

Diplomarbeit

**Langzeitverlauf nach Ösophagektomie wegen
Ösophagusperforation nicht maligner Genese
Welche Risikofaktoren beeinflussen das
Langzeitüberleben?**

eingereicht von

Matthäus Dürager

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Chirurgie

Klinische Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner

Univ. FA Dr.med. Iurii Mykoliuk

Graz, am 27.05.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 27.05.2024

Matthäus Dürager eh.

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Univ.-Prof. Dr.med.univ. Freyja-Maria Smolle-Jüttner, die mich stets mit ihrer außerordentlichen Kompetenz und kollegialer Unterstützung durch diese Diplomarbeit geführt hat. Zu jeder Zeit war Frau Prof. Smolle-Jüttner für Fragen und Anregungen erreichbar und half mir in kürzester Zeit bei möglichen Unklarheiten weiter.

Ebenso spreche ich meinen Dank Herrn Univ.-Prof. Dr.med.univ Josef Smolle aus, da er mich tatkräftig bei der Auswertung und Interpretation des statistischen Teils unterstützte.

Zu tiefstem Dank bin ich meinen Eltern Gabriele und Josef verpflichtet. Erst durch ihre großartige Unterstützung konnte ich dieses Studium in Angriff nehmen und schlussendlich auch meistern. Große Anerkennung gilt meinen Brüdern, die bei der Arbeit am elterlichen Bauernhof oft ohne meine Hilfe auskommen mussten.

Zusammenfassung

Einleitung: Ösophagusperforationen nicht-maligner Genese sind nach wie vor mit hoher Morbidität und Mortalität assoziiert. Diese Analyse diente der Definition von Faktoren bzw. Parametern, die im Zuge einer Ösophagusperforation mit einem erhöhten Ablebensrisiko verbunden sind.

Material und Methoden: In diese retrospektive Studie wurden 82 Patient*innen zwischen dem 18. und 90. Lebensjahr die zwischen 1. Jänner 2024 und 1. Jänner 2023 wegen einer Ösophagusperforation nicht maligner Genese in der Klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie der Universitätsklinik Graz therapiert wurden, inkludiert. Hauptzielgröße war die Überlebenszeit, Nebenzielgrößen biometrische Daten (Körpergewicht, Körpergröße, BMI), Geschlecht, Risikofaktoren (Alkohol, Nikotin), Begleiterkrankungen, intra- und perioperative Komplikationen sowie Aufenthaltsdauer auf der Intensiv- und Normalpflegestation. Die statistische Auswertung erfolgte mit STAT-A.

Ergebnisse: Das Patient*innenkollektiv umfasste 29 (35,37%) Frauen und 53 (64,63) Männer. Das Ablebensrisiko für Männer war mit einer Hazard Ratio von 1,992708 ($p < 0.039$) nahezu doppelt so hoch wie das der Frauen, obwohl Männer mit durchschnittlich 59,3 Jahren (Standardabweichung $\pm 14,7$) zum Perforationszeitpunkt rund 10 Jahre jünger waren als die weiblichen Patienten (\bar{x} 69,9 Jahre; Standardabweichung $\pm 14,9$; $p = 0,0057$). Anamnestischer Tabak- und Alkoholkonsum war bei den männlichen Personen deutlich überrepräsentiert ($p = 0,012$). Mit einer Hazard-Ratio von 2.094124 ($p < 0.02$) über die gesamte Population war das Ablebensrisiko von Raucher*innen doppelt so hoch wie bei Nichtrauchenden. Komorbiditäten führten generell zu signifikant höherer Mortalität ($p = 0.002$) mit einer Hazard ratio von 3.62818, wobei vor allem nikotin-assoziierte Begleiterkrankungen relevant waren: Die Hazard Ratios für COPD und kardiale Komorbiditäten lagen bei 1.739515 ($p = 0.015$) bzw. 2.854773 ($p = 0.002$). Der Median des Krankenhausaufenthalts unter Einbeziehung von Normalpflege- und Intensivpflegestation (ICU) betrug 29 Tage. Die Patient*innen waren dabei im Median 13 Tage lang intensivstationspflichtig. Ein längerer Aufenthalt an der ICU korrelierte signifikant mit einem früheren Todeseintritt ($p = 0.005$).

Die Rate an Komplikationen war umso geringer, je höher der präoperativ gemessene Albuminwert war ($p = 0,0068$). Ein Einfluss von CRP bzw. Albumin

präoperativ bzw. am 1. und 3. Tag postoperativ auf die Überlebensdauer bestand nicht.

Conclusio: In dieser Studie konnten eindeutige Risikofaktoren für die Mortalität nach Ösophagusperforationen nicht-maligner Genese identifiziert werden. Männer wiesen im Vergleich zu Frauen nicht nur eine höhere Inzidenz der Erkrankung, sondern auch ein doppelt so hohes Ablebensrisiko als Frauen auf, obwohl Männer zum Zeitpunkt des Ereignisses deutlich jünger waren. Eine der Ursachen könnte der höhere Tabakkonsum der männlichen Teilnehmer sein, da tabakassoziierte Begleiterkrankungen wie COPD und kardiale Komorbiditäten einen signifikanten, negativen Einfluss auf die Überlebensrate zeigten.

Abstract

Introduction: Esophageal perforations caused by non-malignant diseases are still associated with high morbidity and mortality rates. The purpose of this study was to identify risk factors associated with survival.

Material and Methods: Eighty-two patients between 18 and 90 years of age treated for non-malignant esophageal perforations between 1st of January 2004 to 1st of January 2023 at the Division of Thoracic Surgery and Hyperbaric Surgery at the Medical University of Graz were included in this study. The primary objective was overall survival. Secondary objectives were biometric data (height, weight and BMI), sex, risk factors (alcohol, nicotine), comorbidities, intra- and perioperative complications as well as the duration of stay at intensive care units and general wards. The data were analyzed with STAT-A.

Results: 29 (35,37%) women and 53 (64,63%) men were included. With a hazard ratio (HR) for risk of death for men of 1,992708 when compared to women the risk of the former was almost twice as high ($p=0,039$), though men were 10 years younger than women (mean age: $59,3 \pm 14,7$ years versus $69,9 \pm 14,9$ years; $p=0,0057$) at the time of perforation. Risk factors in the patients' history, such as smoking and high consumption of alcohol, were much more prevalent in men. In the total collective mortality was significantly higher in smokers with a hazard ratio of 2.094124, indicating a risk twice as high than in non-smokers. In general, patients with comorbidities had a three times higher mortality risk than patients who had been healthy until perforation (HR: 3.62818; $p=0.002$). Especially nicotine-associated diseases had a high impact on the long-term survival. Hazard ratio for COPD was 1.739515 ($p=0.015$) and the HR for heard diseases was as high as 2.854773 ($p=0.002$). The mean hospital stay (ICU and general ward combined) in the entire study population was 29 days. On an average, the patients had to be treated for 13 days in an intensive care unit, and the risk of early death correlated with the duration of the ICU stay ($p=0.005$). CRP and albumin, measured before the operation, on the 1st and 3rd day postoperative had no impact on long term-survival. However, the rate of complications was statistically significant ($p=0.0068$) lower in patients who had higher albumin values before the operation.

Conclusion: In this study it was possible to identify potential factors associated with higher mortality in non-malignant esophageal perforation. The risk of men, who were

more frequently affected by this condition was twice as high than that of women, even though men were significantly younger at the time of perforation. This could be due to a comparatively higher consumption of nicotine and alcohol in men, habits that have been known to trigger comorbidities such as COPD and heart disease which had a significant, negative impact on the survival rate in the present study.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------|
| Danksagungen | i |
| Zusammenfassung | ii |
| Abstract | iv |
| Inhaltsverzeichnis | vi |
| Abkürzungen und deren Erklärung | viii |
| Abbildungsverzeichnis | ix |
| Tabellenverzeichnis | x |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Entwicklung des Ösophagus | 1 |
| 1.2 Anatomie des Ösophagus | 1 |
| 1.3 Histologischer Aufbau | 2 |
| 1.4 Ösophagusperforation | 3 |
| 1.4.1 Inzidenz | 3 |
| 1.4.2 Ätiologie | 4 |
| 1.4.3 Klinik | 8 |
| 1.4.4 Diagnostik | 8 |
| 1.4.5 Therapie | 11 |
| 1.4.6 Ösophagektomie | 12 |
| 2 Methoden | 14 |
| 2.1 Studiendesign | 14 |
| 2.2 Fragestellung | 14 |
| 2.3 Patient*innenkollektiv: Ein- u. Ausschlusskriterien | 14 |
| 2.4 Relevante Parameter | 14 |
| 2.5 Statistische Auswertung | 15 |
| 2.6 Datenerfassung | 15 |
| 3 Ergebnisse | 16 |
| 3.1 Geschlecht | 16 |
| 3.2 Alter | 16 |
| 3.3 Biometrische Daten | 17 |
| 3.4 Mortalität | 18 |
| 3.5 Überlebenszeit | 18 |

| | | |
|--------|--|----|
| 3.6 | Patient*Innenalter..... | 19 |
| 3.7 | Komorbiditäten..... | 20 |
| 3.7.1 | Komorbiditäten im Detail..... | 21 |
| 3.8 | Boerhaave-Syndrom | 22 |
| 3.9 | Alkohol als Risikofaktor für negativen Verlauf..... | 22 |
| 3.9.1 | <i>Alkoholkonsum und Boerhaave-Syndrom</i> | 24 |
| 3.10 | Rauchen als Risikofaktor | 24 |
| 3.10.1 | Rauchen und COPD | 26 |
| 3.11 | Aufenthaltsdauer auf Normal- bzw. Intensivstationen | 26 |
| 3.12 | CRP und Überlebenszeit..... | 28 |
| 3.13 | Albumin und Überlebensdauer..... | 28 |
| 3.14 | Erniedrigtes Albumin als negativer Prädiktor für Komplikationen..... | 29 |
| 3.15 | Sepsis nach Ösophagusperforation | 30 |
| 4 | Diskussion..... | 32 |
| 4.1 | Limitationen..... | 32 |
| 4.2 | Interpretation..... | 32 |
| 5 | Literaturverzeichnis | 35 |

