

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie  
(Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Becker)  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**RETROSPEKTIVE VERGLEICHENDE ANALYSE  
ZUR BEHANDLUNG VON  
ANASTOMOSENINSUFFIZIENZEN NACH  
ÖSOPHAGUSRESEKTION UNTER BESONDERER  
BERÜCKSICHTIGUNG DES APACHE II SCORES**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Würde eines Doktors der  
Zahnheilkunde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**GESA VÖHRS**  
aus **Aurich**

Kiel 2014

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bodo Schniewind

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Stephan Ott

Tag der mündlichen Prüfung: 12.03.2015

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 03.02.2015

gez.: Prof. Dr. med. Johann Roider

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis .....	IV
Veröffentlichungen.....	V
1. Einleitung.....	1
1.1 Das Ösophaguskarzinom .....	1
1.2 Therapie des Ösophaguskarzinoms .....	1
1.3 Die postoperative Anastomoseninsuffizienz .....	2
1.4 Therapie der Anastomoseninsuffizienz .....	3
1.4.1 Konservative Behandlung .....	3
1.4.2 Chirurgische Behandlung .....	4
1.4.3 Stent Behandlung .....	4
1.4.4 Endo-Sponge Behandlung .....	5
1.5. Fragestellung.....	6
2. Patienten und Methoden.....	8
2.1 Patientenkollektiv .....	8
2.2 Ösophagusresektion und postoperative Anastomosenkontrolle .....	8
2.3 Datenerhebung.....	9
2.4 Präoperative Daten.....	9
2.5 Postoperative Daten .....	9
2.6 APACHE SCORE II .....	10
2.7 Statistische Analyse.....	11
3. Ergebnisse.....	13
3.1 Patientenkollektiv .....	13
3.2 Postoperative Anastomoseninsuffizienz.....	14
3.3. Therapie der Anastomoseninsuffizienz .....	15
3.4 Parameter des Krankenhausaufenthaltes.....	17
3.4.1 APACHE II Score.....	17
3.4.2 Dauer des Krankenhausaufenthaltes .....	18
3.5 APACHE II SCORE in Zusammenhang mit der Krankenhaussterblichkeit .....	19
3.6 Matched-Pair Analyse .....	21

4. Diskussion .....	24
4.1 Mortalität der einzelnen Behandlungsgruppen.....	25
4.2 Einfluss des APACHE II Scores .....	27
4.3 Einfluss des stationären Krankenhausaufenthaltes auf die Mortalität.....	27
4.4 Interpretation der Matched-Pair-Analyse.....	28
4.5 Methodenkritik .....	29
4.6 Schlussfolgerung.....	30
5. Zusammenfassung .....	32
6. Literaturverzeichnis.....	34
7. Danksagung.....	38
8. Lebenslauf .....	39

# Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Krankenhaussterblichkeit innerhalb der drei unterschiedlichen Behandlungsmethoden.....	16
Abbildung 2: Mosaikplot der Krankenhaussterblichkeit der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz in Zusammenhang mit dem APACHE II Wert .....	19
Abbildung 3: Mosaikplot des Krankenhausüberlebens der Behandlungsgruppen im Zusammenhang mit dem APACHE II Score.....	20
Abbildung 4: Überlebenskurve aller Patienten nach Beginn der Insuffizienztherapie .....	22
Abbildung 5: Überleben der Patienten mit Anastomosen-Insuffizienz aus der Matched-Pair-Analyse .....	28
Tabelle 1: Übersicht über die Charakteristika des Patientenkollektivs .....	13
Tabelle 2 : Vergleich der Krankenhaussterblichkeit von Patienten mit und ohne postoperativer Anastomoseninsuffizienz .....	14
Tabelle 3: Vergleich der Eigenschaften des Krankenhausaufenthaltes der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz.....	18
Tabelle 4: Charakteristika der Patienten aus der Matched-Pair-Analyse .....	21

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
n	Anzahl
PEC	Plattenepithelkarzinom
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Tab.	Tabelle
UICC	Union International Contre le Cancer

## Veröffentlichungen

**SCHNIEWIND, B., SCHAFMAYER, C., VOEHRS, G., EGBERTS, J., SCHOENFELS, W., ROSE, T., KURDOW, R., ARLT, A., ELLRICHMANN, M., JÜRGENSEN, C., SCHREIBER, S., BECKER, T. & HAMPE, J.** (2013): Endoscopic endoluminal vacuum therapy is superior to other regimens in managing anastomotic leakage after esophagectomy: a comparative retrospective study. *Surg Endosc*, 27. 3883–3890

# 1. Einleitung

## 1.1 Das Ösophaguskarzinom

In Deutschland treten jährlich etwa 4950 Neuerkrankungen des Ösophaguskarzinoms auf. Geschlechtsspezifisch sind dabei 1050 Frauen und 3900 Männer betroffen. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 20% (Bertz 2010). Ein Großteil der Ösophaguskarzinome sind Plattenepithelkarzinome (60%) und Adenokarzinome (30%; mit zunehmender Tendenz). Faktoren die das Adenokarzinom begünstigen sind die chronische Refluxkrankheit, Adipositas sowie Alkoholkonsum. Das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen (PEC) wird vor allem mit dem Auftreten von Infektionen, Verätzungen und Ernährungs- und Umweltfaktoren in Zusammenhang gebracht (Messmann 2011).

Aufgrund der zunächst uncharakteristischen Krankheitszeichen und der erst relativ spät im Krankheitsverlauf auftretenden Symptome wie Dysphagie, Gewichtsabnahme, Bolusgefühl und Heiserkeit, die durch die Verengung des Organlumens und Infiltration des N. recurrens hervorgerufen werden, wird die Erkrankung meist erst im fortgeschrittenen Stadium erkannt. Das Leitsymptom ist hierbei die Dysphagie, die jedoch ein spätes Symptom ist, da sie erst bei einer Verlegung des Organlumens von 2/3 des Durchmessers eintritt. Zu diesem Zeitpunkt sind meist schon tiefere Organschichten durch das Karzinom infiltriert und es sind Lymphknoten- und oder Fernmetastasen vorhanden. Die mittlere Überlebenszeit des unbehandelten Ösophaguskarzinoms beträgt acht Monate (Hirner et al. 2004).

## 1.2 Therapie des Ösophaguskarzinoms

Frühzeitig diagnostizierte Dysplasien und auf die Schleimhaut begrenzte Karzinome lassen sich, bei infiltrationsfreier Submukosa auch endoskopisch entfernen (Koike et al. 2013). Hat das Karzinom jedoch die Mukosa durchbrochen, so ist die einzige kurative Behandlungsoption die Ösophagusresektion. Der Ösophagusresektion geht oftmals eine neoadjuvante Chemo- bzw. Radiochemotherapie mit dem Ziel des Downstaging (Verkleinerung des Tumors) voraus. Durch die Verringerung der Tumorgröße können intraoperativ Nachbarstrukturen geschont und die Invasivität der



## 1. Einleitung

Operation gemindert werden. Zudem werden häufiger tumorfreie Schnittränder erreicht (van Hagen et al. 2012).

Die Operationstechnik zur Ösophagusresektion wird nach Lokalisation des Karzinoms, geplanter Anastomose und geplanter Lymphknotendissektion gewählt (Messmann 2011).

Die transhiatale Ösophagektomie eignet sich vor allem zur Resektion von Karzinomen des abdominalen Ösophagus. Der operative Zugang erfolgt mittels Laparotomie bzw. Laparoskopie, wobei auf eine Thorakotomie verzichtet wird. Als Interponat wird ein Magenschlauch verwendet, der über eine zervikale Anastomose angeschlossen wird.

Bei der transthorakalen Ösophagektomie nach Ivor-Lewis werden sowohl Thorax als auch Abdomen eröffnet. Der Zugang über das Abdomen wird benötigt um einen Magenschlauch zu schaffen und die Lymphknoten des superioren abdominalen Kompartments zu reseziieren. Über die thorakale Eröffnung werden der erkrankte Ösophagus sowie die umliegenden Lymphgewebe reseziert. Sofern es möglich ist wird ebenfalls ein Magenschlauch als Interponat gebildet und eine intrathorakale Anastomose angelegt.

Der Eingriff nach McKeown benötigt drei Zugänge. Der operative Eingriff an Abdomen und Thorax zur Entfernung des erkrankten Ösophagus ähnelt der Technik nach Ivor-Lewis. Zusätzlich wird jedoch eine Zervikotomie durchgeführt um eine zervikale Anastomosenbildung zu ermöglichen (Lerut et al. 2005).

Bei allen Techniken der Ösophagusresektion werden außerdem infiltrierte Nachbarstrukturen wie auch Lymphknoten entfernt. Die Tumorfreiheit des Randes wird mittels Schnellschnittverfahren überprüft (Bauch 2004).

### **1.3 Die postoperative Anastomoseninsuffizienz**

Die Anastomoseninsuffizienz wird als vollständiger Wanddefekt im Bereich einer chirurgischen Naht definiert, an dem intra- und extraluminäre Räume in Verbindung stehen (Schardey et al. 1997, Wolf u. Henne-Bruns 2002).

## 1. Einleitung

Die Anastomoseninsuffizienz ist die am häufigsten im Zusammenhang mit der Ösophagusresektion auftretende postoperative Komplikation, die in der Literatur mit einer Erkrankungsrate von 1-30% beschrieben wird (Wu u. Posner 2003).

Lebensbedrohliche Folgeerscheinungen einer Anastomoseninsuffizienz können eine Mediastinitis und eine Sepsis sein (Junemann-Ramirez et al. 2005). Die in Zusammenhang mit der Anastomoseninsuffizienz auftretende Mortalität liegt zwischen 0 und 35% (Sarela et al. 2008).

Auf Grund der Korrelation zwischen dem Auftreten von Insuffizienzen und der Zunahme der Mortalität und Morbidität ist eine frühe Diagnose der Insuffizienz wichtig. Bei jedem vom normalen postoperativen Verlauf abweichenden Ereignis sollte zunächst an eine Anastomoseninsuffizienz gedacht und zielgerichtete Untersuchungen veranlasst werden. Gängige Verfahren dafür sind die visuelle Kontrolle mittels Endoskopie oder röntgenologische Untersuchungen nach Verabreichung eines Kontrastmittels. Nach Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz sollte umgehend mit einer Behandlung begonnen werden, da sich bei schlechter Drainage der Insuffizienz die Mortalität auf 80% erhöht und weitere Komplikationen wie Mediastinitis, Pleuraempyem sowie eine Sepsis entstehen können (Siewert et al. 2004).

### **1.4 Therapie der Anastomoseninsuffizienz**

Nach Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz gibt es je nach Gesundheitsstand und Symptomatik des Patienten verschiedene Behandlungsmethoden. Ein primäres Ziel der Behandlung ist die Drainage der Insuffizienz, um zu verhindern dass weiteres Gastrointestinalsekret im Bereich der Leckage das umgebende Gewebe kontaminiert. Eine Wiederherstellung der Intestinalpassage und eine enterale Ernährung sind das sekundäre Behandlungsziel (Bartels u. Siewert 2008).

