

**Diplomarbeit**

**Das funktionelle Langzeit-Follow-up bei Kindern mit  
Ösophagusatresie**

eingereicht von

**Nathalie Maria Nößler**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendchirurgie**

unter der Anleitung von

**PD Dr. Georg Singer**

**Dr. Andrea Huber-Zeyringer**

## *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 15.07.2013*

*Unterschrift:*

*Nathalie Nößler*

„Nicht der Beginn wird belohnt, sondern einzig und allein das Durchhalten.“

(Katharina von Siena)

## Danksagungen

Zu Beginn möchte ich die Gelegenheit nutzen, mich bei all jenen zu bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Diplomarbeit unterstützt und mich durch das gesamte Studium hindurch begleitet haben.

Ein großes Dankeschön an meinen Betreuer **PD Dr. Georg Singer**, der mir während der ganzen Zeit der Ausarbeitung dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite stand und immer Zeit und ein offenes Ohr für Fragen hatte. Vor allem bedanke ich mich für die Zurverfügungstellung dieses interessanten Themas, das Näherbringen des wissenschaftlichen Arbeitens und das lehrreiche Feedback.

Auch ein besonderes Dankeschön an meine Zweitbetreuerin **Dr. Andrea Huber-Zeyringer**, die mich mit großer Erfahrung und bestem Wissen besonders im Zuge der Datenerhebung und -auswertung unterstützt hat und vor allem auch für die Zeit trotz des beschäftigten Ambulanzalltags. Weiters auch ein Danke an das Team der Speiseröhrenambulanz für die herzliche Aufnahme.

Den größten Dank hier möchte ich meinen **Eltern** aussprechen, ohne die dieser Weg nicht möglich gewesen wäre. Danke für die uneingeschränkte Unterstützung, den Rückhalt und die stärkenden Worte.

Und danke auch an **Thomas**, für den starken Zusammenhalt, das Verständnis und dass du alles um so viel schöner gemacht hast.

*Vielen Dank!!*

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Überlebensrate von Kindern mit Ösophagusatresie (ÖA) hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert und beträgt aktuell über 90%. Somit erreicht eine Vielzahl der Patienten das Erwachsenenalter und das Interesse fokussiert sich zunehmend auf die Langzeitauswirkungen dieser angeborenen Fehlbildung. Informationen über die Funktionalität des Ösophagus sind in der Literatur eher spärlich angegeben. Bisherige Studien beziehen sich vorwiegend auf Langzeitsymptome, Komplikationen und Lebensqualität der Patienten. Ziel dieser Studie war es, das funktionelle und strukturelle Outcome der Ösophagusatresie in Bezug auf das Alter darzustellen.

**Material und Methoden:** Eine retrospektive Analyse aller Ösophagusatresiepatienten, die zwischen 1975 und 2007 behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Funktionalität des Ösophagus mit Hilfe von Manometrie, pH-Metrie, Ösophagogramm und Ösophagoskopie wurde erfasst und auf das Alter der PatientInnen bezogen.

**Resultate:** 115 Patienten mit einer Ösophagusatresie wurden behandelt; bei 94 Patienten (82%) konnten retrospektiv vollständige Datensätze erhoben werden, bei 61 Patienten (53%) wurden die funktionellen Untersuchungen analysiert. Die Atresietypen nach Vogt zeigten das typische Verteilungsmuster und waren zu 65% mit weiteren Fehlbildungen assoziiert. Die Mortalitätsrate konnte in den letzten Jahrzehnten drastisch reduziert werden und korrelierte mit der Klassifikation nach Spitz. Bei 71% traten im Verlauf Kurzzeitkomplikationen wie Anastomosenstenose, Anastomoseninsuffizienz und die Rezidivfistel auf. Ab dem 10. Lebensjahr zeigte sich zu 100% eine gestörte Motilität des Ösophagus. Der Anteil von effektiven Schluckvorgängen reduzierte sich mit zunehmendem Alter. Ein gastroösophagealer Reflux trat zwischen 5-13% der Patienten auf und blieb nur in 10% unbehandelt.

**Schlussfolgerung:** Patienten mit operativ korrigierter ÖA zeigen im Altersverlauf eine Einschränkung der Funktionalität des Ösophagus. Das wiederum unterstreicht die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Nachsorge auch im Erwachsenenalter.

## Abstract

**Background:** Oesophageal atresia is a congenital malformation necessitating surgical reconstruction. Previously, oesophageal atresia was a fatal diagnosis. Fortunately, survival rates nowadays exceed 90%. Therefore, a growing number of patients now reaches adulthood. Nevertheless, there is scarce information in the literature about the long-term outcome of oesophageal atresia. Recent studies mostly include long-term symptoms, complications as well as quality of life. The goal of this study was to describe the functional and anatomical long-term outcome of these patients.

**Materials and Methods:** A retrospective analysis of all patients with oesophageal atresia treated between 1975 and 2007 was performed. Medical records were reviewed and patients characteristics, associated anomalies and complications were recorded. For the assessment of the functional and anatomical outcome the most recent results of x-ray studies, oesophageal manometry, pH-metry and endoscopy were evaluated.

**Results:** Of 115 patients who underwent oesophageal atresia repair, 94 patients (82%) had complete data records and were followed up. Diagnostic investigations of 61 patients (53%) were analysed. The atresia types showed the common distribution and 65% had one or more associated malformation. The mortality rate decreased in the last decades supporting the validity of the Spitz classification. 71% had short-term complications like anastomotic stricture, anastomotic leakage and recurrent fistula. There was a high long-term morbidity. From the age of 10 years there was no effective motility of the oesophagus. The gastroesophageal reflux as a wellknown complication occurred in 5-13% of the patients. Only 10% of these patients did not need any treatment. One patient showed a Barrett mucosa in the endoscopic studies.

**Conclusion:** There is a significant loss of functionality in the oesophagus of patients treated with oesophageal atresia and reaching adulthood. In the future there is a need of continuous follow-up of these patients.

# Inhaltsverzeichnis

<b>DANKSAGUNGEN</b>	<b>III</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>V</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>VI</b>
<b>GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN</b>	<b>VIII</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>X</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>XII</b>
<b>1 ÖSOPHAGUS</b>	<b>1</b>
1.1 ANATOMIE UND TOPOGRAPHIE	1
1.2 AUFBAU	1
1.3 INNERVATION	2
1.4 PERISTALTIK	3
1.5 UNTERER ÖSOPHAGUSSPHINKTER (UÖS)	4
<b>2 ÖSOPHAGUSATRESIE (ÖA)</b>	<b>5</b>
2.1 GESCHICHTLICHER HINTERGRUND	5
2.2 EMBRYOLOGIE	6
2.3 ÄTIOLOGIE	10
2.3.1 RISIKOFAKTOREN	10
2.3.2 ASSOZIIERTE FEHLBILDUNGEN	11
2.3.3 ÖA ALS BESTANDTEIL EINES KOMPLEXEN SYNDROMS	13
2.3.3.1.1 VACTERL-Assoziation	13
2.3.3.1.2 CHARGE-Syndrom	14
2.3.3.1.3 Chromosomenanomalien	14
2.3.3.1.4 „SCHISIS“-Assoziation	14
2.3.3.1.5 Weitere assoziierte Syndrome	15
2.4 ANATOMIE / KLASSIFIKATION	15
2.5 PROGNOSE	16
2.6 KOMPLIKATIONEN	19
2.6.1 KURZZEITKOMPLIKATIONEN	19
2.6.1.1 ANASTOMOSENINSUFFIZIENZ (AI)	19
2.6.1.2 ANASTOMOSENSTENOSE (AS)	20
2.6.1.3 FISTELREZIDIVE (FR)	21
2.6.1.4 KURZZEITKOMPLIKATIONEN IN DER LITERATUR	23
2.6.2 LANGZEITKOMPLIKATIONEN	24
2.6.2.1 LEBENSQUALITÄT	24
2.6.2.2 ÖSOPHAGUSMOTILITÄT	25
2.6.2.2.1 Manometrische Untersuchungen	27
2.6.2.3 GASTROÖSOPHAGEALER REFLUX (GÖR)	28
2.6.2.4 ENDOSKOPISCHE BEFUNDE	29

<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>32</b>
<b>3.1</b>	<b>DATENERHEBUNG</b>	<b>32</b>
<b>3.2</b>	<b>ETHIKKOMMISSION</b>	<b>33</b>
<b>3.3</b>	<b>DIAGNOSTISCHE METHODEN</b>	<b>34</b>
3.3.1	MANOMETRIE	34
3.3.2	PH-METRIE	35
3.3.3	ÖSOPHAGOSKOPIE	36
3.3.4	ÖSOPHAGOGRAMM	36
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE - RESULTATE</b>	<b>37</b>
<b>4.1</b>	<b>PATIENTENGUT</b>	<b>37</b>
<b>4.2</b>	<b>PATIENTENKOLLEKTIV</b>	<b>38</b>
4.2.1	PATIENTENMERKMALE	38
4.2.2	KLASSIFIKATION DER ÖSOPHAGUSATRESIE	38
4.2.3	ASSOZIIERTE FEHLBILDUNGEN	39
4.2.4	TODESFÄLLE	41
4.2.5	PROGNOSE	42
4.2.6	KURZZEITKOMPLIKATIONEN	45
4.2.7	WEITERE KOMPLIKATIONEN	48
4.2.7.1	MEDIASTITIS	48
4.2.7.2	FREMDKÖRPERINGESTION	49
<b>4.3</b>	<b>FUNKTIONELLE LANGZEITERGEBNISSE</b>	<b>50</b>
4.3.1	MANOMETRIE	50
4.3.1.1	MOTORIK	50
4.3.1.2	RELAXATION	52
4.3.1.3	RUHEDRUCK	53
4.3.2	PH-METRIE	54
4.3.2.1	GASTROÖSOPHAGEALER REFLUX (GÖR)	55
4.3.2.2	BEHANDLUNG DES GASTROÖSOPHAGEALEN REFLUXES	57
4.3.2.3	OPERATIVE BEHANDLUNG DES GASTROÖSOPHAGEALEN REFLUXES	57
4.3.3	ÖSOPHAGOGRAMM	59
4.3.3.1	MOTORIK	59
4.3.3.2	STENOSEN	60
4.3.3.3	HIATUSHERNIEN	62
4.3.4	ÖSOPHAGOSKOPIE	63
4.3.4.1	STENOSEN	63
4.3.4.2	MAKROSKOPISCHE BEURTEILUNG DER ÖSOPHAGUSSEGMENTE	65
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>68</b>
<b>6</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG</b>	<b>74</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>75</b>
<b>ANHANG: BESCHIED ETHIKKOMMISSION</b>		<b>84</b>

## Glossar und Abkürzungen

<b>cm</b>	Zentimeter
<b>BWK</b>	Brustwirbelkörper
<b>ca.</b>	circa
<b>Th</b>	Brustwirbel
<b>NANC</b>	nicht adrenerg nicht cholinerg
<b>NO</b>	Stickstoffmonoxid
<b>mmHg</b>	Millimeter Quecksilbersäule
<b>sec</b>	Sekunde
<b>UÖS</b>	unterer Ösophagussphinkter
<b>ÖA</b>	Ösophagusatresie
<b>TÖF</b>	tracheoösophageale Fistel
<b>Shh</b>	Sonic hedgehog
<b>k.A.</b>	keine Angabe
<b>VSD</b>	Ventrikelseptumdefekt
<b>AI</b>	Anastomoseninsuffizienz
<b>AS</b>	Anastomosenstenose
<b>FR</b>	Fistelrezidiv
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>N.</b>	Nervus
<b>NF</b>	Neurofilament
<b>SY</b>	Synaptophysin
<b>GDNF</b>	glial cell-derived neurotrophic factor
<b>SGA</b>	small for gestational age
<b>OÖS</b>	oberer Ösophagussphinkter
<b>GÖR</b>	gastroösophagealer Reflux
<b>g</b>	Gramm

<b>a.p.</b>	anterior posterior
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>Min.</b>	Minimum
<b>Max.</b>	Maximum

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung des Respirationstraktes durch rasches kaudales Wachstum	8
Abbildung 2: Entwicklung des Respirationstraktes durch ein mesenchymales Septum	8
Abbildung 3: Kombination der Entwicklungstheorien	8
Abbildung 4: Ösophagusatresietypen nach Gross	16
Abbildung 5: Darstellung einer Anastomosenstenose im Ösophagogramm	21
Abbildung 6: Darstellung einer Rezdivistel im Ösophagogramm	22
Abbildung 7: A: Verlauf des N. vagus beim Gesunden, B: Verlauf des N. vagus bei ÖA	26
Abbildung 8: Peristaltik bei Gesunden im Vergleich zu ÖA-Patienten	28
Abbildung 9: schematische Darstellung der Datenerhebung	32
Abbildung 10: Manometrie-Sonde	34
Abbildung 11: erfasstes Patientenkollektiv im Zeitraum von 1975-2007	37
Abbildung 12: funktionelle Untersuchungen des Ösophagus im Patientenkollektiv	38
Abbildung 13: prozentuelle Verteilung der Ösophagusatresietypen nach Vogt	39
Abbildung 14: assoziierte Fehlbildungen	40
Abbildung 15: Komplikationen bei Todesfällen im Zeitraum 1975-2007	42
Abbildung 16: Klassifikation der Prognose nach Spitz	43
Abbildung 17: Mortalität und Überlebensrate in Gruppe 1 nach der Spitz Klassifikation	44
Abbildung 18: Mortalität und Überlebensraten in Gruppe 2 nach der Spitz Klassifikation	44
Abbildung 19: Überlebensraten im Langzeitverlauf	45
Abbildung 20: Kurzzeitkomplikationen	46
Abbildung 21: Häufigkeit der Kurzzeitkomplikationen	46
Abbildung 22: Zusammenhang von Kurzzeitkomplikationen und Atresietypen nach Vogt	48
Abbildung 23: Fremdkörperingestion	49
Abbildung 24: Darstellung pathologischer / normaler Motorik	50
Abbildung 25: Darstellung der Mittelwerte effektiver Schluckakte kategorisiert nach Alter	52
Abbildung 26: ermittelte Relaxation kategorisiert nach Alter	53
Abbildung 27: ermittelter Ruhedruck kategorisiert nach Alter	53
Abbildung 28: prozentueller Anteil des pathologischen Refluxes / Alterskategorie	55

<b>Abbildung 29: Behandlung des gastroösophagealen Refluxes</b>	<b>57</b>
<b>Abbildung 30: Art der Fundoplicatio zur Behandlung des gastroösophagealen Refluxes</b>	<b>58</b>
<b>Abbildung 31: Motorik im Ösophagogramm</b>	<b>59</b>
<b>Abbildung 32: Stenosen im Ösophagogramm</b>	<b>61</b>
<b>Abbildung 33: Hiatushernien im Ösophagogramm</b>	<b>62</b>
<b>Abbildung 34: Stenosen in der Ösophagoskopie</b>	<b>64</b>
<b>Abbildung 35: vorgeschlagenes Screeningverfahren bei ÖA-Patienten</b>	<b>73</b>

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1: assoziierte Fehlbildungen in der Literatur</b>	<b>12</b>
<b>Tabelle 2: Klassifikation der Atresietypen nach Vogt und Gross mit Häufigkeiten</b>	<b>15</b>
<b>Tabelle 3: Klassifikation von Risikogruppen nach Waterston, Spitz und Montreal</b>	<b>17</b>
<b>Tabelle 4: Kurzzeitkomplikationen in der Literatur</b>	<b>23</b>
<b>Tabelle 5: Inzidenz der Dysphagie und der Symptome des GÖR</b>	<b>24</b>
<b>Tabelle 6: Inzidenz von histologisch bestätigter Ösophagitis und Barrett-Mukosa</b>	<b>30</b>
<b>Tabelle 7: diagnostizierte ösophageale Karzinome bei ÖA-Patienten in der Literatur</b>	<b>30</b>
<b>Tabelle 8: Kombinationen der Kurzzeitkomplikationen</b>	<b>47</b>
<b>Tabelle 9: Ergebnisse effektiver Schluckakte bei Patienten mit gestörter Motilität</b>	<b>51</b>
<b>Tabelle 10: Messergebnisse der pH-Metrie bei Patienten mit pathologischem GÖR</b>	<b>56</b>
<b>Tabelle 11: Schweregrad der Motorikstörung im Ösophagogramm</b>	<b>60</b>
<b>Tabelle 12: Klassifikation der im Ösophagogramm diagnostizierten Stenosen</b>	<b>61</b>
<b>Tabelle 13: Klassifikation der Hiatushernien im Ösophagogramm</b>	<b>63</b>
<b>Tabelle 14: pathologische Befunde der Ösophagussegmente in der Ösophagoskopie</b>	<b>66</b>

# 1 Ösophagus

## 1.1 Anatomie und Topographie

Das im dorsalen Mediastinum gelegene muskuläre schlauchförmige Hohlorgan dient dem Nahrungstransport vom Pharynx bis zum Magen. Die Länge variiert von 8 cm im Neugeborenenalter bis zu 23-26 cm beim Erwachsenen (1,2).

Topografisch unterscheidet man 3 Anteile: *Pars cervicalis*, *Pars thoracica* und die unter dem Diaphragma gelegene *Pars abdominalis*. Der Ösophagus entspringt mit dem Ösophagusmund am Unterrand des Cricoids (6. Halswirbel), verläuft in einem dorsalkonvexen Bogen nach kaudal und geht schlussendlich vor dem 11.-12. Brustwirbelkörper (BWK) in den Magen über. Der Ösophagus liegt zunächst dorsal der Trachea, anschließend rechts lateral der Aorta und wendet sich dann vor Eintritt in den Hiatus ösophageus nach ventral (1). Durch die gewinkelte Einmündung der Pars abdominalis ösophagi entsteht an der lateralen Zirkumferenz des Magens eine Inzisur, der sogenannte His-Winkel. Intraluminal wird diese als Flatterklappe (*nach Gubaroff*) ersichtlich, welche passiv einen gastroösophagealen Reflux verhindert. Je flacher der His-Winkel ausfällt, desto höher ist das Risiko für einen Reflux (2).

Die Pars abdominalis ist 0-3 cm lang und variiert in Abhängigkeit von Körperhaltung, Füllung des Magens und dem Kontraktionszustand der Ösophagusmuskulatur. Der Ösophagus ist durch eine elastische Bindegewebsplatte (*Laimer-Membran*) (1) im Hiatus verankert, um so auch die Dehnung bei Nahrungsaufnahme zu gewährleisten. Im Zuge des Alterns reduziert sich der Anteil der elastischen Fasern in der Membran womit sich das Risiko für Hiatushernien erhöht (3).

## 1.2 Aufbau

Der Ösophagus wird von innen nach außen durch die Tunicae mucosa, submucosa, muscularis und adventitia aufgebaut (1).

Das Lumen ist von einem mehrschichtigen, unverhornten Plattenepithel ausgekleidet, das vom hochprismatischen einschichtigem Epithel des Magens an

der Cardia durch eine scharfe gezackte Linie abgegrenzt wird (Z-Linie) (1,2). Die Tela submucosa führt zahlreiche Blut- und Lymphgefäße und Schleimdrüsen, sowie den vegetativen *Plexus submucosus Meißner* (1).

Die muskuläre Schicht weist im Ösophagus eine Besonderheit auf: um eine optimale Motorik zu gewährleisten, besteht sie aus einer inneren Ringmuskulatur und einer äußeren Längsmuskulatur. Für die nervale Versorgung liegt zwischen den Muskelschichten der *Plexus myentericus Auerbach* (1).

Die quergestreifte Muskulatur im oberen Drittel wird stufenweise durch glatte Muskelzellen ausgetauscht. In einer Transitionszone von ca. 4-6 cm ist sowohl glatte als auch quergestreifte Muskulatur vorhanden. Diese befindet sich ungefähr auf Höhe des Aortenbogens und wird manometrisch durch eine Abschwächung der Kontraktionsamplituden gemessen (3).

### **1.3 Innervation**

Die Innervation des Ösophagus erfolgt über parasympathische Fasern aus dem *Nucleus ambiguus* und dem *Nucleus dorsalis vagi*, sowie über sympathische Fasern aus den postganglionären Nervenzellen des Grenzstranges (Th1-Th10) (1,2). Im Bereich distal der *Bifurcatio tracheae* formen der linke und der rechte Vagusast ein komplexes Nervengerüst, den sogenannten Plexus ösophageus, zu dem sich teils aber auch Fasern des Grenzstranges mischen (1).

Das vegetative Nervensystem wirkt lediglich modulierend, die Hauptverantwortung für die Funktionalität des Ösophagus übernimmt das enterische Nervensystem, das durch den *Plexus myentericus Auerbach* und den *Plexus submucosus Meißner* repräsentiert wird. Während die Hauptaufgabe des Plexus myentericus in der Kontrolle der Motilität liegt, steuert der Plexus submucosus die Schleimproduktion und den epithelialen Transport. Das enterische Nervensystem führt selbst Aufgaben aus, unterliegt aber auch dem Einfluss des Vegetativums und somit zentraler Steuerung. Der Parasympathikus wirkt im enteralen Nervensystem entweder cholinerg erregend oder wird auf hemmende NANC (nicht adrenerge-nicht cholinerge) Fasern umgeschaltet. NANC Fasern vermitteln über Neurotransmitter wie zum Beispiel Stickstoffmonoxid (NO) oder Opiode.

Zusätzlich führt der Nervus vagus auch afferente (sensorische) Fasern aus dem enterischen Nervensystem und ermöglicht somit die Ausbildung von vaso-vagalen Reflexbögen. Adrenerge Fasern des Sympathikus wirken im enteralen Plexus immer hemmend (4).

### **1.4 Peristaltik**

Initial wird durch den Schluckvorgang eine pharyngeale Kontraktionswelle ausgelöst, welche die Nahrung durch den relaxierten oberen Sphinkter in den Ösophagus treibt. Die fortschreitende propulsive peristaltische Welle der Ösophaguskulatur führt dann den Nahrungsbolus weiter bis über den relaxierten unteren Sphinkter in den Magen. Dieser Vorgang wird als *primäre Peristaltik* bezeichnet. Bei einer Geschwindigkeit von 2-4 cm/sec herrschen Druckwerte von 60 bis 100 mmHg (2).

Bei Nahrungsrückständen oder nach einem Refluxgeschehen wird die *sekundäre Peristaltik* ausgelöst. Hierbei vernehmen Mechanorezeptoren eine lokalisierte Dehnung und es wird eine neue Kontraktionssequenz eingeleitet. Die sekundäre Peristaltik ist zwar nicht mit einer pharyngealen Kontraktion und einer Relaxation des oberen Ösophagus sphinkter verbunden, aber die Amplituden und die Geschwindigkeit entsprechen jener der primären Peristaltik (3).

Während die primäre Peristaltik sowohl zentral (Hirnstamm) als auch peripher (enterales Nervensystem) reguliert wird, sind für die sekundäre Peristaltik ausschließlich periphere Mechanismen verantwortlich (5).

Im Ruhezustand des Ösophagus (zwischen den Schluckakten) wird der Basaltonus durch eine konstante cholinerg-nikotinerge Erregung der Muskelzellen erreicht. Der intraluminale Ruhedruck entspricht dem intrapleuralem Druck (4). Durch die Hyperpolarisation der Muskelzellen in Ruhe wird eine peristaltische Kontraktion nur mit Hilfe der hemmenden Muskelfasern des enterischen Plexus erzeugt. Der Neurotransmitter für den hemmenden Effekt ist NO (3).

Als *tertiäre Peristaltik* bezeichnet man isolierte nicht-propulsive ungeordnete Kontraktionen, welche immer als pathologisch angesehen werden (2).

## 1.5 Unterer Ösophagussphinkter (UÖS)

Der untere Ösophagussphinkter ist kein wirklicher Sphinktermuskel, sondern vielmehr das gemeinsame funktionelle Resultat mehrerer zusammenwirkender Faktoren, die zum Verschluss führen (1):

- Druckgradient von Thorax und Abdomen
- Starke Längsspannung des Ösophagus in Kombination mit einem Venenplexus in der Lamina propria → angiomuskulärer Dehnverschluss
- Laimer-Membran
- His-Winkel

Durch diese Mechanismen herrscht in etwa ein Ruhedruck von 12-35 mmHg (2). Die Relaxation erfolgt reflektorisch bei Dehnung des Ösophagus durch den Nahrungsbolus (*rezeptive Relaxation*) (4). Die Relaxation wird in den ersten Sekunden des Schluckvorganges eingeleitet und dauert ungefähr 5-8 Minuten an. Bei Effluation oder Erbrechen treten auch isolierte Relaxationen ohne Peristaltik auf (*transiente Relaxation*). Diese werden bei Magendehnung durch den vago-vagalen Reflex ausgelöst (5).

## 2 Ösophagusatresie (ÖA)

### 2.1 *Geschichtlicher Hintergrund*

„Die Geschichte der Ösophagusatresie beginnt im Jahre 1670 mit der Beschreibung einer isolierten Ösophagusatresie in Durstons Bericht über die Geburt eines Monsters in Plymouth“ (6). Nur wenige Jahre später (1696) beschrieb Thomas Gibson erstmalig mit großer Klarheit die Symptomatik, die typische Fütterungsproblematik und die Obduktionsergebnisse eines Säuglings mit Ösophagusatresie und distaler ösophago-trachealer Fistel. In den darauffolgenden Jahrzehnten häuften sich die Beschreibungen der angeborenen Fehlbildung und es formte sich ein einheitliches klinisches Bild. Hierbei leistete besonders Thomas Hill im Jahre 1840 mit der ersten Beschreibung einer Ösophagusatresie in Kombination mit weiteren Anomalien einen wichtigen Beitrag. Die chirurgische Ära wurde 1888 von Charles Steele eingeleitet. Sein Versuch, über eine Gastrostomie mit einem Katheter eine mögliche „Membran“ zu durchbrechen, um so die beiden Ösophagusstümpfe zu verbinden, blieb erfolglos. Zahlreiche weitere operative Versuche wurden in der Literatur beschrieben, doch die Mortalität betrug stets 100%. 1913 fokussierte sich Richter besonders auf die Problematik der tracheo-ösophagealen Fistel und entwickelte eine Operationstechnik zum Verschluss der Fistel über einen transthorakalen Eingriff. Diese Technik schien zu dieser Zeit unmöglich, doch wurde damit der Grundstein zur Therapie, welche 50 Jahre später zum „Golden Standard“ wurde, gelegt (6). Den ersten Versuch des transthorakalen Eingriffs unternahm Lannman 1936. So dokumentierte er ausführlich 32 Eingriffe, von denen aber alle scheiterten (7). Den großen Durchbruch erreichten 1939 Ladd und Leven. Durch ihr stufenweises Vorgehen mit initialer Gastrostomie, anschließendem Verschluss der tracheo-ösophagealen Fistel (TÖF) und späteren Ösophagusersatzverfahren konnten sie die ersten Überlebenden verzeichnen (8). Schließlich gelang Cameron Haight 1941 der erste primäre Verschluss der ÖA. Über einen linksseitigen transthorakalen Eingriff erfolgte der Verschluss der TÖF und eine einschichtige End-zu-End Anastomose des atretischen Ösophagus. Trotz des schwierigen postoperativen Verlaufs mit Anastomoseninsuffizienz und Strikturen überlebte das 12 Tage alte Mädchen (9-11). Um bessere Sichtverhältnisse auf das distale

Ösophagussegment zu schaffen, wechselte Haight im Laufe der Zeit auf einen thorakalen Zugang von rechts und führte nun eine zweischichtige Vernähung zur Vorbeugung einer Anastomoseninsuffizienz durch. Noch heute stellt die von Cameron Haight entwickelte Operationstechnik die Grundlage der Therapie der ÖA dar. Um einer Strikturentgegenzuwirken, bevorzugen zahlreiche Operateure den primären einschichtigen Verschluss. Durch den Fortschritt von Haight konnte in den darauffolgenden Jahren die Mortalität von 100% auf nahezu 0% reduziert werden (12).

