

Diplomarbeit

**Einflussfaktoren für verzögerte Magenentleerung nach
Ösophagusersatz durch thorakales Magenconduit**

eingereicht von

Johannes Arminge

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Chirurgie

Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie

unter der Anleitung von

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

und der Zweitbetreuung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Jörg Lindenmann

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.

Linz, am 06.07.2017

Johannes Armingier eh

Danksagungen

Großer Dank gilt Frau Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner, die mir sowohl zur Zeit der Datenauswertung als auch während der Erstellung der Diplomarbeit jederzeit mit kompetenter Betreuung, Beratung und mit Ihrer langjähriger Erfahrung zur Seite stand. Trotz Ihrer beruflichen Belastung fand sie stets Zeit mich maßgeblich in der Verfassung dieser Arbeit zu unterstützen und zu beraten.

Außerdem möchte ich mich an dieser Stelle bei Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Jörg Lindenmann bedanken, der für mich vor allem während der Datenauswertung eine große Hilfe war.

Meinen Eltern, meiner Schwester, sowie meinen beiden Brüdern gilt besonderer Dank, da sich mich den wichtigen familiären Rückhalt bildeten, ohne den dieses Studium nie möglich gewesen wäre.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich auch meiner Freundin Melanie aussprechen, die mich vor allem in anstrengenden und schwierigen Zeiten mit Motivation und verlässlicher Zweitmeinung unterstützte und ein wichtiges Fundament bei der Erstellung dieser Arbeit bildete.

Zusammenfassung

Hintergrund. Mit Häufigkeiten von 10 bis 50% stellt die Magenentleerungsstörung (delayed gastric emptying; DGE) nach einer Ösophagektomie mit Rekonstruktion durch thorakales Magenconduit eine herausfordernde Komplikation dar. Intra- oder perioperative Maßnahmen wie Pyloroplastik, intrapylorische Botoxinjektionen und endoskopische Dilatationen haben unterschiedliche Effektivität gezeigt. Unser Ziel war es daher, diese prophylaktisch-therapeutischen Maßnahmen und weitere Parameter auf ihren möglichen Einfluss auf die DGE zu überprüfen.

Methoden. Auf Basis der Daten im Informationssystem MEDOCS® im LKH-Universitätsklinikum Graz wurden 263 PatientInnen, die zwischen September 2003 und Februar 2016 einer Ösophagektomie und Rekonstruktion durch ein Magenconduit mit collarer Oesophago-Gastrostomie unterzogen worden waren, in die retrospektive Analyse inkludiert. Korrelationen zwischen erhobenen Haupt- und Nebenzielgrößen und dem Vorliegen eines/r Pylorospasmus/DGE wurden untersucht.

Ergebnisse. Unser Patientenkollektiv war zu 85,9% männlich bei einem Durchschnittsalter von 61,8 Jahren. Das Adenokarzinom des Ösophagus war die häufigste Grunderkrankung (52,5%). 27,4% entwickelten eine postoperative Magenentleerungsstörung (DGE). Intraoperative Pylorplastik und Perforationen als Operationsindikation waren signifikant seltener mit einer DGE assoziiert ($p=0,003$ bzw. $p=0,019$). Botoxinjektionen zeigten sich hingegen als nicht effektiv ($p=0,439$). DGE war mit einem signifikant längeren Krankenhausaufenthalt verbunden ($p=0,006$). Weitere statistisch signifikante Einflussfaktoren waren nicht feststellbar, obwohl Plattenepithelkarzinome sowie Blutstillung mittels LigaSure® mit tendenziell geringeren DGE-Raten assoziiert waren ($p=0,078$ bzw. $p=0,06$).

Konklusion. Wir konnten die Effektivität einer intraoperativen Pyloroplastik zur Vorbeugung von DGE nachweisen; Ursachen für das seltenere Auftreten von DGE bei Ösophagusperforationen bedürfen jedoch noch weiterer Abklärung. Zum besseren Verständnis von Einflussfaktoren und Therapie der DGE-Problematik sind weitere, prospektive Studien mit größeren Patientenzahlen erforderlich.

Abstract

Background. A likelihood of 10 to 50% makes delayed gastric emptying (DGE) after oesophagectomy with reconstruction by a thoracic gastric tube a challenging complication. Intra- or postoperative methods like pyloroplasty, intrapyloric botoxinjections and dilatation are, according to other studies, variably effective. Our aim was to evaluate these and further influencing factors for the development of DGE.

Methods. With the help of the internal information system MEDOCS® at the LKH-Universitätsklinikum Graz 263 patients who had undergone esophagectomy with gastric tube reconstruction and cervical anastomosis between September 2003 and February 2016 were identified. Possible association between independent, secondary parameters and a verified DGE were evaluated.

Results. 85.9% of our patients were male, mean age was 61.8 years. Adenocarcinoma of the oesophagus was the most frequent diagnosis (52.5%). 27.4% of patients developed postoperative DGE. Intraoperative pyloroplasty and underlying esophageal perforation were significantly less often associated with DGE ($p=0.003$ and $p=0.019$). In contrast, intrapyloric botox injection was not effective ($p=0.439$). Moreover, patients suffering from DGE had a significantly longer hospital stay when compared to non-DGE patients ($p=0.006$). Further influencing parameters could not be detected. However, squamous cell carcinoma and coagulation with the LigaSure®-system showed lower rates of DGE, but were not statistically significant ($p=0.078$ and $p=0.06$).

Conclusion. We verified the efficiency of intraoperative pyloroplasty against development of DGE. Reasons for lower DGE-rates among esophagectomies due to perforations need further investigation. For a better understanding and management of DGE prospective trials with larger numbers of patients are needed.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen.....	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	1
1.1 Grundlagen.....	1
1.1.1 Anatomie.....	1
1.1.1.1 Anatomie des Ösophagus	1
1.1.1.2 Anatomie des Magens.....	6
1.1.2 Feingeweblicher Aufbau	9
1.1.2.1 Histologie des Ösophagus.....	9
1.1.2.2 Histologie des Magens	9
1.1.3 Physiologie.....	10
1.1.3.1 Physiologie des Ösophagus	10
1.1.3.2 Physiologie des Magens.....	12
1.2 Ösophagektomie.....	13
1.2.1 Indikationen.....	13
1.2.1.1 Ösophaguskarzinom	14
1.2.1.1.1 Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	15
1.2.1.1.2 Das Adenokarzinom des Ösophagus	21
1.2.1.2 Benigne Erkrankungen des Ösophagus	24
1.2.2 Operationsverfahren.....	26
1.2.3 Postoperative Komplikationen	30
1.2.3.1 Postoperative, verzögerte Magenentleerung nach Mageninterponat	31
2 Material und Methoden	33
2.1 Zielsetzung	33
2.2 Ethik.....	33
2.3 Patienten	33

2.4	Datenerhebung	34
2.5	Datenauswertung.....	35
3	Ergebnisse - Resultate	36
3.1	Deskriptive Statistik.....	36
3.1.1	Allgemeine Patientendaten.....	36
3.1.2	Begleiterkrankungen.....	37
3.1.3	Grunderkrankung	37
3.1.3.1	Grading und Staging der Malignome	38
3.1.4	Präoperative Therapie und Laborparameter	39
3.1.5	Operationstechnik	40
3.1.6	Postoperative Therapie und Laborparameter	42
3.2	Ergebnisse der Regressionsanalyse	42
4	Diskussion	48
4.1	Allgemeine Erkenntnisse.....	48
4.2	Konklusion	53
5	Literaturverzeichnis.....	55

Glossar und Abkürzungen

5-FU	5-Fluorouracil
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ASS	Acetylsalicylsäure
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
BMI	Body-Mass-Index
BWK	Brustwirbelkörper
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i> , chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CTx	Chemotherapie
CT	Computertomographie
DGE	<i>delayed gastric emptying</i> , verzögerte Magenentleerung
EMR	<i>endoscopic mucosal resection</i> , endoskopische Mukosaresektion
ESD	<i>endoscopic submucosal dissection</i> , endoskopische Submukosadisektion
EU	Europäische Union
EUS	endoskopischer Ultraschall
GERD	<i>gastroesophageal reflux disease</i> , gastroösophageale Refluxkrankheit
ggf.	gegebenenfalls
Hb	Hämoglobin
HPV	Humanes Papilloma-Virus
HWK	Halswirbelkörper
ICR	Intercostalraum
inkl.	inklusive(r)
k.A.	keine Angabe

KHK	koronare Herzkrankheit
M.	Musculus
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Nervus
Nn.	Nervi
NINS	Niereninsuffizienz
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
OÖS	Oberer Ösophagussphinkter
OS	overall survival, Gesamtüberleben
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
p	p-Wert
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDT	photodynamische Therapie
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie - Computertomographie
PFS	<i>progression-free survival</i> , progressionsfreies Überleben
PPI	Protonenpumpen-Inhibitor
R.	Ramus
Rr.	Rami
RCT	Radiochemotherapie
s.	siehe
sec	Sekunden
St. p.	Status post
UICC	Union internationale contre le cancer
UK	<i>United Kingdom</i> , Vereinigtes Königreich
UÖS	Unterer Ösophagussphinkter
USA	<i>United States of America</i> , Vereinigte Staaten von Amerika
V.	Vena
Vv.	Venae
v.a.	vor allem
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Topographie der Speiseröhre von ventral modifiziert nach Schumpelick et al.....	3
Abbildung 2	Arterien, Venen und Nerven der Speiseröhre von ventral modifiziert nach Sobotta et al. und Fritsch et al.	5
Abbildung 3	Vorderwand des Magens von ventral modifiziert nach Aumüller et al.....	7
Abbildung 4	Arterien und Nerven des Magens von ventral modifiziert nach Anderhuber et al.	8
Abbildung 5	Mögliche Positionierungen des Ösophagusersatzes modifiziert nach Schumpelick et al.....	28
Abbildung 6	Bildung eines Magenschlauchs modifiziert nach Ferguson et al.....	28
Abbildung 7	Altersverteilung in Prozent und Anzahl, gruppiert nach Jahren.....	36
Abbildung 8	Begleiterkrankungen in Prozent und Anzahl der erfassten Fälle.....	37
Abbildung 9	Grunderkrankungen in Prozent und Anzahl der erfassten Fälle.....	38
Abbildung 10	TNM-Klassifikation in Prozent und Anzahl der erfassten und klassifizierten Fälle	39
Abbildung 11	Präoperative Therapie in Prozent und Anzahl der erfassten Fälle	40
Abbildung 12	Faktoren der Operationstechnik in Prozent und Anzahl der erfassten Fälle.....	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	TNM - Klassifikation des Ösophaguskarzinoms (UICC, 2010) modifiziert nach Siewert et al. und Herold et al.	16
Tabelle 2	Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms (UICC, 2010) modifiziert nach Siewert et al. und Herold et al.	17
Tabelle 3	Unabhängige Zielgrößen.....	35
Tabelle 4	Regressionsanalyse der allgemeinen Patientendaten mit Prozent und Anzahl in DGE/Variable	43
Tabelle 5	Regressionsanalyse der Begleiterkrankungen mit Prozent und Anzahl in DGE/Variable	43
Tabelle 6	Regressionsanalyse der Grunderkrankungen und Staging- Parameter mit Prozent und Anzahl in DGE/Variable	45
Tabelle 7	Regressionsanalyse der präoperativen Therapie mit Prozent und Anzahl in DGE/Variable	45
Tabelle 8	Regressionsanalyse der operationstechnischen Parameter mit Prozent und Anzahl in DGE/Variable	46
Tabelle 9	Regressionsanalyse der postoperativen Therapie mit Prozent und Anzahl in DGE/Variable	47

1 Einleitung

1.1 Grundlagen

Der Ösophagus sowie der Magen werden dem Oberen Gastrointestinaltrakt zugeordnet, dessen distales Ende das Duodenum darstellt (1).

Der Übergang vom distalen Ösophagus in die Kardia des Magens wird durch den unteren Ösophagussphinkter (UÖS), einem funktionellen Sphinktersystem, das vor Reflux schützt, gebildet (1, 2).

1.1.1 Anatomie

1.1.1.1 Anatomie des Ösophagus

Der beim Erwachsenen rund 23-26 cm lange Muskelschlauch stellt eine Verbindung zwischen Pharynx und Magen dar. Am unteren Rand des Ringknorpels auf Höhe des 6. HWK als Ösophagusmund beginnend verläuft das Organ leicht gekrümmt ventral der Wirbelsäule nach distal und geht nach Durchtritt durch das Zwerchfell in Höhe des 11. BWK in den Magen über. (1, 3)

Der Ösophagus wird aus anatomischer Sicht in 3 Abschnitte eingeteilt: Pars cervicalis, Pars thoracica, sowie Pars abdominalis.

Als **Pars cervicalis** wird der proximalste, am Ringknorpel, Cartilago cricoidea, beginnende und bis etwa zum Oberrand des Sternum reichende Abschnitt bezeichnet. Er ist rund 8 cm lang, liegt der Halswirbelsäule von ventral an und beginnt 15 cm distal der Zahnreihe mit dem oberen Ösophagussphinkter (OÖS), der engsten Stelle des Ösophagus, die in ihrem Innendurchmesser lediglich 14-15 mm weit ist. Das Organ verläuft danach leicht linkskonvex, stets dorsal der Trachea, mit deren Pars membranacea ein enger Kontakt besteht. Zwischen Trachea und Ösophagus befinden sich an dieser Stelle auch die Nn. laryngei recurrentes, Äste des N. vagus, welche den Kehlkopf innervieren. (1, 3)

Ab Höhe des 2. BWK beginnt die **Pars thoracica**. Der Ösophagus verläuft hier zunächst im oberen, anschließend im unteren hinteren Mediastinum bis zum Zwerchfelldurchtritt, Hiatus oesophageus. Das Organ beschreibt hier eine rechtskonvexe Krümmung, die einerseits durch die Überkreuzung vom ventral kommenden linken Hauptbronchus auf Höhe des 4. bis 5. BWK, andererseits durch die Einengung durch den von links kommenden Aortenbogen bedingt wird. Durch den Aortenbogen entsteht die mittlere Enge oder Aortenenge. Ab dieser Stelle wird der Ösophagus linksseitig von der Aorta thoracica begleitet, die dann nach hinten und rechts zieht und dorsal des Ösophagus das Diaphragma durchtritt. Im distalen Abschnitt der Pars thoracica besteht auch eine enge Beziehung zur Rückwand des Pericards. (1, 3)

Die **Pars abdominalis** beginnt am Hiatus oesophageus und reicht als schräg links verlaufender Abschnitt bis zum ösophagogastralen Übergang in die Cardia. Die Länge ist mit 0-3 cm sehr variabel und abhängig von Ösophagustonius, Diaphragmaposition und Magenfüllung. Da das distale Ösophagusende verschieblich im Zwerchfell fixiert ist, kann z.B. bei gefülltem Magen der Abschnitt seine volle Länge von 3 cm erreichen, die Cardia jedoch unter anderen Umständen bis in den Hiatus hochgezogen werden. Eine untere Enge, oder auch Zwerchfellenge, entsteht im Bereich des Diaphragmadurchtritts durch die Kontraktion der hier sehr stark ausgeprägten Ringmuskulatur der Speiseröhre, dem unteren Ösophagussphinkter (UÖS). (1, 3)

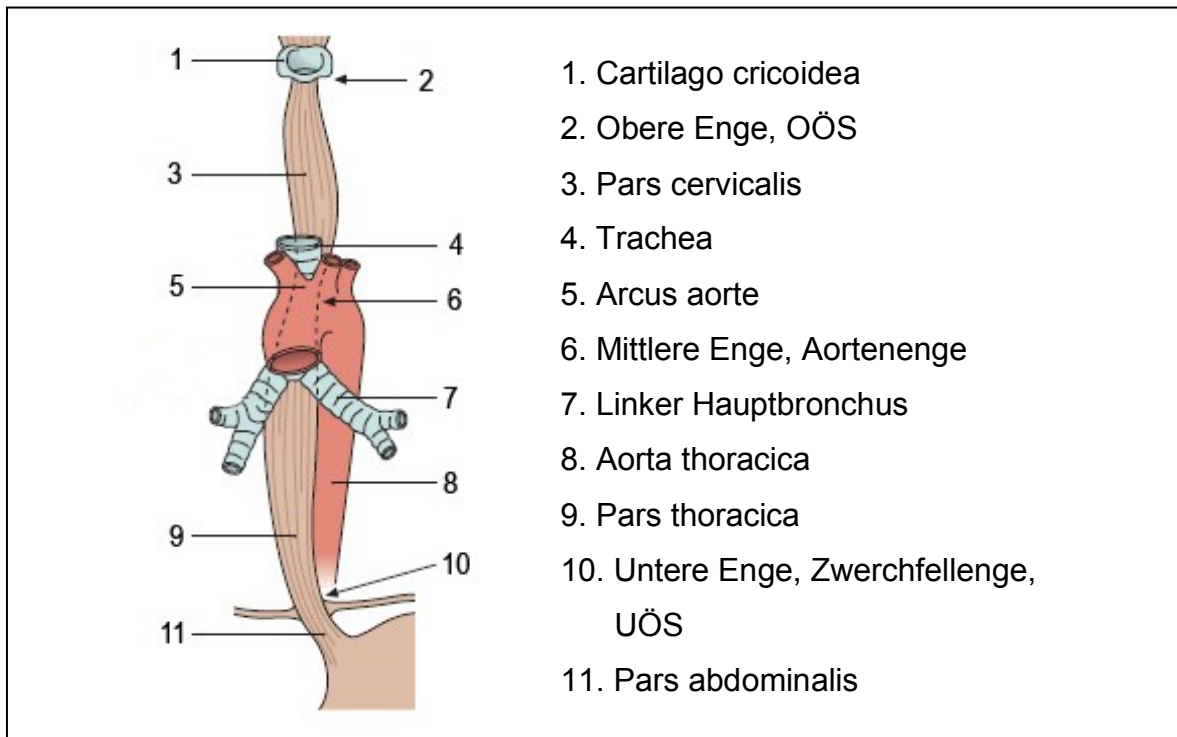


Abbildung 1 Topographie der Speiseröhre von ventral
modifiziert nach Schumpelick et al. (2)

Sowohl aus chirurgischer Sicht, als auch für die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD), ist im Unterschied zur anatomischen Gliederung die Einteilung der Speiseröhre in Drittel üblich. Das proximale Drittel, beginnend ab dem OÖS 15 cm nach der Zahnreihe, reicht bis zur Trachealbifurkation, welche auf Höhe des 4. BWK etwa 25 cm distal der Zahnreihe liegt. Das mittlere Drittel beginnt ab Höhe des 4. BWK und endet im Bereich des 7. BWK. Darauf folgt das distale Ösophagusdrittel, das bis zum Übergang in die Kardia bei etwa 40 cm ab Zahnreihe reicht. Die 3 Engen des Ösophagus finden sich endoskopisch beim Erwachsenen nach etwa 15-16, 23-25 und 38-40 cm. (1, 2)

Die **arterielle Versorgung** der Pars cervicalis erfolgt in der Regel durch die A. subclavia, über den Truncus thyreocervicalis und die A. thyroidea inferior als Endast. Die Pars thoracica wird über Rami oesophageales, die rechts den Aa. intercostales und linksseitig direkt der Aorta thoracica entspringen, versorgt. Über den Truncus coeliacus versorgen die A. gastrica sinistra, als auch die A. phrenica inferior die Pars abdominalis. (1, 3–5)

Der **venöse Abfluss** erfolgt im proximalen Anteil über die Vv. thyroides inferiores, im Bereich der Pars thoracica über die V. azygos rechts-, bzw. V. hemiazygos linksseitig. Alle münden in die V. cava superior. Im untersten Abschnitt fließt das versorgende Blut über die V. gastrica sinistra zur V. portae hin ab. Das so entstehende Venengeflecht stellt eine portokavale Anastomose, eine Verknüpfung von Pfortader- und systemischen Kreislauf, dar. Bei Behinderung des Abflusses durch die Pfortader weicht das Blut über diese Anastomosen aus, wodurch sich in der Submucosa des distalen Ösophagus Varizen bilden können. (1, 3, 4)

Die **Innervation** der Speiseröhre erfolgt mittels Peristaltik und Sekretion fördernder parasympathischer, als auch hemmender sympathischer Nerven. Das Ganglion cervicothoracicum gibt sympathische Fasern ab, welche sich mit den Rr. oesophagei des N. laryngeus recurrens, einem rückläufigen Ast des parasympathischen N. vagus, gemeinsam an die proximale Speiseröhre anlegen. Unterhalb der Trachealbifurkation bilden die beiden Nn. vagi ein dem Ösophagus anliegendes Nervengeflecht, den Plexus oesophageus, in welchen auch sympathische Anteile aus dem Truncus sympathicus und dem Plexus aorticus thoracicus einfließen. Ventral bildet sich daraus der Truncus vagalis anterior, an der Hinterwand des Ösophagus der Truncus vagalis posterior. Beide begleiten die Speiseröhre durch den Hiatus in die Bauchhöhle. Viszerosensible Reize wie Schmerzen oder Dehnungen werden vom Ösophagus mit Hilfe der Afferenzen der Nn. vagi vermittelt. (3, 4)

