

Evaluation von standardisierten präoperativen Laryngotracheobronchoskopen bei Kindern mit einer angeborenen Ösophagusatresie

Von der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften

zur Erlangung des Grades

Doktorin der Medizin (Doctor medicinae, Dr. med.)

genehmigte Dissertation

von Frau Marylène Schröder

geboren am 04.09.1997 in Leer (Ostfriesland)

Erstbetreuer: Professor Dr. med. Axel Heep

Zweitbetreuer: Dr. med. Holger Köster

Gutachter: Prof. Dr. med. Mark Ellrichmann

Zweitgutachter: PD Dr. Joachim F. Kübler

Tag der Disputation: 18.05.2026

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 <i>Wissenschaftlicher Hintergrund</i>	5
1.1.1 Inzidenzen	5
1.1.2 Klinisches Bild und präoperative Diagnostik	5
1.1.3 Klassifikation	6
1.1.4 Ablauf der Laryngotracheobronchoskopien.....	6
1.1.5 Assoziation mit weiteren Fehlbildungen	7
1.1.6 Embryogenese des Ösophagus und des tracheobronchialen Systems.....	8
1.1.7 Operative Versorgung	10
1.1.8 Letalität.....	11
1.2 <i>Studienziele</i>	12
2. Methodik.....	13
2.1 <i>Studiendesign</i>	13
2.2 <i>Population und Studiengröße</i>	13
2.3 <i>Variablen.....</i>	14
2.3.1 Perinatale Daten.....	14
2.3.2 Präoperative Diagnostik	15
2.3.3 Laryngotracheobronchoskopie und Klassifikation	15
2.3.4 Periinterventionelle Komplikationen	16
2.3.5 Assoziation mit weiteren Fehlbildungen	16
2.3.6 Operative Versorgung	16
2.3.7 Letalität.....	17
2.3.8 Sonstige Parameter.....	17
2.4 <i>Statistische Verfahren (Methodik).....</i>	18
3. Ergebnisse	18
3.1 <i>Perinatale Daten</i>	19
3.2 <i>Präoperative Diagnostik.....</i>	20
3.3 <i>Klassifikation.....</i>	21
3.4 <i>Laryngotracheobronchoskopie</i>	22
3.5 <i>Peri-interventionelle Komplikationen</i>	23
3.6 <i>Assoziation mit weiteren Fehlbildungen</i>	23
3.7 <i>Operative Versorgung.....</i>	26
3.8 <i>Letalität</i>	28

3.9	<i>Ergebnisse der regionalen Verteilung.....</i>	29
4.	Diskussion	30
4.1	<i>Perinatale Daten</i>	30
4.2	<i>Klassifikation.....</i>	31
4.3	<i>Laryngotracheobronchoskopie</i>	32
4.4	<i>Periinterventionelle Komplikationen.....</i>	32
4.5	<i>Assoziation mit Fehlbildungen der Atemwege.....</i>	33
4.5.1	<i>Fokus: Genetik der syndromalen und nicht-syndromalen Ösophagusatresie</i>	34
4.5.2	<i>Die obere tracheoösophageale Fistel.....</i>	42
4.6	<i>Operative Versorgung.....</i>	43
4.6.1	<i>Verlauf</i>	45
4.7	<i>Letalität</i>	46
5.	Zusammenfassung.....	48
6.	Literaturverzeichnis	50
7.	Anhang	54
7.1	<i>Weitere Abbildungen und Tabellen</i>	54
7.2	<i>Abbildungsverzeichnis.....</i>	58
7.3	<i>Tabellenverzeichnis.....</i>	58

1. Einleitung

1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund

1.1.1 Inzidenzen

Die Ösophagusatresie ist eine angeborene Fehlbildung der Speiseröhre, die sowohl isoliert als auch in Assoziation mit einer tracheoösophagealen Fistel auftreten kann. Sie ist ein selten auftretendes, pädiatrisches Krankheitsbild, dessen mittlere Inzidenzen mit 2,43 Fällen pro 10.000 Geburten für den europäischen Raum beschrieben werden. [1]

1.1.2 Klinisches Bild und präoperative Diagnostik

Der postnatale Verdacht einer Ösophagusatresie äußert sich durch wegweisende klinische Symptome, wie eine übermäßige Salivation, rasselnde Atemgeräusche, Knorksen, Zyanoseattacken, vor allem nach der ersten Trinkmahlzeit, bis hin zum schweren Atemnotsyndrom. Der Verdacht erhärtet sich bei frustraner Anlage einer Magensonde und fehlendem Nachweis von Luft in der Magenblase im Röntgen-Thorax und -Abdomen. [2, 3]

Zumeist erfolgt die Diagnosestellung innerhalb der ersten Lebenstage und in 1,2% der Fälle wird sie erst nach der ersten Lebenswoche detektiert. [1]

Ein wichtiges diagnostisches Tool im Rahmen der präoperativen Diagnostik stellt die Laryngotracheobronchoskopie dar, mit welcher die Diagnose eindeutig gestellt werden kann. Trotz der Versorgung in spezialisierten Zentren liegen kaum Daten mit klinischer Evidenz vor, die klare Handlungsempfehlungen für eine routinemäßige Laryngotracheobronchoskopie im präoperativen Management unterstützen. Sie wird immer wieder kontrovers diskutiert. [1, 4, 5]

Die Laryngotracheobronchoskopie ermöglicht neben dem Nachweis für das Vorliegen tracheoösophagealer Fisteln die Detektion weiterer Anomalien der Atemwege.

Zahlreiche Studien untermauern, dass die kongenitale Fehlbildung des Ösophagus häufig mit tracheobronchialen Anomalien vergesellschaftet ist. So finden sich immer wieder pulmonale Hypoplasien, atypische Anlagen der Bronchialäste und Anzeichen einer Tracheomalazie im Rahmen der präoperativen Bronchoskopien betroffener Neugeborener. [6–8]

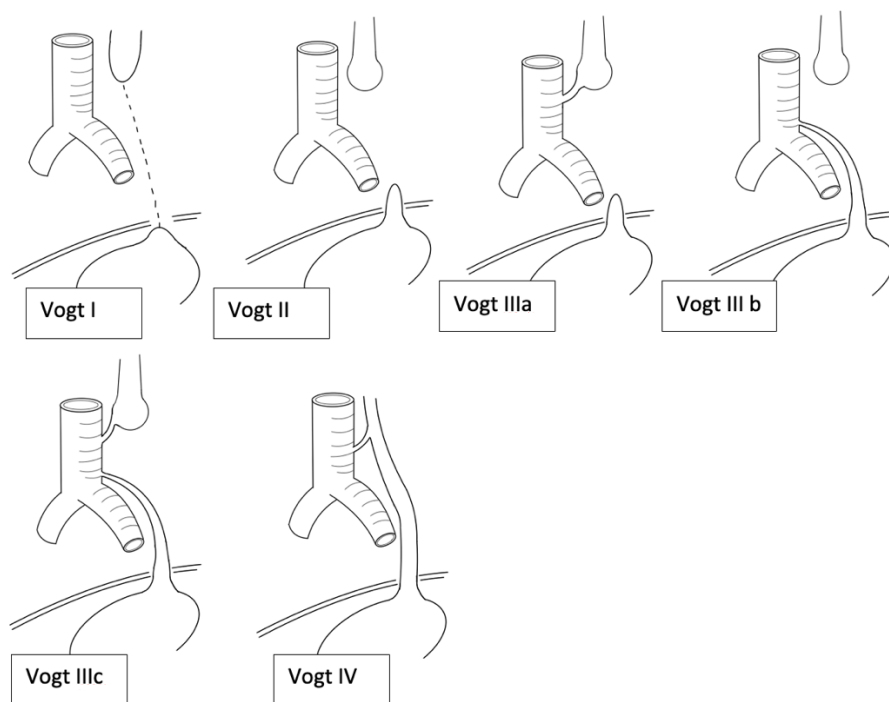
1.1.3 Klassifikation

Die Einteilung der Ösophagusatresie erfolgt noch heute nach der Vogt-Klassifikation. Sie stammt aus dem Jahre 1929 und unterscheidet zwischen den Klassen I, II, III a-c und IV. Wobei Vogt I und II die reine Atresie mit 2 Blindsäcken beschreiben, während die Vogt IIIa -c zusätzliche tracheoösophageale Fisteln anatomisch lokalisieren. In der Vogt-Klassifikation sticht außerdem die Sonderform Vogt IV hervor. Es handelt sich hierbei um eine sogenannte H-Fistel, das heißt eine isolierte tracheoösophageale Fistel (siehe Abbildung 1). [3]

Im Laufe der Geschichte fand auf Grundlage der Vogt-Klassifikation eine Modifikation und Subklassifizierung, unter anderem auch durch Ladd and Gross, statt (siehe Anhang Tabelle 20: Klassifikation der Ösophagusatresie nach Ladd and Gross [3, 9, 40]). Kluth beschrieb diese in seinem „Atlas of Esophageal Atresia“ aus dem Jahr 1976. [9]

Abbildung 1: Klassifikation nach Vogt [9]

Klassifikation nach Vogt (Kluth, 1976)



1.1.4 Ablauf der Laryngotracheobronchoskopien

In Oldenburg werden zur Durchführung der Bronchoskopie flexible und starre Videobronchoskope (Größe: 2,8 - 4,1 mm der Firma Olympus Medizintechnik) verwendet. Sie erfolgen meist präoperativ auf der Kinderintensivstation, direkt vor der

operativen Versorgung oder es besteht ein kurzer Zeitintervall zwischen der Laryngotracheobronchoskopie und der Operation. Die Laryngotracheobronchoskopie wird seit 2005 von erfahrenen Endoskopeuren standardisiert nach dem gleichen Ablauf durchgeführt und beinhaltet zudem immer eine Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes.

Während einer Atemwegsendskopie stehen zwei verschiedene Verfahren der Anästhesie zu Verfügung: die Allgemeinnarkose und die tiefe Analgosedierung. Bei der Durchführung der Laryngotracheobronchoskopie mit einem flexiblen Endoskop für die Intervention erfolgt hierbei eine kurze Analgosedierung durch den Intensivmediziner. Es bleibt unter adäquater Dämpfung unerwünschter Atemwegsreflexe, wie beispielsweise einem Laryngospasmus bei ausreichender Analgesie und Hypnose, die Spontanatmung erhalten. Die dynamische Untersuchung des Atemweges ermöglicht auch eine Tracheomalazie zu diagnostizieren. Eine ausreichende Oxygenierung wird mithilfe einer Beatmungsmaske gewährleistet, an der sich ein spezielles Portsystem mit entsprechender Kanüle zum Einführen des Bronchoskops befindet.

Der klassische Zugangsweg liegt transnasal. Eine Vorbehandlung der Choanen mit Lokalanästhetikum erleichtert den Untersuchungsvorgang. Vor Beginn der Endoskopie wird die Optik des Bronchoskopiegerätes mit einem Antibeschlagemittel benetzt und der Bronchoskopieschaft wird mittels Silikonspray gleitfähig gemacht. Die Passage durch die Beatmungsmaske sollte anschließend problemlos möglich sein. Sobald das Bronchoskop durch die Nase eingeführt wird, erfolgt unter Sicht der Stimmlippen eine weitere Applikation von klassischerweise Lidocain. Während der systematischen Untersuchung der Atemwege erfolgt eine mögliche Detektion vorliegender Fisteln. Diese Fisteln können meist mittels feinkalibrigen, flexiblen Endoskopen sondiert werden. Eine indirekte Endoskopie des Magens ist beweisend für eine untere tracheoösophageale Verbindung.

1.1.5 Assoziation mit weiteren Fehlbildungen

Die Versorgung betroffener Neugeborener mit dem Verdacht einer Ösophagusatresie erfolgt in interdisziplinären Zentren der Kinderchirurgie und Pädiatrie.

Bei Kindern mit Vorliegen einer Ösophagusatresie können zudem weitere Anomalien anderer Organsysteme koexistieren. Dabei traten in den Studienkohorten, wie beispielweise von Pedersen et al., koninzidentell kongenitale Herzfehler, urogenitale- und anorektale Fehlbildungen sowie Fehlbildungen der Extremitäten auf. Diese wurden sowohl isoliert, als auch im Rahmen einer syndromalen Komplexerkrankung wie dem CHARGE- oder VACTERL-Syndrom beschrieben. Auch im Zuge chromosomaler Aberration, beispielsweise Trisomie 21 treten Fälle einer Ösophagusatresie gehäuft auf. [1, 6, 7]

Multiple weitestgehend unbekannte Faktoren liegen der Ätiologie zugrunde. Für das Auftreten der Ösophagusatresie außerhalb von syndromalen Erkrankungen scheinen maßgeblich genetische Faktoren noch nicht bekannt. Weitere mögliche Umwelteinflüsse und Noxen könnten die Ösophagusatresie bedingen und werden im Mausmodell erforscht. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der nicht syndromalen Ösophagusatresie bei einem Geschwisterkind des Indexpatienten liegt bei 1 %. [10, 11]

Dennoch zeigt sich unter anderem in der Arbeit von Orford et al., dass die Inzidenz von Zwillingsschwangerschaften und das Auftreten dieses Erkrankungsbildes korrelieren. Ein gemeinsamer embryologischer Mechanismus könnte ursächlich sein. [12]

1.1.6 Embryogenese des Ösophagus und des tracheobronchialen Systems

Blickt man auf die embryologische Entwicklung, so wird deutlich, dass die Assoziation der Ösophagusatresie mit oder ohne tracheoösophagealer Fistel und tracheobronchialer Fehlbildung möglicherweise einen gemeinsamen Ursprung haben. Sowohl die Lunge und Trachea, als auch die Speiseröhre entspringen dem Vorderdarm. In der 4. SSW p.c. teilt sich der Vorderdarm in einen ventralen Anteil, das respiratorische Divertikulum, welches in der weiteren Entwicklung das tracheobronchiale System bildet und einen dorsalen Anteil, aus dem der Ösophagus entspringt. Wie genau diese Teilung vonstattengeht, wird gegenwärtig noch diskutiert. Es könnte ein Apoptoseprozess der lateralen Seitenwände eine Rolle spielen oder auch die Bildung eines tracheoösophagealen Septums durch eine Fusion lateraler tracheoösophagealer Kämme, die die ventro-dorsale Teilung des Vorderdarmes induzieren. [11, 13]

Fehlerhafte Differenzierung in der Embryogenese könnte diese Fehlbildungen bedingen. Mithilfe eines experimentellen Rattenmodells konnte die Gabe von Adriamycin bei der Ratte die Ösophagusatresie und tracheoösophageale Fisteln induzieren. Wie schon bei Usui et al. beschreiben, zeigen auch Ratten eine deutliche Häufung von Tracheomalazie, sodass Xia et al. in einem weiteren Experiment den Fokus auch auf die Analyse der tracheobronchialen Anomalien im Tiermodell legen. [14] Usui et al. benennen es als sogenannten Atavismus der rechten Lunge. Bis heute sind die Faktoren, die für diesen Atavismus ursächlich sein könnten, ungeklärt. [8]

Xia et al. betonen, dass die alleinige Exposition mit teratogenen Noxen zur Erklärung der Entwicklung von Ösophagusatresien und tracheoösophagealen Fisteln nicht ausreichend ist. Vielmehr sollte aufgrund des gemeinsamen embryogenetischen Entwicklungsprozesses von Lunge, Trachea und Ösophagus eine systematische Untersuchung dieser Organe erfolgen. Sie prävenieren das Übersehen lebensbedrohlicher Fehlbildung. [14]

Im weiteren Verlauf scheinen Kinder mit Ösophagusatresie immer wieder an respiratorischen Beschwerden zu leiden, trotz adäquater operativer Versorgung. Diese treten vornehmlich in den ersten Lebensjahren auf und es handelt sich dabei um chronischen, produktiven Husten, rezidivierende Bronchitiden bis hin zum Asthma und Pneumonien. 96 % der Patienten, die an einer Ösophagusatresie erkrankten, leiden in ihrem weiteren Leben an obstruktiven oder obstruktiv-restriktiven Lungenerkrankungen. [14, 15]

Verschiedene Mechanismen werden zur Genese dieser Erkrankungen aufgeführt. Zumeist werden kleinste epitheliale Schädigungen und Entzündungsprozesse aufgrund von gastroösophagealem Reflux sowie Motilitätsstörungen des Ösophagus und Mikroaspirationen benannt. Daraus resultierende rezidivierende Episoden bronchialer Infekte können ihren Beitrag dazu leisten.

