

Aus der Klinik für Kinderchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Nachuntersuchungen von Patienten mit korrigierter
Ösophagusatresie mit einem besonderen Schwerpunkt auf das
pulmonologische Langzeitergebnis

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

René Dittrich

aus Rostock

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Abstrakt	7
2 Einleitung	11
2.1 Grundlagen der Ösophagusatresie	11
2.2 Historisches zur Ösophagusatresie	11
2.3 Klassifikationen	13
2.4 Klinik und Diagnostik	15
2.5 Assoziierte Fehlbildungen	16
2.6 Therapie	17
2.7 Therapieergebnis	18
2.7.1 Respiratorische Komplikationen	18
2.7.2 Gastroösophageale Komplikationen	20
2.8 Lungenfunktionsdiagnostik	21
2.8.1 Lungenfunktionsparameter	21
2.8.2 Spirometrie	23
2.8.3 Bodyplethysmographie	25
2.9 Zielsetzung der Studie	25
3 Material und Methoden	27
3.1 Ethikvotum	27
3.2 Patientenkollektiv	27
3.3 Lungenfunktionsprüfung	28
3.4 Laufbandbelastung nach Bruce	29
3.5 Erhebung allgemeiner und spezieller Daten	31
3.6 Datenerfassung und Auswertung	31
4 Ergebnisse	33
4.1 Allgemeines	33
4.2 Schwangerschaft und Perinatalperiode	35
4.2.1 Entstehung der Schwangerschaft	35
4.2.2 Pränataldiagnostik	35
4.2.3 Geburt	36
4.2.4 Mehrlingsgeburten	36
4.2.5 Schwangerschaftsdauer	37
4.2.6 Geburtsgewicht und Geburtsgröße	37
4.2.7 APGAR - Score	37

4.2.8	Angeborene Fehlbildungen.....	38
4.3	Operatives und perioperatives Ergebnis.....	39
4.3.1	Operationsmethoden	39
4.3.2	Distanz der Ösophagusblindsäcke.....	39
4.3.3	Frühe postoperative Komplikationen.....	40
4.3.4	Beatmung und Atemunterstützung.....	42
4.3.5	Nahrungsaufbau	43
4.3.6	Folgeoperationen im Verlauf.....	43
4.4	Körperliche Entwicklung	45
4.5	Pulmonologische und gastroösophageale Komplikationen	47
4.5.1	Pulmonologische und pneumologische Komplikationen	47
4.5.2	Medikamente (Respirationstrakt)	48
4.5.3	Gastroösophageale Komplikationen	49
4.5.4	Medikamente (Gastrointestinaltrakt)	51
4.6	Lungenfunktion und Laufbandbelastung.....	52
4.6.1	Lungenfunktion gesamt.....	52
4.6.2	Ruhe-Lungenfunktion.....	54
4.6.3	Laufbandbelastung nach Bruce	56
4.6.4	Lungenfunktion nach Belastung.....	58
4.6.5	Lungenfunktion und Laufbandbelastung in Abhängigkeit der Morphologie	59
4.7	Frühkindliche Komplikationen und pulmonologisches Langzeitergebnis	61
4.7.1	Distanz der Ösophagusblindsäcke in Korrelation zur Lungenfunktion	61
4.7.2	Dauer invasiver Beatmung in Korrelation zur Lungenfunktion	62
4.7.3	Dauer Sauerstoffsubstitution in Korrelation zur Lungenfunktion	64
4.7.4	Frühe postoperative Komplikationen in Korrelation zur Lungenfunktion ...	64
4.7.5	Gastroösophagealer Reflux im Kleinkindalter in Korrelation zur Lungenfunktion	65
4.7.6	Rezidivierende Aspirationspneumonien in Korrelation zur Lungenfunktion	65
5	Diskussion	67
5.1	Ergebnisdiskussion und Literaturvergleich	67
5.1.1	Allgemeines	67
5.1.2	Schwangerschaft und Perinatalperiode	67
5.1.3	Operatives und perioperatives Ergebnis	69
5.1.4	Körperliche Entwicklung.....	71
5.1.5	Pulmonologische und gastroösophageale Komplikationen.....	72

5.1.6	Lungenfunktion und Laufbandbelastung	74
5.1.7	Auswirkungen frühkindlicher Komplikationen auf das pulmonologische Langzeitergebnis.....	78
5.2	Abgleich der Hypothesen	79
5.3	Bedeutung und mögliche Implikationen für das therapeutische Regime	79
5.4	Limitationen der Studie (Methoden, Patientengut etc.).....	80
6	Abbildungsverzeichnis	82
7	Tabellenverzeichnis	83
8	Literaturverzeichnis	85
9	Anlagen	91
10	Eidesstattliche Versicherung	93
11	Curriculum Vitae	94
12	Publikationsverzeichnis	95
13	Danksagung	96

Abkürzungsverzeichnis

APGAR	ein Score mit dem die postnatale Adaptation von Neugeborenen gemessen wird
ASD	Atriumseptumdefekt
AZV	Atemzeitvolumen
bzw.	beziehungsweise
cm	Centimeter
CTG	Kardiotokographie
ERV	expiratorisches Reservevolumen
FeNO	exhalierendes Stickstoffmonoxid
FEV 1	Forciertes expiratorisches Volumen nach 1s, „Einsekundenkapazität“
FEV 0,5	Analog zu FEV 1, Forciertes expiratorisches Volumen nach 0,5s
FRC	funktionelle Residualkapazität = ITGV
FVC	Forcierte Vitalkapazität
ggf.	gegebenenfalls
GÖR	gastroösophagealer Reflux
h	Stunden
ICS	Inhalative Glukokortikosteroide
IRV	inspiratorisches Reservevolumen
ITGV	intrathorakales Gasvolumen
k.A.	keine Angabe
km/h	Kilometer pro Stunde
LKGS	Lippen-Kiefer-Gaumensegel
MEF 25	Maximal expiratorischer Fluss – Atemstromstärke bei noch 25 % auszuatmender FVC
MEF 50	Maximal expiratorischer Fluss – Atemstromstärke bei noch 50 % auszuatmender FVC
MEF 75	Maximal expiratorischer Fluss – Atemstromstärke bei noch 75 % auszuatmender FVC
min	Minuten
MMEF	Mittlerer maximal expiratorischer Fluss – durchschnittliche Atemstromstärke zwischen 25 % und 75 % ausgeatmeter FVC
N oder n	Anzahl

onA	ohne nähere Angaben
ÖSA	Ösophagusatresie
p	Signifikanzniveau
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
PEF	Peakflow – maximal expiratorischer Fluss bei forcierter Expiration
Perz.	Perzentile
PFO	Persistierendes Foramen ovale
R ²	Bestimmtheitsmaß
R eff	Resistance - Atemwegswiderstand
RV	Residualvolumen
SD	Standardabweichung
SG eff	Spezifische Atemwegsleitfähigkeit – Kehrwert vom SR eff
SR eff	Spezifischer Atemwegswiderstand
SSW	Schwangerschaftswoche
TLC	Totale Lungkapazität
u.a.	unter anderem
VC	Vitalkapazität
vgl.	vergleiche
vs	versus
VSD	Ventrikelseptumdefekt
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
Z-Score	Ergebnis der Standardisierung, ermöglicht z.B. die altersübergreifende Auswertung gemessener Variablen

1 Abstrakt

Einleitung: Eine Ösophagusatresie stellt eine seltene aber schwerwiegende angeborene Fehlbildung dar, die aufgrund ihrer anatomischen Konstellation, häufig in Verbindung mit tracheoösophagealer Fistelbildung, eine Vielzahl von gastroösophagealen und pulmonologischen Früh- und Spätkomplikationen begünstigt. Ziel dieser Arbeit war es, die unterschiedlichen Krankheitsverläufe von Kindern mit korrigierter Ösophagusatresie in Hinblick auf Komplikationen und Langzeitfolgen darzustellen. Neben der Auswertung retrospektiver und anamnestischer Daten zum operativen und postoperativen Verlauf, sowie zu gastroösophagealen Auswirkungen, sollte ein besonderer Fokus auf die Untersuchung von Zusammenhängen der Langzeitfolgen für das pulmonale System gelegt werden.

Material und Methoden: 27 Patienten mit einer korrigierten Ösophagusatresie im Alter von 5 bis 20 Jahren nahmen an der Studie teil. Es wurden Spirometrien bzw. Bodyplethysmographien, sowie Laufbandbelastungstests nach Bruce zur Beurteilung der Lungenfunktion und körperlichen Belastbarkeit durchgeführt. Weitere Daten zu Schwangerschaft und Perinatalperiode, dem operativen und perioperativen Ergebnis, zu pulmonologischen und gastroösophagealen Komplikationen, sowie zur körperlichen Entwicklung wurden anhand von patientenbezogenen Fragebögen, sowie durch Einsicht der Patientenakten erfasst.

Ergebnisse: 17 Studienteilnehmer (63 %) zeigten eine abnorme Lungenfunktion in Ruhe oder nach Belastung. Eine restriktive Ventilationsstörung (rein restriktiv oder kombiniert) wurde bei 11 Teilnehmern (41 %) gemessen, eine obstruktive Ventilationsstörung (rein obstruktiv oder kombiniert) bei 13 Patienten (48 %). 22 Studienteilnehmer (81 %) konnten die Laufbandbelastung protokollgemäß durchlaufen. Mit einem Z-Score von -1,40 (Mittelwert) für die Laufbandbelastung war die körperliche Belastbarkeit somit signifikant kleiner als der Durchschnitt der Referenzwertpopulation. Es konnte gezeigt werden, dass signifikante Korrelationen zwischen dem Vorliegen von restriktiven Ventilationsstörungen und der Distanz der Ösophagusblindsäcke, der Dauer perioperativer Beatmung, einem gastroösophagealen Reflux, sowie rezidivierende Aspirationspneumonien im Kleinkindalter bestehen. Die körperliche Entwicklung zeigte eine ansteigende Tendenz sowohl für die Größen- als auch für die Gewichtszunahme mit zunehmendem Alter. Acht Patienten (30 %) gaben aktuelle, 21 Studienteilnehmer

(78 %) im Kleinkindalter regelmäßig aufgetretene Atemwegssymptome wie z.B. Stridor, Hustenattacken oder rezidivierende Bronchitis an. Bezogen auf gastroösophageale Komplikationen beschrieben 14 Studienteilnehmer (52 %) aktuelle und 22 Patienten (81 %) im Kleinkindalter aufgetretene Symptome wie z.B. Dysphagie oder gastroösophagealen Reflux.

Schlussfolgerung: Es konnte gezeigt werden, dass eine Ösophagusatresie und ihre (Früh-)Komplikationen signifikante Auswirkungen auf das pulmonologische Langzeitergebnis, gemessen an abnormalen Lungenfunktionswerten und insbesondere dem Auftreten restriktiver Ventilationsstörungen, haben. Eine langfristige und regelmäßige Nachsorge von Patienten mit korrigierter Ösophagusatresie ist von besonderer Wichtigkeit, um das Entstehen und Fortschreiten von assoziierten Pathologien (Ventilationsstörungen, gastroösophagealer Reflux, u.a.) frühzeitig zu erkennen und durch geeignete Maßnahmen entgegenwirken zu können.

Abstract

Introduction: Esophageal atresia is a rare but severe congenital anomaly that, due to its anatomical constitution, frequently leads to gastroesophageal as well as respiratory short- and long term complications. The aim of this study was to illustrate the short and long term outcomes of patients with repaired esophageal atresia. Alongside retrospective and questionnaire based data regarding operative and postoperative outcome as well as gastroesophageal complications, the study mainly focused on examining the correlations to long-term outcome of the pulmonary system.

Methods: 27 patients aged 5 to 20 years, with repaired esophageal atresia were recruited. Body plethysmography and spirometry were performed to evaluate lung function, and the Bruce protocol treadmill exercise test to assess physical fitness. Patient questionnaires were used to acquire further data concerning gestation and perinatal period; operative and perioperative outcome; respiratory and gastroesophageal complications; as well as body growth.

Results: 17 participants (63 %) showed abnormal lung function at rest or after exercise. Restrictive ventilatory defects (solely restrictive or combined) were found in 11 participants (41 %), and obstructive ventilatory defects (solely obstructive or combined) in 13 subjects (48 %). 22 participants (81 %) performed the Bruce protocol treadmill exercise test to standard. The treadmill exercise results were expressed in z-score and revealed to be significantly below the standard population mean (z-score = -1.40). Moreover, significant correlations between restrictive ventilatory defects and the interpouch distance; duration of post-operative ventilation; gastroesophageal reflux disease; plus recurrent aspiration pneumonia during infancy; were described. Regarding body height and weight, body growth showed a positive trend with increasing age. Eight patients (30 %) reported current recurring respiratory symptoms such as stridor, and fits of coughing or bronchitis. 21 participants (78 %) described those during infancy. Gastroesophageal complications like dysphagia or gastroesophageal reflux was currently recurring in 14 subjects (52 %) and recurred during infancy in 22 participants (81 %).

Conclusion: It was shown that esophageal atresia and associated early complications have significant impact on pulmonary long term outcomes such as abnormal lung function and, in particular restrictive ventilatory defects. Long-running and regular follow-ups of patients with congenital esophageal atresia are necessary in order to detect and react to the development and progression of associated complications (e.g. ventilation disorders, gastroesophageal reflux disease).

2 Einleitung

2.1 Grundlagen der Ösophagusatresie

Die Ösophagusatresie gehört zu den Hemmungsfehlbildungen, welche zu einem angeborenen Verschluss der Speiseröhre mit oder ohne tracheoösophagealer Fistel führt. Embryologisch betrachtet handelt es sich dabei um eine Abfaltungsstörung des Vorderdarms, aus dem sich der Ösophagus und die Trachea entwickeln. Die genaue Ätiologie und Pathogenese ist bis heute ungeklärt. Die Inzidenz beträgt zwischen 1 : 2400 – 1 : 4500 bei einer geringen geschlechtsspezifischen Prädisposition für das männliche Geschlecht. (1-3)

2.2 Historisches zur Ösophagusatresie

„A Narrative of a Monstrous Birth in Plymouth, Octob. 22. 1670“ – übersetzt soviel wie „Ein Bericht über eine ungeheuerliche Geburt in Plymouth, 22. Oktober 1670“ gilt als erste dokumentierte Beschreibung einer Ösophagusatresie. William Durston beschrieb in seinem Aufsatz, neben weiteren Anomalien, den blind endenden oberen Ösophagusstumpf bei einem Zwilling bei Thorakopagus. (4, 5)

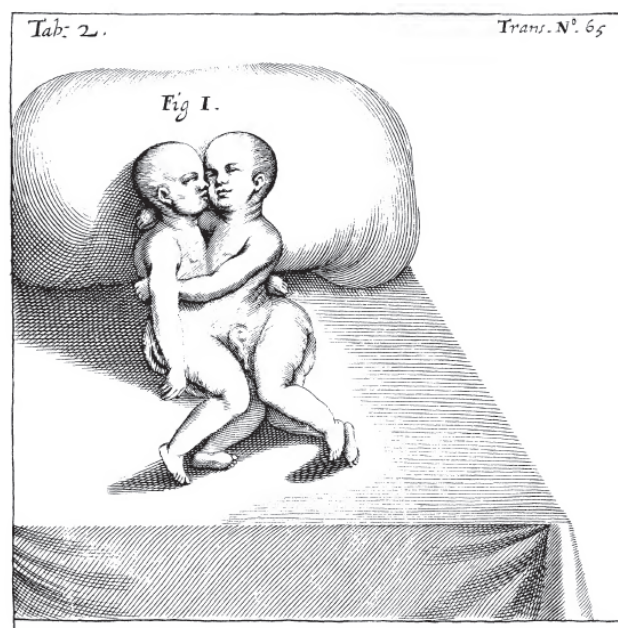


Abbildung 1: Originalabbildung aus „A Narrative of a Monstrous Birth in Plymouth, Octob. 22. 1670“ (4)

Nur wenige Jahre später, 1697, gelang Thomas Gibson die Darstellung einer Ösophagusatresie mit distaler tracheoösophagealer Fistel, der häufigsten Form einer Ösophagusatresie. (6)

Im 18. Jahrhundert blieb die Ösophagusatresie in der Fachliteratur weitestgehend unerwähnt und erst 150 Jahre später erschien ein neuer Fallbericht von Thomas Hill, der die klinische Symptomatik mit dem unmittelbar postprandialem Erbrechen und ausgeprägtem Speicheln beschrieb, sowie erstmals die Analatresie, als assoziierte Malformation dokumentierte. Nach der Veröffentlichung mehrerer Fallberichte im frühen 19. Jahrhundert schlug Thomas Holmes 1869 erstmals die Möglichkeit einer operativen Korrektur vor. (7, 8)

Eine neue Ära begann 1888 mit Charles Steele in London, der erstmals eine operative Korrektur des blind endenden Ösophagus plante. Anstelle der erhofften Membran, die Steele perforieren wollte, zeigte sich jedoch im Rahmen der Gastrostomie eine Distanz zwischen dem proximalen und distalen Ösophagusstumpf von mehr als 1,5 inch (ca. 3,8 cm), sodass er den Eingriff erfolglos abbrechen musste. 1904 erschien im Lancet ein Artikel über eine zunächst erfolgreich verlaufene Operation einer Ösophagusatresie, durchgeführt durch F.J. Steward am Great Ormond Street Hospital London, bei der das Kind erst am 14. Lebenstag verstarb. (5, 9)

Der Anatom E.C. Vogt veröffentlichte im Jahr 1929 einen Artikel, indem er die unterschiedlichen Varianten einer Ösophagusatresie beschrieb. Diese Klassifikation nach Vogt findet bis heute Anwendung. (10)

Es folgten weitere Korrekturversuche in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts. Zu erwähnen seien hierbei insbesondere N.L. Leven und W.E. Ladd die 1939 vom ersten überlebenden Patienten mit Gastrostomie, zervikaler Ösophagostomie und sekundärer Fistelligatur berichteten. (11)

Ein weiterer Meilenstein gelang 1941 durch Cameron Height in Michigan, der erstmalig erfolgreich eine primäre Anastomose in Gestalt einer End-zu-End Anastomose durchführte. Die folgenden Jahre, geprägt durch verfeinerte Operationstechniken, führten nicht nur zu einer steigenden Anzahl von Überlebenden, sondern auch zu

neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen. Hier sei z.B. auf die Klassifikation nach Waterston hingewiesen, die 1962 zur Evaluierung der Überlebenswahrscheinlichkeit veröffentlicht wurde und bis in die 90er Jahre als geeignetes Maß zur Risikoabschätzung galt. (5, 8, 12)

2.3 Klassifikationen

Eine Reihe verschiedener Klassifikationen wurde über die Jahrzehnte entwickelt. Neben der vor allem in der angelsächsischen Literatur häufig verwendeten Klassifikation nach Gross, wird die Ösophagusatresie hierzulande vorwiegend nach Vogt klassifiziert. Beide Klassifikationen sind in Tabelle 1 tabellarisch dargestellt. Die graphische Darstellung der Klassifikation nach Vogt folgt in Abbildung 2.

Vogt	Gross	Häufigkeit	Beschreibung
I	-		Ösophagusaplasie – ohne tracheoösophageale Fistel
II	A	8 %	(Langstreckige) Ösophagusatresie – ohne Fistel
IIIa	B	3 %	Ösophagusatresie mit proximaler tracheoösophagealer Fistel
IIIb	C	85 %	Ösophagusatresie mit distaler tracheoösophagealer Fistel
IIIc	D	<1 %	Ösophagusatresie mit proximaler und distaler Fistel
IV	E	4 %	Ösophagotracheale Fistel (H-Fistel) ohne Ösophagusatresie
-	F		Ösophagusstenose

Tabelle 1: Klassifikationen und Häufigkeiten der Ösophagusatresie nach Vogt und Gross (10, 13)

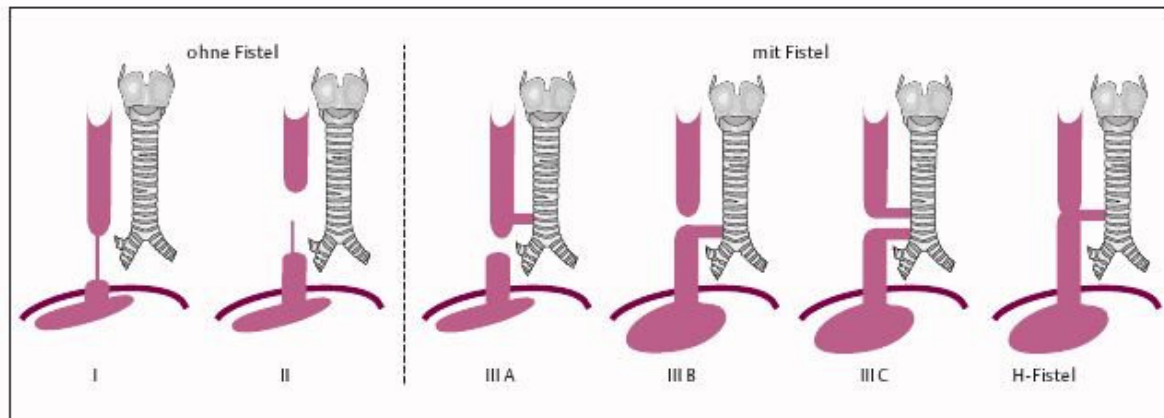


Abbildung 2: Ösophagusatresie - Klassifikation nach Vogt (14)

Neben den Klassifikationen zur anatomischen Beurteilung einer Ösophagusatresie wurden im Verlauf auch Klassifikationen zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos entwickelt. Wegweisend für diese Risikogruppen - Klassifizierung war Waterston, der 1962 die gleichnamige Klassifikation veröffentlichte. Mit dem medizinischen Fortschritt, insbesondere auch auf dem Gebiet der Neonatologie verlor die Waterston - Klassifikation an Aussagekraft. Spitz entwickelte auf der Basis der Waterston - Klassifikation Anfang der 1990er Jahre eine neue Risikogruppeneinteilung, die in den Leitlinien auch heute noch Anwendung findet. (12, 15, 16)

Waterston - Klassifikation von 1962:

- A:** Geburtsgewicht: > 2500 g, keine Pneumonie, keine Anomalien
- B:** Geburtsgewicht: 1800 g bis 2500 g, keine Pneumonie, keine Anomalie
oder Geburtsgewicht: > 2500 g, moderate Pneumonie, angeborene Anomalien
- C:** Geburtsgewicht: < 1800 g
oder Geburtsgewicht > 1800g, schwere Pneumonie, schwere kongenitale Anomalien

Risikogruppen nach Spitz von 1994 (15, 16):

- I:** Geburtsgewicht: > 1500 g, keine kardialen Fehlbildungen
Überlebenschancen: 84 %

- II: Geburtsgewicht: < 1500 g oder schwere kardiale Fehlbildungen
Überlebenschancen: 76 %
- III: Geburtsgewicht: < 1500 g und schwere kardiale Fehlbildungen
Überlebenschancen: 66 %

2.4 Klinik und Diagnostik

Der Verdacht einer Ösophagusatresie kann pränatal sonographisch um die 18. SSW das erste Mal gestellt werden. Wegweisend für diesen Verdacht kann zum einen ein Polyhydramnion sein, welches je nach Studie bei 30 – 50 % aller Ösophagusatresiepatienten auftritt, andererseits eine fehlende Magenblase. Es sei jedoch erwähnt, dass in weniger als 20 % der Fälle die Verdachtsdiagnose pränatal gestellt wird. (11, 17, 18)

Unmittelbar postnatal fallen die Neugeborenen in den ersten Lebensstunden klinisch in aller Regel durch schaumiges Speicheln aus Mund und Nase auf, sowie ggf. durch ein aufgeblähtes Abdomen, welches durch die Luftfüllung des Magens über eine distale tracheoösophageale Fistel bedingt ist. Erste Trinkversuche misslingen und können durch Aspiration zu ausgeprägten Zyanoseanfällen führen. Im Allgemeinen ist die Gefahr einer frühzeitigen respiratorischen Insuffizienz durch Aspiration von Speichel und Magensaft deutlich erhöht. (11)

Nach der Geburt wird der Ösophagus mit einer rigiden Magensonde, die das Aufrollen im proximalen Ösophagusstumpf verhindert, sondiert. Ein beim Sondieren spürbarer federnder Widerstand, sowie die röntgenologische Darstellung der röntgendichten Magensonde im oberen Blindsack gelten als sichere Zeichen einer Ösophagusatresie. Ist in der Übersichtsaufnahme der Magen mit Luft gefüllt, so gilt dies als indirektes Zeichen einer distalen tracheoösophagealen Fistel, wohingegen eine gasfreie Darstellung des Magendarmtrakts auf eine Atresie ohne Fistel hindeutet. (11, 19) Die prä- und postoperativen Röntgen – Übersichtsaufnahmen eines Neugeborenen mit einer Ösophagusatresie Typ IIIb nach Vogt sind in Abbildung 3 dargestellt.

