

Aus der Klinik für Innere Medizin II

Fakultät 2, Bereich Klinische Medizin

der Universität des Saarlandes

Homburg (Saar)

– Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Frank Lammert –

**Einlage selbstexpandierender Metallstents bei Anastomoseninsuffizienz
nach Tumorchirurgie im oberen Gastrointestinaltrakt**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Medizin

(Dr. med.)

Der Medizinischen Fakultät der

Universität des Saarlandes

2013

vorgelegt von Andrea Malinowski

geboren am 25.08.1979 in Saarbrücken

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. XXXX

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung:

*Gewidmet
Meiner Familie*

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	01
Summary	02
1. Einleitung	03
1.1 Anastomoseninsuffizienz	03
1.2 Ätiologie der Anastomoseninsuffizienz	03
1.3 Klinisches Bild	04
1.4 Diagnose der Anastomoseninsuffizienz	05
1.5 Therapiemöglichkeiten der Anastomoseninsuffizienz	06
1.6 Selbstexpandierende Stents bei Leckagen/Fisteln im oberen GI-Trakt	08
1.6.1 Selbstexpandierende Plastikstents	08
1.6.2 Selbstexpandierende Metallstents	10
1.7 Fragestellung	12
2. Patienten und Methoden	13
2.1 Patientencharakteristika	13
2.2 Tumorspezifische Charakteristika	14
2.3 Stentcharakteristika	16
2.4 Stenteinlage und –extraktion	19
3. Ergebnisse	20
3.1 Diagnose Anastomoseninsuffizienz	22
3.2 Operation vor Stenteinlage	23
3.3 Stenttherapie	25
3.4 Stentextraktion	27
3.5 Klinischer Verlauf	31
3.6 Patienten-spezifische Faktoren des Therapieerfolges und der Mortalität	34
4. Diskussion	37
4.1 Diskussion der Methoden	37
4.2 Diskussion der Ergebnisse	40
4.2.1 Selbstexpandierende Plastikstents	40
4.2.2 Selbstexpandierende Metallstents	40
4.2.3 Eigene Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur	41
4.3 Schlussfolgerung	45
4.4 Ausblick	46

5. Literaturverzeichnis	47
6. Danksagung	53
7. Lebenslauf	54

Abbildungen

Abbildung 1: Nitinol-Stent, Firma Leufen Medical OHG (partiell ummantelte Ausführung)

16

Abbildung 2: Patient Nr. 6 nach Ösophagusresektion, 28 cm von der ZR findet sich im Bereich der Anastomose ein ca. 5 mm großer Defekt

28

Abbildung 3: Ein implantierter Nitinol-Stent (Leuven) von 10 cm Länge und 20 mm Innendurchmesser

28

Abbildung 4: Nach Stentextraktion (Liegezeit 52 Tage) zeigt sich eine ösophagogastrische Anastomose, bei 28 cm von der ZR

29

Abbildung 5: Kontrollbefund 1 Tag nach Stentextraktion. Das wasserlösliche KM gelangt ungehindert in den Magen, ein KM-Austritt im Sinne einer fortbestehenden Anastomoseninsuffizienz ist nicht nachweisbar.

29

Tabellen

Tabelle 1: Tumorcharakteristika	15
Tabelle 2: Implantierte Nitinol-Stents	18
Tabelle 3: Basisdaten	21
Tabelle 4: Intensivaufenthalt und zusätzliche Operationen	24
Tabelle 5: Drainagemanagement während Intensivaufenthalt	25
Tabelle 6: Stenttherapie	30
Tabelle 7: Klinischer Verlauf	33
Tabelle 8: Patienten-spezifischer Faktoren des Therapieerfolges	35

Abkürzungen

A.	Alter
aHT	arterielle Hypertonie
ANV	Akutes Nierenversagen
AZ	Allgemeinzustand
Ca	Carcinom
chron.	chronisch
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT	Computertomographie
DM	Diabetes mellitus
G.	Geschlecht
GI	Gastrointestinal
KHK	Koronare Herzerkrankung
NI	Niereninsuffizienz
OP	Operation
OTSC-System	Over-The-Scope-Clip
ÖGD	Ösophagogastrroduodenoskopie
Pt.	Patient
SEMS	Selbstexpandierender Metallstent
SEPS	Selbstexpandierender Plastikstent
Thx	Thorax
Verb.	Verbindung
V.a.	Verdacht auf
VHF	Vorhofflimmern
ZR	Zahnreihe
Z.n.	Zustand nach

Zusammenfassung

Die Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagektomie und Gastrektomie ist eine schwerwiegende Komplikation. Durch Weiterentwicklung der interventionellen Endoskopie konnten in den letzten Jahren verschiedene Verfahren zur Behandlung von Leckagen und Fisteln im oberen Gastrointestinaltrakt etabliert werden. Hierzu gehören selbstexpandierende Stents, endoskopische Nahttechniken, Clipsysteme und die Vakuumschwammtherapie. Der Stellenwert der einzelnen Verfahren in Abhängigkeit der Grunderkrankung und des Lokalbefundes ist jedoch noch nicht geklärt. Aufgrund der begrenzten Literatur, der niedrigen Fallzahlen und der fehlenden Homogenität der Patientengruppen ist zudem ein Vergleich der vorliegenden Studienergebnisse nur eingeschränkt möglich. Es existieren keine einheitlichen und allgemein akzeptierten Leitlinien zur Behandlung von Anastomoseninsuffizienzen im oberen Verdauungstrakt. Die vorliegende Arbeit untersuchte retrospektiv die Effektivität der Stenttherapie bei postoperativ nach Tumorchirurgie aufgetretener Anastomoseninsuffizienz im oberen Verdauungstrakt. Analysiert wurden insgesamt 16 Patienten. Elf Patienten wurden neoadjuvant vorbehandelt. Knapp zwei Drittel des Kollektivs wurden vor Stenteinlage zusätzlich operiert, was auf eine besondere Schwere der Komplikation im vorliegenden Kollektiv hinweist. Als die Diagnose Anastomoseninsuffizienz gestellt wurde, waren nahezu alle Patienten intensivpflichtig, davon 60 % intubiert und beatmet. Die Implantation der insgesamt 20 Stents war bei allen Patienten ohne technische Schwierigkeiten möglich. In der vorliegenden Arbeit wurden überwiegend komplett ummantelte Stents von 12 cm Länge mit einem Innendurchmesser von 20 mm (n = 5), 24 mm (n = 4) oder 26 mm (n = 1) eingesetzt. Hauptkomplikationen der Stenttherapie waren, wie auch in der Literatur beschrieben, die Dislokation und Stenosebildung mit Notwendigkeit zur Bougierung. Im vorliegenden Patientenkollektiv beträgt die 30 - Tage - Mortalität 25 %, die Gesamtmortalität 43 %. Das Ausmaß der Begleiterkrankungen, die Vorbehandlung, Komplikationen und zusätzliche Operationen müssen hierbei berücksichtigt werden. Die Therapie der Anastomoseninsuffizienz mit selbstexpandierenden Metallstents war jedoch trotz der Schwere des Befundes und der Komplikationen bei 56 % der Patienten effektiv.

Summary

Anastomotic leakage after esophagectomy and gastrectomy represents a serious complication. In recent years, several endoscopic procedures for treatment of fistulas or anastomotic leakage such as self-expanding stents, endoscopic suture techniques, clip systems, and the vacuum sponge therapy, were developed. It is currently unknown which technique is associated with the highest success rate depending on the underlying condition and the nature of the lesion. In addition, the scarcity of data, limited patient numbers and lack of homogeneity within the patient groups analysed, makes the interpretation of available studies difficult. Currently, no coherent and widely accepted guidelines for the treatment of anastomotic leakage in the upper gastrointestinal tract exist. Here, the effectiveness of stent treatment of anastomotic leakage was retrospectively analysed in a group of 16 patients undergoing tumor surgery in the upper gastrointestinal tract. Eleven patients were pretreated in a neoadjuvant setting. Almost two thirds of patients underwent additional surgery prior to stent insertion indicating severe disease. At the time of diagnosis, almost all patients required intensive care, 60 % of patients were on mechanical ventilation. Twenty self-expanding metal stents could be successfully implanted. Predominantly, completely covered stents of 12 cm length with an inner diameter of 20 mm (n = 5), 24 mm (n = 4) or 26 mm (n = 1) were used. As expected, major complications consisted of dislocation and esophageal stenosis requiring dilatation. In the patients analysed, 30-day-mortality was 25 %, and overall mortality was 43 %. Severity of underlying disease and complications as well as additional surgical procedures have to be taken into account. However, treatment of complicated anastomotic leakage with self expanding metal stents was effective in 56 % of cases in this cohort of severely ill patients.

1. Einleitung

1.1 Anastomoseninsuffizienz

Die Anastomoseninsuffizienz ist eine schwerwiegende und gefürchtete Komplikation nach Ösophagektomie oder Gastrektomie. Die Anastomoseninsuffizienz wird definiert als ein vollständiger Wanddefekt des Interstitiums im Bereich einer chirurgischen Naht, wodurch intra- und extraluminäre Räume miteinander kommunizieren (Wolf und Bruns 2002). Die Angaben über die Häufigkeit des Auftretens einer Anastomoseninsuffizienz variieren in Abhängigkeit von der Art des chirurgischen Eingriffs, Lokalisation der Anastomose bzw. den berichteten Kollektiven. Literaturangaben zufolge liegt die Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz in der zervikalen Region zwischen 10 – 25 %, die Mortalitätsrate ist eher niedrig. Der Grund für die niedrige Mortalitätsrate liegt in der meist erfolgreichen konservativen Therapie, z. B. einfache Eröffnung der Halswunde und Drainagemaßnahmen. Die Inzidenzrate im thorakalen Bereich liegt zwischen 3 – 25 %, allerdings ist die Mortalitätsrate mit 30 – 60 % sehr hoch (Urschel et al. 1995, Sauvanet et al. 1998, Blewett et al. 2001, Whooley et al. 2001, Atkins et al. 2004, Alanezi und Urschel 2004, Davies et al. 2008, Turkyilmaz et al. 2009).

1.2 Ätiologie der Anastomoseninsuffizienz

Die Ätiologie der Anastomoseninsuffizienz nach operativen Eingriffen im oberen Gastrointestinaltrakt ist vielfältig. Ursachen für eine Anastomoseninsuffizienz können lokale und / oder systemische Faktoren sein. Zu den lokalen Faktoren, die eine Insuffizienz begünstigen können, zählen die Lokalisation der Anastomose (zervikal oder thorakal), die Erfahrung des Chirurgen, die Ausbildung eines Anastomosenhämatoms, thermische / elektrische Nekrosen, eine inadäquate Durchblutung, die mikrobielle Kontamination, eine unter Zugspannung stehende Anastomose und technische Probleme beim Herstellen der Anastomose (Whooley et al. 2001, Wolf und Bruns 2002, Siewert et al. 2004). Weitere Gründe für die Entstehung von Insuffizienzen sind laut Urschel et al. (1995), Lerut et al. (2002) und Turkyilmaz et al. (2009) unter anderem die dem Restösophagus fehlende Serosa und ösophageale Längsmuskulatur, aus der die Nähte leichter ausreißen können.

Dagegen spielt die Auswahl der Nahttechnik, maschinelle Naht mit einem Klammernahtgerät oder Handnaht, was die Rate an Anastomoseninsuffizienzen betrifft, nach Beitler und Urschel et al. (1998) und Urschel et al. (2001) keine entscheidende Rolle.

Als systemische Faktoren gelten schlechter Ernährungszustand, hohes Alter, intra- und postoperativer Blutdruckabfall, Blutungen, Infektionen und Begleiterkrankungen, die mit einer Gewebhypoxie einhergehen, wie z. B. Diabetes mellitus (Arteriosklerose), kardiovaskuläre Erkrankungen, sowie respiratorische Insuffizienz. Des Weiteren können Medikamente, wie z. B. Immunsuppressiva, steroidale und nichtsteroidale Antiphlogistika, Antikoagulanzen, oder eine präoperativ durchgeführte Radiochemotherapie Einfluss auf den Heilungsprozess nehmen (Sauvanet et al. 1998, Wolf und Bruns 2002, Lerut et al. 2002, Alanezi und Urschel 2004, Escofet et al. 2010).

1.3 Klinisches Bild

Die Anastomoseninsuffizienz kann sich durch eine Vielzahl von Symptomen klinisch bemerkbar machen. Nach Lerut et al. (2002) lässt sich die Anastomoseninsuffizienz in 3 Schweregrade einteilen:

- Die hochgradige „Major“ - Anastomoseninsuffizienz, welche sich meist 48 Stunden postoperativ zeigt, geht mit sehr ausgeprägten Symptomen, wie z. B. septischem Schock einher. Die Drainageflüssigkeit ist meistens auffällig und die Dehiszenz der Anastomose sehr deutlich ausgeprägt. Die Mortalitätsrate ist hier am höchsten;
- Die mittelgradige „moderate“ Anastomoseninsuffizienz, welche sich meist nach 2 Tagen manifestiert, kann sich z. B. durch Symptome wie Tachypnoe, Tachykardie, sowie Fieber und / oder Leukozytose zeigen;
- Bei der „Minor“ - Anastomoseninsuffizienz zeigt sich der Patient asymptomatisch. Die Insuffizienz ist radiologisch als kleine Dehiszenz nachweisbar. Diese Form der Insuffizienz hat die beste Prognose.

Eine Anastomoseninsuffizienz kann frühzeitig (3 - 5 Tage) oder spät (7 - 14 Tage) postoperativ auftreten. Als Ursache für die frühe Anastomoseninsuffizienz gelten laut Wolf und Bruns (2002) intraoperative technische Probleme. Für die Entwicklung einer späten Anastomoseninsuffizienz dagegen sind Durchblutungsstörungen, aber auch systemisch relevante Faktoren, welche die Heilung der Anastomose negativ beeinflussen, verantwortlich.

Zunächst sollte eine chirurgische Komplikation bei jedem Befund, welcher vom erwarteten normalen postoperativen Verlauf abweicht, ausgeschlossen werden. Bei einem nicht normalen postoperativen Verlauf orientiert sich die Diagnostik an der Art des chirurgischen Eingriffs, am Zeitpunkt des Auftretens der Komplikation und an der Wahrscheinlichkeit des zugrunde liegenden Problems. Siewert et al. publizierten in ihrer prospektiven Studie 2004 Daten ihres eigenen Patientenkollektivs. Dieser Veröffentlichung zufolge kam es zu komplizierten postoperativen Verläufen bei etwa 24 % der Patienten nach Ösophagektomien (von 1199 elektiven Ösophagektomien) und etwa 7 % der Patienten nach Gastrektomien (von 1607 elektiven Gastrektomien). Nach Siewert et al. (2004) ist die Sepsis die häufigste chirurgische Komplikation, welche praktisch immer auf eine Anastomoseninsuffizienz zurückzuführen ist. Daher muss der Ausschluss oder Nachweis einer Anastomoseninsuffizienz bei Zeichen der Sepsis, wie z. B. Fieber, gestörte Vigilanz, veränderte Laborparameter oder Veränderung der Drainagesekrete (Menge, Konsistenz, Farbe, Geruch etc.) zügig erfolgen.

1.4 Diagnose der Anastomoseninsuffizienz

Entscheidend für die Prognose einer Anastomoseninsuffizienz ist die Früherkennung, um weiterführende Komplikationen zu verhindern. In der apparativen Diagnostik stehen die folgenden Verfahren zur Verfügung:

Mit Hilfe der Röntgenkontrastdarstellung kann der Ösophagus durch Verabreichung eines oralen wasserlöslichen Kontrastmittels (Gastrografin) beurteilt werden. Durch die Darstellung des Ösophagus in mehreren Ebenen können Aussagen zum Vorhandensein einer Insuffizienz, sowie deren Größe und Ausrichtung getroffen werden. Eine routinemäßige Kontrastmitteldarstellung der Anastomose nach Ösophagektomie oder Gastrektomie sollte allerdings nicht erfolgen, da klinisch relevante Leckagen radiologisch oftmals nicht dargestellt werden (Griffin et al. 2001, Lamb et al. 2004, Siewert et al. 2004, Page et al. 2005). Darüber hinaus besteht in der frühen postoperativen Phase die Gefahr der Kontrastmittelaspiration.

In der Studie von Page et al. (2005) konnten nur 61 % der bestehenden

Anastomoseninsuffizienzen mittels Kontrastmittelgabe nachgewiesen werden, wohingegen endoskopisch alle Leckagen bestätigt werden konnten. Des Weiteren berichten Page et al. (2005) von einer 30 %-igen Rate falsch negativer Befunde nach Kontrastmittelgabe.