Abkürzungen und deren Erklärung

| | |
|------|--|
| Abb. | Abbildung |
| ICU | Intensive Care Unit |
| COPD | chronic obstructive pulmonary disease |
| CT | Computertomographie |
| AEF | Aortoösophageal Fistula |
| CRP | C-reaktives Protein |
| HR | Hazard Ratio |
| BMI | Body Mass Index |
| pAVK | periphere Arterielle Verschlusskrankheit |
| MOV | Multiorganversagen |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 3: Thoraxröntgen mit Kontrastmittelleckage | 10 |
| Abbildung 4: Endoskopie zeigt eine spontane distale Perforation (Pfeil)..... | 10 |
| Abbildung 5: Geschlechtervergleich bei benignen Ösophagusperforationen | 16 |
| Abbildung 6: Überleben Männer vs. Frauen..... | 19 |
| Abbildung 7: Überlebenszeit mit bzw. ohne Komorbiditäten | 20 |
| Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung des Boerhaave-Syndroms..... | 22 |
| Abbildung 9: Überlebenszeit zwischen Raucher*innen und Nicht-Raucher*innen | 25 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Durchschnittliches Alter männlicher und weiblicher Studienteilnehmer*innen | 17 |
| Tabelle 2: BMI männlicher und weiblicher Studienteilnehmer*innen | 17 |
| Tabelle 3: Mortalität bis zum Ende der Datenakquise | 18 |
| Tabelle 4: Geschlechtsabhängiges Risiko | 18 |
| Tabelle 5: Alter als Risikofaktor | 19 |
| Tabelle 6: Einfluss von Begleiterkrankungen auf die Überlebensdauer | 20 |
| Tabelle 7: COPD als Risikofaktor | 21 |
| Tabelle 8: kardiale Begleiterkrankung als Risikofaktor | 21 |
| Tabelle 9: periphere arterielle Verschlusskrankheit als Risikofaktor | 21 |
| Tabelle 10: Niereninsuffizienz als Risikofaktor | 21 |
| Tabelle 11: Alkoholkonsum | 23 |
| Tabelle 12: Einfluss von Alkohol auf das Überleben | 23 |
| Tabelle 13: Assoziation von Boerhaave und C2-Abusus | 24 |
| Tabelle 14: Das Rauchverhalten im Gesamtkollektiv | 24 |
| Tabelle 15: Pearson-Chi-Quadrat bzgl. des Rauchverhaltens zwischen den Geschlechtern | 25 |
| Tabelle 16: Einfluss des Rauchens auf die Überlebenszeit | 25 |
| Tabelle 17: Häufigkeit von COPD bei Nichtraucher*innen- bzw. Raucher*innen . | 26 |
| Tabelle 18: Mittlere stationäre Aufenthaltsdauer | 26 |
| Tabelle 19: stat. Zusammenhang zw. Intensivpflege und Geschlecht | 27 |
| Tabelle 20: Korrelation zw. Intensivpflege und Überlebenszeit | 27 |
| Tabelle 21: CRP präoperativ | 28 |
| Tabelle 22: CRP am ersten Tag postoperativ | 28 |
| Tabelle 23: CRP am dritten Tag postoperativ | 28 |
| Tabelle 24: Albumin präoperativ | 28 |
| Tabelle 25: Albumin am 1. Tag postoperativ | 28 |
| Tabelle 26: Albumin-Werte präoperativ und Auftreten von Komplikationen | 29 |
| Tabelle 27: Albumin-Werte 1. Tag postoperativ und Komplikationen | 30 |
| Tabelle 28: Inzidenz von Sepsis nach Ösophagusperforation | 30 |
| Tabelle 29: Häufigkeitsverteilung der Sepsis nach Geschlecht | 31 |

1 Einleitung

1.1 Entwicklung des Ösophagus

In der vierten Entwicklungswoche trennt sich das Lungendivertikel aus dem Vorderdarm. Danach bilden zwei Teile den früheren Vorderarm. Zum einen die vorne befindliche Lungenanlage und zum anderen die dorsal gelegene Anlage der Speiseröhre. Im Zuge der Kaudalwanderung von Herz und Lunge wird der zunächst noch kurze Ösophagus schnell in seiner Länge zunehmen und erreicht bis zum Ende der siebten Entwicklungswoche seine relative Endlänge. Dem Entothel entspringt das Epithel für Schleimhaut. Dieses wird durch Proliferation das Ösophaguslumen zunächst fast gänzlich verschließen, doch wird dieses im weiteren Entwicklungsverlauf wieder rekanalisiert. Die im oralen Drittel befindliche quergestreifte Muskulatur findet im Mesenchym der kaudalen Schlundbögen ihren Ursprung. Die glatte Muskulatur des analgerichteten Drittel entstammt aus dem umliegenden Mesenchym. Die Muskulatur des mittleren Drittels setzt sich aus Derivaten beider mesenchymaler Anteile zusammen (1).

1.2 Anatomie des Ösophagus

Der Ösophagus ist ein muskuläres Hohlorgan, welches über eine Distanz von 23-26 Zentimetern den Rachen mit dem Magen verbindet. Der Ösophagusmund stellt den kranialen Teil der Speiseröhre dar und erstreckt sich vom sechsten zervikalen Wirbel nach kaudal auf Höhe des elften bis zwölften thorakalen Wirbel, wo sie über die Cardia in den Magen mündet.

Anatomisch werden 3 Teilabschnitte des Ösophagus differenziert. Die **Pars cervicalis** ist der obere Abschnitt der Speiseröhre und verläuft vom Ringknorpel (Cartilago cricoidea) bis zum ersten Brustwirbel. Topografisch projiziert sich diese Stelle auf den Oberrand des Manubrium sterni. Der Ösophagus setzt sich ab dem zweiten thorakalen Wirbel mit der **Pars thoracica** analwärts fort (1). Die Speiseröhre verläuft in ihrem Brustteil kranial leicht links befindlich im oberen Mediastinum (Mittelfellraum) und verschwindet im Verlauf in der Tiefe des unteren Mediastinums (2). Das Mediastinum ist ein bindegewebiger Raum, welcher sich in der Medianlinie des Brustkorbes befindet. Seine Ausdehnung erstreckt sich von der oberen Thoraxapertur bis zum Zwerchfell, in der Sagittalen von der Rückseite des

Brustbeins bis zur Wirbelsäule und wird beidseits lateral von den Pleurae mediastinales begrenzt. Es beinhaltet Herz und Thymus und gilt als eine Passage für Leitungsbahnen

zwischen Kopf/Hals und dem Brustkorb (z.B.: Trachea), beziehungsweise führen Nerven und Blutgefäße durch das Mediastinum in das Abdomen.

Im Bereich des vierten respektive des fünften Brustwirbels verjüngt sich das Lumen des Ösophagus aufgrund der topografischen Nähe zum Aortenbogen zur mittleren Speiseröhrenenge (Aortenenge). Mit dem Durchtritt der Speiseröhre durch den Hiatus oesophageus des Zwerchfells (Diaphragma) verlässt sie den Thorax und geht zugleich in ihren kaudalen Anteil, der **Pars abdominalis**, über. In Abhängigkeit von Ösophaguskontraktion, Füllungszustand des Magens und der Körperlage im Raum ändert sich die Beziehung des distalen Drittels des Ösophagus zum Hiatus oesophageus. So kann dieser Abschnitt eine Länge zwischen null und drei Centimeter annehmen. Zudem bildet sich aufgrund der hier besonders ausgeprägten Ringmuskulatur die dritte Enge der Speiseröhre (1).

1.3 Histologischer Aufbau

Der grundsätzliche Aufbau des Ösophagus entspricht der klassischen Wandgliederung des gesamten Gastrointestinaltrakts (von innen nach außen: Mukosa, Submukosa, Muscularis, Adventitia) (3). Bei der Lamina epithelialis handelt es sich um ein mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel und sie ist Teil der Tunica mucosa. Aufgrund der hohen mechanischen Belastung ist sie gut über Bindegewebspapillen mit der Lamina propria ineinander verschränkt. Des Weiteren befinden sich in der Propria Lymphfollikel und im unteren Abschnitt der Speiseröhre mukoide Glandulae cardiacae. Die Lamina muscularis bildet sich im Verlauf des Ösophagus kräftiger aus und ist im kaudalen Abschnitt am stärksten ausgeprägt (4). In der darunter liegenden Tela submucosa sezernieren die Glandulae oesophageae ein muköses Sekret, welches an die Epitheloberfläche abgesondert wird. Die Tela muscularis ist die dritte Schichte vom Lumen aus betrachtet. Sie setzt sich aus glatter Muskulatur und Skelettmuskulatur zusammen. Im kranialen Drittel finden sich als Ausläufer der Schlundmuskulatur willkürliche Muskelfasern (Skelettmuskulatur), im mittleren Drittel existieren beide Muskelvarianten nebeneinander. Kaudal findet sich ausschließlich glatte bzw. autonome Muskulatur.

Im Brustabschnitt ist der Ösophagus von der vierten Schichte, der Adventitia, umhüllt, abdominal wird die Adventitia von einem Serosaüberzug abgelöst (5).

1.4 Ösophagusperforation

Eine Perforation des Ösophagus ist ein akuter medizinischer Notfall, der mit hoher Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Eine deutsche Metaanalyse, die Daten aus 75 Studien inkludiert, berichtet über eine durchschnittliche Mortalität von 11,9 Prozent (6). Die Ösophagusperforation ist charakterisiert durch eine transmurale Durchbrechung, die zur Kontamination des umliegenden Gewebes führen kann (7). Es existieren eine Reihe von unterschiedlichen Ursachen, wobei traumatische und nicht-traumatische Faktoren eine eigene Rolle einnehmen (8). Hauptursächlich für Perforationen sind endoskopische Interventionen, gefolgt von der spontanen ösophagealen Ruptur durch unkoordiniertes Erbrechen (Boerhaave Syndrom) und weiteren Ursachen. Die verschiedenen Ätiologien führen zu charakteristischen Lokalisationen der Perforationen und dies bedingt maßgeblich die klinische Präsentation der Patient*innen (9). Am wahrscheinlichsten perforiert der Ösophagus im Bereich des Musculus cricopharyngeus, an der Aortenenge oder am ösophagogastralen Übergang (10). In unmittelbarer Nähe befindet sich das Mediastinum, ein sehr enger anatomischer Raum, der von Fettgewebe durchzogen ist und sich in direkter anatomischer Beziehung zu lebensnotwendigen Organen befindet (11). Daher führen ausbleibende bzw. unsachgemäße Therapie zu Mediastinitis und Pneumonie, können aber auch eine systemische Infektion begünstigen, welche im weiteren Verlauf den Tod der Patient*innen zur Folge hat (8).

1.4.1 Inzidenz

Die Inzidenz der Ösophagusperforationen bleibt weltweit weiterhin unklar. Einige Studien schätzen sie auf etwa 3,1 pro 1.000.000 pro Jahr. In einer Metaanalyse von 2020 wurden 960 Patient*innen (576 iatrogen, 384 Boerhaave) miteingeschlossen. Das mittlere Alter bei den iatrogen bedingten Perforationen betrug 63 Jahre. 333 (58%) Patient*innen aus allen iatrogen Ösophagusperforation waren Männer, wobei der Anteil der Männer beim Boerhaave-Syndrom mit 74 % höher ist und damit die oben angeführte Behauptung untermauert (7).

1.4.2 Ätiologie

1.4.2.1 Boerhaave-Syndrom

Dieses Syndrom wurde das erste Mal durch Hermann Boerhaave im Jahre 1724 beschrieben. Heute sind ca. 15 Prozent aller Ösophagusrupturen auf diese Entität zurückzuführen (12). Betroffen vom Boerhaave-Syndrom sind vorrangig Patienten männlichen Geschlechts. Außerdem ist dieses Krankheitsbild deutlich mit dem Genuss von Alkohol assoziiert (12). Durch unkoordiniertes, starkes Erbrechen kommt es intraösophageal zu einer massiven Drucksteigerung und infolge dessen zu einer transmuralen Zerreißung der Speiseröhre. Dieses Krankheitsbild ist synonym zur „spontanen“ Ösophagusperforation zu betrachten. Das initiale Erscheinungsbild kann sich äußerst unterschiedlich präsentieren. Einerseits kann es mit geringen Blutbeimengungen, im Zuge schmerzlosen Erbrechens einem Mallory-Weiss-Syndrom ähneln, andererseits tritt es oftmals direkt mit Hämatemesis, thorakalen Schmerzen und mit Symptomen eines Pneumothorax in Erscheinung (3).