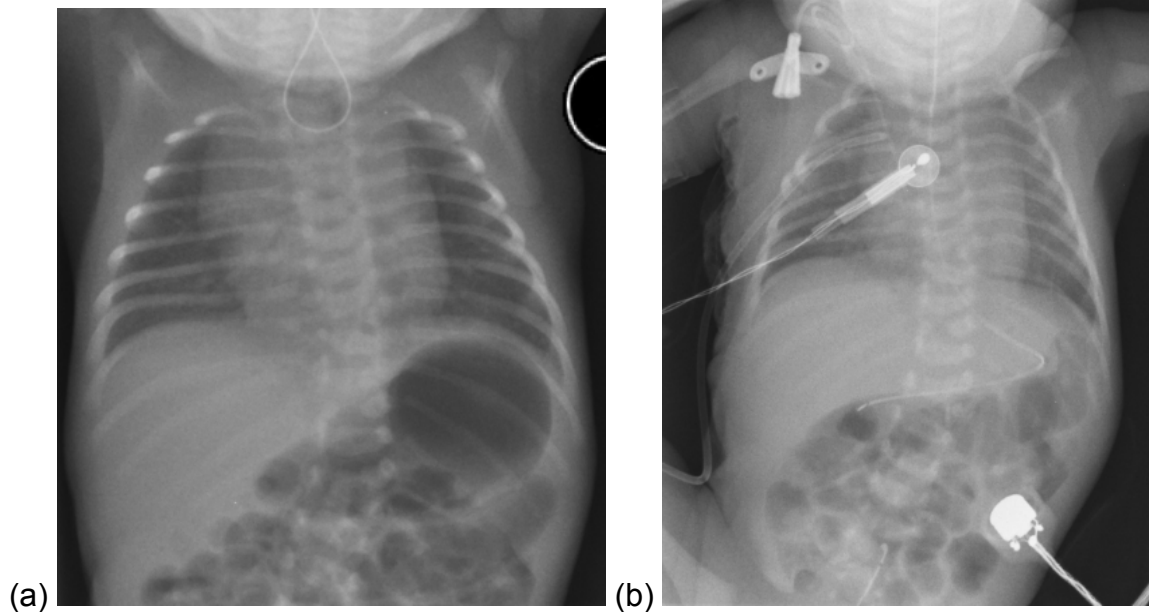


Abbildung 3: Röntgen - Übersichtsaufnahmen eines Neonaten mit Ösophagusatresie (a) präoperativ mit im oberen Ösophagusblindsack endender Sonde und luftgefülltem Magen als Hinweis für eine distale tracheoösophageale Fistel, (b) postoperativ mit bis in den Magen durchgehender Sonde

2.5 Assoziierte Fehlbildungen

Über 50 % aller Ösophagusatresien sind mit weiteren kongenitalen Anomalien vergesellschaftet, welche großen Einfluss auf die Behandlung und Risikobewertung haben können. Die mit Abstand häufigste assoziierte Anomalie ist die tracheoösophageale Fistel, welche in >85 % der Fälle auftritt. Weitere betroffene Organsysteme mit Häufigkeitsverteilung gemäß (20) sind:

- Kardiovaskuläres System (29 %): z.B. Ventrikelseptumdefekt, Fallot'sche Tetralogie
- Anorektale Fehlbildungen (14 %): z.B. Analatresie
- Urogenitalsystem (14 %): z.B. polyzystische Nieren, Nierendysplasie, Hypospadie
- Gastrointestinaltrakt (13 %): z.B. Duodenalatresie
- Vertebrale / Skelettanomalien (10 %): z.B. Keilwirbelbildung
- Respiratorisches System (6 %): z.B. Tracheomalazie
- Genetisch / Chromosomenanomalien (4 %): z.B. Trisomie 21
- Andere (11 %)

Eine Reihe dieser Anomalien werden auch unter der VACTERL - Assoziation zusammengefasst: **V**ertebral **A**norektal **C**ardial **T**racheal (O)**E**sophageal **R**enal **L**imb (Extremitäten). Je nach Studie haben 10 – 25 % aller Patienten mit Ösophagusatresie weitere Anomalien im Rahmen einer VACTERL - Assoziation. (3, 20, 21)

2.6 Therapie

Das Therapieregime ist abhängig von einer Reihe verschiedener Faktoren. Insbesondere der Typ der Ösophagusatresie, sowie eventuelle Begleitfehlbildungen sind für die therapeutische Herangehensweise von großer Bedeutung. Präoperativ wird eine Schlürfsonde in den oberen Blindsack gelegt, die mit kontinuierlichem Sog die Aspiration von Speichel und Magensaft verhindern soll. Eine generelle Empfehlung zur präoperativen Beatmung gibt es nicht und sollte nur bei respiratorisch instabilen Patienten durchgeführt werden.

Je nach Schwere der Begleitfehlbildungen wird bei respiratorisch und kardial stabilen Patienten eine operative Versorgung innerhalb der ersten 24 Stunden angestrebt. Handelt es sich um eine kurzstreckige Ösophagusatresie mit (distaler) tracheoösophagealer Fistel, so steht die Ligatur dieser Fistel im Vordergrund und eine Rekonstruktion des Ösophagus durch eine primäre End-zu-End Anastomose beider Ösophagusstümpfe wird angestrebt. Die Operation kann konventionell, retropleural via einer lateralen Thorakotomie im 4. ICR oder in Zentren mit entsprechender Expertise auch thorakoskopisch, dann meist transpleural, durchgeführt werden.

Weitaus vielfältiger gestalten sich die Therapiekonzepte bei langstreckigen Ösophagusatresien. Eine primäre Anastomose ist aufgrund der großen Distanz zwischen proximalem und distalem Blindsack in der Regel nicht möglich. Neben einer empfohlenen Bronchoskopie zum definitiven Ausschluss einer oberen oder unteren tracheoösophagealen Fistel, wird in den ersten 24 – 48 Stunden eine Gastrostomie angelegt, um dem Neugeborenen eine enterale Ernährung zu ermöglichen. Als Alternative zur Aspirationsprophylaxe durch Einlage einer Schlürfsonde ist ebenfalls die Anlage eines kollaren Ösophagostomas denkbar. Diese Ausleitung des Ösophagus hat den Vorteil, dass die orale Nahrungsaufnahme durch „Scheinfütterungen“ simuliert

werden kann und die Stimulation frühzeitiger Schluckvorgänge ein langwieriges Esstraining im Anschluss an die definitive Rekonstruktion verkürzen kann.

Für die definitive Ösophagusrekonstruktion im Rahmen einer Anastomosierung ist eine Annäherung beider Ösophagusstümpfe notwendig. Bisläng erwies sich keine Elongationstechnik als eindeutig überlegen gegenüber anderen. Die wohl schonendste Herangehensweise stellt dabei das Zuwarten dar, wobei von einer spontanen Annäherung der Blindsäcke innerhalb der ersten 8 - 12 Lebenswochen ausgegangen wird. Zu den alternativen wachstumsstimulierenden Techniken gehören intermittierendes Bougieren des oberen oder beider Ösophagusstümpfe, sowie eine Traktionsmethode durch Fadenzugtechnik nach Foker. Sofern eine sekundäre End-zu-End Anastomose nicht möglich erscheint, muss eine Rekonstruktion durch Interposition von Magen, Jejunum oder Kolon im Rahmen eines Ösophagusersatzverfahren durchgeführt werden. (3, 11, 19, 22, 23)

2.7 Therapieergebnis

2.7.1 Respiratorische Komplikationen

Ein Großteil der klinischen Forschung zum Therapieergebnis von Ösophagusatresiepatienten fokussiert auf Krankheitsfolgen des Gastrointestinaltrakts. Obwohl bereits 1979 durch Milligan und Levison erste Lungenfunktionstests bei Kindern mit kongenitalen tracheoösophagealen Fisteln durchgeführt wurden, so wurde die Bedeutung des respiratorischen Funktionsapparates im Kontext der Nachuntersuchungen von Ösophagusatresiepatienten erst in den letzten Jahren zunehmend erkannt. (24-26)

Studien haben gezeigt, dass Patienten nach korrigierter Ösophagusatresie im Verlauf signifikant häufiger respiratorische Symptome entwickeln als die Normalbevölkerung. Bereits in der Neonatalperiode können die Neugeborenen durch eine respiratorische Insuffizienz auffällig und beatmungspflichtig werden. Fallen die Neugeborenen weiterhin durch einen Stridor auf, liegt der Verdacht einer, häufig in dem Zusammenhang beschrieben, Laryngo - Tracheomalazie nahe. Rezidivierende Bronchitiden, sowie

Pneumonien zählen außerdem zu den gehäuft beobachteten Krankheitsbildern im Säuglings- und Kleinkindalter. (27-29)

Im Verlauf der körperlichen Entwicklung nehmen Akutinfektionen des Respirationstrakts an Frequenz und Schwere ab. Stattdessen treten asthmatische Symptome und chronische Bronchitiden in den Vordergrund. Eine anhaltende, meist milde, Lungenfunktionseinschränkung im Adoleszenz- und Erwachsenenalter konnte in einigen Studien nachgewiesen werden. Die Auswirkungen auf die körperliche Belastbarkeit, sowie die Zusammenhänge von frühkindlich allgemein und respiratorisch schweren Krankheitsverläufen und pulmonalen Beeinträchtigungen im späteren Kindes- und Adoleszenzalter sind bislang wenig erforscht. Eine niederländische Studie führte 2008 mittels Laufbandbelastungstests zu ersten Hinweisen auf eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit von 5-jährigen Ösophagusatresiepatienten. (26, 30)

Es gibt bis heute keine genaue Vorstellung über die zugrunde liegenden Pathomechanismen, die zu einer eingeschränkten Lungenfunktion, sowie den häufig mit einer Ösophagusatresie assoziierten respiratorischen Komplikationen führen. Ob die respiratorischen Anpassungsstörungen ursächlich durch angeborene assoziierte Anomalien, eine häufig beschriebene Laryngo - Tracheomalazie, durch Umbauvorgänge des Lungenparenchyms bei rezidivierenden Mikroaspirationen von Magensäure und Speichel oder durch eine Kombination mehrerer Mechanismen bedingt ist, konnte bislang nicht abschließend geklärt werden.

Bei durch Adriamycin induzierten Ösophagusatresien in Tiermodellen konnten Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang der Pathogenese der Ösophagusatresie und der Entwicklung des Bronchialsystems gefunden werden. Es wird angenommen, dass ein gestörter Separationsvorgang des embryonalen Vorderdarms in Trachea und Ösophagus zur Entwicklung einer Ösophagusatresie führt und folglich auch die Entwicklung des Bronchialsystems beeinträchtigt sein kann. Es konnte gezeigt werden, dass Mutationen in den Sonic Hedgehog und Hox Gen Signalwegen mitverantwortlich für die Pathogenese einer Ösophagusatresie mit assoziierten Lungenanomalien sein könnten. (31, 32)

2.7.2 Gastroösophageale Komplikationen

Ein Schwerpunkt der klinischen Forschung bei Patienten mit Ösophagusatresie stellt die Untersuchung von gastroösophagealen Komplikationen dar. Schon in den 1950er Jahren konnte gezeigt werden, dass bei diesen Patienten im postoperativen und langfristigen Verlauf häufig gastroösophageale Komplikationen zu beobachten sind. (33)

Im frühen postoperativen Verlauf stellen Ösophagusstenosen, Anastomoseninsuffizienz und Fistelrezidive die Hauptkomplikationen dar. Eine Anastomoseninsuffizienz zählt zu den ersten Frühkomplikationen, welche innerhalb der ersten postoperativen Tage auftreten kann. Sie tritt in 10 – 20 % der Fälle auf und wird klinisch häufig durch ansteigende Entzündungsparameter und eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes bzw. durch respiratorische Insuffizienz auffällig, wenn eine Mediastinitis oder ein Mediastinalemphysem die Folgen sind. Die in bis zu 50 % der Fälle auftretenden Ösophagusstenosen führen zu Dysphagie, oftmals mit daraus resultierend erschwerter Nahrungsaufnahme, die sich wiederum in Gedeihstörungen und erhöhter Aspirationsgefahr widerspiegeln kann. Die endoskopische Bougierung, oft in Abständen von wenigen Tagen, ist dann die Therapie der Wahl. (11)

In Geschwister- und Zwillingsstudien wurde gezeigt, dass es, vermutlich aufgrund der erschwerten Nahrungsaufnahme, zu einer verminderten Größen- und Gewichtszunahme kommt. Bei widersprüchlicher Datenlage gibt es keine Einigkeit darüber, in wie weit und in welchem Zeitraum diese Gedeihstörungen im Verlauf ausgeglichen werden. (25, 34)

Im Langzeitverlauf kann sich bei Kardiainsuffizienz und Motilitätsstörung des Ösophagus ein gastroösophagealer Reflux entwickeln, welcher neben einer typischen Schmerzsymptomatik auch Ursache für Erbrechen, Dysphagie und rezidivierende Atemwegsinfekte sein kann. Bei ausgeprägter Refluxösophagitis ist die Entwicklung eines metaplastisch umgewandelten Ösophagusepithels (Barrett - Ösophagus) möglich. Primär wird in der Regel eine konservative Therapie mit Protonenpumpenhemmern angestrebt. Bei Therapieversagen wird eine operative Korrektur im Rahmen einer Fundoplicatio erforderlich. Diese kann entweder in der

klassischen Variante nach Nissen - Rossetti oder nach Alternativmethoden wie z.B. der Funduplicatio nach Thal durchgeführt werden, wobei sich bislang kein Verfahren als eindeutig überlegen herausgestellt hat. (11, 25)

2.8 Lungenfunktionsdiagnostik

Lungenfunktionsdiagnostik ist der Sammelbegriff für verschiedene Testverfahren, die in ihrer Gesamtheit eine Aussage über die Funktionalität und Belastbarkeit der Lunge treffen. Es wird dabei zwischen Verfahren unterschieden, die einerseits der Messung des Gasaustausches (Diffusion) und andererseits der Messung von Lungenvolumina und des Atemflusses (Ventilation) dienen. Während z.B. die Blutgasanalyse eine zentrale Rolle in der Diagnostik und Überwachung von akuten und chronischen Diffusionsstörungen darstellt, so werden die Spirometrie und die Bodyplethysmographie als Standardverfahren zur Erfassung von Ventilationsstörungen herangezogen. Die Prävalenz von obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen bei Patienten mit korrigierter Ösophagusatresie sollte in dieser Studie näher untersucht werden, weshalb im Folgenden die zu messenden Lungenfunktionsparameter und anschließend die Spirometrie und Bodyplethysmographie kurz erläutert werden.

2.8.1 Lungenfunktionsparameter

Folgende Messwerte können bei der einfachen Lungenfunktionsprüfung (Spirometrie) erfasst werden: (35-37)

- Inspiratorische Vitalkapazität (VC): Volumen das nach maximaler Expiration bei darauf folgender Inspiration maximal eingeatmet werden kann. Es gehört zu den statischen Lungenvolumina und umfasst das expiratorische Reservevolumen, das Atemzugvolumen und das inspiratorische Reservevolumen.
- Forcierte Vitalkapazität (FVC): Volumen das nach maximaler Inspiration bei darauf folgender Expiration so schnell, kräftig und so lange wie möglich wieder ausgeatmet werden kann. Es gehört zu den dynamischen Lungenvolumina und ist auch beim Lungengesunden oft etwas kleiner als die VC, da der durch forcierte Expiration bedingte intrathorakale Druckanstieg zur dynamischen Kompression der kleinen Atemwege führen kann und eingeschlossene Luft nicht ausgeatmet werden kann.

- Einsekundenkapazität (FEV 1): Volumen das nach maximaler Inspiration innerhalb einer Sekunde bei maximal forcierter Expiration ausgeatmet werden kann. Es gehört zu den dynamischen Lungenvolumina und gilt als wichtigster diagnostischer Parameter bei obstruktiven Ventilationsstörungen der zentralen Bereiche der unteren Atemwege.
- Verhältnis FEV1 / FVC: Auch Tiffeneauwert oder relative Einsekundenkapazität genannt. Es ist ein Maß für den Strömungswiderstand der Atemwege und beschreibt wie viel Volumen der (F)VC innerhalb einer Sekunde ausgeatmet werden kann. Ein erniedrigter Tiffeneauwert ist ein Hinweis für eine obstruktive Ventilationsstörung. Ein normaler oder hochnormaler Tiffeneauwert deutet bei verminderter FVC auf eine Restriktion hin. (Normalwert: 70 – 80 % der VC bzw. FVC)
- Forciertes expiratorisches Volumen nach 0,5 Sekunden (FEV .5): Volumen das nach maximaler Inspiration innerhalb 0,5 Sekunden bei maximal forcierter Expiration ausgeatmet werden kann. Analog zu FEV 1.
- Maximal expiratorischer Fluss (MEF 75, MEF 50, MEF 25): Atemstromstärke bei 75 %, 50 % bzw. 25 % der FVC, d.h. wenn dieser Anteil der FVC noch auszuatmen ist. Ein verminderter MEF 25 gilt als sensitivster Parameter für die Diagnostik von Obstruktionen der peripheren, kleinen Atemwege.
- Mittlerer maximaler expiratorischer Fluss (MMEF): Durchschnittliche Atemstromstärke zwischen 25 % und 75 % der ausgeatmeten FVC.
- Fluss bei 50 % der forcierten inspiratorischen Vitalkapazität (MIF 50): Atemstromstärke bei 50 % der forcierten inspiratorischen Vitalkapazität.
- Peakflow – maximal expiratorischer Fluss (PEF): Auch expiratorischer Spitzenfluss genannt und entspricht der maximalen Atemstromstärke bei forcierter Expiration.

Folgende zusätzliche Messwerte können bei Durchführung einer Bodyplethysmographie erfasst werden:

- Residualvolumen (RV): Volumen, das nach maximaler Expiration noch in der Lunge verbleibt und nicht mobilisierbar ist.

- Totale Lungenkapazität (TLC): Maximales Luftfassungsvermögen der Lunge. Es gehört zu den statischen Lungenvolumina und umfasst die Vitalkapazität und das Residualvolumen.
- Resistance (R_{eff}): Atemwegswiderstand bzw. Strömungswiderstand in den Bronchien bei der Atmung. Sie gilt als sensitiver Parameter für Obstruktionen in den zentralen, größeren Atemwegen.
- Spezifischer Atemwegswiderstand (SR_{eff}): Eine Messgröße mit der durch Kenntnis des intrathorakalen Gasvolumens der Atemwegswiderstand bestimmt werden kann.
- Intrathorakales Gasvolumen (ITGV): Volumen das nach normaler Expiration in der Lunge verbleibt. Gehört zu den statischen Lungenvolumina und umfasst das Residualvolumen und die expiratorische Reservekapazität.
- Spezifische Conductance (SG_{eff}): Auch spezifische Atemwegsleitfähigkeit genannt und entspricht dem Kehrwert des SR_{eff} . Je größer das ITGV, desto größer die Atemwegsleitfähigkeit und desto geringer der Atemwegswiderstand.
- Expiratorisches Reservevolumen (ERV): Volumen das nach normaler Expiration noch maximal ausgeatmet werden kann. Es gehört zu den statischen Lungenvolumina und ist auch durch Spirometrie messbar.
- Verhältnis RV / TLC : ergänzende Messgröße, insbesondere zur Abschätzung Hyperinflation oder ggf. auch Restriktion. Durch Erhöhung des RV bei relativer Lungenüberblähung kommt es zu einer Erhöhung des Quotienten. Diese Erhöhung kann auch durch eine Verminderung der TLC bei Restriktion auftreten.

2.8.2 Spirometrie

Die Spirometrie ist das am häufigsten angewendete Verfahren zur Bestimmung von Lungenvolumina und Atemflussraten, um obstruktive und restriktive Ventilationsstörungen zu diagnostizieren. Der Patient muss dabei nach einem standardisierten Testzyklus (siehe Abschnitt 3.3) in ein Mundstück atmen, sodass in- und expiratorische Volumina, sowie deren Flussraten gemessen werden können. Neben der Darstellung der statischen und dynamischen Lungenvolumina in einem Volumen – Zeit Diagramm (Abbildung 4) erfolgt außerdem die Erstellung eines Fluss – Volumen Diagramms (Abbildung 5) in dem zu jedem ausgeatmeten Volumen eine

Flussrate gemessen wird. Anhand der gemessenen Volumina und der erstellten Diagramme können obstruktive Ventilationsstörungen diagnostiziert und Hinweise auf restriktive Ventilationsstörungen gewonnen werden. (35)

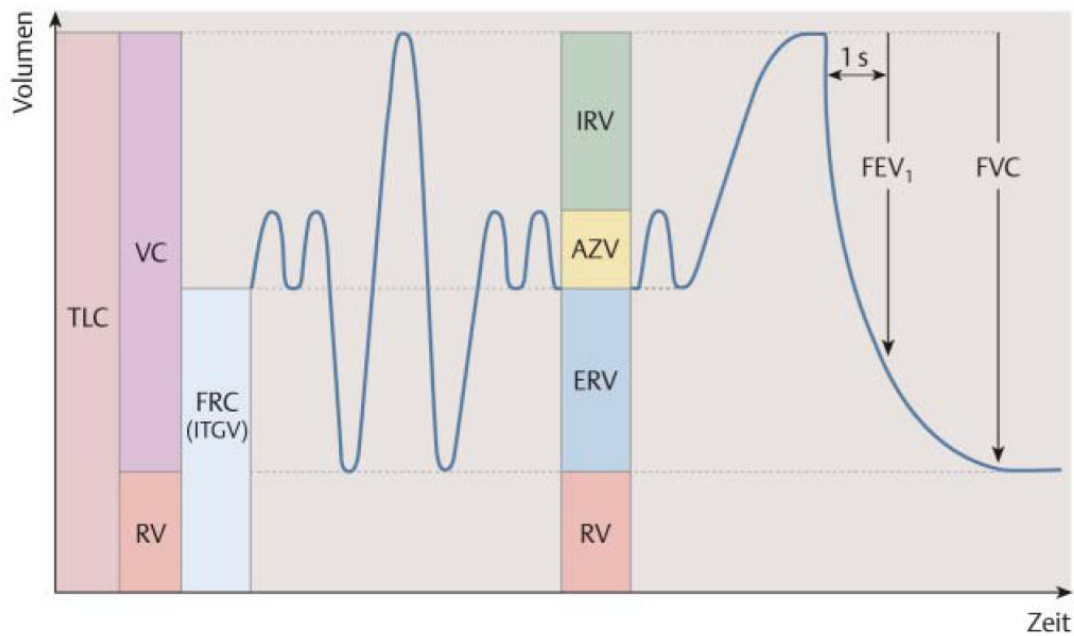


Abbildung 4: Darstellung der in einer Spirometrie messbaren Lungenvolumina im Volumen – Zeit Diagramm (35)

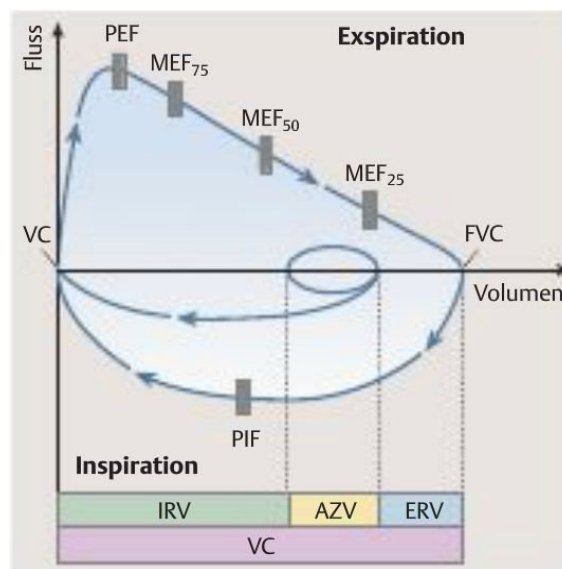


Abbildung 5: Darstellung der in einer Spirometrie messbaren Lungenvolumina im Fluss - Volumen Diagramm (35)

2.8.3 Bodyplethysmographie

Die Bodyplethysmographie ermöglicht neben der Spirometrie zusätzlich die Ermittlung von Atemwegswiderständen und des RV, aus dem die TLC berechnet werden kann. Der Patient sitzt dazu in einer geschlossenen, druckdichten Kabine, in der Druckschwankungen in der Kabine durch das Ein- und Ausatmen von Raumluft registriert und Atemwegswiderstände gemessen werden können. Durch einen temporären Verschluss des Mundstückes kommt es zu einer Druckänderung in den Atemwegen und der Lunge. Aus der synchronen Änderung des Kammer- und Alveolardrucks lässt sich dann das ITGV berechnen, aus dem wiederum das RV bestimmt werden kann. (35)

2.9 **Zielsetzung der Studie**

Eine Ösophagusatresie stellt eine seltene aber schwerwiegende angeborene Fehlbildung dar, die aufgrund ihrer anatomischen Konstellation, häufig in Verbindung mit tracheoösophagealer Fistelbildung, die Vielzahl zuvor erläuteter Komplikationen begünstigt.

Ziel dieser Arbeit ist es, die unterschiedlichen Krankheitsverläufe von Kindern mit korrigierter Ösophagusatresie in Hinblick auf Komplikationen und Langzeitfolgen darzustellen. Neben der Auswertung retrospektiver und anamnestischer Daten zum operativen und postoperativen Verlauf, sowie zu gastroösophagealen Auswirkungen, soll ein besonderer Fokus auf die Untersuchung der Langzeitfolgen für das pulmonale System gelegt werden. Anhand von Lungenfunktionstests und Laufbandbelastungen sollen pulmonologische Spätfolgen erfasst und objektiviert werden.

Obwohl bereits in einer Reihe von Studien spirometrische Messungen bei Patienten mit korrigierter Ösophagusatresie durchgeführt wurden, ist bislang wenig über die Auswirkungen einer Ösophagusatresie auf die körperliche Belastbarkeit bekannt. Die Hypothese, dass diese Patienten dauerhaft vermindert pulmonal belastbar sind und zu einem hyperreagiblen Bronchialsystem neigen, soll in dieser Studie untersucht werden.

Weiterhin soll untersucht werden, in wieweit ein komplizierter Krankheitsverlauf und Komplikationen in der Neonatal- und Kleinkindperiode in direktem Zusammenhang mit der späteren körperlichen Entwicklung, der körperlichen Belastbarkeit, sowie dem Auftreten pulmonologischer und gastrointestinaler Langzeitkomplikationen stehen.

Folgende Hypothesen gilt es vordergründig zu untersuchen:

Nullhypothese H_0 : Eine Ösophagusatresie, ihre Frühkomplikationen und Behandlungsmodi haben keine Langzeitauswirkungen auf das pulmonale System.

Alternativhypothese H_1 : Einschränkungen und Erkrankungen des pulmonalen Systems im Kindes- und Jugendalter werden durch eine Ösophagusatresie begünstigt.

3 Material und Methoden

3.1 Ethikvotum

Die zuständige Ethikkommission, der Ethikausschuss 2 am Campus Virchow-Klinikum, stimmte der Durchführung des Forschungsprojektes unter der Antragsnummer EA2/159/11 am 01.12.2011 zu.

3.2 Patientenkollektiv

Einschlusskriterien:

- Patienten mit Z.n. operativer Korrektur einer Ösophagusatresie
- Patienten zwischen dem 6. und 21. Lebensjahr
- Einwilligung der Erziehungsberechtigten bzw. der Patienten, sofern Geschäftsfähigkeit vorliegt

Ausschlusskriterien:

- physische Konstitution des Kindes nicht mindestens dem 6. Lebensjahr entsprechend
- Akute Infektionen des oberen oder unteren Respirationstrakts
- Andere akute und zeitlich begrenzte Atemwegsbeschwerden (z.B. Husten, Anzeichen allergischer Reaktionen)
- Physische und psychische Behinderungen, die eine Durchführung der Untersuchung nicht ermöglichen
- Teilnahme an anderen, auch unabhängigen Studien

Anhand von Operationsregistern und der OP - Verwaltungssoftware „OpDis“ wurden alle Patienten ermittelt, die zwischen 1991 und 2010 in der Klinik für Kinderchirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin im Rahmen einer Primär- oder Verlaufsoperation bei Ösophagusatresie behandelt wurden. Es konnten 81 Patienten ermittelt werden. Von diesen Patienten erfüllten 62 Patienten das Einschlusskriterium zum Mindestalter. 44 Patienten konnten die Studienunterlagen postalisch zugestellt werden. 27 Patienten im Alter von 5 bis 20 Jahren bzw. deren Eltern erklärten sich bereit an der Studie teilzunehmen. Obengenannte Ausschlusskriterien wurden im Vorfeld durch

Akteneinsicht und Vorabklärung der Patienten soweit wie möglich abgeklärt und Termine für die Studienteilnahme vereinbart.