Der Nachweis einer Insuffizienz kann auch durch die Computertomographie erfolgen. Dabei können auch die mit einer Leckage einhergehenden Komplikationen, wie z. B. Abszesse oder Fistelbildung erkannt werden.

Die Endoskopie stellt den Goldstandard in der Diagnostik einer Anastomoseninsuffizienz dar. Nur durch die Endoskopie kann eine direkte Beurteilung der Schleimhautdurchblutung im Bereich der Anastomose, sowie einer Abschätzung der Größe der Leckage erfolgen. Des Weiteren ermöglicht die Endoskopie eine innere Wundtoilette (z. B. durch das Abtragen von Nekrosen), die Einlage einer enteralen Ernährungssonde, oder den Fistelverschluss durch Einsatz von Metall-Clips sowie die Implantation von Stents zur Überbrückung der Insuffizienz.

1.5 Therapiemöglichkeiten der Anastomoseninsuffizienz

Eine einheitliche und allgemein akzeptierte Leitlinie zur Behandlung der Anastomoseninsuffizienz existiert derzeit nicht. In der Literatur favorisieren manche Autoren, wie Urschel et al. (1995) und Page et al. (2005), die aggressive chirurgische Behandlung von Anastomoseninsuffizienzen, während andere (z. B. Sauvanet et al. 1998) die konservative Therapie bevorzugen. Bei Vorliegen einer Anastomoseninsuffizienz im oberen Gastrointestinaltrakt ist das wichtigste Gebot eine schnelle und suffiziente Drainage der Insuffizienz nach außen zu erreichen, sowie die Verhinderung weiterer Kontaminationen durch Abfluss von Sekret aus der Leckage. Zu den Komplikationen einer nicht ausreichend drainierten Insuffizienz gehören die Mediastinitis, das Pleuraempyem, die Peritonitis und die Sepsis. Die Mortalität einer nicht ausreichend drainierten Insuffizienz liegt bei über 80 % (Siewert et al. 2004).

Die verschiedenen Maßnahmen zur Behandlung der Leckage werden vom Zeitpunkt, Größe und Lokalisation der Insuffizienz, sowie dem klinischen Zustand des Patienten bestimmt.

Eine konservative Behandlung kann bei einer ausreichend drainierten Leckage, ohne wesentliche Kontamination der Umgebung (Mediastinum, Peritoneum etc.), sowie Überwachung des klinischen Zustands des Patienten (z. B. Entzündungsparameter) angestrebt werden. Des Weiteren wird der Patient parenteral ernährt und die intestinalen Sekrete werden

über eine liegende Magensonde abgeleitet. Je nach klinischem Zustand des Patienten ist die Gabe von Antibiotika fakultativ (Wolf und Bruns 2002, Siewert et al. 2004).

In den letzten Jahren hat sich die endoskopische Therapie zunehmend als effektives Verfahren zur Behandlung der Anastomoseninsuffizienz etabliert. Als Behandlungsmöglichkeiten stehen der endoskopische Fistelverschluss durch Fibrinkleber oder durch Clips bei kleineren Leckagen (<30 % der Zirkumferenz), sowie die Stentimplantation bei Insuffizienzen zwischen 30 % und 70 % der Zirkumferenz zur Verfügung (Siersema 2005 und Schubert et al. 2006).

Zudem befinden sich endoskopische Nahttechniken in der präklinischen und klinischen Erprobung. Eine bedeutende Weiterentwicklung in der Endoskopie betrifft Clipsysteme und die Anwendung von Vakuumschwammsystemen. Seit 2006 befindet sich ein neues Clipsystem für die flexible Endoskopie, der OTSC-Clip (Over-The-Scope-Clip) im klinischen Einsatz. Der OTSC-Clip ermöglicht durch ein deutlich erhöhtes Gewebe-Fassungsvermögen einen sicheren Verschluss größerer Defekte, wie z. B. Perforationen, Blutungen, Fisteln und Nahtinsuffizienzen (Parodi et al. 2010, Pohl et al. 2010, Albert et al. 2011). Der Nachteil besteht in der Größe und Rigidität des Systems, die den Einsatz im Ösophagus erschweren können. Der Einsatz von Vakuumschwammsystemen bei Wundheilungsstörungen oder Nahtinsuffizienzen, hat sich in der Rektumchirurgie bereits bewährt. Die endoskopische Vakuumschwammtherapie wurde in den letzten Jahren jedoch auch bei Anastomoseninsuffizienzen im oberen Gastrointestinaltrakt zunehmend erprobt (Loske und Müller 2009, Loske et al. 2010, Wedemeyer et al. 2010, Dörner et al. 2011, Loske et al. 2011). Die endoskopische Behandlung von Anastomoseninsuffizienzen ist in allen gut erreichbaren Bereichen des Gastrointestinaltraktes möglich. Eine absolute Kontraindikation zur Implantation eines Stents im oberen Gastrointestinaltrakt existiert nicht (Sabharwal et al. 2005). Komplikationen, wie z. B. die Peritonitis, eine große Leckage (>70 % der Zirkumferenz) oder Interponatnekrose bedürfen jedoch immer einer operativen Behandlung. Eine Reoperation ist jedoch mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden und sollte daher nur in dringenden Fällen erfolgen (Lang et al. 2000).

Zur Überbrückung einer postoperativ aufgetretenen Insuffizienz im oberen Gastrointestinaltrakt stehen unterschiedliche Arten von implantierbaren Prothesen zur Verfügung. In der Literatur wurden bisher seit einigen Jahren zur Verfügung stehende selbstexpandierende Plastikstents (SEPS) mit dem Nutzen des selbstexpandierenden Metallstents (SEMS) verglichen. Der Metallstent wurde bisher vor allem bei der palliativen Behandlung maligner Stenosen erfolgreich eingesetzt. Die Nachteile dieses Stents sind zum

einen die schwierige Extraktion, eine höhere Blutungs- und Perforationsgefahr, sowie Schleimhautwucherungen am oberen und unteren Stentende (vgl. Langer et al. 2005, Ott et al. 2007). Dagegen hat der Plastikstent gerade bei benignen Erkrankungen den Vorteil, dass er leichter zu entfernen ist, allerdings wird in allen Publikationen die Dislokation dieses Stents als die Hauptkomplikation genannt. Langer et al. (2005) berichteten z. B. von einer 38 %-igen Stentdislokation nach einer mittleren Follow-up Zeit von 220 Tagen.

Allerdings existieren in der Literatur bisher nur wenige Arbeiten, welche sich mit der Stenttherapie von Anastomoseninsuffizienzen nach Ösophagektomie oder Gastrektomie befassen. Des Weiteren berichten die meisten Autoren über Erfahrungen mit einem heterogenen Patientenkollektiv, d. h. es wurden alle Patienten mit Erkrankungen im oberen Gastrointestinaltrakt, welche innerhalb eines bestimmten Zeitraums mit einem Stent versorgt wurden aufgenommen.

Im folgenden Abschnitt wird die Literatur kurz zusammengefasst.

1.6 Selbstexpandierende Stents bei Leckagen / Fisteln im oberen Gastrointestinaltrakt

1.6.1 Selbstexpandierende Plastikstents

Wie bereits ausgeführt, wurden in der Mehrzahl der publizierten Arbeiten heterogene Patientenkollektive untersucht.

Hierzu zählt eine von Ott et al. (2007) veröffentlichte Studie mit 35 Patienten, welche innerhalb von 3 Jahren aufgrund verschiedener Erkrankungen im oberen Gastrointestinaltrakt mit einem selbstexpandierenden gecoverten Polyflex-Plastikstent behandelt wurden. Von diesen 35 Patienten wurde bei 5 Patienten eine Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagusresektion bzw. Gastrektomie diagnostiziert. Von den 5 Patienten mit der Diagnose Anastomoseninsuffizienz sind 3 Patienten verstorben und bei 2 Patienten heilte die Insuffizienz vollständig.

Auch Karbowski et al. untersuchten 2007 die Effektivität des selbstexpandierenden gecoverten Polyflex-Plastikstent im Ösophagus anhand eines 30 Patienten umfassenden heterogenen Kollektivs. Die Indikationen zur Stentimplantation in den Ösophagus waren maligne als auch unterschiedliche benigne Stenosen, Fisteln, Perforationen und bei einem

Patient die Anastomoseninsuffizienz. Bei diesem einen Patienten traten während der Stenttherapie keine Probleme auf, die Insuffizienz heilte vollständig.

Innerhalb eines Zeitraums von 30 Monaten therapierten Freeman et al. (2007) 21 Patienten mit dem Polyflex-Plastikstent. Die Patienten dieses heterogenen Kollektivs wurden aufgrund von Fistelbildungen nach Ösophagektomie, Perforationen, Antirefluxoperationen und Divertikelabtragungen mit dem Polyflexstent zu 95 % erfolgreich behandelt.

In einer 2005 veröffentlichten Arbeit berichteten Radecke et al. über ihre Erfahrungen mit dem selbstexpandierenden gecoverten Plastikstent anhand eines aus 39 Patienten bestehenden heterogenen Kollektivs. Aufgrund von Perforationen und Anastomoseninsuffizienzen nach Ösophagektomie wurden 5 Patienten mit einem Plastikstent versorgt. Mit Hilfe des Stents konnte bei 73% der Patienten die verschiedenen Leckagen versiegelt werden.

Schubert et al. publizierten ebenfalls 2005 ihre Daten über 12 Patienten, von denen 9 Patienten nach Ösophagektomie und 2 Patienten nach Gastrektomie eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten. Die Patienten konnten alle erfolgreich mit dem selbstexpandierenden gecoverten Polyflex-Plastikstent therapiert werden.

Über einen Zeitraum von 4 Jahren wurden 21 Patienten mit unterschiedlichen benignen Erkrankungen im Ösophagus von Evrard et al. (2004) mit einem gecoverten selbstexpandierenden Plastikstent therapiert. In dieser Arbeit lag die Heilungsrate bei 80 %.

Eine weitere Studie mit einem aus 9 Patienten bestehenden heterogenen Kollektiv wurde von Gelbmann et al. (2004) veröffentlicht. Von den 9 Patienten, welche alle mit dem selbstexpandierenden gecoverten Polyflex-Plastikstent versorgt wurden, hatten 5 Patienten nach Ösophagusresektion eine Anastomoseninsuffizienz entwickelt. Eine vollständige Heilung der Leckage wurde bei 3 Patienten festgestellt, die beiden anderen verstarben.

Folgende Autoren berichten über die Analyse von Daten eines homogenen Patientenkollektivs:

Dai et al. publizierten 2009 Daten ihres aus 22 Patienten bestehenden, homogenen Kollektivs. Eine Anastomoseninsuffizienz entstand bei diesen Patienten nach Ösophagektomie. Die Insuffizienz konnte bei 21 Patienten mit dem selbstexpandierenden gecoverten Plastikstent und in Kombination mit Drainagemaßnahmen erfolgreich therapiert werden.

Auch Langer et al. (2005) untersuchten in einer prospektiven Studie ein homogenes, aus 24 Patienten bestehendes Kollektiv nach Ösophagektomie bzw. Gastrektomie. Bei allen Patienten wurde postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz diagnostiziert, welche mit einem selbstexpandierenden gecoverten Polyflex-Plastikstent versorgt wurde. Nur 18 Patienten des

Kollektivs konnten evaluiert werden, eine Heilung der Leckage wurde radiologisch bei 16 Patienten bestätigt.

Hünerbein et al. (2004) beobachteten innerhalb eines Zeitraums von 6 Jahren bei 9,3 % ihrer Patienten (19 von 204 Patienten) eine Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagektomie. Von den 19 Patienten wurden 7 chirurgisch behandelt, 3 konservativ und 9 bekamen einen selbstexpandierenden gecoverten Plastikstent implantiert. Im Vergleich zu den mit konservativen Methoden behandelten Patienten, konnten die mit Stent versorgten Patienten früher oral Nahrung zu sich nehmen, benötigten eine weniger intensive Betreuung und hatten einen kürzeren Krankenhausaufenthalt. Die Klinikmortalität betrug in der Stentgruppe 0 % und in der Gruppe mit konservativer Behandlung 20 %.

1.6.2 Selbstexpandierende Metallstents

Über ihre Therapieerfahrungen in einem heterogenen Kollektiv berichten die folgenden Autoren:

Leers et al. (2009) evaluierten bei 31 Patienten die Effektivität eines selbstexpandierenden gecoverten Metallstents. Von diesem heterogenen Kollektiv bekamen 16 Patienten den Metallstent aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagektomie. In dieses Kollektiv wurden noch 14 Patienten mit Perforationen und ein Patient mit ösophagealer Ischämie aufgenommen. Ein vollständiger Verschluss der Leckage wurde bei 26 Patienten dokumentiert. Es wurden nur die Daten des gesamten Patientenguts veröffentlicht.

In einer retrospektiven Studie untersuchten Salminen et al. (2009) 10 Patienten aus einem Kollektiv von insgesamt 157 Patienten. Diese 10 Patienten wurden aufgrund verschiedener Komplikationen im Ösophagus mit einem selbstexpandierenden gecoverten Metallstent behandelt. Von den 10 Patienten bekamen 2 Patienten den Metallstent aufgrund der Diagnose Anastomoseninsuffizienz. Die Mortalitätsrate in dieser Arbeit lag bei 50 %.

Eine weitere Studie mit einem aus 32 Patienten bestehenden heterogenen Kollektiv wurde von Tuebergen et al. (2008) veröffentlicht. Von den 32 Patienten entwickelten 19 Patienten nach Ösophagektomie und 3 Patienten nach transhiataler Gastrektomie eine Insuffizienz. In dieses Kollektiv gehören noch 2 Patienten nach laparoskopischer Fundoplikatio und 8 Patienten mit Perforation. Alle Patienten mit Diagnose Anastomoseninsuffizienz wurden mit einem selbstexpandierenden gecoverten Metallstent behandelt. Auch in dieser Studie wurde nur die Heilungsrate (78 %) des gesamten Kollektivs veröffentlicht.

Nowakowski et al. veröffentlichten 2007 eine Studie über 6 Patienten, die aufgrund von Fistelbildung nach Ösophagogastrostomie (1 Patient) sowie nach Ösophagoenterostomie (5 Patienten) erfolgreich mit dem selbstexpandierenden Metallstent therapiert wurden. Alle Patienten dieses Kollektivs konnten die Klinik innerhalb von 30 Tagen verlassen.

Die Effektivität des selbstexpandierenden gecoverten Metallstents wurde auch von Doniec et al. (2003) untersucht. Das heterogene Kollektiv bestand aus 21 Patienten, von denen 3 Patienten mit Perforation und 18 Patienten mit Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagogastrektomie eingeschlossen wurden. Die Autoren veröffentlichten nur die Heilungsrate (81 %) des gesamten Kollektivs.

Untersuchungen eines homogenen Kollektivs wurde von folgenden Autoren durchgeführt:

Über einen Zeitraum von 15 Monaten analysierten Blackmon et al. (2010) 25 Patienten, welche aufgrund von Anastomoseninsuffizienzen bzw. Fisteln nach Ösophagektomie bzw. Gastrektomie mit einem selbstexpandierenden gecoverten Metallstent versorgt wurden. Eine Heilung der Leckage wurde bei 10 Patienten mit Diagnose Anastomoseninsuffizienz nach Gastrektomie bestätigt.

Eine retrospektive Datenauswertung über 72 Patienten nach Ösophagusresektion wurde von Zisis et al. (2008) durchgeführt. Nach Ösophagusresektion entwickelten 9 Patienten eine Anastomoseninsuffizienz, welche mit einem selbstexpandierenden gecoverten Metallstent versorgt wurde. Von den 9 Patienten verstarben 5 Patienten nach einer mittleren Überlebenszeit von 7 Monaten.

Kauer et al. veröffentlichten 2008 eine Studie mit 269 Patienten, welche sich aufgrund eines Ösophaguskarzinoms zwischen 1998 und 2005 einer Ösophagektomie mit Magenhochzug unterzogen hatten. Eine thorakale Anastomoseninsuffizienz wurde klinisch und endoskopisch bei 12 Patienten bestätigt. Der selbstexpandierende gecoverte Metallstent wurde in 10 Patienten implantiert, bei den beiden anderen Patienten reichten Fibrinkleber zum Verschluss der Leckage. Bei 7 Patienten wurde die Heilung der Leckage dokumentiert.