## **2.2 Embryologie**

Das Verständnis zur Entstehung der ÖA setzt ein fundiertes Wissen über die Organogenese voraus. Doch trotz der in der Literatur zahlreich beschriebenen Theorien ist der Prozess der Entwicklung von Ösophagus und Trachea noch bis heute unklar (13).

Der Respirationstrakt entwickelt sich primär aus dem primitiven Vorderdarm und wird durch das Lungendivertikel, das sich in der vierten Woche am unteren Ende des Pharynx ausstülpt, präsentiert (14). Doch der genaue Prozess, welcher zur Septierung von Trachea und Ösophagus führt, gilt als umstritten. Die Literatur postuliert drei unterschiedliche Theorien, die dieses Phänomen zu erläutern versuchen:

Die *erste Theorie* erklärt diesen Vorgang als Resultat eines raschen kaudalen Wachstums des Lungendivertikels. Das wird vor allem durch die Tatsache unterstützt, dass weitere Abkömmlinge des Vorderdarms wie z.B. Thymus, Glandula thyroidea und Glandula parathyroidea sich in ähnlicher Weise entwickeln. In diesem Kontext wäre das Auftreten einer ÖA und TÖF die Folge einer trachealen Wachstumsstörung (tracheale Agenesie) (Abbildung 1) (13).

Die *zweite Theorie* erklärt die Septierung durch das aktive Einwachsen von lateralen mesenchymalen Falten in der Frontalebene, die in der Mitte zu einem Septum verschmelzen. Das Septum trennt den Vorderdarm in eine ventral gelegene Anlage für Trachea und Lunge und eine dorsal gelegene Ösophagusanlage. Ein Versagen des aktiven Trennungsprozesses würde das

Auftreten der ösophago-trachealen Fehlbildung erklären (Abbildung 2) (13). In Bezug auf das mesenchymale Septum gibt es viele Zweifel, da seine Existenz in zahlreichen Studien (15,16) nicht nachgewiesen werden konnte.

Die beiden Theorien unterstützen folgenden wichtigen gemeinsamen Punkt: die Atresie des proximalen Ösophagus ist nicht Teil der initialen Fehlbildung, sondern vielmehr die Folge einer proximalen Umstrukturierung des Ösophagus. Die TÖF repräsentiert hierbei den ungeteilten primitiven Vorderdarm, der sich mit dem Magen verbindet (13).

Die *dritte Theorie* kombiniert die Hauptelemente der beiden zuvor erwähnten Theorien. In Kombination mit dem Längenwachstum des Lungendivertikels erzeugt das Einwachsen bzw. die Annäherung von mehreren mesenchymalen Septen den tracheo-ösophagealen Zwischenraum. Doch im starken Gegensatz zu den zuvor erwähnten Theorien findet hier die tracheo-ösophageale Teilung vollständig statt. Die Atresie des Ösophagus entwickelt sich initial und unabhängig (möglicherweise als Folge einer Ischämie). Die Fistel ist hier respiratorischer Abstammung und verbindet sich mit dem Magen, um so die Kontinuität des Gastrointestinaltrakts aufrecht zu erhalten (Abbildung 3) (13).

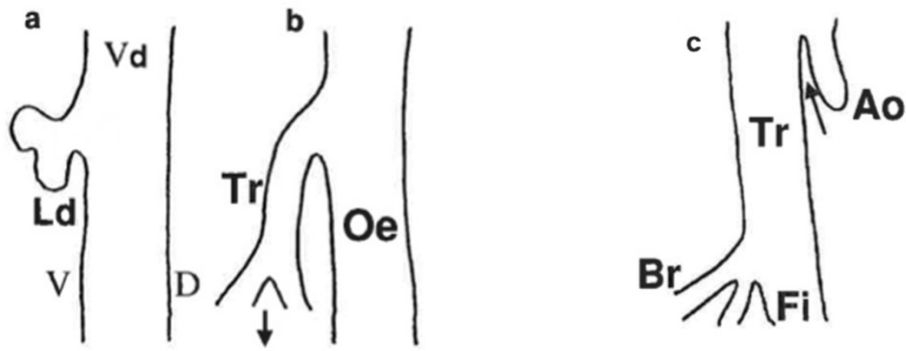


Abbildung 1: Theorie 1: a und b: Entwicklung des Respirationstraktes durch rasches kaudales Wachstum (Pfeil), c: fehlerhaftes Wachstum führt zur ÖA / TÖF; Vd: Vorderdarm, Ld: Lungendivertikel, Tr: Trachea, Oe: Oesophagus, V: ventral, D: dorsal, Ao: Atresie Oesophagus, Fi: Fistel, Br: Bronchi; vergleiche Ioannides AS, Copp AJ. Embryology of oesophageal atresia. Semin Pediatr Surg 2009 Feb;18(1):2-11.

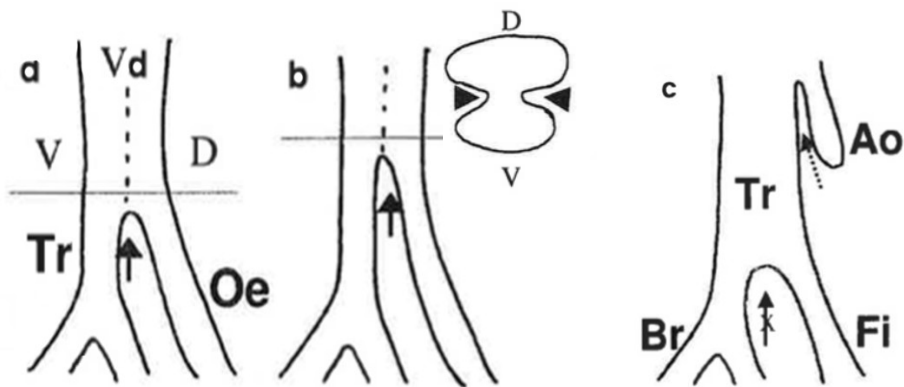


Abbildung 2: Theorie 2: a und b: Entwicklung durch das Einwachsen eines mesenchymalen Septums (Pfeile), c: unvollständige Trennung führt zur ÖA / TÖF; Vd: Vorderdarm, Tr: Trachea, Oe: Oesophagus, V: ventral, D: dorsal, Ao: Atresie Oesophagus, Fi: Fistel, Br: Bronchi; vergleiche Ioannides AS, Copp AJ. Embryology of oesophageal atresia. Semin Pediatr Surg 2009 Feb;18(1):2-11.

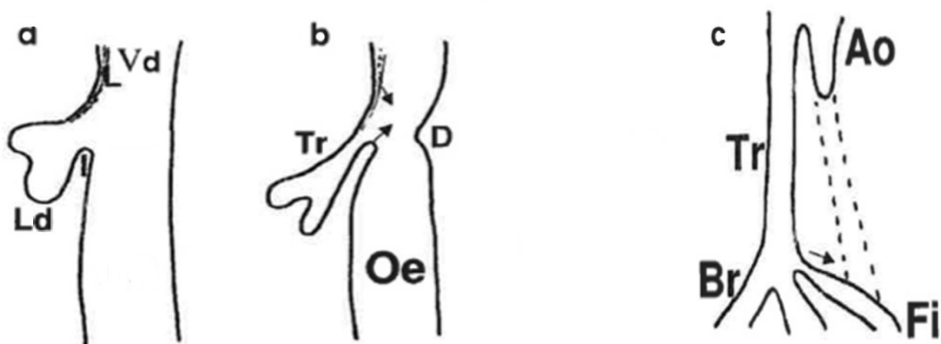


Abbildung 3: Theorie 3: a und b: Kombination von Theorie 1 und 2, Annäherung der mesenchymalen Falten (Pfeile) c: TÖF (Pfeil) ersetzt den atretischen Ösophagus; Vd: Vorderdarm, Ld: Lungendivertikel, Tr: Trachea, Oe: Oesophagus, D: dorsal, Ao: Atresie Oesophagus, Fi: Fistel, Br: Bronchi; vergleiche Ioannides AS, Copp AJ. Embryology of oesophageal atresia. Semin Pediatr Surg 2009 Feb;18(1):2-11.

Durch Studien am Adriamycin-Modell von Ratten und Mäusen werden mögliche beteiligte molekulare Faktoren in der Entwicklung der ÖA und TÖF diskutiert (13). Das 1996 entwickelte Adriamycin-Modell stellt einen großen Fortschritt im Verständnis der Pathophysiologie von ÖA und TÖF in der Embryonalperiode dar. Adriamycin, gewonnen von *Streptomyces peucetius*, ist ein Glycosin-Anthracyclin-Antibiotikum, welches hauptsächlich in der Chemotherapie eingesetzt wird. Wird aber das Antibiotikum zu einem bestimmten Zeitpunkt in der frühen Embryonalperiode Ratten oder Mäusen verabreicht, entsteht ein Spektrum von tracheo-ösophagealen Fehlbildungen, welche exakt die Anatomie, Histologie und das klinische Erscheinungsbild jener der Menschen widerspiegeln (17). So könnte die fehlerhafte Expression von Transkriptionsfaktoren Shh (Sonic hedgehog), Sox2, Gli-2/Gli-3, Nkx2.2, Foxf1 und Nog sowie Störungen im Apoptosevorgang zur Entstehung der ösophago-trachealen Fehlbildung beitragen (13).

Trotz fortschreitender Forschung und reproduzierbarer Tiermodelle ist der genaue Vorgang zur Entstehung der ÖA unklar und bedarf weiterer Untersuchungen (13).

## **2.3 Ätiologie**

Klinisch betrachtet man die ÖA / TÖF als isolierte Form (50%) oder als Bestandteil von multiplen, kongenitalen Fehlbildungen bzw. komplexen angeborenen Syndromen (50%) (18).

Trotz nachhaltiger Forschung bleibt die zugrunde liegende Ursache zur Entwicklung der ÖA unklar. Daten von Familien- und Zwillingsstudien suggerieren eine geringe Korrelation zwischen genetischen Faktoren und der Entstehung der ösophagealen Fehlbildung. Trotzdem zeigt sich die ÖA als Bestandteil von komplexen Syndromen, was auf einen genetischen Hintergrund schließen lässt und somit die Grundlage für die weiterführende Forschung liefert. Weiters identifizieren experimentelle Studien anhand von Tiermodellen mögliche beteiligte Gene und bestärken somit den genetischen Einfluss. So wird ein multifaktorielles Geschehen mit einem Zusammenspiel aus Genetik- und Umweltfaktoren angenommen (19).

### **2.3.1 Risikofaktoren**

Zahlreiche Studien ergaben ein erhöhtes Risiko für ÖA bei Erstgebärenden (20,21), wobei Harris (22) ein um 50% reduziertes Risiko bei Müttern mit mindestens zwei vorausgegangen Geburten ermittelte.

Kontroverse Meinungen herrschen in der Literatur in Bezug auf das Alter der Mutter. Während einerseits die erhöhte Vulnerabilität sowie ineffiziente DNA-Reparaturmechanismen als Risikofaktoren bei Müttern als auch bei Vätern angegeben werden und somit im Vergleich zu 20-jährigen Frauen ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko bei Frauen über 40 Jahren ermittelt wurde (20,23), zeigte sich andererseits bei Ausschluss von Patienten mit ÖA und Chromosomenanomalien (aufgrund erhöhter Vulnerabilität von Chromosomenanomalien im höheren Alter) ein erhöhtes Risiko für Mütter unter 20 Jahren (24).

Darüber hinaus stellt die Ethnizität einen signifikanten Risikofaktor dar. Im Vergleich mit anderen Ländern zeigte Skandinavien ein um 43% erhöhtes Risiko (20).

Auch Diabetes mellitus wurde als potentieller Faktor entlarvt. So zeigten Studien ein um 70% erhöhtes Risiko für Kinder von Müttern mit Diabetes mellitus, unabhängig vom Typ (Gestationsdiabetes, präexistenter Diabetes) (25,26).

Zahlreiche weitere Faktoren wie Nikotin, Alkohol, niedriger sozioökonomischer Status, Gewicht (27), Sexualhormone (28) sowie Herbizide, Insektizide (29) und die Therapie mit dem Thyreostatikum Methamizol (30) wurden zu potentiellen Risikofaktoren ernannt, aber in Studien als nicht signifikant eingestuft.

### **2.3.2 Assoziierte Fehlbildungen**

Großen Einfluss, im Besonderen für die Behandlung und das Outcome der Patienten, wird den assoziierten Fehlbildungen zugeschrieben (31). In der Literatur ist die ÖA durchschnittlich in 53% mit weiteren Fehlbildungen assoziiert (Tabelle 1).

Assoziierte Fehlbildungen zeigen mit 65% eine höhere Inzidenz in der isolierten Form der ÖA ohne Fistel (Typ I nach Vogt, Tabelle 2) während Patienten mit der H-Typ Fistel (Typ IV nach Vogt, Tabelle 2) nur zu 10% weitere Fehlbildungen aufweisen (8).

Referenz	Gesamt	Kardial	Muskulo- skeletal	Anorektal	Urogenital	Renal
Chittmitrapap 1989 (32)	<b>48%</b>	29%	10%	14%	14%	k.A.
Depaepe 1993 (24)	<b>55%</b>	20,4%	21,2%	11,6%	3%	14%
Yagyu 2000 (33)	<b>61,2%</b>	38,3%	21,1%	11,3%	k.A.	12%
Konkin 2003 (34)	<b>51%</b>	31%	29%	k.A.	19%	k.A.
Lacher 2010 (35)	<b>73,9%</b>	54,9%	24,3%	11,7%	16,2%	k.A.
Pedersen 2012 (36)	<b>31,6%</b>	29,4%	13,1%	k.A.	16,4%	k.A.
<b>Median</b>	<b>53%</b>	<b>31%</b>	<b>21%</b>	<b>12%</b>	<b>18%</b>	<b>13%</b>
<b>Standardabweichung</b>	<b>±4,9%</b>	<b>±11,6%</b>	<b>±6,4%</b>	<b>±1,1%</b>	<b>±1,2%</b>	<b>±1%</b>

**Tabelle 1: assoziierte Fehlbildungen in der Literatur; k.A.: keine Angabe**

Am häufigsten werden kardiale und muskuloskeletale Fehlbildungen beschrieben. Bei den kardialen Defekten handelte es sich vorwiegend um Ventrikelseptumdefekte (VSD) und die Fallot'sche Tetralogie. Diese kardialen Fehlbildungen gelten als die häufigste Todesursache bei Patienten mit ÖA. Skelettale Fehlbildungen hingegen beschränken sich meist auf die Thoraxregion und unterstützen im Langzeitverlauf Komplikationen wie die Skoliose (8).

Auch vaskuläre Fehlbildungen werden bei Patienten mit ÖA beschrieben. So zeigt sich ungefähr in 4% eine rechts deszendierende Aorta, welche trotz präoperativer Echokardiographie nicht vollständig ausgeschlossen werden kann und somit

mögliche intraoperative Komplikationen zur Folge hat. Wood et al zeigen eine korrekte präoperative Diagnose in nur 1 von 4 Patienten (37).

### **2.3.3 ÖA als Bestandteil eines komplexen Syndroms**

#### **2.3.3.1.1 VACTERL-Assoziation**

In der Allgemeinbevölkerung wird mit einer Häufigkeit von 1-2:10000 eine sogenannte VACTERL-Assoziation diagnostiziert. Die in Kombination mit der ÖA beschriebenen Fehlbildungen (Tabelle 1) bilden gemeinsam diese Assoziation. Sie wurde erstmalig 1970 von Quan und Smith erwähnt und beschreibt das Vorhandensein von 2 oder mehreren kongenitalen Fehlbildungen (38):

<b>V</b>	–	<u>V</u> ertebral
<b>A</b>	–	<u>A</u> norektal
<b>C</b>	–	<u>C</u> ardial
<b>T</b>	–	<u>T</u> racheal
<b>E</b>	–	(O) <u>E</u> sophageal
<b>R</b>	–	<u>R</u> enal
<b>L</b>	–	<u>L</u> imbs (Extremitäten)

Die Assoziation tritt immer sporadisch auf und ist vom autosomal-rezessiv vererbten VACTERL-H Syndrom (**H**-Hydrozephalus) abzugrenzen. Das Vollbild zeigt sich in weniger als 1% der Patienten, aber ungefähr 50% der Ösophagusatresiepatienten zeigen einzelne Merkmale der Assoziation (38).

In der Literatur wird das Auftreten der Ösophagusatresie mit diagnostizierter VACTERL-Assoziation zwischen 9% und 15% angegeben (32,35,36,39).

### **2.3.3.1.2 CHARGE-Syndrom**

Das 1981 erstmals beschriebene CHARGE-Syndrom, steht als Akronym für C - Koloboma, H - Herzfehlbildungen, A - ChoanaAtresie, R - Wachstums- und / oder mentale Retardierung, G - Genitalfehlbildungen, E - Ohrfehlbildungen ("Ear") und ist in 15% mit der ÖA assoziiert (40). Die Inzidenz beträgt 1:10000. Besonders bei Fehlbildungen im ZNS ist diese Erkrankung mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert. In der Mehrzahl der erkrankten Patienten gilt die Mutation im CDH 7 Gen als ursächlicher Faktor (38).

### **2.3.3.1.3 Chromosomenanomalien**

Weiters wird die ÖA in ca. 8-10% (24,36) in Verbindung mit Chromosomenanomalien beschrieben. Hierzu zählen im Besonderen das Down-Syndrom (Trisomie 21), Edwards-Syndrom (Trisomie 18) und Patau-Syndrom (Trisomie 13), aber auch das DiGeorge-Syndrom (Deletion 22q11) wird erwähnt (41). Bemerkenswert ist hier, dass trotz der deutlich geringeren Prävalenz der Trisomie 18 gegenüber der Trisomie 21, die Anzahl der auftretenden ÖA deutlich höher ist. Womit die Trisomie 18 als eindeutiger Risikofaktor hervorzuheben ist (19).

### **2.3.3.1.4 „SCHISIS“-Assoziation**

Zu einem geringen Anteil wurde die ÖA auch bei Patienten mit der „SCHISIS“-Assoziation diagnostiziert (32). Diese meist tödliche Erkrankung umfasst 2 oder mehrere Fehlbildungen wie Neuralrohrdefekte (Anencephalie, Encephalozele, Spina bifida), orale Spaltbildungen (Lippen- und / oder Gaumenspalte), Omphalozele oder Hiatushernien. Die Assoziation wird häufiger beim weiblichen Geschlecht und bei Frühgeburten mit geringem Geburtsgewicht und Gestationsalter beobachtet (42).

### 2.3.3.1.5 Weitere assoziierte Syndrome

Zahlreiche weitere genetische Erkrankungen werden in Kombination mit der ÖA in der Literatur beschrieben. Hierzu zählen: Feingold-Syndrom, Rogers- oder AEG- (Anophthalmie-(O)Esophagus-Gential) Syndrom, Pallister-Hall-Syndrom, Fanconi Anämie und das Opitz-G-Syndrom (19,41,43).

## 2.4 Anatomie / Klassifikation

Pathomorphologisch und klinisch unterscheidet man verschiedene Formen der ÖA, wobei in der Literatur auch verschiedene Klassifikationen (Tabelle 2) zur Anwendung kommen. Die erste und heute im deutschsprachigen Raum am häufigsten angewandte Beschreibung von Vogt 1929 bezieht sich vordergründig auf die Art der Fistelverläufe. Gross modifizierte 1953 die Beschreibung in Bezug auf die Distanz der Ösophagusstümpfe und den Verlauf der oberen und unteren tracheo-ösophagealen Fistel. Klassifikationen definieren 10 Haupttypen mit Untertypen, welche Kluth 1976 im "Atlas der Ösophagusatresie" veröffentlichte. Noch heute gelten die Klassifikationen nach Vogt und Gross als die gebräuchlichsten (Tabelle 2, Abbildung 4) (8,44).

Beschreibung	Vogt	Gross	Häufigkeit nach Spitz 2007 (8)
isolierte ÖA ohne Fistel	II	A	7%
ÖA mit proximaler TÖF	IIIa	B	2%
ÖA mit distaler TÖF	IIIb	C	86%
ÖA mit proximaler und distaler TÖF	IIIc	D	<1%
H-Typ TÖF	IV	E	4%

**Tabelle 2: Klassifikation der Atresietypen nach Vogt und Gross (8) mit Häufigkeiten nach Spitz**

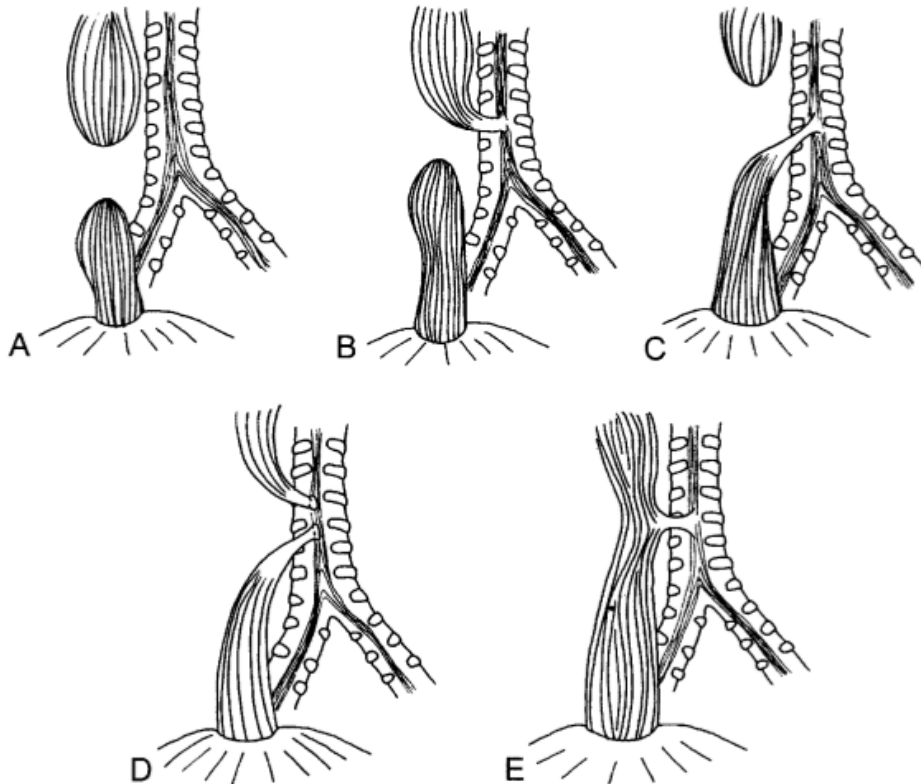


Abbildung 4: Ösophagusatresietypen nach Gross; aus Kovesi T, Rubin S. Long-term complications of congenital esophageal atresia and / or tracheoesophageal fistula. Chest 2004 Aug;126(3):915–25.

## 2.5 Prognose

Zur Kategorisierung der Prognose von Kindern mit ÖA entwickelten Waterston et al basierend auf Geburtsgewicht, vorliegender Pneumonie und assoziierten Anomalien 1962 erstmalig ein Klassifikationssystem (Tabelle 3). Durch die moderne neonatale Intensivmedizin und den Fortschritt in Diagnostik und Therapie wurden unabhängig von Geburtsgewicht und pulmonalem Status höhere Überlebensraten verzeichnet, was somit das Prognosesystem in Frage stellte. In weiterer Folge identifizierte Spitz die kardialen Fehlbildungen als prognostisch wichtigsten Einflussfaktor und entwickelte somit die in den letzten Jahren gebräuchlichste Klassifikation (Tabelle 3) (8,45).

Waterston Klassifikation	Spitz Klassifikation	Montreal Klassifikation
<b>Gruppe A:</b> Geburtsgewicht >2500 g und guter Allgemeinzustand	<b>Gruppe 1:</b> Geburtsgewicht >1500 g, <b>keine</b> kardialen Fehlbildungen	<b>Gruppe 1:</b> keine Atemunterstützung, keine, leichte, schwere Fehlbildungen <u>oder</u> Atemunterstützung, keine, leichte Fehlbildungen
<b>Gruppe B:</b> Geburtsgewicht 1800-2500 g und guter Allgemeinzustand <u>oder</u> höheres Geburtsgewicht, moderate Pneumonie und angeborene Fehlbildung	<b>Gruppe 2:</b> Geburtsgewicht <1500 g <b>oder schwere</b> kardiale Fehlbildungen	<b>Gruppe 2:</b> Atemunterstützung, schwere Fehlbildungen <u>oder</u> keine Atemunterstützung, lebensbedrohliche Fehlbildungen
<b>Gruppe C :</b> Geburtsgewicht <1800 g <u>oder</u> höheres Geburtsgewicht und schwere Pneumonie und schwere angeborene Fehlbildung	<b>Gruppe 3 :</b> Geburtsgewicht <1500 g <b>und schwere</b> kardiale Fehlbildungen	

**Tabelle 3: Klassifikation der ÖA anhand von Risikogruppen nach Waterston, Spitz und Montreal (8,45)**

Schwere kardiale Fehlbildungen entsprechen laut Klassifikation operationsbedürftigen zyanotischen oder therapiebedürftigen (medikamentös, operativ) nicht-zyanotischen Herzfehlern (8,45).