#### *1.4.1 Konservative Behandlung*

Die konservative Behandlung der Anastomoseninsuffizienz wird vor allem bei geringgradig symptomatischen Patienten mit kleineren, nicht akut lebensbedrohlichen Anastomoseninsuffizienzen angewandt. Sie umfasst eine

## 1. Einleitung

Umgehung des Operationsgebietes als Verdauungspassage über eine jejunale Sonde oder mittels einer parenteralen Ernährung. Unterstützend wird eine Breitbandantibiose verabreicht, um mögliche Infektionen vorzubeugen. Zusätzlich ist oft eine Drainage des Mediastinums oder des Thorax zum Abtransport von Sekret und zur Vermeidung einer Infektion erforderlich. Ohnehin liegt zum Zeitpunkt der Diagnose der Insuffizienz oftmals noch die nach der Thorakotomie erforderliche Thoraxdrainage, die Wundsekret aus dem Pleuraspalt ableitet. Außerdem sollte eine regelmäßige Kontrolle der Anastomose erfolgen um bei zunehmender Größe der Insuffizienz die Therapie erweitern zu können (Griffin et al. 2001).

### *1.4.2 Chirurgische Behandlung*

Bestehen beim Vorliegen einer Anastomoseninsuffizienz Anzeichen einer Sepsis oder Nekrose, so ist eine erneute Operation indiziert. Intraoperativ wird nekrotisches Gewebe entfernt, eine neue Anastomose angelegt und Drainagen eingebracht. Das vorrangige Ziel ist eine Ausschaltung der Infektionsquelle, um eine weitere Kontamination des Thorax und des Mediastinums mit Exsudat zu vermeiden. Eine Wiederherstellung der Kontinuität des Ösophagus hat eine untergeordnete Rolle. So kann zunächst auch ein cervikales Ösophagostoma angelegt werden und die Wiederherstellung der Kontinuität in einer Folgeoperation durchgeführt werden (Bartels u. Siewert 2008).

### *1.4.3 Stent Behandlung*

Eine Stenteinlage nach Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz dient der Abdichtung der Leckage. Die Lage der Insuffizienz wird bei einer röntgenologischen Untersuchung markiert und der Stent daraufhin endoskopisch an der markierten Stelle platziert. Die korrekte Lage und das regelrechte Ausdehnen des Stents werden anschließend endoskopisch und röntgenologisch überprüft. Die vollständige Abdichtung kann durch eine Applikation von Kontrastmittel in Rückenlage und in aufrechter Position kontrolliert werden. Die Wunddrainage nach der Stenteinlage wird über die bereits zuvor perioperativ eingelegten Drainage-Schläuche (Tubes) oder mittels neu gesetzter Drainagen gewährleistet. Nach Abheilen der Insuffizienz wird

## 1. Einleitung

der Stent nach durchschnittlich zehn Wochen endoskopisch entfernt (Doniec et al. 2003).

### *1.4.4 Endo-Sponge Behandlung*

2008 wurde erstmals über die Behandlung einer Anastomoseninsuffizienz des oberen Gastrointestinaltraktes mittels Endo-Sponge (Endo-SPONGE, B.Braun, Melsungen/Germany) berichtet (Wedemeyer et al. 2008). An der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie der Uniklinik Kiel wurden bereits zwei Fallberichte zu der Behandlung von Anastomoseninsuffizienzen des Ösophagus mit dem Endo-Sponge-System veröffentlicht (Ahrens et al. 2010, Schniewind et al. 2011). Auf die gleiche Art und Weise wie dort beschrieben, wurde auch die in dieser Studie beschriebene Behandlung mittels Endo-Sponge durchgeführt. Das Prinzip ähnelt der Behandlung von Wunden mittels Vakuumverband, der dazu dient das Wundsekret kontinuierlich abzusaugen und die Bildung von Granulationsgewebe anzuregen. Bei der Verwendung des Vakuum-Schwamm-Systems im Gastrointestinaltrakt wird eine Overtube in der sich ein Endoskop befindet in den Ösophagus bis auf Höhe der Wundhöhle eingebracht. Bei starken Verengungen des Ösophagus sollte vorab eine Ballon-Weitung mit einem „CRE balloon“ (15 – 20 mm CRE balloon, Boston Scientific, Natick, MA, USA) erfolgen, um den Ösophagus für die Overtube passierbar zu machen. Die im Ösophagus platzierte Overtube wird als Führung für das Einbringen des Polyurethan-Schwammes genutzt. Der Hersteller liefert hierfür geeignetes Instrumentarium mit. Bei sehr großen Wundhöhlen werden bis zu zwei Vakuum-Schwämme in die Wundhöhle eingebracht um eine suffiziente Drainage zu gewährleisten. Anschließend wird der Schwamm mittels eines Greifers zum Eingang der Wundhöhle zurückgezogen. Unter endoskopischer Sichtkontrolle wird daraufhin ein Drainagesystem an den Schwamm angeschlossen. Über einen transnasalen Zugang wird der Drainageschlauch an ein Niederdrucksystem angeschlossen, um einen kontinuierlichen Druck von 70-80 mmHg zu erzeugen. Falls möglich, wird in der gleichen Behandlung eine transnasale Ernährungssonde platziert um die enterale Ernährung zu unterbrechen. In der ersten Behandlungswoche wird der Schwamm im Schnitt dreimal erneuert. In der darauffolgenden Zeit sollte der Schwamm zwei Mal wöchentlich ausgewechselt und der sich verkleinernden Wundhöhle angepasst werden. Die klinische Voraussetzung

## 1. Einleitung

hierfür ist entzündungsfreies Granulationsgewebe und eine pusfreie Kavität. Liegen größere ischämische oder nekrotische Gewebereiche vor, sollten diese chirurgisch ausgeräumt werden. Bei einem Durchmesser der Wundhöhle von zwei Zentimeter oder weniger kann die Endo-Sponge-Therapie beendet werden (Wedemeyer et al. 2008).

### **1.5. Fragestellung**

Die postoperative Anastomoseninsuffizienz ist die häufigste Komplikation nach Ösophagusresektionen. Sie geht mit einer hohen Mortalität einher. Bisher existieren nur wenige Vergleichsstudien zu den unterschiedlichen Behandlungsoptionen, wodurch die klinische Evidenz für einen Therapieleitfaden fehlt. Zudem ist die Bedeutung klinischer und laboratorischer Parameter für den individuellen Therapieentscheid unzureichend definiert. Zu diesen Parametern gehören zum Beispiel die Größe und Lokalisation der Insuffizienz, der Zeitabstand des Auftretens der Insuffizienz zur primären Operation und die Grundkonstitution des Patienten. Aufgrund der geringen Patientenzahlen und des klinisch sehr unterschiedlichen Auftretens von Anastomoseninsuffizienzen existiert bisher noch keine Studie, die direkt die Behandlung von Insuffizienzen mittels Stent, chirurgischem Eingriff, Endo-Sponge und konservativer Therapie insbesondere bei schwerkranken, septischen Patienten vergleicht.

Das Ziel dieser Studie ist es, verschiedene Behandlungsmöglichkeiten der Anastomoseninsuffizienz innerhalb eines Behandlungsstandortes auf ihren Behandlungserfolg zu vergleichen. Eine erfolgreiche Behandlung wird hierbei als eine geringe Mortalitätsrate definiert. Der Schwerpunkt liegt vor allem auf der Vergleichbarkeit der Schwere der Erkrankung mittels des APACHE II Wertes zum Zeitpunkt des Therapiebeginnes.

## 1. Einleitung

Die Fragestellung dieser Arbeit lautet:

- Unterscheiden sich die Behandlungsmethoden der Anastomoseninsuffizienz in Bezug auf die Mortalität?
- Welchen Einfluss hat der APACHE II Score auf die Bewertung der Mortalität?

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Die retrospektive Studie untersucht ein Patientenkollektiv von 366 Patienten bei denen im Zeitraum von Januar 1995 bis Januar 2012 in der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel eine Ösophagusresektion in Folge eines Karzinoms des Ösophagus vorgenommen wurde.

### **2.2 Ösophagusresektion und postoperative Anastomosenkontrolle**

Bei der Ösophagusresektion wurden drei Operationstechniken angewandt. Die transthorakale Ösophagektomie nach Ivor-Lewis (n = 308) Die Ösophagusresektion nach McKeown mit cervikaler oder abdominocervikaler Anasomose (n = 48), sowie die transhiatale Ösophagusresektion (n = 10). Die Operationstechnik wurde nach Größe des Tumors und des einzuhaltenden Sicherheitsabstand ausgewählt. Als Interponat für den resezierten Ösophagusabschnitt wurde in 358 Fällen der Magen und in acht Fällen das Colon verwendet. Die Resektate wurden pathologisch untersucht und klassifiziert. Dabei wurden das Tumorstadium und das Ausmaß der Gewebsinfiltration, die Lymphknotenbeteiligung sowie der Grad der Differenzierung untersucht. Außerdem wurde beurteilt ob die Resektion in toto erfolgt ist.

Bei allen Patienten erfolgte am vierten oder fünften postoperativen Tag eine Anastomosenkontrolle per Endoskopie oder eine radiologische Kontrolle unter der Verwendung eines nichtionischen Kontrastmittels.

Bei Diagnose einer Insuffizienz wurden die zur Bestimmung des APACHE II Wertes benötigten Parameter erfasst. Direkt nach der Diagnose wurde mit der Therapie der Anastomoseninsuffizienz begonnen. Der Therapieentscheid wurde nach dem Ermessen des behandelnden Chirurgen auf Grundlage der individuellen klinischen Befunde gefällt. Die ärztliche Entscheidung wurde nicht zu Gunsten der Studie modifiziert oder beeinflusst. In dem Zeitraum der Studie waren insgesamt 13 Chirurgen als behandelnde Ärzte beteiligt.

### **2.3 Datenerhebung**

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv über die Auswertung der digitalen Krankenakten, die im UKSH Kiel in der Software Orbis (Agfa-Gevaert Group) hinterlegt sind, sowie über die Sichtung der Patientenakten im Archiv der Klinik für Chirurgie. Die Daten wurden zunächst in einer Excel Tabelle (Microsoft Office) erfasst und mit der Statistiksoftware R (R Development Core Team 2011) und SPSS (SPSS®, Statistical Package for the Social Sciences, Version 16.0, Chicago, IL) ausgewertet.

### **2.4 Präoperative Daten**

Zu den erfassten präoperativen Daten gehören zunächst allgemeine Angaben wie z.B. Alter und Geschlecht der Patienten. Zudem wurden spezielle, den Krankheitsfall betreffende Daten gesammelt. Dazu gehören das Datum der stationären Aufnahme und die Art des diagnostizierten Karzinoms, das eine Operation des Ösophagus indizierte. Präoperativ wurde zudem das UICC-Stadium (Union internationale contre le cancer) nach der TNM-Klassifikation (T = Tumorgroße, N = Lymphknotenbefall, M = Metastasierung) des Karzinoms bestimmt. Die unterschiedlichen Ausprägungen der TNM-Stadien ergeben dann die Einteilung in das klinische UICC-Stadium mit den vier Hauptgruppen I, II, III, IV (Messmann 2011). Außerdem wurde erfasst, ob bereits eine neoadjuvante Therapie des Karzinoms erfolgte.