Nicht immer können die oben genannten Ursachen in Verbindung mit dem an dem Ösophagusatresie erkrankten Patienten gebracht werden. Es liegt eine abnorme pulmonale Dysfunktion bei Ösophagusatresie-Patienten vor, die nicht alleinig auf diesem Wege erklärt werden kann. Somit stellt sich die Frage, ob nicht auch die anatomischen Besonderheiten der Atemwege und das Vorliegen eines

histopathologisch veränderten Aufbaus der Trachealwand einen maßgeblichen Einfluss auf diese respiratorische Symptomatik haben. Erkrankungen der Lunge wie pulmonale Agenesien und Tracheomalazie beeinflussen somit ab dem Zeitpunkt der Geburt die Morbidität der Patienten. [14, 15]

1.1.7 Operative Versorgung

Zur Versorgung der Ösophagusatresie stehen dem Kinderchirurgen verschiedene chirurgische Verfahren zur Verfügung. Wir unterscheiden zwischen einem offenen chirurgischen, sogenannten konventionellen, operativen Verfahren und der minimalinvasiven Thorakoskopie. Die Operation erfolgt am intubierten, beatmeten Patienten in einer Allgemeinnarkose entweder balanciert mittels Einleitung durch Propofol und anschließender Narkose mit Sevofluran oder als reine TIVA mit einem Propofolperfusor.

Die adäquate Analgesie und Muskelrelaxation erfolgt regelhaft in Oldenburg mit Fentanyl und Cis-Atracurium.

Ein wichtiger Aspekt in der operativen Planung ist die Distanz zwischen den beiden Blindsäcken. Können beide Blindsäcke ohne große Spannung angenähert werden, so erfolgt eine direkte „End-zu-End-Anastomose“ mit Passageherstellung. Ist der Abstand jedoch zu groß, so ist die primäre „End-zu-End Anastomose“ nicht möglich. Man spricht von einer „long gap Ösophagusatresie“. [3, 16]

In diesem Fall erfolgt dann ein chirurgisch mehrzeitiges Vorgehen mit zunächst einer Gastrostomie und primärer Fistelligatur. Anschließend eingebrachte Bougies ermöglichen über mehrere Wochen eine Traktionstherapie, sodass sich beide Blindsäcke annähern und im Anschluss verbunden werden. Alternative Methoden stellen ein sogenannter Magenhochzug oder die Verwendung eines Darminterponat zur Rekonstruktion des Ösophagus dar. Bei einem einzeitig operativen Vorgehen mit primärem Fistelverschluss und direkter End-zu-End-Anastomosierung ist das in Oldenburg gewählte Verfahren eine offene konventionelle Methode. Der Eingriff erfolgt in Linksseitenlage. Der operative Zugang ist eine extrapleurale Thorakotomie rechts am ventralen Rand des M. latissimus dorsi.

Die Eröffnung des Thoraxes erfolgt zwischen der 4. und 5. Rippe. Die parietale Pleura wird stumpf von der Thoraxwand abpräpariert und die V. azygos, die Trachea sowie der Ösophagus extrapleural dargestellt. Bei vorliegender Fistel kann diese

meist rasch als breite Verbindung zwischen Ösophagusblindsack und Trachea identifiziert werden. Die klassische Lokalisation findet sich hierbei direkt oberhalb der Carina. Im Anschluss erfolgt die Freipräparation und Mobilisierung der Ösophagusblindsäcke. Die vorständige Präparation von den Blindsäcken und der Fistelverbindung sollte aufgrund der anatomischen Nähe möglichst unter Schonung des N. vagus und der V. azygos erfolgen. Mittels Durchstechungsligatur wird die Fistelverbindung durchtrennt. Die Ösophagusenden werden möglichst spannungsfrei anastomosiert, dabei beginnt der Operateur zunächst an der Hinterwand mit Einzelknopfnähten. Anschließend wird die Magensonde in den distalen Teil des Ösophagus vorgeschoben und die Anastomose an der Vorderwand komplettiert. Die Anastomose wird auf ihre Dichtigkeit und Durchblutung überprüft. Der Situs wird am Ende lege artis verschlossen. Sofern sich Hinweise auf einen postoperativen Pneumothorax zeigen, erfolgt die sofortige Anlage einer Thoraxdrainage.

1.1.8 Letalität

Ein weiterer wichtiger Parameter im postoperativen Verlauf ist die Mortalität. In der Literatur werden zwei relevante Faktoren für das Überleben von Kindern mit einer Ösophagusatresie beschrieben. Dieses verdeutlicht die „Spitz-Klassifikation“ aus dem Jahre 1994 (siehe Tabelle 1: „Spitz-Klassifikation“ für das Überleben mit Ösophagusatresie (Spitz, 2007)).

Zum einen ist das Geburtsgewicht prognostisch entscheidend. Die Mortalität von Kindern mit einem Geburtsgewicht von kleiner als 1500 Gramm ist circa 20 % höher im Vergleich zu Neugeborenen, deren Geburtsgewicht größer als 1500 Gramm ist. Zum anderen werden in der Arbeit von Spitz et al. sogenannte „major cardiac malformations“ benannt, deren Auftreten auch zu einer 20-prozentigen Mortalitätssteigerung führt.

Zwar profitieren betroffene Patienten von der Weiterentwicklung in vielen Bereichen der neonatologischen, kinderchirurgischen und kardialen Versorgung, dennoch ist die „Spitz-Klassifikation“ weiterhin valide und hilft den versorgenden Ärzten die Prognose der Patienten einzuschätzen. [17]

Tabelle 1: „Spitz-Klassifikation“ für das Überleben mit Ösophagusatresie (Spitz, 2007)

Gruppe	Überlebensrate	Definition
Gruppe I	97%	Geburtsgewicht >1500 g ohne „cardiac anomalies“
Gruppe II	59%	Geburtsgewicht <1500 g oder „cardiac anomalies“
Gruppe III	22%	Geburtsgewicht <1500 g und „cardiac anomalies“

1.2 Studienziele

Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit erfolgt eine explorative Datenanalyse standardisiert durchgeführter präoperativer Laryngotracheobronchoskopie bei Neugeborenen mit einer Ösophagusatresie im Klinikum Oldenburg. Der Fokus liegt hierbei auf dem Stellenwert der Laryngotracheobronchoskopie im Hinblick auf den diagnostischen Zugewinn und deren Risiken.

Eine Umfrage des EUPSA-BAPS Joint Congress in Rom 2012 erbrachte, dass nur 32 % der Befragten regelhaft eine Laryngotracheobronchoskopie durchführen. Auch in der IPEG Survey Studie gaben lediglich 60% der befragten Chirurgen an, dass sie präoperativ eine Laryngotracheobronchoskopie durchführen.[5]

In der deutschen SK2 Leitlinie der Ösophagusatresie findet sich keine Empfehlung zur routinemäßigen Durchführung einer präoperativen Laryngotracheobronchoskopie. Weiterhin ist das klinische Vorgehen variabel und bisher stellt die Laryngotracheobronchoskopie keinen Goldstandard in der präoperativen Diagnostik dar.

In der Literatur wird bei 50% der Neugeborenen mit einer Ösophagusatresie eine Assoziation mit weiteren Fehlbildungen beschrieben. Diese Fehlbildungen treten vermehrt im Bereich der Atemwege und rechten Lunge auf. [8]

Die Laryngotracheobronchoskopie liefert uns Informationen über die Anatomie der Atemwege und eine mögliche Fistellokalisierung.[4, 6] Außerdem ist Sie unabdingbar zur Abklärung einer oberen Fistel mit definitiver chirurgischer Versorgung. [2]

Bisher finden sich jedoch keine Studien, die quantifizieren, wie häufig durch den Verzicht einer Laryngotracheobronchoskopie eine obere Fistel übersehen wird.

Gemäß dem Review von Taghavi und Stringer treten bei routinierten Laryngotracheobronchoskopien selten Komplikationen auf, wovon in vorangegangenen Studien nicht berichtet wurde.[4, 6]

Weiterhin empfiehlt der ERNICA (The European Reference Network for rare Inherited and Congenital Anomalies) Konsensus zum Management von Patienten mit einer Ösophagusatresie die Durchführung einer Laryngotracheobronchoskopie bei allen betroffenen Patienten, da eine zusätzliche Evaluation der Atemwege bezüglich der Fistellokalisierungen und Atemwegsanomalien möglich ist.

Dieser Konsens wurde auf Basis einer Umfrage verfasst und stellt letztlich eine Expertenmeinung nach ausführlicher Literaturrecherche dar. Eigens generierte Daten einer Studie liegen diesem Konsens nicht zugrunde.

Seit vielen Jahren werden die Neugeborenen im Klinikum Oldenburg interdisziplinär nach einer standardisierten, hausinternen Leitlinie versorgt. Diese basiert unter anderem auf der SK2 Leitlinie und beinhaltet zusätzlich die Durchführung einer präoperativen Laryngotracheobronchoskopie.

In dieser retrospektiven Datenerhebung der im Klinikum Oldenburg versorgten Neugeborenen mit einer Ösophagusatresie analysieren wir Nutzen und mögliche Risiken im Rahmen der standardisierten Laryngotracheobronchoskopie.

2. Methodik

2.1 Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive klinische Observations-Studie (Studiendesign) mit explorativer Datenanalyse. Es werden die Daten von allen in der Kinderklinik des Klinikums Oldenburg versorgten Neugeborenen mit einer Ösophagusatresie retrospektiv erhoben. Diese Patientenkohorte wurde im Zeitraum von April 2005 bis Oktober 2021 im Klinikum Oldenburg behandelt. Die Grundlage für die Datenevaluation bilden die elektronischen Patientenakten mitsamt Arztbriefen, Bronchoskopie- und Operationsberichte sowie eingescannte Archivakten.

2.2 Population und Studiengröße

Die Studienkohorte unserer retrospektiven Datenanalyse umfasst eine Anzahl von n=62 Patienten.

Zunächst werden alle für diesen Zeitraum in der Kinderklinik behandelten Patienten mit der Diagnose-Codierung Q39.0 und Q39.1 nach ICD 10 Klassifikation elektronisch abgefragt.

Dies erfolgt unter Verwendung des Krankenhausinformationssystems CGM MEDICO.

Diese Abfrage ergibt eine Patientengruppe von $n=73$. Voraussetzung zum Einschluss in die Studienkohorte ist zunächst die Geburt im Jahre 2005 und später, da für diesen Zeitraum eine gut gepflegte elektronische Patientenakte zu erwarten ist. Im Anschluss erfolgt eine Pseudonymisierung. Jedem Fall wird eine Nummer willkürlich zugeordnet. Die harten Einschlusskriterien unserer Patientenkohorte sind die postnatale Behandlung in der Kinderklinik mitsamt Diagnostik, inklusive der Laryngotracheobronchoskopien und der operativen Versorgung der Ösophagusatresie. Insgesamt kann ein Patientenkollektiv von $n=62$ in die Studie eingeschlossen werden.

2.3 Variablen

2.3.1 Perinatale Daten

Die Auswertung der patientenbezogenen Daten erfolgt nach definierten Variablen. Der erste Aspekt beinhaltet allgemeine Parameter. Neben dem Geschlecht handelt es sich hierbei um das Gestationsalter bei Entbindung, das Geburtsgewicht, die Körperlänge und der Kopfumfang bei Geburt.

Zudem errechnen wir die Geburtsperzentile. Orientierend an der errechneten Geburtsperzentile können wir so auf ein eventuelles Vorliegen eines „Small for gestational age“ (SGA), das durch ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile liegend definiert wird, schließen. [18]

Zur Einschätzung des postnatalen klinischen Zustandes und der Anpassung des Neugeborenen, ziehen wir den APGAR Wert nach 5 Minuten hinzu.

Zudem erfassen wir, ob eine postnatale Beatmung nötig gewesen ist. Hierbei unterscheiden wir zwischen einer invasiven Beatmung im Rahmen einer Intubation oder nicht-invasiv mittels CPAP.

Die postnatale Beatmung Neugeborener mit Ösophagusatresie kann bei Vorliegen einer unteren Fistel eine massive Überblähung der Magenblase bedingen. Sofern eine überblähte Magenblase vorliegen sollte, wird dieses auch in unserer Datenanalyse erfasst. Ein weiterer Parameter stellt der pränatale Befund eines

Polyhydramnions dar. Sofern dieses bekannt ist, schließen wir diese Variablen in unsere Datenerhebung ein.

2.3.2 Präoperative Diagnostik

Im Hinblick auf potentielle Komorbiditäten stellt die präoperative Diagnostik einen weiteren wichtigen Aspekt der Datenerhebung dar.

Wir evaluieren folgende diagnostische Untersuchungen in der präoperativen Versorgung: Initiale Röntgen-Thorax Untersuchung, die Sonografie des Abdomens, die Echokardiografie und die Laryngotracheobronchoskopie.

2.3.3 Laryngotracheobronchoskopie und Klassifikation

Der vornehmliche Fokus liegt bei dieser explorativen Datenanalyse auf der Laryngotracheobronchoskopie.

Einen Aspekt, den wir erfassen stellt die Wahl des Endoskops dar, Wir unterscheiden hierbei zwischen starrem und flexiblem Endoskop.

Die die Vogt-Klassifikation wird nach Durchführung der Bronchoskopie, sprich präoperativ, anhand des Bronchoskopieberichtes und im Anschluss postoperativ unter Zuhilfenahme des Operationsberichtes angewendet. Dieses ermöglicht uns den direkten Vergleich, inwiefern die bronchoskopischen Befunde mit den intraoperativen Befunden korrelieren.

Die „Ladd and Gross-Klassifikation“ als eine modifizierte Klassifikation stellt zudem eine Variable dar.

Darüber hinaus werden weitere Charakteristika der Fistel, wie die exakte Seite und die Anzahl der Fisteln, erfasst. Sofern die Dokumentation erfolgte, sind die Dauer der Bronchoskopie und die Frage nach dem Narkoseverfahren weitere Parameter, die wir in unsere Datenerhebung einschließen.

Neben der klaren Diagnosestellung und Definition der chirurgischen Therapie können mithilfe der Laryngotracheobronchoskopie weitere Atemwegsanomalien detektiert werden. Wir erheben folgende Anomalien wie Lungenhypoplasien, ektope Bronchi oder auch das Fehlen des rechten oberen Bronchus und Trifurkationen.

Es werden auch kongenitale Stenosen der Atemwege, gehäufte Fälle von Tracheomalazie und atelektatische Veränderungen der Lunge beschrieben.

2.3.4 Periinterventionelle Komplikationen

Zur Evaluation der Versorgung von Neugeborenen mit Ösophagusatresie sind zudem weitere Aspekte relevant, die sich mit den möglichen Komplikationen der Bronchoskopien befassen.

Diese thematisieren unter anderem eventuelle Verletzungen der Atemwege und Blutungen. Während der Bronchoskopien kann es zudem auch zu Laryngo- oder Bronchospasmen, Aspirationen, Sättigungsabfällen unter 80% SpO₂, Apnoen oder Bradykardien, definiert als Herzfrequenz kleiner als 70 Schläge pro Minute, kommen. Auch können Stimmbandparesen einseitig oder beidseitig auftreten.

Da die Laryngotracheobronchoskopie ein kurzer Eingriff ist, der auf der Intensivstation oder direkt vor der Operation durchgeführt wird, existieren hierfür keine zusätzlichen Anästhesieprotokolle. Der Bronchoskopiebericht stellt die wichtigste Informationsquelle dar. Sofern die Bronchoskopie auf der Intensivstation erfolgte, wurden die Vitalparameter über die Verlaufsbögen miterfasst.

2.3.5 Assoziation mit weiteren Fehlbildungen

Ein weiterer Pool von Variablen befasst sich mit weiteren Grunderkrankungen des Patientenkollektivs.

Da neben dem Auftreten einer isolierten Ösophagusatresie mit und ohne Fistel eine Assoziation mit weiteren Fehlbildungen beschrieben wird, stellen weitere perinatale Fehlbildungen ein Kriterium dar.

Die Unterteilung der perinatalen Fehlbildungen nach jeweiligem Organsystem soll ihren weiten Formenkreis folgendermaßen ordnen: kardiovaskuläre Fehlbildungen, Fehlbildungen des Urogenitalsystems und zusätzliche gastrointestinale Fehlbildungen.

Hinzukommen die Beschreibung multipler komplexer Fehlbildung als Erkrankungen des syndromalen Formenkreises. Sie werden auch als VATER-, VACTERL-Assoziationen oder dem CHARGE-Syndrom benannt.

Zudem erfassen wir auch chromosomale Aberrationen wie zum Beispiel Trisomie 21 oder Trisomie 18.

2.3.6 Operative Versorgung

Schließlich betrachten wir Variablen, die die operative Versorgung der Neugeborenen mit Ösophagusatresie thematisieren. Zunächst unterscheiden wir

zwischen einzeitigen und mehrzeitigen operativen Eingriffen mit der Anlage einer Gastrostomie. Bei einer direkten End-zu-End-Anastomose differenzieren wir zwischen dem offen konventionellen Verfahren mit Thorakotomie und einer Thorakoskopie im Sinne eines minimal invasiven Eingriffes.

