

Aus dem Bereich Chirurgie
Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Morbidität nach Ösophagusresektion: Eine prospektiv–randomisierte Studie zum Vergleich verschiedener Zugangswege (anterolaterale versus posterolaterale Thorakotomie) und zum Vergleich der prophylaktischen Gabe von Ketoconazol versus Placebo zur pulmonalen Protektion nach abdomino-thorakaler Ösophagusresektion

Dissertation zur Erlangung eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2005

vorgelegt von: Marion Monz

geb. am: 29.08.1977 in Illingen/Saar

Tag der Promotion:

Dekan:

Berichterstatter:

Inhaltsverzeichnis

0. Abkürzungsverzeichnis	3
1. Zusammenfassung/Summary	4
2. Einleitung	9
2.1 Ösophaguskarzinom	9
2.2 ARDS	13
2.3 Ketoconazol	16
2.4 Studienüberlegung	17
3. Methodik	19
3.1 Studiendesign	19
3.2 Aufbau der Datenbank	22
3.3 Operationsverfahren	24
3.4 Laborverfahren	26
3.5 Statistik	26
3.6 Patientenkollektiv: Demographische Daten	26
4. Ergebnisse	36
4.1 Tumordaten: Histologie, Lokalisation, Tumorstadien	36
4.2 Operationsdaten: Zugangswege, Rekonstruktion, Operationszeiten	42
4.3 Postoperative Komplikationen	47
4.4 Beatmungszeiten und pulmonale Komplikationen	50
4.5 Follow – up zum Studienende	57
4.6 Intended to treat Analyse	61
5. Diskussion	65
5.1 Operationsmethoden	65
5.2 Studien zu Ketoconazol	76
5.3 Studien zum Thorakotomiezugang	83
6. Literaturverzeichnis	88
7. Dank	92
8. Lebenslauf	93

0. Abkürzungsverzeichnis

ALI	Acute lung injury
AP	alkalische Phosphatase
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
cm	Zentimeter
FEV ₁	forciertes expiratorisches Volumen in der 1. Sekunde
F _i O ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FRG	Fundusrotationsgastroplastik
5-FU	5-Fluorouracil
GIT	Gastrointestinaltrakt
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Gy	Gray
h	Stunde
IL	Interleukin
ng, pg, mg, g, kg	Nano-, Piko-, Milli-, Gramm, Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
MHZ	Magenhochzug
min	Minute
mm Hg / cm H ₂ O	Millimeter Quecksilbersäule / Zentimeter Wassersäule
OP	Operation
opB	ohne pathologischen Befund
p _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PEEP	positive endexpiratory pressure
PC-IRV	pressure-controlled inversed ratio ventilation
sek	Sekunde
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
TH	Thorakotomie
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TR	transhiatale Resektion
UICC	Union internationale contre le cancer
VC	Vitalkapazität
VC-IRV	volume-controlled inversed ratio ventilation

1. Zusammenfassung/Summary

Hintergrund: Pulmonale Komplikationen gehören neben chirurgischen Komplikationen zu den häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität nach thorako-abdominaler Ösophagusresektion. Die Inzidenz der chirurgischen Komplikationen konnte durch die kontinuierliche Verbesserung der Operationstechniken gesenkt werden, während bis zu 30% der Patienten nach thorako-abdominaler Ösophagusresektion pulmonale Komplikationen bis hin zum Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) entwickeln (SCHILLING 2001). Das Imidazolderivat Ketoconazol wurde in einigen Studien erfolgreich in der Prävention des ARDS eingesetzt. Ketoconazol wirkt über die selektive Blockade der Thromboxan-Synthetase der Bildung von Thromboxan A₂ entgegen und schränkt die Produktion von Leukotrien B₄ durch Hemmung der 5- Lipoxygenase ein, beides Stoffe, die in der Entwicklung eines ARDS eine entscheidende Rolle spielen (KOMARA 1998). In Studien konnte übereinstimmend gezeigt werden, dass die Gabe von Ketoconazol eine signifikante Absenkung der Inzidenz des ARDS bewirkt. Des Weiteren konnten signifikante Absenkungen der Mortalitätsrate und der Intensivliegezeit gezeigt werden; diese Ergebnisse konnten aber nicht in allen Studien bestätigt werden (SLOTMAN 1988, YU 1993, SINUFF 1999, THE ARDS NETWORK 2000, SCHILLING 2001)

In einer nicht randomisierten Vorgängerstudie konnte SCHILLING 2001 zeigen, dass die Gabe von Ketoconazol bei thorako-abdominaler Ösophagusresektion bei Patienten mit Ösophaguskarzinom die Inzidenz des ARDS signifikant absenkt. Auf den Ergebnissen dieser Studie basiert die vorliegende Medikamentenstudie.

Die bei der En-bloc Resektion des Ösophagus erforderliche Thorakotomie scheint ebenfalls zur Entwicklung von pulmonalen Komplikationen beizutragen. Die schmerzbedingte Einschränkung der Atemarbeit nach Thorakotomie behindert ein suffizientes Abhusten und Durchatmen und begünstigt über eine Störung der pulmonalen Clearance die Entwicklung von pulmonalen Komplikationen. Die Thorakotomie kann als posterolaterale Thorakotomie mit Umlagerung oder als anterolaterale Thorakotomie in Spirallagerung durchgeführt werden. Für beide Vorgehensweisen werden in der Literatur sowohl Vor- als auch Nachteile beschrieben. Im Zusammenhang mit Ösophagusresektionen wurden die beiden Methoden noch nicht untersucht.

In der vorliegenden Studie sollen die Auswirkungen der Gabe von Ketoconazol und der Art des Thorakotomiezuganges auf die pulmonale Komplikationsrate nach thorako-abdominaler Ösophagusresektion geprüft werden.

Studiendesign: Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektiv randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie.

Methodik: In die Studie aufgenommen wurden alle Patienten mit einer Erkrankung des Ösophagus, bei der die Indikation zur Ösophagusresektion gegeben war. Die Patienten wurden nach Aufklärung und Zustimmung zur Studienteilnahme zu Ketoconazol/Placebo und zu Umlagerung/Spirallagerung randomisiert, es ergaben sich daraus vier Untergruppen: Umlagerung/Ketoconazol, Umlagerung/Placebo, Spirallagerung/Ketoconazol und Spirallagerung/Placebo. Die Patienten erhielten 1 x 200 mg Ketoconazol oder Placebo am Vorabend der Operation sowie 3 mal am Operationstag und am ersten postoperativen Tag per os. Insgesamt wurde zu fünf definierten Zeitpunkten arterielle Blutabnahmen durchgeführt: Am Operationstag drei Abnahmen (prä-, intra- und postoperativ), sowie am ersten und dritten postoperativen Tag. Die Proben wurden nach Zentrifugation bis zur Weiterverarbeitung am Studienende bei -70° Celsius eingefroren. Postoperativ wurden die Patienten intensivmedizinisch auf die Entwicklung eines ARDS hin überwacht. Die Lungenfunktion wurde über die Zeit mit Hilfe des Murray-Scores (MURRAY 1988) aufgezeichnet.

Vor Studienbeginn wurde eine Datenbank (MSEXEL) entwickelt, in die alle präoperativ erhobenen Daten der Patienten sowie Daten zum intra- und postoperativen Verlauf eingetragen wurden.

Statistik: Die statistische Auswertung erfolgte mit SigmaStat 3.0 und die graphische Darstellung mit SigmaPlot 8.02; ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet.

Ergebnisse: Bei den Ergebnissen handelt es sich um Zwischenergebnisse der Studie. Insgesamt wurden 61 Patienten operiert, davon wurden 40 in die Studie aufgenommen (19 Ketoconazol / 21 Placebo, 26 Umlagerung / 14 Spirallagerung). Im Gruppenvergleich Ketoconazol/Placebo zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in bezug auf die Inzidenz des ARDS (3/40, 1 Ketoconazol, 2 Placebo), der chirurgischen Letalität (0 Ketoconazol, 1 Placebo) und in der Intensivliegezeit ($12,4 \pm 9,4$ Tage Ketoconazol versus $10,3 \pm 6,5$ Tage Placebo, $p = 0,786$). Die Beatmungszeit betrug in der Ketoconazolgruppe 31 Stunden (11h 37min – 633h 16min) und in der Placebogruppe 47 Stunden (11h 35min – 529h 22min) ($p = 0,725$).

Auch im Vergleich Umlagerung/Spirallagerung zeigten sich in bezug auf die Inzidenz des ARDS (1 Umlagerung, 2 Spirallagerung), der chirurgischen Letalität (0 Umlagerung, 1 Spirallagerung) und die Intensivliegezeit ($9,7 \pm 6,8$ Tage Umlagerung, $14,4 \pm 9,4$ Tage Spirallagerung, $p = 0,140$) keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Beatmungszeit

betrug in der Umlagerungsgruppe 27 Stunden 10 Minuten (11h 35min – 633h 16min) und in der Spirallagerungsgruppe 79 Stunden 05 Minuten (11h 37min – 559h 22min) ($p = 0,144$).

Es ergab sich eine positive lineare Korrelation zwischen der Dauer des thorakalen Operationsabschnittes und der Beatmungszeit ($p < 0,05$).

Im Rahmen chirurgischer Komplikationen verstarben im Studienzeitraum vier von 61 Patienten (chirurgische Letalität 6,6%). In der Studie betrug die chirurgische Letalität 2,5% (1/40).

Schlussfolgerung: In dieser Studie ließen sich keine positiven Auswirkungen von Ketocozazol auf die pulmonale Situation der Patienten nach thorako-abdominaler Ösophagusresektion nachweisen. Dies mag auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen sein. In Bezug auf die Methode des Thorakotomiezuganges zeigte sich eine Tendenz zugunsten des posterolateralen Zuganges.

Weitere Studien sind notwendig, um zu untersuchen, ob sich dieser Trend verifizieren lässt.

Morbidity after oesophagus resection: A prospective randomised trial to compare different thoracotomy methods (anterolateral versus posterolateral thoracotomy) and the prophylactic administration of ketoconazole versus placebo as pulmonary protection after abdomino–thoracic oesophagus resection.

Background: Pulmonary complications together with surgical complications are the most frequent causes for morbidity and mortality after abdomino–thorakal oesophageal resection. The continuous improvement of surgical techniques has led to a decrease in surgical complications, whereas up to 30% of the patients develop pulmonary complications such as Acute Lung Injury or even the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (SCHILLING 2001).

In several studies the imidazole derivate ketoconazole could be used successfully in the prevention of ARDS. Ketoconazole inhibits the thromboxane A₂ synthesis by selective

blockade of the enzyme thromboxane-synthetase and decreases the production of leucotriene B₄; both mediators are crucial in the development of ARDS (KOMARA 1998). These studies show correspondingly that the prophylactic administration of ketoconazole leads to a significant decrease in the incidence of ARDS. Some of these studies even describe a significant decrease in mortality rates and a significant shorter stay on intensive care unit (SLOTMAN 1988, YU 1993,SINUFF 1999, THE ARDS NETWORK 2000, SCHILLING 2001).

SCHILLING described 2001 in a non-randomised study that the administration of ketoconazole decreases the incidence of ARDS after abdomino-thorakal oesophageal resection for oesophageal cancer. This study is based on his findings.

The thoracotomy itself also contributes to the development of pulmonary complications after en-bloc resection of the oesophagus. Postoperative chest pain is responsible for ineffective ventilation, hinders effective coughing und deep breathing and favours through impaired pulmonary clearance systems the development of pulmonary complications.

The thoracotomy can be carried out as posterolateral thoracotomy or as anterolateral thoracotomy. Both advantages and disadvantages for both methods are described in the literature. Both methods have not been compared as far as oesophageal resections are concerned.

In this study ketoconazole and the thoracotomy methods are examined as potential methods for pulmonary protection after abdomino-thorakal oesophageal resection.

Study design: Prospective randomised placebo controlled double blind study

Methods: All patients with a disease of the oesophagus in which an oesophagus resection is indicated were admitted to the study. After obtaining informed consent every patient was randomised to either ketoconazole or placebo and either anterolateral or posterolateral thoracotomy; This procedure leads to four subgroups: posterolateral thoracotomy/ ketoconazole, posterolateral thoracotomy/ placebo, anterolateral thoracotomy/ ketoconazole and anterolateral thoracotomy/ placebo. The patients received 1 x 200 mg ketoconazole or placebo on the evening before the operation. The same dose was given three times on the day of operation and the first day after operation. Blood samples were obtained on five definite points of time on the day of operation and first and third postoperative day. The probes were centrifuged immediately and were stored at – 70 ° Celsius until further processing at the end of the study. All patients were postoperative monitored for the development of ARDS in the intensive care unit. The lung function was recorded by using the lung injury score as described by MURRAY 1988.

Before the beginning of the study a database (MSEXEL) was created, in which all the patients' preoperative data and data of the intra- and postoperative course were entered for further processing.

Statistics: The statistical analysis was made with Sigmastat 3.0 and the graphs were created with SigmaPlot 8.02. $P < 0,05$ was considered to be statistically significant.

Results: These results are preliminary results of the study. Sixty-one patients received an oesophageal resection of which forty patients were admitted to the study (19 ketoconazole / 21 placebo, 26 posterolateral thoracotomy / 14 anterolateral thoracotomy).

Comparing the ketoconazole and the placebo group no significant difference in the incidence of ARDS (3/40, 1 ketoconazole, 2 placebo), surgical lethality (0 ketoconazole, 1 placebo) or in the time of ICU-stay ($12,4 \pm 9,4$ days ketoconazole versus $10,3 \pm 6,5$ days placebo, $p = 0,786$) were found. The respirator time was 31 hours for the ketoconazole group (range 11h 37min – 633h 16min) and 47 hours for the placebo group (range 11h 35min – 529h 22min) ($p = 0,725$).

Between anterolateral and posterolateral thoracotomy was no statistical significant difference in the incidence of ARDS (1 posterolateral, 2 anterolateral), surgical lethality (0 posterolateral, 1 anterolateral) and in the time of ICU-stay ($9,7 \pm 6,8$ days posterolateral thoracotomy versus $14,4 \pm 9,4$ anterolateral thoracotomy, $p = 0,140$). The respirator time was 27 hours 10 minutes for the posterolateral thoracotomy (range 11h 35 min – 633h 16min) and 79 hours 5 minutes for the anterolateral thoracotomy (range 11h 37min – 559h 22min) ($p = 0,144$).

There was a positive linear correlation between the time of thoracotomy and the time of respirator ventilation ($p < 0,05$).

Four patients out of 61 died of surgical complications in the observation time (surgical lethality 6,6%). The surgical lethality rate in the study was 2,5% (1/40).

Conclusion: This study could not detect significant influence of ketoconazole on the pulmonary situation of the patients after abdomino-thorakal oesophageal resection. This could be explained by the low number of patients. As far as the thoracotomy method is concerned there could be shown the tendency that the posterolateral thoracotomy seems to provide a better pulmonary protection than the anterolateral thoracotomy.

Further investigation is needed to examine whether this trend could be verified.

2. Einleitung

2.1 Ösophaguskarzinom

Das Ösophaguskarzinom tritt in der westlichen Hemisphäre mit einer Inzidenz von ca. 5/100 000/Jahr auf und zeigt deutliche geographische Unterschiede. In ca. 70% der Fälle handelt es sich um Plattenepithelkarzinome und 10% sind entdifferenzierte Karzinome, etwa 20% entfallen auf Adenokarzinome, deren Inzidenz vor allem in den Vereinigten Staaten von Amerika und in Europa in den vergangenen Jahren stark angestiegen ist (LERUT 1999); selten handelt es sich um neuroendokrin differenzierte Karzinome. Das Prädispositionsalter liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Männer sind im Verhältnis 5:1 häufiger betroffen als Frauen. Plattenepithelkarzinome des Ösophagus kommen vorwiegend in den drei physiologischen Engen des Ösophagus vor: Am Ösophaguseingang/ oberes Drittel (ca. 15%), in Höhe der Trachealbifurkation/ mittleres Drittel (ca. 50%) und auf Höhe der Zwerchfellenge/ unteres Drittel (ca. 35%). Ösophaguskarzinome neigen zu frühzeitiger Infiltration benachbarter Strukturen und zu submuköser Ausbreitung sowie zu einer frühen lymphogenen Metastasierung. Die hämatogene Metastasierung in Lungen, Leber und Knochen erfolgt relativ spät und wird von dem Patienten meist nicht mehr erlebt. Adenokarzinome des Ösophagus treten bevorzugt im unteren Drittel und im Cardiabereich auf; sie entstehen häufig auf dem Boden einer Barrett-Metaplasie.

Als Hauptrisikofaktoren für das Plattenepithelkarzinom sind Rauchen sowie Alkoholabusus (insbesondere hochprozentiger Alkohol) allgemein anerkannt. Zu den weiteren Risikofaktoren, insbesondere des Adenokarzinoms, zählen die Barrett-Metaplasie als Komplikation der Refluxösophagitis, Ösophagusachalasie, Zustand nach Bestrahlung der Speiseröhrenregion, Narbenstenosen nach Laugenverätzung, das Plummer-Vinson-Syndrom bei chronischem Eisenmangel, Infektion mit Papillomaviren (HPV 16) sowie bestimmte Ernährungsgewohnheiten (Nitrosamine, fetthaltige Nahrung) (FOK 1994, LERUT 1999).

Die Symptome sind unspezifisch und treten erst spät im Krankheitsverlauf auf. So tritt das Hauptsymptom Dysphagie erst auf, wenn ca. 2/3 des Ösophaguslumens durch den Tumor verlegt sind. Auf Grund dieser Tatsache werden Ösophaguskarzinome häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Zu den weiteren Symptomen zählen Gewichtsabnahme, retrosternale / epigastrische Schmerzen, Regurgitation, Pseudohypersalivation, Erbrechen, Heiserkeit und Reizhusten.

Die Einteilung des Tumors erfolgt nach dem TNM-System und der Stadieneinteilung der UICC von 1997 :

Darstellung 1: UICC Stadien, 5. Auflage 1997 (aus SIEWERT 1998)

Stadium 0	Tis (Carcinoma in situ) N0M0
Stadium I	T1 (Tumor begrenzt auf Lamina propria und Submukosa) N0M0
Stadium IIA	T2 (Tumor infiltriert Muscularis propria) oder T3 (Tumor infiltriert Adventitia) N0M0
Stadium IIB	T1-2, N1 (Befall regionärer Lymphknoten) M0
Stadium III	T3N1M0 oder T4 (Tumor infiltriert extraösophageale Strukturen) jedes N M0
Stadium IVA	jedes T jedes N M1a
Stadium IVB	jedes T jedes N M1b

Zur Bestimmung der pN müssen 6 oder mehr Lymphknoten histologisch untersucht worden sein

regionäre Lymphknoten zervikaler Ösophagus: zervikale + supraclaviculäre Lymphknoten
regionäre Lymphknoten intrathorakaler Ösophagus: mediastinale + perigastrische (nicht zöliakale) Lymphknoten

Tumoren des oberen thorakalen Ösophagus: M1a zervikale Lymphknoten, M1b andere Fernmetastasen

Tumoren des mittleren thorakalen Ösophagus: M1a nicht anwendbar, M1b nicht-regionäre Lymphknoten oder andere Fernmetastasen

Tumoren des unteren thorakalen Ösophagus: M1a zöliakale Lymphknoten, M1b andere Fernmetastasen

Kurativer Therapieansatz ist die operative Entfernung des Tumors. Ziel der Operation ist die vollständige makroskopische und mikroskopische Tumorentfernung (sog. R0 - Resektion). Die Operation kann auf zwei Arten durchgeführt werden.

Als Standardoperation gilt der Zwei-Höhleneingriff (transthorakaler und abdomineller Zugang) mit En-bloc Dissektion des tumortragenden Ösophagus mit angrenzenden Mediastinalgewebe und Entfernung der mediastinalen und abdominellen Lymphknoten (Zweifelder-Lymphadenektomie) und intrathorakaler oder cervicaler Anastomosenlage. Die Thorakotomie kann als anterolaterale oder als posterolaterale Thorakotomie durchgeführt werden. Die anterolaterale Thorakotomie verläuft von der Medioclavicularlinie unter Ausparung des Musculus serratus anterior zur mittleren Axillarlinie; die posterolaterale Thorakotomie verläuft von der mittleren Axillarlinie bis zur Scapularlinie. Zur Ösophagusresektion wird die Thorakotomie meist im 5. oder 6. Intercostalraum rechts durchgeführt. Der Vorteil der posterolateralen Thorakotomie liegt im größeren Zugang sowie in der besseren Einsicht in das Operationsfeld; der Nachteil liegt in der erforderlichen Umlagerung des Patienten zur Fortführung der Operation und der damit verbundenen längeren Operationsdauer. Außerdem erfordert dieser Zugang die zumindest partielle Durchtrennung des M. latissimus dorsi. Beides kann durch die Lagerung des Patienten in der sogenannten Spirallagerung in Kombination mit einer anterolateralen Thorakotomie umgangen werden, was zu einer Verkürzung der Gesamtoperationszeit führt; der Nachteil dieser Methode liegt

in dem kleineren Operationszugang und der dadurch bedingten schlechteren Einsicht in das Operationsfeld. Weiterhin muss bei dieser Zugangsart die rechte Lunge aus dem OP-Feld retrahiert werden.

Alternativ kann die Resektion als stumpfe Dissektion von abdominell (transhiatal) mit cervicalen Anastomosenlage durchgeführt werden. Der Nachteil dieser Methode liegt in der weniger radikalen Entfernung der mediastinalen Lymphknoten.

Zur Rekonstruktion wird primär der Magen in Form eines Magenhochzuges verwendet. Weitere Rekonstruktionsmöglichkeiten liegen in der Verwendung von Kolon- oder Dünndarminterponaten. Übliche Rekonstruktionswege sind das alte Bett des Ösophagus sowie die retrosternale Lage des Interponats im vorderen Mediastinum; eine subkutane Lage des Interponats ist heute nicht mehr üblich.

Komplikationen treten nach Ösophagusresektionen auf Grund des Umfangs der Operation relativ häufig auf. Zu den chirurgischen Komplikationen zählen Anastomoseninsuffizienz und Stenose, Interponatnekrose, Blutungen, Fistelbildungen, Ausbildung eines Chylothorax oder Chylascos, Läsion des Nervus recurrens sowie des Nervus vagus und Wundinfektionen. Kardiale Komplikationen wie postoperative Herzrhythmusstörungen treten ebenfalls häufig auf. Pulmonale Komplikationen treten nach Thorakotomie insgesamt in 18,7% und nach transhiataler Resektion in 12,7% der Fälle auf (HULSCHER 2001).

Nach transthorakaler Resektion treten häufiger pulmonale Komplikationen, Lymphfisteln und Wundinfektionen auf, auch kommt es intraoperativ zu einem statistisch signifikant höheren Blutverlust; nach transhiataler Resektion treten häufiger Anastomoseninsuffizienzen und Läsionen des Nervus recurrens auf (HULSCHER 2001).

Nach transthorakaler Resektion verbleiben die Patienten statistisch signifikant länger auf der Intensivstation als Patienten nach transhiataler Resektion ($11,2 \pm 6,2$ Tage versus $9,1 \pm 5,3$ Tage). Das gleiche gilt für die Gesamtliegezeit im Krankenhaus (transthorakal $21,0 \pm 16,2$ Tage versus transhiatal $17,8 \pm 10,3$ Tage) (HULSCHER 2001).

Die Anzahl der Patienten, die postoperativ noch im Krankenhaus versterben, ist in den letzten Jahren kontinuierlich gesunken. So betrug die Krankenhausmortalitätsrate nach Resektion von Ösophaguskarzinomen vor 20 Jahren noch 29% (zitiert nach HULSCHER 2001). Zehn Jahre später hatte sich die Mortalitätsrate mit 13% mehr als halbiert (MÜLLER 1990). Ende der 90er Jahre lag die Krankenhausmortalitätsrate bei 7,5%, wobei die Mortalitätsraten in Abhängigkeit von der Erfahrung der Kliniken stark variieren (0% - 27%). In erfahrenen Zentren mit hohen Fallzahlen liegt die Krankenhausmortalitätsrate bei ca. 5% (HULSCHER 2001). Die Mortalitätsrate nach transthorakaler Resektion

(9,2%) liegt signifikant höher als nach transhiataler Resektion (5,7%), trotz der Tatsache, dass viele Chirurgen transhiatale Resektionen häufiger bei älteren Patienten mit höherer Komorbidität durchführen. Eine Ursache für diesen Unterschied liegt wahrscheinlich in der höheren Rate an pulmonalen Komplikationen nach transthorakaler Resektion (HULSCHER 2001).

Die Fünf-Jahresüberlebensrate für alle Tumorstadien lag in der Zeit von 1953 - 1978 bei ca. 18%, in der Zeitspanne von 1980-1988 lag sie bei ca. 20% (MÜLLER 1990), sie liegt zur Zeit bei ca. 20,7%, wobei sich kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf den Operationszugang (transthorakal oder transhiatal) erkennen lässt (zitiert nach HULSCHER 2001).

Randomisierte Studien konnten zeigen, dass neoadjuvante Chemotherapie bei 50% der Patienten zu einem signifikanten Downstaging des Tumors führt; eine komplette Remission trat in < 10% der Fälle auf. Eine alleinige neoadjuvante Radiotherapie hat in Studien keine Überlebensvorteile für die Patienten gebracht. Neoadjuvante Radiochemotherapie führt in 20-30% der Fälle zu einer kompletten pathologischen Remission. Hierdurch konnte die Rate an R0-Resektionen erhöht werden; die Patienten mit gutem Ansprechen auf die Therapie zeigten auch einen Überlebensvorteil, der sich im Gesamtkollektiv jedoch nicht nachweisen lies. Weiterhin ist die Rate an postoperativen Komplikationen erhöht (KELSEN 2001).

In einigen Studien wird versucht festzustellen, ob sich eine kombinierte Radiochemotherapie zur definitiven Therapie des Ösophaguskarzinoms eignet. Studien, die ein Therapieregime aus einer Kombination von Cisplatin/ 5-Fluoruracil und Bestrahlung mit 50 Gy mit einer alleinigen Radiotherapie mit 64 Gy verglichen, zeigten 5-Jahres-Überlebensraten von 26% in der Gruppe der Radiochemotherapie im Vergleich zu 0% in der Radiotherapiegruppe. Es zeigte sich aber, dass diese kombinierte Therapie relativ toxisch ist; 8% der Patienten litten an lebensbedrohlichen toxischen Nebenwirkungen, 2% der Patienten starben an der Behandlung. Eine routinemäßige postoperative Radiotherapie wird nicht empfohlen, da sie über eine Schädigung des Interponats zu einer erhöhten Morbidität und Mortalitätsrate führte. Ähnliches gilt für postoperative Chemotherapie (LAW 2001).

Die palliative Chemotherapie zur Behandlung von Lokalrezidiven und Metastasen zeigt enttäuschende Ergebnisse. Ziel der palliativen Therapie ist die Erhaltung der Nahrungspassage, die durch Bougierungsbehandlung, Lasertherapie und endoskopischer Einlage eines Stents erreicht werden kann. Bei nicht beseitigbarem Passagehindernis wird die Ernährung über eine PEG-Sonde oder eine Witzelfistel gewährleistet.

2.2 Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Das Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) wurde 1992 von der American-European Consensus Conference on ARDS wie folgt definiert: Akutes Auftreten beidseitiger Lungeninfiltrate auf dem Röntgenthoraxbild mit einem Oxygenierungsquotienten $p_aO_2/F_iO_2 \leq 200$ mmHg (BERNARD 1994).

Zu den Risikofaktoren, die zur Ausbildung eines ARDS führen können, gehören Sepsis, Aspiration (Mageninhalt, Beinaheertrinken), Inhalation von toxischen Gasen oder hyperbarem Sauerstoff, Intoxikationen mit Paraquat, Narkotika oder anderen Medikamenten, infektiöse Ursachen (parapneumonisches ARDS), Fettembolie, Verbrennungen, Schock, Massentransfusionen, Verbrauchskoagulopathie, akute Pankreatitis, metabolische Störungen (z.B. Urämie, Ketoazidose) (BALK 1983), Polytrauma sowie größere Operationen (SCHILLING 1998), wobei insbesondere Ösophagusresektionen als Risikofaktor für pulmonale Komplikationen bis hin zum ARDS angesehen werden können (FOK 1994).

Die folgenden Faktoren scheinen das Auftreten eines ARDS nach transthorakaler Resektion eines Ösophaguskarzinoms zu begünstigen: Rauchen und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), Mobilisation des Ösophagus und Kontusion der Lunge während des thorakalen Operationsabschnittes (SCHILLING 1998) und postoperative (stille) Aspiration (KAWASAKI 1987).

Die Inzidenz des ARDS lässt sich auf Grund der vielfältigen Definitionen, die vor 1992 bestanden, schwer ermitteln. Im allgemeinen tritt es bei 25-42% der Risikopatienten auf, wobei sich die Inzidenz mit steigender Anzahl der Risikofaktoren weiter erhöht (DEVRIES 1998). Die Angaben zur Mortalität bei ARDS-Patienten schwanken in der Literatur zwischen 35 - 40% (KOMARA 1998) und mehr als 60% (DEVRIES 1998).

Die der Entwicklung eines ARDS zu Grunde liegenden Pathomechanismen sind noch nicht vollständig aufgeklärt; es wird angenommen, dass es sich um eine sekundäre immungesteuerte Antwort des Körpers auf eine Lungenschädigung handelt. Es folgt eine knappe Zusammenfassung der Pathomechanismen des ARDS nach DEVRIES 1998.

Am Anfang des Prozesses steht eine direkte (z.B. Aspiration) oder eine indirekte (z.B. bakterielle Sepsis) Schädigung der kapillar-alveolaren Membran im Lungengewebe, die zu einer Freisetzung von Immunmediatoren führt. Diese Immunmediatoren führen zu einer Freisetzung und Aktivierung von Zytokinen, Enzymen, Sauerstoff- und Hydroxylradikalen aus den im Blut zirkulierenden Makrophagen und Neutrophilen. Diese bewirken zusammen mit den Immunmediatoren eine weitere Störung der kapillar-alveolaren Membran und die Zerstörung der Phospholipidmembran der Alveolarzellen. Über eine Aktivierung des

Enzyms Phospholipase kommt es zur Bildung von Arachidonsäure und ihrer Metabolite: Prostaglandine, Leukotriene und Thromboxan A₂ (SLOTMAN 1985). Diese Stoffe führen zur Vasokonstriktion, Thrombozytenaggregation und erhöhter Endothelpermeabilität. Es kommt zum Übertritt von Flüssigkeit, Proteinen und Zellkomponenten aus den Lungenkapillaren in die Alveolen. Dies führt zur Ausbildung eines alveolaren Ödems und über einen Alveolenkollaps zu einer Störung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses und zum Funktionsverlust der Alveolen. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Fibrosierung des Lungengewebes, was durch eine zunehmende Versteifung der Lungen zur Abnahme der Lungencompliance und Erhöhung der Atemarbeit führt. Die schwere Störung der Lungencompliance äußert sich in einer verminderten Sauerstoffaufnahme und daraus folgender Hypoxämie. Die sinkenden Lungenvolumina und der gestörte Gasaustausch äußern sich klinisch in einer Tachypnoe, Tachykardie und zunehmender Hypoxämie.