### **2.5 Postoperative Daten**

Zu den postoperativ gesammelten Daten zählen die Operationstechnik der Ösophagusresektion, die Lokalisation der Anastomosenbildung sowie die Art des Interponates. Zudem wurden die Hospitalisierungsdauer und die Dauer der Intensivtherapie erfasst. Das besondere Interesse galt dem Auftreten von Insuffizienzen, insbesondere deren Diagnosezeitpunkt, ihrer Lokalisation und ihrer Behandlung. Der zum Beginn der Insuffizienztherapie bestimmte APACHE II Score wurde ebenfalls aufgenommen. Die Daten zur hospitalen Mortalität, wie Todeszeitpunkt und Ursache wurden ebenfalls aufgezeichnet. Die Todesursache wurde jedoch in der statistischen Analyse nicht weiter differenziert. Posthospital



## 2. Patienten und Methoden

wurde im Rahmen der Studie Kontakt zu den behandelnden Hausärzten der Patienten aufgenommen, um den weiteren Krankheitsverlauf der Patienten zu erfragen und gegebenenfalls deren Todeszeitpunkt und Todesursache zu erfassen.

### 2.6 APACHE SCORE II

Der APACHE II Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) ist eine überarbeitete Version des APACHE Scores. Das Ziel des APACHE Scores ist es, die Schwere einer Erkrankung anhand von in der Intensivmedizin einfach zu ermittelten Daten abzuschätzen. Den ermittelten Werten sind jeweils Punkte zugeordnet, die am Ende zusammengezählt werden.

Der APACHE II Score setzt sich aus drei Anteilen zusammen,

- dem ACUTE PHYSIOLOGY SCORE
- den AGE POINTS
- den CHRONIC HEALTH POINTS

Beim APACHE Score wurden für den ACUTE PHYSIOLOGY Score noch 34 Parameter verwendet, die beim APACHE II Score auf zwölf reduziert wurden. Diese sind:

- Rektale Temperatur °C
- Mittlerer arterieller Druck mmHg
- Herzfrequenz HF/Min
- Atemfrequenz AF/Min
- Oxygenierung
- pH arteriell
- Kalium mmol/l
- Kreatinin mg/100ml
- Hämatokrit %
- Leukozyten (x1000)
- Glasgow-Coma-Scale

## 2. Patienten und Methoden

Für die Bewertung werden die Daten über 24h gesammelt und der jeweils schlechteste für die Berechnung genutzt. Die in den einzelnen Gruppen erhobenen Zahlenwerte werden addiert.

Das Alter wird mittels AGE POINTS in die Berechnung miteinbezogen. Fünf Altersgruppen ist jeweils ein Punktwert zugeordnet. Je älter der Patient, desto höher der Wert.

Die CHRONIC HEALTH Points berücksichtigen ob der Patient operiert wurde und ob dies eine elektive Operation oder eine Notfalloperation war.

Alle ermittelten Punkte werden schließlich addiert und ergeben den APACHE II Wert.

$APACHE II = (ACUTE PHYSIOLOGY SCORE) + (AGE POINTS) + (CHRONIC HEALTH POINTS)$

Der kleinste zu ermittelnde Wert liegt bei 0, das Maximum bei 71 Punkten. Je höher der ermittelte Punktwert, umso höher ist auch das Mortalitätsrisiko (Knaus et al. 1985).

### **2.7 Statistische Analyse**

Für die Datenanalyse wurden die Programme R (R Development Core Team 2011) und SPSS (Version 16.0, Chicago, IL) verwendet. Die Ergebnisse werden als Absolutzahlen, Prozentzahlen (%) oder als Standardabweichung ( $\pm$  SD) angegeben.

Der exakte Fischer Test wurde dazu verwendet, um beim Gesamtkollektiv den Einfluss des Auftretens von Anastomoseninsuffizienzen auf die Mortalität zu prüfen. Außerdem wurde bei einer Matched-Pair-Analyse der Einfluss der Behandlungsmethode auf die Mortalität untersucht.

Der Erwartungswert des APACHE II Scores innerhalb der verschiedenen Behandlungskategorien wurde auf Grund seiner Normalverteilung mittels einer Varianzanalyse getestet. Die Dauer des Krankenhaus- und Intensivaufenthaltes der vier Behandlungskategorien wurde zunächst mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung untersucht. Da keine Normalverteilung vorlag, wurde die Analyse der Behandlungsdauer mittels des Kruskal-Wallis-Tests durchgeführt.

## 2. Patienten und Methoden

Der Test zur Überprüfung der unabhängigen Verteilung der Patienten innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Dabei wurde getestet, ob die unabhängigen Verteilungen der Merkmalseigenschaften wie z.B. dem APACHE II Wert aus einer gemeinsamen Grundgesamtheit entstammen.

Die Überlebenskurven wurden nach Kaplan-Meier berechnet. Unterschiede der Überlebensdauer der Patienten der einzelnen Behandlungsgruppen wurden mittels des Logrank-Tests untersucht.

Mittels einer logistischen Regressionsanalyse wurden Einflussfaktoren auf den Behandlungserfolg untersucht, mit deren Einflussgröße man die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges berechnen könnte. Hierbei wurden Alter, Geschlecht, Tumorstadium, Art der Resektion, APACHE II Score und die Behandlungskategorie (Konservativ, Stent, Sponge und Chirurgie) auf ihre prognostische Relevanz untersucht.

Bei allen statistischen Tests wurden p-Werte unter 0,05 als signifikant angenommen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Die Studie umfasst 366 Patienten, bei denen im Zeitraum von 1995 bis 2012 auf Grund eines Ösophaguskarzinoms eine operative Ösophagusresektion vorgenommen wurde (Für eine Übersicht der Charakteristika des Patientenkollektivs vgl. Tab. 1).

Eigenschaften	Werte
<b>Patientenanzahl</b>	366
<b>Alter (SD)</b>	61.7 ( $\pm$ 10.1)
<b>Geschlecht</b>	
Frauen (%)	65 (17.8)
Männer (%)	301 (82.2)
<b>Histologischer Typ</b>	
Adenokarzinom (%)	205 (56)
PEC (%)	138 (37.7)
Andere (%)	22 (6.3)
<b>Krankenhaussterblichkeit (%)</b>	23 (6.3)
<b>Durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen (SD)</b>	30 ( $\pm$ 25.3)
<b>Durchschnittliche Dauer des Intensivaufenthaltes in Tagen (SD)</b>	10.2 ( $\pm$ 15.9)
<b>Staging gemäß UICC</b>	
Stadium I+II (%)	195 (53.3)
Stadium III+IV (%)	171 (46.7)
<b>Grading</b>	
G1 - G2 (%)	219 (59.8)
G3 (%)	147 (40.2)
<b>R0 (R-Klassifikation) (%)</b>	314 (85.8)
<b>Neoadjuvante Chemotherapie oder Radiochemiotherapie (%)</b>	122 (33.3)
<b>Anastomose</b>	
Zervikal (%)	58 (15.6)
Intrathorakal (%)	308 (84.4)
<b>Insuffizienz (%)</b>	62 (16,9)
Zervikal (%)	22 (19,4)
Intrathorakal (%)	40 (80,6)
<b>Anastomose</b>	
Genäht (%)	81 (22.1)
Geheftete Anastomose (%)	285 (77.9)

*Tabelle 1: Übersicht über die Charakteristika des Patientenkollektivs*

### 3. Ergebnisse

Das Patientenkollektiv umfasst 301 Männer (82,2%) und 65 Frauen (17,8%). Das Durchschnittsalter beider Gruppen beträgt 61,7 (SD  $\pm$ 10,1) Jahre.

Bei 205 (56%) Patienten wurde ein Adenokarzinom des Ösophagus diagnostiziert, bei 138 (37,7%) ein Plattenepithelkarzinom und bei 22 (6,3%) ein anderes Karzinom. Bei allen Patienten wurde eine TNM-Klassifikation gemäß der UICC durchgeführt um die Größe des Tumors, seine Streuung und Differenzierung zu bestimmen. Außerdem wurde nach der Tumorresektion das Vorliegen eines Residualtumors untersucht. Die Krankenhaussterblichkeit des Gesamtkollektivs liegt bei 23 Patienten (6,3%). Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt dauerte 30 Tage, wobei die Patienten im Schnitt zehn Tage auf der Intensivstation verbrachten.

#### 3.2 Postoperative Anastomoseninsuffizienz

Bei 62 (16,9%) der 366 Patienten entwickelte sich postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz. Dabei traten 22 (19%) zervikale Insuffizienzen und 40 (81%) intrathorakale Insuffizienzen auf.

16 (25,8%) dieser Patienten verstarben an dieser Komplikation im Krankenhaus. Die Krankenhausmortalitätsrate war bei den Patienten, die keine Insuffizienz erlitten mit 2,3% hoch signifikant niedriger. Vergleicht man diese Werte mittels des exakten Fischer-Test, so ergibt sich ein p-Wert von  $<0,0001$  (Vgl. Tab 2).

	<b>Patienten</b>	<b>Krankenhaussterblichkeit</b>	
Gesamtkollektiv (%)	366	23 (6,3)	
Ohne Insuffizienz (%)	303 (82,8)	7 (2,3)	P-Wert < 0,0001
Mit Insuffizienz (%)	62 (16,9)	16 (25,8)	

*Tabelle 2 : Vergleich der Krankenhaussterblichkeit von Patienten mit und ohne postoperativer Anastomoseninsuffizienz*

### **3.3. Therapie der Anastomoseninsuffizienz**

Die 62 Patienten mit Anastomoseninsuffizienz wurden mit vier verschiedenen Behandlungsmethoden behandelt.

17 Patienten (27,4%) wurden wie bereits 2010 und 2011 beschrieben (Ahrens et al. 2010, Schniewind et al. 2011) mittels Endo-Sponge therapiert.

18 (29%) Patienten wurden operativ behandelt. Bei acht der operativ behandelten Patienten wurde die Verbindung des operierten Ösophagus getrennt und zunächst ein zervikales Stoma angelegt. Bei sechs Patienten wurde eine neue Anastomose angelegt. Bei den übrigen vier Patienten wurde die Anastomose durch eine Übernähung und Abdeckung mit einem vitalen Gewebelappen, der aus einem Muskel oder dem Omentum stammt, revidiert.

Die Behandlung mittels Stent wurde wie bereits 2003 publiziert durchgeführt (Doniec et al. 2003). 12 (19,4%) Patienten bekamen einen Stent. In 8 Fällen wurde ein selbstexpandierender Metall-Stent und in vier Fällen ein selbstexpandierender Kunststoffstent verwendet. Die Lage der Insuffizienz wurde markiert und der Stent endoskopisch platziert. Der Verschluss der Insuffizienz wurde röntgenologisch nach der Applikation eines Kontrastmittels überprüft. Die Wunddrainage erfolgte mittels der intraoperativ eingebrachten oder nachträglich positionierten Drainagen.

15 (24,2%) Patienten wurden konservativ behandelt. Die enterale Ernährung wurde pausiert und durch eine parenterale oder jejunale Sondenernährung ersetzt. Zusätzlich erfolgte eine Breitbandantibiose.