3.3 Lungenfunktionsprüfung

Die Lungenfunktionsprüfung wurde von speziell geschultem Personal der pädiatrischen allergologisch - pneumologischen Ambulanz der Charité – Universitätsmedizin Berlin an einem Bodyplethysmographen vom Typ „JAEGER® MasterScope Body“ durchgeführt. Dieser entspricht laut Prüfzertifikat „*allen einschlägigen Standardisierungsempfehlungen, insbesondere die der ERS- (European Respiratory Society) und den ATS 2005- (American Thoracic Society) Richtlinien.*“ Die Sollwert Berechnung erfolgt auf der Grundlage des EGKS Moduls nach Quanjer (38), sowie der durch die ERS und ATS empfohlenen Referenzwerte von Wang et al. (39, 40)

Die Untersuchung erfolgte anhand eines standardisierten Testzyklus. Die Studienteilnehmer sollten zunächst ruhig ein- und ausatmen. Es folgten ein tiefer Ausatemzug bis zum RV und ein anschließendes langsames tiefes Einatmen zur Erfassung der inspiratorischen VC. Nach maximaler Inspiration sollte der Patient maximal forciert ausatmen, um die Atemflussgeschwindigkeiten zu messen. Abbildung 4 zeigt die graphische Darstellung eines solchen Testzyklus mit den dabei gemessenen Lungenvolumina. Um die Teilnehmer zu maximaler Mitarbeit zu motivieren, wurde ihnen eine optische Hilfestellung durch eine Computeranimation z.B. in Form einer Kerze angeboten, die es nach maximalem Einatmen auszupusten galt.

Primäres Ziel war die Erhebung eines Bodyplethysmogramms unter Ruhebedingungen. Bei Studienteilnehmern, die nach Einschätzung der erfahrenen Mitarbeiter bei geschlossener Tür des Bodyplethysmographen z.B. durch Angst oder Verunsicherung nicht ihre maximale Leistung zeigten, wurde stattdessen eine einfache Spirometrie, d.h. bei offener Tür des Plethysmographen, am selben Gerät durchgeführt. Die jeweils besseren Ergebnisse wurden anschließend für die Auswertung herangezogen.



Abbildung 6: Studienteilnehmerin während der Lungenfunktionsuntersuchung im Bodyplethysmographen

3.4 Laufbandbelastung nach Bruce



Abbildung 7: Studienteilnehmerin während der Laufbandbelastungsuntersuchung

Im Anschluss an die Messung der Ruhe - Lungenfunktion wurde eine Laufbandbelastung auf einem Laufbandergometer vom Typ „Viasys LE200CE“ zur Beurteilung der kardio - pulmonalen Belastbarkeit durchgeführt. Dabei wurde das Protokoll nach Bruce angewendet, welches einen quantitativen Vergleich innerhalb einer Referenzgruppe gesunder Kinder und Jugendlicher der jeweiligen Altersklasse ermöglichte. Das in den 1970er Jahren durch R. A. Bruce entwickelte Protokoll zählt heute zu den am häufigsten verwendeten Protokollen bei Laufband - Ergometrien. Es ist durch eine in Stufen ansteigende Belastung durch Geschwindigkeits- und Neigungswinkelzunahme gekennzeichnet. Puls, Sauerstoffsättigung und EKG werden kontinuierlich überwacht und der Blutdruck unmittelbar vor und nach Belastung dokumentiert. (41, 42)

Nach einer initialen Ruhephase von drei Minuten beginnt die Laufbandbelastung in ansteigenden Stufen von jeweils drei Minuten Dauer. Die Belastung wird, gemäß Bruce - Protokoll in Tabelle 2, gesteigert bis der Patient die subjektive Erschöpfung angibt.

Stufe	Laufband- Geschwindigkeit in km/h	Steigung in %	Zeit in min
1	2,7	10	3
2	4	12	3
3	5,4	14	3
4	6,7	16	3
5	8	18	3
6	8,8	20	3
7	9,6	22	3

Tabelle 2: Protokoll der Laufbandbelastungsuntersuchung nach Bruce

Die maximale Ausbelastung wurde bei einer Pulsfrequenz von mindestens 180 / min angenommen. Abbruchkriterien waren neben der subjektiven Erschöpfung auch Atemnot und motorische Instabilität.

Analog zur unten genannten Referenzwert - Publikation durften sich Kinder bis zum vollendeten 6. Lebensjahr durchgehend an Haltegriffen festhalten. Älteren Kindern und

Jugendlichen war dies nur bei Wechsel der Belastungsstufen oder bei kurzzeitigem Balanceverlust für maximal 10 Sekunden erlaubt.

Kinder bis zum 13. Lebensjahr wurden mit alterskorrelierten Referenzwerten verglichen, die durch M. H. M. van der Cammen-van Zijp, einer niederländischen Arbeitsgruppe, 2010 publiziert wurden. (43, 44) Die Ergebnisse der Laufbandbelastungen aller Teilnehmer ab 13,5 Jahren wurden gegen Referenzwerte verglichen, die R. A. Binkhorst 1992, ebenfalls in den Niederlanden, veröffentlichte. (45)

3.5 Erhebung allgemeiner und spezieller Daten

Im Anschluss an die Lungenfunktions- und Laufbandbelastungsuntersuchungen wurde ein patientenbezogener Fragebogen mit Variablen zu Schwangerschaft und Perinatalperiode, zum operativen und perioperativen Ergebnis, zu pulmonologischen und gastroösophagealen Komplikationen, sowie zur körperlichen Entwicklung durch Patienten- und Elternbefragung, sowie durch Dokumenten- und Akteneinsicht vervollständigt.

3.6 Datenerfassung und Auswertung

Die Datenerfassung und Auswertung erfolgte in einer Datenbank der Statistik- und Analysesoftware IBM SPSS Statistics 19[©]. Ergänzend wurde die Software Microsoft Office Excel 2007[©] für die Erstellung von Tabellen und einzelnen Diagrammen eingesetzt. Microsoft Office Word 2007[©] wurde für die Erstellung der Dissertation verwendet. Die Literaturrecherche erfolgte mit Hilfe der Meta - Datenbank PubMed[©], die Verwaltung der Quellen mit dem Literaturverwaltungsprogramm EndNote X6[©].

Die Auswertung der Lungenfunktionstests in Hinblick auf Ventilationsstörungen erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Philippe Stock, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie.

Für die statistische Auswertung wurden Anregungen von Dr. med. Udo Buchholz umgesetzt. Entsprechend des Skalenniveaus, Anzahl und Abhängigkeit der

Stichproben, sowie deren Verteilungsform wurden die statistischen Testverfahren ausgewählt. Die durch Standardisierung, auch Z-Transformation genannt, ermittelten Z-Scores des erreichten Laufbandbelastungsergebnisses wurden, nach Prüfung auf anzunehmende Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test, mit dem Einstichproben-t-Test auf einen signifikanten Unterschied zum Erwartungswert hin untersucht. Der Erwartungswert entspricht dem angenommenen Durchschnitt und einem Z-Score von 0. Ein Z-Score von -1 entspräche einer Abweichung zum Erwartungswert von minus einer Standardabweichung, ein Z-Score von $+1$ somit analog einer Abweichung von plus einer Standardabweichung. Für die Signifikanzanalyse zentraler Tendenzen zweier unabhängiger, mindestens ordinalskaliertes Stichproben kamen der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Die Untersuchung auf Unabhängigkeit zweier nominal skaliertes Merkmale erfolgte durch den Chi-Quadrat-Test. Zur Veranschaulichung linearer Tendenzen wurde das Bestimmtheitsmaß R^2 ermittelt und die angenommene Korrelation graphisch dargestellt. Statistische Signifikanz wurde ab einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angenommen.

Die körperliche Entwicklung im Sinne der Größen- und Gewichtsentwicklung wurde anhand der Daten aus dem Kinder – Vorsorgeuntersuchungsheft „Gelbes Heft“ analysiert. Die Geburtsperzentilen wurden gemäß Voigt et al. (46, 47), die Perzentilen der U-Untersuchungen ab der U4 gemäß Kromeyer - Hauschild et al. (48, 49) ermittelt.

4 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie werden in den Kategorien Allgemeines, Schwangerschaft und Perinatalperiode, operatives und perioperatives Ergebnis, pulmonologische Komplikationen und gastroösophageale Komplikationen, körperliche Entwicklung, sowie Lungenfunktion und Laufbandbelastung dargestellt. In einem zweiten Teil der Ergebnisdarstellung werden ausgewählte Variablen miteinander verglichen und ein Schwerpunkt auf die Auswertung des Verlaufs von frühkindlichen Komplikationen zum pulmonologischen Langzeitergebnis gelegt.

4.1 Allgemeines

Eine Übersicht über alle 27 Studienteilnehmer und die durchgeführten Untersuchungen wird in Tabelle 3 dargestellt.

Patienten ID	Geschlecht (m/w)	Alter	Klassifikation Ösophagusatresie nach Vogt	Art des Lungenfunktionstests	Laufbandbelastung nach Bruce
1	m	15	Typ IIIb	Bodyplethysmographie	gemäß Protokoll
2	m	8,7	Typ IIIb	Bodyplethysmographie	gemäß Protokoll
3	m	5,8	Typ IIIb	Spirometrie	gemäß Protokoll
4	m	20,6	Typ II	Bodyplethysmographie	gemäß Protokoll
5	m	6,5	Typ IIIb	Bodyplethysmographie	gemäß Protokoll
6	m	7,5	Typ IIIb	Bodyplethysmographie	gemäß Protokoll
7	m	15,2	Typ IIIb	Bodyplethysmographie	gemäß Protokoll
8	w	7,2	Typ IIIb	Spirometrie	gemäß Protokoll
9	m	12,9	Typ IIIb	Bodyplethysmographie	gemäß Protokoll
10	m	10,5	Typ IIIb	Bodyplethysmographie	gemäß Protokoll
11	m	9,4	Typ IIIb	Bodyplethysmographie	gemäß Protokoll
12	w	10,1	Typ IV	Bodyplethysmographie	<i>nicht ausbelastet</i>
13	m	8,7	Typ IIIb	Bodyplethysmographie	gemäß Protokoll
14	w	18,6	Typ IIIb	Bodyplethysmographie	gemäß Protokoll
15	w	5,1	Typ IIIb	Spirometrie	<i>Laufband verweigert, dafür Treppensteigen für 4 min</i>
16	w	7,2	Typ IIIb	Bodyplethysmographie	<i>motorisch instabil - Laufbandbelastung mit festhalten</i>
17	m	5,6	Typ IIIb	Spirometrie	gemäß Protokoll
18	w	5,4	Typ IIIb	Spirometrie	gemäß Protokoll
19	w	11,7	Typ IIIc	Bodyplethysmographie	gemäß Protokoll
20	w	13,7	Typ II	Spirometrie	<i>motorisch instabil - Laufbandbelastung mit festhalten</i>
21	w	10,5	Typ IIIb	Bodyplethysmographie	gemäß Protokoll
22	m	11	Typ II	Spirometrie	<i>motorisch instabil - Laufbandbelastung mit festhalten</i>
23	m	15,6	Typ II	Bodyplethysmographie	gemäß Protokoll
24	w	7,5	Typ IIIa	Spirometrie	gemäß Protokoll
25	w	5,2	Typ IIIb	Spirometrie	gemäß Protokoll
26	w	14,7	Typ IIIb	Bodyplethysmographie	gemäß Protokoll
27	m	9,6	Typ IIIb	Bodyplethysmographie	gemäß Protokoll

Tabelle 3: Übersicht aller Studienteilnehmer zu deren Stammdaten und der durchgeführten Lungenfunktions- und Laufbandbelastungsuntersuchung

Es haben 15 Jungen im Alter zwischen 5,6 und 20,6 Jahren, sowie 12 Mädchen im Alter zwischen 5,1 und 18,6 Jahren an der Studie teilgenommen. Insgesamt wurden 20 Teilnehmer mit einer Ösophagusatresie vom Typ Vogt IIIb (12x männlich, 8x weiblich), 4 Teilnehmer vom Typ II (3x männlich, 1x weiblich) und jeweils ein weiblicher Teilnehmer mit einer Ösophagusatresie vom Typ IIIa, IIIc und IV geboren.

Klassifikation nach Vogt	Jungen		Mädchen		Σ (%)
	N	%	N	%	
Typ II	3	11,1	1	3,7	4 (14,8)
Typ IIIa	0	0,0	1	3,7	1 (3,7)
Typ IIIb	12	44,4	8	29,6	20 (74,0)
Typ IIIc	0	0,0	1	3,7	1 (3,7)
Typ IV	0	0,0	1	3,7	1 (3,7)
Σ	15	55,6	12	44,4	27 (100)

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung des Patientenkollektivs nach Geschlecht und Ösophagusatresie - Typ nach Vogt

4.2 Schwangerschaft und Perinatalperiode

4.2.1 Entstehung der Schwangerschaft

Bei 23 Patienten (85,2 %) handelte es sich um Spontanschwangerschaften, zwei Schwangerschaften (7,4 %) entstanden nach Hormonbehandlung und weitere zwei (7,4 %) im Rahmen einer In-vitro-Fertilisation.

4.2.2 Pränataldiagnostik

Neun Eltern (33,3 %) gaben an, dass es durch die Ultraschalldiagnostik bereits vor Geburt ihres Kindes Hinweise auf eine Ösophagusatresie gab. Bei 26 Patienten lagen Angaben zur Pränataldiagnostik vor, aus denen hervorging, dass in 15 Schwangerschaften (57,7 %) ein Polyhydramnion diagnostiziert wurde. Angaben zu einer sonographisch nicht darstellbaren Magenblase waren zu unständig, als dass sie an dieser Stelle ausgewertet werden können.

4.2.3 Geburt

Das Durchschnittsalter der Mütter bei Entbindung betrug 30 Jahre mit einer Spannweite von 20 - 41 Jahren. Die Verteilung der Geburtsmodi wird in Abbildung 8 gezeigt.

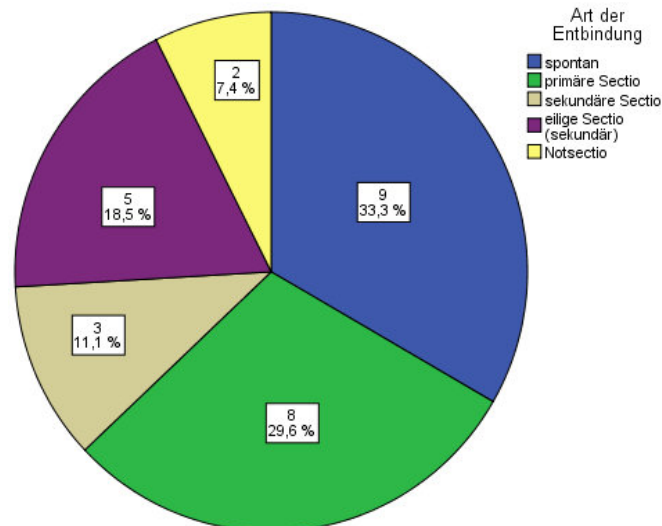


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Geburtsmodi in der Studienkohorte

Die Gründe für eine Sectio caesarea werden in Tabelle 5 dargestellt.

Sectio caesarea	Gründe
Primär	Lageanomalien (2x), vorzeitiger Blasensprung (1x), Placenta praevia totalis (1x), Zwillingsschwangerschaft (1x), Grund unbekannt (3x)
Sekundär	pathologisches CTG (1x), Zwillingsschwangerschaft (1x), sekundäre Wehenschwäche (1x)
Eilig	pathologisches CTG (2x), Lageanomalie (1x), Grund unbekannt (2x)
Notsectio	pathologisches CTG (1x), Nabelschnurvorfal (1x)

Tabelle 5: Gründe für die Sectio caesarea in der Studienkohorte

4.2.4 Mehrlingsgeburten

Fünf Studienteilnehmer (18,5 %) waren ein Zwilling. Keines der Zwillingsgeschwister wurde mit einer Ösophagusatresie geboren. Zwei Zwillingsschwangerschaften gingen auf Schwangerschaften zurück, die durch In-vitro-Fertilisation bzw. Hormonbehandlung entstanden.

4.2.5 Schwangerschaftsdauer

Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer der Studienkohorte betrug 260 Tage, was einer Entbindung in der 37 + 1 SSW entspricht. Acht Studienteilnehmer (29,6 %) wurden vor Vollendung der 37. SSW geboren und gelten somit als Frühgeborene. Die Spannweite lag zwischen der 29 + 5 und 41 + 0 SSW.

4.2.6 Geburtsgewicht und Geburtsgröße

Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.4 Körperliche Entwicklung.

4.2.7 APGAR - Score

Es lagen APGAR Werte aller 27 Studienteilnehmer vor. Da der APGAR – Score für Frühgeborene nur eine eingeschränkte Aussagekraft hat, werden Reif- und Frühgeborene in Tabelle 6 getrennt voneinander verglichen.

		APGAR - Score					
	N	1 min		5 min		10 min	
		MEDIAN	Min/Max	MEDIAN	Min/Max	MEDIAN	Min/Max
Gesamt	27	8,0	3 / 10	8,0	5 / 10	10,0	7 / 10
Reifgeborene	19	8,0	3 / 10	9,0	5 / 10	10,0	8 / 10
Frühgeborene	8	7,5	4 / 9	7,5	7 / 9	9,0	7 / 10

Tabelle 6: APGAR – Scores in der Studienkohorte

Es zeigte sich, dass bei vier Reifgeborenen (22 %) ein 1 - Minuten APGAR Score von ≤ 4 gemessen wurde. Nach 5 Minuten hatten 18 Kinder (95 %) einen APGAR Score von ≥ 7 erreicht. Bei Messung des 10 - Minuten APGAR Score waren 13 Kinder (68 %) mit einem APGAR Score von 10 voll adaptiert und sechs Kinder (32 %) erreichten einen APGAR Score von 8 oder 9.

4.2.8 Angeborene Fehlbildungen

In der Studienkohorte wurden 22 Kinder (81 %) mit mindestens einer weiteren Anomalie neben der Ösophagusatresie geboren. Sieben Studienteilnehmer (26 %) hatten Fehlbildungen im Rahmen einer VACTERL - Assoziation. Tabelle 7 zeigt eine Zusammenfassung aller dokumentierten Anomalien und deren Häufigkeitsverteilung.

	Anzahl Patienten mit Anomalien aus diesen Bereichen	Details
Kardial	17 (63 %)	ASD I (1x), ASD II (6x), VSD (5x), PDA (8x), PFO (5x), Fallot-Tetralogie, Aortenisthmusstenose, Aortenklappenstenose, Aortenbogenhypoplasie (je 1x)
Anorektal	5 (19 %)	Analatresie (5x)
Urogenitalsystem	3 (11 %)	polyzystische Niere, dystope dysplastische Niere, Nierenhypoplasie, Ureterabgangsstenose, vesikoureteraler Reflux (je 1x)
Gastrointestinal	2 (7 %)	Duodenalstenose (2x)
Vertebral	6 (22 %)	Keilwirbel (2x), Wirbelsäulensegmentationsstörung, Schmetterlingswirbel, Sakraldysplasie, Fehlbildung thorakale Wirbelsäule onA (je 1x)
Respiratorisch	7 (26 %)	Tracheomalazie (6x), Choanalstenose (1x)
Genetisch	1 (4 %)	Trisomie 21 (1x)
Andere	6 (22 %)	LKGS - Spalte (2x), Hydrozephalus internus, Kraniosynosthose, Hexadaktylie, Plexuszyste (je 1x)

Tabelle 7: Übersicht angeborener Fehlbildungen in der Studienkohorte

Die mit Abstand häufigsten Fehlbildungen sind kardialen Ursprungs, von denen drei operativ korrigiert werden mussten. Die Restlichen waren hämodynamisch entweder nicht relevant oder verschlossen sich im Verlauf von selbst. Keine der nicht primär korrigierten Anomalien (z.B. vertebrale Anomalien) stellten in ihrer Ausprägung einen Hinderungsgrund für die Teilnahme an dieser Studie dar.

4.3 Operatives und perioperatives Ergebnis

4.3.1 Operationsmethoden

Entsprechend der unterschiedlichen Morphologien der Ösophagusatresien, deren Häufigkeitsverteilungen bereits in Tabelle 4 dargestellt wurden, kamen unterschiedliche Herangehensweisen der chirurgischen Versorgung zum Einsatz.

Bei 24 Studienteilnehmern (89 %), wurde einzeitig operiert. Bei allen 20 Patienten mit einer Ösophagusatresie vom Typ IIIb nach Vogt erfolgte eine primäre End-zu-End Anastomosierung des proximalen und distalen Ösophagusblindsacks mit Fistelverschluss. Ebenfalls eine primäre End-zu-End Anastomose wurde bei der Studienteilnehmerin mit der Ösophagusatresie vom Typ IIIc, sowie bei zwei der vier Patienten mit einer Ösophagusatresie vom Typ II durchgeführt. Auch die Unterbindung der tracheoösophagealen Fistel der Patientin mit der Ösophagusatresie vom Typ IV erfolgte einzeitig.

Ein zweizeitiges Vorgehen wurde bei drei Studienteilnehmern (11 %) angewandt, bei denen aufgrund großer Distanzen der Blindsäcke von mehr als 4 cm, sowie bei deutlich hypoplastischen Mägen, von einer primären Anastomose abgesehen und sich für eine temporäre Gastrostomaanlage entschieden wurde. Unter der Vorstellung, dass bei wachsenden Kindern eine physiologische Annäherung der Ösophagusblindsäcke erfolgt, gelang dann im Alter von 2 - 3 Monaten die sekundäre End-zu-End Anastomose. Diese drei langstreckigen Ösophagusatresien wurden initial alle dem Typ II nach Vogt zugeordnet, bis bei einer Patientin bei anhaltender klinischer Symptomatik im Verlauf eine obere tracheoösophageale Fistel festgestellt wurde und die Morphologie nachträglich dem Typ IIIa nach Vogt zugeordnet werden musste.

4.3.2 Distanz der Ösophagusblindsäcke

Bei 18 Studienteilnehmern (67 %) ging aus den OP - Berichten eine metrische Angabe zur Distanz des proximalen vom distalen Ösophagusblindsacks hervor. Im Mittel lag diese Distanz bei 2,6 cm. Die minimale Distanz betrug 0,5 cm, die Maximale 5 cm.

4.3.3 Frühe postoperative Komplikationen

Bei 24 Studienteilnehmern (89 %) trat mindestens eine frühe postoperative Komplikation auf.

Am Häufigsten traten postoperativ Pneumothoraces (56 %), ausschließlich der rechten Seite bzw. in zwei Fällen beider Seiten auf. Bei 7 (26 %) der 15 betroffenen Patienten handelte es sich um Spannungspneumothoraces, welche durch Punktion bzw. das Einlegen einer Pleuraindrainage entlastet wurden.

Neun Studienteilnehmer (33 %) wiesen eine Anastomoseninsuffizienz auf, welche durch eine Ösophagusbreischluck - Untersuchung, in der Regel um den 10. postoperativen Tag, diagnostiziert wurde. Fünf Patienten (19 %) entwickelten eine Mediastinitis, von der vier (15 %) im Rahmen einer Anastomoseninsuffizienz bzw. Anastomosenruptur und eine nach perforiertem ösophagealem Ulcus entstanden.

Eine frühe Rethorakotomie wurde bei drei Studienteilnehmern (11 %) notwendig. Bei zwei Patienten (7 %) geschah dies in Folge einer Ösophagusperforation im direkten Anastomosenbereich, einmal (4 %) aufgrund einer Ösophagusperforation distal der intraoperativ intakten und unversehrten Anastomosenregion. Bei der Studienteilnehmerin mit der Patienten-ID 26 wurden in den ersten vier Lebensmonaten insgesamt drei Rethorakotomien, zweimal aufgrund einer Anastomosenperforation, einmal bei persistierender H-Fistel, durchgeführt.

Bei vier Patienten (15 %) wurden Fistelrezidive beschrieben, bei denen sich drei spontan verschlossen und zwei im Rahmen einer Rethorakotomie reseziert werden mussten. (ein Patient hatte im Verlauf zwei spontanverschließende Fistelrezidive)

Neben den zuvor beschriebenen Komplikationen werden in Tabelle 8 zusammenfassend alle aufgetretenen postoperativen Frühkomplikationen der Studienkohorte dargestellt. Es ist festzustellen, dass in dieser Studienkohorte keine Beziehungen zu den Mortalitätsrisikogruppen - Klassifizierungen nach Waterston bzw. Spitz und dem Auftreten von postoperativen Frühkomplikationen gefunden werden konnten.

Patienten-ID	Klassifikation nach Vogt	Waterston - Klassifikation	Spitz - Klassifikation	OP einzeitig (1) / zweizeitig (2)	Anastomoseninsuffizienz	Mediastinitis	Fistelrezidiv	Anastomosenstenose	Ösophagusperforation	Rethorakotomie erforderlich	Aspirationspneumonie	Pneumothorax	Respiratorische Insuffizienz	Pleuraerguss	Chylothorax	Sepsis	Mediastinalempysem
1	IIIb	C	I	1							X				X		
2	IIIb	B	II	1									X				
3	IIIb	C	I	1								X					
4	II	B	I	1		X		X			X	X					
5	IIIb	C	I	1							X						
6	IIIb	B	II	1	X		X	X			X						
7	IIIb	B	I	1	X	X						X					
8	IIIb	B	I	1	X							X		X			
9	IIIb	B	I	1	X	X	X	X	X	X		X				X	X
10	IIIb	C	II	1							X	X	X	X	X		
11	IIIb	A	I	1	X							X					
12	IV	B	I	1													
13	IIIb	B	I	1	X			X				X		X			
14	IIIb	B	I	1													
15	IIIb	B	I	1				X				X	X				
16	IIIb	B	II	1									X	X			
17	IIIb	B	II	1							X	X		X			X
18	IIIb	B	II	1			X	X			X						
19	IIIc	C	I	1													
20	II	C	II	2		X		X	X	X		X					
21	IIIb	A	I	1								X					
22	II	C	I	1	X								X	X			X
23	II	B	I	2				X			X	X					
24	IIIa	C	II	2	X							X	X	X			
25	IIIb	A	I	1												X	X
26	IIIb	A	I	1	X	X	X		X	X			X	X			
27	IIIb	A	I	1								X					
Σ					9	5	4	8	3	3	8	15	7	8	2	2	4
%					33	19	15	30	11	11	30	56	26	30	7	7	15

Tabelle 8: Übersicht und Häufigkeitsverteilung postoperativer Komplikationen in der Studienkohorte

4.3.4 Beatmung und Atemunterstützung

Von 26 Studienteilnehmern lagen vollständige Informationen zur Dauer und Art der perioperativen Beatmung bzw. Atemunterstützung vor. Ein Patient wurde bei zusätzlicher kardialer Anomalie postoperativ in ein anderes Krankenhaus verlegt. Es wurde die Dauer der invasiven Beatmung, der non-invasiven Beatmung (z.B. CPAP) und der Sauerstoffsubstitution für jeden Studienteilnehmer analysiert. Tabelle 9 zeigt die Dauer perioperativer invasiver und non-invasiver Beatmung, sowie der Sauerstoffsubstitution. Mögliche Beatmungszeiten späterer, teilweise externer Krankenhausaufenthalte konnten bei unstetiger Datenlage nicht berücksichtigt werden.