Die Therapie des ARDS gestaltet sich auf Grund der ausgeprägten Störung der Lungenfunktion schwierig. Auf Grund der abnehmenden Lungenfunktion kommt es zu einer ausgeprägten Hypoxämie mit folgender Verschlechterung der Sauerstoffversorgung der einzelnen Organsysteme. Bei den meisten ARDS-Patienten ist eine maschinelle Beatmung mit positivem Atemwegsdruck erforderlich. Die Atemzugvolumina, das Verhältnis von Inspiration zu Expiration, der Inspirationsdruck, PEEP und F_IO₂ sollten dabei so an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden, dass möglichst niedrige inspiratorische Atemwegsdrücke entstehen, um das Risiko eines beatmungsbedingten Barotraumas zu verringern.

Neue Ansätze bei der Beatmungstherapie von ARDS-Patienten zielen darauf ab, mittlere Atemwegsdrücke zur Verbesserung des Gasaustausches und der Stabilisierung der Alveolen aufrecht zu erhalten. Zu den getesteten Verfahren gehören Beatmungsmuster wie die volume-controlled inverted ratio ventilation (VC-IRV), die pressure-controlled inverted ratio ventilation (PC-IRV), die high-frequency jet ventilation, permissive Hyperkapnie sowie Verfahren zur extrakorporalen Oxygenierung und CO₂-Elimination (MACNAUGHTEN 1992).

Ebenfalls zur Therapie des ARDS gehört die Lagerungstherapie (Wechsel zwischen Rücken-, Bauch- und Seitenlagerung des Patienten). Antibiotika sollten im Falle eines septisch bedingten ARDS schon zu Beginn der Therapie eingesetzt werden. In späteren Stadien des ARDS sollte eine gezielte Antibiose nach Antibiogramm zur Infektionsbehandlung bevorzugt werden. Einige Studien haben gezeigt, dass eine frühe Diuresesteigerung und Flüssigkeitsrestriktion über eine Senkung der pulmonal-arteriellen Verschlussdrücke

während der ersten Tage nach Ausbruch des ARDS eine positive Auswirkung auf den weiteren Krankheitsverlauf haben (KOLLEF 1995).

Da es keine spezifische Therapie der Störungen gibt, die dem ARDS zu Grunde liegen, gibt es in der pharmakologischen Therapie des ARDS viele unterschiedliche Therapieansätze, die bei den Pathomechanismen des ARDS ansetzen. Es folgt eine Zusammenstellung der pharmakologischen Therapieansätze des ARDS nach den Übersichtsarbeiten von KOLLEF 1995 und KOMARA 1998.

Bei ARDS-Patienten ist das Surfactant in den Alveolen in ausreichender Menge vorhanden, scheint aber in seiner Funktion beeinträchtigt zu sein. Studien, welche die Wirkung von exogen applizierten Surfactant untersuchten, zeigten keine positiven Einflüsse auf den Krankheitsverlauf.

Kortikosteroide blockieren mehrere Mediatoren und Entzündungsmechanismen (Blockierung der Bildung von Arachidonsäurederivaten und der komplementinduzierten Neutrophilenaggregation, Unterdrückung der Zytokinfreisetzung aus Makrophagen, des plättchenaktivierenden Faktors und der Bildung von Stickoxiden, Modifikation der Fibrogenese), von denen angenommen wird, das sie eine Rolle in der Entstehung des ARDS spielen. Studien haben gezeigt, das Kortikosteroide in der Frühphase des ARDS keinen Einfluß auf das Outcome der ARDS-Patienten haben; ebenso senken sie weder die Inzidenz noch die Mortalitätsrate. Deshalb werden sie nur noch in Fällen von sekundärem ARDS nach Fettembolie oder nach Pneumocystis carinii Pneumonie empfohlen. Weitergehende Studien zeigen, dass Kortikosteroide eventuell im Stadium der Fibrosierung des Lungengewebes einen positiven Einfluss auf den Verlauf haben könnten.

Zytokine wie TNF α , IL-1, IL-6 und IL-8 spielen eine große Rolle in der ARDS Entwicklung. Studien mit Zytokinantagonisten (monoklonale Antikörper, Rezeptorantagonisten) haben jedoch zu keinen positiven Ergebnissen geführt.

Zytotoxische Sauerstoffradikale tragen ebenfalls zur Lungenschädigung bei. Körpereigene Antioxidationssysteme scheinen sich im Verlauf des ARDS weitgehend zu erschöpfen. Die Auffüllung der Glutathionspeicher mit N-Acetylcystein hat in unterschiedlichen Studien zu gegensätzlichen Ergebnissen geführt, so dass Antioxidanzien nicht generell empfohlen werden können und weitere Studien abgewartet werden müssen.

Prostaglandin E₁ hat vasodilatatorische und antiinflammatorische Eigenschaften. Einige frühere Studien zeigten eine Senkung der Mortalitätsrate bei ARDS-Patienten, die aber in weiteren Studien nicht bestätigt werden konnten. Auch bei der Verwendung von liposoma-

len Prostaglandin E₁ konnten erste positive Ergebnisse in einer Nachfolgestudie nicht bestätigt werden.

Nicht steroidale antiinflammatorische Substanzen (NSAID) wie Ibuprofen und Indometacin wirken über eine Hemmung der Cyclooxygenase. Ibuprofen zeigt bei septischen Patienten mit respiratorischer Insuffizienz positive Ergebnisse.

Stickoxide wirken inhalativ als Vasodilatoren. In einer Studie zeigte sich ein signifikanter Abfall des pulmonal-arteriellen Drucks und des intrapulmonalen Shuntvolumens, während es zu einer Verbesserung des p_aO₂/F_iO₂ Verhältnisses kam. Weitere kontrollierte Studien müssen abgewartet werden.

Studien haben gezeigt, dass das Imidazolderivat Ketoconazol zur Prävention der Entstehung eines ARDS beitragen kann (Wirkungsmechanismen siehe Kapitel 2.3)

Trotz der vielen unterschiedlichen Therapieansätze konnte noch keine spezifische pharmakologische Therapie des ARDS gefunden werden, weshalb ein Teil der Forschung sich nun auf die Prävention des ARDS bei Risikopatienten konzentriert.

2.3 Ketoconazol

Ketoconazol ist ein synthetisches Imidazolderivat, das klinisch in der Therapie von systemischen Mykosen eingesetzt wird. Ketoconazol ist ein gutverträgliches Medikament, dessen evtl. Nebenwirkungen nach Absetzen des Medikamentes rasch abklingen. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen: Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz und Bauchschmerzen; seltener kommt es zu Kopfschmerzen, Diarrhö, Schwindelgefühl und Müdigkeit. Zu den hepatischen Nebenwirkungen zählen das Auftreten eines Ikterus, vorübergehende Erhöhung der Transaminasen und gelegentlich tritt eine milde medikamenteninduzierte Hepatitis auf. Die Leberfunktion normalisiert sich nach Absetzen des Medikamentes wieder. Vereinzelt wurde über das Auftreten von Lebernekrosen berichtet, diese Nebenwirkung trat erst nach einer Therapiedauer von mehreren Wochen auf. Insgesamt liegt die Inzidenz der hepatotoxischen Reaktionen bei 0,1–1,0%. Die Leberfunktion der Patienten sollte deshalb während der Therapie laborchemisch überwacht werden (VAN TYLE 1984).

Neben den antimykotischen Eigenschaften besitzt Ketoconazol spezifische antiinflammatorische Eigenschaften, die in der Prävention des ARDS schon erfolgreich eingesetzt wurden. Über die spezifische Hemmung der Thromboxan-Synthetase hemmt Ketoconazol die Bildung von Thromboxan A₂, eines starken pulmonalen Vasokonstriktors, dessen Konzentration bei ARDS-Patienten erhöht ist. Durch die Hemmung der Thromboxanbildung unter-

drückt Ketoconazol die Aggregation, Aktivierung und die Endotheladhäsion von Thrombozyten sowie die Interaktion von Neutrophilen. Zudem schränkt Ketoconazol die Aktivierung der Neutrophilen durch die Blockierung der Produktion von Leukotrien B₄, ein auf Neutrophile stark chemotaktisch wirkender Stoff, durch die Hemmung der 5-Lipoxygenase weiter ein. Ebenfalls inhibiert Ketoconazol die prokoagulatorische Aktivität der pulmonalen Alveolarmakrophagen.

2.4 Studienüberlegung

Die radikale mikroskopische und makroskopische Tumorentfernung (R0-Resektion) gilt heute als der einzige kurative Therapieansatz in der Therapie des Ösophaguskarzinoms. Das zumeist angewandte Operationsverfahren der En-bloc Resektion des Ösophagus als Zwei-Höhleneingriff in Kombination mit einer Zwei-Felder-Lymphadenektomie ist auf Grund des Umfangs belastend und komplikationsträchtig. Obwohl die Rate der chirurgischen Komplikationen durch bessere Operationsmethoden und postoperatives Management gesenkt werden konnte, kommt es bei einem Großteil der Patienten postoperativ zu schwerwiegenden, insbesondere pulmonalen, Komplikationen. So berichtete SCHILLING 2001, dass nahezu 30% der Patienten, bei denen eine Ösophagektomie durchgeführt wurde, pulmonale Komplikationen bis hin zum ARDS entwickelten. In einer früheren Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten, die nach Ösophagektomie ein ARDS entwickelten, intraoperativ erhöhte Thromboxan-Werte im postpulmonalen (arteriellen) Blut aufweisen (SCHILLING 1998). Das Thromboxan wird während der transthorakalen Manipulation an Ösophagus und Lunge vermutlich aus Endothelzellen der Lunge (SCHILLING 1998) freigesetzt.

Die Thromboxansynthese lässt sich selektiv durch das Imidazolderivat Ketoconazol beeinflussen. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die prophylaktische Gabe von Ketoconazol das Risiko zur Entwicklung eines ARDS senken kann (SLOTMAN 1988, YU 1993, SINUFF 1999, SCHILLING 2001).

Ebenfalls scheint die Durchführung der Thorakotomie einen Einfluss auf die Entwicklung postoperativer pulmonaler Komplikationen zu haben. So verglich NOMORI 1997 den posterolateralen Thorakotomiezugang mit dem anterolateralen Thorakotomiezugang hinsichtlich Mortalität, Morbidität, postoperativer Lungenfunktion und postoperativem Schmerz, der als eine Ursache für eingeschränkte Atemarbeit und pulmonale Komplikationen gilt, bei Patienten, die einer Lungenresektion wegen Lungenkarzinomen unterzogen

wurden. Es zeigte sich, dass eine Woche nach der Operation die FEV₁ und die Vitalkapazität bei Patienten mit anterolateraler Thorakotomie signifikant höher lagen als bei Patienten mit posterolateraler Thorakotomie. Ebenfalls klagten die Patienten mit anterolateraler Thorakotomie über weniger Schmerzen.

Da pulmonale Komplikationen neben der Anastomoseninsuffizienz zu den Hauptursachen der postoperativen Morbidität und Mortalität nach Ösophagusresektion gehören, ist anzunehmen, dass eine Senkung der Rate pulmonaler Komplikationen zu einer weiteren Senkung der Krankenhausmortalitätsrate führen wird.

In der vorliegenden Untersuchung über Ösophagusresektionen wurden vor allem die durch die operative Therapie auftretenden pulmonalen Komplikationen und Möglichkeiten zu deren Verhinderung untersucht. Es wurden zwei prospektiv-randomisierte Studien zur Prävention pulmonaler Komplikationen durchgeführt. In einer der beiden Studien wurde die Wirksamkeit der prophylaktischen Gabe von Ketoconazol versus Placebo zur pulmonalen Protektion untersucht. Da die Auswirkung der Art des Thorakotomiezuganges in bezug auf postoperative pulmonale Komplikationen noch nicht untersucht wurde, befasste sich die zweite Studie mit dieser Fragestellung (anterolaterale Thorakotomie in Spirallagerung versus posterolaterale Thorakotomie mit Umlagerung).

Die hier vorgelegten Zwischenergebnisse dieser Studien sollen zur Entwicklung von Strategien zur pulmonalen Protektion nach Ösophagusresektion beitragen.

3. Methodik

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektiv–randomisierte Studie mit Verblindung in der Medikamentenstudie (Ketoconazol versus Placebo), bei der nach Möglichkeit alle Patienten, bei denen medizinisch eine Ösophagusresektion indiziert ist, eingeschlossen werden sollen.

Folgende Einschlusskriterien wurden für die Studie definiert:

- Histologisch gesichertes Karzinom des Ösophagus oder andere Erkrankungen des Ösophagus, die eine Ösophagusresektion indizieren
- Volljährigkeit
- Allgemeine Operabilität
- Lokale Operabilität
- „ Informed Consent “
- unabhängig von der Vorbehandlung

Ausgeschlossen wurden Patienten nach folgenden Kriterien:

- Alter < 18 Jahre
 - Fehlende Geschäftsfähigkeit
 - Kontraindikationen zur Operation
 - Teilnahme an anderen Interventionsstudien in den letzten 30 Tagen
 - Schwangerschaft
 - Schwere chronische Lebererkrankung *
 - Akute Hepatitis (GOT oder GPT > 500 U/l, AP > 240 U/l)*
 - Einnahme eines Imidazolpräparates in den letzten 7 Tagen*
- (* zusätzliche Ausschlusskriterien der Medikamentenstudie)

geplante Patientenzahl: 30 Patienten pro Gruppe (Gesamtzahl der Studienpatienten 60)

Ablauf

Nach Indikationsstellung zur Operation wurden die Patienten durch die Stationsärzte über die geplante Studie aufgeklärt. Falls das Einverständnis zur Studienteilnahme vorlag, wurden die Patienten zu Spirallagerung mit anterolateraler Thorakotomie oder Umlagerung mit posterolateraler Thorakotomie und zu Placebo oder Verum randomisiert. Dazu wurden vor

Studienbeginn Kärtchen mit dem Aufdruck Ketoconazol bzw. Placebo sowie Kärtchen mit dem Aufdruck Umlagerung bzw. Spirallagerung angefertigt. Für jeden Patienten wurde am Vortag der Operation jeweils ein solches Kärtchen gezogen. Nach der Randomisierung ergaben sich somit vier verschiedene Gruppen (Umlagerung/Ketoconazol, Umlagerung/Placebo, Spirallagerung/Ketoconazol, Spirallagerung/Placebo). Die erforderlichen Anordnungen und Operationsanforderungen wurden von den jeweiligen Stationsärzten getroffen. Die für die Endauswertung der Studiendaten zuständige Person war am Randomisierungsprozess und der Patientenrekrutierung nicht beteiligt.

Die Gabe des Studienmedikaments von einer Dosis à 200 mg Ketoconazol oder Placebo erfolgte nach folgendem Schema:

- Am Vorabend der Operation (1x 200 mg per os)
- Am Operationstag (3x 200 mg gelöst in 10 ml NaCl über Magensonde, jeweils 200 mg präoperativ, intraoperativ nach Beendigung des thorakalen Operationsabschnittes und postoperativ)
- Am 1. postoperativen Tag (3x 200 mg, jeweils 200 mg um 6 Uhr, 14 Uhr und 22 Uhr per Magensonde)

Operation und Intensivtherapie wurden in allen Gruppen gemäß dem folgenden standardisierten Protokoll durchgeführt:

- Intubationsnarkose mit der Möglichkeit der Ein-Lungen-Ventilation
- Thorakaler Periduralkatheter (sofern keine Kontraindikation vorhanden)
- En-bloc Resektion des distalen Ösophagus und der Cardia über einen abdominothorakalen Zugang (Zwei-Felder-Lymphdissektion)
- Ösophagusersatz durch Magenhochzug oder Coloninterponat
- Thorakale oder zervikale Anastomose abhängig von der Tumorlokalisation
- Kontrollierte Nachbeatmung bis zum Erreichen der Normothermie
- Danach Extubation angestrebt
- Perioperative Antibiotikagabe

Intraoperativ wurden folgende Messwerte dokumentiert:

- Operationsdauer gesamt (min)
- Operationsdauer abdominell (min)
- Operationsdauer thorakal (min)

- Dauer der Ein-Lungen-Ventilation (min)
- Umlagerungsdauer (min)
- Operationsdauer sonstiges (zervikale Präparation, Tubuskorrektur) (min)
- Blutverlust in Milliliter
- Volumensubstitution intraoperativ

Während des Intensivstationsaufenthalts wurde folgende Vorgehensweise festgelegt:

- Routinelaborkontrollen wie außerhalb der Studie
mehrmals täglich: BGA, Laktat
täglich: Blutbild, Leberwerte, Kreatinin, CRP
- Spezielle Laboruntersuchung:
Zytokine IL 6, IL 8
 1. am Operationstag: arterielle Blutabnahme vor Operationsbeginn, nach Beendigung des thorakalen Operationsabschnittes und am Ende der Operation
 2. arterielle Blutabnahme am 1. postoperativen Tag
 3. arterielle Blutabnahme am 3. postoperativen Tag
- Tägliche Röntgen-Thorax-Kontrolle in Form einer Bettlung
Von der Studie unabhängige Radiologen beurteilten diese Thoraxaufnahmen hinsichtlich pathologischer Veränderungen insbesondere Veränderungen, die auf ein ARDS hinweisen.

Als Zielgrößen wurden folgende Faktoren bestimmt:

primäre Zielgrößen:

1. Dauer der Beatmungsphase
2. Entwicklung eines ARDS
(Definition gemäß den Leitlinien der American European Consensus Conference on ARDS)

sekundäre Zielgrößen:

1. Operationsdauer
2. Blutverlust
3. Serumspiegel von Zytokin IL 6 und IL 8 im postpulmonalen (= arteriellen) Blut

3.2 Aufbau der Datenbank

Vor Studienbeginn wurde eine Datenbank (Programm: Microsoft Excel 2000) angelegt, in die alle Patienten mit Ösophagusresektion eingetragen wurden. Studienpatienten wurden als solche gekennzeichnet. Die Datenbank umfasste neben demographischen Angaben wie Name, Alter und Geschlecht des Patienten, Daten zur vorliegenden Erkrankung wie Symptomart und Symptombdauer, Daten zu Vorerkrankungen , kardiopulmonalen Risikofaktoren sowie dem präoperativen Zustand des Patienten, der anhand des Karnofsky-Index sowie eines von BARTELS 1998 speziell für Ösophaguskarzinompatienten entwickelten und veröffentlichten Risikoindex (im Weiteren als „Bartels-Score“ bezeichnet) festgelegt wurde.

Darstellung 2: Bartels-Score

Parameter	Punkte	Einteilung	Faktor
Lungenfunktion	1	VC > 90% und p _a O ₂ > 70 mm Hg	2
	2	VC < 90% oder p _a O ₂ < 70 mm Hg	
	3	VC < 90% und p _a O ₂ < 70 mm Hg	
Leberfunktion	1	ABT > 0,4	2
	2	ABT < 0,4; keine Zirrhose	
	3	Zirrhose	
Herzfunktion (nach kardiologischer Einschätzung)	1	normales Operationsrisiko	3
	2	erhöhtes Operationsrisiko	
	3	Hochrisikopatient	
Allgemeinzustand	1	Karnofsky-Index >80% und gute Compliance	4
	2	Karnofsky-Index ≤ 80% oder schlechte Compliance	
	3	Karnofsky-Index ≤ 80% und schlechte Compliance	

1 = normal, 2 = eingeschränkt, 3 = schwer eingeschränkt, ABT = Aminopyrin-Atemtest

Die einzelnen Scorepunkte für jeden Parameter werden mit dem jeweiligen Faktor multipliziert und dann addiert. Der Endwert wird wie folgt bewertet: Niedriges Operationsrisiko 11 –15 Punkte, mäßig erhöhtes Operationsrisiko 16 – 21 Punkte und hohes Operationsrisiko 22 – 33 Punkte. Der zur Bewertung der Leberfunktion vorgeschlagene Aminopyrin-Atemtest wurde durch eine sorgfältige laborchemische Überprüfung der Syntheseleistung der Leber, der Leberenzyme und der Gerinnungsfaktoren ersetzt.

Des weiteren enthielt die Datenbank Angaben zur präoperativen Diagnostik insbesondere zur Lungenfunktion des Patienten (Angaben zu obstruktiven/restriktiven Ventilationsstörungen, die Werte des FEV₁ und der Vitalkapazität sowie eine Blutgasanalyse).

In diese Datenbank wurden alle intraoperativ erhobenen Daten wie die Dauer der Operation, die Dauer der einzelnen Operationsabschnitte, die Dauer der Ein-Lungen-Ventilation, Umlagerungszeiten, Blutverlust, Transfusionen, Infusionsmengen und Angaben zu intraoperativen Komplikationen eingetragen.

Daten zum postoperativen Verlauf umfassten die Intensivliegedauer sowie die Gesamtliegedauer des Patienten und aufgetretene Komplikationen wie kardiovaskuläre, pulmonale und chirurgische Komplikationen. Todesfälle innerhalb des Krankenhauses wurden mit Todesdatum und Todesursache dokumentiert.

Zu den chirurgischen Komplikationen wurden Komplikationen im Bereich der Anastomose (Insuffizienzen, Stenosen), postoperative Blutungen, die Notwendigkeit zur Re thorakotomie und das Auftreten einer Recurrensparese gezählt.

Zu den pulmonalen Daten und Komplikationen zählten die Beatmungsdauer, die Notwendigkeit zur Reintubation oder zur Anlage eines Tracheostomas, Entwicklung einer Pneumonie, eines Pneumothorax und das Auftreten eines ARDS.

Das ARDS wurde in dieser Studie nach den Leitlinien der American-European Consensus Conference on ARDS (BERNARD 1994) wie folgt definiert: Akutes Auftreten beidseitiger Infiltrate auf dem Thoraxröntgenbild mit einem Oxygenierungsquotienten $p_aO_2/F_iO_2 \leq 200$ mm Hg.

Die Gesamtintubationszeit setzt sich aus der postoperativen Intubationszeit und den Reintubationszeiten zusammen. Als postoperative Intubationszeit wurde die Beatmungsphase vom präoperativen Intubationszeitpunkt bis zur ersten Extubation definiert. Reintubationen und die damit verbundenen Reintubationszeiten wurden bis zum siebten postoperativen Tag (= 8. Intensivliegetag) als operationsbedingt gewertet und zu der postoperativen Intubationszeit hinzugezählt.

Zur Beurteilung der Lungenfunktion im Zeitverlauf wurde ein von MURRAY 1988 entwickelter Score verwendet, der anhand der Beatmungsdaten für die Patienten ermittelt wurde. (ausführliche Darstellung des Murray-Score auf Seite 24). Der Murray-Score wird wie folgt berechnet: Die Punktzahlen der einzelnen Parameter werden addiert und die entstandene Summe wird durch die Anzahl der verwendeten Parameter dividiert. Das Ergebnis dieser Division stellt den Murray-Score dar. Dieser wird folgendermaßen beurteilt:

Murray-Score 0 = kein Lungenschaden

Murray-Score 0,1 – 2,5 = leichter bis moderater Lungenschaden

Murray-Score > 2,5 = schwerer Lungenschaden (ARDS)

Zum Studienabschluss wurde von allen Studienpatienten, welche die Klinik lebend verließen, ein Follow-up über die jeweiligen Hausärzte durchgeführt.

Darstellung 3: Murray-Score

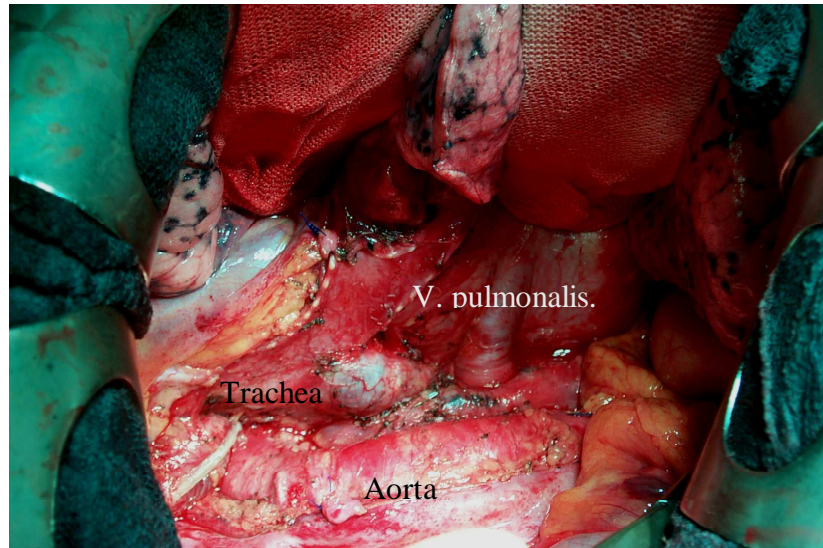
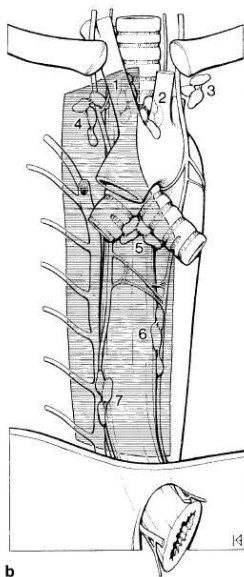
Parameter	Definition	Punktzahl
Röntgenthorax	Kein alveoläres Infiltrat	0
	alveoläres Infiltrat in 1 Quadrant	1
	alveoläres Infiltrat in 2 Quadranten	2
	alveoläres Infiltrat in 3 Quadranten	3
	alveoläres Infiltrat in allen 4 Quadranten	4
Hypoxämie Score	$p_aO_2/F_iO_2 \geq 300$	0
	$p_aO_2/F_iO_2 \ 225-299$	1
	$p_aO_2/F_iO_2 \ 175-224$	2
	$p_aO_2/F_iO_2 \ 100-174$	3
	$p_aO_2/F_iO_2 < 100$	4
PEEP (bei Beatmung)	PEEP ≥ 5 cm H ₂ O	0
	PEEP 6-8 cm H ₂ O	1
	PEEP 9-11 cm H ₂ O	2
	PEEP 12-14 cm H ₂ O	3
	PEEP ≥ 15 cm H ₂ O	4
Lungencompliance (wenn gemessen)	Compliance ≥ 80 ml/cm H ₂ O	0
	Compliance 60-79 ml/cm H ₂ O	1
	Compliance 40-59 ml/cm H ₂ O	2
	Compliance 20-39 ml/cm H ₂ O	3
	Compliance ≤ 19 ml/cm H ₂ O	4

3.3 Operationsverfahren

Die Ösophagusresektion wurde abhängig von der Tumorage entweder als Zwei-Höhleneingriff bei Tumorage im unteren Drittel des Ösophagus oder als Drei-Höhleneingriff bei Tumorage im mittleren und oberen Drittel des Ösophagus oder bei Ausdehnung des Tumors vom unteren in das mittlere Drittel durchgeführt. Bei einem Zwei-Höhleneingriff wurde ein abdomino–thorakaler Zugang mit abdominellen Operationsbeginn und intrathorakaler Anastomosenlokalisierung gewählt. Bei einem Drei-Höhleneingriff wurde ein abdomino–thorako–zervikaler Zugang mit thorakalem Operationsbeginn und zervikaler Anastomosenlokalisierung gewählt. Die Thorakotomie wurde je nach Gruppe als anterolaterale Thorakotomie in Spirallagerung oder als posterolaterale Thorakotomie mit Umlagerung jeweils im 5. bzw. 6. Interkostalraum durchgeführt

Die Ösophagusresektion erfolgte als En-bloc Resektion des tumortragenden Ösophagusabschnittes und der Cardia mit umgebendem Mediastinalgewebe einschließlich des dorsal des Ösophagus liegenden Lymphknotengewebes. Zusätzlich wurden die Lymphknoten des mittleren und unteren Mediastinums einschließlich der periösophagealen, parahiatalen und subcarinalen sowie die Lymphknoten im aortopulmonalen Fenster entfernt.

Zusätzlich wurde eine Lymphknotendissektion des oberen Abdomens und retroperitoneal durchgeführt. Diese Dissektion umfasste die Lymphknoten um den Truncus coeliacus und entlang seiner Äste sowie die perigastrischen und parahiatalen Lymphknoten



Abbildungen : Schema der „ extended Lymphadenektomy“ und Situs nach En-bloc-Resektion

Zur Rekonstruktion wurde primär der Magen verwendet, entweder als einfacher Magenhochzug oder als Fundusrotationsgastroplastik (BÜCHLER 1996). Coloninterponate oder Jejunuminterponate wurden verwendet, wenn der Magen zur Rekonstruktion nicht geeignet war. Die Rekonstruktion erfolgte entweder prävertebral im alten Ösophagusbett oder retrosternal.

Abb: Magenschlauch als Ösophagusersatz



3.4 Laborverfahren

Es wurden arterielle Blutabnahmen zu fünf festgelegten Zeitpunkten durchgeführt. Bei jeder Blutabnahme wurden je ein EDTA-Röhrchen und ein Serumröhrchen abgenommen, so dass sich insgesamt 5 x 2 also 10 Blutproben pro Patient ergaben. Die Blutabnahmen erfolgten wie im Studiendesign festgelegt zu folgenden Zeitpunkten: Am Operationstag wurden insgesamt drei Abnahmen durchgeführt; die erste Abnahme direkt vor Operationsbeginn nach Anlage eines arteriellen Katheters in die rechte oder linke Arteria radialis durch die Anästhesie, die zweite Abnahme nach Beendigung des thorakalen Operationsabschnittes und die dritte Abnahme erfolgte am Ende der Operation. Die vierte Blutabnahme erfolgte am ersten postoperativen Tag. Die fünfte Abnahme am dritten postoperativen Tag. Die Blutproben wurden sofort nach der Abnahme in Eis gelagert und anschließend im Labor für 10 Minuten bei 8000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Danach wurde der Serumüberstand abpipetiert und in Eppendorfgefäße pipetiert. Die Proben wurden mit einer fortlaufenden Nummer und der Patientenummer sowie der Nummer der Blutabnahme gekennzeichnet und bis zur weiteren Verarbeitung bei – 70° Celsius tiefgefroren.

Die laborchemische Auswertung erfolgt am Ende der Studie mittels ELISA zum Nachweis von Zytokin IL6 und IL8.

3.5 Statistik

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte mit Standardabweichung. Mediane mit 25%/75%-Interval wurden bei schiefen Abbildungen gewählt. Prozentwerte sind immer als Teil der Gesamtmenge zu verstehen. Die statistische Auswertung erfolgte mit SigmaStat 3.0 und die graphische Darstellung mit SigmaPlot 8.02, ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet. Es wurden folgende statistische Tests verwendet: Student's T-Test, Mann-Whitney Rank Sum Test, Fisher Exact Test, One Way Analysis of Variance, One Way Analysis of Variance on Ranks und stepwise backward regression.

