

Aus der Kinderchirurgischen Klinik der Kliniken der Stadt Köln gGmbH  
Kinderkrankenhaus  
Akademisches Lehrkrankenhaus für die Universität zu Köln  
Chefarzt: Professor Dr. med. Dr. h.c. Thomas Michael Boemers

**Symptomatik, Diagnostik und Therapie  
der kongenitalen tracheoösophagealen H-Fistel (Typ IV nach Vogt)  
in Abgrenzung zur sekundären tracheoösophagealen H-Fistel  
nach unvollständiger Korrektur einer Ösophagusatresie (Typ IIIa  
oder c nach Vogt) sowie einem Fistelrezidiv**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Leonie Annina Korsch  
aus Bergisch Gladbach

promoviert am 31. Oktober 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2022

Dekanin/Dekan:           Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachter:            Professor Dr. med. Dr. h.c. T. M. Boemers  
2. Gutachter:            Privatdozent Dr. med. M. B. Dübbers

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die verwendeten Daten stammen von Patienten, die zwischen 01.01.2004 und dem 31.12.2018 in der Abteilung für Kinderchirurgie und Kinderurologie der Kinderklinik Amsterdamer Straße in Köln unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Boemers an einer tracheoösophagealen Fistel operiert wurden. Die Operationen wurden durch verschiedene Operateure dieser Abteilung, in der Regel jedoch durch Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Boemers selbst durchgeführt. Die anästhesiologische Behandlung erfolgte unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Wappler. Die radiologische Diagnostik wurde durch Fachärzte der kinderradiologischen Abteilung unter der Leitung von Herrn Dr. med. Kellner (bis 31.03.2016) und im Anschluss durch Herrn Dr. med. Stenzel (ab 01.04.2016) erhoben. Die Nachkontrolle der Patienten fand im Rahmen der Spezialsprechstunde für Kinder mit komplexen Fehlbildungen, ebenfalls durch Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Boemers, statt. Zusätzlich wurden die Patienten durch Fachärzte der Abteilung für Kinderanästhesiologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Wappler erneut untersucht. Zwölf der verwendeten Fallberichte wurden im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2014 initial von Frau Dr. med. Alice Hölscher zusammengestellt. Diese retrospektiv erhobenen Daten wurden von mir im Rahmen dieser Dissertation umfangreich überarbeitet und deren Umfang erweitert, sowie um Daten von sechs Patienten und bis zum 31.12.2018 ergänzt. Ebenso wurde die statistische Auswertung der Daten mit Programm IMB SPSS Statistics Version 24 sowie die Datenanalyse von mir durchgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 03.03.2022

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'K' followed by a horizontal line and a small flourish.

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. Boemers, Leiter der Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie der Kinderklinik Amsterdamer Straße in Köln, der mir die Arbeit an diesem Thema ermöglichte. Vielen herzlichen Dank für Ihre fortwährende Ermutigung und Unterstützung zur Fertigstellung dieser Dissertation.

Weiterhin danke ich Frau Dr. med. Alice Hoelscher, die mit bei der Einarbeitung in die Grundlagen des Themas half, sowie Frau Dr. med. Lena Gindner, die die Arbeit durch ihre Beurteilung bereicherte. Mein Dank gilt außerdem Herrn Dr. med. Laschat, der mir Einblick in die kinderanästhesiologische Perspektive gewährte.

Darüber hinaus danke ich von Herzen meinen Eltern, Herrn Dr. med. Eckhard Korsch und Frau Dr. phil. Ursula Kremens-Korsch sowie meiner Schwester Charlotte Korsch für ihre geduldige, warmherzige und unermüdliche Unterstützung.

*Diese Arbeit ist meinem Sohn Lennard gewidmet.*

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>9</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>11</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>16</b>
2.1. Definition der isolierten primären (kongenitalen) tracheoösophagealen Fistel (pTÖF; primäre H-Fistel) und der isolierten sekundären tracheoösophagealen Fistel (sTÖF; sekundäre H-Fistel)	16
2.2. Besonderheiten der isolierten primären tracheoösophagealen Fistel	16
2.3. Historie	16
2.4. Epidemiologie	17
2.5. Klassifikation der tracheoösophagealen Fehlbildungen	18
2.6. Embryologie	19
2.6.1. Die Entwicklung von Ösophagus und Trachea	19
2.6.2. Die Entwicklung der tracheoösophagealen Fehlbildungen	20
2.7. Ätiologie	22
2.7.1. Umweltfaktoren	22
2.7.2. Genetische Faktoren	23
2.7.3. Assoziierte Fehlbildungen	23
2.8. Postnatale Symptomatik	25
2.9. Pränatale Diagnostik	26
2.10. Postnatale Diagnostik	26
2.11. Therapie	30
2.11.1. Präoperatives Vorgehen	30
2.11.2. Offen-chirurgische Fistelligatur	30
2.11.3. Thorakoskopische Fistelligatur	32
2.11.4. Endoskopische Fistelligatur	33
2.11.5. Postoperative Behandlung	33
2.12. Komplikationen	34

2.13.	Assoziierte Komorbiditäten	36
2.14.	Prognose	37
2.15.	Fragestellungen und Ziel der Arbeit	37
<b>3.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>37</b>
3.1.	Patientenkollektiv	37
3.2.	Datenerfassung	38
3.3.	Elaboration und Analyse der Daten	38
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>39</b>
4.1.	Epidemiologie	39
4.2.	Begleitfehlbildungen	42
4.3.	Symptome	44
4.3.1.	Qualität der Symptome	44
4.3.2.	Symptombeginn	46
4.4.	Diagnosestellung	46
4.4.1.	Besonderheiten im Verlauf	48
4.4.2.	Methode der Diagnosestellung	49
4.4.3.	Verzögerung der Diagnosestellung durch Fehldiagnostik	50
4.4.4.	Tracheoskopische und ösophagoskopische Darstellung der TÖF	51
4.5.	Therapie	51
4.5.1.	Präoperativer Verlauf und Operationszeitpunkt	51
4.5.2.	Lokalisation der TÖF	53
4.5.3.	Operationstechnik	53
4.6.	Kurzfristiger postoperativer Verlauf	56
4.7.	Komplikationen	60
4.8.	Komorbiditäten	63
4.9.	Verlauf	65
4.9.1.	Kurzfristig	65
4.9.2.	Langfristig	65

<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>68</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>89</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>99</b>
7.1.	Abbildungsverzeichnis	99
7.2.	Tabellenverzeichnis	99

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitäts-Syndrom
AEG	anophthalmia-esophageal-genital
ASD	Atrium-Septum-Defekt
BWK	Brustwirbelkörper
CHARGE	coloboma, heart anomaly, choanal atresia, retardation, genital and ear anomalies
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CPAP	continuous positive airway pressure
CrP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
g	Gramm
GÖR	gastroösophagealer Reflux
ICD	International Classification of Disease
LSK	Laryngoskopie
LTS	Laryngo-Tracheoskopie
m	männlich
M.	Musculus
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Gesamtanzahl der Individuen in einer Gruppe
N.	Nervus
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
ÖA	Ösophagusatresie (Oberbegriff für die Krankheitsentitäten tracheoösophagealer Fehlbildungen, einschließlich ÖA/TÖF, isolierter Ösophagusatresie und pTÖF)

ÖA/TÖF	Ösophagusatresie mit tracheoösophagealer Fistel
ÖSK	Ösophagoskopie
PEJ	perkutane endoskopische Jejunostomie
PFO	persistierendes Foramen ovale
pTÖF	isolierte primäre (kongenitale) tracheoösophageale Fistel; primäre H-Fistel
SDS	Standardabweichung
<i>Shh</i>	sonic hedgehog
SSW	Schwangerschaftswoche
sTÖF	isolierte sekundäre tracheoösophageale Fistel; sekundäre H-Fistel
TÖF	tracheoösophageale Fistel
TSK	Tracheoskopie
VACTERL	vertebral, anorectal, cardiac, tracheo-esophageal, renal, limb
VSD	Ventrikel-Septum-Defekt
VATER	vertebral, anorectal, tracheo-esophageal, renal
w	weiblich
ZVK	zentraler Venenkatheter

## 1. Zusammenfassung

Die isolierte primäre (kongenitale) tracheoösophageale Fistel (pTÖF; primäre H-Fistel) beschreibt eine fistelförmige Verbindung zwischen Ösophagus und Trachea. Mit einer Inzidenz von 1:50.000-100.000 Lebendgeborenen handelt es sich um ein sehr seltenes Krankheitsbild, weshalb sich der Umfang der Literatur auf die retrospektive Betrachtung sehr kleiner Kohorten beschränkt. Nach Korrektur einer Ösophagusatresie kann durch unterbliebenen Verschluss einer proximalen TÖF im Falle einer ÖA Typ IIIa oder c nach Vogt oder ein Fistelrezidiv eine isolierte sekundäre tracheoösophageale H-Fistel (sTÖF; sekundäre H-Fistel) resultieren, deren Symptomatik sowie diagnostische und therapeutische Herangehensweise derer der pTÖF vielfach ähnelt.

Ziel dieser Arbeit ist es, der geringen Zahl publizierter Patienten mit pTÖF eine relevante Anzahl weiterer Kasuistiken hinzuzufügen, um Erfahrungen zum Behandlungsmanagement dieser seltenen Fehlbildung, insbesondere hinsichtlich der Diagnosefindung und des operativen Vorgehens, beizutragen. Erfahrungen in der Behandlung von Kindern mit sTÖF können diese vielmals ergänzen oder zu neuen Behandlungsansätzen anregen.

In diese retrospektive Studie wurden alle Kinder eingeschlossen, die zwischen dem 01.01.2004 und dem 31.12.2018 in der Kinderklinik Amsterdamer Straße der Kliniken der Stadt Köln gGmbH in der kinderchirurgischen Abteilung entweder wegen einer pTÖF operiert wurden oder bei denen ein operativer Verschluss einer sTÖF, entweder im Rahmen eines Fistelrezidives nach Korrektur einer ÖA/TÖF oder einer Fistelpersistenz nach unvollständiger Korrektur einer ÖA Typ IIIa oder IIIc, stattgefunden hatte. Einschlusskriterium war zusätzlich, dass als Operationsmethode ein collarer oder transthorakaler Fistelverschluss gewählt wurde. Nicht berücksichtigt wurden Patienten, bei denen eine TÖF unabhängig von einer tracheoösophagealen Fehlbildung aufgetreten war.

Die Datenerfassung erfolgte mit den Patienteninformationssystemen Lorenzo, Clinic Center Programme, sowie Neodat mit den ICD-10 Diagnosen Q39.1 (Ösophagusatresie mit Ösophagotrachealfistel) und Q39.2 (Ösophagotrachealfistel ohne Atresie) (<http://www.icd-code.de/icd/code/Q39.-.html>; 04.02.2022).

Die tabellarische Kollektion der Patientendaten sowie Ausarbeitung von Tabellen wurde mit dem Programm Microsoft Excel 2011 durchgeführt, für die statistische Auswertung der Daten wurde das Programm IBM SPSS Statistics Version 24 verwendet. Nach einer deskriptiven Analyse des gesamten Patientenkollektivs wurde die Gruppe der Patienten mit pTÖF (Gruppe 1) mit der Gruppe der Patienten mit sTÖF (Gruppe 2) verglichen. Im Falle numerischer Skalen wurde hierzu ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Aufgrund der limitierten Patientenzahl wurde der exakte Wert nach Fischer als Signifikanzmaß verwendet. Weiterhin wurden T-Tests für unabhängige Stichproben und ein Levene-Test der Varianzgleichheit angewandt. Als

signifikant galt in beiden Testungen ein  $p \leq 0,05$ , entsprechend einem Signifikanzniveau von 95%. Zusätzlich wurden zusätzlich Einzelfallanalysen dargestellt.

Innerhalb von 15 Jahren wurden 18 Patienten identifiziert, die den genannten Kriterien entsprachen. Hiervon wiesen 11 eine pTÖF (Gruppe 1) und 7 Patienten eine sTÖF (Gruppe 2) auf.

Die Gesamtkohorte umfasst 13 männliche und 5 weibliche Patienten mit einem Verhältnis von 8:3 in Gruppe 1 und 5:2 in Gruppe 2 zugunsten des männlichen Geschlechtes. Das mütterliche Alter bei Geburt des Kindes betrug im Mittel in beiden Gruppen 30 Jahre. Zwei Patienten waren Spätfrühgeborene (34. beziehungsweise 36. SSW, beide aus Gruppe 1), alle übrigen Kinder waren termingerecht geboren. Das Geburtsgewicht betrug im Mittel 2750g (SDS: -1,01) (Gruppe 1) beziehungsweise 3131g (SDS: -0,34) (Gruppe 2), mit einer größeren Varianz innerhalb der Gruppe 2. 6 Patienten (45,5%) der Gruppe 1 und 4 (57,1%) der Gruppe 2 wiesen eine oder mehrere Begleitfehlbildungen auf, wobei in beiden Gruppen kardiale (ASD, VSD, hypoplastisches Linksherzsyndrom, Transposition der großen Arterien), gastrointestinale (Duodenalatresie, intestinale Malrotation, Meckel-Divertikel) und urogenitale (Hufeisenniere, Maldescensus testis, Mikropenis, Kloakenfehlbildung, Uterus et Vagina duplex, Zystennieren, Hydronephrose mit Megaureter) Fehlbildungen dominierten; ein Patient (Gruppe 1) wies eine CHARGE- und eine Patientin (Gruppe 2) eine VACTERL-Assoziation auf.

Die häufigsten Symptome durch die TÖF waren „Husten während der Nahrungsaufnahme“ (6/11 in Gruppe 1, 2/7 in Gruppe 2) und „rezidivierende Bronchopneumonien“ (3/11 in Gruppe 1, 4/7 in Gruppe 2), seltener traten Schluckstörungen (2/11 in Gruppe 1, 1/7 in Gruppe 2) oder Trinkverweigerung/Trinkschwäche (1/11 in Gruppe 1, 0/7 in Gruppe 2) auf.

Soweit dokumentiert wurden die ersten Symptome im Median am 1. Lebenstag (Gruppe 1) beschrieben, Gruppe 2 ist diesbezüglich aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsentitäten nicht repräsentativ. Entsprechendes gilt für das Alter bei Diagnosestellung in Gruppe 2. In Gruppe 1 lag dieses im Median bei 19 Tagen, in Gruppe 2 bei 44 Tagen, wobei die Differenz zwischen Alter bei Symptombeginn und Diagnosestellung in Gruppe 1 bei im Median 10 Tage und in Gruppe 2 15 Tage betrug. Zu betonen ist dabei die große zeitliche Varianz in beiden Gruppen, wie es die im Ergebnisteil dargestellten Fallvignetten (4.4.1 Besonderheiten im Verlauf) im Einzelnen dokumentieren.

Die TÖF am wurde am häufigsten (9/18) primär durch eine Laryngotacheoskopie alleinig oder in Kombination mit einer Ösophagoskopie diagnostiziert (Detektionsrate 90%). Eine Ösophagus-Breischluck-Untersuchung war bei 6/18 Patienten (Detektionsrate 66,7%) und ein MRT in Kombination mit einer nicht näher bezeichneten Endoskopie bei einem Patienten Mittel der Primärdiagnostik. Spezifika zur Diagnostik im Einzelnen werden in den Kasuistiken des Kapitels „4.4.4 Tracheoskopische und ösophagoskopische Darstellung der TÖF“ dargestellt.

Bei 16/18 Patienten wurde die Diagnose der TÖF im Rahmen der Primärdiagnostik oder unmittelbar präoperativ erneut tracheoskopisch bestätigt. Bei 14 Patienten war die intraoperative Darstellung der TÖF durch eine tracheoskopisch eingebrachte Schienung, hiervon in 11 Fällen durch einen Ureterkatheter, dokumentiert.

Die Fistelmündung lag bei 13 der 18 Patienten (8/11 in Gruppe 1, 5/7 in Gruppe 2) im oberen Drittel der Trachea. Bei 3 Patienten aus Gruppe 1 befand sich diese im mittleren und lediglich bei den beiden Patienten mit einem distalen Fistelrezidiv nach Korrektur einer ÖA/TÖF (Gruppe 2) im unteren Drittel der Trachea.

Der operative Verschluss der TÖF fand im Gesamtkollektiv im Median am 59. Lebenstag (23. Lebenstag in Gruppe 1, 71. Lebenstag in Gruppe 2) statt; die Differenz des Alters bei Erstdiagnose und des Alters bei operativem Verschluss der TÖF betrug in Gruppe 1 im Median 6 Tage und in Gruppe 2 12 Tagen; beides ohne statistische Signifikanz.