	Median	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Invasive Beatmung gesamt	109,5	177,0	228,7	0	984
<i>Invasive Beatmung ÖSA Typ II</i>	212,0	236,8	85,6	168	355
<i>Invasive Beatmung ÖSA Typ III – IV</i>	81,0	166,1	245,8	0	984
Non-invasive Beatmung gesamt	7,0	55,7	112,4	0	422
<i>Non-invasive Beatmung ÖSA Typ II</i>	0,0	0,0	0,0	0	0
<i>Non-invasive Beatmung ÖSA Typ III – IV</i>	18,0	65,8	119,8	0	422
Sauerstoffsubstitution gesamt	51,0	161,2	416,0	0	2112
<i>Sauerstoffsubstitution ÖSA Typ II</i>	83,0	77,0	40,7	30	112
<i>Sauerstoffsubstitution ÖSA Typ III – IV</i>	50,0	177,2	453,6	0	2112

Tabelle 9: Perioperative Beatmungsdauer (invasiv / non-invasiv) und Sauerstoffsubstitution in Stunden

Ein Vergleich der Ösophagusatresien Typ II (ohne tracheoösophagealer Fistel) und der restlichen Typen (mit tracheoösophagealer Fistel) ergab trotz geringer Fallzahl von $n = 4$ für Typ II einen fast signifikanten Unterschied ($p = 0,06$) im Gruppenvergleich bei mittleren invasiven Beatmungszeiten von 236,8 h bzw. 166,1 h.

4.3.5 Nahrungsaufbau

Vollständige Angaben zum enteralen Nahrungsaufbau nach End-zu-End Anastomose lagen bei 26 Studienteilnehmern vor. Der enterale Nahrungsaufbau geschah bei 25 Patienten über die liegende Magensonde, in einem Fall über ein bereits zuvor angelegtes Gastrostoma bei zweizeitiger Operation. In diesem Fall wurde der enterale Nahrungsaufbau bereits am ersten postoperativen Tag begonnen.

Vollständige und eindeutige Angaben zum oralen Nahrungsaufbau nach End-zu-End Anastomose lagen bei 23 der 27 Studienteilnehmern vor. Zwei der Patienten, zu denen vollständige Angaben fehlen, wurden über einen Zeitraum von ca. 1,5 bzw. 3 Jahren (Patienten-ID 4 und 24) fast ausschließlich enteral über ein Gastrostoma bzw. eine Jejunalsonde ernährt.

Alle Angaben zum enteralen und oralen Nahrungsaufbau in Tabelle 10 beziehen sich auf den unmittelbar postoperativen Nahrungsaufbau der 23 Studienteilnehmer zu denen vollständige Angaben vorlagen. Mögliche Unterbrechungen durch teilweise später aufgetretene Komplikationen wurden nicht berücksichtigt.

	Median	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Nahrungsaufbau enteral	5,5	6,7	4,1	1	10
Nahrungsaufbau oral	18,0	26,2	21,1	10	93

Tabelle 10: Beginn des enteralen und oralen Nahrungsaufbaus nach postoperativen Tagen

4.3.6 Folgeoperationen im Verlauf

Neun Studienteilnehmer (33 %) wurden nach End-zu-End Anastomosierung mindestens ein weiteres Mal im Bereich des Ösophagus oder des ösophagogastralen Überganges operiert. Zu diesen Eingriffen wurden keine Ösophagoskopien und Bougierungen gezählt, die in Abschnitt 4.5.3 behandelt werden.

Die frühen Rethorakotomien nach Anastomoseninsuffizienz bzw. Ösophagusperforation bei drei Patienten wurden bereits in Abschnitt 4.3.3 erwähnt.

Bei ausgeprägtem gastroösophagealem Reflux wurde bei fünf Studienteilnehmern (19 %) im Verlauf die Durchführung mindestens einer Fundoplikatio notwendig. In einem Fall wurde initial eine Pyloroplastik nach Heinicke - Mikulicz durchgeführt. Diese Pyloromyotomie wurde eine Woche später revidiert und bei Vorliegen einer axialen Hiatushernie mit einer Hiatusplastik nach Pedienelli kombiniert. (Patienten-ID 20)

Ausgeprägte Anastomosenstenosen führten bei vier Studienteilnehmern (15 %) im Verlauf zur Resektion des stenotischen Bereiches und bei drei dieser Patienten (11 %) zur Durchführung einer gastrischen Transposition in derselben Operation.

Tabelle 11 zeigt eine Übersicht aller Ösophagusatresie assoziierten Folgeoperationen der Studienkohorte.

Operation	Indikation	Patienten-ID	Σ	%
Frühe Rethorakotomie mit Reanastomosierung	Anastomoseninsuffizienz / Ösophagusperforation	9, 20, 26	3	11
Fundoplikatio / Hiatusplastik	GÖR / Hiatushernie	18, 20*, 22, 23*, 24*	5	19
Reanastomosierung mit Strikturresektion	Anastomosenstenose	4, 20, 23, 24	4	15
Gastrische Transposition	Anastomosenstenose	4, 20, 24	3	11
Divertikelresektion	Ösophagusdivertikel	1	1	4

*Fundoplikatio mehrfach durchgeführt

Tabelle 11: Übersicht der Ösophagusatresie assoziierten Folgeoperationen

4.4 Körperliche Entwicklung

Das Geburtsgewicht und die Geburtsgröße der Studienteilnehmer lagen im Median auf der 13. bzw. 18. Perzentile mit einer Spannweite von 82 bzw. 92 Perzentilenpunkten als Ausdruck einer großen Streuung der Ergebnisse. Die weiterhin analysierten Perzentilen der Vorsorgeuntersuchungen U4 (3. - 4. Lebensmonat) bis U9 (60. - 64. Lebensmonat) zeigten ebenfalls, wie in Abbildung 9 und Abbildung 10 dargestellt, Perzentilenwerte überwiegend im unteren Drittel bei anhaltend großer Streuung der Ergebnisse. Die Abbildungen zeigen außerdem eine im Verlauf insgesamt ansteigende Tendenz der Perzentilen – Mediane sowohl für die Körpergröße als auch für das Körpergewicht. Bei Betrachtung der aktuellen Größen- und Gewichtsperzentilen zum Untersuchungszeitpunkt bei allen Teilnehmern über 10 Jahren ($n = 13$) fällt mit einem Perzentilen - Median für Körpergewicht und Körpergröße von 30 bzw. 43 eine weiter steigende Tendenz in der Adoleszenz auf.

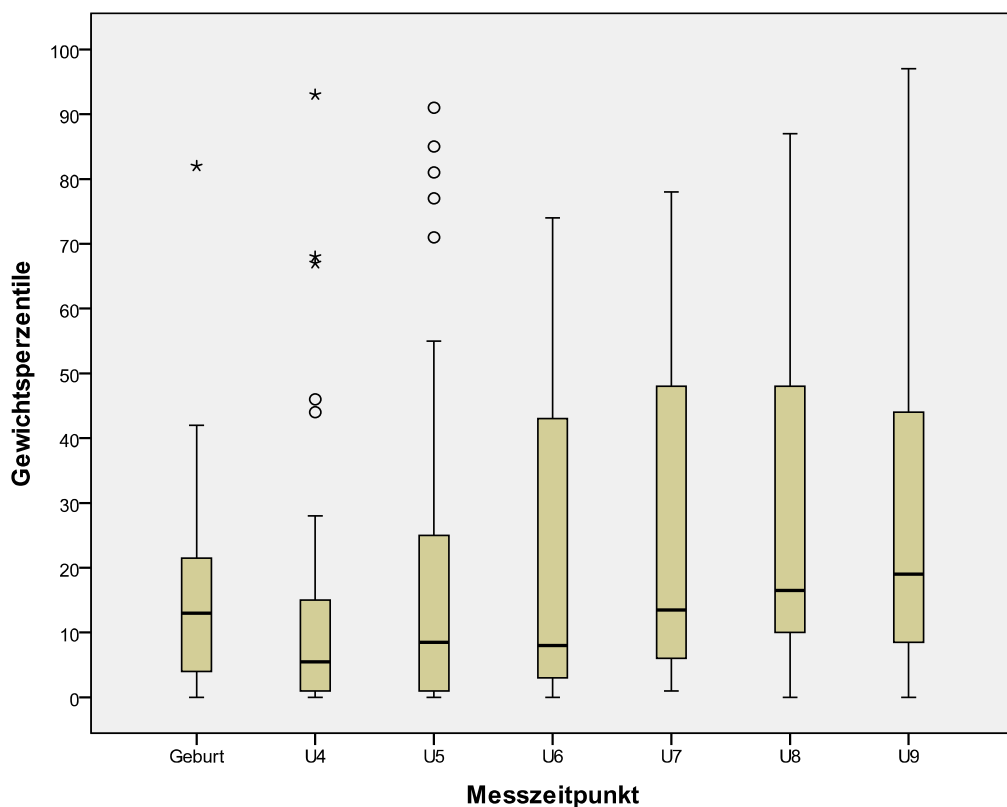


Abbildung 9: Boxplot Gewichtsporzente bei Geburt und zu den U-Untersuchungen U4 bis U9

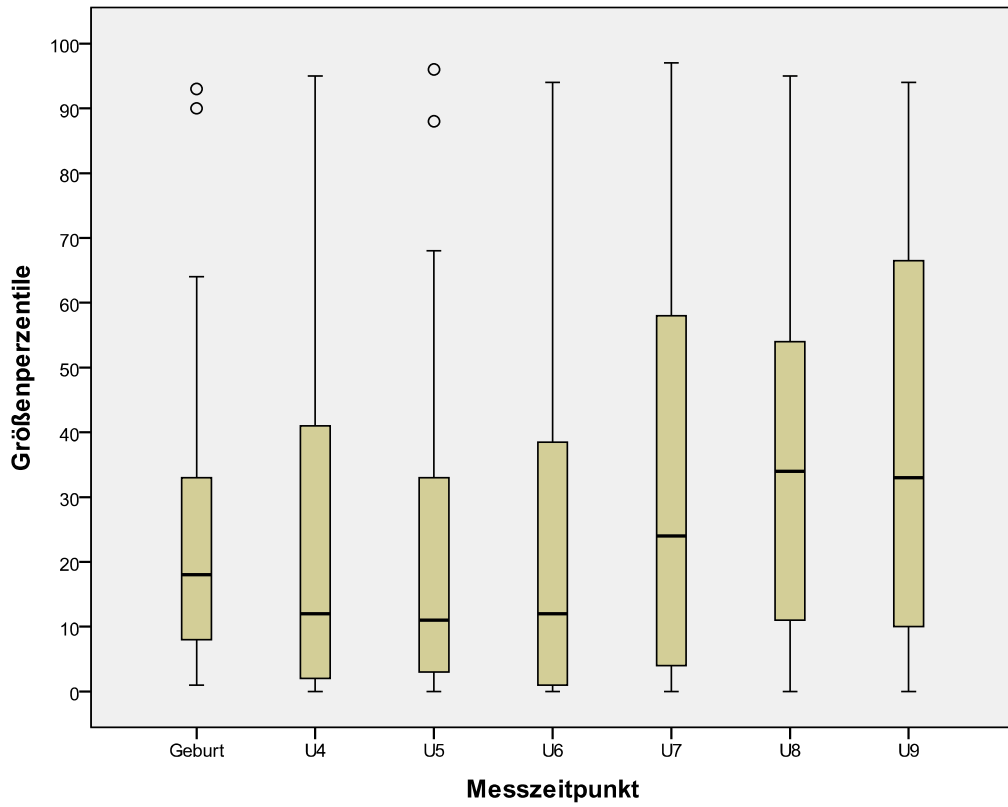


Abbildung 10: Boxplot Größenperzentilen bei Geburt und zu den U-Untersuchungen U4 bis U9

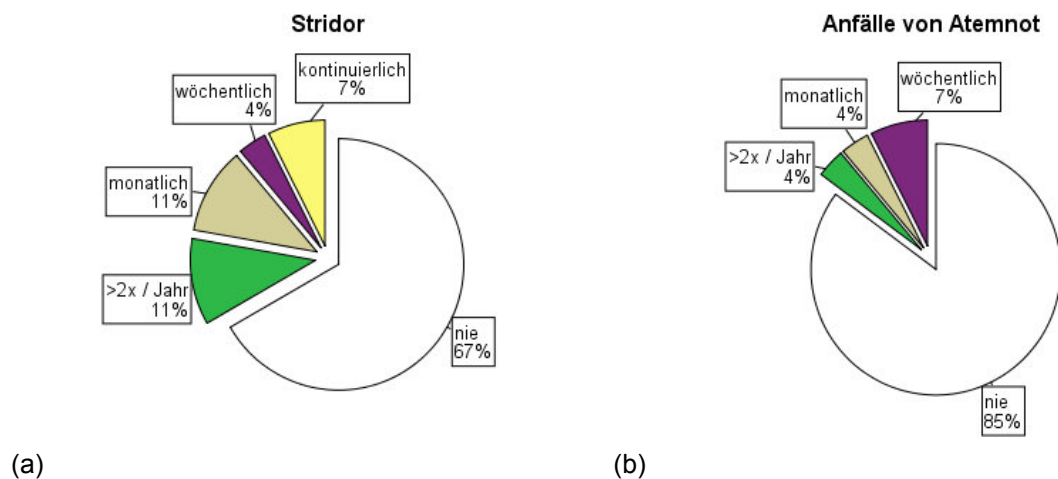
4.5 Pulmonologische und gastroösophageale Komplikationen

4.5.1 Pulmonologische und pneumologische Komplikationen

Aktuelle Atemwegssymptome: Acht Patienten (30 %), davon kein Patient mit einer Ösophagusatresie Typ II nach Vogt, gaben regelmäßig auftretende Atemwegssymptome an, von denen alle Symptome einer bronchialen Hyperreagibilität, wie rezidivierende Hustenattacken, Stridor u.a. beschrieben. Bei sieben Studienteilnehmern (23 %) waren Allergien bekannt (3x Gräser/Pollen, 2x Tierhaare, 2x Medikamente, 1x Nahrung, 1x Hausstaub).

Atemwegssymptome und -erkrankungen im Kleinkindalter: Die Eltern von 21 Studienteilnehmern (78 %), davon drei der vier Patienten mit einer Ösophagusatresie Typ II, gaben an, dass ihre Kinder im Kleinkindalter häufiger als andere, gesunde Kinder, mit Beschwerden der Atemwege erkrankten.

Abbildung 11 zeigt die Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Symptome und Erkrankungen im Kleinkindalter. Nicht dargestellt ist die Prävalenz der Tracheomalazie, welche bei sechs Patienten (22 %), davon zwei Patienten mit einer Ösophagusatresie Typ II, laut medizinischer Akte diagnostiziert wurde.



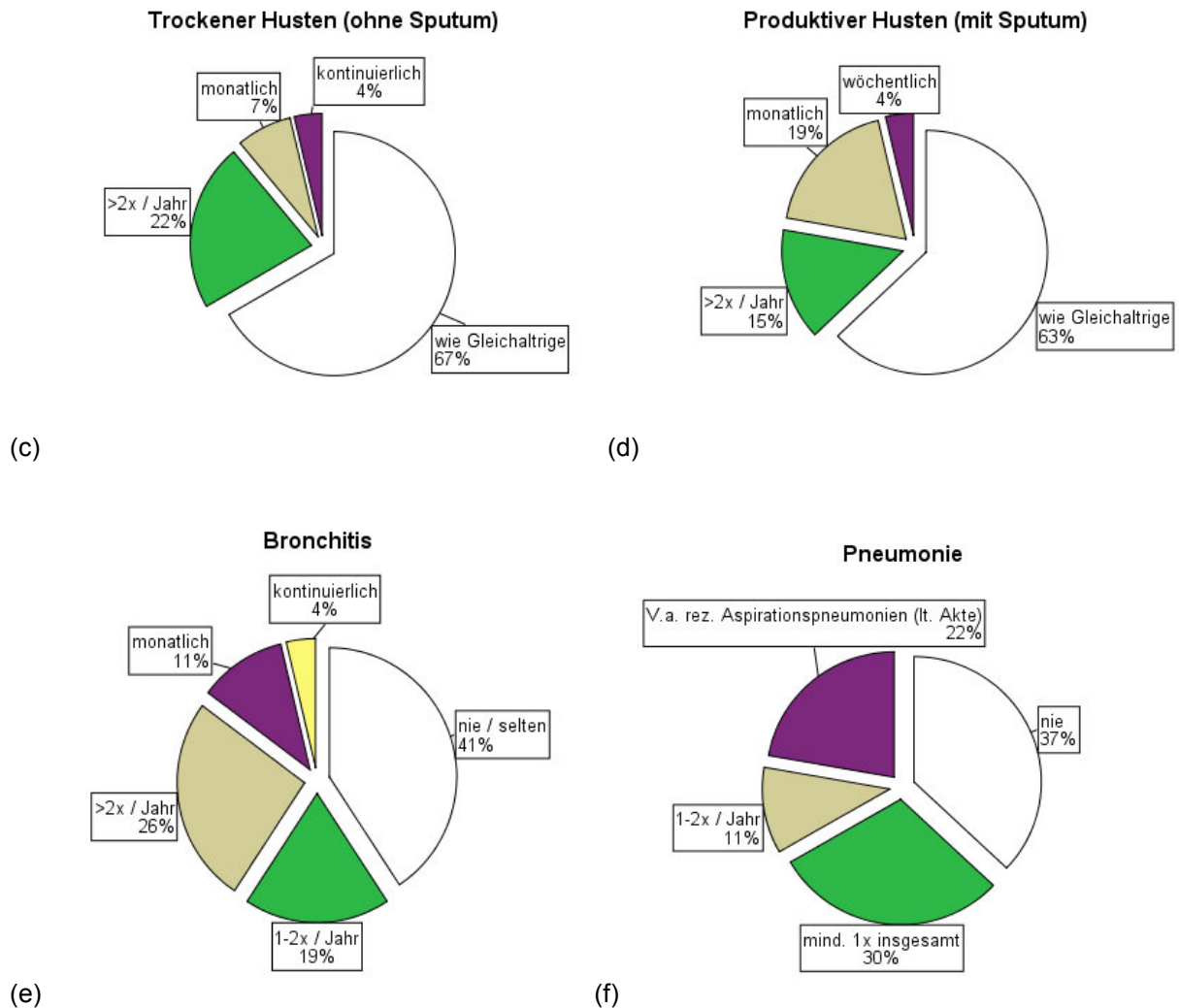


Abbildung 11: Prozentuale Häufigkeitsverteilung pulmonologischer Symptome und Erkrankungen im Kleinkindalter: (a) Stridor, (b) Anfälle von Atemnot, (c) Trockener Husten (ohne Sputum), (d) Produktiver Husten (mit Sputum), (e) Bronchitis, (f) Pneumonie.

Bei nur vier Studienteilnehmern mit einer Ösophagusatresie Typ II nach Vogt sei lediglich als Information, ohne statistische Interpretation, ergänzt: Zwei der Patienten beschrieben für das Kleinkindalter einen kontinuierlichen Stridor, ein Patient monatliche Anfälle von Atemnot und drei der Patienten mindestens ein bis zweimal pro Jahr das Erkranken an einer Bronchitis. Zwei Patienten erkrankten laut Patientenakte rezidivierend an Aspirationspneumonien.

4.5.2 Medikamente (Respirationstrakt)

Sechs Patienten (22 %), davon kein Patient mit einer Ösophagusatresie Typ II nach Vogt, waren zum Untersuchungszeitpunkt medikamentös auf inhalative Glukokortikoide

als Monopräparat (1x Fluticason, 2x Budesonid) oder auf inhalative Glukokortikoide als Kombinationspräparat mit dem β_2 -Sympathomimetikum Salmeterol (3x) eingestellt. Zwei Studienteilnehmer (7 %) nahmen außerdem den Leukotrienrezeptor - Antagonisten Montelukast. Vier Patienten (15 %) hatten zusätzlich eine Bedarfsmedikation mit Salbutamol. Ein Kind (4 %) erhielt eine Antibiotikaprophylaxe mit Cotrimoxazol K.

Für die Vergangenheit gaben neun Studienteilnehmer (33 %) an, davon kein Patient mit einer Ösophagusatresie Typ II, über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten, auch in Zusammenhang mit ausgeprägten Infekten der Luftwege, inhalative Glukokortikoide eingenommen zu haben. Acht Patienten (30 %) hätten über insgesamt mindestens 6 - 12 Monate oder länger Antibiotika eingenommen.

4.5.3 Gastroösophageale Komplikationen

Aktuelle gastroösophageale Symptome: 14 Studienteilnehmer (52 %), davon drei der vier Patienten mit einer Ösophagusatresie Typ II nach Vogt, gaben das regelmäßige Auftreten von gastroösophagealen Symptomen oder Erkrankungen an, welche in Abbildung 12 dargestellt sind.

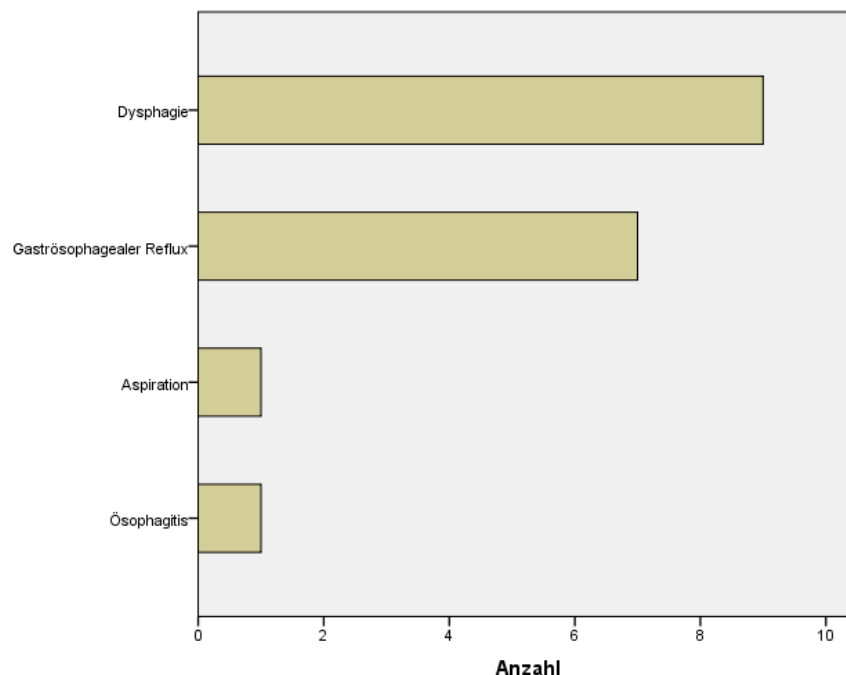


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung aktueller gastroösophagealer Symptome

Gastroösophageale Symptome und Erkrankungen im Kleinkindalter: Die Eltern von 22 Studienteilnehmern (81 %), davon alle vier Patienten mit einer Ösophagusatresie Typ II nach Vogt, gaben an, dass ihre Kinder im Kleinkindalter regelmäßig gastroösophageale Symptome oder Erkrankungen hatten. Abbildung 13 zeigt die Häufigkeitsverteilung für Aspirationsereignisse und Beschwerden beim Schluckakt. Keiner der Ösophagusatresie Typ II Patienten beschrieb das Auftreten von Aspirationsereignissen, alle vier berichteten dagegen über mindestens monatlich aufgetretene Dysphagie im Kleinkindalter.

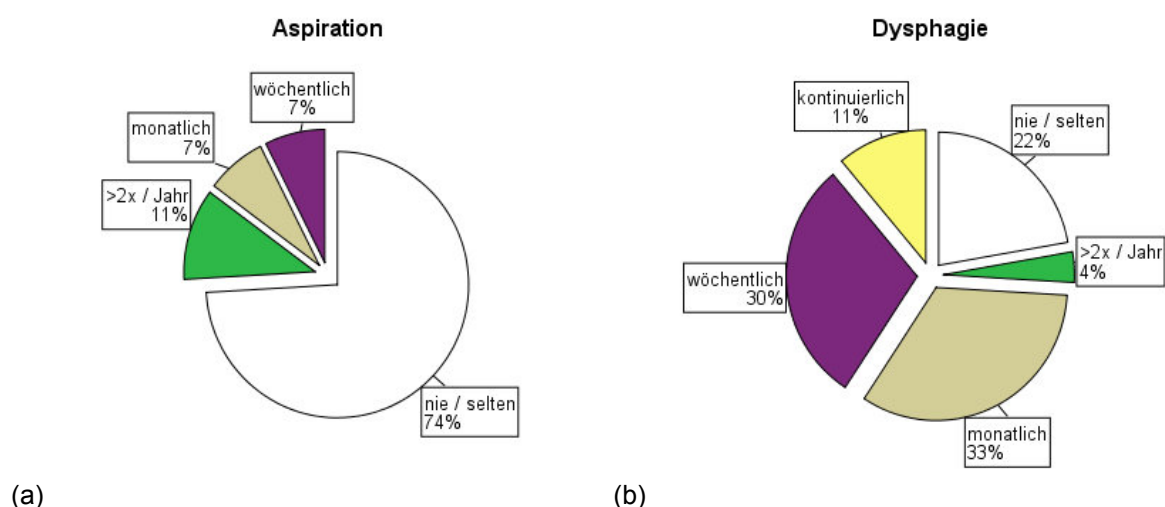


Abbildung 13: Prozentuale Häufigkeitsverteilung zu (a) Aspirationsereignissen und (b) Dysphagie im Kleinkindalter

Gastroösophagealer Reflux:

Bei 14 Studienteilnehmern (52 %), davon alle vier Patienten mit einer Ösophagusatresie Typ II nach Vogt, wurde berichtet, dass sie im Kleinkindalter regelmäßig Beschwerden durch einen gastroösophagealen Reflux hatten. Eine mindestens zeitweilige Refluxösophagitis wurde, bei teilweise unvollständiger Aktenlage auswärtig behandelter Patienten, bei mindestens acht Patienten (30 %), davon drei Patienten mit einer Ösophagusatresie Typ II, diagnostiziert.

Ösophagusstenosen:

Wie die Abbildung 13 zeigt, gab eine große Anzahl von Studienteilnehmern regelmäßig auftretende Schluckbeschwerden und Aspirationsereignisse, vor allem im Kleinkindalter, an. Diese Symptome können Ausdruck eines Passagehindernisses in Form einer sich postoperativ entwickelten Ösophagusstenose gewesen sein. Bei sechs

Patienten (22 %) kam es mindestens einmal zu einer Fremdkörperokklusion des Ösophagus. 18 Kinder (67 %) mussten aufgrund einer Ösophagusenge mindestens einmal bougiert werden. Alle vier Patienten mit einer Ösophagusatresie Typ II nach Vogt wurden mehr als fünf Mal bougiert. Abbildung 14 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Ösophagus -Bougierungen gemäß Patientenfragebogen.

Anzahl Ösophagus-Bougierungen

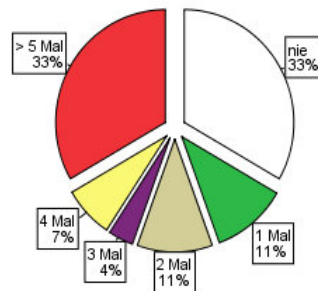


Abbildung 14: Prozentuale Häufigkeitsverteilung zur Anzahl durchgeführter Ösophagus – Bougierungen

Für 21 Patienten (78 %) war die Aktenlage bzgl. der Anzahl und des Verlaufs der Ösophagus - Bougierungen vollständig. Ein Patient wurde bis zum 3. Lebensjahr insgesamt 35 Mal bougiert, ein weiterer Patient 29 Mal. Der Mittelwert für die Anzahl der Ösophagus - Bougierungen dieser 21 Patienten betrug 5,7 Bougierungen pro Patient. Wertet man die beiden zuvor beschriebenen Studienteilnehmer mit 35 bzw. 29 Bougierungen als Ausreißer, ergibt sich bei den restlichen 19 Probanden ein Mittelwert von 2,9 Bougierungen pro Patient.