Über ihre Erfahrung mit dem selbstexpandierenden gecoverten Metallstent berichteten Profili et al. in einer 2008 veröffentlichten Studie. Die Autoren dokumentierten die Effektivität des Metallstents anhand von 3 Patienten, welche nach Ösophagogastrektomie eine Insuffizienz entwickelten und erfolgreich mit dem Metallstent therapiert wurden.

Eine Arbeit von Lindenmann et al. (2008) untersuchte den Nutzen eines selbstexpandierenden gecoverten Metall-Tracheal-Stents anhand von 6 Patienten, welche nach Ösophagektomie mit

Magenhochzug eine zervikale Anastomoseninsuffizienz entwickelten. Alle Patienten konnten erfolgreich therapiert werden.

Han et al. berichteten 2006 über ihre Erfahrungen mit einem gecoverten Mushroom-shaped Metallstent. Dieser Stent wurde 8 Patienten mit Insuffizienzen nach Ösophagogastrektomie implantiert. Die Nachbeobachtungen nach 7 bzw. circa 30 Monaten zeigten eine vollständige Heilung aller Leckagen.

Über einen Zeitraum von 52 Monaten untersuchten Roy-Choudhury et al. (2001) 14 Patienten, welche aufgrund von Anastomoseninsuffizienzen nach Ösophagogastrektomie und Gastrektomie mit unterschiedlichen Typen von gecoverten Metallstents behandelt wurden. Die Heilungsrate liegt in dieser Studie bei 93 %.

1.7 Fragestellung

Bisher wurden in zumeist kleineren Fallserien hohe Erfolgsraten der Therapie mit selbst-expandierenden Plastik- und Metallstents bei Fisteln und Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt beschrieben. Allerdings sind die zugrunde liegenden Erkrankungen und Ursachen der Leckagen in den meisten Studien sehr heterogen. Auch werden die Patientenkollektive im Hinblick auf Schwere der Grunderkrankung, Komorbidität und Ausmaß der Komplikationen zum Teil nur unzureichend charakterisiert. Allerdings werden für die Anastomoseninsuffizienz zum Teil hohe Mortalitätsraten von 50 % und mehr beschrieben. Die insgesamt niedrigen Fallzahlen und die fehlende Homogenität der Patientengruppen schränkt die Aussagekraft und Vergleichbarkeit der Publikationen erheblich ein. Für die Behandlung der Anastomoseninsuffizienz nach Tumorchirurgie mit Stents liegen bisher keine gesonderten Untersuchungen vor. In der vorliegenden Arbeit wurde daher erstmals retrospektiv die Therapie mit selbst-expandierenden Metallstents in einem homogenen Patientenkollektiv nach Tumorchirurgie am oberen Gastrointestinaltrakt analysiert. Analysiert wurden die technische Erfolgsrate und die Komplikationen der Stenttherapie, die Rate an Fistelverschlüssen (Heilung) und die periprozedurale Mortalität. Besonderes Augenmerk galt darüber hinaus der Schwere der Erkrankung, repräsentiert durch den Anteil nachoperierter und intensivpflichtiger Patienten, sowie dem Anteil der Patienten mit neoadjuvanter Therapie und dem Langzeitverlauf.

2. Patienten und Methoden

In die vorliegende retrospektive Analyse wurden 16 Patienten eingeschlossen, die in der Endoskopischen Abteilung der Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagusresektion oder nach Gastrektomie mittels endoskopischer Stenteinlage therapiert wurden. Hauptendpunkte der Untersuchung waren die Erfolgsrate der Stentplatzierung, die Heilungsrate nach Stenttherapie, stentassoziierte Komplikationen und Mortalität. Als weitere Endpunkte wurden die Liegezeiten auf Intensivstation, die Notwendigkeit der invasiven Beatmung und das Drainagemanagement erfasst.

2.1 Patientencharakteristika

Die Patienten wurden primär mittels Suchanfrage im Befundungsprogramm der Abteilung für Endoskopie (ViewPoint, ...) identifiziert. Hierzu wurde die OPS-Kodierung (Code "Endoskopische Einlage einer selbstexpandierenden Prothese") des endoskopischen Eingriffs herangezogen. Anschließend wurden sämtliche endoskopische Befunde durchgesehen und die Indikation zur Stenteinlage geprüft. Nach Identifikation der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz erfolgte eine fallspezifische SAP-Abfrage und die Einsicht der betreffenden elektronischen Patientenakten. Fehlende Daten wurden entweder aus archivierten Arztbriefen, oder durch fernmündliche Abfrage bei den weiterbehandelten Ärzten erhoben.

Es konnten 16 Patienten (10 Männer und 6 Frauen im Durchschnittsalter von 66 Jahren) identifiziert werden, die zwischen Januar 2004 und Juni 2010 bei einer Anastomoseninsuffizienz nach Tumorchirurgie endoskopisch therapiert wurden.

Bei 10 Patienten trat die Anastomoseninsuffizienz nach transhiataler (n = 3), transhiataler und thorakaler (n = 1) oder nach abdomino-thorakaler (n = 6) Ösophagusresektion bei Ösophaguskarzinom, bei 6 Patienten nach Gastrektomie und Rekonstruktion nach Roux-Y (n = 5) bzw. transhiataler Ösophagogastrostomie (n = 1) bei Magenkarzinom auf (Tabelle 1).

Mit einer Ausnahme (Patientin Nr. 15, Gastrektomie und Rekonstruktion nach Roux-Y) wurden alle Patienten in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Visceral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikum des Saarlandes operiert.

Vor Stenteinlage wurden 10 Patienten (62 %) einmalig nachoperiert (Tabelle 4).

Folgende Indikationen zur Nachoperation wurden gestellt: Leckage (n = 2), Blutung (n = 3), Milzabszess bzw. -blutung (n = 2; Splenektomie), Pleuraempyem (n = 1; Rethorakotomie) thorakaler Abszess (n = 1; Mini-Thorakotomie) und Tracheotomie (n = 1; respiratorische Globalinsuffizienz). Bei den 5 Patienten mit Leckage oder Blutung im Bereich der Anastomose wurde eine Übernähung durchgeführt, dabei erfolgte in einem Fall (Patientin Nr. 16) aufgrund der hohen intrathorakalen Lage der Anastomose eine Deckung der Naht durch Pleuraplastik.

2.2 Tumorspezifische Charakteristika

Im Ösophagus wurden distale Adenokarzinome (n = 7) und Plattenepithelkarzinome (n = 3) histologisch gesichert. Bei 6 Patienten mit Adenokarzinom und 2 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus wurde eine neoadjuvante Therapie durchgeführt.

Bei den Patienten mit Magenkarzinom wurden Adenokarzinome (n = 4), 1 Siegelringzellkarzinom und 1 Magenkorpuskarzinom vom intestinalen Typ diagnostiziert. Bei dem Patient mit Magenkorpuskarzinom vom intestinalen Typ und 2 Patienten mit Adenokarzinom, wurde eine neoadjuvante Therapie durchgeführt.

Details der Chemo- bzw. Radiochemotherapie (Anzahl der Zyklen etc.), sowie die TNM-Stadien nach neoadjuvanter Therapie sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Tumorcharakteristika

Pt.	Tumor	neoadjuvante Therapie	Histologie	TNM-Stadium postop/ R0-Resektion
1	Ösophagus-Ca	Radiochemotherapie 36-40Gy + 5-FU / Cisplatin; 4 Wochen	Adeno-Ca	ypTX, pN0, R0
2	Ösophagus-Ca	Radiatio 1,8Gy/Tag; 6 Wochen (Gesamtdosis 50,4Gy)	Adeno-Ca	ypTX, pNX, R0
3	Ösophagus-Ca	keine	Adeno-Ca	pT3, pN1, L1, V0, R1,G3
4	Ösophagus-Ca	Radiochemotherapie 36-40Gy + 5-FU / Cisplatin; 4 Wochen	Adeno-Ca	pT0, pN0, pMX, L0, V0,R0
5	Ösophagus-Ca	Radiochemotherapie 36-40Gy + 5-FU / Cisplatin; 4 Wochen	Plattenepithel-Ca	pTX, pNX, R0
6	Ösophagus-Ca	Chemotherapie 3 Zyklen Cisplatin/Folinsäure/5-FU	Adeno-Ca	pT3, pN1, pM1, R0
7	Ösophagus-Ca	keine	Plattenepithel-Ca	pT2, pN1, G2, R0
8	Ösophagus-Ca	Chemotherapie 3 Zyklen Cisplatin/Folinsäure/5-FU	Adeno-Ca	pT2b, pN1, L1, V1, R0
9	Ösophagus-Ca	Radiochemotherapie 36-40Gy + 5-FU / Cisplatin; 4 Wochen	Adeno-Ca	pT3, pN1, R0
10	Ösophagus-Ca	Radiochemotherapie 36-40Gy + 5-FU / Cisplatin; 4 Wochen	Plattenepithel-Ca	pT2, pN0, R0
11	Magen-Ca	keine	Adeno-Ca	pT2b, pN1, R0, G2
12	Magen-Ca	Radiatio 1,8Gy/Tag; 6 Wochen (Gesamtdosis 50,4Gy)	Adeno-Ca	pT3, pN0, R0
13	Magen-Ca	keine	Adeno-Ca	pT2b, pN1, R0, G2
14	Magen-Ca	keine	Siegelringzell-Ca	pT4, pN0, R1, G3
15	Magen-Ca	Chemotherapie 3 Zyklen Cisplatin/Folinsäure/5-FU	Magencorpus-Ca	pT2, pN0, R0
16	Magen-Ca	Chemotherapie, 3 Zyklen Cisplatin/Folinsäure/5-FU	Adeno-Ca	pT2, pN1, pMX, L1, V1, R0

2.3 Stentcharakteristika

Insgesamt wurden 20 selbstexpandierende Nitinol-Stents (Firma Leufen Medical OHG, 52066 Aachen) implantiert. Der Nitinol-Stent wird ohne, mit partieller und mit vollständiger Ummantelung (Cover) ausgeführt. Die Kunststoff-Ummantelung soll die Stentokklusion durch das Einwachsen von Gewebe verhindern.

Es wurden im vorliegenden Kollektiv 16 komplett ummantelte und 4 partiell ummantelte Stents implantiert.

Nitinol ist eine Form-Gedächtnis-Legierung, ein sogenanntes „Memory-Metall“. Während des Herstellungsprozesses wird das Metall in eine Form gebracht, an die es sich später „erinnern“ kann. So kann man das Nitinolgeflecht nach Abkühlung beliebig komprimieren und in der gewünschten Form in das Applikationssystem einführen. Nach Erwärmung im Körper des Patienten dehnt sich der Stent weiter aus und entfaltet eine Radialkraft mit Druck auf die Innenwand des Ösophagus. Bei Körpertemperatur hat der Stent zudem eine gute Elastizität und kann sich den peristaltischen Bewegungen des Ösophagus anpassen. Der Stent verfügt über proximal sowie distal gelegene röntgendichte Markierungen, welche die exakte Positionierung und radiologische Lagekontrolle des Stents ermöglichen. Beide Enden des Stents sind tulpenförmig erweitert, glatt und haben keine scharfen Kanten oder Rillen, um Verletzungen der Ösophaguswand zu vermeiden. An beiden Stentenden befinden sich Extraktionsfäden mittels derer der Stent zusammengezogen und so leichter extrahiert werden kann (Abbildung 1).

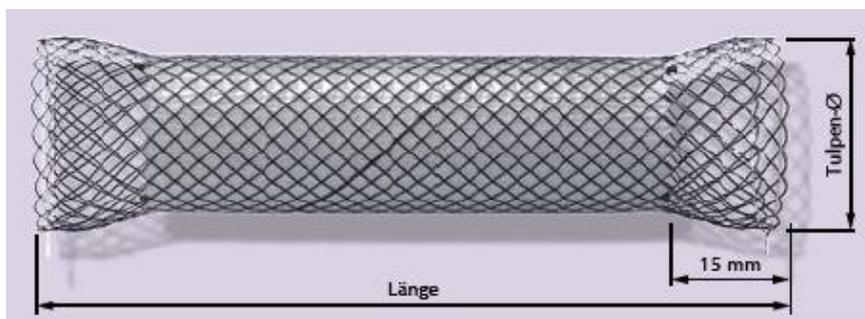


Abb.1: Nitinol-Stent, Firma Leufen Medical OHG (partiell ummantelte Ausführung)

In den meisten Fällen (n = 13) wurde ein Stent pro Patient platziert. In drei Fällen erfolgte aufgrund einer Dislokation eine erneute Stenteinlage, in einem Fall wurde aufgrund einer defekten Ummantelung eine Stent-in-Stent-Einlage durchgeführt. Überwiegend wurden komplett ummantelte Stents von 12 cm Länge mit einem Innendurchmesser von 20 mm (n = 5), 24 mm (n = 4) oder 26 mm (n = 1) eingesetzt. In je einem Fall wurde ein komplett ummantelter Stent von 10 cm Länge und 20 mm Innendurchmesser bzw. 15 cm Länge und 18 mm Innendurchmesser platziert. Partiell ummantelte Stents von 12 cm Länge und 20 mm Innendurchmesser (Ummantelung 9 cm) wurden in drei Fällen, von 15 cm Länge und 18 mm Innendurchmesser (Ummantelung 12 cm) in einem Fall eingelegt.

Die Patienten nach transhiataler Ösophagusresektion erhielten je zur Hälfte komplett ummantelte bzw. partiell gecoverte Stents von 12 cm Länge und 20 bis 26 mm Innendurchmesser. Alle Patienten mit abdomino-thorakaler Ösophagusresektion erhielten jeweils einen vollständig ummantelten Stent, mit einer Länge zwischen 10 cm und 15 cm und einem Innendurchmesser zwischen 18 mm und 24 mm. Die Patienten mit Gastrektomie und Rekonstruktion nach Roux-Y erhielten überwiegend komplett ummantelte Stents mit einer Länge von 12 cm und einem Innendurchmesser zwischen 20 mm und 24 mm (n = 4), nur in einem Fall wurde ein partiell ummantelter Stent platziert. Patientin Nr. 16 erhielt nach transhiataler Ösophagogastrostomie einen partiell ummantelten Stent mit einer Länge von 12 cm, Innendurchmesser von 20 mm (Tabelle 2).

Tabelle 2: Implantierte Nitinol-Stents

Pt.	Durchgeführte OP	Größe der Leckage	Nitinol-Stent, Firma Leufen
1	transhiatale Ösophagusresektion	2 cm	Tulpe 30mm, gecouvert, 12 cm Länge, 26 mm Innendurchmesser
2	transhiatale Ösophagusresektion	1 cm	Tulpe 26mm, Cover 9cm, 12cm Länge, 20mm Innendurchmesser
3	transhiatale Ösophagusresektion	5-6 mm	Tulpe 26mm, Cover 9cm, 12cm Länge, 20mm Innendurchmesser
4	abdomino-thorakale Ösophagusresektion	8 mm	Tulpe 30mm, gecouvert, 12cm Länge, 24mm Innendurchmesser
5	transhiatale u. thorakale Ösophagektomie	2x3 cm	Tulpe 26mm, gecouvert, 12cm Länge, 20mm Innendurchmesser
6	abdomino-thorakale Ösophagusresektion	5 mm	gecouvert, 10cm Länge, 20mm Innendurchmesser
7	abdomino-thorakale Ösophagusresektion	4 cm	Tulpe 26mm, gecouvert, 12cm Länge, 20mm Innendurchmesser
8	abdomino-thorakale Ösophagusresektion	6x6 cm	gecouvert, 15cm Länge, 18mm Innendurchmesser
9	abdomino-thorakale Ösophagusresektion	5 mm	Tulpe 26mm, gecouvert, 12cm Länge, 20mm Innendurchmesser
10	abdomino-thorakale Ösophagusresektion	15 mm	Tulpe 26 mm, gecouvert , 12cm Länge, 20mm Innendurchmesser
11	Gastrektomie mit Rekonstruktion nach Roux-Y	1 mm	gecouvert, 12cm Länge, 24mm Innendurchmesser
12	Gastrektomie mit Rekonstruktion nach Roux-Y	2x1 cm	Tulpe 30mm, gecouvert, 12cm Länge, 24mm Innendurchmesser
13	Gastrektomie mit Rekonstruktion nach Roux-Y	6-8 mm	Tulpe 30mm, gecouvert, 12cm Länge, 24mm Innendurchmesser
14	Gastrektomie mit Rekonstruktion nach Roux-Y	5 mm	Tulpe 26mm, gecouvert, 12cm Länge, 20mm Innendurchmesser
15	Gastrektomie mit Rekonstruktion nach Roux-Y	2x1 cm	Cover 12cm, 15cm Länge, 18mm Innendurchmesser
16	transhiatale Ösophagogastrostomie	15 mm	Cover 9cm, 12cm Länge, 20mm Innendurchmesser

2.4 Stenteinlage und –extraktion

Alle Stenteinlagen und –extraktionen wurden in der Abteilung für Endoskopie der Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, durchgeführt.