Bei 16 Patienten (11/11 in Gruppe 1, 5/7 in Gruppe 2) wurde die TÖF über einen rechtsseitigen zervikalen Zugang verschlossen, wobei bei einem Patienten der Gruppe 2 zusätzlich eine rechtsseitige Re-Thorakotomie zur Resektion eines Trachealdivertikels in Lokalisation der ehemaligen distalen TÖF im Rahmen einer ÖA/TÖF durchgeführt wurde. Die übrigen 2 Patienten der Gruppe 2 wurden zum Fistelverschluss rethorakotomiert, da sich das Rezidiv der TÖF im unteren Trachealdrittel befand. Bei den zervikotomierten Kindern wurde der N. laryngeus recurrens dexter regelhaft intraoperativ dargestellt. Mehrheitlich wurde ein Fistelverschluss mit Einzelligaturen unter Verwendung resorbierbaren Nahtmaterials durchgeführt. In ca. einem Drittel der Fälle wurde zusätzlich ein Clipping des Trachea- und Ösophagus-nahen Fistelendes und bei einem weiteren Drittel eine Übernähung der Fistelstumpfe durchgeführt; bei keinem der Patienten wurden Clipping und Übernähung kombiniert. Die TÖF wurde durchtrennt, ohne dass zusätzlich ein Gewebeinterponat zwischen den Fistelstümpfen platziert wurde. In der Hälfte der dokumentierten Fälle wurde eine Versiegelungsmatrix (TachoSil®) im Bereich der ehemaligen TÖF zwischen Ösophagus und Trachea eingebracht; bei Einzelnen kam Fibrinkleber (Tisseel®) zum Einsatz. Bei 9 von 16 dokumentierten Patienten wurde eine Wunddrainage eingelegt. In etwas mehr als der Hälfte der Fälle ist eine perioperative antibiotische Therapie dokumentiert.

Jeweils 5 Kinder (45,5 % der Gruppe 1 und 71,4% der Gruppe 2) wurden nachbeatmet. Im Median betrug die Nachbeatmungszeit 0 Tage in Gruppe 1 und 2 Tage in Gruppe 2, ohne dass ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der Notwendigkeit oder der Dauer einer postoperativen Nachbeatmung bestand. Der enterale Kostenaufbau via Magensonde wurde in Gruppe 1 im Mittel am 2,5. und in Gruppe 2 am 7,3. postoperativen Tag begonnen; 2 Patienten blieben bis zur Kontrastdarstellung des Ösophagus nüchtern. Eine Ösophagus-Breischluck-Untersuchung wurde postoperativ bei 68,8% der Kinder durchgeführt. Die orale

Nahrungsaufnahme wurde in Gruppe 1 im Mittel am 15., in Gruppe 2 am 19. postoperativen Tag begonnen.

Bei 4/11 Patienten der Gruppe 1 und 3/7 Patienten der Gruppe 2 wurde im postoperativen Verlauf eine unmittelbare, operationsbezogene Komplikation festgestellt; bei keinem Patienten trat mehr als eine Komplikation auf. Zwei Kinder der Gruppe 1 und ein Kind der Gruppe 2 wiesen nach rechtsseitigem collaren Verschluss der TÖF eine klinisch apparente, rechtsseitige Stimmbandparese auf; diese war bei 2 Patienten in einer Kontroll-LTS nicht mehr präsent; bei einem Patienten der Gruppe 1 wurde wegen klinischer Beschwerdefreiheit auf eine endoskopische Kontrolle verzichtet. Ein Kind aus Gruppe 2 entwickelte postoperativ eine ösophageale Leckage, ein Kind aus Gruppe 1 eine Ösophagusstenose in Bereich der ehemaligen pTÖF. Kein Patient wies eine Wundinfektion auf. Bei zwei Kindern, je eines aus jeder Gruppe, verstärkte sich postoperativ eine vorbestehende Tracheomalazie, wobei diese bereits bei einem Kind aus Gruppe 1 und bei 6 Kindern aus Gruppe 2 präoperativ vorbeschrieben war. Dabei hatte eine vorbestehende Tracheomalazie einen Einfluss auf die Nachbeatmungsphase nach Zervikotomie, welche ohne Tracheomalazie bei durchschnittlich 0,4 Tagen und bei bekannter Tracheomalazie bei 5,3 Tagen lag. Im Verlauf wurde bei 6 Patienten (2 aus Gruppe 1, 4 aus Gruppe 2) ein GÖR festgestellt.

Bei 15 von 18 Patienten (8/11 in Gruppe 1, 7/7 in Gruppe 2) wurde im Abstand von 4 Wochen bis 3 Monaten erneut eine LTS in Kombination mit einer Ösophagoskopie zur Befundkontrolle durchgeführt, bei 2 Kindern (Gruppe 1) wurde wegen klinischer Beschwerdefreiheit hierauf verzichtet; ein Kind wurde nicht wieder vorgestellt.

Im Rahmen der Spezialsprechstunde für Patienten mit komplexen Fehlbildungen wurden 10 (Gruppe 1: N=4, Gruppe 2: N=6) der 18 Patienten auch über den kurzfristigen postoperativen Verlauf hinaus zur Nachsorge vorstellig. Hier betrug das Alter der Kinder im Durchschnitt 8,9 Jahre (1,73-13,77 Jahre; 8,2 Jahre in Gruppe 1, 9,4 Jahre in Gruppe 2). Sieben Familien (4 in Gruppe 1, 3 in Gruppe 2) berichteten über eine gute Lebensqualität ohne Einschränkungen des Kindes im Alltag. Bei einem Patienten der Gruppe 2 war es einmalig zu einer Bolusimpaktion gekommen; eine Ösophagusbougieung war dennoch bei keinem Patienten notwendig geworden. Zwei Patienten der Gruppe 2 wurden weiterhin wegen eines GÖR mit Omeprazol behandelt. Ein Kind der Gruppe 1 erhielt wegen eines ADHS Methylphenidat. Darüber hinaus wurde bei keinem Patienten über eine Dauermedikation berichtet.

Hinsichtlich der auxologischen Parameter wiesen die Kinder beider Gruppen im Mittel ein Gewicht unter dem alterskorrelierten Durchschnitt auf (Mittelwert-SDS: -0,38 in Gruppe 1, Mittelwert-SDS: -0,26 in Gruppe 2), ohne dass ein statistisch relevanter Gruppenunterschied bestand. Bezüglich der Körpergröße lagen die Kinder der Gruppe 1 mit einem SDS von im Mittel -0,53 unter denen der Gruppe 2 mit einem SDS von im Mittel 0,38, wiederum ohne statistisch relevanten Gruppenunterschied. Der BMI in beiden Gruppen war mit einem

Mittelwert-SDS von -0,07 in Gruppe 1 und -0,66 in Gruppe 2 im Vergleich zum Altersdurchschnitt erniedrigt, ebenfalls ohne statistische Signifikanz im Gruppenvergleich. In der Zusammenschau ergaben sich damit weder klinisch bedeutsame Abweichungen der auxologischen Parameter Gewicht, Größe und BMI von altersgleichen Kindern noch zwischen den beiden TÖF-Gruppen.

Vergleichbar mit den wenigen Publikationen zum Thema der pTÖF besteht die größte Limitation auch unserer Arbeit in der geringen Anzahl der Patienten. Dies wirkt sich nicht nur negativ auf die Validität statistischer Aussagen aus, sondern bedingt darüber hinaus eine Überbewertung individueller Patientenmerkmale. Diese Verzerrung spiegelt sich auch in der unterschiedlichen Qualität der häufig auswärtig durchgeführten Primärdiagnostik wider.

Wegen der Seltenheit des Krankheitsbildes sowie in Ermangelung valide geprüfter Behandlungsstrategien in der Literatur wird daher empfohlen, alle Kinder mit Verdacht auf eine TÖF einem Zentrum mit besonderer Expertise in der Diagnostik und Therapie von Kindern mit tracheoösophagealen Fehlbildungen zu zuweisen. Eine entsprechende Zentralisierung würde die Durchführung prospektiver Studien ermöglichen, um mit hinreichenden Fallzahlen Behandlungsstrategien (diagnostische Primärverfahren, operatives Vorgehen, postoperative Versorgung und Umgang mit Komplikationen) valide zu prüfen und zu optimieren; dies begleitet von einer Dokumentation der körperlichen und psychosozialen Langzeitentwicklung dieser Kinder.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Definition der isolierten primären (kongenitalen) tracheoösophagealen Fistel (pTÖF; primäre H-Fistel) und der isolierten sekundären tracheoösophagealen Fistel (sTÖF; sekundäre H-Fistel)**

Bei der isolierten primären (kongenitalen) tracheoösophagealen Fistel (pTÖF; primäre H-Fistel) besteht eine fistelförmige Verbindung zwischen Trachea und Ösophagus. Sie stellt eine Variante des Spektrums tracheoösophagealer Fehlbildungen dar, die in der Literatur häufig als Ösophagusatresie (ÖA) zusammengefasst werden. Meist liegen bei einer ÖA eine Diskontinuität des Ösophagus, sowie eine oder mehrere tracheoösophageale Fisteln vor (ÖA/TÖF); selten kann eine Ösophagusatresie auch isoliert ohne tracheoösophageale Fistel (TÖF) auftreten.

Abzugrenzen von der pTÖF ist die isolierte sekundäre tracheoösophageale Fistel (sTÖF; sekundäre H-Fistel), die erst nach der Korrektur einer ÖA/TÖF zustande kommt. Diese resultiert entweder aus einem Fistelrezidiv oder einer ausgebliebenen Unterbindung der proximalen tracheoösophagealen Fistel im Falle einer ÖA mit proximaler TÖF (Typ IIIa und IIIc nach Vogt, s.u.). Diese Krankheitsentitäten werden im Folgenden als sTÖF zusammengefasst.

### **2.2. Besonderheiten der isolierten primären tracheoösophagealen Fistel**

Die pTÖF befindet sich meist weit kranial und ist häufig im oberen Mediastinum oder bereits zervikal gelegen.<sup>1,2</sup> Dies kann bei der proximalen TÖF einer ÖA Typ IIIa und IIIc nach Vogt (s.u.) ebenfalls gegeben sein, während die TÖF bei einer ÖA Typ IIIb beziehungsweise die distale TÖF eines Typ IIIc nach Vogt (s.u.) zumeist im Bereich der Bifurkation der Trachea oder etwas kranial dieser mündet.<sup>3</sup> Obwohl herkömmlich als tracheoösophageale H-Fistel bezeichnet, nimmt die pTÖF eher einen schrägen, N-förmigen Verlauf von der dorsalen, membranösen Wand der Trachea hin zu einem weiter kaudal gelegenen Punkt an der Vorderwand des Ösophagus<sup>4-11</sup> und wird daher gelegentlich synonym als N-Fistel benannt.<sup>12</sup> Die Länge der pTÖF kann von einer breiten Verbindung in einer „Common wall“ von Ösophagus und Trachea mit Fehlen des typischen Fistelkanals<sup>13</sup> bis hin zu einer Fistelkanal-Länge von etwa 8 mm<sup>14</sup> variieren. Auch der Durchmesser der pTÖF kann von sehr schmal bis hin zu 3-5mm reichen.<sup>15</sup> Selten treten zwei oder mehr pTÖF auf.<sup>4,8,16,17</sup> Obwohl keine Ösophagusatresie im eigentlichen Sinne vorliegt, findet sich die pTÖF in den Klassifikationen der ÖA wieder und wird häufig in die Beschreibung dieses Krankheitsbildes integriert.<sup>18</sup>

### **2.3. Historie**

Erstmals fand 1873 ein Patient mit pTÖF in der englischen Literatur durch Lamb Erwähnung.<sup>1,4,19,20</sup> Brennemann unternahm 1913 bei zwei Patienten mit ÖA/TÖF den Versuch unter Erhalt der TÖF ein Gastrostoma beziehungsweise ein Jejunostoma anzulegen.<sup>21</sup> Beide

Patienten verstarben an einer Aspirationspneumonie.<sup>21</sup> Dies verdeutlichte, dass der Ligatur der TÖF eine fundamentale Rolle für den Gesundheitszustand und das Überleben des Patienten mit ÖA/TÖF zukommt. Ladd und Leven dokumentierten 1939 etwa zeitgleich die ersten überlebenden Patienten mit ÖA/TÖF nach Fistelverschluss, Ösophagostoma- und Gastrostomaanlage.<sup>21</sup> Im Verlauf führten beide eine Anastomosierung des Ösophagus durch Bildung eines kutanen Tunnels an der vorderen Thoraxwand durch.<sup>21</sup> Im selben Jahr berichtete Imperatori über den ersten erfolgreichen Verschluss einer pTÖF.<sup>1,4,16,19,22</sup> Height führte 1941 die erste erfolgreiche extrapleurale primäre Anastomosierung des Ösophagus mit Fistelligatur durch.<sup>15,23</sup> Im Jahr 2000 wurde von Rothenberg eine thorakoskopische Fistelligatur und primäre Anastomosierung des Ösophagus bei einem Patienten mit ÖA/TÖF vorgenommen.<sup>24</sup> Allal et al. berichteten im Jahr 2004 erstmals über eine erfolgreiche thorakoskopische Ligatur einer pTÖF.<sup>6,25</sup>

Bis heute bleibt die Korrektur einer ÖA mit Ligatur der TÖF eine der filigransten und herausforderndsten kinderchirurgischen Operationen. So beschrieb Potts bereits 1950 wie noch heute zutreffend: "To anastomose the ends of an infant's esophagus, the surgeon must be as delicate and precise as a skilled watchmaker. No other operation offers a greater opportunity for pure technical artistry".<sup>15,26,27</sup>

## **2.4. Epidemiologie**

Die Inzidenz der ÖA wird mit 1:2500-4500 Lebendgeborenen angegeben,<sup>3,15,28</sup> während die der pTÖF bei 1:50.000-100.000 Lebendgeborenen liegt.<sup>5,9,10,19,25</sup> Letztere macht lediglich 2-5% der als ÖA klassifizierten Krankheitsentitäten aus<sup>3,5,6,8-10,15,16</sup> und ist damit sehr selten.<sup>16,19</sup> Die Geschlechterverteilung fällt bei Patienten mit ÖA etwas zugunsten des männlichen Geschlechtes aus.<sup>29,30</sup> Auch hier wird die pTÖF dem gesamten Krankheitsbild der ÖA zugeordnet und nicht gesondert betrachtet. Fallon et al. fanden in einer Studie mit 102 Patienten mit pTÖF ebenfalls eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechtes.<sup>10</sup> Wiederholt wird ein häufigeres Auftreten der ÖA bei erhöhtem mütterlichem Alter angegeben,<sup>29,31</sup> was allerdings im Besonderen für Kinder mit Syndrom-assoziierte ÖA gilt.<sup>29,32</sup> Inwieweit dies auf Kinder mit pTÖF übertragbar ist, ist nicht beschrieben. Für Patienten mit isolierter Ösophagusatresie ohne TÖF scheint im Gegenteil ein besonders junges mütterliches Alter risikobehaftet zu sein.<sup>29</sup> Bei Zwillingen mit ÖA ist das Erkrankungsrisiko mit 2,5% im Vergleich zur Normalbevölkerung geringgradig erhöht,<sup>15,32,33</sup> wobei in der Literatur nicht zwischen ein- und zweieiigen Zwillingen differenziert wird. Studien aus Kalifornien<sup>34</sup> und Hawaii<sup>35</sup> legen nahe, dass das Risiko einer ÖA in der afroamerikanischen und lateinamerikanischen Bevölkerung im Vergleich zur kaukasischen Bevölkerung leicht reduziert ist.<sup>36</sup> In einer internationalen Studie aus Nord- und Süd-Amerika, Europa und Australien

konnten Nassar et al. geographische Unterschiede bezüglich der Prävalenz der ÖA feststellen.<sup>36</sup> Inwieweit die pTÖF hier einbezogen ist, wurde nicht erwähnt.

