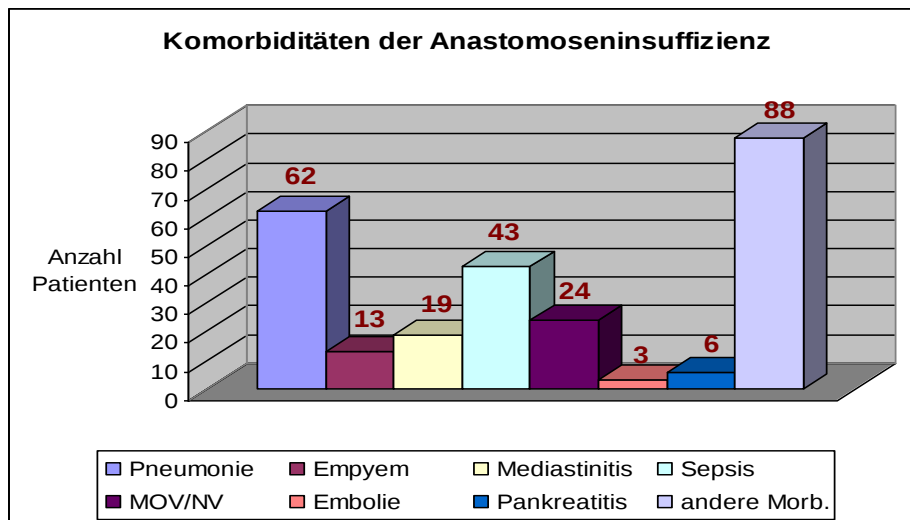


Abbildung 13: Komorbiditäten der Anastomoseninsuffizienz

Wie sich der Abbildung entnehmen lässt, war die häufigste Co-Morbidität der Anastomoseninsuffizienz im untersuchten Kollektiv die Pneumonie. In 62 Fällen (47,3%), also bei knapp der Hälfte aller Patienten entstand eine Lungenentzündung. Bei jedem dritten Patient (n=43, 32,8%) war ein septischer Verlauf dokumentiert, 24 Patienten (18,3%) entwickelten ein multiples Organversagen (MOV) und/oder Nierenversagen (NV), bei 19 Patienten (14,5%) wurde eine Mediastinitis diagnostiziert. Für 13 Fälle (9,9%) wurde ein Empyem dokumentiert. Sechs Patienten (4,6%) litten unter einer akuten Pankreatitis, 3 (2,3%) entwickelten eine Lungenembolie. Insgesamt 88 Patienten (67,2%), litten zusätzlich noch unter anderen Komorbiditäten.

4.6 Diagnostik

Zum apparativen Nachweis der Insuffizienzen wurden sowohl endoskopische Untersuchungen (Ösophagogastroduodenoskopie/ÖGD) durchgeführt, wie auch Methylenblauschluck, Kontrastösophagogramm mit Breischluck und thorakale Computertomographie mit Kontrastmittel. In welcher Häufigkeit die verschiedenen Verfahren zur Anwendung kamen, zeigt Tabelle 14.

Tabelle 14: Verfahren zur Diagnose der Insuffizienz

Diagnostik der Anastomoseninsuffizienz		
Verfahren	Häufigkeit	in %
Endoskopie/ÖGD	n=95	72,5%
Thorakales Kontrast-CT	n=75	57,3%
Breischluck	n=75	57,3%
Methylenblauschluck	n=7	5,3%

Es ergaben sich bezüglich der Diagnoseverfahren in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz statistisch signifikante Unterschiede für die endoskopische Diagnostik und den Methylenblauschluck. Tabelle 15 zeigt, dass die Endoskopie deutlich häufiger zur Diagnose der thorakalen Anastomoseninsuffizienz zum Einsatz kam. Bei der kollar lokalisierten Insuffizienz wurde in 69,8% der Fälle endoskopiert, bei der thorakal lokalisierten in 90,3% der Fälle.

Tabelle 15: Endoskopie in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz

	Keine ÖGD	ÖGD	gesamt
kollar	29 (30,2%)	67 (69,8%)	96
thorakal	3 (9,7%)	28 (90,3%)	31
gesamt	32	95	127
Signifikanz	p = 0,022		

Tabelle 16 verdeutlicht, dass der Methylenblauschluck bei der kollaren Insuffizienz in 3,2% der Fälle zum Einsatz kam, bei der thorakalen in 13,3% der Fälle.

Tabelle 16: Methylenblauschluck in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz

	Blau	kein Blau	gesamt
kollar	3 (3,2%)	91 (96,8%)	94
thorakal	4 (13,3%)	26 (86,7%)	30
gesamt	7	117	124
Signifikanz	p = 0,036		

Für die CT-morphologische Diagnostik und das Kontrastösophagogramm mit Breischluck ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der Anwendung zwischen kollaren und thorakalen Insuffizienzen.

4.7 Therapie

4.7.1 Konservative Therapie

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz (n=102, 77,9%) wurde diese konservativ behandelt. Am häufigsten (n=62, 60,8%) bestand die Therapie der kollaren Insuffizienzen, welche meist mit einer Fistelbildung einhergingen, in der lokalen Wundrevision mit Eröffnung und regelmäßiger äußerer Spülung des Wundbereiches. Diese Form der konservativen Therapie wurde bei den kollaren Insuffizienzen auch signifikant häufiger angewandt, als bei den thorakalen ($p < 0,001$). Bei 15 Patienten (14,7%) wurde versucht durch Trinken großer Mengen klarer Flüssigkeit den Anastomosenbereich von innen her zu spülen. Häufig (n=59, 57,8%) wurden auch zu den bereits von der Ösophagektomie einliegenden Drainagen zusätzliche eingelegt, um aus Leckagen abfließende Sekrete suffizient zu drainieren. Aufgrund von pulmonalen Komplikationen mussten 54 Patienten (52,9%) nach bereits erfolgter Extubation im Verlauf reintubiert werden. Bei ebenso vielen Patienten (n=54, 52,9%) machte eine Langzeitbeatmung die Anlage einer Tracheotomie erforderlich. 17 Patienten (16,8%) mussten aufgrund von zunehmendem Versagen der Nierentätigkeit dialysiert werden.

12 Patienten (11,8%) mussten wiederholt einem operativen Eingriff unterzogen werden, der nicht aufgrund der Anastomoseninsuffizienz durchgeführt wurde, sondern aus anderen Gründen. Davon wurden 6 Patienten (50,0%) aufgrund von Gallelecks revidiert, 5 Patienten aufgrund von Blutungen (41,7%), bei 3 Eingriffen (25,0%) wurde eine Lavage durchgeführt, bei 2 (16,7%) ein Jejunostoma angelegt.

4.7.2 Interventionelle Therapie

Bei insgesamt 34 von den konservativ behandelten Patienten (33,4%) wurde die Anastomoseninsuffizienz zusätzlich endoskopisch therapiert, durch Einlage von hängenden Tuben, Stents, oder *Endosponges*. Die Verteilung zeigt Tabelle 17.

Tabelle 17: Endoskopische Therapieverfahren

Endoskopische Therapie		n=34
	Häufigkeit	in%
Tubus	24	70,6%
Endosponge	4	11,8%
Stent	6	17,7%

Tuben wurden signifikant häufiger bei intrathorakalen Insuffizienzen eingelegt ($p < 0,003$). Alle anderen oben genannten konservativen Therapiekonzepte wurden gleichermaßen für kollare und thorakale Insuffizienzen angewandt im untersuchten Kollektiv, ohne dass es hier signifikante Unterschiede gegeben hätte.

4.7.3 Operative Therapie

Neunundzwanzig Patienten (22,1%) mit Anastomoseninsuffizienz wurden aufgrund der Insuffizienz reoperiert. Die Revisionshäufigkeit aller operativ therapierten Patienten zusammengekommen lag zwischen 1 bis 3 Operationen. Die mittlere Zeit bis zum ersten Revisionseingriff lag bei 10,2 Tagen nach der eigentlichen Ösophagektomie. Die früheste Revisionsoperation fand noch am selben Tag der Ösophagektomie statt. Die längste Dauer bis zum Revisionseingriff lag bei 35 Tagen. Die Mehrheit der Revisionsoperationen ($n=15$, 51,7%) wurde innerhalb der ersten 8 Tage durchgeführt. 14 Eingriffe (48,3%) fanden später statt. Zur operativen Therapie der Anastomoseninsuffizienz wurden je nach Schweregrad und dem Vorhandensein von nekrotischen Anteilen unterschiedliche Verfahrensweisen angewandt. Bei 8 Patienten (27,6%) wurde die Leckage übernäht. Bei 16 Patienten (55,2%) wurde die Anastomose revidiert, im Sinne einer Resektion von kleineren nekrotischen Anteilen in der Anastomosenregion. In 17 Fällen (58,6%) ließen sich bei der Exploration der Anastomosenregion derart minderdurchblutete Anteile feststellen, dass die Anastomose abgehängt werden musste. In 4 Fällen (13,8%) fand im Anschluss daran eine direkte Reanastomosierung der sanierten Enden statt. Einmal (3,5%) wurde stattdessen das Mageninterponat komplett reseziert und in gleicher Sitzung durch ein Koloninterponat ersetzt. Bei 3 Patienten (10,4%) wurde erst in einem weiteren Folgeeingriff ein Koloninterponat angelegt. Bei 14 Eingriffen (48,3%) entschied

man sich für eine Diskontinuitätsresektion und der Ösophagus wurde im Halsbereich im Sinne einer Speichelfistel ausgeleitet. In 10 Fällen (34,5%) wurde ein Gastrostoma zur enteralen Ernährung eingelegt, bei 3 Patienten (10,4%) ein Jejunostoma, 2 Mal (6,9%) wurde der Darm im Sinne eines Anus praeters ausgeleitet. Bei 3 Patienten (7,3%) wurde lediglich ein Debridement durchgeführt. 11 Revisionseingriffe (37,9%) endeten als reine explorative Laparotomie und/oder Thorakoskopie. Bei 2 Eingriffen (4,9%) mussten auch Darmanastomosen revidiert werden. Insgesamt wurde bei mehr als der Hälfte aller Revisionseingriffe (n=17, 58,6%) eine Lavage durchgeführt. Die Resektion von nekrotischen Anteilen von Anastomose oder Interponat wurde statistisch signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit kollarer Insuffizienz durchgeführt ($p=0,002$).

4.7.4 Behandlungsstrategien in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz

Zwischen den Behandlungsstrategien gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz. Wie Tabelle 18 zeigt, wurden Patienten mit kollarer und intrathorakaler Insuffizienz nahezu gleichhäufig konservativ oder operativ behandelt.

Tabelle 18: Behandlungsstrategien in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz

	konservativ	operativ	gesamt
kollar	76 (78,4%)	21(21,7%)	97
thorakal	21(80,8%)	5 (19,2%)	26
gesamt	97	26	123
Signifikanz	$p=0,789$		

4.8 Krankenhausliegedauer

4.8.1 Gesamtliegedauer

Im Durchschnitt lagen alle Patienten mit Anastomoseninsuffizienz ab dem Datum der Erst-Operation 49,2 Tage im Krankenhaus. Die kürzeste Liegedauer lag bei 12,0 Tagen. Der längste Krankenhausaufenthalt dauerte insgesamt 161,0 Tage.

Die mediane Krankenhausgesamtliegedauer lag bei 39,0 Tagen. Die genauen Liegezeiten sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

Tabelle 19: Durchschnittliche Liegedauer aller Patienten

Alle Patienten n=107	Tage
Durchschnittliche Liegedauer	49,2
Minimale Liegedauer	12,0
Maximale Liegedauer	161,0
Mediane Liegedauer	39,0
Standardabweichung	29,6

Insgesamt lagen 15 Patienten (13,9%) weniger als 25 Tage im Krankenhaus. Die Mehrheit der Patienten (n=93, 86,1%) hatte mit über 25 Tagen einen deutlich längeren stationären Klinikaufenthalt. Beim Vergleich der Liegedauer in Abhängigkeit von den Unterschieden in der Behandlungsstrategie der Anastomoseninsuffizienz ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den operativ und den konservativ behandelten Patienten. Die wegen einer Anastomoseninsuffizienz operativ behandelten Patienten lagen im Durchschnitt bis zu 17,7 Tage länger im Krankenhaus als die konservativ behandelten. Auch die mediane Liegedauer ist in der Gruppe der operativ behandelten Patienten 20,5 Tage länger als in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten. Tabelle 20 verdeutlicht diese Zusammenhänge noch einmal.

Tabelle 20: Liegedauer in Abhängigkeit von der Behandlungsstrategie

	konservativ	operativ
Alle Patienten n=107	n=91	n=16
Durchschnittl.Liegedauer	46,6 Tage	64,3 Tage
Minimale Liegedauer	12,0 Tage	19,0 Tage
Maximale Liegedauer	161,0 Tage	128,0 Tage
Standardabweichung	27,9	35,6
Mediane Liegedauer	37,0 Tage	57,5 Tage
Signifikanz	p = 0,027	

Tabelle 21 zeigt die Krankenhausliegedauer in Abhängigkeit von der Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz als statistisch signifikanten Zusammenhang. Die Patienten mit Anastomoseninsuffizienz lagen mehrheitlich länger als 25 Tage im

Krankenhaus (86,0%). Die Patienten ohne Insuffizienz lagen zum größten Teil kürzer als 25 Tage im Krankenhaus (57,5%).

Tabelle 21: Inzidenz der Insuffizienz in Abhängigkeit von der Liegedauer

Insuffizienz				
Variable	n (%)	ja	nein	p-Wert
Total	455 (100%)	107 (23,5%)	348 (76,5%)	
Gesamtliegedauer				<0,001
<25d	215 (47,3%)	15 (14,0%)	200 (57,5%)	
>25d	240 (52,8%)	92 (86,0%)	148 (42,5%)	

4.8.2 Liegedauer auf Intensivstation

Im Durchschnitt wurden alle Patienten mit Insuffizienz 18,4 Tage auf der Intensivstation (ITS) betreut nach der Ösophagektomie, eventuelle Rückverlegungen miteinbezogen. Die kürzeste Liegedauer lag bei 0,0 Tagen. Der längste Aufenthalt auf der intensivmedizinischen Station lag bei 151,0 Tagen. Die mediane Liegedauer auf der Intensivstation lag bei 7,0 Tagen. Tabelle 22 gibt noch einmal einen Überblick über die Liegedauern.

Tabelle 22: Durchschnittliche Liegedauer auf Intensivstation

Alle Patienten n=107	Tage
Durchschnittliche Liegedauer	18,4
Minimale Liegedauer	0,0
Maximale Liegedauer	151,0
Mediane Liegedauer	7,0
Standardabweichung	24,4

Vergleicht man nun die Liegedauern auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Behandlungskonzept der Anastomoseninsuffizienz, so ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den operativ und den konservativ behandelten Patienten. Die konservativ Therapierten lagen im Mittel 12,9 Tage kürzer auf der Intensivstation als die operativ Therapierten. Auch die mediane Liegedauer auf Intensivstation war in der Gruppe der operativ therapierten Anastomosen-

insuffizienzen 16,0 Tage länger. Tabelle 23 zeigt diese Zusammenhänge noch einmal auf.

Tabelle 23: Liegedauer Intensivstation in Abhängigkeit von der Behandlungsstrategie

	konservativ	operativ
Alle Patienten n=107	n=91	n=16
Durchschnittl. Liegedauer	16,5 Tage	29,4 Tage
Minimale Liegedauer	0,0 Tage	4,0 Tage
Maximale Liegedauer	151,0 Tage	87,0 Tage
Standardabweichung	24,2	23,0
Mediane Liegedauer	6,0 Tage	22,0 Tage
Signifikanz	p = 0,050	

Tabelle 24 zeigt die Liegedauer auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz im Gesamtkollektiv. Hier gab es einen statistisch signifikanten Zusammenhang. Die Patienten mit Insuffizienz lagen mehrheitlich länger als 6 Tage auf der Intensivstation (60,8%), wohingegen Patienten ohne Insuffizienz mehrheitlich kürzer als 6 Tage auf der Intensivstation lagen (58,0%).

Tabelle 24: Inzidenz der Insuffizienz in Abhängigkeit von der Intensivliegedauer

Insuffizienz				
Variable	n (%)	ja	nein	p-Wert
Total	457 (100%)	107 (23,4%)	350 (76,6%)	
ITS-Liegedauer				
<6d	245 (53,6%)	42 (39,3%)	203 (58,0%)	0,001
>6d	212 (46,4%)	65 (60,8%)	147 (42,0%)	

4.8.3 Rückverlegung auf Intensivstation

Insgesamt konnte für 104 Patienten (79,4 %) mit Insuffizienz ermittelt werden, ob sie noch einmal auf die Intensivstation rückverlegt werden mussten (Re-ITS) oder nicht (kein Re-ITS). Zweiundachtzig Patienten (78,9%) hatten nur einen Intensiv-Aufenthalt von unterschiedlicher Länge während ihrer gesamten Krankenhausliegedauer, mussten also nicht auf die Intensivstation rückverlegt werden.

Einundzwanzig Patienten (20,2%) mussten nach bereits erfolgter Verlegung auf die periphere Station ein oder mehrere Male erneut intensivmedizinisch überwacht werden. Vergleicht man nun die Notwendigkeit der Rückverlegung auf die Intensivstation in Abhängigkeit vom Behandlungskonzept der Insuffizienz, so ergeben sich hier signifikante Unterschiede. Die Verteilung zeigt Tabelle 25.

Tabelle 25: Rückverlegung auf die Intensivstation in Abhängigkeit vom Behandlungskonzept

	Re-ITS	kein Re-ITS	gesamt
konservative Therapie	15	76	91
operative Therapie	7	6	13
gesamt	21	82	104
p-Wert	p = 0,001		

Von den konservativ therapierten Patienten mussten 15 Patienten (16,5%) erneut auf die Intensivstation aufgenommen werden. In der Gruppe der operativ therapierten Patienten mussten 7 Patienten (53,9%) wiederholt auf die Intensivstation verlegt werden. Damit liegt der Anteil der Rückverlegungen in der operativen Gruppe deutlich höher.

4.8.4 Liegedauer in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz

Betrachtet man nun noch die Liegedauer in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz, so ergeben sich weder für die Gesamtliegedauer, noch für die Liegedauer auf der Intensivstation statistisch signifikante Unterschiede zwischen der kollaren und der intrathorakalen Anastomoseninsuffizienz. Tabelle 26 zeigt die Gesamtliegedauer im Vergleich zwischen Patienten mit kollarer und thorakaler Insuffizienz. Diese unterscheidet sich im Durchschnitt um 0,6 Tage. Die mediane Gesamtliegedauer unterscheidet sich um 6,5 Tage.

Tabelle 26: Gesamtliegedauer in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz

	kollar	thorakal	
Anzahl der Patienten n= 102	n=82	n=20	
Durchschnittl. Lieged.	48,3	48,9	Tage
Minimale Liegedauer	15	12	Tage
Maximale Liegedauer	161	92	Tage
Mediane Liegedauer	39	45,5	Tage
Standardabweichung	29,4	24,8	
Signifikanz	p= 0,935		

Tabelle 27 zeigt die Liegedauer auf der Intensivstation im Vergleich zwischen kollaren und thorakalen Anastomoseninsuffizienzen. Hier unterscheidet sich die Liegedauer im Mittel um 2,2 Tage. Die mediane Intensiv-Liegedauer unterscheidet sich um 1,5 Tage.

Tabelle 27: Intensivliegedauer in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz

	kollar	thorakal	
Anzahl der Patienten n= 102	n=82	n=20	
Durchschnittl. ITS-Lieged.	18,6	16,4	Tage
Minimale ITS-Lieged.	1	0	Tage
Maximale ITS-Lieged.	151	65	Tage
Mediane Liegedauer	7	8,5	Tage
Standardabweichung	25,6	18,8	
Signifikanz	p = 0,715		

4.9 Überleben

4.9.1 Gesamtüberleben

Die mittlere Nachbeobachtungszeit für die Patienten mit Anastomoseninsuffizienz betrug 29,9 Monate (1,6-156,9). Insgesamt überlebten aus dieser Gruppe bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung 26 Patienten (19,9%). Für 2 Patienten (1,5%) war es nicht möglich zu ermitteln, ob sie zu diesem Zeitpunkt noch am Leben oder bereits verstorben waren. 103 Patienten (78,6%) verstarben. Davon 23 (22,3%) noch im Krankenhaus, diese sollen unter 4.9.2 gesondert betrachtet werden. 80 Patienten (77,7%) starben nach ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus in unterschiedlichen Zeitabständen. Für diese und für die 26 bis zum Zensurzeitpunkt überlebenden Patienten wurde das Überleben in Monaten ab dem Tag der Ösophagektomie bis

zum Zeitpunkt der Datenerhebung erfasst. Sie überlebten im Durchschnitt 29,9 Monate. Die kürzeste Überlebensdauer lag bei 1,6 Monaten, die längste bei 156,9 Monaten.

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Behandlungsstrategie. Die konservativ behandelten Patienten lebten jedoch im Durchschnitt um 10,8 Monate länger als die operativ behandelten. Die genaue Verteilung zeigt Tabelle 28.

Tabelle 28: Überlebensdauer in Abhängigkeit vom Behandlungskonzept

	konservativ	operativ	
Alle Patienten n=106	n=90	n=16	
Durchschnittl. Überleben	31,5	20,7	Monate
Minimales Überleben	1,6	2,9	Monate
Maximales Überleben	156,9	99,4	Monate
Standardabweichung	35,2	26,7	
Signifikanz	p= 0,245		

Darüber hinaus ergaben sich, wie Tabelle 29 zu entnehmen ist, statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Lokalisation der Anastomoseninsuffizienz. Die Patienten mit kollarer Insuffizienz überlebten im Durchschnitt 22,8 Monate länger als die Patienten mit thorakaler Insuffizienz.