Nicht-intubierte Patienten wurden mit Midazolam und Propofol sediert. Es erfolgte eine kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter mittels EKG, nicht-invasiver Blutdruckmessung im dreiminütlichen Intervall und Pulsoxymetrie. Intubierte und beatmete Patienten wurden perinterventionell durch die interdisziplinäre operative Intensivstation betreut und überwacht.

Zunächst erfolgten die endoskopische Inspektion der Anastomoseninsuffizienz mit Standard-Video-Endoskopen sowie die Einlage eines Führungsdrahtes unter Sicht. Beim Rückzug des Endoskopes wurde die distale und proximale Ausdehnung oder die Lage der Leckage unter Durchleuchtung durch epikutane, röntgendichte Metallmarker festgehalten. Nach Freisetzung des Stent unter Durchleuchtung erfolgte eine endoskopische Kontrolle des oberen Stentendes sowie eine radiologische Lagekontrolle und Bilddokumentation. Bei unkompliziertem Verlauf konnten die Patienten am Abend der Untersuchung warme Getränke zu sich nehmen. Am Folgetag erfolgte in der Regel eine radiologische Kontrolle der Stentposition und –entfaltung. Die Stentextraktion erfolgte nach endoskopischer Anlage eines Standard-Übertubus. Der Stent wurde in der Regel mittels Greifer am Extraktionsfaden des proximalen Endes gefasst, zusammengezogen und unter endoskopischer und radiologischer Kontrolle durch den Übertubus extrahiert. Nach der Stentextraktion erfolgte eine endoskopische Kontrolle der Anastomosenregion.

3. Ergebnisse

Untersucht wurden 16 Karzinompatienten (10 Männer und 6 Frauen) im Durchschnittsalter von 66 Jahren (54 - 81 Jahre) mit postoperativer Anastomoseninsuffizienz.

Bei 10 Patienten (8 Männer und 2 Frauen) wurde ein Ösophaguskarzinom und bei 6 Patienten (2 Männer und 4 Frauen) ein Magenkarzinom operativ entfernt.

Von den 10 Patienten mit Diagnose Ösophaguskarzinom, wurde bei 4 Patienten eine transhiatale Ösophagusresektion mit Magenhochzug und bei 6 Patienten eine abdominothorakale Ösophagusresektion mit Magenhochzug durchgeführt.

Bei den 6 Patienten mit Magenkarzinom, wurde einmal eine transhiatale Ösophagogastrektomie und bei allen anderen Patienten eine Gastrektomie mit Rekonstruktion nach Roux-Y (End-zu-Seit-Anastomose) durchgeführt.

Im Ösophagus wurden distale Adenokarzinome (n = 7) und Plattenepithelkarzinome (n = 3) histologisch gesichert. Bei den Patienten mit Magentumor wurden Adenokarzinome (n = 4), ein Siegelringzellkarzinom und ein Magenkorpuskarzinom vom intestinalen Typ diagnostiziert (Tabelle 1).

Bei insgesamt 11 Patienten (8 Patienten mit Ösophaguskarzinom und 3 Patienten mit Magenkarzinom) wurde vor der Operation eine neoadjuvante Therapie durchgeführt.

An Begleiterkrankungen wurden arterielle Hypertonie (n = 15), koronare Herzerkrankung mit Herzinsuffizienz (n = 9), Diabetes mellitus (n = 6), chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (n = 5), Vorhofflimmern (n = 4), maligne Vorerkrankungen (n = 4), pAVK (n = 2), Niereninsuffizienz (n = 2), Adipositas (n = 2), Z. n. Apoplex (n = 2), chronische Gastritis (n = 1), Refluxösophagitis (n = 1), chronische Bronchitis (n = 1), dilatative Kardiomyopathie (n = 1), Aortenklappeninsuffizienz Grad II (n = 1) und eine aktive Hepatitis – B Infektion dokumentiert.

Tabelle 3: Basisdaten

Pt.	A.	G.	Vorerkrankung	Indikation OP	Art-OP	OP Komplikation
1	64	m	aHT,KHK,COPD,Adipositas	Ösophagus-Ca	transhiatale Ösophagusresektion	Ventilationsstörung
2	73	w	aHT,KHK,VHF,5fach ACVB,NI,DM	Ösophagus-Ca	transhiatale Ösophagusresektion	keine
3	81	m	aHT,Herzinsuffizienz,Z.n. TIA	Ösophagus-Ca	transhiatale Ösophagusresektion	keine
4	63	m	aHT,pAVK IIa, COPD	Ösophagus-Ca	abdomino-thorakale Ösophagusresektion	keine
5	71	m	aHT,KHK,Aortenklappeninsuff. GradII	Ösophagus-Ca	transhiatale u. thorakale Ösophagektomie	keine
6	56	m	aHT,DM,Panikstörung	Ösophagus-Ca	abdomino-thorakale Ösophagusresektion	keine
7	73	w	aHT,Herzinsuff.,VHF,Nephrolithiasis	Ösophagus-Ca	abdomino-thorakale Ösophagusresektion	keine
8	67	m	aHT,KHK,dilat. Kardiomyopathie,DM	Ösophagus-Ca	abdomino-thorakale Ösophagusresektion	keine
9	65	m	aHT,COPD,Z.n.Apoplex,Harnblasen-Ca	Ösophagus-Ca	abdomino-thorakale Ösophagusresektion	keine
10	56	m	aHT,KHK,Herzinsuff.,COPD,akt.Hep-B,	Ösophagus-Ca	abdomino-thorakale Ösophagusresektion	keine
11	56	w	Refluxösophagitis,chron.Gastritis	Magen-Ca	Gastrektomie mit Rekonstruktion nach Roux-Y	keine
12	67	w	aHT,Nierenzyste,Hämangiom,Adipositas	Magen-Ca	Gastrektomie mit Rekonstruktion nach Roux-Y	keine
13	68	m	aHT,KHK,VHF,DM	Magen-Ca	Gastrektomie mit Rekonstruktion nach Roux-Y	keine
14	54	m	aHT,KHK,VHF,pAVK,COPD,DM	Magen-Ca	Gastrektomie mit Rekonstruktion nach Roux-Y	keine
15	69	w	aHT,DM,chron.NI,V.a. multiples Myelom	Magen-Ca	Gastrektomie mit Rekonstruktion nach Roux-Y	keine
16	67	w	aHT,Struma nodosa,V.a.Lebermetastasen	Magen-Ca	transhiatale Ösophagogastrostomie	Naht / hohe intrathorakale Lage

3.1 Diagnose Anastomoseninsuffizienz

Die mittlere Zeitdauer von der Operation des Tumors, bis zur Diagnose der Anastomoseninsuffizienz betrug im Mittel 15 Tage (2 - 29 Tage).

Bei den Patienten mit Ösophaguskarzinom betrug die mittlere Zeitdauer 14 Tage (6 - 23 Tage) und bei den Patienten mit Magenkarzinom 16 Tage (2 - 29 Tage).

Die Verdachtsdiagnose Anastomoseninsuffizienz wurde initial durch CT-Untersuchung (n = 10), über Methylenblauaustritt aus der Drainage (n = 2), Gastroskopie (n = 1), Ösophagusbreischluck (n = 1), direkt postoperativ (n = 1) und in einem externen Krankenhaus (n = 1) festgestellt. Im Verlauf wurde die Diagnose bei allen Patienten mittels flexibler Ösophagogastroduodenoskopie gesichert.

Bei den 4 Patienten mit transhiataler Ösophagusresektion wurde die Anastomoseninsuffizienz zwischen 19 cm und 35 cm von der Zahnreihe gefunden (1 x 19 cm, 1 x 27 cm und 2 x 35 cm).

Nach abdomino-thorakaler Ösophagusresektion befand sich die Leckage bei den 6 Patienten zwischen 22 cm und 28 cm von der Zahnreihe (1 x 22 cm, 1 x 23 cm, 1 x 26 cm und 3 x 28 cm).

Die Anastomoseninsuffizienz bei den 5 Patienten nach Gastrektomie mit Rekonstruktion nach Roux-Y wurde zwischen 35 cm und 45 cm von der Zahnreihe gefunden (1 x 35 cm, 1 x 38 cm, 2 x 40 cm und 1 x 45 cm).

Bei der Patientin mit transhiataler Ösophagogastrostomie lag die Leckage bei 35 cm von der Zahnreihe.

Die Durchmesser der Fistelöffnungen lagen nach Ösophagusresektion in einer Größenordnung von 0,5 cm bis 6 cm, nach Magenresektion zwischen 0,5 cm und 1 cm.

Als die Diagnose Anastomoseninsuffizienz gestellt wurde, waren mit einer Ausnahme (Patientin Nr. 15), alle Patienten intensivpflichtig. Der Aufenthalt auf der Intensivstation betrug durchschnittlich 22 Tage (1 - 81 Tage).

Die Patienten nach Ösophagusresektion mussten im Durchschnitt 23 Tage auf der Intensivstation verbringen, bei den Patienten nach Magenresektion waren es im Mittel 20 Tage.

Von den 15 intensivpflichtigen Patienten mussten 9 Patienten intubiert und beatmet werden.

Während dem Aufenthalt auf der Intensivstation wurden bei allen Patienten zusätzliche Drainagemaßnahmen durchgeführt. Mindestens eine Thoraxdrainage wurde bei 12 Patienten gelegt, 8 Patienten bekamen eine Easy-Flow-Drainage, eine Jackson-Pratt-Drainage wurde zweimal gelegt und Robinsondrainagen und Redondrainagen wurden jeweils einmal gelegt. Des Weiteren erfolgte eine collare Ausleitung bei einem Patienten.

3.2 Operation vor Stenteinlage

Vor Stenteinlage wurden 10 Patienten (62 %) des untersuchten Kollektivs zusätzlich einmal operiert.

Eine sekundäre Übernähung der Anastomosen wurde in 5 Fällen durchgeführt, dabei handelte es sich um 2 Patienten (Nr. 2 und 3) nach Ösophagusresektion und 3 Patienten (Nr. 11, 12 und 16) nach Magenresektion.

Bei Patientin Nr. 2 wurde die Übernähung aufgrund einer Leckage/Wundheilungsstörung durchgeführt. Im Fall von Patientin Nr. 16 handelte es sich um eine Anastomoseninsuffizienz bei hoher intrathorakaler Lage nach transhiataler Ösophagogastrostomie, sodass eine Deckung der Naht durch Pleuraplastik durchgeführt wurde.

Die OP-Indikation bei den Patienten Nr. 3, 11 und 12 bestand in einer Blutung aus dem Bereich der Anastomose.

Aufgrund infektiöser Komplikationen wurde in zwei Fällen nachoperiert.

Patient Nr. 4 entwickelte nach abdomino-thorakaler Ösophagusresektion ein Pleuraempyem, dass eine Rethorakotomie erforderlich machte. Bei Patient Nr. 8 erfolgte aufgrund eines thorakalen Abszesses nach abdomino-thorakaler Ösophagusresektion eine Mini-Thorakotomie. Eine Sickerblutung aus dem Hauptbronchus führte nachfolgend zu einer respiratorischen Verschlechterung.

Aufgrund eines Milzabszesses und Milzblutung wurde bei 2 Patienten (Nr. 13 und 15) eine Splenektomie veranlasst. Während des Eingriffes musste Patient Nr. 13 kurzzeitig reanimiert werden. Bei einem Patienten (Nr. 5) musste aufgrund prolongierter invasiver Beatmung eine Tracheotomie durchgeführt werden.

Zusammengefasst erfolgte in vier Fällen eine Nachoperation aufgrund von Komplikationen einer Anastomoseninsuffizienz. In allen diesen Fällen erfolgte eine abdomino-thorakale oder transhiatale Ösophagusresektion.

Tabelle 4: Intensivaufenthalt und zusätzliche Operationen

Pt.	Durchgeführte OP primär	Komplikation	Postop- Insuffizienz (Tage)	Aufenthalt Intensiv (Tage)	Ventilation	2.OP vor Stenteinlage
1	transhiatale Ösophagusresektion	Ventilation	17	1	nein	nein
2	transhiatale Ösophagusresektion	keine	21	9	beatmet	Übernähung Anastomoseninsuff.
3	transhiatale Ösophagusresektion	keine	6	33	beatmet	Übernähung Anastomoseninsuff.
4	abdomino-thorakale Ösophagusresektion	keine	7	2	nein	Rethorakotomie
5	transhiatale Ösophagusresektion	keine	12	39	beatmet	Tracheostoma
6	abdomino-thorakale Ösophagusresektion	keine	10	45	beatmet	nein
7	abdomino-thorakale Ösophagusresektion	keine	23	43	beatmet	nein
8	abdomino-thorakale Ösophagusresektion	keine	18	29	beatmet	thorakaler Abszess
9	abdomino-thorakale Ösophagusresektion	keine	13	7	nein	nein
10	abdomino-thorakale Ösophagusresektion	keine	12	1	nein	nein
11	Gastrektomie/Rekonstruktion nach Roux-Y	keine	15	4	beatmet	Übernähung Anastomoseninsuff.
12	Gastrektomie/Rekonstruktion nach Roux-Y	keine	15	2	nein	Übernähung Anastomoseninsuff.
13	Gastrektomie/Rekonstruktion nach Roux-Y	keine	29	3	nein	Splenektomie
14	Gastrektomie/Rekonstruktion nach Roux-Y	keine	6	9	beatmet	nein
15	Gastrektomie/Rekonstruktion nach Roux-Y	keine	29	stationär: 6	nein	Splenektomie
16	transhiatale Ösophagogastrostomie	intrathorakale Lage Naht	2	81	beatmet	Übernähung Anastomoseninsuff.

Tabelle 5: Drainagemanagement während Intensivaufenthalt

Pt.	Drainage	Drainierte Verhalte
1	Thx	mediastinal
2	Thx, Easy-flow	pleural, abdominell
3	Treluminaablaufsonde	abdominell
4	Thx, collare Ausleitung	mediastinal, collare Anastomose
5	Thx	mediastinal
6	Thx	mediastinal
7	Thx, Jackson-Pratt	mediastinal, abdominell
8	Thx, Easy-flow	pleural, abdominell
9	Thx, Redon, Easy-flow	pleural, abdominell
10	Thx, Easy-flow	pleural, abdominell
11	Easy-flow, Jackson-Pratt	abdominell
12	Easy-flow, Robinson	abdominell
13	Thx, Easy-flow	pleural, abdominell
14	Thx	mediastinal
15	keine	keine
16	Thx, Easy-flow	pleural, abdominell

3.3 Stenttherapie

Von der Diagnose der Anastomoseninsuffizienz bis zur Stenttherapie vergingen insgesamt durchschnittlich 3 Tage (0 - 17 Tage). Die mittlere Zeitdauer bei den Patienten nach Ösophagusresektion betrug 2 Tage (0 - 16 Tage), bei den Patienten nach Magenresektion 4 Tage (0 - 17 Tage).

Insgesamt wurden 20 selbstexpandierende Microtech-Nitinol-Stents ohne prozedurale Komplikationen implantiert. Die technische Erfolgsrate der primären Stenteinlage lag bei 100 %, eine prozedurale, also mit der Stentimplantation primär assoziierte Mortalität konnte nicht festgestellt werden.

Die Stenteinlagen wurden zu 81 % (n = 13) vom gleichen Untersucher durchgeführt. Bei 5 Patienten wurde während der Therapie eine Dislokation beobachtet, die Lagekorrektur bzw. erneute Stenteinlage erfolgte dann in allen Fällen durch einen 2. Untersucher.

Von den 4 Patienten nach transhiataler Ösophagusresektion bekamen 2 Patienten jeweils einen komplett ummantelten Stent von 12 cm Länge und einem Innendurchmesser von 20 mm beziehungsweise 26 mm. Die beiden anderen Patienten bekamen jeweils einen partiell ummantelten Stent (Cover 9 cm) mit 12 cm Länge und 20 mm Innendurchmesser.

Alle 6 Patienten mit abdomino-thorakaler Ösophagusresektion erhielten jeweils einen vollständig ummantelten Stent, mit einer Länge zwischen 10 cm und 15 cm und einem Innendurchmesser zwischen 18 mm und 24 mm.

Von den 5 Patienten mit Gastrektomie und Rekonstruktion nach Roux-Y, bekamen 4 einen vollständig ummantelten Stent, mit einer Länge von 12 cm und einem Innendurchmesser zwischen 20 mm und 24 mm.