1.4.2.2 Iatrogen-bedingte Ösophagusperforationen

Obere endoskopische Prozeduren und deren Interventionen sind sichere und standardisierte Verfahren der Diagnose und Behandlung von gastrointestinalen Erkrankungen. Die Ösophagusperforation ist eine bekannte Komplikation und gilt zugleich als eine der Folgenreichsten dieser Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmodalität, da es potentiell zur Kontamination des Mediastinums mit Bakterien kommt. In weiterer Folge kann dies zur Sepsis oder gar zum Tod führen (13). Aufgrund der gering ausgeprägten posterioren Muskulatur im Killian-Dreieck kommt es eben dort im Rahmen der Endoskopie gehäuft zu Perforationen (10). Meist wird zur diagnostischen Endoskopie das flexible Endoskop verwendet, das mit einem geringeren Risiko der Perforation assoziiert ist. Therapeutische Interventionen wie beispielsweise pneumatische Dilatation, Hämostase, Stentimplantation Fremdkörperextraktion können das Risiko einer Perforation drastisch erhöhen (14). Am häufigsten kommt es zu Zwischenfällen mit einer Inzidenz von zwei bis sechs Prozent bei pneumatischen Dilatationen des Ösophagus (15). Weitere Interventionen, die mit einem überschaubaren Risiko für

eine „iatrogenic esophageal perforation“ (IEP) assoziiert sind, sind mukosale Resektionen bzw. submukosale Dissektionen, thermische Therapien, endoskopische Echokardiographie, retrograde Cholangiopankreatographie und weitere (13).

1.4.2.3 Fremdkörperbedingte Ösophagusperforation

In den USA kommt es jährlich über hunderttausendmal zum Verschlucken von Fremdkörpern, welche in der Speiseröhre zu liegen kommen (16). Schätzungen zufolge sterben dort über 1.500 Personen an den Folgen einer Fremdkörper-Ingestion. 80 bis 90 Prozent der verschluckten Objekte passieren ohne Konsequenzen den Gastrointestinaltrakt, zehn bis 20 Prozent bedürfen einer nicht-operativen Intervention und weniger als ein Prozent müssen einer Operation zugeführt werden (17). Kinder verschlucken häufig unbeabsichtigt Münzen, Batterien, Spielsachen oder kleine Magnete. Bei Erwachsenen ist die Ingestion von Fremdkörper häufig mit Intoxikationen assoziiert beziehungsweise kann es Menschen im fortgeschrittenen Alter mit kognitiver Beeinträchtigung betreffen. Das beabsichtigte Schlucken von Fremdkörpern bei Häftlingen oder bei Patient*innen mit psychiatrischer Grunderkrankung ist nicht selten (16). Komplikationen aufgrund der Ingestion sind unter anderem Ulzera (12%), Lazeration (15%), Erosionen (2%), Perforationen (2%) aber auch Migration. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer solchen Komplikation wird sowohl mit der Art und Größe des verschluckten Gegenstands als auch mit patient*innenspezifischen Faktoren wie dem Alter in Verbindung gebracht (17). Ein Review von *Ryan M. Aronberg* inkludiert insgesamt 168 Patient*innen, bei denen es zur Ösophagusperforation wegen essbaren Fremdkörpern kam. Das mittlere Alter hierbei betrug 59 Jahre und 72,6 Prozent aller Individuen stammte aus Asien, da hier die Inzidenz für Perforationen aufgrund diätetischer Gründe (v.a. Fischkonsum) höher ist. Die geläufigsten essbaren Fremdkörper in diesem Review waren Fisch (54%) und Hühnerknochen (29%) (17).

1.4.2.4 Benigne Perforation bei chronischen Ulcera infolge von Refluxkrankheit

Die Reflux-Ösophagitis gilt als eine der häufigsten Entitäten, die von Gastroenterolog*innen und Primärversorger*innen therapiert wird. Definiert wird

diese Krankheit als Inflammation der ösophagealen Mukosa als Reaktion auf die gastroösophageale Refluxkrankheit. In der westlichen Welt wird ihre Prävalenz auf circa 10 bis 20 Prozent geschätzt. In asiatischen Ländern beträgt die Prävalenz ungefähr fünf Prozent (18). Komplikationen einer chronischen und nicht-therapierten Ösophagitis sind Blutungen, Strikturen, Barrett-Ösophagus, Laryngitis, Aspirationspneumonie und unter anderem die Perforation (19). Fibrotische Vernarbungen durch chronische Säureexposition führen zu peptischen ösophagealen Strikturen. Behandelt werden diese Strikturen mit einer Langzeit-PPI-Therapie kombiniert mit endoskopischer Ballondilatation. Möglicherweise muss dieses Prozedere mehrmals wiederholt werden, bis sich bei mehr als 80 Prozent der Patienten*innen ein zufriedenstellendes Ergebnis einstellt (20). Neben der Effektivität und Durchführbarkeit einer Ballondilatation dürfen schwerwiegende Komplikationen, wie der Perforation nicht ignoriert werden, da sie mit hoher Morbidität und Mortalität assoziiert sind (21).

1.4.2.5 Perforation im Rahmen von Verätzungen

Das Verschlucken von ätzenden Substanzen geschieht in der Regel selten. Potentiell kann es bei bestimmten Rahmenbedingungen zu einem verheerenden Verlauf kommen, was den Tod des Menschen nach sich zieht (16). Die meisten ösophagealen Verletzungen, die durch Verätzungen bedingt sind, geschehen entweder bei Kindern unbeabsichtigt oder bei Erwachsenen im Rahmen von Suizidversuchen (22). Die tatsächliche Inzidenz bleibt unklar, da die Ingestion von ätzenden Substanzen weltweit betrachtet häufig keine Arztkonsultation zur Folge hat (16).

Innerhalb von wenigen Sekunden kommt es dabei zu Verletzungen der einzelnen Wandschichten der Speiseröhre, häufiger durch alkalische als durch saure Substanzen. Kommt es durch die ätzende Substanz zum mukosalen Ödem bzw. Hyperämie, bedarf es meist keiner spezifischen Therapie, jedoch muss unter Umständen bei ausgeprägten ösophagealen Nekrosen und Perforationen die Indikation zur chirurgischen Sanierung gestellt werden (22).

1.4.2.6 Perforationen bei externen Traumen

Traumatische Verletzungen des Ösophagus, die sekundär nach penetrierenden oder stumpfen Traumen entstehen, sind zwar selten, jedoch potentiell tödlich. Penetrierende Traumen durch Schuss- oder Stichwunden haben eine höhere Inzidenz als stumpfe Traumen, diese können jedoch von schwerwiegenderen begleitenden Verletzungen maskiert werden (z.B.: Aortendissektion) (14). Ein Case-Report von *Wang et al* aus dem Jahr 2016 beschäftigt sich mit Ösophagusperforation nach zervikaler Wirbelfaktur. Die Autoren sprechen davon, dass nur zehn gut dokumentierte bzw. detaillierte Fälle von 1960 bis 2013 zur Verfügung gestanden haben. Das mittlere Alter dieser zehn Patient*innen betrug in dieser Studie $51,2 \pm 20,7$ Jahre. Verkehrsunfälle und Sturzgeschehen zählten zu den häufigsten Ursachen. In der Regel zeigten sich die Frakturen in der Höhe von C4 bis C6 (23).

1.4.2.7 Ösophagusperforation nach Aortenersatz, Stentgraftig für Aortendissektion oder Aneurysma

Die Inzidenz für ösophageale Perforation nach Aortenersatz oder Stents für Aortendissektion bzw. Aneurysmen ist sehr gering. Sie gilt jedoch als potentiell fatale Komplikation. Die Ursache weshalb es nach diesen Eingriffen zu Perforationen kommt, bleibt meist unklar. Häufig wird in der Literatur der Begriff „aorto-ösophageale Fistel“ (AEF) als Erklärungsansatz für diese Art der Ösophagusperforation strapaziert (24). Da der exakte Mechanismus für eine sekundäre AEF nach Stent-Grafting nicht vollständig geklärt ist, werden folgende Hypothesen diskutiert:

- Direkte Arrosion des Stent-Grafts in den Ösophagus
- durch selbst-expandierende Endoprothesen verursachte Drucknekrosen
- ischämische ösophageale Nekrose durch Durchblutungsunterbrechung der versorgenden Gefäße
- Infektion der Stent-Prothese
- Pseudoaneurysma (25)

1.4.3 Klinik

Das Kardinalsymptom der Ösophagusperforation ist der thorakale Schmerz. Er tritt bei mehr als 70 Prozent der Patient*innen auf, insbesondere dann, wenn es sich um eine transmurale Perforation des thorakalen Ösophagus handelt. Sehr variabel und unspezifisch sind hingegen andere klinische Zeichen und Symptome. Der Schmerz, welcher mit einer Perforation einhergeht, tritt für gewöhnlich akut und plötzlich auf und strahlt in die Rücken- und linke Schulterregion aus (26). Eine exakte Diagnose gestaltet sich aufgrund solcher Symptomenkonstellationen schwierig, da sie mögliche und vergleichsweise häufigere Differentialdiagnosen - vor allem einen Myokardinfarkt - imitieren können (27). In 25 Prozent der Fälle geht der Schmerz dem emetischen Geschehen unmittelbar voraus (26). Thoraxschmerz, Erbrechen und subkutanes Emphysem werden in ihrer Kombination als Mackler-Trias bezeichnet und beziehen sich im engeren Sinne auf das Boerhaave-Syndrom (12). Wenn der zervikale Abschnitt des Ösophagus betroffen ist, kann es zu Schmerzen im Nackenbereich kommen, während eine Affektion des gastroösophagealen Übergangs zu abdominalen bzw. epigastrischen Schmerzen führt.

Innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach Perforation kann es zu einer systemisch-inflammatorischen Reaktion kommen. Es entwickeln sich eine deszendierende Mediastinitis, Pleuraempyem (häufig bilateral) und Sepsis mit Bakteriämie. Bei schwerem Verlauf endet eine Ösophagusperforation häufig in einem Multiorganversagen (MOV) mit letalem Ausgang. Wird daher eine Speiseröhrenverletzung auf Basis klinischer Präsentation und verdächtiger Patient*innen-historie (z.B.: endoskopische Interventionen, schweres Erbrechen, Verschlucken von Fremdkörpern) in Betracht gezogen, sollte ein diagnostisches „Work-up“ umgehend erfolgen (26).

1.4.4 Diagnostik

Der diagnostische Prozess beginnt mit der Anamneseerhebung in Bezug auf mögliche Ursachen des körperlichen Zustands und der Symptomatik. Hinweise auf die Lokalisation kann bereits das klinische Erscheinungsbild geben. Ein natives Thoraxröntgen in anteriorer/posteriorer und lateraler Projektion des Brustkorbs kann Anzeichen einer ösophagealen Perforation zeigen. Radiologisch finden sich unter

anderem ein subkutanes Emphysem, Pleuraerguss, Pneumothorax oder Pneumomediastinum. Diese Zeichen können im entsprechenden klinischen Kontext die Verdachtsdiagnose „Ösophagusperforation“ erhärten.

Ein negatives Ergebnis schließt eine Perforation als Differentialdiagnose grundsätzlich nicht aus. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass sich die oben genannten radiologischen Zeichen nicht immer nachweisen lassen. Das gilt insbesondere dann, wenn das Röntgenbild innerhalb eines kurzen Zeitraums nach Symptombeginn angefertigt wurde (28). Sofern Patient*innen in der Lage sind zu schlucken, wird ein Schluckaktröntgen mit wasserlöslichem Kontrastmittel durchgeführt. Diese Modalität weist in den meisten Fällen tatsächlich eine Kontrastmittelleckage nach. Ist im frühen Krankheitsstadium keine Leckage nachweisbar und eine Speiseröhrenverletzung wird weiterhin suszipiert, kann das Kontrastmittelröntgen nach vier bis sechs Stunden wiederholt werden (26).