Eine weitere Abwandlung der Klassifikation mit Einbeziehung des Gewichts und Anomalien postuliert die Anzahl der Risikofaktoren als Prognosefaktor. Hierbei zeigt die Gruppe 1 mit einem vorhandenen Risikofaktor (Geburtsgewicht kleiner als 1500 g oder schwere kardiale Fehlbildung) eine Überlebensrate von 98%, mehrere vorhandene Risikofaktoren reduzieren die Überlebenschance aber drastisch auf 33% (46).

Die Montreal Klassifikation (Tabelle 3) widerstrebt dem Einfluss des Geburtsgewichts und definiert die Notwendigkeit der präoperativen Beatmung in

Kombination mit schwerwiegenden Fehlbildungen als relevanten Überlebensfaktor. Teich et al bestätigten dies und empfehlen in einer Vergleichsstudie aufgrund der besseren Identifikation von Hochrisikopatienten die Anwendung der Montreal Klassifikation (47).

Die neueste Klassifikation unterscheidet 4 Klassen hinsichtlich der Distanz der Ösophagussegmente (48):

- Gruppe A: Distanzen größer als 3,5 cm
- Gruppe B: Distanzen zwischen 2 cm und 3,5 cm
- Gruppe C: Distanzen zwischen 1 cm und 2 cm
- Gruppe D: Distanz kleiner als 1 cm

Mit Hilfe der Klassifikationssysteme werden die Patienten präoperativ eingestuft und eine Aussage über Morbidität, Langzeitergebnisse und Mortalität getroffen. Aktuelle Studien zeigen eine Mortalitätsrate von unter 10%, welche vor allem mit lebensgefährlichen Begleitfehlbildungen und postoperativer Sepsis in Verbindung gebracht wird. Die Bestimmung bzw. Reduktion der Risikofaktoren ermöglicht sowohl Ärzten als auch Eltern Komplikationen vorherzusehen und somit den Langzeitverlauf der Patienten zu verbessern (49).

## **2.6 Komplikationen**

### **2.6.1 Kurzzeitkomplikationen**

#### **2.6.1.1 Anastomoseninsuffizienz (AI)**

In ca. 15% der Patienten wird der postoperative Verlauf durch eine AI verkompliziert. Die einzige Operationsindikation hierbei stellt die völlige Anastomosenruptur dar, welche die Anlage einer Thoraxsaugdrainage oder eine sofortige Thorakotomie erfordert. In über zwei Drittel der Fälle handelt es sich lediglich um eine geringe Insuffizienz, die bei postoperativen Untersuchungen als Zufallsbefund diagnostiziert wird und sich in weiterer Folge selbst verschließt. Diese Patienten zeigten aber im weiteren Verlauf eine höhere Inzidenz von stenosierenden Veränderungen (50).

Als ursächliche Faktoren der AI gelten eine unter Spannung gelegte Anastomose, Sepsis, Ischämie, schlechtes Nahtmaterial oder eine schlechte Nahttechnik, eine exzessive Mobilisation des distalen Ösophagussegmentes, sowie ein großer intersegmentaler Abstand (48), jedoch wurde der Spannung über der Anastomose der größte Einfluss zugesprochen (51).

Weiters zeigte sich die postoperative Beatmung als gute Möglichkeit, der AI entgegenzuwirken (52).

### **2.6.1.2 Anastomosenstenose (AS)**

Die häufigste Komplikation bzw. die häufigste Ursache einer Re-Operation ist die AS (Abbildung 5). Sie tritt in etwa 30-40% der operativ korrigierten ÖA auf und führt in weiterer Folge zu Dysphagie, Regurgitation und einer damit verbundenen Gedeihstörung (53).

Auch hier gelten eine erhöhte Spannung über der Anastomose, eine vorrausgegangene AI, eine Zweischichtenanastomose und der gastroösophageale Reflux als potentielle Risikofaktoren. Das Risiko des Auftretens einer Stenose nach einer AI wird mit 70-100% angegeben (48).

Die Dilatation der Stenose wird mit Hilfe eines Ballons oder eines Bougies durchgeführt. In den letzten Jahren erwies sich die Ballondilatation, aufgrund der geringen Komplikationsrate und den guten klinischen Ergebnissen, als effektivste Methode. Die geringe Komplikationsrate wird durch eine auf die Stenose wirkende gleichmäßige direkte radiale Kraft erreicht. Bei der Bougierung hingegen entstehen axiale Scherkräfte, welche die Ösophaguskulosa schädigen und die daraus resultierende Narbenbildung wiederum zur Stenosierung führt. Ein weiterer Vorteil der Ballondilatation ist die endoskopische Steuerung. Somit wird die Platzierung und die Inflation des Ballons genau kontrolliert und die Perforation als gefürchtetste Komplikation verhindert (54). Im Falle von hartnäckigen, gegen die Dilatation resistenten Stenosen, kann die Einlage eines Stents zum gewünschten Ergebnis führen (55).

Laut aktuellen Empfehlungen werden Dilatationen nur bei symptomatischen Patienten durchgeführt. Trotz der hohen Inzidenz der Anastomosenstenose wird die Routinedilatation aufgrund von hohen Kosten, höherer Komplikationsrate und der hohen Anzahl der Hospitalisierungstage bei gleichen Langzeitergebnissen abgelehnt (56).

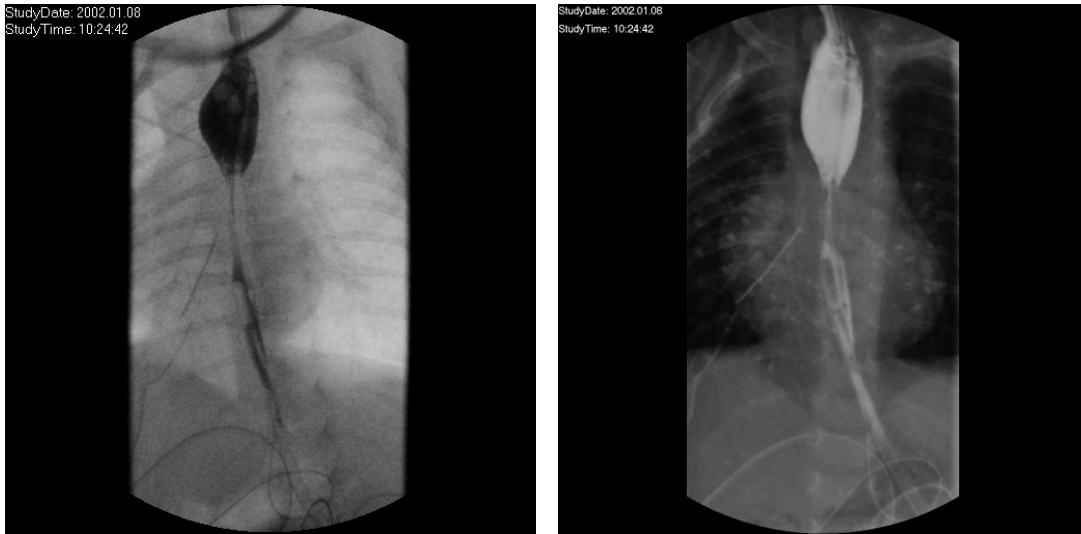


Abbildung 5: Darstellung einer Anastomosenstenose im Ösophagogramm

### 2.6.1.3 Fistelrezidive (FR)

In ca. 5-14% der operativ korrigierten ÖA tritt ein Rezidiv der tracheo-ösophagealen Fistel auf (8). Meist entsteht das Rezidiv 2-8 Monate nach dem primären Verschluss (57). Der Grund warum Rezidive auch Jahre später auftreten, wird meist auf die Schwierigkeit der Diagnose bzw. auf einen asymptomatischen Verlauf zurückgeführt (58).

Symptome wie rezidivierende pulmonale Infekte, apnoische oder zyanotische Episoden und Hustenanfälle besonders während der Nahrungsaufnahme, geben Hinweise auf eine Fistel (8).

Bei Patienten mit AI, AS, gastroösophagealen Reflux und mechanischen Traumen durch wiederholte Dilatationen wird das Fistelrezidiv häufiger beobachtet (57).

Beim Verdacht auf eine Fistel werden eine endoskopische Untersuchung und ein Schluckaktröntgen zur Diagnosesicherung durchgeführt (Abbildung 6). In den letzten Jahren zeigte sich unter Anwendung dieser Methoden eine falsch-negativ Rate von über 50%, weshalb zusätzlich eine Bronchoskopie empfohlen wird. Da auch trotz Bronchoskopie kleine Fisteln unentdeckt bleiben können, kann der Einsatz von Methylenblau die Diagnose sichern (59).

Ein spontaner Verschluss wurde in der Literatur selten beschrieben, weshalb die Rezidivfistel eine absolute Operationsindikation darstellt. Seit in den 70er-Jahren

der endoskopische Verschluss die klassische offene Operation abgelöst hat, wurden verschiedenste Techniken entwickelt. Einerseits besteht die Möglichkeit, die Fistel mit Hilfe von Gewebeklebstoffen (Histoacryl, Fibrinkleber) oder andererseits durch eine De-Epithelialisierung (Diathermie, Laser) zu verschließen. Durch die De-Epithelialisierung entsteht eine raue, ödematöse Oberfläche, welche eine Fibrosierung mit Verschluss der Fistel nach sich zieht. Richter et al zeigten mit der Kombination dieser Verschlussstechniken die höchsten Erfolgsraten (59).

Zahlreiche Techniken wie Interponate aus Pleura, Perikard oder der Vena azygos wurden angewandt, um die Inzidenz der RF zu senken. Aktuelle Studien empfehlen eine Trennung des Ösophagus und der Trachea durch autologe Transplantate vom auriculären Knorpel oder der Faszia lata (60).



**Abbildung 6: Darstellung einer Rezidivfistel im Ösophagogramm**

#### 2.6.1.4 Kurzzeitkomplikationen in der Literatur

Die Häufigkeit der in der Literatur beschriebenen Kurzzeitkomplikationen werden in Tabelle 4 dargestellt:

<b>Referenz</b>	<b>Anastomosen- stenose</b>	<b>Anastomosen- insuffizienz</b>	<b>Fistelrezidiv</b>
<b>Konkin 2003 (34)</b>	52%	8%	8%
<b>Tönz 2004 (61)</b>	36%	7%	7%
<b>Lilja 2008 (39)</b>	53%	7%	10%
<b>Median</b>	<b>52%</b>	<b>7%</b>	<b>8%</b>
<b>Standartabweichung</b>	<b>±7,8%</b>	<b>0,5%</b>	<b>1,2%</b>

**Tabelle 4: Kurzzeitkomplikationen in der Literatur**

## 2.6.2 Langzeitkomplikationen

### 2.6.2.1 Lebensqualität

Die meisten Erwachsenen mit operativ korrigierter Ösophagusatresie zeigen im Langzeitverlauf eine normale Lebensqualität (62). Probleme wie Lern-, Verhaltens- oder emotionale Störungen werden hauptsächlich mit den assoziierten Fehlbildungen und der Notwendigkeit der Beatmung im Neugeborenenalter in Verbindung gebracht (63).

Trotz dieser vermeintlich normalen Lebensqualität treten häufig Symptome wie Dysphagie, Sodbrennen, Erbrechen und Fremdkörperingestion als Zeichen ösophagealer Dysfunktion auf (64).

Langzeit-Follow-up-Studien beschreiben die Dysphagie und die Symptome des gastroösophagealen Refluxes als wichtigste Langzeitkomplikationen. Die Inzidenz der Dysphagie wird von 34,9-85% und die des gastroösophagealen Refluxes von 28-43% angegeben (Tabelle 5).

Referenz	Patienten (Anzahl)	Alter (Bereich)	Dysphagie	GÖR-Symptome
Somppi 1998 (65)	43	3-30 Jahre	35%	18%
Krug 1999 (66)	39	18-26 Jahre	76%	33%
Little 2003 (67)	42	über 10 Jahre	48%	31%
Lilja 2008 (39)	30	16-20 Jahre	60%	43%
Deurloo 2008 (68)	25	über 18 Jahre	48%	33%
Rintala 2011(69)	101	median 36 Jahre	85%	34%
Legrand 2012 (70)	57	9,5-18,5 Jahre	65%	35%
<b>Median</b>			<b>60%</b>	<b>33%</b>
<b>Standardabweichung</b>			<b>±16,1%</b>	<b>± 6,9%</b>

**Tabelle 5: Inzidenz der Dysphagie und der Symptome des gastroösophagealen Refluxes in Langzeit-Follow-up-Studien**

### **2.6.2.2 Ösophagusmotilität**

Nicht nur bei symptomatischen sondern auch bei asymptomatischen Patienten ist die gestörte Motilität des Ösophagus ein vorherrschendes Problem (71).

Während anfangs eher die extensive Mobilisation der Ösophagussegmente während des chirurgischen Eingriffes als ursächlicher Faktor der gestörten Motilität angenommen wurde (72), zielen neuere Studien vielmehr auf eine primäre und somit kongenitale Ursache ab.

In diesem Zusammenhang zeigten experimentelle Studien an fetalen Ratten Abnormitäten der extrinsischen Nervenversorgung als Ursache der Motilitätsstörung. Während im Gesunden der linke N. vagus vorwiegend die Vorderseite und der rechte N. vagus die Hinterwand des Ösophagus versorgen und sich im Verlauf multiple Ramifikationen zum periösophagealen Plexus verbinden, zeigt sich bei der Ösophagusatresie besonders im distalen Anteil ein eher karges Nervengerüst. Der Grund dafür liegt nicht nur im abnormen Verlauf der Nn. vagi (linker N. vagus Versorgung der Hinterwand, rechter N. vagus Versorgung der posteriorlateralen Wand), sondern auch im Fehlen der kommunizierenden Ramifikationen. Der rechte und der linke Vagusast verbinden sich somit zu einem einzigen Nervenstamm ohne Ausbildung des Plexus ösophageus (Abbildung 7) (73).

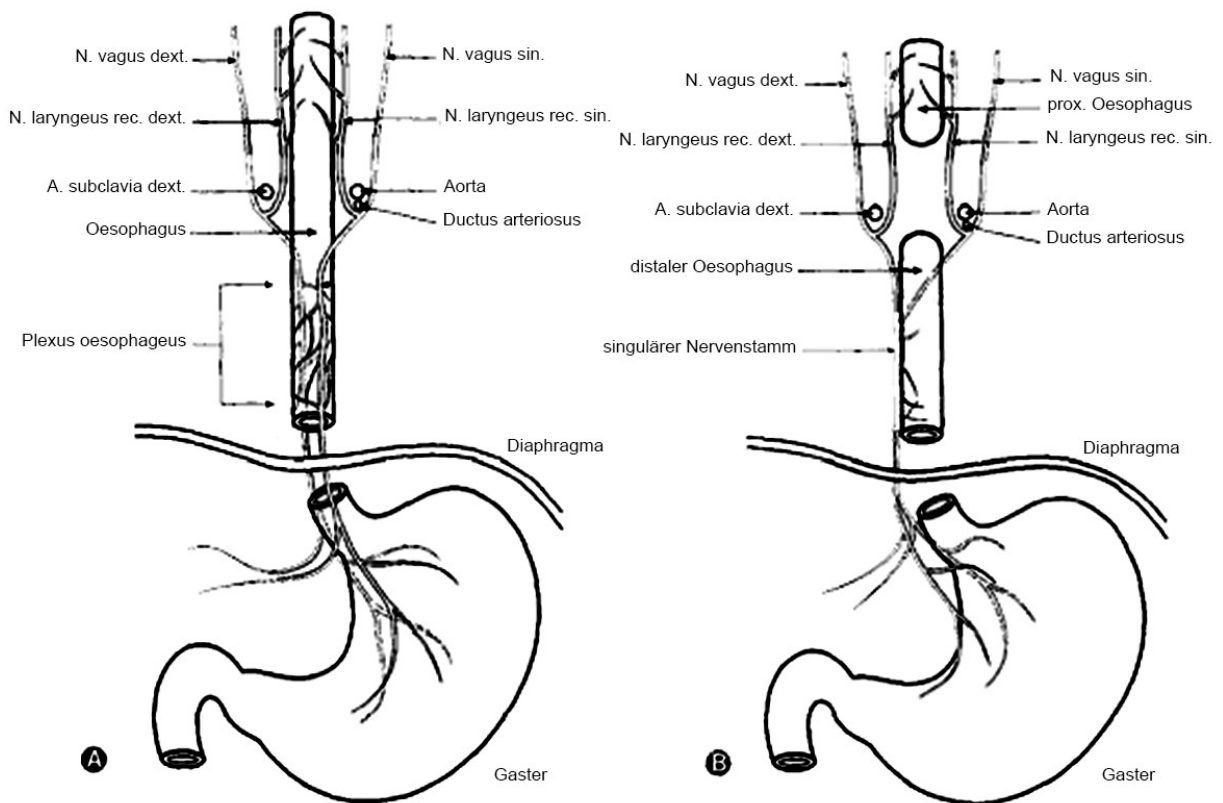


Abbildung 7: A: Verlauf des N. vagus beim Gesunden, B: Verlauf des N. vagus bei Ösophagusatresiepatienten; vergleiche Qi BQB, Merei JJ, Farmer PP, Hasthorpe SS, Myers NAN, Beasley SWS, et al. The vagus and recurrent laryngeal nerves in the rodent experimental model of esophageal atresia. J Pediatr Surg 1997 Nov;32(11):1580-6.

Diese Erkenntnis bekräftigt die Vermutung einer angeborenen neuronalen Störung als Ursache der Motilitätsstörung bei Ösophagusatresiepatienten und rückt somit die chirurgische Intervention als unterstützenden Faktor in den Hintergrund.

Während sich bei der ÖA zur intrinsischen Nervenversorgung der *Meißner Plexus* histologisch als gut entwickelt darstellt, zeigt sich der *Auerbach Plexus* als dysplastisch. Mit einer im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduzierten Anzahl von Ganglienzellen mit unreifen Nervenzellen und verdickten Nervensträngen, wird die Dysplasie als Ursache für die gestörte Ösophagusmotilität angesehen. So bringen die Forscher die Pathophysiologie mit jener in Verbindung, die dem Morbus Hirschsprung ähnelt (74).

Weiters wurde eine Umverteilung der Mitochondrien von den Zellkernen zur Zellmembran ersichtlich, was eine Minderversorgung mit ATP für die nötige

Muskelkontraktion bzw. -relaxation bedeuten könnte. Im Besonderen zeigte sich auch eine erhöhte Anzahl von granulierten Vesikeln in den Varikositäten der intramuskulären Nervenendigungen, was in einer erhöhten Konzentration von Catecholaminen resultiert. Die daraus folgende Neurotransmitterimbalance könnte somit für die typische Motilitätsstörung der Speiseröhre bei ÖA-Patienten verantwortlich sein (74).

Weitere histopathologische Studien deuten auf das Auftreten von tracheo-bronchialen Überresten, eine anormale Anzahl von Drüsen und die Gegenwart von Muzinen als mögliche Einflussfaktoren für die gestörte Motilität hin (75).

Immunhistochemische Untersuchungen zeigten eine signifikante Reduktion der neuronalen Marker wie Neurofilament (NF), Synaptophysin (SY) und dem Nervenwachstumsfaktor GDNF (glial cell-derived neurotrophic factor), was als eindeutiger Beweis für eine gestörte Innervation zu interpretieren ist. Große Aufmerksamkeit gilt in diesem Fall dem Nervenwachstumsfaktor GDNF: aufgrund der Funktion als „Überlebensfaktor“ für zentrale und periphere Neuronen wird GDNF eine wichtige Rolle in der Entstehung der defekten Innervation des atretischen Ösophagussegmentes zugesprochen (76).

#### **2.6.2.2.1 Manometrische Untersuchungen**

Manometrische Langzeituntersuchungen zeigten bei Patienten mit korrigierter Ösophagusatresie eine Prädominanz von simultanen Kontraktionen mit verringerter Amplitude (64,77). Die motorische Aktivität zeigte sich während den Mahlzeiten im Vergleich zu Gesunden bis auf das 3-fache erhöht, jedoch während der Schlafphasen als nahezu paralysiert. Somit wurde im Langzeitverlauf eine massiv gestörte bzw. unorganisierte Peristaltik bei zusätzlichem Funktionsverlust der ösophagealen Klärfunktion gemessen. Dies lässt auf einen vorwiegend durch die Schwerkraft induzierten Nahrungstransport schließen (64). Ausschließlich bis zu 2 cm distal des oberen Ösophagussphinkters (OÖS) zeigte sich eine normale propulsive Peristaltik. Unter diesem Level waren nur mehr unkoordinierte bis fehlende peristaltische Kontraktionen erkennbar (Abbildung 8) (71).

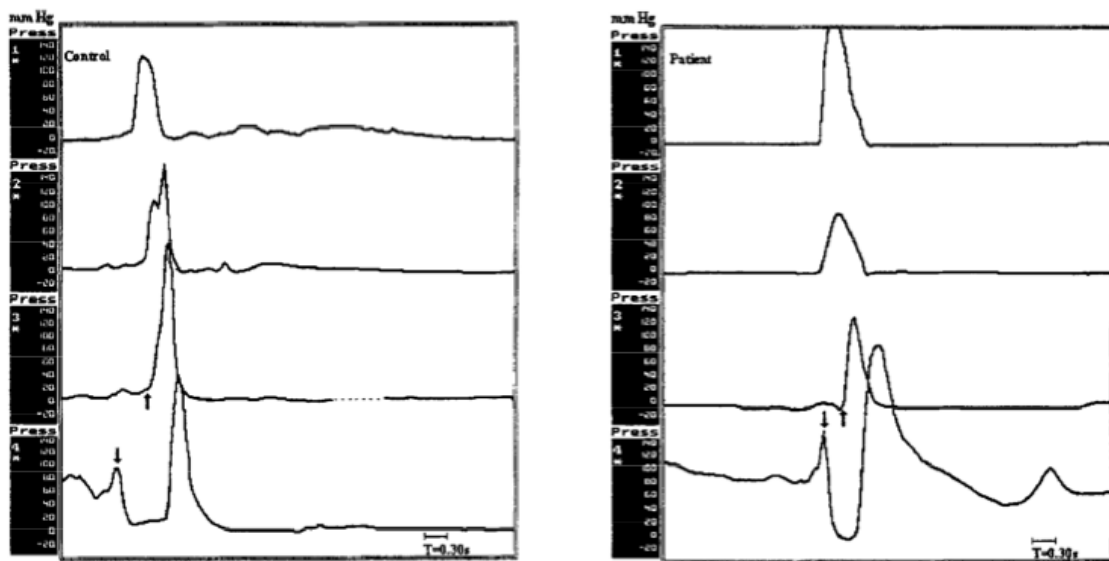


Abbildung 8: links: propulsive Peristaltik beim Gesunden; rechts: fehlende Peristaltik bei Patienten mit gestörter Motilität; aus Montgomery M, Witt H, Kuylentierna R. Swallowing disorders after esophageal atresia evaluated with videomanometry. J Pediatr Surg 1998 Aug;33(8):1219-23.

### 2.6.2.3 Gastroösophagealer Reflux (GÖR)

Der GÖR gehört zu den häufigsten Langzeitkomplikationen bei Patienten mit operativ korrigierter ÖA (Tabelle 5).

Als Risikofaktoren werden ein verspäteter primärer Verschluss der Ösophagusstümpfe, der Zustand nach Gastrostomie und eine unter Spannung gelegte Anastomose genannt (78).

Da ein Reflux auch häufig nach einer komplikationsfreien Operation auftritt, wird vor allem der Funktionsverlust des unteren Ösophagussphinkters (UÖS) und die gestörte bzw. fehlende distale Peristaltik und Clearance (79), verursacht durch die primär gestörte Innervation, sowie auch die Verkürzung der intraabdominellen Länge des Ösophagus und die Aufhebung des His'schen Winkels durch den operativen Eingriff als Ursachen diskutiert (8). Zusätzlich zeigten sich bei manometrischen Untersuchungen eine antrale Hypomotilität mit verzögerter Magenentleerung als unterstützende Faktoren für den Reflux (80).

Typische mit dem Reflux assoziierte Symptome sind akute und chronische respiratorische Infekte, rezidivierendes Erbrechen und in weiterer Folge die

Gedeihstörung. Die Diagnose erfolgt mit Hilfe eines Ösophagogramms, einer pH-Metrie oder durch die endoskopische Beurteilung (78).

Primär wird eine medikamentöse Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren, Antazida oder Prokinetika angestrebt. Bei Versagen der konservativen Therapie muss eine Fundoplicatio durchgeführt werden. Durch die angeborene Motilitätsstörung ist der operative Eingriff jedoch kompliziert und die postoperative Komplikationsrate mit Therapieversagen, Dysphagie und Dumpingsyndrom sehr hoch. Aus diesem Grund ist die Methode der Wahl bei der Fundoplicatio umstritten (81).

#### **2.6.2.4 Endoskopische Befunde**

Patienten mit ÖA und chronischem GÖR gewöhnen sich im Laufe der Zeit meist an die Symptome, weshalb sie häufiger dazu neigen, assoziierte Komplikationen zu entwickeln (82).

Zu den typischen Komplikationen von GÖR gehören die Ösophagitis und im Langzeitverlauf die Barrett-Mukosa. Bei der Barrett-Mukosa wird im distalen Ösophagus das Plattenepithel nach Abheilung von Reflux bedingten Schleimhautdefekten durch ein metaplastisches Zylinderepithel mit Becherzellen ersetzt. Die Barrett-Mukosa gilt als Präkanzerose, die in eine intraepitheliale Neoplasie und in ein invasives Barrett-Karzinom (Adenokarzinom) übergehen kann. Das Risiko korreliert mit der Zunahme der Ausdehnung. Endoskopisch stellt sich die Barrett-Mukosa als rötliche, zungenförmige Schleimhautläsionen dar, die histologisch bestätigt werden muss (83).

Die Häufigkeit der Ösophagitis und der Barrett-Mukosa wird mit zwischen 25% und 75% bzw. zwischen 0% und 12% angegeben (Tabelle 6).