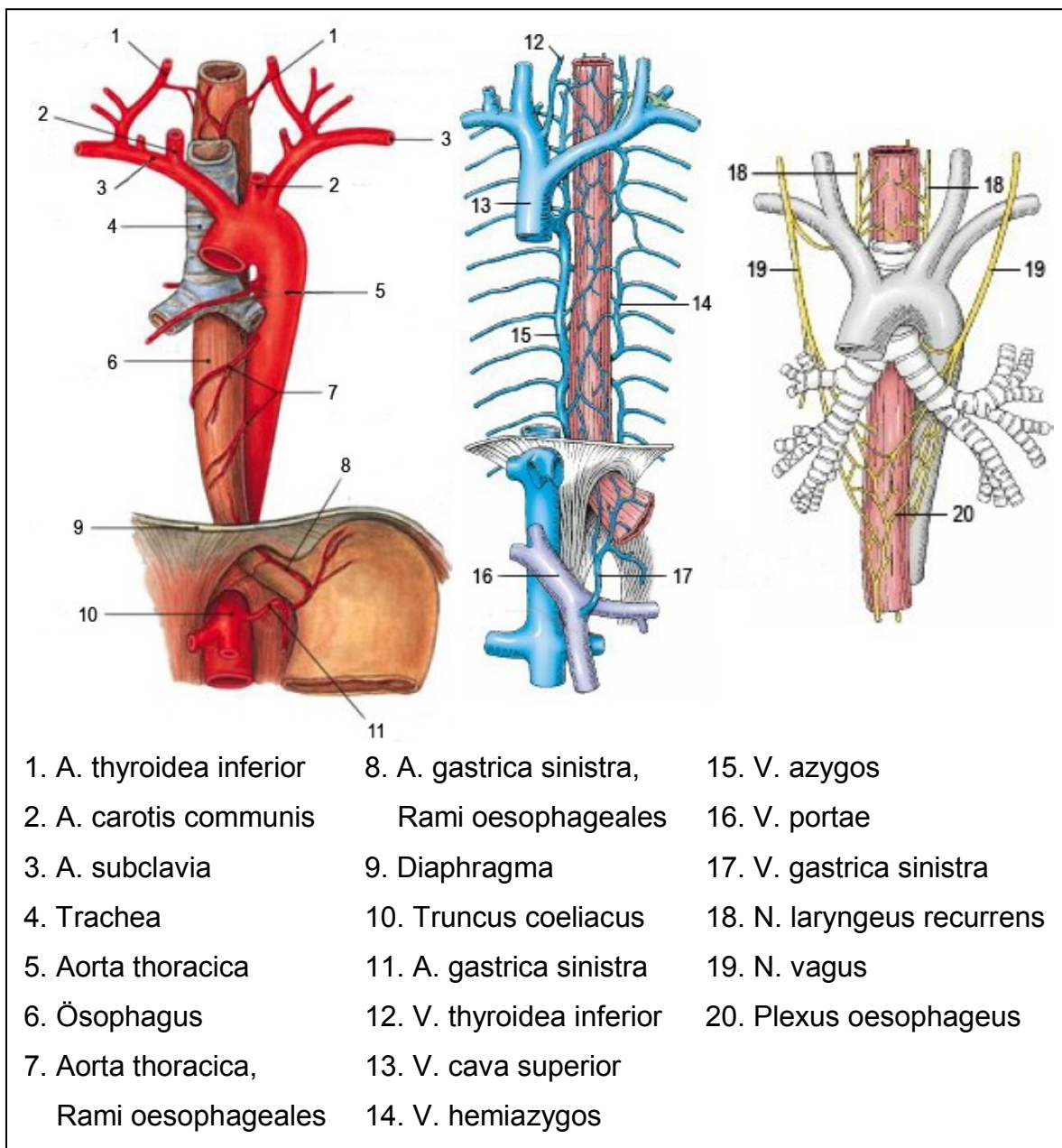


Abbildung 2 Arterien, Venen und Nerven der Speiseröhre von ventral
 modifiziert nach Sobotta et al. (5) und Fritsch et al. (4)

1.1.1.2 Anatomie des Magens

Der Magen ist ein muskuläres, 25-30 cm langes Hohlorgan, das die Nahrung mittels Magensaft zum Speisbrei, Chymus, verarbeitet und als Reservoir zwischenspeichert, bevor der Inhalt in das Duodenum befördert wird (1).

Man unterscheidet mehrere Abschnitte: Pars cardiaca, Fundus gastricus, Corpus gastricum und Pars pylorica. Letztere lässt sich weiter in Antrum pyloricum und Canalis pyloricus untergliedern.

Die **Pars cardiaca** bildet mit dem Ostium cardiacum, die Einmündung des Ösophagus in den Magen. Durch komplexes Zusammenspiel von Ringmuskulatur, Zwerchfell und Aufhängemechanismen am Hiatus oesophageus entsteht der sogenannte untere Ösophagussphinkter, der Regurgitation von Magensaft in den Ösophagus verhindert. Links und kranial der Cardia liegt der **Fundus gastricus**, eine nach kranial konvexe Kuppel. Verschluckte Luft sammelt sich im Stehen im Fundus, wodurch im Röntgen das Bild der „Magenblase“ entsteht. Das **Corpus gastricum** ist der größte Abschnitt des Magens und verbindet Fundus gastricus mit der Pars pylorica, wobei er sich im Verlauf verengt und durch die Incisura angularis abgesetzt wird. Das **Antrum pyloricum** verbindet den Fundus mit dem circa 3 cm langen **Canalis pyloricus**, dessen Ende eine starke Ringmuskulatur der Pylorus, bildet. Er ist von innen als derber Wulst erkennbar und wird durch den Musculus sphincter pylori gebildet. Der Pylorus schließt das Ostium pyloricum zum Duodenum hin ab. Die glatte Vorderwand des Magens, Paries anterior steht in Kontakt zur Unterfläche der Leber, dem Diaphragma und der Bauchwand. Die ebenfalls glatte Hinterwand, Paries posterior, berührt Milz, linke Nebenniere und Niere, Pankreas, sowie das Colon transversum und bildet teilweise die Vorderwand der Bursa omentalis. Getrennt werden die beiden Flächen durch das an der großen Kurvatur, Curvatura gastrica major, entspringende Omentum majus, großes Netz, und durch das Omentum minus, welches von der Curvatura gastrica minor ausgeht. (1, 6)

Der Magen liegt somit intraperitoneal und sowohl in der Regio hypochondriaca, als auch der Regio epigastrica. Fixiert ist er durch Verwachsungen mit dem Zwerchfell im Bereich der Cardia, sowie aboral am Duodenum. (1)

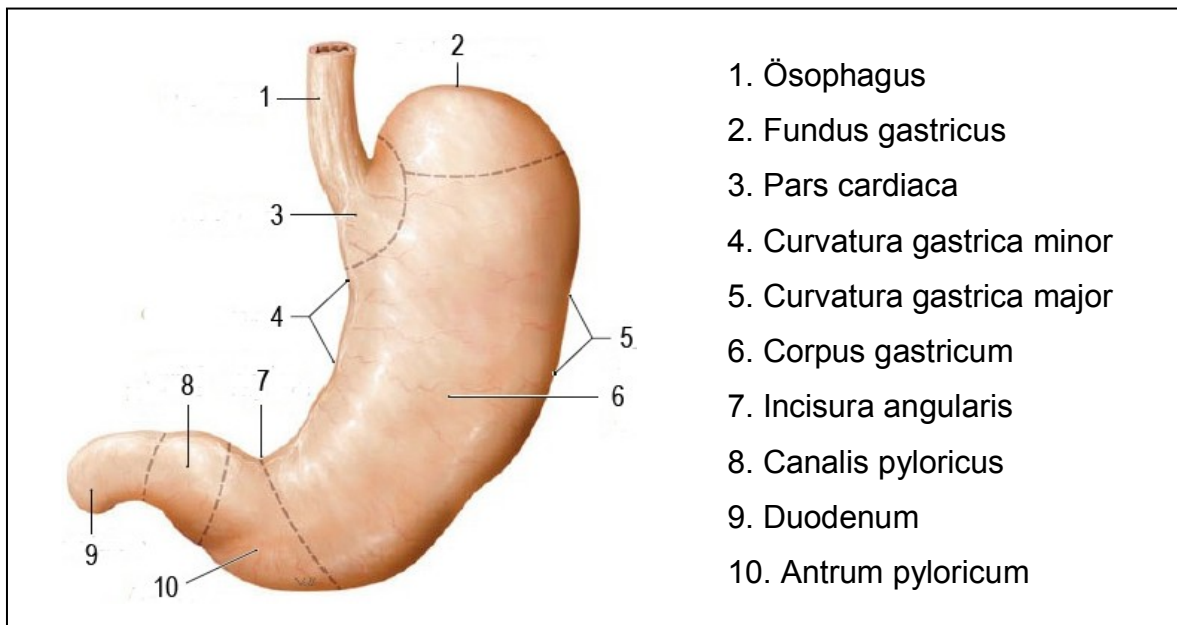


Abbildung 3 Vorderwand des Magens von ventral
 modifiziert nach Aumüller et al. (1)

Die arterielle Versorgung verläuft fast ausschließlich über Äste des Truncus coeliacus, welche an den beiden Kurvaturen einen Gefäßbogen bilden. Die A. gastrica dextra, ein Ast der A. hepatica propria, und die A. gastrica sinistra, welche direkt aus dem Truncus coeliacus entspringt, versorgen den Bereich der Curvatura gastrica minor. Die A. gastroepiploica dextra erreicht nach ihrem Abgang von der A. gastroduodenalis die große Kurvatur. Dort bildet sie den Gefäßbogen mit der A. gastroepiploica sinistra, welche aus der A. lienalis entspringt. Auch die Aa. gastricae breves und die A. gastrica posterior, die beide den Bereich des Fundus gastricus versorgen, sind Äste der A. lienalis. Alle Gefäße bilden ausgeprägte Anastomosen in der Magenwand, sodass nötigenfalls eines der vier Hauptgefäße ausreicht, um die Versorgung des Magens sicherzustellen. (1, 7)

Der **venöse** Abfluss erfolgt zur Pfortader, wobei die gleichnamigen Venen (Vv. aastricae dextra und sinistra, zwei Vv. gastroepiploicae, Vv. gastricae breves) mit den entsprechenden Arterien verlaufen. (1)

Autonome, motilitäts- und sekretionsfördernde parasympathische Fasern entspringen der **Innervation** aus beiden Nn. vagi des Plexus oesophageus und gelangen durch den Hiatus als Truncus vagalis anterior und Truncus vagalis posterior zum Magen.

Der vordere Truncus bildet an der Magenvorderwand den Plexus gastricus anterior. Dieser teilt sich in Rr. gastrici und Rr. hepatici auf, wobei letztere wiederum Rr. pylorici zum Pylorus entsenden. Der hintere Truncus setzt sich als Plexus gastricus posterior an die Magenrückwand. Rr. gastrici und Rr. coeliaci, die zum Plexus coeliacus ziehen, sind seine Endäste.

Sympathische, hemmende Fasern entstammen dem Rückenmarkssegment und erreichen als Nn. splanchnici den Plexus coeliacus. (6)

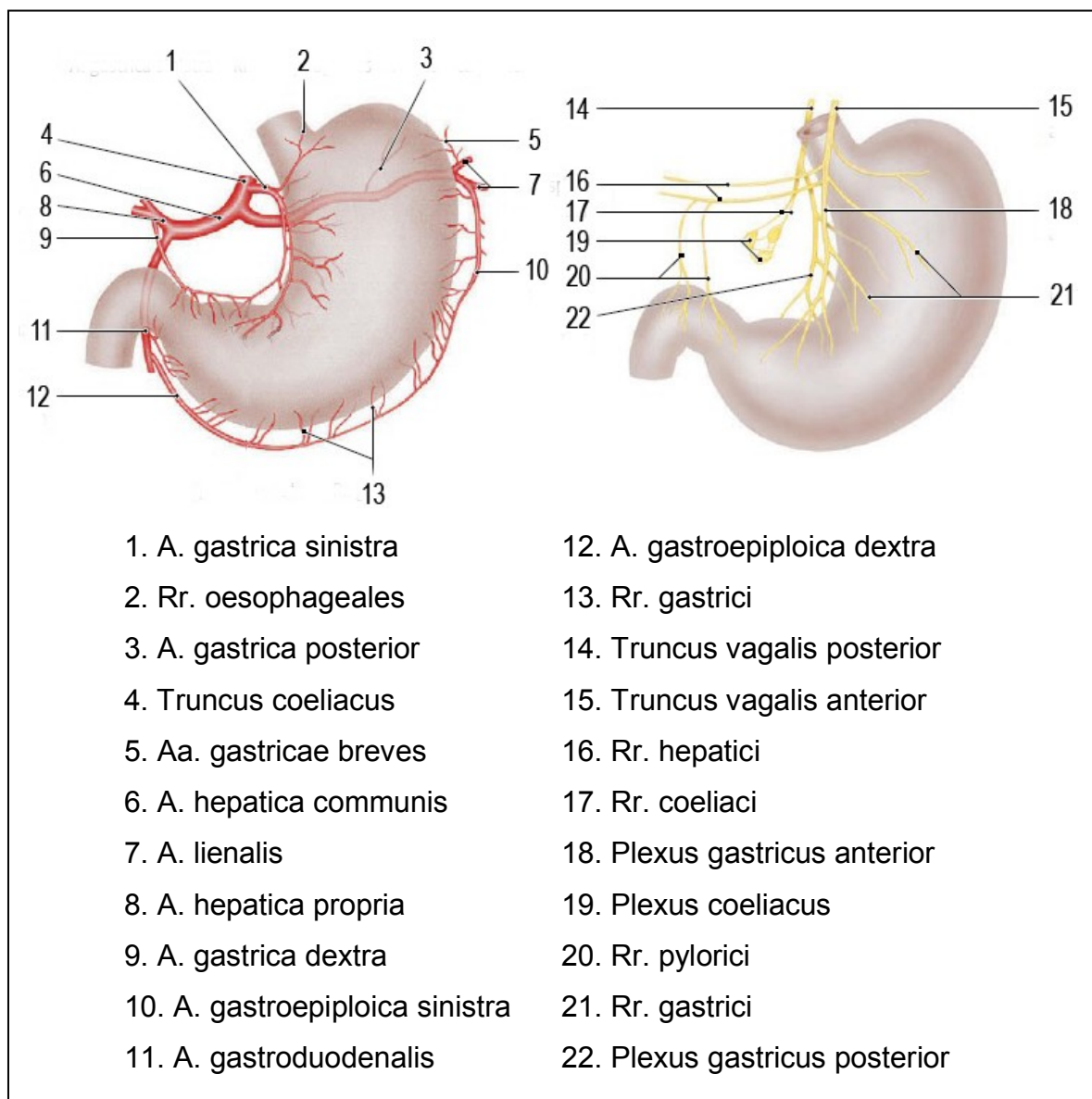


Abbildung 4 Arterien und Nerven des Magens von ventral
modifiziert nach Anderhuber et al. (6)

1.1.2 Feingeweblicher Aufbau

1.1.2.1 Histologie des Ösophagus

Die Speiseröhre zeigt einen für den Verdauungstrakt typischen Wandbau. Die **Tunica mucosa** ist als innerste Schicht mit mehrschichtigem unverhornten Plattenepithel ausgekleidet, welches v.a. als mechanischer Schutz gegen feste Nahrungsbestandteile dient. Gegen chemische Einwirkungen, z.B. durch Magensäure bei gastroösophagealem Reflux verursacht, schützt es hingegen schlecht. Für weitere Stabilität sorgen die eng verzahnte Lamina propria, sowie darunter die breite Lamina muscularis mucosae. Zur Cardia hin ist das Epithel des Ösophagus durch eine scharfe Linie, die Ora serrata oder Z-Linie, gegen jenes des Magens abgrenzbar.

Die relativ breite Schicht der **Tela submucosa** beinhaltet Glandulae oesophageae, deren Sekret den Speisefluss erleichtert, und den vegetativen Meissner-Plexus, welcher Drüsenfunktion und Schleimhautfältelung steuert.

Für die Peristaltik entscheidend ist die **Tunica muscularis**, die je nach Lokalisation unterschiedlich ausgebildet ist. So besteht sie im proximalen Drittel aus quergestreifter Skelettmuskulatur, im distalen Abschnitt hingegen vollständig aus glatten Muskeln und im mittleren Drittel aus beiden Muskelarten. Innere, ringförmige Muskelzellen bilden das Stratum circulare, wogegen die äußere Muskelschicht, Stratum longitudinale, längs verlaufend aufgebaut ist. Der Auerbach-Plexus, der die Schicht motorisch innerviert, verläuft dazwischen.

Eine **Tunica adventitia** umgibt die thorakale Speiseröhre. In ihrem lockeren Bindegewebe verlaufen Gefäße, sowie Nerven- und Muskelfasern. (1, 3, 8)

1.1.2.2 Histologie des Magens

Der Schichtenaufbau der **Mucosa** des Magens ist dem der Speiseröhre ident, jedoch bildet das hochprismatische Epithel sauren Magenschleim und ist von Falten, den Plicae gastricae, durchzogen, wodurch das Hochrelief des Magens entsteht. Im Flachrelief sind kleine Felder, Areae gastricae, erkennbar, in deren Magengrübchen, Foveolae gastricae, die Magendrüsen münden. Diese tubulösen Glandulae gastricae lassen sich in Haupt-, Cardia- und Pylorusdrüsen unterteilen.

Im Bereich des Corpus und Fundus liegen die Hauptdrüsen, deren Hauptzellen Pepsinogene und Lipasen produzieren. Wasserstoffionen, die in die Bildung von Salzsäure einfließen, werden durch Belegzellen gebildet und Nebenzellen halten mit der Sekretion von Muzinen die Regeneration des oberflächlichen Schleimteppichs aufrecht. Zusätzlich sind noch endokrin wirksame ECL-Zellen, die den Intrinsic Factor bilden, vorhanden. Die Steuerung der Hauptdrüsen erfolgt Großteils durch Vagusreize, sowie Gastrin. Glandulae cardiacae und Glandulae pyloricae finden sich im Bereich von Cardia bzw. Pylorus und dienen v.a. der Schleimproduktion, wobei die Bildung von Gastrin und somit eine Sekretionsteuerung ebenfalls im Bereich des Magenpförtners stattfindet.

Die **Tunica muscularis** des Magens beinhaltet neben den längsverlaufenden äußeren Muskelfasern, die stark an den beiden Kurvaturen ausgeprägt sind, und dem Stratum circulare, die sich zur Pars pylorica hin verdickt und dann den 6 mm dicken M. sphincter pylori bildet, eine dritte, innerste Schicht. Diese Fibrae oblique verlaufen schräg vom Fundus über den Corpus zur großen Kurvatur und wieder zurück.

Zur ausreichenden Verschieblichkeit der Schleimhaut gegen die Muskeln dient die **Tela submucosa**.

Zwischen Peritonealüberzug und Tunica muscularis liegt die **Tunica serosa**.

(1, 6, 8)

1.1.3 Physiologie

1.1.3.1 Physiologie des Ösophagus

Die Hauptfunktion des Ösophagus besteht im Weitertransport der Nahrung vom Pharynx bis in den Magen. Dies erfolgt im Rahmen des Schluckakts, wobei die Speiseröhre hierfür funktionell in OÖS, Ösophaguskorpus und UÖS unterteilt wird. Den Beginn dieses Prozesses stellt die willkürliche, **orale Phase** dar, in der die Zunge Nahrung in den Pharynx schiebt. Darauf beginnt mit dem Schluckreflex die **pharyngeale Phase**, in der im Pharynx eine primäre peristaltische Welle initiiert und somit Nahrung durch den OÖS bewegt wird. Die Atmung ist dabei kurzzeitig gehemmt und es können Druckspitzen bis 100 mmHg auftreten.