Die Computertomographie hat sich in vielen Versorgungszentren als diagnostischer Goldstandard etabliert. Einerseits ist eine CT rasch und breit verfügbar, andererseits können dadurch die Lokalisation der Verletzung und der Grad der mediastinalen Affektion bestimmt werden. Der Einsatz der diagnostischen Endoskopie bei einer möglichen Perforation der Speiseröhre wird kontrovers diskutiert. Kritiker*innen fürchten, dass sich durch die Endoskopie aus einer partiellen Ruptur eine transmurale Perforation entwickeln könnte. Für die Therapieplanung ist sie jedoch unerlässlich, zudem ist sie bei kritischen und intubierten Patient*innen, welche nicht einem Schluckaktröntgen zugeführt werden können, das probateste diagnostische Verfahren. Außerdem lassen sich im Zuge der Endoskopie Pathologien wie Ischämie, Inflammation oder Ulzeration, aber auch subakute und chronische Veränderung wie Strikturen, Divertikel oder Malignität feststellen (28). Obwohl sich die Diagnosesicherung nicht auf Laborparametern stützt, empfiehlt die „World Society for Emergency Surgery“ Routineuntersuchungen wie Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberfunktionsparameter, pH-Wert und Laktat in der initialen Diagnostik durchzuführen. Bei Patient*innen, die sich nicht mit den typischen Symptomen präsentieren, zeigt sich gehäuft ein höheres C-reaktives Protein (CRP). Des Weiteren kommt es zu einem verzögertem Therapiestart und konsekutiv zu schlechterem Outcome. Jedenfalls eignen sich Laborparameter nicht um die Diagnose „Ösophagusperforation“ auszuschließen (29).

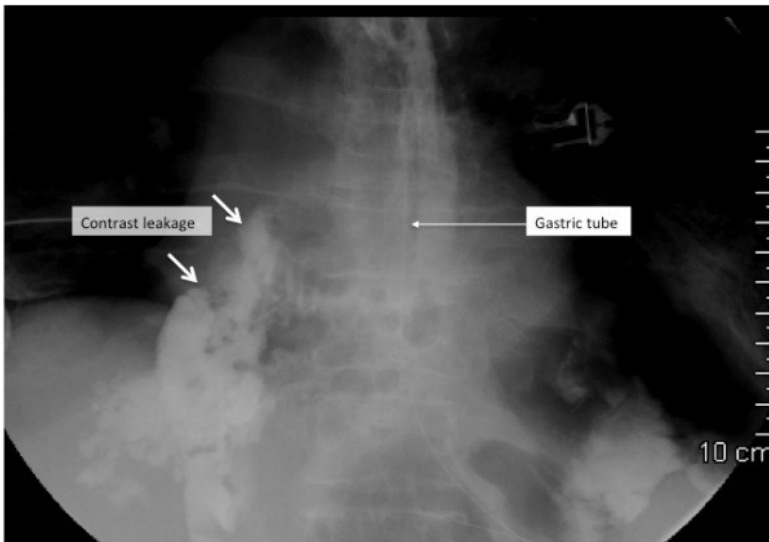


Abbildung 1: Thoraxröntgen mit Kontrastmittelleckage (26)

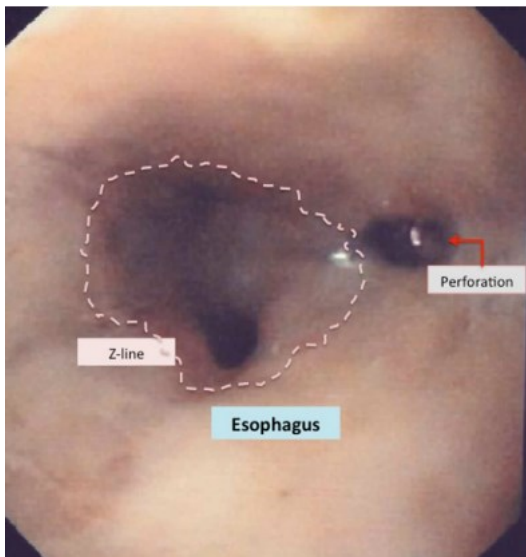


Abbildung 2: Endoskopie zeigt eine spontane distale Perforation (Pfeil) (26)

1.4.5 Therapie

Die therapeutische Herangehensweise richtet sich in erster Linie nach der Ursache der Perforation, dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und den Komorbiditäten der Patient*innen. Die Therapiestrategien sind unterschiedlich, und deren Erfolg hängt von der Indikationsstellung, der Technik und damit auch von der Erfahrung der Therapeut*innen ab (30).

Der Therapiebeginn ist zeitkritisch, da sich die Prognose einer Ösophagusperforation nach 8 Stunden deutlich verschlechtert, und die Mortalität bei Therapiebeginn nach 24 Stunden erheblich ist. (3). Eine verzögerte Diagnosestellung und folglich eine Verzögerung der Therapie führen somit zu einer hohen Rate an Morbidität und Mortalität aufgrund einer Mediastinitis und Sepsis. Clips, Stents und Vakuum-assistierte Systeme repräsentieren die Fortschritte der jüngeren Vergangenheit bei endoskopischen Techniken. Deren Anwendung bedarf großer Erfahrung und eines engmaschigen Monitorings, um nicht die Entwicklung einer Mediastinitis zu übersehen. Chirurgische Interventionen sind daher nach wie vor eine essenzielle therapeutische Option bei transmuralen Rupturen des Ösophagus.

Das Fundament einer zielgerichteten Therapie ist die rasche Diagnosefindung und die Stabilisierung der Patient*innen, gegebenenfalls auf einer Intensivpflegestation. Danach fällt die Entscheidung zur Wahl des therapeutischen Verfahrens.

Das initiale Management beinhaltet das Unterbinden einer weiteren oralen Nahrungsaufnahme (nil per os) und intravenöse Applikation von Breitbandantibiotika und Antimykotika. Ist der interventionell-endoskopische Verschluss nicht möglich, ist die chirurgische Intervention indiziert. Eine Direktnaht ist dabei nur innerhalb eines Intervalls von maximal 8 Stunden möglich, da die Ösophaguswand durch die fulminante Inflammation rasch nekrotisch wird. Danach sind resektive Verfahren erforderlich (31). Grundsätzlich wird jedoch die Ösophagektomie erst in Betracht gezogen, wenn andere Therapieoptionen gescheitert sind. Im Rahmen von benignen Speiseröhrenerkrankungen werden drei wichtige funktionelle bzw. anatomische Probleme diskutiert, welche eine Extirpation unumgänglich machen: Obstruktion, Perforation und/oder Dysmotilität (10).

1.4.6 Ösophagektomie

Die Ösophagektomie steht weiterhin für das etablierte Standardverfahren bei ösophagealen Tumoren und bei manchen benignen ösophagealen Erkrankungen. Trotz der Fortschritte in Chirurgie und Anästhesie in den letzten Jahren sind nach Ösophagektomie Morbidität und Mortalität vergleichsweise höher als bei anderen viszeral- bzw. thoraxchirurgischen Eingriffen.

In der Evolution der Thoraxchirurgie haben sich als Zugangswege bzw. Art des Ösophagusersatzes drei Haupttechniken entwickelt, die nach den Beschreibern benannt sind:

- Ivor Lewis: Rekonstruktion durch Mageninterponat mit intrathoracaler Anastomose
- McKeown: Rekonstruktion durch Mageninterponat mit zervikaler Anastomose
- Orringer und Sloan: Transhiatale Resektion ohne Thoracotomie; Rekonstruktion durch Mageninterponat (32)

Heute kommen in großen Zentren fast ausschließlich minimalinvasive Zugangswege zu den Körperhöhlen zum Einsatz (33).

1.4.6.1 Ösophagektomie nach McKeown

Die McKeown-Ösophagektomie ist ein Prozedere das rechtsseitige Thorakotomie, mediane Oberbauchlaparotomie und eine linkszervikale Inzision als Zugangswege umfasst. Zunächst wird der Ösophagus aus seinem Bett auspräpariert und proximal der Cardia mit zwischen 2 Klammernahtreihen durchtrennt. Dabei werden bei onkologischen Indikationen en-bloc die tributären Lymphknoten entfernt. Über dem zervikalen Zugang wird der Ösophagus in diesem Bereich dargestellt angeschlungen, und das spätere Resektat nach cranial herausgezogen. Abdominell wird der Magen unter Erhaltung der A. gastroepiploica dextra als versorgendes Gefäß mobilisiert, und nach Absetzen des Ösophagusstumpfs an der Cardia kleinkurvaturseitig durch Setzen mehrerer Staplernähte zu einem schmalen Schlauch geformt. Bei onkologischen Indikationen wird die sorgfältige Lymphknotendissektion entlang der Äste des Truncus coeliacus vorgenommen.

Nach der Gastroplastie wird die Ösophaguspassage mittels Magenhochzug rekonstruiert, wobei wegen der kürzeren Wegstrecke der „orthotope“ Verlauf im hinteren Mediastinum bevorzugt wird. Abschließend erfolgt die Anlage der End-zu-Seit Ösophago-Gastrostomie. Die zervikale Anastomose hat den Vorteil, dass eine allfällige Anastomosendehiszenz fast immer nur ein lokales und kein vital bedrohliches Geschehen darstellt (34).

Falls der Magen als Ersatzorgan nicht zur Verfügung steht, können auch das Jejunum in Roux-Anastomosentechnik (am besten unter zusätzlicher Vaskularisierung über die Halsgefäße (sog. „supercharge“-Technik) bzw. Teile des Colons vaskulär gestielt nötigenfalls bis an den Hals hochgezogen werden (35).

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Diese Analyse umfasst Patient*innen der Klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie an der Medizinischen Universität Graz. Aufgrund des Zeitrahmens und der benötigten Anzahl an Studienteilnehmer*innen musste gegen eine prospektive Studie entschieden werden.

Die in der Datenakquise erhobenen patient*innenspezifischen Daten wurden in eine Excel-Tabelle pseudonymisiert übertragen, und auf einen passwortgeschützten PC gespeichert.

2.2 Fragestellung

Ziel dieser Studie war die Definition von Faktoren, die das Langzeitüberleben von Patient*innen, welche einer Ösophagektomie und Rekonstruktion aufgrund einer Perforation nicht-maligner Ursache unterzogen werden mussten beeinflussen können.

2.3 Patient*innenkollektiv: Ein- u. Ausschlusskriterien

In die retrospektive Datenanalyse wurden sowohl weibliche als auch männliche Personen zwischen dem 18. und 90. Lebensjahr, welche im Zeitraum vom 1. Jänner 2004 bis zum Jänner 2023 wegen einer Ösophagektomie und Rekonstruktion aufgrund Perforationen nicht-maligner Genese an der Klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie unter Behandlung standen, eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden Patient*innen, die eine Perforation aufgrund einer malignen Ösophaguserkrankung erlitten hatten.

2.4 Relevante Parameter

Hauptzielgröße war die Überlebenszeit gemessen ab dem Zeitpunkt der Ösophagektomie. Nebenzielgrößen waren biometrische Daten (Körpergewicht, Körpergröße, Body-Mass-Index), Geschlecht, Risikofaktoren (Alkohol, Nikotin) Begleiterkrankungen (maligne und benigne), Laborparameter (va. CRP und

Albumin), intra- und perioperative Komplikationen sowie Aufenthaltsdauer auf Intensiv- und Normalpflegestation.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Aufarbeitung wurde mit dem Statistikprogramm STAT-A auf Basis einer pseudonymisierten Excel-Tabelle vollzogen. Zur Anwendung kam die deskriptive Statistik, T-Test für unabhängige Stichproben, multivariate und logistische Regressionsanalysen. Die Überlebenszeiten wurde mittels Kaplan-Maier-Überlebenskurven berechnet und dargestellt. Durch das Cox-proportional-Hazard-Modell erfolgte die multivariate Überlebensanalyse. Bei möglichen Korrelationen bei nominalen Daten kam der χ^2 -Test zur Anwendung. Als Signifikanzgrenze wurde ein p-Wert von ≤ 0.05 angenommen.