Referenz	Patientenkollektiv	Altersbereich	Ösophagitis (Patientenanzahl)	Barrett-Mukosa (Patientenanzahl)
Krug 1999 (66)	19	18-26 Jahre	53% (9)	12% (2)
Deurloo 2005 (84)	49	10-26 Jahre	75% (30)	0% (0)
Sistonen 2010 (85)	101	21-57 Jahre	25% (25)	6% (6)
<b>Median</b>			<b>53%</b>	<b>6%</b>
<b>Standardabweichung</b>			<b>± 20,5%</b>	<b>± 4,9%</b>

**Tabelle 6: Inzidenz von histologisch bestätigter Ösophagitis und Barrett-Mukosa in Langzeitstudien**

In den letzten Jahren wurden zunehmend ÖA-Patienten in Zusammenhang mit ösophagealen Karzinomen beschrieben (Tabelle 7).

Nr.	Referenz	Alter	Histologie
1	LaQuaglia 1987 (86)	44 Jahre	Plattenepithelkarzinom
2	Adzick 1989 (87)	20 Jahre	Adenokarzinom
3	Deurloo 2001 (88)	38 Jahre	Plattenepithelkarzinom
4	Pultrum 2005 (89)	22 Jahre	Adenokarzinom
5	Alfaro 2005 (90)	46 Jahre	Adenokarzinom
6	Jayasekera 2012 (91)	44 Jahre	Plattenepithelkarzinom
7		46 Jahre	Plattenepithelkarzinom
8		46 Jahre	Plattenepithelkarzinom
9		44 Jahre	Plattenepithelkarzinom

**Tabelle 7: diagnostizierte ösophageale Karzinome bei ÖA-Patienten in der Literatur**

Durch die Beschreibung der jeweiligen Karzinomtypen in verschiedenen Alterskategorien (Adenokarzinom 20-46 Jahre, Plattenepithelkarzinom 38-46 Jahre), wird eine unterschiedliche Ätiologie angenommen. Als Ursache für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen werden langjährige Irritationen und Entzündungen, bevorzugt nach häufigen Dilatationen (89) und als Folge der Stasis von Nahrungsmitteln, Speichel und von Magensaftresten nach Reflux angenommen (88).

Ein Langzeit-Screening für Patienten mit ÖA existiert zur Zeit nicht (91). Wichtig jedoch ist, dass kein Zusammenhang zwischen klinischer Symptomatik und endoskopischen Befunden erhoben werden konnte (92).

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Datenerhebung

Inkludiert wurden alle Patienten die im Zeitraum von 1975-2007 mit ÖA und TÖF behandelt wurden.

Während im Abschnitt Patientenkollektiv alle demographischen Daten dargestellt werden und näher auf die Typen der Ösophagusatresien eingegangen wird, werden im diagnostischen Abschnitt der vorliegenden Arbeit die funktionellen Untersuchungen des Ösophagus wie Manometrie, pH-Metrie, Ösophagoskopie und Ösophagogramm ermittelt und analysiert. Nach dem Kriterium der letzten Verlaufskontrolle der jeweiligen Untersuchung wurden die Patienten den Alterskategorien entsprechend eingeteilt (Abbildung 9).

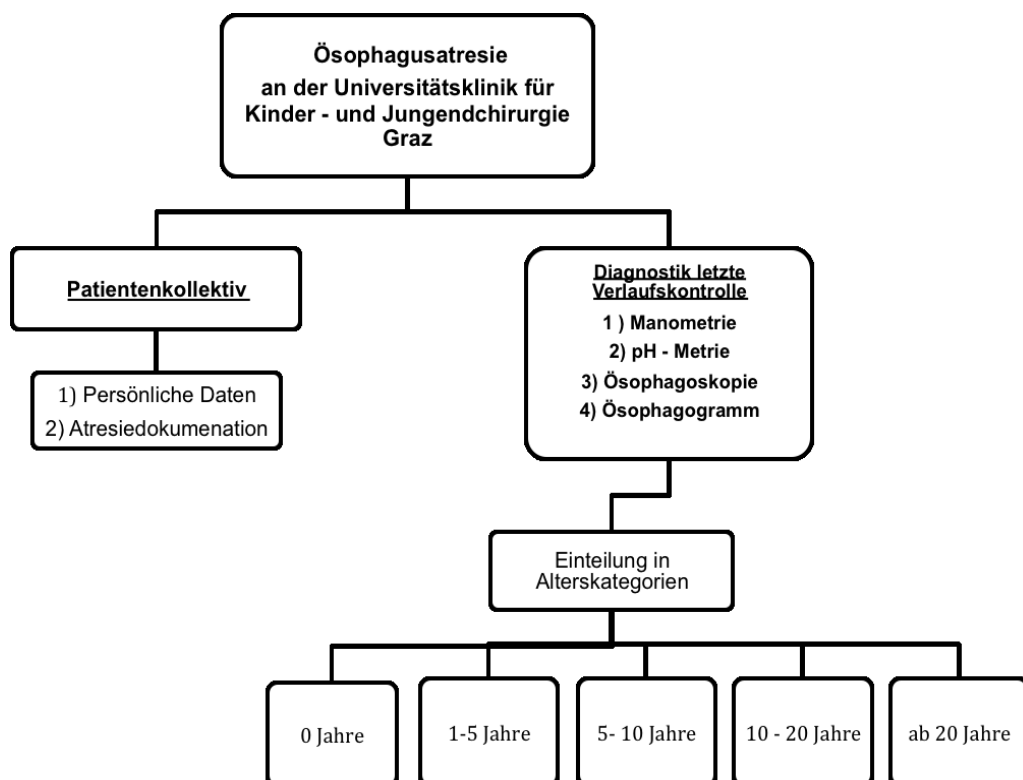


Abbildung 9: schematische Darstellung der Datenerhebung

Die Fallrekrutierung erfolgte über das wissenschaftliche Dokumentationssystem ArchiMed 2000 Version 4.62. Hierbei wurden Kollektive über persönliche Daten / Atresiedokumentation / funktionelle Untersuchungen der Ösophagusatresiepatienten erstellt und zur Verwaltung in Microsoft Excel exportiert. Fehlende Datensätze konnten mit Hilfe des elektronischen Kommunikations- und Informationssystems der Universitätsklinik Graz (MEDOCS) und der Befundsammlung im Archiv der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz vervollständigt werden.

Nach Erhebung und Verwaltung der Daten erfolgte die statistische Auswertung mit Hilfe von Microsoft Excel® 2011.

### **3.2 Ethikkommission**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz überprüft und ohne Einwände bewilligt (EK 24-351).

### **3.3 Diagnostische Methoden**

#### **3.3.1 Manometrie**

Die manometrische Untersuchung erfolgte mit Hilfe einer Standard-Wasser-Perfusionsmanometrie.

Nach Kalibrierung der Messeinrichtung erfolgte das transnasale Einführen der Sonde (Abbildung 10) unter lokaler Anästhesie mit Lidocain. Zunächst wurde die Sonde im Magen positioniert und anschließend bis zur Registrierung des unteren Ösophagusphinkter-Druckes durch die proximalen Ableitungen zurückgezogen. Der weitere Rückzug der Sonde erfolgte zentimeterweise, gefolgt von einem Wasserschluck bis zur Lage des Sleevepunktes in der Cardia. Mit der Hilfe von 5-10 Wasserschlucken wurden die Peristaltik und die Relaxation bestimmt (93).



**Abbildung 10: Manometrie-Sonde**

### 3.3.2 pH-Metrie

Nach der Positionierung des pH-Katheters (Synectics) im Ösophagus erfolgte die Lagekontrolle durch ein Thorax-Röntgen im a.p. Strahlengang. Die Abnahme und Dokumentation der pH-Werte wurde über 24 Stunden durchgeführt (95). Im Falle der Sondeneinlage in Narkose begann die Aufzeichnung nach der ersten direkt folgenden Mahlzeit. Folgende Variablen wurden an 3 verschiedenen Messpunkten aufgezeichnet:

- *prozentueller Anteil pH<4 an der Gesamtzeit*
- *prozentueller Anteil pH<4 in aufrechter und liegender Position*
- *Anzahl der Refluxes, Anzahl der Refluxes länger als 5 Minuten*
- *Dauer des längsten registrierten Refluxes*
- *ösophageale Clearance*

Die pH-Metrie wurde als pathologisch angesehen, wenn in mehr als 4% des untersuchten Zeitraums ein pH<4 altersabhängig 3-5 cm proximal des Oberrandes des unteren Ösophagussphinkter dokumentiert wurde (gering: 4-7%, mittel: 8-10%, schwer: >10%) (95).

Im Wachzustand galt eine Säureexposition von >6,8% und im Schlafzustand eine Säureexposition von >2,3% der Untersuchungszeit als pathologisch. Weiters wurde eine ösophageale Clearance >1 als pathologisch gewertet.

Für die Studie wurden nur aufgezeichnete pH-Metriem herangezogen, bei welchen zum Zeitpunkt der Messung keine Therapie mit Protonenpumpenhemmern (PPI) durchgeführt wurde.

### **3.3.3 Ösophagoskopie**

Die Ösophagoskopie wurde mit Hilfe eines flexiblen Endoskopes (Olympus) in Intubationsnarkose durchgeführt (95).

Für die Diagnose einer Ösophagitis erfolgte die makroskopische Beurteilung unter Anwendung der Kriterien nach Savary und Miller (94). Auch weitere Auffälligkeiten wie z.B. bestehende Ulcera wurden dokumentiert.

Für die Histologie entnahm man routinemäßig mindestens 3 Biopsien, 1, 3 und 5 cm proximal der Z-Linie. Wenn erforderlich nahm man bei mucosalen Auffälligkeiten weitere Proben (95).

### **3.3.4 Ösophagogramm**

Nach oraler oder intraösophagealer Verabreichung der adäquaten Menge einer kontrastmittelhaltigen Lösung wurde ein Ösophagogramm zur Beurteilung des oberen Gastrointestinaltraktes durchgeführt. Die Darstellung erfolgte in horizontaler, anterior-posteriorer, sowie in Schräg- und Seitenlage. Durch Provokationstests (Aufrichten des Körpers, Wassersiphontest) dokumentierte man den Refluxgrad. Die Funktionsuntersuchung diente im Besonderen zur Darstellung von Stenosen sowie von Hiatushernien und zur Dokumentation von Motilitätsstörungen (95).

## 4 Ergebnisse - Resultate

### 4.1 Patientengut

Im Zeitraum von 1975 bis 2007 wurden 115 Patienten an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie in Graz mit ÖA und TÖF behandelt. Bei 94 Patienten (82%) konnten vollständige Datensätze über persönliche Daten und Informationen zur Atresie retrospektiv erhoben werden, bei 21 Patienten (18%) war eine vollständige Evaluation der Daten nicht möglich (Abbildung 11).

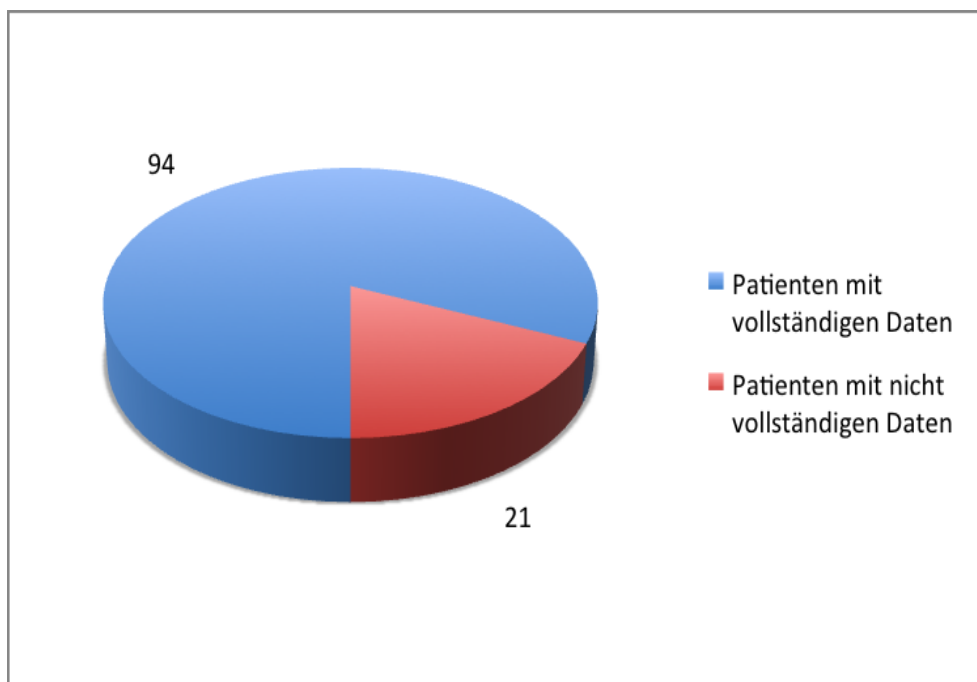


Abbildung 11: erfasstes Patientenkollektiv (n=115) im Zeitraum von 1975-2007 an der Universitätsklinik Graz

Für die Auswertung der Funktionalität des Ösophagus konnten bei 61 Patienten (53%) aus dem Patientenkollektiv Untersuchungen wie pH-Metrie, Manometrie, Ösophagoskopie und Ösophagogramm erfasst und analysiert werden.

Daraus erfolgte bei 46 Patienten (75%) eine Manometrie, bei 42 Patienten (69%) eine pH-Metrie, bei 54 Patienten (89%) ein Ösophagogramm und bei 41 Patienten (67%) eine Ösophagoskopie (Abbildung 12).

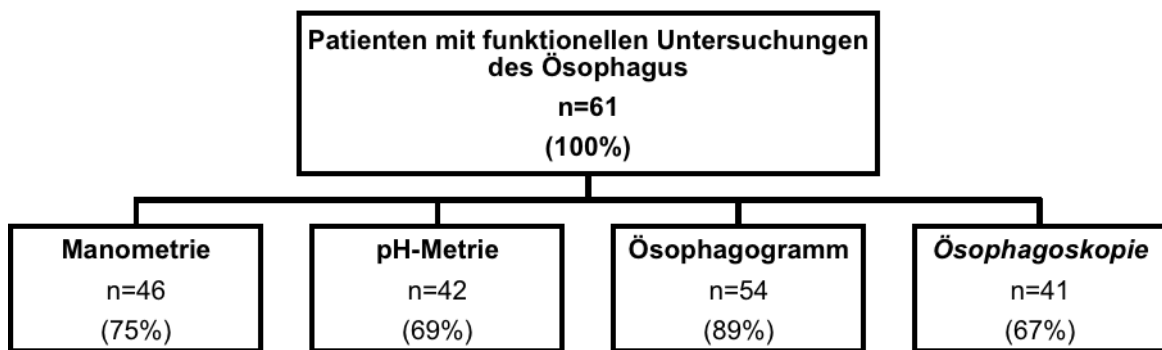


Abbildung 12: funktionelle Untersuchungen des Ösophagus im Patientenkollektiv

## 4.2 Patientenkollektiv

### 4.2.1 Patientenmerkmale

56% (n=53) der Patienten waren männlichen Geschlechtes und 44% (n=41) Patienten weiblichen Geschlechtes. Das durchschnittliche Geburtsgewicht betrug 2357 g. Die Gewichtsverteilung erstreckt sich von 810 g bis maximal 3860 g. Die Patienten wurden zwischen der 26. und der 41. Schwangerschaftswoche geboren. Bei einem durchschnittlichen Gestationsalter von 37 Wochen wurden 40 Patienten (43%) als Frühgeburt klassifiziert.

Das Alter der Mutter betrug im Mittel 27 Jahre, wobei die jüngste 18 Jahre und die älteste 47 Jahre alt war. 12 Mütter (13%) waren zum Zeitpunkt der Geburt über 35 Jahre alt. 7 der 94 Patienten waren Zwillingsgeburten (7%).

### 4.2.2 Klassifikation der Ösophagusatresie

Die Klassifikation der Atresie wurde mit Hilfe der Einteilung nach Vogt durchgeführt. Demnach war die Klassifikation Typ IIIb mit proximalem Ösophagusstumpf und distaler tracheoösophagealer Fistel mit 80 von 94

Patienten (85%) die häufigste Form. Vogt II und Vogt IIIc Typen waren mit jeweils 5 von 94 Patienten (5%) zu gleicher Anzahl vorhanden. 3 Patienten (4%) entsprachen dem Typ IIIa und lediglich 1 Patient (1%) wurde mit Typ IV nach Vogt klassifiziert. Die Verteilung wird in Abbildung 13 graphisch ersichtlich:

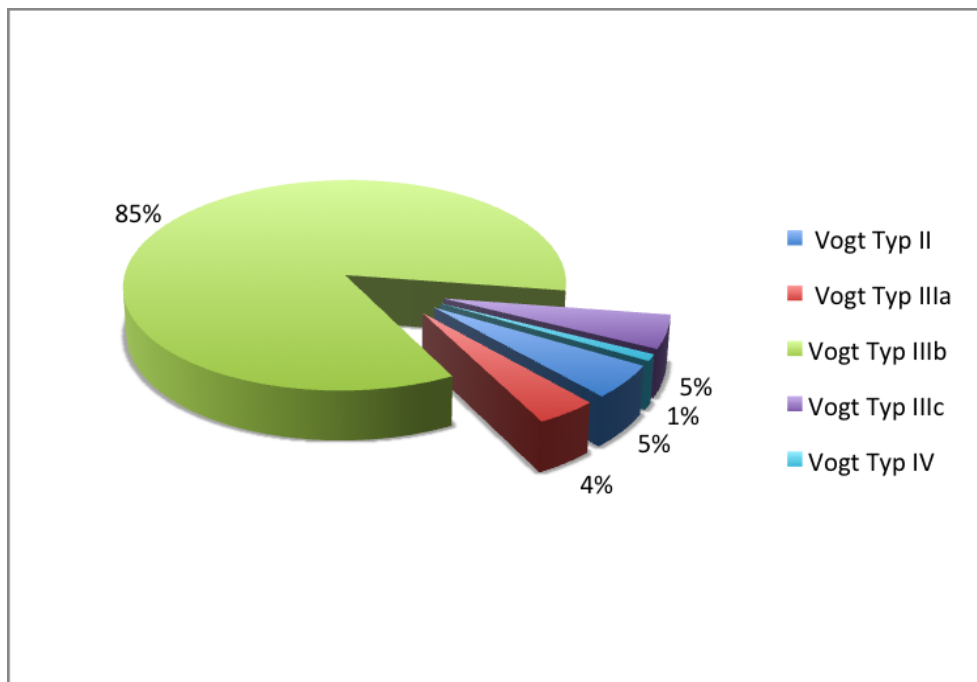
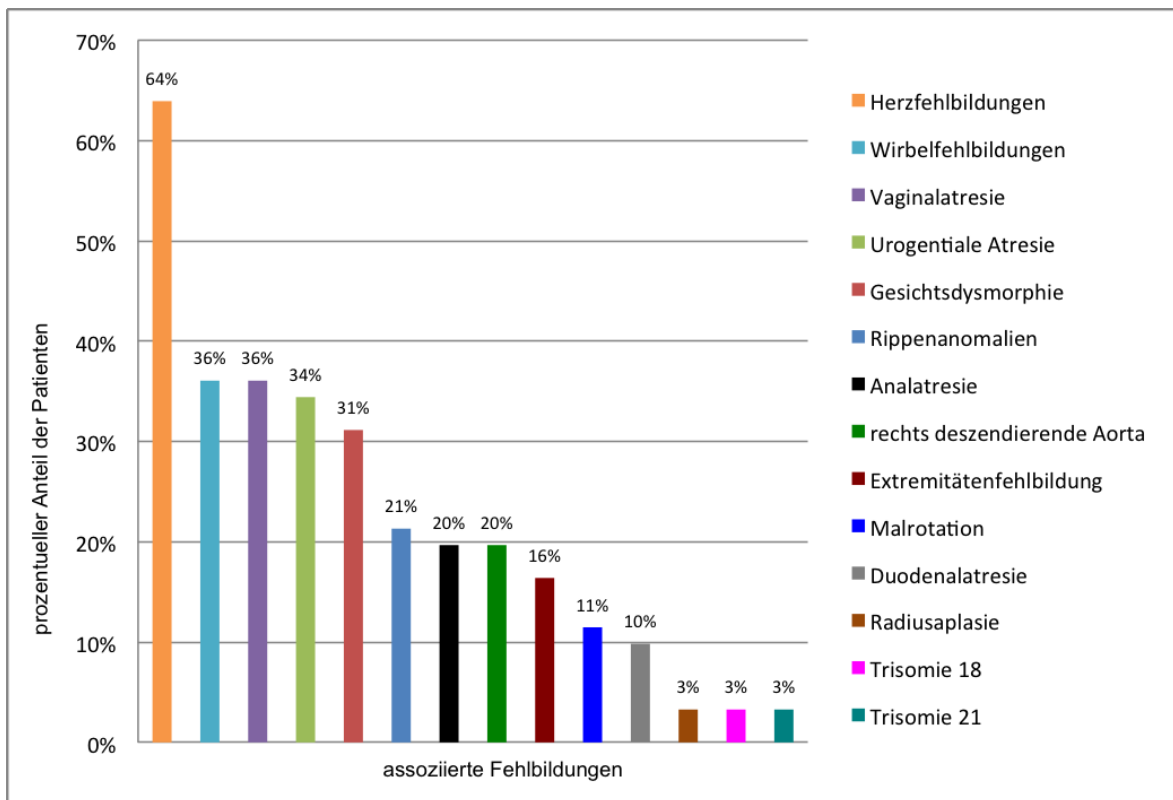


Abbildung 13: prozentuelle Verteilung der Ösophagusatresietypen nach Vogt

#### 4.2.3 Assoziierte Fehlbildungen

Bei 33 Patienten (35%) zeigte sich die ÖA als isolierte Form, in 61 Patienten (65%) als Bestandteil von multiplen Fehlbildungen. Abbildung 14 stellt die assoziierten Fehlbildungen nach ihrer Häufigkeit dar:



**Abbildung 14: assoziierte Fehlbildungen**

31 Patienten (51%) mit multiplen Fehlbildungen waren Frühgeburten und bei 9 Patienten (15%) betrug das Alter der Mutter bei der Geburt über 35 Jahre.

Kardiale Defekte waren mit 64% (n=39) im Patientenkollektiv die am häufigsten vorkommenden Fehlbildungen [56% (n=22) Vorhofseptumdefekte (ASD) und 44% (n=17) Ventrikelseptumdefekte (VSD)]. Weiters wurde ein persistierender Ductus arteriosus und eine Pulmonalarterienstenose in 36% (n=22) bzw. in 13 % (n=8) diagnostiziert.

Mit 21 von 61 Patienten (34%) gehörten urogenitale Atresien zu den häufigsten atretischen Begleitfehlbildungen, gefolgt von Analatresien mit 20% (n=12) und der Duodenalatresie mit 10% (n=6).

Weiters traten auch Skelettmissbildungen häufig im Zusammenhang mit der Ösophagusatresie auf. Hierbei zu erwähnen sind besonders Wirbelfehlbildungen mit 36% (n= 22), Rippenanomalien mit 21% (n=13), Extremitätenfehlbildungen mit 16% (n=10) und die Radiusaplasie mit 3% (n=2).

Auch im Rahmen von chromosomalen Erkrankungen wie Trisomie 18 und Trisomie 21 mit jeweils 2 Patienten (3%) wurde eine Ösophagusatresie diagnostiziert.

Bei 20% (n=12) trat eine rechts deszendierende Aorta auf.

#### **4.2.4 Todesfälle**

Im Zeitraum von 1975-2007 verstarben 18 Patienten (19%) mit ÖA. Darunter waren 8 Patienten (44%) männlichen Geschlechts und 10 Patienten (56%) vom weiblichen Geschlecht. Mit 14 Patienten (78%) war der Atresietyp IIIb nach Vogt unter den Todesfällen am häufigsten vertreten, gefolgt vom Atresietyp II und IIIa nach Vogt mit jeweils 2 Patienten (11%). Unter den Patienten mit Atresietyp IIIc oder IV nach Vogt wurden keine Todesfälle verzeichnet (0%).

Die durchschnittliche Lebensdauer betrug 103 Tage (Bereich 1-531 Tage).

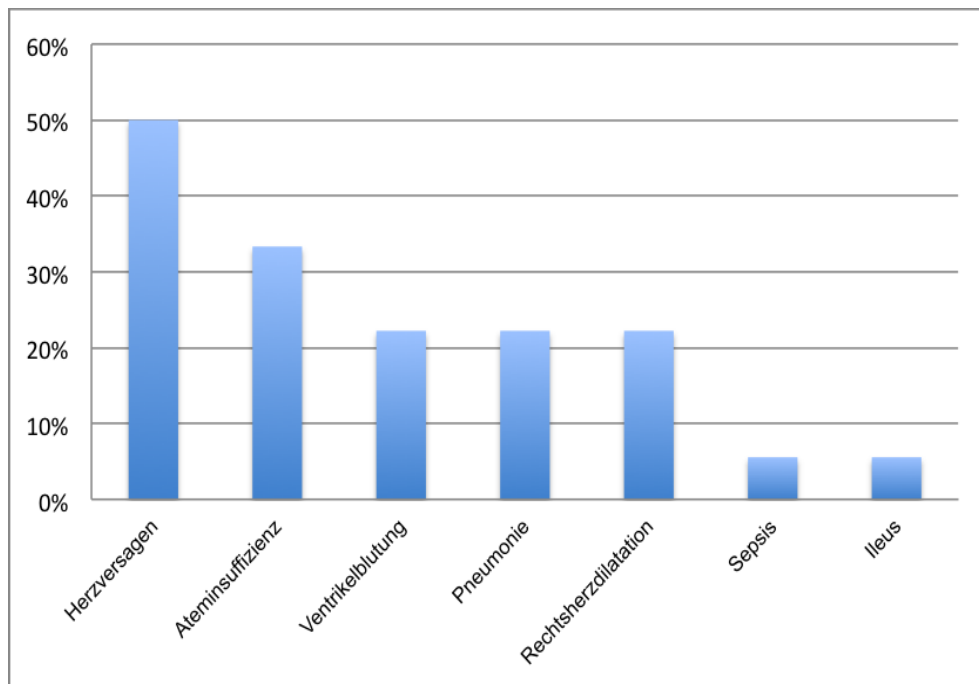
Die Todesfälle waren zu 89% (n=16) Frühgeborene und zeigten zu 89% (n=16) assoziierte Fehlbildungen, wobei 78% (n=14) beide Charakteristika aufwiesen. Herzfehlbildungen traten mit 94% (n=17) am häufigsten auf. Beide in Kombination mit Trisomie 18 (3%) erkrankten Ösophagusatresiepatienten verstarben.