Tabelle 29: Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz

	kollar	thorakal	
Alle Patienten n=106	n=83	n=23	
Durchschnittl. Überleben	34,8	12,0	Monate
Minimales Überleben	1,6	2,0	Monate
Maximales Überleben	156,9	28,4	Monate
Standardabweichung	37,0	7,7	
Signifikanz	p= 0,004		

Tabelle 30 zeigt, welche Faktoren basierend auf einer Cox-Regressionsanalyse im untersuchten Kollektiv einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz hatten. Als unabhängige Prädiktoren konnten die Liegedauer auf der Intensivstation, sowie das

histopathologische *Grading* ausfindig gemacht werden. Es war also von einer umso kürzeren Überlebensdauer auszugehen, umso länger die Patienten intensivpflichtig waren und umso ungünstiger das *Grading* war.

Tabelle 30: Einflussfaktoren auf die Überlebensdauer in Monaten

Variable	Univariat			Multivariat		
	HR	CI	p-Wert	HR	CI	p-Wert
Alter	0,996	0,973/1,020	0,761	1,000	0,975/1,026	0,986
Geschlecht	0,604	0,348/1,048	0,073	0,748	0,394/1,418	0,374
Intensiv-Liegedauer	1,011	1,001/1,021	0,027	1,016	1,004/1,027	0,006
T-Stadium	1,842	1,400/2,424	0,000	1,180	0,785/1,772	0,426
N-Stadium	2,209	1,369/3,562	0,001	1,111	0,439/2,814	0,824
M-Stadium	3,428	1,931/6,084	0,000	1,413	0,514/3,881	0,503
UICC	1,585	1,341/1,874	0,000	1,262	0,801/1,988	0,315
R-Stadium	2,482	1,517/4,059	0,000	1,329	0,703/2,512	0,381
G-Stadium	2,367	1,563/3,585	0,000	1,765	1,089/2,860	0,021
Revisionsoperation	1,806	1,097/2,971	0,020	1,327	0,707/2,488	0,379

4.9.2 Klinik- und 30-Tage-Letalität

Von den insgesamt 103 bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorbenen Patienten starben 23 (22,3%) noch im Krankenhaus (KH). 80 Patienten (77,7%) starben erst nach ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus in unterschiedlichen Zeitabständen. Von den 23 im Krankenhaus verstorbenen Patienten starben 14 (60,9%) noch in den ersten 30 Tagen nach dem Eingriff, 9 Patienten (39,1%) erst später. Tabelle 31 veranschaulicht, basierend auf den Ergebnissen einer binär logistischen Regressionsanalyse, welche Variablen einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Klinikletalität der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz hatten. Als unabhängiger Prädiktor für das Versterben in der Klinik konnte lediglich das beginnende Multiorganversagen identifiziert werden. Das Auftreten einer Insuffizienz selbst zeigte weder einen signifikanten

Einfluss auf die Krankenhaussterblichkeit ($p=0,063$), noch auf die 30-Tage-Sterblichkeit ($p=0,100$).

Tabelle 31: Einflussfaktoren auf die Klinikletalität

	Univariat			Multivariat		
Variable	Odds ratio	CI	Sig	Odds Ratio	CI	Sig
Alter	1,031	0,978/1,086	0,256	0,999	0,902/1,107	0,989
Geschlecht	1,513	0,558/4,103	0,416	1,450	0,229/9,162	0,693
Lokalisation des Tumors im Ösophagus	0,593	0,366/0,960	0,034	0,548	0,210/1,431	0,220
Kardiale Probleme/HRST	9,919	2,768/35,546	0,000	0,218	0,011/4,421	0,321
Mediastinitis	9,596	3,208/28,705	0,000	1,376	0,232/8,163	0,725
Sepsis	34,783	7,564/159,947	0,000	9,384	0,680/129,455	0,095
Multiorganversagen	98,000	22,438/428,030	0,000	47,652	4,688/484,332	0,001
Revisionsoperation	5,841	2,225/15,334	0,000	1,501	0,295/7,626	0,624

Die Krankenhaussterblichkeit betrug für die Patienten mit kollarer Anastomoseninsuffizienz gesondert betrachtet 15,5 %, für die Patienten mit intrathorakaler Insuffizienz 23,1 %. Wie Tabelle 32 veranschaulicht, bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Krankenhaussterblichkeit und der Lokalisation der Anastomoseninsuffizienz.

Tabelle 32: Klinikletalität in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz

	kollar	thorakal	gesamt
Kein Tod im KH	82 (84,5%)	20 (76,9%)	102
Tod im KH	15 (15,5%)	6 (23,1%)	21
gesamt	97	26	123
Signifikanz	$p = 0,360$		

Das gleiche gilt auch für die 30-Tage-Mortalität in Abhängigkeit von der Lokalisation der Anastomoseninsuffizienz. Auch hier bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang, wie Tabelle 33 zeigt. Die 30 Tage-Sterblichkeit lag

aber bei den intrathorakalen Insuffizienzen höher. Sie betrug für die kollaren Insuffizienzen 9,3%, für die intrathorakalen 19,2%.

Tabelle 33: 30-Tage-Sterblichkeit in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz

	kollar	thorakal	gesamt
kein Tod in 30 Tagen	88 (90,7%)	21 (80,8%)	109
Tod in 30 Tagen	9 (9,3%)	5 (19,2%)	14
gesamt	97	26	123
Signifikanz	p= 0,156		

Es bestand im untersuchten Kollektiv ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Krankenhaussterblichkeit und der Behandlungsstrategie der Anastomoseninsuffizienz. Von den konservativ therapierten Patienten überlebten 90,1% den Krankenhausaufenthalt, von den operativ therapierten 55,2 %. In 9,9% der Fälle verstarben die Patienten unter konservativer Behandlung im Krankenhaus. Diese Zusammenhänge sind in Tabelle 34 veranschaulicht.

Tabelle 34: Klinikletalität in Abhängigkeit von der Behandlungsstrategie

	konservativ	operativ	gesamt
kein Tod im KH	91 (90,1%)	16 (55,2%)	107
Tod im KH	10 (9,9%)	13 (44,8%)	23
gesamt	101	29	130
Signifikanz	p< 0,001		

Ebenso bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der 30-Tage-Sterblichkeit und der Behandlungsstrategie. Der Großteil des Patientenkollektivs mit Anastomoseninsuffizienz (n=117, 89,3%) überlebte die ersten 30 Tage, konservative und operative Behandlung zusammengefasst. Von den konservativ behandelten Patienten überlebten 95,1% die ersten 30 Tage, von den operativ versorgten 69,0%. Dies zeigt Tabelle 35.

Tabelle 35: 30-Tage-Sterblichkeit in Abhängigkeit von der Behandlungsstrategie

	konservativ	operativ	gesamt
kein Tod in 30 Tagen	97 (95,1%)	20 (69,0%)	117
Tod in 30 Tagen	5 (4,9%)	9 (31,0%)	14
gesamt	102	29	131
Signifikanz	p< 0,001		

Darüber hinaus konnten anhand von Kreuztabellen einige Einflussfaktoren ermittelt werden, welche in statistisch signifikantem Zusammenhang zur Krankenhaussterblichkeit generell standen. Diese sind nachfolgend in Tabelle 36 dargestellt.

Tabelle 36: Einflussfaktoren auf die Klinikletalität

Einflussfaktor		Tod im Krankenhaus		gesamt	p-Wert
		ja	nein		
Fieber	ja nein	19 (20,2%) 0 (0%)	75 (79,8%) 22 (100%)	94 22	0,021
kardiale Probleme/HRST	ja nein	20 (32,8%) 3 (4,7%)	41 (67,2%) 61 (95,3%)	61 64	<0,001
Mediastinitis	ja nein	10 (52,6%) 11 (10,4%)	9 (47,4%) 95 (89,6%)	19 106	<0,001
Sepsis	ja nein	20 (46,5%) 2 (2,4%)	23 (53,5%) 80 (97,6%)	43 82	<0,001
Multiorganversagen	ja nein	18 (75,0%) 3 (3,0%)	6 (25,0%) 98 (97,0%)	24 101	<0,001
Tracheotomie	ja nein	15 (27,8%) 8 (11,0%)	39 (72,2%) 65 (89,0%)	54 73	0,015
Hämofiltration	ja nein	13 (76,5%) 9 (8,4%)	4 (23,5%) 98 (91,6%)	17 107	<0,001
Operative Revision	ja nein	15 (36,6%) 8 (9,0%)	26 (63,4%) 81 (91,0%)	41 89	<0,001
Anlage eines Ernährungsstomas	ja nein	7 (46,7%) 16 (14,0%)	8 (53,3%) 98 (86,0%)	15 114	0,001
Anlage einer Speichelfistel	ja nein	7 (50,0%) 16 (13,9%)	7 (50,0%) 99 (86,1%)	14 115	0,001

Insgesamt 68 Patienten aus dem Gesamtkollektiv waren noch während ihres Krankenhausaufenthaltes verstorben, hier betrug die Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz 33,8%. 459 Patienten konnten lebend aus dem Krankenhaus entlassen werden, deren Inzidenz lag bei 23,3% (p= 0,061).

4.10 Überlebensanalyse

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit für die Patienten mit Anastomoseninsuffizienz betrug 29,9 Monate (1,6-156,9), die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit für das Gesamtkollektiv betrug 31,7 Monate (1,1-181,5).

4.10.1 Überleben des Gesamtkollektivs

n=454

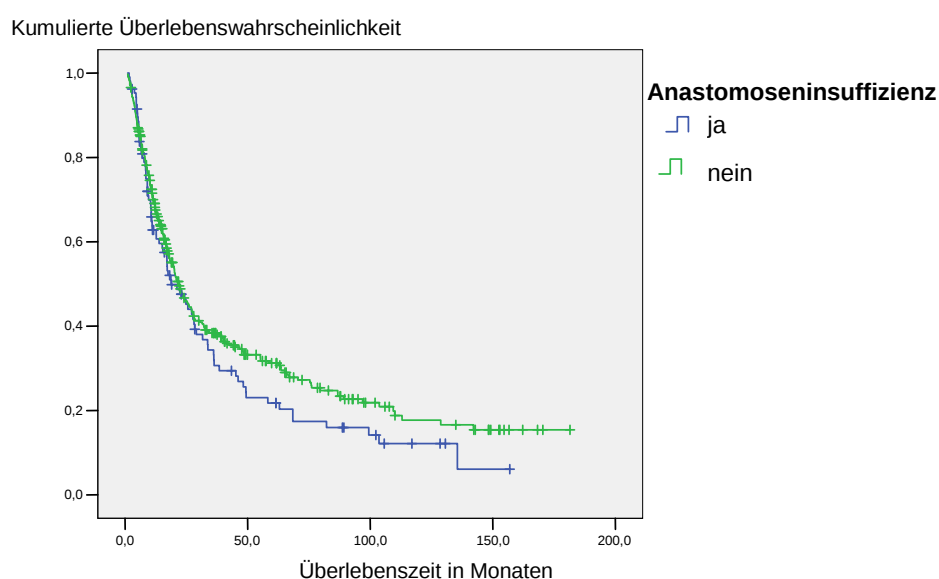


Abbildung 14: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Insuffizienz

Log-Rank-Test: p= 0,171

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang in Bezug auf das Langzeitüberleben aller Patienten in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Anastomoseninsuffizienz.

Tabelle 37: Mittleres Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Insuffizienz

Insuffizienz	Mittlere Überlebenszeit	Standardfehler
ja	40,3 Monate	5,0
nein	54,4 Monate	4,0

4.10.2 Überleben in Abhängigkeit von der Behandlungsstrategie

n=106

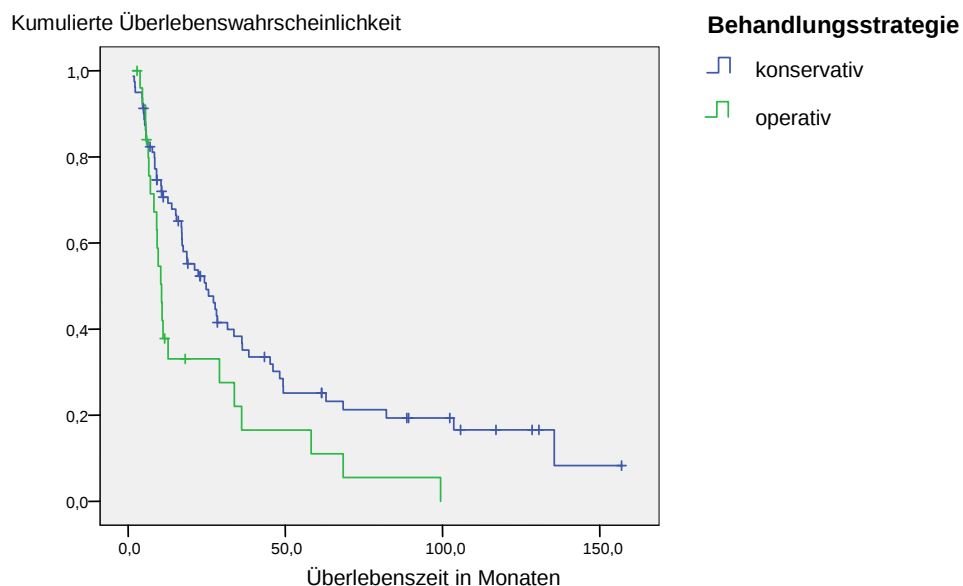


Abbildung 15: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Behandlungsstrategie

Log-Rank-Test: $p = 0,166$

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang in Bezug auf das Langzeitüberleben der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz in Abhängigkeit von der Behandlungsstrategie der Insuffizienz.

Tabelle 38: Mittleres Überleben in Abhängigkeit von der Behandlungsstrategie

Strategie	Mittlere Überlebenszeit	Standardfehler
konservativ	43,0 Monate	5,7
operativ	25,8 Monate	8,4

4.10.3 Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Revisionsoperationen

n=106

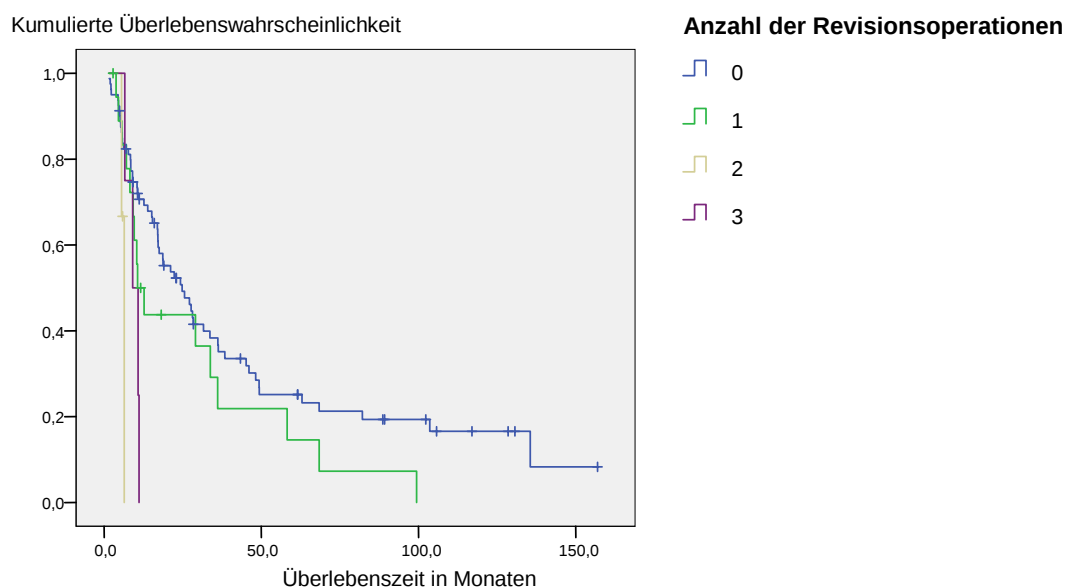


Abbildung 16: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Revisionsoperationen

Log-Rank-Test: $p=0,009$

Es ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang bezüglich des Langzeitüberlebens der Patienten mit Insuffizienz in Abhängigkeit von der Anzahl der Revisionsoperationen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag für die Patienten, welche nicht operativ revidiert wurden am höchsten und sank mit zunehmender Anzahl an Revisionseingriffen. Ebenso nahm die mittlere Überlebensdauer mit der Häufigkeit der Eingriffe stetig ab, wie Tabelle 39 veranschaulicht.

Tabelle 39: Mittleres Überleben in Abhängigkeit von Revisionsoperationen

Anzahl der Eingriffe	Mittlere Überlebenszeit	Standardfehler
0	45,9 Monate	6,3
1	28,4 Monate	7,2
2	6,1 Monate	0,3
3	9,4 Monate	1,0

4.10.4 Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium des Tumors

n=106

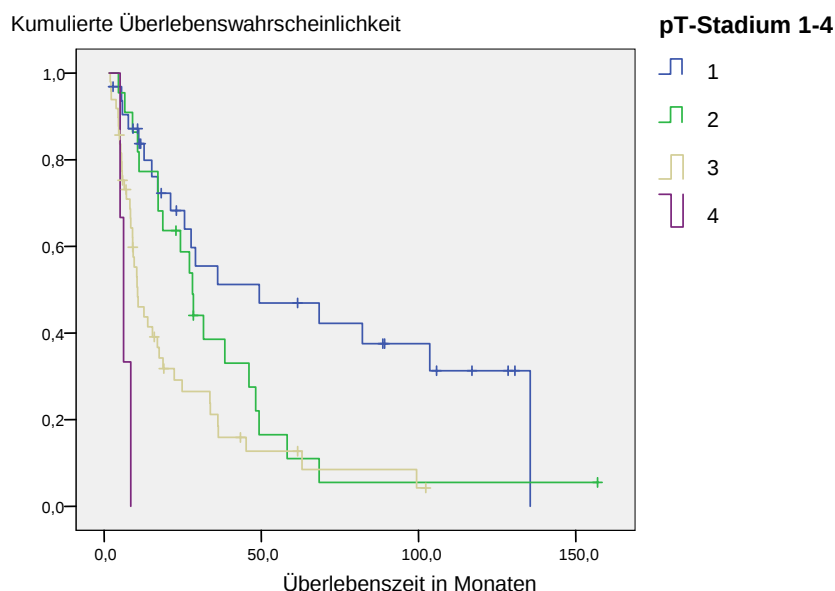


Abbildung 17: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom T-Stadium

Log-Rank-Test: $p < 0,001$

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang in Bezug auf das Langzeitüberleben der Patienten mit Anastomosensuffizienz in Abhängigkeit vom T-Stadium des Ösophaguskarzinoms. Die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit war bei Patienten mit Stadium T1 am höchsten und sank mit zunehmendem T-Stadium des Tumors. Ebenso verhielt es sich mit der mittleren Überlebensdauer, wie Tabelle 40 zeigt.

Tabelle 40: Mittleres Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium

T-Stadium	Mittlere Überlebenszeit	Standardfehler
T1	66,8 Monate	10,9
T2	37,0 Monate	7,7
T3	23,6 Monate	4,4
T4	6,6 Monate	1,0

4.10.5 Überleben in Abhängigkeit vom N-Stadium des Tumors

n=105

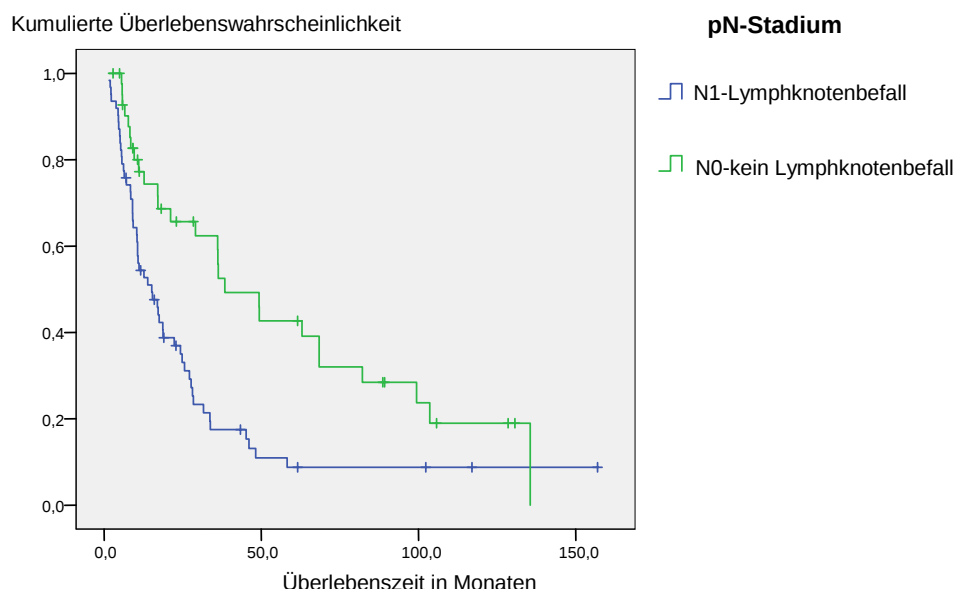


Abbildung 18: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom N-Stadium

Log-Rank-Test: $p = 0,001$

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang in Bezug auf das Langzeitüberleben der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall. Patienten mit Stadium N0, welche keine Lymphknotenmetastasen aufwiesen, hatten eine höhere kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit Stadium N1, bei welchen bereits befallene Lymphknoten identifiziert werden konnten. Ebenso lag auch die mittlere Überlebensdauer bei Patienten mit Stadium N0 fast doppelt so hoch wie bei Patienten mit Stadium N1 wie Tabelle 41 veranschaulicht.