2.6 Datenerfassung

Die zu erhebenden Daten wurden aus dem Krankenhausinformationssystem „MEDOCS“, extrahiert und für die statistische Auswertung pseudonymisiert. Es konnten 94 Patient*innen mit Ösophagusperforation identifiziert werden, von denen 12 wegen maligner Genese ausgeschlossen werden mussten. Somit standen die Daten von insgesamt 82 Patienten bzw. Patientinnen für die Studie zur Verfügung.

3 Ergebnisse

3.1 Geschlecht

In dieser retrospektiven Datenanalyse konnten aus den vorhandenen Daten 82 Patient*innen, die im Zeitraum von 2004 bis 2023 wegen einer benignen Ösophagusperforation an der Abteilung für Thorax und Hyperbare Chirurgie vorstellig wurden, extrahiert werden. Dieses Patienten*innen kollektiv besteht aus 29 (35,37%) Frauen und aus 53 (64,63%) Männern.

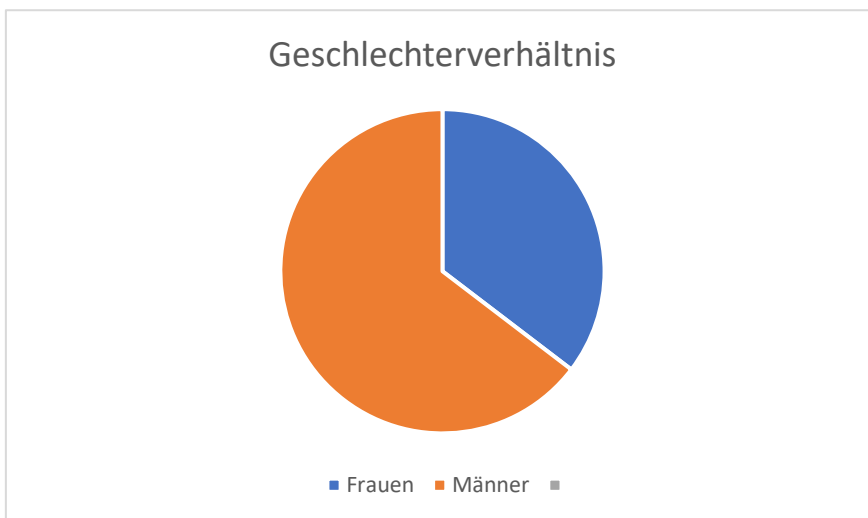


Abbildung 3: Geschlechtervergleich bei benignen Ösophagusperforationen

3.2 Alter

Das mittlere Alter des Patient*innenkollektivs bei Erstvorstellung im Krankenhaus betrug 62,7 Jahre (Standardabweichung $\pm 15,4$ Jahre). Werden weibliche und männliche Betroffene unabhängig voneinander betrachtet, so ergibt sich für Frauen ein Durchschnittsalter von 69,9 Jahren (Standardabweichung $\pm 14,9$ Jahre) und für Männer ein durchschnittliches Alter von 59,3 Jahren (Standardabweichung von $\pm 14,7$ Jahre). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0.0057$).

3.4 Mortalität

Am Ende der Datenakquise waren 49 (59,76%) Patient*Innen verstorben und 33 (40,24%) Patient*Innen waren zum selben Zeitpunkt am Leben.

Tabelle 3: Mortalität bis zum Ende der Datenakquise

-> tabulation of died

| died | Freq. | Percent | Cum. |
|-------|-------|---------|--------|
| alive | 33 | 40.24 | 40.24 |
| died | 49 | 59.76 | 100.00 |
| Total | 82 | 100.00 | |

18 Patient*Innen verstarben dabei innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage. Dies bedeutet, dass das Risiko bei oder kurz nach der Operation zu sterben für das untersuchte Kollektiv von Ösophagusperforation mit nicht-maligner Ursache bei 21,95 Prozent lag.

3.5 Überlebenszeit

Die Hauptzielgröße in dieser retrospektiven Datenanalyse war die Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Operation, gerechnet bis zum Datum des letzten Follow-ups bzw. bis zum Ableben. Die durchschnittliche Überlebenszeit des Gesamtkollektivs betrug 57,3 Monate.

Um die Überlebenszeiten zwischen männlichen und weiblichen Studienteilnehmer*innen zu differenzieren, wurde die Cox-Regressionsanalyse vorgenommen.

Tabelle 4: Geschlechtsabhängiges Risiko

| _t | Haz. ratio | Std. err. | z | P> z | [95% conf. interval] |
|------|------------|-----------|------|-------|----------------------|
| male | 1.992708 | .6670858 | 2.06 | 0.039 | 1.033934 3.840563 |

Für das männliche Geschlecht ergab sich eine Hazard Ratio (HR) von 1.992708. Dies bedeutet, dass Männer um den Faktor 1.992708 höheres Risiko hatten zu versterben als weibliche Erkrankte. Der Unterschied ist statistisch signifikant (p=0.039).

Die grafische Darstellung mittels einer Kaplan-Meier-Kurve zeigte, dass nach 12 Monaten ca. 78 Prozent der Frauen und etwas mehr als 50 Prozent der Männer noch am Leben sind. Nach 24 Monaten sank der Anteil der noch lebenden Frauen auf ca. 71 Prozent, der der Männer auf 46 Prozent. Nach 60 Monaten leben 66 Prozent der weiblichen Betroffenen und nur mehr 39 Prozent der männlichen. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0.03$).

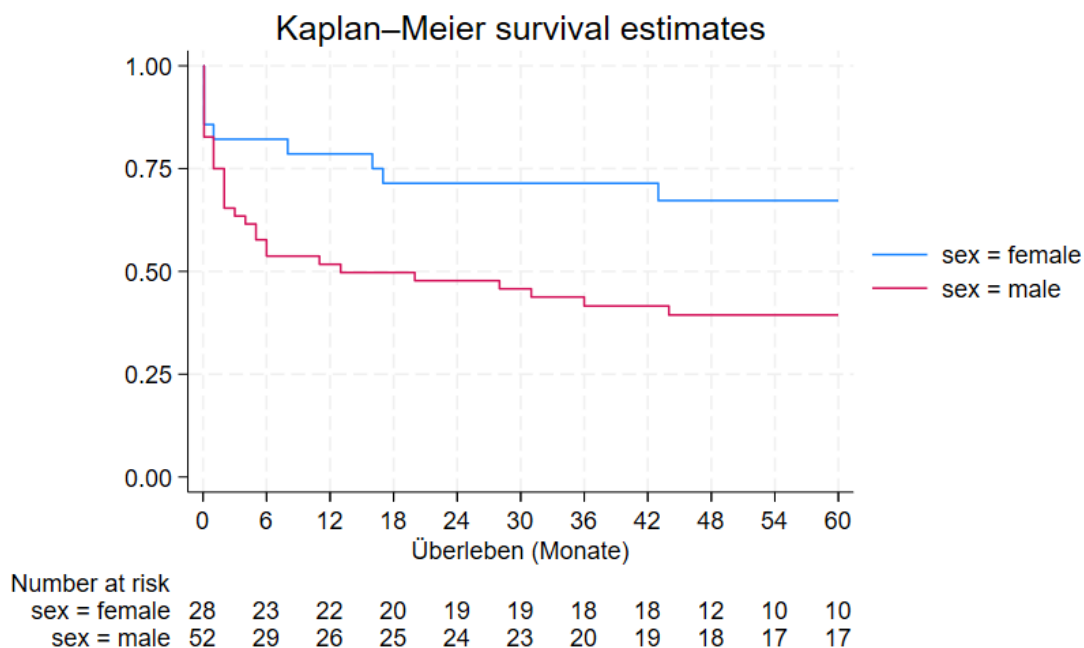


Abbildung 4: Überleben Männer vs. Frauen

3.6 Patient*Innenalter

Mittels Cox-Regressionsanalyse wurde der Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Operation auf das Überleben analysiert. Die Hazard-Ratio betrug 1.03394 bzw. einem z-Wert von 3.34. Dies bedeutet, dass das Risiko zu versterben mit jeder zusätzlichen Zeiteinheit um 3,34 Prozent steigt. Das Ergebnis ist hoch signifikant ($p=0.001$).

Tabelle 5: Alter als Risikofaktor

| _t | Haz. ratio | Std. err. | z | P> z | [95% conf. interval] |
|-----|----------------|-----------------|-------------|--------------|--------------------------|
| age | 1.03394 | .0103254 | 3.34 | 0.001 | 1.013899 1.054376 |

3.7 Komorbiditäten

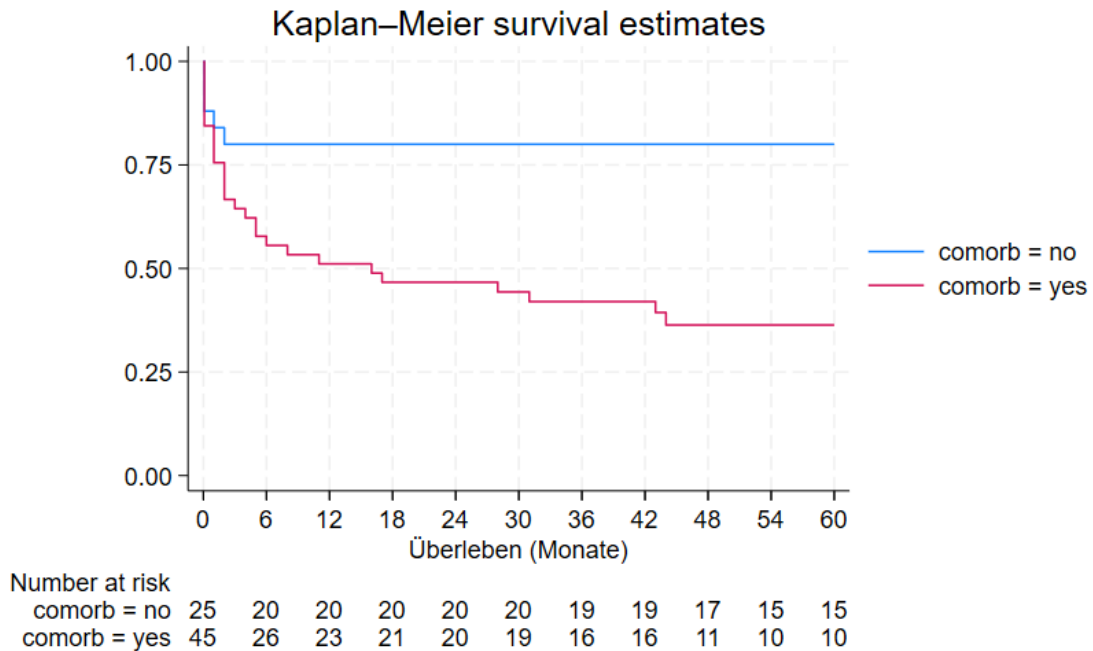


Abbildung 5: Überlebenszeit mit bzw. ohne Komorbiditäten

Bei 70 Patient*innen war erhebbar, ob eine Vorerkrankung bestanden hat. 45 Patient*innen litten an nicht näher definierten Erkrankungen, 25 der Patient*innen galten zum Zeitpunkt der Perforation als gesund. Bei den restlichen zwölf Patienten*innen waren keine diesbezüglichen Informationen vorhanden.