Im Anschluss schließt sich der OÖS wieder und die Nahrung bewegt sich in weniger als 10 sec durch den Ösophagus, was als **ösophageale Phase** bezeichnet wird. Hierbei stattfindende Peristaltikwellen dauern rund 7-10 sec an, wobei die Wellengeschwindigkeit von proximal nach distal abnimmt. Die Kontraktionsareale sind zwischen 2 und 4 cm lang. Koordinierend für den Vorgang ist in erster Linie der N. vagus, aber auch der Auerbach-Plexus, der v.a. bei "Steckenbleiben" der Nahrung über vago-vagale Reflexe sekundäre peristaltische Wellen und Schleimsekretion auslöst. Durch den Schluckakt kommt es über die rezeptive Relaxation zur Öffnung des UÖS, welcher ab dann ca. 5-8 sec offen bleibt, womit die Nahrung in den Magen passieren kann. (1, 3, 9)

Zwischen den Schluckakten herrscht durch permanente parasymphatische Erregung ein Grundtonus im Ösophagus, während des Schluckakts hingegen durchwandert eine Hochdruckzone von 40-60 mmHg gemeinsam mit der Nahrung die Speiseröhre. Physiologisch ist vor allem der Druck im UÖS relevant, da einerseits Speisen peristaltisch ungehindert in den Magen passieren können müssen, andererseits da, bis auf einen geringen physiologischen, jeglicher Reflux von Mageninhalt unterdrückt werden muss. Dies zu bewerkstelligen vermag der UÖS, welcher einen Ruhedruck von rund 20 mmHg aufweist, nur durch die Kombination verschiedener Faktoren: (2, 3, 9)

Obwohl der UÖS somit eigentlich keinen echten Sphinktermuskel darstellt, tragen die schraubenförmigen inneren Muskelzüge im distalen Ösophagus, die einen Wringmechanismus verursachen, zum Verschluss gegen die Cardia bei. Steht die Speiseröhre in Ruhe unter physiologischer Längsspannung so verengen diese spiraligen Muskelfasern den kaudalen Ösophagus. Erst mit dem Eintreffen von peristaltischen Wellen weitet sich das Lumen wieder auf. Der höhere Druck im Bauchraum gegenüber dem Brustraum drückt den UÖS zusammen. Dies wird zusätzlich durch die Zwerchfellschenkel im Hiatus verstärkt. Zuletzt tragen auch der Venenplexus in der Lamina propria und Tela submucosa, sowie der spitze Mündungswinkel in die Cardia zum Verschluss der terminalen Speiseröhre bei. (1)

1.1.3.2 Physiologie des Magens

Die Physiologie des Magens lässt sich grob in eine motorische und eine sekretorische Funktion unterteilen.

Die digestive Phase der Magenmotorik, deren Ziel die Bildung des Chymus ist, stellt eine Fortsetzung der mechanischen Zerkleinerung der aufgenommenen Nahrung dar. Dabei triggert ein Schrittmacherzentrum, nachdem zuvor im proximalen Abschnitt die Speicherung stattfand, wellenförmige und rhythmische Kontraktionen, wodurch sich Speisen und Magensaft zum Chymus vermischen. Zu Beginn werden nur die äußeren Lagen bearbeitet, danach findet im Antrum ein Umwälzen des Speisebreis statt, wodurch auch alle restlichen Nahrungspartikel auf eine Größe von 1-2 mm reduziert werden können. Durch Ringkontraktionen wird der gebildete Speisebrei zum und durch den Pylorus geschoben, der sich bei hohem Tonus des distalen Magenabschnitts öffnet. Zusätzlich wird dieser Prozess durch einen Chemoreflex im Duodenum, bei dem alkalische Nahrung öffnend und saure Verhältnisse schließend auf den Pylorus wirken, gesteuert. Größere Partikel, welche dabei nicht durch den schmalen Pyloruskanal passen, können diesen in der interdigestiven Phase passieren, da der Schließmuskeltonus dann niedriger ist. (1, 6, 9)

Reguliert wird die Magenmotorik sowohl vegetativ über Para- und Sympathikus, als auch über Peptidhormone wie Gastrin, Sekretin oder Motilin. Besonders der N. vagus, welcher die Magenperistaltik, sowie die Pylorusrelaxation und somit die Entleerung des Magens fördert, ist hier von großer Bedeutung. Afferente Fasern von Dehnungsrezeptoren begleiten ihn nach zentral, und steuern mittels Rückkopplungsmechanismus seine Aktivität. (9)

Der Magen produziert täglich 1,5-3 Liter sauren Magensaft, der größtenteils aus den Belegzellen der Korpus-Fundus-Region stammt. Mittels einer Kalium-Protonen-Pumpe sezernieren die Belegzellen Wasserstoffionen, die in Kombination mit Chlorionen zu Salzsäure reagieren. Die Bikarbonatsekretion aus dem Oberflächenepithel der Magenschleimhaut neutralisiert den, auf Grund der Magensäure, sehr niedrigen pH-Wert. Das von den Hauptzellen produzierte und eiweißspaltende Pepsin ist ein weiterer Bestandteil des Magensafts. (1, 6)

Zeitlich lässt sich die Säuresekretion in 4 Phasen unterteilen: Die interdigestive Phase ist durch kontinuierlichen Wasserstoffionenaustritt

gekennzeichnet. Durch sensorische Wahrnehmung von Nahrung wird die kephale Phase ausgelöst, die mit der Aktivierung von parasymphatischen Fasern startet. Dabei kommt es über Gastrin- und Histaminausschüttung zur Stimulation der Belegzellen. Die Magendehnung in der gastralen Phase, in der am meisten sezerniert wird, sowie im weiteren Verlauf anfallende Produkte der Eiweißverdauung verstärken diesen Effekt. Sobald diese Produkte in den Zwölffingerdarm gelangen beginnt die intestinale Phase. Dabei wird zunächst Gastrin aus dem Duodenum freigesetzt, worauf Somatostatin über einen Chemoreflex die Belegzellenaktivität hemmt. (1, 9)

1.2 Ösophagektomie

Die Ösophagektomie bedeutet die komplette operative Entfernung des Ösophagus. Da das Fehlen des Ösophagus komplexe Organersatztechniken, die mitunter die Eröffnung von bis zu drei Körperhöhlen erfordern, bedarf, zählt die Ösophagektomie zu den am meisten belastenden Eingriffen in der Chirurgie. Noch zu Beginn des 20. Jahrhunderts waren Resektion und Ersatz des Ösophagus mit extrem hohen Komplikations- und Mortalitätsraten verbunden. Erst in den letzten drei Jahrzehnten etablierte sich die Ösophagektomie als vergleichsweise sicheres Therapieverfahren. (10, 11).

Durch weitere Verbesserungen in der perioperativen Versorgung der Patienten konnten Mortalität und Morbidität zwar gesenkt werden, dennoch versterben immer noch 2-7 % der Patienten an direkten Folgen des Eingriffs (12). Komplikationsraten von bis zu 60% stellen darüber hinaus eine große Herausforderung dar (13). Ebenso wie die Mortalitätsrate sind sie abhängig von der Fallzahl der jeweiligen Abteilung, als auch von der Operationstechnik (14–17).

1.2.1 Indikationen

Zum Einsatz kommt die Ösophagektomie in erster Linie bei malignen Tumoren der Speiseröhre, in erster Linie Plattenepithelkarzinomen und Adenokarzinomen. Seltener kommt das Verfahren bei entzündlichen Erkrankungen, Verätzungen,

Perforationen bzw. Rupturen des Ösophagus bzw. bei schweren funktionellen Störungen zum Einsatz. (2, 10, 11, 18, 19)

Benigne Tumore der Speiseröhre, wie z.B. das Leiomyom oder Lipome bzw. Fibrome, können selten ebenfalls eine Ösophagektomie erfordern (10).

1.2.1.1 Ösophaguskarzinom

2012 kam es weltweit zu 455.800 Neudiagnosen von Speiseröhrenkrebs. Die höchsten Inzidenzraten wurden in Asien, im Bereich des *esophageal cancer belt*, der vom nördlichen Iran über Zentralasien bis nach China zieht, und in Ost- und Südafrika erhoben. Im selben Jahr starben 400.200 Patienten an Ösophaguskarzinomen, was in der Statistik für krebsbedingte Todesfälle bei Männern den 6. Platz bedeutete. In Entwicklungsländern, die 80% der Ösophaguskrebs-Mortalität zeichnen, liegt die Erkrankung in der Mortalitätsstatistik sogar auf Platz 4 (20). In Österreich kam es 2012 zu 400 Neuerkrankungen, entsprechend rund 1% aller jährlichen Krebsdiagnosen (21).

Besonders auffällig ist neben den geographischen Variationen der Inzidenz auch deren Entwicklung. So stieg in den asiatischen Ländern die Inzidenzrate des Plattenepithelkarzinoms, das im *esophageal cancer belt* mittlerweile 90% der Fälle ausmacht. Länder mit einer hohen jährlichen Inzidenzrate (100-500 Fälle/100.000 Einwohner) sind darüber hinaus Südafrika, Chile und ehemalige Sowjetstaaten. In Nordamerika und Europa hingegen sanken die Neuerkrankungsraten, möglicherweise assoziiert mit geringerem Tabakkonsum. Die Inzidenz des Adenokarzinoms stieg jedoch in dieser Region, vermutlich durch eine erhöhte Prävalenz von Übergewicht, Refluxerkrankungen und dem Barrett-Ösophagus. (10, 20, 22)

Österreichweit war ein Anstieg sowohl der ein- als auch 5-jährigen Überlebensraten des Ösophaguskarzinoms messbar (21). Geschlechterspezifisch betrifft der Speiseröhrenkrebs Männer drei- bis fünfmal häufiger als Frauen (19–21).

1.2.1.1.1 Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

In Österreich wurden 2012 46,8% der diagnostizierten Ösophagustumore histologisch dem Plattenepithelkarzinom zugeordnet (21).

Der Erkrankungsgipfel des Karzinoms liegt bei 55 (10) bis 65 (19, 21) Jahren.

Eine eindeutige Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms konnte bisher nicht festgestellt werden (10, 23), jedoch gibt es gewisse Risikofaktoren, die aus statistischer Sicht mit dem Auftreten von Plattenepithelkarzinomen assoziiert werden:

- Alkoholabusus, v.a. hochprozentig (2, 10, 11, 18, 19, 23)
- Nikotinabusus (2, 10, 18, 19, 23)
- Nitrosamine-hältige Lebensmittel (2, 19, 23)
- Heiße Getränke und Speisen (2, 18, 19)
- Aflatoxine (Pilztoxine) (18, 19)
- Verätzungsstenosen, Achalasie, Plummer-Vinson-Syndrom (10, 19, 23)
- St. p. Bestrahlungen im Ösophagusbereich (19)
- HPV Typ 16 (19)

V.a. die beiden erstgenannten Einflussfaktoren treten in 90% der Fälle auf (20) und arbeiten synergistisch, wodurch sie in Kombination den relevantesten Risikofaktor darstellen (24) Andere Organsysteme, wie Leber und Lunge, sind häufig mit beeinträchtigt (17).

Das Plattenepithelkarzinom ist in allen Dritteln des Ösophagus zu finden, wobei sich die Literatur bzgl. der häufigsten Lokalisation uneinig ist (2, 10, 11, 19, 23). Aus chirurgischer Sicht ist die Lage des Tumors insofern relevant, da von ihr unter anderem die Wahl des operativen Verfahrens abhängt. So sind z.B. Karzinome an bzw. oberhalb der Trachealbifurkation auf Grund ihrer engen Beziehung zur Luftröhre oft schwierig zu resezieren. (10)

Die Ausbreitung erfolgt zunächst intramural und lymphogen in longitudinaler Richtung des Organs. Das dichte Lymphgefäßnetz in der Submukosa bewirkt die frühe lymphogene Metastasierung, welche jedoch je nach Lage unterschiedlich verläuft. Oberhalb der Trachealbifurkation kommt es zum Befall der cervikalen und

paratrachealen Lymphknoten, Tumore unterhalb der Bifurkation metastasieren kaudalwärts ins parakardiale und zöliakale Lymphgewebe. Die hämatogene Streuung erfolgt später und betrifft bei Tumoren im proximalen Ösophagusanteil eher die Lunge, bei distalem Befall dagegen die Leber. Skelettmetastasen entstehen zuletzt. (2, 10, 19, 23)

Von prognostischer Bedeutung ist neben der anatomischen und der histopathologischen Klassifikation des Ösophaguskarzinoms auch dessen Eindringtiefe und lokale Ausbreitung. In der UICC-Klassifikation von 2010 wird nicht zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinom unterschieden (10):

T - Primärtumor	T1a	Tumor infiltriert Lamina propria/ muscularis mucosae
	T1b	Tumor infiltriert Submukosa
	T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
	T3	Tumor infiltriert Adventitia
	T4a	Tumor infiltriert Pleura/ Perikard/ Zwerchfell
	T4b	Tumor infiltriert andere benachbarte Strukturen (z.B. Aorta, Herz, Wirbelsäule)
N - Lymphknoten	N0	Keine Lymphknotenmetastasen
	N1	1 - 2 Lymphknotenmetastasen
	N2	3 - 6 Lymphknotenmetastasen
	N3	7 oder mehr Lymphknotenmetastasen
M - Fernmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen vorhanden
	M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 1 TNM - Klassifikation des Ösophaguskarzinoms (UICC, 2010) modifiziert nach Siewert et al. (10) und Herold et al. (19)

Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1-2	N1	M0
Stadium IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1-2	N2	M0
Stadium IIIB	T3	N2	M0
Stadium IIIC	T4a	N1-2	M0
	T4b	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 2 Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms (UICC, 2010)
modifiziert nach Siewert et al. (10) und Herold et al. (19)

Das Leitsymptom stellt die Dysphagie dar. Da jedoch die Ösophaguswand sehr dehnbar ist, werden Schluckstörungen zumeist erst ab einer Lumeneinengung von über 50 bis 66% bemerkt, was die Dysphagie zu einem Spätsymptom macht. Daher ist bei länger andauernden Schluckbeschwerden bei Patienten über 40 Jahren der Ausschluss eines Tumors obligat. (2, 10, 11, 19, 23)

Zu den eher unspezifischen Frühsymptomen zählen retrosternales Brennen und Schmerzen, sowie Globusgefühl. Heiserkeit, Sodbrennen, Mundgeruch, Anämie, sowie Gewichtsverlust bis hin zur Kachexie können im Krankheitsverlauf hinzukommen. (2, 10, 11, 19, 23)

Die Endoskopie stellt den diagnostischen Goldstandard bei Verdacht auf einen malignen Tumor der Speiseröhre dar. Durch gleichzeitige Probenentnahme und histologischer Begutachtung ist es möglich sowohl den Tumor zu diagnostizieren, als auch auf Grund des Wachstumstyps eine Klassifikation der lokalen Ausbreitung zu erhalten (10). Problematisch ist jedoch die späte und unspezifische Symptomatik der Ösophaguskarzinome, wodurch z.B. 2010 bis 2012 österreichweit zum Zeitpunkt der Diagnose bereits über die Hälfte der Tumore organüberschreitend waren (21). Durch endoskopisches Screening kann die Mortalitätsrate bei malignen Ösophagustumoren signifikant gesenkt werden (25), was auf die hohe Sensitivität der Untersuchung zurückzuführen ist (26). Ein

flächendeckendes Screening ist aber nur in Regionen mit hohen Inzidenzraten, z.B. im Norden Chinas, kosteneffizient (27).

Zur weiteren Diagnostik und Staging lassen sich mittels Endosonographie (EUS) auch die paraösophagealen Lymphknoten klassifizieren. (11). Der früher obligate Kontrastmittelschluckakt mit oft typischer "Apfelbisskonfiguration", ist mittlerweile nur mehr zweite Wahl. (28)

Zum onkologischen Staging bzw. zur Abschätzung von organüberschreitendem Wachstum werden zumeist CT, MRT oder PET-CT, bei spezifischem Verdacht auf Knochenmetastasen die Ganzkörperszintigraphie verwendet. Bei Tumoren im oberen und mittleren Ösophagusdrittel muss eine Infiltration von Trachea bzw. der Hauptbronchien bronchoskopisch ausgeschlossen werden. Da bis zu 10% der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre auch ein Zweitkarzinom, oft im Hals-Nasen-Ohren-Bereich oder in der Lunge, aufweisen, muss in der Diagnostik auf diesen Aspekt speziell geachtet werden. (10, 17, 19, 23, 28)

Obwohl heute durch multimodale Therapie (Chemo- bzw. Radiotherapie, Chirurgie) auch in fortgeschrittenen Stadien mitunter kurative Chancen bestehen (17, 29), sind zum Diagnosezeitpunkt viele Patienten aufgrund funktioneller bzw. onkologischer Ursachen (21) nur mehr einer palliativen Therapie zugänglich (2).

Die Therapiewahl ist abhängig von Tumorstadium, Lokalisation, Histologie, sowie von der funktionellen Ausgangslage (29).

Bei frühen Stadien (T0 bis T2) sollte primär reseziert werden (17), wobei auf die laparoskopische Methodik, auf Grund einer statistisch 10%igen Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen, bereits ab Stadium T1b verzichtet werden sollte (19, 27, 30).

Bei noch rein superfiziellen Mukosabefall (T1aN0M0) weist die endoskopische Submukosadisektion (ESD) eine histologisch gesicherte R0-Resektionsrate von 84% bei 7%-iger Komplikationsrate auf (31, 31).

T3-T4 Stadien haben infiltrativen Kontakt zur Umgebung und die Lokalrezidivrate ist hoch. (10, 17). Daher wird ab dem Stadium T3, eventuell auch schon früher, eine präoperative Tumorreduktion empfohlen, da nur in 30 bis 50% dieser Fälle eine R0-Resektion bei primärer Operation zustande kommt (17, 29). Dabei ist auf

Grund der longitudinalen Ausbreitung des Tumors in den Lymphbahnen, stets die Resektion des gesamten Ösophagus erforderlich (11).

Im Sinne einer multimodalen Therapie haben sich daher die neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT) bzw. Chemotherapie (CTx) bewährt (19), da höhere R0-Resektionsraten und *overall survival* (OS) im Vergleich zur alleinigen Operation nachgewiesen werden konnten (26, 32). Ein eindeutiger Vorteil der neoadjuvanten RCT gegenüber der neoadjuvanten CTx konnte nicht festgestellt werden (26, 32). Als Standardmedikation, sowohl für RCT als auch CTx, gilt derzeit die Kombination von 5-FU mit Cisplatin (19, 22, 26, 33). Die frühere Befürchtung von erhöhten postoperativen Morbiditätsraten bei präoperativer RCT ist mittlerweile widerlegt (34) wodurch der Einsatz dieses neoadjuvanten Verfahrens in den letzten Jahren anstieg (22). Auf die Einhaltung des korrekten „Zeitfensters“ für die Resektion (frühestens 3-4 Wochen aber nicht später als 6 Wochen nach Beendigung der RCT) ist zu achten (16, 17). Im Sinne einer "Sandwich - Methode" kann – je nach Ansprechrate auf die neoadjuvante Therapie - postoperativ eine adjuvante RCT oder CTx ergänzt werden (28).

Beim Plattenepithelkarzinom ergaben Studien, dass die alleinige, definitive RCT ein äquivalentes OS, jedoch eine etwas höhere Rezidivrate als die neoadjuvante RCT mit darauffolgender Operation hat (26, 35). Daher ist die definitive RCT, z.B. bei Patienten die einen operativen Eingriff ablehnen oder bei denen dieser aus funktionellen Gründen nicht durchführbar ist, als nicht-invasive Therapie auch in den Stadien T3-T4 in Erwägung zu ziehen (36).

Im palliativen Setting, das ab dem Vorliegen von Fernmetastasen und somit dem Stadium IV zum Tragen kommt, ist beim Plattenepithelkarzinom eine Resektion nur mehr in den seltensten Fällen indiziert. (28). Nach dem Prinzip des *best supportive care* wird versucht Symptome wie Schluckbeschwerden und Malnutrition(37), vordergründig zu behandeln (26, 29). Mittels externer Radiotherapie kann bei stenosierenden Tumoren vorübergehende Remission beobachtet werden, die Besserung der Symptome setzt jedoch erst erst 4-6 Wochen posttherapeutisch ein und hält meist nur einige Monate an (26, 28, 38). Deutlich rascher tritt der therapeutische Effekt bei der endoluminalen Brachytherapie ein, bei der über eine endoskopisch im Tumorareal platzierte Hohlsonde eine Isotopenträgersonde durch die Stenose gezogen wird. Nur im

unmittelbar sondennahen Bereich kommt hohe Strahlendosis zum Tragen, sodass das Tumorgewebe sehr gezielt destruiert werden kann. (39–41)

Auch die endoluminale, photodynamische Therapie stellt eine zytoreduktive Palliativtherapie dar: Ein Photosensitizer wird parenteral appliziert, und reichert sich selektiv in den Tumorzellen an. Durch lokale Bestrahlung mit Laserlicht von 630nm Wellenlänge wird der Photosensitizer angeregt, wodurch bei einer photochemischen Reaktion freie Radikale entstehen, die im Bereich der Eindringtiefe des Laserlichts (bis ca. 7 mm) die Tumorzellen destruieren. (39, 41)

Selbstexpandierende, mit Kunststoff überzogene („gecoverte“) Metallstents haben sich zur Überbrückung von Tumorstenosen bewährt. Sie werden außerdem zum Verschluss ösophagotrachealer Fisteln erfolgreich eingesetzt. (10, 26, 42) Stentpenetration oder Dislokation sind mitunter zu beobachten, im Allgemeinen ist die Komplikationsrate nach Stenting gering (10). Endoskopische Laserbehandlung zur Tumorreduktion, ist zwar möglich, muss jedoch auf Grund raschen Nachwachsens des Tumors in 4-6 Wochen Intervallen immer wieder durchgeführt werden und stellt daher keine echte Alternative zu den zytoreduktiven Palliationsmethoden wie Radio- bzw. Chemotherapie dar (10, 19, 23, 28).