Tabelle 41: Mittleres Überleben in Abhängigkeit vom N-Stadium

N-Stadium	Mittlere Überlebenszeit	Standardfehler
N0	58,1 Monate	8,4
N1	29,7 Monate	5,7

4.10.6 Überleben in Abhängigkeit vom M-Stadium des Tumors

n=90

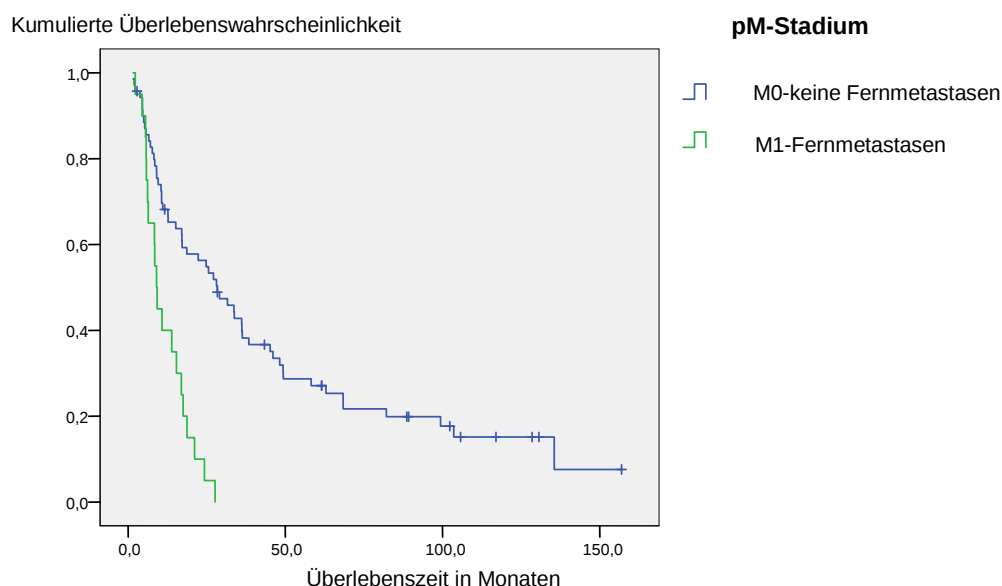


Abbildung 19: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom M-Stadium

Log-Rank-Test: $p < 0,001$

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang bezüglich des Langzeitüberlebens von Patienten mit Anastomoseninsuffizienz in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung. Bei Patienten mit Stadium M0, also ohne Fernmetastasen, lag die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit höher, als bei Patienten mit Stadium M1, bei welchen bereits eine Fernmetastasierung nachgewiesen werden konnte. Ebenso verhielt es sich mit der mittleren Überlebensdauer, wie Tabelle 42 zeigt. Diese lag ohne Fernmetastasierung mehr als dreimal so hoch.

Tabelle 42: Mittleres Überleben in Abhängigkeit vom M-Stadium

M-Stadium	Mittlere Überlebenszeit	Standardfehler
M0	47,1 Monate	6,2
M1	12,0 Monate	1,6

4.10.7 Überleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium des Tumors

n=105

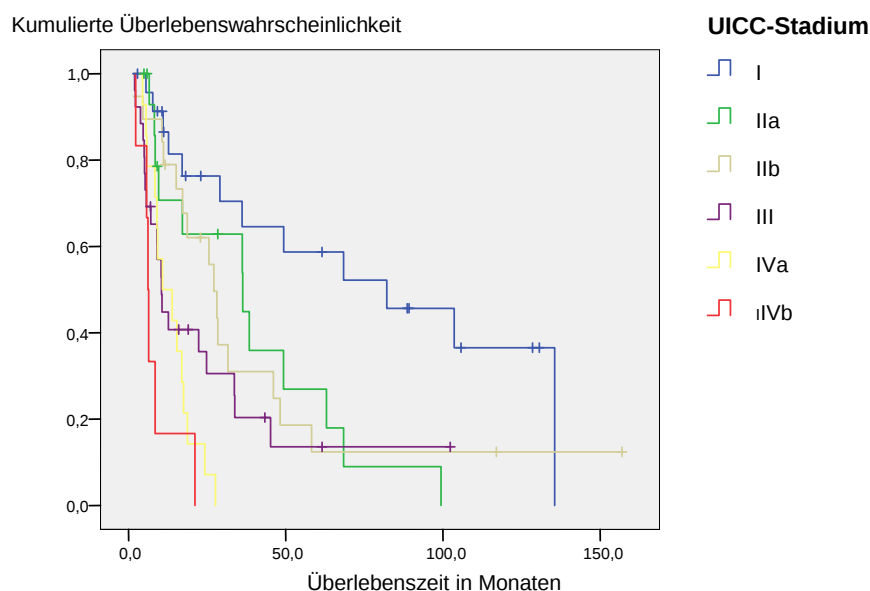


Abbildung 20: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

Log-Rank-Test: $p < 0,001$

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang in Bezug auf das Langzeitüberleben von Patienten mit Anastomoseninsuffizienz in Abhängigkeit vom UICC-Stadium des Ösophagustumors. Die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit war für Patienten mit Stadium I am höchsten und sank mit zunehmendem UICC-Stadium. Für Patienten mit Stadium IVb war sie am niedrigsten. Ebenso verhielt es sich mit der mittleren Überlebensdauer, wie Tabelle 43 zu entnehmen ist.

Tabelle 43: Mittleres Überleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

UICC-Stad.	Mittlere Überlebenszeit	Standardfehler
I	78,2 Monate	12,5
II a	38,9 Monate	8,3
II b	42,0 Monate	11,2
III	26,9 Monate	7,0
IV a	13,4 Monate	1,9
IV b	8,4 Monate	2,7

4.10.8 Überleben in Abhängigkeit vom R-Stadium

n=103

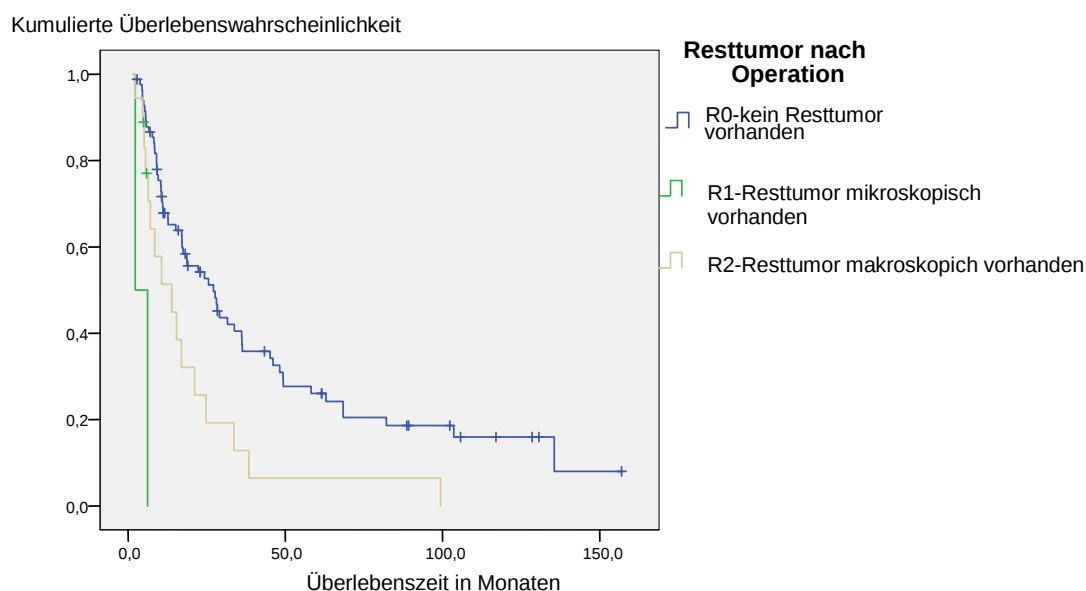


Abbildung 21: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Resektionsgrad

Log-Rank-Test: $p < 0,001$

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang bezüglich des Langzeitüberlebens von Patienten mit Anastomoseninsuffizienz in Abhängigkeit vom Resttumorstadium. Bei Patienten welche tumorfrei operiert werden konnten lag die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit am höchsten, ebenso die mittlere Überlebenszeit, wie Tabelle 44 zeigt.

Tabelle 44: Mittleres Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsgrad

R-Stadium	Mittlere Überlebenszeit	Standardfehler
R0	46,5 Monate	6,1
R1	20,1 Monate	6,0
R2	4,3 Monate	2,0

4.10.9 Überleben in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad des Tumors

n=104

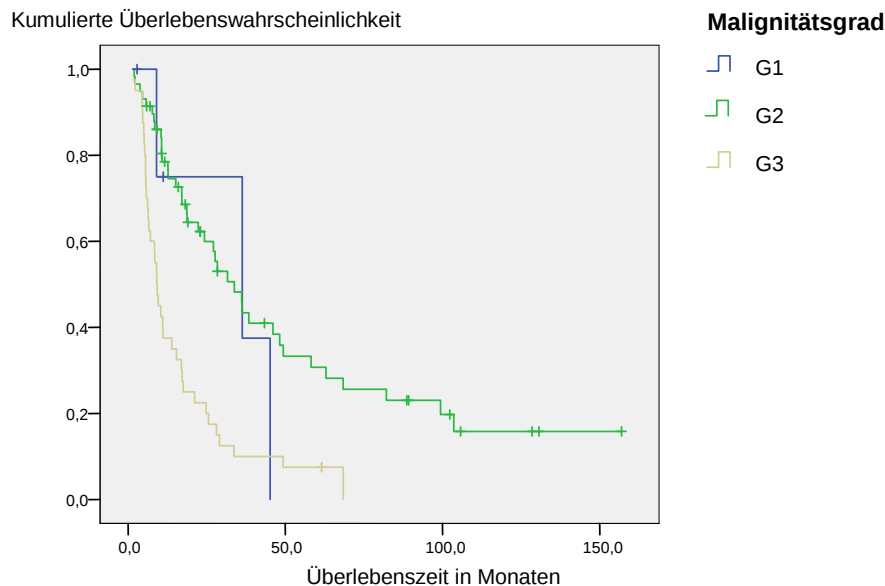


Abbildung 22: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad

Log-Rank-Test: $p < 0,001$

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang bezüglich des Langzeitüberlebens von Patienten mit Anastomoseninsuffizienz in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad. Bei Patienten mit Malignitätsgrad G2 lag die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit am höchsten. Ebenso war die mittlere Überlebensdauer bei Patienten mit Stadium G2 am längsten, wie Tabelle 45 zu entnehmen ist.

Tabelle 45: Mittleres Überleben in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad

Grading	Mittlere Überlebenszeit	Standardfehler
G1	32,8 Monate	8,9
G2	53,9 Monate	7,9
G3	16,7 Monate	2,8

5 Diskussion

Standardtherapie beim Ösophaguskarzinom ist die radikale Resektion durch Ösophagektomie und Lymphadenektomie. Die Anastomoseninsuffizienz ist die wichtigste und gefürchtetste Komplikation nach diesem Eingriff, da sie mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert ist (Sarela et al. 2008; Turkyilmaz et al. 2009; van Heijl et al. 2010). Das klinische Bild einer Insuffizienz kann sehr heterogen sein und in einem sehr weiten postoperativen Intervall in Erscheinung treten. Zu den Symptomen können zum Beispiel Fieber, Herzrhythmusstörungen, auffällige Sekretion aus Drainagen, Wundheilungsstörungen, laborchemische Erhöhung von Entzündungsparametern, Pleuraergüsse, Pneumothoraces, Atelektasen, sowie Erbrechen gehören. Diese können sowohl einige Tage nach der Operation, wie auch einige Wochen bis Monate später auftreten. Aufgrund dieser großen Bandbreite an klinischer Symptomatik und dem variablen Zeitraum des Auftretens, gestalten sich die Diagnose und Therapie einer Anastomoseninsuffizienz sehr schwierig.

Die Behandlung einer Anastomoseninsuffizienz ist typischerweise mit einem verlängerten stationären Krankenhausaufenthalt verbunden und kann eine oder mehrere Revisionsoperationen erfordern, deren Morbidität sehr hoch ist (Hyman 2009). Die effektivste Behandlungsmethode wird daher kontrovers diskutiert und reicht von konservativ bis radikal operativ (Griffin et al. 2001; Whooley et al. 2001; Crestanello et al. 2005). Die wenigen in der Literatur vorliegenden Behandlungsempfehlungen haben aufgrund geringer Fallzahlen nur einen begrenzten Grad an Evidenz. Mit Ausnahme der jüngst erschienen Publikation von van Heijl et al. von 2010 mit 172 Fällen, schlossen andere aktuelle Publikationen zu diesem Thema 10 bis 81 Fälle in ihre Auswertung mit ein (Sauvanet et al. 1998; Blewett et al. 2001; Griffin et al. 2001; Turkyilmaz et al. 2009; Worrell et al. 2009).

Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit alle Fälle mit Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagektomie aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie des UK Eppendorf von 1992 bis 2009 retrospektiv erfasst und kritisch untersucht. Insgesamt konnten 528 Patienten ermittelt werden, welche in diesem Zeitraum aufgrund von Ösophaguskarzinomen ösopha-

gektomiert wurden, 131 davon entwickelten im postoperativen Verlauf eine Anastomoseninsuffizienz.

Im Folgenden werden zunächst die ätiologischen Faktoren, die in unserem Kollektiv eine Rolle für die Entstehung der Insuffizienz spielten, diskutiert. Im Anschluss werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie bezüglich der Patienten-, sowie der Insuffizienzcharakteristika auf ihre Vergleichbarkeit mit anderen Publikationen hin untersucht. Im nächsten Abschnitt sollen die Klinik, die Komorbiditäten und die Diagnostik der Anastomoseninsuffizienz diskutiert werden. Darauf folgt die kritische Auseinandersetzung mit den therapeutischen Optionen, sowie der Krankenhausliegedauer. Abschließend werden die Einflussfaktoren auf die Krankenhaussterblichkeit und das Gesamtüberleben diskutiert.

5.1 Ätiologische Faktoren der Annastomoseninsuffizienz

Als unabhängige Prädiktoren für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz konnten in unserem Patientenkollektiv die kollare Lokalisation der Anastomose, sowie das Vorliegen von kardiovaskulären und pulmonalen Vorerkrankungen identifiziert werden.

Dies entspricht den Ergebnissen einer Studie von Turkyilmaz et. al. (Turkyilmaz et al. 2009), welche die von uns ermittelten Prädiktoren als ätiologische Faktoren für die Entstehung einer Insuffizienz beschreiben. Auch Lerut et. al. (Lerut et al. 2002) gehen davon aus, dass kardiovaskuläre und respiratorische Grunderkrankungen die Inzidenz von anastomotischen Komplikationen stark beeinflussen. Wie bereits eingangs erwähnt, kann die aus kardialen oder pulmonalen Grunderkrankungen resultierende Hypotension oder Hypoxämie zu einer schlechteren Durchblutung der Anastomosenregion führen. Hierdurch wird die Entstehung von Insuffizienzen begünstigt (Karl et al. 2000; Turkyilmaz et al. 2009). Eine neuere Studie konnte präoperative Hypertension und hohe Nierenretentionsparameter als prädiktive Faktoren für die Entstehung einer cervikalen Anastomoseninsuffizienz identifizieren (Aminian et al. 2011). Van Heijl et. al. (van Heijl et al. 2010) konnten in ihrer Studie noch einen *Body-Mass-Index* (BMI) von über 27, sowie das männliche Geschlecht als unabhängige Prädiktoren für die Entstehung einer Insuffizienz ermitteln. Dieses stimmt nicht mit unseren Ergebnissen überein. In unserem Kollektiv stand das Geschlecht nicht in einem signifikanten

Zusammenhang zur Insuffizienzentstehung. Der BMI wurde von uns nicht untersucht.

Die Inzidenz der Insuffizienz bei den kollar angelegten Anastomosen in unserem Kollektiv war signifikant höher als bei den intrathorakalen. Dies passt zu dem Ergebnis, dass die Lokalisation der Anastomose bei unseren Patienten ein Prädiktor für die Entstehung einer Insuffizienz war. Mögliche Ursachen für die höheren Inzidenzraten von kollaren Anastomosen werden im Folgenden noch diskutiert.

5.2 Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika

5.2.1 Männliche Patienten in der 6. Lebensdekade als Hauptbetroffene

Der Altersdurchschnitt unseres Patientenkollektivs liegt mit 62,2 Jahren innerhalb der aktuellen Publikationsergebnisse. Diese reichen von einem mittleren Alter von 59,1 Jahren bis zu einem mittleren Alter von 67,9 Jahren. Ebenso entspricht die von uns ermittelte Geschlechtsverteilung den Angaben in aktuellen Untersuchungen. Unter unseren Patienten litten deutlich mehr Männer (mehr als dreimal so viele) an einer Anastomoseninsuffizienz als Frauen (Alanezi et al. 2004; Crestanello et al. 2005; Hyman et al. 2007; Cooke et al. 2009a). Diese Altersverteilung, sowie der große Anteil von betroffenen Männern könnte sich dadurch erklären, dass die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im 6. Lebensjahrzehnt am größten ist und dass Männer derzeit etwa dreimal häufiger daran erkranken (Robert-Koch-Institut 2008). Somit wird in diesem Alter, sowie beim männlichen Geschlecht, auch die operative Therapie des Ösophaguskarzinoms am häufigsten durchgeführt. Daher verwundert es nicht, dass auch hier postoperative Komplikationen im Sinne von Insuffizienzen gehäuft auftreten können, wie in unserem Kollektiv beobachtet. Betrachtet man die Verteilung der Insuffizienzen auf die verschiedenen Lebensdekaden, so fällt eine deutliche Zunahme der Insuffizienzen ab dem 4. bis zum 6. Lebensjahrzehnt auf. Genaue Ursachen hierfür werden in der Literatur nicht beschrieben. Das fortgeschrittene Alter wird lediglich als ein inkonsequenter Risikofaktor in der Entstehung von Insuffizienzen benannt (Sabel et al. 2002; Turkyilmaz et al. 2009). Dies könnte zum einen darauf zurückzuführen sein, dass höheres Alter generell mit

schlechterer Wundheilung assoziiert ist (Van de Kerkhof et al. 1994) . Zum anderen aber auch daran, dass Komorbiditäten, wie z.B. Diabetes mellitus, pulmonale oder kardiale Grunderkrankungen, mit dem Alter zunehmen. Diabetes kann ebenso, wie aus kardialen oder pulmonalen Grunderkrankungen resultierende Hypotension oder Hypoxämie, zu einer schlechteren Durchblutung von Wunden, beziehungsweise in diesem Falle der Anastomosenregion, führen. Daher werden diese im Alter häufigen Systemerkrankungen auch als ätiologische Faktoren in der Entstehung der Anastomoseninsuffizienz beschrieben (Karl et al. 2000; Turkyilmaz et al. 2009). Dies könnte eine mögliche Erklärung für die Zunahme der Insuffizienz mit steigendem Alter, wie sie in unserem Kollektiv beobachtet wurde, sein. Diese Häufung galt gleichermaßen für kollare, wie auch für intrathorakale Insuffizienzen.

5.2.2 Die häufigsten Nebendiagnosen der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz

Als die am häufigsten vertretenen Nebendiagnosen konnten sowohl für die kollaren, als auch für die thorakalen Insuffizienzen Systemerkrankungen kardialen und pulmonalen Ursprungs, Diabetes mellitus, Voroperationen, andere Tumorerkrankungen, sowie die gastroösophageale Refluxerkrankung ermittelt werden. Auch Nikotin- und Alkoholabusus konnten bei einem großen Teil des Kollektivs anamnestisch eruiert werden. Hier zeigt sich eine Übereinstimmung mit aktuellen Veröffentlichungen. Denn auch in anderen Publikationen wurden eben diese Nebendiagnosen, beziehungsweise habituellen Gegebenheiten, als die häufigsten und relevanten anamnestischen Faktoren für Anastomoseninsuffizienzen benannt (Bollschweiler et al. 2004; Crestanello et al. 2005; Cooke et al. 2009b). Dies mag zum einen daran liegen, dass z.B. Nikotin- und Alkoholabusus, sowie Refluxösophagitis, zu ätiologischen Faktoren des Ösophaguskarzinoms gezählt werden (Robert-Koch-Institut 2008). Zum anderen daran, dass, wie bereits oben erwähnt, kardiale und pulmonale Vorerkrankungen, sowie Diabetes, mit der Entstehung von Insuffizienzen assoziiert sein können. Voroperationen waren im untersuchten Kollektiv ausgesprochen häufig und vielfältiger Art, was insgesamt an der Multimorbidität der vorliegenden Fälle zu liegen scheint. Eventuell lässt sich dieser Umstand aber auch darauf zurückführen, dass die meisten Patienten mit Speiseröhrentumoren in diesem Zusammenhang bereits im Vorfeld verschiedenen

Eingriffen unterzogen wurden. Dies waren z.B. Fundoplicationes bei Reflux, *Staging*-Laparotomien und weitere (Crestanello et al. 2005). Auch andere Tumorentitäten, wie z.B. Magentumoren waren in der Anamnese relativ häufig, was dadurch bedingt sein kann, dass Speiseröhrenkrebs häufig mit Magenkrebs assoziiert ist (Hamabe et al. 1998).