4.5.4 Medikamente (Gastrointestinaltrakt)

Acht Patienten (30 %), davon alle vier Patienten mit einer Ösophagusatresie Typ II, waren zum Untersuchungszeitpunkt medikamentös auf Protonenpumpeninhibitoren eingestellt (7x Omeprazol, 1x Pantoprazol).

Insgesamt gaben zwölf Studienteilnehmer (44 %) an, in früheren Jahren über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten Protonenpumpeninhibitoren eingenommen zu haben.

4.6 Lungenfunktion und Laufbandbelastung

4.6.1 Lungenfunktion gesamt

Eine Lungenfunktionsdiagnostik konnte bei allen 27 Studienteilnehmern durchgeführt werden. Aufgrund des jungen Alters der Patienten oder bei ängstlichen Patienten entschieden wir uns bei neun Teilnehmern für die Durchführung einer einfachen Spirometrie, d.h. eine Messung bei offener Tür des Bodyplethysmographen. Dies hatte zur Folge, dass bei diesen Patienten die TLC, das RV, sowie die Atemwegswiderstände nicht gemessen werden konnten.

Zehn Patienten (37 %), davon ein Patient mit einer Ösophagusatresie Typ II nach Vogt, zeigten sowohl in Ruhe als auch nach Belastung eine unauffällige Lungenfunktion, d.h. die Messwerte der Lungenfunktionsdiagnostik waren in ihrer Gesamtschau im Normbereich. Diese Gruppe wird im Folgenden als Kontrollgruppe fungieren. Bei 17 Patienten (63 %), davon bei drei der vier Patienten mit einer Ösophagusatresie Typ II, wurde eine insgesamt, d.h. in Ruhe oder nach Belastung, auffällige Lungenfunktion festgestellt.

Die in Tabelle 12 dargestellten Lungenfunktionswerte entsprechen den gemessenen Werten in Ruhe, also vor Durchführung der Laufbandbelastung. Die unterschiedliche Anzahl von Messwerten für die einzelnen Lungenfunktionswerte ergibt sich zum einen aus der oben beschrieben Durchführung von Spirometrien anstelle von Bodyplethysmographien und zum anderen aus vereinzelt aufgetretenen technischen Artefakten. Eine Übersicht über alle erhobenen Ruhe - Lungenfunktionswerte der einzelnen Teilnehmer ist in Anlage A dargestellt.

	Lungenfunktion insgesamt unauffällig				Lungenfunktion mit Ventilationsstörung			
	N	Median	Mittelwert	SD	N	Median	Mittelwert	SD
VC	10	76,7	73,4	12,2	17	67,9	65,3	12,8
FVC	10	87,3	90,5	14,4	17	72,4	72,6	14,6
FEV 1	10	93,2	95,8	7,9	17	78,0	75,6	13,0
FEV1 / FVC	9	108,6	106,5	10,3	16	107,8	105,7	9,6
R eff	7	74,1	75,6	17,8	10	122,8	122,3	50,4
SR eff	7	113,6	103,9	26,5	10	127,6	125,7	50,3
ITGV	7	112,2	121,3	51,9	10	85,7	90,1	13,1
RV	7	109,2	127,9	71,9	9	91,2	100,9	32,4
ERV	7	100,2	113,3	43,1	10	76,2	76,8	27,9
RV / TLC	7	116,9	121,8	44,3	9	123,7	132,5	34,7
ITGV / TLC	7	113,6	124,5	27,3	9	123,3	122,7	19,2
TLC	7	92,5	97,8	18,4	11	76,4	72,9	15,1
MEF75	10	87,1	80,1	17,0	17	64,4	67,6	16,9
MEF50	10	92,0	88,0	13,8	17	66,5	65,7	16,9
MEF25	10	93,2	97,2	17,8	17	64,8	67,4	21,9
MMEF	10	96,8	91,6	13,5	17	69,2	68,2	18,1
PEF	10	82,2	78,0	15,3	17	60,1	66,6	13,6

Tabelle 12: Übersicht aller erhobenen Ruhe - Lungenfunktionswerte in %- Soll, unterteilt in eine Patientengruppe mit bzw. ohne Ventilationsstörung

Wie der Tabelle 12 entnommen werden kann, gibt es deutliche Unterschiede in den Lungenvolumina und Flussraten zwischen der Gruppe mit insgesamt als normal befundeter Lungenfunktion und der Gruppe mit Ventilationsstörungen. Besonders deutlich werden diese Unterschiede beim Betrachten folgender Werte: Die FVC der Gruppe mit Ventilationsstörungen liegt im Median 14,9 Prozentpunkte vom Sollwert unterhalb der Kontrollgruppe. Der Unterschied für den Median der TLC beträgt 16,4 Prozentpunkte und für das RV 18,0 Prozentpunkte. Ähnliche Unterschiede wurden für die Werte der Atemflussraten gemessen. Der Unterschied für den Median der FEV 1 beträgt 15,2 Prozentpunkte, für den MEF 25 28,4 Prozentpunkte und für den PEF 22,1 Prozentpunkte. Die Boxplot - Darstellung für diese Variablen in Abbildung 15 gibt einen detaillierten Einblick in die Verteilung der Messergebnisse und illustriert insbesondere auch die teils enorme Streuung der Lungenvolumina und Flussraten. Bis auf das RV, welches einer großen Streuung unterlag, erreichten alle in Abbildung 15 dargestellten Variablen im Vergleich der Kontrollgruppe und der Gruppe mit Ventilationsstörungen ein Signifikanzniveau $p < 0,01$.

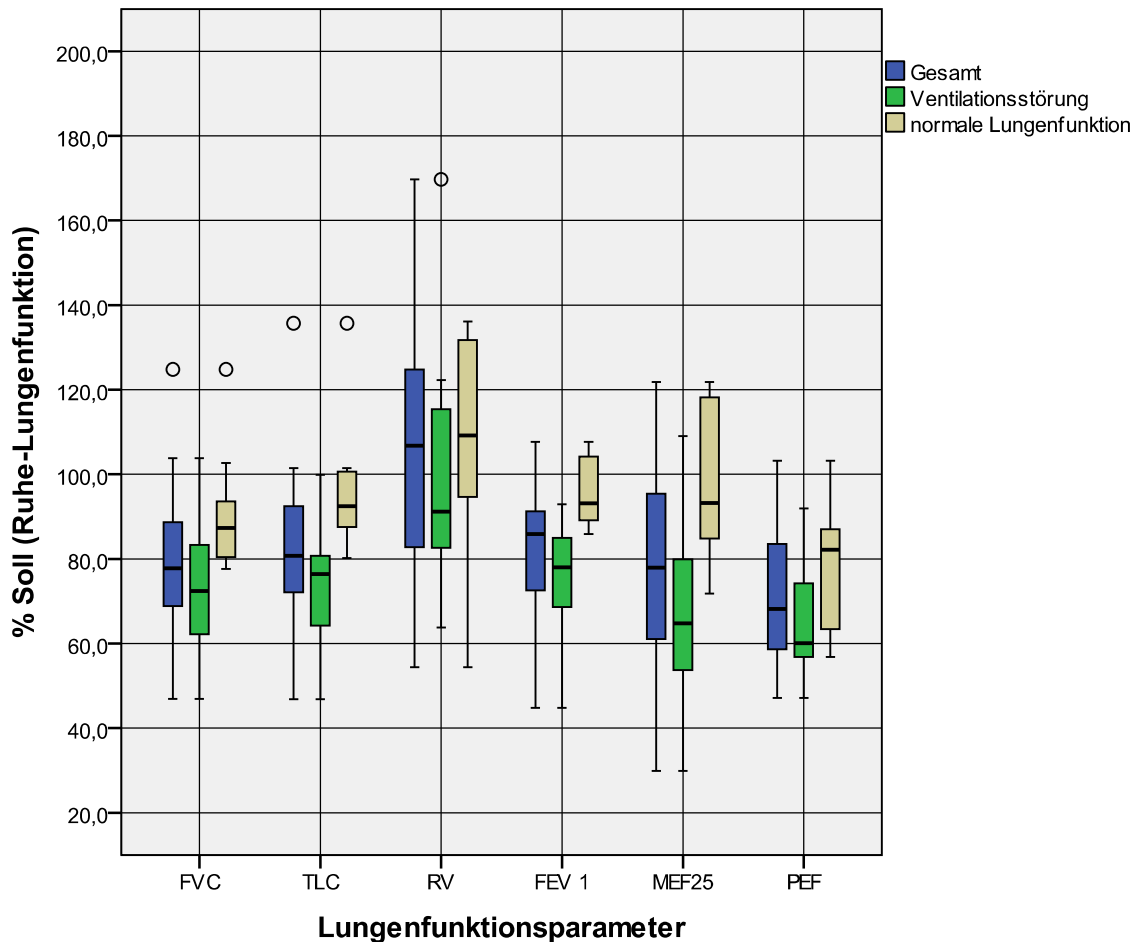


Abbildung 15: Boxplot Lungenfunktionsparameter im Vergleich der gesamten Studienkohorte (blau), der Gruppe mit Ventilationsstörung (grün) und der Gruppe mit normaler Lungenfunktion (beige)

4.6.2 Ruhe-Lungenfunktion

Bei elf Teilnehmern (41 %) war die Lungenfunktion in Ruhe unauffällig, d.h. die Messwerte der Lungenfunktionsdiagnostik waren in ihrer Gesamtschau im Normbereich. Bei 16 Patienten (59 %) wurde eine auffällige Ruhe - Lungenfunktion festgestellt. Eine Restriktion bzw. eine kombinierte Ventilationsstörung mit restriktiven Anteilen wurde bei 11 Teilnehmern (41 %), davon drei der vier Patienten mit einer Ösophagusatresie Typ II nach Vogt, gemessen, eine Obstruktion bzw. eine kombinierte Ventilationsstörung mit obstruktiver Komponente bei 13 Patienten (48 %), davon zwei Patienten mit einer Ösophagusatresie Typ II.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Ruhe - Lungenfunktionswerte des untersuchten Patientenkollektivs im Durchschnitt niedrig normale bis erniedrigte

Lungenvolumina und Flussraten annahmen. In der Zusammenschau der Einzelparameter ergab sich die in Abbildung 16 dargestellte Verteilung der Ventilationsstörungen.

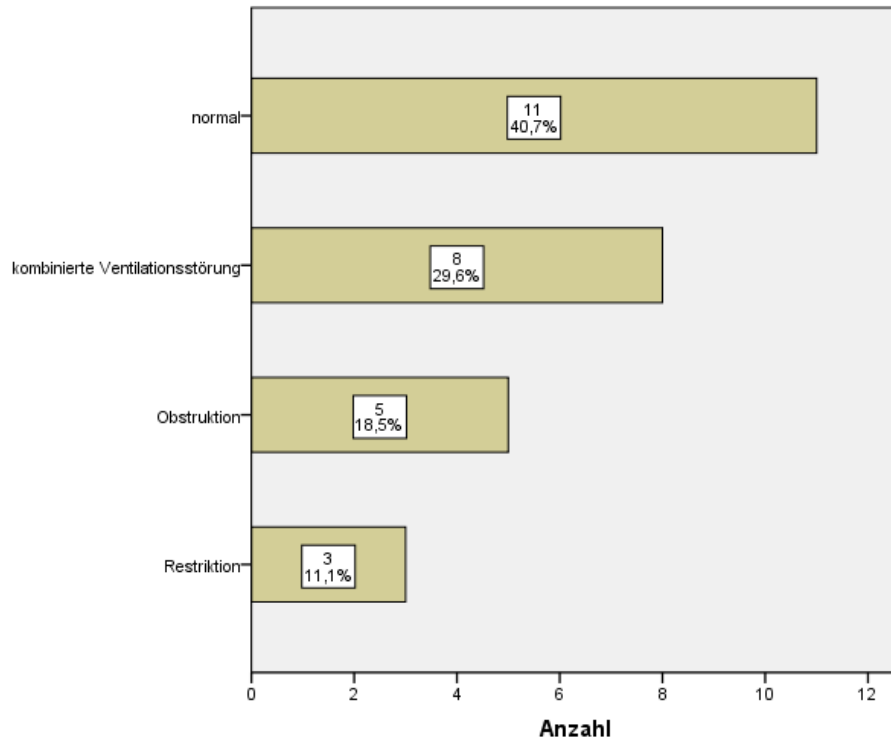


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung diagnostizierter Ventilationsstörungen in der Studienkohorte

Sechs der Studienteilnehmer (22 %) waren zum Untersuchungszeitpunkt auf inhalative Glukokortikoide eingestellt. Es ließ sich naturgemäß nicht bemessen, in wie weit die ICS - Therapie Einfluss auf die durchgeführte Lungenfunktionsdiagnostik hatte. Es sei deshalb in Tabelle 13 lediglich eine Übersicht über diese Teilnehmer mit den aufgetretenen Ventilationsstörungen dargestellt.

Patienten - ID	Ventilationsstörung
2	kombiniert
7	Obstruktion (peripher)
10	kombiniert
18	Restriktion
19	Obstruktion (peripher)
21	normale Lungenfunktion

Tabelle 13: Ventilationsstörungen bei Patienten mit ICS - Therapie

4.6.3 Laufbandbelastung nach Bruce

Wie in Abschnitt 3.4 beschrieben, wurde im Anschluss an die Messung der Ruhe - Lungenfunktion eine Laufbandbelastung nach dem Bruce - Protokoll durchgeführt. Anlage B gibt eine Übersicht der für die Auswertung relevanten und erhobenen Parameter für jeden Teilnehmer.

Von allen 27 Patienten konnte die Laufbandbelastung bei 22 Patienten (81 %) protokollgemäß durchgeführt werden. Fünf der Teilnehmer (19 %), davon zwei der vier Patienten mit einer Ösophagusatresie Typ II nach Vogt, mussten aus diesem Teil der Studie ausgeschlossen werden, da aus unterschiedlichen Gründen eine protokollgemäße und somit vergleichbare Durchführung der Laufbandbelastung bei diesen Patienten nicht möglich war. (siehe Anlage B Spalte „Anmerkung“)

Die zur altersgruppenübergreifenden Auswertung eingesetzte Standardisierung (Z-Transformation) der erreichten Laufzeit bis zur subjektiven Erschöpfung ergab in der gesamten Studienkohorte einen Z-Score Mittelwert von -1,40 (n = 22) und war somit signifikant kleiner als der Erwartungswert. ($p < 0,01$) Der Z-Score Mittelwert für die Gruppe mit insgesamt unauffälliger Lungenfunktion ergab -0,49 (n = 7), der Z-Score Mittelwert für die Gruppe mit Ventilationsstörungen -1,82 (n = 15). Es besteht ein signifikanter Unterschied der Z-Scores zwischen der Gruppe mit unauffälliger Lungenfunktion und der Gruppe mit Ventilationsstörungen ($p < 0,05$). Graphisch werden oben genannte Gruppen in der Boxplot - Darstellung in Abbildung 17 verglichen.

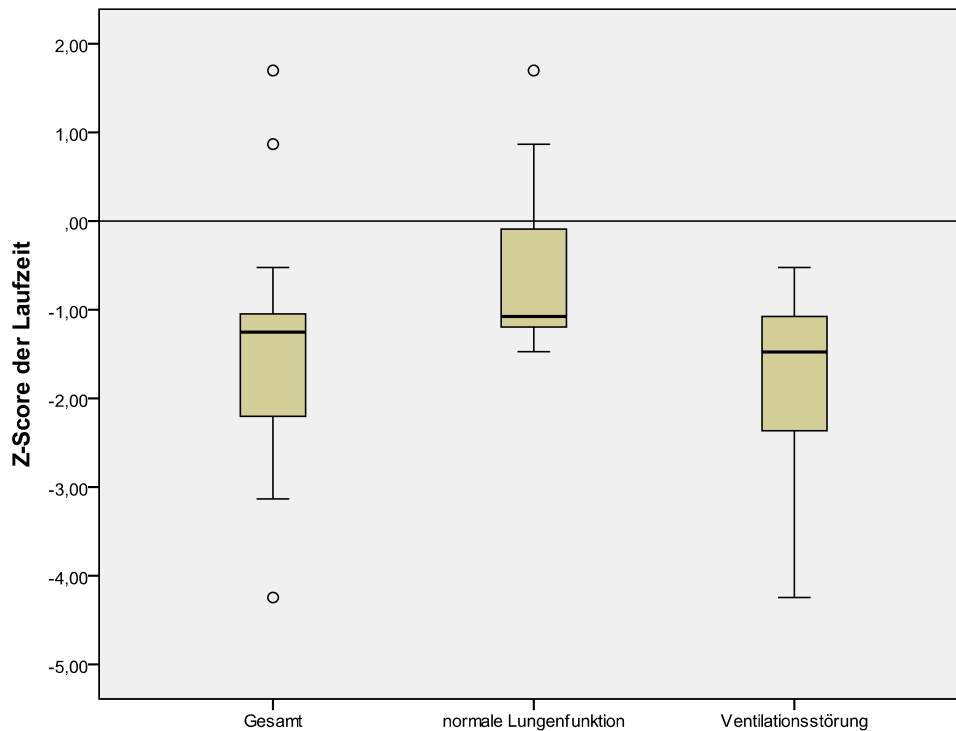


Abbildung 17: Boxplot Z-Score der erzielten Laufzeit der Laufbandbelastungsuntersuchung im Vergleich gesamte Studienkohorte zur Gruppe mit bzw. ohne Ventilationsstörung

Die in Abbildung 18 gezeigten Boxplots demonstrieren die Z-Score Verteilung innerhalb der unterschiedlichen Ventilationsstörungen. Aufgrund der geringen Fallzahl gibt dieser Vergleich jedoch lediglich einen Trend wieder. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Weiterhin besteht auch keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Z-Score der Laufbandbelastung und einzelnen Lungenfunktionsparametern.

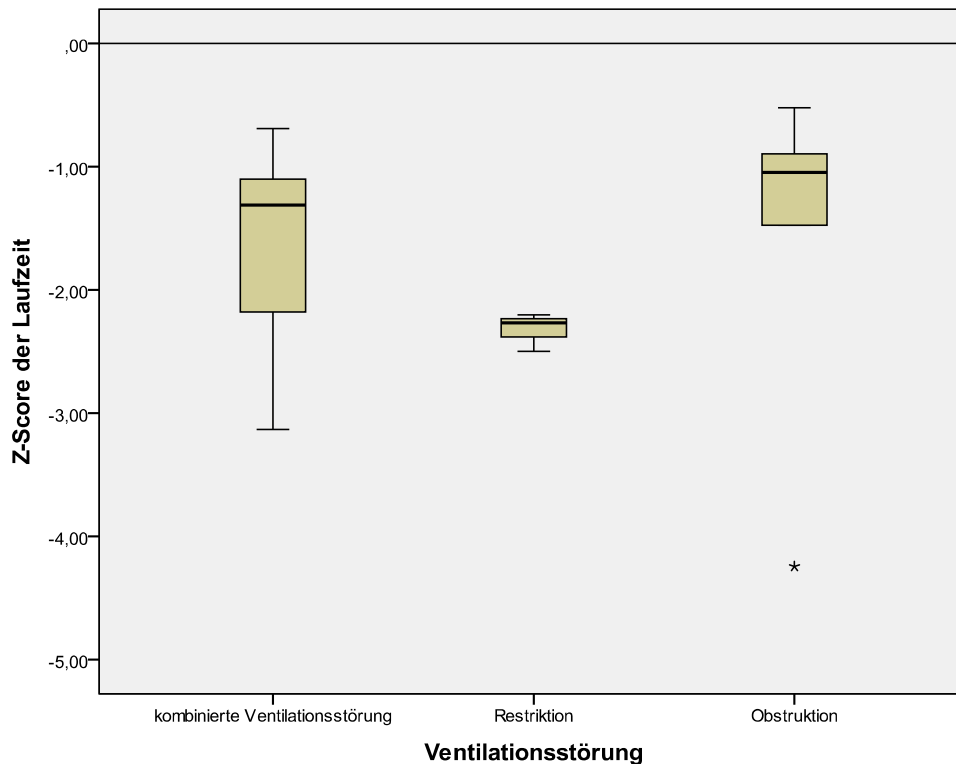


Abbildung 18: Boxplot Z-Score der erzielten Laufzeit der Laufbandbelastungsuntersuchung im Gruppenvergleich kombinierter zu restriktiver bzw. obstruktiver Ventilationsstörung

Bei zwei Patienten kam es während der Laufbandbelastung zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung auf 90 % bzw. 92 %, alle weiteren Teilnehmer hatten eine durchgehend konstante Sauerstoffsättigung von ≥ 97 %. Der durchschnittliche Ruhepuls betrug 90,5 / min. Bei subjektiver Erschöpfung bzw. zum Zeitpunkt des Abbruches stieg dieser auf durchschnittlich 191,5 / min an.

4.6.4 Lungenfunktion nach Belastung

Die nach vier bzw. acht Minuten nach Ende der Belastungsphase durchgeführte Lungenfunktionsuntersuchung war in der Gesamtschau aller Parameter bei 18 Studienteilnehmern (67 %) ohne signifikante Änderung im Vergleich zur Lungenfunktion in Ruhe. Bei sechs Patienten (22 %) kam es zu einer Zunahme der pulmonalen Obstruktion, in drei Fällen (11 %) zu einer Abnahme. Zwei der Studienteilnehmer mit zunehmender Obstruktion gehörten außerdem zu der Gruppe, die aktuell auf inhalative Glukokortikoide eingestellt sind. Wie die ausgewählten Lungenfunktionsparameter in Tabelle 14 verdeutlichen, zeigten fünf der sechs Patienten vor allem eine Zunahme der

peripheren Obstruktion (vgl. MEF 25). Beim Studienteilnehmer mit der Patienten-ID 8 kam es tendenziell eher zu einer Zunahme der Obstruktion der größeren Bronchien, wie die FEV 1, der PEF und die hier nicht dargestellten MEF 50 und MEF 75 zeigen.

Patienten-ID	ICS-Therapie	FEV 1 _{Ruhe}	MEF 25 _{Ruhe}	PEF _{Ruhe}	FEV 1 _{4min}	MEF 25 _{4min}	PEF _{4min}	FEV 1 _{8min}	MEF 25 _{8min}	PEF _{8min}
2	X	87,4	80,4	59,9	81,3	60,3	58,3	83,8	58,1	56,3
6		89,1	109,0	86,3	84,3	89,6	72,1	83,3	77,2	70,7
7	X	84,3	62,4	68,2	82,4	53,3	70,1	79,6	57,9	67,0
8		85,0	70,8	91,9	79,7	74,6	81,7	78,7	76,2	70,1
9		68,6	79,9	74,2	61,9	68,3	67,7	67,2	79,4	68,8
16		71,6	59,7	56,8	74,2	103,5	65,6	74,8	36,6	63,8

Tabelle 14: Lungenfunktionsparameter in % - Soll in Ruhe und nach Belastung bei Patienten mit unter Belastung zunehmender Obstruktion

4.6.5 Lungenfunktion und Laufbandbelastung in Abhängigkeit der Morphologie

Dem Diskussionsteil vorwegnehmend sei an dieser Stelle folgendes angemerkt: Eine Auswertung zu Unterschieden in der Lungenfunktion und Laufbandbelastung in Abhängigkeit der unterschiedlichen Ösophagusatresiemorphologien wäre äußerst interessant und könnte ggf. Erklärungsansätze für pulmonologische Einschränkungen liefern. In der vorliegenden Studienkohorte ist ein sinnvoller statistischer Vergleich zwischen den Patienten mit tracheoösophagealer und ohne tracheoösophagealer Fistel nicht möglich, weil lediglich zwei der vier Studienteilnehmer mit einer Ösophagusatresie Typ II nach Vogt eine Bodyplethysmographie und die Laufbandbelastung protokollgemäß durchführen konnten.

Folglich können allenfalls Tendenzen beschrieben werden, ohne dass Anspruch auf statistische Signifikanz erhoben werden kann: Drei der vier Patienten mit korrigierter Ösophagusatresie Typ II nach Vogt hatten eine auffällige Lungenfunktion (2x kombinierte, 1x restriktive Ventilationsstörung). Die Messung der Ruhelungenfunktionswerte ergab im Mittel teils deutlich niedrigere % - Sollwerte bei

den Typ II Ösophagusatresiepatienten als bei Ösophagusatresiepatienten mit tracheoösophagealer Fistel wie in Tabelle 15 dargestellt.

	FVC	FEV 1	MEF 25	PEF
ÖSA Typ II (n = 4)	72,1	68,3	54,4	58,2
ÖSA Typ IIIa/b/c + IV (n = 23)	80,5	85,6	82,6	73,1

Tabelle 15: Mittelwerte vom %- Soll ausgewählter Lungenfunktionsparameter in Abhängigkeit der Ösophagusatresiemorphologie, d.h. mit oder ohne tracheoösophagealer Fistel

4.7 Frühkindliche Komplikationen und pulmonologisches Langzeitergebnis

Dieser Abschnitt soll mögliche Zusammenhänge zwischen Merkmalen und Frühkomplikationen der Ösophagusatresie mit dem pulmonologischen Langzeitergebnis darstellen.

4.7.1 Distanz der Ösophagusblindsäcke in Korrelation zur Lungenfunktion

Genauere Angaben zur Distanz der Ösophagusblindsäcke wurden bei 18 Studienteilnehmern notiert. (siehe Abschnitt 4.3.2) Ein möglicher Zusammenhang zwischen dieser Distanz und dem pulmonologischen Langzeitergebnis wird an folgenden Diagrammen demonstriert.