3.6 Patientenkollektiv: Demographische Daten

Im Beobachtungszeitraum von 32 Monaten in den Jahren 2001, 2002 und 2003 wurde bei insgesamt 61 Patienten die Indikation zu einer Ösophagusresektion gestellt; bei 60 Patienten wurde eine Ösophagusresektion durchgeführt, bei einem Patienten wurde wegen intraoperativ festgestellter Lebermetastasen keine Resektion durchgeführt. Bei 58 Patienten lag

ein Ösophaguskarzinom vor, bei zwei Patienten lag eine Ösophagusperforation nach Bougieversuch vor und eine Patientin wurde wegen chronischer Refluxösophagitis mit ausgeprägter Plattenepitheldysplasie operiert. Fünfzehn der 61 Patienten wurden nicht in die Studie aufgenommen. Bei neun Patienten war der präoperative Allgemeinzustand so stark eingeschränkt, dass von einer Thorakotomie abgesehen wurde und primär eine abdomino-zervikale Ösophagusresektion durchgeführt wurde. Bei zwei Patienten lag eine Ösophagusperforation vor; diese Patienten wurden im Rahmen einer Notfallindikation operiert. Vier Patienten lehnten eine Studienteilnahme ab. 46 Patienten wurden in die vorliegende Studie aufgenommen, davon gelangten 40 in die statistische Endauswertung. In die statistische Endauswertung wurden nur Patienten eingeschlossen, die einer Teilnahme an beiden Studienarmen zugestimmt hatten. Die Patienten hatten jederzeit die Möglichkeit ihre Zustimmung zur Teilnahme zurückzuziehen. Sechs Patienten mussten nach Aufnahme in die Studie wieder ausgeschlossen werden. Bei zwei Patienten (Gruppe Ketoconazol/Umlagerung und Gruppe Placebo/Spirallagerung) wurde intraoperativ eine ausgedehnte Tumorausbreitung im Abdomen festgestellt, woraufhin auf eine Thorakotomie verzichtet und eine transhiatale Resektion durchgeführt wurde. Bei einem Patienten (Gruppe Ketoconazol/Umlagerung) musste im Rahmen der thorakalen Tumorresektion ein Teil der Trachearückwand reseziert und mit einem Patch versorgt werden. Zwei Patienten (Gruppe Placebo/Umlagerung und Gruppe Ketoconazol/Spirallagerung) entwickelten postoperativ eine partielle Magenschlauchnekrose mit Mediastinitiszeichen. Bei einem Patienten (Gruppe Ketoconazol/Spirallagerung) wurden intraoperativ Lebermetastasen festgestellt, woraufhin auf eine Ösophagusresektion verzichtet wurde; dieser Patient wurde zur Planung einer palliativen Therapie an ein onkologisches Zentrum überwiesen.

Von den 40 aufgenommenen Patienten (7 weibliche und 33 männliche Patienten) erhielten 19 Patienten Ketoconazol und 21 Patienten Placebo. Bei 26 Patienten wurde eine posterolaterale Thorakotomie mit Umlagerung und bei 14 Patienten eine anterolaterale Thorakotomie in Spirallagerung durchgeführt. Das mittlere Alter betrug 64,1 Jahre (\pm 8,6 Jahre). Der Karnofsky-Index bei Aufnahme betrug 87,5% (Median), der Bartels-Score 14 Punkte (Median). Die durchschnittliche Symptombdauer betrug 3,8 Monate (\pm 2,7 Monate), der präoperative Gewichtsverlust 8,6 kg (\pm 5,5 kg) bei einem Body Mass Index von 26,04 (\pm 3,8). Bei 16 Patienten wurde in der präoperativen Lungenfunktion eine obstruktive und bei einem Patienten eine restriktive Ventilationsstörung festgestellt. Bei 18 Patienten lag eine altersentsprechend nicht pathologische Lungenfunktion vor. Bei fünf Patienten (vier Placebo, einer Ketoconazol) lagen keine präoperativen Lungenfunktionsdaten vor. Das FEV₁

lag bei 2722,2 ml (± 1066,8 ml), die Vitalkapazität bei 3807,5 ml (± 2138,7 ml), der p_aO_2 lag bei 72,8 mm Hg (± 7,2 mm Hg).

Bei 20 Patienten bestand eine Nikotinanamnese, wovon elf Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose aktiv rauchten und neun Patienten Nichtraucher waren. Bei 24 Patienten bestand eine Alkoholanamnese.

Sieben Patienten erhielten eine neoadjuvante Radiochemotherapie. Drei Patienten erhielten auf Grund anderer Vorerkrankungen (Prostata Tumoren bzw. Morbus Hodgkin) eine Chemotherapie/Hormontherapie (Estramustin) bzw. eine Radiochemotherapie. Bei 23 Patienten bestanden kardiovaskuläre Risikofaktoren in Form einer KHK (4 Patienten), einer arteriellen Hypertonie (17 Patienten), Herzrhythmusstörungen (3 Patienten), einer gering gradigen Herzinsuffizienz (5 Patienten) oder einer Kombination dieser Risikofaktoren. Bei zwei Patienten bestand eine Magenerkrankung, bei sechs Patienten eine Gastritis, bei sechs Patienten lag eine Refluxkrankheit vor. Drei Patienten gaben an, eine Gelbsucht durchgemacht zu haben, bei einer Patientin bestand eine Leberzirrhose im Stadium Child A. Bei vier Patienten bestand ein Diabetes mellitus.

In der Gruppe Ketoconazol/Placebo ergaben sich bezüglich der demographischen Daten der Patienten, ihrer Krankengeschichte, Vorerkrankungen und Risikofaktoren sowie ihres präoperativen Zustandes die in Tabelle 1 und im Diagramm 1 angegebenen Daten (S. 29).

Tabelle 1: Präoperative Patientendaten Ketoconazol versus Placebo

n = 40	Ketoconazol	Placebo
Anzahl	19	21
Geschlechterverhältnis m:w	14 : 5	19 : 2
Alter [Jahre]	65,7 ± 7,6	62,7 ± 9,3
Karnofsky-Index	90% (80 – 90)	80% (80 – 90)
Bartels-Score	14 (13 – 16,8)	15 (13 – 17)
Symptomdauer [Monate]	3,2 ± 2,1	4,4 ± 3,0
Gewichtsverlust [kg]	8,7 ± 5,5	8,4 ± 5,4
Body Mass Index	25,16 ± 3,3	26,85 ± 4,1
<u>Lungenfunktion</u>		
FEV ₁ [ml]	2578,3 ± 1280,2	2879,1 ± 737,9
VC [ml]	4051 ± 2886,8	3564 ± 834,0
p _a O ₂ [mm Hg]	74,1 ± 6,1	71,2 ± 8,0
Nikotin	8*	12*
Alkohol	12	12
Radiochemotherapie	2 ¹⁾	6

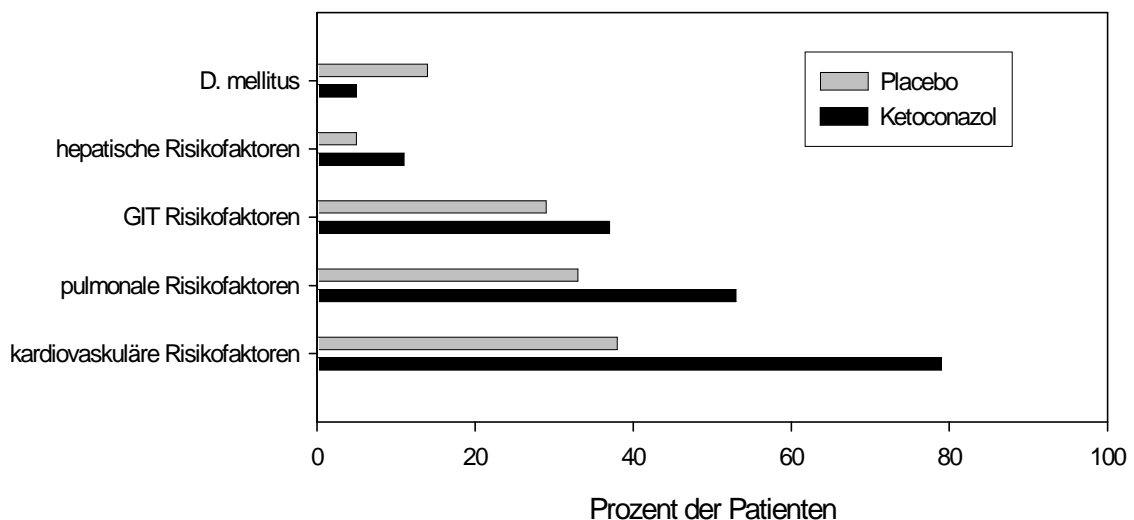
Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte mit Standardabweichung. Karnofsky-Index und Bartels-Score als Median mit 25%/75%-Intervall. Die entsprechenden Einheiten stehen in eckigen Klammern und gelten für die jeweilige Zeile.

Bartels-Score: geringes OP-Risiko 11-15 Punkte, mäßig erhöhtes OP-Risiko 16-21 Punkte, hohes OP-Risiko 22-33 Punkte

¹⁾ einschließlich Patientin mit Morbus Hodgkin und Radiochemotherapie in der Anamnese

Statistik: * p = 0,013

Diagramm 1: Präoperative Risikofaktoren Ketoconazol versus Placebo



Bei 15 Patienten der Ketoconazolgruppe lagen kardiovaskuläre Risikofaktoren in Form einer KHK (4 Patienten), einer arteriellen Hypertonie (10 Patienten), einer Herzrhythmusstörung (2 Patienten), einer gering gradigen Herzinsuffizienz (drei Patienten) oder einer Kombination dieser Risikofaktoren vor. Bei zehn Patienten lag eine pathologische Lungenfunktion vor (9 obstruktiv, 1 restriktiv); bei acht Patienten lag eine altersentsprechend unauffällige Lungenfunktion vor, bei einem Patienten lagen präoperativ keine Daten zur Lungenfunktion vor. Bei drei Patienten lag eine Refluxerkrankung vor, fünf Patienten hatten eine Gastritis durchgemacht. Bei einer Patientin lag eine Leberzirrhose Stadium Child A vor, diese Patientin sowie eine weitere hatten eine Gelbsucht durchgemacht. Ein Patient litt an Diabetes mellitus.

In der Placebogruppe wiesen acht Patienten kardiovaskuläre Risikofaktoren in Form einer arteriellen Hypertonie (7 Patienten), einer Herzrhythmusstörung (1 Patientin), einer gering gradigen Herzinsuffizienz (2 Patienten) oder einer Kombination dieser Risikofaktoren auf (signifikant geringer als in der Verumgruppe, $p = 0,012$). Bei sieben Patienten lag eine pathologische Lungenfunktion vor (obstruktiv); bei zehn Patienten lag eine altersentsprechend unauffällige Lungenfunktion vor, bei vier Patienten lagen präoperativ keine Daten zur Lungenfunktion vor. Bei zwei Patienten bestand eine Ulkusanamnese, drei Patienten litten an einer Refluxerkrankung und ein Patient hatte eine Gastritis durchgemacht. Ein Patient hatte eine Gelbsucht durchgemacht. Drei Patienten litten an Diabetes mellitus.

In der Gruppe Umlagerung/Spirallagerung ergaben sich folgende präoperative Daten (Tabelle 2, Diagramm 2, S. 31).

Tabelle 2: Präoperative Patientendaten Umlagerung versus Spirallagerung.

n = 40	Umlagerung	Spirallagerung
Anzahl	26	14
Geschlechterverhältnis m:w	23 : 3	10 : 4
Alter [Jahre]	63,4 ± 7,4	65,5 ± 10,4
Karnofsky-Index	90% (80 – 90)*	80% (70 - 90)*
Bartels-Score	14 (13 – 16)	15,5 (13 – 18)
Symptombdauer [Monate]	3,5 ± 2,0	4,4 ± 7,8
Gewichtsverlust [kg]	7,9 ± 5,4	9,7 ± 5,8
Body Mass Index	26,82 ± 4,0	24,60 ± 3,0
<u>Lungenfunktion</u>		
FEV ₁ [ml]	2857,5 ± 1166,7	2412,9 ± 1019,1
VC [ml]	4033,6 ± 2450,0	3280 ± 1457,6
P _a O ₂ [mm Hg]	72,3 ± 5,3	74,0 ± 24,2
Nikotin	14	6
Alkohol	17	7
Radiochemotherapie	4	4 ¹⁾

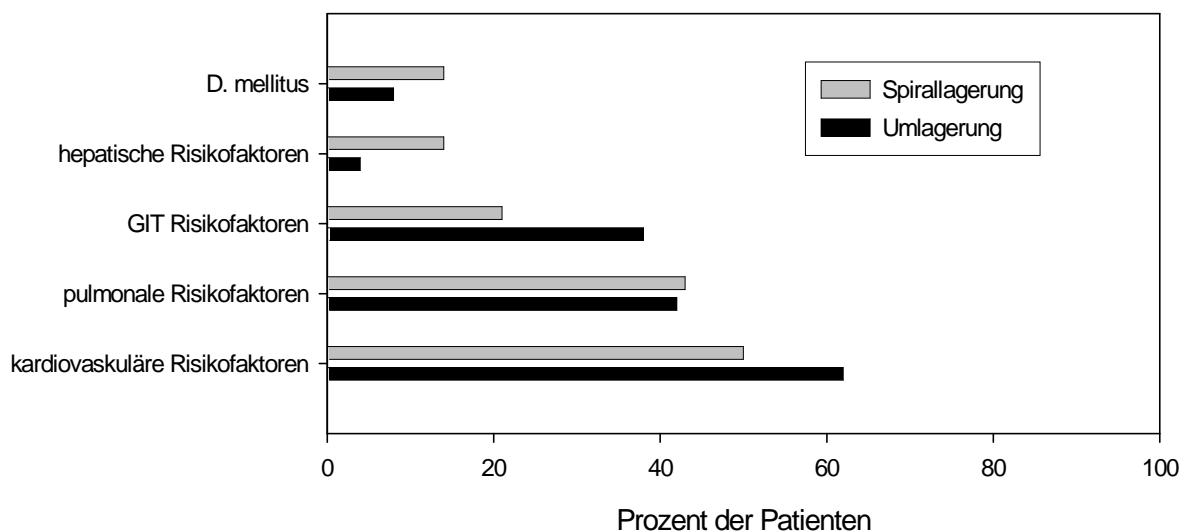
Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte mit Standardabweichung. Karnofsky-Index und Bartels-Score als Median mit 25%/75%-Intervall. Die entsprechenden Einheiten stehen in eckigen Klammern und gelten für die jeweilige Zeile.

Bartels-Score: geringes OP-Risiko 11-15 Punkte, mittleres OP-Risiko 16-21 Punkte, hohes OP-Risiko 22-33 Punkte

¹⁾einschließlich Patientin mit Morbus Hodgkin und Radiochemotherapie in der Anamnese

Statistik: * p = 0,05

Diagramm 2: Präoperative Risikofaktoren Umlagerung versus Spirallagerung



Bei 16 Patienten der Umlagerungsgruppe lagen kardiovaskuläre Risikofaktoren in Form einer KHK (3 Patienten), einer arteriellen Hypertonie (12 Patienten), einer Herzrhythmusstörung (1 Patient), einer gering gradigen Herzinsuffizienz (3 Patienten) oder einer Kombination dieser Risikofaktoren vor. Bei elf Patienten lag eine pathologische Lungenfunktion vor (11 obstruktiv), bei zwölf Patienten lag eine altersentsprechend unauffällige Lungenfunktion vor, bei drei Patienten lagen präoperativ keine Daten zur Lungenfunktion vor. Zwei Patienten hatten eine Ulkusanamnese, vier Patienten litten an einer Refluxerkrankung, vier Patienten hatten eine Gastritis durchgemacht. Ein Patient hatte eine Gelbsucht durchgemacht. Zwei Patienten litten an Diabetes mellitus.

In der Spirallagerungsgruppe wiesen sieben Patienten kardiovaskuläre Risikofaktoren in Form einer KHK (1 Patient), einer arteriellen Hypertonie (5 Patienten), einer Herzrhythmusstörung (2 Patienten), einer gering gradigen Herzinsuffizienz (2 Patienten) oder einer Kombination dieser Risikofaktoren auf. Bei sechs Patienten lag eine pathologische Lungenfunktion vor (5 obstruktiv, 1 restriktiv), bei sechs Patienten lag eine altersentsprechend unauffällige Lungenfunktion vor, bei zwei Patienten lagen präoperativ keine Daten zur Lungenfunktion vor. Zwei Patienten litten an einer Refluxerkrankung, zwei Patienten hatten eine Gastritis durchgemacht. Bei einer Patientin bestand eine Leberzirrhose im Stadium Child A; diese Patientin und ein weiterer Patient hatten eine Gelbsucht durchgemacht. Zwei Patienten litten an Diabetes mellitus.

In der statistischen Auswertung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den präoperativen Risikofaktoren der Gruppen Umlagerung/Spirallagerung.

Die Gruppen Umlagerung und Spirallagerung können in jeweils zwei Untergruppen unterteilt werden, je nachdem, ob die Patienten Ketoconazol oder Placebo erhielten (Tabelle 3, S. 33).

Tabelle 3: Präoperative Patientendaten der Untergruppen Umlagerung versus Spirallagerung

n = 40	Umlagerung		Spirallagerung	
	Ketoconazol	Placebo	Ketoconazol	Placebo
Anzahl	14	12	5	9
Geschlechterverhältnis m:w	11 : 3	12 : 0	3 : 2	7 : 2
Alter [Jahre]	65,5 ± 7,7	61,0 ± 6,3	66,3 ± 7,2	65,0 ± 11,7
Karnofsky-Index [%]	90 (80-90)	87,5 (80-90)	80 (70-82,5)	80 (77,5-90)
Bartels-Score	14 (13-16)	14 (13-16,5)	14 (12,5-21)	17 (13-17,3)
<u>Lungenfunktion</u>				
FEV ₁ [ml]	2684 ± 1459	3080 ± 536	2260 ± 191	2528 ± 895
VC [ml]	4206 ± 3206	3803 ± 461	3430 ± 290	3205 ± 1098
p _a O ₂ [mm Hg]	73,9 ± 6,5	70,3 ± 1,7	74,9 ± 4,9	73,1 ± 13,5
Nikotin	7	7	1	5
Alkohol	9	8	3	4
Radiochemotherapie	1	3	1 ¹⁾	3

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte mit Standardabweichung. Karnofsky-Index und Bartels-Score als Median mit 25%/75%-Intervall. Die entsprechenden Einheiten stehen in eckigen Klammern und gelten für die jeweilige Zeile.

Bartels-Score: geringes OP-Risiko 11-15 Punkte, mittleres OP-Risiko 16-21 Punkte, hohes OP-Risiko 22-33 Punkte

¹⁾ Patientin mit Morbus Hodgkin und Radiochemotherapie in der Anamnese

Statistik: keine statistisch signifikanten Unterschiede der angegebenen Werte

Von den 21 Patienten, die nicht in die Studie aufgenommen wurden, wurden neun Patienten thorakotomiert und elf Patienten transhiatal reseziert; bei einem Patienten wurde wegen vorhandener Lebermetastasen keine Resektion durchgeführt. Bei 19 Patienten lag ein Ösophaguskarzinom vor, bei zwei Patienten bestand eine Ösophagusperforation nach vorhergehendem Bougierungsversuch. Die präoperativen Daten dieser Patienten, einschließlich der sechs Studien-Dropouts sind in der folgenden Tabelle 4 und in Diagramm 3 zusammengefasst (S. 34).

Statistisch wurden die Daten der nicht Studienpatienten mit den Daten der Studienpatienten verglichen. Des weiteren wurde die Gruppe der Patienten mit transhiataler Resektion mit allen Patienten, die thorakotomiert wurden (40 Studienpatienten + 9 nicht Studienpatienten), auf statistisch signifikante Unterschiede überprüft.

Tabelle 4: Präoperative Daten der nicht in die Studie aufgenommenen Patienten

N = 21	gesamt	Thorakotomie	Transhiatale Resektion
Anzahl	21 ¹⁾	9	11
Verhältnis m:w	15 : 6	7 : 2	7 : 4
Alter [Jahre]	64,2 ± 10,0	65,5 ± 6,96	65,6 ± 9,3
Karnofsky-Index	70 (67,5 – 80)*	80 (60 - 80)	70 (70 – 77,5)***
Bartels-Score	17 (15 – 20)**	17 (15 - 20)	18 (16,25 – 21,5)****
Symptomdauer	3,3 ± 1,6	3,0 ± 1,4	3,3 ± 1,8
Gewichtsverlust [kg]	8,9 ± 5,4	9,3 ± 0,9	5,9 ± 4,1
Body Mass Index	23,1 ± 4,3	25,8 ± 4,2	20,98 ± 3,2
<u>Lungenfunktion:</u>			
FEV ₁ [ml]	2337,3 ± 1008,6	2853,3 ± 1067,3	1905,7 ± 707,2
VC [ml]	3336,7 ± 842,8	3642,5 ± 430,8	2940 ± 745,7
p _a O ₂ [mmHg]	74,7 ± 4,5	71,1 ± 0,2	78,7 ± 4,5
Nikotin	15	5	9
Alkohol	12	4	7
Radiochemotherapie	3	1	2
Radiotherapie	1 ²⁾	1 ²⁾	0

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte mit Standardabweichung. Karnofsky-Index und Bartels-Score als Median mit 25%/75%-Intervall. Die entsprechenden Einheiten stehen in eckigen Klammern und gelten für die jeweilige Zeile.

Bartels-Score: geringes OP-Risiko 11-15 Punkte, mittleres OP-Risiko 16-21 Punkte, hohes OP-Risiko 22-33 Punkte

¹⁾ einschließlich eines Patienten ohne Resektion

²⁾ Larynxkarzinom in der Anamnese

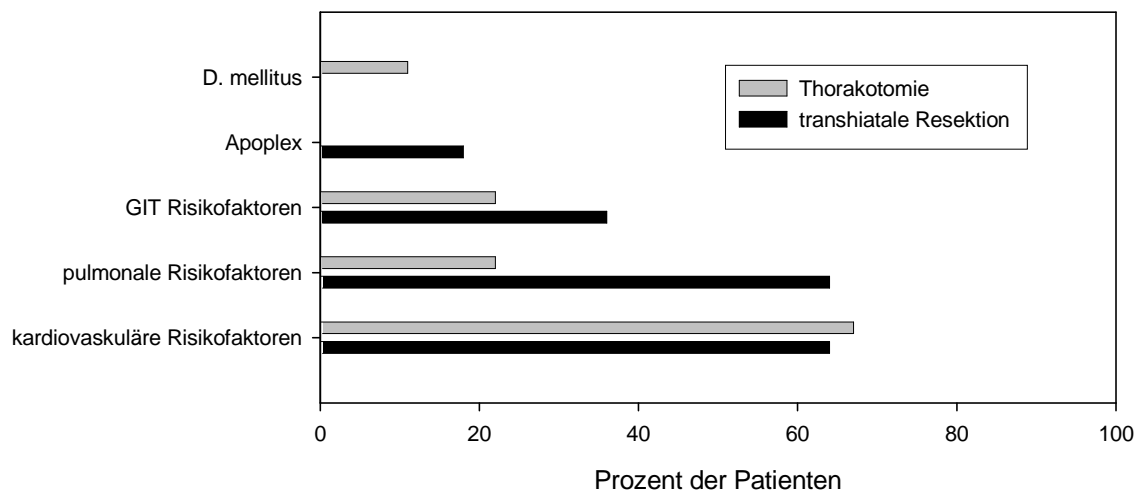
Statistik: * p = 0,003: signifikant zum Karnofsky-Index der Studienpatienten (87,5%),

** p = 0,005: signifikant zum Bartels-Score der Studienpatienten (14 Punkte),

*** p = 0,005: signifikant zum Karnofsky-Index aller Thorakotomiepatienten (80%),

**** p = 0,003: signifikant zum Bartels-Score aller Thorakotomiepatienten (15 Punkte)

Diagramm 3: Präoperative Risikofaktoren der nicht aufgenommenen Patienten



Bei insgesamt 13 Patienten lagen kardiovaskuläre Risikofaktoren in Form einer KHK (4 Patienten, 1 TH, 3 TR), einer arteriellen Hypertonie (10 Patienten, 4 TH, 6 TR), einer Herzrhythmusstörung (3 Patienten, 1 TH, 2 TR), einer leicht- bis mittel gradigen Herzinsuffizienz (2 Patienten, 2 TR) oder einer Kombination dieser Risikofaktoren vor. Bei neun Patienten lag eine pathologische (8 obstruktiv, 1 restriktiv) Lungenfunktion (2 TH, 7 TR) vor. Fünf Patienten hatten eine altersentsprechend unauffällige Lungenfunktion (2 TH, 3 TR); bei sieben Patienten lagen präoperativ keine Daten über die Lungenfunktion vor (4 TH, 3 TR). Bei zwei Patienten (2 TR) bestand eine Ulkusanamnese, vier Patienten litten an einer Refluxerkrankung (2 TH, 2TR), bei drei Patienten bestand eine Gastritis (1 TH, 2 TR). Ein Patient (1 TH) litt an D. mellitus, zwei Patienten hatten einen Apoplex (2 TR).

4. Ergebnisse

4.1 Tumordaten: Histologie, Lokalisation, Tumorstadien

Die histologischen Daten, das Grading sowie die TNM-Klassifikation des Tumors wurden direkt aus den Pathologieberichten übernommen.

Die histologische Aufarbeitung der 40 Operationspräparate ergab insgesamt 39 Ösophaguskarzinome: 19 Adenokarzinome, 18 Plattenepithelkarzinome und zwei neuroendokrin differenzierte Karzinome. Eine Patientin wurde wegen einer chronischen Refluxösophagitis mit schwerer Plattenepitheldysplasie reseziert.

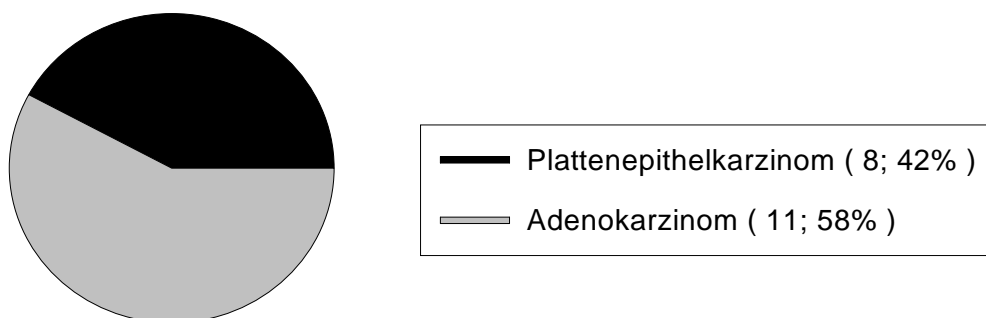
Im histologischen Grading ergaben sich zwei G0 Tumoren (Patienten erhielten eine neoadjuvante Radiochemotherapie), zehn G2 Tumoren und 27 G3 Tumoren.

Von den 39 Karzinomen waren zwei im oberen Ösophagusdrittel (~ 12-21 cm), acht im mittleren (~ 22-32 cm) und 29 im unteren Drittel (~ 33-39 cm.) / Cardia lokalisiert.

Nach der pathologischen Aufarbeitung ergaben sich folgende Tumorstadien. Ein Tumor der Ausdehnung pT0 (Patient erhielt eine neoadjuvante Radiochemotherapie), ein Tumor der Ausdehnung pT1, elf Tumoren der Ausdehnung pT2, 21 Tumoren der Ausdehnung pT3 und fünf Tumoren der Ausdehnung pT4. Bei elf Patienten lag ein pN0 Stadium vor, bei 21 Patienten ein pN1 Stadium, bei sechs Patienten lag ein pN3 Stadium vor.

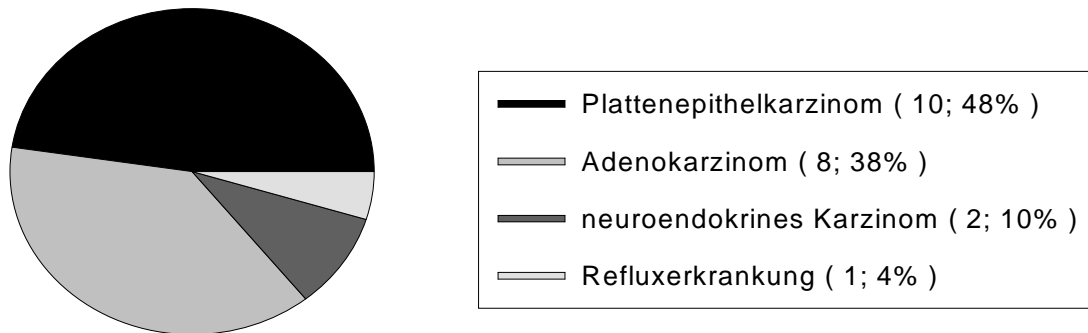
In der Gruppe Ketoconazol/Placebo ergaben sich folgende Verteilungen bezüglich Histologie, Grading, Lokalisation und Tumorstadium (Diagramme 4-6, Tabelle 5).

Diagramm 4: Histologie Ketoconazolgruppe



In der Ketoconazolgruppe ergaben sich nach histologischer Auswertung elf (58%) Adenokarzinome und acht (42%) Plattenepithelkarzinome; neuroendokrine Karzinome kamen keine vor.

Diagramm 5: Histologie Placebogruppe



In der Placebogruppe ergaben sich nach histologischer Auswertung acht (38%) Adenokarzinome, zehn (48%) Plattenepithelkarzinome, zwei (10%) neuroendokrine Karzinome und eine Refluxerkrankung (4%).

In bezug auf die Histologie der Tumoren ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, die einen Einfluss auf das Ergebnis der Studie hätten haben können.