## 2.5. Klassifikation der tracheoösophagealen Fehlbildungen

Die erste Klassifikation der ÖA, in der sich auch die pTÖF wiederfindet, wurde 1929 von Vogt vorgestellt<sup>15</sup> und ist seither in Deutschland gebräuchlich. Die Unterteilung erfolgt anhand der Anzahl der TÖF, deren Lokalisation sowie, im Falle einer Ösophagusatresie, der Distanz der Ösophagusstümpfe zueinander. Weitere Klassifikationen folgten von Ladd (1944) und Gross (1953).<sup>15</sup> Letztere ist im angloamerikanischen Raum weiterhin verbreitet<sup>3</sup> und ähnelt inhaltlich der Vogt-Klassifikation. Allerdings werden Typ I und II nach Vogt als Typ A nach Gross zusammengefasst, während die kongenitale Ösophagusstenose Typ F, hinzukommt (s.u.). Eine weitere Klassifikation fügte Kluth 1976 hinzu, indem er die von Vogt etablierten Typen in weitere Subtypen unterteilte.<sup>37</sup>

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Klassifikation der Ösophagusatresie nach Vogt

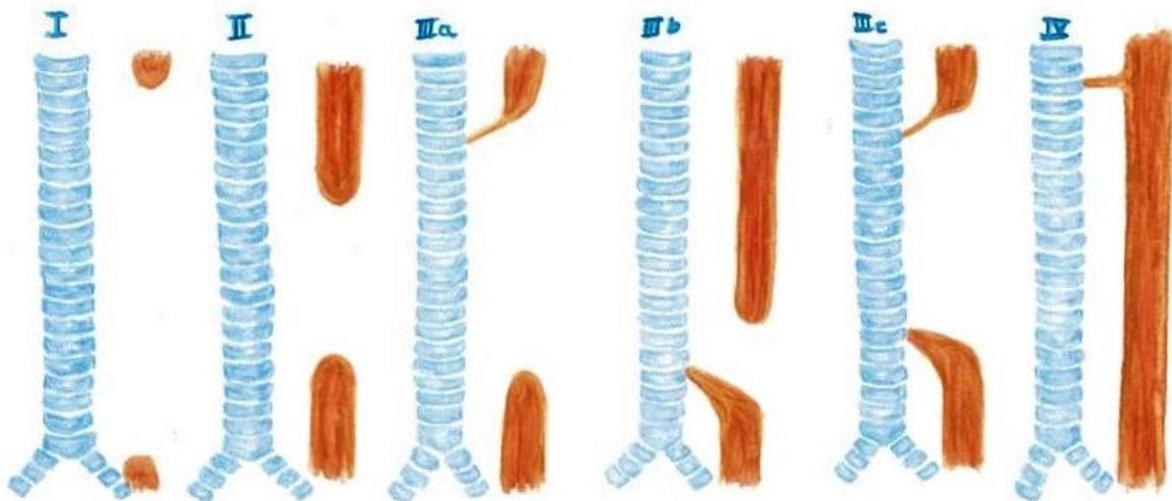


Bild von Leonie Korsch

### Klassifikation der Ösophagusatresie nach Vogt:

- *Typ I (Typ A nach Gross):*

Dieser bezeichnet ein vollständiges Fehlen (Aplasie) des Ösophagus. Eine TÖF besteht nicht.<sup>38</sup> Diese Form ist die Seltenste der ÖA.<sup>38</sup>

- *Typ II (Typ A nach Gross):*

Hierbei handelt es sich um eine Atresie des Ösophagus, wobei keiner der beiden Ösophagusstümpfe eine TÖF aufweist.<sup>38</sup> Die Distanz zwischen den beiden Stümpfen kann variieren, ist jedoch häufig weit und in der Regel nicht mit einer primären Anastomosierung vereinbar.<sup>15</sup> Mit etwa 7%<sup>15</sup> macht dieser Typ den zweithäufigsten der ÖA aus.<sup>38</sup>

- *Typ III:*

Typ III zeichnet sich durch eine Ösophagusatresie mit Fistelbildung zwischen Ösophagus und Trachea aus. Anhand von Anzahl und Position der TÖF erfolgt eine weitere Unterteilung in drei Subtypen:

- *a (Typ B nach Gross):*

Die TÖF geht etwa 1-2 cm kranial von dessen Ende ventral vom proximalen Ösophagusstumpf ab.<sup>15</sup> Dieser Typ macht etwa 2% der ÖA aus.<sup>15</sup>

- *b (Typ C nach Gross):*

Während der proximale Ösophagusstumpf blind endet, weist der distale eine Fistel zur Trachea auf.<sup>38</sup> Die Fistelmündung befindet sich an der dorsalen Trachealwand (mittleres bis unteres Drittel), gelegentlich an der Karina und seltener an einen Bronchus.<sup>3</sup> Die Distanz der beiden Stümpfe ist variabel. Die ÖA Typ IIIb ist mit 86-90% die häufigste aller ÖA.<sup>3,15,39</sup>

- *c (Typ D nach Gross):*

Bei diesem Subtyp besitzt sowohl der proximale als auch der distale Ösophagusstumpf jeweils eine Fistel zur Trachea.<sup>38</sup> Mit <1% ist dieser Typ<sup>3</sup> sehr selten und wird daher zuweilen primär als Typ IIIb fehldiagnostiziert und -behandelt.<sup>15</sup>

- *IV (Typ E nach Gross):*

Typ IV beschreibt die pTÖF. Es handelt sich hierbei nicht um eine Ösophagusatresie im eigentlichen Wortsinn, da die Kontinuität des Ösophagus gewahrt bleibt.<sup>38</sup> Das Auftreten liegt bei etwa 2-5% der als ÖA klassifizierten Krankheitsbilder.<sup>3,5,6,8-10,15,16</sup>

- *Typ F nach Gross:*

Dieser Typ bezeichnet die kongenitale Ösophagusstenose.<sup>40</sup> In der Vogt-Klassifikation kommt diese nicht vor.

## 2.6. Embryologie

### 2.6.1. Die Entwicklung von Ösophagus und Trachea

Der genaue Prozess der Separation von Ösophagus und Trachea ist bis heute nicht hinreichend geklärt.<sup>33,41</sup> Es existieren diverse, zum Teil konträre Theorien.<sup>33</sup> Zunächst ist hier die sogenannte ‚water and tap theory‘ zu nennen, die 1984 von O’Rahilly und Muller etabliert wurde.<sup>33,41</sup> Hiernach entwickelt sich am 26. Gestationstag ein Divertikulum laryngotracheale an der ventralen Seite des Vorderdarmes.<sup>3</sup> Mit fortwährendem Wachstum kommt es zur Ausbildung des Tubus laryngotrachealis, an dessen kaudalen Ende die beiden Lungenknospen sprießen.<sup>42,43</sup> Nach dieser Theorie erwächst die Trachea aus dem Vorderdarm, verbleibt jedoch während ihrer Entwicklung vollständig separat von diesem.<sup>33</sup> Eine zweite Theorie geht von der Bildung eines mesenchymalen Septum oesophagotracheale aus,<sup>33</sup> das sich durch beidseitige laterale Einfaltung in Höhe eines Divertikulum laryngotracheale formiert und nach kranial erwächst.<sup>43</sup> Dadurch entsteht eine graduelle Separation des Vorderdarmes in Ösophagus und Trachea.<sup>33,43,44</sup> Allerdings herrschen

kontroverse Meinungen über die Existenz eines Septum oesophagotracheale.<sup>41,45</sup> In einer Studie an Hühnerembryonen konnten Kluth et al. 2003 die Existenz eines ösophagotrachealen Septums nicht nachvollziehen.<sup>46</sup> Williams et al. postulierten 2003 anhand ihrer Erkenntnisse aus der Rekonstruktion dreidimensionaler Bilder von Embryos in einem Rattenmodell, dass ausgehend von zwei Bronchialknospen ventral am Vorderdarm eine, von kaudal nach kranial vollzogene Apoptose der Zellen an den lateralen Wänden des Vorderdarmes stattfindet.<sup>47</sup> Hierdurch komme es zum Kollaps der Wände, wodurch diese fusionierten und eine Separation von Ösophagus und Trachea entstehe.<sup>47</sup> Gleiches meinten Qi et al. im Jahr 1998, ebenfalls anhand eines Rattenmodells, festzustellen.<sup>48</sup> Eine dritte Theorie besagt, dass es zur Ausbildung zweier longitudinaler sowie einer im Verlauf auftretenden, anterokranielen Falte des Vorderdarmes kommt, die eine Trennung des Vorderdarmes in Trachea und Ösophagus bewirken.<sup>33</sup>

In aktuelleren molekulargenetischen Studien zeigte sich, dass es einen dorsoventralen Verteilungsquotienten unterschiedlicher Gene gibt, der die Differenzierung des Ösophagus beziehungsweise des respiratorischen Gewebes begünstigt.<sup>49</sup> Mausmodelle haben demonstriert, dass ein *Shh* (*sonic hedgehog*)-Gen im ventralen Teil des Vorderdarmes im Bereich zwischen Lungenknospen und Pharynx besonders stark exprimiert wird, während dessen Expression im dorsalen Anteil, dem späteren Ösophagus, deutlich geringer ist.<sup>33</sup> Im Gegensatz dazu fand sich in der bereits ausgebildeten Trachea eine Downregulation des *Shh*-Gens, während dieses im bereits separierten Ösophagus hochreguliert wurde.<sup>33</sup> Eine Rolle in diesem Switch der Gen-Expression scheint auch der Transkriptionsfaktor Nkx2.1 zu spielen.<sup>33</sup> Jacobs et al. fanden 2012, dass Nkx2.1 vornehmlich in den ventralen Epithelzellen vorzufinden ist, während Sox2 vermehrt in den Epithelzellen dorsal im noch nicht separierten Vorderdarm exprimiert wird.<sup>49</sup> Nkx2.1 gilt als früher Marker für respiratorisches Epithel.<sup>33</sup> Diese molekulargenetische Anordnung spricht für eine Division des Vorderdarmes und macht damit die ‚Water and Tap theory‘ unwahrscheinlicher.

### **2.6.2. Die Entwicklung der tracheoösophagealen Fehlbildungen**

Wie die embryologische Separation von Ösophagus und Trachea bleibt auch der Pathomechanismus, der zur Entwicklung einer pTÖF beziehungsweise einer ÖA führt, bis heute unklar.<sup>33,41</sup> Einen wichtigen Fortschritt im Verständnis der pathoanatomischen Vorgänge erbrachte die Einführung des Adriamycin-Nagetier-Modells, das 1978 von Thompson et al. vorgestellt wurde.<sup>50</sup> Durch intrauterine Exposition gegenüber den Zytostatika Adriamycin (Doxorubicin) und Daunorubicin, kam es bei Kaninchen und Ratten vermehrt zur Ausbildung einer ÖA/TÖF,<sup>50</sup> sodass erstmals ein Tiermodell zum Verständnis der embryologischen Prozesse der ÖA/TÖF zur Verfügung stand.<sup>41</sup> Dies geschah in der Annahme, dass der Pathomechanismus, der beim Nagetier der Ausbildung einer ÖA/TÖF zugrunde liegt, auf den

Menschen übertragbar ist.<sup>51</sup> Mit zunehmender Etablierung der Molekulargenetik ließen sich ‚loss of function‘-Maus-Modelle reproduzieren.<sup>33</sup> Die Theorien zur Entstehung der ÖA/TÖF korrelieren weitestgehend mit denen zur physiologischen Entwicklung von Ösophagus und Trachea. So fanden Merei et al. bei Adriamycin-exponierten Rattenembryonen mit ÖA/TÖF, dass das Divertikulum laryngotracheale kein Längenwachstum durchmachte, was zu einer Agenesie der Trachea führte.<sup>33,42</sup> Dadurch blieben die Bronchien mit dem Vorderdarm verbunden, der sich kranial dieser zur Trachea wandelte, während der kaudale Teil zu einer TÖF beziehungsweise dem unteren Ösophagusstumpf<sup>42</sup> im Sinne einer ÖA Typ IIIb nach Vogt wurde. Das obere, atretische Segment des Ösophagus resultierte aus einer Neuordnung beziehungsweise Pouch-Bildung im Bereich des kranialen Vorderdarmes.<sup>42</sup> Kommt es zu einer Insuffizienz des Vorderdarm-Epithels so wird die Verbindung zu den Bronchien von kaudal unterbrochen und es entsteht eine Ösophagusatresie ohne Fistelbildung.<sup>42</sup> Eine weitere Theorie bezieht sich auf eine Störung der Separation von Ösophagus und Trachea, bei der sich das ungeteilte Segment des Vorderdarmes zur Trachea umwandelt, während der bereits separierte Anteil des Ösophagus die distale Fistel darstellt, die die Trachea mit dem Magen verbindet.<sup>33</sup> Auch hiernach entsteht das obere Ösophagussegment durch Umbauprozesse im kranialen Anteil des Vorderdarmes.<sup>33</sup> Hierfür spricht, dass sich nach Spitz in 80% der Patienten mit ÖA/TÖF Plattenepithel ohne Zilien in der Trachea findet,<sup>15</sup> wie es auch im Ösophagus vorliegt.<sup>52</sup> Die Entstehung der Typen IIIa und IIIc sowie des Typ IV nach Vogt wird durch diese Modelle allerdings nicht hinreichend erklärt. Eine dritte Theorie, die von der Existenz eines Septum oesophagotracheale ausgeht, postuliert, dass Ösophagusatresie und Fistelbildung aus dessen fehlerhaftem Wachstum resultieren.<sup>44</sup> Auch eine unzureichende Ausbildung von Falten, deren Annäherung zur Separation von Ösophagus und Trachea führte, könnte zur Entstehung einer ÖA/TÖF<sup>33</sup> oder einer pTÖF beitragen. In diesem Falle würde das ungeteilte, kraniale Segment trachealisiert.<sup>33</sup> Eine vierte, konträre Theorie besagt, dass zunächst eine physiologische Separation von Trachea und Ösophagus stattfindet.<sup>9,33</sup> Im Verlauf der Entwicklung kommt es jedoch, beispielsweise durch Ischämie, zum Untergang eines Teils des Ösophagus und damit zu dessen Diskontinuität.<sup>33</sup> Von der Trachea ausgehend bildet sich nun eine Fistel, zumeist zum Magen hin aus, die somit respiratorischen Ursprungs wäre.<sup>33</sup> Spilde et al. fanden 2002 in zwei humanen TÖF von Patienten mit ÖA/TÖF den Transkriptionsfaktor Nkx2.1, was eine Zugehörigkeit zumindest der TÖF zum Respirationstrakt vermuten ließe.<sup>45,53</sup>

Die Literatur zur embryologischen Pathogenese der pTÖF ist spärlich und die Prozesse sind mindestens so unklar wie die der Genese der ÖA/TÖF. Einige der oben aufgeführten Mechanismen würden auch die Genese einer pTÖF erklären, andere beruhen allerdings grundlegend auf der Entstehung einer Ösophagusatresie mit konsekutiver Bildung der TÖF. Kluth et al. äußerten 1987 die Annahme, dass die isolierte Ösophagusatresie ohne Fistelbildung zur Trachea und die pTÖF nicht das Resultat einer fehlgesteuerten

Organogenese seien, sondern es sich vielmehr um sekundäre Läsionen nach stattgehabter Differenzierung von Ösophagus und Trachea handelte.<sup>54</sup> Die isolierte Ösophagusatresie wurde hierbei auf eine Störung der Mikrozirkulation des Ösophagus und damit verbunden dessen partiellen Untergang zurückgeführt.<sup>54</sup> Anders als Ioannides et al. (s.o.) gingen sie jedoch nicht von einer konsekutiven Fistelbildung zum Ösophagus aus.<sup>33</sup> Als Ursache der pTÖF benannten Kluth et al. eine zu starke Annäherung der Epithelien von Ösophagus und Trachea, was deren lokalisierten Zelltod bewirken und zur Ausbildung einer TÖF führen könnte.<sup>54</sup> Dies würde ebenfalls eine Fistelbildung zwischen proximalem Ösophagusstumpf und Trachea erklären, wie sie sich bei den Typen IIIa und IIIc der ÖA findet.<sup>54</sup>

## **2.7. Ätiologie**

Welche Faktoren zur Entstehung der ÖA beziehungsweise der pTÖF beitragen, ist nicht abschließend geklärt.<sup>3,15,17,28,55</sup> Vieles spricht für eine multifaktorielle Genese.<sup>15,56,57</sup> Ätiologisch werden sowohl eine genetische Dispositionen als auch diverse Umweltfaktoren diskutiert. Auch hier wird in der Literatur selten zwischen ÖA/TÖF, pTÖF und isolierter Ösophagusatresie differenziert.