Mittels Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 5) wurde die Differenz der Überlebenszeit zwischen Patient*innen mit bzw. ohne Komorbiditäten dargestellt. Zwölf Monate nach der Ösophagusperforation waren von den 45 Patient*innen mit Vorerkrankungen 22 (48,89%) verstorben. Bei den 25 Patient*innen ohne Vorerkrankungen verstarben im gleichen Zeitraum fünf (20%). Im Patient*innenkollektiv ohne Komorbidität waren nach 5 Jahren noch 17 (68%) am Leben, gegenüber 11 (24,44%) in der Gruppe mit Begleiterkrankungen.

Tabelle 6: Einfluss von Begleiterkrankungen auf die Überlebensdauer

| _t | Haz. ratio | Std. err. | z | P> z | [95% conf. interval] |
|--------|----------------|----------------|-------------|--------------|--------------------------|
| comorb | 3.62818 | 1.53513 | 3.05 | 0.002 | 1.583195 8.314635 |

Mittels Cox-Regression wurde geprüft, ob und welchen Einfluss das Vorhandensein von Komorbiditäten auf die Überlebenszeit der Patient*innen hat. Auch hier wurde auf die Entität und Anzahl der Begleiterkrankungen kein Bezug genommen. Die Hazard-Ratio (HR) betrug 3.63, womit Patient*innen mit Begleiterkrankungen ein um das 3,63-fache höhere Risiko haben innerhalb einer definierten Zeit zu versterben als Patient*innen ohne Komorbiditäten. Mit einem p-Wert von 0.002 ist das Ergebnis statistisch hoch signifikant.

3.7.1 Komorbiditäten im Detail

Tabelle 7: COPD als Risikofaktor

| _t | Haz. ratio | Std. err. | z | P> z | [95% conf. interval] |
|------|-----------------|-----------------|-------------|--------------|--------------------------|
| copd | 1.739515 | .3965638 | 2.43 | 0.015 | 1.112696 2.719442 |

Tabelle 8: kardiale Begleiterkrankung als Risikofaktor

| _t | Haz. ratio | Std. err. | z | P> z | [95% conf. interval] |
|---------|-----------------|-----------------|-------------|--------------|-------------------------|
| cardial | 2.854773 | .9801199 | 3.06 | 0.002 | 1.45657 5.595151 |

Tabelle 9: periphere arterielle Verschlusskrankheit als Risikofaktor

| _t | Haz. ratio | Std. err. | z | P> z | [95% conf. interval] |
|------|-----------------|-----------------|-------------|--------------|--------------------------|
| pavk | 2.012352 | 1.090842 | 1.29 | 0.197 | .6954891 5.822609 |

Tabelle 10: Niereninsuffizienz als Risikofaktor

| _t | Haz. ratio | Std. err. | z | P> z | [95% conf. interval] |
|------|-----------------|-----------------|-------------|--------------|--------------------------|
| nins | 1.590819 | .9691736 | 0.76 | 0.446 | .4819964 5.250464 |

COPD, kardiale Begleiterkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und Niereninsuffizienz wurden einzeln in Bezug auf das Langzeitüberleben analysiert. Das Resultat der Cox-Regression bezüglich des Überlebens im Kontext mit COPD ergab einen signifikant negativen Einfluss mit einer Hazard-Ratio von 1.739515 ($p=0.015$). Kardiale Begleiterkrankungen hatten ebenfalls einen signifikanten, negativen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ($p=0.002$; Hazard-Ratio von 2.854773). Die HR der pAVK und der Niereninsuffizienz lagen bei 2.012352 bzw. 1.590819, erreichten jedoch keine Signifikanz (p -Werte 0.197 bzw. 0.446).

3.8 Boerhaave-Syndrom

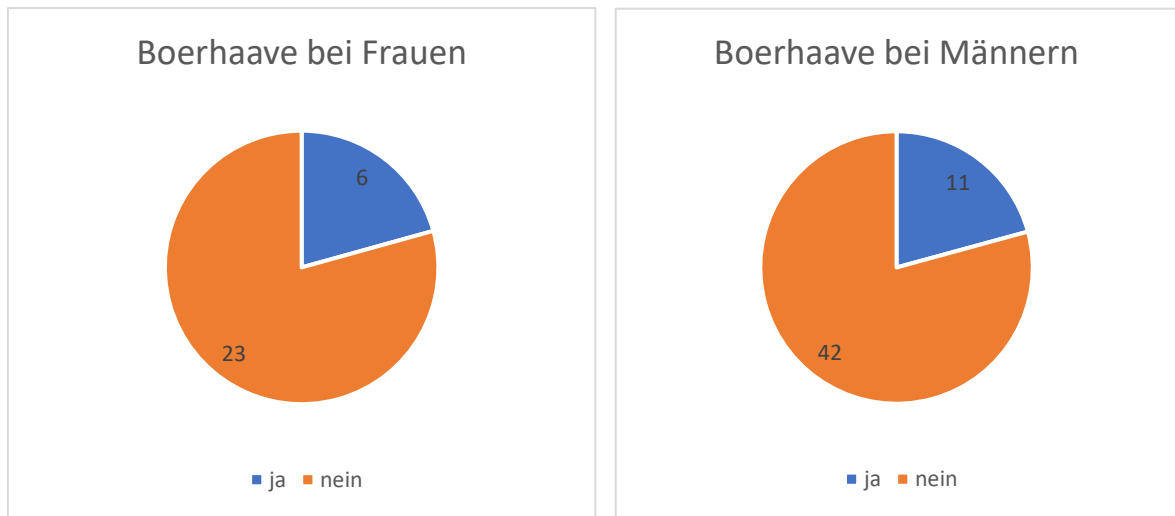


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung des Boerhaave-Syndroms

Bei siebzehn der 82 Patient*innen im Kollektiv war ein Boerhaave-Syndrom Ursache für die Ösophagusperforation.

Bei 29 Frauen trat das Syndrom sechsmal (20,71%) und bei den 53 Männern elfmal auf (20,75%). Die prozentuale Verteilung ist nahezu ident (Chi-Square Test: $p=0.994$).

3.9 Alkohol als Risikofaktor für negativen Verlauf

Zur Überprüfung eines statistischen Zusammenhangs zwischen dem Geschlecht und dem Konsum von Alkohol wurde der Pearson-Chi-Quadrat-Test angewandt. Für die Erhebung war das Ausmaß des Konsums mit den Zahlen von 0-3 beziffert worden, wobei 0 „kein Alkoholkonsum“, 1 „minimaler Alkoholkonsum“, 2 „moderater Alkoholkonsum“ und 3 „schwerer Alkoholkonsum“ bedeutet.

Tabelle 11: Alkoholkonsum

| sex | alcohol | | | | Total |
|--------|-----------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|
| | none | minimal | moderate | severe | |
| female | 20 76.92 66.67 | 4 15.38 25.00 | 1 3.85 33.33 | 1 3.85 6.67 | 26 100.00 40.62 |
| male | 10 26.32 33.33 | 12 31.58 75.00 | 2 5.26 66.67 | 14 36.84 93.33 | 38 100.00 59.38 |
| Total | 30 46.88 100.00 | 16 25.00 100.00 | 3 4.69 100.00 | 15 23.44 100.00 | 64 100.00 100.00 |

Pearson chi2(3) = 17.2912 Pr = 0.001

Im weiblichen Kollektiv konsumierten 20 (76,9%) Personen überhaupt keinen Alkohol, wogegen bei den Männern 10 (26,3%) Personen keinen Alkohol konsumiert hatten. Bei einer (3,85%) Frau wurde schwerer Alkoholmissbrauch dokumentiert. Im Vergleich dazu lag bei 15 Männern bzw. 23,4 Prozent hochgradiger Alkoholmissbrauch vor. Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant (p=0.001).

Mittels Cox-Regressionsanalyse wurde überprüft, ob generell eine statistische Korrelation von Alkoholkonsum und Überlebenszeit nach Ösophagusperforationen nicht-maligner Ursache vorliegt.

Tabelle 12: Einfluss von Alkohol auf das Überleben

| _t | Haz. ratio | Std. err. | z | P> z | [95% conf. interval] |
|---------|------------|-----------|------|-------|----------------------|
| alcohol | 1.15164 | .1618873 | 1.00 | 0.315 | .8743041 1.516949 |

Bei einem p-Wert (siehe Tab. 6) von 0.315 zeigte sich hier kein statistisch signifikantes Ergebnis.

3.9.1 Alkoholkonsum und Boerhaave-Syndrom

Tabelle 13: Assoziation von Boerhaave und C2-Abusus

| alcohol | boerhaave | | Total |
|----------|-----------|--------|--------|
| | 0 | 1 | |
| none | 23 | 7 | 30 |
| | 76.67 | 23.33 | 100.00 |
| | 45.10 | 53.85 | 46.88 |
| minimal | 14 | 2 | 16 |
| | 87.50 | 12.50 | 100.00 |
| | 27.45 | 15.38 | 25.00 |
| moderate | 3 | 0 | 3 |
| | 100.00 | 0.00 | 100.00 |
| | 5.88 | 0.00 | 4.69 |
| severe | 11 | 4 | 15 |
| | 73.33 | 26.67 | 100.00 |
| | 21.57 | 30.77 | 23.44 |
| Total | 51 | 13 | 64 |
| | 79.69 | 20.31 | 100.00 |
| | 100.00 | 100.00 | 100.00 |

Pearson chi2(3) = 1.9113 Pr = 0.591

Bei 13 der 17 Personen, welche wegen eines Boerhaave-Syndroms behandelt wurden, war der Alkoholkonsum dokumentiert. Sieben hatten Alkoholkonsum ausgeschlossen, zwei weitere tranken sehr selten, in vier Fällen lag hochgradiger Konsum vor. Der Pearson-Chi-Quadrat-Test ergab ein p von 0.591 und somit keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Alkoholabusus und dem Auftreten des Boerhaave-Syndroms.

3.10 Rauchen als Risikofaktor

Tabelle 14: Das Rauchverhalten im Gesamtkollektiv

| ever smoking | Freq. | Percent | Cum. |
|--------------|-------|---------|--------|
| no | 33 | 40.24 | 40.24 |
| yes | 49 | 59.76 | 100.00 |
| Total | 82 | 100.00 | |

Neunundvierzig der 82 Patient*innen (59,76%) hatten Nikotinkonsum angegeben. Die geschlechterspezifische Verteilung des Rauchverhaltens zeigte, dass zwölf (41,38%) der 29 Frauen und 37 (69,81%) der 53 Männer geraucht hatten.

Tabelle 15: Pearson-Chi-Quadrat bzgl. des Rauchverhaltens zwischen den Geschlechtern

| ever smoking | sex | | Total |
|--------------|--------|--------|--------|
| | female | male | |
| no | 17 | 16 | 33 |
| | 51.52 | 48.48 | 100.00 |
| | 58.62 | 30.19 | 40.24 |
| yes | 12 | 37 | 49 |
| | 24.49 | 75.51 | 100.00 |
| | 41.38 | 69.81 | 59.76 |
| Total | 29 | 53 | 82 |
| | 35.37 | 64.63 | 100.00 |
| | 100.00 | 100.00 | 100.00 |

Pearson chi2(1) = 6.3008 Pr = 0.012

Der Pearson-Chi-Quadrat-Test ergab eine signifikante Prävalenz des Nikotinkonsums bei den Männern ($p=0.012$).