3 (17%) unter den 18 Todesfällen waren Zwillingsgeburten.

17 Patienten (94%) verstarben im Rahmen der intensivmedizinischen Betreuung, 1 Patient (6%) verstarb mit multiplen Fehlbildungen im poststationären Verlauf.

5 Patienten (28%) verstarben postoperativ, bei 13 Patienten (72%) ist keine Passagewiederherstellung erfolgt.

Die im Zusammenhang mit den verstorbenen Patienten auftretenden Komplikationen werden in Abbildung 15 dargestellt. Die Patienten zeigten mindestens eine dieser Komplikationen. Mit 50% (n=9) war das Herzversagen die häufigste Komplikation. Bei 6 Patienten (33%) trat eine Ateminsuffizienz auf. In 22% (n=4) kam es zu Ventrikelblutungen, Pneumonien und Rechtsherzdilatationen. Der postpartale Verlauf wurde durch eine Sepsis oder durch einen Ileus bei jeweils 1 Patienten (6%) verkompliziert.

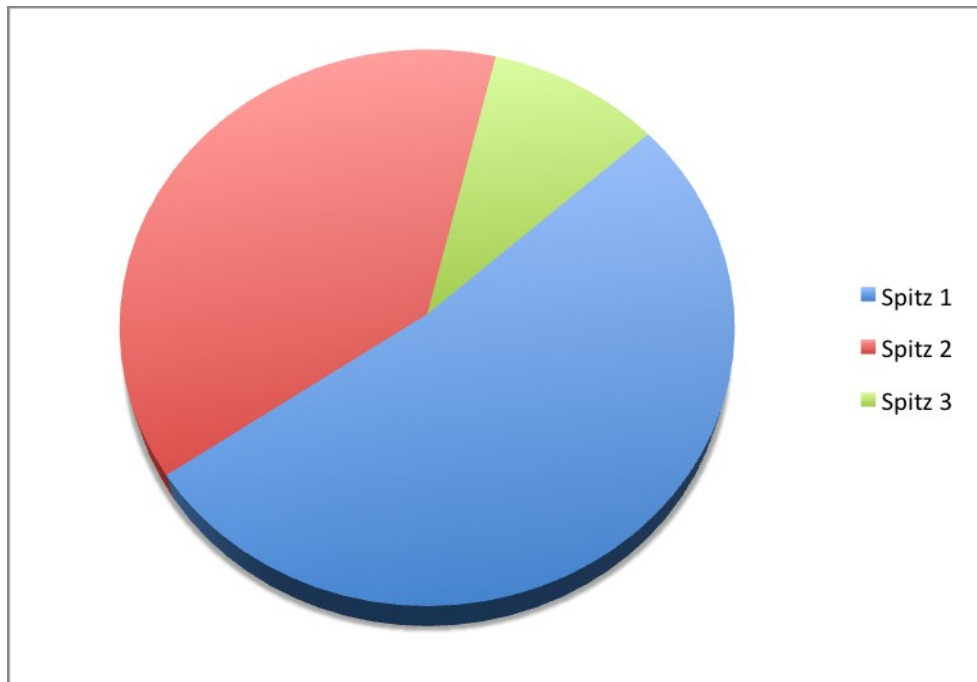


**Abbildung 15: Komplikationen bei Todesfällen im Zeitraum 1975-2007**

#### **4.2.5 Prognose**

Zur Einschätzung der Morbidität und Mortalität wurden die Patienten nach Spitz klassifiziert.

Von 94 Patienten entsprachen 49 Patienten (52%) Spitz 1, 36 Patienten (38%) Spitz 2 und 9 Patienten (10%) Spitz 3 (Abbildung 16).



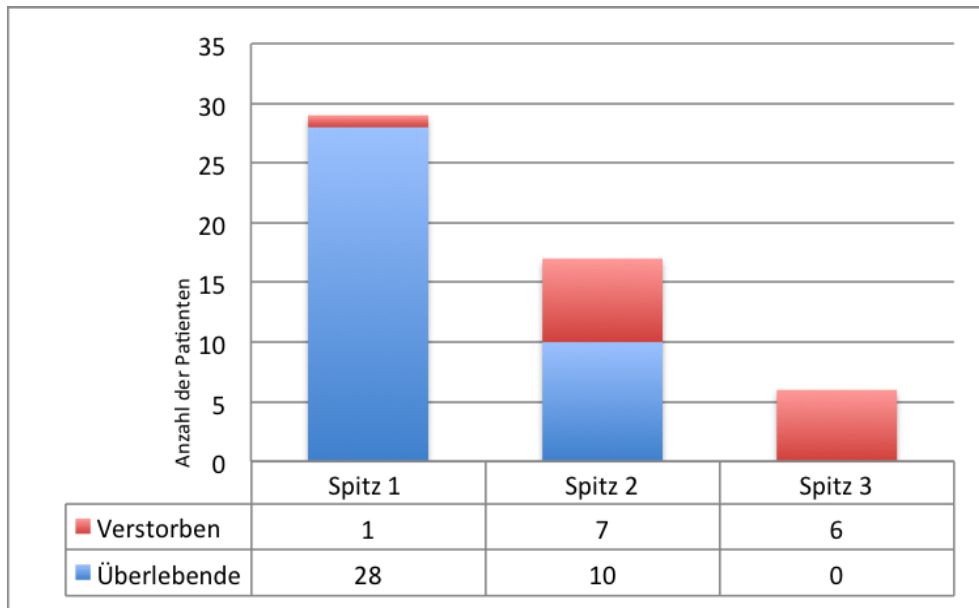
**Abbildung 16: Klassifikation der Prognose nach Spitz**

Um Fortschritte und Verbesserungen der klinischen Ergebnisse im Zeitverlauf aufzuzeigen, wurde das Patientenkollektiv in zwei Untergruppen eingeteilt:

- Gruppe 1 (n=52): Patienten von Januar 1975 - Dezember 1989
- Gruppe 2 (n=42): Patienten von Januar 1990 - Dezember 2007

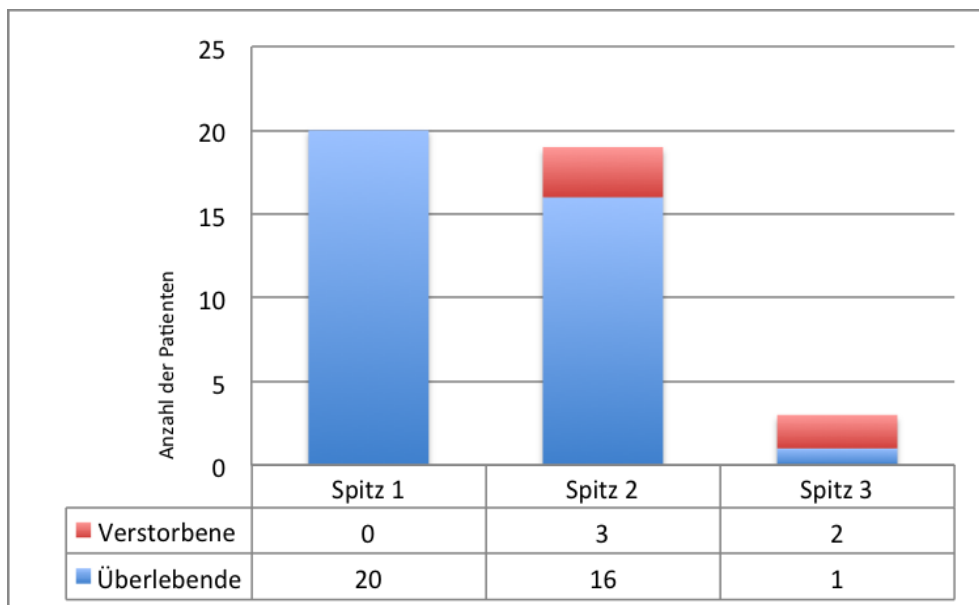
Abbildung 17 und 18 zeigen die grafische Darstellung der Spitz Klassifikation im Bezug auf die Mortalität.

In Gruppe 1 (n=52) wurden 29 Patienten (56%) der Kategorie Spitz 1, 17 Patienten (33%) der Kategorie Spitz 2 und 6 Patienten (11%) der Kategorie Spitz 3 zugeordnet. Die Überlebensrate in den Klassifikationskategorien betrug 97% (n=28) in Spitz 1, 59% (n=10) in Spitz 2 und 0% (n=6) in Spitz 3 (Abbildung 17).



**Abbildung 17: Mortalität und Überlebensrate in Gruppe 1 (n=52) von 1975-1989 nach der Spitz-Klassifikation**

In Gruppe 2 (n=42) wurden 20 Patienten (48%) der Kategorie Spitz 1, 19 Patienten (45%) der Kategorie Spitz 2 und 3 Patienten (7%) der Kategorie Spitz 3 zugeordnet. Die Überlebensrate in den Klassifikationskategorien betrug 100% (n=20) in Spitz 1, 84% (n=16) in Spitz 2 und 33% (n=1) in Spitz 3 (Abbildung 18).



**Abbildung 18: Mortalität und Überlebensraten in Gruppe 2 (n=42) 1990-2007 nach der Spitz Klassifikation**

Somit wird die steigende Tendenz der Überlebensrate, besonders in den Gruppen mit schlechtem prognostischen Outcome, in den letzten Jahrzehnten ersichtlich.

Während die Überlebensrate in der Spitz-Kategorie 1 100% betrug, zeigte sich in den prognostisch ungünstigeren Kategorien eine Verbesserung von 59% auf 86% in Spitz 2 und ein Anstieg der Überlebensrate von 0% auf 33% in der Kategorie Spitz 3 (Abbildung 19).

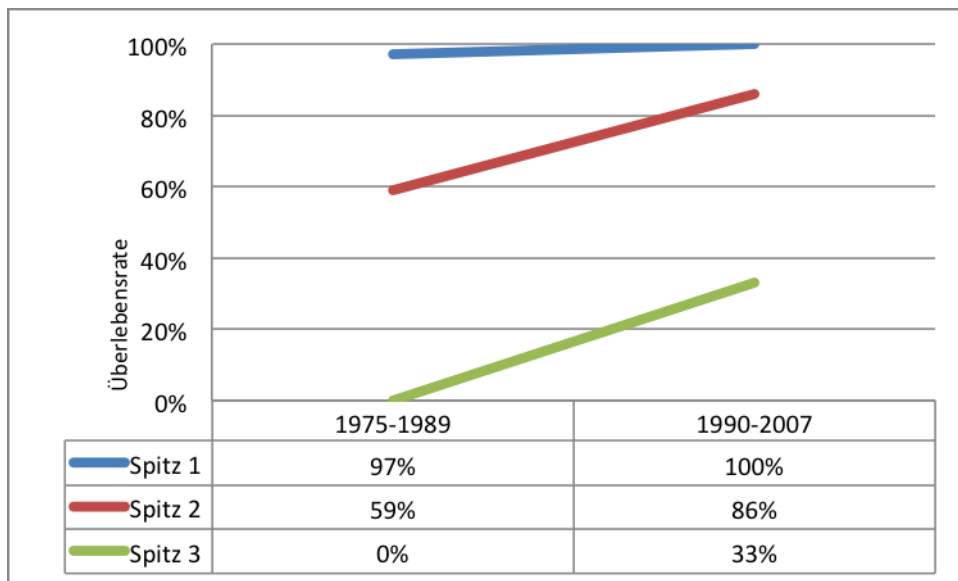
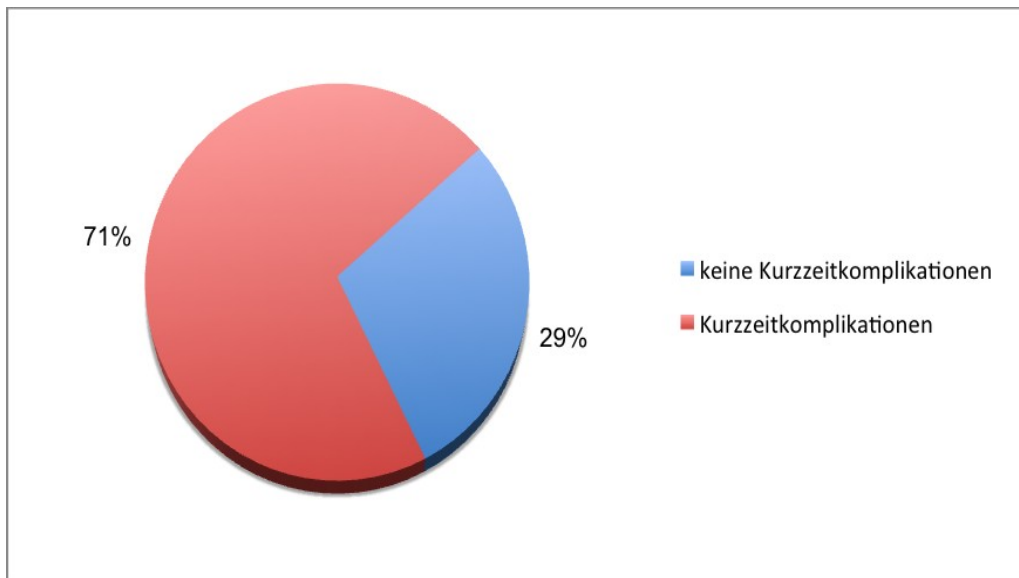


Abbildung 19: Überlebensraten im Langzeitverlauf

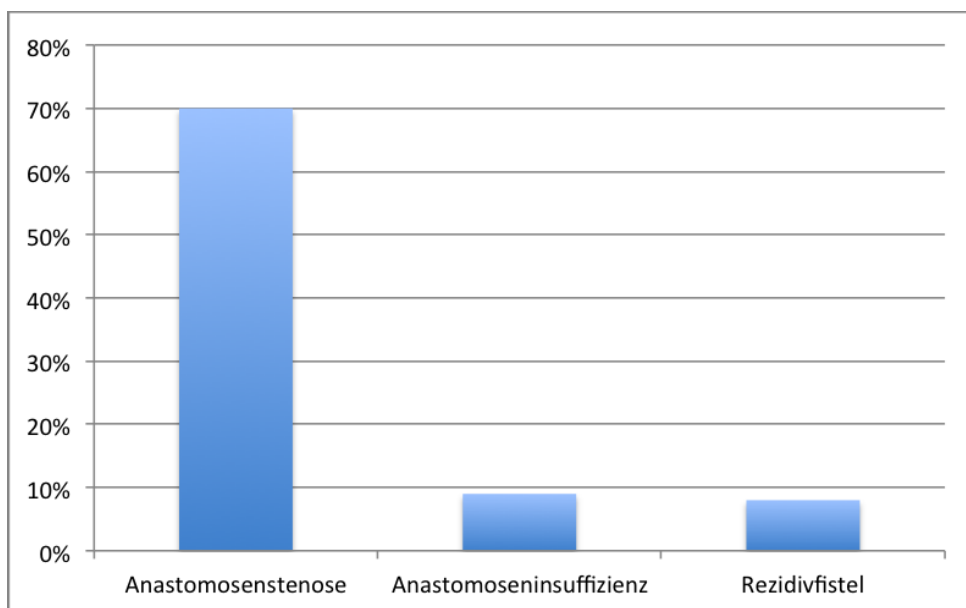
#### 4.2.6 Kurzzeitkomplikationen

Von allen überlebenden Patienten (n=76) traten in 71% (n=54) Kurzzeitkomplikationen nach erfolgreicher Passagewiederherstellung auf. In 29% (n=22) wurde keine Kurzzeitkomplikation dokumentiert (Abbildung 20).



**Abbildung 20: Kurzzeitkomplikationen**

Die Anastomosenstenose (AS) war mit 70% (n=53) die am häufigsten auftretende Komplikationen. Eine Anastomoseninsuffizienz (AI) trat in 9% (n=7) und eine Rezidivfistel (RF) in 8% (n=6) der operativ korrigierten Ösophagusatresien auf (Abbildung 21).



**Abbildung 21: Häufigkeit der Kurzzeitkomplikationen**

Meist (82%) traten sie isoliert auf, vereinzelt (18%) zeigten sich im Verlauf aber auch multiple Komplikationen.

Bei 43 Patienten (80%) wurde eine isolierte Anastomosenstenose dokumentiert und bei 1 Patienten (2%) verblieb die Anastomoseninsuffizienz als einzige Komplikation. Eine Rezidivfistel als Kurzzeitkomplikation trat in diesem Patientenkollektiv nie in isolierter Form auf.

4 Patienten (7%) zeigten eine Anastomosenstenose und eine Anastomoseninsuffizienz und ebenfalls bei 4 Patienten (7%) kam es zu einer Anastomosenstenose in Kombination mit einer Rezidivfistel. Eine Rezidivfistel und eine Anastomoseninsuffizienz traten niemals in Kombination auf.

Bei 2 Patienten (4%) wurden sowohl eine Anastomosenstenose als auch eine Anastomoseninsuffizienz sowie eine Rezidivfistel dokumentiert (Tabelle 8). Bei beiden Patienten handelte es sich um Ösophagusatresietypen IIIb nach Vogt.

<b>Kurzzeitkomplikationen</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>%</b>
<b>AS isoliert</b>	43	80%
<b>AI isoliert</b>	1	2%
<b>RF isoliert</b>	0	0%
<b>AS + AI</b>	4	7%
<b>AS + RF</b>	4	7%
<b>RF + AI</b>	0	0%
<b>AS + AI + RF</b>	2	4%

**Tabelle 8: Kombinationen der Kurzzeitkomplikationen**

Das Auftreten von Kurzzeitkomplikationen im Bezug auf die Atresietypen nach Vogt wird in Abbildung 22 dargestellt.

Die Anastomosenstenose wurde mit 74% (n=49) am häufigstem beim Typ IIIb nach Vogt diagnostiziert; gefolgt von 67% (n=2) bei Typ IIIa nach Vogt und 33%

bei jeweils Typ II und Typ IIIc nach Vogt. (n=1). 94% der Anastomosenstenosen (n=50) mussten operativ korrigiert werden und es erfolgte eine Bougierung. Bei 6% (n=3) war keine operative Behandlung notwendig.

Eine Anastomoseninsuffizienz war in 33% (n=1) mit Typ IIIa nach Vogt und in 9% (n=6) mit Typ IIIb nach Vogt assoziiert.

Die Rezidivfistel wurde bei 33% (n=1) der Patienten mit Atresietyp IIIc beschrieben und weiters in 8% (n=5) bei Patienten mit Atresietyp IIIb. Im Zusammenhang mit Atresietyp IIIa trat keine Rezidivfistel auf.

Bei der ösophagotrachealen H-Fistel (Atresietyp IV nach Vogt) wurden in diesem Patientenkollektiv keine Kurzzeitkomplikationen beobachtet (Abbildung 22).

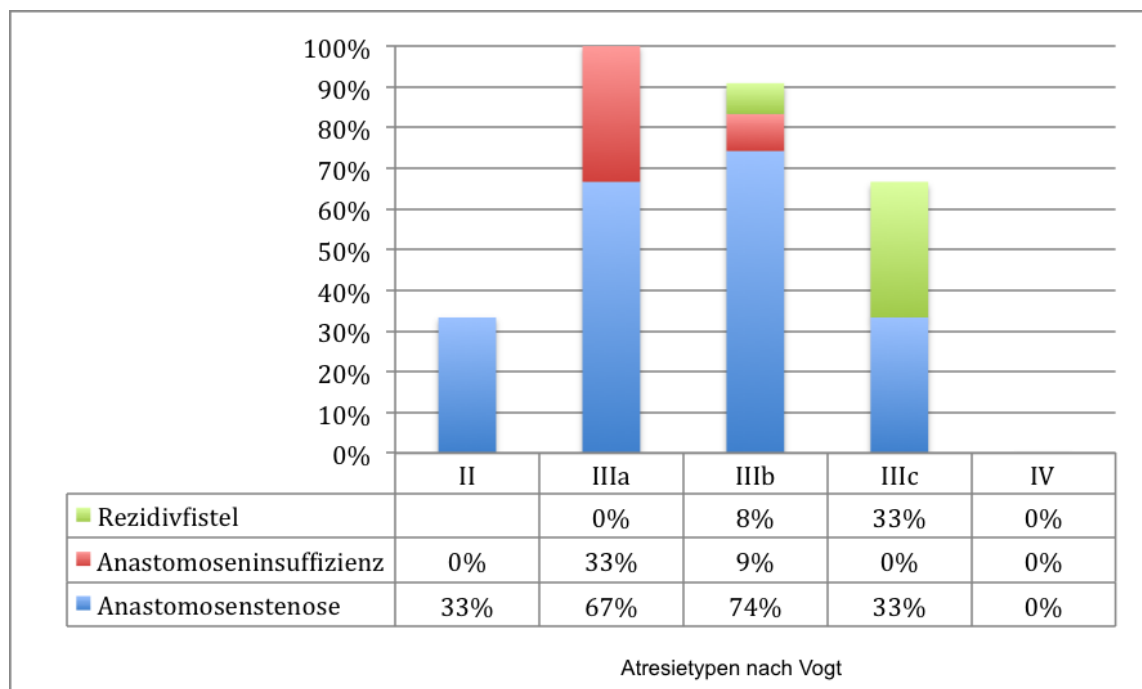


Abbildung 22: Zusammenhang von Kurzzeitkomplikationen und Atresietypen nach Vogt

## 4.2.7 Weitere Komplikationen

### 4.2.7.1 Mediastinitis

Bei 6 Patienten (8%) kam es im Verlauf zu einer Mediastinitis. In 67% (n=4) galt hier eine Anastomoseninsuffizienz als ursächlicher Faktor, in 33% (n=2) konnte die Ursache retrospektiv nicht erhoben werden.

#### 4.2.7.2 Fremdkörperingestion

12 Patienten (16%) wurden aufgrund der Ingestion eines Fremdkörpers vorstellig (Abbildung 23). Bei den Fremdkörpern handelte es sich hauptsächlich um Nahrungsreste, Münzen oder Spielzeug. 3 von 12 Patienten (25%) zeigten multiple Fremdkörperingestionen. Bei 10 Patienten (83%) mit Fremdkörperingestion wurde eine Anastomosenstenose diagnostiziert und bei 8 Patienten (67%) wurde in weiterer Folge eine Bougierung durchgeführt. Das durchschnittliche Alter bei Ingestion betrug 4 Jahre (Bereich 1-11 Jahre). In 2 Fällen (17%) konnte das Alter bei Ingestion retrospektiv nicht ermittelt werden.

In 92% (n=11) der Patienten mit Fremdkörperingestion wurde eine Motilitätsstörung des Ösophagus diagnostiziert. Bei 1 Patienten (8%) zeigte sich die Motilität des Ösophagus als unauffällig.

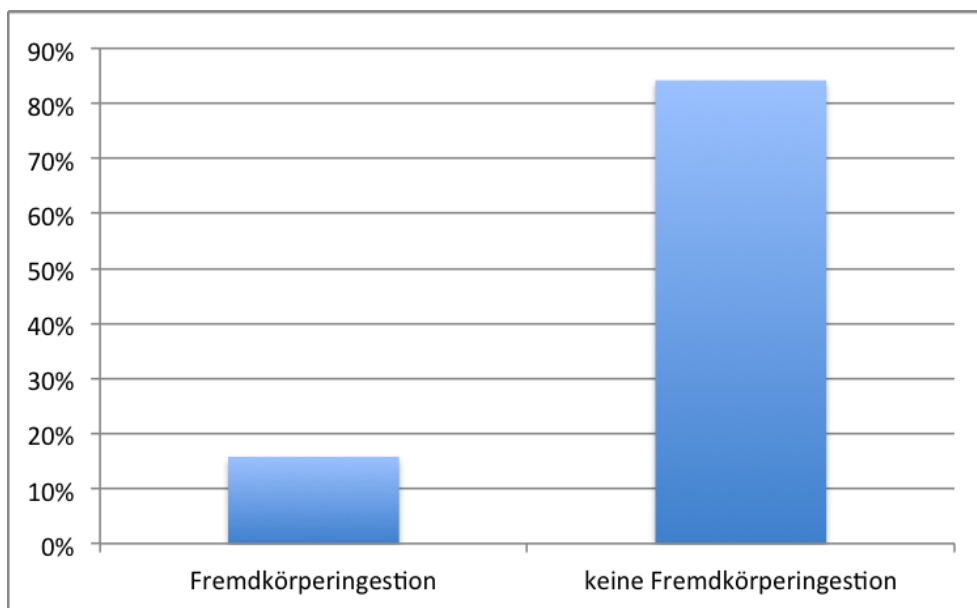


Abbildung 23: Fremdkörperingestion

## 4.3 Funktionelle Langzeitergebnisse

### 4.3.1 Manometrie

Bei 46 von 61 Patienten (75%) wurde zur Funktionsdiagnostik eine Manometrie durchgeführt. Bei 16 Patienten (35%) fand die letzte Verlaufskontrolle im 1 Lebensjahr, bei jeweils 9 Patienten (20%) zwischen 1-5 Jahren, 5-10 Jahren sowie 10-20 Jahren statt. Bei weiteren 3 Patienten (5%) erfolgte die letzte manometrische Untersuchung im Alter von über 20 Jahren.

#### 4.3.1.1 Motorik

Abbildung 24 zeigt den prozentuellen Anteil der pathologischen Motorik des Ösophagus in den jeweiligen Alterskategorien. Während sich von 0-10 Jahren der Anteil der gestörten Motorik konstant im Bereich zwischen 67% und 78% (n=6-9) hielt, wurde bei Untersuchungen ab 10 Jahren ausschließlich eine pathologische Motorik diagnostiziert.