Bei starker Malnutrition ist im Sinne einer Sicherstellung der enteralen Ernährung frühzeitig an die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG), bzw. eines transabdominell angelegten Gastrostomas zu denken. Nur in extremen Ausnahmefällen von Tumorperforation bzw. anderweitig nicht korrigierbarer Fistelbildung bei ansonsten sehr gutem Allgemeinzustand kann die Indikation für eine chirurgische Exklusion des Ösophagus gestellt werden. Die Anlage eines enteralen Bypasses zur Wiederherstellung der Schluckfähigkeit (z.B. durch Magenhochzug) wird heute, auf Grund der hohen postoperativen Letalität, praktisch nicht mehr indiziert. (10, 23, 28, 39, 43)

1.2.1.1.2 Das Adenokarzinom des Ösophagus

Das Adenokarzinom des Ösophagus weist vor allem in den westlichen Ländern eine zunehmende Inzidenz auf (18). In Österreich wurden in den Jahren 2010 bis 2012 130 Fällen dokumentiert. Dies entspricht 34,6% der insgesamt 376 histologisch gesicherten Ösophaguskarzinome in diesem Zeitraum. (21)

Die Mortalitätsraten des Adenokarzinoms sind im Steigen. EU-weit sind sie bereits höher als jene des Plattenepithelkarzinoms. (29)

Den Erkrankungsgipfel weist das Adenokarzinom zwischen 55 (19) und 65 (10) Jahren auf.

Am häufigsten betroffen sind männliche Kaukasier, bei denen in den USA die Inzidenz 5 mal höher ist als bei Dunkelhäutigen (10, 44, 45).

Ätiologisch sind mittlerweile eine Reihe von Risikofaktoren bekannt:

- Nikotinabusus (46, 47)
- Adipositas (17, 46), v.a. abdomineller Typ (48)
- Hernien des Hiatus oesophageus (46, 49)
- Achalasie (50)

Vor allem den letzten drei Faktoren ist gemeinsam, dass sie begünstigend in Hinblick auf die Entwicklung einer gastroösophageale Refluxkrankheit, GERD, wirken. Dabei kommt es bei insuffizientem UÖS zu pathologisch erhöhtem Rückfluss von saurem Mageninhalt in den unteren Ösophagus. Durch die Einwirkung von Salzsäure und Proteasen entstehen dann Entzündungen mit Erosionen bzw. Ulzerationen. Bei fulminantem Verlauf (Refluxösophagitis Grad III bis IV) kann es, bedingt durch eine Störung der Epithelregeneration, zu Narben, Stenosierungen und zu longitudinaler Schrumpfung mit Verlagerung der Cardia nach intrathorakal kommen (sogenannter Endobrachyösophagus). Zusätzlich wird geschädigtes Plattenepithel durch gastrales Drüsenepithel mit Becherzellen ersetzt, wobei der genaue Mechanismus dieser Metaplasie nicht bekannt ist. Diese entstandene Pathologie wird als Barrett-Schleimhaut bezeichnet. Sie stellt einen Risikofaktor für das Adenokarzinom dar (sogenanntes „Barrett-Karzinom“). Endoskopisch sind zungenförmige, nach proximal ziehende Ausläufer des weißen, gastralen Drüsenepithels erkennbar. Je nach Länge dieser wird zwischen Short-

Segment-Barrett (unter 3cm) und Long-Segment-Barrett (über 3cm) unterschieden. Im Laufe der Zeit und v.a. bei Long-Segment-Barrett kann es über die Bildung von geringgradiger bis hochgradiger Dysplasie letztlich zur Entstehung eines Adenokarzinoms kommen. (2, 10, 11, 18, 19, 28, 49, 51)

Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist somit das Entstehungsrisiko eines Ösophaguskarzinoms bei Refluxsymptomen 3-fach (49), in Kombination mit einer Hiatushernie bereits 8-fach (49) und bei schon manifestem Barrett-Ösophagus sogar 11-fach (52) erhöht.

Hoher Konsum - mindestens 4 mal täglich - von Obst und Gemüse, sowie eine Helicobacter pylori - Infektion scheinen hingegen protektiv in Hinblick auf die Entwicklung eines Adenokarzinoms zu wirken (46). Dies gilt ebenso für eine längere Einnahme von ASS/NSAR (19). Alkoholkonsum, selbst in hohem Maße, stellt keinen Risikofaktor für das Adenokarzinom dar (53).

Die Lokalisation des Adenokarzinoms ist vorwiegend im distalen Abschnitt des Ösophagus bzw. im ösophagogastralen Übergang (2, 10, 19).

Die Metastasierung erfolgt gleich wie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Auch in der Stadieneinteilung und UICC-Klassifikation von 2010 wird zwischen den beiden Tumortypen nicht unterschieden. (10)

Die Früh- und Spätsymptome des Adenokarzinoms im Vergleich zu jenen des Plattenepithelkarzinoms sind ähnlich. Lediglich eine Minderung des retrosternalen Brennens bei gleichzeitig beginnender Dysphagie wird beim Barrett-Karzinom mit zu Grunde liegender chronischer Refluxösophagitis oftmals beobachtet (2).

Die Diagnostik des Adenokarzinoms beinhaltet dieselben Methoden, die auch zum Nachweis eines Plattenepithelkarzinoms herangezogen werden. Bei Patienten mit Barrett-Ösophagus werden im Rahmen der Endoskopie standardmäßige 4-Quadranten-Biopsien empfohlen, da Adenokarzinome bereits in endoskopisch noch kaum auffälligen Barrett-Regionen histologisch nachgewiesen werden können. Weniger relevant ist die Abklärung des Tracheobronchialsystems, da eine distale Lokalisation des Adenokarzinoms auch meist eine infrabifurkale Lage bedeutet. In den Vordergrund tritt dafür eine eventuelle abdominale Mitbeteiligung.

Daher wird bei fortgeschrittenen T-Stadien die diagnostische Laparoskopie zum Staging eingesetzt. (10, 16, 17, 54)

Ebenso wie beim Plattenepithelkarzinom ist die Therapieentscheidung beim Adenokarzinom abhängig von Stadium und Lokalisation des Tumors, Komorbiditäten sowie dem Alter und dem Allgemeinzustand des Patienten (54).

Bei rein superfiziellen invasiven Befall (Stadium IA) hat sich in den letzten Jahren v.a. die endoskopische Therapie, die gleichzeitig auch eine genaue Invasionstiefe bestimmen lässt, bewährt. Möglich sind dabei sowohl die endoskopische Mukosaresektion (endoscopic mucosal resection, EMR), als auch die ESD (endoscopic submucosal dissection), welche den Vorteil einer en bloc Resektion ermöglicht. (54, 55) So konnten bei reiner Mukosainvasion (T1aN0M0) mit der ESD exzellente Langzeitergebnisse erzielt werden (56). Im Vergleich sinkt die 5-Jahresüberlebensrate ab Befall der Submukosa (T1b) deutlich ab. Ursächlich dafür ist die Tatsache, dass mit steigender Infiltrationstiefe auch die Rate an Lymphknotenmetastasen steigt. (16, 57)

Adjuvant sollte eine endoskopische R0-Resektion durch eradikative Maßnahmen gegen verbleibende Barrett-Areale ergänzt werden, da ansonsten mit einer 30%igen Rezidivrate des Adenokarzinoms zu rechnen ist (54, 56). Die Radiofrequenzablation und die Argon-Plasma-Koagulation stellen dafür die etabliertesten Methoden dar (16, 54).

Im Stadium IB führt die neoadjuvante RCT zwar zur Verbesserung der postoperativen Überlebensrate, die Rate an R0-Resektionen wird dagegen nicht erhöht, da dieses Stadium a priori anatomisch resektabel ist. Dies gilt sowohl für Adeno-, als auch Plattenepithelkarzinome des Ösophagus. (29, 58)

Für Adenokarzinome ab Stadium II ist das multimodale Konzept definitiv etabliert (17), da die Induktionstherapie die R0-Resektionsrate und die Überlebensrate erhöht (34, 54). Ob eher eine neoadjuvante RCT, wie sie in den USA üblich ist, oder alternativ eine perioperative CTx, welche im UK bevorzugt wird, den größeren Benefit mit sich bringt, ist in der Literatur unklar (16, 29, 54).

Die definitive Chemotherapie führt jedoch beim Adenokarzinom zu schlechteren Überlebensraten als die Resektion und sollte nur bei funktionell für eine Resektion nicht tauglichen Patienten in Betracht gezogen werden (59, 59).

Für palliative Situationen, also ab dem Stadium IV, oder bei anatomisch nicht resektablem Tumor, werden supportive Maßnahmen wie endoskopische photodynamische Therapien (PDT), Laser- und Kryotherapien, sowie Stentimplantationen eingesetzt (28, 39, 54). Im Unterschied zum Plattenepithelkarzinom hat beim Adenokarzinom eine palliative RCT oder CTx einen besser lebensverlängernden Effekt (16, 29, 54).

1.2.1.2 Benigne Erkrankungen des Ösophagus

Die **Achalasie** ist eine Motilitätsstörung des Ösophagus, bei der es, bedingt durch fehlende propulsive Peristaltik und unzureichende schluckreflektorische Relaxation des UÖS, zu Dysphagie und Regurgitation von nicht verdauten Speisen kommt. Ursächlich dafür ist eine ätiologisch unklare Degeneration des Auerbach-Plexus. Diagnostiziert wird die Achalasie primär mittels Schluckaktröntgen, Manometrie oder endoskopisch, wobei v.a. Karzinome differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden müssen. Medikamentös führen Nifedipin, Nitroglycerin und Amylnitrit zwar zum Druckabfall im UÖS, der therapeutische Effekt auf die Dysphagie ist jedoch sehr gering. Mittels pneumatischer Dilatation werden die Ringmuskelfasern durch Aufdehnen des Lumens mit einem Ballon kontrolliert zerrissen. Die Methode weist langfristige Erfolgsquoten von 60 bis 80% auf. Das Verfahren birgt allerdings das Risiko der Perforation im Dilatationsbereich. Die Injektion von Botulinum-Toxin in den UÖS ist zwar mit schlechteren Resultaten und mit höheren Kosten verbunden, ist dagegen nicht mit einer Perforationsgefahr verbunden. Wenn die medikamentösen und endoskopischen Verfahren keinen ausreichenden Therapieeffekt bringen, werden chirurgische Verfahren eingesetzt. Dabei wird die Ringmuskulatur des distalen Ösophagus bis auf die Schleimhaut gespalten (Myotomie nach Heller). Im Endstadium der Erkrankung ist der Ösophagus völlig propulsionslos, bis auf Armdicke erweitert und sigmaförmig geschlängelt, die Schleimhaut ist durch Stagnationsösophagitis schwerst geschädigt. In dieser Phase stellt die Ösophagektomie meist die einzige Therapieoption dar. (2, 10, 11, 19, 28, 60)

Bei **Verätzungen** mit Laugen oder Säuren kommt es zur Bildung großflächiger Nekrosezonen im Ösophagus. Die Eindringtiefe von Säuren ist meist relativ

begrenzt, Laugen führen dagegen zu tiefen, noch nach dem Ingestionsereignis lange weitergreifenden, Kolliquationsnekrosen, bei denen das Gewebe schmierig zersetzt wird.. Mittels Notfallendoskopie werden das Ausmaß und eventuelle Perforationen unmittelbar festgestellt. Ergänzend werden als Sofortmaßnahme Absaugung von Ingestatresten bzw Spülungen vorgenommen, zudem erfolgt eine CT-Diagnostik.. Die konservative Therapie umfasst gute Analgesie, Breitbandantibiotikatherapie, sowie endoskopische und laborchemische Kontrollen im engen Zeitraster. Bei besonders fulminanten Verläufen oder posttraumatischen Strikturen und/oder Narbenkarzinomen kann die Indikation zur Ösophagektomie gegeben sein. (2, 10, 28)

Fremdkörper bleiben meist in den physiologischen Engen des Ösophagus stecken und können zu Schmerzen, hochgradiger Dysphagie bis Aphagie, Hypersalivation, Ulcera und Perforationen führen. (2, 28)

Die spontane **Ösophagusruptur**, das Boerhaave-Syndrom, ist eine Ruptur aller Wandschichten der gesunden Speiseröhre. Fast immer findet sich der Riss im distalen Ösophagusdrittel und tritt v.a. bei Männern nach Alkoholexzessen auf. Klinisch geht starkes Erbrechen voraus, begleitet von akutem retrosternalem Vernichtungsschmerz mit dorsaler Ausstrahlung und Schockzeichen. Innerhalb von Stunden entsteht eine Mediastinitis mit schwerer Sepsis. Diagnostisch lassen sich im Thorax-Röntgen bzw. CT meist ein Mediastinalemphysem und ein Kontrastmittelaustritt aus dem Ösophagus nachweisen. Bei sehr hohen Letalitätsraten ist eine frühzeitige chirurgische Intervention obligat. In den meisten Fällen ist infolge des Intervalls bis zur Diagnose die Ösophagektomie erforderlich. Rupturen traumatischer Ursache, wie Schuss-, Stichverletzungen oder Barotraumata, sind sehr selten und bedürfen individueller Therapiekonzepte an spezialisierten Abteilungen. (2, 10, 19, 28, 61)

Perforationen, umschriebene Durchbohrungen der Ösophaguswand sind größtenteils iatrogen bedingt, und treten am häufigsten im Rahmen von endoskopischen Manipulationen bei Stenosen auf. Symptomatik und Diagnostik entsprechen jener der Ösophagusruptur. Bei frühzeitiger Diagnose, geringer Ausdehnung und zumindest partiell erhaltener Muskelschichte des Ösophagus ist ein konservatives Behandeln einer iatrogenen Perforation mittels Antibiose und

parenteraler Ernährung vertretbar. Stenting ist bei Perforationen an Stenosen meist zielführend. Nur in seltenen Fällen ist die chirurgische Intervention (Naht, Deckung; evtl. Ösophagektomie) erforderlich. (2, 10, 61)

Benigne Tumore der Speiseröhre, zumeist distale Leiomyome, sind selten, oftmals symptomlos und daher meist endoskopische Zufallsbefunde. Zur histologischen Absicherung ist eine Entfernung, endoskopisch oder chirurgisch, obligat und eine Ösophagektomie kaum je erforderlich. (10, 11, 28)

1.2.2 Operationsverfahren

Mehrere Zugangswege zum Organ sind möglich. Der zervikale Zugang erfolgt über einen Schnitt entlang des Vorderrands des linken M. sternocleidomastoideus. Über eine Rechtsthorakotomie kann der thorakale Abschnitt, über eine Linksthorakotomie der distale Ösophagus knapp vor der Cardia und über Laparotomie der abdominelle Ösophagus exponiert werden. (7, 11)

Die am häufigsten verwendeten Methoden der Ösophagektomie sind die transthorakale und die transhiatale Technik (10).

Die **transthorakale Ösophagektomie** über Rechtsthorakotomie erlaubt eine optimale Exposition des Organs und wird eingesetzt, wenn infolge von periösophagischen Verwachsungen bzw. Tumordinfiltration oder Lymphknotenkonglomeration eine exakte Präparation der mediastinalen Strukturen erforderlich ist. Der Ösophagus wird ansonsten größtenteils stumpf aus seinem Bett herausgeschält, gezielte Blutstillung ist vor allem in Bifurkationshöhe erforderlich. Im Fall von Karzinomen werden die paraösophagealen Lymphknoten nach Möglichkeit en bloc mit dem Ösophagus abpräpariert. Nach linkscollarem Zugang wird der zervikale Ösophagus exponiert, und das Resektat nach oben herausgezogen. (2, 7, 11, 14, 16, 17, 23, 28, 62)

Bei der **transhiatalen Resektion** erfolgt der Zugang nur über Laparotomie und eine cervikale Inzision, wodurch eine Eröffnung der Brusthöhle vermieden wird und sich die Operationszeit im Vergleich zum transthorakalen Verfahren verkürzt. Die Eingriffsbelastung für den Patienten wird somit deutlich reduziert. Das

Verfahren kommt zum Einsatz wenn keine Lymphknotendisektion erforderlich, paraösophageale Infiltration bzw. Verwachsungen nicht zu erwarten, und die Gerinnungssituation ungestört ist. Nach Erweiterung des Hiatus wird der distale Ösophagus angeschlungen und von dort ausgehend stumpf palpatorisch der thorakale Ösophagus aus der Umgebung gelöst. Von der zervikalen Inzision aus wird in Reichweite der Finger der obere Ösophagus nach distal auspräpariert. Nach Durchtrennung an der Cardia wird das Resektat zervikal herausgezogen. (7, 10, 11, 14, 16, 23, 62)

Zur Überbrückung der fehlenden Speiseröhre stehen grundsätzlich drei Ersatzorgane zur Auswahl: Magen, Colon und Jejunum (11).

Die **Interposition des Magens** ist der häufigste und technisch einfachste Ösophagusersatz, da nur eine Anastomose notwendig ist und das Organ durch die intramuralen Gefäßanastomosen eine verlässliche Blutzufuhr behält. Nachteile sind die fehlende Peristaltik nach Interposition und die Säureproduktion der Mucosa in Nähe des proximalen Ösophagus. Kontraindikationen stellen vorangegangene Magenresektionen bzw. tief sitzende Cardiakarzinome dar, die ebenfalls eine Teilresektion des Magens erfordern. Das Ersatzorgan wird über Laparotomie für die Interposition vorbereitet. Es erfolgen die Durchtrennung von A. gastrica sinistra und Aa. gastricae breves. Nach Absetzen des Ösophagus an der Cardia ist das Organ vaskulär nur an A. gastrica dextra und gastroepiploica dextra gestielt. Zöliakale und parakardiale Lymphknoten werden reseziert. Vor dem Hochzug in den Thorax wird der Magen durch Anlegen einer Klammernaht an der kleinen Kurvatur parallel zur großen Kurvatur auf etwa die Hälfte seiner Breite verschmälert. Da die Resektion aus anatomischen Gründen die bilaterale trunculäre Vagotomie beinhaltet, wird zur Prophylaxe eines postoperativen Pylorospasmus die Pyloroplastik bzw. die intrapylorische Injektion von Botulinumtoxin durchgeführt. Der Magen wird entweder im ehemaligen Ösophagusbett (orthotop) oder retrosternal hochgezogen und End-zu-Seit mit dem Ösophagusstumpf anastomosiert. Obwohl prinzipiell auch die thorakale Positionierung der Ösophago-Gastrostomie möglich ist, wird vielfach die cervikale Anlage bevorzugt, da bei Anastomoseninsuffizienz in diesem Fall keine Kontamination der Pleurahöhle und des Mediastinums erfolgt. Die kürzeste

Strecke ist bei orthotoper Lage des Interponats gegeben, die daher zu bevorzugen ist. Sie erlaubt jedoch keine postoperative Bestrahlung des Tumorbetts bei St.p. Lymphknotenbefall oder wandüberschreitendem Tumorwachstum In solchen Fällen ist die ca. 2 cm längere retrosternale Interposition im vorderen Mediastinum indiziert. Der früher mitunter gewählte, prästernale Weg für das Ersatzorgan ist heute obsolet. (7, 11, 14, 16, 28)