Tabelle 5: Tumordaten Ketoconazol versus Placebo

n = 39	Ketoconazol (n = 19)	Placebo (n = 20 ¹⁾)
<u>Grading</u>		
G0	0	2 ^{2) 3)}
G1	0	0
G2	8*	2*
G3	11	16
G4	0	0
<u>Tumorstadien</u>		
pT0	0	1 ¹⁾
pT1	1	0
pT2	5	6
pT3	11	10
pT4	2	3 ²⁾
pN0	7	4
pN1	10	11
pN3	2	4
M1	0	1

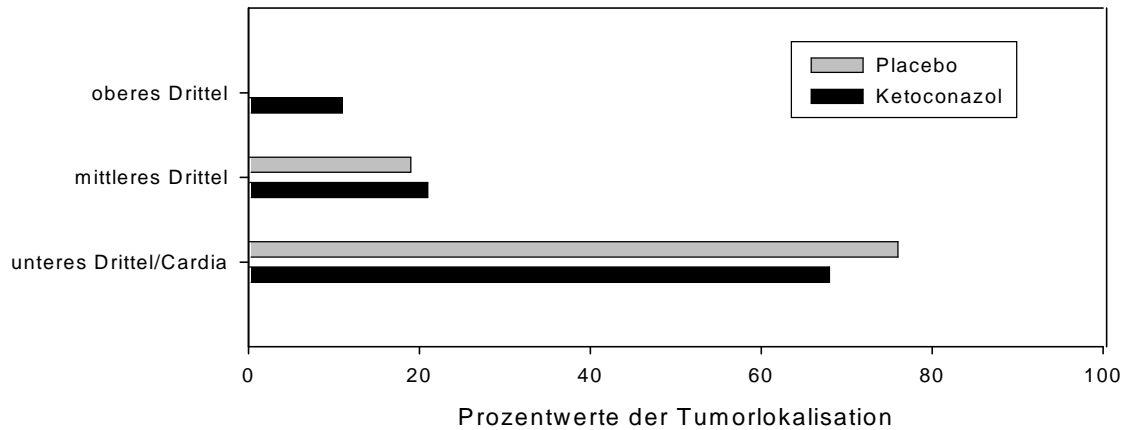
¹⁾ Bei einer Patientin lag eine Refluxerkrankung mit Plattenepitheldysplasie vor

²⁾ nach neoadjuvanter Radiochemotherapie

³⁾ Patient mit neoadjuvanter Radiochemotherapie und M1 cerebral (postoperativ),Nx
Bei keinem Patienten lag ein pN2 Stadium vor.

Statistik: * p = 0,028

Diagramm 6: Tumorlokalisation Ketoconazol versus Placebo



In der Ketoconazolgruppe lagen zwei Tumoren im oberen Ösophagusdrittel, vier Tumoren im mittleren Drittel und 13 Tumoren im unteren Drittel/Cardiabereich.

In der Placebogruppe lagen vier Tumoren im mittleren Drittel und 16 Tumoren im unteren Drittel/Cardiabereich; im oberen Ösophagusdrittel kamen keine Tumoren vor.

In der Gruppe Umlagerung/Spirallagerung ergaben sich bezüglich Histologie, Grading, Lokalisation und Tumorstadium folgende Verteilungen (Diagramme 7-9, Tabelle 6).

Tabelle 6: Tumordaten Umlagerung versus Spirallagerung

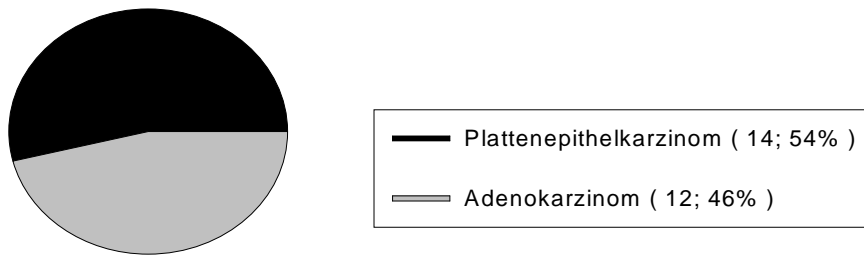
n = 39	Umlagerung (n = 26)	Spirallagerung (n = 13 ¹⁾)
<u>Grading</u>		
G0	1 ²⁾	1 ³⁾
G1	0	0
G2	8	2
G3	17	10
G4	0	0
<u>Tumorstadien</u>		
pT0	1 ¹⁾	0
pT1	0	1
pT2	8	3
pT3	15	6
pT4	2	3 ²⁾
pN0	8	3
pN1	15	6
pN3	3	3
M1	0	1

¹⁾ Bei einer Patientin lag eine Refluxerkrankung mit Plattenepitheldysplasie vor

²⁾ nach neoadjuvanter Radiochemotherapie

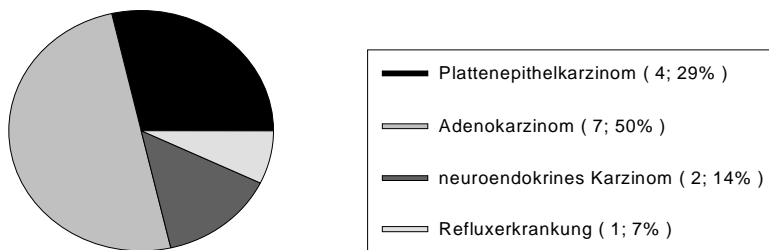
³⁾ Patient mit neoadjuvanter Radiochemotherapie und M1 cerebral (postoperativ),Nx
Bei keinem Patienten lag ein pN2 Stadium vor.

Diagramm 7: Histologie Umlagerungsgruppe



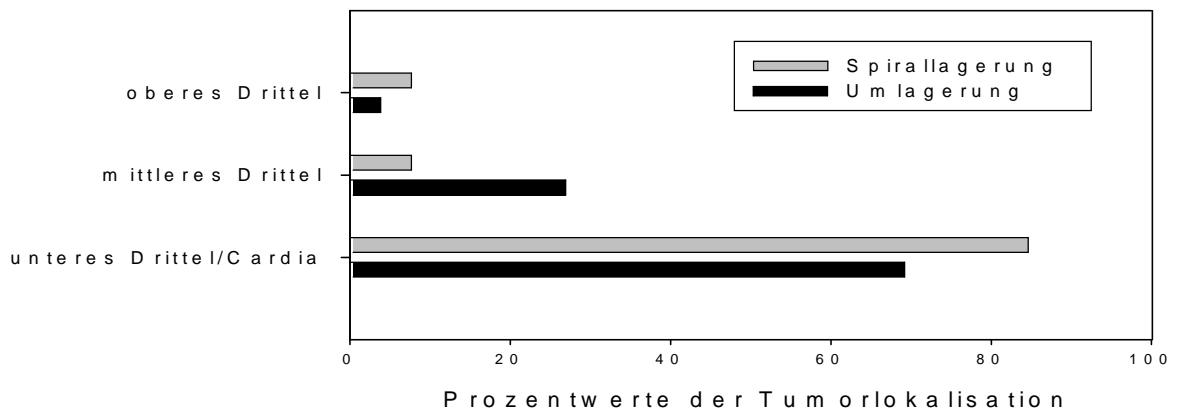
In der Umlagerungsgruppe ergaben sich nach histologischer Auswertung zwölf (46%) Adenokarzinome und 14 (54%) Plattenepithelkarzinome; neuroendokrine Karzinome kamen keine vor.

Diagramm 8: Histologie Spirallagerungsgruppe



In der Spirallagerungsgruppe ergaben sich nach histologischer Auswertung sieben (50%) Adenokarzinome, vier (29%) Plattenepithelkarzinome, zwei (14%) neuroendokrine Karzinome und eine (7%) chronische Refluxerkrankung.

Diagramm 9: Tumorlokalisation Umlagerung versus Spirallagerung



In der Umlagerungsgruppe lag ein Tumor im oberen Ösophagusdrittel, sieben Tumoren im mittleren Drittel und 18 Tumoren im unteren Drittel/Cardiabereich.

In der Spirallagerungsgruppe lag ein Tumor im oberen Drittel, ein Tumor im mittleren Drittel und elf Tumoren im unteren Drittel/Cardiabereich.

In bezug auf die Histologie und die Tumordaten ergaben sich keine statistischen Unterschiede, die auf das Ergebnis der Studie einen Einfluss hätten haben können.

Die Gruppen Umlagerung und Spirallagerung lassen sich in jeweils zwei Untergruppen unterteilen, je nachdem ob die Patienten Ketoconazol oder Placebo erhielten. In bezug auf die Tumordaten ergaben sich folgende Werte (Tabelle 7).

Tabelle 7: Tumordaten der Untergruppen Umlagerung versus Spirallagerung

n = 40	Umlagerung		Spirallagerung	
	Ketoconazol n= 14	Placebo n = 12	Ketoconazol n = 5	Placebo n = 9
<u>Histologie</u>				
Adenokarzinom	7	5	4	3
Plattenepithelkarzinom	7	7	1	3
Neuroendokrines Karzinom	0	0	0	2
Refluxerkrankung	0	0	0	1
<u>Tumorlokalisation</u>				
oberes Drittel	1	0	1	0
mittleres Drittel	4	3	0	1
unteres Drittel/Cardia	9	9	4	7
<u>Grading</u>				
G0	0	1 ¹⁾	0	1 ²⁾
G1	0	0	0	0
G2	6	2	2	0
G3	8	9	3	7
G4	0	0	0	0
<u>Tumorstadien</u>				
pT0	0	1 ¹⁾	0	0
pT1	0	0	1	0
pT2	4	4	1	2
pT3	8	7	3	3
pT4	2	0	0	3 ²⁾
pN0	5	3	2	1
pN1	7	8	3	3
pN3	2	1	0	3
M1	0	0	0	1

¹⁾ nach neoadjuvanter Radiochemotherapie

²⁾ Patient mit neoadjuvanter Radiochemotherapie und M1 cerebral (postoperativ), Nx
Bei keinem Patienten kam ein pN2 Tumor vor.

Bei den nicht in die Studie aufgenommenen Patienten ergaben sich die in Tabelle 8 angegebenen Daten.

Tabelle 8: Tumordaten der nicht in die Studie aufgenommenen Patienten

n = 21	gesamt	Thorakotomie	Transhiatale Resektion
Anzahl	21 ¹⁾	9	11
<u>Histologie</u> ²⁾			
Adenokarzinom	8 ¹⁾	2	5
Plattenepithelkarzinom	10	5	5
Perforation	2	2	0
<u>Lokalisation</u> ³⁾			
oberes Drittel	3	1	2
mittleres Drittel	4	2	2
unteres Drittel/Cardia	12 ¹⁾	5	6
<u>Grading</u>			
G2	6 ¹⁾	2	3
G3	12	5	7
<u>Tumorstadien</u> ²⁾			
pT1	1	1	0
pT2	8	4	4
pT3	4	2	2
pT4	5 ¹⁾	0	4
pN0	6	3	3
pN1	9	3	6
pN2	1	1	0
pN3	1	0	1
M1	1 ¹⁾	0	0

¹⁾ einschließlich eines Patienten, bei dem keine Resektion durchgeführt wurde

²⁾ bei einer Patientin fehlen die pathologischen Daten

³⁾ bei zwei Patienten wurde die Lokalisation nicht angegeben

Bei keinem der Patienten kam ein G0, G1 oder G4 Tumor vor; ebenfalls lagen keine pT0 Tumoren vor.

Bei einem Patienten ergab das präoperative Staging den Verdacht auf Lebermetastasen, der sich intraoperativ bestätigte.

4.2 Operationsdaten: Zugangswege , Rekonstruktion, Operationszeiten

Von insgesamt 40 Thorakotomien wurden 26 posterolaterale und 14 anterolaterale Thorakotomien durchgeführt.

Insgesamt 23 Mal wurde ein abdomino–thorakaler Zugang mit abdominellen Operationsbeginn und intrathorakaler Anastomosenlokalisierung gewählt. Bei 17 Patienten wurde ein abdomino-thorako–zervikaler Zugang mit thorakalem Operationsbeginn und zervikaler Anastomosenlokalisierung gewählt.

Zur Rekonstruktion wurde 37 Mal der Magen gewählt, davon 30 als einfacher Magenhochzug und sieben als Fundusrotationsgastroplastik. Bei zwei Patienten wurde ein Jejunuminterponat zur Rekonstruktion verwendet. Bei einer Patientin musste die Operation wegen kardiovaskulärer Komplikationen abgebrochen werden, bevor eine Rekonstruktion durchgeführt werden konnte; die Rekonstruktion sollte in einem zweiten Eingriff nachgeholt werden. Die Patientin verstarb am dritten postoperativen Tag an Herz-Kreislaufversagen. Unter den Studienpatienten befand sich kein Patient, bei dem zur Rekonstruktion ein Coloninterponat gewählt wurde.

Die Gesamtoperationsdauer betrug 373,5 min (± 76,7 min). Die durchschnittliche Dauer der einzelnen Operationsabschnitte betrug 181,2 min (± 61,1 min) für den abdominellen Operationsabschnitt, 157,5 min (± 40,0 min) für den thorakalen Abschnitt und 47 min (± 11,7 min) für den zervikalen Abschnitt. Die Umlagerungszeit betrug im Schnitt 22,4 min (± 10,5 min). Die Ein-Lungen-Ventilationszeit betrug im Schnitt 121,5 min (± 32,3 min).

Der durchschnittliche Blutverlust betrug 420 ml (± 211,6 ml). Es wurden im Durchschnitt 0,6 Erythrozytenkonzentrate und 0,2 Fresh Frozen Plasma intraoperativ transfundiert. An Infusionen benötigten die Patienten im Durchschnitt 7069,4 ml (± 1933,5 ml) Kristalloidlösungen und 1169,4 ml (± 579,9 ml) Kolloidlösungen.

Bei einem Patienten (Gruppe Spirallagerung/Placebo) kam es intraoperativ zu einer Blutung im Thoraxraum, die zu einer erneuten Eröffnung des Thorax führte. Eine Patientin (Gruppe Spirallagerung/Placebo) wurde während des thorakalen Operationsabschnittes kreislaufinstabil, so dass die Operation vorzeitig abgebrochen werden musste. Im Rahmen der Studie traten keine weiteren intraoperativen Komplikationen auf, die zu einem Abbruch der Operation geführt hätten.

In der Ketoconazol/Placebo Gruppe ergaben sich bezüglich Zugangswegen, Rekonstruktionsverfahren und Operationszeiten folgende Verteilungen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Zugangswege, Rekonstruktion und Operationszeiten Ketoconazol versus Placebo

n = 40	Ketoconazol (n = 19)	Placebo (n = 21)
<u>Zugangswege Thorakotomie</u>		
anterolateral	5	9
posterolateral	14	12
<u>Anastomosenlokalisation</u>		
intrathorakal	10	13
zervikal	9	8
<u>Rekonstruktion</u>		
MHZ	13	17
FRG	5	2
Jejunum	1	1
keine	0	1
<u>Operationszeiten</u>		
OP-Dauer gesamt	374,4 ± 82,8 min	372,7 ± 70,8 min
abdomineller Abschnitt	189,8 ± 68,7 min	174,1 ± 53,0 min
thorakaler Abschnitt	153,6 ± 38,2 min	160,6 ± 41,1 min
zervikaler Abschnitt	43,8 ± 12,1 min	55 ± 5 min
Umlagerungszeiten	20,5 ± 8,7 min	24,2 ± 11,6 min
Ein-Lungen-Ventilationszeit	121,2 ± 32,3 min	121,7 ± 32,4 min
Blutverlust	325 ± 158,8 ml*	483,3 ± 218,6 ml*
<u>Transfusionen/Infusionen</u>		
Blutprodukte	0,6 EK, 0,2 FFP, 0 TK	0,6 EK, 0,2 FFP, 0 TK
Kristalloidlösungen	6852,9 ± 1813,1 ml	7263,2 ± 2015,5 ml
Kolloidlösungen	1089,3 ± 547,8 ml	1235,3 ± 597,0 ml

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte mit Standardabweichung
 EK = Erythrozytenkonzentrat, FFP = Fresh Frozen Plasma, TK = Thrombozytenkonzentrat
Statistik: * p = 0,046

In der Umlagerung/Spirallagerung Gruppe ergaben sich bezüglich Zugangswegen, Rekonstruktionsverfahren und Operationszeiten folgende Verteilungen (Tabelle 10, S.44).

Im Vergleich der Gruppen Umlagerung/Spirallagerung zeigten sich vor allem im Bereich der Operation die erwarteten Unterschiede. So ergab sich eine signifikant kürzere Gesamtoperationszeit in der Spirallagerungsgruppe. Diese Verkürzung lässt sich nicht allein durch das Fehlen der zeitaufwendigen Umlagerung erklären, da diese in der Umlagerungsgruppe im Schnitt nur 22,4 min ausmacht und die Gesamtoperationsdauer in der Spirallagerungsgruppe mit 321,6 min um 79,9 min kürzer ist als die Gesamtoperationszeit in der Umlagerungsgruppe. Bei Abzug der 22,4 min ergibt sich eine um 57,4 min längere Gesamtoperationszeit in der Umlagerungsgruppe. Bei der Dauer des thorakalen Operationsabschnittes zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 10: Zugangswege, Rekonstruktion und Operationszeiten Umlagerung versus Spirallagerung

n = 40	Umlagerung (n = 26)	Spirallagerung (n= 14)
<u>Zugangswege Thorakotomie</u>		
anterolateral	0	14
posterolateral	26	0
<u>Anastomoselokalisation</u>		
intrathorakal	13	10
zervikal	13	4
<u>Rekonstruktion</u>		
MHZ	20	10
FRG	6	1
Jejunum	0	2
keine	0	1
<u>Operationszeiten</u>		
OP-Dauer gesamt	401,5 ± 65,5 min*	321,6 ± 68,5 min*
abdomineller Abschnitt	207,3 ± 53,4 min**	130,9 ± 39,8 min**
thorakaler Abschnitt	164,2 ± 33,5 min	144,5 ± 47,6 min
zervikaler Abschnitt	47,2 ± 13,7 min	46,5 min ± 3,5
Umlagerungszeiten	22,4 ± 10,5 min***	0 min***
Ein-Lungen-Ventilationszeit	132,4 ± 30,0 min****	101,9 ± 26,6 min****
Blutverlust	436,8 ml ± 212,7	390,9 ml ± 206,5
<u>Transfusionen/Infusionen</u>		
Blutprodukte	0,4 EK, 0 FFP, 0 TK	1 EK, 0,6 FFP, 0 TK
Kristalloidlösungen	6909,1 ± 1104,1 ml	7321,4 ± 2755,6 ml
Kolloidlösungen	1105,3 ± 597,8 ml	1270,8 ± 534,8 ml

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte mit Standardabweichung
 EK = Erythrozytenkonzentrat, FFP = Fresh Frozen Plasma, TK = Thrombozytenkonzentrat
Statistik: * p = 0,001, ** p = < 0,001, *** p = < 0,001, **** p = 0,004

Die Gruppen Umlagerung und Spirallagerung lassen sich in jeweils zwei Untergruppen unterteilen, je nachdem ob die Patienten Ketoconazol oder Placebo erhielten. In diesen Untergruppen ergaben sich für die Operationszeiten folgende Werte (Tabelle 11, S.45).

In den Untergruppen Umlagerung/Spirallagerung zeigten sich ebenfalls die erwarteten kürzeren Gesamtoperationszeiten bei den Spirallagerungsgruppen. Die kürzeren abdominalen Operationszeiten zeigten sich auch hier für die Spirallagerungsgruppen.

Tabelle 11: Operationszeiten der Untergruppen Umlagerung versus Spirallagerung

n = 40	Umlagerung		Spirallagerung	
	Ketoconazol n = 14	Placebo n = 12	Ketoconazol n = 5	Placebo n = 9
<u>Operationszeiten (min)</u>				
OP-Dauer gesamt	399,1 ± 75,6 ¹⁾	404,2 ± 51,2 ¹⁾	305,2 ± 59,4 ¹⁾	330,8 ± 71,4 ¹⁾
abdomineller Abschnitt	213,5 ± 61,0 ²⁾	200,5 ± 42,6 ²⁾	112,8 ± 14,4 ²⁾	139 ± 44,5 ²⁾
thorakaler Abschnitt	159,8 ± 37,1	169,1 ± 28,4	133,8 ± 34,8	149,3 ± 51,5
zervikaler Abschnitt	44 ± 13,6	60 ± 0	43 ± 0	50 ± 0
Umlagerungszeit	20,5 ± 8,7 ³⁾	24,2 ± 11,6 ³⁾	0 ³⁾	0 ³⁾
Ein-Lungen-Ventilationszeit	131,6 ± 30,3 ⁴⁾	133,3 ± 29,6 ⁴⁾	94 ± 18,7 ⁴⁾	106,2 ± 29,2 ⁴⁾
Blutverlust	377,7 ± 139,7	490 ± 249,8	166,7 ± 94,3	475 ± 171,4

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte mit Standardabweichungen
Statistik: ¹⁾ p = 0,013: signifikanter Unterschied der Umlagerungs- zu den Spirallagerungsuntergruppen, ²⁾ p = 0,001: signifikanter Unterschied der Umlagerungs- zu den Spirallagerungsuntergruppen, ³⁾ p < 0,001: signifikanter Unterschied der Umlagerungs- zu den Spirallagerungsuntergruppen, ⁴⁾ p < 0,0033: signifikanter Unterschied der Umlagerungsuntergruppen zur Gruppe Spirallagerung/Ketoconazol sowie der Gruppe Umlagerung/Placebo zu Spirallagerung/Placebo

In der Gruppe der nicht Studienpatienten wurden insgesamt neun Thorakotomien durchgeführt, davon sechs als posterolaterale Thorakotomie mit Umlagerung und drei als anterolaterale Thorakotomie in Spirallagerung. Es wurde fünf Mal ein abdomino-thorakaler Zugang mit intrathorakaler Anastomosenlage und drei Mal ein abdomino-thorako-zervikaler Zugang mit zervikaler Anastomosenlage gewählt. Bei einer Patientin mit Ösophagusperforation wurde primär eine posterolaterale Thorakotomie vorgenommen (die Patientin wird in der Thorakotomie Gruppe geführt); die Rekonstruktion wurde in einer zweiten Operation als abdomino-zervikaler Eingriff durchgeführt. Bei einem Patienten wurde die Operation nach dem thorakalen Operationsabschnitt beendet, die Rekonstruktion sollte in einer zweiten Operation vorgenommen werden. Dieser Patient verstarb am 20. postoperativen Tag. Bei den restlichen Patienten wurden Resektion und Rekonstruktion in einer Operation durchgeführt. Bei einem Patienten wurde die Operation nach Resektion einer Lebermetastase ohne Thorakotomie beendet.

Zur Rekonstruktion wurde insgesamt 18 Mal der Magen gewählt, davon 13 als einfacher Magenhochzug und fünf als Fundusrotationsgastroplastik. Bei einem Patienten wurde ein Coloninterponat zur Rekonstruktion verwendet.

Die durchschnittliche Operationszeit betrug 297,4 min (± 111,1 min) [mit p = 0,014 signifikant kürzer als die durchschnittliche Operationszeit der Studienpatienten], für den abdominalen Abschnitt 167,3 min (± 105,0 min), für den thorakalen Abschnitt 155,4 min

(± 61,5 min) und für den zervikalen Abschnitt 39,3 min (± 7,0 min). Die Ein-Lungen-Ventilationszeit betrug 126,1 min (± 63,4 min). Die Umlagerungszeit betrug 22,3 min (± 8,2 min).

Der durchschnittliche Blutverlust betrug 343,5 ml (± 178,5 ml). Insgesamt wurden intraoperativ 1,2 Erythrozytenkonzentrate, 0,1 Fresh Frozen Plasma und 0,1 Thrombozytenkonzentrate transfundiert. An Infusionen benötigten die Patienten in Durchschnitt 5843,8 ml (± 1729,5 ml) Kristalloidlösungen und 1153,8 ml (± 455,0 ml) Kolloidlösungen.

Tabelle 12: Operationszeiten in der Gruppe der nicht Studienpatienten

n = 20	Thorakotomie (n = 9)	Transhiatale Resektion (n = 11)
<u>Operationszeiten (min):</u>		
OP-Dauer gesamt	320,3 ± 113,9	297,4 ± 90,7*
abdomineller Abschnitt	157,3 ± 100,6	1) ¹⁾
thorakaler Abschnitt	155,4 ± 61,5	1) ¹⁾
zervikaler Abschnitt	37,3 ± 7,1	1) ¹⁾
Umlagerungszeit	22,3 ± 8,1	0
Ein-Lungen-Ventilationszeit	130,6 ± 65,8	0
Blutverlust	391,7 ± 183,5	350 (134,6)
<u>Transfusionen/Infusion:</u>		
Blutprodukte	1,4 EK, 0,3 FFP, 0,3 TK	1,2 EK, 0 FFP, 0 TK
Kristalloidlösung	6500 ± 1920,3 ml	5357,1 ± 1186,7 ml**
Kolloidlösung	1416,7 ± 186,3 ml	928,6 ± 494,9 ml

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte mit Standardabweichung

¹⁾ keine auswertbaren Daten vorhanden

Statistik: * p = 0,037: signifikant kürzer als OP-Zeit aller Thorakotomiepatienten (363,8min ± 88,2 min),

** p = 0,042: signifikant weniger als Kristalloidinfusionsbedarf aller Thorakotomiepatienten (6965,9 ml ± 1966 ml)

Die signifikant niedrigere Gesamtoperationszeit der nicht Studienpatienten erklärt sich durch die signifikant kürzere Gesamtoperationszeit der Patienten mit transhiataler Resektion.

4.3 postoperative Komplikationen

Bei neun (22,5%) Studienpatienten verlief die postoperative Phase komplikationslos. Bei 31 (77,5%) Patienten kam es zu Komplikationen. Bei sieben Patienten bestand postoperativ der Verdacht einer Anastomoseninsuffizienz, der sich bei fünf bestätigte. Zwei dieser Patienten mussten zur Revision der Anastomose rethorakotomiert werden; bei drei Patienten konnte die Anastomoseninsuffizienz konservativ behandelt werden. Bei einem der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz wurde auf Grund eines stark reduzierten Allgemeinzustandes und einer mittlerweile nachgewiesenen zerebralen Metastasierung auf eine weitere operative Therapie verzichtet. Dieser Patient (Gruppe Spirallagerung /Placebo) verstarb am 28. postoperativen Tag im Multiorganversagen. Ein Patient musste wegen eines ausgeprägten, therapieresistenten Chylothorax ebenfalls rethorakotomiert werden.

Bei einer Patientin wurde wegen einer intra-abdominellen Blutung eine Relaparotomie durchgeführt.

Bei einem Patienten wurde noch im Krankenhaus eine Anastomosenstenose diagnostiziert und mittels Bougierung behandelt. Bei einem Patient trat eine Fasziendehiszenz auf.

Bei sieben Patienten bestand postoperativ eine einseitige Parese des Nervus recurrens. Bei keinem dieser Patienten musste auf Grund dieser Diagnose eine Tracheotomie durchgeführt werden.

Bei zwölf Patienten kam es postoperativ zu kardialen Komplikationen in Form von präoperativ nicht vorhandener Herzrhythmusstörungen (Tachyarrhythmia absoluta).

Eine Patientin (Gruppe Umlagerung/Ketoconazol) erlitt eine fulminante Lungenembolie mit tödlichem Ausgang. Bei einem Patienten kam es zu rezidivierenden Lungenembolien infolge einer tiefen Venenthrombose der Beckenstrombahn. Ein Patient der Placebogruppe verstarb im Rahmen eines ARDS (Gruppe Umlagerung) am 22. postoperativen Tag. Eine Patientin entwickelte eine Aspirationspneumonie und ein SIRS.

Drei Patienten entwickelten eine Sepsis. Insgesamt entwickelten neun Patienten postoperativ ein Durchgangssyndrom.

Die Intensivliegezeit betrug im Durchschnitt 11,3 Tage ($\pm 8,1$ Tage). Die Gesamtliegezeit im Krankenhaus betrug im Schnitt 25,2 Tage ($\pm 15,6$ Tage).

Der Karnofsky-Index bei Entlassung betrug im Durchschnitt 58,63% ($\pm 28,2$).

Tabelle 13: postoperative Komplikationen Ketoconazol versus Placebo

n = 40	Ketoconazol (n = 19)	Placebo (n = 21)
Intensivliegezeit [Tage]	12,4 ± 9,4*	10,3 ± 6,5*
Gesamtliegezeit [Tage]	27,1 ± 14,0	23,4 ± 16,7
Karnofsky-Index Entlassung	59,5% ± 27,4	57,9% ± 28,8
Arrhythmie postoperativ	7	5
Lungenembolie	1	1
Anastomoseninsuffizienz	3	2
Anastomosenstenose	1	0
Rethorakotomie	1 ¹⁾	2 ²⁾
Relaparotomie	0	1 ³⁾
Sepsis	2	1
Fasziendehiszenz	0	1
Recurrensparese	5	2
Durchgangssyndrom	5	4
chirurgische Letalität ⁴⁾	0	1

¹⁾ Indikation: Anastomoseninsuffizienz mit Ausbildung eines Pleuraempyems

²⁾ Indikationen: Anastomoseninsuffizienz mit beginnender Mediastinitis; Chylothorax

³⁾ Indikation: intraabdominelle Blutung

⁴⁾ Todesursache siehe zu Beginn des Kapitels

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte mit Standardabweichung

Statistik: keine statistisch signifikanten Unterschiede der angegebenen Werte, * p = 0,786

Tabelle 14: postoperative Komplikationen Umlagerung versus Spirallagerung

n = 40	Umlagerung (n = 26)	Spirallagerung (n = 14)
Intensivliegezeit [Tage]	9,7 ± 6,8*	14,4 ± 9,4*
Gesamtliegezeit [Tage]	24,8 ± 15,1	25,8 ± 16,4
Karnofsky-Index Entlassung	61,5% ± 27,4	53,2% ± 28,6
Arrhythmie postoperativ	7	5
Lungenembolie	2	0
Anastomoseninsuffizienz	3	2
Anastomosenstenose	1	0
Rethorakotomie	1 ¹⁾	2 ²⁾
Relaparotomie	0	1 ³⁾
Sepsis	2	1
Fasziendehiszenz	0	1
Recurrensparese	5	2
Durchgangssyndrom	7	2
chirurgische Letalität ⁴⁾	0	1

¹⁾ Indikation: therapieresistenter Chylothorax

²⁾ Indikationen: Anastomoseninsuffizienz bei beiden Patienten

³⁾ Indikation: intraabdominelle Blutung

⁴⁾ Todesursache siehe zu Beginn des Kapitels

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte mit Standardabweichung

Statistik: keine statistisch signifikanten Unterschiede der angegebenen Werte, * p = 0,140

Tabelle 15: postoperative Komplikationen in den Untergruppen Umlagerung versus Spirallagerung

n = 40	Umlagerung		Spirallagerung	
	Ketoconazol	Placebo	Ketoconazol	Placebo
Intensivliegezeit [Tage]	8,9 ± 6,1	10,5 ± 7,4	22,2 ± 10,2	10 ± 5,1
Gesamtliegezeit [Tage]	23,4 ± 8,9	26,5 ± 19,9	37,4 ± 19,6	19,3 ± 9,5
Karnofsky-Index Entlassung	61,8% ± 27,1	61,3% ± 27,8	53% ± 27,1	53,3% ± 29,4
Arrhythmie postoperativ	4	3	3	2
Lungenembolie	1	1	0	0
Anastomoseninsuffizienz	2	1	1	1
Anastomosenstenose	1	0	0	0
Rethorakotomie	0	1 ¹⁾	1 ²⁾	1 ²⁾
Relaparotomie	0	0	0	1 ³⁾
Sepsis	1	1	1	0
Fasziendehiszenz	0	0	0	1
Durchgangssyndrom	3	4	2	0
Recurrensparese	4	1	1	1
chirurgische Letalität ⁴⁾	0	0	0	1

¹⁾ Indikation: therapieresistenter Chylothorax

²⁾ Indikation: Anastomoseninsuffizienz

³⁾ Indikation: intraabdominelle Blutung

⁴⁾ Todesursache siehe zu Beginn des Kapitels

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte mit Standardabweichung
Die entsprechenden Einheiten stehen in eckigen Klammern und gelten für die jeweilige Zeile

Statistik: keine statistisch signifikanten Unterschiede der angegebenen Werte

In bezug auf die Intensivliegezeit zeigte sich weder in der Gruppe Ketoconazol/Placebo (Intensivliegezeit $p = 0,786$) noch in der Gruppe Umlagerung/Spirallagerung (Intensivliegezeit $p = 0,140$) ein statistisch signifikanter Unterschied. Somit konnte kein positiver Einfluss von Ketoconazol auf die Intensivliegezeit nachgewiesen werden. Es zeigt sich aber der Trend, das der posterolaterale Thorakotomiezugang im Gegensatz zum anterolateralen Thorakotomiezugang mit kürzeren Intensivliegezeiten einher geht.