Eine Patientin erhielt einen partiell ummantelten Stent (Cover 12 cm) mit einer Länge von 15 cm und 18 mm Innendurchmesser.

Die Patientin nach transhiataler Ösophagogastrostomie bekam einen partiell ummantelten Stent (Cover 9 cm) mit einer Länge von 12 cm und einem Innendurchmesser von 20 mm.

Die Auswahl der Stents traf der Untersucher in Abhängigkeit des Lokalbefundes.

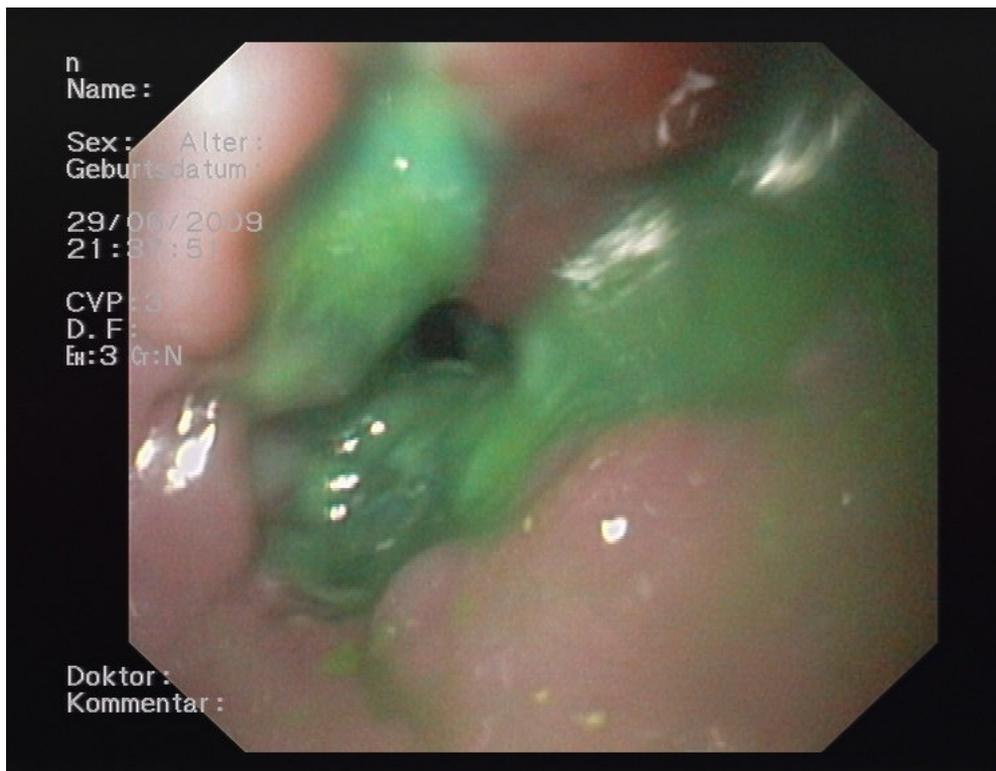
Über eine Stentdislokation wurde in 5 Fällen berichtet, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 31 % des Patientenkollektives und ist damit die häufigste Komplikation nach Stenteinlage. Im Mittel vergingen 20 Tage (2 - 62 Tage) zwischen Stenteinlage und Dislokation. Von einer Dislokation waren 2 Patienten nach Ösophagusresektion mit Magenhochzug und 3 Patienten nach Gastrektomie mit Rekonstruktion nach Roux-Y betroffen. In drei Fällen (Patienten Nr. 4, 8 und 12) erfolgte nach Einlage eines komplett gecoverten Stents (Durchmesser 18 – 24 mm) aufgrund der Dislokation die erneute Einlage eines identischen Stents. Aufgrund einer Fistelbildung musste bei Patient Nr. 4 zunächst eine Stent-in-Stent-Einlage erfolgen, im weiteren Verlauf kam es zur Dislokation des sekundär eingebrachten Stents nach distal und dadurch bedingt zur erneuten Stenteinlage. Im Fall von Patient Nr. 8 wurde neben einer Stentdislokation nach distal ein Loch im Cover des Stents entdeckt. Da keine Abdichtung der Abszesshöhle mehr bestand, konnte Eiter in das Ösophaguslumen abfließen. Nach Lagekorrektur des einliegenden Stents erfolgte daher die Stent-in-Stent-Einlage einer identischen Prothese. Bei zwei Patienten (Nr. 13 und 14) konnte nach Stentdislokation nach distal ohne Schwierigkeiten eine Repositionierung durchgeführt

werden. In allen anderen Fällen (n = 11) kam es nicht zu einer Dislokation und es wurde lediglich ein Stent pro Patient benötigt. Details der verwendeten Stents finden sich in Tabelle 2.

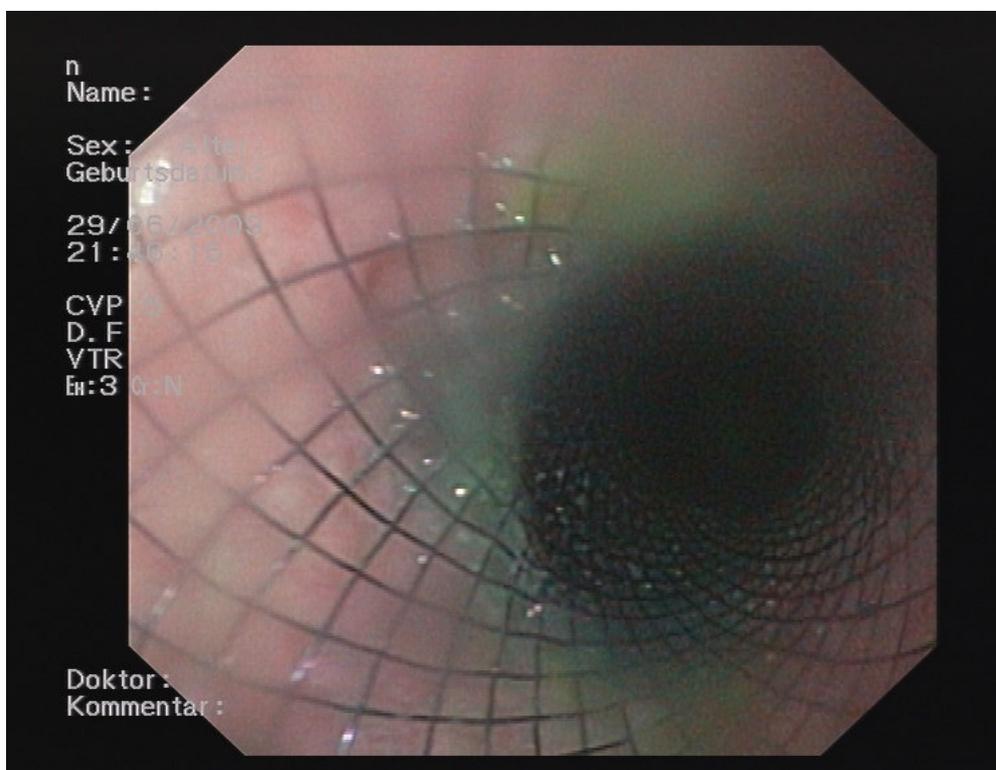
3.4 Stentextraktion

Nach einer mittleren Liegedauer von 47 Tagen (21 - 63 Tage) konnte die Stentextraktion bei 11 Patienten (63 %) erfolgreich und ohne Komplikationen durchgeführt werden. Patientin Nr. 12 stellte sich erst nach 144 Tagen wegen Dysphagie wieder ambulant vor. Die Stentextraktion war aufgrund von Schleimhautwucherungen nach dieser langen Liegezeit aufwendig, gelang aber dennoch. Aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes von Patientin Nr. 16 wurde der Stent nicht entfernt. Spätere Versuche der Extraktion scheiterten, da der Stent bereits vollständig mit Mucosa überwachsen war. In vier weiteren Fällen verstarben die Patienten bereits vor der geplanten Stentextraktion.

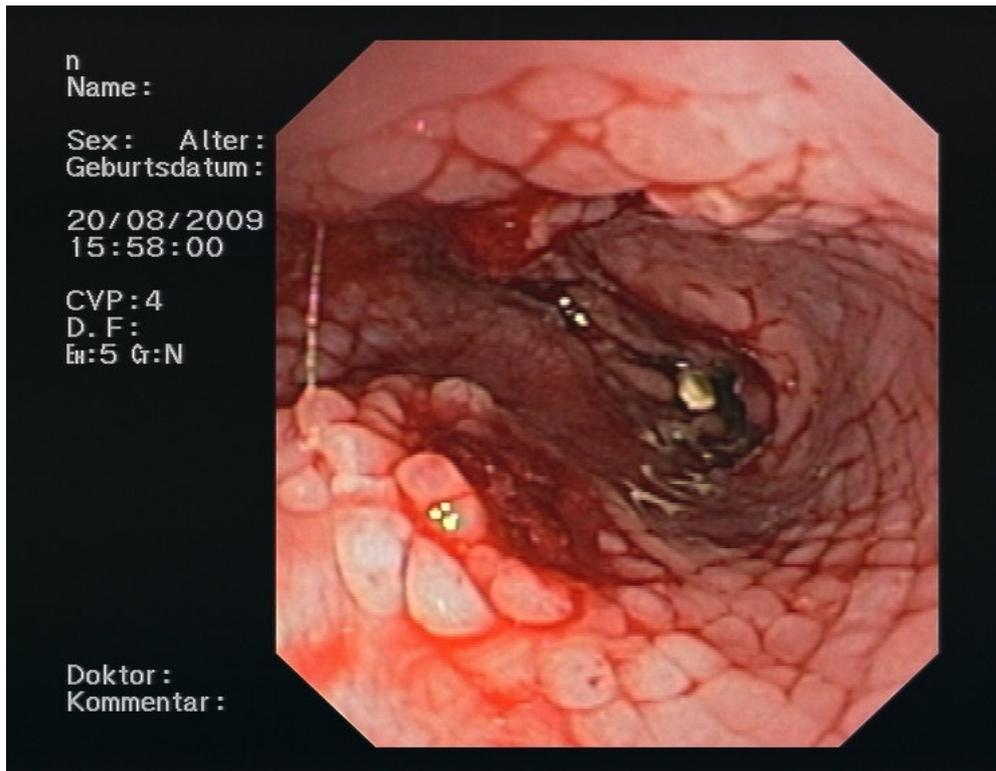
Die Bilddokumentation eines individuellen Verlaufes der Stenttherapie ist in den Abbildungen 2 bis 5 dargestellt.



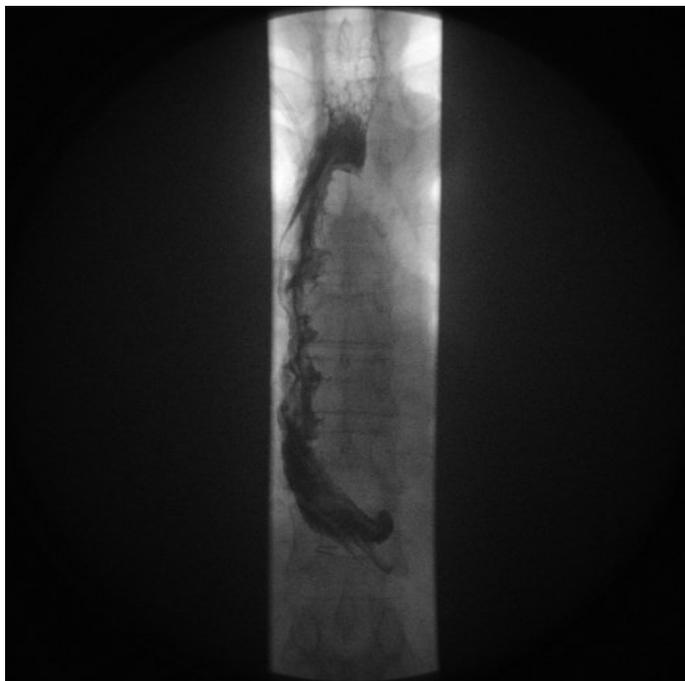
*Abbildung2: Patient Nr.6 nach Ösophagusresektion,
28cm von der ZR findet sich im Bereich der Anastomose ein ca. 5 mm großer Defekt*



*Abbildung3: Ein implantierter Microtech-Nitinol-Stent (Leuven) von 10 cm Länge
und 20 mm Innendurchmesser*



*Abbildung4: Nach Stentextraktion (Liegezeit 52 Tage)
zeigt sich eine ösophagogastrische Anastomose, bei 28 cm von der ZR*



*Abbildung5: Kontrollbefund 1 Tag nach Stentextraktion.
Das wasserlösliche KM gelangt ungehindert in den Magen, ein KM-Austritt im Sinne einer
fortbestehenden Anastomoseninsuffizienz ist nicht nachweisbar.*

Tabelle 6: Stenttherapie

Pt.	Insuffizienz – Stenteinlage (Tage)	Liegedauer (Tage)	Fistelöffnung; Lage der Anastomose	Stenttherapie/ Komplikationen	Stenteinlage - Dislokation (Tage)
1	1	39	2 cm; 35 cm ab ZR	keine	
2	1	verstorben	1 cm; 35 cm ab ZR	Akutes Nierenversagen	
3	1	verstorben	ca 5-6 mm; 27 cm ab ZR	Mehrfache Reanimation	
4	0	92	ca 8 mm; 23 cm ab ZR	Stent-in-Stent;Dislokation distal	62
5	16	verstorben	2x3 cm; 19 cm ab ZR	Nekrosen nachweisbar	
6	0	52	5 mm; 28 cm ab ZR	keine	
7	0	44	ca 1 cm u.4 cm; 26 cm ab ZR	keine	
8	4	21	6 x 6 cm groß Abszesshöhle; 28 cm ab ZR	Defekt/Dislokation nach distal	15
9	1	49	ca 5 mm; 28 cm ab ZR	keine	
10	0	verstorben	ca 15 mm; 22 cm ab ZR	keine	
11	3	37	1mm; 35 cm ab ZR	keine	
12	1	144	2x1 cm; 40 cm ab ZR	Dislokation nach oral	15
13	0	63	ca 6-8 mm; 40 cm ab ZR	Dislokation nach distal	2
14	1	51	5 mm; 36-38 cm ab ZR	Dislokation nach distal	6
15	0	56	2x1 cm; 45 cm ab ZR	keine	
16	17	Keine Extraktion	ca 15 mm; 35 cm ab ZR	Stent überwachsen	

3.5 Klinischer Verlauf

Die Stenteinlage war in allen Fällen technisch erfolgreich. Ein erfolgreicher Fistelverschluss wurde in 9 Fällen festgehalten, dies entspricht einer Heilungsrate von 56 %. Bei 4 Patienten nach Ösophagusresektion (= 44 %) und 5 Patienten nach Magenresektion (= 56 %), konnte eine Anastomoseninsuffizienz in der Ösophagogastroduodenoskopie nicht mehr nachgewiesen werden. Diese 9 Patienten wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung in unserem Hause regelmäßig betreut. Fünf Patienten (Nr. 1, 4, 9, 12 und 15) stellten sich in regelmäßigen Abständen zur Nachsorge in der Ambulanz vor, 2 Patienten (Nr. 6 und 7) erhielten eine Radiochemotherapie.

Im Hinblick auf eine Abheilung der Fistel wurden 10 Patienten mittels Ösophagogastroduodenoskopie sowie radiologischer Durchleuchtung nachuntersucht. In 9 Fällen konnte der Verschluss der Leckage bestätigt werden. Die mittlere Heilungszeit betrug bei diesen 9 Patienten 56 Tage (38 – 76 Tage). Bei Patient Nr. 4 bestand nach Stentextraktion noch immer eine Leckage mit Verbindung zur Pleurahöhle, sodass eine kollare Ausleitung des Ösophagus erfolgte.

In 5 Fällen verstarben die Patienten vor der geplanten Stentextraktion, folglich wurde keine Nachuntersuchung der Insuffizienzen durchgeführt.

Die Gesamtmortalität des hier untersuchten Kollektivs ist hoch und liegt bei 43 % (n = 7). Es verstarben 5 von 10 Patienten mit Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagusresektion (50 %) und 2 von 6 Patienten nach Magenresektion (33 %). Die postoperative 30 - Tage - Mortalität lag bei 25 % (4 Patienten) Bei allen diesen 4 Patienten war eine Ösophagusresektion durchgeführt worden.

Im Mittel vergingen von der Diagnose Anastomoseninsuffizienz bis zum Tod 91 Tage (8 - 412 Tage).