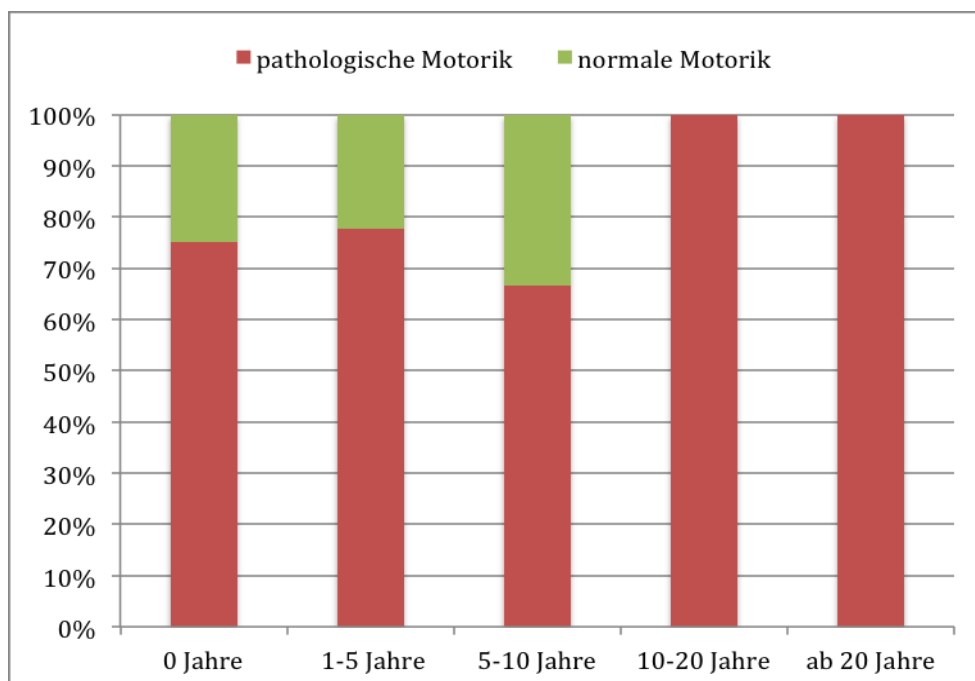


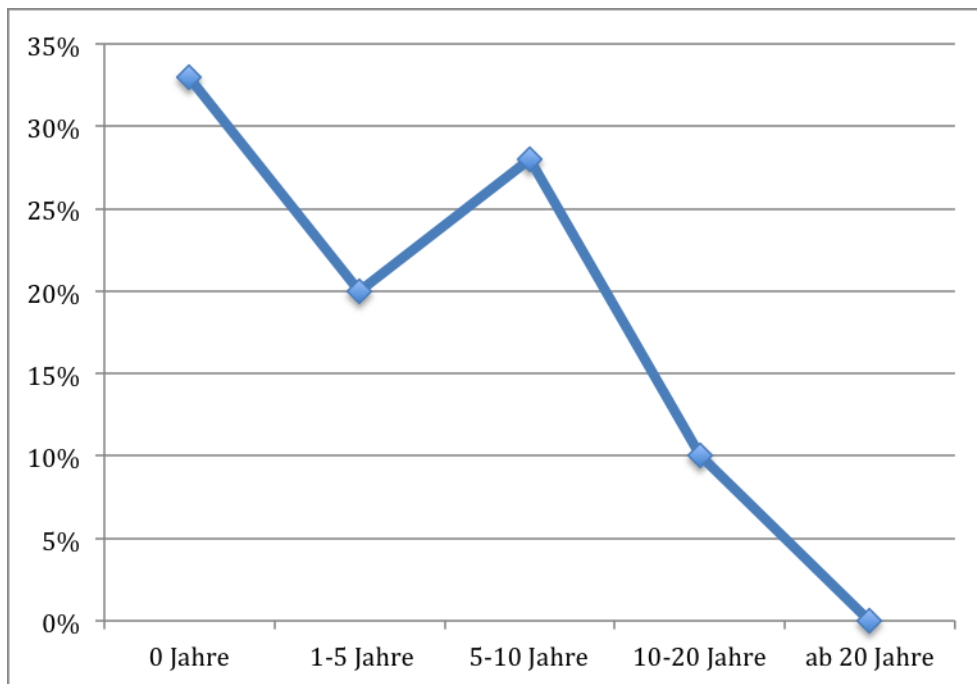
Abbildung 24: Darstellung pathologischer / normaler Motorik unterteilt in Alterskategorien

Tabelle 9 zeigt den Anteil effektiver Schluckakte während der manometrischen Untersuchung:

<b>Alterskategorie</b>		<b>effektive Schluckakte</b>
<b>0 Jahre</b>	<b>Mittelwert</b>	33,07%
	<b>Bereich</b>	0-67%
	<b>Standardabweichung</b>	±23,36%
<b>1-5 Jahre</b>	<b>Mittelwert</b>	20,16%
	<b>Bereich</b>	0-50%
	<b>Standardabweichung</b>	±18,43%
<b>5-10 Jahre</b>	<b>Mittelwert</b>	28,33%
	<b>Bereich</b>	0-60%
	<b>Standardabweichung</b>	±24,78%
<b>10-20 Jahre</b>	<b>Mittelwert</b>	9,90%
	<b>Bereich</b>	0-50%
	<b>Standardabweichung</b>	±17%
<b>ab 20 Jahre</b>	<b>Mittelwert</b>	0%
	<b>Bereich</b>	0-0%
	<b>Standardabweichung</b>	±0%

**Tabelle 9: Ergebnisse effektiver Schluckakte bei Patienten mit gestörter Motilität**

Bereits im ersten Lebensjahr zeigte sich ein Anteil von effektiven Schluckakten unter 35%. Während bis zum Alter von 10 Jahren noch effektive Schluckakte (über 20%) nachgewiesen werden konnten, fielen diese im höheren Alter auf bis zu 0% ab. So konnte bei Patienten über 20 Jahren, während der manometrischen Untersuchung, kein einziger effektiver Schluckvorgang registriert werden. Abbildung 25 zeigt die prozentuellen Mittelwerte in den jeweiligen Alterskategorien:



**Abbildung 25: Darstellung der Mittelwerte effektiver Schluckakte kategorisiert nach Alter (aus Tabelle 9)**

#### **4.3.1.2 Relaxation**

Der Anteil der pathologischen Relaxation verhielt sich gegenteilig zur Motorik. Ausschließlich in den Alterskategorien 1-5 Jahre und ab 10 Jahre wurde mit 11% (n=1) bzw. 25% (n=2) eine nicht ausreichende Relaxation gemessen. Ab 20 Jahren zeigten die untersuchten Patienten eine vollständig physiologische Relaxation. Unter 1 Jahr konnte in 31% (n=5), von 1-5 Jahre in 11% (n=1) und von 5-10 Jahren in 22% (n=2) die Relaxation nicht beurteilt werden (Abbildung 26).

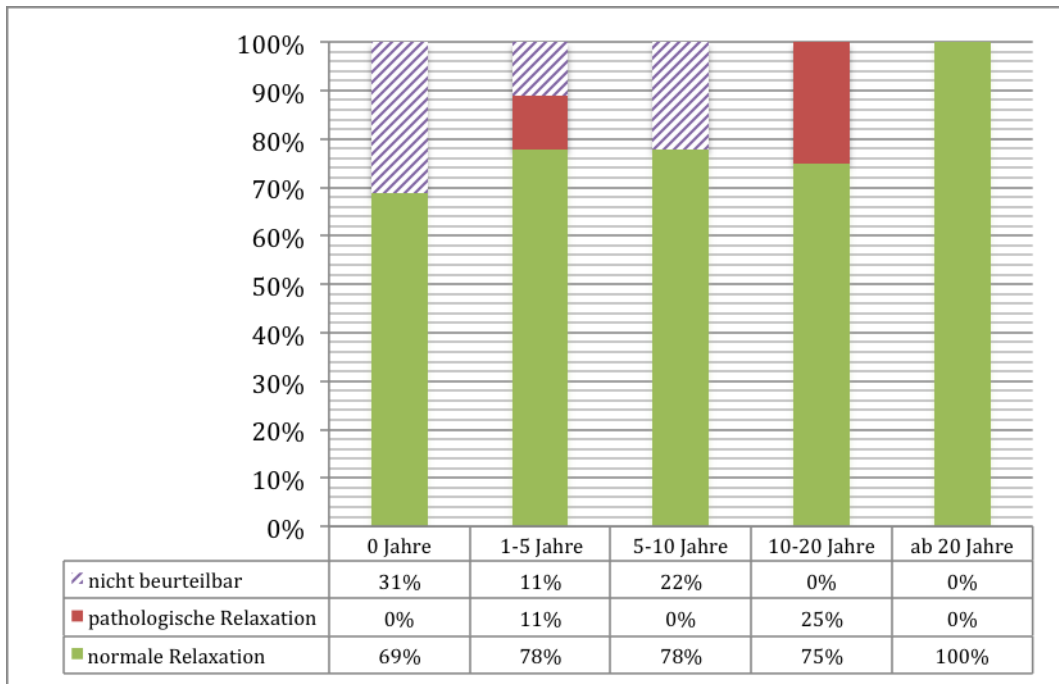


Abbildung 26: ermittelte Relaxation kategorisiert nach Alter

### 4.3.1.3 Ruhedruck

Abbildung 27 zeigt die während der manometrischen Untersuchungen gemessenen Ruhedrucke. Unter 1 Jahr konnte der Ruhedruck in 12% (n=2) nicht beurteilt werden.

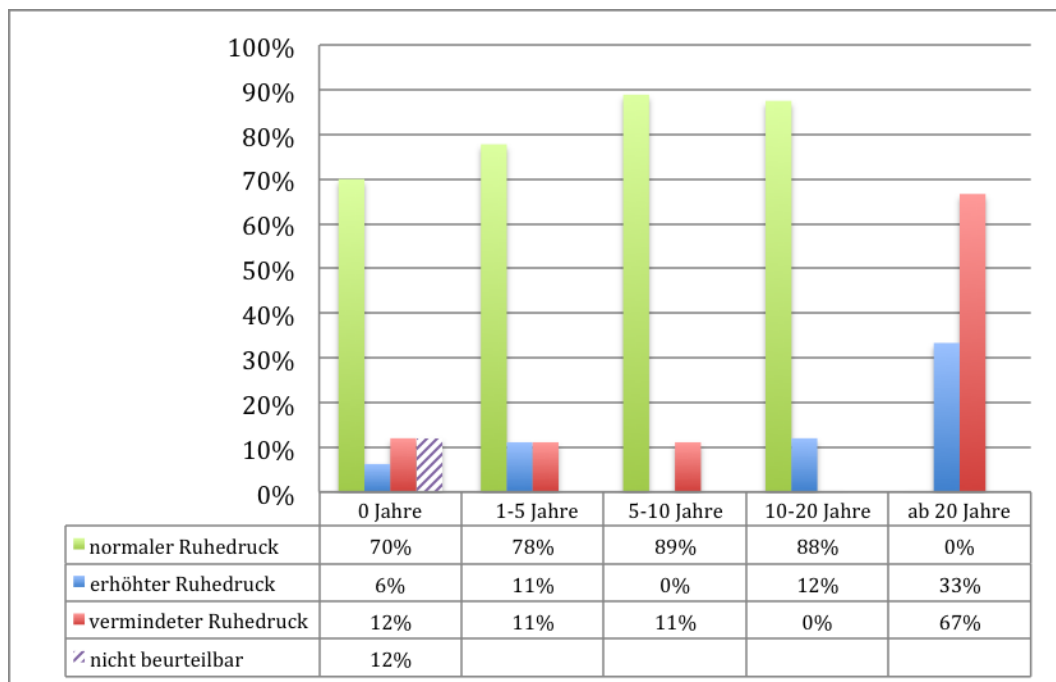


Abbildung 27: ermittelter Ruhedruck kategorisiert nach Alter

In den Alterskategorien 0 Jahre, 1-5 Jahre, 5-10 Jahre und 10-20 Jahre zeigte sich ein physiologischer Ruhedruck des Ösophagus in 70% (n=11), 78% (n=7), 89% (n=8) und 88% (n=7). In der Kategorie ab 20 Jahre war bei keinem Patienten ein physiologischer Ruhedruck messbar. Hier dominierte ein verminderter Ruhedruck in 67% (n=2) der untersuchten Patienten (n=3). 50% (n=2) der Patienten mit erhöhtem Ruhedruck (n=4) hatten zuvor eine Fundoplicatio.

#### **4.3.2 pH-Metrie**

Bei 42 von 61 Patienten (69%) mit funktionellen Untersuchungen wurde eine pH-Metrie *ohne* PPI-Einnahme durchgeführt. Die letzten Verlaufskontrollen wurden in 10% (n=4) im ersten Lebensjahr, in 17% (n=7) zwischen 1-5 Jahren und in jeweils 31% (n=13) im Alter von 5-10 Jahren bzw. 10-15 Jahren durchgeführt. Weiters erfolgte bei 11% (n=5) der Patienten über 20 Jahren eine pH-metrische Kontrolle.

### 4.3.2.1 Gastroösophagealer Reflux (GÖR)

Abbildung 28 zeigt den Anteil eines diagnostizierten pathologischen Refluxes im Bezug auf das gesamte untersuchte Patientengut:

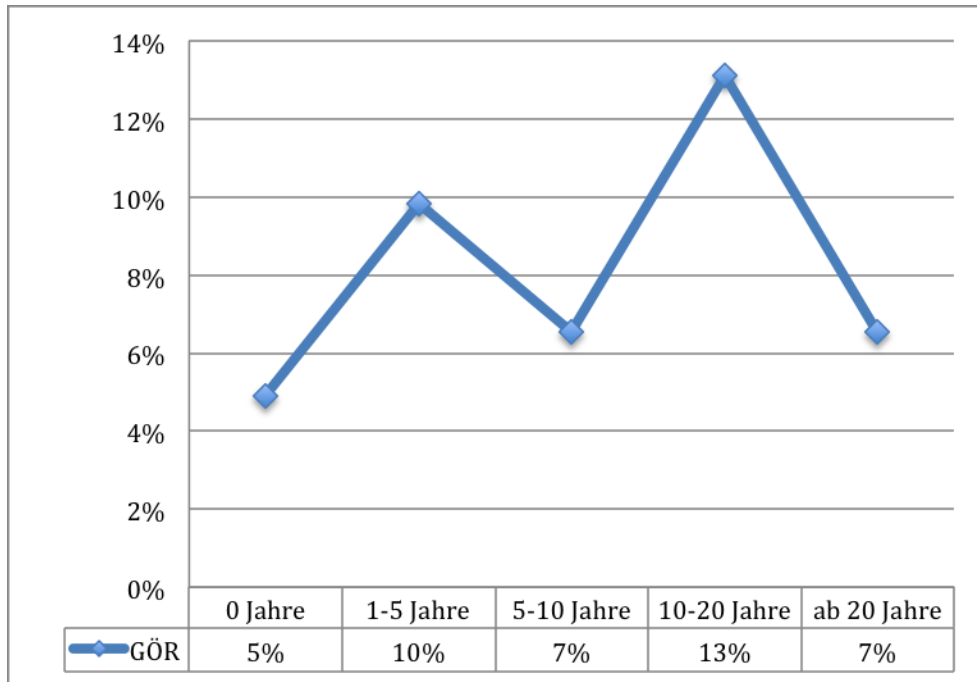


Abbildung 28: prozentueller Anteil des pathologischen Refluxes / Alterskategorie

Weiters wurden folgende Messergebnisse im Bezug auf Refluxgrad, Refluxzahl und ösophageale Clearance in den jeweiligen Alterskategorien gemessen (Tabelle 10):

Alter	gastroösophagealer Reflux (GÖR)	%	Refluxzahl	absolut	ösophageale Clearance	%	
0 Jahre	leicht	33%	<b>Mittelwert</b>	258	<b>normal</b> <b>pathologisch</b>	33% 67%	
	moderat	0%	<b>Min.</b>	76			
	schwer	67%	<b>Max.</b>	469			
	Reflux Tag	100%	<b>Standardabweichung</b>	±161,70			
	Reflux Nacht	67%					
1-5 Jahre	leicht	67%	<b>Mittelwert</b>	94	<b>normal</b> <b>pathologisch</b>	17% 83%	
	moderat	33%	<b>Min.</b>	41			
	schwer	0%	<b>Max.</b>	222			
	Reflux Tag	83%	<b>Standardabweichung</b>	±59,92			
	Reflux Nacht	33%					
5-10 Jahre	leicht	75%	<b>Mittelwert</b>	76	<b>normal</b> <b>pathologisch</b> <b>nicht auswertbar</b>	25% 25% 50%	
	moderat	0%	<b>Min.</b>	39			
	schwer	25%	<b>Max.</b>	113			
	Reflux Tag	50%	<b>Standardabweichung</b>	±37,00			
	Reflux Nacht	0%					
nicht auswertbar		50%					
	10-20 Jahre	leicht	62%	<b>Mittelwert</b>	137	<b>normal</b> <b>pathologisch</b> <b>nicht auswertbar</b>	38% 50% 12%
		moderat	0%	<b>Min.</b>	43		
		schwer	38%	<b>Max.</b>	448		
		Reflux Tag	75%	<b>Standardabweichung</b>	±127,40		
Reflux Nacht		50%					
ab 20 Jahre	leicht	25%	<b>Mittelwert</b>	99	<b>normal</b> <b>pathologisch</b>	25% 75%	
	moderat	25%	<b>Min.</b>	52			
	schwer	50%	<b>Max.</b>	144			
	Reflux Tag	25%	<b>Standardabweichung</b>	±32,82			
	Reflux Nacht	100%					

Tabelle 10: Messergebnisse der pH-Metrie bei Patienten mit pathologischem GÖR

#### 4.3.2.2 Behandlung des gastroösophagealen Refluxes

Bei 51% der Patienten (n=31) mit diagnostiziertem GÖR erfolgte eine rein konservative Behandlung. In 39% (n=24) trat unter der konservativen Therapie keine Besserung auf, weshalb eine operative Korrektur angestrebt werden musste. 10% (n=6) zeigten eine milde Ausprägung des Refluxes und bedurften keiner Behandlung (Abbildung 29).

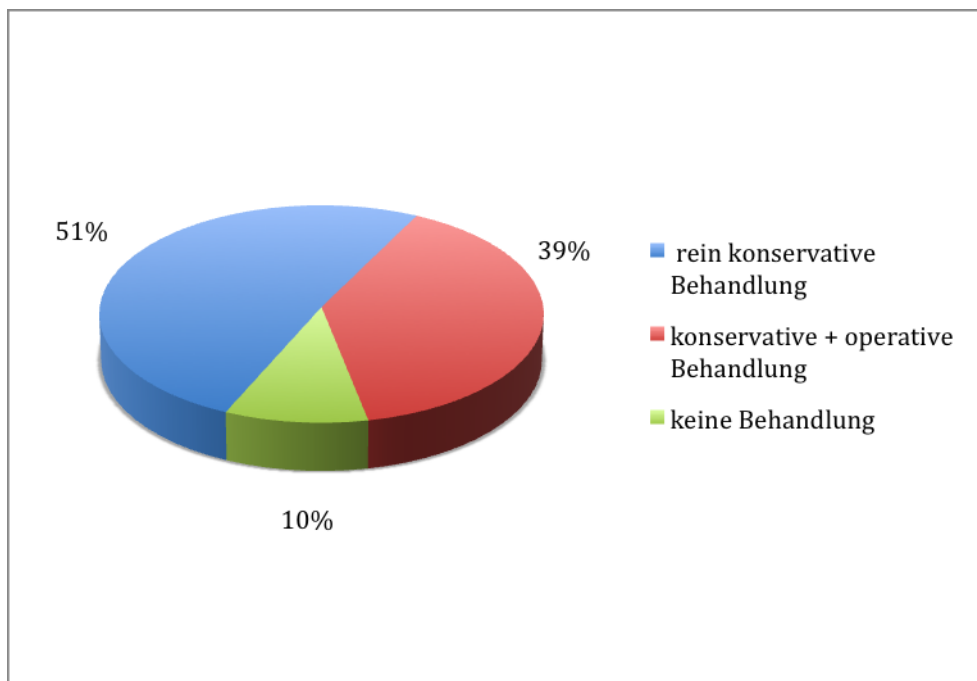
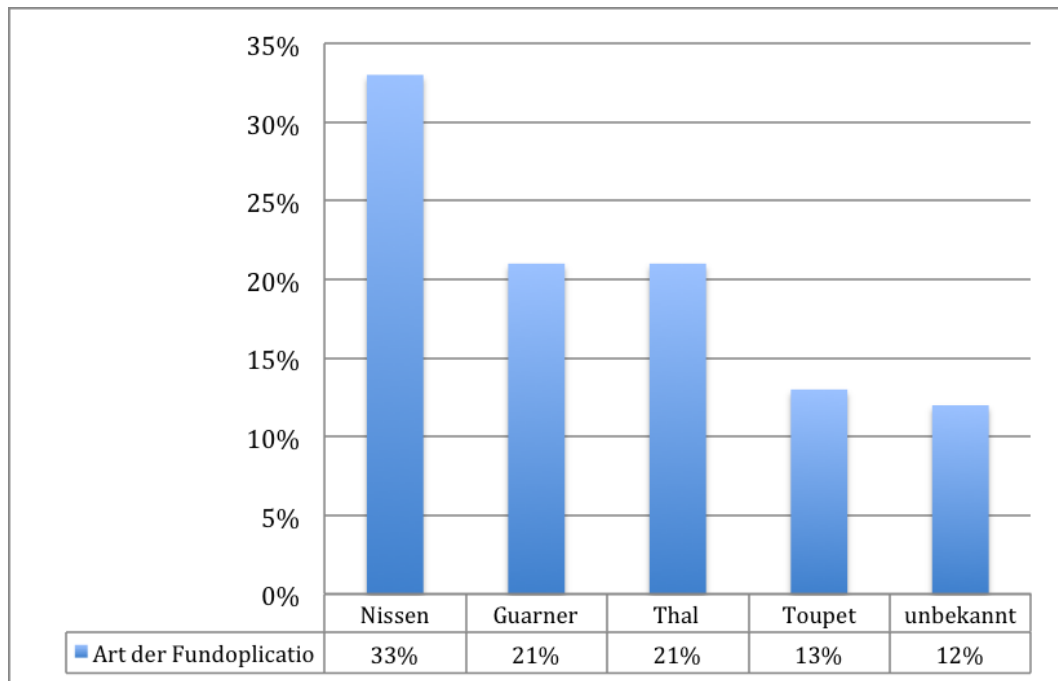


Abbildung 29: Behandlung des gastroösophagealen Refluxes (n=61)

#### 4.3.2.3 Operative Behandlung des gastroösophagealen Refluxes

Im Rahmen der operativen Korrektur des GÖR kamen vier unterschiedliche Techniken zur Anwendung. Mit 33% (n=8) wurde die Fundoplicatio nach Nissen am häufigsten durchgeführt. Weiters wurde in 21% (n=5) nach den Techniken von Guarner und Thal und in 13% (n=3) nach Toupet operiert. In 12% (n=3) konnte die Operationsmethode retrospektiv nicht ermittelt werden (Abbildung 30).

Das Durchschnittsalter bei der Operation betrug 4 Jahre (Bereich 1-17 Jahre, Standardabweichung  $\pm 5$ ). Bei 2 Patienten (8%) konnte das Alter zum Zeitpunkt der Fundoplicatio retrospektiv nicht ermittelt werden.



**Abbildung 30: Methode der Fundoplicatio zur Behandlung des gastroösophagealen Refluxes**

### 4.3.3 Ösophagogramm

Bei 54 von 61 Patienten (89%) wurde zur funktionellen Diagnostik ein Ösophagogramm durchgeführt. Dabei hatten 12 Patienten (22%) die letzte Verlaufskontrolle im 1 Lebensjahr, 15 Patienten (28%) zwischen 1 und 5 Jahren, 13 Patienten (24%) zwischen 5 und 10 Jahren, 11 Patienten (20%) zwischen 10 und 20 Jahren und 3 Patienten (6%) im Alter von über 20 Jahren.

#### 4.3.3.1 Motorik

In den Untersuchungen wurde in jeder Alterskategorie dominierend eine pathologische Motorik diagnostiziert. Diese hielt sich aber konstant im Bereich zwischen 47% und 67%. In den Altersklassen unter 1 Jahr und über 20 Jahren zeigt sich der höchste Anteil an pathologischer Motorik (Abbildung 31).

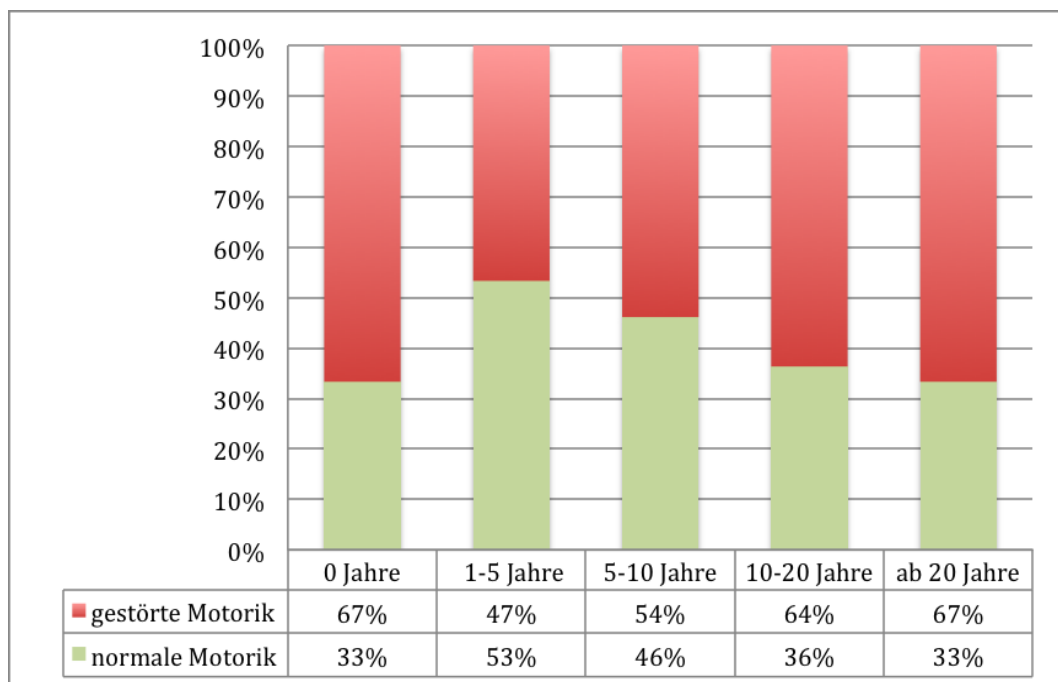


Abbildung 31: Motorik im Ösophagogramm

In Tabelle 11 erfolgt die Unterteilung der pathologischen Motorik in mittelgradige und hochgradige Störung. In den ersten 5 Lebensjahren zeigte sich zwar noch ein geringer Anteil einer mittelgradig ausgeprägten Störung, doch dominierte in jeder Alterskategorie die hochgradige Störung.