Konnte eine spannungsfreie Anastomose erfolgen oder war diese unter Zug? Wie schon für die Laryngotracheobronchoskopie erläutert, sind auch perioperative Komplikationen der Anästhesie relevant. Diese befassen sich mit Sättigungsabfällen unter 80% SpO₂, Bradykardien unter 70 Schlägen pro Minute bis hin zur medikamentösen Reanimation.

Weitere wichtige Variablen, die die operative Versorgung betreffen, zielen auf den operativen Outcome ab. Wir definieren folgende postoperative Komplikationen als Parameter des Krankheitsverlaufes: postoperative Blutungen, eine Insuffizienz der Anastomose, das Auftreten einer Mediastinitis, postoperative Pneumonien, unentdeckte oder rezidivierende tracheoösophageale Fisteln sowie notwendige Revisionsoperationen.

Im Rahmen der Nachsorge in den ersten Lebensjahren erfolgen in regelmäßigen Abständen endoskopische Kontrollen.

Dieses ermöglicht auch die Strikturen der Anastomose, Motilitätsstörungen des Ösophagus und gastroösophageale Refluxbeschwerden zu beschreiben. Liegt eine narbige Verengung im Bereich der Anastomose vor, kann somit eine Bougierung, sprich Aufdehnung, erfolgen. Die Anzahl der Bougierungen kann so auch quantifiziert werden.

2.3.7 Letalität

Zudem stellen der Tod im stationären Verlauf bzw. in der Neonatalperiode mit dem Lebensalter in Lebenstagen zum Todeszeitpunkt eine Variable dar.

2.3.8 Sonstige Parameter

Abschließend erfassen wir die Postleitzahl der betroffenen Patienten, um neben einer regionalen Häufung den Umkreis der Patientenversorgung zu evaluieren.

2.4 Statistische Verfahren (Methodik)

Es erfolgte eine explorative Datenanalyse mithilfe des Krankenhausinformationssystems CGM MEDICO unter Verwendung ICD-10 Diagnose-Codierungen Q 39.0 und Q39.1 für die Ösophagusatresie ohne und mit Tracheoösophagealfistel. Hierbei wurden Patienten erfasst, die in den ersten Lebenstagen stationär betreut wurden und wiederholte stationäre Aufnahmen. Nach Erfassung des Patientenkollektives erfolgt eine entsprechende Pseudonymisierung. Zudem wurden den definierten Variablen Wertelabels zugefügt.

Unter Verwendung der zu Beginn definierten Einschlusskriterien reduziert sich schließlich das erfasste Patientenkollektiv. Schließlich werden die erhobenen Parameter mit dem zugehörigen Pseudonym in der Datentabelle gelistet. Hierfür wird Microsoft® Excel (Version 16.76) verwendet. Es erfolgt ein Transfer der Daten in das Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics (Version 28.0.1.0.) zur weiteren Analyse. Schließlich wird eine deskriptive Datenanalyse der erhobenen Werte durchgeführt, bei denen neben den Häufigkeiten, Median und Range auch das arithmetische Mittel ermittelt wird.

Die erhobenen Daten werden im Kontext vorangegangener Studien betrachtet und verglichen. Wenn bei zu geringer Schnittmenge kein relevantes Konfidenzintervall angegeben werden kann, erfolgt der Diskurs mit den Ergebnissen vorangegangener Studien. In Zusammenschau der Literatur erfolgt eine Diskussion der erfassten Werte. Sofern sich das Kollektiv nach bestimmten Kriterien gruppieren lässt, wird diese Kohorte gesondert ausgewertet.

Die erhobenen Daten basieren auf der Dokumentation in der elektronischen Patientenakte.

Von einer potentiellen Verzerrung der Studiendaten bei diesem retrospektiven Studiendesign ist nicht auszugehen. Die Daten wurden weitestgehend unbeeinflusst erfasst, da zu diesem Zeitpunkt nicht die Intention bestand, dass diese für eine retrospektive Studie genutzt werden würden.

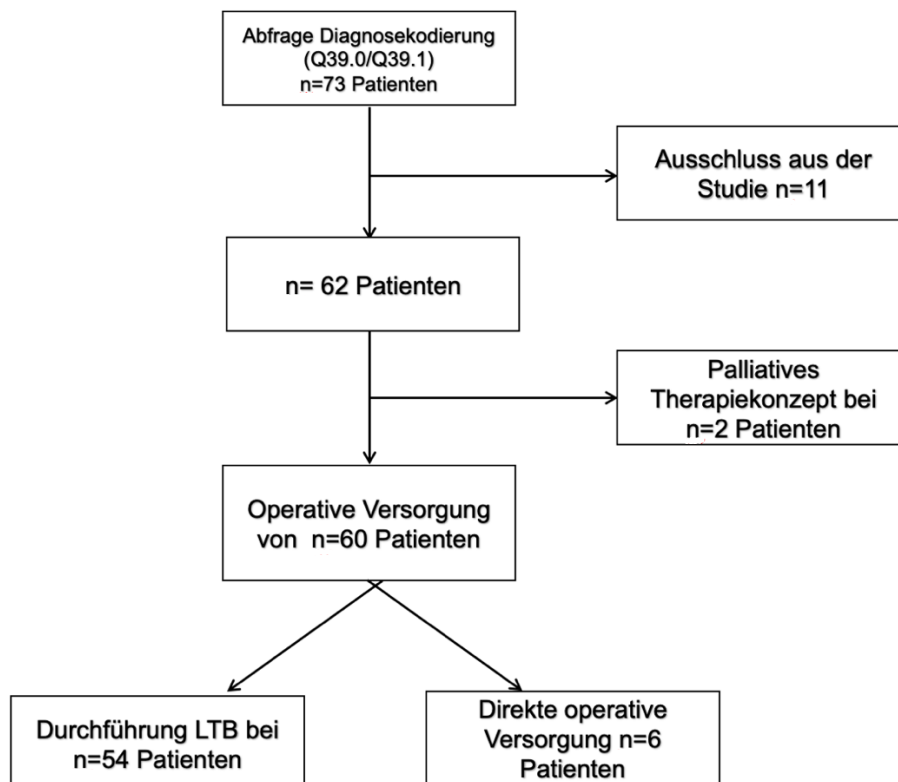
3. Ergebnisse

In die Studie eingeschlossen wurde eine Patientenkohorte von $n = 62$ Probanden. Die initiale elektronische Datenabfrage nach Diagnose- Codierung Q39.0 und Q39.1 nach ICD 10 Klassifikation ergab initial $n = 73$ Patienten. Insgesamt schlossen wir

n=11 Patienten aus der Studie aus. (n=11 Patienten; aufteilend in n=2 Patienten fehlerhafte Codierung, n= 3 Patienten Ausschluss Ösophagusatresie, n=6 postoperative Konsultation)

Zum einen erfolgte bei n=2 Patienten eine fehlerhafte Codierung und n= 3 Patienten wurden zum Ausschluss einer Ösophagusatresie in der Klinik vorgestellt. Zum anderen wurden n=6 Patienten nicht in der hiesigen Klinik postnatal operiert, sondern waren im weiteren Verlauf Ihres Lebens aufgrund eines anderen Konsultationsanlasses Patient in der Kinderklinik.

Abbildung 2: Studienablauf standardisierte Laryngotracheobronchoskopien bei Neugeborenen mit einer Ösophagusatresie



* Q39.0 = Ösophagusatresie ohne Fistel und Q39.1= Ösophagusatresie mit Tracheoösophagealfistel

** LTB= Laryngotracheobronchoskopie

3.1 Perinatale Daten

Unsere Studienkohorte umfasst insgesamt n=62 Kinder mit einer Ösophagusatresie.

Tabelle 2: absoluter und relativer Anteil männlicher und weiblicher Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=62)

Geschlecht	Anteil der Patienten n=	Relativer Anteil in %
männlich	40	64,5%
weiblich	22	35,5%

Tabelle 3: Geburtsgewicht in Gramm zum Zeitpunkt der Entbindung bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=62)

	Geburtsgewicht in Gramm
Minimales Geburtsgewicht	775
Maximales Geburtsgewicht	3900
Mittleres Geburtsgewicht	2635

Tabelle 4: Gestationsalter in Schwangerschaftswochen (Woche + Tage) zum Zeitpunkt der Entbindung bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=62)

	Gestationsalter in Schwangerschaftswochen (Woche +Tage)
Minimales Gestationsalter	28+3
Maximales Gestationsalter	41+6
Mittleres Gestationsalter	37+1

Tabelle 5: Körperlänge in Zentimeter zum Zeitpunkt der Entbindung bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=62)

	Körperlänge in cm
Minimale Körperlänge	35
Maximale Körperlänge	57
Mittlere Körperlänge	49

3.2 Präoperative Diagnostik

In der gesamten Patientenkohorte erfolgten regelhaft eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens, eine Röntgen-Thorax-Diagnostik sowie eine Echokardiografie.

3.3 Klassifikation

In der Patientenkohorte erfolgten wie oben genannt in 87% der Fälle (n=54/ 62; 87%) eine präoperative Laryngotracheobronchoskopie. Diese Untersuchung erfolgte bei 8 Patienten nicht (n=8/62; 12,9%) von denen 2 (n=2/62; 3,2%) palliativ therapiert wurden. Die weiteren n=6 Patienten wurden nur mittels Röntgen-Thorax und intraoperativem Befund folgendermaßen nach Vogt klassifiziert: n=56 Vogt III b (n=56/62; 90,3%), n=3 Vogt II (n=3/62; 4,8%), und n=1 Vogt I (n=1/62; 1,6%). Betrachten wir die gesamte Patientenkohorte, so zeigte sich definiert nach Vogt die Vogt IIIb Atresie als die häufigste Form der Ösophagusatresie mit 90,3%. Gefolgt wird diese Gruppe von der Vogt II Atresie mit 4,8%. Die Vogt I, IIIa und III c waren jeweils nur mit 1,6 % vertreten.

Tabelle 6: Absoluter und relativer Anteil der Patientenkohorte gemäß der Vogt-Klassifikation (n=62)

Klassifikation	Anteil der Patienten n=	Relativer Anteil (%)
Vogt I	1	1,6%
Vogt II	3	4,8%
Vogt IIIa	1	1,6%
Vogt IIIb	56	90,3%
Vogt IIIc	1	1,6%
Gesamtes Patientenkollektiv	62	100%

Tabelle 7: Absoluter und relativer Anteil der Patientenkohorte bei denen eine Laryngotracheobronchoskopie durchgeführt wurde gemäß der Vogt-Klassifikation - Gegenüberstellung der prä- und postoperativen Vogt-Klassifikation (n=54)

Klassifikation	Präoperativer Anteil der Patienten n=	Relativer Anteil (%)	Postoperativer Anteil der Patienten n=	Relativer Anteil (%)
Vogt I	-	-	-	
Vogt II	2	3,7%	1	1,9%
Vogt IIIa	-	-	1	1,9%
Vogt IIIb	52	96,3%	52	96,3%
Vogt IIIc	-	-	-	
	54	100%	54	100%

Tabelle 8: Beschreibung der Fistellokalisation nach Durchführung der Laryngotracheobronchoskopie bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=54)

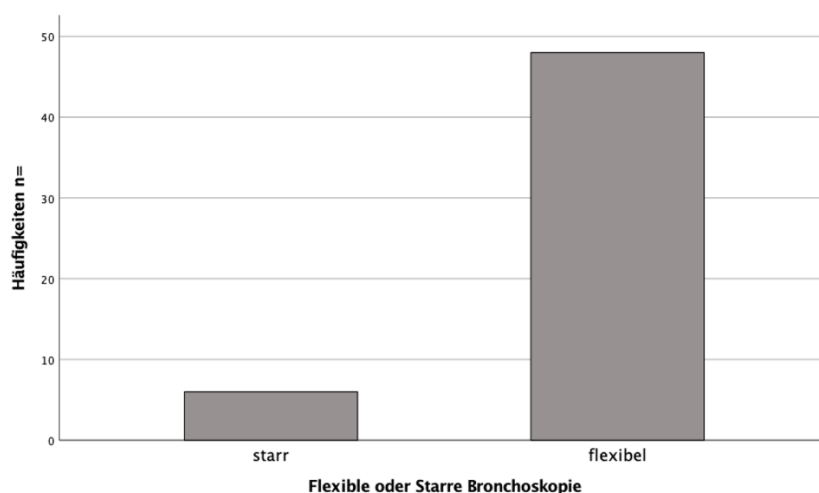
Fistellokalisation	Anzahl der Patienten n=	Relativer Anteil (%)
Dorsomedial	51	94,4%
Dorsolateral links	2	3,7%
Keine Fistel	1	1,9%
	54	100%

3.4 Laryngotracheobronchoskopie

Bei den Kindern, die in der Kinderklinik Oldenburg operiert wurden, erfolgte in 90% der Fälle eine präoperative Bronchoskopie (n=54/60; 90%).

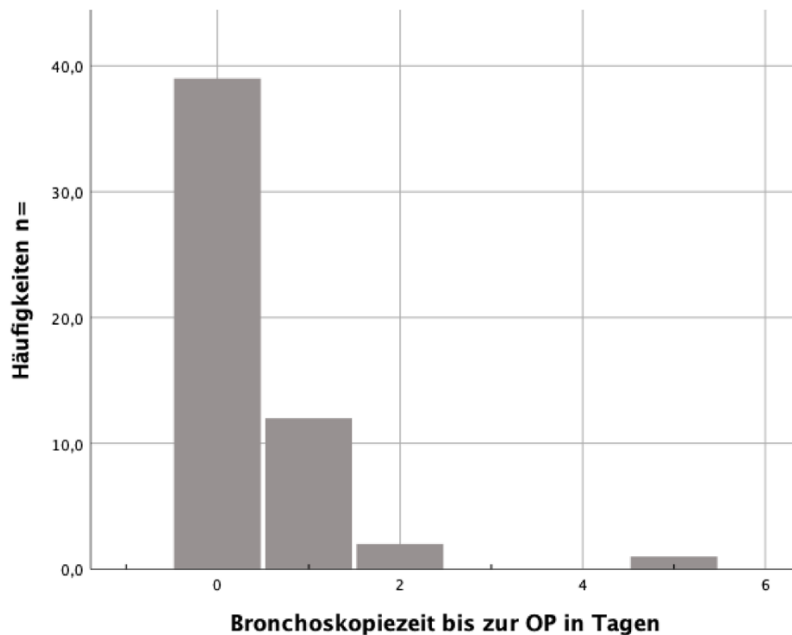
Die anderen 6 Kinder wurden direkt operativ versorgt (n=6/60; 10%).

Abbildung 3: Anteil durchgeführte starrer (n=6/54; 11,1%) und flexibler (n=48/54; 88,9%) Laryngotracheobronchoskopie bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=54)



Von den durchgeführten Bronchoskopien erfolgten 11,1% (n=6/54; 11,1%) mithilfe eines starren Endoskops und 88,9% (n=48/54; 88,9%) mittels flexibler Endoskopie. In einem Fall zeigte sich im weiteren Verlauf trotz präoperativer Bronchoskopie eine zunächst unentdeckte obere Fistel. Ansonsten wurde die Diagnose mittels präoperativer Bronchoskopie auch intraoperativ bestätigt.

Abbildung 4: Zeit zwischen der durchgeführten Laryngotracheobronchoskopie und operativen Versorgung in Tagen bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=54)



3.5 Peri-interventionelle Komplikationen

Peri-interventionell traten keine Komplikationen auf. Diese definierten wir als Aspirationen, Sättigungsabfälle, Laryngo- und Bronchospasmen, Traumata der Atemwege sowie Bradykardien.

In einem Fall wurde ein zyanotisches Kind mit Sättigungen von SpO₂ 50-70% bronchoskopisch intubiert. Bei diesem Patienten waren eine syndromale Grunderkrankung mit knöcherner Choanalatresie und Larynxdysplasie bekannt. Während einer weiteren Endoskopie wurde im Verlauf das Bronchoskop von starr auf flexibel gewechselt. Ursächlich hierfür war die schlechte Sicht aufgrund einer Schleimhautschwellung.

3.6 Assoziation mit weiteren Fehlbildungen

Wir untersuchten die gesamte Patientenkohorte auf das Vorkommen weiterer Fehlbildungen. Diese fanden sich in 58,1% der Fälle (n=36/62; 58,1%).

Tabelle 9: Assoziation der Ösophagusatresie mit weiteren Fehlbildungen (n=62)

	Anzahl der Patienten n=	Relativer Anteil (%)
Ösophagusatresie mit weiterer Fehlbildung	36	58,1%
Ösophagusatresie ohne weitere Fehlbildung	26	41,9%

Im Weiteren werden die einzelnen Organsysteme der Fehlbildung und ihr Vorkommen erläutert.