Fünfzehn (71,4%) der nicht Studienpatienten entwickelten postoperativ Komplikationen, bei sechs (28,6%) der Patienten verlief die postoperative Phase komplikationslos. In der Thorakotomiegruppe verstarb ein Patient am 63. an septischen Multiorganversagen auf dem Boden einer Magenschlauchnekrose; ein Patient verstarb am 20. postoperativen Tag ebenfalls an septischen Multiorganversagen. In der Gruppe der Patienten mit transhiataler Resektion verstarb eine Patientin am 9. postoperativen Tag an septischen Herz-Kreislaufversagen bei Darmischämie durch Mesenterialarterieninfarkt (Tabelle 16).

Tabelle 16: postoperative Komplikationen der nicht Studienpatienten

n = 21	gesamt	Thorakotomie	Transhiatale Resektion
Intensivliegezeit [Tage]	19 ± 15,6*	25,4 ± 19,3	15,3 ± 9,3
Gesamtliegezeit [Tage]	31,1 ± 18,8	37 ± 20,9	28,5 ± 15,1
Karnofsky-Index Entlassung	50,5% ± 27,2**	46,7% ± 27,5	50% ± 25,2
Arrhythmie postoperativ	5	2	3
Anastomoseninsuffizienz	4 ¹⁾	2 ¹⁾	2
Anastomosenstenose	1	1	0
Rethorakotomie	4	3 ²⁾	1 ³⁾
Relaparotomie	3	0	3 ⁴⁾
Magenschlauchnekrose	2	2	0
Sepsis	5	3	2
Abszess	1	0	1
Leberinsuffizienz	1	1	0
Recurrensparese	2	0	2
chirurgische Letalität	3	2	1

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte mit Standardabweichung

¹⁾ einschließlich zwei Patienten mit Magenschlauchnekrose

²⁾ Indikation: Rekonstruktion nach Ösophagusperforation, Magenschlauchnekrose, Anastomoseninsuffizienz bei partieller Magenschlauchnekrose

³⁾ Indikation: therapieresistenter Seropneumothorax

⁴⁾ Indikation: Anastomoseninsuffizienz mit Abszessbildung, Darmischämie bei Mesenterialarterieninfarkt, Platzbauch

Statistik: * p = 0,021: statistisch signifikant länger als Intensivliegezeit der Studienpatienten,

** p = 0,047: signifikant geringer als bei den Studienpatienten

Die statistisch signifikant längere Intensivliegezeit der nicht Studienpatienten lässt sich durch die längere Intensivliegezeit der Thorakotomiepatienten erklären, die sich auf Grund der schwerwiegenden Komplikationen in dieser Gruppe ergab. Dies erklärt auch den signifikant niedrigeren Karnofsky-Index bei Entlassung bei den nicht Studienpatienten. Die Intensivliegezeit der Patienten nach transhiataler Resektion zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zur Intensivliegezeit aller Thorakotomiepatienten (Intensivliegezeit 13,9 Tage ± 12,5 Tage, p = 0,155).

4.4 Beatmungszeiten und pulmonale Komplikationen

Sechzehn Patienten (40%) entwickelten postoperativ keine pulmonalen Komplikationen, bei 24 Patienten (60%) traten zum Teil schwerwiegende pulmonale Komplikationen auf. Die Gesamtintubationszeit betrug im Median 31h 38min (11h 35min – 63h 16min), die postoperative Intubationszeit 25h 29min (7h - 55h 22min), zehn Patienten mussten innerhalb der ersten sieben Tage nach der Operation reintubiert werden. Die Reintubations-

zeit betrug 72h (19h 30min – 607h 30min); bei drei Patienten musste ein Tracheostoma zur Langzeitbeatmung angelegt werden. Drei Patienten (7,5%) entwickelten postoperativ ein ARDS (2 Placebo, 1 Ketoconazol). In der Placebogruppe wurde das ARDS am dritten bzw. zehnten postoperativen Tag diagnostiziert; einer der ARDS-Patienten verstarb am 22. postoperativen Tag im Rahmen dieser pulmonalen Komplikation. Der zweite Patient wurde an 11. postoperativen Tage auf Normalstation verlegt. In der Ketoconazolgruppe wurde das ARDS am neunten postoperativen Tag diagnostiziert, dieser Patient konnte am 25. postoperativen Tag auf die Normalstation verlegt werden. Dreizehn Patienten entwickelten eine Pneumonie, bei zehn Patienten zeigte sich auf den postoperativen Thoraxröntgenbildern ein diskreter Pneumothorax, der bei allen Patienten konservativ behandelt werden konnte. Bei drei Patienten kam es zur Aspiration, ein Patient entwickelte ein Pleuraempyem, das operativ behandelt werden musste (siehe Kapitel 4.3).

In der Ketoconazol/Placebo Gruppe ergab sich im Bezug auf die pulmonalen Komplikationen folgende Verteilung (Tabelle 17).

Tabelle 17: pulmonale Komplikationen Ketoconazol versus Placebo

n = 40	Ketoconazol n = 19	Placebo n = 21
<u>Beatmungsdaten:</u>		
Gesamtintubationszeit	31h* (11h 37min – 633h 16min)	47h* (11h 35min – 529h 22min)
postoperative Intubationszeit	25h 46min (11h 37min - 559h 22min)	23h 53min (7h – 529h 22min)
Reintubationszeit	85h 45min (19h 30min – 607h 30min)	63h 30min (32h 03min – 106h)
Reintubationen	5	5
Tracheostoma	2	1
ARDS	1	2
Pneumonie	8	5
Pneumothorax	2	8
Aspiration	3	0
Pleuraempyem	1	0

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mediane mit Spannweite in Klammern.

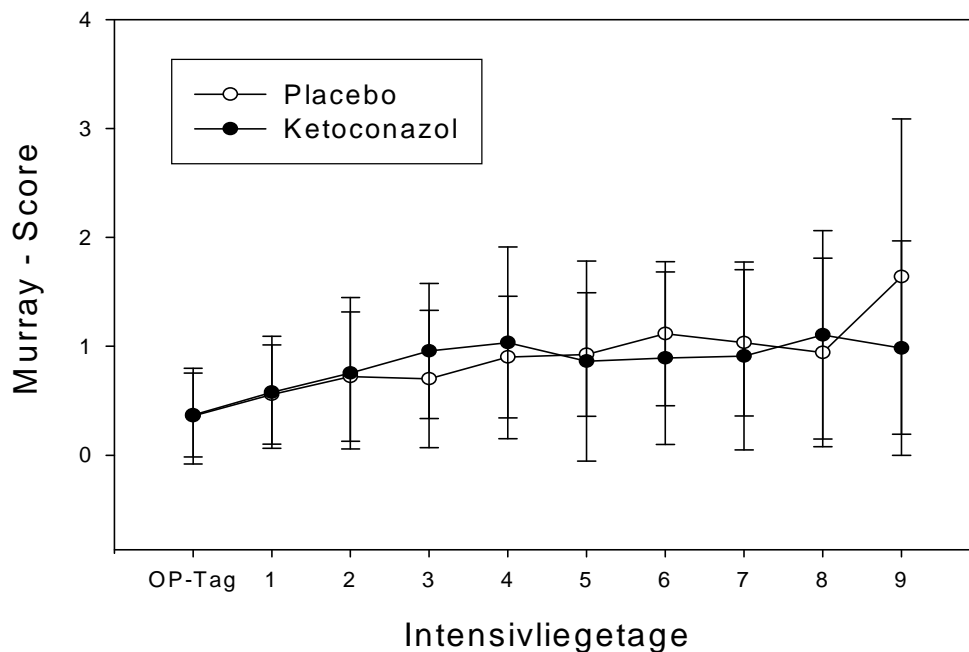
Statistik: keine statistisch signifikanten Unterschiede der angegebenen Werte, * p = 0,725

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Beatmungszeit zwischen den beiden Studiengruppen (p = 0,725). Auch in bezug auf die Notwendigkeit zur Reintubation oder zur Anlage eines Tracheostomas bei Langzeitbeatmung, sowie bei der Entwicklung anderer pulmonaler Komplikationen, ließen sich keine positiven Einflüsse von Ketoconazol nachweisen.

Auch nach Elimination der Daten der Patienten mit Rethorakotomie ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Beatmungszeiten.

Um die Lungenfunktion im Zeitverlauf beurteilen zu können, wurde täglich für jeden Patienten der Murray-Score ermittelt. Am 9. postoperativen Tag konnte von insgesamt 14 Patienten ein Murray-Score und ein Oxygenierungsquotient ermittelt werden. Es handelt sich um acht Ketoconazol Patienten, von denen vier Patienten intubiert und vier extubiert waren; sowie um sechs Placebo Patienten, von denen drei intubiert und drei extubiert waren. Für die Ketoconazol/Placebo Gruppe ergab sich folgender Kurvenverlauf (Diagramm 10).

Diagramm 10: Murray – Score Ketoconazol versus Placebo

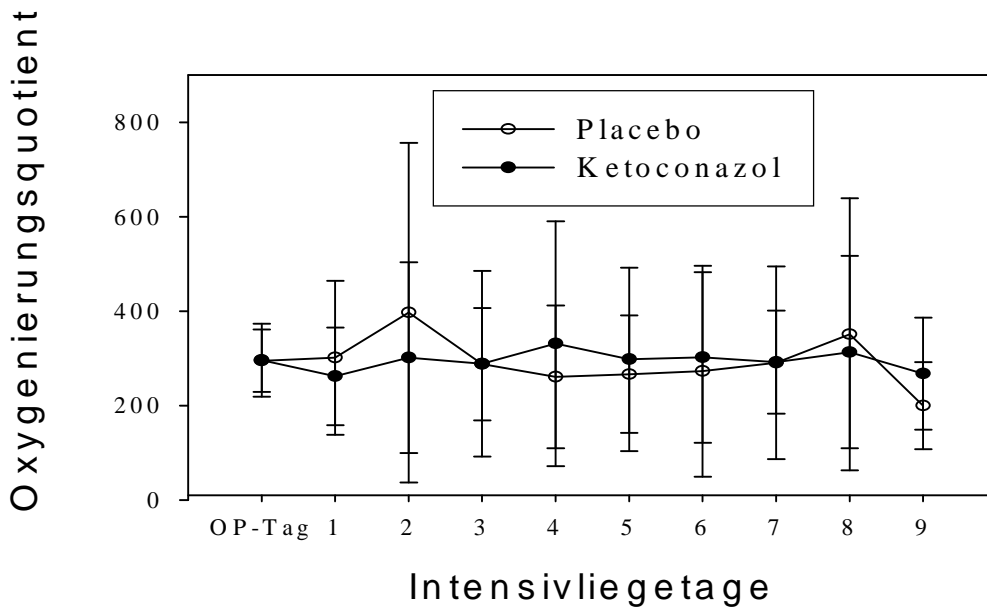


Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte (mit Standardabweichung) des Datensatzes

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Murray-Scores der einzelnen Tage. Die Kurven verlaufen nahezu parallel. Ab dem fünften postoperativen Tag liegen die Murray-Scores der Ketoconazol Patienten etwas niedriger und damit besser als die der Placebo Patienten.

Der Oxygenierungsquotient p_aO_2/F_iO_2 als Bestandteil der ARDS – Definition und des Murray – Scores wurde ebenfalls täglich ermittelt. Es ergab sich folgender Kurvenverlauf für die Ketoconazol/Placebo Gruppe (Diagramm 11).

Diagramm 11: Oxygenierungsquotient p_aO_2/F_iO_2 Ketoconazol versus Placebo



Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Medianwerte (mit Spannweite) des Datensatzes.

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Oxygenierungsquotienten der einzelnen Tage. Die Kurven verlaufen nahezu parallel. Ab dem vierten postoperativen Tag liegen die Oxygenierungsquotienten der Ketoconazol Patienten etwas höher und damit besser als die der Placebo Patienten.

In der Umlagerung/Spirallagerung Gruppe ergaben sich bezüglich der pulmonalen Komplikationen folgende Werte (Tabelle 18).

Tabelle 18: pulmonale Komplikationen Umlagerung versus Spirallagerung

n = 40	Umlagerung n = 26	Spirallagerung n = 14
Beatmungsdaten:		
Gesamtintubationszeit	27h 10 min* (11h 35min – 633h 16min)	79h 05min* (11h 37min – 559h 22min)
postoperative Intubationszeit	22h 31min (7h – 529h 22min)	40h 26min (11h 37min – 559h 22min)
Reintubationszeit	63h 30min (19h 30min – 607h 30min)	85h 45min (32h 03min – 106h)
Reintubationen	7 (26,9 %)	3 (28,6 %)
Tracheostoma	2 (11,5 %)	1 (14,3 %)
ARDS	1	2
Pneumonie	8	5
Pneumothorax	4	6
Aspiration	2	1
Pleuraempyem	0	1

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mediane mit Spannweite in Klammern. Die Prozentzahlen sind als Teile des Ganzen zu werten.

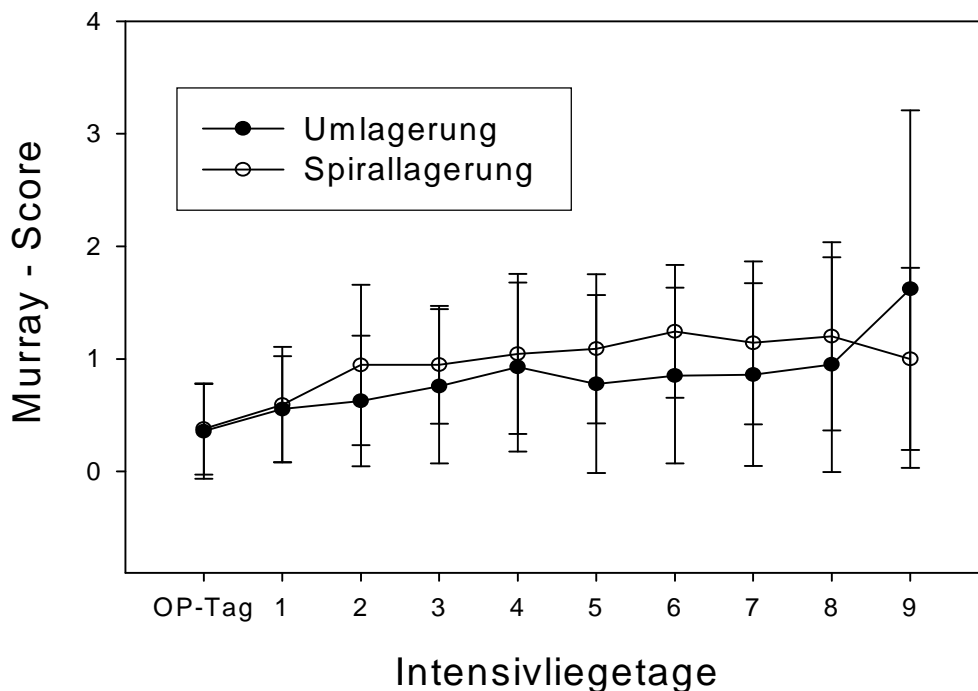
Statistik: keine statistisch signifikanten Unterschiede der angegebenen Werte, * p = 0,144

Es zeigte sich der Trend, dass die posterolaterale Thorakotomie mit kürzeren Beatmungszeiten einher geht als die anterolaterale Thorakotomie, dieser Unterschied erwies sich aber als statistisch nicht signifikant ($p = 0,144$).

Auch nach Elimination der Daten der Patienten mit Rethorakotomie ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Umlagerung/Spirallagerung Gruppe wurde ebenfalls zur Ermittlung der Lungenfunktion über die Zeit für jeden Patienten täglich der Murray-Score ermittelt. Es handelt sich um sieben Umlagerungspatienten, von denen vier Patienten intubiert und drei extubiert waren; sowie um sieben Spirallagerungspatienten, von denen drei intubiert und vier extubiert waren. Es ergab sich folgender Kurvenverlauf (Diagramm 12).

Diagramm 12: Murray-Score Umlagerung versus Spirallagerung

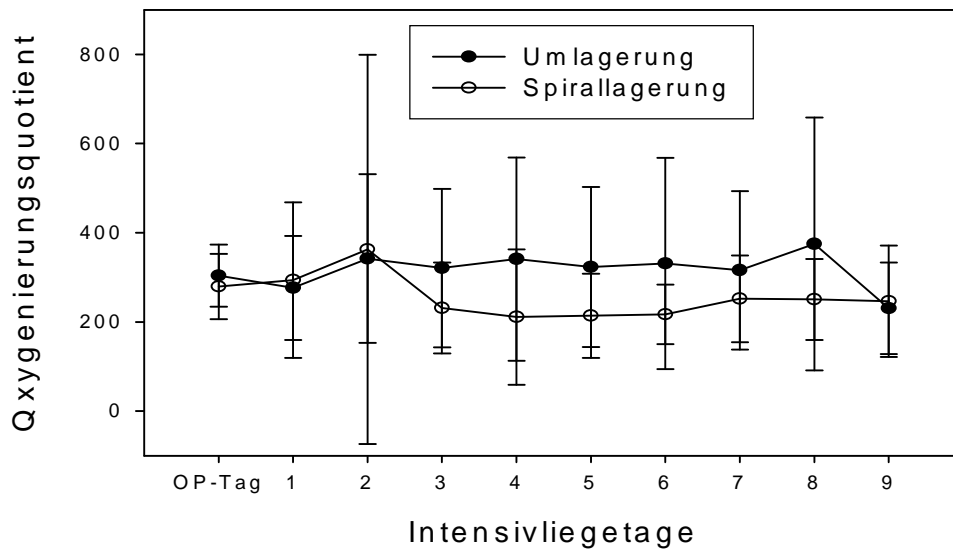


Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte (mit Standardabweichung) des Datensatzes.

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Murray-Scores der einzelnen Tage. Die Kurven verlaufen nahezu parallel. Ab dem zweiten postoperativen Tag liegen die Murray-Scores der Umlagerungspatienten niedriger und damit besser als die der Spirallagerungspatienten.

Für den Oxygenierungsquotienten ergab sich folgender Kurvenverlauf in der Umlagerung/Spirallagerung Gruppe (Diagramm 13).

Diagramm 13: Oxygenierungsquotient p_aO_2/F_iO_2 Umlagerung versus Spirallagerung



Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Medianwerte (mit Spannweite) des Datensatzes.

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Oxygenierungsquotienten der einzelnen Tage. Die Kurven verlaufen nahezu parallel. Ab dem dritten postoperativen Tag liegen die Oxygenierungsquotienten der Umlagerungspatienten höher und damit besser als die der Spirallagerungspatienten.

In den Untergruppen Umlagerung/Spirallagerung ergab sich bezüglich der pulmonalen Komplikationen folgende Tabelle (Tabelle 19).

Tabelle 19: pulmonale Komplikationen der Untergruppe Umlagerung/Spirallagerung

n = 40	Umlagerung (n = 26)		Spirallagerung (n = 14)	
	Ketoconazol (n = 14)	Placebo (n = 12)	Ketoconazol (n = 5)	Placebo (n = 9)
Beatmungsdaten:				
Gesamtintubationszeit	30h 13min 17:10-633:16	24h 36min 11:35-529:22	32h 15min 11:37-559:22	80h 39 min 11:45-219:05
Intubationszeit post OP	25h 43 min 12:57-147:22	20h 11min 7:00-529:22	29h 10min 11:37-559:22	57h 11:45-219:05
Reintubationszeit	108h 32min 19:30-607:30	63h 30 min 40:00-80:30	85h 45min	69h 02min 32:03-106:00
Reintubationen	4	3	1	2
Tracheostoma	1	1	1	0
ARDS	0	1	1	1
Pneumonie	5	3	3	2
Pneumothorax	1	3	1	5
Aspiration	2	0	1	0
Pleuraempyem	0	0	1	0

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mediane mit Spannweite .

Statistik: keine statistisch signifikanten Unterschiede der angegebenen Werte

Zehn der nicht Studienpatienten entwickelten keine pulmonalen Komplikationen, bei 11 Patienten traten zum Teil schwere pulmonale Komplikationen auf. Die Gesamtintubationszeit betrug im Median 118h 42min (3h – 552h 37min) [mit $p = 0,037$ signifikant länger als die Intubationszeit der Studienpatienten (31h 38min)], die postoperative Intubationszeit bis zum ersten Extubationsversuch betrug 38h 01min (3h – 502h 28min). Elf Patienten mussten innerhalb der ersten sieben Tage nach der Operation reintubiert werden. Die Reintubationszeit betrug 66h 43min (19h 20min – 528h 15min). Insgesamt musste sechs Mal ein Tracheostoma zur Langzeitbeatmung angelegt werden. Keiner der 21 Patienten entwickelte ein ARDS. Drei Patienten entwickelten eine Pneumonie, bei acht Patienten zeigte sich auf den postoperativen Röntgenbildern ein Pneumothorax bzw. Seropneumothorax, der bei einem Patienten operativ behandelt werden musste. Bei einem Patienten kam es zur Aspiration.

Tabelle 20: Beatmungsdaten und pulmonale Komplikationen der nicht Studienpatienten

n = 20	Thorakotomie	Transhiatale Resektion
<u>Beatmungsdaten:</u>		
Gesamtintubationszeit	68h 15min (12h 25min – 502h 28min)	160h 05min* (25h 30min – 552h 37min)
postoperative Intubationszeit	21h 40min (12h 25min – 502h 28min)	54h 18min** (4h 02min – 358h 55min)
Reintubationszeit	54h (19h 20min – 158h 10min)	69h 59min (52h 10min – 528h 15min)
Reintubationen	5	6
Tracheostoma	1	5
Pneumonie	2	1
Pneumothorax	5	3
Aspiration	0	1

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mediane mit Spannweite in Klammern.

Statistik: * $p = 0,004$: signifikant länger als die Gesamtintubationszeit aller Thorakotomiepatienten (44h 10min)

** $p = 0,034$: signifikant länger als die postoperative Intubationszeit aller Thorakotomiepatienten (25h 18min)

Die längeren Beatmungszeiten nach transhiataler Resektion erklären sich eventuell durch die vorbestehende höhere Komorbidität der Patienten.

4.5 Follow-up zum Studienende

Am Ende des Beobachtungszeitraumes im Oktober 2003 wurde bei allen Studienpatienten über die jeweiligen Hausärzte ein telefonisches Follow-up durchgeführt. Von den insgesamt 40 Patienten konnten 33 (82,5%) Patienten in die Betreuung ihrer Hausärzte entlassen werden. Im Follow-up konnten von 28 Patienten über ihre Hausärzte Daten erhoben werden. Fünf Patienten hatten den Hausarzt gewechselt, über sie waren keine Daten zu erheben. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarben zwölf (42,9%) der 28 Patienten; fünf dieser Patienten entwickelten ein Tumorrezidiv bzw. lokoregionäre Metastasen und verstarben im Rahmen der auftretenden Komplikationen; ein Patient verstarb nach Verlegung in ein heimatnahes Krankenhaus an Ateminsuffizienz in Folge einer Aspiration. Bei sechs Patienten konnte die Todesursache nicht in Erfahrung gebracht werden. Ein Patient mit lokoregionärem Rezidiv befand sich zum Zeitpunkt des Follow-up zur Chemotherapie in Behandlung. Die verbliebenen 15 Patienten waren zum Zeitpunkt des Follow-up rezidivfrei. Bei einer Patientin besteht eine Anastomosenstenose; bei dieser Patientin wird eine Bougierungsbehandlung durchgeführt. Die mittlere Überlebenszeit der entlassenen Patienten betrug 12,2 Monate ($\pm 8,3$; 0,5 – 32 Monate). Unter Berücksichtigung der in der Klinik verstorbenen Patienten ergab sich eine mittlere Überlebensdauer von 15,8 Monaten ($\pm 2,5$). Diagramm 14 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve aller Studienpatienten.

Diagramm 14: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtstudie

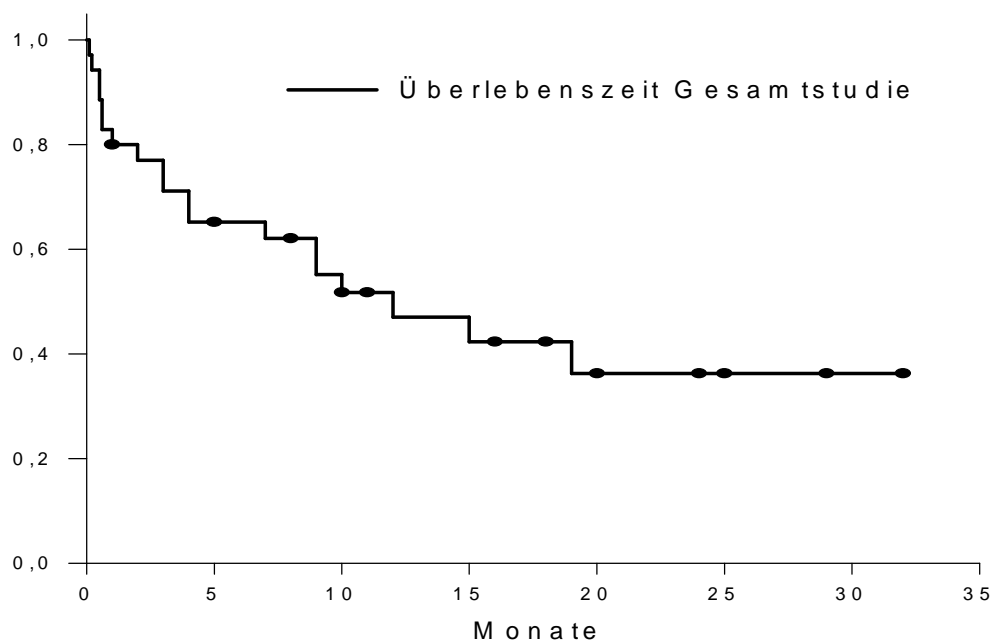


Diagramm 14a: Patients at risk

n = 35*	Gesamtstudie: Überleben postoperativ					
Monate	5	10	15	20	25	30
Patienten	22	16	10	6	3	1

*ohne die fünf Patienten, von denen keine Follow-up Daten erhoben werden konnten

Diagramm 15 und Tabelle 21 (S.59) zeigen die Daten der Ketoconazol/Placebo Gruppe. Unter Berücksichtigung der in der Klinik verstorbenen Patienten ergab sich eine mittlere Überlebensdauer von 17,6 Monaten (± 3,9) für Ketoconazol und 11,8 Monate (± 2,4) für Placebo.

Diagramm 15: Kaplan-Meier-Kurve Ketoconazol/Placebo

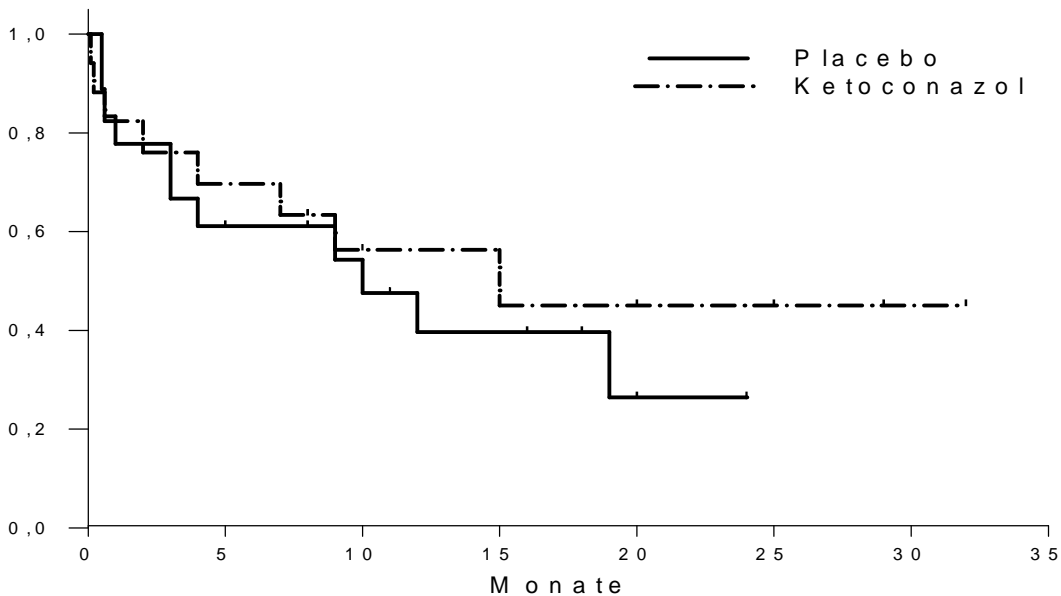


Diagramm 15a: Patients at risk

n = 35*	Überleben postoperativ					
Monate	5	10	15	20	25	30
Ketoconazol n = 17	11	8	5	4	3	1
Placebo n = 18	11	8	5	2		

* ohne die fünf Patienten, von denen keine Follow-up Daten erhoben werden konnten

Tabelle 21: Follow-up Ketoconazol versus Placebo

n = 33 ¹⁾	Ketoconazol (n = 16) ¹⁾	Placebo (n = 17) ¹⁾
<u>Aktuelle Situation:</u>		
rezidivfrei	9	6
Rezidiv	0	1
Verstorben nach Entlassung	5	7
unbekannt	2	3
Überlebenszeit [Monate]	13 ± 9,5	11,4 ± 6,8
<u>Todesursache:</u>		
Tumorfolge	2	3
Ateminsuffizienz	0	1
unbekannt	3	3
Anastomosenstenose	1	0

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte mit Standardabweichung. Die entsprechenden Einheiten stehen in eckigen Klammern und gelten für die jeweilige Zeile.

¹⁾ Anzahl der Studienpatienten nach Abzug der im Krankenhaus verstorbenen Patienten (3 Ketoconazol, 4 Placebo)

Statistik: keine statistisch signifikanten Unterschiede der angegebenen Werte

Tabelle 22 und Diagramm 16 (Seite 60) zeigen die Daten der Umlagerung/Spirallagerung Gruppe. Unter Berücksichtigung der in der Klinik verstorbenen Patienten ergab sich eine mittlere Überlebensdauer von 19,2 Monaten (± 3,2) für die Umlagerungsgruppe und 6,7 Monate (± 1,5) für die Spirallagerungsgruppe.