### **2.7.1. Umweltfaktoren**

Wiederholt beschrieben wird ein Zusammenhang der ÖA mit einer mütterlichen Exposition gegenüber Thiamazol.<sup>32,55,57,58</sup> Auch eine Ursächlichkeit von Alkoholkonsum und Rauchen vor beziehungsweise in der Schwangerschaft wird diskutiert.<sup>55,59</sup> Felix et al. berichteten über einen positiven Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber Herbiziden und Insektiziden unmittelbar prae conceptionem bis zum Ende des ersten Trimesters der Schwangerschaft und der Entwicklung einer ÖA/TÖF beziehungsweise pTÖF.<sup>60</sup> Auch die Einnahme oraler Kontrazeptiva während der Schwangerschaft wird als ursächliche Noxe für eine ÖA diskutiert.<sup>55,56,61</sup> Ebenso berichteten Felix et al. von Müttern, die selbst in utero dem synthetischen Östrogen Diethylstilbestrol zur Prävention eines Abortes exponiert waren und im Folgenden Kinder mit ÖA/TÖF gebären.<sup>56</sup> Damit beschrieben sie erstmals einen epigenetischen Trans-Generationen Effekt in Bezug auf die ÖA.<sup>56</sup> In einem Modell an Ratten zeigte sich, dass auch ein Vitamin-A-Mangel während der Schwangerschaft unter anderem eine Agenesie der Lungen oder die Ausbildung einer pTÖF zur Folge haben kann.<sup>55</sup> Auch ein Zusammenhang mit mütterlichem Diabetes mellitus und tracheoösophagealen Fehlbildungen wird vermutet.<sup>30</sup>

Bisher konnte kein Umweltfaktor als alleinig ursächlich für die Ausbildung einer ÖA identifiziert werden. Es ist wahrscheinlich, dass vielmehr der Zeitpunkt der Exposition mit einer Umweltnoxe während der frühen Embryogenese, deren Dosierung und die Dauer der Exposition für die Entwicklung einer tracheoösophagealen Fehlbildung von Bedeutung sind.<sup>57</sup>

### 2.7.2. Genetische Faktoren

Ein für die ÖA/TÖF oder pTÖF kausaler genetischer Faktor konnte bisher ebenfalls nicht identifiziert werden.<sup>57</sup> Einige Gene, die in Mäusen an der Ausbildung tracheoösophagealen Fehlbildung beteiligt sind, sind heute bekannt. Hierzu zählen die bereits oben aufgeführten Gene für *Shh*, *Nog*, *Sox2*, *FoxF1* und weitere.<sup>57,62,63</sup> *Shh* ist ein Signalmolekül, das in viele frühembryonale Entwicklungsprozesse eingebunden ist.<sup>57</sup> Beim Menschen bewirkt eine Mutation mit Funktionsverlust innerhalb eines *Shh*-Pathways eine Holoprosenzephalie, jedoch weder die Ausbildung einer ÖA/TÖF noch einer pTÖF.<sup>63</sup> Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass die Pathways miteinander interagieren und Störungen innerhalb eines Pathways einen anderen Pathway beeinträchtigen.<sup>63</sup> In einer Studie von Stankiewicz et al. fand sich bei Patienten mit alveolarer kapillärer Dysplasie und VACTERL-Assoziation (s.u.), in denen unter anderem eine ÖA/TÖF vorlag, eine Deletion im *FOX*-Gen Cluster auf Chromosom 16q24 beziehungsweise eine Mutation im *FOXF1*-Gen.<sup>30,55,64</sup> Ebenso stellten Shaw-Smith et al. fest, dass Mikrodeletionen in Genen des *FOX*-Cluster beim Menschen Fehlbildungen der VACTERL-Assoziation (s.u.) hervorrufen können.<sup>65</sup> *FOXF1* wiederum ist mit der Signalkaskade des *Shh* verbunden.<sup>63</sup> Auch *N-MYC* ist ein Ziel des *Shh*-Pathways, Veränderungen können das Feingold-Syndrom (s.u.) hervorrufen.<sup>57</sup> Mutationen im *Gli3*-Gen führen bei Mäusen zu Defekten im Bereich des Vorderdarmes, beim Menschen kann ein Defekt dieses Gens das Pallister-Hall-Syndrom (s.u.) hervorrufen,<sup>32,33,55</sup> das unter anderem mit Larynx-Spalte und gestörter Lungendifferenzierung einhergehen kann.<sup>55</sup> Veränderungen im *SOX2*-Gen können Mäuse mit ÖA/TÖF hervorbringen.<sup>57</sup> Dieses Gen ist im Menschen an der Entstehung des AEG-Syndroms (s.u.) beteiligt, das ebenfalls mit einer ÖA assoziiert ist.<sup>57</sup> Insgesamt handelt es sich bei der ÖA entsprechend ihrer Klassifikation (s.o.) um eine heterogene Gruppe, sodass unterschiedliche Ätiologien beziehungsweise ein variables Zusammenspiel von genetischen und Umweltfaktoren den einzelnen Subtypen zugrunde liegen könnten.<sup>57</sup>

### 2.7.3. Assoziierte Fehlbildungen

Etwa 10-50% der Patienten mit pTÖF weisen assoziierte Fehlbildungen auf.<sup>7,15,22,66</sup> Patienten mit ÖA sind mit etwa 50%<sup>3,15,55,67</sup> häufiger von Begleitfehlbildungen betroffen, als Patienten mit einer pTÖF.<sup>10</sup> Beide Krankheitsentitäten weisen jedoch ein ähnliches Spektrum assoziierter Fehlbildungen auf,<sup>5,9</sup> was ebenfalls für einen gemeinsamen pathogenetischen Ursprung spricht.<sup>9</sup> Somit sollte nicht nur bei Vorliegen einer ÖA/TÖF oder einer isolierten Ösophagusatresie, sondern auch einer pTÖF nach assoziierten Fehlbildungen gefahndet werden.<sup>66</sup>

Die am häufigsten beschriebenen Fehlbildungen sind der VACTERL-Assoziation (OMIM 192350) zugehörig. Hierzu zählen vertebrale Fehlbildungen (24,1%), anorektale Malformationen (14,3%), Herzfehler (32,1%), tracheoösophageale (95,5%), renale (17,0%)

sowie Extremitäten-Fehlbildungen (16,1%),<sup>68</sup> wobei die aufgeführten Prozentzahlen der Häufigkeitsverteilung von Patienten mit ÖA allgemein und nicht derer mit einer pTÖF im Speziellen entsprechen. Taghavi et al. fanden bei der Betrachtung von 56 Patienten mit pTÖF, dass 23,2% der Kinder kardiale, 17,9% urogenitale, 16,1% vertebrale/ skelettale und 5,4% gastrointestinale Fehlbildungen aufwiesen.<sup>14</sup> Ursprünglich wurde diese Assoziation 1973 von Quan et al. als VATER-Assoziation vorgestellt<sup>69</sup> und im Verlauf unter Hinzunahme der Herzfehler und Ausweitung der Extremitäten-Fehlbildungen zur VACTERL-Assoziation erweitert.<sup>32</sup> Um von einer VACTERL-Assoziation zu sprechen, muss bei einem Patienten in mindestens drei der genannten Lokalisationen eine Fehlbildung vorliegen.<sup>63</sup>

Auch andere Malformationen, die nicht in den VACTERL-Kriterien enthalten sind, sind häufiger mit der ÖA vergesellschaftet, so z.B. eine Mikrozephalie, Malformationen des Gastrointestinaltraktes und sonstige Fehlbildungen des Urogenitaltraktes.<sup>30</sup>

Insgesamt treten ca. 10-23% der ÖA im Rahmen eines Syndroms auf.<sup>29,55</sup> Ähnliches scheint für Patienten mit pTÖF zu gelten. So berichteten Tröbs et al. von einer Kohorte von 5 Patienten mit pTÖF von einem, bei dem zusätzlich Trisomie 18 bestand.<sup>9</sup> Bei Genty et al. wies einer von 8 Patienten mit pTÖF eine Trisomie 18 auf.<sup>66</sup> Aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes finden sich hier jedoch keine zuverlässigen Häufigkeitsangaben. Bekannt ist eine erhöhte Prävalenz der ÖA bei Kindern mit Trisomie 21 (0,5-1%) sowie in bis zu 25% bei Kindern mit einer Trisomie 18.<sup>57</sup>

Beispielhaft sollen im Folgenden einige weitere der häufigeren Syndrome, die mit einer ÖA vergesellschaftet sind, aufgeführt werden. Viele der unten aufgeführten Syndrome weisen mehrere Elemente der VACTERL-Assoziation auf, weshalb zuweilen möglicherweise nicht explizit nach einer genetischen Grundlage gefahndet wird und diese damit unterdiagnostiziert bleibt.<sup>32</sup>

- *Feingold-Syndrom 1 (OMIM 164280)*

Hierbei handelt es sich um ein autosomal dominant vererbtes Syndrom, das durch eine Mutation im *MYCN*-Gen auf dem Chromosom 2p24.3 verursacht wird und mit gastrointestinalen Atresien, Kopf- und Gesichtsfehlbildungen, einschließlich einer Mikrozephalie und neurologischen Defiziten (mentale Retardierung) einhergeht.<sup>32,55</sup> Etwa 25-40% der Patienten mit Feingold-Syndrom weisen eine ÖA auf.<sup>30,32,55</sup>

- *CHARGE-Syndrom/ -Assoziation (OMIM 214800)*

Das CHARGE-Syndrom beschreibt als Akronym die Assoziation von Kolobomata (C), Herzfehler (H), Choanalatresie (A), mentaler und Wachstumsretardierung (R), Mikropenis (G), und Hals-Nasen-Ohren-Anomalien (E).<sup>30</sup> Hervorgerufen wird es durch einen Defekt des *CHD7*-Gens<sup>30</sup> auf Chromosom 8q12.2.<sup>32</sup> Hier kommt eine ÖA in etwa 10% der betroffenen Patienten vor.<sup>30,32,55</sup>

- *AEG-Syndrom (OMIM 206900)*

Mutationen im SOX2-Gen verursachen diese autosomal dominant vererbte, auch ANOPHTHALMIA-ESOPHAGEAL-GENITAL-Syndrome genannte Assoziation, die neben der ÖA (E), mit einer Anophthalmie (A) und Genitalfehlbildungen (G) einhergeht.<sup>30,32,55</sup> Wie bereits aufgeführt, wurde das SOX2-Gen auch bei der Entwicklung einer ÖA/TÖF im Tiermodell beschrieben.<sup>32,55</sup>

- *Fanconi-Anämie (u.a. OMIM 227650)*

Sowohl genetisch als auch phänotypisch handelt es sich bei der Fanconi-Anämie um ein heterogenes Krankheitsbild, das mit einem Zugrundegehen des Knochenmarks und daraus resultierender Panzytopenie einhergeht und das auf eine Mutation in unterschiedlichen *FANC*-Genen (FANCONI ANEMIA, COMPLEMENTATION GROUP A) zurückzuführen ist.<sup>55</sup> Alle Komponenten der VACTERL-Assoziation können vergesellschaftet sein, besonders prägnant ist das Auftreten radialer Reduktionsfehlbildungen.<sup>63</sup> 14% der Patienten mit Fanconi-Anämie weisen gastrointestinale Atresien, darunter auch eine ÖA auf.<sup>32</sup> Außerdem beschrieben sind Mikrozephalie, Kleinwuchs, Extremitäten- und Nierenfehlbildungen.<sup>55</sup> Die Patienten besitzen zudem ein erhöhtes Malignitäts-Risiko.<sup>55,63</sup>

- *Pallister-Hall-Syndrom (OMIM 146510)*

Veränderungen im hier betroffenen *GLI3*-Gen auf Chromosom 7p14.1 können zu einer Larynxspaltenbildung, hypothalamischem Hamartoblastom, Hypopituitarismus, anorektaler Malformation und Extremitäten-Fehlbildungen (insbesondere postaxialer Polydaktylie) führen.<sup>32,55</sup> In Kombination mit einer Larynxspaltenbildung kann auch eine TÖF auftreten.<sup>32</sup> Auch wenn eine ÖA in Kombination mit diesem Syndrom selten auftritt, konnte an Maus-Modellen gezeigt werden, dass *GLI2* und *GLI3* an der embryonalen Entwicklung des Gastrointestinaltraktes beteiligt sind.<sup>32</sup>

## 2.8. Postnatale Symptomatik

Die Symptomatik einer pTÖF sowie die einer sTÖF ist unspezifisch<sup>5,70</sup> und sehr variabel.<sup>16,71</sup> Zumeist wird die Diagnose einer pTÖF dennoch in der Neonatalperiode gestellt.<sup>66</sup> Durch die unspezifische Klinik und ein weites Spektrum an Differentialdiagnosen<sup>5,71</sup> wie beispielsweise eines GÖR (gastroösophagealer Reflux),<sup>72</sup> kardialer Anomalien,<sup>10</sup> zystischer Fibrose oder einer Larynxspalte,<sup>66</sup> kommt es nicht selten zu einer Verzögerung der Diagnosestellung bis in die Pubertät<sup>10,16-18,22</sup> oder sogar ins Erwachsenenalter.<sup>7,19</sup> Daher verlangt das Krankheitsbild dem behandelnden Arzt ein besonderes Maß an Achtsamkeit ab, um zeitig zu der Verdachtsdiagnose zu kommen und die entsprechende Diagnostik (s.u.) einzuleiten.<sup>16,19,70,73</sup> Als klassische Symptomtrias<sup>12,20</sup> einer pTÖF gilt Folgende: Zyanose und Husten während der Nahrungsaufnahme, rezidivierende Atemwegsinfektionen<sup>4,10,15</sup> und abdominelle

Distension.<sup>4,5,12,16,22,74</sup> Allerdings treten diese Symptome auch einzeln in Erscheinung. Durch Aspiration von Nahrung während des Schluckaktes kommt es zu Hustenattacken, rezidivierenden Atemwegsinfektionen und Aspirationspneumonien, die bevorzugt den rechten Lungenoberlappen betreffen.<sup>11,12</sup> Im schlimmsten Falle können fulminante rezidivierende Atemwegsinfektionen zum Tode des Patienten führen.<sup>19</sup> Das prägnanteste Symptom ist sicherlich ein durch „Testfüttern“ reproduzierbares Husten unter der Nahrungsaufnahme, was bis hin zu Atemnot und Zyanose führen kann.<sup>5</sup> Eine abdominelle Distension durch Luftübertritt über die TÖF in Ösophagus und Magen wird seltener beobachtet.<sup>5,18</sup> Auch eine ausgeprägte tracheale Sekretion und Blasenbildung bei der Atmung sind beschrieben.<sup>4</sup>

Selbst bei protrazierter Diagnosestellung besteht die klinische Symptomatik der betroffenen Kinder retrospektiv meist seit der Geburt,<sup>5-7,17,73</sup> variiert jedoch in ihrer Intensität und tritt zuweilen nur intermittierend in Erscheinung.<sup>5,16,70,71</sup> Crabbe erklärte dies durch den schrägen Verlauf der pTÖF und die anatomische Nähe der Strukturen, was einen zeitweisen Verschluss der pTÖF durch Kompression bewirken<sup>5,16</sup> und somit einen Nahrungsübertritt verhindern kann. Das zumeist kleine Lumen einer pTÖF kann zudem Klappen-ähnlich durch Mukosafalten des Ösophagus verlegt und die TÖF durch Druckänderungen in Trachea und Ösophagus beim Schlucken sowie durch die Peristaltik des Ösophagus während des Schluckaktes zeitweise vollständig verschlossen werden.<sup>7</sup>

## **2.9. Pränatale Diagnostik**

Die pränatale Diagnosestellung einer pTÖF ist nicht möglich.<sup>18</sup>

## **2.10. Postnatale Diagnostik**

Die Diagnostik einer isolierten TÖF, ungeachtet dessen, ob diese kongenital oder sekundär ist, gestaltet sich zuweilen schwierig.<sup>5,12,16,17,73,75</sup> Häufig sind mehrere Untersuchungen notwendig, um eine Verdachtsdiagnose zu bestätigen. Von Interesse ist hierbei nicht nur die Identifikation der TÖF, sondern auch deren Lokalisation, da diese das operative Vorgehen maßgeblich beeinflusst.<sup>5,16</sup>

Zur Verfügung stehen die folgenden diagnostischen Mittel, deren Sensitivität jedoch stets von der Erfahrung des jeweiligen Anwenders abhängig ist.

- *Röntgen des Thorax*

Eine röntgenradiologische Übersichtsaufnahme des Thorax wird häufig bei Vorliegen einer Atemwegsinfektion durchgeführt<sup>5</sup> um etwaige Pathologien der Lunge, wie eine Pneumonie, Atelektasen<sup>76</sup> oder einen Pneumothorax festzustellen, die unter anderem durch Aspiration beziehungsweise konsekutive Aspirationspneumonie hervorgerufen werden können. Bei manchen Patienten mit pTÖF finden sich Veränderungen an der Lunge, die auf floride oder stattgehabte Pneumonien hindeuten.<sup>73</sup> Außerdem können ein stark Gas-gefüllter Magen und

seltener ein dilatierter, Gas-gefüllter kaudaler Anteil des Ösophagus auffallen.<sup>4,5,19,70,73,77</sup> Beides ist jedoch lediglich hinweisgebend für eine TÖF, deren Darstellung selbst mit dieser Methode nicht gelingt.