Tabelle 10: Kardiale Fehlbildungen bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=20/62; 32,2%)

Herzfehler	Anzahl der Patienten (n=)	Relativer Anteil (%)
Ventrikelseptumdefekt (VSD)	11	17,7%
Hypoplastisches Linkshersyndrom (HLHS)	2	3,2%
Atriumseptumdefekt (ASD)	3	4,8 %
persistierendes Foramen ovale (PFO)	1	1,6%
persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA).	3	4,8 %
AVSD	1	1,6%

Tabelle 11: Fehlbildungen des Bewegungsapparates bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=12/62; 19,4%)

Fehlbildung Bewegungsapparat	Anzahl der Patienten (n=)	Relativer Anteil (%)
Wirbelkörperfehlbildung	6	9,6
Rippenfehlbildung	2	3,2%
Fehlbildung der Hand/ Hexadaktylie	4	6,4%
Daumendysplasie	1	1,6 %
Radiusdysplasie	1	1,6 %

Klumphand	1	1,6 %
Hüftdysplasie	1	1,6%

Tabelle 12: Fehlbildungen des Gesichtes bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=2/62; 3,2%)

Fehlbildungen des Gesichtes	Anzahl der Patienten (n=)	Relativer Anteil (%)
Mund-Kiefer-Gaumenspalte	1	1,6%
Choanalatresie	1	1,6%

Tabelle 13: Weitere Fehlbildungen des Gastrointestinaltraktes bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=11/62; 17,7%)

Fehlbildungen des Gastrointestinaltraktes	Anzahl der Patienten (n=)	Relativer Anteil (%)
Analatresie	3	4,8%
Duodenalatresie	2	3,2 %
Duodenalstenose	1	1,6%
Pankreas anulare	2	3,2%
Hypertrophe Pylorissenose	1	1,6%
Magenatonie mit Pylorospasmus	1	1,6%
Nonrotation des Darmes	1	1,6%
Anorektale Malformation	1	1,6%

Tabelle 14: Fehlbildungen des Urogenitalsystemes bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=7/62; 11,3 %)

Fehlbildungen des Urogenitalsystemes	Anzahl der Patienten (n=)	Relativer Anteil (%)
Nierendysplasie	2	3,2%
Nierenagenesie	2	3,2%
Hufeisenniere	1	1,6%
Einzelniere	1	1,6%

Doppelnieren	1	1,6%
Penoskrotale Hypospadie	1	1,6%

Tabelle 15: Fehlbildungen der Atemwege und Lunge bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=7/62; 11%)

Fehlbildungen der Atemwege	Anzahl der Patienten (n=)	Relativer Anteil (%)
Atypischer rechter Oberlappenbronchus	2	3,2%
Fehlendes Segment 7 der rechten Lunge	1	1,6%
Trifurkation	2	3,2%
Larynxdysplasie	1	1,6%
Pig bronchus	1	1,6%

Tabelle 16: Syndromale Erkrankungen bei denen komorbid eine Ösophagusatresie auftrat (n=16/62, 25,8%)

Syndromale Erkrankung	Anzahl der Patienten (n=)	Relativer Anteil (%)
Trisomie 21	4	6,4%
Trisomie 18	1	1,6%
V.a. VATER-/VACTERL Assoziation	8	11,3%
V.a. CHARGE -Syndrom	2	3,2%
Komplexes Fehlbildungssyndrom del5q23.2+q31.2	1	1,6%

3.7 Operative Versorgung

Eine operative Versorgung erfolgte bei 60 Kindern (n=60/62; 96,7%) unserer Studienkohorte. Von den 60 operativ versorgten Patienten erfolgte bei 83,3% ein einzeitiges Vorgehen (n=50/60; 83,3%), während 16,7% durch mehr-zeitiges Vorgehen operiert wurden (n=10/60; 16,7%).

In allen 10 Fällen der Bougierungstherapie anastomosierte man die beiden Ösophagus Blindsäcke im weiteren Verlauf.

Es erhielten insgesamt 12 Patienten (n=12/60; 20%) eine Gastrostomie zur enteralen Ernährung.

Die postoperative Nahrungskarenz wurde nach dem ersten operativen Eingriff gemessen. Dies betrug im Durchschnitt 3,5 Tage. Hierbei betrug das Minimum 2 Tage und das Maximum 18 Tage.

Die perioperativ berichteten Komplikationen und Besonderheiten werden im Folgenden aufgeführt:

Tabelle 17: Perioperative Besonderheiten und Komplikationen bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=60)

	Anzahl der Patienten n=	Relativer Anteil (%)
Anastomose unter Zug	14	23,3%
Insuffizienz einer primären Anastomose	7*	11,7%*
Mediastinitis	1	1,7%
Postoperativer Pneumothorax	6	10%
Pneumonie	3	5%
Postoperative Blutung	0	0%
Revisions-OP	7	11,6%

(* missing data bei n=2/60)

Aufgrund des Ereignisses exitus letalis im weiteren Verlauf reduziert sich unsere Patientenkohorte auf 56 Patienten. (n=56/ 62; 90,3%)

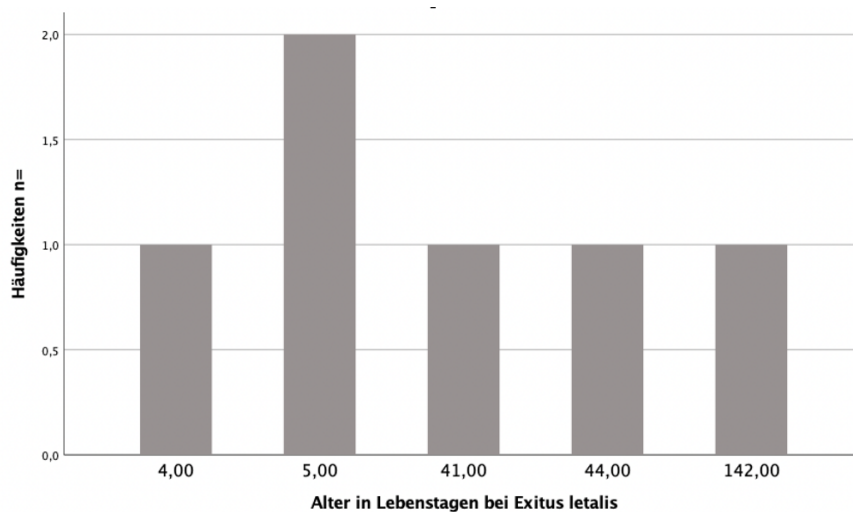
48,2 % der an Ösophagusatresie erkrankten Kinder wiesen in der gastrokopischen Nachsorge eine Strikturen der Anastomose auf. In diesen Fällen wurde die Strikturen durch eine Bougiebehandlungen therapiert. Durchschnittlich fand die Bougiebehandlung 9-mal (Range von 1 bis 44) statt. Der Beobachtungszeitraum liegt in diesem Fall vom Zeitpunkt der Geburt bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung. In einem Fall reichte eine alleinige Bougiebehandlung nicht aus, sodass ein temporärer Stent gastrokopisch eingebracht wurde. Die Patienten mit Strikturen der Anastomose wiesen keine Störungen der Motilität des Ösophagus auf. Es zeigten 11 der betroffenen Kinder im Verlauf zudem einen gastroösophagealen Reflux (n=11/60; 18,3%).

3.8 Letalität

Von unserer Studienkohorte befanden sich 60 Patienten ($n=60/62$; 96,2%) in der Kinderklinik Oldenburg in kinderchirurgischer Behandlung. Bei 2 Patienten entschloss man sich für ein palliatives Therapiekonzept. ($n=2/62$; 3,2%)

Beide Patienten verstarben innerhalb weniger Tage nach Entbindung aufgrund der schweren Komorbiditäten neben der Ösophagusatresie mit einer infausten Prognose. 6 Patienten der gesamten Patientenkohorte verstarben im follow-up. Somit liegt die Letalität insgesamt bei 9,6% ($n=6/62$; 9,6%).

Abbildung 5: Lebensalter in Tagen bei Versterben der Patienten mit einer Ösophagusatresie ($n=6/62$; 9,6%)



Der Beobachtungszeitraum betrug maximal 6 Monate. Das minimale Alter zum Zeitpunkt Exitus letalis betrug 4 Lebenstage und das maximale Alter 142 Lebenstage, sodass eine große Range besteht. 50% der Patienten überlebten die erste Lebenswoche nicht.

3.9 Ergebnisse der regionalen Verteilung

*Tabelle 18: Regionale Verteilung der Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=62)
aufgeteilt in die einzelnen Landkreise mit den zugehörigen Postleitzahlen*

Landkreis	Zugehörige Postleitzahl (PLZ)	Anzahl der Patienten (n=)	Relativer Anteil in %
Oldenburg (Oldenburg Stadt, Großenkneten, Wardenburg, Wildeshausen, Dötlingen)	26203, 26121, 26123, 26129, 26135, 27793, 27801	11	17,7
Ammerland (Edeweicht, Bad Zwischenahn, Apen)	26160, 26188, 26689	8	12,9
Cloppenburg (Friesoythe, Saterland, Löningen, Cloppenburg, Molbergen)	26169, 26683, 49624, 49661, 49696	7	11,2
Friesland (Varel)	26316	3	4,8
Wittmund	26409	2	3,2
Aurich (Aurich Stadt, Norden, Großheide)	26506, 26529, 26532	3	4,8
Emden (Emden Stadt, Borssum)	26721, 26725	2	3,2
Leer (Leer Stadt, Moormerland, Westoverledigen Rhauderfehn, Hesel, Ostrhauderfehn, Weener, Detern)	26789, 26802, 26810, 26817, 26826, 26835, 26842, 26847	14	22,58

Emsland (Papenburg, Esterwegen, Rhede, Werlte)	26871, 26897, 26899, 49757	7	11,2
Wesermarsch (Eslfleth)		1	1,6
Hannover (Langenhangen)	30853	1	1,6
Vechta (Neuenkirchen-Vörden)	49434	1	1,6
Osnabrück (Quakenbrück)	49610	1	1,6
Dortmund	44135	1	1,6
		62	100

* eine Karte zum Einzugsgebiet der Kinderklinik des Klinikums Oldenburg für 2005-2021

siehe Anhang

4. Diskussion

4.1 Perinatale Daten

Betrachten wir zunächst unser Patientenkollektiv und die von uns erhobenen Daten, so stellt sich die Frage, inwiefern wir eine repräsentative Studienkohorte erfasst haben.

Dafür ziehen wir als Vergleich die Daten vorangegangener Studien heran.

Unsere Patientenkohorte umfasst einen Anteil von 64,5% männlicher Patienten.

(n=40/62 männlich; 64,5%, n=22/62 weiblich; 35,5%) Auch in den durchgeführten

Studien von Atzori et al. zeigen sich 56,2% und Tröbs und Finke mit 69,2%

männlicher Patienten ein erhöhter Anteil verglichen zum weiblichen Geschlecht. [6, 7]

Zwar wird ein erhöhter Anteil männlicher Patienten in der Literatur beschrieben, jedoch konnten keine weiteren geschlechtsspezifischen Unterschiede eruiert werden.

In einer Arbeit von Ekselius et al. wird vor allem deutlich, dass in der pränatalen Ultraschalldiagnostik häufiger Neugeborene des männlichen Geschlechtes mit Ösophagusatresie ein Polyhydramnion aufweisen.

Weitere geschlechtsassoziierte Besonderheiten konnten sie nicht aufdecken.

Auch in größeren Studienpopulationen wie in der Arbeit von Sfeir et al., die mithilfe eines prospektiven Nationalregisters in Frankreich die Daten von n=307 betroffenen

Kinder erfassten, wird mit einer sogenannten „male-female ratio“ von 1,3 ein erhöhter Anteil männlicher Patienten deutlich. [19, 20]

Außerdem zeigt sich in unserer Studie ein medianes Geburtsgewicht von 2635 Gramm mit einer Range von 775 Gramm bis 3900 Gramm. Dieses korreliert mit der Arbeit von Atzori et al. deren Median 2606 Gramm +/- 664 Gramm beträgt. Zudem betrug unser durchschnittliches Gestationsalter bei Entbindung 37+1 SSW. Atzori et al. geben in ihrer Studie ein mittleres Gestationsalter von 37,5 SSW an, wobei das jüngste eingeschlossene Kind zum Zeitpunkt der Entbindung 31 Schwangerschaftswochen (SSW) und das älteste Kind 42 Schwangerschaftswochen (SSW) alt ist.

Da das Körpergewicht mit dem Gestationsalter korreliert, kann unsere deutlich größere Range sowohl in Bezug auf das Geburtsgewicht als auch hinsichtlich des Gestationsalters begründet werden. Das jüngste Kind unserer Studienkohorte war bei der Entbindung 28+6 SSW alt, sodass unser niedriges Geburtsgewicht hierdurch hinreichend erklärt werden kann. [6]

4.2 Klassifikation

In folgendem Abschnitt betrachten wir unser Patientenkollektiv im Hinblick auf die einzelnen Formen der Ösophagusatresie gemäß der Vogt-Klassifikation.

Am häufigsten weisen unsere Patienten eine Ösophagusatresie Typ IIIb nach Vogt auf mit einem Anteil von 90,3%. (n=56/62; 90,3%). Gefolgt wird dieses von der isolierten Ösophagusatresie Vogt II mit 4,8 % (n=3/62; 4,8%).

Von den 54 durchgeführten Bronchoskopien liegt bei einem Patienten keine Fistel vor (n=1/54;1,9%). In den weiteren Bronchoskopien sind 94,4 % der Fistelmündungen dorsomedial gelegen (n=51/54;94,4%), während bei 3,7% die Fistelmündung dorsolateral links lokalisiert sind (n=2/54;3,7%).

Sowohl im Review von Taghavi und Stringer bei denen 85,8 % der Kinder bronchoskopisch eine Vogt III b Ösophagusatresie aufwiesen, als auch in der Grundlagenarbeit von Lewis Spitz stellt mit einem Anteil von 86 % die Ösophagusatresie Typ IIIb das Hauptkollektiv der Patienten dar. Bronchoskopisch imponiert hierbei eine tracheoösophageale Fistel im unteren Bereich der Trachea, im Bereich der Carina oder wenige Zentimeter proximal. Sie mündet in den deutlich schmaleren distalen Blindsack, so auch Lewis Spitz et al..

Unsere Daten korrelieren mit den vorangegangenen Grundlagenarbeiten in Hinblick auf die Klassifikation der Ösophagusatresie. Unter diesem Gesichtspunkt scheinen wir mit unseren Daten ein repräsentatives Patientenkollektiv abzubilden. [3, 4]

4.3 Laryngotracheobronchoskopie

In der Universitätsklinik für Pädiatrie Oldenburg erfolgte bei 90% der Patienten eine Laryngotracheobronchoskopie. (n=54/60 Patienten; 90%).

In 6 Fällen entschied man sich für eine direkte chirurgische Versorgung, um eine weitere zeitliche Verzögerung bis hin zur operativen Versorgung zu vermeiden.

Wie schon hinreichend erläutert ist die Laryngotracheobronchoskopie bis heute kein fester Bestandteil der präoperativen Routinediagnostik der Ösophagusatresie und die deutsche Leitlinie gibt keine klaren Empfehlungen.

Im Gegensatz hierzu gehört die Laryngotracheobronchoskopie zu der präoperativen Standarddiagnostik in der Universitätsklinik Oldenburg. Sie ermöglicht bei Neugeborenen mit dem Verdacht einer Ösophagusatresie eine klare Diagnosestellung und liefert präzise Informationen über die Anatomie der Atemwege und mögliche Fisteln. [4, 5]

4.4 Periinterventionelle Komplikationen

Des Weiteren evaluieren wir die Komplikationsrate bei Durchführung der Laryngotracheobronchoskopie.

Wir verzeichneten während der erfolgten Laryngotracheobronchoskopie keine Komplikationen. In einem Fall erfolgte die bronchoskopische Intubation eines zyanotischen Kindes mit Sättigungsabfällen bis auf 50%. Dabei zeigte sich eine knöcherne Choanalatresie sowie eine Larynxdysplasie. Postnatal äußerte man den Verdacht auf eine syndromale Grunderkrankung und das Kind verstarb im weiteren Krankheitsverlauf.

In einem weiteren Fall erfolgte der periinterventionelle Wechsel des Endoskops von starr auf flexibel. Ursächlich hierfür war eine Schleimhautschwellung, die die Sicht deutlich erschwerte.

Korrelierend zu unserer Datenerhebung verneinen sowohl Atzori et al. als auch Boumas et al. Komplikationen, unabhängig von der Wahl des Endoskops. Atzori et al. bewerten die Laryngotracheobronchoskopie bei routinierter Praxis als ein sicheres und wirksames Verfahren.

Ergänzend hierzu betonen Boumas et al., dass die Laryngotracheobronchoskopie die operative Planung erleichtert. Zudem ermöglicht sie auch einen Benefit in der Verbesserung der Beatmungssituation von Neugeborenen. (Atzori et al., 2006; Boumas et al., 2020)

Im Falle des oben genannten Kindes mit einer beidseitigen Choanalatresie ermöglichte erst die Durchführung der Laryngotracheobronchoskopie eine eindeutige Diagnosestellung.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die Laryngotracheobronchoskopie ein etabliertes Verfahren der pädiatrisch-pulmologischen Diagnostik in der heutigen Zeit darstellt. Entscheidend für die Rate an Komplikationen ist unter anderem auch die Expertise der durchführenden Ärzte. Mit Zunahme der standardisierten Durchführung der Laryngotracheobronchoskopie im klinischen Setting steigt auch die Expertise des Untersuchers.