Tabelle 22: Follow-up Umlagerung versus Spirallagerung

n = 33 ¹⁾	Umlagerung (n = 22) ¹⁾	Spirallagerung (n = 11) ¹⁾
<u>Aktuelle Situation:</u>		
rezidivfrei	12	3
Rezidiv	1	0
verstorben nach Entlassung	6 (27,3 %)	6 (54,5 %)
unbekannt	3	2
Überlebenszeit [Monate]	14,2 ± 9,2	7,9 ± 3,5
<u>Todesursache:</u>		
Tumorfolge	2	3
Ateminsuffizienz	0	1
unbekannt	4	2
Anastomosenstenose	0	1

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte mit Standardabweichung. Die Prozentzahlen sind als Teil des Ganzen zu sehen. Die entsprechenden Einheiten stehen in eckigen Klammern und gelten für die jeweilige Zeile.

¹⁾ Anzahl der Studienpatienten nach Abzug der im Krankenhaus verstorbenen Patienten (4 Umlagerung, 3 Spirallagerung).

Statistik: keine statistisch signifikanten Unterschiede der angegebenen Werte

Diagramm 16: Kaplan-Meier-Kurve Umlagerung versus Spirallagerung

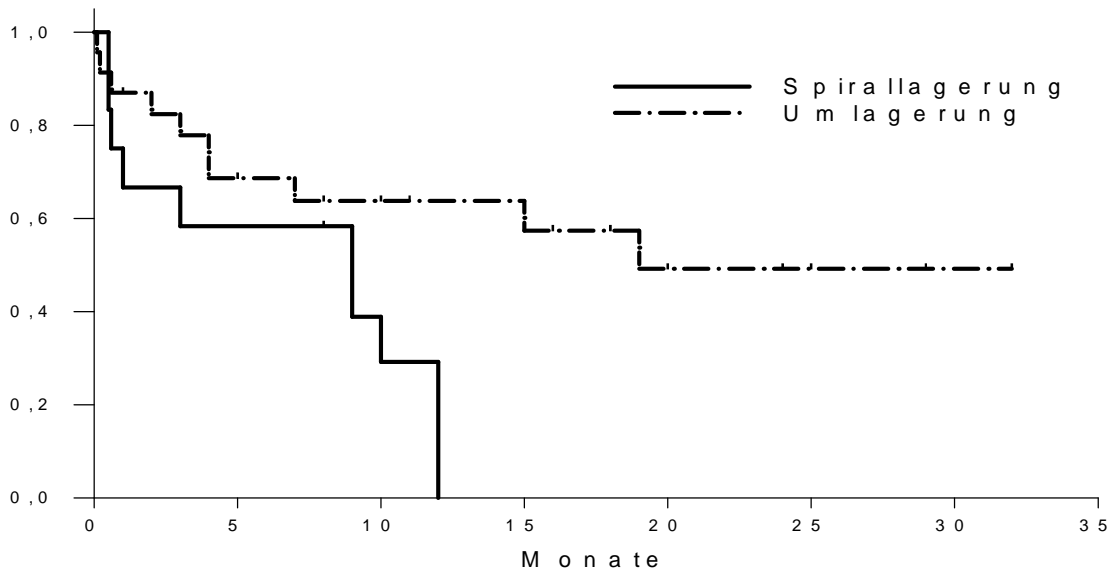


Diagramm 16a: Patients at risk

n = 35*	Überleben postoperativ						
	Monate	5	10	15	20	25	30
Umlagerung n = 23		15	12	10	6	3	1
Spirallagerung n = 12		7	4				

* ohne die fünf Patienten, von denen keine Follow-up Daten erhoben werden konnten

Tabelle 23: Follow-up der Untergruppen Umlagerung/Spirallagerung

n = 33 ¹⁾	Umlagerung		Spirallagerung	
	Ketoconazol (n = 12) ¹⁾	Placebo (n = 10) ¹⁾	Ketoconazol (n = 4) ¹⁾	Placebo (n = 7) ¹⁾
aktuelle Situation:				
rezidivfrei	6	6	3	0
Rezidiv	0	1	0	0
verstorben nach Entlassung	4	2	1	5
unbekannt	2	1	0	2
Überlebenszeit [Monate]	14,5 ± 10,9	13,9 ± 6,7	9,3 ± 0,8	6,9 ± 4,4
Todesursache:				
Tumorfolge	1	1	1	2
Ateminsuffizienz	0	0	0	1
unbekannt	3	1	0	2
Anastomosostenose	0	0	1	0

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte mit Standardabweichung. Die entsprechenden Einheiten stehen in eckigen Klammern und gelten für die jeweilige Zeile.

¹⁾ Anzahl der Studienpatienten nach Abzug der im Krankenhaus verstorbenen Patienten (2 Umlagerung/Ketoconazol, 2 Umlagerung/Placebo, 1 Spirallagerung/Ketoconazol, 2 Spirallagerung/Placebo).

Statistik: keine statistisch signifikanten Unterschiede der angegebenen Werte

4.6 Intended to treat Analyse

Von den insgesamt sechs Patienten, die aus der Studie ausgeschlossen wurden, waren vier Patienten für Ketoconazol und zwei für Placebo randomisiert. Drei der sechs Patienten waren für Umlagerung und drei für Spirallagerung randomisiert, davon waren zwei Patienten für Umlagerung/Ketoconazol, ein Patient für Umlagerung/Placebo, ein Patient für Spirallagerung/Placebo und zwei Patienten für Spirallagerung/Ketoconazol randomisiert. In bezug auf den präoperativen Status, die Tumordaten und die postoperativen Komplikationen ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Intended to treat Gruppen und den Studiengruppen.

In der folgenden Analyse habe ich mich auf eventuelle Unterschiede bei den Operationszeiten und den Beatmungsdaten beschränkt. Die Gründe für den Ausschluss der sechs Patienten sind zu Beginn des Kapitels 3.6 Seite 26 ff angegeben. Zu den insgesamt vier Rethorakotomien der Studie kamen drei weitere Rethorakotomien hinzu: Bei einem Patienten (Gruppe Umlagerung/Placebo) musste wegen einer Magenschlauchnekrose rethorakotomiert werden, bei einem Patienten (Gruppe Spirallagerung/Placebo) wurde wegen eines therapieresistenten Seropneumothorax rethorakotomiert und bei einem Patienten (Gruppe Spirallagerung/Ketoconazol) musste wegen einer Anastomoseninsuffizienz bei partieller Magenschlauchnekrose rethorakotomiert werden. Die Indikationen zur Rethorakotomie bei den Studienpatienten können in Kapitel 4.3 Seite 47 ff nachgelesen werden.

Insgesamt verstarben drei Patienten. Der Studienpatient verstarb im Rahmen eines Multiorganversagens auf dem Boden einer Anastomoseninsuffizienz. Einer der Intended to treat Patienten (Gruppe Spirallagerung/Ketoconazol) verstarb am 63 postoperativen Tag an einem septischen Multiorganversagen auf dem Boden einer Magenschlauchnekrose. Der zweite Patient (Gruppe Umlagerung/Ketoconazol) verstarb am 20. postoperativen Tag ebenfalls an septischen Multiorganversagen.

Pulmonale Komplikationen bei den Intended to treat Patienten ergaben sich wie folgt: Fünf der sechs Patienten entwickelten pulmonale Komplikationen: Bei vier Patienten zeigte sich auf den postoperativen Röntgenbildern ein Pneumothorax, der bei einem Patienten operativ therapiert werden musste, drei Patienten mussten innerhalb der ersten sieben Tage postoperativ (achter Intensivliegetag) reintubiert werden (Ein Patient Umlagerung/Placebo, zwei Patienten Umlagerung/Ketoconazol). Es mussten keine zusätzlichen Tracheostomata zur Langzeitbeatmung angelegt werden. Es traten auch keine weiteren Pneumonien auf.

In den Tabellen 22 und 23 sind die Operationszeiten und Beatmungsdaten der Intended to treat Patienten aufgeführt.

Tabelle 22: Intended to treat Analyse Ketoconazol versus Placebo

n = 46	Ketoconazol	Placebo
Anzahl	23	23
<u>Operationszeiten (min):</u>		
OP-Dauer gesamt	360,6 ± 98,6	367,1 ± 73,8
abdomineller Abschnitt	178,2 ± 81,4	171,4 ± 53,3
thorakaler Abschnitt	158,6 ± 49,2	158,5 ± 41,3
Umlagerungszeit	21,3 ± 8,7	23,1 ± 11,8
Ein-Lungen-Ventilationszeit	128,1 ± 47,6	120,7 ± 31,9
Blutverlust [ml]	350,1 ± 190,2	470 ± 216,4
Erythrozytenkonzentrate	0,7 ± 1,1	0,7 ± 1,5
Rethorakotomie ²⁾	2	5 ¹⁾
<u>Beatmungsdaten:</u>		
Gesamtintubationszeit	31h 3h – 633h 16min	57h 11h 35min – 529h 22min
postoperative Intubationszeit	25h 39min 3h – 559h 22min	23h 53min 7h – 529h 22min
Reintubationszeit	103h 20min 19h 30min – 607h 30min	58h 45min 32h 03min – 106h
Reintubationen	7	6
Tracheostoma	2	1
Intensivliegezeit [Tage]	14,6 ± 13,9	13,4 ± 11,9
chirurgische Letalität ²⁾	2	1

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte mit Standardabweichung, bei den Beatmungszeiten handelt es sich um Mediane mit Spannweite.

¹⁾ einschließlich eines Patienten, bei dem intraoperativ der Thorax wegen Blutung erneut geöffnet werden musste

²⁾ Indikationen zur Rethorakotomie und Todesursachen siehe oben.

Statistik: kein statistisch signifikanter Unterschied der angegebenen Werte

Im Vergleich zu den entsprechenden Daten der Studienpatienten ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auch nach Elimination der Daten der Patienten mit Rethorakotomie ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Intended to treat Gruppe Umlagerung/Spirallagerung ergaben sich ähnliche Trends wie in den Studiengruppen Umlagerung/Spirallagerung. So zeigten sich in der Spirallagerungsgruppe auch hier signifikant kürzere Gesamtoperationszeiten; auch die Dauer des abdominalen Operationsabschnittes sowie der Ein-Lungen-Ventilationszeit war signifikant kürzer als in der Umlagerungsgruppe. Ebenfalls zeigt sich der Trend, dass die posterolaterale Thorakotomie mit kürzeren Intubationszeiten einher geht als die anterolaterale Thorakotomie. Dieser Trend zeigte sich schon bei den Studienpatienten. Das Ergebnis der Intended to treat Analyse untermauert die Vermutung, dass die posterolaterale Thorakotomie besser zur pulmonalen Protektion beiträgt als die anterolaterale Thorakotomie.

Tabelle 23: Intended to treat Analyse Umlagerung versus Spirallagerung

n = 46	Umlagerung	Spirallagerung
Anzahl	29	17
<u>Operationszeiten (min):</u>		
OP-Dauer gesamt	397,1 ± 68,3*	303,6 ± 85,8*
abdomineller Abschnitt	202,4 ± 63,7**	123,1 ± 42,6**
thorakaler Abschnitt	167,2 ± 41,7	141,9 ± 46,8
Umlagerungszeit	22,2 ± 10,5***	0***
Ein-Lungen-Ventilationszeit	136,9 ± 41,4****	101,4 ± 25,8****
Blutverlust [ml]	436,4 ± 207,4	385,9 ± 219,7
Erythrozytenkonzentrate	0,4 ± 1,0	1,2 ± 1,7
Rethorakotomie ²⁾	2*****	5 ¹⁾ *****
<u>Beatmungsdaten:</u>		
Gesamtintubationszeit	29h 25min 11h 35min – 633h 16min	77h 30min 3h – 559h 22min
postoperative Intubationszeit	21h 08min 7h – 529h 22min	32h 15min 3h – 559min
Reintubationszeit	72h 19h 30min – 607h 30min	85h 45min 32h 03min – 106h
Reintubationen	10	3
Tracheostoma	2	1
Intensivliegezeit [Tage]	11,6 ± 10,1	18,1 ± 15,9
chirurgische Letalität ²⁾	1	2

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte mit Standardabweichung, bei den Beatmungszeiten handelt es sich um Mediane mit Spannweite.

¹⁾ einschließlich eines Patienten, bei dem intraoperativ der Thorax wegen Blutung erneut geöffnet werden musste

Statistik: * p < 0,001; ** p < 0,001; *** p < 0,001; **** p = 0,005, ***** p = 0,039

Im Vergleich mit den entsprechenden Daten der Studienpatienten ergaben sich folgende statistisch signifikanten Unterschiede:

1. OP-Dauer gesamt: Bei der Umlagerungsgruppe war die Gesamtdauer sowohl in der Studie als auch bei der Intended to treat Analyse signifikant länger als bei der Intended to treat Analyse der Spirallagerungsgruppe (p < 0,001); dies gilt auch für die Intended to treat Analyse der Umlagerungsgruppe gegenüber der Spirallagerungsgruppe der Studie (p < 0,002)
2. abdomineller Abschnitt: Der abdominale OP-Abschnitt war in der Umlagerungsgruppe der Studie und in der Intended to treat Analyse signifikant länger als in der Spirallagerungsgruppe der Intended to treat Analyse (p < 0,001); dies gilt auch für die Umlagerungsgruppe der Intended to treat Analyse gegenüber der Spirallagerungsgruppe der Studie (p < 0,001)
3. Umlagerungszeit: p < 0,05

4. Ein-Lungen-Ventilationszeit: Die Ein-Lungen-Ventilationszeit der Umlagerungsgruppe der Intended to treat Analyse war signifikant länger als in der Spirallagerungsgruppe der Studie und der Intended to treat Analyse ($p = 0,002$); dies gilt auch für die Umlagerungsgruppe der Studie gegenüber der Spirallagerungsgruppe der Intended to treat Analyse ($p = 0,006$)

Bei der Beatmungszeit ergaben sich auch nach Elimination der Daten der Patienten mit Rethorakotomie keine signifikanten Unterschiede.

In den Untergruppen Umlagerung/Spirallagerung zeigte sich ebenfalls der schon in der Studie gezeigte Trend, dass die Beatmungszeiten in der Gruppe Spirallagerung/Placebo (82h 49min) deutlich länger waren als in den anderen Gruppen (Umlagerung/Ketoconazol 37h 35min, Umlagerung/Placebo 25h 18min, Spirallagerung/Ketoconazol 29h 10min). Dieses Ergebnis untermauert die Vermutung, dass Ketocozazol den negativen Einfluss der anterolateralen Thorakotomie auf die postoperative Lungenfunktion positiv beeinflussen kann.

Auf eine ausführliche Darstellung der Untergruppen Umlagerung/Spirallagerung wurde verzichtet, da sich keine weiteren deutlichen Unterschiede zu den Untergruppen der Studie ergaben.

5. Diskussion

5.1 Operationsmethoden

Seit Jahren wird über das chirurgische Vorgehen bei Ösophaguskarzinomen kontrovers diskutiert. Es wird immer wieder erneut diskutiert, ob eine ausgedehnte Resektion zur Verbesserung des Langzeitüberlebens durchgeführt werden soll oder ob die Ausdehnung der Operation limitiert werden soll, um niedrigere perioperative Morbiditäts- und Mortalitätsraten zu erhalten. In den letzten Jahren haben sich zwei operative Vorgehensweisen bei Ösophagusoperationen etabliert.

Die Befürworter der ersten Methode führen zur Verbesserung der Heilungsrate eine radikale transthorakale En-bloc Resektion des Ösophagus durch und verbinden diese mit einer Zwei-Felder-Lymphadenektomie in Abdomen und Thorax. Diese Methode ist mit hohen perioperativen Komplikationsraten verbunden. Einige Autoren, vor allem im asiatischen Raum, befürworten zusätzlich die Durchführung einer Lymphdissektion im oberen Mediastinum entlang der beiden Nervi recurrentes sowie eine zervikale Lymphdissektion (Drei-Felder-Lymphadenektomie).

Befürworter der zweiten Methode versuchen, diese perioperativen Komplikationen so niedrig wie möglich zu halten und beschränken sich deshalb auf eine transhiatale Ösophagusresektion durch einen abdomino-zervikalen Operationszugang.

Welche der beiden Methoden als Standardmethode bei Ösophaguskarzinomen zu empfehlen ist, konnte noch nicht eindeutig geklärt werden.

In einer von HULSCHER et al 2001 veröffentlichten Metaanalyse wurden diese beiden Operationsmethoden in bezug auf die perioperative Morbidität, die Krankenhausmortalitätsrate und das Langzeitüberleben hin verglichen. Hulscher wertete insgesamt 50 Studien aus, die zwischen 1990 und 1999 veröffentlicht wurden. Davon waren 24 Studien vergleichende Studien zwischen transthorakaler und transhiataler Resektion, 15 Studien befassten sich nur mit transthorakaler Resektion und 11 Studien befassten sich nur mit transhiataler Resektion. Hulscher verglich alle Studien miteinander und bildete Untergruppen, in denen er einmal nur die vergleichenden Studien und einmal nur die randomisierten Studien miteinander verglich.

Zu den in den untersuchten Studien angegebenen perioperativen Komplikationen gehören Verletzungen der Trachea sowie schwere Blutungen. Diese Komplikationen traten mit 0,6% und 1,4% häufiger bei transhiataler Resektion auf, diese Unterschiede waren aber nicht statistisch signifikant. Unterschiede zeigten sich beim intraoperativen Blutverlust, der bei transthorakaler Resektion statistisch signifikant höher lag als bei transhiataler Resekti-

on ($1001 \text{ ml} \pm 575 \text{ ml}$ versus $728 \text{ ml} \pm 438 \text{ ml}$, $p < 0,0001$). Ebenfalls zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Operationsdauer. Wenn randomisierte Studien miteinander verglichen werden, ergibt sich für die transthorakale Resektion eine statistisch signifikant längere Operationsdauer als bei transhiataler Resektion ($5,2 \text{ h}$ versus $3,5 \text{ h}$, $p < 0,0001$). Dieser Unterschied verschwindet, wenn alle Studien miteinander verglichen werden ($5,0 \text{ h} \pm 1,6 \text{ h}$ transthorakal versus $4,2 \text{ h} \pm 1,5 \text{ h}$ transhiatal, $p = 0,24$). Dies führt der Autor darauf zurück, dass sich mit steigender Erfahrung des Operateurs auch die Operationszeiten verkürzen.

Bei den postoperativen Komplikationen zeigte sich, dass bei transthorakaler Resektion ein erhöhtes Risiko für pulmonale Komplikationen ($18,7\%$ versus $12,7\%$), für die Ausbildung von Lymphfisteln ($2,4\%$ versus $1,4\%$) und das Auftreten von Wundinfektionen ($7,7\%$ versus $4,3\%$) besteht. Diese Unterschiede waren aber nicht statistisch signifikant.

Bei transhiataler Resektion besteht postoperativ ein höheres Risiko zur Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz ($13,6\%$ versus $7,2\%$) und es tritt häufiger eine Läsion des Nervus recurrens auf ($9,5\%$ versus $3,5\%$). Auch diese Unterschiede erwiesen sich nicht als statistisch signifikant.

Die Krankenhausmortalitätsrate lag bei transthorakaler Resektion insgesamt bei $9,2\%$ versus $5,7\%$ bei transhiataler Resektion (kein statistisch signifikanter Unterschied). Dieser Unterschied trat auf, obwohl die meisten Chirurgen die transhiatale Resektion bei älteren Patienten mit höherer Komorbidität zu bevorzugen scheinen.

Die Intensivliegezeit war bei transthorakaler Resektion statistisch signifikant länger als bei transhiataler Resektion ($11,2 \text{ Tage} \pm 6,2 \text{ Tage}$ versus $9,1 \text{ Tage} \pm 5,3 \text{ Tage}$, $p < 0,0001$); dieser Unterschied zeigte sich aber nur, wenn alle Studien miteinander verglichen wurden. Die längere Intensivliegedauer könnte mit der höheren Inzidenz pulmonaler Komplikationen nach transthorakaler Resektion zusammenhängen. Analog dazu zeigte sich eine insgesamt längere Krankenhausliegezeit bei transthorakaler Resektion ($21,0 \text{ Tage} \pm 16,2 \text{ Tage}$ versus $17,8 \text{ Tage} \pm 10,3 \text{ Tage}$, $p < 0,0001$), ebenfalls nur, wenn alle Studien miteinander verglichen wurden.

Im Langzeitüberleben zeigten sich zwischen beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug nach transthorakaler Resektion $26,7\%$ und nach transhiataler Resektion $25,0\%$. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach transthorakaler Resektion $23,0\%$ und nach transhiataler Resektion $21,7\%$.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die 5-Jahresüberlebensrate sowohl nach transhiataler als auch nach transthorakaler Resektion bei etwa 20% liegen, wobei bei transthorakaler Resektion signifikant höhere (pulmonale) Morbiditäts- und Mortalitätsraten auftreten.

ORRINGER et al veröffentlichten 1999 und 2001 ihre Erfahrungen mit der transhiatalen Resektion bei Ösophaguskarzinomen, die der Autor ausschließlich als Resektionsmethode bei Ösophaguskarzinomen anwendet. Orringer operierte zwischen 1976 und 1998 insgesamt 1085 Patienten, davon hatten 800 Patienten ein Ösophaguskarzinom und 285 Patienten litten an einer benignen Erkrankung des Ösophagus

Orringer gibt an, dass in 98,6% der Fälle eine transhiatale Ösophagusresektion möglich war. Folgende intraoperative Komplikationen gab Orringer an: In 77% der Fälle kam es zu einer Verletzung der Pleura, in 3% der Fälle musste wegen Verletzung der Milz eine Splenektomie durchgeführt werden, in weniger als 1% der Fälle kam es zu Verletzungen der Trachea. Die Inzidenz der Trachealverletzungen liegt somit geringfügig niedriger als die von Hulscher in seiner Metaanalyse angegebene Rate von 1,4%. In weniger als 1% der Fälle kam es zu schweren intraoperativen Blutungen (6 Patienten); drei dieser sechs Patienten (< 1%) verstarben intraoperativ. Der durchschnittliche Blutverlust lag bei 689 ml. Da er seine Operationstechnik dahingehend veränderte, dass er nun unter Sicht durch den Zwerchfellhiatus die thorakale Ösophagusdissektion durchführt, konnte Orringer den intraoperativen Blutverlust von 1166 ml bei den ersten 50 transhiatalen Resektionen auf 360 ml bei den letzten 100 Patienten senken.

Folgende postoperative Komplikationen wurden beschrieben. In weniger als 1% der Fälle traten thorakale Blutungen auf, die zur Blutstillung thorakotomiert werden mussten. Selten kam es zur Ausbildung eines Chylothorax (< 1%) und zu postoperativer Wundinfektion oder Narbendehiszenz (3%). Pulmonale Komplikationen in Form einer Pneumonie oder Atelektasenbildung, die zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes über eine Dauer von zehn Tagen hinaus führten, traten in 2% der Fälle auf. Bei 74 Patienten (7%) trat postoperativ eine Läsion des Nervus recurrens in Form einer Heiserkeit auf, bei 1% blieb diese Heiserkeit bestehen. Die Inzidenzrate der Recurrensläsionen sank mit der Zunahme der Operationszahlen und der Vermeidung der Platzierung von Metallretraktoren im Bereich der tracheoösophagealen Rinne von anfänglich 32% auf 2% in den letzten vier Jahren des Beobachtungszeitraumes. Eine Anastomoseninsuffizienz trat bei 146 Patienten (13%) auf. In 94% der Fälle reichte eine Eröffnung der zervikalen Narbe zur Drainage als Therapie aus. Die beschriebenen Inzidenzraten für Recurrensläsion und Anastomosen-

insuffizienz decken sich mit den von Hulscher angegebenen Daten. Bei neun Patienten kam es zu einer Magenschlauchnekrose, die eine Resektion des Magenschlauches und die Anlage eines zervikalen Ösophagostomas erforderlich machte.

Die Krankenhausmortalitätsrate lag bei 4% (44 Patienten, 36 Karzinompatienten, 8 Patienten mit benigner Erkrankung).

Die durchschnittliche Krankenhausliegezeit lag bei 7 Tagen; 52% der Patienten wurden innerhalb von zehn Tagen nach der Operation entlassen, 28% innerhalb von zwei Wochen und 11% innerhalb von drei Wochen. Die Intensivliegezeit liegt bei null Tagen.

Die 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 23% angegeben und liegt somit im Rahmen dessen was Hulscher in seiner Metaanalyse beschreibt.

Die guten Operationsergebnisse von Orringer hängen wahrscheinlich in der großen Erfahrung des Autors mit dieser Operationsmethode und den Verbesserungen, die er im Laufe der Zeit vornahm, zusammen. So senkte sich der intraoperative Blutverlust bzw. das Auftreten größerer Blutungen auf unter 1%, während in der Literatur Blutungsraten zwischen 1,3% und 3,0% angegeben werden. Die kurzen Krankenhausliegezeiten und die Tatsache, das postoperativ keine intensivmedizinische Betreuung mehr notwendig wird, erklären sich durch die aggressive präoperative Vorbereitung der Patienten. Orringer und Kollegen bestehen darauf, das der Patient das Rauchen zwei bis drei Wochen vor der Operation vollständig einstellt; des weiteren wird der Patient dazu angehalten, wenn möglich präoperativ täglich ein bis zwei Meilen zu gehen. Außerdem erhält der Patient ein Inspirometer, das er präoperativ zum Training der Atemmuskulatur nutzen, ins Krankenhaus mitbringen und direkt nach der Operation weiter benutzen soll. Ob sich die guten Ergebnisse auch einstellen würden, wenn auf diese präoperative Vorbereitung verzichtet würde, bleibt fraglich.

SKINNER, ein Befürworter der transthorakalen Ösophagusresektion, veröffentlichte 1983 seine Erfahrungen mit der transthorakalen En-bloc Resektion des Ösophagus. Er beschreibt die Ergebnisse von 181 Patienten mit Ösophaguskarzinom in einem Beobachtungszeitraum von 1969 bis 1981. Von 181 Patienten konnten 119 Patienten (66%) operiert werden, 24 Patienten erwiesen sich als unresezierbar, 15 Patienten erhielten eine transthorakale Standardösophagusresektion, bei 80 Patienten wurde eine En-bloc Resektion des Ösophagus vorgenommen. Postoperativ wurden die Patienten für 48 Stunden mit einem PEEP von 10 cm Wassersäule nachbeatmet; die Beatmung wurde darüber hinaus so lange fortgesetzt, bis eine suffiziente Diurese einsetzte. Die bilaterale Thoraxdrainage wurde belassen bis die Sekretion unter 200 ml pro Tag gesunken war; die Drainagen wurden für maximal sieben

Tage belassen. Die präoperativ begonnene Antibiotikagabe wurde über 24 Stunden fortgesetzt, die Magensonde wurde belassen, bis die Darmtätigkeit in Gang gekommen war.

Die postoperative Komplikationsrate lag bei 52%. Kardiale Komplikationen traten in 4,2% der Fälle auf (Herzrhythmusstörungen, Herzversagen), bei zehn Patienten (7,1%) kam es zu pulmonalen Komplikationen (Aspirationspneumonie, persistierende Pleuraergüsse). Bei fünf Patienten (3,5%) kam es zu einer Anastomoseninsuffizienz, bei zwei Patienten mit Coloninterponat kam es zum Coloninfarkt. Blutungen, die eine Reintervention erforderten, traten bei zwei Patienten auf, bei sechs Patienten kam es zu postoperativen Wundinfektionen. Bei zwei Patienten bildete sich ein Chylothorax. Bei zwei Patienten bestand eine Recurrensparese.

Die Krankenhausmortalitätsrate lag bei 11%. Drei Patienten starben zwischen dem 3. und 10. postoperativen Tag an einem akuten Myokardinfarkt, bei vier Patienten kam es zu chirurgischen Komplikationen (Trachealnektomie, Blutungskomplikationen, Anastomosenleckage, Aortenruptur) und zwei Patienten verstarben im Rahmen einer Pneumonie (Aspirationspneumonie, Strahlenpneumonie).

Die 3-Jahres-Überlebensrate bei den Patienten mit En-bloc Resektion des Ösophagus lag bei 24%, die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 18%. Auffällig war, dass die 1-Jahres-Überlebensrate bei den zwölf Patienten, die eine präoperative Strahlentherapie erhalten hatten, statistisch signifikant niedriger lag als die der Patienten ohne präoperative Strahlentherapie (17% versus 60%, $p < 0,01$).

1997 veröffentlichte Skinner zusammen mit ALTORKI eine Studie zu den Langzeitüberlebensdaten der Patienten nach En-bloc Resektion. Diese Studie umfasst den Zeitraum von 1988-1996. In dieser Zeit wurden 128 Patienten operiert, 78 Patienten erhielten eine En-bloc Resektion, davon 32 mit einer Drei-Felder-Lymphadenektomie, und 50 Patienten erhielten eine transthorakale Standardresektion.

Bei 55 Patienten (43%) kam es postoperativ zu Komplikationen. Kardiale Komplikationen traten in 5,4% der Fälle auf (akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Perikarderguss). Bei 25% der Patienten kam es zu pulmonalen Komplikationen. Im einzelnen handelte es sich hierbei um Pneumonie (6 Patienten), Atelektasenbildung (8 Patienten), bei 23 Patienten verlängerte sich die Intubationszeit über 24 Stunden hinaus und bei sieben Patienten musste ein Tracheostoma angelegt werden. Bei 18 Patienten (14%) lag eine Anastomoseninsuffizienz vor. In 3% der Fälle lag postoperativ eine Recurrensparese vor. Bei zwei Patienten bildete sich ein Chylothorax. Bei zehn Patienten kam es zu Wundinfektionen und bei zwei Patienten traten postoperativ Blutungen auf.

Die Krankenhausmortalitätsrate lag bei 5,1% in der Gruppe der En-bloc resezierten Patienten und bei 6% in der Gruppe der Patienten mit Standardresektion, die Gesamtmortalitätsrate lag bei 5,4%.

Die 4-Jahres-Überlebensrate lag insgesamt bei 25%; in der Gruppe der En-bloc Resektion lag sie bei 41,5% und in der Gruppe der Standardresektion bei 8%. Für Patienten mit kurativer Resektion (R0 Resektion) lag die 4-Jahres-Überlebensrate in der En-bloc Resektionsgruppe bei 42,5% (Median 38 Monate) versus 11,4% (Median 13,8 Monate) in der Standardresektionsgruppe ($p = 0,0002$). Bei 54 Patienten lag eine Stadium III Erkrankung vor; davon erhielten 33 Patienten eine En-bloc Resektion und 21 Patienten eine Standardresektion. Nach En-bloc Resektion lag die 4-Jahres-Überlebensrate bei 34,5% (Median 27 Monate) versus 11% (Median 12,6 Monate) bei Standardresektion. Diese Verbesserung des Langzeitüberlebens bei Patienten mit En-bloc Resektion bei Stadium III Erkrankung erwies sich als statistisch signifikant mit $p = 0,007$. Bei Patienten mit Stadium III Erkrankung und R0 Resektion zeigten sich ähnlich deutliche statistisch signifikante Unterschiede (36,7% nach En-bloc Resektion versus 0% nach Standardresektion, $p = 0,001$).