5.2.3 Die neoadjuvante Therapie und ihr Einfluss auf die Entstehung von Insuffizienzen

Bezüglich einer neoadjuvanten Therapie ergab sich in unserem Kollektiv eine höhere Inzidenz von Insuffizienzen bei den Patienten ohne präoperative Radiochemotherapie. Laut neuesten Publikationen erhalten viele Patienten die Ösophagektomiert werden zusätzlich auch eine neoadjuvante Therapie einschließlich Bestrahlung und Chemotherapie, als Teil eines multimodalen Behandlungskonzeptes. Chirurgische Vertreter waren lange Zeit besorgt, dass eine neoadjuvante Therapie einen negativen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der nachfolgenden Operation haben könnte (Tabatabai et al. 2009). Einige Veröffentlichungen unterstützen diese These nicht. Sie beschreiben keine erhöhte postoperative Komplikationsrate bei neoadjuvant behandelten Patienten (Dewar et al. 1992; Karl et al. 2000). Dies entspricht unseren Ergebnissen, da unsere Patienten, wie oben bereits erwähnt, sogar signifikant häufiger eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten, wenn sie im Vorfeld keine neoadjuvante Therapie erhielten ($p=0,016$). Andere Autoren wiederum beschreiben die neoadjuvante Therapie als Risikofaktor für die Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz (Briel et al. 2004; Turkyilmaz et al. 2009). Somit bleibt der Einfluss einer präoperativen Bestrahlung und Chemotherapie auf die Entstehung von Insuffizienzen weiter diskutabel. Jedoch scheinen Patienten mit Ösophaguskarzinomen laut den Angaben in der Literatur generell von multimodalen Therapiekonzepten einschließlich neoadjuvanter Behandlung zu profitieren (Mucke et al. 2000; Goldberg et al. 2003).

5.2.4 Das Plattenepithelkarzinom als vorherrschender Zelltyp bei den betroffenen Patienten

Der vorherrschende Zelltyp bei den Speiseröhrentumoren im untersuchten Kollektiv mit Anastomoseninsuffizienz war mit 53% das Plattenepithelkarzinom. Die zweithäufigste Entität war mit 44% das Adenokarzinom. Unterschiede bezüglich des Langzeitüberlebens und der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den beiden Entitäten gab es nicht ($p=0,662$). Darüber hinaus gab es auch keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Tumorentität und der kollaren oder thorakalen Lokalisation der Insuffizienzen. Auch gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Entstehung einer Insuffizienz im Allgemeinen und der Tumorentität ($p=0,218$).

Auch in aktuellen Veröffentlichungen werden das Plattenepithel- und das Adenokarzinom als Hauptentitäten unter den Ösophagustumoren beschrieben (Fan et al. 2008). Jedoch wird in aktuellen Publikationen von einer starken Zunahme der Inzidenz des Adenokarzinoms berichtet (Bollschweiler et al. 2004; D'Amico 2007). Dieses soll mittlerweile das Plattenepithelkarzinom als Hauptentität abgelöst haben (Stein et al. 2005; D'Amico 2007; Gibbs et al. 2007). Das steht im Widerspruch zu der Verteilung in unserem Kollektiv. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass durch den relativ langen Untersuchungszeitraum unserer Auswertung der Wert etwas zu Gunsten des Plattenepithelkarzinoms verschoben wurde.

5.2.5 Der distale Ösophagus als häufigste Tumorlokalisation

Die Plattenepithelkarzinome in unserem Kollektiv waren in allen Ösophagussegmenten zu finden, überwiegend jedoch im unteren Drittel des Ösophagus. Keines der Plattenepithelkarzinome war am gastroösophagealen Übergang zu finden. Die Adenokarzinome waren fast ausschließlich im unteren Ösophagusdrittel, sowie am gastroösophagealen Übergang lokalisiert. Damit entsprechen die ermittelten Tumorlokalisationen der Plattenepithel- und Adenokarzinome der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz genau den Ergebnissen vorliegender Publikationen. Denn auch hier wird angegeben, dass Plattenepithelkarzinome im gesamten Ösophagus vorkommen können, tendenziell jedoch häufiger in den aboralen Segmenten. Bei Adenokarzinomen wird vorwiegend die aborale

Lokalisation beschrieben, diese Tumorentität wird nur extrem selten in den oberen Dritteln des Ösophagus gefunden (Heidl et al. 1993; Stein et al. 2005; Gibbs et al. 2007). Desweiteren muss noch erwähnt werden, dass die Tumorlokalisation bei unseren Patienten nicht in einem signifikanten Zusammenhang zur Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz stand ($p=0,218$).

5.2.6 Vorherrschende Tumorstadien

Im untersuchten Kollektiv der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz ließ sich folgende Verteilung auf die Tumorstadien nach UICC ermitteln: Tumore im Stadium III waren am häufigsten vertreten, am zweithäufigsten waren Tumore des Stadiums I vertreten, darauf folgten Tumore des Stadiums IIa und IIb. Stadium IVa und IVb waren eher selten vertreten. Somit handelte es sich also in einem großen Teil der Fälle um stark infiltrativ wachsende Karzinome, die nach der UICC-Definition bereits die Tunica adventitia infiltrierten, und damit schon alle Wandschichten des Ösophagus durchwachsen hatten. In mehr als der Hälfte der Fälle waren bereits regionale Lymphknotenmetastasen in der histopathologischen Untersuchung nachgewiesen worden. Der Großteil der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz hatte jedoch noch keine Fernmetastasen entwickelt. Diese Verteilung entspricht in etwa den Ergebnissen aktueller Veröffentlichungen. In diesen wird Stadium III ebenso als das häufigste beschrieben. Die Verteilung auf Stadium I und II variiert in den jeweiligen Publikationen, Stadium IV wurde jedoch entsprechend unseren Ergebnissen als am seltensten beschrieben (Whooley et al. 2001; Viklund et al. 2006; Okuyama et al. 2007; Luechakietisak et al. 2008; Cooke et al. 2009b). Bezüglich des histopathologischen *Gradings* konnte mehr als die Hälfte der Karzinome aus dem untersuchten Kollektiv dem G-Stadium II zugeordnet werden. Damit gehörten also die meisten Ösophaguskarzinome in die Gruppe der mäßig differenzierten Tumore. Es waren jedoch auch verhältnismäßig viele Karzinome des G-Stadiums III vertreten und somit als schlecht differenziert eingestuft worden. Karzinome des G-Stadiums I, welche als gut differenziert deklariert worden waren, waren nur selten vertreten bei den von uns untersuchten Fällen. Für diese Ergebnisse bezüglich des *Gradings* ließen sich in aktuellen Veröffentlichungen keine vergleichbaren Ergebnisse finden. Bei Martin et.al. (Martin et al. 2005b) und Sabel et. al. (Sabel et al. 2002) wurde

Stadium G III als das häufigste beschrieben, allerdings sind die hier untersuchten Kollektive nicht mit dem unseren vergleichbar. Im Artikel von Sabel et. al. waren die Patienten nicht in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Anastomoseninsuffizienz untersucht worden. Bei Martin et. al. war die Verteilung bezüglich des *Gradings* auf das Gesamtkollektiv bezogen worden, die Verteilung auf die nur wenigen Patienten mit Anastomoseninsuffizienz bleibt hier unklar. Für die von uns ermittelten Zahlen zum Resektionsausmaß R ließen sich in der Literatur ebensowenig vergleichbare Ergebnisse finden. Jedoch konnte bei der Mehrheit unserer Patienten eine R0-Resektion erzielt werden, also radikal tumorfrei operiert werden. Insgesamt konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen allen oben angeführten Tumorstadien und der Lokalisation, sowie der Inzidenz der Insuffizienz ermittelt werden. Jedoch bestanden erwartungsgemäß signifikante Zusammenhänge zwischen Tumorstadium ($p < 0,001$), *Grading* ($p < 0,001$), Resektionsausmaß ($p < 0,001$) und dem Langzeitüberleben, bzw. der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit. Umso ungünstiger Stadium und *Grading* waren, bzw. umso mehr Resttumor postoperativ übrig blieb, umso geringer waren die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit und umso kürzer die mittlere Überlebensdauer.

5.2.7 Höhere Inzidenz für Insuffizienzen bei kollaren Anastomosen

Es bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Anastomose und der Inzidenz der Insuffizienz. Diese war bei Patienten mit kollarer Anastomose deutlich höher ($p = 0,017$). Von den Patienten mit Anastomoseninsuffizienz hatten 79% eine kollar lokalisierte Insuffizienz, nur 21% eine intrathorakale. Die transhiatal operierten Patienten bekamen signifikant häufiger eine kollare Insuffizienz, als die thorakoabdominell operierten ($p = 0,001$). Dieser Umstand ist jedoch dadurch erklärt, dass bei einem transhiatalen Zugang in der Regel auch häufiger eine zervikale Ösophagogastrostomie zum Einsatz kommt, als bei den thorakoabdominellen Verfahren (Hulscher et al. 2001; Cassivi 2004; Tomaszek et al. 2009). Dies war auch im untersuchten Kollektiv der Fall. Auch die von uns beobachtete höhere Inzidenz von Insuffizienzen bei zervikalen Anastomosen deckt sich mit den Ergebnissen in bisherigen Publikationen. Zervikale Anastomoseninsuffizienzen werden zwar als häufiger beschrieben, dafür sind die intrathorakalen Insuffizienzen laut neuesten Publikationen mit einer weit

höheren Morbidität und Mortalität verbunden (Blewett et al. 2001; Hünnerbein et al. 2004; Nguyen et al. 2007; Tomaszek et al. 2009). Dies bestätigen unsere Ergebnisse, da unsere Patienten mit thorakaler Insuffizienz eine signifikant kürzere durchschnittliche Überlebensdauer hatten, als diejenigen mit kollarer Insuffizienz ($p=0,004$). Es bestand jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Klinikletalität und der 30-Tage-Mortalität zwischen kollaren und intrathorakalen Insuffizienzen.

Ursächlich für die insgesamt geringeren Insuffizienzraten von intrathorakalen Anastomosen könnte zum Beispiel die geringere Spannung sein, welche hier im Gegensatz zu zervikal angelegten Anastomosen zum Tragen kommt. Diese ist wiederum verbunden mit einer besseren Durchblutung und somit insgesamt einer geringeren Tendenz zur Nekrotisierung des Gewebes (Nguyen et al. 2007). Iannettoni et al. (Iannettoni et al. 1995) beschreiben als möglichen Grund für die höhere Inzidenz von kollaren Insuffizienzen die initial kompromittierte Durchblutung an der Spitze des frisch mobilisierten Magens. Dieses Areal ist am anfälligsten für Ischämien, da es am weitesten von den magenversorgenden Gefäßen entfernt ist (Iannettoni et al. 1995). Zusätzlich kann es durch Kompression am eng angelegten Thoraxeingang zu einer venösen Stauung kommen, welche die Durchblutung der Magenspitze zusätzlich einschränkt (Iannettoni et al. 1995; Urschel 1995). Die Mortalität ist bei intrathorakalen Insuffizienzen höher angegeben, da diese deutlich häufiger mit Komplikationen wie einer schweren Mediastinitis, Pleuraempyemen und einer lebensbedrohlichen Sepsis assoziiert sind (Hulscher et al. 2001; Dai et al. 2009; Tomaszek et al. 2009; van Heijl et al. 2010). Die Krankenhausverweildauer, sowie die Verweildauer auf der Intensivstation sind dadurch verlängert, die Krankenhaussterblichkeitsrate höher als bei zervikalen Anastomosen (van Heijl et al. 2010).

Somit spiegeln sich die Daten der aktuellen Literatur auch in unseren Ergebnissen wieder. Denn auch in unserem Kollektiv hat sich gezeigt, dass sich bei kollaren Anastomosen deutlich mehr Insuffizienzen entwickeln, diese aber im Hinblick auf das Überleben jedoch eine günstigere Prognose zu haben scheinen, als die intrathorakalen Insuffizienzen, welche dafür wiederum seltener auftreten. Dies sollte bei der Wahl der Anastomosenlokalisation berücksichtigt werden.

5.2.8 Zusammenhang zwischen dem Operationszugang und der Inzidenz von Insuffizienzen

Als Operationszugang wurden für die Patienten im untersuchten Kollektiv drei verschiedene Techniken angewandt. Bei 60 unserer Patienten (46%) wurde der thorakoabdominelle Zugang gewählt. 66 Patienten (50%) wurden über einen transhiatalen Zugang operiert. Nur 2 Patienten (2%) wurden minimalinvasiv Ösophagektomiert. Bei 99 Eingriffen (76%) wurde eine zervikale Anastomose angelegt, bei 32 (24%) eine intrathorakale Anastomose. Zwischen der Inzidenz der Insuffizienz im Allgemeinen und der Art des gewählten Operationszuges bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,508$). Ebenso ließen sich bei den von uns untersuchten Patienten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Langzeitüberlebens und der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den verschiedenen Zugängen ermitteln ($p = 0,661$).

Die dokumentierten Operationszugänge werden auch in der aktuellen Literatur als die gängigsten benannt (Goldminc et al. 1993; Roy-Choudhury et al. 2001; Singh et al. 2001; Schröder et al. 2002; Rentz et al. 2003; Cassivi 2004; Bottger et al. 2007; D'Amico 2007; Nguyen et al. 2007; Tomaszek et al. 2009). Es wird bisher kontrovers diskutiert, welcher Zugang zu bevorzugen ist. Von einigen Autoren werden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der perioperativen Morbidität, Mortalität und dem Langzeitüberleben zwischen dem transhiatalen und dem transthorakalen Zugang beschrieben (Connors et al. 2007; Omloo et al. 2007).

Hulscher et al. (Hulscher et al. 2002) beschreiben eine geringere Morbidität für den transhiatalen Zugang, für die mediane Überlebenszeit konnten die Autoren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Verfahren ermitteln, ebenso wie D'Amico et al. (D'Amico 2007). Es gab lediglich eine Tendenz zu einer besseren 5-Jahres-Überlebensrate für den transthorakalen Zugang (Hulscher et al. 2002). Chang et al. beschreiben einen frühen Überlebensvorteil für transhiatal operierte Patienten, konnten für das Langzeitüberleben jedoch ebenso keine Unterschiede zwischen den beiden Verfahren ermitteln (Chang et al. 2008). Omloo et al. (Omloo et al. 2007) geben eine Tendenz zu einer höheren 5-Jahresüberlebens-Rate für radikale transthorakale Verfahren an. Patienten mit einer limitierten Anzahl von befallenen Lymphknoten schienen sehr von einer ausgedehnten transthorakalen Operation zu profitieren (Omloo et al. 2007).

Andere Autoren halten den transthorakalen Zugang insgesamt für vorteilhafter (Rizzetto et al. 2008; Wolff et al. 2008). Die Ergebnisse von Wolff et al. (Wolff et al. 2008) zeigten beispielsweise, dass ein transthorakaler Zugang dem transhiatalen hinsichtlich der ausgedehnten Resektion von Lymphknoten überlegen ist. Die Studienergebnisse sprachen dafür, dass mit einem transthorakalen Zugang wesentlich mehr Lymphknoten entfernt werden konnten (Wolff et al. 2008). Dies ist ein entscheidender Vorteil, wenn man berücksichtigt, wie wichtig eine möglichst radikale Operation für die Prognose ist. Rizzetto et al. (Rizzetto et al. 2008) konnten beobachten, dass der thorakoabdominelle Zugang nach neoadjuvanter Therapie das Langzeitüberleben verbesserte und das Auftreten von Lokalrezidiven reduzierte. Daher halten sie die thorakoabdominelle *en-bloc*-Resektion für das Verfahren der Wahl nach neoadjuvanter Therapie (Rizzetto et al. 2008). Omloo et al. (Omloo et al. 2009) beschreiben eine geringere postoperative Morbidität für das transhiatale Verfahren. Die Langzeitergebnisse der Autoren zeigten jedoch, dass dieser Zugang vorzugsweise für Patienten mit Tumoren des gastroösophagealen Übergangs geeignet zu sein scheint, ohne Befall der thorakalen Lymphknoten. Für Patienten mit Ösophagustumoren schien die transthorakale Methode mit ausgedehnter Lymphknotenresektion von Vorteil zu sein, da sich hier ein besseres Langzeitüberleben zeigte (Omloo et al. 2009).

Minimalinvasive Verfahren zur Ösophagektomie kommen seit Anfang der 90er Jahre zum Einsatz, mit dem Ziel der Reduktion der Morbidität eines offenen transthorakalen Verfahrens (Nguyen et al. 2007). Die Ergebnisse in einigen aktuellen Publikationen bestätigen auch eine, durch die geringere Invasivität deutlich reduzierte Morbidität und beschreiben minimalinvasive Verfahren somit als eine gute Alternative zu offenen Techniken (Suzuki et al. 2005). In mehreren Studien konnten eine verbesserte Mortalitätsrate, ein kürzerer Krankenhausaufenthalt, kürzere Operationszeiten, geringerer intraoperativer Blutverlust, sowie reduzierte Wundheilungskomplikationen für laparoskopische Verfahren ermittelt werden (Avital et al. 2005; Bernabe et al. 2005; Tinoco et al. 2007; Pham et al. 2010). In anderen Studien haben sich vergleichbare Langzeitergebnisse für offene und laparoskopische Verfahren gezeigt (Avital et al. 2005; Martin et al. 2005a).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass zwischen den beiden offenen Verfahren nach unseren Ergebnissen kein signifikanter Unterschied bezüglich der

Inzidenz von Insuffizienzen und im Langzeitüberleben bestand. Jedoch herrscht in aktuellen Studien bisher kein Konsens darüber, welcher Methode in Abhängigkeit von den Langzeitergebnissen der Vorzug zu geben ist. Minimalinvasive Verfahren werden als sichere Alternative zu den offenen Verfahren beschrieben, wenn sie von einem erfahrenen Operateur durchgeführt werden (Tinoco et al. 2007).

5.2.9 Vergleichbare Langzeitergebnisse für die verschiedenen Techniken der Anastomosenanlage

Zur Anlage der Anastomose wurden bei den von uns untersuchten Patienten zwei verschiedene Techniken angewandt. Die Anastomose wurde bei der Mehrheit der Eingriffe von Hand genäht (66%), bei einem kleineren Teil der Eingriffe (15%) wurde die Anastomose mit dem Klammernahtgerät angelegt. 97% der kollaren Anastomosen wurden von Hand genäht, 81% der intrathorakalen Anastomosen wurden mit dem Klammernahtgerät angelegt. Somit war der Zusammenhang zwischen der Wahl der Anastomosentechnik und der Lokalisation der Anastomose statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die Patienten mit handgenähter Anastomose entwickelten dementsprechend auch signifikant häufiger eine kollare Insuffizienz ($p < 0,001$). Auch in der Literatur werden das Klammernahtgerät und die Naht von Hand als die beiden häufigsten Techniken zur Anlage einer ösophago-enterischen Anastomose angegeben (Okuyama et al. 2007; Luechakiettisak et al. 2008; Cooke et al. 2009b; Turkyilmaz et al. 2009; Worrell et al. 2009). Entsprechend unseren Ergebnissen wird darüber hinaus auch beschrieben, dass das Klammernahtgerät hauptsächlich bei intrathorakalen Anastomosen zum Einsatz kommt, wohingegen kollare Anastomosen bevorzugt von Hand genäht werden (Hsu et al. 2004; Okuyama et al. 2007; Turkyilmaz et al. 2009). Es wird jedoch bisher kontrovers diskutiert, welche Technik zu bevorzugen ist.

In unserem Kollektiv zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Langzeitüberlebens und der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den beiden Techniken ($p = 0,796$).

In manchen Studien ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich des klinischen Resultats und der Inzidenz von Insuffizienzen zwischen den beiden Vorgehensweisen (Okuyama et al. 2007; Luechakiettisak et al. 2008; Worrell et al. 2009). Andere Autoren wiederum geben eine geringere Inzidenz von Insuffizienzen bei geklammerten Anastomosen an (Cooke et al. 2009b; Turkyilmaz

et al. 2009). Somit bleibt letztlich diskutabel, welcher Ansatz im Hinblick auf die Entstehung von Anastomoseninsuffizienzen zu bevorzugen ist. Die Langzeitergebnisse der beiden Techniken unterscheiden sich jedoch nicht wesentlich. Die Tendenz geht insgesamt dazu, intrathorakale Anastomosen mit dem Klammernahtgerät anzulegen und kollare Anastomosen von Hand zu nähen.

5.2.10 Der Magen als das am Häufigsten verwendete Interponat

Im untersuchten Kollektiv kamen als Ösophagusersatz zur Wiederherstellung der Kontinuität Magen, Kolon, sowie Jejunum zum Einsatz. Dies entspricht den Angaben in der aktuellen Literatur. Hier werden eben diese Ersatzmöglichkeiten als die heute gängigsten beschrieben. Der Magen kommt entsprechend unserem Kollektiv am häufigsten zum Einsatz, wenn er geeignet, beziehungsweise noch vorhanden ist. Ist dies nicht der Fall, kommen die anderen Optionen zum Einsatz (Lerut et al. 2002; Walther et al. 2003; Atkins et al. 2004; Cassivi 2004; Renzulli et al. 2004; Tomaszek et al. 2009).

Im von uns untersuchten Kollektiv mit Anastomoseninsuffizienz, trat die kollare Insuffizienz signifikant am häufigsten bei Patienten mit Mageninterponat auf ($p < 0,001$). Als Ursache hierfür kann wohl angenommen werden, dass bei unseren Patienten die kollare Insuffizienz am häufigsten auftrat und in meisten Fällen ein Mageninterponat zum Einsatz kam. Somit scheint dieser Zusammenhang lediglich ein additiver Effekt zu sein. Andere Gründe hierfür konnten auch in der Literatur nicht gefunden werden. Es bestand jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Art des Interponats und der Inzidenz der Insuffizienz ($p = 0,093$).