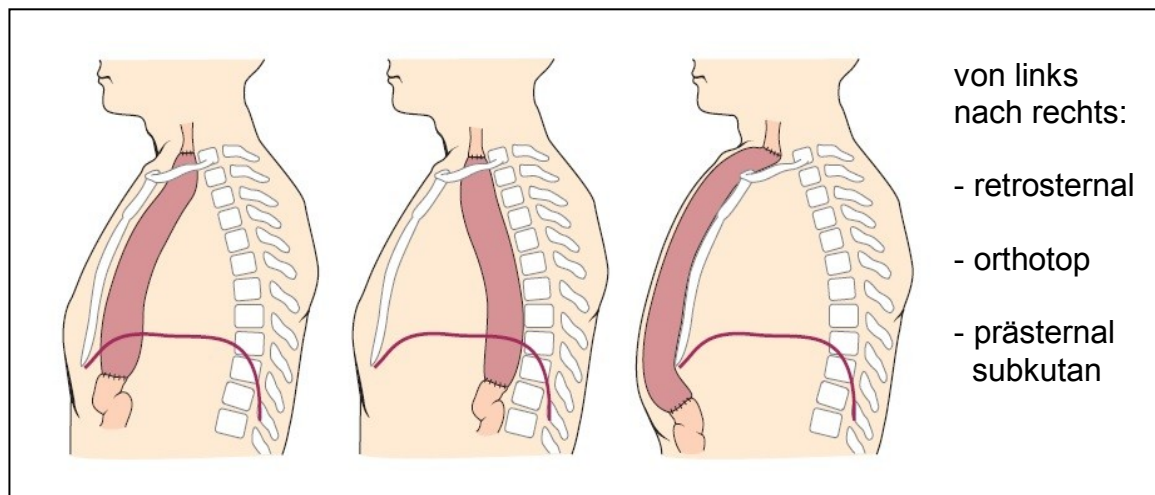


Abbildung 5 Mögliche Positionierungen des Ösophagusersatzes
modifiziert nach Schumpelick et al. (2)

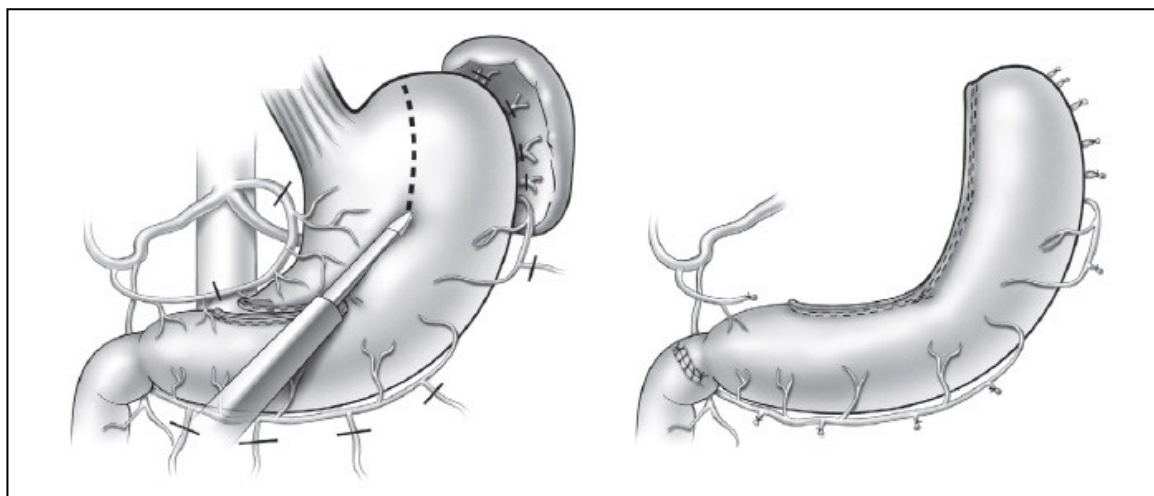


Abbildung 6 Bildung eines Magenschlauchs
modifiziert nach Ferguson et al. (7)

Kommt der Magen als Ersatzorgan nicht in Frage, ist die **Interposition des Kolons** die 1. Alternative. Zumeist werden infolge der besseren Vaskularisation das Colon descendens und das Colon transversum, seltener das Colon ascendens verwendet. Die jeweiligen Abschnitte werden an den versorgenden Gefäßen gestielt und nach Möglichkeit in isoperistaltischer Lage hochgezogen. Am Colon wird eine End-End Anastomose vorgenommen. Darauf folgen die proximale, spannungsfreie Verbindung mit dem Ösophagus in Höhe der oberen Thoraxapertur und die distale Anastomose mit dem Magen oder, bei Gastrektomie, mit dem Jejunum. (7, 11, 14)

Die **Interpositionierung des Jejunums** erfolgt entweder bei kurzstreckiger, limitiert cervikaler Ösophagusresektion als freies Transplantat oder gestielt zwischen Rest-Ösophagus und Magen als weitere Alternative des Magenhochzugs. Vorteile sind die peristaltische Funktion des Jejunums und der etwa dem Ösophagus entsprechende Durchmesser. Die schlechte Blutversorgung stellt den hauptsächlichsten Nachteil dar. Beim freien Interponat wird ein Abschnitt des proximalen Jejunums inkl. versorgender Zweige, die von der A. bzw. V. mesenterica superior gekappt werden, per Laparotomie entnommen, und zu Hypopharynx und Speiseröhre anastomosiert. Die versorgenden Äste werden an die Halsgefäße angeschlossen. Die resultierenden Dünndarmenden werden End-zu-End anastomosiert. Das denervierte, freie Jejunumsegment verliert jedoch seine Peristaltik völlig. Beim gestielten Verfahren ist die Technik ähnlich, nur wird die versorgende Gefäßarkade nicht abgetrennt, sondern gestielt. Bei individuell kurzen Gefäßen ist eine Mobilisierung des Jejunums weit nach kranial nicht möglich. Daher können meist nur distale Ösophagusresektionen bis ca. in Hilushöhe ersetzt werden. Die Kontinuität des oberen Verdauungstrakts bzw. die Drainage von Pankreas- und Gallesekret wird nach Hochzug der Jejunumschlinge durch Anlegen einer Fußpunktanastomose Y-en-Roux hergestellt. (7, 10, 11, 14, 16)

1.2.3 Postoperative Komplikationen

Anastomoseinsuffizienzen sind bei intrathorakaler Anastomosenlage zwar weitaus seltener (6-8%) als bei cervikaler (20%) (62), haben intrathorakal jedoch viel gravierendere Konsequenzen: Mediastinitis, Fistelierung zum Tracheobronchialsystem, und die resultierende Sepsis haben häufig letale Folgen. Cervikale Dehiszenzen stellen meist lediglich eine lokale Problematik dar und können gut behandelt werden. (15, 16, 62–64)

Narbige Strikturen im Bereiche der Anastomosen treten nach Dehiszenzen gehäuft auf, äußern sich meist durch Dysphagie und sind überwiegend (83%) benigner Dignität. Der Großteil ist mit durchschnittlich zweimaliger endsokopischer Dilatation oder, bei Fortbestand durch Stenting, therapierbar. Postoperativ verzögerte Magenentleerung (DGE) ist häufig mit Anastomoseinsuffizienz assoziiert. (10, 15, 63, 65)

Conduitschämie und **Conduitnekrosen** bedingt durch unzureichende Blutzufuhr zum Ersatzorgan, tritt am häufigsten nach Coloninterponaten (5,1%), aber auch beim Jejunum (4,2%) oder selten auch nach Magenhochzug (3,2%) auf. Bei fulminanten Verläufen ist die Resektion des Ersatzorgans mit - meist sekundärer - Rekonstruktion die einzig mögliche Therapie. (66)

Pulmonale Komplikationen, wie Aspiration, respiratorische Insuffizienz, Pneumothorax und v.a. Pneumonie, treten in 25-47% der Fälle auf und erhöhen die postoperative Mortalität signifikant. Respiratorische Vorerkrankungen, Nikotinabusus, hohes Alter und postoperative Schluckstörungen erhöhen das Risiko. Therapeutisch sind peri- und postoperative Konzepte wie ausreichende Analgesie, frühe Physiotherapie und bei bereits vorliegender Mucostase regelmäßige Bronchoskopien von Bedeutung. (14, 15, 62, 63)

Bei intraoperativer Verletzung des Ductus thoracicus kann es zur Bildung eines **Chylothorax** kommen. Die Komplikation ist selten, deren Mortalität mit bis zu 50% jedoch hoch. Gelingt durch konservative Maßnahmen nicht der rasche Stopp des Chylusflusses, muss der Ductus thoracicus chirurgisch aufgesucht und verschlossen werden (63)

Da im Operationsgebiet auch der **N. laryngeus recurrens**, welcher motorisch und sensorisch den Larynx versorgt, liegt, kann dieser verletzt werden. Klinisch führt

die Recurrensparese zu Heiserkeit. Darüber hinaus ist das Risiko für Aspiration und aspirationsbedingte Pneumonie erhöht. (10, 14, 62, 63)

Blutungen können, wie bei jedem chirurgischen Eingriff, sowohl peri-, als auch postoperativ Probleme bereiten. (10, 14, 23)

1.2.3.1 Postoperative, verzögerte Magenentleerung nach Mageninterponat

Wird nach Resektion des Ösophagus der Magen als Ersatzorgan gewählt, kann es in 10 bis 50% der Fälle zur Problematik der verzögerten Magenentleerung (DGE) kommen (67, 68).

Ursächlich dafür wird in erster Linie die operationsbedingte bilaterale, trunkuläre Vagotomie gesehen. Durch Wegfall der parasymphatischen Innervation kommt es zur Dysmotilität des Magens und zu Pylorospasmus mit der Folge verzögerter Entleerung (7, 69). Die Vagus-erhaltende Ösophagektomie ist zwar möglich, jedoch nur in den seltensten Fällen indiziert. (7). Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass der primär denervierte Magen im Lauf der Zeit offenbar auf dem Weg sekundärer Innervation teilweise Motilität wiedergewinnt (69, 70). Als weitere assoziierte Faktoren für DGE werden Rotationen des Magenconduits, Obstruktionen im Bereich des Hiatus ösophageus und ein erhöhter Druckgradient zwischen thorakalem Magen und Duodenum angegeben (63, 71). Die Tubulierung des Magens scheint im Vergleich zum Hochzug des gesamten Magens einen gewissen protektiven Effekt bezüglich DGE zu haben. (63, 67, 69). Anastomosenhöhe und rekonstruktive Route scheinen kein Einfluss auf eine mögliche DGE zu haben (67).

Klinisch imponiert DGE durch anhaltende Übelkeit, Erbrechen, Unmöglichkeit oraler Nahrungsaufnahme, Gewichtsverlust und/oder Regurgitation (65, 71–73). Die Definition ist dennoch nicht standardisiert und umfasst außer den klinischen Symptomen auch die Ergebnisse der Diagnostik wie Passageverzögerung im Schluckaktröntgen, radiologisch dilatiertes Conduit und endoskopisch festgestellte Pylorusstenose und/oder Nahrungsretention (65, 67, 71–73).

Zu den mit DGE assoziierten Komplikationen zählen Reflux, Aspiration, Aspirationspneumonie, Anastomoseninsuffizienz, verlängerte Hospitalisierung und

verminderte Lebensqualität. (72–75). Mit einer signifikant erhöhten Mortalitätsrate ist hingegen nicht zu rechnen (73, 75).

Um die postoperative Drainage über den Pylorus zu verbessern, kann intra- oder postoperativ eine Pyloroplastik oder Pyloromyotomie durchgeführt werden. Bezüglich der Effektivität dieses Verfahrens bestehen divergente Resultate. So wurden früher Pylorusdrainagen stets empfohlen und es wird auch heute noch von niedrigeren DGE-Raten (63, 74), niedrigeren Aspirationsraten (74) und weniger Anastomoseinsuffizienzen (74) berichtet. Der Großteil der Studien sieht jedoch auf Grund von insignifikant erhöhten DGE-Zahlen, vermehrtem biliären Reflux, Dumping-Syndrom, eingriffsbedingten Komplikationen und generell fehlender Verminderung von Morbiditäten keinen Vorteil im Verfahren (16, 67, 76–78). Zusammenfassend ist die Datenlage als unklar oder insignifikant zu werten, sodass weitere Studien zur Evaluierung empfohlen werden (67, 74, 76–78).

Eine rezente Alternative stellt die intrapylorische Injektion von Botulinumtoxin (Botox), entweder intraoperativ oder endoskopisch postoperativ dar. Die Einfachheit des Verfahrens und die Möglichkeit zur wiederholten Anwendung sprechen für die Botox-Applikation. Bezüglich der Wertigkeit im direkten Vergleich mit der Pyloroplastik/-myotomie ist die Datenlage jedoch noch unklar. (67, 71, 72, 79)

Die endoskopische Ballondilatation des Pylorus ist eine weitere, bei Bedarf wiederholt einsetzbare Alternative. (73). Präoperativ ergänzt kann sie sogar die Indikation zur Pyloroplastik vermindern (80).

Nizatidine als Prokinetikum erbringt in der postoperativen Behandlung von DGE keinen Vorteil (81). Erythromycin hingegen führt in selber Indikation zu einer vielversprechend schnelleren Magenentleerung bei nahezu fehlenden Nebenwirkungen (82).

2 Material und Methoden

2.1 Zielsetzung

Ziel dieser Studie war es, Einflussfaktoren für das Entstehen, sowie Therapieverfahren und Komplikationen einer verzögerten Magenentleerung zu evaluieren.

2.2 Ethik

Zur Freigabe dieser Studie wurde in Vertretung einer individuellen Einverständniserklärung der PatientInnen ein Antrag für ein Votum durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt. Dieses wurde am 31.03.2016 mit der EK-Nummer 28-331 ex 15/16 erteilt.

2.3 Patienten

Die Datenerhebung erfolgte im Sinne einer retrospektiven Single-Center-Studie an der klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie und hyperbare Chirurgie im LKH-Universitätsklinikum Graz.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum vom September 2003 bis einschließlich Februar 2016 an der genannten Abteilung einer Ösophagektomie mit Organersatz durch ein Magenconduit mit collarer Ösophago-Gastrostomie unterzogen worden waren. Mindestalter von 18 Jahren bzw. Höchstalter von 90 Jahren waren weitere Einschlusskriterien.

PatientInnen bei denen die Rekonstruktion unter Verwendung eines anderen Ersatzorgans (Colon, Jejunum) bzw. eine intrathorakale Ösophago-Gastrostomie durchgeführt worden war, wurden nicht in das Studienkollektiv inkludiert.

2.4 Datenerhebung

Die Erhebung der Daten erfolgte unter Verwendung des Klinikum-internen Informationssystems MEDOCS®. Mittels einer Freitextsuche nach "-oesophagi", „Oesophagus-carcinom“, „Cardiacarcinom“, „Karzinom des Oesophagus“, „Karzinom der Cardia“ und auf der Basis der Mel-Codes für Ösophagusresektion bzw. Ösophagektomie (MEL-Codes HE90, HE 100, HE110, HE120, HE 130) wurden PatientInnen rekrutiert.

Als abhängige Hauptzielgröße wurde nach dem Vorliegen einer postoperativen Magenentleerungsstörung gesucht. Diese Diagnose wurde zuvor im Rahmen der postoperativen Nachsorge zumeist mittels Endoskopie gestellt und war somit v.a. bei grenzwertigen Fällen subjektiv untersucherabhängig. Daher wurde die Hauptzielgröße bei Durchsicht der Untersuchungsbefunde in fehlende Zeichen von Pylorospasmus/-stenose (codiert mit "0") und nachweislichen Pylorospasmus oder sichtbare Pylorusstase (codiert mit "1") unterteilt.

Die eruierten, unabhängigen Zielgrößen wurden ebenso aus dem MEDOCS®-System übernommen und sind in Tabelle 3 ersichtlich.

Allgemeine Patientendaten	Geschlecht
	Geburtsdatum, Aufnahme datum
	Gewicht, Größe, BMI
	Alkoholkonsum, Nikotinkonsum, ASA-Score
Begleiterkrankungen	COPD, KHK, PAVK, NINS
	Diabetes mellitus, Cirrhosis hepatis, Allergien
Erkrankungs-spezifische Parameter	Benigne Erkrankungen (Spezifizierung der Diagnose)
	Perforation
	Malignome (Lokalisation, histologischer Subtyp, TNM, Grading)
Präoperative Therapie und Laborparameter	Chemotherapie, Radiotherapie, PDT
	PPI-Einnahme
	CRP, Albumin, Hb

Parameter betreffend Operationstechnik	Technik der Blutstillung (Thermocauter und Ligatur, UltraCision®, LigaSure®, marSeal®)
	orthotoper bzw. retrosternaler Hochzugsweg
	Pyloroplastik, intraoperative Botoxinjektion
	Anastomosentechnik (manuell, semimanuell, mechanisch)
	Katheter-Jejunostomie
Postoperative Therapie und Laborparameter	Stentimplantation
	Ernährungsfistel, Drainage, Tracheotomie
	Bougierung 3 bzw. 6 Monate postoperativ
	Albumin, Hb am 3. postoperativen Tag

Tabelle 3 Unabhängige Zielgrößen

2.5 Datenauswertung

Die PatientInnendaten wurden in einer Microsoft Excel®-Datei zusammengefasst, mittels Zahlencode anonymisiert und zur statistischen Auswertung freigegeben. Diese erfolgte durch IBM SPSS® mittels univariater und multivariater Diskriminanzanalyse und logistischer Regression.

Für die statistische Signifikanz wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ festgelegt.

Dieser wurde mittels eines exakten Test nach Fisher und dem daraus resultierendem 2-seitigen Wert errechnet.

Konnte dieses statistische Verfahren nicht angewendet werden, so wurde die 2-seitige Signifikanz durch den Chi-Quadrat-Test nach Pearson ermittelt.

Die Nullhypothese besagte, dass für die Entwicklung einer postoperativen Magenentleerungsstörung nach Ösophagektomie und Rekonstruktion durch thorakales Magenconduit außer dem durch die trunculäre Vagotomie verursachten Pylorospasmus keine weiteren Einflussfaktoren bestehen.

Die Alternativhypothese ging von weiteren Einflussfaktoren aus.

3 Ergebnisse - Resultate

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Allgemeine Patientendaten

267 PatientInnen wurden zwischen September 2003 und Februar 2016 an der klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie und hyperbare Chirurgie im LKH-Universitätsklinikum Graz einer Ösophagektomie und Rekonstruktion unterzogen. Da die Rekonstruktion bei 4 PatientInnen mit einem Colon-Interponat erfolgt war, wurden diese von der Studie ausgeschlossen. Zur endgültigen statistischen Auswertung stand daher eine PatientInnenanzahl von 263 zur Verfügung.

Davon waren 226 (85,9%) männlich und 37 (14,1%) weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 61,8 ($\pm 11,4$) Jahre, das niedrigste Alter 22 Jahre, das höchste 89 Jahre (s. Abb. 7). Das durchschnittliche Gewicht zum Zeitpunkt der Aufnahme war 76,1(± 15) kg, der Durchschnitt der Körpergröße 173,7 ($\pm 7,6$) cm. Der durchschnittliche BMI lag bei 25,1 ($\pm 4,2$) kg/m².

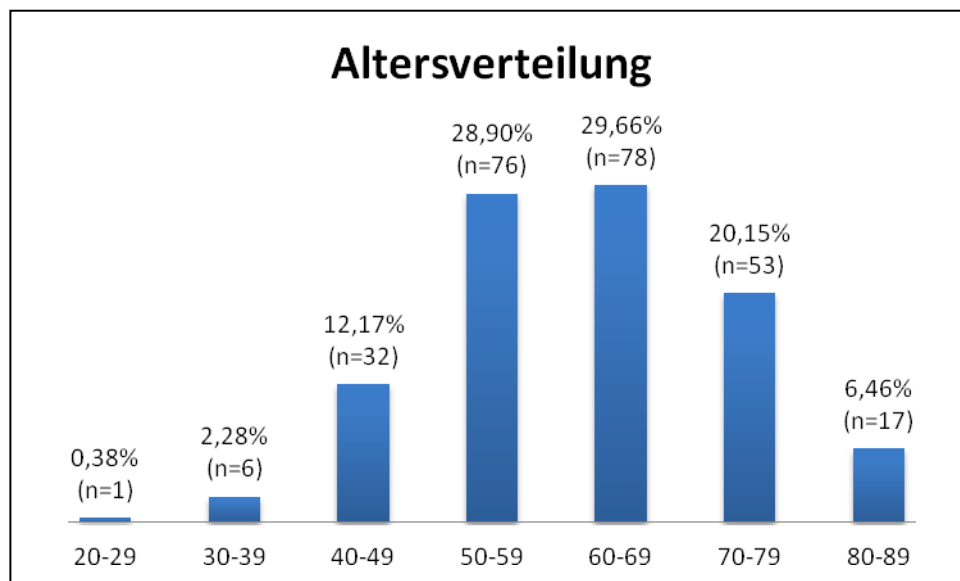


Abbildung 7 Altersverteilung in Prozent und Anzahl, gruppiert nach Jahren

Alkoholkonsum wurde in 190 von 244 erfassten Fällen angegeben (77,9%). Nikotinkonsum bestätigten 128 von 248 PatientInnen (51,6%). Der ASA-Score war bei 253 PatientInnen erhoben worden. 5,9% (n=15) wurden als ASA-1, 43,9% (n=111) als ASA-2, 42,7% (n=108) als ASA-3 und 5,5% (n=14) als ASA-4 eingestuft. In 5 Fällen (2,0%) war keine Klassifikation möglich.