Die guten Ergebnisse im Gesamtüberleben bei En-bloc Resektion sind wahrscheinlich dadurch beeinflusst, das in dieser Gruppe vermehrt Patienten im Stadium I und II der Erkrankung waren, während in der Gruppe der Standardresektion mehr Patienten im Stadium IV der Erkrankung waren. Nach diesen Daten scheint die En- bloc Resektion im Stadium III der Erkrankung ein längeres Überleben zu gewährleisten. Es könnte aber auch der Fall sein, das eine radikalere Resektion nur zu einer „Rechtsverschiebung“ der Überlebenskurve führt und Rezidive zu einem späteren Zeitpunkt auftreten und kein wirklicher Einfluss auf die Heilungsraten besteht, wie der Autor selbst in der Diskussion zu bedenken gab.

In einer von ALTORKI und Skinner 2001 veröffentlichten Studie wird im Zusammenhang mit den Langzeitüberlebensdaten nach En-bloc Resektion auf Unterschiede im Überleben zwischen Patienten mit Zwei-Felder-Lymphadenektomie und Drei-Felder-Lymphadenektomie eingegangen. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Bei den kardialen Komplikationen liegt Skinner im Bereich der von Hulscher in seiner Metaanalyse angegebenen Daten. Dies gilt auch für das Auftreten von Recurrensparesen, postoperativen Blutungen, Wundinfektionen und das Auftreten von Lymphfisteln. Bei den pulmonalen Komplikationen liegt Skinner mit 25% deutlich höher als die von Orringer angegebenen 2%. Dies liegt vermutlich an der Definition der pulmonalen Komplikationen. Orringer bezieht sich auf Patienten mit Pneumonie oder Atelektasenbildung, die den Kran-

kenhausaufenthalt auf mehr als zehn Tage verlängerten, während Skinner/Altorki auch verlängerte Intubationszeiten und Tracheostomaanlagen zu den pulmonalen Komplikationen zählen. Mit einer Anastomoseninsuffizienzrate von 3,5% (Studie 1983) bzw. 14% (Studie 1997) liegt Skinner höher als bei Hulscher angegeben, aber die Rate entspricht der bei Orringer. Skinner gibt an, dass die Fälle von Anastomoseninsuffizienz nahezu ausschließlich zervikal gelegene Anastomosen betrafen. Das Sinken der Krankenhausmortalitätsrate von 11% in der Studie von 1983 auf 5,4% in der Studie von 1997 legt den Schluss nahe, dass der Erfolg der Operation eng mit der Erfahrung des Operateurs zusammenhängt. Auch Orringer berichtet über sinkende Komplikationsraten mit steigender Anzahl der durchgeführten Operationen. Mit einer Krankenhausmortalitätsrate von 5,4% liegen Skinner/Altorki im Rahmen der von Orringer angegebenen Daten. Die 3-Jahres-Überlebensrate von 24% sowie die 4- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten von 25% bzw. 18% decken sich mit den Daten von Orringer.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Erfolg der Operation, unabhängig von transhiataler oder transthorakaler Ausführung, eng mit der Erfahrung des Operateurs verknüpft ist und die Komplikationsrate, vor allem der chirurgischen Komplikationen, und die Krankenhausmortalitätsrate mit steigender Anzahl der durchgeführten Operationen sinken. Die transthorakale Resektion ist mit einer höheren vor allem pulmonalen Morbidität verbunden, scheint aber im Bezug auf das Langzeitüberleben der Patienten Vorteile zu bringen; dies scheint vor allem für die En-bloc Resektion in höheren Tumorstadien zu gelten.

Nach den pulmonalen Komplikationen tritt die Anastomoseninsuffizienz als zweithäufigste Komplikation nach Ösophagusresektion auf. Ein von URSCHEL 1995 veröffentlichter Review-Artikel befasst sich genauer mit dieser Komplikation.

In der Literatur schwankt die Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagektomie zwischen 0% und 30%. Bei zervikalen Anastomosen liegt die Insuffizienzrate mit 10 – 25% höher als bei thorakalen Anastomosen (< 10%). Strikturen bei zervikalen Anastomosen treten in bis zu 50% der Fälle auf, die Mortalitätsrate nach zervikaler Anastomoseninsuffizienz liegt bei etwa 5%; bei thorakalen Anastomosen treten in etwa 14% der Fälle Strikturen auf, die Mortalitätsrate liegt aber bei bis zu 60% im Falle einer Anastomoseninsuffizienz (WHOOLEY 2001).

Der Schweregrad der Erkrankung bei Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz ist abhängig von der Vitalität des Magenschlauches, der Lokalisation der Anastomose (zervikal

oder thorakal), dem Zeitpunkt des Auftretens postoperativ und der Eindämmung der Leckage durch umgebendes Gewebe.

Urschel erkannte drei große Ursachengruppen, die zur Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz beitragen.

Zu den lokalen Faktoren zählt in ersten Linie die schlechte Vaskularisation der Anastomosenregion, da bei der Bildung des Magenschlauches sowohl die arterielle Versorgung als auch der venöse Abfluss reduziert werden. Die von BÜCHLER 1996 beschriebene Technik der Fundusrotationsgastroplastik zur Bildung eines Magenschlauches, die eine Erhaltung der Gefäße der kleinen Magenkurvatur erlaubt und somit die Durchblutung des Magenfundus und der Anastomosenregion verbessert, könnte zu besseren Ergebnissen führen. Des weiteren spielen technische Fehler eine große Rolle bei der Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede in den Insuffizienzraten, wenn man die unterschiedlichen Nahttechniken miteinander vergleicht (ein- oder zweischichtig handgenähte Anastomosen, End-zu-End- oder End-zu-Seit-Technik). Die Verwendung von Staplern senkt nicht die Insuffizienzrate, es scheinen sogar höhere Insuffizienzraten bei der Verwendung von zirkulären Staplergeräten zu bestehen (PIERIE 1999). Erfahrene Chirurgen haben bei allen erwähnten Nahttechniken ähnliche Insuffizienzraten. Ebenfalls Einfluss auf die Entstehung einer Insuffizienz scheinen das Vorhandensein eines starken Zuges auf der Anastomose sowie Druck von außen in der oberen Thoraxapertur zu haben. Zu starker Zug bewirkt ein Ausreißen der Anastomose und erhöht den abschnürenden Effekt des Nahtmaterials. Bei retrosternal liegenden Magenschläuchen ist die Insuffizienzrate höher als bei prävertebraler Lage. Bei retrosternaler Anastomosenlage wird die Resektion eines Teils des Manubrium sterni, der ersten Rippe sowie eines Teils der Clavikula empfohlen. Als weiterer Faktor bei der Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz scheint die Überdehnung des Magenschlauches eine Rolle zu spielen. Bei Patienten mit postoperativ verzögerter Magenentleerung steigt die Insuffizienzrate an. Studien haben aber gezeigt, dass die Durchführung einer Pyloroplastik nicht zu einer Absenkung der Insuffizienzrate führt.

Urschel gibt in seinem Review an, dass eine Vorbestrahlung des Operationsgebietes keinen Einfluss auf die Insuffizienzrate zu haben scheint.

Zu den systemischen Faktoren zählen eine vorbestehende schwere Malnutrition des Patienten, die bei einem Gewichtsverlust von mehr als 20% des Körpergewichtes sowie einem Serumalbuminspiegel von < 30 g/l durch eine intravenöse Ernährung des Patienten ausgeglichen werden sollte, wobei die möglichen Komplikationen dieser therapeutischen Maß-

nahme bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden müssen. Intraoperative Hypotension und Hypoxämie sind unbedingt zu vermeiden, da dies die Perfusion und damit die Oxigenation der Anastomose gefährden.

Als dritte Faktorengruppe bezeichnet Urschel ätiologische Faktoren, die der Ösophaguschirurgie innewohnen. Dem Ösophagus fehlt die Serosa, die Anastomose liegt außerhalb der Peritonealhöhle und die Lage des Ösophagus macht die Konstruktion der Anastomose auf Grund der schlechten Zugänglichkeit technisch anspruchsvoll. Zusätzlich führt die longitudinale Ausrichtung der Muskelfasern des Ösophagus dazu, dass Nähte schlechter greifen.

Ein weiteres Beispiel für eine gestörte extraperitoneale Anastomosenheilung ist die tiefe colorektale Anastomose unterhalb der Peritonealhöhle, die häufiger zu Anastomoseninsuffizienz neigt als Colonanastomosen innerhalb der Peritonealhöhle. Dies legt die Vermutung nahe, dass mesotheliale Zellen der Serosa sowie Peritonealflüssigkeit bei der Heilung von Anastomosen im Gastrointestinaltrakt eine Rolle spielen. Diese beiden Faktoren fehlen bei der zervikalen Anastomosenlage, was die hohe Insuffizienzrate gerade bei diesen Anastomosen erklären könnte. Ein weiterer Punkt ist, dass die zervikale Anastomose in der Nähe einer weiteren frischen Wunde liegt. Die erhöhte Kollagenproduktion im Bereich des Hautschnittes könnte einen negativen Einfluss auf die Heilung der Anastomose haben und die Ausbildung von Strikturen fördern (PIERIE 1999).

Eine Erklärung für die hohe Mediastinitisrate bei thorakalen Anastomosen könnte in dem negativen intrapleuralem Druck liegen, der eine weitreichende Kontamination der Pleurahöhle im Falle einer Anastomosenleckage begünstigt.

Anastomoseninsuffizienzen äußern sich klinisch stark unterschiedlich. Sie reichen von klinisch stummen, nur in der Routinekontrastaufnahme sichtbaren Leckagen, bis hin zu fulminant septischen Verläufen. Die Therapie wird dem klinischen Bild und der Lage der Anastomose angepasst. Früh auftretende Insuffizienzen zeigen meist einen septischen Verlauf; ihnen liegt häufig eine Magenschlauchnekrose zu Grunde. Zur Therapie ist eine sofortige Rethorakotomie mit Resektion des avitalen Gewebes, Debridement und Drainage sowie die Anlage eines zervikalen Ösophagostomas und einer Ernährungsfistel notwendig. Bei später auftretenden thorakalen und zervikalen Anastomoseninsuffizienzen reicht meist eine konsequente Drainage aus. Bei thorakalen Anastomosen wird eventuell eine Rethorakotomie zur Revision der Anastomose notwendig. Bei zervikalen Anastomosen ist es oft ausreichend, den zervikalen Hautschnitt zu eröffnen, um eine suffiziente Drainage zu gewährleisten. Zur Therapie von Strikturen reicht häufig eine Dilatation der Anastomose in mehreren Sitzungen aus.

Von den insgesamt 61 Patienten, die im Beobachtungszeitraum operiert wurden, wurden wie bereits erwähnt 49 Patienten thorakotomiert, elf Patienten transhiatal reseziert und bei einem Patienten wurde die Operation nach der Laparotomie wegen Leberfistulae abgebrochen. Bei den transhiatal resezierten Patienten lag ein statistisch signifikant niedrigerer präoperativer Karnofsky-Index vor; dies gilt auch für den Bartels-Score der Patienten. Bei 63,6% der Patienten lagen kardiovaskuläre Risikofaktoren vor, ebenfalls 63,6% wiesen pulmonale Risikofaktoren auf. Die Lungenfunktionsparameter FEV₁ und VC lagen ebenfalls niedriger als bei den Patienten mit Thorakotomie. Diese Ergebnisse unterstützen die in der Literatur beschriebenen Daten, dass die Operateure in der Ösophaguschirurgie die transhiatale Resektion bei älteren Patienten mit einer höheren Komorbidität bevorzugen.

Intraoperative Komplikationen hielten sich bei beiden Operationsmethoden die Waage. Die Operationszeit in der Gruppe der transhiatal resezierten Patienten lag erwartungsgemäß signifikant niedriger als in der Gruppe der transthorakal resezierten Patienten. Ebenfalls wurde signifikant weniger an Kristalloidinfusion benötigt. Die zum Teil in der Literatur beschriebene höhere intraoperative Blutungsrate bei transhiataler Resektion konnte nicht nachgewiesen werden. Der intraoperative Blutverlust lag bei transhiataler Resektion bei 350,0 ml ± 134,6 ml, während es bei den Thorakotomie Patienten zu einem durchschnittlichen Blutverlust von 415,3 ml ± 210,4 ml kam. Dieser Unterschied erwies sich als nicht statistisch signifikant.

Bei 72,7% der Patienten nach transhiataler Resektion kam es zu postoperativen Komplikationen (versus 77,5% nach transthorakaler Resektion). Eine Patientin verstarb im Rahmen chirurgischer Komplikationen im Krankenhaus (1/11; 9,1% versus transthorakal 3/49; 6,1%). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Nach transhiataler Resektion lag die Intensivliegezeit bei 15,3 Tagen ± 9,3 Tage und die Gesamtliegezeit lag bei 28,5 Tagen ± 15,1 Tage. Sie liegen damit deutlich über den von Hulscher in seiner Metaanalyse angegebenen Daten für transhiatale Resektion und den von Orringer angegebenen Daten. Nach transthorakaler Resektion liegt die Intensivliegezeit bei 13,9 Tagen ± 12,5 Tagen und die Gesamtliegezeit liegt bei 27,3 Tagen ± 17,5 Tagen. Diese Daten liegen nur um wenig höher als die von Hulscher angegebenen Daten.

Postoperativ lag bei zwei Patienten nach transhiataler Resektion eine Recurrensparese vor (18,2%) und nach transthorakaler Resektion bei 7 Patienten (14,3%). Dies entspricht dem in der Literatur beschriebenen höheren Risiko einer Recurrensparese nach transhiataler Resektion. Die Werte liegen aber deutlich höher als in der Literatur beschrieben.

Pulmonale Komplikationen traten nach transhiataler Resektion in 45,5% (5/11) der Fälle und nach transthorakaler Resektion in 61,2% (30/49) der Fälle auf. Dies bestätigt die in der Literatur angegebenen Daten dahingehend, dass nach transthorakaler Resektion ein höheres Risiko zur Entwicklung pulmonaler Komplikationen besteht. Die Werte liegen deutlich höher als die von Hulscher, Orringer und Skinner angegebenen Werte. Dies liegt vermutlich in den niedrigen Fallzahlen begründet, die selbst bei einer niedrigen Zahl an Komplikationen zu hohen Komplikationsraten führen.

Bei insgesamt neun der 61 Patienten bestand der Verdacht einer Anastomoseninsuffizienz (14,8%), der sich bei sieben Patienten bestätigte (11,5%). Bei zwei Patienten trat postoperativ eine Magenschlauchnekrose auf (3,3%). Nach transhiataler Resektion traten bei zwei Patienten eine Anastomoseninsuffizienz auf (18,2%). Nach transthorakaler Resektion traten fünf Anastomoseninsuffizienzen (10,2%) sowie zwei Magenschlauchnekrosen (4,1%) auf. Bei den Patienten mit Magenschlauchnekrose wurde die Anastomose einmal zervikal und einmal intrathorakal angelegt. Von den sieben insuffizienten Anastomosen wurden vier zervikal (57,1%) und drei intrathorakal (42,9%) angelegt. Bei einer zervikal und einer intrathorakal angelegten Anastomose bestand der Verdacht einer Insuffizienz, der sich aber nicht bestätigte. Diese Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen Daten dahingehend, dass zervikal angelegte Anastomosen ein höheres Insuffizienzrisiko haben als intrathorakal gelegene Anastomosen.

Die Gesamtüberlebenszeit der Studienpatienten unter Berücksichtigung der im Krankenhaus verstorbenen Patienten betrug $15,8 \pm 2,5$ Monate (range 2 Tage – 32 Monate).

Die Analyse der Daten ergab, dass die mittlere Überlebenszeit in der Ketoconazolgruppe etwas höher liegt als in der Placebogruppe ($17,6 \pm 3,9$ Monate versus $11,8 \pm 2,4$ Monate). Da die beiden Gruppen im präoperativen Zustand und den Tumordaten weitgehend übereinstimmen, kann dieser Unterschied nicht mit diesen Daten zusammenhängen. Der Schluss, dass Ketoconazol sich positiv auf die Überlebenszeit auswirkt, lässt sich auf Grund der geringen Fallzahlen nicht ziehen.

Die Analyse der Daten ergab auch, dass die Überlebenszeit in der Umlagerungsgruppe höher ist als in der Spirallagerungsgruppe ($19,2 \pm 3,2$ Monate versus $6,7 \pm 1,5$ Monate). Auf Grund der unterschiedlichen Gruppenstärke hat diese Feststellung keine statistische Relevanz. In 64,3% der Fälle handelte es sich in der Spirallagerungsgruppe um T3 und T4 Tumoren (T3 = 42,1%, T4 = 21,4%), 71,4% der Tumoren waren G3 Tumoren und bei 64,3% der Fälle lagen positive Lymphknoten vor (N1 = 42,9%, N3 = 21,4%). In der Umlagerungsgruppe waren 65,4% der Fälle T3 und T4 Tumoren (T3 = 57,7%, T4 = 7,7%),

61,5% der Tumoren waren G3 Tumoren und bei 69,2% lagen positive Lymphknoten vor (N1 = 57,7%, N3 = 11,5%). Die verhältnismäßig höhere Zahl an T4 Tumoren und N3 Lymphknotenstatus in der Spirallagerungsgruppe könnte zu diesem Ergebnis beigetragen haben

5.2 Studien zu Ketoconazol

Auf Grund der enttäuschenden Ergebnisse in den Studien zu den verschiedenen pharmakologischen Therapieansätzen, hat in der Forschung die Suche nach Möglichkeiten zur Prävention des ARDS an Wichtigkeit zugenommen. Mehrere Studien zeigten, dass bei ARDS – Patienten erhöhte Thromboxan A₂ Werte vorliegen (DEBY-DUPONT 1987 u.a.). Charakteristische Kennzeichen des ARDS wie pulmonal-arterielle Druckerhöhung, gestörter alveolo-kapillärer Gasaustausch und erhöhte Kapillarpermeabilität werden durch Thromboxan A₂ in ihrer Entwicklung begünstigt (SLOTMAN 1986). Die Infiltration des Lungengewebes durch aktivierte polymorphkernige Neutrophile, ein weiteres Kennzeichen des ARDS, wird durch die Freisetzung von Leukotrien B₄ aus Alveolarmakrophagen beeinflusst (zitiert nach WILLIAMS 1992). Beide Mediatoren wurden im Tierexperiment als Auslöser von Lungenschäden identifiziert und sind bei Patienten, bei denen das Risiko eines post-traumatischen oder septischen ARDS besteht, erhöht (zitiert nach SCHILLING 1998). Ketoconazol ist auf Grund seiner spezifischen Blockade der Leukotrien- und Thromboxan-synthese in der Lage, in den Entstehungsmechanismus des ARDS einzugreifen und könnte somit die Häufigkeit des Auftretens eines ARDS bei chirurgischen Patienten reduzieren.

SLOTMAN et al (1988) führten eine prospektiv, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Untersuchung, ob Ketoconazol in einer Dosis von 200 mg pro Tag die Entstehung eines ARDS bei Risikopatienten verhindern kann, durch. Bei den Patienten handelte es sich um 71 Patienten einer chirurgischen Intensivstation, die drei oder mehr der folgenden klinischen Kriterien erfüllten: Alter > 40 Jahre, zweit- oder drittgradige Verbrennung von mehr als 30% der Körperoberfläche, Sepsis, akutes Nierenversagen, Immunsuppression, Polytrauma, schwere Kopfverletzung oder Unternährung. Patienten mit Lebererkrankungen wurden ausgeschlossen. Nach Aufnahme in die Studie wurden die Patienten entweder zu 200 mg Ketoconazol oder Placebo per os (35 Ketoconazol, 36 Placebo) randomisiert; die Applikationsdauer betrug 21 Tage oder bis zur Entlassung des Patienten aus der Intensivstation. Das ARDS wurde wie folgt definiert: 1) arterielle Hypoxie mit einem intrapulmonalen Shunt von > 15% oder $p_aO_2/F_iO_2 < 150$ mmHg, 2) keine

klinischen Anzeichen für ein Herzversagen, 3) keine pulmonale Ursache der respiratorischen Störung (z.B. Pneumonie etc), 4) Röntgen-Thoraxaufnahme mit den radiologischen Zeichen eines ARDS.

Dreizehn Patienten (18%) entwickelten ein ARDS. Die Inzidenz des ARDS in der Ketoconazolgruppe war statistisch signifikant geringer als in der Placebogruppe [2/35 (6%) versus 11/36 (31%); $p < 0,01$]. Ebenfalls war die Intensivliegezeit in der Ketoconazolgruppe signifikant kürzer als in der Placebogruppe [7,0 Tage versus 15,5 Tage; $p < 0,05$]. Die Plasmawerte von Thromboxan B₂ (stabiler Metabolit von Thromboxan A₂) waren signifikant niedriger als in der Placebogruppe [33 pg/ml versus 75 pg/ml , $p < 0,05$]. Unterschiede in der Mortalitätsrate zwischen Ketoconazol- (11/35, 31%) und Placebogruppe (15/36, 42%) waren statistisch nicht signifikant.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden so gedeutet, das Ketoconazol in der ARDS-Prophylaxe bei Risikopatienten wirksam ist.

Auf Grund der Selektionskriterien war nicht klar, ob die Patienten wegen der Art und Schwere der Erkrankung ausgewählt wurden, was zu Kritik am Aufbau der Studie führte. Die gefundenen Ergebnisse seien nicht auf die Wirkung von Ketoconazol zurückzuführen, sondern auf ein Ungleichgewicht was die Schwere der Erkrankung in den Studiengruppen betrifft. Ein weiterer Kritikpunkt lag in der Wahl der Ketoconazoldosis von 200 mg pro Tag und in der willkürlichen Festlegung der Behandlungsdauer auf 21 Tage.

YU und TOMASA (1993) führten eine prospektiv, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 54 septischen Patienten durch, um festzustellen, ob die frühest mögliche Gabe von Ketoconazol innerhalb von ≤ 24 h nach Diagnosestellung und Aufnahme auf die Intensivstation die ARDS-Häufigkeit bei diesen Patienten absenkt. In die Studie aufgenommen wurden chirurgische Patienten mit der Diagnose Sepsis, welche wie folgt definiert wurde: Patienten mit einem systolischen Blutdruck von < 80 mmHg oder einem systemischen Gefäßwiderstand von < 800 dyne * sec/cm⁵ und a) Körpertemperatur $\geq 39^\circ$ C oder $\leq 35^\circ$ C, b) Leukozyten $\geq 12\ 000/\mu\text{l}$ oder $\leq 4000/\mu\text{l}$ oder $\geq 20\%$ unreife Zellen, c) positive Blutkultur, d) bekannte oder vermutete Infektionsquelle, aus der ein Erreger kultiviert werden konnte. Patienten < 16 Jahre, Schwangere sowie Patienten mit Leberzirrhose oder akuter Leberfunktionsstörung wurden ausgeschlossen. Die Patienten erhielten nach Randomisierung Ketoconazol ($n = 26$) oder Placebo ($n = 28$) per os oder über Magensonde für 21 Tage. Die Gabe wurde unterbrochen sobald der Patient die Intensivstation verließ oder die Leberwerte auf das zweifache der Norm anstiegen. Die Ketoconazoldosis

betrug bei den ersten fünf Patienten 200 mg pro Tag, wurde dann aber auf 400 mg pro Tag erhöht.

Das ARDS wurde nach folgenden Kriterien definiert: a) intrapulmonaler Shunt $> 20\%$ oder $p_aO_2/F_iO_2 < 150$ mmHg bei Patienten mit einer Beatmungsdauer von mindestens 48h, b) pulmonal-arterieller Verschlussdruck < 18 mmHg und keine klinischen Anzeichen für Herzversagen, c) diffuse Infiltrate auf der Röntgen-Thoraxaufnahme.

Die ARDS-Häufigkeit war in der Ketoconazolgruppe statistisch signifikant niedriger als in der Placebogruppe [4/26 (15%) versus 18/28 (64%), $p = 0,002$]. Nach Elimination der fünf Patienten mit der niedrigeren Ketoconazoldosis lag ebenfalls ein signifikanter Unterschied vor [Ketoconazol 3/24 (13%) versus 16/25 (64%), $p = 0,002$]. Ein weiterer signifikanter Unterschied ergab sich in der Mortalitätsrate, die in der Ketoconazolgruppe 4/26 (15%) betrug, während sie in der Placebogruppe bei 11/28 (39%) lag. Auch nach Ausschluss der fünf Patienten mit 200 mg Ketoconazol war die Mortalitätsrate in der Verumgruppe signifikant niedriger als in der Placebogruppe [3/24 (13%) versus 10/25 (60%)]. Dieser Unterschied war in der SLOTMAN-Studie nicht aufgetreten. Die Ketoconazolkonzentration lag bei Patienten, die kein ARDS entwickelten, signifikant höher als bei Patienten, die ein ARDS entwickelten [202 ± 341 ng/ml versus 146 ± 127 ng/ml, $p = 0,05$]. Thromboxan B_2 lag in der Verumgruppe wie erwartet niedriger als in der Placebogruppe. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Beatmungszeit [17 ± 18 Tage Ketoconazol versus 28 ± 30 Tage Placebo] und der Intensivliegezeit [19 ± 16 Tage Ketoconazol versus 29 ± 29 Tage Placebo] wie bei Slotman beschrieben.

In dieser Studie waren die zu vergleichenden Gruppen homogen und zeigten keine Unterschiede in Krankheitsart und Schwere auf, wie an der Slotman-Studie kritisiert worden war. Es zeigten sich ebenfalls deutliche Absenkungen in der ARDS-Häufigkeit in der Verumgruppe, was auf die Wirkung von Ketoconazol zurückgeführt wurde. Die willkürlich gewählte Gabedauer von 21 Tagen, wurde wie in der Slotman-Studie vorgegeben, beibehalten, die Dosis wurde aber auf 400 mg pro Tage erhöht, da die Vertreiberfirma von Ketoconazol höhere Dosen empfahl, weil die Gabe von 200 mg pro Tag niedrige Ketoconazolplasmaspiegel zu Folge hatte. Slotman hatte angeregt eine höhere Dosis von 400 mg pro Tag in Folgestudien zu verwenden, um zu prüfen, ob diese höhere Dosis nicht nur zu einer Absenkung der ARDS-Häufigkeit führt, sondern sogar ein völliges Verschwinden des ARDS bewirkt. Diese Annahme konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Es kam zwar zu einer Absenkung der ARDS-Häufigkeit, aber nicht so deutlich wie in der Slotman-Studie gesehen.

Die Tatsache, dass die Ketoconazolkonzentration bei Nicht-ARDS-Patienten signifikant höher lag als bei Patienten, die ein ARDS entwickelten, ließ die Autoren der Studie vermuten, dass entweder Ketoconazolkonzentrationen von ≥ 200 ng/ml erforderlich seien, um ein ARDS zu verhindern, oder aber die ARDS-Patienten eine schlechtere gastrointestinale Absorptionsleistung auf Grund ihres schwereren Krankheitsgeschehens aufweisen. Dieser Sachverhalt müsste in weiteren Studien untersucht werden. Ebenfalls lässt sich mit diesem Studienaufbau nicht genau prüfen, ob höhere Ketoconazoldosen zu einer besseren ARDS-Prophylaxe führen. Studienprotokolle, die Placebogruppen mit zwei Verumgruppen mit Ketoconazoldosen à 200 mg pro Tag und 400 mg pro Tag miteinander vergleichen, könnten zur Klärung dieser Frage eher beitragen.

Basierend auf den Studien von Slotman und Yu/Tomasa entwickelten SINUFF et al (1999) eine Therapieleitlinie zur Prävention des ARDS bei Risikopatienten durch die Gabe von Ketoconazol. Als Einschlusskriterien wurden die von Slotman und Yu/Tomasa ausgewählten Risikoerkrankungen gewählt. Das ARDS wurde ebenfalls nach diesen beiden Studien definiert. Durchgeführt wurde die Studie auf zwei Intensivstationen in zwei Kliniken in Hamilton, Ontario, Kanada. In einer der beiden Kliniken (Klinik A) wurde die Therapieleitlinie für Ketoconazol den Ärzten und Pflegeern der Intensivstation vorgestellt und erläutert; in der zweiten Klinik (Klinik B) wurde dies nicht getan. Insgesamt wurden 40 Patienten, 20 in jeder Klinik in die Studie aufgenommen. Es zeigte sich, dass in Klinik A nach Erläuterung der Leitlinien signifikant öfter Ketoconazol zur Prävention eines ARDS verordnet wurde als in Klinik B [12/20 (60%) versus 1/20 (5%), $p < 0,0001$], was mit einer signifikant niedrigeren ARDS-Rate in Klinik A einherging [1/20 (5%) versus 7/20 (35%), $p < 0,05$]. Mortalitätsrate [Klinik A 11/20 (55%) versus Klinik B 10/20 (50%)], Intensivliegezeit [Klinik A $12 \pm 7,3$ Tage versus Klinik B $17 \pm 10,3$ Tage] und Beatmungsdauer [Klinik A $12 \pm 7,3$ Tage versus Klinik B $14 \pm 8,3$ Tage] zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Das ARDS NETWORK veröffentlichte 2000 die Ergebnisse einer Studie zur Wirksamkeit von Ketoconazol in der Therapie des frühen ALI/ARDS. Es handelte sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie an 234 Patienten mit beginnendem ALI oder ARDS. Einschlusskriterien waren wie folgt definiert: a) mit positivem Beatmungsdruck beatmeter Patient auf der Intensivstation, b) akutes Absinken des $p_aO_2/F_iO_2 \leq 300$ mmHg, c) bilaterale Infiltrate auf der Röntgen-Thoraxaufnahme, d) keine klinischen An-

zeichen für eine kardiale Ursache oder pulmonal-arterieller Verschlussdruck ≤ 18 mmHg. Ausschlusskriterien umfassten unter anderem: Alter < 18 Jahre, Schwangerschaft, neurologische Erkrankungen oder Kopfverletzungen, die eine Extubation erschweren könnten, Malignomerkrankungen mit infauster Prognose, chronische Lungenerkrankungen, Verbrennungen von mehr als 30% der Körperoberfläche, Zustand nach Knochenmarks- oder Lungentransplantation, Sichelzellanämie. Die Patienten wurden zu 400 mg Ketoconazol ($n = 117$) oder Placebo ($n = 117$) randomisiert und erhielten das Medikament innerhalb von 36h nach Erfüllung der Aufnahmekriterien für 21 Tage. Die Gabe wurde abgebrochen sobald der Patient für 48h selbständig atmete oder sich der Verdacht auf eine durch Ketoconazol verursachte Leberfunktionsstörung ergab.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Mortalitätsrate zwischen den beiden Studiengruppen [Placebo 34,1% versus Ketoconazol 35,2%, $p = 0,85$] und in der beatmungsfreien Überlebenszeit [Ketoconazol 10 Tage versus Placebo 9 Tage]. Auch konnte durch die Gabe von Ketoconazol keine Besserung der Lungenfunktion erzielt werden. Die in dieser Studie erreichten Ketoconazolkonzentrationen lagen fast zehn Mal höher [Median 1,25 $\mu\text{g/ml}$] als in der Studie von Yu/Tomasa, was die Autoren dadurch erklärten, das sie das Medikament in einer saueren Flüssigkeit (Coke Classic) auflösten bevor sie es den Patienten verabreichten und so bessere gastrointestinale Absorptionsraten erzielten. Eine Senkung der Thromboxan B₂ Werte durch Ketoconazol im Patientenurin konnte nicht nachgewiesen werden. Die Autoren stellten auf Grund dieser Ergebnisse die Vermutung an, das niedrigere Blutkonzentrationen von Ketoconazol eine stärkere antiinflammatorische Wirkung entfalten als höhere Konzentrationen.