Die Vorteile des Magens als Interponat sind die konstante und verlässliche Blutversorgung, eine relativ leichte Dissektion und Präparation, sowie die Notwendigkeit von lediglich einer Anastomose (Martin et al. 2005b; Tomaszek et al. 2009). Gründe dafür, warum der Magen ungeeignet oder nicht mehr vorhanden sein kann, sind unter anderem vorangegangene Magenoperationen, wie beispielsweise Fundoplicationes oder Magenteilresektionen. Bei Tumoren, welche auch den gastroösophagealen Übergang befallen haben, wird bevorzugt direkt eine Gastrektomie durchgeführt und stattdessen eine ösophagojejunale oder koloösophagale Anastomose angelegt (Shen et al. 2006; Tomaszek et al.

2009). Die Vorteile eines Koloninterponats sind eine relativ einheitliche Anatomie der Gefäßversorgung, Resistenz gegenüber gastro-biliärem Reflux, eine intrinsische Peristaltik, sowie die Möglichkeit den Magen als Reservoir im Abdomen zu belassen.

Die Rekonstruktion des Ösophagus mit Kolon kommt üblicherweise bei kongenitaler Ösophagusatresie zum Einsatz, eher selten bei Ösophagusresektionen aufgrund von Karzinomen. Vor Koloninterposition sollte eine gründliche präoperative Beurteilung einschließlich einer Koloskopie, sowie einer Angiographie der Mesenterialgefäße erfolgen. Allerdings wird in der bisher veröffentlichten Literatur angegeben, dass die Koloninterposition mit einer höheren Morbiditäts- und Mortalitätsrate, sowie einer höheren Inzidenz von Insuffizienzen und Interponatdefekten verbunden ist (Cassivi 2004; Tomaszek et al. 2009). Jejunuminterponate sind nicht die erste Wahl zur Ösophagusrekonstruktion und kommen hauptsächlich bei der limitierten Resektion des distalen Ösophagus nach Merendino als kurzstreckige Überbrückung zum Einsatz.

Die Vorteile eines Jejunuminterponats liegen darin, dass eine präoperative Darmvorbereitung nicht notwendig ist, es eine intrinsische Peristaltik aufweist und typischerweise eine gute Übereinstimmung zwischen der Größe der Lumina von Ösophagus und Jejunum besteht (Tomaszek et al. 2009). Lerut et. al. (Lerut et al. 2002) beschreiben ähnliche Ergebnisse für die Verwendung von Magen und Koloninterponaten. Die Autoren geben an, dass Jejunum eher selten als Ersatz für den kompletten Ösophagus genutzt wird, da sich aufgrund der kurzen Radix daraus kein Interponat präparieren lässt, welches lang genug ist, um die Entfernung zum Hals zur Anastomosenanlage zu überbrücken. Laut Davis et. al. (Davis et al. 2003) ist die Koloninterposition eine deutlich komplexere Prozedur, welche auch mit einer höheren Morbidität verbunden ist, als die Mageninterposition. Insgesamt seien jedoch die Mortalität, sowie das Langzeitüberleben von Kolon- und Mageninterponaten vergleichbar. Briel et. al. (Briel et al. 2004). beschreiben eine ähnliche Prävalenz von Interponatnekrosen bei Magen- und Koloninterponaten, geben jedoch eine höhere Insuffizienzrate bei Magenhochzug an. Die Autoren ermittelten eine Ischämierate des Interponats nach Ösophagektomie von 10% und nennen die Ischämie als einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz (Briel et al. 2004).

Somit lässt sich keine einheitliche Empfehlung für ein bestimmtes Interponat ableiten. Vielmehr muss individuell anhand der jeweiligen anatomischen und anamnestischen Gegebenheiten des Patienten die Entscheidung für die Art des Ösophagusersatzes getroffen werden.

5.2.11 Die vierte postoperative Woche als Zeitpunkt für den oralen Kostaufbau

Alle Patienten wurden nach der Ösophagektomie zunächst parenteral oder über eine Trilumensonde, beziehungsweise über perkutane Gastro- oder Jejunostomie ernährt. Für den größten Teil der Patienten (n=59, 45,0%) konnten keine Angaben zum genauen Zeitpunkt des oralen Kostaufbaus ermittelt werden. Zum einen aufgrund der Aktenlage, zum anderen weil bei einigen Patienten aufgrund des ungünstigen postoperativen Verlaufs kein oraler Kostaufbau möglich gewesen war.

Bei denjenigen Patienten mit Anastomoseninsuffizienz, für die es möglich gewesen war einen genauen Zeitpunkt zu ermitteln, wurde der orale Kostaufbau nach einer medianen Zeit von 26 Tagen (Minimum: 6d, Maximum: 93d) begonnen. Nur wenige Patienten davon (14%) konnten bereits innerhalb der ersten 3 Wochen orale Kost zu sich nehmen.

Unser Ergebnis liegt über den Ergebnissen in aktuellen Publikationen, wo eine mittlere Zeit von 18-22 Tagen bis zum Zeitpunkt der ersten oralen Nahrungsaufnahme angegeben wird (Pross et al. 2000; Hünerbein et al. 2004). Durch die üblicherweise durchgeführte postoperative orale Nahrungskarenz soll die Anastomose geschützt werden, indem Spannung vermieden wird. Darüber hinaus sollen die Risiken, welche sich aus der verminderten Motilität des Magen-Darmtrakts nach operativen Eingriffen ergeben, vermieden werden. Dazu zählen Schluckstörungen und damit verbundene Aspiration, welche in der Folge zu pulmonalen Komplikationen im Sinne von Aspirationspneumonien führen können (Berry et al. 2010). Diese Schluckstörungen entstehen meist auf dem Boden einer beeinträchtigten Schluckmechanik nach dem operativen Eingriff, oder auch durch Beschädigungen des Rekurrensnerven während der Ösophagektomie (Parekh et al. 2007; Berry et al. 2010).

Einer Aspiration durch Reflux und Schluckstörungen kann z.B. durch die häufig postoperativ genutzten Trilumensonden entgegengewirkt werden. Ihr Vorteil liegt darin, dass sie die Sekrete aus dem insuffizienten Anastomosenbereich adäquat drainieren können, jedoch gleichzeitig eine enterale Ernährung über ihren jejunalen Schenkel ermöglichen (Lorenz et al. 2007).

Gabor et. al. (Gabor et al. 2005) kamen zu dem Ergebnis, dass eine möglichst frühe postoperative enterale Ernährung zwar nicht die Mortalitätsrate beeinflusst, jedoch signifikant die Liegedauer auf Intensivstation, sowie insgesamt im Krankenhaus verkürzt. Die Patienten erholten sich somit also schneller vom Eingriff (Gabor et al. 2005).

Jedoch gibt es auch viele Anastomoseninsuffizienzen, die sich klinisch unauffällig zeigen, aber trotzdem vorhanden sind. Eine unter Unkenntnis eines Lecks zu früh begonnene orale Nahrungsaufnahme könnte hier fatale Folgen haben, wie Sepsis, Mediastinitis, oder respiratorische Komplikationen, durch in die Thoraxhöhle gelangte Nahrungsbestandteile (Sauvanet et al. 1998) . Somit kann kein optimaler Zeitpunkt für den Beginn der oralen Nahrungsaufnahme festgelegt werden. Vielmehr muss in jedem Fall individuell evaluiert werden, zu welchem Zeitpunkt damit begonnen werden kann. Berry et al. (Berry et al. 2010) konnten bestätigen, dass eine sorgfältige Evaluation der Schluckfähigkeit vor dem oralen Kostaufbau das Risiko für Aspirationspneumonien signifikant senken kann. Einige Autoren empfehlen auch eine routinemäßige Kontrastmitteluntersuchung zur Überprüfung der Anastomosenintegrität vor Beginn des oralen Kostaufbaus (Sauvanet et al. 1998).

5.3 Vergleichbarkeit der Charakteristika der Insuffizienz

5.3.1 Die erste postoperative Woche als Hauptmanifestationszeitpunkt der Anastomoseninsuffizienz

Die Anastomoseninsuffizienzen bei den von uns untersuchten Patienten wurden nach einer medianen Zeit von 8,5 Tagen nach der Ösophagektomie diagnostiziert. Dieser Zeitraum liegt genau innerhalb der aktuellen Publikationsergebnisse. Die Angaben reichen hier von einer medianen Zeit von 5 bis 12 Tagen (Sauvanet et

al. 1998; Griffin et al. 2001; Crestanello et al. 2005; Martin et al. 2005b; Schubert et al. 2005).

Bei 43% unserer Patienten wurde die Diagnose noch innerhalb der ersten 8 postoperativen Tage gestellt, 58% der Insuffizienzen fielen jedoch erst später auf. Dies hat insofern Relevanz, als dass eine rasche Diagnose und Behandlung der Insuffizienz in der Literatur als von größter Bedeutung für das Überleben des Patienten beschrieben wird. Denn unbehandelt sind Anastomoseninsuffizienzen mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Wird nicht rechtzeitig interveniert, können ausgehend von der Insuffizienz Mediastinitis, Sepsis, Multiorganversagen und andere schwerwiegende Komplikationen zum Tod des betroffenen Patienten führen (Nguyen et al. 2007; Sarela et al. 2008; Dai et al. 2009; Hyman 2009; Leers et al. 2009; Tabatabai et al. 2009). Es gab bei unseren Patienten auch einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Diagnosezeitpunkt und der 30-Tage-Mortalität. Von den Patienten bei denen bereits innerhalb der ersten 8 Tage die Insuffizienz diagnostiziert werden konnte, überlebten 77% länger als 30 Tage. Nur 23% der früh diagnostizierten Fälle verstarben innerhalb der ersten 30 Tage ($p=0,032$). Somit ist es von größter Bedeutung, die Insuffizienz möglichst früh zu entdecken, was in unserem Kollektiv verglichen mit anderen Studien überwiegend gelungen ist.

5.3.2 Die Anastomosenregion als Hauptlokalisation der Insuffizienz

Bei 46% unserer Patienten konnte bei der endoskopischen Evaluation auch die genaue Lokalisation, die Größe, sowie die Lage der Insuffizienz in cm ab ore beschrieben werden. Am häufigsten, war die insuffiziente Stelle direkt in der Anastomosenregion dokumentiert worden, gefolgt von Insuffizienzen im interponierten Magenschlauch. Bei nur einem Patienten war eine Insuffizienz in einem Koloninterponat gefunden worden.

Die mittlere Größe der Dehiszenz lag bei 1,6 cm, die meisten waren jedoch kleiner als 1,6 cm. Die Größe der Insuffizienz stand in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang zur Wahl des Therapieverfahrens ($p=0,863$), beziehungsweise zur Krankenhaussterblichkeit ($p=0,658$).

Der Abstand zur Zahnreihe betrug im Mittel 24,5 cm. Bei den meisten Patienten lag die Insuffizienz tiefer als 20 cm ab ore. Auch in der Literatur werden die Anastomosenregion und das Mageninterponat als die häufigsten Ursprungsorte

der Insuffizienz beschrieben, genau wie in unserem Kollektiv beobachtet (Griffin et al. 2001).

Zur Größe in cm und zur genauen Lage in cm ab Zahnreihe ließen sich keine vergleichbaren Ergebnisse in der aktuellen Literatur finden.

5.3.3 Überwiegen von nekrotischen Anteilen bei kollaren Anastomosen

Bei 28% der Patienten aus unserem Kollektiv mit Anastomoseninsuffizienz waren minderdurchblutete Anteile oder Nekrosen in der Anastomosenregion, oder am Mageninterponat dokumentiert worden. Diese waren entweder bei einem Revisionseingriff, oder bei der endoskopischen Evaluation aufgefallen. Dies ist insofern von Bedeutung, als das Nekrosen des Interponats in aktuellen Publikationen als Risikofaktor für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz beschrieben werden (Briel et al. 2004).

Nekrotische Anteile wurden signifikant am häufigsten bei den kollaren Anastomoseninsuffizienzen gefunden ($p=0,001$). Ursächlich hierfür kann sein, dass auf die kollaren Anastomosen eine höhere Spannung wirkt als auf die intrathorakalen, was sich wiederum negativ auf die Durchblutung auswirkt, wodurch die Entstehung von Nekrosen begünstigt wird (Nguyen et al. 2007). Diese Nekrosen können in einer radiologischen Kontrastdarstellung als unauffälliges Interponat imponieren und ohne endoskopische Untersuchung unentdeckt bleiben. Dies kann die Diagnose verzögern und somit fatale Folgen haben, da Interponatnekrosen unbehandelt mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden sind (Griffin et al. 2001; Alanezi et al. 2004; Cassivi 2004). Kommt es zu Nekrosen im Anastomosenbereich, wird auch immer eine operative Revision von unterschiedlichem Ausmaß notwendig, welche ihrerseits wiederum mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert sein kann (Cassivi 2004; Hyman 2009). In unserem Kollektiv bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Nekrose und der Krankenhaussterblichkeit ($p=0,052$).

5.4 Klinik, Komorbiditäten und Diagnostik der Anastomoseninsuffizienz

5.4.1 Das heterogene Erscheinungsbild der Anastomoseninsuffizienz

Im untersuchten Kollektiv äußerte sich das Auftreten der Anastomoseninsuffizienz meist klinisch durch eine Reihe von bestimmten Symptomen. Es gab keine statistisch signifikanten Häufigkeitsunterschiede zwischen den von uns ermittelten Insuffizienz-Symptomen von kollar und intrathorakal gelegenen Anastomosen. Die Klinik war jedoch von Fall zu Fall sehr unterschiedlich und manche Patienten zeigten geringfügige Anzeichen welche auf eine Insuffizienz hindeuteten, wohingegen andere mehrere prägnante Symptome aufwiesen. Jedoch ließ sich aus den erhobenen Befunden retrospektiv ein Komplex von Symptomen ermitteln, die gehäuft im Zusammenhang mit der Insuffizienz auftraten und nahezu allen Patienten in unterschiedlicher Ausprägung gemeinsam waren, ganz gleich ob kollare oder thorakale Anastomose. Die Anastomoseninsuffizienz trat in den von uns untersuchten Fällen mit folgenden Symptomen am häufigsten in Erscheinung: Pleuraergüsse, septische Temperaturen/Fieber, auffällige Sekretion aus Drainagen, Erhöhung von Leukozyten und C-reaktivem Protein in der laborchemischen Untersuchung, Herzrhythmusstörungen/kardiale Probleme, Pneumothorax, radiologisch nachweisbare Atelektasen, Erbrechen und Wunddehiszenz. Patienten, welche im Verlauf kein Fieber entwickelten, konnten immer lebend aus dem Krankenhaus entlassen werden ($p = 0,021$). Kardiale Probleme, beziehungsweise Herzrhythmusstörungen waren mit einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit assoziiert ($p < 0,001$).

Die von uns beobachteten Symptome decken sich mit den Angaben in aktuellen Veröffentlichungen. Auch hier werden diese Symptome als die typische Klinik beschrieben, mit der Insuffizienzen gastroösophagealer Anastomosen in Erscheinung treten (Crestanello et al. 2005; Junemann-Ramirez et al. 2005; Korst et al. 2005; Page et al. 2005; Schubert et al. 2005; Turkyilmaz et al. 2009).

Als weiteres, nicht eben selten vertretenes Symptom der Insuffizienz konnte auch die Fistelbildung identifiziert werden. Am häufigsten wurde von uns eine Fistel an der zervikalen Wunde beobachtet. Zervikale Anastomoseninsuffizienzen fistelten im untersuchten Patientenkollektiv aber auch ins Mediastinum und zur Trachea.

Bei den intrathorakalen Insuffizienzen bildeten sich Fisteln zur Pleura, ins Mediastinum, zur Trachea, sowie zum Bronchialsystem.

Auch in der aktuellen Literatur wird die zervikale Fistelung, ebenso wie die intrathorakale Manifestation und die Fistelung ins Mediastinum, sowie ins Bronchialsystem als mögliches Charakteristikum der kollaren Anastomoseninsuffizienz beschrieben. Das Risiko eine zervikale Anastomoseninsuffizienz zu entwickeln, wird für die abdominothorakale und die transhiatale Resektionsmethode als vergleichbar angegeben. Jedoch war die Häufigkeit der intrathorakalen Manifestationen zervikaler Insuffizienzen beim transhiatalen Verfahren in Studien geringer. Als mögliche Erklärung hierfür wird angegeben, dass beim transhiatalen Verfahren die parietale Pleura intakt bleibt und so die Ausbreitung von infektiösen Prozessen in die Pleurahöhle verhindern kann (van Heijl et al. 2010). Wie auch andere enterokutane Fisteln kann die zervikale Fistel zu einem septischen Geschehen führen (Galie et al. 2006).

Die Entwicklung einer Fistelung ins Bronchialsystem bei intrathorakalen Anastomosen wird auch in bisherigen Veröffentlichungen als extrem seltene, jedoch potenziell fatale Komplikation nach Ösophagektomie benannt. (Devbhandari 2005 ; Martin-Smith 2009). Die meisten Fisteln dieser Art treten durch direkte Kommunikation zwischen einer dehiszenten Anastomose und einem anliegenden Bronchus auf (Martin-Smith 2009). Klinisch in Erscheinung tretende intrathorakale Fisteln, gleich welcher Art, sind mit einer hohen Mortalitätsrate assoziiert, da sie zu einer fulminanten Sepsis und Mediastinitis führen können (Junemann-Ramirez et al. 2005; Devbhandari 2005 ; Martin-Smith 2009). Als ebenso selten wie potenziell letal wird in der Literatur die Fistelung zur Trachea beschrieben (Nardella et al. 2009).

5.4.2 Pneumonie und septische Verläufe als häufigste Komorbiditäten

Ausgehend von der Anastomoseninsuffizienz entwickelten sich bei den Patienten im untersuchten Kollektiv eine Reihe von lebensbedrohlichen Komorbiditäten. Am häufigsten vertreten waren Pneumonie und Sepsis, gefolgt von Nieren- und/oder multiplem Organversagen, schwerer Mediastinitis, Empyem, akuter Pankreatitis und Lungenembolie. Patienten, bei welchen eine Sepsis, ein Multiorganversagen oder eine Mediastinitis auftraten, starben häufiger im Krankenhaus ($p < 0,001$).

Eben diese Morbiditäten werden auch in aktuellen Publikationen als die am häufigsten mit einer Anastomoseninsuffizienz assoziierten Komplikationen beschrieben (Korst et al. 2005; Page et al. 2005; Orringer et al. 2007; Turkyilmaz et al. 2009; van Heijl et al. 2010). Entsprechend unseren Ergebnissen werden die respiratorischen Komplikationen, wie z.B. die Pneumonie, in der Literatur als die häufigsten angeführt (Korst et al. 2005) (Aminian et al. 2011). Zumeist traten in unserem Kollektiv jedoch mehrere der oben genannten Komorbiditäten nebeneinander auf, was ebenso den Angaben in der aktuellen Literatur entspricht (Korst et al. 2005).

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den zervikal und den intrathorakal angelegten Anastomosen für die von uns beobachteten Komorbiditäten. Dies kann dadurch bedingt sein, dass eine zervikale Anastomoseninsuffizienz sich genauso auch intrathorakal manifestieren kann und somit genauso zu pulmonalen Komplikationen, Sepsis und Mediastinitis führen kann wie eine intrathorakale Anastomoseninsuffizienz. Diese intrathorakale Manifestation von zervikalen Insuffizienzen wurde in Studien häufiger nach transthorakalen Ösophagektomien, als nach transhiatalen beobachtet (Korst et al. 2005; van Heijl et al. 2010).

5.4.3 Endoskopie als vorherrschendes Bildgebungsverfahren in der Diagnostik der Anastomoseninsuffizienz

Bei allen ösophagektomierten Patienten wurden im postoperativen Verlauf regelmäßige Röntgenkontrollen des Thorax durchgeführt. Diese gehörten zu den Routineuntersuchungen, welche sich in der Regel an größere operative Thoraxeingriffe anschließen. Daher wurden sie auch durchgeführt, wenn nicht der Verdacht auf eine etwaige Anastomoseninsuffizienz bestand.

Ohne klinischen Verdacht wird am Universitätsklinikum Eppendorf keine routinemäßige Standard-Diagnostik zum Ausschluss einer Insuffizienz nach Ösophagektomie durchgeführt.

Bei den Patienten, die klinisch einen Anhalt für das Vorliegen einer eventuellen Insuffizienz der Anastomose boten, wurden jedoch zusätzlich eine Reihe von bildgebenden Untersuchungen durchgeführt, welche nicht zum Routineprogramm gehörten. Nahezu jede der 131 Anastomoseninsuffizienzen wurde auch durch ein oder mehrere bildgebende Verfahren verifiziert, ganz gleich ob die Anastomose

kollar oder thorakal gelegen war, es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede. Nur wenige basierten auf einer rein klinischen Diagnose. Zumeist führte die klinische Symptomatik in der Folge zur diagnostischen Bildgebung. In einigen Fällen fiel die Insuffizienz aber auch bei postoperativen Kontrollen der Anastomosenintegrität auf, ohne zuvor klinisch apparent geworden zu sein. Bei den meisten Patienten kamen mehrere bildgebende Verfahren im postoperativen Verlauf zum Einsatz. Es kamen die Ösophagogastroduodenoskopie, die thorakale Computertomographie mit Kontrastmittel, das Kontrastösophagogramm mit Gastrographinbreischluck, sowie der Methylenblauschluck zum Einsatz. Die Endoskopie, sowie der Methylenblauschluck kamen signifikant häufiger für die Diagnose von intrathorakalen Insuffizienzen zum Einsatz (Endoskopie: $p=0,022$; Methylenblauschluck: $p=0,036$). Hierzu konnten in der Literatur keine vergleichbaren Ergebnisse gefunden werden.