Auf Grundlage der von uns erhobenen Daten im Kontext vorangegangener Arbeiten verzeichnen wir keine Komplikationen und bewerten die Laryngotracheobronchoskopie als sichere Untersuchung.

4.5 Assoziation mit Fehlbildungen der Atemwege

Während der Laryngotracheobronchoskopie erfolgt eine Exploration der Anatomie der Atemwege. Im Rahmen unserer Datenanalyse fanden wir in 11% der Bronchoskopien Anomalien des Bronchialbaumes (n=7/62; 11%).

Hierbei weisen unsere Patienten neben einem atypischen, rechten Oberlappenbronchus (n=2/62; 3,2%), ein fehlendes Segment 7 der rechten Lunge (n=1/62; 1,6%) sowie Fälle von Trifurkation (n= 2/62; 3,2 %), eine Larynxdysplasie (n=1/62;1,6%) und ein Pig Bronchus (n=1/62; 1,6%) auf. Bei Letzteren handelt es sich um einen akzessorischen Bronchus supracarinal abgehend.

Schon Benjamin und Tuan verzeichnen in ihrer Arbeit eine signifikant höhere Inzidenz für Anomalien der Atemwege bei Kindern mit einer Ösophagusatresie. Insbesondere betrifft dieses Patienten, die von einer Ösophagusatresie mit tracheoösophagealer Fistel betroffen sind. Im Jahre 1979 publizierten Wailoo und Emery ihre histopathologischen Analysen der Trachea bei Ösophagusatresie. Sie fanden dort pathologische Veränderungen im trachealen Wandaufbau. [22, 23]

Usui et al. beobachten Fehlbildungen des tracheobronchialen Systems bei 47% der Patienten. Hierbei handelt es sich um tracheale Agenesien, ektope Anlagen des rechten Hauptbronchus, kongenitale Trachealstenosen, Trifurkationen etc..[8]

Dieser deutlich höhere prozentuale Anteil im Vergleich zu unserer Datenanalyse könnte in der deutlich kleineren Patientenkohorte begründet sein.

Schon Usui et al. bemerkten eine auffällige Häufung von Fehlbildungen, die die rechte Lunge betreffen.

Bei Betrachtung unserer Daten zeigen sich bei unserem Patientenkollektiv vor allem Veränderungen der rechten Lunge. Usui et al. ordnen folgende tracheobronchiale Fehlbildungen der rechten Lunge zu: Trifurkationen, bronchiale Anomalien der Segment- und Lappenbronchi sowie ein ektopter oberer Hauptbronchus. Letzteres entspringt aus der Trachea und tritt vor allem rechtsseitig auf. [8]

Warum ein so charakteristischer Avatismus vorliegt, ist bisher ungeklärt. [7, 8, 22] Weitergehend können zusätzliche Erkrankungen wie die Tracheomalazie mittels Laryngotracheobronchoskopie diagnostiziert werden. Diese dienen ergänzend zur prognostischen Einschätzung. Unabhängig von der chirurgischen Versorgung der Ösophagusatresie kann zusätzlich eine Tracheomalazie bestehen. [8, 24]

Zudem weisen Patienten mit einer Ösophagusatresie auch einen größeren Anteil an atelektatischen Veränderungen der Lunge auf. Ursächlich hierfür könnten sowohl ein veränderter Wandaufbau der knorpeligen und membranösen Anteile der Trachea, als auch das vermehrte Vorkommen anatomischer Anomalien der Atemwege sein, so Usui et al. [8]

4.5.1 Fokus: Genetik der syndromalen und nicht-syndromalen Ösophagusatresie

4.5.1.1 Die Assoziation mit Fehlbildungen und Fehlbildungssyndromen

Neben der Ösophagusatresie mit eventueller Fistel können bei betroffenen Kindern noch weitere Malformationen vorliegen. Eine Unterscheidung erfolgt zwischen der isolierten (IOA) und syndromalen Ösophagusatresie (SOA).

Bei Letzterem weisen die Kinder weitere Anomalien auf. Laut Geneviève et al. handelt es sich bei der syndromalen Form um eine heterogene Gruppe mit vielfältigen genetischen Faktoren, die in die Genese der Atresie involviert sind. Hier wird zwischen Umweltfaktoren, chromosomalen Aberrationen und Malformationen unterschieden.

In unserer Datenexploration fanden wir bei 58,1% der betroffenen Neugeborenen weitere Malformationen (n=36/62; 58,1%). Am häufigsten tritt eine kardiale Fehlbildung komorbide auf und betrifft 32,2% unserer Patienten (n=20/62; 32,2%). Ein Anteil von 50 % der Patienten wird in der Literatur der syndromalen Gruppe zugeschrieben. [11, 25]

Die häufigsten Fehlbildungen assoziiert mit der Ösophagusatresie werden laut Geneviève et al. in folgende Gruppen gestaffelt: kardiale Fehlbildung (13–34%), Fehlbildungen der Extremitäten (5–19%), renale Fehlbildungen (5–14%)

Wirbelkörperfehlbildungen (6–21%) und die Analatresie (10–16%). [11]

Im Folgenden erfolgt ein Vergleich unserer Datenerhebung mit den Anomalien, die L. Spitz schon in seinem Review 2007 beschrieb.

Tabelle 19: Vergleich zwischen den assoziierten Fehlbildungen mit der Ösophagusatresie zwischen den Daten von Spitz, 2007 [3] und der Datenerhebung des Klinikum Oldenburgs (von 2005-2021)

Assoziierte Fehlbildung nach Organsystem	Anteil der assoziierten Fehlbildung nach (Spitz, 2007)*	Datenerhebung Klinikum Oldenburg (n=62 Patienten)
Vorliegen einer Fehlbildung	48%	n=36/62; 58,1%
kardiokaskulär	29%	n=20/62; 32,2%
Anorektal ¹	14%	n=11/62; 17,7% (¹ n=5/62; 8% mit anorektalen Fehlbildungen)
gastrointestinal	13%	
urogenital	14%	n=7/62; 11,3%
Vertebral/skelettal	10%	n=12/62; 19,4%
Respiratorisch ²	6%	n=7/62; 11,2%
Genetisch/syndromal	4%	n=16/62; 25,8%
Other ³	11%	n=3/62; 4,8%

* [26] Oesophageal atresia and associated anomalies (mit n=253 Patienten)

² Anmerkung: keine standardisierte Durchführung der Laryngotracheobronchoskopie in der Datenerhebung von Lewis Spitz

³ definiert Spitz als Choanalatresie, Mund-Kiefer-Gaumenspalte, Omphalozele, Hypospadie und Lungenfehlbildungen

4.5.1.2 Die Genetik der syndromalen Ösophagusatresie

Der Gruppe der syndromalen Ösophagusatresie werden diverse Erkrankungen untergeordnet. Diese heterogene Gruppe betrifft unter anderen die Trisomien 18 und 21, das VACTERL- Syndrom, das CHARGE-Syndrom und diverse weitere Syndrome und Assoziationen, die im Zusammenhang mit Ösophagusatresie bekannt sind.

Teilweise kommen diese nur sehr selten vor.

Insgesamt wiesen 16 Patienten unserer Studienpopulation eine syndromale Grunderkrankung auf. (n=16/62; 25,8%)

Bei bis zu 10 % der Patienten mit Ösophagusatresie zeigen sich chromosomale Aberrationen. Zumeist handelt es sich um Trisomie 13, 18, 21 oder auch Deletionssyndrome wie das „22q11-Deletion-Syndrom“. [13, 25]

Hier zeigen unsere Daten mit einem Anteil von 8% der Patienten mit chromosomaler Fehlbildung auf. (n=5/62; 8%, aufteilend in 1/62 mit einer Trisomie 18; 1,6% und 4/62 mit Trisomie 21; 6,4%)

Des Weiteren konstatierten wir in einem Fall ein Deletionssyndrom (Genlocus: del5q23.2+q31.2). Über Mikrodeletion del5q31 wurde bisher nur selten berichtet und sie weist ein breites klinisches Bild auf.

Die vorliegenden Daten hierzu sind dürftig. Da so wenige Fallzahlen generiert werden, basieren die meisten Untersuchungen auf Fallberichten im Zusammenhang mit humangenetischer Diagnostik. Bei solchen Patienten können dysmorphe Charakteristika, kongenitale Herzfehler, Encephalopathien und Gedeihstörungen auftreten. Der betroffene Genlocus 5q31.2 kodiert vornehmlich die Gene CTNNA1 und LRRTM2. Der Ort, bzw. die Orte, der Mikrodeletion innerhalb dieses Genlocus sind variabel. [27]

In unserem Fall zeigte sich neben der Ösophagusatresie ein komplexes Fehlbildungssyndrom mit auffälligen Gesichtszügen: Gaumenspalte, Retrognathie und einer Ohrmuscheldysplasie beidseits, sowie eine einseitige Nierenagenesie, einem Sakralgrübchen, einer Agenesie der Samenstränge und einer beidseitigen Handfehlbildung Digitus I/II.

Ähnlich wie bei unserem Patientenfall betonen auch Kleffmann et al. in seiner Arbeit Besonderheiten bei Betroffenen dieser de novo Mutation wie beispielsweise fasziale

Stigmata z.B. Retrognathie und Dysmorphien im Bereich der Extremitäten.

Möglicherweise scheint die Ausprägung des Phänotyps abhängig vom Ort der Deletion zu sein.

Vorangegangene Berichte von Shimojima et al. beschreiben bei distal gelegener Mikrodeletion 5q31.3 einen deutlichen, gravierenden Phänotyp. So weisen Fallberichte darauf hin, dass Patienten mit einer Deletion in der Region 5q15 bis q22 mit milderer Ausprägung erscheinen, während Deletionen in der 5q22 bis q31 Region höhergradige Anomalien bedingen.

Ergänzend hierzu ein weiterer Fall einer distalen Mikrodeletion gelistet in DECIPHER: Der Patient 249028 zeigt eine Hypotonie, einen offenen Ductus arteriosus, Luftröhren-/Kehlkopfanomalien und grobe Gesichtszüge.

Zusammenfassend ist jedoch eine eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation in diesem Falle nicht möglich, aufgrund zusätzlicher Deletionen in der humangenetischen Diagnostik. [27, 28]

Für einen Teil der genetisch bedingten syndromalen Ösophagusatresie existieren schon bekannte Genloci, wie beispielsweise NMYC beim Feingoldsyndrom. [29]

Ordnet man die Ösophagusatresie der Gruppe der syndromalen Ösophagusatresie (SOA) zu, so entstammt ein Großteil dem Formenkreis der VATER/VACTERL-Assoziationen. [13, 25]

Die VACTERL -Assoziation liegt bei 8 Patienten (8/62; 12,9%) unserer Studienkohorte vor. Das Akronym VATER ist von historischer Bedeutung geprägt, dessen R für radiale Dysplasie stand. In Laufe der Zeit erfolgte die Ergänzung von C für „cardial“, L für „limb“ und die Bedeutung des R änderte sich in renal.

Der VACTERL-Formenkreis zeichnet sich durch nicht zufällig aufgetretene Fehlbildungen mehrerer Organsysteme aus, zusammengefasst im Akronym VACTERL. Sie werden weiter unterteilt in eine obere Gruppe, die durch die zusätzlich vorliegenden kardialen Fehlbildungen charakterisiert wird, und eine untere Gruppe bei zusätzlicher renaler Malformation.

Das klinische Erscheinungsbild ist durchaus sehr variabel, sodass schnell phänotypische Überschneidungen zu anderen Syndromen oder chromosomalen Erkrankungen eine klare Diagnosestellung erschweren. Anders als bei diesen Erkrankungen treten bei VACTERL-Assoziationen keine Lernbehinderungen, Entwicklungsverzögerungen oder auch fasziale Dysmorphien auf. Das Risiko des erneuten Auftretens in den nachfolgenden Generationen ist gering. [11, 13, 30]

Ursachen für das Auftreten von VACTERL können auf genetische Veränderungen zurückzuführen sein, die dann eher im Sinne eines syndromalen VACTERL gewertet werden.

In einem Fall äußerte sich zunächst der Verdacht auf ein VACTERL-Syndrom. Es erfolgte bei auffällig syndromalen Stigmata eine Chromosomenanalyse und humangenetische Diagnostik. Dieses Kind wies neben der radialen Klumphand mit Radiusaplasie rechts, bei fehlendem ersten Fingerstrahl, einen Schmetterlingswirbel TH10 auf. Inwiefern hier wirklich ein VACTERL-Syndrom vorlag, konnte im weiteren Verlauf nicht eruiert werden, da aufgrund eines schweren und komplexen Krankheitsverlaufes dieser Patient verstarb.

Weiterhin bleibt unklar, ob eine Entwicklungsverzögerung im Verlauf aufgefallen wäre. Streng genommen ist die zunächst erfolgte Verdachtsdiagnose bei den oben genannten Ausschlusskriterien in diesem Fall als kritisch zu betrachten.

In der Genomsequenzierung dieses Kindes zeigte sich eine pathogene Variante des MYH-7-Gens. Die klinische Relevanz dieses humangenetischen Befundes ist unklar. Ein ursächlicher Zusammenhang zum eher schweren Verlauf der Erkrankung erscheint unwahrscheinlich.

Das VACTERL kann auch aufgrund verschiedener Umwelteinflüsse sporadisch auftreten. In diesem Falle ist der Begriff Assoziation treffender. [13]

Es wird deutlich, dass, sofern der Verdacht eines VACTERL-Syndroms oder einer -Assoziation bei einem Kind mit Ösophagusatresie besteht, dieser vornehmlich der oberen Gruppe zugeordnet werden kann. Betrachtet man die Kombination der Fehlbildungen, sieht man neben der fehlerhaften Trennung des Ösophagus und der Trachea kongenitale Herzfehler und Wirbelsäulenanomalien. Diese Strukturen haben anatomisch eine enge Beziehung.

Kann die Fehlanlage dieser Organe eine gemeinsame Ursache durch eine Fehlregulation bestimmter Proteine in der embryologischen Entwicklung haben? Dass epigenetische Störungen in der Proteinexpression zu einer Ösophagusatresie führen können, ist schon in der Literatur bekannt.

Ein Beispiel hierfür ist das CHARGE-Syndrom. Auch Patienten, die ein CHARGE - Syndrom aufweisen, können von der Ösophagusatresie betroffen sein. Bei uns waren 2 Patienten von dem CHARGE-Syndrom betroffen (n=2/ 62; 3,2%).

Chittmittrapap et al. konstatierten 5 Patienten mit einer solchen Assoziation, wovon 1 Patient zusätzlich die Kriterien einer VATER-/VACTERL-Assoziation aufwies (n=5/253; ca. 2%). [26]

Zur Definition des CHARGE-Syndroms zieht man Major- und Minor-Kriterien hinzu. Ein minor Kriterium stellt in der Arbeit von Jongmans et al. die Ösophagusatresie mit tracheoösophagealer Fistel dar. Das Vorkommen des CHARGE-Syndroms scheint maßgeblich genetisch determiniert zu sein. [11, 31]

Ursächlich ist hierbei eine Mutation, die das CHD7 Protein betrifft. Dieses Protein gehört zu den sogenannten DNA Helikasen und ist verantwortlich für die dreidimensionale Anordnung des Chromatins. Eine fehlerhafte Faltung des Chromatins könnte somit eine epigenetische Regulationsstörung bedingen. [11, 32] Jongmans et al. erfassten 47 CHARGE-Patienten mit einer Mutation des CHD7 Gens. 17% dieser Patienten litten zudem an der Ösophagusatresie mit tracheoösophagealer Fistel. [31]

4.5.1.3 Die Genetik der nicht -syndromalen Ösophagusatresie

Während ein Großteil der Studien- und Forschungsprojekte vornehmlich die syndromal assoziierten Formen der Ösophagusatresie betrachtet, stellt sich die Frage, inwiefern der genetische Hintergrund bei Neugeborenen mit nicht-syndromaler Ösophagusatresie eine Rolle spielen könnte. In der Arbeit von Gehlen et al. konnten verschiedene Risikogenloci identifiziert werden.