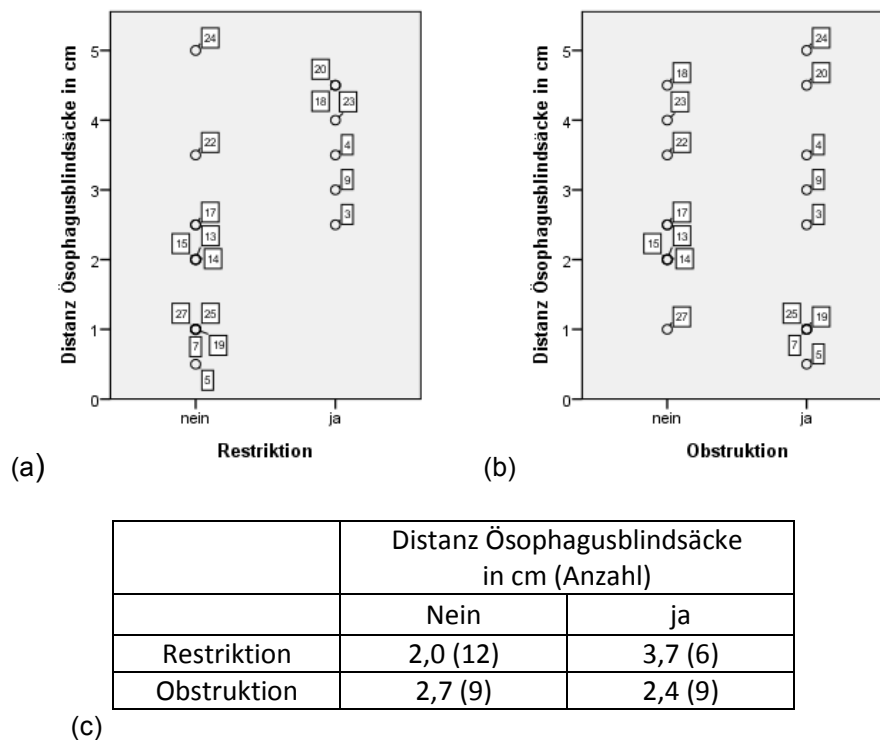


Abbildung 19: Distanz der Ösophagusblindsäcke in Korrelation zu im Verlauf aufgetretenen (a) restriktiven und (b) obstruktiven Ventilationsstörungen. Signifikanz nach Mann-Whitney-U-Test (Unterschied zwischen zwei Gruppen): (a) $p = 0,01$; (b) $p > 0,05$
(c) Mittelwerte Distanz Ösophagusblindsäcke (Anzahl Patienten) mit und ohne restriktive bzw. obstruktive Ventilationsstörung

Es besteht somit eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten einer restriktiven Ventilationsstörung und der Distanz der Ösophagusblindsäcke bei Ösophagusatresie. Kein Zusammenhang besteht dagegen zu obstruktiven Ventilationsstörungen.

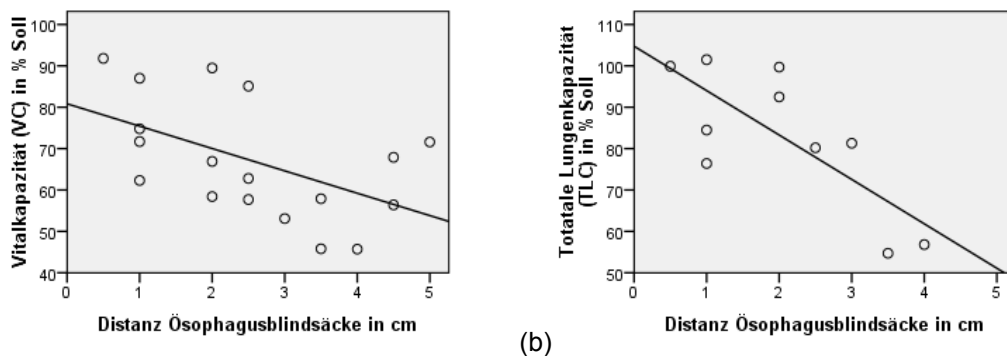


Abbildung 20: Distanz der Ösophagusblindsäcke in Korrelation zur gemessenen (a) VC und (b) TLC in Ruhe, (a) $R^2 = 0,28$, $p = 0,03$; (b) $R^2 = 0,58$, $p = 0,01$

Abbildung 20 zeigt, dass ein großer Abstand der Ösophagusblindsäcke tendenziell mit geringeren Lungenkapazitäten, hier am Beispiel der VC und der TLC, einhergeht. Weiterhin besteht auch ein tendenzieller Zusammenhang zwischen Distanz der Ösophagusblindsäcke und der Dauer der perioperativ durchgeführten invasiven Beatmung wie in Abbildung 21 dargestellt.

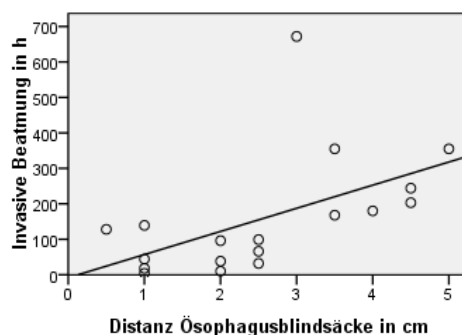
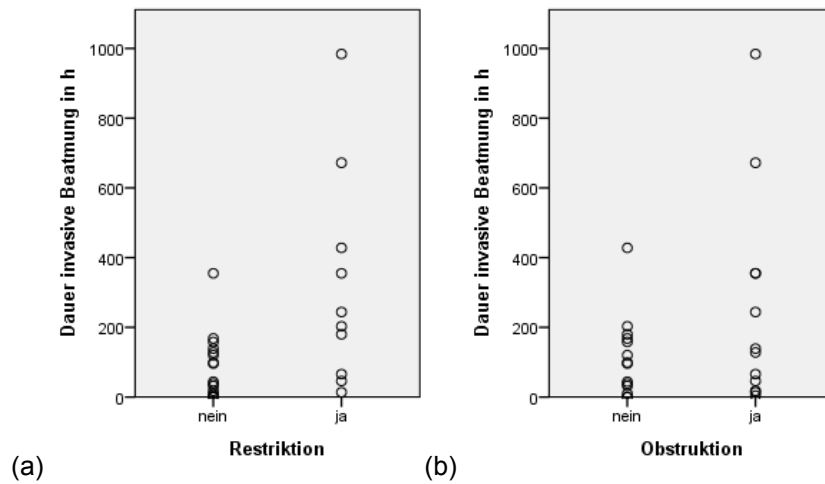


Abbildung 21: Distanz der Ösophagusblindsäcke in Korrelation zur Dauer perioperativer invasiver Beatmung, $R^2 = 0,29$, $p = 0,02$

Es besteht keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Distanz der Ösophagusblindsäcke und den Z-Scores der durchgeführten Laufbandbelastungsuntersuchung nach Bruce.

4.7.2 Dauer invasiver Beatmung in Korrelation zur Lungenfunktion

Es galt zu untersuchen, ob die Dauer der im Rahmen der Ösophagusatresiebehandlung durchgeführten invasiven Beatmung Auswirkungen auf das pulmonologische Langzeitergebnis bzw. die Lungenfunktion hat.



	Dauer invasive Beatmung in h (Anzahl)	
	Nein	ja
Restriktion	88,1 (16)	319,2 (10)
Obstruktion	112,6 (14)	252,1 (12)

(c)

Abbildung 22: Dauer perioperativer invasiver Beatmung in Korrelation zu im Verlauf aufgetretenen (a) restriktiven, (b) obstruktiven Ventilationsstörungen. Signifikanz nach Mann-Whitney-U-Test (Unterschied zwischen zwei Gruppen): (a) $p = 0,01$; (b) $p > 0,05$
(c) Mittelwerte Dauer invasiver Beatmung (Anzahl Patienten) mit und ohne restriktive bzw. obstruktive Ventilationsstörung

Wie in Abbildung 22 beschrieben, besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten einer restriktiven Ventilationsstörung und der Dauer der perioperativen invasiven Beatmung. Trotz deutlichem Unterschied im Mittelwertvergleich war die Korrelation zu obstruktiven Ventilationsstörungen statistisch nicht signifikant.

Diese Beobachtungen werden auch durch Betrachtung einzelner Lungenfunktionsparameter im Verhältnis zur invasiven Beatmungszeit, wie in Abbildung 23 dargestellt, unterstützt. Es wird gezeigt, dass bei Patienten, die perioperativ lange invasiv beatmet wurden, eine Tendenz zu niedrigeren statischen und dynamischen Lungenvolumina besteht.

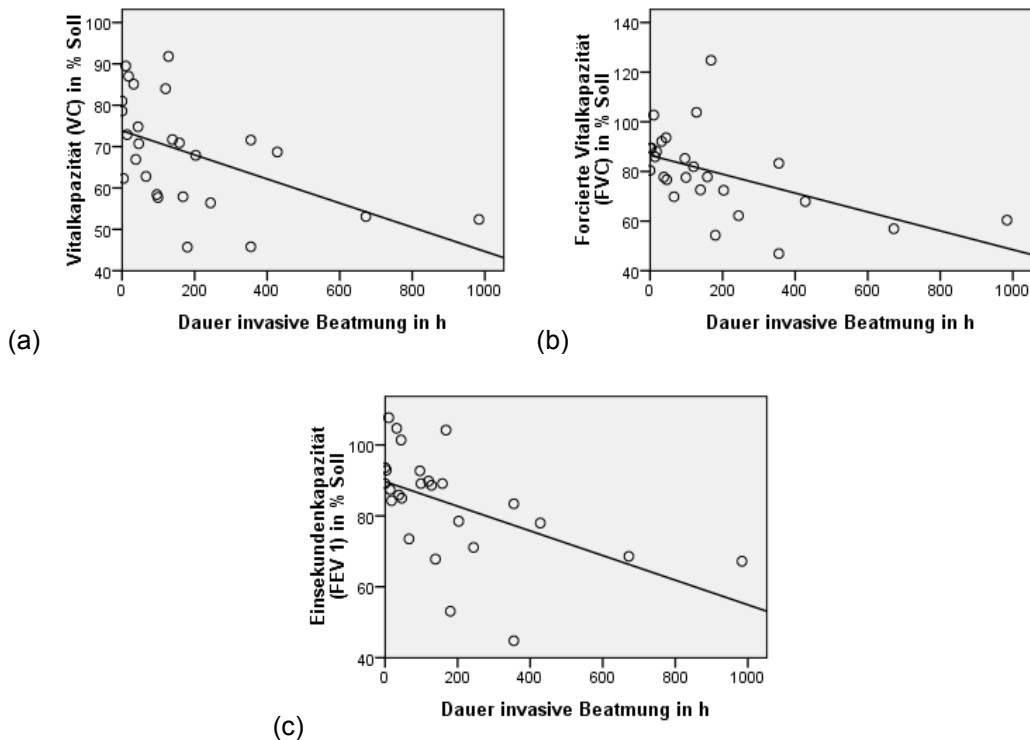


Abbildung 23: Dauer invasiver Beatmung in Korrelation zur gemessenen (a) VC, (b) FVC, (c) FEV 1 in Ruhe. (a) $R^2 = 0,26$, $p = 0,01$; (b) $R^2 = 0,27$, $p = 0,01$; (c) $R^2 = 0,28$, $p = 0,01$

Es besteht keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Dauer invasiver Beatmung und den Z-Scores der durchgeführten Laufbandbelastungsuntersuchung nach Bruce.

4.7.3 Dauer Sauerstoffsubstitution in Korrelation zur Lungenfunktion

Es wurden keine statistisch signifikanten Korrelationen oder Tendenzen in Abhängigkeit von der Dauer perioperativer Sauerstoffsubstitution gefunden.

4.7.4 Frühe postoperative Komplikationen in Korrelation zur Lungenfunktion

Von allen in Abschnitt 4.3.3 beschriebenen postoperativen Frühkomplikationen zeigten sich lediglich bei der Mediastinitis und der Ösophagusperforation statistisch signifikante Zusammenhänge zu Faktoren des pulmonologischen Langzeitergebnisses. Hierbei sei wiederum auf die restriktive Ventilationsstörung und den damit assoziierten Lungenfunktionsparameter FVC hingewiesen, der im Gruppenvergleich einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Frühkomplikation

aufwies. (Mediastinitis $p = 0,05$; Ösophagusperforation $p = 0,03$) Weder Fistelrezidive noch postoperativ beschriebene respiratorische Insuffizienz hatten statistisch betrachtet Auswirkungen auf die durchgeführte Lungenfunktionsdiagnostik.

4.7.5 Gastroösophagealer Reflux im Kleinkindalter in Korrelation zur Lungenfunktion

Es ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienteilnehmern mit bzw. ohne restriktiver Ventilationsstörung und dem im Kleinkindalter regelmäßigem Auftreten gastroösophagealer Refluxbeschwerden feststellen. Wie aus Tabelle 16 ersichtlich, wurde in der Patientengruppe mit GÖR deutlich häufiger eine Restriktion in der Lungenfunktionsdiagnostik beobachtet als in der Gruppe ohne Symptomatik. Im Gruppenvergleich der obstruktiven Ventilationsstörungen bestand dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied.

		GÖR	
		nein	ja
Restriktion	nein	11	5
	ja	2	9

		GÖR	
		nein	ja
Obstruktion	nein	8	6
	ja	5	8

Tabelle 16: GÖR im Kleinkindalter bei Patienten mit bzw. ohne (a) restriktiver und (b) obstruktiver Ventilationsstörung. Signifikanz nach Chi-Quadrat-Test (Unabhängigkeit zwischen zwei nominalen Merkmalen): (a) $p = 0,01$; (b) $p > 0,05$

Weiterhin bestehen signifikante Unterschiede für einzelne statische und dynamische Lungenvolumina in Abhängigkeit vom beschriebenen GÖR. Ein Mittelwertvergleich ausgewählter Lungenfunktionsparameter wird in Tabelle 17 vorgenommen.

		VC	FVC	FEV 1	TLC
GÖR	nein	72,8	84,7	89,1	92,7
	ja	64,1	74,1	77,5	69,9

Tabelle 17: Mittelwerte vom % - Soll ausgewählter Lungenfunktionsparameter in Abhängigkeit von GÖR im Kleinkindalter. Signifikanz nach Mann-Whitney-U-Test (Unterschied zwischen zwei Gruppen): VC $p = 0,07$; FVC $p = 0,04$; FEV 1 $p = 0,02$; TLC $p = 0,02$

4.7.6 Rezidivierende Aspirationspneumonien in Korrelation zur Lungenfunktion

Bei sechs Patienten ging aus deren Krankenakte, neben dem beschriebenen gastroösophagealen Reflux, zusätzlich der Verdacht auf rezidivierende

Aspirationspneumonien hervor. Analog zur Betrachtung der Auswirkung eines GÖR auf die Lungenfunktion zeigt sich, dass das Auftreten rezidivierender Aspirationspneumonien im Kleinkindalter statistisch signifikant mit dem Auftreten einer restriktiven Ventilationsstörung ($p = 0,02$) korreliert.

5 Diskussion

5.1 Ergebnisdiskussion und Literaturvergleich

In den folgenden Abschnitten sollen die in Abschnitt 4 präsentierten Ergebnisse diskutiert und bewertet, sowie mit Publikationen anderer Arbeitsgruppen verglichen werden. Grundsätzlich ist festzustellen, dass quantitative Vergleiche bestimmter Merkmale (z.B. assoziierte Anomalien) aufgrund des relativ kleinen Patientenkollektivs nur eine beschränkte Aussagekraft haben. Bereits eine leicht unterschiedliche Häufigkeitsverteilung einer Merkmalsausprägung kann zu deutlichen prozentualen Unterschieden führen (ein Patient \triangleq 3,7 %).

5.1.1 Allgemeines

Die allgemeinen Stammdaten der Studienteilnehmer zeigen eine Verteilung, die in der Literatur als charakteristisch beschrieben wird. Eine leichte Prädisposition beim männlichen Geschlecht, in dieser Studie 1,25 : 1 (männlich : weiblich), ist ebenso kennzeichnend wie die Verteilung der Ösophagusatresietypen mit in der Regel weit über zwei Drittel Typ IIIb, gefolgt von Typ II Ösophagusatresien. (10, 11, 50) Bezogen auf die Stammdaten kann somit von einer weitestgehend repräsentativen Studienkohorte gesprochen werden.

Zu bewerten ist weiterhin die große Altersspanne der Studienteilnehmer von 5 bis 20 Jahren. Einerseits stellt diese bei schlechterer Vergleichbarkeit von Messergebnissen eine Limitation der Studie dar, andererseits ermöglicht sie die vergleichende Untersuchung von Krankheitsverläufen und Therapieergebnissen in unterschiedlichen Entwicklungsstadien.

5.1.2 Schwangerschaft und Perinatalperiode

Es galt die Zusammenhänge zwischen der Entwicklung einer Ösophagusatresie, der Entstehung und dem Verlauf der Schwangerschaft und der Perinatalperiode zu untersuchen.

Wie berichtet gingen zwei Schwangerschaften auf eine In-vitro-Fertilisation, zwei weitere auf eine vorangegangene Hormonsubstitutionstherapie zurück. Ein durch

künstliche Befruchtung möglicherweise erhöhtes Risiko für Fehlbildungen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. (51-53) Inwieweit in unserer Studie nun aber eine künstliche Befruchtung, die Hormonsubstitutionstherapie oder das relativ hohe Alter der Mütter, in diesen Fällen 31 bis 41 Jahre, Teil der am ehesten multifaktoriellen Ursachen der Ösophagusatresie sind, lässt sich nicht abschließend beantworten. Zuvor genannte Faktoren sind außerdem als wahrscheinliche Ursache für die auffallend hohe Anzahl (18,5 %) an Zwillingsgeburten zu bewerten. (54)

Wie in der Einleitung beschrieben, wird die Häufigkeit assoziierter Fehlbildungen bei einer Ösophagusatresie in der Literatur mit ca. 50 % angegeben. Bei 22 Studienteilnehmern (81 %) mit mindestens einer weiteren Anomalie wurde dieser Wert in unserer Studie deutlich übertroffen. Auffallend war vor allem die hohe Anzahl an Patienten mit kardialen Anomalien (63 %), welche in der Literatur mit ca. 30 % zwar auch die Gruppe der häufigsten assoziierten Fehlbildungen darstellt, jedoch trotzdem nur ungefähr halb so oft beschrieben wird. (11, 20, 50) Ein Grund für diese Diskrepanz wird in der unterschiedlichen Bewertung beschriebener kardialer Anomalien liegen. So wurden in dieser Studie alle Anomalien erfasst, die postnatal diagnostiziert wurden. Viele der PDAs und PFOs, teilweise als „minimal“ beschrieben, waren bereits nach wenigen Monaten nicht mehr nachweisbar und hatten keine hämodynamische Relevanz, wurden aber trotzdem als kardiale Anomalie gewertet.

Die Häufigkeitsverteilung für assoziierte anorektale (19 %), urogenitale (11 %), gastrointestinale (7 %), sowie für chromosomale (4 %) Anomalien liegt im Literaturvergleich jeweils im Toleranzbereich von ein bis zwei Patienten (4 - 7 %) bezogen auf unsere Studie. (11, 20, 50)

Ein deutlicherer Unterschied ist dagegen wieder zu den vertebrealen Fehlbildungen festzustellen (22 % in dieser Studie vs. 11 % laut Literatur). Analog zu den kardialen Fehlbildungen ist auch hier davon auszugehen, dass unterschiedliche diagnostische Kriterien zur Gewichtung der Anomalie angewandt wurden. Wie bereits im Ergebnisteil erwähnt, führte keine der Anomalien zu einer Einschränkung der protokollgemäßen Studienteilnahme.

Die postnatal klinisch signifikante Tracheomalazie wird in der Literatur bei 10 – 20 % der Patienten beschrieben. Es ist bekannt, dass die Symptomatik in den meisten Fällen mit zunehmendem Alter regredient ist. (25) Diese Beobachtung deckt sich mit unserer Studie, bei der bei sechs Studienteilnehmern (22 %) eine Tracheomalazie im Säuglingsalter diagnostiziert wurde, wenngleich zum Untersuchungszeitpunkt keiner dieser Patienten mehr über spontanen Stridor oder spontane Atemnot klagte.

Eine VACTERL - Assoziation wurde bei sieben unserer teilnehmenden Patienten (26 %) beschrieben. Bei einer in der Literatur angegebenen Prävalenz von 10 – 25 % VACTERL - Assoziation bei Ösophagusatresiepatienten ordnet sich unsere Kohorte im oberen Bereich der Häufigkeitsverteilung ein. (3, 20)

5.1.3 Operatives und perioperatives Ergebnis

In Abhängigkeit der Morphologie wurden die Ösophagusatresien der vorliegenden Studienkohorte ausschließlich einzeitig durch primäre End-zu-End Anastomose oder zweizeitig durch temporäre Gastrostomaanlage operiert. Wie bereits in Abschnitt 4.3.1 beschrieben, entschied man sich lediglich bei drei langstreckigen Ösophagusatresien von mehr als 4 cm zu einem zweizeitigen Vorgehen. Diese Verteilung entspricht anderen Single- und Multicenterstudien (50, 55, 56), wenngleich zu erwähnen ist, dass alternative Techniken, wie in Abschnitt 2.6 beschrieben, keine Anwendung fanden. Insbesondere die thorakoskopische Herangehensweise wird in der aktuellen Literatur viel diskutiert. Bei bislang noch geringer Datenlage zu intra- und postoperativen Komplikationen, sowie zu Langzeitverläufen bleibt abzuwarten, inwieweit sich die minimalinvasive Chirurgie auch bei Ösophagusatresien als Standardmethode durchsetzen wird. (57)

Die am häufigsten aufgetretene postoperative Frühkomplikation stellt der rechtsseitige Pneumothorax bei 56 % der Studienteilnehmer dar. Es ist davon auszugehen, dass dieser, trotz Bemühen um einen retropleuralen Zugang bei Thorakotomie, operationstechnisch bedingt entsteht. Selbst bei Auftreten eines Spannungspneumothorax war diese Komplikation bei allen betroffenen Studienteilnehmern gut beherrschbar und stellte keine wesentliche Einschränkung im Genesungsprozess dar. Im Gegensatz zu den konventionellen Operationsmethoden bei

denen zumeist ein extrapleuraler Zugang angestrebt wird, wird sich bei thorakoskopischen Operationstechniken ein iatrogen erzeugter Pneumothorax bei transpleuralem Zugang sogar zunutze gemacht. (57, 58)

Eine wesentlich größere Bedeutung wird der postoperativen Anastomoseninsuffizienz zugebracht. Bei der vorliegenden Studienkohorte wurde bei neun Patienten (33 %) postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz diagnostiziert. Im Vergleich mit Literaturangaben, die zwischen 2 % und 25 % (11, 55, 59, 60) liegen, scheint dieser Wert besonders hoch. Es ist schwierig eine mögliche Ursache für diese große Diskrepanz zu ermitteln. Möglicherweise wurden hier unterschiedliche Maßstäbe in der Diagnostik und Bewertung von Anastomoseninsuffizienzen angelegt. In der hiesigen Studie wurden Anastomoseninsuffizienzen ausschließlich auf der Grundlage der postoperativen Ösophagus - Kontrastmitteldarstellungen diagnostiziert, wobei primär kein Unterschied zwischen minimalen, klinisch nicht relevanten und größeren, klinisch relevanten Lecks, gemacht wurde. Betrachtet man dagegen lediglich die Anastomoseninsuffizienzen mit klinischer Relevanz und Konsequenz, wie z.B. einer Mediastinitis als Folge (19 %), ergeben sich mit der Literatur vergleichbare Angaben.

Die Prävalenz von Fistelrezidiven betrug 15 %, welche etwas höher war als die in der Literatur durchschnittlich angegebene Prävalenz von 2 – 10 %. (50, 55, 56) Nicht spontan verschließend und somit operationspflichtig waren die Rezidive jedoch in nur zwei Fällen (7 %). Da aus mehreren Quellen hervorgeht, dass ein Fistelrezidiv nur als solches gezählt wurde, wenn es nicht spontan verschloss, ist auch bei diesem Merkmal davon auszugehen, dass unterschiedliche Maßstäbe angelegt wurden. (11, 56)

Postoperative Anastomosenstenosen, zu unterscheiden von Ösophagusstenosen die erst im Verlauf auftraten und in Abschnitt 5.1.5 besprochen werden, entwickelten sich bei acht Patienten (30 %), von denen vier (15 %) reseziert werden mussten. Drei dieser zu resezierenden Anastomosenstenosen entstanden nach langstreckigen (Typ II) Ösophagusatresien, was im Konsens zu aktueller Literatur steht und Zeichen einer größeren Spannung sein kann, die auf die Anastomosenregion einwirkt. (25, 56)

Die durchschnittliche Zeit bis zum Beginn des enteralen und schließlich oralen Nahrungsaufbaus betrug 6,7 bzw. 26,2 Tage, wobei frühestens am 1. postoperativen

Tag mit dem enteralen und am 10. postoperativen Tag mit dem oralen Nahrungsaufbau begonnen wurde. Im Literaturvergleich liegen diese Werte im Mittel, obwohl auch gezeigt werden konnte, dass der orale Nahrungsaufbau ab dem 3. postoperativen Tag möglich ist und eine zuvor durchgeführte Kontrastmitteldarstellung nur bei klinischer Symptomatik notwendig ist. (11, 61)

Auf die pulmonologischen Frühkomplikationen wie Aspirationspneumonien und die allgemeine respiratorische Insuffizienz, die sich in zum Teil langen perioperativen Beatmungszeiten widerspiegelte, wird in den folgenden Abschnitten näher eingegangen werden.

5.1.4 Körperliche Entwicklung

Wie einleitend beschrieben, herrscht momentan noch Uneinigkeit über die körperlichen Entwicklungsverläufe von Ösophagusatresiepatienten. (25, 62) Die hier präsentierten Ergebnisse unterstützen die These, dass etwaige Verzögerungen bei Gewichts- und Größenzuwachs mit zunehmendem Alter aufgeholt werden können. (55, 63).

Eine vergleichbare Datenerfassung zur Größen- und Gewichtsentwicklung wurde durch die standardisierten U-Untersuchungen von Geburt bis zur U9 (60. – 64. Lebensmonat) ermöglicht. Bei 13 Studienteilnehmern, die über 10 Jahre alt waren, wurde ein Perzentilen - Median der aktuellen Körpergrößen und -gewichte ermittelt, um eine Aussage über die Tendenz der körperlichen Entwicklung in der Adoleszenz treffen zu können. Wie in Abschnitt 4.4 dargestellt, kommt es bei großer Spannweite der Ergebnisse zu einer tendenziell zunehmenden Größen- und Gewichtsentwicklung bis auf annähernd durchschnittliche Werte oberhalb des 10. Lebensjahrs bezogen auf alterskorrelierte Perzentilen. Insbesondere die stagnierende Entwicklung der ersten Lebensmonate und -jahre wird Ausdruck erschwerter Nahrungszufuhr und gastroösophagealer Komplikationen sein, die mit zunehmendem Lebensalter besser kontrolliert und gesteuert werden können.

5.1.5 Pulmonologische und gastroösophageale Komplikationen

In Übereinstimmung mit in der Literatur publizierter Daten gab eine Mehrheit der Studienteilnehmer (78 %) an, im Kleinkindalter deutlich öfter als gesunde Kinder mit Beschwerden der Atemwege erkrankt gewesen zu sein. Besonders häufig wurden rezidivierende Bronchitiden genannt, die anamnestisch bei 41 % der Patienten mehr als zweimal jährlich auftraten. (27, 64) Die in der Literatur mehrfach beschriebene hohe Inzidenz von Pneumonien bei Ösophagusatresiepatienten deckt sich auch mit unseren Beobachtungen. Es ist allerdings davon auszugehen, dass die rein anamnestische Datenerhebung (z.B. durch Patientenfragebögen) in diesem Punkt einem gewissen Bias unterliegt, da bei vielen der als Pneumonie gezählten Infekte auf genaue Nachfrage kein Röntgen des Thorax erfolgte und ein radiologisches Korrelat somit fehlte. Sechs Studienteilnehmer (22 %) hatten im Verlauf des Kleinkindalters rezidivierende, radiologisch bestätigte Pneumonien, die auf rezidivierende Aspirationsereignisse zurückgeführt wurden.