3.1.2 Begleiterkrankungen

Unter den internistischen Begleiterkrankungen war die COPD mit 57 Fällen am häufigsten (22,9%), gefolgt von Allergien (18,6%; n=46), Diabetes mellitus (14,8%; n=39) und KHK (12,1%; n=30). Niereninsuffizienz (9,7%; n=24), PAVK (7,7%; n=19) und Cirrhosis hepatis (5,3%; n=14) waren seltener (s. Abb. 8).

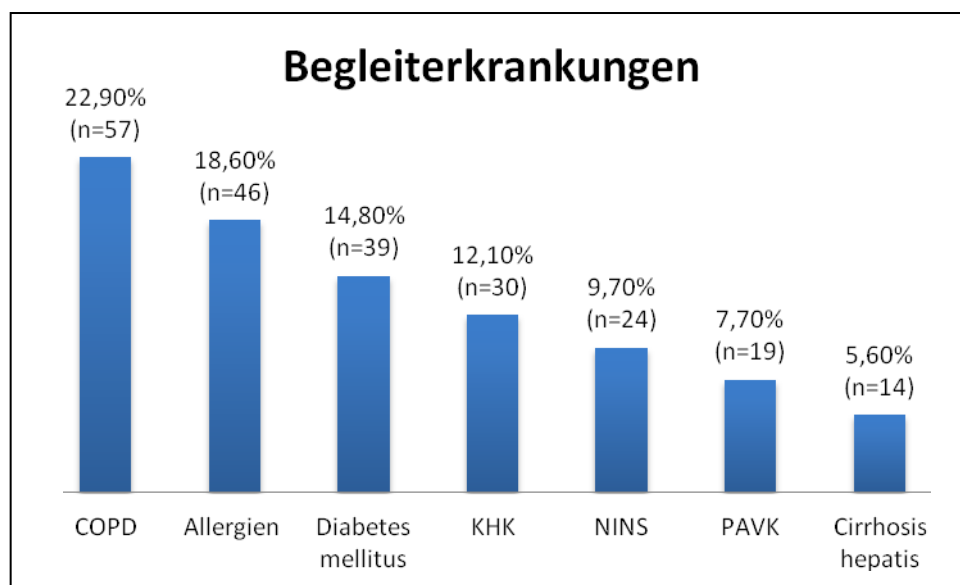


Abbildung 8 Begleiterkrankungen in Prozent und Anzahl der erfassten Fälle

3.1.3 Grunderkrankung

Operationsindikation war in 3,8% (n=10) der Fälle eine Achalasie, 9,9% (n=26) der PatientInnen wurden auf Grund einer Perforation des Ösophagus ösophagektomiert. Unter sonstige benigne Erkrankungen fielen 2,3% (n=6) des Kollektivs.

Die häufigste Resektionsindikation stellte das Adenokarzinom des Ösophagus dar (52,5%, n=138), ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus lag in 31,9% (n=84) der Fälle vor. Bei 5 Patienten (1,9%) wurde die Dignität unter sonstige maligne Erkrankungen zusammengefasst.

In 2 Fällen (0,8%) lag eine Kombination aus Adenokarzinom und Perforation vor, bei einer Patientin (0,4%) war es zur Perforation eines Plattenepithelkarzinoms gekommen. 3 PatientInnen (1,1%) erlitten eine Perforation bei zugrundeliegender Achalasie (s. Abb.9).

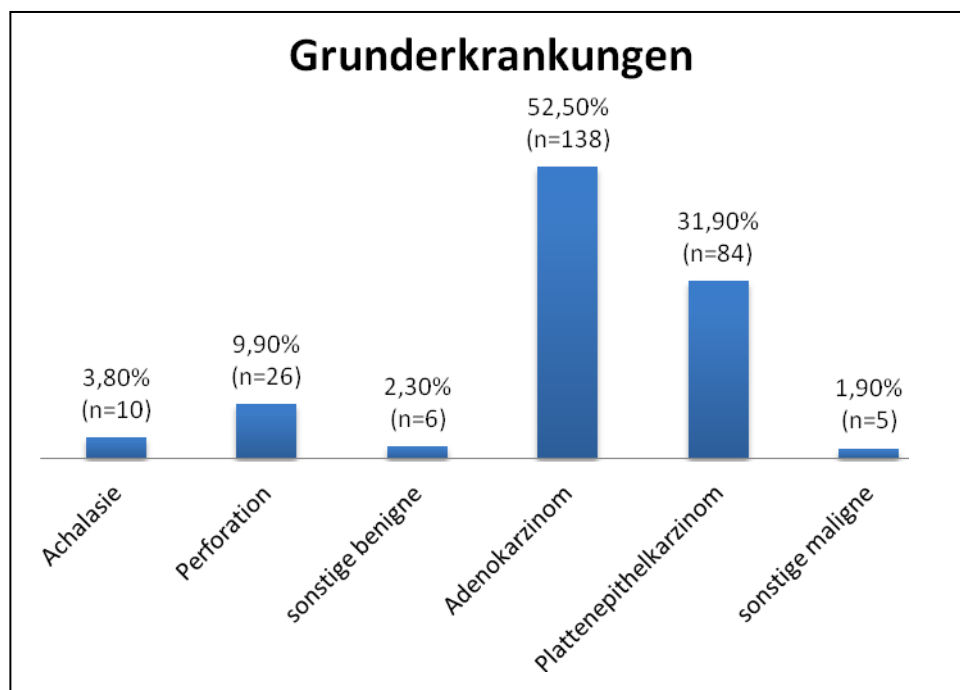


Abbildung 9 Grunderkrankungen in Prozent und Anzahl der erfassten Fälle

3.1.3.1 Grading und Staging der Malignome

5,7% (n=13) der 227 Karzinome wurden als Grad 1, 37,5% (n=85) als Grad 2 und 51,5% (n=117) als Grad 3 eingestuft. Grad 4 lag bei 1,8% (n=4) der PatientInnen vor, 3,5% (n=8) der erfassten Fälle waren nicht klassifizierbar.

21,9% (n=49) waren histologisch pT1, 23,8% (n=54) pT2, 45,8% (n=104) pT3 und 5,9% (n=12) pT4. 8 Fälle (3,5%) konnten keinem T-Stadium zugeordnet werden.

48,0% (n=109) der Ösophaguskarzinome wiesen histologisch pN0 (kein Lymphknotenbefall) auf. 39,6% (n=90) wurden pN1, 7,0% (n=16) pN2 und 5,3% (n=12) pN3 klassifiziert.

Bei 96,5% (n=219) der Patienten lagen zum Resektionszeitpunkt keine Fernmetastasen (M0) vor. Bei 3,5% (n=8) der Ösophaguskarzinome waren intraoperativ vorher nicht nachgewiesene Fernmetastasen entdeckt worden (M1).

Die Resektion war in 89,0% (n=202) makroskopisch und histologisch in sano (R0), 9,3% (n=21) wiesen einen mikroskopischen nachweisbaren Residualtumor auf (R1), in 1,8% (n=4) war die Resektion palliativ bei makroskopisch erkennbarem Resttumor (R2) erfolgt (s. Abb. 10).

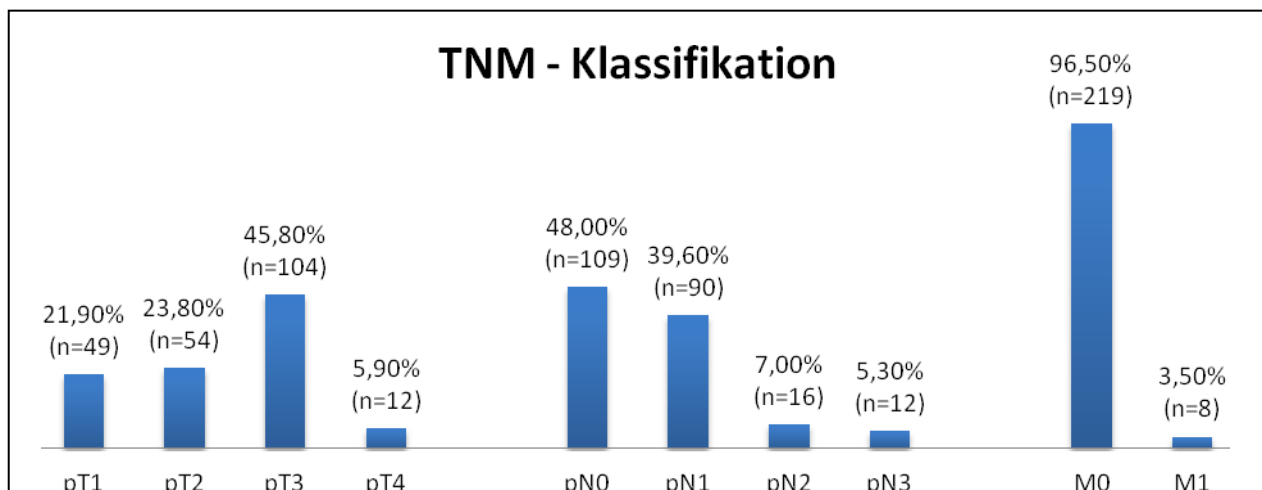


Abbildung 10 TNM-Klassifikation in Prozent und Anzahl der erfassten und klassifizierten Fälle

In 244 von 263 Fällen war eine lokalisierte Organpathologie vorgelegen. Bei 4,5% (n=11) war die Veränderung im proximalen, bei 28,3 % (n=69) im mittleren und bei 67,2% (n=164) im distalen Drittel lokalisiert.

3.1.4 Präoperative Therapie und Laborparameter

21,7% (n=57) der PatientInnen hatte eine neoadjuvante Chemotherapie, 17,5% (n=46) zusätzlich eine Radiotherapie erhalten. Eine präoperative photodynamische Therapie (PDT) war bei 7,2% (n=19) der PatientInnen erfolgt.

Präoperative Medikation mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) erhielten 68,2% (n=178) des Kollektivs. In weiteren 18 Fällen (6,9%) war ersichtlich, dass PPI verordnet worden waren, jedoch – infolge der Nüchternzeiten für die erforderlichen Untersuchungen - nicht ob diese bereits präoperativ eingenommen worden waren. Diese Patienten wurden daher in der „nicht-PPI“ Gruppe gewertet (s. Abb. 11).

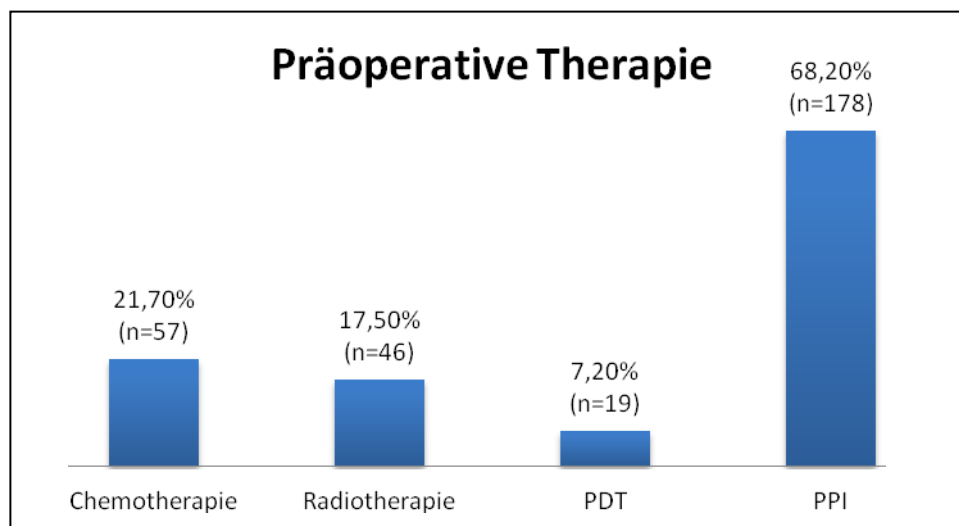


Abbildung 11 Präoperative Therapie in Prozent und Anzahl der erfassten Fälle

Das präoperative CRP ergab einen Mittelwert von 20,1 ($\pm 44,0$; 0 – 383,0) mg/l. Der Mittelwert beim präoperativen Albumin war 5,2 ($\pm 0,9$; 2,0 – 14,5) g/dl. Das präoperative Hämoglobin betrug im Mittel 13,0 ($\pm 1,9$; 8,1 – 18,0) g/dl. Die postoperativen Laborparameter im Verlauf werden in Kapitel 3.1.6 dargestellt.

3.1.5 Operationstechnik

In 99,2% (n= 261) war die Ösophagektomie nach Akiyama über linkscollaren, rechtsthorakalen und abdominellen Zugang erfolgt. Bei 2 Patienten (0,8)% war die gewählte Operationstechnik retrospektiv nicht eindeutig ersichtlich.

Zur Blutstillung kamen vier verschiedene Methoden zum Einsatz. Am häufigsten wurde die Versiegelung mittels LigaSure® angewandt (79,5%; n=209), gefolgt von der Thermocauter und Ligatur (16,3%; n=43) und dem Einsatz von UltraCision® mit ggf. Ligatur (2,7%; n=7). Bei 2 PatientInnen (0,8%) wurde die marSeal®-Versiegelung verwendet, bei weiteren 2 Patienten (0,8%) war die Technik der Blutstillung retrospektiv nicht eruierbar.

Zur Prophylaxe eines Post-Vagotomie-Pylorospasmus wurde in 31,9% (n=84) der Eingriffe eine Pyloroplastik angelegt. Alternativ kam die intraoperative, intrapylorische Botoxinjektion in 7,6% (n=20) der Fälle zur Anwendung. Bei 2 Patienten (0,8%) wurden beide Methoden kombiniert.

98,9% (n=260) erhielten intraoperativ eine transabdominelle Katheter-Jejunostomie um eine sichere postoperative, früh-enterale Ernährung zu ermöglichen. 2 Patienten (0,8%) erhielten nur eine transnasale Duodenum-Nährsonde, bei einem Patienten (0,4%) konnte dieser Faktor retrospektiv nicht erhoben werden.

59,2% (n=155) der Magenconduits wurden orthotop im Ösophagusbett positioniert, 40,8% (n=107) wurden retrosternal gelegt.

Die Nahttechnik der cervicalen Anastomose war größtenteils manuell (71,5%; n=188). Eine rein mechanische Anastomosierung erfolgte bei 17,5% (n=46), eine semimechanische/-manuelle bei 10,3% (n=27) des Patientenkollektives. Bei 2 Patienten (0,8%) war die Technik retrospektiv nicht erhebbar. (s. Abb. 12)

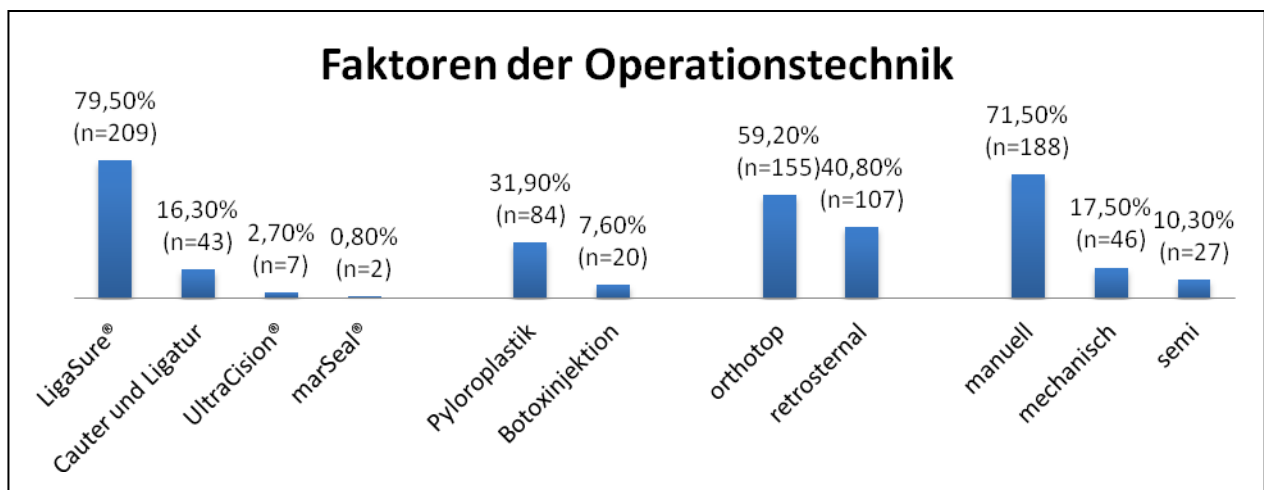


Abbildung 12 Faktoren der Operationstechnik in Prozent und Anzahl der erfassten Fälle

3.1.6 Postoperative Therapie und Laborparameter

Der postoperative stationäre Aufenthalt am LKH-Universitätsklinikum betrug durchschnittlich 28,8 ($\pm 15,7$; 2 – 114) Tage. Intensivmedizinische Betreuung war durchschnittlich für 8,5 ($\pm 11,8$) Tage erforderlich. Die durchschnittliche Intubationsdauer betrug 4,3 ($\pm 10,8$) Tage. Bei 18.5% (n=48) des Kollektivs war wegen protrahiertem Weaning eine Tracheotomie erforderlich gewesen.

Wegen Dislokation bzw. unkoordinierter Entfernung der Jejunumnährsonde durch den Patient war in 5% (n=13) die sekundäre Neuanlage der Ernährungsfistel erforderlich.

Wegen Anastomoseninsuffizienz wurde bei 31 PatientInnen (11,9%) ein selbstexpandierender Stent an der Anastomosenregion implantiert. Die Verweildauer des Stents betrug im Durchschnitt 5,5 ($\pm 26,4$) Tage.

Bei 37,4% (n= 92) der PatientInnen war innerhalb von 3 Monaten postoperativ eine Bougierung der Anastomose erforderlich. Zwischen 3 und 6 Monaten postoperativ war eine Bougierung bei 44,1% (n=108) durchgeführt worden, wobei davon nur 2 Patienten nicht bereits innerhalb des ersten Zeitraums eine Bougierung erhalten hatten.

Die Laboranalyse am 3. postoperativen Tag ergab einen durchschnittlichen Albuminwert von 2,6 ($\pm 0,4$; 1,5 – 5,4) g/dl. Der durchschnittliche postoperative Hämoglobin-Wert betrug 9,4 ($\pm 1,3$; 6,8 – 13,6) g/dl.

3.2 Ergebnisse der Regressionsanalyse

Unter den 263 PatientInnen wurde bei 27,4% (n=72) auf der Basis eines/r Pylorospasmus/Pylorusstenose eine postoperative Magenentleerungsstörung (DGE) festgestellt.

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse in Bezug auf die allgemeinen Patientendaten sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Für Geschlecht, ASA-Score und Patienten-Lifestyle konnten keine signifikanten Korrelationen zum Auftreten einer postoperativen DGE festgestellt werden (s. Tabelle 4).

Variable	zutreffend	nicht zutreffend	p-Wert
Geschlecht			
männlich	27,4% (n=62/226)	-	1,0
weiblich	27,0% (n=10/37)	-	
ASA-Score			
ASA-1	40,0% (n=6/15)	-	0,659
ASA-2	29,7% (n=33/111)	-	
ASA-3	24,1% (n=26/108)	-	
ASA-4	28,6% (n=4/14)	-	
Lifestyle			
Alkoholkonsum	26,8% (n=51/190)	31,5% (n=17/54)	0,497
Nikotinkonsum	31,1% (n=40/128)	25,0% (n=30/120)	0,323

Tabelle 4 Regressionsanalyse der allgemeinen Patientendaten mit Prozent und Anzahl in DGE/Variable

Prä- und postoperative Hämoglobin-, Albumin- bzw. CRP-Werte, Alter oder BMI wiesen ebenfalls keine Korrelation zur Entwicklung eines DGE auf ($p > 0,005$).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den erhobenen Begleiterkrankungen und dem Auftreten einer postoperativen Magenentleerungsstörung konnte nicht nachgewiesen werden. (s. Tabelle 5).