Diese Genotypisierung der SNPs ergab an den Chromosomen 10q21(CTNNA3), 16q24 (FOX-Gencluster) und 17q12 (HNF1B) signifikante Assoziationen mit Ösophagusatresie und tracheoösophagealen Fisteln. „CTNNA3“ spielt während der embryologischen Entwicklung in der Zelldifferenzierung und -proliferation des intestinalen Epithels über Catenin-Cadherin Proteinverbindungen eine zentrale Rolle. Die Gruppe der FOX- Gene scheint relevant zu sein in der Entwicklung des Vorderdarmes. „HNF1B“, ein Transkriptionsfaktor, der Differenzierung / Spezialisierung von viszeralem Endoderm steuert, scheint auch schon in der syndromalen Ösophagusatresie mit tracheoösophagealer Fistel und weiteren Atresien des Gastrointestinaltraktes eine Rolle zu spielen. Ein genauer pathogenetischer Mechanismus wurde bisher für keines der genannten Risikogencluster beschrieben. [25]

Eine weitere bekannte Signalkaskade ist der „Sonic-hedgehog“ (shh), der fundamental in der Organogenese ist. Gravierende Defekte können schon in der frühen Schwangerschaft einen Abort bedingen. Eine Störung dieser Proteinkaskade zeigt bei Mäusen mit einer homozygoten Deletion von „Sonic-hedgehog“ (shh) das gehäufte Auftreten von Ösophagusatresie und tracheoösophagealer Fistel, sowie Lungenanomalien. [10, 33]

Zusammenfassend kann man sagen, dass für die embryologische Entwicklung des Ösophagus aus dem Vorderdarm, bestimmte Proteine eine Schlüsselposition innehaben. Ein gestörtes Expressionsmuster von Proteinen in entscheidenden Entwicklungsprozessen während der Schwangerschaft führt zu einer fehlerhaften Morphogenese des Vorderdarmes. Die gemeinsame embryologische Genese von Ösophagus und Trachea unterstreicht das koinzidentielle Auftreten von Anomalien beider Organe. Sofern relevante Signalkaskaden an mehreren Punkten der Organogenese betroffen sind, kann wahrscheinlich die genetische Fehlregulation an weiteren Organsystemen Fehlbildungen verursachen. Dieses ist ein Ansatz der bestimmte phänotypische Expressionsmuster, wie beispielweise der obere Syndromkomplex der VACTERL, erklären könnte.

4.5.1.4 Die nicht-syndromale Ösophagusatresie im Kontext von Mehrlingsschwangerschaften

In der Literatur wird betont, dass die Inzidenz von Zwillingen bei Kindern mit Ösophagusatresie signifikant erhöht ist. [3, 12]

Betrachten wir unsere Studienkohorte so fällt auf, dass 3 Patienten als alleiniger Zwilling von der Ösophagusatresie betroffen sind. Bei der Schwangerschaft eines Patienten handelt es sich um ein Z.n. vanishing twins/tripletts. (n=4/62; 6,4%) Zusammengefasst sind somit 6,4 % der Studienpopulation aus einer Mehrlingsschwangerschaft entstanden.

Wie auch in der Studie von Orfort et al. war vornehmlich ein Kind des Zwillingspaares betroffen. In 2 Fällen waren beide Zwillingskinder an der Ösophagusatresie erkrankt. Auch im Rahmen unserer Datenabfrage generierten wir ein monozygoten Zwillingspaar, bei dem beide Kinder von einer Ösophagusatresie und tracheoösophagealer Fistel betroffen waren. Diese Daten konnten wir jedoch nicht in unsere Datenanalyse einschließen, da unsere Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden.

Die Fälle, in denen beide Zwillinge betroffen sind, scheinen eher rar. Hauptsächlich ist also nur ein Zwilling affiziert. Vorangegangene Studien beschreiben dort vornehmlich monozygote Zwillingspaare mit einem an Ösophagusatresie erkrankten Patienten. Weissbach et al. quantifizieren in ihrer Studie das deutlich erhöhte Vorkommen der Ösophagusatresie bei Zwillingen mit einer Ratio von 1:2399 bei Einlingen vs. 1:750 bei Zwillingen. (LR = 3.2, 95%KI = 1.87-5.49) Auch in dieser Datenerhebung ist die Prävalenz bei monochorial Schwangerschaften deutlich höher verglichen mit dichorialen Schwangerschaften. [34]

Weiterhin gibt es verschiedene Theorien, die diese Assoziation ansatzweise versuchen zu erklären. Inwiefern eine genetische Ursache hierauf Einfluss nehmen könnte, ist unklar. Es würde bedeuten, dass die Penetranz dieses genetischen Polymorphismus so niedrig wäre, dass der Phänotyp auch bei eineiigen Zwillingen variiert. [12, 13]

Familiäre Häufungen von Ösophagusatresie sind sehr selten und vor allem an DNA-Strukturdefekte, beispielsweise bei einer Fanconi Anämie, geknüpft. Ursächliche Mechanismen für eine unterschiedliche Entwicklung beider Zwillinge könnten eine asymmetrische Zellteilung und -separation der Zygote sein, die zu einer Störung der embryologischen Symmetrie führen. In diesem Ansatz wäre die Ösophagusatresie durch eine Mittellinienstörung bedingt. Es deutet sich an, dass monozygote Zwillinge ein Risikofaktor für die Anomalie der Ösophagusatresie sein könnten. (Weissbach et al.) Im Falle des „vanishing twin syndrom“ kann eine Mutation so gravierende Folgen gehabt haben, dass lediglich ein Embryo lebensfähig blieb und sich weiterentwickeln konnte.

4.5.1.5 Zusammenfassung genetische Determinanten der Ösophagusatresie

Die syndromale Ösophagusatresie scheint maßgeblich genetisch determiniert. Während bei den Trisomien chromosomale Veränderungen vorliegen, spielen bei Patienten die Gensequenzen „NMYC“ für das Feingold-Syndrom oder beim CHARGE-Syndrom „CHD7“ eine zentrale Rolle in der Genese der Ösophagusatresie. [11, 13]

Für die syndromale Ösophagusatresie konnten bereits mehrere Genloki identifiziert werden, jedoch ergab sich für die isolierte Form bisher kein eindeutiger genetischer Faktor.

Gehlen et al. identifizieren mit seiner genomweiten Assoziationsstudie mögliche Risikogencluster, die mit der Genese der Ösophagusatresie vergesellschaftet sein könnten. [25]

Zum jetzigen Zeitpunkt scheinen wir jedoch noch weit davon entfernt zu sein, mögliche Risikogencluster bei isolierter Ösophagusatresie eindeutig zu bestimmen. Nachfolgende Genomstudien angeschlossen an Gehlen et al. wären wünschenswert, um die genetische Architektur der Ösophagusatresie zu ergründen.

4.5.2 Die obere tracheoösophageale Fistel

Besteht der initiale Verdacht einer isolierten Ösophagusatresie, sollte dennoch differentialdiagnostisch eine Ösophagusatresie Vogt IIIa mit oberer tracheoösophagealer Fistel in Betracht gezogen werden.

In unserer retrospektiven Datenevaluation wurde in einem Fall eine obere Fistel übersehen. Dieses entspricht einer Fehlerquote von 1,8%.

Zieht man das Review von Taghavi und Stringer hinzu, so sprechen diese von einer „number need to treat“ von N=60, um eine obere Fistel zu diagnostizieren.

Sie quantifizieren die Fehlerquote folgendermaßen: Basierend auf einer rein röntgenologischen Diagnostik liegt bei 3 von 11 Patienten, trotz der Annahme einer isolierten Ösophagusatresie, eine untere Fistel vor. [4, 35]

Auch in der Studie von Atzori et al. lagen bei 9 Neugeborenen eine luftleere Magenblase vor. In 6 Fällen handelte es sich um eine isolierte Ösophagusatresie, während in 3 Fällen eine obere Fistel vorlag. (n=9/62 initial Vogt Typ II/Gross A; n=3/9 Vogt III1/Gross B)

Ohne die Laryngotracheobronchoskopie wären diese Fälle als rein isolierte Ösophagusatresie behandelt worden. [6]

In der retrospektiven Datenanalyse von Parolini et al. konnte die These einer relativ höheren Inzidenz von proximalen tracheoösophagealen Fisteln aufgrund einer präoperativen Laryngotracheobronchoskopie untermauert werden. Hierbei wurde eine Patientenkohorte von n=204 Patienten betrachtet, die zwischen 1981 und 2012 geboren wurden. Es erfolgt eine Unterteilung in die 1. Geburtskohorte (1981 bis 2003), bei welcher die Klassifizierung der Ösophagusatresie mittels einer Kontrastmittel-basierten Röntgen-Thorax/Abdomen-Untersuchung oder intraoperativ erfolgt, sowie eine 2. Geburtskohorte (2004 bis 2012), bei der man mithilfe einer präoperativen Laryngotracheobronchoskopie die Ösophagusatresie klassifiziert.

Im Vergleich beider Patientengruppen zeigt sich in der 2. Geburtskohorte eine erhöhte relative Inzidenz einer Ösophagusatresie mit proximaler, tracheoösophagealer Fistel (Gross B/ Vogt IIIa) von 11,11%. Zudem ist das durchschnittliche Alter der Neugeborenen bei Diagnosestellung der proximalen Fistel mit 2,8 Tagen in der 2. Geburtskohorte niedriger. [36]

Verzögert der Verzicht einer präoperativen Laryngotracheobronchoskopie die frühzeitige adäquate Versorgung betroffener Patienten?

Retrospektiv konnten in der 1. Kohorte 6 Fälle von rekurrenten Fisteln berichtet werden. Abschließend lässt sich hier im Nachhinein nicht sagen, ob dieses tatsächlich zutrifft oder es sich um unentdeckte proximale Fisteln handelt.

Hier wiederum bestätigt sich, dass die Laryngotracheobronchoskopie eine bessere Sicht auf die anatomischen Gegebenheiten der Ösophagusatresie und möglicher tracheoösophagealer Fisteln ermöglicht.

Die präoperative Laryngotracheobronchoskopie scheint in unserer Studienkohorte ein gutes Tool zu sein, um eine tracheoösophageale Fistel zu detektieren. (1,8% unentdeckter Fisteln in unserer Datenerhebung gegenüber 4,2 % unentdeckter Fisteln in der Datenerhebung von Friedemacher et al.) [37]

Eine Studie zu Quantifizierung der Fehlerquote übersehener proximaler Fisteln mit und ohne standardisierter Laryngotracheobronchoskopie existiert zum hiesigen Zeitpunkt nicht.

Die Relevanz der Diagnose einer oberen Fistel wird bei Betrachtung der Komplikationen, die bei fehlender Detektion resultieren, deutlich. Im Verlauf leiden die Kinder unter einer Aspirationspneumonie, atelektatischen Verlegungen von Teilen der Lungen, bis hin zum Vollbild eines ARDS („acute respiratory distress syndrome“).

4.6 Operative Versorgung

Wenden wir nun unseren Blick der operativen Versorgung der Ösophagusatresie zu. Bei 50 Neugeborenen konnte eine primäre Anastomose erfolgen und somit eine direkte Passage zwischen Rachen und Magen hergestellt werden. (n=50/60 ; 83,3%) In allen Fällen einer primären Anastomosierung lag eine Magensonde in den ersten Tagen postoperativ, über die ein schrittweiser Nahrungsaufbau erfolgen konnte.

Sofern keine direkte Anastomosierung möglich ist, definieren Dingemann et. al. diese als „long gap Ösophagusatresie“ im Schnitt 1 von 10 Neugeborenen mit Ösophagusatresie betreffend.

20% unserer Patienten erhielten zunächst eine Gastrostomie. (n=12/60; 20%)

Unsere Zahlen korrelieren mit denen der retrospektiven Datenerhebung von Schmedding et al., die einen Anteil von 25,9% Gastrostomien verzeichnen. Die Abweichung von ca. 5% könnte auf unsere deutlich kleinere Patientenkohorte zurückzuführen sein, da Schmedding et al. ein Patientenkollektiv von n=287 erfassten. Entscheidend für die frühe Gastrostomie ist hierbei, dass eine frühe enterale Ernährung das Wachstum des Magens stimuliert. Somit sollte eine enterale Ernährung früh angestrebt werden. [16]

Die häufigste postoperative Komplikation mit einem Anteil von 10% stellt der postoperative Pneumothorax dar. (n=6/60 Patienten; 10%).

In unserer Studie lag bei 11,7% der Patienten eine Insuffizienz der Anastomose vor (n=7/60 Patienten; 11,7%).

Die Leckage war so klein, dass mittels einer konservativen Therapie und enteralen Nahrungskarenz eine adäquate Heilung der Naht der Anastomose gelang.

Im Verlauf stellte sich dann eine suffiziente Anastomose mittels kontrastmittelbasierter Röntgenuntersuchung dar.

In einem Fall kam es zu dem klinischen Bild einer akuten Mediastinitis. (n=1/60; 1,7%) Kinder, bei denen im weiteren Verlauf eine Insuffizienz der Anastomose auftritt, sollten gut überwacht werden. Diese Komplikation scheint ein Risikofaktor für rekurrente Fisteln und die Ausbildung einer narbigen Strikture zu sein.

Das Vorkommen einer rekurrenten Fistel und den damit verbundenen respiratorischen Beschwerden ist selten und in unserer Datenerhebung mit 2 Patienten zu quantifizieren (n=2/60 Patienten; 3,3%).

Abzugrenzen von einem Fistelrezidiv ist eine unentdeckte Fistel, die nur einmal im weiteren Verlauf entdeckt wurde.

In Zusammenschau des postoperativen Verlaufs zeigten sich selten Komplikationen. Dennoch ist es wichtig, postoperative Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu therapieren, da eine frühe Behandlung postoperativ auftretender Komplikationen entscheidend ist zur Reduktion der Langzeitmorbidity. [37]

Dies wird am Beispiel der Insuffizienz der Anastomose deutlich, denn das Auftreten einer Insuffizienz der Anastomose kann gravierende Folgen für die Kinder haben. Ein frühes Eingreifen verhindert die großflächige Ausbreitung von Inflammations- und Nekrose-Prozessen, die eine adäquate Rekonstruktion des Ösophagus unmöglich machen würden.

4.6.1 Verlauf

In unserer Kohorte wiesen 27 Kinder eine Striktur der Anastomose auf, die einer Bougierung in der gastrokopischen Nachsorge bedarf. (n=27/60; 45%)

Diese wird als häufigste Langzeitkomplikation im postoperativen Verlauf von Kindern mit einer Ösophagusatresie und tracheoösophagealer Fistel benannt. Eine Striktur der Anastomose erschwert eine adäquate Ernährung und birgt ein erhöhtes Risiko für Bolusaspirationen.

Patria et al. quantifizieren einen Anteil von 30-50% der Patienten, welche im weiteren Verlauf eine Striktur der Anastomose aufweisen. Begünstigende Faktoren für die Entstehung einer Striktur der Anastomose stellen die „Long-gap-Ösophagusatresie“, Zug auf der Anastomose oder auch eine gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) dar.

Folgen einer unbehandelten Striktur sind Dysphagie, Nahrungsregurgitationen, Aspirationspneumonien sowie chronische Infekte der Atemwege. [37, 38]

Die Behandlung einer Striktur der Anastomose erfolgt mithilfe von Bougierungsbehandlungen. Unsere Range der Anzahl an Bougierungen ist mit einem Minimum von 1 und einem Maximum von 44 sehr groß (Bougierung: Min.:1; Max. 44: Mittelwert 8,2) verglichen mit den Daten von Friedemacher et al., die eine Range von 1-15 mit einem Mittelwert von 3 Dilatationen aufweisen. (Bougierung: Min.: 1; Max.: 15; Mittelwert 3)

(Friedemacher et al.: n=69 /96 Patienten mit einer Striktur der Anastomose)

Alternative Therapiemöglichkeiten zu einer Bougierung stellen eine Stentanlage und eine Revisionsoperation dar. Die Implantation eines ösophagealen Stents würde bei einem Kind nur zeitweise Abhilfe schaffen, da das Organwachstum nicht abgeschlossen ist. Zudem müsste ein Stent mit vollgecoverter Stenttulpe verwendet werden, da dieser im Verlauf wieder entfernt werden kann.

Bei einer Revisionsoperation wird das narbige Gewebe reseziert und beide Enden erneut anastomosiert. Man entschließt sich lange für ein konservatives

Therapieprocedere, da beide Eingriffe eine Ultima ratio mit erhöhter Komplikationsrate darstellen, verglichen mit einer Bougierungstherapie. [37, 38]

4.7 Letalität

Betrachten wir die Letalität unserer Studienkohorte zunächst unabhängig von weiteren Komorbiditäten, so versterben 6 Patienten im weiteren Verlauf ($n=6/62$; 9,6%). Der Beobachtungszeitraum für die Variable „Exitus letalis“ im Verlauf beschränkt sich auf maximal 6 Monate. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Versterbens wird in Lebenstagen berechnet.