Tabelle 16: Einfluss des Rauchens auf die Überlebenszeit

| _t | Haz. ratio | Std. err. | z | P> z | [95% conf. interval] | |
|--------------|------------|-----------|------|-------|----------------------|----------|
| smokingatall | 2.094192 | .6679553 | 2.32 | 0.020 | 1.12078 | 3.913023 |

Mittels Cox-Regression wurde im Gesamtkollektiv der Einfluss von Tabakkonsum auf die Überlebenszeit überprüft. Es resultierte eine von 2.094192. Dies bedeutet, dass das Risiko früher zu versterben bei den Rauchern um den Faktor 2.04192 erhöht ist. Der Unterschied zu den Nichtrauchern ist statistisch signifikant ($p=0.02$).

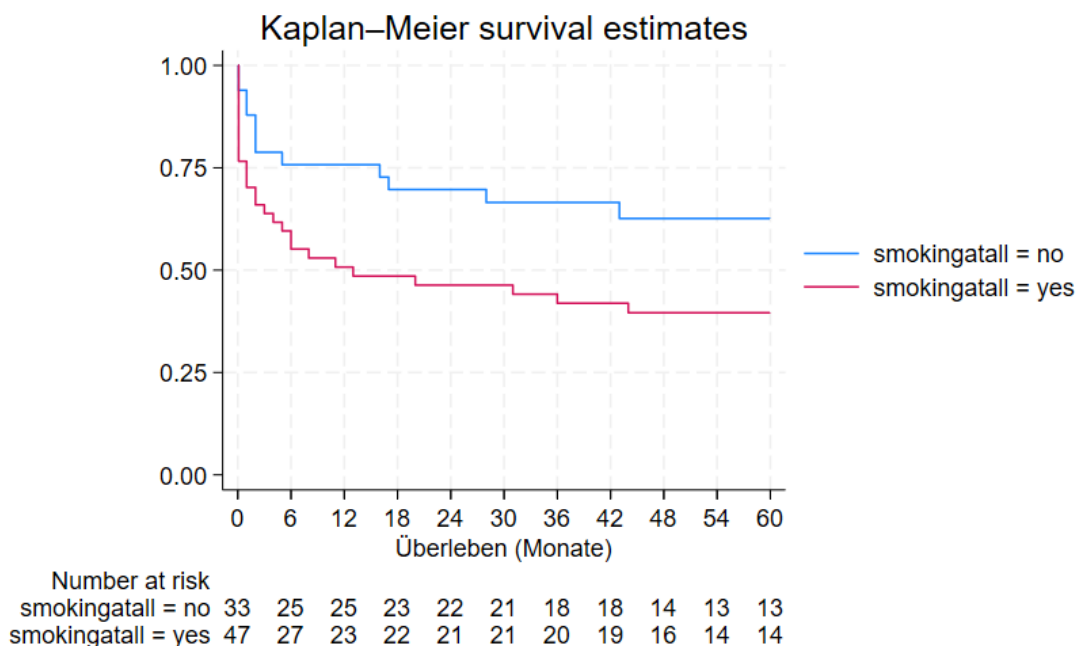


Abbildung 7: Überlebenszeit zwischen Raucher*innen und Nicht-Raucher*innen

Die Berechnung nach Kaplan-Meier zeigte, dass nach zwölf Monaten noch 48,9% der Raucher*innen gegenüber 75,7% der Nichtraucher*innen am Leben waren. Nach 60 Monaten sind bei den Rauchenden noch 29,8 Prozent am Leben. Den gleichen Zeitraum haben 39,4 Prozent der Nichtraucher*innen überlebt. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0.0148$).

3.10.1 Rauchen und COPD

Tabelle 17: Häufigkeit von COPD bei Nichtraucher*innen- bzw. Raucher*innen

| ever smoking | COPD | | | | Total |
|--------------|--------|--------|----------|--------|--------|
| | none | light | moderate | severe | |
| no | 27 | 4 | 0 | 0 | 31 |
| | 87.10 | 12.90 | 0.00 | 0.00 | 100.00 |
| | 64.29 | 22.22 | 0.00 | 0.00 | 47.69 |
| yes | 15 | 14 | 4 | 1 | 34 |
| | 44.12 | 41.18 | 11.76 | 2.94 | 100.00 |
| | 35.71 | 77.78 | 100.00 | 100.00 | 52.31 |
| Total | 42 | 18 | 4 | 1 | 65 |
| | 64.62 | 27.69 | 6.15 | 1.54 | 100.00 |
| | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |

Pearson chi2(3) = 13.8752 Pr = 0.003

Bei 65 der 82 Patient*innen lagen Informationen zu COPD vor. Der Zusammenhang von COPD und Rauchverhalten wurde in einer Kreuztabelle analysiert. Dabei ergab sich ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grad des Nikotinkonsums (kein Konsum, gering, mittelgradig, hochgradig) und dem Auftreten einer COPD ($p=0.003$).

3.11 Aufenthaltsdauer auf Normal- bzw. Intensivstationen

Tabelle 18: Mittlere stationäre Aufenthaltsdauer

| days of hospitalization | | | |
|-------------------------|-------------|----------|--------------------|
| | Percentiles | Smallest | |
| 1% | 2 | 2 | |
| 5% | 6 | 2 | |
| 10% | 13 | 2 | Obs 82 |
| 25% | 17 | 4 | Sum of wgt. 82 |
| 50% | 29 | | Mean 35.58537 |
| | | Largest | Std. dev. 31.25599 |
| 75% | 46 | 83 | |
| 90% | 61 | 88 | Variance 976.9371 |
| 95% | 75 | 94 | Skewness 4.087789 |
| 99% | 249 | 249 | Kurtosis 27.71245 |

3.12 CRP und Überlebenszeit

Tabelle 21: CRP präoperativ

| _t | Haz. ratio | Std. err. | z | P> z | [95% conf. interval] | |
|----------|------------|-----------|------|-------|----------------------|----------|
| crppreop | 1.000057 | .0017317 | 0.03 | 0.974 | .9966689 | 1.003457 |

Tabelle 22: CRP am ersten Tag postoperativ

| _t | Haz. ratio | Std. err. | z | P> z | [95% conf. interval] | |
|-----------|------------|-----------|------|-------|----------------------|----------|
| crplstday | 1.001458 | .0013699 | 1.07 | 0.287 | .9987771 | 1.004147 |

Tabelle 23: CRP am dritten Tag postoperativ

| _t | Haz. ratio | Std. err. | z | P> z | [95% conf. interval] | |
|-----------|------------|-----------|------|-------|----------------------|----------|
| crp3rdday | 1.001692 | .0019987 | 0.85 | 0.397 | .9977821 | 1.005617 |

Als weiterer möglicher Prädiktor für das Langzeitüberleben wurde der Entzündungsparameter CRP präoperativ, sowie am ersten und dritten Tag postoperativ analysiert. Das Kalkulationsergebnis der Cox-Regression ergab für CRP präoperativ eine Hazard Ratio von 1.00057 mit einem p-Wert von 0.974. Für den Einfluss von CRP auf das Überleben zeigten die Werte am ersten bzw. dritten Tag postoperativ ein p von 0.287 respektive 0.397. Somit bestand für die CRP-Werte zu den 3 Messzeitpunkten kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Überlebensdauer.

3.13 Albumin und Überlebensdauer

Tabelle 24: Albumin präoperativ

| _t | Haz. ratio | Std. err. | z | P> z | [95% conf. interval] | |
|--------------|------------|-----------|-------|-------|----------------------|----------|
| albuminpreop | .7452939 | .1870852 | -1.17 | 0.242 | .4556771 | 1.218984 |

Tabelle 25: Albumin am 1. Tag postoperativ

| _t | Haz. ratio | Std. err. | z | P> z | [95% conf. interval] | |
|--------------|------------|-----------|-------|-------|----------------------|----------|
| albumin1st~y | .6123419 | .2061642 | -1.46 | 0.145 | .3165265 | 1.184617 |

Unter Anwendung der Cox-Regressionsanalyse wurde ein möglicher Einfluss des Serum-Albuminspiegels auf die Überlebensdauer geprüft. Präoperative Serumalbuminwerte lagen für 42 Individuen vor. Die Hazard-Ratio für das präoperative Albumin beträgt 0.7452939 bei einem p von 0.242. Somit besteht kein

Tabelle 29: Häufigkeitsverteilung der Sepsis nach Geschlecht

| sex | SIRS or sepsis | | Total |
|--------|----------------|--------|--------|
| | no | yes | |
| female | 14 | 15 | 29 |
| | 48.28 | 51.72 | 100.00 |
| | 35.00 | 35.71 | 35.37 |
| male | 26 | 27 | 53 |
| | 49.06 | 50.94 | 100.00 |
| | 65.00 | 64.29 | 64.63 |
| Total | 40 | 42 | 82 |
| | 48.78 | 51.22 | 100.00 |
| | 100.00 | 100.00 | 100.00 |

Pearson chi2(1) = 0.0046 Pr = 0.946

Der Pearson-Chi-Quadrat-Test ergab keine signifikante Prävalenz der Häufigkeit von Sepsis bei Männern bzw. Frauen ($p = 0.946$).

4 Diskussion

4.1 Limitationen

Limitationen der vorliegenden Arbeit sind primär der Natur einer retrospektiven Studie geschuldet. Es handelt sich bei der Ösophagusperforation aufgrund nicht-maligner Genese um eine Entität mit geringer Inzidenz, daher sind prospektive, randomisierte Studien hinsichtlich der Fragestellung kaum adäquat durchzuführen. Obwohl das Universitätsklinikum Graz in seinem Behandlungsradius mehrere Millionen Patienten*innen betreut, sind in den Jahren von 2004 bis 2023 nur etwas mehr als 80 Patient*innen mit einer nicht-malignen Ösophagusperforation an der thoraxchirurgischen Abteilung vorstellig geworden.

4.2 Interpretation

Laut *Deng et al.* weisen Ösophagusperforationen je nach Tiefe und Ausdehnung 30-Tage Mortalitätsraten zwischen 4 und 40 Prozent auf (36). In der vorliegenden Studie, die ausschließlich Patient*innen mit ausgedehnten, konservativ nicht mehr behandelbaren Perforationen umfasste, lag die 30-Tage Mortalitätsrate bei 21.9% .

Hauptzielgröße in dieser Analyse war das Langzeitüberleben, das für das Gesamtkollektiv im Mittel 57,3 Monate betrug.

Der Anteil männlicher Patienten war mit 64,6 Prozent, deutlich höher als der der Frauen. Aus den Berechnungen geht hervor, dass die Dauer der Überlebenszeit statistisch signifikant von der Geschlechtszugehörigkeit abhängig war. Für die männlichen Patienten, ergab sich eine Hazard Ratio von 1.992708. Dies bedeutet, dass Männer de facto ein doppelt so hohes Ablebensrisiko aufweisen als Frauen. Dies ist umso bemerkenswerter, als die Männer zum Zeitpunkt der Perforation mit 59,3 Jahren rund 10 Jahre jünger waren als die Frauen. Die vergleichsweise schlechtere physische Ausgangslage der männlichen Patienten steht möglicherweise mit deren signifikant höherem Alkohol- und Tabakkonsum im Zusammenhang, wobei für das Gesamtkollektiv eine eindeutige, statistisch signifikante Korrelation zwischen Tabakkonsum und Überlebenszeit, jedoch keine solche für den Alkoholkonsum nachweisbar war. Die Hazard Ratio für Tabakkonsum

bezüglich Überleben ergab für Raucher*innen ein mehr als doppelt so hohes Ablebensrisiko als für Nichtraucher*innen.