### 3. Ergebnisse

Aus der Gruppe der mit Endo-Sponge behandelten Patienten verstarben 2 (12%) während ihres Krankenhausaufenthaltes. Die Krankenhaussterblichkeit der chirurgisch behandelten Patienten lag bei 9 (50%) und die der mittels Stent behandelten Patienten bei 5 (42%). Abbildung 1 verdeutlicht den Anteil der verstorbenen Patienten an der Gesamtheit der jeweiligen Behandlungsgruppe. Aus der konservativ behandelten Patientengruppe verstarb kein Patient während des Krankenhausaufenthaltes. In dieser Grafik wird diese Patientengruppe zu Gunsten der Übersichtlichkeit weggelassen

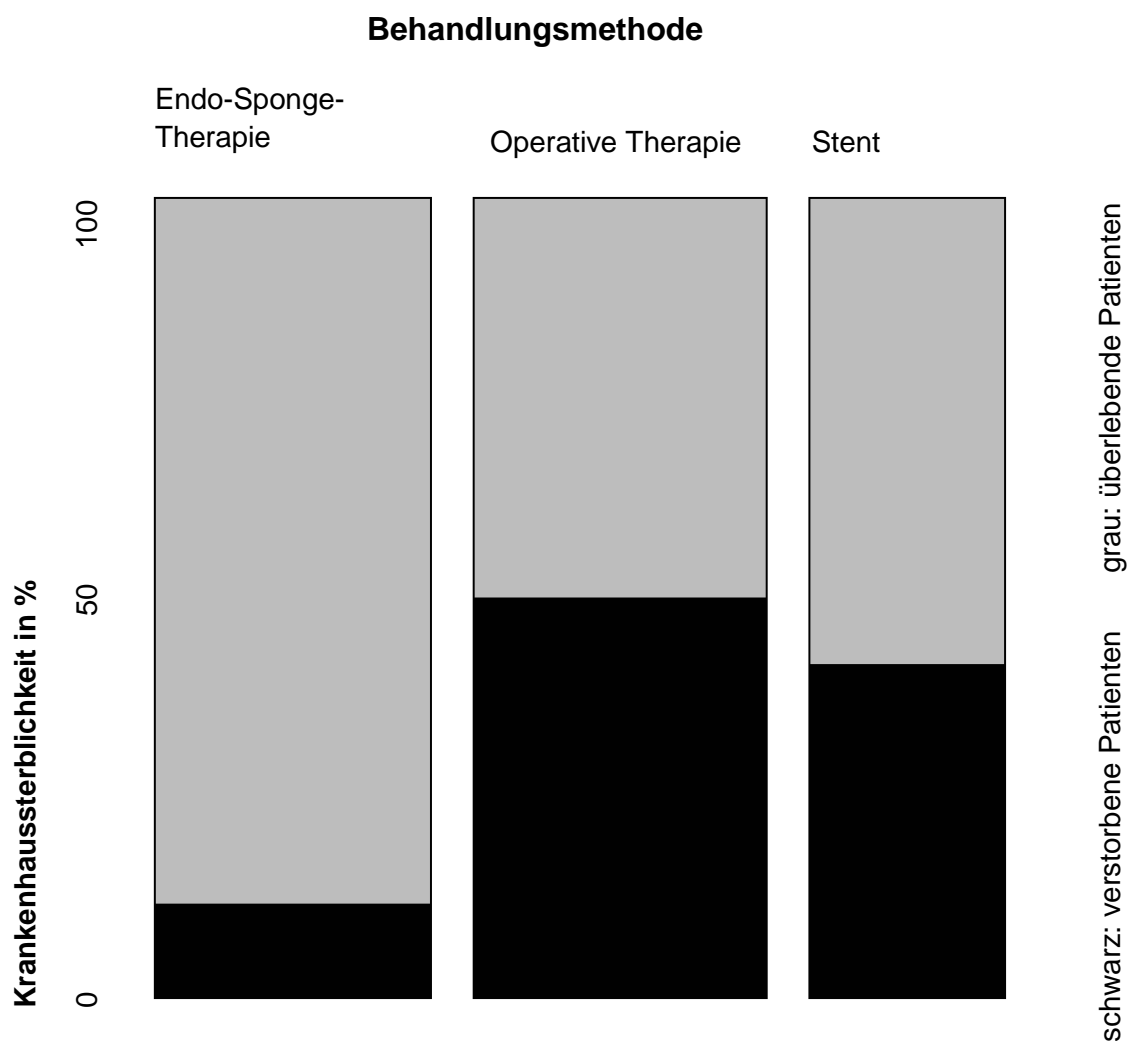


Abbildung 1: Darstellung der Krankenhaussterblichkeit innerhalb der drei unterschiedlichen Behandlungsmethoden

### **3.4 Parameter des Krankenhausaufenthaltes**

Da der APACHE II Score Rückschlüsse auf die Schwere der Erkrankung und den Allgemeinzustand der Patienten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns zulässt, wurde der Einfluss dieses Wertes auf die Krankenhausmortalität der Patientengruppe mit Anastomoseninsuffizienz untersucht. Außerdem wurden die Hospitalisierungsdauer und die Dauer der Intensivtherapie der einzelnen Behandlungsgruppen verglichen.

#### **3.4.1 APACHE II Score**

Betrachtet man den APACHE II Score zu Beginn der Insuffizienztherapie so erhält man einen Durchschnittswert von 11 ( $\pm 5,6$ ). Hierbei liegen jedoch die mittleren APACHE II Werte aus Sponge-, Chirurgischer und Stent- Behandlung in einem vergleichbaren Bereich von 14, 15 und 11. Der durchschnittliche APACHE II Score der konservativ behandelten Gruppe beträgt 5. Untersucht man den Unterschied des Apache II Wertes der konservativ behandelten Patienten zu den APACHE II Werten der übrigen Patientengruppen, so ist er mit  $p < 0,001$  (Varianzanalyse) signifikant. Dies lässt den Rückschluss zu, dass die konservative Behandlung von Insuffizienzen bei Patienten mit einem besseren Allgemeinzustand durchgeführt wurde. Die unterschiedlichen APACHE II Werte der operativ, mittels Stent und mittels Endo-Sponge behandelten Patienten zeigen zueinander keinen signifikanten Unterschied.



### 3.4.2 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes lag bei allen Patienten mit postoperativer Ösophagusinsuffizienz im Durchschnitt bei 56 ( $\pm 35$ ) Tagen. Die kürzeste Aufenthaltsdauer hatten die konservativ behandelten Patienten mit 52 ( $\pm 16$ ) Tagen. Den längsten stationären Aufenthalt hatte die Patientengruppe, der ein Stent gesetzt wurde mit 62 ( $\pm 39$ ) Krankenhaustagen. Der Vergleich der Hospitalisierungsdauer mittels Kruskal-Wallis-Test ergab einen P-Wert von 0,436. Somit besteht kein signifikanter Unterschied der Hospitalisierungsdauer in Abhängigkeit von der jeweils gewählten Therapiemethode. In Tabelle 3 sind die Charakteristika des Krankenhausaufenthaltes der einzelnen Behandlungsgruppen aufgeführt.

Art der Therapie	Alle	Endo-Sponge	Chirurgisch	Stent	Konservativ
Patienten mit Insuffizienz (%)	62	17 (27,4)	18 (29)	12 (19,4)	15 (24,2)
Krankenhaussterblichkeit (%)	16 (26 )	2 (12 )	9 (50 )	5 (42 )	0 (0 )
APACHE II Wert ( $\pm$ SD)	11 ( $\pm 5,6$ )	14 ( $\pm 4$ )	15 ( $\pm 5$ )	11 ( $\pm 3$ )	5 ( $\pm 2$ )
Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen ( $\pm$ SD)	56 ( $\pm 35$ )	57 ( $\pm 30$ )	53 ( $\pm 47$ )	62 ( $\pm 39$ )	52 ( $\pm 16$ )
Dauer des Intensivaufenthaltes in Tagen ( $\pm$ SD)	29 ( $\pm 23$ )	26 ( $\pm 19$ )	32 ( $\pm 27$ )	38 ( $\pm 32$ )	20 ( $\pm 12$ )

*Tabelle 3: Vergleich der Eigenschaften des Krankenhausaufenthaltes der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz*

Die durchschnittliche Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation variiert von 20 ( $\pm 12$ ) Tagen bei konservativ behandelten Patienten, über 26 ( $\pm 19$ ) bei mittels Endo-Sponge und 32 ( $\pm 27$ ) Tagen bei chirurgisch versorgten Patienten. Die mittels Stent behandelten Patienten verbrachten im Durchschnitt 38 ( $\pm 32$ ) Tage auf der Intensivstation. Auch hier ergab der Vergleich der Aufenthaltsdauer durch den Kruskal-Wallis-Test einen nicht signifikanten P-Wert von 0,568.

### 3.5 APACHE II SCORE in Zusammenhang mit der Krankenhaussterblichkeit

Der zu Beginn der Insuffizienztherapie ermittelte Apache II Wert ist ein Parameter für die Schwere der Erkrankung der Patienten. Der Vergleich aller Patienten mittels globaler Regressionsanalyse ergab, dass der Apache II Score die höchste Vorhersagekraft ( $p=0,0017$ ) für die Krankenhausmortalität besitzt. Kein anderer Einflussfaktor wie Alter, Geschlecht, Resektionsart oder Tumorstadium hatte eine größere Vorhersagekraft. In dem untersuchten Patientenkollektiv verstarb kein Patient während seines Krankenhausaufenthaltes, dessen APACHE II Score unter 11 Punkten lag. Abbildung 2 verdeutlicht in einem Mosaikplot (Friendly 1994) graphisch den Zusammenhang zwischen APACHE II Wert und Mortalität.

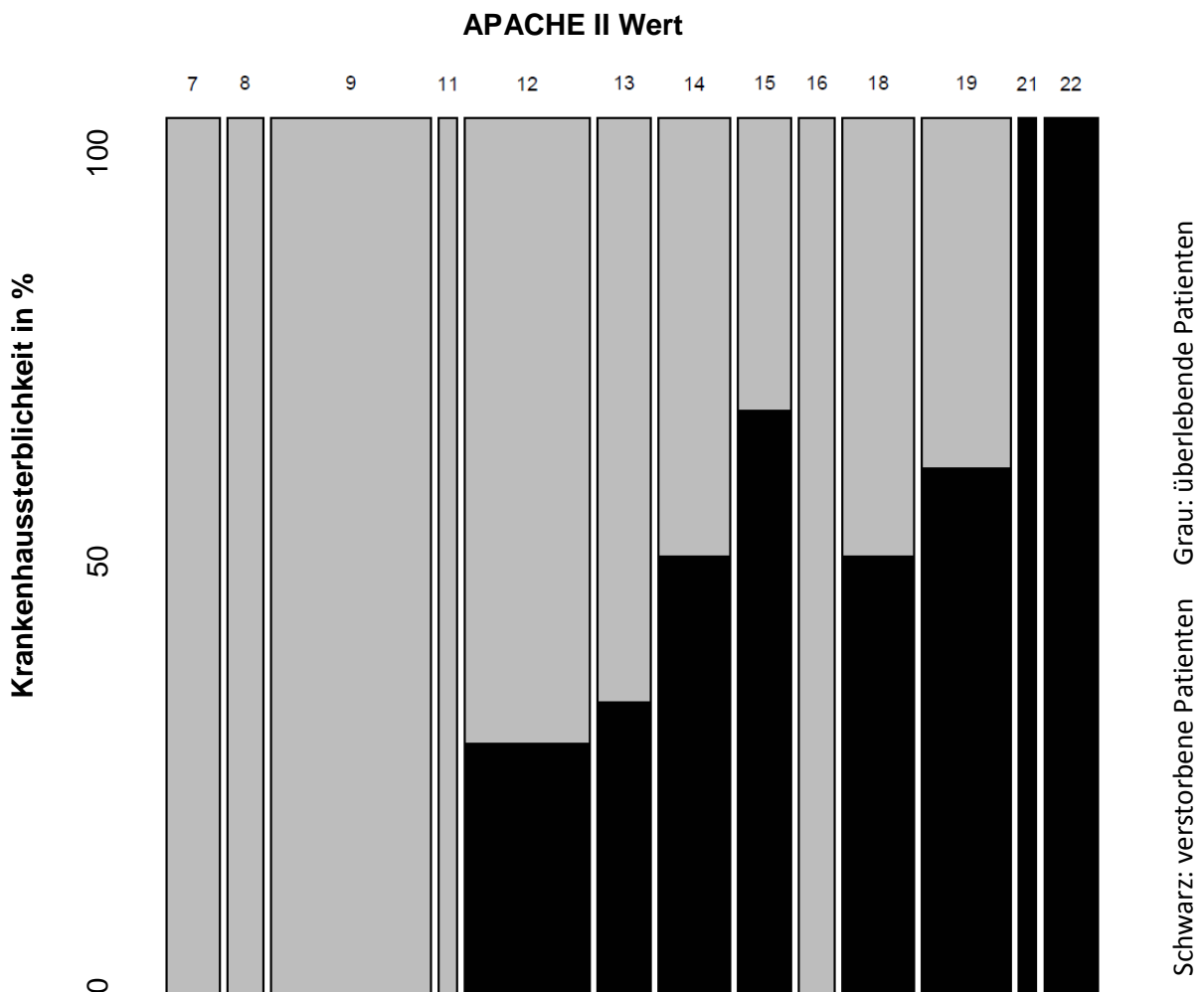


Abbildung 2: Mosaikplot der Krankenhaussterblichkeit der Patienten mit Anastomosensinsuffizienz in Zusammenhang mit dem APACHE II Wert