Trotz Ausschöpfung aller intensivmedizinischer Maßnahmen (Thoraxdrainage, Katecholamingabe und kalkulierte Antibiotikatherapie) verstarben 2 Patienten (Nr. 2 u. 5) aufgrund eines septischen Schockes. Die Ursache der Sepsis lag jeweils bei einer therapierefraktären Mediastinitis, bei Patientin Nr. 2 bestand zusätzlich ein akutes Nierenversagen.

Die Patienten Nr. 3 und 10 verstarben an akutem Herz - Kreislauf - Versagen, bei Patient Nr. 10 wurde eine Obduktion durchgeführt. Das Ergebnis der pathologischen Untersuchung zeigte, dass eine Perikarditis die Ursache für ein akutes Linksherzversagen war.

Patient Nr. 8 erlitt im Verlauf der Therapie schwere respiratorische Komplikationen und verstarb an respiratorischer Insuffizienz.

Bei den Patientinnen Nr. 11 und 16 wurden bereits bei Stenteinlage multiple Metastasen festgestellt, beide verstarben aufgrund ihrer malignen Erkrankung ohne Zeichen der persistierenden Anastomoseninsuffizienz.

In 6 Fällen kam es zur Ausbildung von Anastomosenstenosen (67 %), dabei handelte es sich um 2 Patienten (Nr. 1 und 7) nach Ösophagusresektion und 4 Patienten nach Magenresektion (Nr. 12 bis 15). Bei einem Patient (Nr. 1) war die Stenose asymptomatisch, in allen anderen Fällen mussten die Stenosen dilatiert werden. Es wurden bei allen Patienten mehrfache Bougierungen durchgeführt, welche alle komplikationslos und erfolgreich waren (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Klinischer Verlauf

Pt.	Heilung	Heilungszeit (Tage)	Stenose	Weiterer Verlauf	Zusätzliche OP	Diagnose Anastomoseninsuffizienz - Tod (Tage)
1	ja	76	asymptomatisch	weitere ambulante Vorstellung	nein	
2	nein		nein	verstorben: septischer Schock	nein	24
3	nein		nein	verstorben: Herz-Kreislaufversagen	nein	27
4	nein		nein	Einsatz Coloninterponat 08/10	ja	
5	nein		nein	verstorben: septischer Schock	ja	27
6	ja	53	nein	Metastasen: Chemotherapie	nein	
7	ja	45	2 Bougierungen	ossäre Metastasen: Bestrahlung	ja	
8	nein		nein	verstorben: respiratorisch Insuffizienz	nein	56
9	ja	52	nein	aktuell Behandlung Refluxösophagitis	nein	
10	nein		nein	verstorben: akutes Herzversagen	nein	8
11	ja	38	nein	verstorben: multiple Metastasen	nein	80
12	ja	58	23 Bougierungen	weitere ambulante Vorstellung	nein	
13	ja	66	6 Bougierungen	z.Z.Behandlung Aortenklappenstenose	nein	
14	ja	51	8 Bougierungen	keine Beschwerden, stabiler AZ	nein	
15	ja	62	25 Bougierungen	weitere ambulante Vorstellung	nein	
16	nein		nein	verstorben: multiple Metastasen	ja	412

3.6 Patienten-spezifische Faktoren des Therapieerfolges und der Mortalität

In Tabelle 8 werden einzelne Patienten-spezifische Faktoren (z. B. die frühe Mortalität) und Risiken (z. B. Vorbehandlung, Re-OP) zusammengestellt, die Einfluss auf den Behandlungserfolg des Patienten nehmen.

Wie aus Tabelle 7 entnommen werden kann ist der Therapieerfolg bei den Patienten mit Diagnose Ösophaguskarzinom deutlich schlechter, als bei den Patienten mit Befund Magenkarzinom. Von den Patienten mit Befund Magenkarzinom wurden 50 % neoadjuvant vorbehandelt, der Aufenthalt auf der Intensivstation liegt mit Ausnahme der Patienten Nr. 15 und 16 bei durchschnittlich 5 Tagen. Die maximale Größe der Leckage beträgt bei den Patienten mit Diagnose Magenkarzinom 1 cm und eine zusätzliche Operation vor Stenteinlage wurde bei 83 % dieser Patienten durchgeführt. Nur Patienten mit Befund Ösophaguskarzinom verstarben innerhalb der 30 - Tage - Mortalität. Von diesen Patienten wurden 80 % neoadjuvant vorbehandelt. Die maximale Größe der Leckage beträgt beim Befund Ösophaguskarzinom 6 cm und der Aufenthalt auf der Intensivstation liegt bei durchschnittlich 21 Tagen. Eine zusätzliche Operation vor Stenteinlage wurde bei 50 % der Patienten mit Ösophaguskarzinom durchgeführt. Von den Patienten mit Diagnose Magenkarzinom konnten 83 % erfolgreich therapiert werden, bei den Patienten mit Diagnose Ösophaguskarzinom dagegen liegt der Heilungserfolg bei nur 40 %.

Innerhalb der 30 - Tage - Mortalität verstarben nur Patienten (n = 4) mit Diagnose Ösophaguskarzinom. Mit Ausnahme eines Patienten, wurden alle anderen Patienten neoadjuvant vorbehandelt. Bei allen Patienten wurden relevante kardiovaskuläre und pulmonale Begleiterkrankungen dokumentiert (arterielle Hypertonie, KHK, Herzinsuffizienz und COPD). Alle Patienten waren postoperativ septisch und beatmungspflichtig. Bei 2 Patienten wurde eine transhiatale Ösophagusresektion durchgeführt, die Anastomosen befanden sich bei 27 cm und 35 cm von der Zahnreihe. Eine kombinierte transhiatale und thorakale Ösophagusresektion wurde bei einem Patienten mit einem perforierten Karzinom (19 cm von der ZR) vorgenommen. Des Weiteren wurde bei einem Patienten eine abdomino – thorakale Ösophagusresektion durchgeführt, die Lage der Anastomosen wurde bei 22 cm von der ZR dokumentiert.

Tabelle 8: Patienten-spezifische Faktoren des Therapieerfolges und der Mortalität

Pt.	Vorerkrankung	Neo-adjuvante Therapie	Indikation OP	Größe; Lage Leckage	Intensiv-aufenthalt Tage	2.OP vor Stent	Heilung/ 30-Tage-Mortalität/ Mortalität
1	aHT,KHK,COPD,Adipositas	ja	Ösophagus-Ca	2 cm; 35cm ab ZR	1	nein	geheilt
2	aHT,KHK,VHF,NI,DM	ja	Ösophagus-Ca	1cm; 35cm ab ZR	9	ja	30-Tage-Mortalität
3	aHT,Herzinsuffizienz,Z.n. TIA	nein	Ösophagus-Ca	6 mm;27cm ab ZR	33	ja	30-Tage-Mortalität
4	aHT,pAVK IIa, COPD	ja	Ösophagus-Ca	8 mm;23cm ab ZR	2	ja	verstorben
5	aHT,KHK,Aortenklappeninsuff.	ja	Ösophagus-Ca	2x3cm;19cm ab ZR	39	ja	30-Tage-Mortalität
6	aHT,DM,Panikstörung	ja	Ösophagus-Ca	5mm; 28cm ab ZR	45	nein	geheilt
7	aHT,Herzinsuff.,VHF,Nephrolithiasis	nein	Ösophagus-Ca	4 cm; 26cm ab ZR	43	nein	geheilt
8	aHT,KHK,dilat. Kardiomyopathie,DM	ja	Ösophagus-Ca	6cm;28cm ab ZR	29	ja	verstorben
9	aHT,COPD,Z.n.Apoplex	ja	Ösophagus-Ca	5mm; 28cm ab ZR	7	nein	geheilt
10	aHT,KHK,COPD,akt.Hep-B	ja	Ösophagus-Ca	15mm;22cm ab ZR	1	nein	30-Tage-Mortalität
11	Refluxösophagitis,chron.Gastritis	nein	Magen-Ca	1mm; 35cm ab ZR	4	ja	geheilt
12	aHT,Nierenzyste,Hämangiom,Adipositas	ja	Magen-Ca	1 cm; 40cm ab ZR	2	ja	geheilt
13	aHT,KHK,VHF,DM	nein	Magen-Ca	8mm; 40cm ab ZR	3	ja	geheilt
14	aHT,KHK,VHF,pAVK,COPD,DM	nein	Magen-Ca	5 mm;38cm ab ZR	9	nein	geheilt
15	aHT,DM,chron.NI,V.a.multiplesMyelom	ja	Magen-Ca	1 cm; 45cm ab ZR	stat.:6	ja	geheilt
16	aHT,Strumanodosa,V.a.Lebermetastasen	ja	Magen-Ca	15mm;35cm ab ZR	81	ja	verstorben

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

Eine einheitliche und allgemein akzeptierte Leitlinie zur Behandlung der Anastomoseninsuffizienz existiert bisher nicht. Durch ständige Weiterentwicklungen der interventionellen Endoskopie stehen heute verschiedene Verfahren zur Therapie der Anastomoseninsuffizienz im Gastrointestinaltrakt zur Verfügung. In den letzten Jahren konnten z. B. Stents, endoskopische Nahttechniken, Clipsysteme und die Vakuumschwammtherapie zur Behandlung von Erkrankungen im Verdauungstrakt weiter etabliert werden. Welche Methode künftig für den einzelnen Patienten am effektivsten ist, muss noch durch prospektive Studien analysiert werden. Zu den neueren Verfahren zählt z. B. das OTSC-System (Over-The-Scope-Clip), ein seit 2006 im klinischen Einsatz eingesetztes endoskopisches Clipsystem, welches den Verschluss größerer Defekte im Gastrointestinaltrakt ermöglicht. Dieser Clip wird nicht mehr, wie bisher üblich, durch den schmalen Arbeitskanal des Endoskopes geschoben, sondern auf der Spitze des Endoskopes fixiert. Dadurch kann die Größe des Clips deutlich erhöht werden und größere Defekte, wie z. B. Perforationen, Blutungen, Fisteln und Anastomoseninsuffizienzen können sicher verschlossen werden (Parodi et al. 2010, Pohl et al. 2010, Albert et al. 2011). Auch Vakuumschwammssysteme, welche sich bei Wundheilungsstörungen in der allgemeinen Chirurgie bereits bewährten, wurden in den letzten Jahren für den endoskopischen Einsatz weiterentwickelt. Bei Anastomoseninsuffizienzen am Rektum, als auch Leckagen am Ösophagus wird die endoskopische intrakavitäre Vakuumtherapie erfolgreich eingesetzt (Loske und Müller 2009, Loske et al. 2010, Wedemeyer et al. 2010, Dörner et al. 2011, Loske et al. 2011). Die Behandlung von Erkrankungen im Gastrointestinaltrakt mit unterschiedlichen Arten von Stents wird bereits seit einigen Jahren erfolgreich durchgeführt. In der Literatur werden zur Therapie von Leckagen im oberen Verdauungstrakt selbstexpandierende Plastikstents (SEPS), oder selbstexpandierende Metallstents (SEMS) verwendet. Der Plastikstent hat gerade bei benignen Erkrankungen den Vorteil, dass er sich leichter entfernen lässt, allerdings wird in allen Publikationen (z. B. Langer et al. 2005) die Dislokation dieses Stents als die Hauptkomplikation genannt. Der Metallstent dagegen lässt sich nur schwer und mit erhöhter Perforations- bzw. Blutungsgefahr extrahieren, daher wurde

dieser Stent in der Vergangenheit vor allem zur palliativen Behandlung maligner Stenosen eingesetzt (z. B. Langer et al. 2005, Ott et al. 2007).

In der Literatur existieren bisher nur wenige Arbeiten, welche sich mit der Stenttherapie von Anastomoseninsuffizienzen nach Ösophagektomie oder Gastrektomie befassen. Des Weiteren berichten die meisten Autoren über ihre Erfahrungen mit einem heterogenen Patientenkollektiv, d. h. es wurden alle Patienten mit Erkrankungen im oberen Gastrointestinaltrakt, welche innerhalb eines bestimmten Zeitraums mit einem Stent versorgt wurden aufgenommen (vgl. Doniec et al. 2003, Gelbmann et al. 2004, Radecke et al. 2005, Ott et al. 2007, Karbowski et al. 2007, Tuebergen et al. 2008, Leers et al. 2009, Salminen et al. 2009). Deshalb sind diese Studien mit einem heterogenen Patientenkollektiv zur Analyse der Effektivität einer Stenttherapie bei Anastomoseninsuffizienzen des oberen Verdauungstraktes nur begrenzt möglich.

Von Homogenität innerhalb einer Patientengruppe kann nur gesprochen werden, wenn Patienten bezüglich OP-Indikation, OP-Methode, postoperative Therapie, Untersucher usw. identisch sind.

Einige Autoren untersuchen Patientenkollektive mit Diagnose Anastomoseninsuffizienz nach Tumorchirurgie, allerdings bestehen innerhalb der Gruppen Unterschiede bezüglich der OP-Indikation (Magen- oder Ösophaguskarzinom), OP-Methode oder der Therapie. Daher liegt keine strenge Homogenität des Patientengutes vor und die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse ist nur einschränkt möglich. Hierzu gehört z. B. eine Veröffentlichung von Hünerbein et al. (2004), die innerhalb von 6 Jahren bei 9 % ihrer Patienten (19 von 204 Patienten) eine Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagektomie verzeichneten. Bei diesen 19 Patienten wurden die festgestellten Leckagen unterschiedlich therapiert (7 x chirurgisch, 3 x konservativ, 9 x Stent), sodass in dieser Studie keine streng homogene Gruppe analysiert wurde. In die Studie von Kauer et al. (2008) wurden 269 Patienten nach Ösophagektomie mit Magenhochzug aufgenommen, eine postoperative Anastomoseninsuffizienz wurde bei 12 Patienten bestätigt. Von 12 Patienten wurden 10 mit einem Stent versorgt und bei 2 Patienten konnte die Insuffizienz mittels Fibrinkleber verschlossen werden, somit wurde auch in dieser Publikation keine strikt homogene Patientengruppe untersucht. Auch die Veröffentlichungen von Langer et al. (2005) und Blackmon et al. (2010) können als weitere Beispiele einer fehlenden strikten Homogenität innerhalb eines Patientenkollektives genannt werden, da in beiden Studien verschiedene OP-Methoden angewendet wurden. Langer et al. analysierten 24 Patienten und Blackmon et al. 25 Patienten mit Diagnose Anastomoseninsuffizienz nach

Ösophagektomie und Gastrektomie. In der Literatur findet sich zu diesem Thema fast keine Studie, in der ein streng homogenes Patientenkollektiv analysiert und vorgestellt wird.

Ein Beispiel für ein exakt homogenes Patientenkollektiv ist eine von Dai et al. (2009) publizierte Arbeit, über eine aus 22 Patienten bestehende Gruppe. Bei den 22 Patienten entwickelte sich nach Ösophagektomie eine Anastomoseninsuffizienz, die in allen Fällen mit einem Plastikstent versorgt wurde.

In die vorliegende retrospektive Analyse wurden 16 Patienten mit Diagnose Anastomoseninsuffizienz nach Tumorchirurgie aufgenommen. Aufgrund der einheitlichen Diagnose bei allen Patienten handelt es sich um ein homogenes Kollektiv. Allerdings kann auch in dieser Studie nicht von einer exakt homogenen Patientengruppe gesprochen werden, da Unterschiede bezüglich neoadjuvanter Therapie, OP-Indikation, OP-Methoden, Untersucher und weiterführender Behandlung bestehen. Bei 10 Patienten wurde ein Ösophaguskarzinom und bei 6 Patienten ein Magenkarzinom mittels verschiedenen OP-Techniken (transhiatale Ösophagusresektion mit Magenhochzug, abdomino-thorakale Ösophagusresektion mit Magenhochzug, transhiatale Ösophagogastrostomie und Gastrektomie mit Rekonstruktion nach Roux-Y) entfernt. Eine neoadjuvante Therapie (Radiochemotherapie) wurde bei 11 Patienten des Kollektivs durchgeführt, eine zusätzliche Operation vor Stenteinlage musste bei 10 Patienten (62 %) vorgenommen werden. Des Weiteren wurden Microtech-Nitinol-Stents in verschiedenen Ausführungen implantiert. Überwiegend wurden in der vorliegenden Arbeit komplett ummantelte Stents von 12 cm Länge mit einem Innendurchmesser von 20 mm (n = 5), 24 mm (n = 4) oder 26 mm (n = 1) eingesetzt. In je einem Fall wurde ein komplett ummantelter Stent von 10 cm Länge und 20 mm Innendurchmesser bzw. 15 cm Länge und 18 mm Innendurchmesser platziert. Partiiell ummantelte Stents von 12 cm Länge und 20 mm Innendurchmesser (Ummantelung 9 cm) wurden in drei Fällen, von 15 cm Länge und 18 mm Innendurchmesser (Ummantelung 12 cm) in einem Fall eingelegt. Die Stenteinlagen wurden zu 81 % (n = 13) vom gleichen Untersucher durchgeführt.