	<b>0 Jahre</b>	<b>1-5 Jahre</b>	<b>5-10 Jahre</b>	<b>10-20 Jahre</b>	<b>ab 20 Jahre</b>
<b>mittelgradig gestörte Motorik</b>	8% (n=1)	13% (n=2)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)
<b>hochgradig gestörte Motorik</b>	59% (n=7)	34% (n=5)	54% (n=7)	64% (n=7)	67% (n=2)
<b>gesamt gestörte Motorik</b>	<b>67%</b> (n=8)	<b>47%</b> (n=7)	<b>54%</b> (n=7)	<b>64%</b> (n=7)	<b>67%</b> (n=2)

**Tabelle 11: Schweregrad der Motorikstörung im Ösophagogramm**

#### **4.3.3.2 Stenosen**

Abbildung 32 zeigt den prozentuellen Anteil der im Ösophagogramm diagnostizierten Stenosen. Im Langzeitverlauf zeigte sich ein zweifacher Peak der Stenosen in den Altersgruppen zwischen 1-5 Jahren und 10-20 Jahren. Die geringste Inzidenz an Stenosen war in der Alterskategorie 5-10 Jahre zu finden.

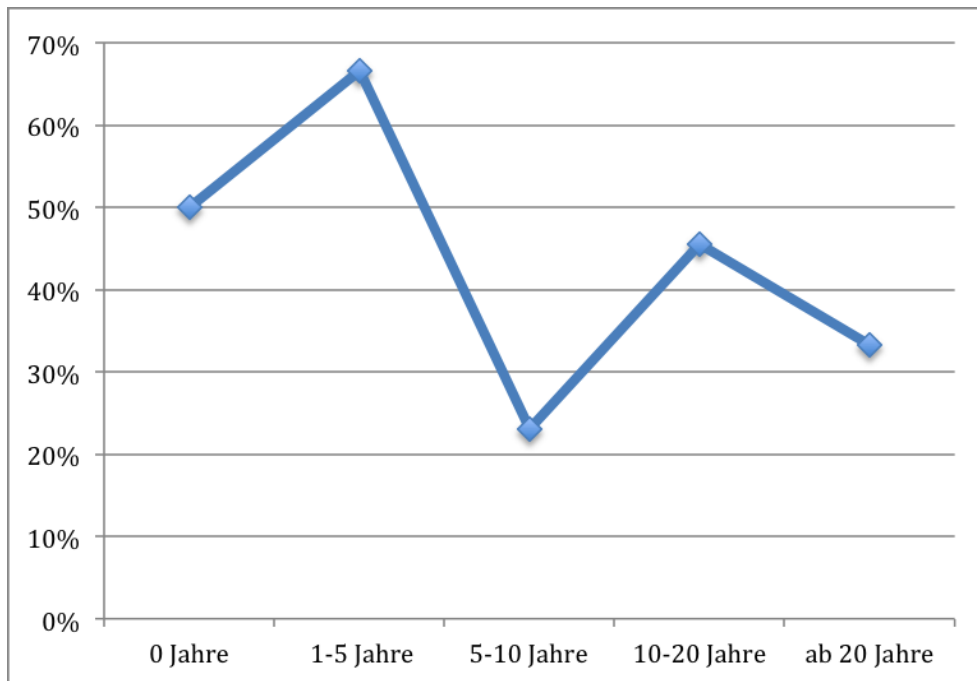


Abbildung 32: Häufigkeit von Stenosen im Ösophagogramm kategorisiert nach Alter

Bei den diagnostizierten Stenosen handelte es sich vorwiegend um nicht-peptische Stenosen. Lediglich bei 1 Patienten (7%) entwickelte sich im Alter zwischen 1-5 Jahren eine peptische Stenose (Tabelle 12).

	0 Jahre	1-5 Jahre	5-10 Jahre	10-20 Jahre	ab 20 Jahre
<b>peptische Stenosen</b>	0% (n=0)	7% (n=1)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)
<b>nicht-peptische Stenosen</b>	50% (n=6)	60% (n=9)	23% (n=3)	45% (n=5)	33% (n=1)
<b>Stenosen gesamt</b>	50% (n=6)	67% (n=10)	23% (n=3)	45% (n=5)	33% (n=1)

Tabelle 12: Klassifikation der im Ösophagogramm diagnostizierten Stenosen (n=54)

Während die peptische Stenose im distalen Abschnitt des Ösophagus auftrat entwickelten sich alle nicht-peptischen Stenosen im Bereich der Anastomose. Im

Fall der peptischen Stenose zeigte das Ösophagogramm zusätzlich als begünstigenden Faktor eine massiv gestörte Klärfunktion.

#### 4.3.3.3 Hiatushernien

Hiatushernien wurden beim gesamten Patientenkollektiv mit einer Häufigkeit von 8-36% diagnostiziert. Ein Peak von 36% zeigte sich in der Alterskategorie von 10-20 Jahren. Bei den Patienten über 20 Jahren wurden im Ösophagogramm keine Hiatushernien mehr festgestellt (Abbildung 33).

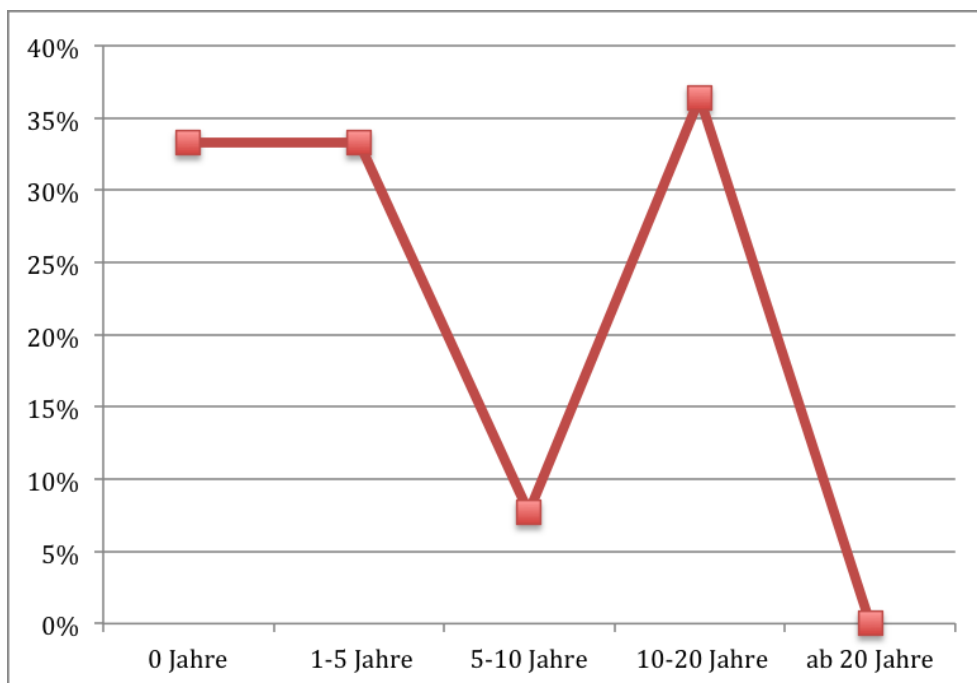


Abbildung 33: Häufigkeiten von Hiatushernien im Ösophagogramm kategorisiert nach Alter

Bei den Hiatushernien handelte es sich vorwiegend um gleitende axiale Hernien. Eine paraösophageale Hernie wurde ausschließlich bei 2 Patienten (13%) in der Alterskategorie 1-5 Jahre diagnostiziert (Tabelle 13). Durchschnittlich zeigten 45% der Patienten mit Hiatushernie einen pathologischen mittel- bis höhergradigen Reflux.

Alle diagnostizierten Hiatushernien entsprachen einer Größe von kleiner als 5 cm und wurden nicht als chirurgisch relevant eingestuft.

Hiatushernien	0 Jahre	1-5 Jahre	5-10 Jahre	10-20 Jahre	ab 20 Jahre
<b>gleitende axiale Hernien</b>	33% (n=4)	20% (n=3)	8% (n=1)	36% (n=4)	0% (n=0)
<b>paraösophageale Hernien</b>	0% (n=0)	13% (n=2)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)
<b>Gesamt Hernien</b>	<b>33%</b> (n=4)	<b>33%</b> (n=5)	<b>8%</b> (n=1)	<b>36%</b> (n=4)	<b>0%</b> (n=0)

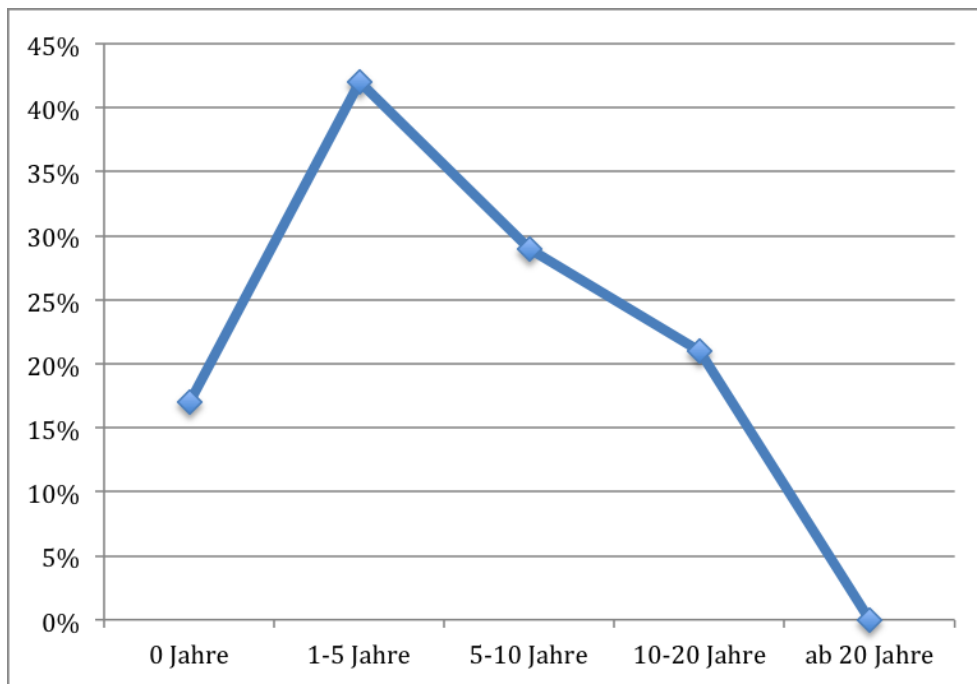
Tabelle 13: Klassifikation der Hiatushernien im Ösophagogramm (n=54)

#### 4.3.4 Ösophagoskopie

Im Rahmen der funktionellen Untersuchungen erfolgte bei 41 von 61 Patienten (67%) eine Ösophagoskopie. In 15% (n=6) fand die letzte Untersuchung im ersten Lebensjahr, in 29% (n=12) zwischen 1 und 5 Jahren, in 17% (n=7) zwischen 5 und 10 Jahren und in 34% (n=14) zwischen 10-20 Jahren statt. Lediglich in 5% (n=2) der Fälle wurde eine Kontrolle bei über 20-jährigen Patienten durchgeführt.

##### 4.3.4.1 Stenosen

Insgesamt wurden im Zuge der Ösophagoskopie bei 11 Patienten Stenosen im Ösophagus vorgefunden. Die Anzahl der während der endoskopischen Untersuchung diagnostizierten Stenosen zeigte ihr Maximum mit 42% (n=5) im Alter zwischen 1-5 Jahren. Mit zunehmendem Alter zeigte sich ein Abfall auf 29% (n=2) bei 5-10-jährigen Patienten bis hin zu 21% (n=3) bei Patienten zwischen 10-20 Jahren. Bei 2 Patienten (14%) in der Alterskategorie 10-20 Jahren war eine Beurteilung während der Untersuchung nicht möglich. Bei den über 20-jährigen wurde bei keinem Patienten (n=0) eine Stenose diagnostiziert (Abbildung 34).



**Abbildung 34: Häufigkeit von Stenosen in der Ösophagoskopie kategorisiert nach Alter**

91% der Stenosen (n=10) zeigten während der Untersuchung blande Schleimhautverhältnisse. Bei einem Patienten (9%) wurde an der Stenose eine rötlich entzündliche Schleimhaut ersichtlich, die mit Grad I nach Savary und Miller klassifiziert wurde. In diesem Fall wurden weitere makroskopische Auffälligkeiten in den übrigen Ösophagusabschnitten ausgeschlossen.

Bei allen Patienten mit Stenosen (n=11) wurde ebenfalls GÖR diagnostiziert. Davon wurde bei 64% (n=7) eine Fundoplication durchgeführt, 36% (n=4) wurden ausschließlich konservativ behandelt.

#### 4.3.4.2 Makroskopische Beurteilung der Ösophagussegmente

Tabelle 14 zeigt die in der Ösophagoskopie erhobenen makroskopischen Befunde:

Alter	Ösophagussegment	pathologischer Befund
0 Jahre	distales Drittel	17% (n=1)
	mittleres Drittel	17% (n=1)
	proximales Drittel	17% (n=1)
	Anastomose	17% (n=1)
1-5 Jahre	distales Drittel	17% (n=2)
	mittleres Drittel	0% (n=0)
	proximales Drittel	0% (n=0)
	Anastomose	0% (n=0)
5-10 Jahre	distales Drittel	14% (n=1)
	mittleres Drittel	14% (n=1)
	proximales Drittel	0% (n=0)

	<b>Anastomose</b>	0% (n=0)
<b>10-20 Jahre</b>	<b>distales Drittel</b>	14% (n=2)
	<b>mittleres Drittel</b>	7% (n=1)
	<b>proximales Drittel</b>	0% (n=0)
	<b>Anastomose</b>	0% (n=0)
<b>ab 20 Jahre</b>	<b>distales Drittel</b>	0% (n=0)
	<b>mittleres Drittel</b>	0% (n=0)
	<b>proximales Drittel</b>	0% (n=0)
	<b>Anastomose</b>	0% (n=0)

**Tabelle 14: pathologische Befunde einzelner Ösophagussegmente in der Ösophagoskopie (n=41)**

91% der makroskopischen Veränderungen zeigten ein Erythem und wurden als Grad I nach Savary und Miller klassifiziert. In der Alterskategorie 1-5 Jahre wurde im distalen Drittel einmalig eine zweitgradige Veränderung festgestellt. Hochgradige makroskopische Veränderungen (Grad III und IV) wurden bei keinem Patienten beobachtet.

Die pathologischen makroskopischen Befunde konzentrierten sich hauptsächlich auf das distale Ösophagussegment. Lediglich bei Patienten unter 1 Jahr konnten im gesamten Ösophagus pathologische Veränderungen festgestellt werden.

Auch der Anastomosenbereich zeigte im Langzeitverlauf keine pathologischen Schleimhautveränderungen.

Histologisch zeigte sich bei 1 Patienten über 20 Jahren eine Barrett-Mukosa ohne Dysplasie. Des weiteren wurde bei einem weiteren Patienten über 20 Jahren eine Belegzellhyperplasie festgestellt.

## 5 Diskussion

Die erste erfolgreiche Operation von Cameron Haight 1941 (6) führte zum Aufschwung in der Chirurgie der Ösophagusatresie, sodass zum heutigen Zeitpunkt Überlebensraten von über 90% erreicht werden. Einen wichtigen Beitrag hierbei leistete vor allem der große medizinische Fortschritt in der neonatologischen Frühversorgung, Intensivmedizin und das verbesserte Management der assoziierten Fehlbildungen und Komplikationen (61).

Eine europaweite Studie ermittelte eine Prävalenz der ÖA von 2,43/10000 Geburten, welche in den letzten Jahrzehnten keine signifikanten Unterschiede erfuhr (36). Somit erreicht nun eine Vielzahl der Patienten das Erwachsenenalter und das Interesse an der Langzeitfunktionalität des operativ korrigierten Ösophagus wächst.

Nach aktuellem Stand beschäftigt sich ein Großteil der Studien vorwiegend mit der Problematik der Kurzzeitkomplikationen (34,35,39,61,96), nur ein geringer Anteil zeigt die Langzeitauswirkungen der angeborenen Fehlbildung auf (35,69,70,85). Weiters diskutieren Langzeitstudien vorwiegend assoziierte Symptome wie den gastroösophagealen Reflux und die Dysphagie, nur wenige behandeln die Funktionalität des Ösophagus selbst (69,85).

Ziel dieser Studie war es, die funktionelle Langzeitfunktion des Ösophagus mit Hilfe von Untersuchungsmethoden wie Manometrie, pH-Metrie, Ösophagogramm und Endoskopie zu bestimmen, um so die Funktionalität des Ösophagus im Altersverlauf der Patienten darzustellen.

An der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie wurde im Zeitraum von 1975 bis 2007 bei 115 Patienten eine Ösophagusatresie diagnostiziert, bei 94 Patienten konnten die Daten retrospektiv erhoben werden. Es zeigte sich eine geringfügige Dominanz des männlichen Geschlechtes. Dies ist aber wie das durchschnittliche Gestationsalter von 37 Wochen mit anderen Langzeitstudien vergleichbar (35,39,70,85,97). Während sich das durchschnittliche Geburtsgewicht und das Alter der Mutter im Vergleich zu anderen Studien geringfügig niedriger zeigten, war der Anteil der Frühgeburten mit 43% deutlich höher (35,39,70,97). Auch lag in der vorliegenden Studie das typische Verteilungsmuster der jeweiligen Atresietypen vor (siehe Tabelle 2).

Die Mortalität von Ösophagusatresiepatienten konnte in den letzten Jahrzehnten besonders bei Patienten mit schlecht eingestufte Prognose drastisch reduziert werden, jedoch zeigte sich in der Prognosekategorie 3 nach Spitz eine Mortalitätsrate von über 60%. Dies wiederum unterstreicht die Aussagekraft der Prognosefaktoren nach Spitz bei assoziierten angeborenen Herzfehlbildungen und niedrigem Geburtsgewicht, da vor allem kardiale Fehlbildungen als häufigste assoziierte Fehlbildungen auftraten. Unterstützt wird dies zusätzlich durch das Auftreten von Herzversagen als häufigste Todesursache. Aktuelle Studien zeigten aber keine Gültigkeit der Prognosescores (siehe Tabelle 3) für das postoperative Komplikationsrisiko (49). Castilloux et al (98) nannten Variablen wie Zwillingsgeburt, Geburtsgewicht <2500 g, Atresietyp II und IV nach Vogt und initial reduzierten respiratorischen Status als Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen im 1 Lebensjahr. Langzeitkomplikationen beziehen sich vielmehr auf assoziierte Fehlbildungen und eine erschwerte orale Nahrungsaufnahme im ersten Lebensmonat. Zusätzlich bewirkte ein verlängerter stationärer Aufenthalt (>30 Tage) einen signifikanten Unterschied im Outcome der Patienten. Diese Faktoren wurden von Castilloux et al erstmals beschrieben und konnten in weiteren Studien noch nicht bestätigt werden.

In der vorliegenden Studie wurden die Anastomoseninsuffizienz, die Anastomosenstenose und die Rezidivfistel als Kurzzeitkomplikationen definiert. 71% der Patienten mit korrigierter ÖA zeigten im Verlauf mindestens eine dieser Komplikationen, eine Alterszuteilung wurde nicht durchgeführt. Die Häufigkeit der einzelnen Komplikationen ist mit anderen Studien vergleichbar (39,97).

Dysphagie und gastroösophagealer Reflux zählen zu den häufigsten Langzeitproblemen (siehe Tabelle 5) bei Kindern mit korrigierter Ösophagusatresie, wobei die gestörte Motilität des Ösophagus als ausschlaggebender Faktor zu werten ist. Für die Diagnose und das Follow-up von Motilitätsstörungen des Ösophagus erwies sich im Besonderen die Manometrie als geeignete Untersuchungsmethode. Prinzipiell kann eine Wasserperfusionmanometrie oder eine Halbleiter- (solid state) Manometrie durchgeführt werden. Aus Kosten- und Fehleranfälligkeitsgründen kommt aber hauptsächlich die Wasserperfusionmanometrie zur Anwendung (99).

Die vorliegende Studie zeigte eine gestörte Motilität in allen Alterskategorien (0 bis >20 Jahre). Eine pathologische Motorik wurde als ein Abfall der effektiven Schluckvorgänge (propulsive Peristaltik) unter 70% definiert. Während aber bis zum 10. Lebensjahr noch eine Restperistaltik gemessen werden konnte, wurde im fortgeschrittenen Alter ausschließlich eine pathologische Motorik diagnostiziert. Im Alter ab 20 Jahre konnte kein einziger effektiver Schluckvorgang in der Manometrie ausgelöst werden. Tovar et al (64) zeigten eine erhaltene propulsive Motorik in 20% bei einem Patientengut von 9 bis 26 Jahren. Vergleichbar ermittelt Sistonen et al (85) in einer aktuelleren Studie bei Patienten zwischen 22 und 57 Jahren eine erhaltende propulsive Peristaltik von ebenfalls 20%, im Gegensatz zu 0% in dieser Studie. Die Aussagekraft der vorliegenden Studie wird jedoch dadurch limitiert, dass in der Alterskategorie über 20 Jahre nur 3 Patienten retrospektiv analysiert werden konnten und nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich hierbei um eine Negativauslese handelt.

Die Relaxation wird als der geringste auftretende Druck während des Schluckvorganges definiert und ist ab einem Abfall von über 90% des Ruhedrucks physiologisch (99). Die Patienten in diesem Kollektiv zeigten nur geringfügige Störungen der Relaxation. Auch in der Literatur wurde eine weitgehend normale Relaxation im Altersverlauf der Patienten gemessen (85).

Die Diagnose von stenosierenden Veränderungen mit Hilfe der verwendeten Untersuchungsmethoden befürwortet die Definition der Anastomosenstenose als Kurzzeitkomplikation. Aufgrund der hohen Koinzidenz von GÖR und gestörter Ösophagusmotilität, sind diese sicherlich als bedeutsame Risikofaktoren zu werten. Peptische Stenosen werden als Grad IV einer Refluxösophagitis definiert (83) und wurden in diesem Patientenkollektiv nur bei einem Patienten diagnostiziert. Makroskopisch wurden geringfügige und fast ausschließlich erythematöse Veränderungen festgestellt, welche wiederum zufriedenstellende Therapieerfolge des GÖR repräsentieren.

Diese Studie ermittelte einen GÖR in 5-13% der untersuchten Patienten. Prinzipiell zeigte sich im Altersverlauf eine kontinuierliche Verschiebung des Refluxes von hoch- zu geringgradig, erfährt aber im Alter von über 20 Jahren erneut einen Umschwung. Diese Tendenz könnte eine mögliche Therapieresistenz und / oder eine Auswirkung der langjährigen Motilitätsstörung widerspiegeln.

Hinzuzufügen ist eine mögliche Incompliance der Patienten bei vermeintlich „normaler Lebensqualität“ (62) und dem sogenannten „Gewöhnungsfaktor“ der Symptome (82). Zusätzlich ist das Patientengut der über 20-jährigen an der kinderchirurgischen Ambulanz eingeschränkt, was die mögliche Aussagekraft vermindert. Trotzdem lässt sich klar eine kontinuierliche Reduktion der Anzahl der Refluxes darstellen (siehe Tabelle 10).

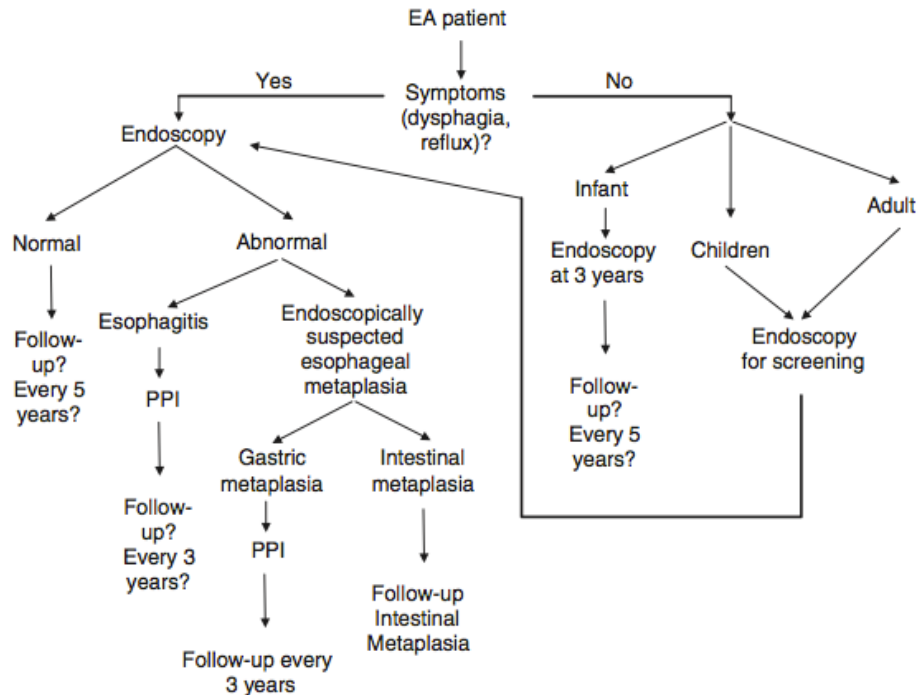
Weiters zeigte sich eine Dominanz des nächtlichen Refluxes in der Altersgruppe der über 20-jährigen sowie eine Fehlfunktion der ösophagealen Clearance bei allen untersuchten Patienten. Die Literatur zeigt einen maßgeblichen Zusammenhang zwischen nächtlichen Refluxepisoden und assoziierten Komplikationen wie Ösophagitiden, Stenosen und der Barrett-Mukosa. Gewöhnlicherweise wird der Ösophagus durch die sekundäre Peristaltik vom Reflux befreit, doch durch das Sistieren des Schluckvorganges im Schlaf vermindert sich einerseits die Klärfunktion und andererseits bleibt auch die Neutralisierung der Magensäure durch den Speichel aus. Da auch die Gravitation keinen Einfluss nimmt, verlängert sich die Verweildauer der Refluxbestandteile und das Risiko der mucosalen Schädigung steigt (100). Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen steigendem Grad des Refluxes und Abnahme der Ösophagusmotilität (101). Hypothetisch addiert sich somit bei ÖA Patienten durch die kongenitale motorische Störung im Zusammenspiel mit GÖR die gestörte Ösophagusmotilität.