### 3. Ergebnisse

In Abbildung 3 wird ebenfalls der Zusammenhang zwischen Krankenhaussterblichkeit und dem APACHE II Score abgebildet. Zur weiteren Differenzierung sind hier die einzelnen Behandlungsgruppen aufgeführt.

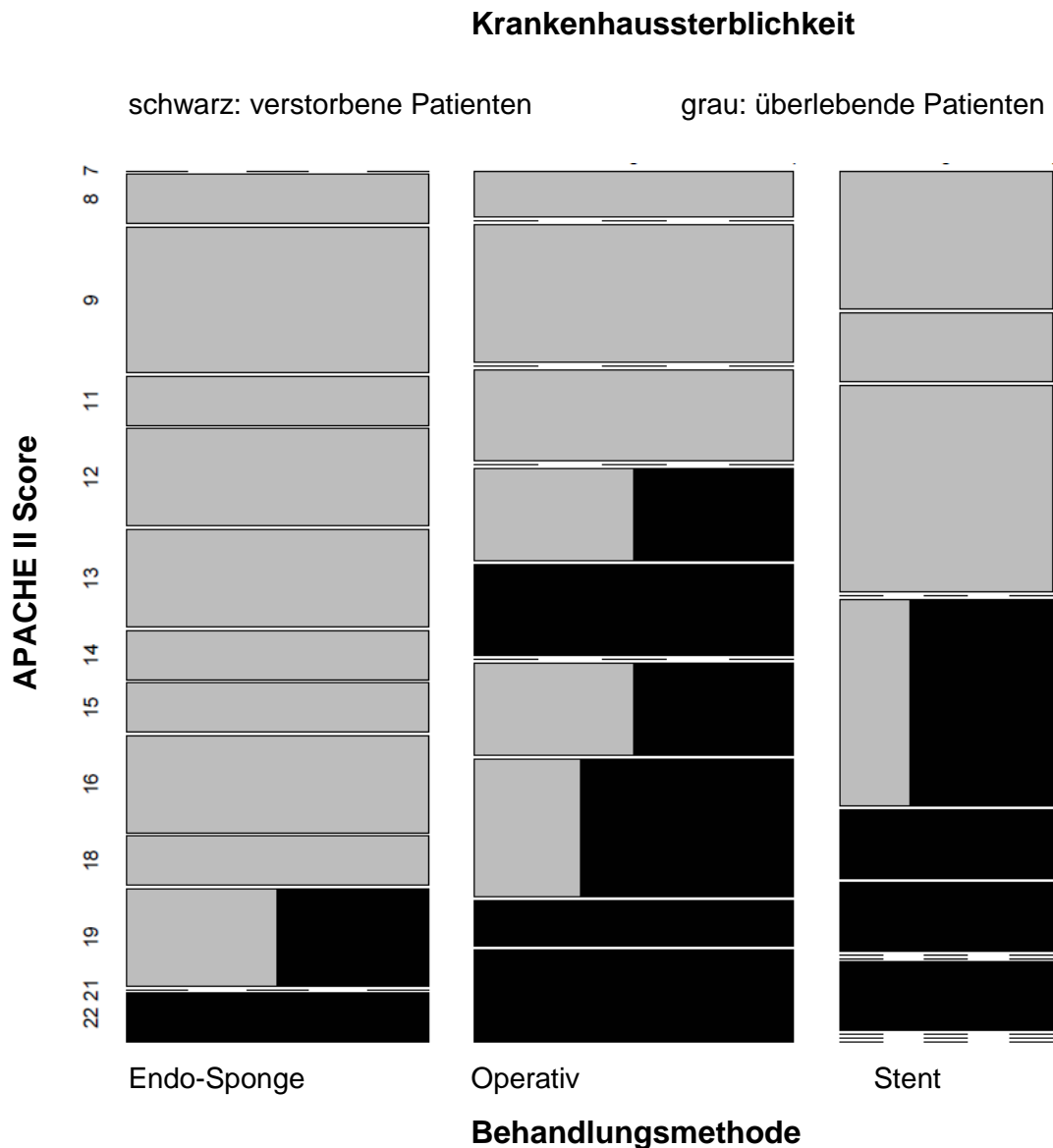


Abbildung 3: Mosaikplot des Krankenhausüberlebens der Behandlungsgruppen im Zusammenhang mit dem APACHE II Score. Überlebende Patienten sind grau, verstorbene Patienten schwarz dargestellt.

Um eine besser Übersicht zu erhalten, wird bei dieser Abbildung auf die Darstellung der konservativ behandelten Patientengruppe mit einer Krankenhaussterblichkeit von 0% verzichtet. Der jeweils höchste APACHE II-Werte ohne verzeichnete

### 3. Ergebnisse

Krankenhausmortalität liegt in der Endo-Sponge Gruppe bei 18, in der operativ behandelten Gruppe bei 13 und in der Stent-Gruppe bei 11.

#### 3.6 Matched-Pair Analyse

Um den Zusammenhang zwischen der Mortalität und der Behandlungsmethode weiter zu untersuchen wurde eine Paaranalyse (Matched-Pair-Analysis) durchgeführt. Hierzu wurde die konservativ behandelte Patientengruppe, sowie sechs Patienten der Stent-Gruppe mit niedrigeren APACHE II-Werten (Durchschnitt 8,5) ausgeschlossen um die Genauigkeit der Untersuchung zu erhöhen. Somit verbleibt für die Matched-Pair-Analysis eine Gruppe von 41 Patienten mit einem durchschnittlichen APACHE II Wert von 14,4 (Vgl. Tab.4).

Eigenschaften	Alle	Sponge	Chirurgie	Stent
Patientenanzahl	41	17	18	6
Krankenhaussterblichkeit	16 (39%)	2 (12%)	9 (50%)	5 (83%)
APACHE II	14,4 ± 4,2	14 ± 4	15 ± 5	13,5 ± 2,3
Quotenverhältnis für die Mortalität Referenzwert: Endo-Sponge (Konfidenzintervall 95%, p-Wert)	-	1,0 (-)	7,1 (1,1-81,4; p = 0,028)	28,6 (2,0-1853; p = 0,003)

*Tabelle 4: Charakteristika der Patienten aus der Matched-Pair-Analyse*

Im Patientenkollektiv der Matched-Pair-Analyse ist die Sterblichkeit in der Endo-Sponge-Gruppe mit 2/17 (12%) am geringsten. In der chirurgisch behandelten Gruppe liegt die Sterblichkeit bei 9/18 (50%) und in der Stent Gruppe bei 5/6 (83%). Der Vergleich der Mortalität mittels des exakten Fischer Tests zeigt, dass das Mortalitätsrisiko der chirurgisch behandelten Patienten gegenüber der Endo-Sponge-Gruppe mit  $p = 0,028$  signifikant höher ist. Ebenso signifikant ist der Unterschied der Endo-Sponge-Gruppe zur Stent Gruppe mit  $p = 0,003$ . Die unterschiedlichen Mortalitätsraten der chirurgisch und der mit Stent behandelten Patienten sind mit  $p = 0,34$  nicht signifikant. Das Quotenverhältnis zeigt, dass das Mortalitätsrisiko der

### 3. Ergebnisse

chirurgischen Gruppe 7-fach und dass der Stent-Gruppe 29-fach gegenüber der Endo-Sponge-Gruppe erhöht ist.

Ähnliche Ergebnisse liefert eine logistische Regressionsanalyse die den APACHE II Wert ( $p = 0,005$ ), sowie die unterschiedlichen Behandlungsmethoden (chirurgisch  $p = 0,04$ ; Stent  $p = 0,002$ ) auf ihren Einfluss auf das Mortalitätsrisiko im Vergleich mit der Endo-Sponge-Methode untersucht. Keines der anderen untersuchten klinischen Parameter, wie z.B. das Tumorstaging gemäß UICC hatte eine höhere Voraussagekraft.

Außerdem wurde die Überlebensdauer im Krankenhaus beginnend ab dem Tag der Ösophagusresektion untersucht. Die Werte des 100-Tage-Überlebens nach Resektionsdatum zeigen ähnliche Ergebnisse wie das Gesamtüberleben und weichen lediglich in der Stent-Gruppe leicht ab (Vgl. Abb.4).