Ursächlich für die häufigere Diagnose von intrathorakalen Insuffizienzen durch Endoskopie und Methylenblauschluck in unserem Kollektiv könnte aber die Tatsache sein, dass kollare Insuffizienzen in vielen Fällen auch schon klinisch apparent werden, bevor weitere diagnostische Maßnahmen erforderlich werden. Sie fallen in der Regel eher rasch auf, durch zum Beispiel ein lokales Erythem und auffällige Sekretion aus Wunddrainagen (Cooke et al. 2009b).

Für die beiden anderen Verfahren ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz. Die Verfahren, welche in unserem Kollektiv zur Diagnostik der Insuffizienz zum Einsatz kamen, werden auch in aktuellen Publikationen diskutiert. Die Beurteilungen über die Anwendung der verschiedenen Verfahren fallen jedoch sehr unterschiedlich aus. Hogan et. al. (Hogan et al. 2008) halten routinemäßige bildgebende Untersuchungen der Anastomosenintegrität generell für überflüssig. Bei klinischem Verdacht auf eine Insuffizienz sollen Breischluck und Computertomographie mit Kontrastmittel jedoch die meisten Lecks detektieren können.

Die Endoskopie wird bei unklaren radiologischen Untersuchungsergebnissen als sinnvoll erachtet (Griffin et al. 2001; Hogan et al. 2008; Strauss et al. 2010). Die endoskopische Evaluation der Anastomosenregion kann aber auch nützlich sein zur Verlaufsbeurteilung und zur Detektion von Ischämien und Nekrosen, sowie zur Wahl einer passenden Behandlungsmethode (Page et al. 2005). Turkyilmaz et al.

(Turkyilmaz et al. 2009) halten den Methylenblauschluck für verlässlicher bei der Detektion von kleineren klinischen Lecks, als das Kontrastösophagogramm. In Bezug auf die Beurteilung von subklinischen Leckagen deuteten ihre Studienergebnisse jedoch darauf hin, dass ein CT-gestütztes Ösophagogramm verlässlicher ist. Die Autoren bevorzugen dennoch den Einsatz von Methylenblau, da dieses nicht toxisch ist und auch bei minimalen Insuffizienzen im Sinne von Fisteln zum Nachweis dienen kann (Turkyilmaz et al. 2009). Boone et al. (Boone et al. 2008) halten den routinemäßigen Einsatz von Kontrastmittelschluck bei zervikalen Insuffizienzen für überflüssig, da die Insuffizienz in den meisten Fällen bereits klinisch apparent wurde bevor die Untersuchung angesetzt war. Alternativ empfehlen die Autoren das testweise Trinken von kleinen Mengen an Wasser unter gleichzeitiger Beobachtung der Halswunde (Boone et al. 2008). Tirnaksiz et al. (Tirnaksiz et al. 2005) empfehlen die routinemäßige Diagnostik mit Kontrastmittelschluck nur in der frühen postoperativen Phase. Nach mehr als 7 Tagen halten die Autoren diese Untersuchung für nicht mehr sinnvoll, da laut ihren Ergebnissen die Sensitivität hier stark abnimmt und die falsch positiven Ergebnisse zunehmen. Somit halten sie diese Methode als ungeeignet für das routinemäßige Screening auf Anastomoseninsuffizienzen (Tirnaksiz et al. 2005). Einige Autoren propagieren jedoch weiterhin das routinemäßige Screening mittels radiologischer Kontrastmitteluntersuchungen zur Beurteilung der Anastomosenintegrität nach Ösophagektomie. Dies beruht darauf, dass Insuffizienzen auch vorhanden sein können, ohne klinisch in Erscheinung zu treten. Eine bei Unkenntnis über die Insuffizienz begonnene orale Nahrungsaufnahme könnte hier fatale Folgen haben (Sauvanet et al. 1998). Es bleibt also weiter diskutabel, ob bildgebende Diagnostik für Insuffizienzen im postoperativen Verlauf nach Ösophagektomie routinemäßig zum Einsatz kommen sollte, und wenn ja, welchem Verfahren der Vorzug zu geben ist.

5.5 Therapie

5.5.1 Konservative Therapie

Einhundertundzwei (78%) der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz wurden einer konservativen Therapie zugeführt. Hierzu wurden auch diejenigen Patienten

gerechnet, welche zwar operativ revidiert werden mussten, jedoch nicht aufgrund der Insuffizienz (n=12).

Als konservativer Therapieansatz bei kollar lokalisierten Insuffizienzen kann eine antibiotische Therapie, kombiniert mit lokaler Wundrevision und täglichen Verbandswechseln, effektiver Drainage und Spülung durch orale Flüssigkeitszufuhr, sowie oraler Nahrungskarenz erfolgreich sein. Bei asymptomatischen intrathorakalen Insuffizienzen kann zunächst versucht werden, durch orale Nahrungskarenz und suffiziente Drainage mit einer bis mehreren Drainagen unterschiedlicher Lokalisation, sowie nasogastrischer Dekompression eine Abheilung zu erreichen (Turkyilmaz et al. 2009) (Yin et al. 2012). Dieses entspricht den in unserem Kollektiv ermittelten häufigsten konservativen Maßnahmen.

5.5.2 Interventionelle Therapie als Alternative

Entsprechend den Ergebnissen in unserem Kollektiv kommen heutzutage vermehrt endoskopische Verfahren zum Einsatz. Zu nennen sind hier, wie bei einigen unserer Patienten dokumentiert, die Einlage von Tuben, *Endosponges* oder selbstexpandierenden Metall- oder Plastikstents. Zusätzlich gibt es auch die Möglichkeit der Injektion von Fibrinkleber an dehiszenten Stellen, die Applikation von endoskopischen Clips, endoskopische Nahttechniken, sowie die endoluminale Drainage (Raju et al. 2005; Siersema 2005; Wedemeyer et al. 2008; Salminen et al. 2009; Tekinbas et al. 2009). Letztgenannte Techniken kamen jedoch in unserem Kollektiv nicht zum Einsatz.

Dreiunddreißig Prozent unserer konservativ therapierten Patienten mit Anastomoseninsuffizienz wurden zusätzlich endoskopischen Interventionen unterzogen. Davon wurde bei den meisten ein hängender Tubus eingelegt, bei einigen wenigen ein *Endosponge* oder ein selbstexpandierender Stent.

Speziell schwer kranke, multimorbide Patienten können von diesen minimalinvasiven Methoden profitieren (Peters et al. 2006). Denn die invasive, chirurgische Therapie von anastomotischen Lecks erfordert eine Vollnarkose und eine Re-Thorakotomie und ist daher mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Dieses kann mittels minimalinvasiven, endoskopischen Ansätzen umgangen werden. Außerdem haben Patienten, bei welchen die Insuffizienz erst spät diagnostiziert wurde, häufig bereits eine schwere Mediastinitis entwickelt,

weshalb eine chirurgische Reparatur im Sinne einer direkten Reanastomosierung nach Abhängen der Anastomose nicht mehr möglich ist (Raju et al. 2005). Siersema et. al. (Siersema 2005) empfehlen bei kleineren Lecks bis 30% der Zirkumferenz Fibrinkleber oder *Clipping*, bei größeren Dehiszenzen bis 70% der Zirkumferenz eine Stenteinlage. Ab einer Dehiszenz, welche größer als 70% der Zirkumferenz ist, raten sie von endoskopischen Techniken ab und empfehlen die operative Revision (Siersema 2005).

In diesem Kontext muss auch erwähnt werden, dass die ösophageale Stenteinlage zusammen mit interventioneller, chirurgischer oder CT-gesteuerter Drainageeinlage zum Einsatz kommen kann (Dai et al. 2011). Dies beruht darauf, dass durch die Einlage eines beschichteten Metallstents ein vorhandenes Leck abgedichtet werden kann, so dass die Möglichkeit für den Abfluss von bereits bestehenden perianastomotischen Flüssigkeitsansammlungen reduziert wird. Durch die Kombination dieser Verfahren wird jedoch wiederum die Invasivität der Maßnahme erhöht. Außerdem kann es nach Stent-Entfernung auch zu Strikturen im Anastomosenbereich kommen und Fibrinkleber und Clips können den oralen Kostaufbau verzögern (Peters et al. 2006). Endoskopisch eingebrachte Stents bergen die Gefahr einer Dislokation oder Migration (Langer et al. 2005).

Verglichen mit der Morbidität, welche eine Revisionsoperation mit sich bringt (Hyman 2009), sind diese Komplikationen jedoch eher geringfügig. Somit scheint die endoskopische Therapie eine sichere und effektive Alternative zu operativen Verfahren zu sein (Pross et al. 2000; Langer et al. 2005; Wedemeyer et al. 2008; Salminen et al. 2009; Tekinbas et al. 2009) (van Boeckel et al. 2012) (D'Cunha et al. 2011). Eine Studie von Hünérbein et. al. (Hünérbein et al. 2004) zeigte deutlich verkürzte Liegezeiten im Krankenhaus, sowie auf der Intensivstation, im Vergleich zu anderen Therapieoptionen. Bisher gibt es jedoch noch keine ausreichende Evidenz zu diesen neueren Techniken, da sich die Ausführung prospektiver, randomisierter Studien aufgrund des unregelmäßigen Auftretens und der Komplexität entsprechender Fälle eher schwierig gestaltet. Darüber hinaus haben die bisherigen Untersuchungen eine geringe Fallzahl, wie in unserem Kollektiv. Meist handelt es sich um Einzelfallberichte (Salminen et al. 2009).

5.5.3 Operative Therapie

Zweiundzwanzig Prozent ($n=29$) der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz wurden einer operativen Therapie aufgrund der Insuffizienz zugeführt. Die Entscheidung für eine operative Revision hängt maßgeblich vom individuellen postoperativen Verlauf ab. Kann auf konservativem Wege keine ausreichende Drainage gewährleistet werden und entwickelt sich zunehmend ein septischer Verlauf, sowie eine intrathorakale Manifestation der Insuffizienz, wird eine invasivere Vorgehensweise im Sinne einer Revisionsoperation erforderlich (Crestanello et al. 2005). Bei Anzeichen eines septischen Verlaufes sollte die Anastomose unverzüglich operativ reevaluiert werden, um größere Ischämien oder gar Nekrosen des Interponats auszuschließen (Iannettoni et al. 1995). Je nach Zustand der Anastomose kann, wie auch in unserem Kollektiv beobachtet, das Abhängen der Anastomose mit direkter Neuanlage, oder im Sinne einer Diskontinuitätsresektion, erforderlich werden (Turkyilmaz et al. 2009).

5.5.4 Gegenüberstellung der konservativen und operativen Therapie

Welche Behandlungsstrategie Verwendung fand, ob konservativ oder operativ, stand in unserem Kollektiv in keinem signifikanten Zusammenhang zur Lokalisation der Insuffizienz ($p=0,789$). Bei den kollaren und thorakalen Insuffizienzen kamen nahezu gleichhäufig beide Konzepte zum Einsatz.

Betrachtet man die mediane Krankenhausliegedauer in Abhängigkeit von der Behandlungsstrategie, so lagen die operativ therapierten Patienten signifikant länger im Krankenhaus, als die konservativ behandelten ($p=0,027$). Gleiches galt für die Liegedauer auf Intensivstation, die operativ behandelten Patienten lagen auch hier signifikant länger ($p=0,050$).

Die konservativ behandelte Gruppe lebte durchschnittlich ganze 10,8 Monate länger. Darüber hinaus verstarben aus der operativ revidierten Gruppe signifikant mehr Patienten noch im Krankenhaus beziehungsweise in den ersten 30 Tagen ($p<0,001$). Auch mussten operativ behandelte Patienten deutlich häufiger auf die Intensivstation zurückverlegt werden ($p=0,001$).

Ebenso sanken die Überlebenswahrscheinlichkeit und die mittlere Überlebensdauer signifikant mit zunehmender Anzahl der Revisionseingriffe ($0,009$). Wurde eine operative Revision durchgeführt im Verlauf, so war dies auch

mit einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit verbunden ($p < 0,001$). Auch Patienten, bei welchen die operative Anlage einer Speichelfistel oder eines Ernährungstomas notwendig wurde, verstarben häufiger im Krankenhaus, als solche, bei denen auf diese Interventionen verzichtet werden konnte ($p = 0,001$). Dies verwundert insofern nicht, da die Anlage von Fisteln oder Stomata nur in Fällen zum Einsatz kommt, in denen die Anastomosenintegrität nicht mehr herzustellen und somit der Krankheitsverlauf äußerst ungünstig ist.

Die Ergebnisse in unserem Kollektiv scheinen also dafür zu sprechen, dass die Patienten, welche einer operativen Revision zugeführt wurden, ein deutlich schlechteres Behandlungsergebnis hatten, als die Patienten, welche konservativ behandelt wurden. Allerdings ist hier auch zu berücksichtigen, dass Patienten, welche einer erneuten Operation unterzogen werden mussten, meist auch zuvor schon in einem schlechteren klinischen Zustand waren, als solche die primär konservativ behandelt wurden. Die Indikation zur operativen Revision wurde beispielsweise häufig erst beim Nachweis von Interponatnekrosen, Blutungen oder fulminanter Mediastinitis gestellt.

In der aktuellen Literatur wird bisher kontrovers diskutiert, welcher Behandlungsansatz zu bevorzugen ist (Sauvanet et al. 1998; Whooley et al. 2001; Crestanello et al. 2005; Turkyilmaz et al. 2009). Alanezi et al. (Alanezi et al. 2004) konnten ebenso wie wir beobachten, dass die operative Therapie von Anastomoseninsuffizienzen mit einer höheren Mortalitätsrate verbunden ist. Jedoch führen die Autoren diesen Umstand darauf zurück, dass Patienten, welche eine operative Revision benötigen, auch meistens schon in einem deutlich schlechteren Zustand sind. Martin et al. (Martin et al. 2005b) wiederum, geben im Unterschied zu unseren Ergebnissen an, dass modernes chirurgisches Management von Anastomoseninsuffizienzen nicht mit einer höheren Mortalität verbunden ist und auch keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben hat. Ähnliche Ergebnisse beschreiben Crestanello et al. (Crestanello et al. 2005). Die Autoren geben an, dass sich die Langzeitergebnisse, im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, für operativ und konservativ behandelte Patienten nicht wesentlich unterscheiden.

5.5.5 Ergebnisbasierte Therapieempfehlungen

Ob nun ein operativer oder konservativer Therapieansatz für die Anastomoseninsuffizienz gewählt wird, hängt also stark vom jeweiligen postoperativen Verlauf ab und muss für jeden Patienten individuell neu entschieden werden. Es kann kein allgemeingültiges Konzept geben für diese heterogene Komplikation. Es können lediglich anhand der bisherigen Erfahrungen Empfehlungen für die Behandlung ausgesprochen werden. Basierend auf unseren Ergebnissen, sowie den Ergebnissen in aktuellen Publikationen, konnten wir einen Therapiealgorithmus im Sinne einer Behandlungsempfehlung erstellen. Dieser ermöglicht trotz der Heterogenität des Krankheitsbildes ein relativ einheitliches Vorgehen und erleichtert die Entscheidungsfindung für den jeweiligen individuellen Verlauf. Generell gilt, dass zunächst ein konservativer Ansatz zu bevorzugen ist, was auch durch unsere Ergebnisse untermauert wird. Erst bei Therapieversagen im Sinne von Symptompersistenz oder Entwicklung eines fulminanten septischen Verlaufes, oder bei Nachweis von Nekrosen oder größeren Dehiszenzen ist die operative Revision anzustreben. Die folgende Abbildung 23 veranschaulicht den von uns entwickelten Algorithmus.

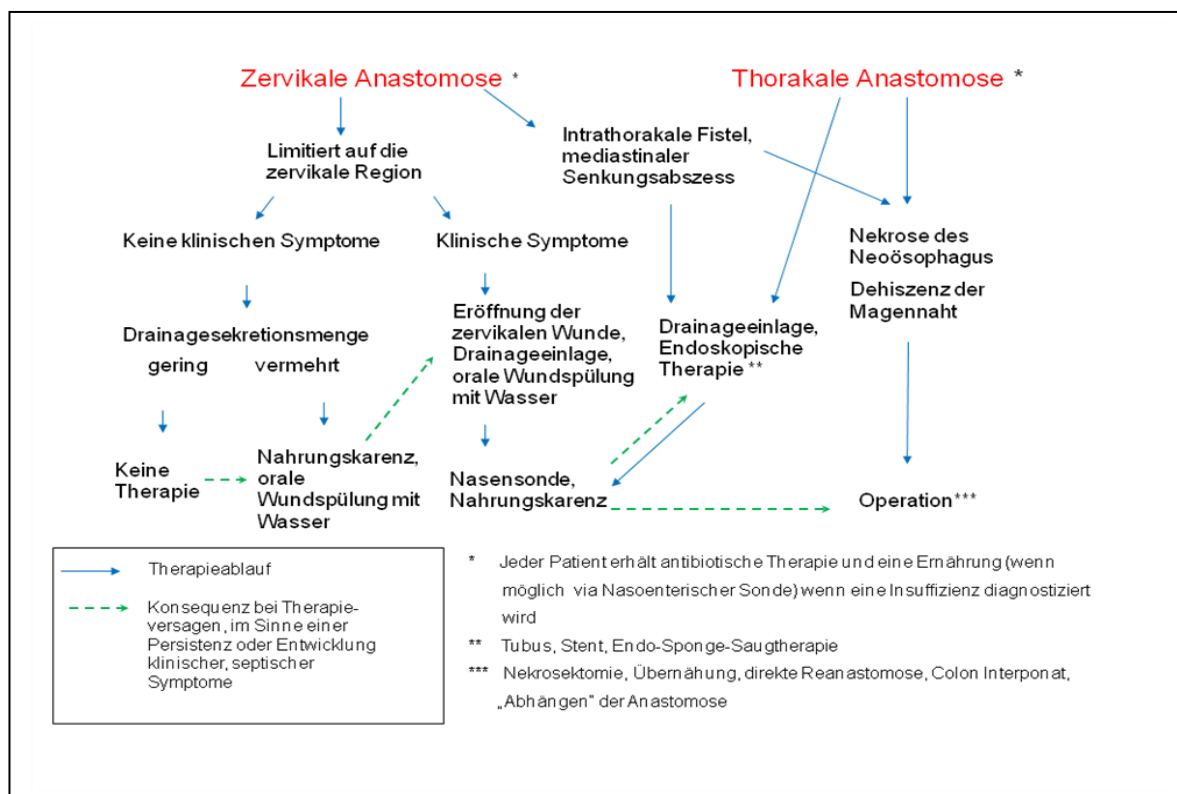


Abbildung 23: Therapiealgorithmus für Anastomoseninsuffizienzen

5.6 Verlängerte Krankenhausliegedauer durch Anastomoseninsuffizienz

Die mittlere Krankenhausgesamtliegedauer unserer Patienten mit Anastomoseninsuffizienz lag bei 49,4 Tagen. Das Vorliegen einer Insuffizienz im Allgemeinen, ganz gleich ob kollar oder thorakal, verlängerte sowohl den Aufenthalt auf Intensivstation ($p = 0,001$), als auch den Krankenhausaufenthalt insgesamt statistisch signifikant ($p < 0,001$). Dies bestätigen auch aktuelle Studien (Aminian et al. 2011).

Patienten mit Insuffizienz lagen mehrheitlich länger als 25 Tage im Krankenhaus, wohingegen der größte Teil der Patienten ohne Insuffizienz weniger als 25 Tage stationär war.

Nach der Ösophagektomie wurden alle Patienten zunächst auf die Intensivstation verlegt, entsprechend der Schwere des Eingriffs. Lediglich ein Patient wurde nach der Operation nicht auf die Intensivstation verlegt, sondern verbrachte wenige Tage auf der *Intermediate Care Station*. Daher beträgt die kürzeste Liegedauer auf der Intensivstation 0 Tage. Im weiteren Verlauf konnten einige Patienten auf die periphere Station verlegt werden. Einige mussten von dort jedoch auch wieder zurückverlegt werden auf die Intensivstation, da eine erneute intensivmedizinische Betreuung notwendig wurde. Insgesamt betrug die mittlere Liegedauer der Patienten mit Insuffizienz auf der Intensivstation 18,4 Tage.

Die Patienten mit Insuffizienz lagen mehrheitlich länger als 6 Tage auf der Intensivstation, die Patienten ohne Insuffizienz überwiegend kürzer als 6 Tage. Von den Patienten, die kürzer als 6 Tage auf der Intensivstation lagen, starb kein einziger im Krankenhaus. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gesamtliegedauer und der Liegedauer auf Intensivstation in Abhängigkeit davon, ob die Insuffizienz kollar oder thorakal lokalisiert war.