Nicht nur das mittlere Lebensalter ist in dieser Kohorte interessant, sondern auch das Verteilungsmuster der Lebensstage mit dem Ereignis „Exitus letalis“. Aufgrund der kleinen Stichprobe von insgesamt 6 Patienten stellt sich die Frage, inwieweit ein Mittelwert überhaupt sinnvoll und aussagekräftig ist. Abbildung 5: Lebensalter in Tagen bei Versterben der Patienten mit einer Ösophagusatresie ($n=6/62$; 9,6%). (siehe Abbildung 5: Lebensalter in Tagen bei Versterben der Patienten mit einer Ösophagusatresie ($n=6/62$; 9,6%))

Bei genauerer Betrachtung der Werte zeigt sich, dass 50% der Patienten die erste Lebenswoche nicht überleben, d.h. schon jung sterben. ($n=3/6$; 50% mit Exitus letalis)

Der Lebenstag mit dem Ereignis „Exitus letalis“ unserer 6 Patienten weist eine Spannweite von Lebenstag 4 bis Lebenstag 142 auf.

Hierbei sticht vor allem ein Ausreißer am Lebenstag 142 ins Auge, der den Median unserer Kohorte relevant erhöht. (Median: 41. Lebenstag)

Aufgrund der großen Streubreite ist der statistisch errechnete Median vorsichtig zu betrachten.

Werden größere Datensätze generiert, besteht die Möglichkeit, Ausreißer in beide Extreme nicht in die Bestimmung des Medians einzubeziehen. So verkleinert sich die Varianz und der Median rückt potentiell näher an seinen „wahren Wert“. In Anbetracht unserer kleinen Stichprobe erscheint diese statistische Option jedoch nicht sinnvoll.

Wie schon oben erläutert versterben 50% der Patienten in der ersten Lebenswoche. Die Lebentage 4 und 5 sind hier von großer Relevanz und könnten ein entscheidender Wendepunkt hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit darstellen. Auch die Studie von Friedmacher et al. unterstreicht diese Annahme,

denn es verstarben 13 der 17 Patienten mit dem Ereignis Exitus letalis, bevor eine Wiederherstellung der Nahrungspassage gelang. Das mediane Alter war dort 3 Lebenstage (Min.: 1 Lebenstag; Max.:33 Lebenstage). [37]

Jedoch ist der Ausreißer Exitus letalis am 142. Lebenstag durchaus aussagekräftig, da es auch Patienten mit Ösophagusatresie gibt, die durchaus länger als 1 Woche überleben, aber nicht das Alter von 6 Monaten erreichen.

Die Letalität einer isolierten Ösophagusatresie ist durchaus gering und lässt sich in einer großen europaweiten Populationsstudie folgendermaßen beziffern: „One-week survival rate in live born cases with isolated oesophageal atresia, gestational age ≥ 38 weeks and data on survival was 99.2%.“ [1]

Was sind also maßgebliche Einflussfaktoren für die Letalität von Patienten mit einer Ösophagusatresie?

Die Spitz- Klassifikation beschreibt die entscheidenden Einflussfaktoren auf die Mortalität dieser Kinder. Hierbei scheinen ein geringes Geburtsgewicht, definiert als <1500 Gramm, und sogenannte „Major cardiac anomalies“ maßgeblich zu sein.

Als „Major cardiac anomalies“ werden kongenitale, zyanotische Herzfehler sowie angeborene Herzerkrankungen gewertet, die eine chirurgische oder medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz erfordern. [3]

In der Datenerfassung von Pedersen et al. konnten europaweit große Fallzahlen generiert werden, die eine genauere Betrachtung der Überlebensrate innerhalb der ersten Woche mit den jeweiligen Komorbiditäten erleichtern. Eine solche Unterteilung und vergleichende Analyse wären in unserer Stichprobe nicht möglich.

Die kleine Stichprobe mit der Bedingung exitus letalis im Verlauf lässt dieses nicht zu. So betont die oben genannte populationsbasierte Studie, dass auch assoziierte Komorbiditäten wie das CHARGE-Syndrom, VACTERL-Assoziationen oder auch die Trisomien 18 und 21 mit einer hohen Mortalität in der Neonatalperiode assoziiert sind. Die zusätzlichen Grunderkrankungen beeinflussen somit die Überlebenswahrscheinlichkeiten. So überleben bei Pedersen et al. nur 11,5 % der Patienten mit Trisomie 18 und nur 71,4 % der CHARGE-Patienten die erste Lebenswoche, verglichen mit über 99 % bei isolierter Ösophagusatresie und reifem Kind. [1]

Somit ist nicht die Fehlbildung Ösophagusatresie entscheidend, sondern die schweren weiteren Komorbiditäten determinieren die Mortalität.

Im Fall unserer geringen Kohorte von 6 Patienten, die versterben, betrachten wir in einem nächsten Schritt die zusätzlichen Grunderkrankungen.

Es fällt auf, dass 2/3 der Patienten ein komplexes Bild eines Fehlbildungssyndroms aufweisen (n=4/6 mit Exitus letalis).

Diese unterteilen sich als n=1 Trisomie 21, n=1 Trisomie 18, n=1 Verdacht auf CHARGE-Syndrom und n=1 Verdacht auf eine VACTERL-Assoziation bzw. unbekannte syndromale Erkrankung mit pathogener Variante des MYH-7-Gens.

Bei den beiden weiteren Patienten zeigen sich schwere kongenitale Fehlanlagen des Herzens. Hierbei handelt es sich auf der einen Seite um ein hypoplastisches Linksherzsyndrom und auf der anderen Seite eine Rechtsherzhypoplasie mit Trikuspidalklappenatresie.

Beide sind definiert nach der Spitz-Klassifikation als eine „Major cardiac Anomalie“.[3]

Es nehmen natürlich auch die Prognose und der daraus resultierende Therapieansatz Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten. Im Falle einer chromosomalen Aberration wie der Trisomie 18 war der gewählte Therapieansatz aufgrund der infausten Prognose palliativ.

Auch Schmedding et al. betonen, dass ein niedriges Geburtsgewicht, die Trisomien 18 und 21, Herzfehler, Lungenhypoplasien oder auch eine persistierende fetale Zirkulation einen negativen Impact auf das Überleben dieser Patienten haben. [39]

Die Literatur gibt uns auch Auskunft über die Langzeitmortalität von Kindern mit Ösophagusatresie. Diese scheint von sehr geringer Bedeutung zu sein.

Einflussfaktoren, die in diesem Kontext relevant sind, beziehen sich entweder auf die Komplikationen im postoperativen Verlauf oder Beschwerden wie Dystrophien vor allem bei rezidivierenden Infektionen der Atemwege, Dysphagie, gastroösophagealer Refluxkrankheit oder muskuloskelettale Störungen. [1]

Die Langzeitmortalität wurde im Rahmen dieser Datenexploration nicht beleuchtet. Dennoch wird deutlich, dass das frühzeitige Erkennen von Komplikationen in der postoperativen Nachsorge die Langzeitmorbidity betroffener Kinder relevant senkt. [37]

5. Zusammenfassung

Unsere Studiendaten unterstreichen, wie relevant der Informationsgewinn durch die Laryngotracheobronchoskopie im Management von Neugeborenen mit einer Ösophagusatresie ist.

Die Laryngotracheobronchoskopie ermöglicht, das Vorliegen einer Fistel sowie die genaue Lokalisation der Fistelmündung zu beschreiben.

Dieses untermauert unsere Datenerhebung mit 1,7% unentdeckter Fisteln gegenüber 4,2 % unentdeckter Fisteln in der Datenerhebung von Friedemacher et al..

Dieser wichtige Informationsgewinn erleichtert die operative Planung und das Auffinden der Fistel in situ.

Sie ist eine sehr kurze Intervention mit niedriger Komplikationsrate.

Zudem können mithilfe der Laryngotracheobronchoskopie weitere Fehlbildungen des tracheobronchialen Systems eruiert werden. Ein großer Anteil betrifft hierbei die Entwicklung der rechten Lunge.

Die Kenntnis anatomischer Besonderheiten kann die Beatmung relevant verbessern und somit auch sichere Grundvoraussetzungen für die operative Versorgung schaffen.

Der Informationsgewinn durch die Durchführung der Laryngotracheobronchoskopie ist zudem auch für die Langzeitmorbidity betroffener Kinder entscheidend. Das Vorliegen einer pulmonalen Dysfunktion bedingt letztlich eine Neigung zu rezidivierenden Episoden von bronchialen Infektionen, die zu chronischen obstruktiven- oder obstruktiv-restriktiven Lungenerkrankungen führen.

Bei unserer Studie handelt es sich um eine Single-Center-Studie, die im Vergleich mit den bisher existierenden Studien eine akzeptable Größe mit einer Studienkohorte von n=62 aufweist. Das Patientenkollektiv bietet eine repräsentative Verteilung hinsichtlich der von uns definierten Parameter, insbesondere des Fistelvorkommens gemäß Vogt-Klassifikation und der komorbid auftretenden Fehlbildungen, sodass vergleichbare Daten vorliegen. Die Studie untermauert nicht nur die schon vorliegenden Daten, sondern ergänzt die aktuelle Datenlage.

Zusammenfassend unterstützen wir die Aufnahme der Laryngotracheobronchoskopie als präoperative Standarddiagnostik in die Leitlinie zum Management von Kindern mit einer Ösophagusatresie. Es wäre wünschenswert, dass diese Untersuchung routinemäßig bei allen Neugeborenen mit einer Ösophagusatresie durchgeführt wird.

6. Literaturverzeichnis

1. Pedersen RN, Calzolari E, Husby S, Garne E, EUROCAT Working group* (2012) Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. *Arch Dis Child* 97:227–232
2. Leutner Dr med. A, Lacher ProfDr med. M (eds) (1999) SK 2-Leitlinie: Kurzstreckige Ösophagusatresie (mit unterer tracheoösophagealer Fistel) Version 4.0.
3. Spitz L (2007) Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis* 2:24
4. Taghavi K, Stringer MD (2018) Preoperative laryngotracheobronchoscopy in infants with esophageal atresia: why is it not routine? *Pediatr Surg Int* 34:3–7
5. Zani A, Eaton S, Hoellwarth M, et al (2013) International Survey on the Management of Esophageal Atresia. *Eur J Pediatr Surg* 24:003–008
6. Atzori P, Iacobelli BD, Bottero S, Spiridakis J, Laviani R, Trucchi A, Braguglia A, Bagolan P (2006) Preoperative tracheobronchoscopy in newborns with esophageal atresia: does it matter? *J Pediatr Surg* 41:1054–1057
7. Tröbs R-B, Finke W (2014) Endoscopic Detection and Surgical Repair of Congenital Tracheo-Esophageal-Fistula (TEF); Esophageal Atresia (EA). *Open J Pediatr* 04:283–290
8. Usui N, Kamata S, Ishikawa S, Sawai T, Okuyama H, Imura K, Okada A (1996) Anomalies of the tracheobronchial tree in patients with esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 31:258–262
9. Kluth D (1976) Atlas of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 11:901–919
10. Brunner HG, Bokhoven H van (2005) Genetic players in esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Curr Opin Genet Dev* 15:341–347
11. Geneviève D, De Pontual L, Amiel J, Sarnacki S, Lyonnet S (2007) An overview of isolated and syndromic oesophageal atresia. *Clin Genet* 71:392–399
12. Orford J, Glasson M, Beasley S, Shi E, Myers N, Cass D (2000) Oesophageal atresia in twins. *Pediatr Surg Int* 16:541–545
13. Shaw-Smith C (2005) Oesophageal atresia, tracheo-oesophageal fistula, and the VACTERL association: review of genetics and epidemiology. *J Med Genet* 43:545–554
14. Xia H, Otten C, Migliazza L, Diez-Pardo JA, Tovar JA (1999) Tracheobronchial malformations in experimental esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 34:536–539

15. Mirra V, Maglione M, Di Micco LL, Montella S, Santamaria F (2017) Longitudinal Follow-up of Chronic Pulmonary Manifestations in Esophageal Atresia: A Clinical Algorithm and Review of the Literature. *Pediatr Neonatol* 58:8–15
16. Dingemann C, Eaton S, Aksnes G, et al (2021) ERNICA Consensus Conference on the Management of Patients with Long-Gap Esophageal Atresia: Perioperative, Surgical, and Long-Term Management. *Eur J Pediatr Surg* 31:214–225
17. Lopez PJ, Keys C, Pierro A, Drake DP, Kiely EM, Curry JI, Spitz L (2006) Oesophageal atresia: improved outcome in high-risk groups? *J Pediatr Surg* 41:331–334
18. Kehl S, Dötsch J, Hecher K, Schlembach D, Schmitz D, Stepan H, Gembruch U (2017) Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/080, October 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 77:1157–1173
19. Ekselius J, Salö M, Arnbjörnsson E, Stenström P (2017) Treatment and Outcome for Children with Esophageal Atresia from a Gender Perspective. *Surg Res Pract* 2017:1–6
20. Sfeir R, Bonnard A, Khen-Dunlop N, et al (2013) Esophageal atresia: Data from a national cohort. *J Pediatr Surg* 48:1664–1669
21. Boumas N, D'Hondt B, De Magnee C, Reding R, Veyckemans F (2020) Preoperative Tracheoscopy for Esophageal Atresia and/or Congenital Esoaerian Fistula: Experience at Cliniques Universitaires Saint Luc in Brussels. *Surg Sci* 11:9–14
22. Benjamin B, Tuan P (1991) Diagnosis of H-type tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 26:667–671
23. Wailoo MP, Emery JL (1979) The trachea in children with tracheo-oesophageal fistula. *Histopathology* 3:329–338
24. Fischer J, Balleisen J, Holzki J, Cernaianu G, Alejandre Alcàzar M, Dübbers M (2020) Tracheoscopic Findings and Their Impact on Respiratory Symptoms in Children with Esophageal Atresia. *Eur J Pediatr Surg* 30:371–377
25. Gehlen J, Giel A-S, Köllges R, et al (2022) First genome-wide association study of esophageal atresia identifies three genetic risk loci at CTNNA3, FOXF1/FOXC2/FOXL1, and HNF1B. *Hum Genet Genomics Adv* 3:100093
26. Chittmittrapap S, Spitz L, Kiely EM, Brereton RJ (1989) Oesophageal atresia

and associated anomalies. Arch Dis Child 64:364–368

27. Kleffmann W, Zink AM, Lee JA, Senderek J, Mangold E, Moog U, Rappold GA, Wohlleber E, Engels H (2012) 5q31 Microdeletions: Definition of a Critical Region and Analysis of **LRRTM2**, a Candidate Gene for Intellectual Disability. Mol Syndromol 3:68–75
28. Shimojima K, Isidor B, Le Caignec C, Kondo A, Sakata S, Ohno K, Yamamoto T (2011) A new microdeletion syndrome of 5q31.3 characterized by severe developmental delays, distinctive facial features, and delayed myelination. Am J Med Genet A 155:732–736
29. van Bokhoven H, Celli J, van Reeuwijk J, Rinne T, Glaudemans B, van Beusekom E, Rieu P, Newbury-Ecob RA, Chiang C, Brunner HG (2005) MYCN haploinsufficiency is associated with reduced brain size and intestinal atresias in Feingold syndrome. Nat Genet 37:465–467
30. Källén K, Mastroiacovo P, Castilla EE, Robert E, Källén B (2001) VATER non-random association of congenital malformations: Study based on data from four malformation registers. Am J Med Genet 101:26–32
31. Jongmans MCJ (2005) CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene. J Med Genet 43:306–314
32. Vissers LELM, van Ravenswaaij CMA, Admiraal R, et al (2004) Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. Nat Genet 36:955–957
33. Litingtung Y, Lei L, Westphal H, Chiang C (1998) Sonic hedgehog is essential to foregut development. Nat Genet 20:58–61
34. Weissbach T, Kassif E, Kushnir A, Shust-Barequet S, Leibovitch L, Eliasi E, Elkan-Miller T, Zajicek M, Yinon Y, Weisz B (2020) Esophageal atresia in twins compared to singletons: In utero manifestation and characteristics. Prenat Diagn 40:1418–1425
35. Sharma N, Srinivas M (2014) Laryngotracheobronchoscopy prior to esophageal atresia and tracheoesophageal fistula repair—its use and importance. J Pediatr Surg 49:367–369
36. Parolini F, Morandi A, Macchini F, Canazza L, Torricelli M, Zanini A, Leva E (2013) Esophageal atresia with proximal tracheoesophageal fistula: A missed diagnosis. J Pediatr Surg 48:e13–e17
37. Friedmacher F, Kroneis B, Huber-Zeyringer A, Schober P, Till H, Sauer H,

Höllwarth ME (2017) Postoperative Complications and Functional Outcome after Esophageal Atresia Repair: Results from Longitudinal Single-Center Follow-Up. *J Gastrointest Surg* 21:927–935

38. Patria M, Ghislanzoni S, Macchini F, Lelii M, Mori A, Leva E, Principi N, Esposito S (2017) Respiratory Morbidity in Children with Repaired Congenital Esophageal Atresia with or without Tracheoesophageal Fistula. *Int J Environ Res Public Health* 14:1136