Vergangene Studien stellten eine Verbindung zwischen der ÖA und der Achalasie her und beschrieben erstmalig Patienten mit dieser pathologischen Kombination (102,103). Die Manometrie ist der „Golden Standard“ in der Diagnose der Achalasie, besonders bei Frühformen. Eine unzureichende Relaxation sowie ein erhöhter Ruhetonus des UÖS (>35 mmHg) sichern diese Diagnose; weiters dominieren vor allem reduzierte Amplituden und simultane Kontraktionen in der Manometrie (93). Auch Patienten in diesem Kollektiv zeigten einen massiv erhöhten Ruhedruck (siehe Abbildung 27), erfüllten trotz gestörter Motilität aufgrund der normalen Relaxation nicht vollständig die Diagnosekriterien der Achalasie.

Die Inzidenz von Ösophagitis und Barrett-Mukosa reicht von 27-75% bzw. von 0-12% (siehe Tabelle 6) und ist signifikant höher als in der Allgemeinbevölkerung

(66,84,85). Beide Diagnosen traten sowohl bei symptomatischen als auch bei asymptomatischen Patienten auf, was das Risiko einer karzinomatösen Entartung erhöht (66). Auch ein Patient in dieser Studie wies bereits mit 20 Jahren eine Barrett-Mukosa, bislang ohne dysplastische Veränderungen, auf. Als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer epithelialen Metaplasie werden ein sekundärer Anastomosenverschluss, eine Anastomosenstenose im Kindes- als auch im Erwachsenenalter, eine Rezidivfistel und eine fehlende propulsive Peristaltik postuliert. Besonders im Bezug auf das Alter zeigt die kumulative Inzidenz einen nahezu linearen Anstieg ab dem 30. Lebensjahr (85). Allgemein gültige Risikofaktoren für den GÖR wie z.B. das Bestehen einer Hiatushernie (83) gelten in diesen Zusammenhang nicht (85).

Aktuell existiert kein endoskopisches Langzeitscreening für Erwachsene mit operativ korrigierter ÖA (91), jedoch wird dieses Thema in der Literatur kontrovers diskutiert. Unterstützt wird dies im Besonderen durch eine Studie aus Helsinki (104), welche bei 272 ÖA Patienten im medianen Alter von 36 Jahren kein erhöhtes Karzinomrisiko feststellen konnte. Trotzdem befürwortet die hohe Inzidenz von ösophagealen Schleimhautläsionen mit fehlendem Zusammenhang zum klinischen Erscheinungsbild und die vermehrten Beschreibungen von Karzinomen besonders im jungen Erwachsenenalter ein Screening (siehe Tabelle 7). Unlängst wurde auch ein möglicher Algorithmus für das Screening von Erwachsenen mit korrigierter ÖA vorgestellt (Abbildung 35) (106).



**Abbildung 35: Vorgeschlagenes Screeningverfahren bei ÖA-Patienten; aus Faure C. Endoscopic Features in Esophageal Atresia: From Birth to Adulthood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011 May;52 Suppl 1:S20-2.**

Glücklicherweise wurde in diesem untersuchten Patientenkollektiv bislang keine karzinomatöse Entartung diagnostiziert, jedoch ist die Anzahl der Untersuchten im relevanten Alter begrenzt. Da die retrospektive Datenerhebung ausschließlich auf der Kinderchirurgie durchgeführt wurde, entfallen dieser Studie viele Patienten im Erwachsenenalter. Trotzdem zeigt die Entwicklung der Patienten ein relevantes Risiko auf. Patienten sollten unabhängig von der Klinik über mögliche Langzeitkomplikationen aufgeklärt und über die Notwendigkeit eines Follow-ups im Erwachsenenalter aufmerksam gemacht werden. Die Latenzzeit zwischen operativer Korrektur und Entwicklung einer Metaplasie wird mit 10 Jahren angegeben (105), wurde aber in dieser Studie nicht bestätigt. Aktuell gibt es zahlreiche Befürworter für die Einführung eines Screeningprogrammes (82,90,91), wobei Altersgruppe, Frequenz und Intensität kontrovers diskutiert werden. Somit bedarf es auch in Zukunft weiterer Evaluation und Stratifizierung des Risikos, um den Patienten auch im Erwachsenenalter eine gute Prävention und Behandlung der Langzeitkomplikationen nach korrigierter ÖA gewährleisten zu können.

## **6 Schlussfolgerung**

Patienten mit operativ korrigierter ÖA zeigen im Altersverlauf eine deutliche Einschränkung der Funktionalität des Ösophagus. Langzeitkomplikationen wie eine fehlende propulsive Peristaltik, pathologische Druckzustände, der gastroösophageale Reflux und in weiterer Folge mucosale Schädigungen sind vor allem im Jugend- und Erwachsenenalter präsent. Das Patientenkollektiv in dieser Studie ist aber zu klein bzw. zu jung, um das tatsächliche Risiko der Langzeitauswirkungen der gestörten Funktionalität aufzuzeigen. Der in der vorliegenden Studie analysierte Verlauf zeigt im Einklang mit dem derzeitigen Wissensstand der Literatur die Notwendigkeit eines kontinuierlichen Follow-ups dieser Patienten, besonders auch im höheren Alter.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer-Anatomie des Menschen. 18 Auflage. Berlin: De Gruyter; 2009.
2. Höllwarth M. Gastroösophagealer Reflux und Erkrankungen des Magens. In: Speckman EJ, Hescheler J, Köhling R. Physiologie. 5 Auflage. München: Urban & Fischer; 2008. S 260-4.
3. Yazaki E, Sifrim D. Anatomy and physiology of the esophageal body. Dis Esophagus 2012 May;25(4):292-8.
4. Gekle M. Funktion des Magen-Darm-Traktes, Energiehaushalt, Ernährung. In: Kurtz A, Pape H-C, Klinker R, Silbernagl S. Physiologie. 6 Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009. S 416-42.
5. Goyal RK, Chaudhury A. Physiology of normal esophageal motility. J Clin Gastroenterol 2008;42(5):610-9.
6. Myers NA. The history of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula 1670-1984. Prog Pediatr Surg 1986 Jan;20:106-57.
7. Lanman Th. Congenital atresia of the esophagus a study of thirty-two cases. Arch Surg 1940 Nov;41(5):1060-83.
8. Spitz L. Oesophageal atresia. Orphanet J Rare Dis 2007 May 11;2:24.
9. Haight C. Congenital Atresia of the Esophagus With Tracheoesophageal Fistula: Reconstruction of Esophageal Continuity by Primary Anastomosis. Ann Surg 1944 Oct;120(4):623-52.
10. Haight C, Towsley H. Congenital atresia of the esophagus with tracheoesophageal fistula: extrapleural ligation of fistula and end-to-end anastomosis of esophageal segment. Surg Gynecol Obstet 1943;76:672-88.
11. Langston HT. The first successful total repair of congenital atresia of the esophagus with tracheoesophageal fistula. Ann Thorac Surg 1984 Jun;38(1):72-4.
12. Bae J-OJ, Widmann WDW, Hardy MAM. Cameron Haight: pioneer in the treatment of esophageal atresia. Curr Surg 2005 Apr;62(3):327-9.
13. Ioannides AS, Copp AJ. Embryology of oesophageal atresia. Semin Pediatr Surg 2009 Feb;18(1):2-11.
14. Sadler TW. Medizinische Embryologie. 10 Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003.
15. Zaw-Tun HA. The tracheo-esophageal septum - fact or fantasy? Acta Anat 1982;114(1):1-21.

16. Kluth D, Steding G, Seidl W. The embryology of foregut malformations. *J Pediatr Surg* 1987 May;22(5):389-93.
17. Diez-Pardo JAJ, Baoquan QQ, Navarro CC, Tovar JAJ. A new rodent experimental model of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: preliminary report. *J Pediatr Surg* 1996 Apr;31(4):498-502.
18. Geneviève D, de Pontual L, Amiel J, Lyonnet S. Genetic factors in isolated and syndromic esophageal atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 May;52 Suppl 1:S6–8.
19. Shaw-Smith C. Oesophageal atresia, tracheo-oesophageal fistula, and the VACTERL association: review of genetics and epidemiology. *J Med Genet* 2006 Jul;43(7):545-54.
20. Oddsberg J, Jia C, Nilsson E, Ye W, Lagergren J. Influence of maternal parity, age and ethnicity on risk of esophageal atresia in the infant in a population-based study. *J Pediatr Surg* 2008 Sep;43(9):1660-5.
21. Bianca S, Ettore G. Isolated esophageal atresia and perinatal risk factors. *Dis Esophagus* 2003;16(1):39–40.
22. Harris J, Källén B, Robert E. Descriptive epidemiology of alimentary tract atresia. *Teratology* 1995 Jul;52(1):15–29.
23. Yang Q, Wen SW, Leader A, Chen XK, Lipson J, Walker M. Paternal age and birth defects: how strong is the association? *Hum Reprod* 2007 Mar;22(3):696–701.
24. Depaepe A, Dolk H, Lechat MF. The epidemiology of tracheo-oesophageal fistula and oesophageal atresia in Europe. EUROCAT Working Group. *Arch Dis Child* 1993 Jun;68(6):743-8.
25. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Sep;199(3):237.e1-9.
26. Castori MM, Rinaldi RR, Capocaccia PP, Roggini MM, Grammatico PP. VACTERL association and maternal diabetes: a possible causal relationship? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008 Mar;82(3):169-72.
27. Oddsberg J, Jia C, Nilsson E, Ye W, Lagergren J. Maternal tobacco smoking, obesity and low socioeconomic status during early pregnancy in the etiology of esophageal atresia. *J Pediatric Surg* 2008 Oct;43(10):1791–5.
28. Lammer EJE, Cordero JFJ. Exogenous sex hormone exposure and the risk for major malformations. *JAMA* 1986 Jun 13;255(22):3128–32.

29. Felix JF, van Dooren MF, Klaassens M, Hop WCJ, Torfs CP, Tibboel D. Environmental factors in the etiology of esophageal atresia and congenital diaphragmatic hernia: Results of a case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008 Feb;82(2):98-105.
30. Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology* 2001 July 9;64:262-6.
31. Pinheiro PFM. Current knowledge on esophageal atresia. *World J Gastroenterol* 2012 Jul 28;18(28):3662-72.
32. Chittmittrapap S, Spitz L, Kiely EM, Brereton RJ. Oesophageal atresia and associated anomalies. *Arch Dis Child* 1989 Mar;64(3):364-8.
33. Yagyu MM, Gitter HH, Richter BB, Booss DD. Esophageal atresia in Bremen, Germany-evaluation of preoperative risk classification in esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 2000 Apr;35(4):584-7.
34. Konkin DE, O'Hali WA, Webber EM, Blair GK. Outcomes in esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 2003 Dec;38(12):1726-9.
35. Lacher M, Froehlich S, Schweinitz von D, Dietz HG. Early and Long Term Outcome in Children with Esophageal Atresia Treated Over the Last 22 Years. *Klin Padiatr* 2010 May;222(05):296–301.
36. Pedersen RN, Calzolari E, Husby S, Garne E, EUROCAT Working group. Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. *Arch Dis Child* 2012 Mar;97(3):227-32.
37. Wood JA, Carachi R. The right-sided aortic arch in children with oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Eur J Pediatr Surg* 2012 Feb;22(1):3–7.
38. Hübler A, Jorch G. Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010.
39. Lilja HE, Wester T. Outcome in neonates with esophageal atresia treated over the last 20 years. *Pediatr Surg Int* 2008 Mar 20;24(5):531–6.
40. Tellier AL, Cormier-Daire V, Abadie V, Amiel J, Sigaudy S, Bonnet D, et al. CHARGE syndrome: report of 47 cases and review. *Am J Med Genet A* 1998 Apr 12;76(5):402–9.
41. Jong EM, Felix JF, Klein A, Tibboel D. Etiology of Esophageal Atresia and Tracheoesophageal Fistula: “Mind the Gap.” *Curr Gastroenterol Rep* 2010 Apr;12(3):215–22.

42. Czeizel A, Opitz JM. Schisis-association. *Am J Med Genet* 1981;10(1):25–35.
43. Felix JF, de Jong EM, Torfs CP, de Klein A, Rottier RJ, Tibboel D. Genetic and environmental factors in the etiology of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula: An overview of the current concepts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009 Sep;85(9):747-54.
44. Schweinitz von D, Ure B. *Kinderchirurgie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009.
45. Takamizawa S, Arai H, Bitoh Y, Nakao M, Yokoi A. Esophageal atresia: Prognostic classification revisited. *Surgery* 2009;145(6):675-81.
46. Sinha CKC, Haider NN, Marri RRR, Rajimwale AA, Fisher RR, Nour SS. Modified prognostic criteria for oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Eur J Pediatr Surg* 2007 May 31;17(3):153–7.
47. Teich SS, Barton DPD, Ginn-Pease MEM, King DRD. Prognostic classification for esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: Waterston versus Montreal. *J Pediatr Surg* 1997 Jul;32(7):1075-9.
48. Upadhyaya VDV, Gangopadhyaya ANA, Gupta DKD, Sharma SPS, Kumar VV, Pandey AA, et al. Prognosis of congenital tracheoesophageal fistula with esophageal atresia on the basis of gap length. *Pediatr Surg Int* 2007 Jul;23(8):767–71.
49. Alshehri A, Lo A, Baird R. An analysis of early nonmortality outcome prediction in esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 2012 May;47(5):881-4.
50. Chittmitrapap S, Spitz L, Kiely EM, Brereton RJ. Anastomotic leakage following surgery for esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1992 Jan;27(1):29-32.
51. Villegas-Alvarez F, Olvera-Durán J, Rodríguez-Aranda E, Carmona-Mancilla A, Viguera-Villaseñor RM, Méndez-Ramírez I. Esophageal anastomotic failure: an experimental study. *Arch Med Res* 2003 May;34(3):171–5.
52. Uchida K, Inoue M, Otake K, Okita Y, Morimoto Y, Araki T, et al. Efficacy of postoperative elective ventilatory support for leakage protection in primary anastomosis of congenital esophageal atresia. *Pediatr Surg Int* 2006 May;22(6):496–9.
53. Chittmitrapap S, Spitz L, Kiely EM, Brereton RJ. Anastomotic stricture following repair of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1990 May;25(5):508-11.

54. Lan LCL, Wong KKY, Lin SCL, Sprigg A, Clarke S, Johnson PRV, et al. Endoscopic balloon dilatation of esophageal strictures in infants and children: 17 years' experience and a literature review. *J Pediatr Surg* 2003 Dec;38(12):1712-5.
55. Antoniou D, Soutis M, Christopoulos-Geroulanos G. Anastomotic strictures following esophageal atresia repair: a 20-year experience with endoscopic balloon dilatation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 Sep;51(4):464-7.
56. Koivusalo A, Turunen P, Rintala RJ, van der Zee DC, Lindahl H, Bax NMA. Is routine dilatation after repair of esophageal atresia with distal fistula better than dilatation when symptoms arise? Comparison of results of two European pediatric surgical centers. *J Pediatr Surg* 2004 Nov;39(11):1643-7.
57. Kovesi T, Rubin S. Long-term complications of congenital esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula. *Chest* 2004 Aug;126(3):915-25.
58. Meier JD, Sulman CG, Almond PS. Endoscopic management of recurrent congenital tracheoesophageal fistula: A review of techniques and results. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007 May;71(5):691-7.
59. Richter GT, Ryckman F, Brown RL, Rutter MJ. Endoscopic management of recurrent tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 2008 Jan;43(1):238-45.
60. Sugiyama A, Urushihara N, Fukumoto K, Fukuzawa H, Watanabe K, Mitsunaga M, et al. Combined free autologous auricular cartilage and fascia lata graft repair for a recurrent tracheoesophageal fistula. *Pediatr Surg Int* 2013 May;29(5):519-23.
61. Tönz M, Köhli S, Kaiser G. Esophageal atresia: what has changed in the last 3 decades? *Pediatr Surg Int* 2004 Oct;20(10):768-72.
62. Koivusalo A, Pakarinen MP, Turunen P, Saarikoski H, Lindahl H, Rintala RJ. Health-related quality of life in adult patients with esophageal atresia-a questionnaire study. *J Pediatr Surg* 2005 Feb;40(2):307-12.
63. Bouman NH, Koot HM, Hazebroek FW. Long-term physical, psychological, and social functioning of children with esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1999 Mar;34(3):399-404.
64. Tovar JA, Diez Pardo JA, Murcia J, Prieto G, Molina M, Polanco I. Ambulatory 24-hour manometric and pH metric evidence of permanent impairment of clearance capacity in patients with esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1995 Aug;30(8):1224-31.
65. Somppi E, Tammela O, Ruuska T, Rahnasto J. Outcome of patients operated on for esophageal atresia: 30 Years' experience. *J Pediatr Surg* 1998 Sep;33(9):1341-6.

66. Krug E, Bergmeijer JHLJ, Dees J, Krijger R, Mooi WJ, Hazebroek FWJ. Gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus in adults born with esophageal atresia. *Am J Gastroenterology* 1999 Oct;94(10):2825–8.
67. Little DC, Rescorla FJ, Grosfeld JL, West KW, Scherer LR, Engum SA. Long-term analysis of children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 2003 Jun;38(6):852-6.
68. Deurloo JA, Klinkenberg EC, Ekkelkamp S, Heij HA, Aronson DC. Adults with corrected oesophageal atresia: is oesophageal function associated with complaints and/or quality of life? *Pediatr Surg Int* 2008 Mar;24(5):537–41.
69. Rintala RJ, Sistonen S, Pakarinen MP. Outcome of oesophageal atresia beyond childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 May;52 Suppl 1:S35–6.
70. Legrand C, Michaud L, Salleron J, Neut D, Sfeir R, Thumerelle C, et al. Long-term outcome of children with oesophageal atresia type III. *Arch Dis Child* 2012 Sep;97(9):808-11.
71. Montgomery M, Witt H, Kuylentierna R. Swallowing disorders after esophageal atresia evaluated with videomanometry. *J Pediatr Surg* 1998 Aug;33(8):1219-23.
72. Davies M. Anatomy of the extrinsic motor nerve supply to mobilized segments of the oesophagus disrupted by dissection during repair of oesophageal atresia with distal fistula. *Br J Surg* 1996 Sep;83(9):1268-70.
73. Qi BQB, Merei JJ, Farmer PP, Hasthorpe SS, Myers NAN, Beasley SWS, et al. The vagus and recurrent laryngeal nerves in the rodent experimental model of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1997 Nov;32(11):1580-6.
74. Li K, Zheng S, Xiao X, Wang Q, Zhou Y, Chen L. The structural characteristics and expression of neuropeptides in the esophagus of patients with congenital esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 2007 Aug;42(8):1433-8.
75. Dutta HK, Mathur M, Bhatnagar V. A histopathological study of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 2000 Mar;35(3):438-41.
76. Boleken MM, Demirbilek SS, Kirmiloglu HH, Kanmaz TT, Yucesan SS, Celbis OO, et al. Reduced neuronal innervation in the distal end of the proximal esophageal atretic segment in cases of esophageal atresia with distal tracheoesophageal fistula. *World J Surg* 2007 Jun 30;31(7):1512–7.
77. Orringer MB, Kirsh MM, Sloan H. Long-term esophageal function following repair of esophageal atresia. *Ann Surg* 1977 Oct;186(4):436–43.
78. Spitz L. Esophageal atresia Lessons I have learned in a 40-year experience. *J Pediatr Surg* 2006 Oct;41(10):1635-40.

79. Kawahara H, Kubota A, Hasegawa T, Okuyama H, Ueno T, Watanabe T, et al. Lack of distal esophageal contractions is a key determinant of gastroesophageal reflux disease after repair of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 2007 Dec;42(12):2017-21.
80. Romeo C, Bonanno N, Baldari S, Centorrino A, Scalfari G, Antonuccio P, et al. Gastric motility disorders in patients operated on for esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: long-term evaluation. *J Pediatr Surg* 2000 May;35(5):740-4.
81. de Lagausie P. GER in oesophageal atresia: surgical options. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 May;52 Suppl 1:S27-8.
82. Hassall E. Esophagitis and Barrett Esophagus: unifying the definitions and diagnostic approaches with special reference to esophageal atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52 Suppl 1:S23-26.
83. Jochum W. Ösophagus. In: Böcker W, Denk H, Heitz U, Moch H. *Pathologie*. 4.Auflage. München: Elsevier, Urban&Fischer Verlag; 2008. S. 686-96.
84. Deurloo JA, Ekkelkamp S, Taminiou JAJM, Kneepkens CMF, Kate FWJ, Bartelsman JFWM, et al. Esophagitis and Barrett esophagus after correction of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 2005 Aug;40(8):1227-31.
85. Sistonen SJ, Koivusalo A, Nieminen U, Lindahl H, Lohi J, Kero M, et al. Esophageal morbidity and function in adults with repaired esophageal atresia with tracheoesophageal fistula: a population-based long-term follow-up. *Ann Surg* 2010 May;251(6):1167-73.
86. LaQuaglia MP, Gray M, Schuster SR. Esophageal atresia and ante-thoracic skin tube esophageal conduits: Squamous cell carcinoma in the conduit 44 years following surgery. *J Pediatr Surg* 1987 Jan;22(1):44-7.
87. Adzick NS, Fisher JH, Winter HS, Sandler RH, Hendren WH. Esophageal adenocarcinoma 20 years after esophageal atresia repair. *J Pediatr Surg* 1989 Aug;24(8):741-4.
88. Deurloo JAJ, van Lanschot JJ, Drillenburger P, Aronson DC. Esophageal squamous cell carcinoma 38 years after primary repair of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 2001 Apr;36(4):629-30.
89. Pultrum BB, Bijleveld CM, de Langen ZJ, Plukker JTM. Development of an adenocarcinoma of the esophagus 22 years after primary repair of a congenital atresia. *J Pediatr Surg* 2005 Dec;40(12):e1-e4.
90. Alfaro L, Bermas H, Fenoglio M, Parker R. Are patients who have had a tracheoesophageal fistula repair during infancy at risk for esophageal adenocarcinoma during adulthood? *J Pediatr Surg* 2005 Apr;40(4):719-20.

91. Jayasekera CS, Desmond PV, Holmes JA, Kitson M, Taylor ACF. Cluster of 4 cases of esophageal squamous cell cancer developing in adults with surgically corrected esophageal atresia—time for screening to start. *J Pediatr Surg* 2012 Apr;47(4):646-51.
92. Sistonen SJ, Pakarinen MP, Rintala RJ. Long-term results of esophageal atresia: Helsinki experience and review of literature. *Pediatr Surg Int* 2011 Nov;27(11):1141–9.
93. Wehrmann T. Ösophagusmanometrie. In: Stein J. Wehrmann T. Funktionsdiagnostik in der Gastroenterologie. 2. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005. S.16-27.
94. Savary M, Miller G. Endoskopische Befunde bei der Ösophagitis. In: Siewert R, Blum AL, Waldeck F. Funktionsstörungen der Speiseröhre. Berlin Heidelberg New York: Springer;1976. S 223–53.
95. Goessler AA, Huber-Zeyringer AA, Hoellwarth MEM. Recurrent gastroesophageal reflux in neurologically impaired patients after fundoplication. *Acta Paediatr* 2007 Jan;96(1):87–93.
96. Koivusalo AI, Pakarinen MP, Rintala RJ. Modern outcomes of oesophageal atresia: Single centre experience over the last twenty years. *J Pediatr Surg* 2013 Feb;48(2):297–303.
97. Seo J, Kim DY, Kim AR, Kim DY, Kim SC, Kim IK, et al. An 18-year experience of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. *Korean J Pediatr* 2010 Jun;53(6):705-10.
98. Castilloux J, Noble AJ, Faure C. Risk Factors for Short- and Long-Term Morbidity in Children with Esophageal Atresia. *J Pediatr* 2010 May;156(5):755-60.
99. Ghoshal UCU, Singh RR, Misra AA. Esophageal function tests in clinical practice: a review. *Trop Gastroenterol* 2010;31(3):145–54.
100. Lee KJ. Nocturnal gastroesophageal reflux: assessment and clinical implications. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17(2):105–7.
101. Savarino E, Gemignani L, Pohl D, Zentilin P, Dulbecco P, Assandri L, et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 Aug;34(4):476–86.
102. Cheng W, Poon KH, Lui VCH, Yong JL, Law S, So KT, et al. Esophageal atresia and achalasia-like esophageal dysmotility. *J Pediatr Surg* 2004 Oct;39(10):1581–3.
103. Marinello FG, Targarona EM, Poca M, Mones J, Hernández-Ballesteros C. Late-onset achalasia after esophageal atresia repair. *Dis Esophagus* 2013 Apr;26(3):311-3.

104. Sistonen SJ, Koivusalo A, Lindahl H, Pukkala E, Rintala RJ, Pakarinen MP. Cancer after repair of esophageal atresia: population-based long-term follow-up. *J Pediatr Surg* 2008 Apr;43(4):602–5.
105. Burjonrappa SC, Youssef S, St-Vil D. What is the incidence of Barrett's and gastric metaplasia in esophageal atresia/tracheoesophageal fistula (EA/TEF) patients? *Eur J Pediatr Surg* 2010;21(1):25–9.
106. Faure C. Endoscopic Features in Esophageal Atresia: From Birth to Adulthood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 May;52 Suppl 1:S20-2.

# Anhang: Bescheid Ethikkommission

Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz  
ethikkommission@medunigraz.at  
Tel: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

## VOTUM gültig bis 02.05.2013

**EK-Nummer:** 24-351 ex 11/12  
**Studientitel:** Das Langzeit Follow-up von Kindern mit Ösophagusatresie  
**Prüfer:** PD Dr. Georg Singer  
Univ.Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie  
**Sponsor: \*)** Med. Uni Graz  
**Ansprechpartner:** Natalie Maria Nößler, 8010 Graz, Morellenfeldgasse 42/4/11  
**CRO:** -

\*) Antragsteller

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 02.05.2012 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

**Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.**

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befugten anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

### Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 20.04.2012, begutachtet im 'expedited Review' am 02.05.2012

✓ Antragsformular	17.04.2012
✓ Originalprotokoll 1.1	17.04.2012

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig

EK-Nummer: 24-351 ex 11/12

Votum

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz, www.medunigraz.at

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsfähig der Universität und www.medunigraz.at. DVR-Nr. 210 9494, UID: ATU 575 111 79, Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 01, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 36000 Konto-Nr. 49510.

vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 02. Mai 2012



---

Univ.Prof.DI Dr.Peter H. Rathak  
Vorsitzender



---

Univ.Prof.DDr.Hans-Peter Kapfhammer  
Stv. Vorsitzender

**Achtung:** Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!