Aufgrund der limitierten Literatur, niedrigen Fallzahlen und fehlender strenger Homogenität innerhalb der Patientengruppen (d. h. unterschiede bezüglich der OP-Indikation, neoadjuvante Therapien, OP-Techniken und weitere Behandlungen), ist die Aussagekraft und Vergleichbarkeit der Publikationen nur eingeschränkt möglich.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Selbstexpandierende Plastikstents

Bei der Implantation selbstexpandierender Plastikstents wurden in den Publikationen keine technischen Schwierigkeiten dokumentiert. Als Hauptkomplikation während der Stenttherapie wird die Stentdislokation genannt. Langer et al. (2005) berichteten in 9 Fällen von späten Dislokationen eines Polyflex-Plastikstents nach einer mittleren follow-up Zeit von 220 Tagen. In der Veröffentlichung von Gelbmann et al. (2004) lag die Dislokationsrate bei 30 %. Um weitere Stentdislokationen zu verhindern, fixierten die Autoren ihre verwendeten Polyflex-Plastik-Stents mit Endoclips an der Ösophaguswand. Die Stents konnten nach 135 Tagen in situ ohne Probleme entfernt werden. Die Mortalitätsrate bewegt sich in den Studien, über den Einsatz selbstexpandierender Plastikstents im oberen Gastrointestinaltrakt, zwischen 0 % (Hünerbein et al. 2004) und 60 % (Ott et al. 2007). Langer et al. (2005) dokumentierten innerhalb ihres Patientenkollektivs eine 30 - Tage - Mortalität von 13 %. Die Heilungsrate liegt zwischen 42 % (Ott et al. 2007) und 95 % (Dai et al. 2009).

4.2.2 Selbstexpandierende Metallstents

Die Implantation selbstexpandierender Metallstents verlief in allen Publikationen ohne Probleme. Die Dislokation der Metallstents während der Stenttherapie wurde auch in diesen Studien als Hauptkomplikation genannt. Eine hohe Dislokationsrate von 43 % wurde 2010 von Blackmon et al. veröffentlicht. Die Mortalitätsrate bewegt sich in den Arbeiten mit selbstexpandierenden Metallstents meistens zwischen 16 % (Tuebergen et al. 2008) und 28 % (Blackmon et al. 2010), die 30 - Tage - Mortalität liegt zwischen 0% (Roy-Choudhury et al. 2001) und 16 % (Blackmon et al. 2010). Eine der größten Behandlungserfolge (93 %-ige Heilungsrate) von Anastomoseninsuffizienzen im oberen Verdauungstrakt wurde 2001 von Roy-Choudhury et al. publiziert. Die Autoren untersuchten über einen Zeitraum von 52 Monaten 14 Patienten, welche aufgrund von Insuffizienzen nach Ösophagogastrektomie und Gastrektomie mit unterschiedlichen Typen von gecoverten Metallstents behandelt wurden.

4.2.3 Eigene Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur

In die vorliegende retrospektive Arbeit wurden 16 Patienten aufgenommen, die in der Endoskopischen Abteilung der Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz nach Tumorchirurgie mittels endoskopischer Stenteinlage therapiert wurden. Bei 11 Patienten (69 %) wurde vor der Operation eine neoadjuvante Therapie durchgeführt, Begleiterkrankungen (z. B. arterielle Hypertonie, KHK, COPD) wurden bei allen 16 Patienten dokumentiert. Die Anastomoseninsuffizienz trat bei 10 Patienten nach Ösophagusresektion und bei 6 Patienten nach Gastrektomie auf. Von der Operation bis zur Diagnose Anastomoseninsuffizienz vergingen bei unserem Patientenkollektiv im Durchschnitt 14,7 Tage. Bei den Patienten mit Ösophaguskarzinom betrug die mittlere Zeitdauer 13,9 Tage und bei den Patienten mit Magenkarzinom 16 Tage. Nach Wolf und Bruns (2002) sind Leckagen, welche 7-14 Tage postoperativ auftreten als späte Anastomoseninsuffizienzen zu bezeichnen. Auch in der Literatur finden sich ähnliche Zeitabstände zwischen der Operation und dem Auftreten einer späten Insuffizienz (vgl. Tuebergen et al. 2008, Lindenmann et al. 2008). Insgesamt wurden 10 Patienten unseres Kollektivs vor der Stenteinlage zusätzlich einmal operiert, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 63 %. Mit Ausnahme der Veröffentlichung von Tuebergen et al. (2008) wurde in der Literatur bisher kein vergleichbar hoher prozentualer Anteil an Reoperationen vor Stentimplantation publiziert. Vor der Stenteinlage versuchten Tuebergen et al. bei 56 % ihrer Patienten vergeblich die Leckagen chirurgisch zu verschließen. Von der Diagnose Anastomoseninsuffizienz bis zur Stenteinlage sind bei uns insgesamt durchschnittlich 2,9 Tage vergangen. Die mittlere Zeitdauer bei den Patienten nach Ösophagusresektion betrug 2,4 Tage und bei den Patienten nach Magenresektion 3,7 Tage. In der Literatur liegen ähnliche Zeitabstände zwischen der Diagnose Anastomoseninsuffizienz bis zur Stentimplantation vor (z. B. Tuebergen et al. 2008, Dai et al. 2009).

Insgesamt wurden in unserer Studie 20 selbstexpandierende Nitinol-Stents ohne Komplikationen implantiert. Auch in den bisherigen Veröffentlichungen finden sich keine wesentlichen Komplikationen während der Stenteinlage. In den meisten Fällen (n = 13) wurde 1 Stent pro Patient benötigt. Wir implantierten 16 komplett gecoverte Stents mit einer durchschnittlichen Länge von 12 cm und einen Durchmesser von durchschnittlich 22 mm. Des Weiteren verwendeten wir 4 partiell gecoverte Stents (Cover 9-12 cm) mit einer durchschnittlichen Länge von 13 cm und einem mittleren Innendurchmesser von 19 mm. In der Literatur werden verschiedene Typen von Plastik- und Metallstents zur Therapie von

Anastomoseninsuffizienzen verwendet. Roy-Choudhury et al. (2001) therapierten ihre aus 14 Patienten bestehende Gruppe mit unterschiedlichen gecoverten Metallstents und Doniec et al. (2003) verwendeten für ihre 21 Patienten einen gecoverten Metallstent in zwei verschiedenen Ausführungen (22/18-mm Stents und 28/22-mm Stents).

Wir beobachteten bei 5 Patienten eine Stentdislokation, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 31 % und ist in unserem Kollektiv die häufigste Komplikation nach Stenteinlage.

Die Stentdislokation wird, unabhängig ob Plastik- oder Metallstents eingesetzt wurden, in allen Veröffentlichungen als Hauptkomplikation genannt. Langer et al. (2005) berichteten in 9 Fällen von einer späten Dislokation eines Polyflex-Plastikstents nach einer mittleren follow-up Zeit von 220 Tagen. Blackmon et al. (2010) publizierten eine Dislokationsrate von 43 % und Kauer et al. (2008) veröffentlichten eine 40 %-ige Stentdislokation. In beiden Studien wurden gecoverte selbstexpandierende Metallstents verwendet.

Wir konnten die Stentextraktion bei 10 Patienten nach einer mittleren Liegezeit von 47 Tagen erfolgreich und ohne Komplikationen durchführen. Patientin Nr. 12 stellte sich erst nach 144 Tagen wegen Dysphagie wieder ambulant vor. Die Stentextraktion war aufgrund von Schleimhautwucherungen nach dieser langen Liegezeit aufwendig aber möglich (Dauer: 90 min.). Aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes von Patientin Nr. 16 wurde der Stent nicht entfernt. Spätere Versuche der Extraktion scheiterten, da der Stent bereits vollständig mit Mucosa überwachsen war. In 4 Fällen verstarben die Patienten bereits vor der geplanten Stentextraktion. Nach einer Liegezeit von 135 Tagen konnten Gelbmann et al. (2004) die selbstexpandierenden gecoverten Polyflex-Plastikstents ohne Schwierigkeiten entfernen. Lindenmann et al. (2008) extrahierten ohne Komplikationen die verwendeten selbstexpandierenden Metallstents nach 91 Tagen Liegezeit. Dagegen berichteten Tuebergen et al. (2008) nach einer Liegezeit von 46 Tagen, als auch Doniec et al. (2003) nach einer Liegezeit von 55 Tagen von einem auseinanderreißen der Mucosa während der Stentextraktion. In beiden Studien wurden gecoverte selbstexpandierende Metallstents verwendet.

Von 10 Patienten unseres Kollektivs sind nach Ösophagusresektion 5 verstorben (50 %) und von den 6 Patienten nach Magenresektion verstarben 2 (33 %). Die postoperative 30 - Tage - Mortalität liegt in unserer Studie bei 25 % und die Gesamtmortalität beträgt 47 %.

In der Literatur bewegt sich die 30 - Tage - Mortalität zwischen 0 % (Roy-Choudhury et al. 2001) und 16 % (Blackmon et al. 2010). Die Mortalitätsrate bewegt sich in den Studien über die Effektivität selbstexpandierender Plastikstents zwischen 0 % (Hünerbein et al. 2004) und 60 % (Ott et al. 2007). Hünerbein et al. (2004) verglichen die Daten ihrer mit konservativen

Methoden behandelten Patienten, mit den Ergebnissen ihrer Stent-Patienten. Die mit einem Stent versorgten Patienten konnten früher oral Nahrung zu sich nehmen, benötigten eine weniger intensive Betreuung und hatten einen kürzeren Krankenhausaufenthalt. Die Klinikmortalität betrug in der Stentgruppe 0 % und in der Gruppe mit konservativer Behandlung 20 %. In den Arbeiten mit selbstexpandierenden Metallstents liegt die Mortalität meistens zwischen 16 % (Tuebergen et al. 2008) und 28 % (Blackmon et al. 2010). Die deutlich über den Angaben der Literatur liegende 30 - Tage - Mortalität als auch die hohe Gesamtmortalität lassen vermuten, dass im Vergleich zu anderen Arbeiten, in unserer Studie besonders viele Patienten in einem sehr kritischen Gesundheitszustand zu finden sind. Dies ist belegbar anhand der Begleiterkrankungen, weiter erhielten 69 % der Patienten neoadjuvante Therapien und der Aufenthalt auf unserer Intensivstation lag bei durchschnittlich 22 Tagen. Als die Diagnose Anastomoseninsuffizienz gestellt wurde, waren mit Ausnahme von Patientin Nr. 15, alle Patienten intensivpflichtig. Von den intensivpflichtigen Patienten, die alle septisch waren, mussten 60 % (n = 9) intubiert werden und 62 % (n = 10) wurden einmalig nachoperiert. Im Vergleich hierzu berichten Roy-Choudhury et al. in einer 2001 veröffentlichten Arbeit über eine Heilung der Anastomoseninsuffizienzen innerhalb von 10 Tagen bei 77 % ihrer Patienten. Keiner der 14 Patienten im Durchschnittsalter von 63 Jahren war intensivpflichtig oder musste nachoperiert werden, bei 2 Patienten wurden asymptotische Leckagen dokumentiert und die mittlere Heilungszeit im Kollektiv lag bei nur 6 Tagen. Die Autoren implantierten folgende gecoverte Metallstents: Ultraflex (16-French), Gianturco Z (24-French) und Telestep (18-French). Die Größe der Insuffizienzen bei den einzelnen Patienten, als auch eventuelle Begleiterkrankungen oder Vorbehandlungen, wurde leider nicht dokumentiert. Aufgrund der mittleren Heilungszeit von nur 6 Tagen, lässt sich vermuten, dass es sich bei dieser Publikation um Patienten mit unkomplizierten Verläufen handelt und kann eine Erklärung für den Heilungserfolg von 93 % sein. Weiter muss auch berücksichtigt werden, dass mehrere Veröffentlichungen ein heterogenes Patientenkollektiv untersuchen und die Mortalitäts- als auch die Heilungsraten auf das gesamte Patientengut bezogen sind. Ein Beispiel hierfür ist die von Ott et al. (2007) veröffentlichte Arbeit. In dieser Studie wurde der Nutzen eines Polyflex-Plastikstents anhand eines aus 35 Patienten bestehenden Kollektivs analysiert. Von diesem heterogenen Kollektiv wurde der Stent bei 5 Patienten mit Anastomoseninsuffizienzen im oberen Gastrointestinaltrakt implantiert. Der Publikation ist zu entnehmen, dass 3 von 5 Patienten mit Diagnose Anastomoseninsuffizienz verstarben, sodass die Mortalität hier bei 60 % liegt.

In den Veröffentlichungen bewegt sich die Heilungsrate zwischen 40 % (Blackmon et al. 2010) und 95 % (Dai et al. 2009). Bei Dai et al. (2009) entwickelten 22 Patienten nach Ösophagektomie eine Anastomoseninsuffizienz. Die Insuffizienz konnte bei 21 Patienten (95 %) im Durchschnittsalter von 63 Jahren mit dem selbstexpandierenden gecoverten Polyflex-Plastikstent von 12 cm Länge, 21 mm Innendurchmesser und in Kombination mit Drainagemaßnahmen erfolgreich therapiert werden. Die Patienten lagen durchschnittlich 19 Tage auf der Intensivstation, 6 Patienten (27 %) mussten beatmet und 2 Patienten (9 %) nachoperiert werden. Die mittlere Heilungszeit nach Stenteinlage lag bei 23 Tagen. Von den Autoren wurden die Größe der Leckagen bei den einzelnen Patienten, eventuelle Begleiterkrankungen und Vorbehandlungen nicht publiziert. Obwohl alle unsere Patienten multimorbide waren, bei 69 % des Kollektivs neoadjuvante Therapien durchgeführt wurden, der Intensivaufenthalt bei durchschnittlich 22 Tagen lag, wobei alle Patienten septisch waren, 60 % intubiert und 62 % der Patienten nachoperiert wurden, liegt unser Heilungserfolg bei 56 %. Wir konnten bei 4 unserer Patienten nach Ösophagusresektion (44 %) und 5 Patienten nach Magenresektion (56 %), eine Anastomoseninsuffizienz in der ÖGD nicht mehr nachweisen.

Bei 67 % unserer Patienten kam es zur Bildung von Anastomosenstenosen, dabei handelte es sich um 2 Patienten nach Ösophagusresektion und 4 Patienten nach Magenresektion. Bei einem Patienten war die Stenose asymptomatisch, in allen anderen Fällen mussten die Stenosen dilatiert werden. Es wurden bei allen Patienten mehrfache Bougierungen durchgeführt, welche alle komplikationslos und erfolgreich waren. Die Bildung von Anastomosenstenosen ist in unserer Studie im Vergleich zu anderen Arbeiten erhöht. In der Arbeit von Lindenmann et al. (2008) entwickelten 50 % der Patienten nach Extraktion eines selbstexpandierenden gecoverten Metallstents Anastomosenstenosen. Doniec et al. (2003) konnten den Metallstent bei 11 Patienten entfernen und 3 Patienten entwickelten Stenosen. Bei Dai et al. (2009) entwickelte sich bei einem Patienten (von 22 Patienten) eine Stenose nach 6 Monaten.

Der Heilungserfolg bei den Patienten mit Diagnose Ösophaguskarzinom ist im vorliegenden Kollektiv deutlich schlechter, als bei den Patienten mit Befund Magenkarzinom.

Die Patienten mit Befund Magenkarzinom konnten zu 83 % erfolgreich therapiert werden. Von diesen Patienten wurden 50 % neoadjuvant vorbehandelt, der Aufenthalt auf der Intensivstation liegt bei durchschnittlich 5 Tagen. Die maximale Größe der Leckage beträgt

1 cm und eine zusätzliche Operation vor Stenteinlage wurde bei 83 % dieser Patienten durchgeführt. Bei den Patienten mit Befund Ösophaguskarzinom dagegen liegt die Heilungsrate bei nur 40 %. Von diesen Patienten wurden 80 % neoadjuvant vorbehandelt, die maximale Größe der Insuffizienz beträgt 6 cm und eine zusätzliche Operation wurde in 50 % der Fälle durchgeführt. Des Weiteren liegt der Aufenthalt auf der Intensivstation bei durchschnittlich 21 Tagen.