Bei sechs Patienten (22 %) wurde laut Patientenakten eine Laryngo - Tracheomalazie diagnostiziert. Neun Patienten (33 %) beschrieben regelmäßige Episoden eines Stridors im Kleinkindalter. In Anbetracht von in der Literatur angegebenen Prävalenzen für eine Tracheomalazie bei Ösophagusatresie von bis zu 78 % scheint der Wert in der hiesigen Studie unterdimensioniert. Während die Literaturangabe auf Biopsien der Trachea beruhte und gleichzeitig darauf hingewiesen wurde, dass klinisch relevant nur ca. 10 - 20 % aller Tracheomalazien seien, könnte dies die große Diskrepanz zu den Daten unserer Studienteilnehmer erklären, bei denen die Diagnose ausschließlich klinisch oder tracheoskopisch gestellt wurde. (25, 65)

Im Konsens mit anderen Autoren zeigte sich auch in unserer Studienkohorte eine Regredienz der Atemwegsbeschwerden mit zunehmendem Alter. (27, 55) Zum Untersuchungszeitpunkt gaben noch acht Patienten (30 %) an, regelmäßig mit Atemwegssymptomen wie Hustenattacken oder Atemnot, vor allem im Zusammenhang mit bronchialer Hyperreagibilität, konfrontiert zu sein.

Analog zu den Beschwerden des Respirationstrakts gaben die Eltern von 22 Studienteilnehmern (81 %) an, dass bei ihren Kindern im Kleinkindalter regelmäßig

gastroösophageale Symptome wie Schluckbeschwerden oder Aspirationsereignisse auftraten.

Den gängigen Literaturangaben entsprechend wurden bei 14 Studienteilnehmern (52 %) gastroösophageale Refluxbeschwerden im Kleinkindalter beschrieben, von denen fünf (36 %) bei ausgeprägtem GÖR mindestens eine Fundoplicatio bekamen. (25, 55, 63)

Ösophagusstenosen, möglicherweise auch durch einen GÖR getriggert, waren bei 18 Patienten (67 %) mindestens einmal bougiepflichtig. Neun Studienteilnehmer (33 %) mussten mindestens fünfmal bougiert werden, was den Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen sehr ähnelt. (56, 63) Die in der Literatur derzeit diskutierte Applikation von Mitomycin bei Ösophagusstenosen fand in unserer Studienkohorte noch keinen Einsatz, obwohl sie, trotz derzeit noch schlechter Datenlage, eine vielversprechende Alternative zu regelmäßigen Bougierungen für bestimmte Patienten zu sein scheint. (66, 67)

Die Datenlage zur Prävalenz einer Ösophagitis in unserer Studienkohorte war leider unvollständig und nicht detailliert. Mindestens acht Studienteilnehmer (30 %) wurden im Verlauf mit einer Ösophagitis, ohne genaue Kenntnisse zur Ätiologie, diagnostiziert. Überwiegend wird diese im Rahmen eines GÖR entstanden sein. Vereinzelt kann sie aber auch eosinophiler Ätiologie sein und Reflux- und Schluckbeschwerden dann sogar zusätzlich begünstigen, wie eine australische Arbeitsgruppe kürzlich darlegte. (68)

Tendenziell scheinen auch die gastroösophagealen Beschwerden mit zunehmendem Alter regredient, obwohl dieser Rückgang deutlich dezent er ausgeprägt ist als bei den pulmonologischen Symptomen. Zum Untersuchungszeitpunkt gaben noch 14 Studienteilnehmer (52 %) regelmäßig auftretende gastroösophageale Symptome an. Neun Patienten (33 %) berichteten von anhaltend regelmäßigen Schluckbeschwerden, sieben Patienten (26 %) von regelmäßigen Refluxbeschwerden. Regelmäßige Aspirationsereignisse wurden dagegen nur noch von einem Studienteilnehmer (4 %) beschrieben und scheinen somit mit zunehmendem Alter zurückzugehen. Vermutlich ist dies aber nicht Ausdruck einer regredienten Pathologie, sondern vielmehr erlerntes (Ess-)Verhalten wie mit dieser Prädisposition umzugehen ist.

5.1.6 Lungenfunktion und Laufbandbelastung

Die Lungenfunktions- und Laufbandbelastungsuntersuchungen stellten als prospektiver Bestandteil der Studie wesentliche Daten für die Überprüfung der aufgestellten Hypothesen bereit. Es konnte gezeigt werden, dass ein hoher Anteil der Patienten mit korrigierter Ösophagusatresie Ventilationsstörungen aufweisen.

Auch wenn vereinzelt auf einzelne Lungenfunktionsparameter eingegangen wurde und diese gerade in der Korrelation mit frühkindlichen Komplikationen eine zentrale Rolle spielten, ist eine Aussage über die Morphologie der Ventilationsstörung (z.B. Obstruktion vs. Restriktion) nur in der Zusammenschau mehrerer Parameter möglich. Folglich scheint die detaillierte Auswertung und Diskussion einzelner Lungenfunktionsparameter nur bedingt sinnvoll und sollte immer im Kontext ergänzender Parameter gesehen werden.

Im Konsens mit anderen Studien (25, 34, 69, 70) zeigt auch die hier präsentierte Studienkohorte insgesamt niedrig normale bis unterdurchschnittliche Lungenfunktionswerte, die bei 17 Studienteilnehmern (63 %) zur Diagnose einer Ventilationsstörung führten. Die Verteilung der Ventilationsstörungen ist relativ ausgeglichen, ungefähr die Hälfte der auffälligen Lungenfunktionsergebnisse deuten auf kombinierte Ventilationsstörungen hin, obwohl die obstruktiven Komponenten meist nur mild und peripher ausgeprägt sind. Die Lungenfunktion nach Laufbandbelastung zeigte bei sechs Patienten (22 %) eine Zunahme der Obstruktion. Bei fünf dieser Patienten war die Zunahme bei weitestgehend konstantem FEV 1 aber deutlich abfallender MEF 25 vor allem peripherer Natur und stellte klinisch kein Abbruchkriterium im Sinne eines Asthmaanfalls für die Laufbandbelastung dar. Für eine detailliertere Bestimmung der bronchialen Hyperreagibilität müssten neben dem Reiz der Laufbandbelastung weitere Provokationstests (z.B. Metacholintest) durchgeführt werden. Auch Aussagen zur Diffusionskapazität oder pulmonalen Entzündung durch exhalierendes NO (FeNO) können hier nicht gemacht werden.

Das in der Literatur vereinzelt beschriebene Phänomen, dass klinische Symptome mit zunehmendem Alter regredient seien, die Lungenfunktion aber konstant bleibt oder sogar tendenziell schlechter wird, ließ sich auch in unserer Studienkohorte

feststellen. (71) Teilt man die Studienkohorte in eine Gruppe bis 9,9 Jahre (n = 14) und eine zweite Gruppe ab 10 Jahre (n = 13), so ist die mittlere FVC, TLC, FEV₁ und MEF₂₅ der zweiten Gruppe jeweils 5 - 10 Prozentpunkte vom Sollwert schlechter als die Gruppe der Probanden bis 9,9 Jahre. Auch dieses Ergebnis ist als Tendenz anzusehen und wurde mangels Signifikanz nicht gesondert im Ergebnisteil aufgeführt. Mögliche Ursachen bzw. wichtige Co-Faktoren für dieses Phänomen können neben Umwelteinflüssen (z.B. Allergene und Reizstoffe in einer Metropole), auch die bei unserer Patientenklientel denkbaren anhaltenden refluxassoziierten Mikroaspirationen sein.

Ein wichtiger Störfaktor, der das Verhältnis der obstruktiven zu restriktiven Anteile der Ventilationsstörungen nicht abschließend beurteilen lässt, ist die Tatsache, dass sechs der Patienten (22 %) auf ICS eingestellt waren und obstruktive Komponenten sonst eventuell stärker ausgeprägt gewesen wären.

Im Allgemeinen bleiben die pathophysiologischen Ursachen der häufig eingeschränkten Lungenfunktion von Ösophagusatresiepatienten weiter unklar. Bereits die Frage, ob es sich um angeborene (z.B. genetisch bedingte) oder erworbene Störungen des Lungenparenchyms handelt, konnte bislang nicht geklärt werden. Wie zuvor erwähnt, bilden die refluxassoziierten Mikroaspirationen einen möglichen Erklärungsansatz. Diese These wird auch durch Untersuchungen gestützt, die einen eindeutigen Zusammenhang zwischen einer Metaplasie des Ösophagusepithels bei GÖR im Erwachsenenalter nach Ösophagusatresiekorrektur und einer restriktiven Ventilationsstörung belegen sollen. (71) Gleichwohl sei auch gesagt, dass andere Autoren einem GÖR nur einen untergeordneten Effekt auf die Lungenfunktion zusprechen und stattdessen mehr Bedeutung einer tracheoösophagealen Fistel im Entstehen restriktiver Ventilationsstörungen einräumen. (72) Die durchaus logische Hypothese, dass eine ehemals vorhandene tracheoösophageale Fistel zu häufigen Aspirationsereignissen und einem konsekutiven fibrotischen Umbau des Lungenparenchyms prädisponiert, scheint sich dagegen, zumindest bei unseren Ergebnissen, nicht zu bestätigen. Trotz fehlender Signifikanz bei sehr geringer Fallzahl ist der Trend zu erkennen, dass Patienten mit einer Ösophagusatresie Typ II nach Vogt zu stärker ausgeprägten Ventilationsstörungen neigen.

Wie auch schon in Abschnitt 2.7.1 ausgeführt, wird in der Literatur bezugnehmend auf die Lunge zunehmend von assoziierten Anomalien gesprochen. Es gibt mehrere Publikationen und Fallberichte, die bei Ösophagusatresiepatienten diagnostizierte Lungenhypoplasien in Zusammenhang mit einer VACTERL - Assoziation sahen. (73, 74) Obwohl bei keinem unserer Patienten eine echte Lungenhypoplasie diagnostiziert wurde, konnte auch kein Zusammenhang zwischen geringeren Lungenvolumina und einer VACTERL - Assoziation gefunden werden.

Inwieweit die durch den Bodyplethysmographen angewandten Lungenfunktions - Sollwerte als absolute Referenzwerte einer gesunden Population zu betrachten sind bleibt fraglich. Zum einen basieren die von den Plethysmographen und Spirometern verwendeten Referenzwerte in der Regel auf Untersuchungen aus dem letzten Jahrhundert, zum anderen unterliegen sie häufig einem Bias, u.a. durch nicht Einbeziehung des Alters und ausschließlicher Betrachtung der Körpergröße insbesondere im Kindesalter. (40, 75)

Dies ist einer der Gründe, weshalb versucht wurde eine interne Kontrollgruppe, Studienteilnehmer ohne Nachweis einer Ventilationsstörung, zu schaffen und somit die Unterschiede zur Gruppe der Patienten mit Ventilationsstörung anstelle der absoluten % - Sollwerte hervorzuheben.

Eine in 2012 publizierte Arbeit ermittelte neue Lungenfunktions - Referenzwerte auf der Grundlage weltweit erhobener Daten. Hierbei wurden nicht nur die zuvor genannten Probleme adressiert, sondern auch dem Problem des Wechsels von Referenzwert - Datenbanken in unterschiedlichen Altersgruppen Rechnung getragen. Die neuen Referenzdaten sind für ein durchgehendes Altersspektrum von 3 – 95 Jahren, sowie für verschiedene ethnische Gruppen (u.a. kaukasisch) erstellt worden, sodass sich zeigen wird, wann diese in die klinische Routine zur Auswertung von Lungenfunktionsuntersuchungen eingeführt werden. (75)

Die in dieser Studie durchgeführte Laufbandbelastung zur Ermittlung der körperlichen Belastbarkeit von Patienten mit korrigierter Ösophagusatresie hat in der Literatur bislang wenig Bedeutung gefunden. Lediglich eine niederländische und eine französische Arbeitsgruppe haben sich bislang mit diesem Thema intensiver

auseinandergesetzt. (30, 76) Zum einen konnte gezeigt werden, dass die kardiopulmonale Belastbarkeit bei Ösophagusatresiepatienten im Mittel reduziert ist, zum anderen zeigte sich aber auch, dass eine Korrelation zwischen reduzierter Belastbarkeit und den pathologischen Lungenfunktionsergebnissen besteht, womit die Notwendigkeit dieser Belastungstests wiederum in Frage gestellt wurde. Ähnliche Schlüsse können auch aus unseren Ergebnissen gezogen werden. Bei einem ähnlichen Versuchsaufbau zur niederländischen Arbeitsgruppe fällt bei unseren Ergebnissen der bei fast allen Studienteilnehmern große Abstand zum erwarteten Referenzwert auf. Es besteht zwar ein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der Laufbandbelastung der Patienten mit und ohne Ventilationsstörung, der mittlere Z-Score liegt mit -1,40 aber deutlich unter dem ermittelten mittleren Z-Score der niederländischen Arbeitsgruppe von -0,8. (30) Interessanterweise besteht ein deutlicher Trend (bei geringer Fallzahl wieder ohne statistische Signifikanz) zu ausgeprägteren Belastungseinschränkungen bei restriktiven als bei obstruktiven Ventilationsstörungen. Einerseits könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass restriktive Ventilationsstörungen einen größeren Einfluss auf Belastungseinschränkungen haben als obstruktive Ventilationsstörungen, andererseits könnte es aber auch bedeuten, dass die Obstruktionen in dieser Studienkohorte, teilweise ggf. durch ICS - Therapie getriggert, relativ gesehen milder ausgeprägt sind als die Restriktionen.

In Anbetracht zuvor aufgezeigter Z-Score Differenzen stellte sich insbesondere bei der Laufbandbelastung der reine Abgleich der Ergebnisse mit extern erzeugten Referenzwerten als problematisch dar, da in die Durchführung der Laufbandbelastung viel Subjektivität einfließt. Als Maß für das Erreichen der maximalen Belastbarkeit galt neben einer minimalen Pulsfrequenz von 180 / min vor allem die subjektive Erschöpfung als wichtigstes Ziel. Das eigene Einschätzen zum Erreichen der subjektiven Erschöpfung kann gerade im Kindes- und Adoleszenzalter stark von äußeren Einflüssen abhängen. Retrospektiv betrachtet wurde in unseren Untersuchungen mehreren Probanden aus Sicherheitsgründen, nach Erreichen der minimalen Pulsfrequenz, indirekt nahegelegt, doch lieber die subjektive Erschöpfung einzugestehen, als ihnen diese Entscheidung, komplett ohne äußere Einflüsse, selbst zu überlassen. Da dieses berechnete Sicherheitsdenken jedoch Teil bei jeder Laufbandbelastung in der gesamten Studienkohorte war, handelte es sich wiederum um

eine weitestgehend konstante Variable und blieb somit ohne wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis im internen Gruppenvergleich.

5.1.7 Auswirkungen frühkindlicher Komplikationen auf das pulmonologische Langzeitergebnis

Sowohl frühkindliche Komplikationen nach Korrektur einer Ösophagusatresie, als auch das pulmonologische Langzeitergebnis dieser Patienten wurden in der Literatur in den letzten Jahren zunehmend analysiert. Ein möglicher Zusammenhang dieser beiden Bereiche wurde bislang jedoch nur punktuell untersucht. Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, gilt es noch als ungeklärt, inwieweit das pulmonologische (Langzeit-) Ergebnis eventuell von angeborenen Anomalien des Respirationsapparates abhängig ist; die komplette Unabhängigkeit von postnatal exponierenden Faktoren scheint jedoch unwahrscheinlich.

Übergreifend stellten wir fest, dass sämtliche untersuchte Faktoren der postnatalen und Kleinkindperiode einen größeren Einfluss auf die Entwicklung von restriktiven als auf obstruktive Ventilationsstörungen hatten. Wie zuvor bereits erwähnt, kann diese Beobachtung aber auch durch Störfaktoren, wie z.B. der ICS - Therapie, verfälscht worden sein, sodass die eigentliche Schwere der obstruktiven Ventilationsstörungen bei Ösophagusatresiepatienten unterschätzt wurde.

Wir konnten zeigen, dass Patienten mit kurzstreckigen Ösophagusatresien in unserer Studienkohorte tendenziell größere Lungenkapazitäten (VC, TLC) hatten als Patienten mit langstreckigen Ösophagusatresien und dass die Patienten mit restriktiven Ventilationsstörungen signifikant langstreckigere Ösophagusatresien hatten als Patienten ohne restriktive Ventilationsstörung. Analog zu der Distanz der Ösophagusblindsäcke machten wir die gleichen Beobachtungen für die Dauer perioperativer invasiver Beatmung bezogen auf Lungenkapazitäten (VC, FVC, FEV 1) und die Prädisposition zu restriktiven Ventilationsstörungen. Außerdem stellten wir auch die positive Korrelation zwischen invasiver Beatmungsdauer und Distanz der Ösophagusblindsäcke dar. Ob ein echter und direkter Zusammenhang zwischen Dauer perioperativer Beatmung und dem pulmonologischen Langzeitergebnis besteht oder ob angeborene schwerere Lungenfunktionsstörungen von Natur aus eine längere

Beatmungsdauer notwendig machen, kann nicht abschließend beantwortet werden. Ebenso ist vorstellbar, dass längerstreckige Ösophagusatresien genetisch bedingt mit stärker ausgeprägten Lungenanomalien einhergehen können (siehe Abschnitt 2.7.1) und die gezeigten Korrelationen auf diesem Wege zu erklären sind.

Weiterhin wurden die Zusammenhänge früher postoperativer Komplikationen mit den erhobenen Ergebnissen der Lungenfunktion untersucht. Von den in der Studie abgefragten Komplikationen zeigten lediglich eine stattgehabte Mediastinitis, sowie eine operationspflichtige Ösophagusperforation eine noch signifikante positive Korrelation zum Auftreten von restriktiven Ventilationsstörungen.

Bereits in Abschnitt 5.1.6 wurde näher auf die in der Literatur kontrovers geführte Diskussion über den Einfluss von GÖR auf das Langzeitergebnis der Lungenfunktion eingegangen. Die Daten unserer Studie sprechen sich eindeutig für einen Zusammenhang von GÖR und Aspirationsereignissen, hier gemessen an rezidivierenden Aspirationspneumonien, aus. Die Patienten, bei denen kein GÖR bekannt war, erzielten in der Lungenfunktion für die Parameter FVC, TLC und FEV₁ signifikant höhere und normwertige Ergebnisse als die Patienten mit bekanntem GÖR, womit die These unterstützt wird, dass refluxassoziierte Mikroaspirationen zu einem Umbau des Lungenparenchyms führen können.

5.2 Abgleich der Hypothesen

Die Nullhypothese H_0 wurde abgelehnt und die Alternativhypothese H_1 bestätigt. Es konnte gezeigt werden, dass eine Ösophagusatresie und ihre (Früh-)Komplikationen signifikante Auswirkungen auf das pulmonologische Langzeitergebnis, gemessen an abnormalen Lungenfunktionswerten und insbesondere dem Auftreten restriktiver Ventilationsstörungen, haben.

5.3 Bedeutung und mögliche Implikationen für das therapeutische Regime

Die Studie hat gezeigt wie wichtig eine langfristige und regelmäßige Nachsorge sein kann, um das Fortschreiten bestimmter Pathologien (z.B. Ventilationsstörungen, GÖR, etc.) frühzeitig zu erkennen und diesen ggf. entgegenzuwirken. Ein noch zu

untersuchender Ansatz könnte beispielsweise sein, die Kinder bereits frühzeitig an Atemtherapieübungen heranzuführen, unter der Vorstellung, das für jeden Patienten individuelle Maximum an Lungenfunktion zu erzielen und die Inzidenz von Atemwegserkrankungen (z.B. Bronchitiden) durch eine verbesserte Lungenbelüftung zu reduzieren. Auch die suffiziente Diagnostik und Behandlung eines GÖR ist absolut essentiell, um die mit einem GÖR wahrscheinlich assoziierten Spätfolgen (z.B. restriktive Ventilationsstörungen) zu minimieren. Die Beschwerden einer bis ins Erwachsenenalter oft beklagten Dysphagie könnten durch ein adäquates Schlucktraining vermutlich gelindert werden. Gerade im Kindesalter könnte so wahrscheinlich auch die Anzahl an Aspirationsereignissen mit teils schwerwiegenden Komplikationen gemindert werden.

5.4 Limitationen der Studie (Methoden, Patientengut etc.)

Neben den in den vorherigen Abschnitten teilweise bereits angesprochenen Limitationen der Studie, sollen an dieser Stelle noch einmal die wichtigsten methodischen Beschränkungen des Studienkonzepts diskutiert werden.

Die größte Einschränkung der vorliegenden Studie ist ihre geringe Fallzahl. Wie in vorherigen Abschnitten gezeigt, entsprechen die allgemeinen Patientenstammdaten zu Geschlecht, Morphologien und Anomalien grob dem Durchschnitt von Ösophagusatresiepatienten. Gerade deshalb bzw. aufgrund der von Natur aus hohen Prävalenz der Ösophagusatresie Typ IIIb nach Vogt, kann z.B. eine sinnvolle statistische und vergleichende Auswertung zu den unterschiedlichen Ösophagusmorphologien nicht erfolgen.

Das Verzichten auf eine echte Kontrollgruppe aus logistischen und wirtschaftlichen Gründen, stellte sich besonders für die quantitative Auswertung der Laufbandbelastung als schwierig dar, da die Ergebnisse gegen Referenztabellen abgeglichen werden mussten, die Durchführung der Laufbandbelastung in Teilen aber subjektiven und äußeren Einflüssen unterlag. Ebenso für die Auswertung der anamnestisch erhobenen Daten zu pulmonologischen und gastroösophagealen Komplikationen wäre eine echte Vergleichsgruppe hilfreich gewesen, um die Dimensionen der Angaben besser einordnen zu können. So fiel beispielsweise die hohe und regelmäßige Inzidenz von

Bronchitiden im Kleinkindalter auf. Wie andere Studien demonstriert haben, gibt auch ein nicht unwesentlicher Anteil an Kontrollpatienten das regelmäßige Auftreten von Bronchitiden im Kleinkindalter an. (64, 71)

Weiterhin ist die große Altersspanne von 15 Jahren als limitierend anzusehen, wenn gleich sie auch die Chance bietet eine altersübergreifende Entwicklung im Querschnitt, z.B. bei körperlicher Entwicklung oder Spätkomplikationen, zu betrachten. Insbesondere bei der Auswertung noch im Wandel befindlicher Prozesse kann die große Altersspanne einen statistischen Störfaktor darstellen. Beispielsweise wurde ein Mittelwert für die Anzahl an insgesamt durchgeführten Ösophagus - Bougierungen pro Patient ermittelt. Die eventuell noch ausstehenden Bougierungen in den kommenden Jahren der jüngsten Studienteilnehmer konnten somit nicht mit berücksichtigt werden.

Auch das Alter der Studienteilnehmer hat gerade bei den jüngsten Studienteilnehmern vereinzelt zu Einschränkungen in der Durchführung der Lungenfunktions- und Laufbandbelastungen geführt. Die Folge war, dass beispielsweise statt einer Bodyplethysmographie lediglich spirometrische Werte (d.h. bei offener Tür des Plethysmographen) gemessen werden konnten oder die Laufbandbelastung durch motorische Instabilität nicht protokollgemäß durchgeführt werden konnte.