Variable	zutreffend	nicht zutreffend	p-Wert
Begleiterkrankung			
COPD	33,3% (n=19/57)	26,6% (n=51/192)	0,319
KHK	33,3% (n=10/30)	27,5% (n=60/218)	0,52
NINS	33,3% (n=8/28)	27,7% (n=62/224)	0,634
Allergien	32,6% (n=15/46)	27,4% (n=55/201)	0,473
Diabetes mellitus	30,8% (n=12/39)	26,8% (n=60/224)	0,697
PAVK	21,1% (n=4/19)	28,8% (n=66/229)	0,601
Cirrhosis hepatis	14,3% (n=2/14)	28,1% (n=70/249)	0,363

Tabelle 5 Regressionsanalyse der Begleiterkrankungen mit Prozent und Anzahl in DGE/Variable

Bei den Grunderkrankungen bestand eine signifikante, negative Korrelation zwischen Ösophagusperforation als Operationsindikation und postoperativer DGE ($p=0,019$), wobei in lediglich 7,7% der Fälle eine Magenentleerungsstörung zu beobachten war. War die Perforation nicht Grund des operativen Eingriffs, so war die DGE-Rate hingegen bei 29,5%. In 34,5% der Ösophagektomien wegen Plattenepithelkarzinom trat DGE auf, womit die Magenentleerungsstörung zwar im Trend häufiger, der Unterschied jedoch nicht signifikant war ($p=0,078$). Die Analyse der übrigen Grunderkrankungen, des Gradings, des TNM-Stadiums, Resttumorstadiums oder der Lokalisation ergab keinen signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung eines/r Pylorospasmus/-stenose. (s. Tabelle 6).

Variable	zutreffend	nicht zutreffend	p-Wert
Grunderkrankung			
Achalasie	20,0% (n=2/10)	27,7% (n=70/253)	0,732
Perforation	7,7% (n=2/26)	29,5% (n=70/237)	0,019
sonstige benigne	33,3% (n=2/6)	27,2% (n=70/257)	0,667
Adenokarzinom	25,4% (n=35/138)	29,6% (n=37/125)	0,49
Plattenepithelkarzinom	34,5% (n=29/84)	24,0% (n=43/179)	0,078
sonstige maligne	40,0% (n=2/5)	27,1% (n=70/258)	0,617
Grading			
Grad 1	30,8% (n=4/13)	-	0,279
Grad 2	35,3% (n=30/85)	-	
Grad 3	25,6% (n=30/117)	-	
Grad 4	25% (n=1/4)	-	
TNM-Stadium			
pT1	34,7% (n=17/49)	-	0,424
pT2	27,8% (15/54)	-	
pT3	28,8% (n=30/104)	-	
pT4	25,0% (n=3/12)	-	
pN0	29,9% (n=43/144)	-	0,171
pN1	27,8% (n=25/90)	-	
pN2	25,0% (n=4/16)	-	
pN3	0,0% (n=0/12)	-	

M0	28,3% (n=67/237)	-	0,111
M1	0,0% (n=0/8)	-	
Resektion			
R0	28,1% (n=65/231)	-	0,233
R1	14,3% (n=3/21)	-	
R2	50,0% (n=2/4)	-	
Lokalisation			
proximales Drittel	18,2% (n=2/11)	-	0,415
mittleres Drittel	33,3% (n=23/69)	-	
distales Drittel	26,2% (n=43/164)	-	

Tabelle 6 Regressionsanalyse der Grunderkrankungen und Staging-Parameter mit Prozent und Anzahl in DGE/Variable

Variable	zutreffend	nicht zutreffend	p-Wert
präoperative Therapie			
Chemotherapie	24,6% (n=14/57)	28,2% (n=58/206)	0,737
Radiotherapie	21,7% (n=10/46)	28,8% (n=57/198)	0,624
PDT	26,3% (n=5/19)	-	
PPI	29,8% (n=53/178)	21,5% (n=14/65)	0,392

Tabelle 7 Regressionsanalyse der präoperativen Therapie mit Prozent und Anzahl in DGE/Variable

Die Auswirkung der neoadjuvanten Behandlungen Chemo-, Radiotherapie bzw. PDT, sowie präoperativer Gabe von PPI wurde analysiert. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf die DGE-Raten. (s. Tabelle 7)

Tabelle 8 zeigt die Korrelationsanalyse zu operationstechnischen Parametern. Die Pyloroplastik hatte einen signifikant präventiven Einfluss auf die DGE-Entwicklung. Die DGE-Häufigkeit betrug nach Pyloroplastik 15,5%, bei Nichtdurchführung hingegen 33,0% (p=0,003). Die Injektion von Botox in den Pylorus erwies sich hingegen als nicht effektiv (p=0,439).

Es fand sich ein Trend in Richtung geringerer Häufigkeit von DGE wenn eine LigaSure®-Versiegelung zur Blutstillung verwendet wurde. Es wurde jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (p=0,06).

Die übrigen operationstechnischen Parameter zeigten keinen Einfluss auf die Entwicklung eines/r Pylorospasmus/-stenose. (s. Tabelle 8)

Variable	zutreffend	nicht zutreffend	p-Wert
Hochzugsweg			
orthotop	29,7% (n=46/155)	-	0,399
retrosternal	24,3% (n=26/107)	-	
DGE-Prävention			
Pyloroplastik	15,5% (n=13/84)	33,0% (n=59/179)	0,003
Botoxinjektion	35,0% (n=7/20)	26,7% (n=65/243)	0,439
Anastomosierung			
manuell	28,2% (n=53/188)	26,0% (n=19/73)	0,760
mechanisch	30,4% (n=14/46)	27,0% (58/215)	0,716
semi	18,5% (n=5/27)	28,5% (n=67/235)	0,364
Blutstillung			
LigaSure®	23,4% (n=49/209)	-	0,06
Cauter und Ligatur	37,2% (n=16/43)	-	
UltraCision®	57,1% (n=4/7)	-	
marSeal®	50% (n=1/2)	-	

Tabelle 8 Regressionsanalyse der operationstechnischen Parameter mit Prozent und Anzahl in DGE/Variable

DGE hatte andererseits keine signifikante Korrelation mit der Erfordernis der Implantation von Stents an der Anastomose, bzw. von Bougierungen (beides als indirekte Indikatoren von Heilungsstörungen an der Anastomose), mit sekundärer Implantation einer Ernährungsfistel, bzw. mit der Notwendigkeit einer Tracheotomie.

Die Entwicklung einer DGE hatte jedoch signifikante Auswirkung auf die erforderliche Länge des postoperativen Aufenthalts auf der Normalpflegestation (p=0,006), während die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivpflegestation nicht beeinflusst wurde (s. Tabelle 9).

Variable	zutreffend	nicht zutreffend	p-Wert
postoperative Therapie			
Stent	38,7% (n=12/31)	26,1% (n=60/230)	0,197
II Ernährungsfistel	30,8% (n=4/13)	27,2% (n=67/246)	0,756
Tracheotomie	29,2% (n=14/48)	27,4% (n=58/212)	0,859
Bougierung			
nach 3 Monaten	32,6% (n=30/92)	26,0% (n=40/154)	0,307
nach 6 Monaten	32,4% (n=35/108)	25,5% (n=35/137)	0,257
postoperative Aufenthaltsdauer			
Normalpflegestation	24,4 (±14,6) Tage	18,6 (±12,3) Tage	0,006
Intensivstation	7,2 (±8,4) Tage	9,0 (±12,8) Tage	0,113

Tabelle 9 Regressionsanalyse der postoperativen Therapie mit Prozent und Anzahl in DGE/Variable

4 Diskussion

4.1 Allgemeine Erkenntnisse

Mit dem Auftreten einer Magenentleerungsstörung (delayed gastric emptying; DGE) nach einer Ösophagektomie ist in 10% bis 50% der Fälle zu rechnen (67, 68). In einer neueren Studie von Benedix et al. aus dem Jahr 2016, deren Patientenkollektiv und Aufbau der hier vorliegenden Arbeit ähnlich ist, betrug die DGE-Rate auf 39,0% (75). Zhang et al. (83) gaben in ihrer Analyse aus 2017 einen Anteil von 18,2% von DGE an. In weiteren Studien wurde über Raten von 12,0% (65), 22,0% (73) und 22,8% (84) berichtet.

In unserer Analyse betrug die Rate an Magenentleerungsstörungen nach Oesophagusersatz nach Magenhochzug 27,4%, und liegt damit im Mittelfeld der in der Literatur angegebenen Werte.

Die Definition einer postoperativen DGE wurde in der vorliegenden Analyse fast ausschließlich auf der Basis des endoskopischen Befundes gestellt. Das postoperative Schluckaktröntgen, sowie die rein klinischen Symptome einer DGE waren nicht allein für die Diagnose maßgebend. In anderen Studien wurde die Definition der DGE dagegen häufig auf der Basis anderer, symptombasierter bzw. funktioneller Kriterien gestellt (73, 75). Diese Heterogenität der DGE-Definitionen wird in der Literatur als einer der Gründe für die große Variabilität der DGE-Raten zitiert (67, 74, 77). Der Vergleich zwischen verschiedenen Studien ist dadurch erschwert. Eine standardisierte Definition der postoperativen DGE nach Mageninterponat und collarer Oesophagogastrostomie wäre daher erforderlich.

Mit einem Durchschnittsalter von 61,8 Jahren, einem durchschnittlichen BMI von 25,1 kg/m² und einem Männeranteil von 85,9% ähnelte unser Patientenkollektiv, dem anderer Studien (65, 73, 75, 76, 83, 84). Benedix et al. (75) berichteten über ein signifikant gehäuftes Auftreten von DGE bei weiblichen Patienten, wogegen Lanuti et al. (73) keinen genderspezifischen Unterschied fanden. Auch in unserer Analyse war kein geschlechtsabhängiger Unterschied der DGE-Raten erkennbar. Ob der Parameter "Geschlecht" mit der Inzidenz von DGE wirklich in Verbindung zu bringen ist, bedarf weiterer Studien mit größerer Anzahl an weiblichen Patienten.

In der Studie von Datta et al. (84) wurde für Patienten mit DGE ein medianer ASA-Score von 3 angegeben. Unser Patientengut wies mit einem medianen Score von 2 ein etwas geringeres anästhesiologisches Risiko auf.

Die im Rahmen der Studie erhobenen demographischen Parameter zeigten generell keine signifikante Korrelation mit dem Auftreten einer postoperativen DGE. Dieses Ergebnis wurde auch in der Vergleichsliteratur gewonnen (65, 73, 76, 83, 84).

Mögliche Assoziationen zwischen dem Auftreten einer postoperativen DGE und bereits im Vorfeld bestehenden Begleiterkrankungen wurden bisher nur in geringem Ausmaß erforscht (67, 77). Benedix et al. (75) fanden eine signifikante Korrelation zu präoperativ bestehenden pulmonalen Begleiterkrankungen; die Analyse weiterer Komorbiditäten wie kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 oder Nikotinkonsum ergab dagegen keine signifikanten Korrelationen. Sutcliffe et al. (65) fanden 19% kardiovaskuläre Begleiterkrankungen in der DGE-Gruppe und 11% in der Nicht-DGE-Gruppe. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Zhang et al. (83) hatten in ihrer Studie, im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv, eine etwas niedrigere Rate an Typ 2 - DiabetikerInnen (7,7%) bei höherem Raucheranteil (61,5%), beide Parameter waren keine signifikanten Einflussgrößen bezüglich der Entwicklung einer postoperativen DGE.

In unserer Studie konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen Begleiterkrankungen und postoperativer DGE erhoben werden. Bis auf die in unserer Analyse fehlende Korrelation von pulmonalen Komorbiditäten mit DGE entsprechen unsere Ergebnisse den Erkenntnissen aus der Literatur.

Benedix et al. (75) fanden generell keinen signifikanten Einfluss von Tumorassoziierten Faktoren auf die Entwicklung von DGE. Sutcliffe et al. (65) untersuchte im Besonderen den Einfluss von TNM-Stadien auf DGE ohne signifikantes Ergebnis. Zhang et al (83) konnten keinen Unterschied in der DGE-Rate bei Patienten unterschiedlicher histologischer Subtypen nachweisen. In deren Studie war der Anteil von 64,5% an Plattenepithelkarzinomen deutlich höher als in unserer Analyse.

Die Aufarbeitung unserer Daten ergab eine hochsignifikante Assoziation von Perforationen und geringer Inzidenz von DGE. Diesbezüglich liegen in der Literatur keine weiteren Daten vor. Weitere diesbezügliche Analysen sind angezeigt. Dass nach der Resektion von Plattenepithelkarzinom des Ösophagus postoperative Magenentleerungsstörungen tendenziell häufiger – wenn auch ohne statistische Signifikanz - zu sein scheinen, wurde ebenfalls noch nicht beschrieben, und sollte in größeren Kollektiven untersucht werden.

Der Anteil von 21,7% an neoadjuvanter Chemotherapie und 17,5% an Radiotherapie war vergleichsweise gering. Im Kollektiv von Sutcliffe et al. (65) hatten 47,0% eine neoadjuvante Chemo-, in dem von Benedix et al. (75) 70,1% der Fälle eine präoperative Radiotherapie erhalten. Lanuti et al. (73) gaben eine Rate von 38% an neoadjuvanter Radiochemotherapie an. In keiner der drei Studien konnte jedoch eine signifikante Assoziation zwischen neoadjuvanter Therapie und dem Auftreten einer Magenentleerungsstörung festgestellt werden. Auch in unserem Patientenkollektiv konnte kein Einfluss neoadjuvanter onkologischer Therapie auf die DGE-Raten erhoben werden. Auch die präoperative Einnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren hatte keine signifikante Auswirkung. Korrelationen zwischen präoperativer PPI-Gabe und DGE waren bisher in der Literatur nicht untersucht worden.

Der Einfluss der gewählten Rekonstruktionsroute des Magenschlauchs auf die Entwicklung einer postoperativen Magenentleerungsstörung wurde in der Literatur bereits untersucht, jedoch ohne eindeutiges Ergebnis (67). Auch in unserem Kollektiv bestand zwischen den beiden Routen kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Inzidenz von DGE.

Die Anlage einer Pyloroplastik/-myotomie zur Prophylaxe einer postoperativen DGE ist in der Literatur nach wie vor umstritten (67). Im Review von Arya et al. (74) wurde nach Pyloroplastik eine Tendenz zu geringeren DGE-Raten angegeben, allerdings ohne statistische Signifikanz. Auf Grund der Heterogenität der DGE-Definitionen war das Ergebnis zudem schwer interpretierbar. Antonoff et al. (76) fanden keinen Unterschied in den DGE-Raten der Pyloroplastik/-myotomie-Gruppe und der Vergleichsgruppen (keine Intervention, Dilatation,

Dilatation und Botoxinjektion). Andererseits traten bei 0,6% der Pyloroplastik/-myotomie Patienten schwere Komplikationen auf. Gaur et al. (77) führten die Ergebnisse von 3 retrospektiven Studien aus den Jahren 2007 bis 2011 zusammen, woraus ein signifikanter Trend gegen die Durchführung einer Pyloroplastik zur Prophylaxe einer postoperativen DGE hervorging. Außerdem äußerten Gaur et al. auch die Hypothese, dass die von Ihnen angegebene Ineffizienz der Pyloroplastik/-myotomie durch ein frühes postoperatives Ödem oder spätere Strikturen im operierten Areal bedingt sein könnte. Akkerman et al. (67) fanden in ihrem Review zur Prophylaxe der DGE ebenfalls widersprüchliche Resultate der Pyloroplastik/-myotomie und konnten auf Basis dieser Daten deren routinemäßigen Einsatz nicht empfehlen. Auch Velanovich (78) fand bei Verzicht auf eine Pyloroplastik/-myotomie keinen Nachteil im Hinblick auf eine DGE-Entstehung.

Die Studien über Pyloroplastik/-myotomie zur DGE-Prophylaxe Vorbeugung gehen jedoch größtenteils von unterschiedlichen Definitionen der DGE aus, und sind daher schwer vergleichbar. Aus diesem Grunde sind Empfehlungen für bzw. gegen Pyloroplastik/-myotomie mit Einschränkung zu sehen.

In unserer Studie führte die Pyloroplastik zu einer hoch-signifikant niedrigeren Rate an postoperativen DGE (15,5% vs. 33,0%; p-Wert = 0,003) als ohne deren Anwendung bzw. im Vergleich zu anderen prophylaktischen Verfahren.

Auch für die alternative bzw. gelegentlich auch simultan mit der Pyloroplastik durchgeführte, intraoperative Injektion von Botulinum Toxin (Botox) in den Pylorus ist die Datenlage bis dato nicht klar. 2006 untersuchten Kent et al. (72) den Einfluss der intrapylorischen Botoxinjektion auf die Entwicklung einer postoperativen DGE bei 12 PatientInnen, von denen nur in einem Fall eine Magenentleerungsstörung zu beobachten war. In ihrem Kollektiv von 45 PatientInnen beobachteten Martin et al. (71) 2009 nach intrapylorischer, intraoperativer Botoxinjektion ebenfalls in nur einem Fall eine DGE in der frühen postoperativen Nachsorge. Im späteren Verlauf (über 3 Monate postoperativ) kamen zusätzliche 2 Fälle mit DGE hinzu. Im Gegensatz dazu fanden Eldaif et al. (79) 2014 bei intraoperativer Botoxinjektion zwar eine vergleichsweise kürzere Operationsdauer als bei Pyloroplastik/-myotomie, die DGE-Raten waren jedoch gleich. Dabei wies die "Botox-Gruppe" sogar gehäuft Refluxsymptomatik und

erhöhten postoperativen Bedarf an Prokinetika auf. Auch Akkerman et al. (67) kamen in ihrer Review-Studie zu dem Schluss, dass ein routinemäßiger Einsatz der intrapylorischen, intraoperativen Botoxinjektion nicht empfohlen werden sollte. In der vorliegenden Analyse konnte kein prophylaktischer Einfluss von Botulinum toxin im Hinblick auf die Entwicklung von DGE nachgewiesen werden. Die DGE-Rate war nach intraoperativem Einsatz von Botox sogar tendenziell – wenn auch nicht signifikant - erhöht (35,0% vs. 26,7%).

Die Anastomosentechnik in Korrelation zu postoperativer DGE wurde in der Literatur fast nur im Hinblick auf die Höhe der Anastomose untersucht. Dabei scheint die in unserem Kollektiv ausschließlich angewandte cervikale Anastomose geringere Raten an DGE aufzuweisen als die thoracale (65, 67, 75, 83). Der in der vorliegenden Analyse gezogene Vergleich zwischen manueller, mechanischer und semi-mechanischer Anastomosentechnik ergab im Hinblick auf die Entwicklung einer DGE keinen Vorteil einer bestimmten Technik.

Der Einfluss der Art der intraoperativen Blutstillung auf die Rate der postoperativen Magenentleerungsstörung wurde im Rahmen unserer Studie erstmalig untersucht. Die Koagulation mittels LigaSure®-Versiegelung führte zu einer geringeren Inzidenz der DGE als bei anderen Verfahren. Die Tatsache, dass dieses Verfahren besonders häufig angewandt wurde (79,5%), könnte jedoch einen Bias darstellen: Die hohe Routine der Blutstillungstechnik mit dem LigaSure®-Gerät, und die dadurch schonende, effiziente Präparation war möglicherweise per se ein Grund für die niedrige DGE-Rate (23,4%).

Die Therapie der postoperativen Magenentleerungsstörung mittels intrapylorischem Stenting wurde von Sutcliffe et al. (65) beschrieben und vor allem bei tumorbedingter Stenose/Stase empfohlen. In unserer Studie wurden die postoperativen Stentimplantation größtenteils zur Behandlung von Anastomosenstrikturen angewandt und dienten nicht zur Therapie der DGE. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Stenting und DGE war nicht erhebbar.

Postoperative Dilatationen des Pylorus zur Therapie von DGE wurden in der Literatur häufig untersucht. Lanuti et al. (73) gaben eine 95% Erfolgsrate der endoskopischen Ballondilatation bei postoperativer DGE an. In der Studie aus dem Jahr 2016 von Maus et al. (85) war die Erfolgsrate mit 35% PatientInnen, die

eine Re-Dilatation benötigten etwas niedriger. Einen kausalen Einfluss der endoskopischen Dilatationen/Bougierung auf die Entwicklung einer postoperativen DGE findet sich in der Literatur jedoch nicht. Auch die Analyse unserer Daten erbrachte diesbezüglich keine Signifikanz.

Sutcliffe et al. (65) äußerten in ihrer Studie den Verdacht, dass bei Vorliegen einer Anastomosenstriktur meist auch endoskopisch ein Pylorospasmus nachweisbar wäre. In 43% der von ihnen beschriebenen Fälle wurde daher eine kombinierte Dilatation an beiden Lokalisationen vorgenommen. Die Causalität dieser Co-Inzidenzen blieb jedoch unklar. Bezüglich der Korrelation von Heilungsstörungen an der Anastomose und subsequenter Stenosierung mit einer DGE liegen in der Literatur widersprüchliche Daten vor (65, 75, 73, 83).

Auch wenn die in der vorliegenden Analyse erhobenen Variablen "Stent" und "Bougierung" als indirekte Parameter für ein Anastomosendehiszenz oder -striktur gewertet werden, lässt sich ein Zusammenhang mit dem Auftreten einer postoperativen Magenentleerung nicht bestätigen.