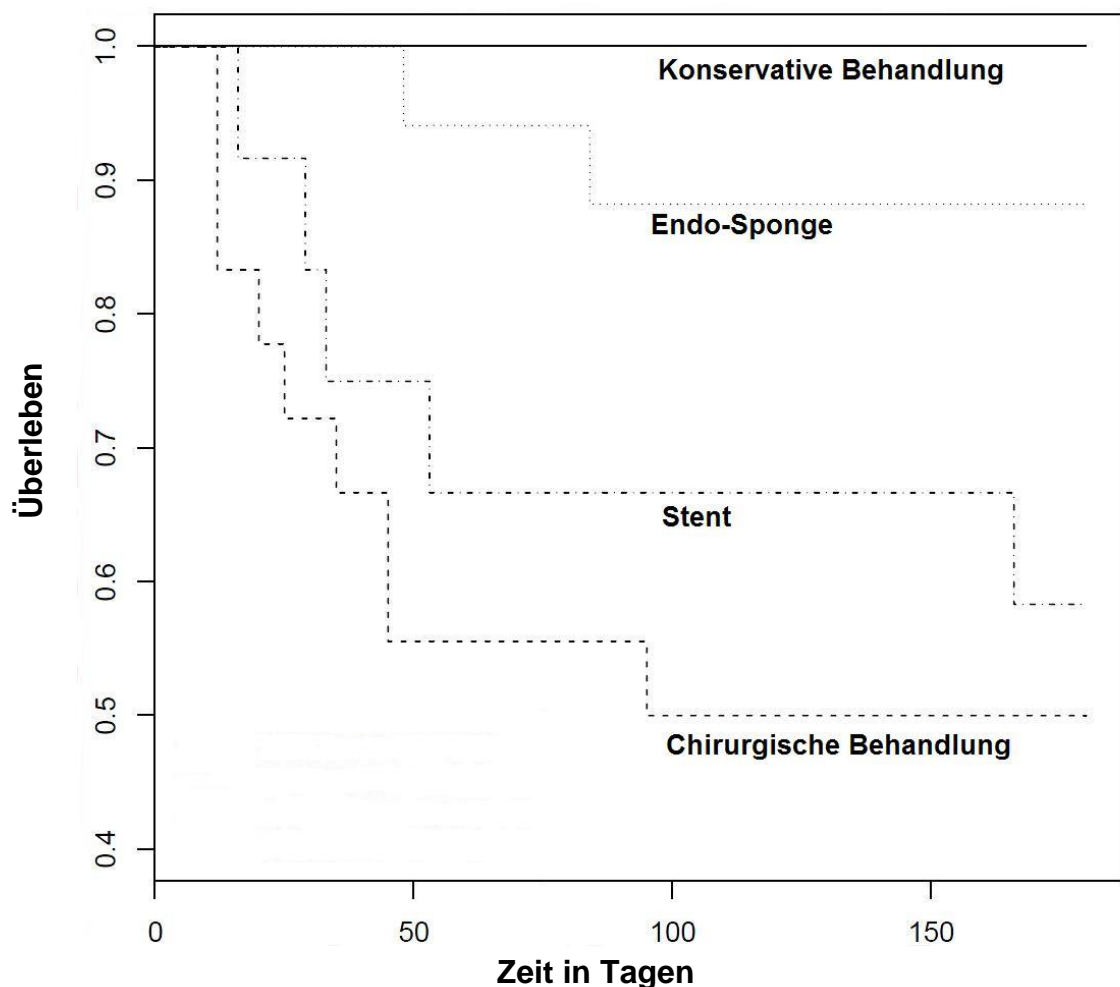


Abbildung 4: Überlebenskurve aller Patienten nach Beginn der Insuffizienztherapie

### 3. Ergebnisse

Die 100-Tage Überlebensquote liegt bei der Sponge-Gruppe bei 88%, bei der chirurgischen Behandlung bei 50% und bei der Stent Behandlung bei 33%.

Vergleicht man die 100-Tage Überlebensquote der einzelnen Behandlungsgruppen, so ist die Überlebensquote der Endo-Sponge-Patienten ebenfalls signifikant höher als die der chirurgisch behandelten Patienten ( $p = 0,011$ , Logrank-Test) und der Patienten, denen ein Stent platziert wurde ( $p = 0,00014$ , Logrank-Test).

## 4. Diskussion

Die Anastomoseninsuffizienz ist mit einer Mortalität von bis zu 80% die sowohl häufigste als auch schwerwiegendste Komplikation nach Ösophagusresektion (Bartels u. Siewert 2008). Ursächlich für die Mortalität sind zumeist das Vorliegen einer Sepsis und Multiorganversagen (Crestanello et al. 2005). Die Behandlungsstandards bestehen in einer konservativen Therapie, einem operativen Eingriff zur Wundrevision und Verschluss der Anastomose, sowie dem Setzen von Stents. In dieser Studie wurden diese Behandlungsmethoden im Vergleich zu der Verwendung eines endoskopischen Vakuum-Schwamm-Systems untersucht. Hierzu wurden retrospektiv die Daten aller Patienten die sich von Januar 1995 bis Januar 2012 in der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel einer Ösophagusresektion unterzogen, analysiert. Von den 366 operierten Patienten trat bei 62 (16,9%) eine postoperative Anastomoseninsuffizienz auf. In der Literatur variiert das Auftreten postoperativer Anastomoseninsuffizienzen von 1-30% (Wu u. Posner 2003). Eine landesweite schwedische Studie ergab bei einer nationalen Untersuchung 2011 eine Inzidenz von 5-20% (Rutegard et al. 2012). In der vorliegenden Studie lag bei den Patienten mit Anastomoseninsuffizienz eine Mortalität von 16 Patienten (26%) vor. In der Literatur sind Mortalitätsraten von 0-35% (Sarela et al. 2008) bzw. bis zu 64% (Lang et al. 2000) angegeben. Die starken Schwankungen sind methodisch auf die unterschiedliche Vorselektion der Patienten und das unterschiedliche Studiendesign zurückzuführen.

Bisher wurde noch keine Studie zum direkten Vergleich der vier Behandlungsmethoden Stent, Endo-Sponge, konservative und chirurgische Behandlung der Anastomoseninsuffizienz durchgeführt. Aus diesem Grund gibt es keine studienbasierte klinische Evidenz für den Therapieentscheid. In der Literatur finden sich vor allem Studien die eine, bis maximal zwei Behandlungsmethoden auf ihren Therapieerfolg untersuchen. Das Ziel dieser Studie war es, verschiedene Behandlungsmöglichkeiten innerhalb eines Behandlungsstandortes auf ihren Behandlungserfolg zu vergleichen. Hierbei wurde vor allem auf die Vergleichbarkeit der Schwere der Erkrankung der Patienten mittels des APACHE II Wertes Wert gelegt.

## **4.1 Mortalität der einzelnen Behandlungsgruppen**

### *Konservative Behandlung*

Die konservative Behandlung, die durch das Umgehen der Ernährungspassage im operierten Gebiet, einer effektiven Drainage und eine Breitbandantibiose erfolgt, ist minimalinvasiv. Die Mortalitätsrate der konservativen Anastomoseninsuffizienzbehandlung wird in der Literatur mit Werten bis zu 20% angegeben (Ye et al. 2012). Sie wird vor allem bei Patienten eingesetzt, bei denen in Bezug auf die Defektgröße und die klinische Beeinträchtigung der Patienten nur eine geringgradige Insuffizienz vorliegt und die keine Anzeichen einer einsetzenden Sepsis zeigen (Matory u. Burt 1993). Diese strenge Vorselektion wirkt sich auf die Mortalität aus. Bei den Patienten, die konservativ behandelt wurden, lagen keine Mortalitäten vor. Der höchste APACHE II Score innerhalb der konservativ behandelten Gruppe liegt bei 8. Im Gesamtkollektiv verstarb kein Patient mit Anastomoseninsuffizienz, dessen APACHE II Score unter 12 lag. Dies verdeutlicht die Vorselektion, die bei den konservativ behandelten Patienten stattgefunden hat. Diese Behandlungsmethode hat somit eine Sonderrolle inne, da sie nur bei Patienten mit wenig symptomatischen Insuffizienzen und relativ gutem Gesundheitszustand eingesetzt wird. Aus diesem Grund wurde sie auch in der Matched-Pair-Analyse nicht berücksichtigt.

### *Stent-Behandlung*

In dem untersuchten Patientenkollektiv wurde bei 12 (19,4%) Patienten zur Abdichtung der Leckage ein Stent verwendet. Fünf Patienten (42%) aus dieser Gruppe verstarben. In der Literatur sind für die Stent-Behandlung Mortalitätsraten von 0% (Freeman et al. 2009) über 24% (Doniec et al. 2003) bis zu 50% (Salminen et al. 2009) angegeben. Die sehr unterschiedlichen Mortalitätsraten lassen sich vermutlich auf die unterschiedliche Kohortengrößen, die Vorauswahl der Patienten und deren Gesundheitsstand zurückführen. Zum jetzigen Zeitpunkt ist noch keine Studie mit vorheriger Bestimmung des APACHE II Scores veröffentlicht, die es ermöglichen könnte, die unterschiedlichen Patientendaten auf Grund der individuellen Abweichung physiologischer Parameter von der Norm miteinander vergleichbar zu machen. In der vorliegenden Studie hatten die Patienten, die mittels



#### 4. Diskussion

Stent behandelt wurden APACHE II Werte von sieben bis 18. Bei Patienten, deren Gesundheitsstatus mit einem APACHE II Wert  $<12$  gemessen wurde, wurde keine Mortalität beobachtet. Für die Matched-Pair-Analyse wurde die Gruppe der Stent-Patienten um sechs Patienten mit APACHE II-Werten  $\leq 9$  reduziert, da sie sich nicht mit APACHE II-Werten der zwei weiteren Behandlungsgruppen vergleichen ließen.

##### *Operative Behandlung*

Die operative Behandlung von Anastomoseninsuffizienzen ist indiziert, wenn eine sehr große Dehiszenz mit einer Nekrose oder Anzeichen einer Sepsis vorliegt. In bisherigen Studien ist die Mortalität dieses Eingriffes mit Werten bis zu 64% (Lang et al. 2000) angegeben. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden 18 Patienten (29%) erneut operiert. 50% verstarben im Krankenhaus. Der durchschnittliche APACHE II Wert lag bei 15.

##### *Endo-Sponge-Behandlung*

Die Behandlung mittels Endo-Sponge innerhalb des Gastrointestinaltraktes wurde zunächst vermehrt für die Behandlung von rektalen Anastomoseninsuffizienzen verwendet und ergab gute klinische Ergebnisse (Glitsch et al. 2008, Bernstorff et al. 2009). Erste Fallstudien zu der Verwendung des Endo-Sponge Systems für Ösophagusinsuffizienzen wurden ab 2008 mit geringen Mortalitätsraten von 0 - 16,7 % durchgeführt (Wedemeyer et al. 2008, Ahrens et al. 2010, Loske et al. 2010, Wedemeyer et al. 2010, Weidenhagen et al. 2010). In der vorliegenden Studie lag die Mortalität bei 2/17 (12%). Der durchschnittliche APACHE II Score lag bei 14.

Bei kritischer Betrachtung der aufgeführten Studien zu den Behandlungsoptionen von Anastomoseninsuffizienzen fällt auf, dass die angegebenen Mortalitätsraten stark variieren. Hierbei können sowohl die vorliegende Heterogenität der Schwere der Komplikation der behandelten Patienten als auch die oft geringe Größe der Studien eine Rolle spielen. Um die Schwere der Erkrankung vergleichen zu können, wurde bei dieser Studie der APACHE II Score zu Beginn der Insuffizienztherapie bestimmt.

#### **4.2 Einfluss des APACHE II Scores**

Die erforderlichen Daten zur Bestimmung des APACHE II Scores wurden zum Zeitpunkt der Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz aufgenommen. Dies macht es möglich bei der retrospektiven Analyse Rückschlüsse auf die Schwere der Erkrankung der einzelnen Patienten zu ziehen.

Der Vergleich der APACHE II Scores innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen zeigt, dass zwischen der konservativen Behandlungsgruppe und den drei Alternativen (Sponge, Chirurgie, Stent) ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) besteht. Daraus resultiert, dass die Ausgangsbedingungen zu Beginn der Insuffizienzbehandlung zwischen diesen beiden Gruppen unterschiedlich sind. So hat die konservativ behandelte Patientengruppe mit dem Überleben aller Patienten die besten Ergebnisse in Bezug auf die Mortalität, ist jedoch auf Grund der Patientenauswahl nicht mit den anderen Behandlungsgruppen zu vergleichen. Die APACHE II Scores der weiteren Behandlungskategorien zeigen zueinander keinen signifikanten Unterschied. Sie sind somit für den Vergleich der Erkrankungsschwere der Patienten geeignet.