Insgesamt unterlagen die Messungen einer hohen Variabilität. Von der Erfassung weiterer Parameter, wie z.B. Diffusionskapazität oder FeNO, wurde aus logistischen und wirtschaftlichen Gründen abgesehen; hätte aber sicherlich die Evaluierung der Lungenfunktion von Patienten mit korrigierter Ösophagusatresie vervollständigt.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Originalabbildung aus „A Narrative of a Monstrous Birth in Plymouth, Octob. 22. 1670“ (4)	11
Abbildung 2: Ösophagusatresie - Klassifikation nach Vogt (14)	14
Abbildung 3: Röntgen - Übersichtsaufnahmen eines Neonaten mit Ösophagusatresie (a) präoperativ mit im oberen Ösophagusblindsack endender Sonde und luftgefülltem Magen als Hinweis für eine distale tracheoösophageale Fistel, (b) postoperativ mit bis in den Magen durchgehender Sonde	16
Abbildung 4: Darstellung der in einer Spirometrie messbaren Lungenvolumina im Volumen – Zeit Diagramm (35).....	24
Abbildung 5: Darstellung der in einer Spirometrie messbaren Lungenvolumina im Fluss - Volumen Diagramm (35).....	24
Abbildung 6: Studienteilnehmerin während der Lungenfunktionsuntersuchung im Bodyplethysmographen	29
Abbildung 7: Studienteilnehmerin während der Laufbandbelastungsuntersuchung	29
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Geburtsmodi in der Studienkohorte	36
Abbildung 9: Boxplot Gewichtsperzentilen bei Geburt und zu den U-Untersuchungen U4 bis U9.....	45
Abbildung 10: Boxplot Größenperzentilen bei Geburt und zu den U-Untersuchungen U4 bis U9.....	46
Abbildung 11: Prozentuale Häufigkeitsverteilung pulmonologischer Symptome und Erkrankungen im Kleinkindalter: (a) Stridor, (b) Anfälle von Atemnot, (c) Trockener Husten (ohne Sputum), (d) Produktiver Husten (mit Sputum), (e) Bronchitis, (f) Pneumonie.....	48
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung aktueller gastroösophagealer Symptome	49
Abbildung 13: Prozentuale Häufigkeitsverteilung zu (a) Aspirationseignissen und (b) Dysphagie im Kleinkindalter	50
Abbildung 14: Prozentuale Häufigkeitsverteilung zur Anzahl durchgeführter Ösophagus – Bougierungen	51
Abbildung 15: Boxplot Lungenfunktionsparameter im Vergleich der gesamten Studienkohorte (blau), der Gruppe mit Ventilationsstörung (grün) und der Gruppe mit normaler Lungenfunktion (beige).....	54
Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung diagnostizierter Ventilationsstörungen in der Studienkohorte	55
Abbildung 17: Boxplot Z-Score der erzielten Laufzeit der Laufbandbelastungsuntersuchung im Vergleich gesamte Studienkohorte zur Gruppe mit bzw. ohne Ventilationsstörung	57
Abbildung 18: Boxplot Z-Score der erzielten Laufzeit der Laufbandbelastungsuntersuchung im Gruppenvergleich kombinierter zu restriktiver bzw. obstruktiver Ventilationsstörung	58

Abbildung 19: Distanz der Ösophagusblindsäcke in Korrelation zu im Verlauf aufgetretenen (a) restriktiven und (b) obstruktiven Ventilationsstörungen. Signifikanz nach Mann-Whitney-U-Test (Unterschied zwischen zwei Gruppen): (a) $p = 0,01$; (b) $p > 0,05$	61
Abbildung 20: Distanz der Ösophagusblindsäcke in Korrelation zur gemessenen (a) VC und (b) TLC in Ruhe, (a) $R^2 = 0,28$, $p = 0,03$; (b) $R^2 = 0,58$, $p = 0,01$	62
Abbildung 21: Distanz der Ösophagusblindsäcke in Korrelation zur Dauer perioperativer invasiver Beatmung, $R^2 = 0,29$, $p = 0,02$	62
Abbildung 22: Dauer perioperativer invasiver Beatmung in Korrelation zu im Verlauf aufgetretenen (a) restriktiven, (b) obstruktiven Ventilationsstörungen. Signifikanz nach Mann-Whitney-U-Test (Unterschied zwischen zwei Gruppen): (a) $p = 0,01$; (b) $p > 0,05$	63
Abbildung 23: Dauer invasiver Beatmung in Korrelation zur gemessenen (a) VC, (b) FVC, (c) FEV 1 in Ruhe. (a) $R^2 = 0,26$, $p = 0,01$; (b) $R^2 = 0,27$, $p = 0,01$; (c) $R^2 = 0,28$, $p = 0,01$	64

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikationen und Häufigkeiten der Ösophagusatresie nach Vogt und Gross (10, 13).....	13
Tabelle 2: Protokoll der Laufbandbelastungsuntersuchung nach Bruce.....	30
Tabelle 3: Übersicht aller Studienteilnehmer zu deren Stammdaten und der durchgeführten Lungenfunktions- und Laufbandbelastungsuntersuchung	34
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung des Patientenkollektivs nach Geschlecht und Ösophagusatresie - Typ nach Vogt	35
Tabelle 5: Gründe für die Sectio caesarea in der Studienkohorte	36
Tabelle 6: APGAR – Scores in der Studienkohorte	37
Tabelle 7: Übersicht angeborener Fehlbildungen in der Studienkohorte.....	38
Tabelle 8: Übersicht und Häufigkeitsverteilung postoperativer Komplikationen in der Studienkohorte	41
Tabelle 9: Perioperative Beatmungsdauer (invasiv / non-invasiv) und Sauerstoffsubstitution in Stunden	42
Tabelle 10: Beginn des enteralen und oralen Nahrungsaufbaus nach postoperativen Tagen	43
Tabelle 11: Übersicht der Ösophagusatresie assoziierten Folgeoperationen.....	44
Tabelle 12: Übersicht aller erhobenen Ruhe - Lungenfunktionswerte in % - Soll, unterteilt in eine Patientengruppe mit bzw. ohne Ventilationsstörung.....	53
Tabelle 13: Ventilationsstörungen bei Patienten mit ICS - Therapie.....	55
Tabelle 14: Lungenfunktionsparameter in % - Soll in Ruhe und nach Belastung bei Patienten mit unter Belastung zunehmender Obstruktion	59

Tabelle 15: Mittelwerte vom % - Soll ausgewählter Lungenfunktionsparameter in Abhängigkeit der Ösophagusatresiemorphologie, d.h. mit oder ohne tracheoösophagealer Fistel	60
Tabelle 16: GÖR im Kleinkindalter bei Patienten mit bzw. ohne (a) restriktiver und (b) obstruktiver Ventilationsstörung. Signifikanz nach Chi-Quadrat-Test (Unabhängigkeit zwischen zwei nominalen Merkmalen): (a) $p = 0,01$; (b) $p > 0,05$	65
Tabelle 17: Mittelwerte vom % - Soll ausgewählter Lungenfunktionsparameter in Abhängigkeit von GÖR im Kleinkindalter. Signifikanz nach Mann-Whitney-U-Test (Unterschied zwischen zwei Gruppen): VC $p = 0,07$; FVC $p = 0,04$; FEV 1 $p = 0,02$; TLC $p = 0,02$	65

8 Literaturverzeichnis

1. Pedersen RN, Calzolari E, Husby S, Garne E, Eurocat Working group. Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. *Arch Dis Child* 2012;97(3):227-32.
2. Shaw-Smith C. Oesophageal atresia, tracheo-oesophageal fistula, and the VACTERL association: review of genetics and epidemiology. *J Med Genet* 2006;43(7):545-54.
3. Schmittebecher PP, Fitze G. Pädiatrische Chirurgie : Lehrbuch der Kinderchirurgie - kurz und kompakt. 1. Aufl. ed. 2010, München: Elsevier. VIII, 344 S.
4. Durfton W. A Narrative of a Monstrous Birth in Plymouth, Octob. 22. 1670; Together with the Anatomical Observations, Taken thereupon by William Durfton Doctor in Physick, and Communicated to Dr. Tim. Clerk. *Philosophical Transactions (1665-1678)* 1670;5:2096-2098.
5. Myers NA. The history of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula--1670-1984. *Prog Pediatr Surg* 1986;20:106-57.
6. Gibson T. In: *The anatomy of humane bodies epitomized*. 5th. Awnsham, Churchill J, editor. London. 1697.
7. Hill TP. Congenital malformation. *Boston Med Surg J*. 1840;21:320–321.
8. Spitz L. Esophageal atresia: past, present, and future. *J Pediatr Surg* 1996;31(1):19-25.
9. Thomas W. ON CONGENITAL OCCLUSION OF THE ÆSOPHAGUS. *The Lancet* 1904;163(4197):361-362.
10. Vogt EC. Congenital esophageal atresia. *AJR Am J Roentgenol* 1929;22:463–465.
11. Schweinitz D, Ure B. *Kinderchirurgie : Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters*. 1. Aufl. ed. 2009, [s.l.]: Springer-Verlag. Online Ressource (651 S.).
12. Waterston DJ, Carter RE, Aberdeen E. Oesophageal atresia: tracheo-oesophageal fistula. A study of survival in 218 infants. *Lancet* 1962;1(7234):819-22.
13. Gross RE, Piotti E. *The Surgery of Infancy and Childhood: Its Principles and Techniques*. 1953: Saunders.
14. Kretz F-J, Becke K. *Anästhesie und Intensivmedizin bei Kindern : 99 Tabellen*. 2., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. ed. 2007, Stuttgart [u.a.]: Thieme. XIII, 408 S.

15. Spitz L, Kiely EM, Morecroft JA, Drake DP. Oesophageal atresia: at-risk groups for the 1990s. *J Pediatr Surg* 1994;29(6):723-5.
16. Okamoto T, Takamizawa S, Arai H, Bitoh Y, Nakao M, Yokoi A, Nishijima E. Esophageal atresia: prognostic classification revisited. *Surgery* 2009;145(6):675-81.
17. Kinderchirurgie VdDGf. Kurzstreckige Ösophagusatresie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie (2012).
18. Houben CH, Curry JI. Current status of prenatal diagnosis, operative management and outcome of esophageal atresia/tracheo-esophageal fistula. *Prenat Diagn* 2008;28(7):667-75.
19. Holland AJ, Fitzgerald DA. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula: current management strategies and complications. *Paediatr Respir Rev* 2010;11(2):100-6; quiz 106-7.
20. Chittmittrapap S, Spitz L, Kiely EM, Brereton RJ. Oesophageal atresia and associated anomalies. *Arch Dis Child* 1989;64(3):364-8.
21. Eghbalian F, Monsef A, Mousavi-Bahar SH. Urinary tract and other associated anomalies in newborns with esophageal atresia. *Urol J* 2009;6(2):123-6.
22. Spitz L. Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:24.
23. Khan KM, Sabati AA, Kendall T, Foker JE. The effect of traction on esophageal structure in children with long-gap esophageal atresia. *Dig Dis Sci* 2006;51(11):1917-21.
24. Milligan DW, Levison H. Lung function in children following repair of tracheoesophageal fistula. *J Pediatr* 1979;95(1):24-7.
25. Kovesi T, Rubin S. Long-term complications of congenital esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula. *Chest* 2004;126(3):915-25.
26. Gischler SJ, van der Cammen-van Zijp MH, Mazer P, Madern GC, Bax NM, de Jongste JC, van Dijk M, Tibboel D, Ijsselstijn H. A prospective comparative evaluation of persistent respiratory morbidity in esophageal atresia and congenital diaphragmatic hernia survivors. *J Pediatr Surg* 2009;44(9):1683-90.
27. Chetcuti P, Phelan PD. Respiratory morbidity after repair of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Arch Dis Child* 1993;68(2):167-70.
28. Beardsmore CS, MacFadyen UM, Johnstone MS, Williams A, Simpson H. Clinical findings and respiratory function in infants following repair of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Eur Respir J* 1994;7(6):1039-47.
29. Gottrand F, Sfeir R, Thumerelle C, Gottrand L, Fayoux P, Storme L, Lamblin MD, Seguy D, Michaud L. Esophageal atresia. *Arch Pediatr* 2012;19(9):932-8.

30. van der Cammen-van Zijp MH, Gischler SJ, Mazer P, van Dijk M, Tibboel D, Ijsselstijn H. Motor-function and exercise capacity in children with major anatomical congenital anomalies: an evaluation at 5 years of age. *Early Hum Dev* 2010;86(8):523-8.
31. Shaw-Smith C. Genetic factors in esophageal atresia, tracheo-esophageal fistula and the VACTERL association: roles for FOXF1 and the 16q24.1 FOX transcription factor gene cluster, and review of the literature. *Eur J Med Genet* 2010;53(1):6-13.
32. Calonge WM, Martinez L, Lacadena J, Fernandez-Dumont V, Matesanz R, Tovar JA. Expression of homeotic genes Hoxa3, Hoxb3, Hoxd3 and Hoxc4 is decreased in the lungs but not in the hearts of adriamycin-exposed mice. *Pediatr Surg Int* 2007;23(5):419-24.
33. Shaw RR, Paulson DL, Siebel EK. Congenital atresia of the esophagus with tracheo-esophageal fistula; treatment of surgical complications. *Ann Surg* 1955;142(2):204-13.
34. Robertson DF, Mobaireek K, Davis GM, Coates AL. Late pulmonary function following repair of tracheoesophageal fistula or esophageal atresia. *Pediatr Pulmonol* 1995;20(1):21-6.
35. Arastéh K, Baenkler H-W. Innere Medizin, in Duale Reihe 2009, Thieme: Stuttgart.
36. Oczenski W, Andel H, Werba A. Atmen, Atemhilfen : Atemphysiologie und Beatmungstechnik. 9., überarb. und erw. Aufl. ed. 2012, Stuttgart [u.a.]: Thieme. 832 S.
37. Bösch D, Criée CP. Lungenfunktionsprüfung: Durchführung - Interpretation - Befundung ; mit 18 Tabellen. 2007: Springer.
38. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.
39. Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG, Jr. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol* 1993;15(2):75-88.
40. Quanjer PH, Hall GL, Stanojevic S, Cole TJ, Stocks J, Global Lungs I. Age- and height-based prediction bias in spirometry reference equations. *Eur Respir J* 2012;40(1):190-7.
41. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1973;85(4):546-62.
42. Cumming GR, Everatt D, Hastman L. Bruce treadmill test in children: normal values in a clinic population. *Am J Cardiol* 1978;41(1):69-75.

43. van der Cammen-van Zijp MH, Ijsselstijn H, Takken T, Willemsen SP, Tibboel D, Stam HJ, van den Berg-Emons RJ. Exercise testing of pre-school children using the Bruce treadmill protocol: new reference values. *Eur J Appl Physiol* 2010;108(2):393-9.
44. van der Cammen-van Zijp MH, van den Berg-Emons RJ, Willemsen SP, Stam HJ, Tibboel D, H IJ. Exercise capacity in Dutch children: new reference values for the Bruce treadmill protocol. *Scand J Med Sci Sports* 2010;20(1):e130-6.
45. Binkhorst RA, van 't Hof A, Saris WHM, de Haan A, Noordeloos A. Maximale inspanning door kinderen: referentiewaarden voor 6-18 jarige meisjes en jongens. 1992: Nederlandse Hartstichting.
46. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, Schneider KTM. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtsh Frauenheilk* 2006;66(10):956-970.
47. Kinderarzt Rechner. Available from: <http://www.graefehp.de/rechner-web/neo.html>. (Abrufdatum: 05. Mai 2013)
48. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001;149(8):807-818.
49. MyBMI. Available from: <http://www.mybmi.de>. (Abrufdatum: 05. Mai 2013)
50. Sfeir R, Bonnard A, Khen-Dunlop N, Auber F, Gelas T, Michaud L, Podevin G, Breton A, Fouquet V, Piolat C, Lemelle JL, Petit T, Lavrand F, Becmeur F, Polimerol ML, Michel JL, Elbaz F, Habonimana E, Allal H, Lopez E, Lardy H, Morineau M, Pelatan C, Merrot T, Delagausie P, de Vries P, Levard G, Buisson P, Sapin E, Jaby O, Borderon C, Weil D, Gueiss S, Aubert D, Echaieb A, Fourcade L, Breaud J, Laplace C, Pouzac M, Duhamel A, Gottrand F. Esophageal atresia: data from a national cohort. *J Pediatr Surg* 2013;48(8):1664-9.
51. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19(4):330-53.
52. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA, National Birth Defects Prevention S. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Hum Reprod* 2009;24(2):360-6.
53. Shevell T, Malone FD, Vidaver J, Porter TF, Luthy DA, Comstock CH, Hankins GD, Eddleman K, Dolan S, Dugoff L, Craigo S, Timor IE, Carr SR, Wolfe HM, Bianchi DW, D'Alton ME. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005;106(5 Pt 1):1039-45.

54. Bassil S, Wyns C, Toussaint-Demyelle D, Abdelnour W, Donnez J. Predictive factors for multiple pregnancy in in vitro fertilization. *J Reprod Med* 1997;42(12):761-6.
55. Lacher M, Froehlich S, von Schweinitz D, Dietz HG. Early and long term outcome in children with esophageal atresia treated over the last 22 years. *Klin Padiatr* 2010;222(5):296-301.
56. Koivusalo AI, Pakarinen MP, Rintala RJ. Modern outcomes of oesophageal atresia: Single centre experience over the last twenty years. *Journal of Pediatric Surgery* 2013;48(2):297-303.
57. Dingemann C, Ure BM. Minimally invasive repair of esophageal atresia: an update. *Eur J Pediatr Surg* 2013;23(3):198-203.
58. Patkowsk D, Rysiakiewicz K, Jaworski W, Zielinska M, Siejka G, Konsur K, Czernik J. Thoracoscopic repair of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009;19 Suppl 1:S19-22.
59. Sodhi KS, Saxena AK, Ahuja CK, Rao K, Menon P, Kandelwal N. Postoperative appearances of esophageal atresia repair: retrospective study of 210 patients with review of literature - what the radiologist should know. *Acta Radiol* 2013;54(2):221-5.
60. Zhao R, Li K, Shen C, Zheng S. The outcome of conservative treatment for anastomotic leakage after surgical repair of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 2011;46(12):2274-8.
61. Patel SB, Ade-Ajayi N, Kiely EM. Oesophageal atresia: a simplified approach to early management. *Pediatr Surg Int* 2002;18(2-3):87-9.
62. Somppi E, Tammela O, Ruuska T, Rahnasto J, Laitinen J, Turjanmaa V, Jarnberg J. Outcome of patients operated on for esophageal atresia: 30 years' experience. *J Pediatr Surg* 1998;33(9):1341-6.
63. Little DC, Rescorla FJ, Grosfeld JL, West KW, Scherer LR, Engum SA. Long-term analysis of children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 2003;38(6):852-6.
64. Gatzinsky V, Jonsson L, Ekerljung L, Friberg LG, Wennergren G. Long-term respiratory symptoms following oesophageal atresia. *Acta Paediatr* 2011;100(9):1222-5.
65. Malmstrom K, Lohi J, Lindahl H, Pelkonen A, Kajosaari M, Sarna S, Malmberg LP, Makela MJ. Longitudinal follow-up of bronchial inflammation, respiratory symptoms, and pulmonary function in adolescents after repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. *J Pediatr* 2008;153(3):396-401.
66. Machida H, Tominaga K, Minamino H, Sugimori S, Okazaki H, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe K, Watanabe T, Fujiwara Y, Arakawa T. Locoregional mitomycin C injection for esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2012;44(6):622-5.

67. Berger M, Ure B, Lacher M. Mitomycin C in the therapy of recurrent esophageal strictures: hype or hope? *Eur J Pediatr Surg* 2012;22(2):109-16.
68. Dhaliwal J, Tobias V, Sugo E, Varjavandi V, Lemberg D, Day A, Bohane T, Ledder O, Jiwane A, Adams S, Henry G, Dilley A, Shi E, Krishnan U. Eosinophilic esophagitis in children with esophageal atresia. *Dis Esophagus* 2013.
69. Kovesi T. Long-term respiratory complications of congenital esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula: an update. *Dis Esophagus* 2013;26(4):413-6.
70. Agrawal L, Beardsmore CS, MacFadyen UM. Respiratory function in childhood following repair of oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Arch Dis Child* 1999;81(5):404-8.
71. Sistonen S, Malmberg P, Malmstrom K, Haahtela T, Sarna S, Rintala RJ, Pakarinen MP. Repaired oesophageal atresia: respiratory morbidity and pulmonary function in adults. *Eur Respir J* 2010;36(5):1106-12.
72. Peetsold MG, Heij HA, Nagelkerke AF, Deurloo JA, Gemke RJ. Pulmonary function impairment after trachea-esophageal fistula: a minor role for gastro-esophageal reflux disease. *Pediatr Pulmonol* 2011;46(4):348-55.
73. Stark Z, Patel N, Clarnette T, Moody A. Triad of tracheoesophageal fistula-esophageal atresia, pulmonary hypoplasia, and duodenal atresia. *J Pediatr Surg* 2007;42(6):1146-8.
74. Wales PW, Drab SA, Connolly B, Kim PC. Horseshoe lung in association with other foregut anomalies: what is the significance? *J Pediatr Surg* 2002;37(8):1205-7.
75. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MS, Zheng J, Stocks J, Initiative ERSGLF. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40(6):1324-43.
76. Beucher J, Wagnon J, Daniel V, Habonimana E, Fremond B, Lapostolle C, Guillot S, Azzis O, Dabadie A, Deneuille E. Long-term evaluation of respiratory status after esophageal atresia repair. *Pediatric Pulmonology* 2013;48(2):188-194.

9 Anlagen

Anlage A: Übersicht Ergebnisse Ruhe-Lungenfunktion in % - Soll

ID-Code	VC insp.	FVC	FEV 1	FEV1/FVC	R eff	SR eff	ITGV	RV	ERV	RV/TLC	ITGV / TLC	TLC	MEF75	MEF50	MEF25	MMEF	PEF
1	72,9	85,9	87,4	100,4	98,3	111,3	96,9	k. A.	111,6	k. A.	k. A.	46,8	64,4	61,4	80,4	69,2	59,9
2	62,8	69,8	73,5	104,1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	46,9	52,9	56,5	55,4	57,4
3	45,8	46,9	44,8	k. A.	66,7	53,8	83,9	83,7	80,8	149	144,0	54,7	42,5	33,1	29,9	34,2	53,4
4	91,8	103,8	88,6	84,3	138,2	184,7	117,5	107,3	123	110,3	123,3	99,9	53,3	47,4	48,8	50,5	60,1
5	70,9	77,8	89,1	113,1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	80,1	87,8	89,3	109	95,9	86,3
6	87	88	84,3	94,9	208,8	173,1	70,4	72,0	72,0	78,7	83,9	84,5	69,6	72,8	62,4	69,7	68,2
7	70,7	76,7	85	112,4	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	92,9	88,2	70,8	84,3	91,9
8	53,1	56,9	68,6	119,2	60,6	71,8	103,8	169,7	52,5	193,8	129,0	81,3	85	68,5	79,9	74,1	74,2
9	52,4	60,4	67,2	109,8	176,2	184,0	90,7	115,4	66,6	153,8	129,4	72,1	57,2	58,2	76,8	66	52,4
10	58,4	65,3	71,6	111,4	158,7	162,0	81,4	122,3	26,5	158,7	111,6	77,7	61	68	59,7	70,1	56,8
11	67,9	72,4	78,5	110,4	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	87,2	77,4	101,6	97,7	82,9
12	71,7	72,6	67,8	94,4	139,6	143,9	85,8	91,2	80,3	123,7	114,5	76,4	44,4	46,1	53,7	49,1	47,1
13	56,4	62,2	71,1	115,5	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	59	66,5	64,8	61,2	60
14	45,7	54,3	53,1	96,8	107,4	102,7	85,0	63,8	63,8	103,0	149,3	56,8	60,5	54	35	47	54,2
15	71,6	83,3	83,4	101,8	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	75,9	83,3	51,3	68,2	71,2
16	62,3	89,4	92,9	105,7	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	68,7	57	68,4	70	72,8
17	68,7	67,9	78	116,3	68,8	69,6	85,6	82,6	91,2	121,7	119,5	71,7	93,7	93,5	97,1	96,3	84,1
18	84	81,9	89,8	108,6	96,7	123,7	88,8	83,0	97,0	91,4	106,5	83,6	96,9	102	84,8	97,1	83,7
19	81	80,4	93,6	115	86,5	117,4	112,4	127,3	100,2	132,4	125,9	91,5	70	92,6	118,2	97,6	62,3
20	78,6	89,4	89,1	100,8	44,4	112,2	230,9	278,7	170,4	209,1	176,8	135,7	70,6	78,4	71,8	79,9	63,4
21	89,5	102,7	107,7	103,5	66,9	113,6	136,2	106,3	167,5	105,3	141,8	99,7	97,3	99,4	93,7	103,7	94,1
22	58,4	85,2	92,7	k. A.	74,1	61,7	82,5	109,2	50,3	116,9	96,1	92,5	92,3	91,3	104,3	91,6	81,1
23	66,9	77,7	85,9	112,4	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	60,1	73	77,9	71,1	56,8
24	57,7	77,6	89,1	113,5	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	85,9	81,4	118,7	96,5	83,3
25	85,1	92,1	104,7	115	69,4	70,6	86,3	54,4	117,4	69,3	111,1	80,2	88,2	101,9	121,8	107,8	103,2
26	57,9	124,8	104,2	82,5	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	47,6	61,7	88	69,4	65,2
27	74,8	93,6	101,4	106,9	91,1	128,2	112,2	136,1	90,4	128,2	113,6	101,5	91,9	98,2	92,7	101,2	87

Anlage B: Übersicht Ergebnisse Laufbandbelastung

ID-Code	m/w	Klassifikation Ösophagusatresie nach Vogt	Alter	Zeit in min	Ruhepuls	Puls bei Abbruch / subjektiver Erschöpfung	Sättigung	Erwartungs- wert in min (50. Perz.)	Z-Score	Anmerkung
1	m	Typ IIIb	15	15,00	74	195	konstant	13,70	0,87	
2	m	Typ IIIb	8,7	10,25	92	195	konstant	11,90	-1,27	
3	m	Typ IIIb	5,8	8,67	87	186	konstant	10,10	-1,10	
4	m	Typ II	20,6	9,50	79	205	Abfall auf 92%	14,20	-3,13	
5	m	Typ IIIb	6,5	9,33	80	185	Abfall auf 90%	10,50	-0,90	
6	m	Typ IIIb	7,5	8,00	80	194	konstant	11,20	-2,46	
7	m	Typ IIIb	15,2	7,33	101	193	konstant	13,70	-4,24	
8	w	Typ IIIb	7,2	8,00	110	180	konstant	9,90	-1,36	
9	m	Typ IIIb	12,9	10,67	110	196	konstant	13,50	-2,18	
10	m	Typ IIIb	10,5	12,00	105	190	konstant	12,90	-0,69	
11	m	Typ IIIb	9,4	11,00	90	200	konstant	12,50	-1,15	
12	w	Typ IV	10,1		80	162	konstant			nicht ausbelastet
13	m	Typ IIIb	8,7	10,50	91	190	konstant	11,90	-1,08	
14	w	Typ IIIb	18,6	13,17	90	196	konstant	11,30	1,70	
15	w	Typ IIIb	5,1		70	keine Angabe	konstant			Laufband verweigert, stattdessen Treppen steigen
16	w	Typ IIIb	7,2		104	185	konstant			motorisch instabil - Laufbandbelastung nur mit festhalten
17	m	Typ IIIb	5,6	8,92	82	198	konstant	10,64	-1,05	
18	w	Typ IIIb	5,4	7,67	68	178	konstant	10,31	-2,20	
19	w	Typ IIIc	11,7	9,83	95	192	konstant	11,90	-1,48	
20	w	Typ II	13,7		92	183	konstant			motorisch instabil - Laufbandbelastung nur mit festhalten
21	w	Typ IIIb	10,5	10,17	92	192	konstant	11,90	-1,24	
22	m	Typ II	11		113	180	konstant			Trisomie 21, motorisch instabil - Laufbandbelastung nur mit festhalten
23	m	Typ II	15,6	10,50	66	193	konstant	13,90	-2,27	
24	w	Typ IIIa	7,5	8,83	78	185	konstant	10,30	-1,05	
25	w	Typ IIIb	5,2	9,58	114	188	konstant	10,21	-0,52	
26	w	Typ IIIb	14,7	8,75	101	187	konstant	11,50	-2,50	
27	m	Typ IIIb	9,6	10,58	105	196	konstant	12,50	-1,47	

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, René Dittrich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Nachuntersuchungen von Patienten mit korrigierter Ösophagusatresie mit einem besonderen Schwerpunkt auf das pulmonologische Langzeitergebnis“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

11 Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12 Publikationsverzeichnis

Dittrich, R., J. Kurth, E.A. Decelle, et al., Assessing prostate cancer growth with citrate measured by intact tissue proton magnetic resonance spectroscopy. Prostate Cancer Prostatic Dis 2012;15(3):278-82.

13 Danksagung

Frau Prof. Dr. med. Karin Rothe danke ich für die Ermöglichung der Erstellung dieser Arbeit in ihrer Abteilung.

Allen voran danke ich meiner Betreuerin dieser Arbeit Frau Dr. med. Petra Degenhardt. Für das große Vertrauen, das sie mir entgegengebracht hat und die stets sehr unkomplizierte und kompetente Hilfe bin ich ihr über alle Maßen dankbar. Ihre Unterstützung war einfach großartig.

Besonders möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. Philippe Stock bedanken. Ihm ist es zu verdanken, dass die Lungenfunktions- und Laufbandbelastungsuntersuchungen überhaupt erst organisiert werden konnten. Bei der Auswertung und Erstellung des Manuskripts waren seine Hinweise von unschätzbarem Wert.

Dem Team der pädiatrischen allergologisch-pneumologischen Ambulanz, insbesondere Frau Klaudia Unorji-Frank und Frau Kristina Sinning danke ich für die Hilfe bei der Durchführung und Organisation der Lungenfunktions- und Laufbandbelastungsuntersuchungen.

Frau Sissy Mewes und Frau Katrin Dziadzka möchte ich für ihre große Hilfsbereitschaft bei der Einbestellung der Probanden und den Archivanforderungen danken.

Großer Dank gilt auch meinen Eltern, die mir nicht nur durch ihre Unterstützung die lange Ausbildung zum Arzt ermöglicht haben, sondern gerade auch bei der Finalisierung dieser Arbeit durch repetitives Korrekturlesen sehr geholfen haben.

Abschließend ein ganz herzliches Dankeschön an all die anonym gebliebenen Menschen, die hier nicht gesondert erwähnt wurden, ohne die die Erstellung dieser Arbeit aber trotzdem nicht möglich gewesen wäre.