Im Zuge der Arbeit konnte eruiert werden, dass bei Vorhandensein von Komorbiditäten das Risiko zu versterben um mehr als das Dreifache erhöht ist als bei jenen Menschen, die vorher als gesund galten. Primär wurden dabei alle Begleiterkrankungen in die Berechnung einbezogen, also ohne die einzelnen Entitäten zu differenzieren. In einem zweiten Schritt wurde auf die einzelnen Risikofaktoren Bezug genommen, wobei sich zeigte, dass vor allem die nikotin-assoziierten Erkrankungen mit einem verfrühten Ableben vergesellschaftet waren. Sowohl COPD als auch kardiale Begleiterkrankungen hatten eine signifikant schlechtere Überlebensprognose. Dazu postulieren *Boehm et al.*, dass kardiale und pulmonale Komorbiditäten als patientenassoziierte Risikofaktoren das Risiko großer chirurgischer Eingriffe potenzieren (37).

Die in der internationalen Literatur propagierte Häufigkeitsverteilung der Ursachen für nicht-maligne Perforationen konnte in dieser Studie nicht reproduziert werden. Im untersuchten Patient*innenkollektiv steht das Boerhaave-Syndrom an erster Stelle, gefolgt von der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD). Die dritte Position nehmen die iatrogen-bedingten Ursachen ein. Auch das in der internationalen Literatur mehrfach belegte Überwiegen des männlichen Geschlechts beim Boerhaave-Syndrom konnte in der Studie nicht nachvollzogen werden. Das Geschlechterverhältnis im untersuchten Kollektiv war nahezu ausgeglichen. Auch anamnestischer Alkoholgenuss als signifikanter Co-Faktor beim Entstehen des Boerhaave-Syndroms war beim Studienkollektiv nicht vorhanden. Einschränkend ist diesbezüglich jedoch festzuhalten, dass bezüglich Angaben zum Alkoholkonsum sowohl seitens der Patient*innen als auch seitens deren Angehörigen mitunter durchaus dissimuliert wird.

Als mögliches prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben wurden die Liegezeiten auf Normal- bzw. Intensivstationen analysiert. Der Median des Krankenhausaufenthalts unter Einbeziehung von Normalpflege- und Intensivpflegestation (ICU) betrug 29 Tage. Die Patient*innen waren dabei im Median 13 Tage lang intensivstationspflichtig. Die von *Brinkmann et al.* durchgeführte Studie über benigne Ösophagusperforationen an 58 Patient*innen

ergab im Vergleich mit einer medianen Krankenhausaufenthaltsdauer von 31,5 Tagen und einer medianen Liegedauer auf den Intensivstationen von neun Tagen ähnliche Werte in Bezug auf den Gesamtaufenthalt (38). Der in der vorliegenden Studie längere Intensivstationsaufenthalt ist schwierig zu interpretieren, da die Kriterien für die Verlegung von Intensiv- auf Normalpflegestationen von Institution zu Institution differieren und daher nur schwer vergleichbar sind. Wir konnten jedoch in der Cox-Regressionsanalyse eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Überlebenszeit und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation nachweisen. Dies erscheint insofern plausibel, als meist gerade multimorbide Patient*innen, die aufgrund ihrer Grunderkrankungen eine reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit aufweisen, auch längerfristig intensivpflichtig sind. In diesem Zusammenhang war der Intensivstationsaufenthalt der männlichen Patienten im Mittel um 6,8 Tage länger als der der weiblichen. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Weder die Serumwerte des CRP noch die des Albumins unmittelbar vor der Operation sowie am ersten und dritten postoperativen Tag hatten einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit.

Allerdings wies das präoperativ gemessene Serumalbumin eine Korrelation mit der Entwicklung von Komplikationen auf. Die Rate an Komplikationen war umso geringer, je höher der präoperativ gemessene Albuminwert war. Diese Beobachtung wird durch den systematischen Review von *Goh et al.* gestützt. Dabei wurden anhand von 11 Publikationen zu Ösophagektomie unter benignen bzw. malignen Indikationen Assoziationen zwischen niedrigem Serum-Albumin und dem postoperativen Auftreten von Komplikationen nachgewiesen (39).

5 Literaturverzeichnis

1. Anderhuber F, Pera, Franz and Streicher, Johannes. Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band. Friedrich A, Franz P, Johannes S, editors. Berlin, Boston: De Gruyter; 2012.
2. Platzer W, Fritsch, H. 1., Kahle, W., & Spitzer, G. 1. Taschenatlas der Anatomie, Band 2: Innere Organe. Stuttgart New York Georg Thieme Verlag; 2018.
3. Messmann H. Klinische Gastroenterologie: Das Buch für Fort- und Weiterbildung plus DVD mit über 1400 Befunden. Stuttgart: Thieme; 2012.
4. Michaela Hartmann MAP, Gottfried Dohr. Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie. Graz, Austria: facultas; 2010.
5. Lüllmann-Rauch R, Asan, Esther. Taschenlehrbuch Histologie. Stuttgart, New York Georg Thieme Verlag 2019.
6. Brink F, Jähne J. Aktuelle Behandlung und Ergebnisse der Ösophagusperforation bei Erwachsenen. *Der Chirurg*. 2013;84(9):799-.
7. Vermeulen BD, van der Leeden B, Ali JT, Gudbjartsson T, Hermansson M, Low DE, et al. Early diagnosis is associated with improved clinical outcomes in benign esophageal perforation: an individual patient data meta-analysis. *Surgical Endoscopy*. 2021;35(7):3492-505.
8. Kim JD. Prognostic factors of esophageal perforation and rupture leading to mortality: a retrospective study. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16(1):291.
9. Karstens KF, Bellon E, Tachezy M, Izbicki JR, Ghadban T, Duprée A, et al. Surgical Management of Non-Malignant Esophageal Perforations: A Single-Center Analysis Over a 15-Year Period. *Dig Surg*. 2020;37(4):302-11.
10. Mormando J, Barbetta A, Molena D. Esophagectomy for benign disease. *J Thorac Dis*. 2018;10(3):2026-33.
11. Mureşan M, Mureşan S, Balmoş I, Sala D, Suci B, Torok A. Sepsis in Acute Mediastinitis - A Severe Complication after Oesophageal Perforations. A Review of the Literature. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2019;5(2):49-55.
12. Turner AR, Turner SD. Boerhaave Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
13. Montminy EM, Jones B, Heller JC, Attwell A. Endoscopic iatrogenic esophageal perforation and management: a retrospective outcome analysis in the modern era. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):371.
14. Kassem MM, Wallen JM. Esophageal Perforation and Tears. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
15. Hauge T, Kleven OC, Johnson E, Hofstad B, Johannessen HO. Outcome after iatrogenic esophageal perforation. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(2):140-4.
16. Chirica M, Kelly MD, Siboni S, Aiolfi A, Riva CG, Asti E, et al. Esophageal emergencies: WSES guidelines. *World J Emerg Surg*. 2019;14:26.
17. Aronberg RM, Punekar SR, Adam SI, Judson BL, Mehra S, Yarbrough WG. Esophageal perforation caused by edible foreign bodies: a systematic review of the literature. *Laryngoscope*. 2015;125(2):371-8.
18. Azer SA, Reddivari AKR. Reflux Esophagitis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

19. Antunes C, Sharma A. Esophagitis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
20. Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal Reflux Disease: A Review. *Jama*. 2020;324(24):2536-47.
21. Zhou W-Z, Song H-Y, Park J-H, Cho YC, Jun EJ, Park J, et al. Full-Thickness Esophageal Perforation After Fluoroscopic Balloon Dilation: Incidence and Management in 820 Adult Patients. *American Journal of Roentgenology*. 2015;204(5):1115-9.
22. Eliçevik M, Alim A, Tekant GT, Sarimurat N, Adaletli I, Kurugoglu S, et al. Management of esophageal perforation secondary to caustic esophageal injury in children. *Surg Today*. 2008;38(4):311-5.
23. Wang J, Shi L, Chen H, Yuan W. Esophageal Perforation in a Cervical Fracture Patient With Progressed Ankylosing Spondylitis: Case Report and Review of the Literature. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(22):E1364-e7.
24. Yaguchi Y, Kumata Y, Horikawa M, Kiyokawa T, Inaba T, Fukushima R. Seven esophageal perforation cases after aortic replacement/stenting for thoracic aortic dissection or aneurysm. *Surg Case Rep*. 2017;3(1):77.
25. Seto T, Fukui D, Tanaka H, Komatsu K, Ohtsu Y, Terasaki T, et al. Tracheo-Bronchial Obstruction and Esophageal Perforation after TEVAR for Thoracic Aortic Rupture. *Ann Vasc Dis*. 2014;7(4):421-5.
26. Søreide JA, Viste A. Esophageal perforation: diagnostic work-up and clinical decision-making in the first 24 hours. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2011;19(1):66.
27. Brinster CJ, Singhal S, Lee L, Marshall MB, Kaiser LR, Kucharczuk JC. Evolving options in the management of esophageal perforation. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(4):1475-83.
28. Khaitan PG, Famiglietti A, Watson TJ. The Etiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Perforation. *J Gastrointest Surg*. 2022;26(12):2606-15.
29. DeVivo A, Sheng AY, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Esophageal perforation. *Am J Emerg Med*. 2022;53:29-36.
30. Kroepil F, Schauer M, Raffel AM, Kröpil P, Eisenberger CF, Knoefel WT. Treatment of early and delayed esophageal perforation. *Indian J Surg*. 2013;75(6):469-72.
31. Zundel N, Melvin WS, Patti MG, Camacho D. *Benign Esophageal Disease: Modern Surgical Approaches and Techniques*: Springer International Publishing; 2021.
32. Palmieri L, De Giacomo T, Quaresima S, Balla A, Diso D, Mottola E, et al. Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer. In: Morgado-Diaz JA, editor. *Gastrointestinal Cancers*. Brisbane (AU): Exon Publications
Copyright: The Authors.; The authors confirm that the materials included in this chapter do not violate copyright laws. Where relevant, appropriate permissions have been obtained from the original copyright holder(s), and all original sources have been appropriately acknowledged or referenced.; 2022.
33. Bograd AJ, Molena D. Minimally invasive esophagectomy. *Curr Probl Surg*. 2021;58(10):100984.
34. Takeda FR, Sallum RAA, Fernandes FA, Cecconello I. McKeown—cervical anastomosis in minimally invasive esophagectomy. *Annals of Esophagus*. 2021;5.

35. Luan A, Hunter CL, Crowe CS, Lee GK. Comparison of Outcomes of Total Esophageal Reconstruction With Supercharged Jejunal Flap, Colonic Interposition, and Gastric Pull-up. *Ann Plast Surg.* 2018;80(5S Suppl 5):S274-s8.
36. Deng Y, Hou L, Qin D, Huang T, Yuan T. Current treatment and outcome of esophageal perforation: A single-center experience and a pooled analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(16):e25600.
37. Boehm O, Baumgarten G, Hoeft A. Epidemiology of the high-risk population: perioperative risk and mortality after surgery. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21(4):322-7.
38. Brinkmann S, Knepper L, Fuchs H, Hoelscher A, Kuhr K, Dos Santos DP, et al. Short- and long-term follow-up of patients with non-neoplastic esophageal perforation. *Langenbecks Arch Surg.* 2022;407(2):569-77.
39. Goh SL, De Silva RP, Dhital K, Gett RM. Is low serum albumin associated with postoperative complications in patients undergoing oesophagectomy for oesophageal malignancies? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;20(1):107-13.