Nur Patienten (n = 4) mit Diagnose Ösophaguskarzinom verstarben innerhalb der 30 – Tage – Mortalität. Mit Ausnahme eines Patienten, wurden alle anderen Patienten neoadjuvant vorbehandelt. Des Weiteren wurden bei allen Patienten relevante kardiovaskuläre und pulmonale Begleiterkrankungen dokumentiert (arterielle Hypertonie, KHK, Herzinsuffizienz und COPD). Alle Patienten, die innerhalb der 30 – Tage – Mortalität verstarben, waren postoperativ septisch und beatmungspflichtig. Eine transhiatale Ösophagusresektion wurde bei 2 Patienten durchgeführt, die Anastomosen befanden sich bei 27 cm und 35 cm von der Zahnreihe. Bei den anderen 2 Patienten wurde einmal eine kombinierte transhiatale / thorakale Ösophagusresektion vorgenommen (perforiertes Karzinom bei 19 cm von der ZR) und eine abdomino – thorakale Ösophagusresektion durchgeführt (Anastomose bei 22 cm von der ZR).

4.3 Schlussfolgerung

Die Stenteinlage war bei allen Patienten ohne technische Schwierigkeiten möglich. Hauptkomplikationen der Stenttherapie waren wie erwartet die Dislokation und die Anastomosenstenose. In der vorliegenden Studie ist die 30 - Tage - Mortalität, als auch die Gesamtmortalität erhöht. Hierbei müssen Begleiterkrankungen, neoadjuvante Therapien, Intensivaufenthalt, Beatmung, Sepsis, zusätzliche Operationen etc. mit berücksichtigt werden. Die Therapie mit dem selbstexpandierenden Nitinol-Stent bei Anastomoseninsuffizienz im oberen Gastrointestinaltrakt war bei 56 % unserer Patienten effektiv. Die frühe Mortalität ist ausschließlich bei den Patienten mit Diagnose Ösophaguskarzinom dokumentiert. Des Weiteren sind deutliche Unterschiede zwischen Befund Ösophaguskarzinom und Magenkarzinom bezüglich des Heilungserfolges (Ösophaguskarzinom: 40 % versus Magenkarzinom: 83 %), der Dauer des Intensivaufenthalts (Ösophaguskarzinom: 21 Tage versus Magenkarzinom: 5 Tage), als auch der Größe der Leckagen (Ösophaguskarzinom: 6 cm versus Magenkarzinom: 1 cm) zu verzeichnen.

Die Vergleichbarkeit der publizierten Studien ist aufgrund der limitierten Literatur, niedrigen Fallzahlen und fehlender strenger Homogenität innerhalb der Patientengruppen (d. h. unterschiede bezüglich der OP-Indikation, neoadjuvante Therapien, OP-Techniken und weitere Behandlungen) nur eingeschränkt möglich. Des Weiteren existiert bis heute keine einheitliche und allgemein akzeptierte Leitlinie zur Behandlung von Anastomoseninsuffizienzen im oberen Verdauungstrakt nach Tumorchirurgie.

4.4 Ausblick

Um die Rate an Stentdislokationen zu verringern werden in der Endoskopischen Abteilung der Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes zukünftig ausschließlich komplett gecoverte Stents, vorzugsweise mit einem Innendurchmesser von mehr als 24 mm eingesetzt. Spätestens nach vier Wochen Stenttherapie wird eine Stentextraktion und endoskopische Reevaluation vorgenommen und der weitere Therapieablauf geplant. Inwiefern sich der Therapieerfolg durch frühzeitige Stenteinlage unter Verzicht auf operative Revision und durch die beschriebene Optimierung der Stenttherapie verbessern lässt, muss in einer in einer nachfolgenden Analyse überprüft werden.

5. Literaturverzeichnis

Alanezi K und Urschel JD. Mortality secondary to esophageal anastomotic leak. 2004. *Ann Thoracic Cardiovasc Surg.* 2004;10(2):71-5.

Albert JG, Friedrich-Rust M, Woeste G, Strey C, Bechstein WO, Zeuzem S, Sarrazin C. Benefit of a clipping device in use in intestinal bleeding and intestinal leakage. 2011;74(2):389-97.

Atkins BZ, Shah AS, Hutcheson KA, Mangum JH, Pappas TN, Harpole DH, D'Amico TA. Reducing hospital morbidity and mortality following esophagectomy. *Ann Thoracic Surg.* 2004;78:1170-6.

Beitler AL und Urschel JD. Comparison of stapled and hand-sewn esophagogastric anastomoses. *Am J. Surg.* 1998;175:337-340.

Blackmon SH, Santora R, Schwarz P, Barroso A, Dunkin BJ. Utility of removable esophageal covered self-expanding metal stents for leak and fistula management. *Ann Thoracic Surg.* 2010;89:931-7.

Blewett CJ, Miller JD, Edward J, Young M, Bennett WF, Urschel JD. Anastomotic leaks after esophagectomy for esophageal cancer: A comparison of thoracic and cervical anastomoses. *Ann Thoracic Cardiovasc Surg.* 2001;7:75-8.

Briel JW, Tamhankar AP, Hagen JA, DeMeester SR, Johansson J, Choustoulakis E, Peters JH, Bremner CG, DeMeester TR. Prevalence and risk factors for ischemia, leak and stricture of esophageal anastomosis: Gastric pull-up versus colon interposition. *J Am Coll Surg.* 2004;198:536-542.

Crestanello JA, Deschamps C, Cassivi SD, Nicholz FC, Allen MS, Schleck C, Pairolero PC. Selective management of intrathoracic anastomotic leak after esophagectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(2):254-60.

Dai YY, Gretschel S, Dudeck O, Rau B, Schlag PM, Hünerbein M. Treatment of oesophageal anastomotic leaks by temporary stenting with self-expanding plastic stent. *British Journal of Surgery*. 2009;96:887-891.

Davies AR, Forshaw MJ, Khan AA, Noorani AS, Patel VM, Strauss DC, Mason RC. Transhiatal esophagectomy in a high volume institution. *World Journal of Surgical Oncology*. 2008;6:88.

Doniec JM, Schniewind B, Kahlke V, Kremer B, Grimm H. Therapy of anastomotic leaks by means of covered self-expanding metallic stents after esophagogastrostomy. *Endoscopy*. 2003;35:652-658.

Dörner C, Müller C, Loske G. Endoskopische Vakuumschwammtherapie zur Behandlung von Anastomoseninsuffizienzen im Rektum. *Gastroenterol*. 2011;49.

Escofet X, Manjunath A, Twine C, Havard TJ, Clark GW, Lewis WG. Prevalence and outcome of esophagogastric anastomotic leak after esophagectomy in a UK regional cancer network. 2010;23:112-116.

Evrard S, Le Moine O, Lazaraki G, Dormann A, El Nakadi I, Deviere J. Self-expanding plastic stents for benign esophageal lesions. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(6):894-900.

Freeman RK, Ascoti AJ, Wozniak TC. Postoperative esophageal leak management with the Polyflex esophageal stent. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007;133:333-338.

Gelbmann CM, Ratiu NL, Rath HC, Rogler G, Lock G, Schölmerich J, Kullmann F. Use of self-expandable plastic stents for the treatment of esophageal perforations and symptomatic anastomotic leaks. *Endoscopy*. 2004;36:695-699.

Griffin SM, Lamb PJ, Dresner SM, Richardson DL, Hayes N. Diagnosis and management of a mediastinal leak following radical oesophagectomy. *British J Surg*. 2001;88:1346-1351.

Han XW, Li YD, Wu G, Li MH, Ma XX. New covered Mushroom-Shaped metallic stent for managing anastomotic leak after esophagogastrostomy with a wide gastric tube. *Ann Thoracic Surg.* 2006;82:702-7.

Hünerbein M, Stroszczyński C, Moesta KT, Schlag PM. Treatment of thoracic anastomotic leaks after esophagectomy with self-expanding plastic stents. *Ann Surg.* 2004;240(5): 801-807.

Junemann-Ramirez M, Awan MY, Khan ZM, Rahamim JS. Anastomotic leakage post-esophagogastrectomy for esophageal carcinoma: retrospective analysis of predictive factors, management and influence on longterm survival in a high volume centre. *Eur J cardiothoracic Surg.* 2005;27:3-7.

Karbowski M, Schembre D, Kozarek R, Ayub K, Low D. Polyflex self-expanding, removable plastic stent: assessment of treatment efficacy and safety in a variety of benign and malignant conditions of the esophagus. *Surg Endosc.* 2008;22:1326-1333.

Kauer WKH, Stein HJ, Dittler HJ, Siewert JR. Stent implantation as a treatment option in patients with thoracic anastomotic leaks after esophagectomy. *Surg Endosc.* 2008;22:50-53.

Lamb PJ, Griffin SM, Chandrashekar MV, Richardson DL, Karat D, Hayes N. Prospective study of routine contrast radiology after total gastrectomy. *Br J Surg.* 2004;91(8):1015-9.

Lang H, Piso P, Stukenborg C, Raab R, Jähne J. Management and results of proximal anastomotic leaks in a series of 1114 total gastrectomies for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(2):168-71.

Langer FB, Wenzl E, Prager G, Salat A, Miholic J, Mang T, Zacherl J. Management of postoperative esophageal leaks with the polyflex self-expanding covered plastic stent. *Ann Thoracic Surg.* 2005;79:398-404.

Leers JM, Vivaldi C, Schäfer H, Bludau M, Brabender J, Lurje G, Herbold T, Hölscher AH, Metzger R. Endoscopic therapy for esophageal perforation or anastomotic leak with a self-expandable metallic stent. *Surg Endosc.* 2009;23:2258-2262.

Lerut T, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Nafteux P, Van Raemdonck D. Anastomotic complications after esophagectomy. *Dig Surg.* 2002;19:92-98.

Lindenmann J, Matzi V, Porubsky C, Anegg U, Sankin O, Gabor S, Neuboeck N, Maier A, Smole-Juettner FM. Self-expandable covered metal tracheal type stent for sealing cervical anastomotic leak after esophagectomy and gastric pull-up: Pitfalls and possibilities. *Ann Thoracic Surg.* 2008;85:354-6.

Loske G, Müller C. Vakuumtherapie einer Anastomoseninsuffizienz am Ösophagus - ein Fallbericht. *Zentralbl. Chir.* 2009;134(3):267-270.

Loske G, Schorsch T, Müller C. Endoscopic vacuum sponge therapy for esophageal defects. *Surg Endosc.* 2010;24(10):2531-5.

Loske G, Schorsch T, Müller C. Intraluminal and intracavitary vacuum therapy for esophageal leakage: a new endoscopic minimally invasive approach. *Endoscopy.* 2011;43(6):540-4.

Martin LW, Swisher SG, Hofstetter W, Correa AM, Mehran RJ, Rice DC, Vaporciyan AA, Walsh GL, Roth JA. Intrathoracic leaks following esophagectomy are no longer associated with increased mortality. *Annals of Surgery.* 2005;242:392-402.

Nowakowski P, Ziaja K, Ludyga T, Kuczmik G, Biolik G, Cwik P, Ziaja D. Self-expandable metallic stents in the treatment of post-esophagogastrostomy/post-esophagoenterostomy fistula. *Diseases of the Esophagus.* 2007;20:358-360.

Ott C, Ratiu N, Endlicher E, Rath HC, Gelbmann CM, Schölmerich J, Kullmann F. Self-expanding polyflex plastic stents in esophageal disease: various indications, complications and outcomes. *Surg Endosc.* 2007;21:889-896.

Page RD, Shackcloth MJ, Russell GN, Pennefather SH. Surgical treatment of anastomotic leaks after oesophagectomy. *Eur J of Cardiothorac Surg.* 2005;27:337-343.

Parodi A, Repici A, Pedroni A, Bianchi S, Conio M. Endoscopic management of GI perforations with a new over-the-scope clip device. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(4):881-6.

Pohl J, Borgulya M, Lorenz D, Ell C. Endoscopic closure of postoperative esophageal leaks with a novel over-the-scope clip system. *Endoscopy*. 2010;42(9):757-9.

Profili S, Feo CF, Cossu ML, Scanu AM, Scognamillo F, Meloni F, Scaglione M, Meloni GB. Effective management of intrathoracic anastomotic leak with covered self-expandable metal stents. Report on three cases. *Emerg Radiol*. 2008;15:57-60.

Radecke K, Gerken G, Treichel U. Impact of a self-expanding, plastic esophageal stent on various esophageal stenoses, fistulas, and leakages: a single-center experience in 39 patients. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(7):812-8.

Roy-Choudhury SH, Nicholson AA, Wedgwood KR, Mannion RAJ, Sedman PC, Royston CMS, Breen DJ. Symptomatic malignant gastroesophageal anastomotic leak: Management with covered metallic esophageal stent. *AJR* 2001;176:161-165.

Sabharwal T, Morales JP, Irani FG, Adam A. Quality improvement guidelines for placement of esophageal stents. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005;28:284-288.

Salminen P, Gullichsen R, Laine S. Use of self-expandable metal stents for the treatment of esophageal perforations and anastomotic leaks. *Surg Endosc*. 2009;23(7):1526-30

Sauvanet A, Baltar J, Le Mee J, Belghiti J. Diagnosis and conservative management of intrathoracic leakage after oesophagectomy. *British J Surg*. 1998;85:1446-1449.

Schubert D, Scheidbach H, Kuhn R, Wex C, Weiss G, Eder F, Lippert H, Pross M. Endoscopic treatment of thoracic esophageal anastomotic leaks by using silicone-covered, self-expanding polyester stents. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(7):897-900.

Schubert D, Pross M, Nestler G, Ptok H, Scheidbach H, Fahlke J, Lippert H. Endoscopic treatment of mediastinal anastomotic leaks. *Zentralbl Chir*. 2006;131(5):369-75.

Siersema PD. Treatment of esophageal perforations and anastomotic leaks: the endoscopist is stepping into the area. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(7):897-900.

Siewert JR, Stein HJ, Bartels H. Insuffizienzen nach Anastomosen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes. *Der Chirurg*. 2004;75:1063-1070.

Tuebergen D, Rijcken E, Mennigen R, Hopkins AM, Senninger N, Bruewer M. Treatment of thoracic esophageal anastomotic leaks and esophageal perforations with endoluminal stents: Efficacy and current limitations. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:1168-1176.

Turkyilmaz A, Eroglu A, Aydin Y, Tekinbas C, Muharrem Erol M, Karaoglanoglu N. The management of esophagogastric anastomotic leak after esophagectomy for esophageal carcinoma. *Diseases of the esophagus*. 2009;22:119-126.

Urschel JD. Esophagogastrostomy anastomotic leaks complicating esophagectomy: A review. *Am J Surg*. 1995 Jun;169(6):634-40.

Urschel JD, Blewett CJ, Bennett WF, Miller JD, Young EM. Handsewn or stapled esophagogastric anastomoses after esophagectomy for cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Diseases of the esophagus*. 2001;14:212-217.

Wedemeyer J, Helfritz FA, Brangewitz M, Winkler M, Manns MP, Schneider A. Endoskopische Vakuumschwammtherapie bei Leckagen im Verdauungstrakt. *Endo heute*. 2010;23(1):41-45.

Whooley BP, Law S, Alexandrou A, Murthy SC, Wong J. Critical appraisal of the significance of intrathoracic anastomotic leakage after esophagectomy for cancer. *Am J Surg*. 2001;181:198-203.

Wolf AM, Henne-Bruns D. Anastomoseninsuffizienz im Gastrointestinaltrakt. *Der Chirurg*. 2002;73:394-407.

Zisis C, Guillin A, Heyries L, Lienne P, D'Journo XB, Doddoli C, Giudicelli R, Thomas PA. *Eur Journal Cardiothoracic Surg*. 2008;33:451-456.

6. Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Marc Dauer (Oberarzt der Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg), Herrn Prof. Dr. med. Jochen Rädle (Chefarzt der Medizinische Klinik III, Westpfalz-Klinikum, Kaiserslautern) und Herrn Prof. Dr. med. Frank Lammert (Chefarzt der Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg) danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Marc Dauer für die Betreuung dieser Arbeit, sowie für die fachliche Unterstützung und konstruktive Kritik.

Meinen Eltern und insbesondere meiner Mutter danke ich herzlich für ihr Verständnis und ihre Unterstützung, durch die mein Studium und die Fertigstellung dieser Arbeit erst ermöglicht wurden.

Zum Schluss möchte ich meinem Bruder Sebastian für seine kompetenten Ratschläge und Aufmunterungen danken, aber vor allem dafür, dass er immer für mich da ist.