Die globale Regressionsanalyse ergab, dass der APACHE II Wert in der vorliegenden Studie der stärkste Prädiktor in Bezug auf die Mortalität ist. Somit ist er auch ein geeigneter Wert mit dem sich Patienten innerhalb einer Matched-Pair-Analyse vergleichen lassen.

#### **4.3 Einfluss des stationären Krankenhausaufenthaltes auf die Mortalität**

Der Vergleich der Dauer des Krankenhausaufenthaltes ( $p = 0,436$ ) und des Intensivaufenthaltes ( $p = 0,568$  gemäß Kruskal-Walis-Test) innerhalb der vier Behandlungsgruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede. Dies spricht für eine Unabhängigkeit der Mortalität von der Dauer des Krankenhausaufenthaltes in dieser Studie.

#### 4.4 Interpretation der Matched-Pair-Analyse

Mit der Matched-Pair-Analyse können Patienten über eine Eigenschaft, die in Zusammenhang mit der Erkrankung steht, wie beispielsweise das Alter, das Geschlecht oder wie in dieser Studie über die Schwere der Erkrankung paarweise verglichen werden. Aufgrund des Paarvergleichs wird der Einfluss, den die Schwere der Erkrankung auf das Ergebnis haben kann, reduziert.

In Abbildung 5 sind die Überlebenskurven der Patienten aus der Matched-Pair-Analyse wiedergegeben.

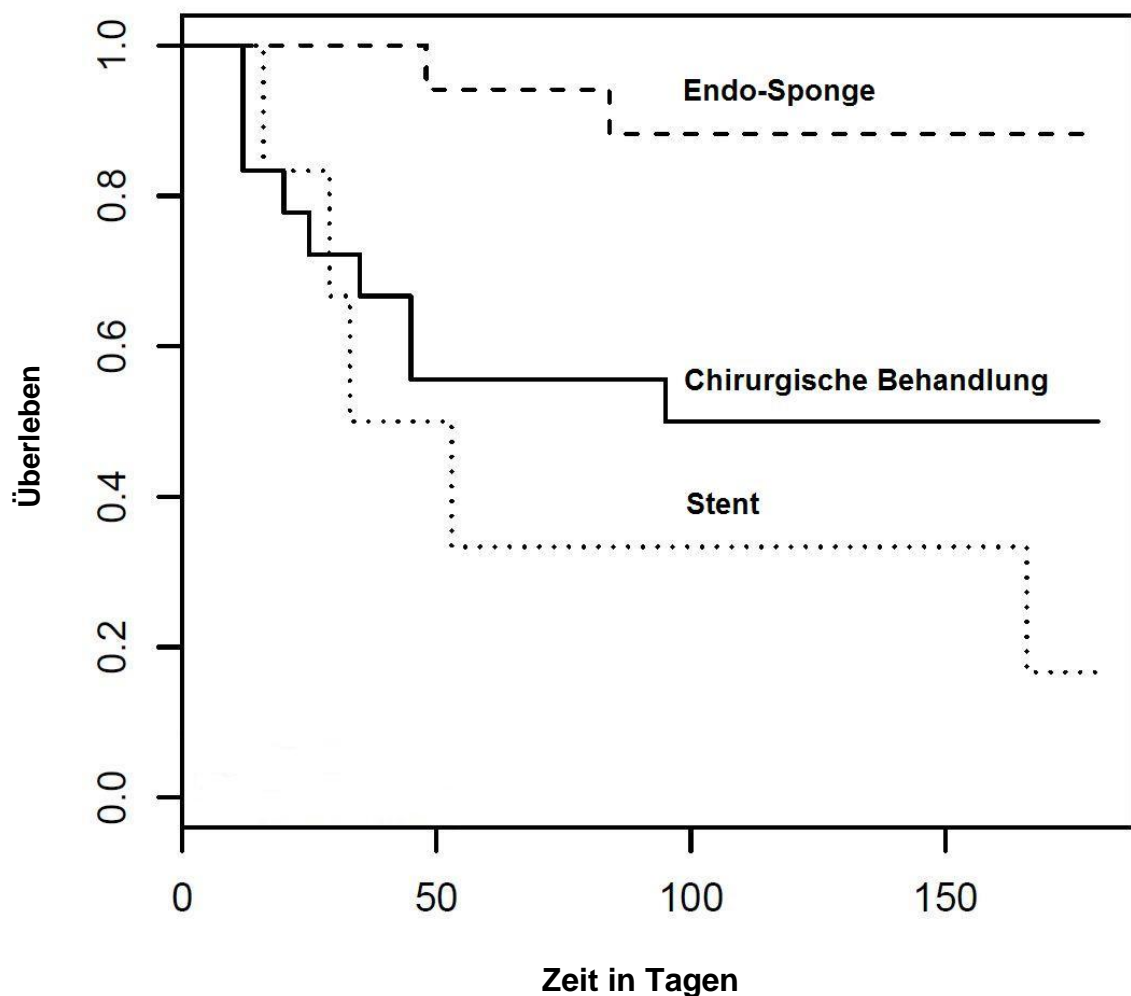


Abbildung 5: Überleben der Patienten mit Anastomosen-Insuffizienz aus der Matched-Pair-Analyse

Auch die Matched-Pair-Analyse zeigt, dass das Überleben in der Endo-Sponge-Gruppe signifikant gegenüber den zwei weiteren Behandlungsgruppen erhöht ist

(Chirurgie  $p = 0,028$ ; Stent  $p = 0,003$ ). Die Matched-Pair-Analyse ergibt außerdem eine nahezu verdoppelte Mortalitätsrate innerhalb der mit Stent behandelten Patientengruppe. Die Ursache hierfür ist, dass für die Matched-Pair-Analyse Patienten mit niedrigen APACHE II Werten aus der Analyse gestrichen wurden. Somit erhöht sich die Mortalitätsrate von 5/12 (42%) auf 5/6 (83%).

Im Vergleich der 100-Tage im Krankenhaus-Überlebensrate mit der Gesamt-Überlebensrate weicht die Stent-Gruppe gering vom Gesamtüberleben ab. Zudem fällt auf, dass vor allem innerhalb der ersten vier Wochen Patienten, die chirurgisch oder mit einem Stent behandelt wurden, an den Folgen der Anastomoseninsuffizienz verstorben sind. Somit scheint vor allem in den ersten Wochen nach Auftreten der Anastomoseninsuffizienz eine adäquate Behandlung dieser Komplikation relevant zu sein.

#### **4.5 Methodenkritik**

Eine methodische Schwäche der durchgeführten Studie ist, dass sie trotz eines langen Beobachtungszeitraumes von 17 Jahren mit 62 Insuffizienzpatienten, die sich auf vier Behandlungskategorien aufteilen, einen nur geringen Stichprobenumfang beinhaltet. Aufgrund der geringen Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagusresektionen von durchschnittlich weniger als 10% wäre es zukünftig von Interesse, Studien in großen Behandlungszentren durchzuführen, standortübergreifend zu forschen oder durch Metaanalysen größere Stichprobengrößen zu generieren. Ein Vorteil von Studien innerhalb eines Behandlungszentrums sind die einfacher zu standardisierenden Behandlungsrichtlinien, die einheitliche Erfassung der gewonnenen Daten und die geringere Behandlervarianz, sodass weniger unspezifische Parameter die Studienergebnisse verändern können.

Zudem birgt die Retrospektive methodische Ungenauigkeiten. Retrospektive Studien liefern methodenbedingt lediglich Hypothesen. Die Rahmenbedingungen und die zu erhebenden Daten können nicht beeinflusst werden, sodass einflussnehmende Daten unter Umständen nicht erhoben werden. Die fehlende Randomisierung kann zudem eine nicht beabsichtigte Vorauswahl der Patienten ergeben. In dieser Studie wurden diese methodischen Unzulänglichkeiten mittels der Erhebung des APACHE II Scores und der Durchführung einer Matched-Pair-Analysis weitgehend vermindert.

#### **4.6 Schlussfolgerung**

Die durchgeführten statistischen Analysen zeigen, dass der APACHE II Score ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Behandlungsmethode in Bezug zur eintretenden Mortalität ist. Dies sollte bei der Analyse von Mortalitätsraten von Patienten mit Anastomoseninsuffizienz zwingend berücksichtigt werden, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Bisher durchgeführte Studien, die die Mortalitäten verschiedener Behandlungsoptionen von Patienten mit Anastomoseninsuffizienz untersuchen, können vor dem Hintergrund des Einflusses des APACHE II Score auf die Mortalität neu bewertet werden. Somit lassen sich die bereits beschriebenen stark gestreuten Mortalitätsraten mit Schwankungen von bis zu 50% auf die unterschiedlichen Ausgangsbedingungen der einzelnen Patientenkohorten zurückführen. Wie diese Studie gezeigt hat, ist der APACHE II Score ein geeigneter Parameter zur Beurteilung der Erfolgsaussicht der Behandlungsmethoden und des angestrebten Behandlungsstandards. Durch die Einbeziehung der Erkrankungsschwere von Patienten als Zahlenwert in Form des APACHE II Scores, lassen sich erhobene Ergebnisse einordnen und mit den Ergebnissen anderer Studien standardisiert vergleichen.

Der Vergleich der Mortalitätsraten in der vorliegenden Studie zeigt, dass die Behandlung mittels Endo-Sponge eine klinisch relevante Alternative zu der chirurgischen Intervention und der Behandlung mittels Stent sein kann. Sowohl in einem Vergleich des Patientenkollektivs, als auch in einer Matched-Pair-Analyse war die Mortalität in der Endo-Sponge Gruppe signifikant am geringsten.

Der in der vorliegenden Studie gezeigte eindeutige Überlebensvorteil, der mit der Endo-Sponge-Technik behandelten Patienten, wird zukünftige randomisierte klinische Studien aus ethischen Gründen ausschließen. Aufgrund der guten Ergebnisse aller bisher zur Endo-Sponge Methode veröffentlichten Studien, sollte diese Behandlungsmethode, die vor allem bei septischen, schwerkranken Patienten eine hohe Erfolgsaussicht hat, vor dem Hintergrund der Datenlage in Zukunft vermehrt klinisch umgesetzt werden.

Ein weiterer Vorteil dieser Behandlungsmethode ist ihre geringe Invasivität. Eine durchgehende klinische Beurteilung und Überwachung des Patientenzustands ohne

#### 4. Diskussion

belastende zusätzliche Diagnostik ist möglich, da bei jedem Wechsel des Vakuum-Schwammes eine erneute endoskopische Sichtkontrolle der Kavität erfolgt.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Daten von 366 Patienten ausgewertet, bei denen im Zeitraum von Januar 1995 bis Januar 2012 in der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie des Uniklinikums Schleswig-Holsteins (UKSH), Campus Kiel eine Ösophagusresektion in Folge eines Ösophaguskarzinoms durchgeführt wurde. 62 Patienten erlitten postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz die mittels konservativer Therapie (n = 15), Stent (n = 12), erneuter Operation (n = 18) und endoskopischer Vakuum-Schwamm-Therapie / Endo-Sponge (n = 17) behandelt wurden. Im Mittelpunkt der Studie stand der Vergleich der verschiedenen Therapiemethoden in Bezug auf die Mortalitätsrate. Um den Gesundheitszustand zu Beginn der Insuffizienztherapie vergleichbar zu machen, wurde der APACHE II Score angewendet, der ermöglicht, die Erkrankungsschwere als Abweichung physiologischer Parameter von der Norm in Form eines Zahlenwertes anzugeben.