In aktuellen Publikationen werden ähnliche Ergebnisse abgegeben. Hier reicht die durchschnittlich angegebene Gesamtliegedauer im Krankenhaus von 12,5 Tagen bis 41,0 Tagen (Alanezi et al. 2004; Dai et al. 2009; Tabatabai et al. 2009; Turkyilmaz et al. 2009; Worrell et al. 2009). Die durchschnittliche Liegedauer auf Intensivstation wird mit 19,0 Tagen angegeben (Dai et al. 2009). Korst et al. (Korst et al. 2005) geben jedoch im Unterschied zu unseren Ergebnissen eine signifikant längere Liegedauer für Insuffizienzen mit intrathorakaler Ausdehnung

an, als für zervikal begrenzte. Ähnliche Ergebnisse beschreiben van Heijl et. al. (van Heijl et al. 2010). Sie konnten eine deutlich verlängerte Gesamt- und Intensivliegedauer für intrathorakale Insuffizienzen im Vergleich zu kollaren ermitteln. Ursächlich für diese Ergebnisse kann unter anderem sein, dass, wie bereits oben diskutiert, die intrathorakalen Insuffizienzen mit einer höheren Morbidität verbunden sind. Sepsis, Mediastinitis oder pulmonale Komplikationen können hier den Krankenhausaufenthalt deutlich verlängern (Dai et al. 2009; Tomaszek et al. 2009). Warum in unserem Kollektiv keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Liegedauer zwischen kollaren und thorakalen Insuffizienzen gefunden werden konnten, bleibt unklar. Es zeigte sich in der medianen Liegedauer jedoch auch die Tendenz, dass Patienten mit intrathorakaler Anastomoseninsuffizienz länger hospitalisiert waren, als solche mit kollarer.

5.7 Faktoren mit Einfluss auf die Klinikletalität

Unabhängiger Prädiktor für die Klinikletalität war das beginnende Multiorganversagen. Dies überrascht insofern nicht, als dass das Auftreten dieser Komplikation unabhängig von der Grunderkrankung meist in relativ kurzer Zeit zum Tode führt und somit in den meisten Fällen der Klinikaufenthalt trotz eingehender Intensivmaßnahmen nicht überlebt werden kann.

Ebenfalls signifikanten Einfluss auf die Klinikletalität hatten das Auftreten von Fieber ($p=0,021$), Herzrhythmusstörungen ($p<0,001$), Mediastinitis ($p<0,001$) und Sepsis ($p<0,001$). Patienten bei denen eine Tracheotomie ($p=0,015$), eine Dialyse ($p<0,001$), eine operative Revisionen ($p<0,001$), die Anlage einer Speichelfistel ($p=0,001$) oder eines Ernährungstomas ($p=0,001$) vorgenommen werden mussten, starben auch signifikant häufiger im Krankenhaus.

Die Klinikletalität lag bei den operativ behandelten Insuffizienzpatienten signifikant höher als bei den Patienten, bei denen man die Insuffizienz mit einem konservativen Ansatz behandelte ($p<0,001$). Die konservativ therapierten Patienten überlebten auch signifikant häufiger die ersten 30 postoperativen Tage als die operativ therapierten ($p=0,001$). Das Auftreten einer Insuffizienz selbst war kein Prädiktor für das Versterben in der Klinik ($p=0,063$).

5.8 Faktoren mit Einfluss auf das Gesamtüberleben

Bezüglich der Überlebensanalyse konnten als unabhängige Prädiktoren für die Überlebensdauer in Monaten der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz das histopathologische *Grading*, sowie die Liegedauer auf Intensivstation ermittelt werden.

Patienten mit kollar lokalisierten Insuffizienzen überlebten im Durchschnitt signifikant länger als solche mit intrathorakalen Insuffizienzen ($p=0,004$). Das Langzeitüberleben wurde in unserem Kollektiv aber mehr von der Schwere der onkologischen Grunderkrankung, als vom Vorhandensein einer Insuffizienz bestimmt. Generell zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für das Langzeitüberleben und die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Anastomoseninsuffizienz ($p=0,171$).

Zusammenfassend verdeutlichen unsere Ergebnisse, welche schwerwiegenden Auswirkungen eine Anastomoseninsuffizienz nach wie vor hat, und mit welchem zusätzlichem Behandlungsaufwand sie verbunden ist. Bisher fehlte es an einheitlichen Strategien zur Therapieoptimierung. Eine effektive und zielorientierte Behandlung kann durch eine Leitlinie, wie den von uns erstellten Algorithmus, nun möglich werden. Dieser bietet eine Grundlage, welche trotz der Heterogenität der einzelnen Fälle ein systematisches Vorgehen ermöglicht. So können die therapeutische Entscheidungsfindung erleichtert und beschleunigt, sowie in letzter Konsequenz der Krankenhausaufenthalt verkürzt, die Lebensqualität des Patienten verbessert und die Behandlungskosten verringert werden.

6 Zusammenfassung

Die Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagektomie beim ösophagealen Karzinom stellt auch in der heutigen Zeit trotz moderner chirurgischer Verfahren eine schwerwiegende Komplikation dar. Ganz gleich welche Resektions- oder Rekonstruktionsmethode angewandt wird, kann sie auftreten und zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Die optimale Behandlungsmethode wurde bisher in der Literatur kontrovers diskutiert. Vorangegangene Studien zu dieser Fragestellung hatten nur eine geringe Fallzahl und somit nur einen begrenzten Grad an Evidenz. Aus diesem Grund führten wir die vorliegende retrospektive Studie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Eppendorf durch, mit dem Ziel, Einflussfaktoren auf die Entstehung einer Insuffizienz, sowie auf den postoperativen Verlauf und das Überleben der betroffenen Patienten zu identifizieren. Darüber hinaus sollte die Kollare mit der intrathorakalen Insuffizienz und die konservative mit der interventionellen und der operativen Therapie verglichen werden, mit dem Ziel, Empfehlungen für die Optimierung der Behandlung abzuleiten. Es wurde ein Gesamtkollektiv von 528 zwischen Mai 1992 und Juli 2009 ösophagektomierten Patienten untersucht. Hierbei konnten 131 Patienten identifiziert werden, bei welchen eine Anastomoseninsuffizienz aufgetreten war.

Als unabhängige Prädiktoren für die Entstehung einer Insuffizienz konnten das Vorliegen von kardiovaskulären oder pulmonalen Vorerkrankungen, sowie die kollare Lokalisation der Anastomose identifiziert werden. Unsere Ergebnisse zeigten weiter, dass Patienten mit Anastomoseninsuffizienz signifikant längere Verweildauern auf der Intensivstation hatten und auch insgesamt signifikant länger hospitalisiert waren. Die mediane Zeit bis zur Diagnose der Insuffizienz nach Ösophagektomie betrug 8,5 Tage. Die Patienten, bei denen die Insuffizienz innerhalb der ersten 8 Tage diagnostiziert wurde, überlebten signifikant häufiger länger als 30 Tage. Eine zeitnahe Diagnosestellung konnte somit als von größter Bedeutung für den weiteren Verlauf detektiert werden. Kollare Insuffizienzen traten zwar signifikant häufiger auf als intrathorakale Insuffizienzen, waren dafür aber im Gegensatz zu intrathorakalen im Durchschnitt mit einer längeren Überlebensdauer assoziiert. Das Langzeitüberleben war in dem von uns untersuchten Kollektiv

jedoch mehr von der Schwere der onkologischen Grunderkrankung beeinflusst, als vom Vorliegen einer Anastomoseninsuffizienz. Als wichtiger Einflussfaktor auf den postoperativen Verlauf konnte die Behandlungsstrategie identifiziert werden. Die konservativ behandelten Patienten hatten eine statistisch kürzere Gesamt- und Intensivliegedauer als die operativ behandelten und mussten seltener auf die Intensivstation rückverlegt werden. Auch konnten die konservativ behandelten Patienten signifikant häufiger lebend aus dem Krankenhaus entlassen werden. Mit zunehmender Zahl an operativen Revisionseingriffen hingegen, sank die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant. Die interventionelle Therapie scheint laut aktuellen Veröffentlichungen eine sichere und effektive Alternative zu operativen Verfahren zu sein. Hierfür gibt es jedoch bisher noch keine ausreichende Evidenz, da die bisherigen Studien, unsere eingeschlossen, eine zu geringe Fallzahl aufweisen. Basierend auf unseren Ergebnissen und den Ergebnissen aktueller Publikationen, konnten wir einen Therapie-Algorithmus im Sinne einer Behandlungsempfehlung entwickeln. Es gilt generell, dass zunächst bei Diagnose einer Insuffizienz ein konservativer oder interventioneller Therapieansatz zu bevorzugen ist, was auch durch unsere Ergebnisse untermauert wird. Erst bei Therapieversagen im Sinne von Symptompersistenz oder Entwicklung eines fulminanten septischen Verlaufes, sowie nachgewiesenen Nekrosen oder größeren Dehiszenzen wird hier die operative Revision empfohlen. Somit ermöglicht unser Therapiealgorithmus trotz der Heterogenität des Krankheitsbildes ein einheitliches Vorgehen und erleichtert die klinische Entscheidungsfindung. Damit wird die nach wie vor gefürchtete Komplikation der Anastomoseninsuffizienz zu einer im interdisziplinären Team beherrschbaren Situation.

7 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellen

- Tabelle 1: Definition der Anastomoseninsuffizienz nach Lerut et al. S.14*
- Tabelle 2: Ätiologische Faktoren der Anastomoseninsuffizienz S. 17*
- Tabelle 3: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Insuffizienz S. 29*
- Tabelle 4: Inzidenz der Insuffizienz in Abhängigkeit von den Nebendiagnosen S. 32*
- Tabelle 5: pT-Stadien der Ösophagustumore S. 36*
- Tabelle 6: pN-Stadien der Ösophagustumore S. 36*
- Tabelle 7: pM-Stadien der Ösophagustumore S. 37*
- Tabelle 8: UICC-Stadien der Ösophagustumore S. 37*
- Tabelle 9: Grading der Ösophagustumore S. 38*
- Tabelle 10: Resektionsausmaß der Ösophagustumore S. 38*
- Tabelle 11: Einflussfaktoren auf die Entstehung einer Insuffizienz S. 44*
- Tabelle 12: Verteilung der Fistelbildung insgesamt S.45*
- Tabelle 13: Verteilung der Fistelbildung in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz S. 46*
- Tabelle 14: Verfahren zur Diagnose der Insuffizienz S. 48*
- Tabelle 15: Endoskopie in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz S. 48*
- Tabelle 16: Methylenblauschluck in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz S. 48*
- Tabelle 17: Endoskopische Therapieverfahren S. 50*
- Tabelle 18: Behandlungsstrategien in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz S. 51*
- Tabelle 19: Durchschnittliche Liegedauer aller Patienten S. 52*
- Tabelle 20: Liegedauer in Abhängigkeit von der Behandlungsstrategie S. 52*
- Tabelle 21: Inzidenz der Insuffizienz in Abhängigkeit von der Liegedauer S. 53*
- Tabelle 22: Durchschnittliche Liegedauer auf Intensivstation S: 53*
- Tabelle 23: Liegedauer Intensivstation in Abhängigkeit von der Behandlungsstrategie S: 54*
- Tabelle 24: Inzidenz der Insuffizienz in Abhängigkeit von der Intensivliegedauer S. 54*
- Tabelle 25: Rückverlegung auf die Intensivstation in Abhängigkeit vom Behandlungskonzept S. 55*
- Tabelle 26: Gesamtliegedauer in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz S. 56*
- Tabelle 27: Intensivliegedauer in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz S: 56*
- Tabelle 28: Überlebensdauer in Abhängigkeit vom Behandlungskonzept S: 57*
- Tabelle 29: Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz S: 57*
- Tabelle 30: Einflussfaktoren auf die Überlebensdauer in Monaten S. 58*
- Tabelle 31: Einflussfaktoren auf die Klinikletalität S. 59*
- Tabelle 32: Klinikletalität in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz S. 59*
- Tabelle 33: 30-Tage-Sterblichkeit in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz S. 60*
- Tabelle 34: Klinikletalität in Abhängigkeit von der Behandlungsstrategie S. 60*
- Tabelle 35: 30-Tage-Sterblichkeit in Abhängigkeit von der Behandlungsstrategie S. 61*

- Tabelle 36: Einflussfaktoren auf die Klinikletalität S. 61*
- Tabelle 37: Mittleres Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Insuffizienz S. 62*
- Tabelle 38: Mittleres Überleben in Abhängigkeit von der Behandlungsstrategie S. 63*
- Tabelle 39: Mittleres Überleben in Abhängigkeit von Revisionsoperationen S. 64*
- Tabelle 40: Mittleres Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium S. 65*
- Tabelle 41: Mittleres Überleben in Abhängigkeit vom N-Stadium S. 66*
- Tabelle 42: Mittleres Überleben in Abhängigkeit vom M-Stadium S. 67*
- Tabelle 43: Mittleres Überleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium S. 68*
- Tabelle 44: Mittleres Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsgrad S. 69*
- Tabelle 45: Mittleres Überleben in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad S. 70*

Abbildungen

- Abbildung 1: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in Hamburg von 1990-2009 S. 6*
- Abbildung 2: TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome 6. und 7. Auflage S. 10*
- Abbildung 3: UICC-Stadien der Ösophaguskarzinome 6. und 7. Auflage S.10*
- Abbildung 4: Postoperative Morbidität nach Ösophagektomie-Ursachen im Vergleich S. 15*
- Abbildung 5: Endoskopische Aufnahme einer Insuffizienz an einer gastroösophagealen Anastomose S. 19*
- Abbildung 6: Kontrast-Ösophagogramm einer Ösophagojejunostomie mit Austritt von Kontrastmittel als Zeichen einer Insuffizienz S.19*
- Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten mit Insuffizienz in Lebensdekaden S. 30*
- Abbildung 8: Nebendiagnosen der Patienten mit Insuffizienz S. 31*
- Abbildung 9: Zelltypen der Ösophaguskarzinome S. 33*
- Abbildung 10: Lokalisation der Plattenepithelkarzinome S. 34*
- Abbildung 11: Lokalisation der Adenokarzinome S. 35*
- Abbildung 12: Klinik der Anastomoseninsuffizienz S. 44*
- Abbildung 13: Komorbiditäten der Anastomoseninsuffizienz S. 47*
- Abbildung 14: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Insuffizienz S.62*
- Abbildung 15: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Behandlungsstrategie S. 63*
- Abbildung 16: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Revisionsoperationen S. 64*
- Abbildung 17: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom T-Stadium S. 65*
- Abbildung 18: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom N-Stadium S. 66*
- Abbildung 19: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom M-Stadium S: 67*
- Abbildung 20: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom UICC-Stadium S: 68*
- Abbildung 21: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Resektionsgrad S. 69*
- Abbildung 22: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad S. 70*
- Abbildung 23: Therapiealgorithmus für Anastomoseninsuffizienzen S. 98*

8 Literaturverzeichnis

- Alanezi K,Urschel JD (2004). "Mortality secondary to esophageal anastomotic leak." *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 10(2): 71-75.
- Aminian A,Panahi N,Mirsharifi R,Karimian F,Meysamie A,Khorgami Z,Alibakhshi A (2011). "Predictors and outcome of cervical anastomotic leakage after esophageal cancer surgery." *J Cancer Res Ther* 7(4): 448-453.
- Anbari MM,Levine MS,Cohen RB,Rubessin SE,Laufer I,Rosato EF (1993). "Delayed leaks and fistulas after esophagogastrrectomy: radiologic evaluation." *AJR Am J Roentgenol* 160(6): 1217-1220.
- Atkins BZ,Shah AS,Hutcheson KA,Mangum JH,Pappas TN,Harpole DH,D'Amico TA (2004). "Reducing Hospital Morbidity and Mortality Following Esophagectomy." *The Annals of Thoracic Surgery* 78(4): 1170-1176.
- Avital S,Zundel N,Szomstein S,Rosenthal R (2005). "Laparoscopic transhiatal esophagectomy for esophageal cancer." *Am J Surg* 190(1): 69-74.
- Bernabe KQ,Bolton JS,Richardson WS (2005). "Laparoscopic hand-assisted versus open transhiatal esophagectomy: a case-control study." *Surg Endosc* 19(3): 334-337.
- Berry MF,Atkins BZ,Tong BC,Harpole DH,D'Amico TA,Onaitis MW (2010). "A comprehensive evaluation for aspiration after esophagectomy reduces the incidence of postoperative pneumonia." *J Thorac Cardiovasc Surg* 140(6): 1266-1271.
- Blewett CJ,Miller JD,Young JE,Bennett WF,Urschel JD (2001). "Anastomotic leaks after esophagectomy for esophageal cancer: a comparison of thoracic and cervical anastomoses." *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 7(2): 75-78.
- Bollschweiler E,Ell C (2004). "Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom des Ösophagus." *Onkologie* 10: 1168-1178.
- Bollschweiler E,Holscher AH (2007). "Prognosis of early esophageal cancer: differences between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma." *Ann Surg* 245(2): 334.
- Boone J,Rinkes IB,van Leeuwen M,van Hillegersberg R (2008). "Diagnostic value of routine aqueous contrast swallow examination after oesophagectomy for detecting leakage of the cervical oesophagogastric anastomosis." *ANZ J Surg* 78(9): 784-790.
- Bottger T,Terzic A,Muller M,Rodehorst A (2007). "Minimally invasive transhiatal and transthoracic esophagectomy." *Surg Endosc* 21(10): 1695-1700.
- Briel JW,Tamhankar AP,Hagen JA,DeMeester SR,Johansson J,Choustoulakis E,Peters JH,Bremner CG,DeMeester TR (2004). "Prevalence and risk

- factors for ischemia, leak, and stricture of esophageal anastomosis: gastric pull-up versus colon interposition." *Journal of the American College of Surgeons* 198(4): 536-541.
- Cassivi SD (2004). "Leaks, strictures, and necrosis: a review of anastomotic complications following esophagectomy." *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 16(2): 124-132.
- Cerna M, Kocher M, Valek V, Aujesky R, Neoral C, Andrasina T, Panek J, Mahathmakanthi S (2011). "Covered biodegradable stent: new therapeutic option for the management of esophageal perforation or anastomotic leak." *Cardiovasc Intervent Radiol* 34(6): 1267-1271.
- Chang AC, Ji H, Birkmeyer NJ, Orringer MB, Birkmeyer JD (2008). "Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer." *Ann Thorac Surg* 85(2): 424-429.
- Connors RC, Reuben BC, Neumayer LA, Bull DA (2007). "Comparing outcomes after transthoracic and transhiatal esophagectomy: a 5-year prospective cohort of 17,395 patients." *J Am Coll Surg* 205(6): 735-740.
- Cooke DT, Calhoun RF (2009a). "Distance alone does not define the value of the posterior mediastinal route for esophageal reconstruction." *Ann Thorac Surg* 88(4): 1390; author reply 1391-1392.
- Cooke DT, Lin GC, Lau CL, Zhang L, Si MS, Lee J, Chang AC, Pickens A, Orringer MB (2009b). "Analysis of cervical esophagogastric anastomotic leaks after transhiatal esophagectomy: risk factors, presentation, and detection." *Ann Thorac Surg* 88(1): 177-184; discussion 184-175.
- Crestanello JA, Deschamps C, Cassivi SD, Nichols FC, Allen MS, Schleck C, Pairolero PC (2005). "Selective management of intrathoracic anastomotic leak after esophagectomy." *J Thorac Cardiovasc Surg* 129(2): 254-260.
- D'Amico TA (2007). "Outcomes after surgery for esophageal cancer." *Gastrointest Cancer Res* 1(5): 188-196.
- D'Cunha J, Rueth NM, Groth SS, Maddaus MA, Andrade RS (2011). "Esophageal stents for anastomotic leaks and perforations." *J Thorac Cardiovasc Surg* 142(1): 39-46 e31.
- Dai Y, Chopra SS, Kneif S, Hunerbein M (2011). "Management of esophageal anastomotic leaks, perforations, and fistulae with self-expanding plastic stents." *J Thorac Cardiovasc Surg* 141(5): 1213-1217.
- Dai YY, Gretschel S, Dudeck O, Rau B, Schlag PM, Hunerbein M (2009). "Treatment of oesophageal anastomotic leaks by temporary stenting with self-expanding plastic stents." *Br J Surg* 96(8): 887-891.
- Davis PA, Law S, Wong J (2003). "Colonic Interposition After Esophagectomy for Cancer." *Arch Surg* 138(3): 303-308.

- Devbhandari MP (2005). "Benign gastro-bronchial fistula- an uncommon complication of esophagectomy: a case report." *BMC Surgery* 5(16).
- Dewar L,Gelfand G,Finley RJ,Evans K,Inculet R,Nelems B (1992). "Factors affecting cervical anastomotic leak and stricture formation following esophagogastrectomy and gastric tube interposition." *Am J Surg* 163(5): 484-489.
- Fan Y,Yuan JM,Wang R,Gao YT,Yu MC (2008). "Alcohol, tobacco, and diet in relation to esophageal cancer: the Shanghai Cohort Study." *Nutr Cancer* 60(3): 354-363.
- Ferahkose Z,Anadol AZ,Gokbayir H,Dursun A,Ozturk E (2006). "Three-field lymph node dissection in the treatment of thoracic esophageal carcinoma: the Turkish experience." *Dis Esophagus* 19(4): 232-237.
- Freeman RK,Ascioti AJ,Wozniak TC (2007). "Postoperative esophageal leak management with the Polyflex esophageal stent." *J Thorac Cardiovasc Surg* 133(2): 333-338.
- Gabor S,Renner H,Matzi V,Ratzenhofer B,Lindenmann J,Sankin O,Pinter H,Maier A,Smolle J,Smolle-Juttner FM (2005). "Early enteral feeding compared with parenteral nutrition after oesophageal or oesophagogastric resection and reconstruction." *Br J Nutr* 93(4): 509-513.
- Galie KL,Whitlow CB (2006). "Postoperative enterocutaneous fistula: when to reoperate and how to succeed." *Clin Colon Rectal Surg* 19(4): 237-246.
- Gibbs JF,Rajput A,Chadha KS,Douglas WG,Hill H,Nwogu C,Nava HR,Sabel MS (2007). "The changing profile of esophageal cancer presentation and its implication for diagnosis." *J Natl Med Assoc* 99(6): 620-626.
- Goldberg M,Farma J,Lampert C,Colarusso P,Coia L,Frucht H,Goosenberg E,Beard M,Weiner LM (2003). "Survival following intensive preoperative combined modality therapy with paclitaxel, cisplatin, 5-fluorouracil, and radiation in resectable esophageal carcinoma: a phase I report." *J Thorac Cardiovasc Surg* 126(4): 1168-1173.
- Goldminc M,Maddern G,Le Prise E,Meunier B,Campion JP,Launois B (1993). "Oesophagectomy by a transhiatal approach or thoracotomy: a prospective randomized trial." *Br J Surg* 80(3): 367-370.
- Griffin SM,Lamb PJ,Dresner SM,Richardson DL,Hayes N (2001). "Diagnosis and management of a mediastinal leak following radical oesophagectomy." *Br J Surg* 88(10): 1346-1351.
- Hamabe Y,Ikuta H,Nakamura Y,Kawasaki K,Yamamoto M (1998). "Clinicopathological features of esophageal cancer simultaneously associated with gastric cancer." *J Surg Oncol* 68(3): 179-182.