- *Ösophagus-Breischluck-Untersuchung und Ösophagogramm*

Bei der Ösophagus-Breischluck-Untersuchung trinkt der Patient Kontrastmittel, während unter Durchleuchtung der Schluckakt dargestellt wird.<sup>8</sup> Der Patient liegt hierfür in Seitenlage und wird mit wasserlöslichem Kontrastmittel gefüttert.<sup>8,73</sup> Im Falle einer TÖF kann so ein Übertritt von Kontrastmittel vom Ösophagus in die Trachea beobachtet werden.<sup>8</sup> Diagnostisch beweisend ist die Darstellung von Kontrastmittel im Fisteltrakt,<sup>8</sup> die zudem dessen genaue Lokalisation verbildlicht.<sup>78</sup> Ein Vorhandensein von Kontrastmittel in der Lunge ist zur Diagnosestellung hingegen nicht ausreichend.<sup>8</sup> Zuweilen kann vor dem Kontrastmittelübertritt durch die TÖF ventral am Ösophagus ein sogenanntes „nipple sign“ sichtbar werden, welches durch den Übertritt geringer Mengen Kontrastmittels im Bereich des ösophagealen Ostium der TÖF zustande kommt.<sup>8</sup> Häufig bedarf es einer wiederholten Durchführung dieses Verfahrens,<sup>4,78</sup> bis die TÖF tatsächlich zur Darstellung kommt,<sup>74</sup> da deren ösophageales Ostium, wie bereits erläutert, während des Schluckaktes verschlossen sein<sup>7</sup> und damit einen Kontrastmittelübertritt verhindern kann.

Einige Autoren bevorzugen daher ein Ösophagogramm zur Kontrastdarstellung des Ösophagus und der TÖF.<sup>5,16,22,71,73</sup> Hierfür wird eine Magensonde eingelegt<sup>5</sup> und unter Durchleuchtung während des Rückzugs derselben, wasserlösliches Kontrastmittel appliziert.<sup>8,11</sup> Dieses Verfahren bietet den Vorteil, dass der Ösophagus durch Druck lokal aufgedehnt und so ein Kontrastmittelübertritt über die TÖF in die Trachea begünstigt wird.<sup>5,16</sup> Diagnostiziert wird die TÖF ebenfalls durch fluoroskopische Darstellung des Fisteltraktes. Auch hier können mehrere Durchläufe notwendig werden, um das Vorliegen einer TÖF endgültig zu bestätigen.<sup>5,16,22</sup> Zudem wird dieses Verfahren mit zunehmendem Alter des Patienten weniger toleriert.<sup>5</sup>

Eine diagnostische Einschränkung beider Verfahren besteht nicht nur in der möglichen Verlegung der TÖF durch ösophageale Peristaltik und Mukosa-Falten, sondern auch darin, dass Kontrastmittel auch über den Larynx aspiriert werden und so ebenfalls in die Trachea gelangen kann.<sup>5</sup> In diesem Falle ist nicht mehr zwischen einem Kontrastmittelübertritt über den Larynx oder über eine TÖF in die Trachea zu differenzieren und die Diagnostik muss abgebrochen werden.<sup>5</sup>

Zudem besteht die Gefahr der Aspiration größerer Mengen Kontrastmittels, mit der Folge einer akuten respiratorischen Insuffizienz<sup>16</sup> oder einer konsekutiven Pneumonie.<sup>22</sup> Die Gefahr eines Übertritts von respiratorisch beeinträchtigenden Mengen Kontrastmittels in die Lunge ist bei einem Ösophagogramm höher als bei der Ösophagus-Breischluck-Untersuchung.<sup>8</sup> Laffan et al. empfehlen letztere als diagnostisches Verfahren der Wahl, da es eine simple und weniger

risikobehaftete Methode zur Detektion der TÖF darstellt.<sup>8,12</sup> Bei intubierten Patienten sowie Patienten mit einem durch Begleitfehlbildungen deutlich erhöhten Aspirationsrisiko beim Schluckakt, bleibt ein Ösophagogramm die Bildgebung der Wahl.<sup>8,12</sup>

Beide Verfahren gehen mit einer Strahlenbelastung für den Patienten einher.

- *Tracheoskopie (TSK)*

Die Tracheoskopie (TSK) ist Goldstandard zur Diagnostik und Lokalisierung einer TÖF<sup>66,79</sup> und ermöglicht deren direkte Visualisierung.<sup>66</sup> Hierbei sollte aktiv nach einer möglichen zweiten TÖF gefahndet werden.<sup>17</sup> Nicht selten dient die TSK der Bestätigung der Diagnose, sollte sich in der fluoroskopischen Diagnostik der Verdacht auf eine TÖF ergeben haben.<sup>10</sup> Gerade bei höherem Patientenalter eignet sich diese Methode zur primären Diagnostik, da die notwendige Sedierung besser vertragen wird und dem Kind die Durchführung einer Ösophagus-Breischluck-Untersuchung beziehungsweise eines Ösophagogramms, die mit zunehmendem Alter mehr Mitarbeit erfordert,<sup>5</sup> erspart bleibt.

Die Sensitivität der TSK ist jedoch in besonderem Maße von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Empfohlen wird die Anwendung eines starren Bronchoskops,<sup>75</sup> um die dorsale Wand der Trachea abzutasten und zu inspizieren und damit das Auffinden des Ostium der TÖF zu erleichtern.<sup>5,16</sup> Als Leitstrukturen fungieren die Stimmbänder und die Karina.<sup>66</sup> Im Bereich der pTÖF finden sich an der dorsalen Trachealwand häufig kleine Gefäße, die radiär aus deren Ostium hinauslaufen.<sup>4,73</sup> Über ein starres Bronchoskop kann bei Bedarf eine Kanülierung der TÖF vorgenommen werden.<sup>5,12,16,17,22,75,76,79</sup> Insbesondere im Neugeborenenalter ist die Anwendung eines starren Bronchoskopes jedoch technisch schwierig, da es zu einer kurzzeitigen Hypoxie kommen kann.<sup>75</sup> Amat et al. befürworteten daher die Verwendung eines flexiblen Bronchoskopes über eine Larynxmaske.<sup>75</sup> Die Verwendung einer Larynxmaske ist hierbei einer Intubation vorzuziehen, da der Tubus kaudal der TÖF endet und damit deren Ostium verbergen kann.<sup>5,80</sup> Nachteil dieser Methode ist die Notwendigkeit eines Sortimentes verschiedener Bronchoskop-Größen.<sup>75</sup>

Neben der Fisteldarstellung ermöglicht die Laryngo-Tracheoskopie (LTS) eine Beurteilung der Atemwege, um etwaige Pathologien wie beispielsweise das Vorliegen einer Tracheomalazie (s.u.)<sup>70,79</sup> zu detektieren.<sup>4,25,73,81</sup> Die LTS ist hierbei einer alleinigen TSK in der Primärdiagnostik vorzuziehen, da sie eine umfangreichere Inspektion der Atemwege gewährleistet.

Die Durchführung einer unmittelbar präoperativ erlaubt es nicht nur, die TÖF exakt zu lokalisieren,<sup>12,16,22,71,75,78,79</sup> was essenziell für die Planung des operativen Zugangsweges (s.u.) ist.<sup>66,76</sup> Darüber hinaus erleichtert eine Kanülierung der TÖF mit einem tracheoskopisch eingebrachten Führungsdraht,<sup>12,79</sup> einem Fogarty-Katheter oder einer Ureterschleife deren intraoperative Auffindbarkeit.<sup>4,7,11,15,16,25,66,78</sup> Bei Bedarf kann die TÖF außerdem intraoperativ durch einen Ballon verlegt werden, um die Beatmungssituation des Kindes zu verbessern und

eine Überblähung des Magens unter Ventilation zu vermindern.<sup>66</sup> Dies wirkt zudem einem Übertritt von Mageninhalt in die Lunge im Rahmen eines GÖR entgegen.<sup>81</sup>

Bei sehr kleinen Neonaten birgt die LTS/ TSK das Risiko einer Hypoxie, Epistaxis, eines Laryngo- oder Bronchospasmus.<sup>81</sup>

- *Ösophagoskopie (ÖSK)*

Die Ösophagoskopie (ÖSK) spielt in der Diagnostik der TÖF lediglich eine untergeordnete Rolle.<sup>5,16,66</sup> Da das ösophageale Ostium der pTÖF in der Regel schmal ist und von Mukosafalten verlegt sein kann, ist dessen Darstellung häufig diffizil.<sup>82</sup> Entsprechend wird die ÖSK als alleiniges Diagnostikum weder einer pTÖF<sup>82</sup> noch einer sTÖF empfohlen.

- *Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT)*

Zunehmend finden auch MRT und CT in der Diagnostik der TÖF Anwendung.<sup>16</sup> Im Falle zweier erwachsener Patienten mit pTÖF beschrieben Aygun et al. das CT als hilfreiches Diagnostikum sowohl zur Fisteldarstellung als auch zur Detektion eines möglichen Parenchymschadens der Lunge.<sup>70</sup> Auch Suen et al. fanden so eine pTÖF als Zufallsbefund in einem CT des Thorax bei zwei erwachsenen Patienten.<sup>19</sup> Im Kindesalter ist die Schnittbildgebung derzeit nicht etabliert, doch auch hier finden sich Berichte über deren Anwendung.<sup>70</sup> Bei der Interpretation gilt es besonders zu beachten, dass die pTÖF wegen ihres schrägen Verlaufes nicht notwendigerweise vollständig sichtbar werden muss.<sup>19</sup> Daher ist Vorsicht geboten, diese nicht als Divertikel fehlzudeuten.<sup>19</sup>

- *Screening nach Begleitfehlbildungen*

Bei bestätigter pTÖF ist es analog zur ÖA und insbesondere vor geplanter Operation angeraten, nach Begleitfehlbildungen zu fahnden.<sup>18,66,79</sup> Hierfür sind zunächst eine Echokardiographie und ein EKG (Elektrokardiogramm) zum Ausschluss einer kardialen Fehlbildung sowie der Lokalisation der Aorta von Bedeutung.<sup>9,66,79</sup> Sollte eine Thorakotomie geplant sein, kann eine rechts deszendierende Aorta die Wahl des operativen Zugangswegs beeinträchtigen.<sup>3,15</sup> Des Weiteren wird eine Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege empfohlen, um etwaige Anomalien zu detektieren.<sup>9,66,79</sup> Im Falle eines Neugeborenen ist zum Ausschluss einer anorektalen Malformation die Lokalisation des Anus sowie beim Mädchen die des Introitus vaginae und des Meatus urethrae externus zu begutachten.<sup>18,83</sup> Ein Röntgen der Wirbelsäule<sup>66</sup> erlaubt eine Beurteilung der Wirbelkörper und des Os sacrum zum Ausschluss etwaiger Fehlbildungen, sollte jedoch aufgrund der Strahlenbelastung lediglich bei Verdacht hierauf durchgeführt werden. Auch die Extremitäten des Patienten sind genau zu betrachten.<sup>18,83</sup> Bei Verdacht auf eine chromosomale Aberration empfiehlt sich eine genetische Diagnostik.<sup>66</sup>

## 2.11. Therapie

Die Therapie einer TÖF ist, ungeachtet deren Genese, primär chirurgisch.<sup>5,7,12,16,39,66</sup> Der Operationszeitpunkt ist maßgeblich vom klinischen Zustand und etwaigen Komorbiditäten des Kindes abhängig. Generell wird nach Diagnosestellung eine zeitnahe operative Therapie angestrebt.<sup>5</sup> Hierbei sind die möglichen Operationstechniken von pTÖF und sTÖF die gleichen. Gelegentlich wird allerdings auch die Möglichkeit eines endoskopischen Fistelverschlusses als alternatives Therapieverfahren beschrieben.<sup>5,12,16,76</sup>

Welcher Zugangsweg zum operativen Fistelverschluss gewählt wird, hängt maßgeblich von deren Lokalisation ab.<sup>73,74</sup> Da die Mehrheit der pTÖF zervikal<sup>5,16,17</sup> beziehungsweise im Bereich der oberen Thoraxapertur gelegen ist, eröffnet dies die Möglichkeit der Fistelligatur über einen zervikalen Zugang.<sup>5,11,12</sup> Im Falle einer Fistellokalisation auf Höhe oder kranial von Brustwirbelkörper (BWK) 2, wird allgemein ein collarer Zugang empfohlen.<sup>7,16,17,25,66,74</sup> Ab einer Position der Fistel in Höhe des BWK 3 und kaudal desselben wird eine Thorakotomie als Zugangsweg zum Fistelverschluss angeraten.<sup>7,16,74</sup> Alternativ zu einer Thorakotomie kann auch eine thorakoskopische Fistelligatur erfolgen.<sup>12,16,22</sup> Da die meisten pTÖF günstiger über einen zervikalen Zugang zu erreichen sind, kommt letzteres Verfahren jedoch selten zum Einsatz. Nicht nur zur Planung des operativen Zugangsweges, sondern insbesondere um durch Kanülierung der TÖF deren intraoperative Identifikation zu erleichtern, wird eine LTS unmittelbar präoperativ empfohlen (s.o.).<sup>66</sup>

### 2.11.1. Präoperatives Vorgehen

Nach Diagnosestellung sollte die Ernährung des Kindes ausschließlich über eine nasogastrale Sonde erfolgen, um eine Aspiration von Nahrung über die TÖF zu vermeiden.<sup>5</sup>

### 2.11.2. Offen-chirurgische Fistelligatur

Von Kinderchirurgen wird zumeist ein rechtsseitiger collarer Zugang zum Fistelverschluss bevorzugt.<sup>12,16,22,25,66</sup> Aber auch ein linksseitiger oder anteriorer collarer Zugang sind möglich,<sup>25</sup> finden jedoch eher durch Hals-Nasen-Ohrenärzte Anwendung. Die Thorakotomie bleibt der Karina-nahen TÖF vorbehalten.<sup>66</sup>

- *Rechtsseitiger collarer Zugang*

Der Patient wird in Rückenlage gebracht, der Kopf rekliniert und nach links gewendet. Die Hautinzision erfolgt parallel zur Klavikula im mittleren Drittel und etwa 1cm kranial derselben.<sup>84</sup> Nach Durchtrennung des Platysma wird der ventrale Rand des Musculus (M.) sternocleidomastoideus dargestellt und der Muskel nach lateral gehalten,<sup>84</sup> was die weitere Präparation in die Tiefe zwischen der infrahyoidalen Muskulatur erlaubt. Dies geschieht unter Schonung der Arteria (A.) carotis, der Vena (V.) jugularis interna und des Nervus (N.) vagus, die ebenfalls nach lateral gedrängt werden. Die Schilddrüse wird dargestellt und retrahiert, sodass die Trachea sichtbar wird. Der Ösophagus findet sich dorsal der Trachea. Der N.

laryngeus recurrens dexter befindet sich lateral zwischen Trachea und Ösophagus.<sup>84</sup> Dessen Schonung ist essenziell.<sup>4,84</sup> Es folgt eine vorsichtige Präparation zwischen Ösophagus und Trachea zum Auffinden der TÖF. Deren Identifikation kann durch eine tracheoskopisch eingebrachte Schienung (s.o.)<sup>84</sup> oder eine intraoperative TSK und Intubation der TÖF mit einem flexiblen Bronchoskop<sup>75</sup> erleichtert werden. Mit Hilfe zweier Gummizügel wird die TÖF fixiert<sup>16,71,84</sup> und mit Durchstechungsligaturen<sup>7,16</sup> beziehungsweise Clips<sup>7</sup> verschlossen. Suen et al. empfehlen zunächst den Ösophagus-nahen Anteil der TÖF zu verschließen, da das Gewebe hier nachgiebiger ist und weniger Spannung besteht<sup>19</sup> bevor der Trachea-nahe Teil unterbunden wird. Die Ligatur sollte nah an Ösophagus und Trachea gesetzt werden, um die Bildung eines sekundären Divertikels zu vermeiden. Daraufhin wird die TÖF durchtrennt.<sup>84</sup> Zur Prävention eines Fistelrezidives befürworten einige Chirurgen das Einbringen eines Muskel- oder Gewebeinterponates zwischen den Fistelstümpfen.<sup>7,12,19</sup> Gelegentlich werden die Ligaturen übernäht.<sup>66</sup> Es folgt ein schichtweiser Wundverschluss. Manche Autoren verwenden eine Wunddrainage.<sup>10</sup> Zur Prävention einer Infektion empfiehlt sich die perioperative Gabe eines Antibiotikums.<sup>22</sup>

- *Linksseitiger collarer Zugang*

Dieser Zugang wird zumeist von Hals-Nasen-Ohrenärzten bevorzugt, da der Ösophagus in Relation zur Trachea eine geringe Lateralisation nach links aufweist,<sup>25,66</sup> was die TÖF leichter zugänglich macht. Der N. laryngeus recurrens sinister liegt der Trachealwand anterolateral linksseitig an.<sup>66</sup> Die operative Vorgehensweise erfolgt analog zur rechtseitigen Fistelligatur.