Mit einer durchschnittlichen Dauer von 24,4 Tagen war der stationäre Aufenthalt in unserem Kollektiv bei DGE um 5,8 Tage länger als für PatientInnen ohne DGE. Die Liegezeitverlängerung war hoch signifikant ($p = 0,006$). Dieser Zusammenhang ist im Einklang mit Daten in der Literatur (83, 65, 75).

4.2 Konklusion

Mit einem Prozentanteil von 27,4% war die postoperative Magenentleerungsstörung nach Ösophagektomie und Rekonstruktion mittels thorakalem Magenconduit im untersuchten Patientenkollektiv eine häufige Problematik. Trotz der Heterogenität der DGE-Definition in der Vergleichsliteratur bestätigte unsere retrospektive Datenanalyse die von einigen Autoren beschriebene, aber noch kontroversiell diskutierte prophylaktische Wirkung einer Pyloroplastik/-myotomie. Intrapylorische Botoxinjektionen führten dagegen zu keinem Benefit. Neu ist die Erkenntnis, dass bei Ösophagektomie auf Grund von Perforationen offenbar signifikant seltener mit postoperativer DGE zu rechnen ist. Die diesbezügliche Causalität bedarf weiterer Untersuchungen. Auch die auffällige, wenn auch nicht statistisch signifikante Korrelation zwischen Plattenepithelkarzinom und postoperativer DGE sollte weiter analysiert werden. Der bei DGE signifikant

längere Krankenhausaufenthalt ist im guten Einklang mit den Daten aus der Literatur.

Die in der Literatur angegebenen, mit DGE-Inzidenz korrelierenden Parameter "Geschlecht", "pulmonale Komorbiditäten" und "Heilungsstörungen im Anastomosenbereich" konnten dagegen in der vorliegenden Analyse nicht bestätigt werden.

Weitere ätiopathogenetische Studien sind erforderlich, um eine bessere Prävention postoperativer DGE nach Oesophagektomie und Organersatz durch intrathoracales Magenkonduit zu ermöglichen. Die komplexen Probleme die im Rahmen von Oesophagektomie und Organersatz entstehen können, unterstreichen das Postulat, dass derartige Eingriffe nur in spezialisierten Zentren mit hohen Fallzahlen vorgenommen werden sollen.

5 Literaturverzeichnis

1. Kirsch J, Schmitz F, Schulte E. - Rumpfdarm - Ösophagus und Gastrointestinaltrakt. In: Aumüller G, editor. Anatomie. 2., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010 (Duale Reihe).
2. Eichfuss HP, Schumpelick V. - Speiseröhre. In: Schumpelick V, editor. Kurzlehrbuch Chirurgie: 181 Tabellen. 7., korrigierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2006.
3. Anderhuber F, Filler TJ, Pera F, Peuker ET. - Speiseröhre, Oesophagus. In: Anderhuber F, Pera F, Streicher J, editors. Waldeyer: Anatomie des Menschen : Lehrbuch und Atlas in einem Band. 19., vollständig überarbeitete und aktualisierte Aufl.; 2012 (De Gruyter Studium).
4. Fritsch H. - Ösophagus. In: Fritsch H, Kühnel W, Leonhardt H, editors. Innere Organe. 11., überarb. und erw. Aufl.; 2013.
5. Sobotta J, Putz R, Pabst R, editors. Anatomie des Menschen: Der komplette Atlas in einem Band ; allgemeine Anatomie, Bewegungsapparat, innere Organe, Neuroanatomie. 22., neu bearb. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2007.
6. Anderhuber F, Filler TJ, Pera F, Peuker ET. - Organe des Oberbauches. In: Anderhuber F, Pera F, Streicher J, editors. Waldeyer: Anatomie des Menschen : Lehrbuch und Atlas in einem Band. 19., vollständig überarbeitete und aktualisierte Aufl.; 2012 (De Gruyter Studium).
7. Ferguson MK. - Chapter 6: Esophagus. In: Ferguson MK, editor. Thoracic surgery atlas. Philadelphia PA: Saunders/Elsevier; 2007.
8. Lüllmann-Rauch R. - 16 Speiseröhre und Magen-Darm-Kanal. In: Lüllmann-Rauch R, editor. Taschenlehrbuch Histologie. 4., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012.
9. Gekle M. - 12 Funktion des Magen-Darm-Trakts, Energiehaushalt und Ernährung. In: Klinker R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Baumann R, Brenner B et al., editors. Physiologie. 6., vollständig überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010.
10. Siewert JR, Stein HJ. - 7.4 Speiseröhre. In: Siewert JR, Stein HJ, editors. Chirurgie. 9., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012 (Springer-Lehrbuch).
11. Smolle-Jüttner F.M., Pinter H., Friehs G. - 9.5 Chirurgie des Ösophagus. In: Tscheliessnigg K-H, Altziebler S, editors. Lehrbuch der Allgemeinen und Speziellen Chirurgie: 9.5 Chirurgie des Ösophagus. 3. Aufl. Wien: Maudrich; 2005.
12. Mortensen MB. Avoiding complications in esophageal cancer surgery. *Minerva Chir* 2013; 68(4):341–52.
13. Franzke T, Jahne J. Bedeutung praoperativer Risikofaktoren für die Morbidität nach Ösophagusresektionen. *Chirurg* 2015 [cited 2016 Dec 18]; 86(3):287.
14. Kim SH, Lee KS, Shim YM, Kim K, Yang PS, Kim TS. Esophageal resection: indications, techniques, and radiologic assessment. *Radiographics* 2001 [cited 2016 Dec 18]; 21(5):1119-37; discussion 1138-40.
15. D'Amico TA. Outcomes After Surgery for Esophageal Cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2007; 1(5):188–96.

16. Porschen R, Buck A, Fischbach W, Gockel I, Gorling U, Grenacher L et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus (Langversion 1.0 - September 2015, AWMF-Registernummer: 021/023OL). *Z Gastroenterol* 2015 [cited 2017 Mar 22]; 53(11):1288–347.
17. Siewert JR. Ösophaguskarzinom. *Chirurg* 2007 [cited 2016 Nov 21]; 78(5):475-84; quiz 485.
18. Borchard F. - 27 Ösophagus. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Aguzzi A, editors. *Pathologie*. 3., völlig überarb. Aufl. München: Urban & Fischer; 2004.
19. Herold G. - Ösophaguskrankheiten. In: Herold G, editor. *Innere Medizin* 2015. Köln: Selbstverl.; 2015.
20. American Cancer Society. *Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition*. Atlanta: American Cancer Society 2015 [cited 2016 Dec 26]. Available from: URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-044738.pdf>.
21. Hackl M, Karim-Kos HE. *Krebserkrankungen in Österreich 2016: STATISTIK AUSTRIA*. Wien; 2016.
22. Glatz T, Marjanovic G, Zirlik K, Brunner T, Hopt UT, Makowiec F et al. Chirurgische Therapie des Ösophaguskarzinoms: Entwicklung von Management und Prognose über die letzten drei Jahrzehnte. *Chirurg* 2015 [cited 2017 Jan 17]; 86(7):662–9.
23. Siegert H. - 4 Ösophagus. In: Reutter K-H, Baumann R, editors. *Chirurgie essentials: Intensivkurs zur Weiterbildung*. 5., aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2004 (Essentials).
24. Yang CS, Chen X, Tu S. Etiology and Prevention of Esophageal Cancer. *Gastrointest Tumors* 2016 [cited 2016 Dec 27]; 3(1):3–16.
25. Wei W-Q, Chen Z-F, He Y-T, Feng H, Hou J, Lin D-M et al. Long-Term Follow-Up of a Community Assignment, One-Time Endoscopic Screening Study of Esophageal Cancer in China. *J Clin Oncol* 2015 [cited 2017 Jan 15]; 33(17):1951–7. Available from: URL: <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2014.58.0423>.
26. Ohashi S, Miyamoto S, Kikuchi O, Goto T, Amanuma Y, Muto M. Recent Advances From Basic and Clinical Studies of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology* 2015 [cited 2017 Jan 15]; 149(7):1700–15.
27. Domper Arnal MJ, Ferrandez Arenas A, Lanás Arbeloa A. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol* 2015 [cited 2017 Jan 14]; 21(26):7933–43. Available from: URL: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1pubmed.han.medunigraz.at/pmc/articles/PMC4499337/pdf/WJG-21-7933.pdf>.
28. Würfl P, Gebhardt H, Löhnert M, Schaube H, Henne-Bruns D. - 1.2 Ösophagus. In: Henne-Bruns D, Barth E, editors. *Chirurgie*. 4., aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012 (Duale Reihe).
29. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannova R, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016 [cited 2017 Jan 17]; 27(suppl 5):v50-v57.

30. Lin JL. T1 esophageal cancer, request an endoscopic mucosal resection (EMR) for in-depth review. *J Thorac Dis* 2013 [cited 2017 Jan 17]; 5(3):353–6. Available from: URL: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1pubmed.han.medunigraz.at/pmc/articles/PMC3698294/pdf/jtd-05-03-353.pdf>.
31. Joo DC, Kim GH, Park DY, Jhi JH, Am Song G. Long-term outcome after endoscopic submucosal dissection in patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma: a single-center study. *Gut Liver* 2014; 8(6):612–8.
32. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalberg JR, Simes RJ, Barbour A et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: An updated meta-analysis. *The Lancet Oncology* 2011; 12(7):681–92.
33. Zingg U, DiValentino D, McQuinn A, Mardzuki A, Thompson SK, Karapetis CS et al. Outcome for esophageal cancer following treatment with chemotherapy and radiotherapy but not esophagectomy: Nonsurgical treatment of esophageal cancer. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2009 [cited 2017 Jan 23]; 2:75–83. Available from: URL: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1pubmed.han.medunigraz.at/pmc/articles/PMC3108630/>.
34. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(22):2074–84.
35. Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007; 25(10):1160–8.
36. Hu G, Wang Z, Wang Y, Zhang Q, Tang N, Guo J et al. Comparison of cisplatin/paclitaxel with cisplatin/5-fluorouracil as first-line therapy for nonsurgical locally advanced esophageal squamous cell carcinoma patients. *Drug Des Devel Ther* 2016 [cited 2017 Jan 23]; 10:2129–36.
37. Blazeby JM, Williams MH, Brookes ST, Alderson D, Farndon JR. Quality of life measurement in patients with oesophageal cancer. *Gut* 1995; 37(4):505–8.
38. Caspers RJ, Welvaart K, Verkes RJ, Hermans J, Leer JWH. The effect of radiotherapy on dysphagia and survival in patients with esophageal cancer. *Radiotherapy and Oncology* 1988; 12(1):15–23.
39. Junginger T, Gockel I, Gonner U, Schmidberger H. Palliativtherapie beim Ösophaguskarzinom. *Zentralbl Chir* 2010 [cited 2017 Apr 1]; 135(6):541–6.
40. Shridhar R, Almhanna K, Meredith KL, Biagioli MC, Chuong MD, Cruz A, Hoffe SE. Radiation Therapy and Esophageal Cancer. *Cancer Control* 2013; 20:97–110.
41. Smolle-Jüttner F.M., Pinter H., Friehs G. - 9. Thoraxchirurgie. In: Tscheliessnigg K-H, Altziebler S, editors. *Lehrbuch der Allgemeinen und Speziellen Chirurgie: 9.5 Chirurgie des Ösophagus*. 3. Aufl. Wien: Maudrich; 2005.
42. Dai Y, Li C, Xie Y, Liu X, Zhang J, Zhou J et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (10):CD005048.
43. Kuwano H, Nishimura Y, Oyama T, Kato H, Kitagawa Y, Kusano M et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society. *Esophagus* 2015 [cited 2017 Feb 1]; 12:1–30.

44. el-Serag HB. The epidemic of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31(2):421-40, viii.
45. Wheeler JB, Reed CE. Epidemiology of esophageal cancer. *Surg Clin North Am* 2012; 92(5):1077–87.
46. Pohl H, Wrobel K, Bojarski C, Voderholzer W, Sonnenberg A, Rosch T et al. Risk factors in the development of esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2013 [cited 2017 Mar 6]; 108(2):200–7.
47. Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. Tobacco smoking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma: a meta-analysis. *Epidemiology* 2011; 22(3):344–9.
48. O'Doherty MG, Freedman ND, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. A prospective cohort study of obesity and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Gut* 2012; 61(9):1261–8.
49. Wu AH, Tseng C-C, Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer* 2003 [cited 2017 Mar 6]; 98(5):940–8.
50. Zendehdel K, Nyren O, Edberg A, Ye W. Risk of esophageal adenocarcinoma in achalasia patients, a retrospective cohort study in Sweden. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(1):57–61.
51. Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2014 [cited 2017 Mar 7]; 371(9):836–45.
52. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sorensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011; 365(15):1375–83.
53. Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F et al. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Ann Oncol* 2012; 23(2):287–97.
54. Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2015 [cited 2017 Mar 21]; 149(2):302-17.e1.
55. Higuchi K, Tanabe S, Azuma M, Katada C, Sasaki T, Ishido K et al. A phase II study of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms (KDOG 0901). *Gastrointest Endosc* 2013; 78(5):704–10.
56. Pech O, May A, Manner H, Behrens A, Pohl J, Weferling M et al. Long-term Efficacy and Safety of Endoscopic Resection for Patients With Mucosal Adenocarcinoma of the Esophagus. *Gastroenterology* 2014; 146(3):652-660.e1.
57. Holscher AH, Bollschweiler E, Schroder W, Metzger R, Gutschow C, Drebber U. Prognostic impact of upper, middle, and lower third mucosal or submucosal infiltration in early esophageal cancer. *Ann Surg* 2011; 254(5):802-7; discussion 807-8.
58. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas P-A, Meunier B et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 2014; 32(23):2416–22.

59. Tougeron D, Scotte M, Hamidou H, Di Fiore F, Paillot B, Michot F et al. Definitive chemoradiotherapy in patients with esophageal adenocarcinoma: an alternative to surgery? *J Surg Oncol* 2012 [cited 2017 Apr 1]; 105(8):761–6.
60. Watson TJ. Esophagectomy for end-stage achalasia. *World J Surg* 2015 [cited 2017 Apr 1]; 39(7):1634–41.
61. Kroepil F, Schauer M, Raffel AM, Kropil P, Eisenberger CF, Knoefel WT. Treatment of early and delayed esophageal perforation. *Indian J Surg* 2013 [cited 2017 Apr 3]; 75(6):469–72.
62. Kiesslich R, Mohler M, Hansen T, Galle PR, Lang H, Gockel I. Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms. *Internist (Berl)* 2012 [cited 2017 Apr 5]; 53(11):1315-27; quiz 1328-9.
63. Battafarano RJ, Patterson GA. Esophageal Surgery - Chapter 50: Complications Of Esophageal Resection. In: Pearson FG, Patterson GA, editors. *Pearson's thoracic & esophageal surgery*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2008.
64. Barreto JC. Transhiatal versus transthoracic esophagectomy for esophageal cancer. *WJG* 2010 [cited 2017 Apr 13]; 16(30):3804.
65. Sutcliffe RP, Forshaw MJ, Tandon R, Rohatgi A, Strauss DC, Botha AJ et al. Anastomotic strictures and delayed gastric emptying after esophagectomy: incidence, risk factors and management. *Dis Esophagus* 2008 [cited 2017 Apr 13]; 21(8):712–7.
66. Wormuth JK, Heitmiller RF. Esophageal conduit necrosis. *Thorac Surg Clin* 2006 [cited 2017 Apr 14]; 16(1):11–22. Available from: URL: http://www-1sciencedirect-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/science?_ob=PdfExcerptURL&_imagekey=1-s2.0-S1547412706000041-main.pdf&_piikey=S1547412706000041&_cdi=273360&_orig=article&_zone=centerpane&_fmt=abst&_eid=1-s2.0-S1547412706000041&_user=3500037&md5=bc03436da44f1e8f141870af2507f81d&ie=/excerpt.pdf.
67. Akkerman RDL, Haverkamp L, van Hillegersberg R, Ruurda JP. Surgical techniques to prevent delayed gastric emptying after esophagectomy with gastric interposition: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2014 [cited 2017 Apr 8]; 98(4):1512–9.
68. Poghosyan T, Gaujoux S, Chirica M, Munoz-Bongrand N, Sarfati E, Cattan P. Functional disorders and quality of life after esophagectomy and gastric tube reconstruction for cancer. *J Visc Surg* 2011; 148(5):e327-35.
69. Lee J-I, Choi S, Sung J. A flow visualization model of gastric emptying in the intrathoracic stomach after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2011 [cited 2017 Apr 14]; 91(4):1039–45.
70. Collard J-M, Romagnoli R, Otte J-B, Kestens P-J. The Denervated Stomach as an Esophageal Substitute Is a Contractile Organ. *Ann Surg* 1998 [cited 2017 Apr 14]; 227(1):33–9. Available from: URL: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1pubmed.han.medunigraz.at/pmc/articles/PMC1191169/pdf/annsurg00011-0045.pdf>.

71. Martin JT, Federico JA, McKelvey AA, Kent MS, Fabian T. Prevention of delayed gastric emptying after esophagectomy: a single center's experience with botulinum toxin. *Ann Thorac Surg* 2009 [cited 2017 Apr 14]; 87(6):1708-13; discussion 1713-4.
72. Kent MS, Pennathur A, Fabian T, McKelvey A, Schuchert MJ, Luketich JD et al. A pilot study of botulinum toxin injection for the treatment of delayed gastric emptying following esophagectomy. *Surg Endosc* 2007 [cited 2017 Apr 17]; 21(5):754-7.
73. Lanuti M, DeDelva P, Morse CR, Wright CD, Wain JC, Gaissert HA et al. Management of delayed gastric emptying after esophagectomy with endoscopic balloon dilatation of the pylorus. *Ann Thorac Surg* 2011 [cited 2017 Apr 17]; 91(4):1019-24.
74. Arya S, Markar SR, Karthikesalingam A, Hanna GB. The impact of pyloric drainage on clinical outcome following esophagectomy: a systematic review. *Dis Esophagus* 2015 [cited 2017 Apr 17]; 28(4):326-35.
75. Benedix F, Willems T, Kropf S, Schubert D, Stubs P, Wolff S. Risk factors for delayed gastric emptying after esophagectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2017 [cited 2017 Apr 17].
76. Antonoff MB, Puri V, Meyers BF, Baumgartner K, Bell JM, Broderick S et al. Comparison of pyloric intervention strategies at the time of esophagectomy: is more better? *Ann Thorac Surg* 2014 [cited 2017 Apr 17]; 97(6):1950-7; discussion 1657-8.
77. Gaur P, Swanson SJ. Should we continue to drain the pylorus in patients undergoing an esophagectomy? *Dis Esophagus* 2014 [cited 2017 Apr 17]; 27(6):568-73.
78. Velanovich V. Esophagogastrectomy without pyloroplasty. *Diseases of the Esophagus* 2003 [cited 2017 Apr 17]; 16(3):243-5.
79. Eldaif SM, Lee R, Adams KN, Kilgo PD, Gruszynski MA, Force SD et al. Intrapyloric botulinum injection increases postoperative esophagectomy complications. *Ann Thorac Surg* 2014 [cited 2017 Apr 17]; 97(6):1959-64; discussion 1964-5.
80. Swanson EW, Swanson SJ, Swanson RS. Endoscopic pyloric balloon dilatation obviates the need for pyloroplasty at esophagectomy. *Surg Endosc* 2012; 26(7):2023-8.
81. Simpson PJ, Ooi C, Chong J, Smith A, Baldey A, Staples M et al. Does the use of nizatidine, as a pro-kinetic agent, improve gastric emptying in patients post-oesophagectomy? *J Gastrointest Surg* 2009 [cited 2017 Apr 17]; 13(3):432-7.
82. Burt M, Scott A, Williard WC, Pommier R, Yeh S, Bains MS et al. Erythromycin stimulates gastric emptying after esophagectomy with gastric replacement: a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111(3):649-54.
83. Zhang L, Hou S-C, Miao J-B, Lee H. Risk factors for delayed gastric emptying in patients undergoing esophagectomy without pyloric drainage. *J Surg Res* 2017 [cited 2017 Jun 15]; 213:46-50.
84. Datta J, Williams NN, Conway RG, Dempsey DT, Morris JB. Rescue pyloroplasty for refractory delayed gastric emptying following esophagectomy. *Surgery* 2014 [cited 2017 Jun 11]; 156(2):290-7.

85. Maus MKH, Leers J, Herbold T, Bludau M, Chon S-H, Kleinert R et al. Gastric Outlet Obstruction After Esophagectomy: Retrospective Analysis of the Effectiveness and Safety of Postoperative Endoscopic Pyloric Dilatation. *World J Surg* 2016 [cited 2017 Jun 17]; 40(10):2405–11.