Aus dem Patientenkollektiv verstarben 16 Patienten (26%) mit Anastomoseninsuffizienz. Die konservativ behandelte Patientengruppe verzeichnete keine Mortalität. Der durchschnittlichen APACHE II Score von 5 zeigt, dass diese Patienten unter einer nur geringgradigen systemischen Erkrankung litten. Eine logistische Regressionsanalyse verschiedener klinischer Parameter wie z.B. Alter, Geschlecht, Resektionstyp, APACHE II Score auf ihre Vorhersagekraft in Bezug auf die Mortalität ergab eine statistische Signifikanz für den APACHE II Wert ( $p = 0,0017$ ). In keiner der vier Behandlungsgruppen verstarb ein Patient mit einem APACHE II Wert  $<12$ .

In der Stent-Gruppe lag die Mortalität bei 9 (50%), in der chirurgisch behandelten Gruppe bei 9 (50%) und in der Endo-Sponge-Gruppe bei 2 (12%). Um die Schwere der Erkrankung in die statistische Analyse miteinzubeziehen wurde eine Matched-Pair-Analyse durchgeführt, in der die Mortalitätsraten der Behandlungsgruppen in Bezug auf den APACHE II Score verglichen wurden. Zur Vergleichbarkeit der einzelnen Behandlungsgruppen wurden alle konservativ behandelten Patienten sowie sechs Patienten aus der Stent-Gruppe mit niedrigem APACHE II Score nicht in den Paarvergleich miteinbezogen. Das Ergebnis zeigte ein signifikant geringeres Mortalitätsrisiko innerhalb der Endo-Sponge-Gruppe gegenüber der Stent-Gruppe ( $p = 0,003$ ) und gegenüber der chirurgisch behandelten Gruppe ( $p = 0,028$ ). Der

## 5. Zusammenfassung

Unterschied zwischen der Stent- und der chirurgisch behandelten Gruppe ist nicht signifikant ( $p = 0,34$ )

Ein Vergleich der Hospitalisierungsdauer ( $p = 0,436$ ) und der Dauer der Behandlung auf der Intensivstation ( $p = 0,568$ ) der einzelnen Behandlungsmethoden zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Limitiert wird die vorliegende Studie durch ihre Retrospektive und den geringen Stichprobenumfang. Dennoch bietet sie erste statistische Evidenz für die Überlegenheit der Endo-Sponge-Methode zu anderen Behandlungsmethoden. Zukünftige Forschung in diesem Bereich sollte insbesondere den Vergleich der Behandlungsmethoden der Anastomoseninsuffizienz unter Berücksichtigung der Erkrankungsschwere der Patienten fokussieren.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die Behandlung von ösophagealen Anastomoseninsuffizienzen mittels Endo-Sponge die Mortalitätsrate systemisch schwer erkrankter Patienten senken kann und sich damit eine neue vielversprechende Therapieoption zur Behandlung von ösophagealen Anastomoseninsuffizienzen eröffnet.



## 6. Literaturverzeichnis

Ahrens, M., Schulte, T., Egberts, J., Schafmayer, C., Hampe, J., Fritscher-Ravens, A., Broering, D. C. & Schniewind, B. (2010): Drainage of esophageal leakage using endoscopic vacuum therapy: a prospective pilot study. *Endoscopy*, 42. 693–698.

Bartels, H. & Siewert, J. R. (2008): [Therapy of mediastinitis in patients with esophageal cancer]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, 79. 30–37.

Bauch, B. L. (Hrsg.) (2004): *Chirurgie upgrade 2004 : Weiter- und Fortbildung*. (1), Springer. Berlin.

Bernstorff, W., Glitsch, A., Schreiber, A., Partecke, L. I. & Heidecke, C. D. (2009): ETVARD (endoscopic transanal vacuum-assisted rectal drainage) leads to complete but delayed closure of extraperitoneal rectal anastomotic leakage cavities following neoadjuvant radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*, 24. 819–825.

Bertz, J. (Hrsg.) (2010): *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland : Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010 ; eine Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI, Robert-Koch-Inst.* Berlin.

Crestanello, J. A., Deschamps, C., Cassivi, S. D., Nichols, F. C., Allen, M. S., Schleck, C. & Pairolero, P. C. (2005): Selective management of intrathoracic anastomotic leak after esophagectomy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 129. 254–260.

Doniec, J. M., Schniewind, B., Kahlke, V., Kremer, B. & Grimm, H. (2003): Therapy of anastomotic leaks by means of covered self-expanding metallic stents after esophagogastrectomy. *Endoscopy*, 35. 652–658.

Freeman, R. K., van Woerkom, J. M., Vyverberg, A. & Ascoti, A. J. (2009): Esophageal stent placement for the treatment of spontaneous esophageal perforations. *The Annals of thoracic surgery*, 88. 194–198.

Friendly, M. (1994): Mosaic displays for multi-way contingency tables. *Journal of the American Statistical Association*. 190–200.

## 6. Literaturverzeichnis

Glitsch, A., Bernstorff, W. v., Seltrecht, U., Partecke, I., Paul, H. & Heidecke, C. (2008): Endoscopic transanal vacuum-assisted rectal drainage (ETVARD): an optimized therapy for major leaks from extraperitoneal rectal anastomoses. *Endoscopy*, 40. 192–199.

Griffin, S. M., Lamb, P. J., Dresner, S. M., Richardson, D. L. & Hayes, N. (2001): Diagnosis and management of a mediastinal leak following radical oesophagectomy. *The British journal of surgery*, 88. 1346–1351.

Hirner, A., Weise, K. & Ziegler, M. (2004): *Chirurgie : Schnitt für Schnitt : 234 Tabellen, 427 Textboxen mit vertiefendem Wissen ; [inklusive CD-ROM mit 36 Videofilmen]*, (1), Thieme. Stuttgart [u.a.].

Junemann-Ramirez, M., Awan, M. Y., Khan, Z. M. & Rahamim, J. S. (2005): Anastomotic leakage post-esophagogastrectomy for esophageal carcinoma: retrospective analysis of predictive factors, management and influence on longterm survival in a high volume centre. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 27. 3–7.

Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P. & Zimmerman, J. E. (1985): APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13. 818–829.

Koike, T., Nakagawa, K., Iijima, K. & Shimosegawa, T. (2013): Endoscopic resection (endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection) for superficial Barrett's esophageal cancer. *Digestive Endoscopy*, 25. 20–28.

Lang, H., Piso, P., Stukenborg, C., Raab, R. & Jähne, J. (2000): Management and results of proximal anastomotic leaks in a series of 1114 total gastrectomies for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 26. 168–171.

Lerut, T., Coosemans, W., Decker, G., Leyn, P. de, Moons, J., Nafteux, P. & van Raemdonck, D. (2005): Surgical techniques. *Journal of surgical oncology*, 92. 218–229.

Loske, G., Schorsch, T. & Muller, C. (2010): Endoscopic vacuum sponge therapy for esophageal defects. *Surgical endoscopy*, 24. 2531–2535.

## 6. Literaturverzeichnis

Matory, Y. L. & Burt, M. (1993): Esophagogastrectomy: reoperation for complications. *Journal of surgical oncology*, 54. 29–33.

Messmann, H. (Hrsg.) (2011): *Klinische Gastroenterologie : Das Buch für Fort- und Weiterbildung*. (1), Thieme. Stuttgart.

R Development Core Team (Hrsg.) (2011): *R: A language and environment for statistical computing*, R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria.

Rutegard, M., Lagergren, P., Rouvelas, I. & Lagergren, J. (2012): Intrathoracic anastomotic leakage and mortality after esophageal cancer resection: a population-based study. *Annals of surgical oncology*, 19. 99–103.

Salminen, P., Gullichsen, R. & Laine, S. (2009): Use of self-expandable metal stents for the treatment of esophageal perforations and anastomotic leaks. *Surgical endoscopy*, 23. 1526–1530.

Sarela, A. I., Tolan, D. J., Harris, K., Dexter, S. P. & Sue-Ling, H. M. (2008): Anastomotic leakage after esophagectomy for cancer: a mortality-free experience. *Journal of the American College of Surgeons*, 206. 516–523.

Schardey, H. M., Joosten, U., Finke, U., Schauer, R., Staubach, K. H., Exner, H. & Schildberg, F. W. (1997): Kostensenkung durch Dekontamination zur Prävention der Nahtinsuffizienz nach Gastrektomie. *Der Chirurg*, 68. 416–424.

Schniewind, B., Schafmayer, C., Both, M., Arlt, A., Fritscher-Ravens, A. & Hampe, J. (2011): Ingrowth and device disintegration in an intralobar abscess cavity during endosponge therapy for esophageal anastomotic leakage. *Endoscopy*, 43. E64.

Siewert, J. R., Stein, H. J. & Bartels, H. (2004): [Anastomotic leaks in the upper gastrointestinal tract]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, 75. 1063–1070.

van Hagen, P., Hulshof, M., van Lanschot, J., et al (2012): Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med*, 366. 2074–2084.

Wedemeyer, J., Brangewitz, M., Kubicka, S., Jackobs, S., Winkler, M., Neipp, M., Klempnauer, J., Manns, M. P. & Schneider, A. S. (2010): Management of major

## 6. Literaturverzeichnis

postsurgical gastroesophageal intrathoracic leaks with an endoscopic vacuum-assisted closure system. *Gastrointestinal endoscopy*, 71. 382–386.

Wedemeyer, J., Schneider, A., Manns, M. P. & Jackobs, S. (2008): Endoscopic vacuum-assisted closure of upper intestinal anastomotic leaks. *Gastrointestinal endoscopy*, 67. 708–711.

Weidenhagen, R., Hartl, W. H., Gruetzner, K. U., Eichhorn, M. E., Spelsberg, F. & Jauch, K. W. (2010): Anastomotic leakage after esophageal resection: new treatment options by endoluminal vacuum therapy. *The Annals of thoracic surgery*, 90. 1674–1681.

Wolf, A.-M. & Henne-Bruns, D. (2002): Anastomoseninsuffizienz im Gastrointestinaltrakt. *Der Chirurg*, 73. 394–407.

Wu, P. C. & Posner, M. C. (2003): The role of surgery in the management of oesophageal cancer. *The lancet oncology*, 4. 481–488.

Ye, H.-y., Huang, W.-z., Wu, Y.-m., Liang, Y., Zheng, J.-m. & Jiang, H.-m. (2012): Personalized Management of Anastomotic Leak after Surgery for Esophageal Carcinoma. *Chinese Medical Sciences Journal*, 27. 35–40.

## **7. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Bodo Schniewind danke ich herzlichst für die Überlassung des Themas, die engagierte Zusammenarbeit und die Unterstützung beim Auswerten der Ergebnisse.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. Thomas Becker, Direktor der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie am UKSH, Campus Kiel, für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit an seiner Klinik.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern des Archivs der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie für die Unterstützung beim Heraussuchen der Patientenakten.

Meinem Vater Volker Vöhrs und Herrn Swen Göbbels danke ich für die große Hilfe beim Korrekturlesen dieser Arbeit.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern für die große Unterstützung während des Studiums und der Promotion.

## **8. Lebenslauf**

DER LEBENSLAUF WURDE AUS DER ELEKTRONISCHEN VERSION  
DER ARBEIT ENTFERNT.