- *Anteriorer collarer Zugang*

Dieser Zugang wird selten angewandt. Genty et al. 1999 empfahlen ihn im Falle eines Fistelrezidives oder, falls in selbiger Sitzung ein laryngealer Eingriff vorgenommen werden soll.<sup>25,66</sup>

- *Thorakotomie*

Die Operationstechnik erfolgt analog zur Fistelligatur und primären Anastomosierung des Ösophagus im Falle einer ÖA/TÖF. Gelagert wird der Patient in Linksseitenlage, um eine rechtsseitige posterolaterale Thorakotomie<sup>3,26,83,85</sup> zu ermöglichen. Der rechte Arm wird in Abduktion und mit 90° Flexion im Ellenbogengelenk über dem Kopf des Kindes gelagert.<sup>3</sup> Der Hautschnitt erfolgt in der medialen Axillarlinie.<sup>39</sup> Auch eine bogenförmige Schnittführung,<sup>39</sup> die etwa 1cm unterhalb des Angulus inferior der Skapula beginnt und 5-6cm nach ventral zieht, ist möglich.<sup>15</sup> Im Falle einer rechts deszendierenden Aorta wird allgemein eine Rechtsseitenlage mit linksseitiger Thorakotomie empfohlen.<sup>86</sup> Allerdings entschieden sich nach Zani et al. auch in diesem Falle nur 56% der Kinderchirurgen für eine linksseitige Thorakotomie zur Korrektur einer ÖA/TÖF.<sup>87</sup> Bei der subkutanen Präparation ist auf die Schonung des N. thoracicus longus zu achten.<sup>3,15</sup> Es folgt das atraumatische Abschieben des

M. latissimus dorsi von der Thoraxwand mit einem Stiel.<sup>39</sup> Nun wird der anteilig darunter befindliche M. serratus anterior mittels Monopolar kurz unterhalb des Angulus inferior scapulae beginnend nach ventral durchtrennt und mit einem Stiel stumpf von den darunterliegenden Rippen und der Interkostalmuskulatur abgeschoben. Der Thorax wird im vierten oder fünften Interkostalraum<sup>3,15,18,39,85</sup> am Oberrand der Rippe eröffnet. Mit zwei gekreuzt eingebrachten Finochietto-Rippenspreizern wird ein intrathorakaler Zugang geschaffen. Nun wird die Lunge mit beiden Pleurablättern von Thoraxwand und Wirbelkörpern stumpf abpräpariert,<sup>26</sup> bis eine gute Übersicht ins hintere Mediastinum besteht.<sup>3,15</sup> Hierbei ist streng auf ein extrapleurales Vorgehen zu achten.<sup>15,18,39,85,88</sup> Dies soll verhindern, dass es im Falle einer Leckage zur Ausbreitung einer Infektion in die Pleurahöhle kommt.<sup>3,15,67</sup> Eine Evidenz hierfür besteht jedoch nicht.<sup>3,26,39</sup> Nach Zani et al. präferierten 71% der befragten Kinderchirurgen ein extrapleurales Vorgehen.<sup>87</sup> Im Falle einer ÖA/TÖF befindet sich die TÖF meist dorsal der V. azygos.<sup>3</sup> Je nach Lage und Zugänglichkeit der TÖF kann die V. azygos belassen, oder aber durchtrennt werden.<sup>3</sup> Auch hier wird eine möglichst Trachea-nahe Fistelligatur empfohlen. Über das zu verwendende Nahtmaterial herrscht in der Literatur Uneinigkeit. Je nach Ermessen des Operateurs kann eine Ziel-Drainage im Bereich der ehemaligen TÖF eingelegt werden. Insbesondere nach streng extrapleuralem Vorgehen besteht hierfür jedoch keine Evidenz.<sup>67</sup> Häufig wird eine Thorax-Drainage zur Prävention eines Pneumothorax eingelegt, dies ist jedoch nicht obligat.<sup>3</sup>

### **2.11.3. Thorakoskopische Fistelligatur**

Die Thorakoskopie wird zuweilen als schonende Alternative zur Thorakotomie beschrieben.<sup>12,16,74</sup>

Auch hier erfolgen Zugang und Präparation analog zur thorakoskopischen Therapie einer ÖA/TÖF. Genutzt werden hierfür 1-5mm Instrumente sowie eine 0° -Optik.<sup>6,24,77</sup> Gelegentlich wird auch eine 30°-Optik verwendet.<sup>24,72</sup> Zunächst wird eine 5mm-Optik an der Spitze der rechten Skapula eingebracht.<sup>25</sup> Zur Einrichtung eines Kapnothorax werden nun CO<sub>2</sub> insuffliert.<sup>77</sup> Van der Zee et al. nutzten zur thorakoskopischen Anastomosierung und Fistelligatur einer ÖA/TÖF einen Flow von 1-2l/ min CO<sub>2</sub>.<sup>40</sup> Im Folgenden werden die beiden Arbeitstrokare im Dreieck eingebracht.<sup>39,40</sup> Daraufhin wird eine vorsichtige Separation von Ösophagus und Trachea von deren Bifurkation nach kranial<sup>77</sup> bis zum Auffinden der TÖF vorgenommen. Die TÖF wird dargestellt und mittels Durchstichligatur unterbunden<sup>25</sup> oder geklippt,<sup>24</sup> dann durchtrennt. Auch hier kann ein Gewebeinterponat zur Prävention eines Fistelrezidives zwischen den Fistelstümpfen eingebracht werden.<sup>74</sup> Aziz et al. hingegen verzichteten auf eine Durchtrennung der TÖF, um bei möglicher Koexistenz einer Tracheomalazie einem Kollaps der Trachea entgegenzuwirken,<sup>77</sup> obwohl dies mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv der TÖF einhergehen kann.<sup>16</sup> Eine Thoraxdrainage ist nicht

generell erforderlich.<sup>74</sup> Die angewandten Instrumente sowie die genaue Operationstechnik scheinen je nach Präferenz des Operateurs zu variieren.<sup>25</sup>

#### **2.11.4. Endoskopische Fistelligatur**

Als Alternative zur operativen Fistelligatur besteht die Möglichkeit eines endoskopischen Fistelverschlusses.<sup>5,12,16,76</sup> Hierfür sind verschiedene Verschlussstechniken beschrieben. Anwendung finden eine Fistelokklusion mit Histoacryl- oder Fibrinkleber, aber auch eine Elektrokauterisierung, Sklerosierung oder Laserung beziehungsweise eine Kombination dieser Techniken.<sup>16,76,89</sup> Zwar ist die postinterventionelle Morbidität der Patienten hierbei geringer als beim operativen Fistelverschluss, doch ist die Rezidivrate bedeutend höher.<sup>76</sup> Zudem besteht das Risiko einer Okklusion der Atemwege, falls das zur Fistelokklusion verwendete Material in diese übertritt.<sup>90</sup>

#### **2.11.5. Postoperative Behandlung**

Zu Notwendigkeit und Länge einer postoperativen Beatmung nach operativem Verschluss einer TÖF besteht keine allgemein gültige Empfehlung. Eine generelle Notwendigkeit hierfür scheint jedoch nicht zu bestehen.<sup>5,66</sup> Allerdings kann eine Schwellung der Trachea oder des Larynx sowie eine Verletzung des N. laryngeus recurrens die Atmung postoperativ ungünstig beeinträchtigen.<sup>11,12,66</sup> Eine Reintubation ist generell nicht wünschenswert,<sup>89</sup> da diese mit einer möglichen Beschädigung der Trachea-nahen Fistelligatur einhergehen kann. Einige Autoren bevorzugen daher eine Nachbeatmungszeit von bis zu drei Tagen.<sup>9,22</sup> Auch eine postoperative Nahrungskarenz wird unterschiedlich gehandhabt. Falls die Fistelligatur sicher gewährleistet ist, kann der orale Kostaufbau nach Crabbe unmittelbar postoperativ begonnen werden.<sup>5</sup> Sollte diesbezüglich jedoch Zweifel bestehen, empfiehlt er weiter, nach einigen Tagen eine Kontrastmittel-Untersuchung des Ösophagus vorzunehmen.<sup>5</sup> Ist dessen Integrität bestätigt, kann der orale Kostaufbau begonnen werden.<sup>5</sup> Andere Autoren ziehen eine Nahrungspause beziehungsweise enterale Ernährung über eine nasogastrale Sonde<sup>7</sup> zur Vermeidung postoperativer respiratorischer und gastrointestinaler Komplikationen<sup>66</sup> und Schonung der ösophagealen Ligaturstelle vor. Häufig wird in einem postoperativen Intervall erneut eine Röntgen-Kontrastdarstellung des Ösophagus durchgeführt, um ein etwaiges Fistelrezidiv oder eine Leckage auszuschließen.<sup>6,9,74</sup> Von einigen Autoren wird außerdem eine routinemäßige Kontroll-LTS empfohlen, um eine mögliche asymptotische Stimmbandparese nach Verletzung des N. laryngeus recurrens zu detektieren<sup>12</sup> und möglichen respiratorischen Komplikationen vorzubeugen.<sup>79</sup> Andere empfehlen eine postoperative Kontroll-LTS nur bei respiratorischen Auffälligkeiten.<sup>5,10,66</sup> Bei Verbleib einer respiratorischen Beeinträchtigung sollte darüber hinaus im Intervall erneut eine LTS zur Kontrolle der Stimmbandmotilität und zum Ausschluss eines Fistelrezidives durchgeführt werden.<sup>79</sup>

## 2.12. Komplikationen

Im Folgenden sind lediglich operationsspezifische Komplikationen einer Zerviko-beziehungsweise Thorakotomie zum Verschluss einer TÖF aufgeführt. Auf die klassischen Risiken ausgedehnterer Operationen und der zugehörigen Rekonvaleszenz, wie beispielsweise postoperative Wundinfektion, (ZVK-) Sepsis oder Pneumonie, soll nicht näher eingegangen werden.

- *Ausbleibende Identifikation einer proximalen TÖF*

Die präoperative TSK ermöglicht das Auffinden einer oder mehrerer TÖF im Falle einer ÖA und damit deren Klassifikation.<sup>79</sup> Wird eine TSK präoperativ nicht durchgeführt oder wird hier eine proximale TÖF übersehen, kann deren Verschluss ausbleiben. Nach unvollständiger Korrektur einer ÖA Typ IIIa oder c verbleibt dann eine sekundäre, isolierte, proximale TÖF (sTÖF) im Sinne einer H-Fistel.

- *Beeinträchtigung des N. laryngeus recurrens*

Eine der schwerwiegendsten Komplikationen der operativen Therapie einer TÖF via Zervikotomie ist eine, meist ipsilaterale Parese des N. laryngeus recurrens (Rekurrensparese)<sup>5,12,16</sup> mit konsekutiver ipsilateraler Stimmbandparese, die in 15-50% der Fälle postoperativ auftritt.<sup>9,12</sup> Der N. laryngeus recurrens ist aufgrund seiner anatomischen Nähe, mit einem Verlauf beidseits lateral zwischen Ösophagus und Trachea, bei der Präparation der TÖF besonders gefährdet.<sup>5</sup> Symptome einer Rekurrensparese können ein gesteigerter Atemaufwand, Stridor,<sup>79</sup> Heiserkeit<sup>5,9,12</sup> sowie Dysphagie<sup>12</sup> und Husten während der Nahrungsaufnahme mit konsekutiver Aspiration sein.<sup>5</sup> Allerdings wird eine unilaterale Stimmbandparese nicht in jedem Fall symptomatisch.<sup>9</sup> Falls der klinische Verdacht vorliegt, sollte zur Diagnosesicherung eine LTS durchgeführt werden.<sup>5</sup> Die Stimmbandparese kann sowohl transient als auch chronisch und das Stimmband anteilig oder vollständig betroffen sein.<sup>79</sup> Kommt es bei der Präparation durch zirkumferente Mobilisation der Trachea oder des Ösophagus zu einer Verletzung der Nn. laryngeus recurrens dexter et sinister, resultiert eine bilaterale Stimmbandparese.<sup>79</sup> Verbleibt der Larynx hierdurch vollständig verlegt, macht dies die Anlage eines Tracheostomas erforderlich.<sup>9,79</sup>

- *Respiratorische Probleme*

Nach operativer Therapie einer TÖF können respiratorische Beeinträchtigungen auftreten,<sup>10</sup> die vermutlich aus einer Konstellation von möglicher Stimmbandparese, Tracheomalazie und pulmonalen Residuen vorangegangener, rezidivierender Aspirationspneumonien resultieren.<sup>10,66</sup> Während Atemwegsinfektionen im Säuglings- und Kleinkindalter nach erfolgreicher Operation einer ÖA/TÖF vermehrt auftreten,<sup>15,27,83,85</sup> ist dies für Kinder nach pTÖF nicht explizit beschrieben.

- *Postoperative Leckage*

Selten tritt im Bereich der ösophagealen Fistelligatur eine Leckage auf.<sup>12</sup>

- *Rezidiv der TÖF*

Fistelrezidive treten in etwa 5-20% der operierten Kinder mit ÖA/TÖF auf.<sup>15,23,89</sup> Fallon et al. berichteten von einer Rezidivrate ihrer Patienten mit pTÖF von 3%.<sup>10</sup> In der Gruppe von Ghandour et al. entwickelten 8% von 242 Patienten ein Fistelrezidiv.<sup>27,91</sup> Als begünstigender Faktor für ein Fistelrezidiv gilt eine alleinige Fistelligatur ohne die Durchtrennung TÖF.<sup>16,18</sup> Möglicherweise fördert zudem die anatomische Nähe der Ligatur-Stellen an Ösophagus und Trachea im postoperativ entzündlichem Milieu die Rezidivbildung, weshalb einige Autoren die Interposition von Muskeln, Knorpel oder Bindegewebe befürworten.<sup>23</sup>

Die von einem Fistelrezidiv betroffenen Patienten leiden häufig, analog zu denen mit pTÖF, unter Luftnot und Hustenanfällen, die bis hin zu Apnoe und Zyanose führen können; zudem sind rezidivierenden Aspirationspneumonien beschrieben.<sup>15,27,89</sup> Hingegen können Fistelrezidive bei milder Klinik über Jahre unentdeckt bleiben.<sup>3</sup> Die Diagnostik entspricht derjenigen einer pTÖF (s.o.). Die Therapie der Rezidiv-TÖF erfolgt in Abhängigkeit von deren Lokalisation und analog zu der der pTÖF. Tritt ein Fistelrezidiv jedoch unmittelbar im postoperativen Verlauf auf, kann ein konservativer Therapieversuch mit zeitweiser Ernährung über eine nasogastrale Sonde vorgenommen werden.<sup>71</sup> Falls ein operativer Fistelverschluss notwendig ist, wird dieser bei stabilem Patienten möglichst zeitnah angestrebt.<sup>18</sup> Der operative Verschluss eines Fistelrezidives gestaltet sich häufig schwierig,<sup>23,40</sup> da das Gewebe durch die Voroperation verändert und die Übersicht durch Narbenbildung erschwert ist. Entsprechend geht dieser mit einer höheren Morbidität und Rate an Re-Rezidiven einher.<sup>89</sup>

- *Ösophagusstenose*

Eine symptomatische Enge des Ösophagus kann sich in Dysphagie, Passagestörung und Bolusimpaktion äußern.<sup>18,39</sup> Etwa 30-50% der Patienten mit ÖA/TÖF weisen eine Anastomosenstriktur des Ösophagus auf,<sup>15,27,40,85,92</sup> die jedoch nicht stets symptomatisch wird.<sup>18</sup> Auch bei Patienten mit pTÖF kann eine Striktur des Ösophagus sowohl präoperativ und damit kongenital,<sup>72</sup> als auch postoperativ<sup>71,72</sup> im Bereich der ehemaligen Fistelmündung<sup>71</sup> beobachtet werden. Zusätzlich kann ein GÖR mit kontinuierlicher chemischer Reizung des Endothels im Bereich der Ligaturstelle der ehemaligen TÖF zur Ausbildung einer Ösophagusstriktur beitragen.<sup>71</sup> Die Therapie der Ösophagusstenose kann mittels einfacher oder wiederholter endoskopischer Ballon-Dilatation der Striktur erfolgen.<sup>3,18,71</sup> Das wesentliche Risiko besteht hier in der Perforation des Ösophagus<sup>15</sup> mit konsekutiver Mediastinitis. In seltenen Fällen kann eine operative Resektion der Stenose oder eine Strikturoplastik erforderlich werden.<sup>15</sup>

- *Deformitäten des Bewegungsapparates im Falle einer Thorakotomie:*

Durch intraoperative Schädigung des N. thoracicus longus und die konsekutive Parese des M. serratus anterior im Rahmen einer Thorakotomie kann es zum Auftreten einer Scapula alata kommen.<sup>83</sup> Zudem kann eine Schädigung der thorakalen Muskulatur eine Skoliose nach sich ziehen.<sup>6,74</sup>

### **2.13. Assoziierte Komorbiditäten**

Die mit einer pTÖF assoziierten Komorbiditäten sind anlagebedingt, werden jedoch häufig erst im zeitlichen Verlauf symptomatisch.