39. Schmedding A, Wittekindt B, Schloesser R, Hutter M, Rolle U (2021) Outcome of esophageal atresia in Germany. *Dis Esophagus* 34:doaa093

7. Anhang

7.1 Weitere Abbildungen und Tabellen

Tabelle 20: Klassifikation der Ösophagusatresie nach Ladd and Gross [3, 9, 40]

Typ		Korrelat nach Vogt
A	Isolierte Ösophagusatresie	II
B	Obere Fistel (upper pouch)	IIIa
C	Untere Fistel (lower pouch)	IIIb
D	Doppelte Fistel	IIIc
E	Fistel ohne Ösophagusatresie	IV

Abbildung 6: Aufteilung des Geburtsgewichtes in Gramm nach Geschlecht zum Zeitpunkt der Entbindung bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=62)

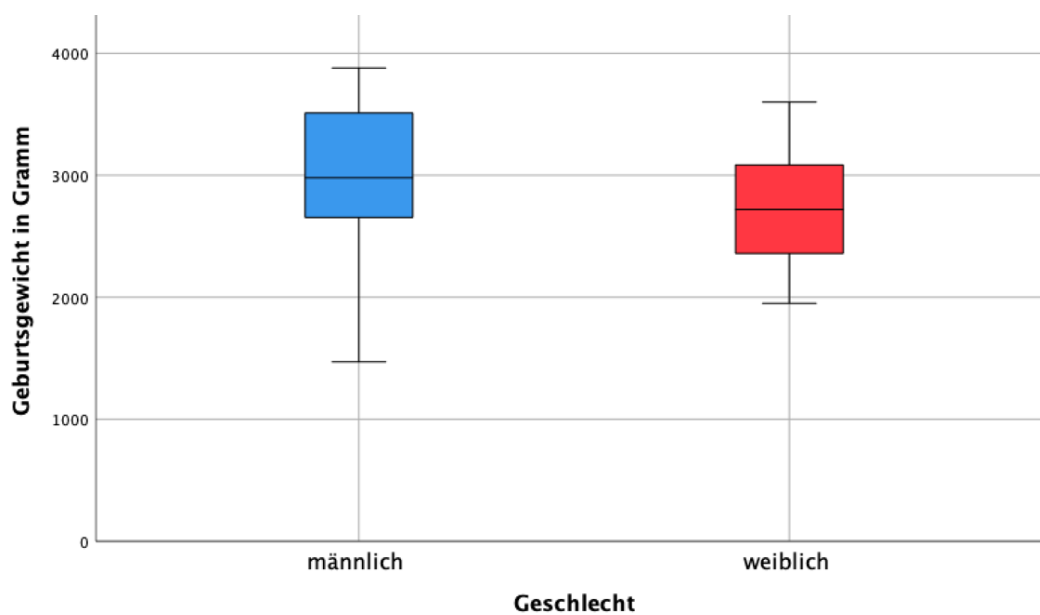


Abbildung 7: Aufteilung des Gestationsalters in Tagen nach Geschlecht zum Zeitpunkt der Entbindung bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=62)

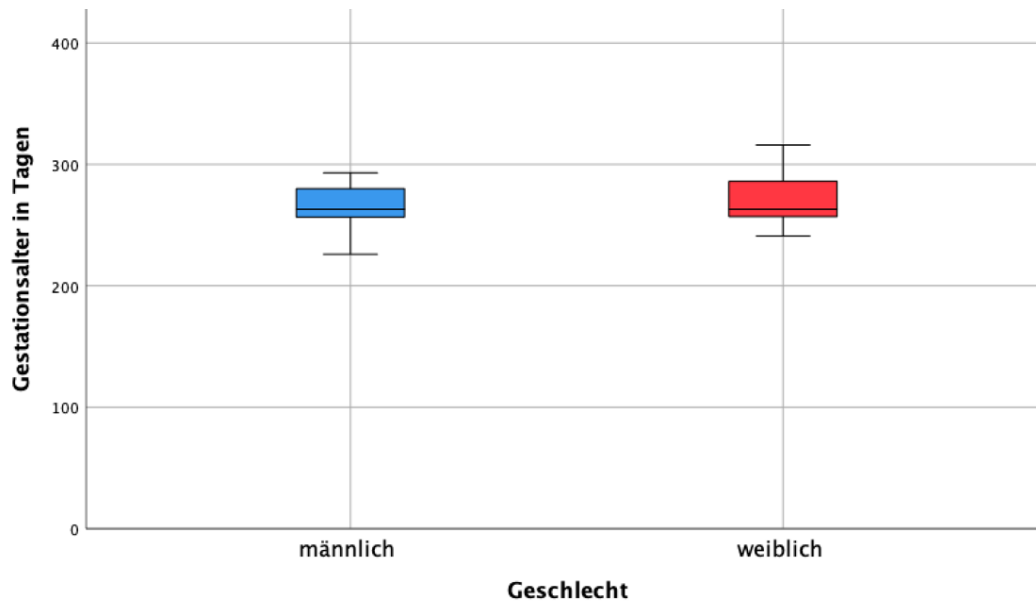


Abbildung 8: Aufteilung der Körperlänge in Zentimeter nach Geschlecht zum Zeitpunkt der Entbindung bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=62)

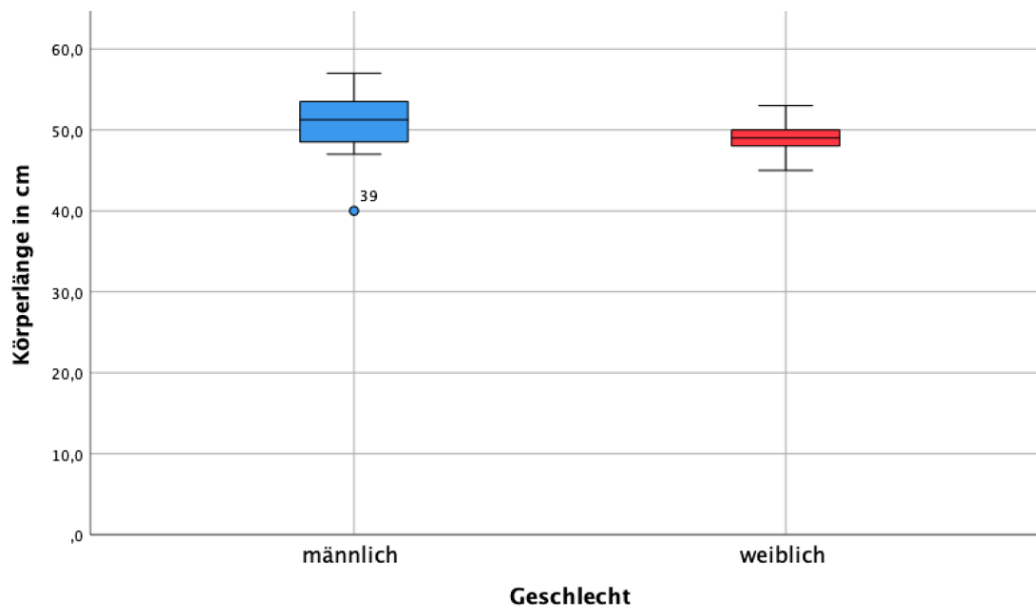
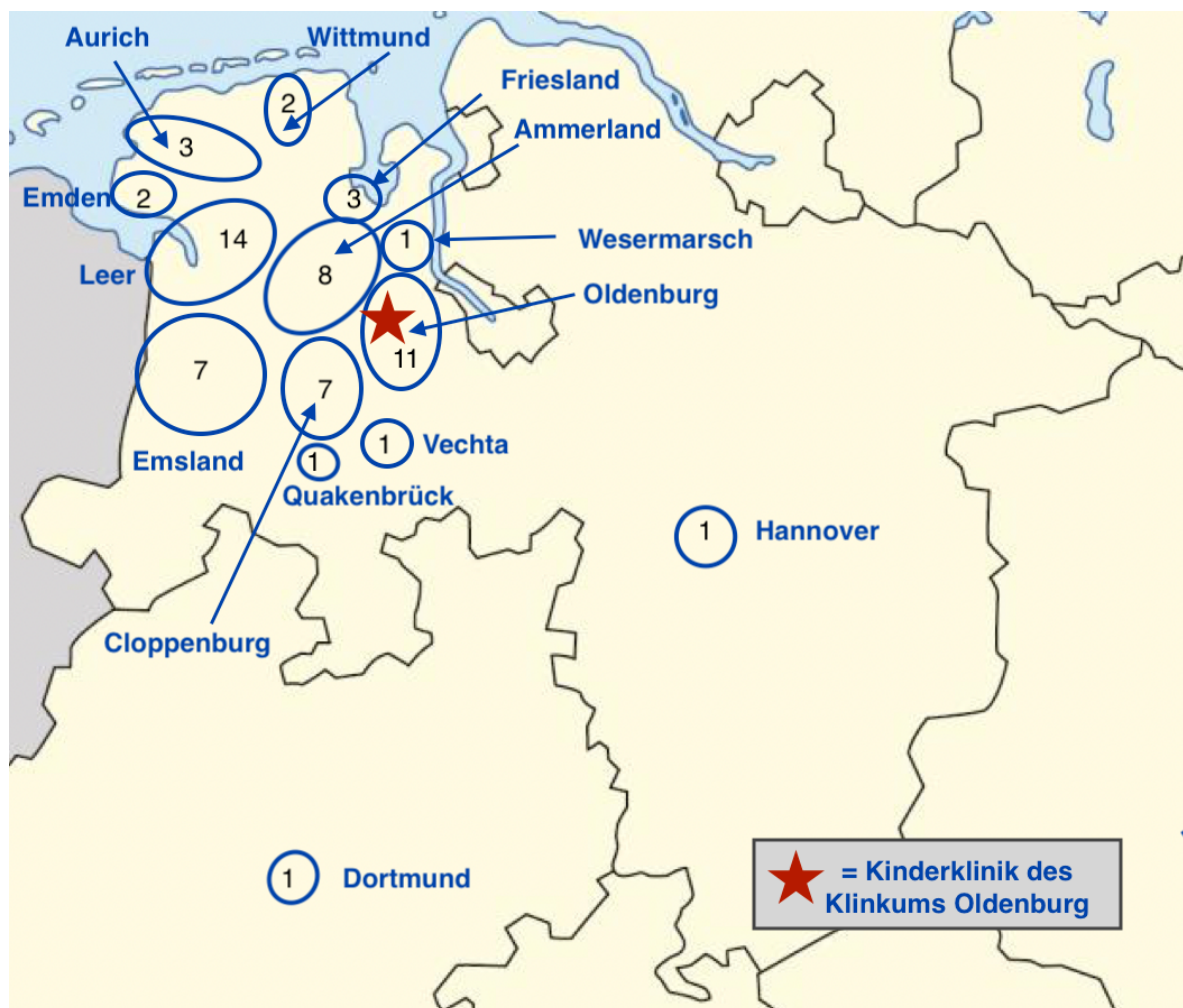


Tabelle 21: Regionale Verteilung der Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=62) aufgeteilt in die einzelnen Landkreise mit den zugehörigen Postleitzahlen

Landkreis	Zugehörige PLZ	Anzahl der Patienten (n=)	Relativer Anteil in %
Oldenburg (Oldenburg Stadt, Großenkneten, Wardenburg, Wildeshausen, Dötlingen)	26203, 26121, 26123, 26129, 26135, 27793, 27801	11	17,7
Ammerland (Edeweicht, Bad Zwischenahn, Apen)	26160, 26188, 26689	8	12,9
Cloppenburg (Friesoythe, Saterland, Lönigen, Cloppenburg, Molbergen)	26169, 26683, 49624, 49661, 49696	7	11,2
Friesland (Varel)	26316	3	4,8
Wittmund	26409	2	3,2
Aurich (Aurich Stadt, Norden, Großheide)	26506, 26529, 26532	3	4,8
Emden (Emden Stadt, Borssum)	26721, 26725	2	3,2
Leer (Leer Stadt, Moormerland, Westoverledigen Rhauderfehn, Hesel, Ostrhauderfehn, Weener, Detern)	26789, 26802, 26810 , 26817, 26826, 26835, 26842, 26847	14	22,58
Emsland (Papenburg, Esterwegen, Rhede, Werlte)	26871, 26897, 26899, 49757	7	11,2

Wesermarsch (Esfleth)		1	1,6
Hannover (Langenhangen)	30853	1	1,6
Vechta (Neuenkirchen-Vörden)	49434	1	1,6
Osnabrück (Quakenbrück)	49610	1	1,6
Dortmund	44135	1	1,6
		62	100

Abbildung 9: Kartografische Darstellung des Einzugsgebietes des Klinikum Oldenburg für den Zeitraum der Datenerhebung 2005-2021



* 1 Die einzelnen Landkreise wurden blau eingezeichnet. Die schwarze Zahl, zentral in der Ellipse lokalisiert, gibt die Anzahl der Patienten aus dem jeweiligen Landkreis mit einer Ösophagusatresie an. Der Standort der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin wurde mit einem roten Stern markiert.

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation nach Vogt [9]	6
Abbildung 2: Studienablauf standardisierte Laryngotracheobronchoskopien bei Neugeborenen mit einer Ösophagusatresie	19
Abbildung 3: Anteil durchgeführte starrer (n=6/54;11,1%) und flexibler (n=48/54;88,9%) Laryngotracheobronchoskopie bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=54).....	22
Abbildung 4: Zeit zwischen der durchgeführten Laryngotracheobronchoskopie und operativen Versorgung in Tagen bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=54) .	23
Abbildung 5: Lebensalter in Tagen bei Versterben der Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=6/62; 9,6%)	28
Abbildung 6: Aufteilung des Geburtsgewichtes in Gramm nach Geschlecht zum Zeitpunkt der Entbindung bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=62).....	54
Abbildung 7: Aufteilung des Gestationsalters in Tagen nach Geschlecht zum Zeitpunkt der Entbindung bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=62).....	55
Abbildung 8: Aufteilung der Körperlänge in Zentimeter nach Geschlecht zum Zeitpunkt der Entbindung bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=62).....	55
Abbildung 9: Kartografische Darstellung des Einzugsgebietes des Klinikum Oldenburg für den Zeitraum der Datenerhebung 2005-2021	57

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: „Spitz-Klassifikation“ für das Überleben mit Ösophagusatresie (Spitz, 2007)	12
Tabelle 2: absoluter und relativer Anteil männlicher und weiblicher Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=62).....	20
Tabelle 3: Geburtsgewicht in Gramm zum Zeitpunkt der Entbindung bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=62).....	20
Tabelle 4: Gestationsalter in Schwangerschaftswochen (Woche + Tage) zum Zeitpunkt der Entbindung bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=62).....	20
Tabelle 5: Körperlänge in Zentimeter zum Zeitpunkt der Entbindung bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=62).....	20

Tabelle 6: Absoluter und relativer Anteil der Patientenkohorte gemäß der Vogt-Klassifikation (n=62).....	21
Tabelle 7: Absoluter und relativer Anteil der Patientenkohorte bei denen eine Laryngotracheobronchoskopie durchgeführt wurde gemäß der Vogt-Klassifikation - Gegenüberstellung der prä- und postoperativen Vogt-Klassifikation (n=54).....	21
Tabelle 8: Beschreibung der Fistellokalisation nach Durchführung der Laryngotracheobronchoskopie bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=54)	22
Tabelle 9: Assoziation der Ösophagusatresie mit weiteren Fehlbildungen (n=62)	24
Tabelle 10: Kardiale Fehlbildungen bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=20/62; 32,2%).....	24
Tabelle 11: Fehlbildungen des Bewegungsapparates bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=12/62; 19,4%)	24
Tabelle 12: Fehlbildungen des Gesichtes bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=2/62; 3,2%).....	25
Tabelle 13: Weitere Fehlbildungen des Gastrointestinaltraktes bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=11/62; 17,7%).....	25
Tabelle 14: Fehlbildungen des Urogenitalsystemes bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=7/62; 11,3 %)	25
Tabelle 15: Fehlbildungen der Atemwege und Lunge bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=7/62; 11%)	26
Tabelle 16: Syndromale Erkrankungen bei denen komorbid eine Ösophagusatresie auftrat (n=16/62, 25,8%)	26
Tabelle 17: Perioperative Besonderheiten und Komplikationen bei Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=60).....	27
Tabelle 18: Regionale Verteilung der Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=62) aufgeteilt in die einzelnen Landkreise mit den zugehörigen Postleitzahlen	29
Tabelle 19: Vergleich zwischen den assoziierten Fehlbildungen mit der Ösophagusatresie zwischen den Daten von Spitz, 2007 [3] und der Datenerhebung des Klinikum Oldenburgs (von 2005-2021).....	35
Tabelle 20: Klassifikation der Ösophagusatresie nach Ladd and Gross [3, 9, 40].....	54
Tabelle 21: Regionale Verteilung der Patienten mit einer Ösophagusatresie (n=62) aufgeteilt in die einzelnen Landkreise mit den zugehörigen Postleitzahlen	56