- Heidl G,Langhans P,Mellin W,Bunte H,Grundmann E (1993). "Adenocarcinomas of esophagus and cardia in comparison with gastric carcinoma." *J Cancer Res Clin Oncol* 120(1-2): 95-99.
- Hogan BA,Winter DC,Broe D,Broe P,Lee MJ (2008). "Prospective trial comparing contrast swallow, computed tomography and endoscopy to identify anastomotic leak following oesophagogastric surgery." *Surg Endosc* 22(3): 767-771.
- Hsu H-H,Chen J-S,Huang P-M,Lee J-M,Lee Y-C (2004). "Comparison of manual and mechanical cervical esophagogastric anastomosis after esophageal resection for squamous cell carcinoma: a prospective randomized controlled trial." *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 25(6): 1097-1101.
- Hu Z,Yin R,Fan X,Zhang Q,Feng C,Yuan F,Chen J,Jiang F,Li N,Xu L (2011). "Treatment of intrathoracic anastomotic leak by nose fistula tube drainage after esophagectomy for cancer." *Dis Esophagus* 24(2): 100-107.
- Hulscher JB,Tijssen JG,Obertop H,van Lanschot JJ (2001). "Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis." *Ann Thorac Surg* 72(1): 306-313.
- Hulscher JB,van Sandick JW,de Boer AG,Wijnhoven BP,Tijssen JG,Fockens P,Stalmeier PF,ten Kate FJ,van Dekken H,Obertop H,Tilanus HW,van Lanschot JJ (2002). "Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus." *N Engl J Med* 347(21): 1662-1669.
- Hünerbein M,Stroszczyński C,Moesta KT,Schlag PM (2004). "Treatment of Thoracic Anastomotic Leaks After Esophagectomy With Self-expanding Plastic Stents." *Ann Surg* 240(5): 801-807.
- Hyman N,Manchester TL,Osler T,Burns B,Cataldo PA (2007). "Anastomotic Leaks After Intestinal Anastomosis: It's Later Than You Think." *Ann Surg* 245(2): 254-258.
- Hyman NH (2009). "Managing anastomotic leaks from intestinal anastomoses." *Surgeon* 7(1): 31-35.
- Iannettoni MD,Whyte RI,Orringer MB (1995). "Catastrophic complications of the cervical esophagogastric anastomosis." *J Thorac Cardiovasc Surg* 110(5): 1493-1500; discussion 1500-1491.
- Iyer R,Dubrow R (2004). "Imaging of esophageal cancer." *Cancer Imaging* 4(2): 125-132.
- Junemann-Ramirez M,Awan MY,Khan ZM,Rahamim JS (2005). "Anastomotic leakage post-esophagogastrectomy for esophageal carcinoma: retrospective analysis of predictive factors, management and influence on longterm survival in a high volume centre." *Eur J Cardiothorac Surg* 27(1): 3-7.

- Karl RC, Schreiber R, Boulware D, Baker S, Coppola D (2000). "Factors affecting morbidity, mortality, and survival in patients undergoing Ivor Lewis esophagogastrectomy." *Ann Surg* 231(5): 635-643.
- Korst RJ, Port JL, Lee PC, Altorki NK (2005). "Intrathoracic manifestations of cervical anastomotic leaks after transthoracic esophagectomy for carcinoma." *Ann Thorac Surg* 80(4): 1185-1190.
- Langer FB, Wenzl E, Prager G, Salat A, Miholic J, Mang T, Zacherl J (2005). "Management of postoperative esophageal leaks with the Polyflex self-expanding covered plastic stent." *Ann Thorac Surg* 79(2): 398-403; discussion 404.
- Law S, Wong J (2001). "Two-field dissection is enough for esophageal cancer." *Dis Esophagus* 14(2): 98-103.
- Leers JM, Vivaldi C, Schafer H, Bludau M, Brabender J, Lurje G, Herbold T, Holscher AH, Metzger R (2009). "Endoscopic therapy for esophageal perforation or anastomotic leak with a self-expandable metallic stent." *Surg Endosc* 23(10): 2258-2262.
- Lerut T, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Nafteux P, van Raemdonck D (2002). "Anastomotic complications after esophagectomy." *Dig Surg* 19(2): 92-98.
- Lorenz D, Graupe F, Origer J, Lehmann TG (2007). "Die Trilumensonde zur konservativen Therapie der Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagogastrostomie und Ösophagojejunostomie." *Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. 124. Kongress der deutschen Gesellschaft für Chirurgie. München, 01.-04.05.2007.*
- Luechakietisak P, Kasetsunthorn S (2008). "Comparison of hand-sewn and stapled in esophagogastric anastomosis after esophageal cancer resection: a prospective randomized study." *J Med Assoc Thai* 91(5): 681-685.
- Martin-Smith JD (2009). "Management of gastro-bronchial fistula complicating subtotal esophagectomy: a case report." *BMC Surgery* 9(20).
- Martin DJ, Bessell JR, Chew A, Watson DI (2005a). "Thoracoscopic and laparoscopic esophagectomy: initial experience and outcomes." *Surg Endosc* 19(12): 1597-1601.
- Martin LW, Swisher SG, Hofstetter W, Correa AM, Mehran RJ, Rice DC, Vaporciyan AA, Walsh GL, Roth JA (2005b). "Intrathoracic leaks following esophagectomy are no longer associated with increased mortality." *Ann Surg* 242(3): 392-399; discussion 399-402.
- Mucke R, Ziegler PG, Libera T, Klautke G, Fietkau R (2000). "[The multimodality therapy of advanced inoperable esophageal carcinoma. A retrospective analysis]." *Strahlenther Onkol* 176(8): 350-355.

- Nagula S, Schattner MA, Bains MS, Gerdes H (2008). "Silicone-Covered Self-Expanding Polyester Stents for the Closure of Thoracic Anastomotic Leaks After Esophagectomy." *Gastrointestinal Endoscopy* 67(5): AB192-AB192.
- Nardella JE, Van Raemdonck D, Piessevaux H, Deprez P, Droissart R, Staudt JP, Heuker D, van Vyve E (2009). "Gastro-tracheal fistula--unusual and life threatening complication after esophagectomy for cancer: a case report." *J Cardiothorac Surg* 4: 69.
- Nguyen NT, Hinojosa MW, Fayad C, Wilson SE (2007). "Minimally invasive management of intrathoracic leaks after esophagogastrectomy." *Surg Innov* 14(2): 96-101.
- Nozoe T, Kakeji Y, Baba H, Maehara Y (2005). "Two-field lymph-node dissection may be enough to treat patients with submucosal squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus." *Dis Esophagus* 18(4): 226-229.
- Okuyama M, Motoyama S, Suzuki H, Saito R, Maruyama K, Ogawa J (2007). "Hand-sewn cervical anastomosis versus stapled intrathoracic anastomosis after esophagectomy for middle or lower thoracic esophageal cancer: a prospective randomized controlled study." *Surg Today* 37(11): 947-952.
- Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, Ten Kate FJ, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ (2007). "Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial." *Ann Surg* 246(6): 992-1000; discussion 1000-1001.
- Omloo JM, Law SY, Launois B, Le Prise E, Wong J, van Berge Henegouwen MI, van Lanschot JJ (2009). "Short and long-term advantages of transhiatal and transthoracic oesophageal cancer resection." *Eur J Surg Oncol* 35(8): 793-797.
- Orringer MB, Marshall B, Chang AC, Lee J, Pickens A, Lau CL (2007). "Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned." *Ann Surg* 246(3): 363-372; discussion 372-364.
- Page RD, Shackcloth MJ, Russell GN, Pennefather SH (2005). "Surgical treatment of anastomotic leaks after oesophagectomy." *Eur J Cardiothorac Surg* 27(2): 337-343.
- Parekh K, Iannettoni MD (2007). "Complications of Esophageal Resection and Reconstruction." *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 19(1): 79-88.
- Patel AN, Buenaventura PO (2005). "Current staging of esophageal carcinoma." *Surg Clin North Am* 85(3): 555-567.
- Peel AL, Taylor EW (1991). "Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. Surgical Infection Study Group." *Ann R Coll Surg Engl* 73(6): 385-388.

- Peters JH, Craanen ME, van der Peet DL, Cuesta MA, Mulder CJ (2006). "Self-expanding metal stents for the treatment of intrathoracic esophageal anastomotic leaks following esophagectomy." *Am J Gastroenterol* 101(6): 1393-1395.
- Pfau PR, Perlman SB, Stanko P, Frick TJ, Gopal DV, Said A, Zhang Z, Weigel T (2007). "The role and clinical value of EUS in a multimodality esophageal carcinoma staging program with CT and positron emission tomography." *Gastrointest Endosc* 65(3): 377-384.
- Pham TH, Perry KA, Dolan JP, Schipper P, Sukumar M, Sheppard BC, Hunter JG (2010). "Comparison of perioperative outcomes after combined thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy and open Ivor-Lewis esophagectomy." *Am J Surg* 199(5): 594-598.
- Pohl H, Welch HG (2005). "The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence." *J Natl Cancer Inst* 97(2): 142-146.
- Pross M, Manger T, Reinheckel T, Mirow L, Kunz D, Lippert H (2000). "Endoscopic treatment of clinically symptomatic leaks of thoracic esophageal anastomoses." *Gastrointest Endosc* 51(1): 73-76.
- Raju GS, Thompson C, Zwischenberger JB (2005). "Emerging endoscopic options in the management of esophageal leaks (videos)." *Gastrointestinal Endoscopy* 62(2): 278-286.
- Rentz J, Bull D, Harpole D, Bailey S, Neumayer L, Pappas T, Krasnicka B, Henderson W, Daley J, Khuri S (2003). "Transthoracic versus transhiatal esophagectomy: a prospective study of 945 patients." *J Thorac Cardiovasc Surg* 125(5): 1114-1120.
- Renzulli P, Joeris A, Strobels O, Hilt A, Maurer CA, Uhl W, Buchler MW (2004). "Colon interposition for esophageal replacement: a single-center experience." *Langenbecks Arch Surg* 389(2): 128-133.
- Rizzetto C, DeMeester SR, Hagen JA, Peyre CG, Lipham JC, DeMeester TR (2008). "En bloc esophagectomy reduces local recurrence and improves survival compared with transhiatal resection after neoadjuvant therapy for esophageal adenocarcinoma." *J Thorac Cardiovasc Surg* 135(6): 1228-1236.
- Robert-Koch-Institut (2008)
 „Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends“
 6. überarbeitete Auflage (Online im Internet) URL: [http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/f79a8096ad98496fc12571e700442be0/9aaf657d5981d884c12573f80063fe33/\\$FILE/KiD_6Aufl_2008.pdf](http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/f79a8096ad98496fc12571e700442be0/9aaf657d5981d884c12573f80063fe33/$FILE/KiD_6Aufl_2008.pdf) (Stand: 13.11.2009, 20:05)
- Roy-Choudhury SH, Nicholson AA, Wedgwood KR, Mannion RA, Sedman PC, Royston CM, Breen DJ (2001). "Symptomatic malignant

- gastroesophageal anastomotic leak: management with covered metallic esophageal stents." *AJR Am J Roentgenol* 176(1): 161-165.
- Sabel MS, Smith JL, Nava HR, Mollen K, Douglass HO, Gibbs JF (2002). "Esophageal resection for carcinoma in patients older than 70 years." *Ann Surg Oncol* 9(2): 210-214.
- Salminen P, Gulichsen R, Laine S (2009). "Use of self-expandable metal stents for the treatment of esophageal perforations and anastomotic leaks." *Surg Endosc* 23(7): 1526-1530.
- Sarela AI, Tolan DJ, Harris K, Dexter SP, Sue-Ling HM (2008). "Anastomotic leakage after esophagectomy for cancer: a mortality-free experience." *J Am Coll Surg* 206(3): 516-523.
- Sauvanet A, Baltar J, Le Mee J, Belghiti J (1998). "Diagnosis and conservative management of intrathoracic leakage after oesophagectomy." *Br J Surg* 85(10): 1446-1449.
- Scharf JG, Ramadori G, Becker H, Muller A (2007). "Implantation of a colorectal stent as a therapeutic approach in the treatment of esophageal leakage." *BMC Gastroenterol* 7: 10.
- Schröder W, Stippel D, Lacher M, Gutschow CA, Beckurts KTE, Hölscher AH (2002). "Does continuous mucosal partial carbon dioxide pressure measurement predict leakage of intrathoracic esophagogastronomy?" *The Annals of Thoracic Surgery* 74(6): 1917-1922.
- Schubert D, Scheidbach H, Kuhn R, Wex C, Weiss G, Eder F, Lippert H, Pross M (2005). "Endoscopic treatment of thoracic esophageal anastomotic leaks by using silicone-covered, self-expanding polyester stents." *Gastrointest Endosc* 61(7): 891-896.
- Shen KR, Cassivi SD, Deschamps C, Allen MS, Nichols FC, 3rd, Harmsen WS, Pairolero PC (2006). "Surgical treatment of tumors of the proximal stomach with involvement of the distal esophagus: a 26-year experience with Siewert type III tumors." *J Thorac Cardiovasc Surg* 132(4): 755-762.
- Siersema PD (2005). "Treatment of esophageal perforations and anastomotic leaks: the endoscopist is stepping into the arena." *Gastrointest Endosc* 61(7): 897-900.
- Singh D, Maley RH, Santucci T, Macherey RS, Bartley S, Weyant RJ, Landreneau RJ (2001). "Experience and technique of stapled mechanical cervical esophagogastric anastomosis." *The Annals of Thoracic Surgery* 71(2): 419-424.
- Stadt Hamburg (2012) „Freie und Hansestadt Hamburg, Behörde für Soziales, Familie, Gesundheit und Verbraucherschutz. Krebsregister Hamburg: Datenbankabfrage“ (Online im Internet) URL: <http://www.krebsregister-hamburg.de/index.php> (Stand: 23.01.2012, 13:37)

- Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Naehrig J, Sarbia M, Siewert JR (2005). "Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection." *Ann Surg* 242(4): 566-573; discussion 573-565.
- Strauss C, Mal F, Perniceni T, Bouzar N, Lenoir S, Gayet B, Palau R (2010). "Computed tomography versus water-soluble contrast swallow in the detection of intrathoracic anastomotic leak complicating esophagogastrectomy (Ivor Lewis): a prospective study in 97 patients." *Ann Surg* 251(4): 647-651.
- Suzuki Y, Urashima M, Ishibashi Y, Abo M, Omura N, Nakada K, Kawasaki N, Eto K, Hanyu N, Yanaga K (2005). "Hand-assisted laparoscopic and thoracoscopic surgery (HALTS) in radical esophagectomy with three-field lymphadenectomy for thoracic esophageal cancer." *Eur J Surg Oncol* 31(10): 1166-1174.
- Tabatabai A, Hashemi M, Mohajeri G, Ahmadinejad M, Khan IA, Haghdani S (2009). "Incidence and risk factors predisposing anastomotic leak after transhiatal esophagectomy." *Ann Thorac Med* 4(4): 197-200.
- Tekinbas C, Erol MM, Akdogan R, Turkyilmaz S, Aslan M (2009). "Treatment of anastomotic leaks after esophagectomy with endoscopic hemoclips." *J Thorac Cardiovasc Surg* 137(3): 766-767.
- Tinoco R, El-Kadre L, Tinoco A, Rios R, Sueth D, Pena F (2007). "Laparoscopic transhiatal esophagectomy: outcomes." *Surg Endosc* 21(8): 1284-1287.
- Tirnaksiz MB, Deschamps C, Allen MS, Johnson DC, Pairolero PC (2005). "Effectiveness of screening aqueous contrast swallow in detecting clinically significant anastomotic leaks after esophagectomy." *Eur Surg Res* 37(2): 123-128.
- Tomaszek S, Cassivi SD (2009). "Esophagectomy for the Treatment of Esophageal Cancer." *Gastroenterology Clinics of North America* 38(1): 169-181.
- Turkyilmaz A, Eroglu A, Aydin Y, Tekinbas C, Muharrem Erol M, Karaoglanoglu N (2009). "The management of esophagogastric anastomotic leak after esophagectomy for esophageal carcinoma." *Dis Esophagus* 22(2): 119-126.
- Urschel JD (1995). "Esophagogastrectomy anastomotic leaks complicating esophagectomy: a review." *Am J Surg* 169(6): 634-640.
- van Boeckel PG, Dua KS, Weusten BL, Schmits RJ, Surapaneni N, Timmer R, Vleggaar FP, Siersema PD (2012). "Fully covered self-expandable metal stents (SEMS), partially covered SEMS and self-expandable plastic stents for the treatment of benign esophageal ruptures and anastomotic leaks." *BMC Gastroenterol* 12: 19.
- Van de Kerkhof PC, Van Bergen B, Spruijt K, Kuiper JP (1994). "Age-related changes in wound healing." *Clin Exp Dermatol* 19(5): 369-374.

- van Heijl M, van Wijngaarden AK, Lagarde SM, Busch OR, van Lanschot JJ, van Berge Henegouwen MI (2010). "Intrathoracic manifestations of cervical anastomotic leaks after transhiatal and transthoracic oesophagectomy." *Br J Surg* 97(5): 726-731.
- Viklund P, Lindblad M, Lu M, Ye W, Johansson J, Lagergren J (2006). "Risk factors for complications after esophageal cancer resection: a prospective population-based study in Sweden." *Ann Surg* 243(2): 204-211.
- Vioque J, Barber X, Bolumar F, Porta M, Santibanez M, de la Hera MG, Moreno-Osset E (2008). "Esophageal cancer risk by type of alcohol drinking and smoking: a case-control study in Spain." *BMC Cancer* 8: 221.
- Walther B, Johansson J, Johnsson F, Von Holstein CS, Zilling T (2003). "Cervical or thoracic anastomosis after esophageal resection and gastric tube reconstruction: a prospective randomized trial comparing sutured neck anastomosis with stapled intrathoracic anastomosis." *Ann Surg* 238(6): 803-812; discussion 812-804.
- Wedemeyer J, Schneider A, Manns MP, Jackobs S (2008). "Endoscopic vacuum-assisted closure of upper intestinal anastomotic leaks." *Gastrointest Endosc* 67(4): 708-711.
- Whooley BP, Law S, Alexandrou A, Murthy SC, Wong J (2001). "Critical appraisal of the significance of intrathoracic anastomotic leakage after esophagectomy for cancer." *The American Journal of Surgery* 181(3): 198-203.
- Wittekind C, Meyer HJ (2010). "TNM Klassifikation maligner Tumoren." WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Weinheim.
- Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F (2002). "TNM Klassifikation maligner Tumoren." Springer. Berlin Heidelberg New York Tokyo.
- Wolff CS, Castillo SF, Larson DR, O'Byrne MM, Fredericksen M, Deschamps C, Allen MS, Zais TG, Romero Y (2008). "Ivor Lewis approach is superior to transhiatal approach in retrieval of lymph nodes at esophagectomy." *Dis Esophagus* 21(4): 328-333.
- Worrell S, Mumtaz S, Tsuboi K, Lee TH, Mittal SK (2009). "Anastomotic Complications Associated with Stapled Versus Hand-Sewn Anastomosis." *Journal of Surgical Research* In Press, Uncorrected Proof.
- Yin G, Xu Q, Chen S, Bai X, Jiang F, Zhang Q, Xu L, Xu W (2012). "Fluoroscopically guided three-tube insertion for the treatment of postoperative gastroesophageal anastomotic leakage." *Korean J Radiol* 13(2): 182-188.
- Zoller WG, Köppen U (2002). "Ösophaguskarzinom- Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie." Schattauer. Stuttgart New York.

9 Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird in der elektronischen Version aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht angezeigt.

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Nadine Sacherer, versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:

11 Danksagung

Hiermit danke ich Herrn Prof. Dr. med. Prof. h.c. J.R. Izbicki, sowie Herrn PD Dr. med. J. Kaifi für die Überlassung des Themas. Darüber hinaus möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. med. M. Tachezy für die umfassende Betreuung und wissenschaftliche Unterstützung bei der statistischen, formalen und inhaltlichen Ausarbeitung meiner Dissertation bedanken. Gedankt sei ebenso Frau C. Brodersen für die Bereitstellung eines Raumes und der Schaffung der Möglichkeit zur Aktenauswertung und Stellung der Amtshilfeanträge. Dank gebührt auch den Mitarbeitern des Zentralarchivs des UKEs für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Aktenbeschaffung und -einsicht. Zu guter Letzt möchte ich mich auch ganz herzlich bei meinen Eltern bedanken, ohne deren finanzielle und emotionale Unterstützung vieles nicht möglich gewesen wäre.

Nadine Sacherer