- *Tracheomalazie*

Bei der Tracheomalazie handelt es sich um eine strukturelle und funktionelle Schwäche der Trachealwand, die auf einer unvollständigen Ausbildung des Trachealknorpels und einer Verlängerung der Transversalmuskulatur der Trachea beruht.<sup>15</sup> Für die pTÖF wird das Vorkommen mit etwa 11% angegeben,<sup>10</sup> bei Kindern mit ÖA/TÖF variieren die Angaben stark. Einige Autoren beschreiben etwa 10% der Patienten als betroffen.<sup>15,85</sup> Nach Beasley ist eine Tracheomalazie bei jedem Patienten mit ÖA/TÖF präsent, wobei deren Ausmaß sehr variabel sei.<sup>18</sup> Eine leichte Tracheomalazie kann klinisch inapparent bleiben,<sup>39,67</sup> äußert sich jedoch häufig in einem typischen heiseren Husten, dem „TOF cough“. <sup>15,83,85</sup> Bei milder Ausprägung kann lediglich ein leichter expiratorischer Stridor hörbar sein; in schweren Fällen kommt es bei Expiration zu einem partiellen oder vollständigen Kollaps der Trachea mit konsekutiver Zyanose und respiratorischer Insuffizienz.<sup>3,15,18,27</sup> Diagnostiziert wird die Tracheomalazie mittels starrer TSK in Spontanatmung,<sup>39,67</sup> wobei hier ein Kollaps der Trachea insbesondere in Expirationslage augenscheinlich wird. Allerdings kann eine Tracheomalazie auch in Relaxation, also in Atemmittellage, diagnostiziert werden, was den Befund objektivierbarer macht. Hierfür ist jedoch die Erfahrung des Untersuchers entscheidend. Mittels starrer TSK lässt sich das Ausmaß des Kollapses differenzieren und beurteilen, ob vermehrt der ventral gelegene Bereich der Trachealknorpel oder die dorsale Pars membranacea betroffen sind.<sup>40</sup> In ausgeprägten Fällen kann eine Aortopexie der Trachea erforderlich werden.<sup>3,15,18,85</sup> In seltenen Fällen mit fulminanter Klinik, kann auch die Anlage eines Tracheostomas notwendig sein.<sup>39</sup> Der Trachealknorpel unterliegt allerdings einer Maturation, sodass sich die Atemwegssituation mit dem Wachstum des Kindes zumeist verbessert<sup>3,18,83</sup> und nach Ende des 2.-3. Lebensjahres häufig kaum noch Symptome präsent sind.<sup>39,67,85</sup> Daher wird bei stabilem klinischem Verlauf ein konservatives Vorgehen angestrebt.<sup>67</sup>

- *GÖR (gastroösophagealer Reflux)*

Ein GÖR stellt bei Kindern mit pTÖF ein häufiges Problem dar.<sup>5,10,12,66</sup> Fallon et al. beschrieben ein Auftreten in 40% ihrer Patienten.<sup>10</sup> Bei Kindern mit ÖA/TÖF kommt ein GÖR ebenfalls in 40-50% vor.<sup>15,27,85</sup> Die Symptome eines GÖR ähneln denen eines Fistelrezidives.<sup>15</sup> Auch hier kann es zu Erbrechen und Hustenanfällen kommen; chronische Atemwegsinfektionen treten

ebenfalls gehäuft auf.<sup>15</sup> Die Diagnosestellung eines GÖR erfolgt durch eine MDP zur Darstellung des Schluckaktes, eine pH-Metrie und eine Endoskopie mit Biopsie-Entnahme aus dem distalen Ösophagus.<sup>3,15,27,39</sup> Therapeutisch kann die Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren oder H<sub>2</sub>-Antihistaminika indiziert sein.<sup>18,71</sup> Zur operativen Therapie eines GÖR wird meist eine Hemifundoplikatio nach Thal oder Toupet gegenüber einer vollständigen Nissen-Fundoplikatio bevorzugt.<sup>18</sup> Die Hemifundoplikatio geht jedoch mit einem höheren Rezidiv-Risiko einher.<sup>3</sup>

#### **2.14. Prognose**

Ein Fortbestehen der pTÖF bis ins Erwachsenenalter kann zu einer chronischen Lungenerkrankungen durch rezidivierende Aspirationspneumonien<sup>70</sup> und Pathologien im Bereich des Ösophagus führen.<sup>93</sup> Innerhalb der letzten 20 Jahre, hat sich die Mortalität durch eine pTÖF deutlich verringert, was insbesondere auf verbesserte diagnostische und operative Möglichkeiten zurückzuführen ist.<sup>76</sup> Bei Patienten mit pTÖF liegt die Überlebensrate bei 97%.<sup>10</sup> Morbidität und Mortalität sind bei einer pTÖF wie auch einer ÖA maßgeblich von assoziierten Fehlbildungen, Begleiterkrankungen und postoperativen Komplikationen abhängig.<sup>94</sup> Insbesondere letztere erfordern daher ein langfristiges Follow-up.<sup>12</sup> Die meisten Studien zeigen eine gute klinische Prognose der Patienten mit pTÖF nach operativer Korrektur.<sup>9,11,12,66</sup>

#### **2.15. Fragestellungen und Ziel der Arbeit**

Da es, nicht zuletzt aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes und der geringen Zahl publizierter Patienten, an standardisierten Leitlinien und einheitlichen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der pTÖF mangelt, soll diese Arbeit durch die Darstellung einer relevanten Anzahl weiterer Kasuistiken zur Kenntnis um diese seltene Fehlbildung beitragen. Im Behandlungsmanagement ähneln sTÖF diesem Krankheitsbild vielfach, weshalb diese Gruppe vergleichend hinzugenommen wurde, um Analogien und Differenzen auszumachen und Erfahrungen im Umgang mit TÖF zu ergänzen.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Patientenkollektiv**

In diese retrospektive Studie aufgenommen wurden alle Kinder, die zwischen dem 01.01.2004 und dem 31.12.2018 in der Kinderklinik Amsterdamer Straße der Kliniken der Stadt Köln gGmbH wegen einer pTÖF in der kinderchirurgischen Abteilung erstoperiert wurden. Des Weiteren wurden Patienten einbezogen, die eine Rezidiv-Fistel nach Korrektur einer pTÖF oder ÖA/TÖF aufwiesen, oder bei denen nach unvollständiger Korrektur einer ÖA IIIa oder IIIc eine isolierte TÖF verblieb. Diese heterogene Patientengruppe wurde als sTÖF zusammengefasst. Es wurden auch auswärtig voroperierte Patienten eingeschlossen.

Kriterium war zusätzlich, dass als Operationsmethode ein collarer oder transthorakaler Fistelverschluss gewählt wurde. Kinder, die auswärts an einer TÖF voroperiert worden waren und die nur zu einer endoskopischen Kontrolluntersuchung vorstellig wurden, wurden nicht in das Patientenkollektiv einbezogen. Patienten, deren TÖF weder primär noch im Rahmen einer ÖA-Behandlung aufgetreten war, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

### **3.2. Datenerfassung**

Die Patientendaten wurden mit den Patienteninformationssystemen Lorenzo, Clinic Center Programme, sowie Neodat erhoben. Gesucht wurde nach Patienten, die im Untersuchungszeitraum mit den ICD-10 Diagnosen Q39.1 (Ösophagusatresie mit Ösophagotrachealfistel) und Q39.2 (Ösophagotrachealfistel ohne Atresie) (<http://www.icd-code.de/icd/code/Q39.-.html>; 04.02.2022) verschlüsselt worden waren. Der klinische Verlauf aller so gefilterten 211 Patienten wurde betrachtet. 18 Patienten entsprachen den oben aufgeführten Kriterien. 11 dieser Patienten wiesen eine primäre TÖF, die übrigen 7 Patienten wiesen entweder eine Rezidiv-TÖF nach Korrektur einer ÖA IIIb oder IIIc nach Vogt oder eine nach Erstoperation verbliebene proximale TÖF einer ÖA IIIa oder IIIc nach Vogt auf.

### **3.3. Elaboration und Analyse der Daten**

Die Verfassung der schriftlichen Arbeit erfolgte mit dem Programm Microsoft Word 2011. Die tabellarische Kollektion der Patientendaten sowie Ausarbeitung von Tabellen wurde mit dem Programm Microsoft Excel 2011 durchgeführt.

Für die statistische Auswertung der Daten wurde das Programm IBM SPSS Statistics Version 24 verwendet. Zunächst erfolgte eine deskriptive Analyse des gesamten Patientenkollektivs. Des Weiteren wurde die Gruppe der Patienten mit pTÖF (Gruppe 1) mit der Gruppe der Patienten mit sTÖF (Gruppe 2) verglichen. Im Falle numerischer Skalen wurde hierzu ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Aufgrund der limitierten Patientenzahl wurde der exakte Wert nach Fisher als Signifikanzmaß verwendet. Weiterhin wurden T-Tests für unabhängige Stichproben und ein Levene-Test der Varianzgleichheit angewandt. Als signifikant galt in beiden Testungen ein  $p \leq 0,05$ , entsprechend einem Signifikanzniveau von 95%. In den Ergebnissen werden zusätzlich Einzelfallanalysen dargestellt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Epidemiologie

Innerhalb eines Zeitraums von 15 Jahren wurden 18 Patienten identifiziert, die den oben genannten Kriterien entsprachen. Hiervon wiesen 11 eine pTÖF auf und wurden der Gruppe 1 zugeordnet, während die TÖF bei 7 Patienten sekundär (sTÖF) bestand. Letztere wurden der Gruppe 2 zugeordnet. In Gruppe 2 hatten 3 Patienten ein Fistelrezidiv; bei einem Patienten trat dies nach Korrektur einer ÖA IIIb, bei 2 nach Korrektur einer ÖA IIIc auf. Hier betraf das Rezidiv bei einem Patienten die proximale und bei dem anderen die distale TÖF. Während die initiale Korrektur der ÖA Typ IIIc bei Patient 2 initial via Thorakotomie stattfand, ist der Operationsmodus bei Patientin 4, ebenfalls mit ÖA Typ IIIc, nicht sicher nachvollziehbar. Bei 3 Patienten der Gruppe 2 mit ÖA IIIc wurde die proximale TÖF primär übersehen, sodass irrtümlich von einer ÖA IIIb ausgegangen und diese als solche korrigiert worden war. Entsprechend blieb die proximale TÖF als isolierte TÖF bestehen. Bei einer Patientin mit ÖA IIIa und long gap wurde die TÖF zunächst wissentlich belassen. Mit Ausnahme von 2 Patienten wurden alle Patienten der Gruppe 2 auswärts erstoperiert.

In der Gesamtkohorte fanden sich 13 männliche und 5 weibliche Patienten. In Gruppe 1 war das Geschlechterverhältnis 8:3 (N=11; m:w; 1:0,38), in Gruppe 2 betrug es 5:2 (N=7; m:w; 1:0,4).

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Patient- Nummer	Geschlecht	Typ der TÖF	Gruppe	Angeborene Begleitfehlbildungen
1	m	Rezidiv-TÖF nach ÖA IIIb	2	Hufeisenniere, Ankyloglosson, Tracheomalazie, Leistenhoden rechts
2	m	Prox. Rezidiv-TÖF nach ÖA IIIc	2	Tracheomalazie
3	m	pTÖF	1	ASD (Atrium-Septum-Defekt) II, hypertrophe Pylorusstenose, Frühgeborenes der 36. SSW
4	w	Dist. Rezidiv-TÖF nach ÖA IIIc	2	Persistierendes Foramen ovale (PFO), subglottische Stenose
5	w	pTÖF	1	keine
6	w	pTÖF	1	keine
7	m	pTÖF	1	keine

<b>8</b>	m	pTÖF	1	CHARGE-Assoziation mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iriskolobom</li> <li>• Transposition der großen Arterien</li> <li>• Choanalatresie</li> <li>• Mikropenis</li> </ul>
<b>9</b>	m	pTÖF	1	keine
<b>10</b>	m	ÖA IIIc, prox. TÖF, primär übersehen	2	Hypotrophes Reifgeborenes, Duodenalatresie, Tracheomalazie
<b>11</b>	m	ÖA IIIc, prox. TÖF, primär übersehen	2	Tracheomalazie
<b>12</b>	m	pTÖF	1	Zwillings-Frühgeborenes der 34. SSW
<b>13</b>	m	pTÖF	1	Tracheomalazie, GÖR, intestinale Malrotation, Meckel-Divertikel, Leistenhoden links, PFO, ASD II
<b>14</b>	w	ÖA IIIa, TÖF primär belassen	2	VACTERL-Assoziation mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sakrumdysplasie</li> <li>• Kloakenfehlbildung, Uterus et Vagina duplex</li> <li>• VSD (Ventrikel-Septum-Defekt), Linksherzinsuffizienz</li> <li>• Tracheomalazie</li> <li>• Zystennieren bds., Hydronephrose mit Megaureter links, funktionelle Einzelniere recht</li> <li>• Duodenalatresie</li> <li>• Endokrinologisch: Hypothyreose, Diab. insipidus centralis</li> </ul>
<b>15</b>	m	ÖA IIIc, prox. TÖF, primär übersehen	2	Tracheomalazie
<b>16</b>	w	pTÖF	1	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
<b>17</b>	m	pTÖF	1	keine
<b>18</b>	m	pTÖF	1	keine

*m = männlich, w = weiblich, / = fehlend*

In Gruppe 1 war die Diagnose einer pTÖF pränatal bei keinem der Patienten bekannt gewesen. Lediglich bei Patient 9 (Gruppe 1) war pränatal ein Oligohydramnion aufgefallen, während bei Patient 15 (Gruppe 2) pränatal ein Polyhydramnion hinweisgebend für eine ÖA war. Bei Patient 8 (Gruppe 1) wurde bereits pränatal eine Transposition der großen Arterien diagnostiziert. Bei Patient 10 (Gruppe 2) bestätigte sich postnatal der vorgeburtlich gestellte Verdacht auf eine Duodenalatresie. Bei Patientin 14 (Gruppe 2) bestand pränatal der Verdacht auf eine Duodenalatresie, der sich ebenfalls postnatal bestätigte.

Tabelle 2: Deskriptive Statistik demographischer Daten

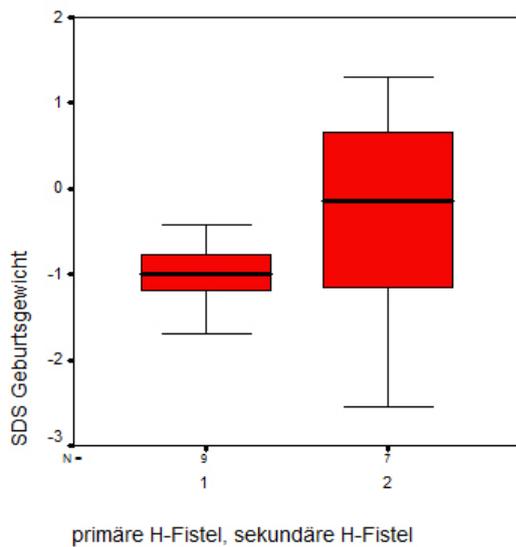
		N	Mini- mum	Maxi- mum	Me- dian	Mittel- wert	Standart- abweichu ng
<b>Schwangerschafts- woche (Geburtszeitpunkt SSW)</b>	in Ge- samt	16	34	40	38	37,9	1,6
	Gr 1	9	34	40	38	37,8	1,9
	Gr 2	7	37	40	38	38,1	1,1
<b>Geburtsgewicht (g)</b>	Ge- samt	16	1970	4200	2905	2917	564
	Gr 1	9	2140	3100	2850	2750	303
	Gr 2	7	1970	4200	3120	3131	760
<b>SDS Geburtsgewicht</b>	Ge- samt	16	-2,55	1,31	-0,86	-0,72	1,02
	Gr 1	9	-1,69	-0,42	-1,00	-1,01	0,42
	Gr 2	7	-2,55	1,31	-0,15	-0,34	1,44
<b>Alter der Mutter bei Geburt (Jahre)</b>	Ge- samt	16	17	38	30,5	29,8	6,1
	Gr 1	9	20	38	30	29,7	6,1
	Gr 2	7	17	38	32	30,0	6,6

SDS = Standardabweichung

Zwei Patienten der Gruppe 1 kamen als Spätfrühgeborene der 34. beziehungsweise 36. SSW zur Welt; alle übrigen Kinder wurden termingerecht geboren (siehe *Tabelle 2*).