Das Fehlschlagen dieser Studie könnte damit zusammenhängen, das es sich um Patienten mit beginnendem ARDS handelte, bei denen die pathophysiologischen Veränderungen, die zur Ausbildung eines ARDS führen, schon weitgehend abgelaufen sind und deshalb von Ketoconazol nicht mehr beeinflusst werden können. Dagegen muss gesagt werden, das in der Studie von Yu/Tomasa viele Patienten nach Definition der American-European Consensus Conference on ARDS schon an einem beginnenden ARDS litten. Trotzdem zeigte diese Studie positive Ergebnisse, so das der spätere Zeitpunkt der Medikamentengabe nicht allein ausschlaggebend für die schlechteren Ergebnisse sein kann. Die Autoren vermuten, das die schlechteren Ergebnisse ihrer Studie auf die heterogene Patientengruppe zurückzuführen sind, die aus einer Mischung aus internistischen und chirurgischen Patienten bestand, während es sich bei Slotman und Yu/Tomasa um chirurgische Patienten mit Trauma und/oder Sepsis handelte. Auf Grund dieser Tatsache und des größeren Studienumfanges

erachten die Autoren ihre negativen Ergebnisse als generell auf alle Patienten mit ALI/ARDS übertragbar und raten deshalb von einer Therapie des ARDS mit Ketoconazol ab.

Basierend auf einer eigenen Studie, die zeigt, dass Patienten, die nach einer Ösophagusresektion ein ARDS entwickeln, am ersten und zweiten postoperativen Tag signifikant erhöhte arterielle Thromboxan-Werte aufweisen (SCHILLING 1998) und der positiven Ergebnisse von Yu/Tomasa, führten SCHILLING et al (2001) eine Studie zur Untersuchung der Wirkung von Ketoconazol auf die Entwicklung eines ARDS nach Ösophagusresektion durch. Es handelte sich um eine prospektiv nicht-randomisierte Studie an 38 Patienten, die wegen eines Ösophaguskarzinoms einer Ösophagusresektion unterzogen wurden. Als Kontrollgruppe diente ein historisches Patientenkollektiv aus 118 Patienten, die wegen benignen und malignen Erkrankungen einer Ösophagusresektion unterzogen wurden. Das ARDS wurde nach den Kriterien der American-European Consensus Conference on ARDS definiert. Die Patienten erhielten prä – und perioperativ 3x 200 mg Ketoconazol per os. Zwei der 38 Studienpatienten entwickelten ein ARDS, in der historischen Kontrollgruppe waren es 20 von 118 Patienten [$p < 0,05$]. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Mortalitätsrate [Ketoconazol 1/38 versus Kontrollgruppe 7/118] und der Intensivliegezeit .Die Senkung der ARDS-Rate zeigte sich, obwohl in der Ketoconazolgruppe mehr Patienten eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten [22/38 versus 14/118, $p < 0,05$] und in dieser Gruppe auch mehr Thorakotomien durchgeführt wurden [33/38 versus 80/118, $p < 0,05$] und somit ein höheres Risiko zur Entwicklung eines ARDS bestand.

Durch die Manipulation an der Lunge wird Thromboxan A_2 aus den pulmonalen Epithelzellen freigesetzt und schädigt die Lunge. Diese wird dadurch anfällig für die Wirkung weiterer vasoaktiver Substanzen und Endotoxine, die während des abdominalen Operationsabschnittes freigesetzt werden. Ketoconazol verhindert die Freisetzung von Thromboxan A_2 aus der Lunge und reduziert vermutlich auch die mit der Endotoxinfreisetzung und der Manipulation am Mesenterium verbundene Veränderung der Konzentrationen vasoaktiver Substanzen und deren Wirkung.

In der vorliegenden Studie sollte basierend auf der Vorgängerstudie von SCHILLING 2001 die Wirkung von Ketoconazol zur pulmonalen Protektion nach Ösophagusresektion untersucht werden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Intubati-

onszeit zwischen der Verum- und der Placebogruppe [Ketoconazol 31h versus Placebo 47h]. Insgesamt entwickelten drei Patienten ein ARDS (2 Placebo, 1 Ketoconazol), so dass sich über einen Einfluss von Ketoconazol auf die Inzidenz von ARDS keine Aussage treffen lässt. Der von SCHILLING 1998 gezeigte zeitliche Verlauf des ARDS dahingehend, das sich die höchsten Werte im Murray-Score am 7. postoperativen Tag ergeben, konnte ebenfalls auf Grund der geringen Fallzahl nicht nachvollzogen werden. Auch in bezug auf die Krankenhausmortalitätsrate zeigten sich keine signifikanten Unterschiede wie bei Yu/Tomasa gezeigt wurde. Die Intensivliegezeit lag im Schnitt bei 12,4 Tagen in der Verumgruppe und bei 10,3 Tagen in der Placebogruppe. Die bei Slotman gefundene Verringerung der Intensivliegezeit konnte somit nicht bestätigt werden. Auch nach Berücksichtigung der Studiendropouts in einer Intended to treat Analyse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die negativen Ergebnisse dieser Studien hängen eventuell mit der niedrigen Patientenzahl pro Gruppe zusammen (19 Ketoconazol, 21 Placebo). Die Patientengruppen der Studie sind in Alter, Geschlechterverteilung, präoperativer Lungenfunktion, Karnofsky-Index, Bartels-Score, neoadjuvanter Therapie und Tumorausdehnung in sich homogen und vergleichbar. In der Ketoconazolgruppe hatten statistisch signifikant mehr Patienten eine Raucheranamnese, was sich hätte negativ auf die postoperative Lungenfunktion auswirken können. Auch bei den Operationsdaten ergaben sich keine Unterschiede, die sich negativ auf das Ergebnis hätten auswirken können. Da bei allen Patienten das gleiche Trauma in Form einer Thorakotomie zu Grunde liegt, spielen unterschiedliche Risikoerkrankungen, die in ihrer Art und Schwere einen Einfluss auf die Entwicklung und den Verlauf des ARDS haben könnten, keine entscheidende Rolle.

Eventuell spielt die Dauer der Medikamentengabe eine Rolle. In der vorliegenden Studie wurde Ketoconazol nur an drei Tagen verabreicht, während die Behandlungsdauer in den Studien von Slotman, Yu/Tomasa, Sinuff und des ARDS Networks 21 Tage betrug. Die Dosis von 3x 200 mg am Operationstag und am ersten postoperativen Tag wurde nach der Studie von SCHILLING 1998 gewählt, um die hohen Thromboxanspiegel an den ersten beiden postoperativen Tagen abzufangen. Es ist zu prüfen, ob eine Gabe von Ketoconazol in einer Dosis von 1x 200 mg oder 1x 400 mg pro Tag über einen längeren Zeitraum im Anschluss an die höhere Initialdosis die Ergebnisse der Studie verbessern könnte. Die von SCHILLING 2001 gefundenen Ergebnisse mit einem ähnlichen Dosisschema für Ketoconazol ließen sich nicht bestätigen. Dies könnte eventuell mit dem Studienaufbau dieser

Studie zusammenhängen, da sich Ergebnisse aus historischen Patientenkollektiven oft nur schlecht in prospektiv randomisierten Studien nachvollziehen lassen.

Da die Studie weitergeführt wird, bleibt abzuwarten, ob sich bei größeren Patientenzahlen signifikante Ergebnisse erzielen lassen.

5.3 Studien zum Thorakotomiezugang

Zur En-bloc Resektion des Ösophagus ist eine Thorakotomie nötig. Durch die Thorakotomie werden unter anderem der Musculus latissimus dorsi, der Musculus serratus anterior sowie die Intercostalmuskulatur durchtrennt. Durch die relativ große Muskelmasse, die durchtrennt werden muss, und die Inzision der Pleura parietalis entsteht für den Patienten eine schmerzhaft Wunde. Im postoperativen Verlauf führen die Wundschmerzen relativ häufig zu schmerzhaft bedingt eingeschränkter Atemarbeit, die Fähigkeit tief durchzuatmen ist eingeschränkt, das Abhusten wird erschwert, was sich negativ auf die pulmonale Clearance auswirkt. Dies trägt zur Ausbildung bzw. zum Bestehen bleiben von Atelektasen nach Ein-Lungen-Ventilation bei, was zu Störungen im Ventilations-Perfusions-Verhältnis, zur Hypoxämie und zu erhöhter Infektionsgefahr bis hin zu respiratorischer Insuffizienz führen kann. Die En-bloc Resektion kann, wie bereits beschrieben, als posterolaterale Thorakotomie mit Umlagerung des Patienten aus der Seiten- in die Rückenlagerung oder als anterolaterale Thorakotomie in Spirallagerung durchgeführt werden. Für beide Methoden bestehen theoretische Vor- und Nachteile. Die posterolaterale Thorakotomie bietet einen größeren Operationszugang und somit eine bessere Übersicht über das Operationsgebiet, der Nachteil dieser Methode liegt darin, dass der Patient zur Fortführung der Operation umgelagert werden muss, was zur Verlängerung der Gesamtoperationszeit führt. Der Vorteil der anterolateralen Thorakotomie in Spirallagerung liegt in der kürzeren Gesamtoperationszeit, da die Umlagerung des Patienten wegfällt. Nachteile könnten sich aus dem engeren Operationszugang verbunden mit einer schlechteren Einsicht in das Operationsgebiet ergeben.

Es konnte bereits gezeigt werden, dass eine Kombination aus Thorakotomie und einer Inzision im oberen Abdomen zu schwerwiegenderen Störungen der Lungenfunktion führt, als jede der beiden Inzisionen für sich genommen. Es wird angenommen, dass der im Thorax liegende Magen zur Reduktion der FEV₁ beiträgt, da er einen Teil der Thoraxhöhle ausfüllt. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass der p_aO₂ postoperativ vermutlich auf Grund von

intrapulmonalen Shunts abfällt, und dass dieser Abfall umso größer ausfällt, wenn eine Kombination aus thorakaler und abdomineller Inzision vorliegt (zitiert nach FAN 1987).

In Studien zu Ösophagusresektionen wurde noch keine der beiden Methoden des Thorakotomiezuganges (anterolateral versus posterolateral) hinsichtlich pulmonaler Komplikationen auf ihre Überlegenheit gegenüber der anderen Methode hin untersucht.

Im Rahmen einer Studie zur Evaluation der Wirkung von interpleuraler Analgesiemethoden auf den postoperativen Schmerz nach Thorakotomie zeigten SILOMON et al (2000), dass die Art des Thorakotomiezuganges (anterolateral versus posterolateral) keinen Einfluss auf die Entwicklung pulmonaler Komplikationen wie Pneumonien und Atelektasen hat. Ebenfalls zeigten sich keine Unterschiede in der Anzahl der Reintubationen und der postoperativen Intensivliegezeit zwischen den beiden Methoden. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der posterolaterale Zugang mit höheren Schmerz-Scores als der anterolaterale Zugang einher geht.

NOMORI et al (1997) verglichen den posterolateralen Thorakotomiezugang mit einem non-serratus-sparing antero-axillären Thorakotomiezugang hinsichtlich der postoperativen Lungenfunktion und dem auftretenden Thoraxschmerz. Es handelte sich um eine retrospektive Studie an 50 Patienten mit Lungenkrebs, die einer Lobektomie unterzogen wurden (25 posterolaterale Thorakotomie versus 25 antero-axilläre Thorakotomie). Die Thoraxeröffnungszeit betrug bei der antero-axillären Thorakotomie 11 min (6-14 min) und bei der posterolateralen Thorakotomie 21 min (14-26 min), was sich mit $p < 0,001$ als statistisch signifikant erwies. Es zeigte sich kein Unterschied in der Gesamtoperationszeit (antero-axilläre Thorakotomie 232 ± 38 min versus posterolaterale Thorakotomie 256 ± 51 min). In bezug auf pulmonale Komplikationen zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Die postoperative Lungenfunktion war in der Gruppe der Patienten mit antero-axillärer Thorakotomie eine Woche nach der Operation signifikant besser als bei den Patienten mit posterolateraler Thorakotomie. Die VC% betrug bei antero-axillärer Thorakotomie $61,8 \pm 12,2$ versus $54,1 \pm 10,9$ bei posterolateraler Thorakotomie (signifikant mit $p < 0,05$); die FEV₁% betrug $70,6 \pm 17,5$ bei antero-axillärer und $51,5 \pm 10,7$ bei posterolateraler Thorakotomie (signifikant mit $p < 0,05$). Auch verursachte der antero-axilläre Thorakotomiezugang signifikant weniger Schmerzen als der posterolaterale Zugang. Trotz dieser Vorteile erwies sich der antero-axilläre Zugang auf Grund des kleinen Operationszuganges von ~ 14 cm (versus 18 cm bei posterolateralem Zugang) bei Tumoren an der dorsalen Thoraxwand und großen Tumormassen als ungeeignet. Die Ursache der besseren Lungenfunktion nach antero-axillärer Thorakotomie liegt nach Meinung der Autoren ver-

mutlich darin, das der komplette Musculus latissimus dorsi und die hinteren Abschnitte des Musculus serratus anterior geschont werden, was eine geringere Beeinträchtigung der Atmung des Patienten nach sich zieht.

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob die Art des Thorakotomiezuganges einen Einfluss auf die Entwicklung postoperativer pulmonaler Komplikationen hat. Trotz der Randomisierung ergab sich ein Ungleichgewicht in der Gruppenstärke (Umlagerung 26, Spirallagerung 14), das keine signifikanten Aussagen über die Ergebnisse zulässt. Abgesehen von der Gruppengröße zeigt sich in der Spirallagerungsgruppe (anterolaterale Thorakotomie) ein statistisch signifikant niedrigerer Karnofsky-Index als in der Umlagerungsgruppe (posterolaterale Thorakotomie). Ansonsten sind beide Gruppen in Alter, Geschlechterverhältnis, präoperativer Lungenfunktion, neoadjuvanter Therapie und Tumorausdehnung vergleichbar. Da die Studie weitergeführt wird, wird sich zum Studienende der Ausgleich in den Gruppenstärken ergeben haben, so dass sich eventuell statistisch signifikante Ergebnisse feststellen lassen.

Trotz der unterschiedlichen Gruppenstärke zeigt sich ein Trend, der annehmen lässt, das der posterolaterale Zugang sich als die überlegenere Thorakotomiemethode erweisen könnte. So betrug die Intubationszeit in der Umlagerungsgruppe 27h 10min, während sie in der Spirallagerungsgruppe 79h 05min betrug. Eine Ursache für diesen Unterschied liegt vermutlich in der Notwendigkeit, den kollabierten Lungenflügel bei der Operation in Spirallagerung aktiv mit Haken zurückhalten zu müssen, während dies bei posterolateraler Thorakotomie in Seitenlagerung nicht notwendig ist. Die kollabierte Lunge zieht sich bei dieser Lagerung von selbst fast vollständig aus dem Operationsgebiet zurück, so das eine zusätzliche Traumatisierung des Lungengewebes durch Haken geringer ausfällt, als dies bei anterolateraler Thorakotomie in Spirallagerung der Fall ist.

In der Umlagerungsgruppe mussten sieben Patienten (7/26, 26,9%) reintubiert werden, in der Spirallagerungsgruppe drei Patienten (3/14, 21,4%). Diese Unterschiede ergaben sich, obwohl die Thoraxoperationszeit in der Spirallagerungsgruppe kürzer war als in der Umlagerungsgruppe (144,5 min versus 164,2 min, statistisch nicht signifikant). Ebenso war die Ein-Lungen-Ventilationszeit in der Spirallagerungsgruppe signifikant kürzer als in der Umlagerungsgruppe (101,9 min versus 132,4 min, $p = 0,004$). In einer statistischen Analyse ergab sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Thoraxoperationsdauer und der Intubationszeit (je länger die Thoraxoperationsdauer desto länger die Intubationszeit, $p < 0,05$). Unter Berücksichtigung dieser Tatsache und der geringeren Traumatisierung der

Lunge durch die kürzere Ein-Lungen-Ventilationszeit hätte sich in der Spirallagerungsgruppe eine kürzere Intubationszeit als in der Umlagerungsgruppe ergeben müssen. Die Ergebnisse dieser Studien deuten aber darauf hin, dass die Spirallagerung an sich negative Auswirkungen auf die postoperative Lungenfunktion des Patienten hat. Die deutlich längeren Beatmungszeiten in der Gruppe Spirallagerung/Placebo im Vergleich zu den anderen Gruppen, insbesondere der Gruppe Spirallagerung/Ketoconazol (s. u.), legen den Schluss nahe dass der negative Trend in den Beatmungszeiten bei anterolateraler Thorakotomie durch die Gabe von Ketoconazol positiv beeinflusst werden kann.

Wie erwartet war die Gesamtoperationszeit in der Spirallagerungsgruppe signifikant kürzer als in der Umlagerungsgruppe (321,6 min versus 401,5 min, $p = 0,001$), da eine Umlagerung des Patienten nicht notwendig ist. Der deutliche Unterschied in der Gesamtoperationszeit erklärt sich zusätzlich noch durch die signifikant kürzere Abdomenoperationszeit. Die deutlich längere Dauer des abdominalen Operationsabschnittes in der Umlagerungsgruppe lässt sich eventuell dadurch erklären, dass in dieser Gruppe mehr Fundusrotationsgastroplastiken durchgeführt wurden und diese als technisch anspruchsvolle Rekonstruktionsmethode zeitlich aufwendiger ist. Dagegen spricht die Beobachtung in der Ketoconazol/Placebo Gruppe, dass es dort zu keiner signifikant längeren Abdomenzeit in der Ketoconazolgruppe kam, obwohl dort ebenfalls mehr Fundusrotationsgastroplastiken zur Rekonstruktion herangezogen wurden.

In bezug auf die Intensivliegezeit, pulmonale Komplikationen wie Entwicklung einer Pneumonie oder das Auftreten eines Pneumothorax und die Krankenhausmortalitätsrate zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede, was sich vermutlich ebenfalls auf die kleine Gesamtpatientenzahl der Studie und den Größenunterschied in den beiden Studiengruppen zurückführen lässt.

Statistische Analysen in den Untergruppen Umlagerung/Ketoconazol, Umlagerung/Placebo, Spirallagerung/Ketoconazol und Spirallagerung/Placebo ergaben die erwarteten Unterschiede in der Gesamtoperationszeit sowie zusätzlich in der Ein-Lungen-Ventilationszeit und der Abdomenoperationsdauer. In der Untergruppe Spirallagerung/Placebo ergab sich eine deutlich längere Intubationszeit als in den anderen Untergruppen, was sich aber nicht als statistisch signifikant erwies (80h 39min Spirallagerung/Placebo, 32h 15min Spirallagerung/Ketoconazol, Umlagerung/Placebo 24h 36min, Umlagerung/Ketoconazol 30h 13min). Weitere Analysen erwiesen sich auf Grund der geringen Gruppengröße in den Untergruppen als nicht sinnvoll.

Basierend auf den Daten dieser Studie lässt sich keine positive Wirkung von Ketoconazol auf die postoperative Lungenfunktion nach Ösophagusresektion feststellen. Dies gilt ebenso für die Art des Thorakotomiezuganges. Es zeigt sich zwar der Trend, dass die posterolaterale Thorakotomie mit Umlagerung besser zur pulmonalen Protektion nach thorako-abdominaler Ösophagusresektion beiträgt. Dieser Trend ist aber auf Grund der unterschiedlichen Gruppengrößen als statistisch nicht gesichert zu erachten.

In der Spirallagerungsgruppe zeigt sich aber trotz der kleinen Gruppengröße, dass die Gabe von Ketoconazol, die scheinbar negative Wirkung der Spirallagerung auf die Lungenfunktion, positiv beeinflussen kann. Dies legt der direkte Vergleich der Intubationszeiten in den Untergruppen Spirallagerung/Ketoconazol und Spirallagerung/Placebo zumindest nahe (Spirallagerung/Ketoconazol 32h 15min versus Spirallagerung/Placebo 80h 39min).

Sollten sich zum Studienende nach Ausgleich der Patientenzahlen in den Gruppen Umlagerung und Spirallagerung weiterhin diese deutlichen Unterschiede in der Intubationszeit ergeben, wie es in dieser Zwischenanalyse der Fall war, so wäre es interessant die Studie weiter zu führen bis sich genügend große Untergruppen ergeben. Es ergibt sich eventuell eine Kombination aus Thorakotomiezugangsart und Medikamentengabe, die eine bessere pulmonale Protektion nach thorako-abdominaler Ösophagusresektion gewährleistet und damit zu einer weiteren Senkung der Mortalität beitragen kann.

6. Literaturverzeichnis

1. Altorki NK, Girardi L, Skinner DB(1997) En Bloc Esophagectomy Improves Survival For Stage III Esophageal Cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 948-956
2. Altorki NK, Skinner DB(2001) Should En Bloc Esophagectomy Be the Standard of Care for Esophageal Carcinoma? *Ann Surg* 2001; 234: 581-587
3. The ARDS Network Authors for the ARDS Network (2000) Ketoconazole for Early Treatment of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2000; 283: 1995-2002
4. Balk R, Bone RC (1983) The Adult Respiratory Distress Syndrome. *Med Clin North Am* 1983; 67: 685-700
5. Bartels H, Stein HJ, Siewert JR (1998) Preoperative risk analysis and postoperative mortality of oesophagectomy for resectable oesophageal cancer. *Brit J Surg* 1998; 85: 840-844
6. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R and the Consensus Committee (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149:818-824
7. Büchler MW, Baer HU, Seiler Ch, Schilling M (1996) A technique for gastroplasty as a substitute for the esophagus: fundus rotation gastroplasty. *J Am Coll Surg* 1996; 182: 241-245
8. Deby-Dupont G, Braun M, Lamy M, Deby C, Pincemail J, Faymonville ME, Damas P, Bodson L, Lecart MP, Goutier R (1987) Thromboxane and prostacyclin release in adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1987 ; 13:167-174
9. DeVries A, Semchuk WM, Betcher JG (1998) Ketoconazole in the Prevention of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 581-587
10. Fan ST, Lau WY, Yip WC, Poon GP, Yeung C, Lam WK, Wong KK (1987) Prediction of postoperative pulmonary complications in oesophagogastric cancer surgery. *Br J Surg* 1987; 74: 408-410
11. Fok M, Law SYK, Wong J (1994) Operable Esophageal Carcinoma: Current Results from Hong Kong. *World J Surg* 1994; 18: 355-360

12. Hulscher JBF, Tijssen JGP, Obertop H, van Lanschot JJB (2001) Transthoracic Versus Transhiatal Resection for Carcinoma of the Esophagus: A Meta-Analysis
Ann Thorac Surg 2001; 72: 306-313
13. Kawasaki K, Ogawa Y, Kido Y, Mori T (1987) An Important Role of Silent Aspiration of Gastric Contents as a Cause of Pulmonary Complications Following Surgery for Esophageal Cancer. Japanese Journal of Surgery 1987, 17: 455-460
14. Kelsen D (2001) Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 283-285
15. Kollef MH, Schuster DP (1995) The Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 1995; 332: 27-37
16. Komara JJ, Perez-Trepichio P, Wiedemann HP (1998) Systemic Pharmacologic Therapy of ARDS. Respir Care Clin N Am 1998; 4: 739-750
17. Law S, Wong J (2001) What is Appropriate Treatment for Carcinoma of the Thoracic Esophagus? World J Surg 2001; 25: 189-195
18. Lerut T, Coosemans W, De Leyn P, Van Raemdonck D, Deneffe G, Decker G (1999) Treatment of Esophageal Carcinoma. Chest 1999; 116: 463S–465S
19. Macnaughton PD, Evans TW (1992) Management of adult respiratory distress syndrome. The Lancet 1992; 339: 469-472
20. Müller JM, Erasmi H, Stelzner M, Zieren U, Pichlmaier H (1990) Surgical therapy of oesophageal carcinoma. Brit J Surg 1990, 77: 845-857
21. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR (1988) An Expanded Definition of the Adult Respiratory Distress Syndrome. Am J Resp Crit Care Med 1988; 138:720-723
22. Nomori H, Horio H, Fuyuno G, Kobayashi R (1997) Non–Serratus-Sparing Antero-Axillary Thoracotomy With Disconnection of Anterior Rib Cartilage: Improvement in Postoperative Pulmonary Function and Pain in Comparison to Posterolateral Thoracotomy. Chest 1997; 111: 572-576
23. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD (1999) Transhiatal Esophagectomy: Clinical Experience and Refinements. Ann Surg 1999; 230: 392-403
24. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD (2001) Transhiatal Esophagectomy for Treatment of Benign and Malignant Esophageal Disease. World J Surg 2001; 25: 196-203
25. Pierie JPEN, de Graaf PW, van Vroonhoven TJMV, Obertop H (1999) Healing of the Cervical Esophagostomy. J Am Coll Surg 1999; 188:448-454

26. Schilling MK, Gassmann N, Sigurdsson GH, Regli B, Stoupis Ch, Furrer M, Signer C, Redaelli C, Büchler MW (1998) Role of thromboxane and leukotriene-B₄ in patients with acute respiratory distress syndrome after oesophagectomy. *Brit J Anaesth* 1998; 80: 36-40
27. Schilling MK, Eichenberger M, Maurer CA, Sigurdsson G, Büchler MW (2001) Ketoconazole and pulmonary failure after esophagectomy: A prospective clinical trial. *Diseases of the Esophagus* 2001;14: 37-40
28. Siewert et al (1998) Siewert Chirurgie. 6. Auflage: Anhang A: TNM-Klassifikation 1997: 958-959, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
29. Silomon M, Claus T, Huwer H, Biedler A, Larsen R, Molter G (2000) Interpleural Analgesia Does Not Influence Postthoracotomy Pain. *Anesth Analg* 2000; 91: 44-50
30. Sinuff T, Cook DJ, Peterson JC, Fuller HD (1999) Development, Implementation and Evaluation of a Ketoconazole Practice Guideline for ARDS Prophylaxis. *J Crit Care* 1999; 14: 1-6
31. Skinner DB (1983) En bloc resection for neoplasms of the esophagus and cardia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983 ; 85: 59-71
32. Slotman GJ, Burchard KW, Gann DS (1985) Thromboxane and Prostacyclin in Clinical Acute Respiratory Failure. *Journal of Surgical Research* 1985; 39: 1-7
33. Slotman GJ, Yellin SA, Handy JR, Hulstyn M, Husain SE, Gann DS (1986) Thromboxane A₂ mediates hemodynamic and respiratory dysfunction in graded bacteremia. *Surgery* 1986; 100: 214-221
34. Slotman GJ, Burchard KW, D'Arezzo A, Gann DS (1988) Ketoconazole Prevents Acute Respiratory Failure in Critical Ill Surgical Patients. *J Trauma* 1988; 28: 648-652
35. Urschel JD (1995) Esophagogastrostomy Anastomotic Leaks Complicating Esophagectomy: A Review. *Am J Surg* 1995; 169: 634-640
36. Van Tyle JH (1984) Ketoconazole: Mechanism of Action, Spectrum of Activity, Pharmacokinetics, Drug Interactions, Adverse Reactions and Therapeutic Use. *Pharmacotherapie* 1984; 4: 343-373
37. Whooley BP, Law S, Alexandrou A, Murthy SC, Wong J (2001) Critical appraisal of the significance of intrathoracic anastomotic leakage after esophagectomy for cancer. *Am J Surg* 2001; 181: 198-203

38. Williams JG, Maier RV (1992) Ketoconazole inhibits alveolar macrophage production of inflammatory mediators involved in acute lung injury (adult respiratory distress syndrome. *Surgery* 1992; 112: 270-277
39. Yu M, Tomasa G (1993) A double-blind prospective, randomized trial of ketoconazole, a thromboxane synthetase inhibitor, in the prophylaxis of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1993; 21: 1635-1642

7. Dank

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. Martin Schilling, Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Homburg und Professor an der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes.

Auch möchte ich mich bei folgenden Personen für ihre Unterstützung bei der Erstellung dieser Promotionsarbeit bedanken.

Meinem Betreuer Oberarzt Dr. Werner Lindemann für die unermüdliche Unterstützung während der Phase der Patientenrekrutierung und dem Sammeln der Patientenproben, für das Versorgen mit der richtigen Literatur, für die nützlichen Tipps zum Aufbau der Promotionsschrift und die Hilfe bei Fragen zur statistischen Auswertung und graphischen Darstellung der Ergebnisse.

Der Study Nurse Berit Kopp für ihre Hilfe beim Sammeln der Patientendaten und der Laborproben.

Den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin unter der Leitung von Professor Dr. Reinhard Larsen für ihre Unterstützung bei der Dokumentation der Operationszeiten und den intraoperativen Blutabnahmen.

Dem Pflegepersonal der anästhesiologischen und der chirurgischen Intensivstation für die Unterstützung bei den postoperativen Blutabnahmen.

Ohne die Hilfe dieser Personen hätte sich die Fertigstellung dieser Promotionsarbeit als äußerst schwierig erwiesen .

8. Lebenslauf

Name: Marion Monz
Geburtsdatum: 29.08.1977
Geburtsort: Illingen/ Saar
Adresse: Kurzstr. 2
66557 Illingen/Uchtelfangen
Konfession: katholisch
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig
Eltern: Vater Werner Monz, Oberstudienrat
Mutter Elisabeth Monz, geb. Zimmer, Hausfrau
Geschwister: Michael Monz (25), Student
Carolin Monz (23), Studentin
Schulausbildung: Kath. Kindergarten Uchtelfangen 1980 – 1984
Grundschule Uchtelfangen 1984 – 1988
Illtalgymnasium Illingen 1988 – 1997
Schulabschluss: Abitur
Studium: Studium der Humanmedizin an der Universität
des Saarlandes, Med. Fakultät Homburg
10/1997 – 10/2003
Physikum 08/1999
1. Staatsexamen 08/2000
2. Staatsexamen 08/2002
3. Staatsexamen 10/2003
Praktisches Jahr: Universitätskliniken des Saarlandes 2002 - 2003
Allgemein- und Unfallchirurgie
Innere Medizin IV: Nephrologie
Gynäkologie
Arzt im Praktikum: 04/04 - 10/04 Chirurgie der SHG Klinik Merzig
Assistenzarzt: seit 10/04 Fachweiterbildung Chirurgie
SHG Klinik Merzig
Allgemein- und Unfallchirurgie, Dr. med. G. Sinner