Das Geburtsgewicht in Gruppe 1 betrug im Median 2850g (Mittelwert (MW) 2750g; 2410-3100g), das in Gruppe 2 3120g (MW 3131g; 1970-4200g) (*Tabelle 2*). Mittels Standardabweichung wurde das Geburtsgewicht mit der altersentsprechenden Norm korreliert. Hier lag die Gruppe 1 im Durchschnitt deutlich (MW-SDS: -1,01; -1,69 – -0,42), die Gruppe 2 leicht (MW-SDS: -0,34; -2,55 – 1,31) unterhalb der Norm. Der Median-SDS betrug -1,00 in Gruppe 1 und -0,15 in Gruppe 2 (*Tabelle 2*). Es zeigte sich eine größere Varianz des Geburtsgewichtes in Gruppe 2 (*Abbildung 2*).

Abbildung 2: Standardabweichung (SDS) des Geburtsgewichtes im Gruppenvergleich



Das mütterliche Alter bei Geburt betrug in beiden Gruppen im Mittel 30 Jahre (Gruppe 1: 20-38 Jahren; Gruppe 2: 17-38 Jahre) (Tabelle 2).

Bezüglich des Geburtszeitpunktes, des Geburtsgewichtes, der Standardabweichung des Geburtsgewichtes und des mütterlichen Alters bei Geburt fanden sich statistisch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 3).

Tabelle 3: t-Tests demographischer Daten im Gruppenvergleich

	T	df	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz
Schwangerschaftswoche	-0,449	14	0,66	-0,37
Geburtsgewicht	-1,252	7,493	0,25	-381,43
SDS Geburtsgewicht	-1,195	6,807	0,27	-0,67
Alter der Mutter bei Geburt	-0,105	14	0,92	-0,33

#### 4.2. Begleitfehlbildungen

In Gruppe 1 (N=11) wiesen 6 Patienten (45,5%), in Gruppe 2 (N=7) 4 Patienten (57,1%) eine oder mehrere Begleitfehlbildungen auf (siehe Tabelle 4).

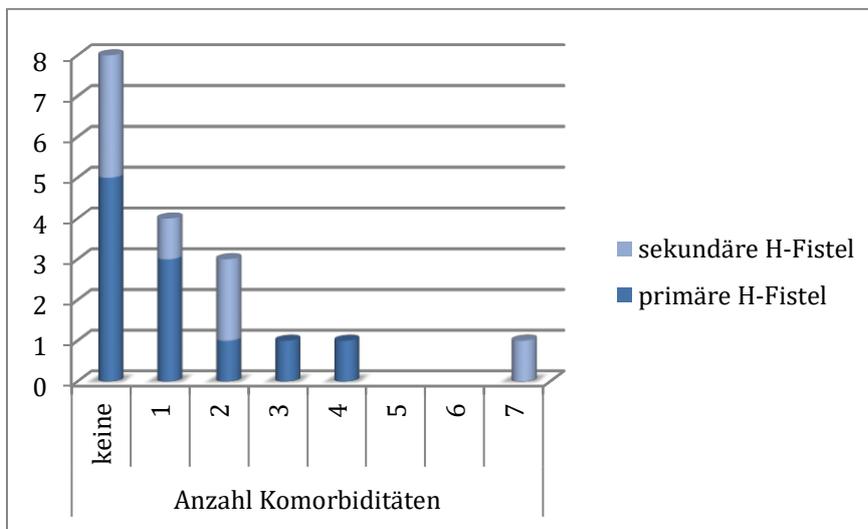
Tabelle 4: Vorkommen von Begleitfehlbildungen

	Keine Begleitfehlbildungen	Begleitfehlbildungen	Gesamt
Gruppe 1	5	6	11
Gruppe 2	3	4	7
Gesamt	8	10	18

Ein statistisch relevanter Unterschied zum Auftreten von Begleitfehlbildungen fand sich zwischen den Gruppen nicht (Chi-Quadrat-Test; Exakter Wert nach Fischer; Exakte Signifikanz (2-seitig):  $p=1,000$ ).

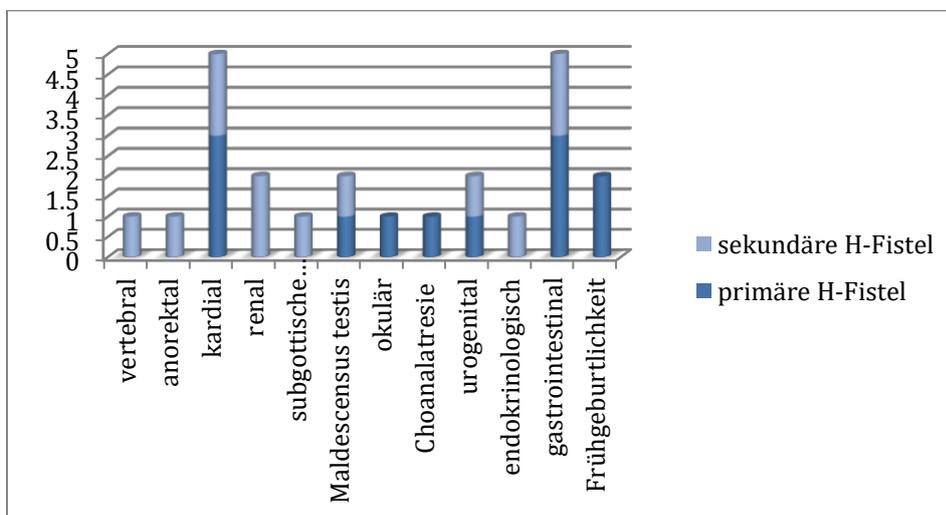
Abbildung 3 verbildlicht die Anzahl der Begleitfehlbildungen im Gruppenvergleich. Nahezu die Hälfte der Patienten (N=5) aus Gruppe 1 (N=11) wiesen keine Begleitfehlbildung auf, während in Gruppe 2 (N=7) am häufigsten bis zu 2 Komorbiditäten (1 Komorbidität N=2, 2 Komorbiditäten N=2) auftraten. In Gruppe 1 fand sich zudem ein Patient mit CHARGE-Assoziation (Patient 8), in Gruppe 2 eine Patientin mit VACTERL-Assoziation (Patientin 14).

Abbildung 3: Anzahl der Komorbiditäten im Gruppenvergleich



Wie in Abbildung 4 ersichtlich, zeigte sich ein weites Spektrum an Begleitfehlbildungen. Gehäuft traten in beiden Gruppen kardiale (N=5; Gruppe 1: N=3, Gruppe 2: N=2) und gastrointestinale Fehlbildungen (N=5; Gruppe 1: N=3, Gruppe 2: N=2) auf.

Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Begleitfehlbildungen im Gruppenvergleich



In Gruppe 1 fanden sich 3 Patienten mit kardialen Fehlbildungen, hierunter ein spätes Frühgeborenes der 36. SSW mit ASD II (Patient 3) sowie eine Patientin mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom (Patientin 16). Patient 13 (Gruppe 1) hatte einen ASD II; zusätzlich wies der Junge eine intestinale Malrotation, ein Meckel-Divertikel und einen Leistenhoden auf. Patient 8 (Gruppe 1) hatte eine CHARGE-Assoziation mit Iriskolobom, Transposition der großen Arterien, Choanalatresie und Mikropenis.

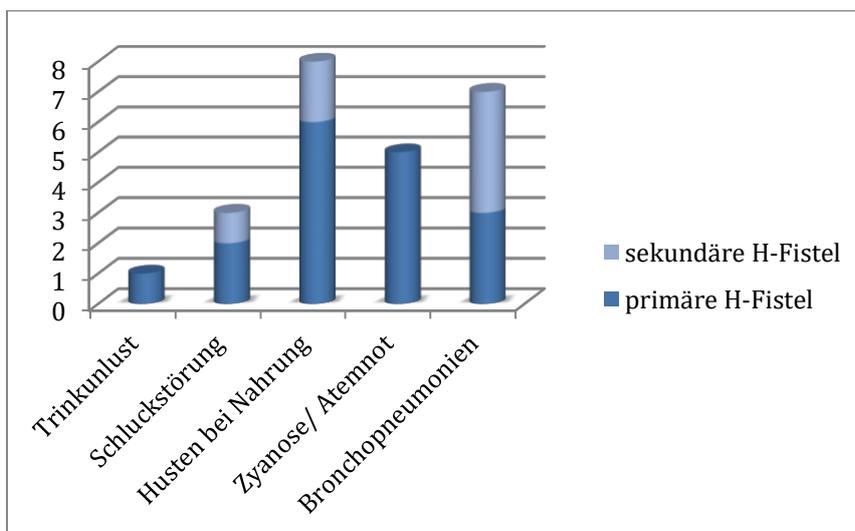
In Gruppe 2 befand sich eine Patientin (Patientin 14) mit VACTERL-Assoziation mit Sakrumdysplasie, Kloakenfehlbildung, Uterus et Vagina duplex, VSD, Zystennieren beidseits, Hydronephrose mit Megaureter links, funktioneller Einzelniere rechts, Duodenalatresie sowie einer Hypothyreose und einen Diabetes insipidus centralis. Patient 10 (Gruppe 2) hatte ebenfalls eine Duodenalatresie. Bei Patient 1 (Gruppe 2) fanden sich eine Hufeisenniere und ein Leistenhoden. Patient 2 (Gruppe 2) wies eine unilaterale Stimmbandparese links auf. Eine Dokumentation, ob diese kongenital oder iatrogen, bei der auswärtigen Korrektur einer ÖA IIIc entstanden war, fand sich nicht. Patientin 4 (Gruppe 2) wies einen ASD II und eine subglottische Stenose auf.

### 4.3. Symptome

#### 4.3.1. Qualität der Symptome

Am häufigsten beobachtet wurden die Symptome „Husten während der Nahrungsaufnahme“ (N=8; Gruppe 1: N=6, Gruppe 2: N=2) und „rezidivierende Bronchopneumonien“ (N=7; Gruppe 1: N=3 und Gruppe 2: N=4). *Abbildung 5* demonstriert die Häufigkeitsverteilung der Symptome im Gruppenvergleich.

*Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Symptome im Gruppenvergleich*



- *Trinkunlust/Trinkschwäche*

Lediglich ein Kind der Gruppe 1 wies eine Trinkunlust/ Trinkschwäche auf.

- *Schluckstörung*

In Gruppe 1 wurde bei 2, in Gruppe 2 bei einem Patienten eine Schluckstörung dokumentiert, die sich insbesondere durch Würgen und Regurgitationen bei der Nahrungsaufnahme äußerte.

- *Husten bei der Nahrungsaufnahme*

Husten durch Aspiration bei der Nahrungsaufnahme betraf 6 Patienten der Gruppe 1, während dies nur bei 2 Patienten der Gruppe 2 auftrat.

- *Zyanose und Atemnot*

Bei 5 Patienten der Gruppe 1 kam es während der Nahrungsaufnahme wiederholt zu einer Aggravation von Hustenepisoden bis hin zu Atemnot und Zyanose.

- *Rezidivierende Bronchopneumonien*

In Gruppe 2 fanden sich 4 Patienten (57,1%) mit rezidivierenden Aspirations-Bronchopneumonien, während diese in Gruppe 1 bei 3 Patienten (27,3%) auftraten. Bei 4 Patienten (Gruppe 1: N=1, Gruppe 2: N=3) nahmen die Aspirations-Bronchopneumonien einen fulminanten Verlauf. In der Gesamtkohorte traten Bronchopneumonien bei 38,9% der Patienten auf.

Patient 1 (Gruppe 2) entwickelte nach zweifacher Bougierung einer ösophagealen Anastomosenstenose nach auswärtiger Korrektur einer ÖA IIIb eine beidseitige Pneumonie mit *Klebsiella oxytoca* und wurde intubationspflichtig, wodurch sich der operative Verschluss der Rezidiv-TÖF verzögerte.

Bei Patient 2 (Gruppe 2) trat ebenfalls nach Diagnosestellung eines proximalen Fistelrezidives eine Pneumonie auf, die eine CPAP (continuous positive airway pressure)-Beatmung erforderlich machte. Auch hier verzögerte sich die operative Versorgung der Rezidiv-TÖF.

Patientin 4 (Gruppe 2), die bereits vor Diagnosestellung des distalen Fistelrezidivs mehrere Aspirationspneumonien erlitten hatte, erkrankte unmittelbar präoperativ an einer Pneumonie, die eine intensivmedizinische Behandlung notwendig machte.

Patient 12 (Gruppe 1) entwickelte am 3. Lebenstag eine intubationspflichtige rechtsseitige Pneumonie. Daraufhin waren auswärts eine Bronchoskopie und eine Ösophagus-Breischluck-Untersuchung durchgeführt worden, wobei in beiden die Darstellung der pTÖF nicht gelungen war.

### 4.3.2. Symptombeginn

Durchschnittlich fielen erste Symptome einer TÖF in Gruppe 1 am 5,1. Lebenstag (N=7; Median 1 Tag, Tag 1-21; *Tabelle 5*) auf, wobei hiervon 5 Kinder retrospektiv bereits bei der ersten Nahrungsaufnahme am 1. Lebenstag symptomatisch geworden waren (*Abbildung 6*). Bei Patientin 6 (Gruppe 1) fielen die Symptome erst nach 21 Tagen auf. In Gruppe 2 lag der Zeitpunkt des Symptombeginnes im Mittel bei 79,5 Tagen (N=2; Median 79,5 Tage, Tag 39-120); in der Gesamtkohorte bei 21,7 Lebenstagen (N=9; Median 1 Tag, Tag 1-120; *Tabelle 5*). Da es sich in Gruppe 2 um eine heterogene Gruppe mit sekundären TÖF handelt, wird dies lediglich der Vollständigkeit halber aufgeführt. Darüber hinaus wäre auch die geringe Gruppengröße von N=2 wenig aussagekräftig. Auf die Kalkulation eines Gruppenunterschiedes daher wurde verzichtet.

*Tabelle 5: Symptombeginn und Zeitpunkt der Diagnosestellung*

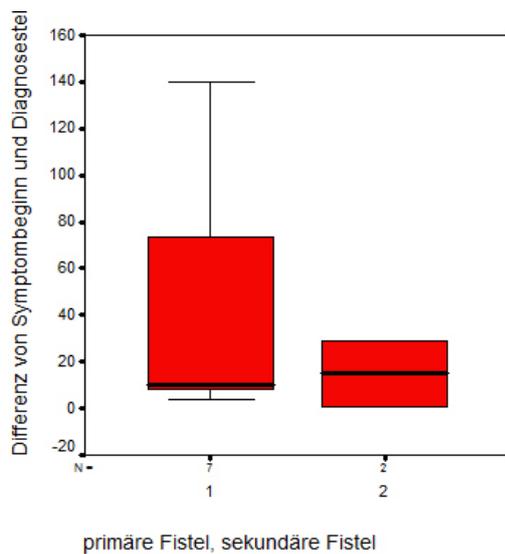
			N	Mini- mum	Maxi- mum	Median	Mittel- wert	Standard- abweichung
<b>Alter bei Symptombeginn (Lebenstag)</b>	Gesamt	9	1	120	1	21,7	39,1	
	Gr 1	7	1	21	1	5,1	7,8	
	Gr 2	2	39	120	79,5	79,5	57,3	
<b>Alter bei Diagnose (Lebenstage)</b>	Gesamt	16	5	285	42	85,5	93,7	
	Gr 1	9	5	161	19	57,8	62,4	
	Gr 2	7	13	285	44	121,1	118,8	
<b>Differenz (Alter<sub>Diagnosestellung</sub> - Alter<sub>Symptombeginn</sub>) (Tage)</b>	Gesamt	9	1,00	140,0	10	38,7	49,2	
	Gr 1	7	4,0	140,0	10	45,4	54,0	
	Gr 2	2	1,0	29,0	15	15,0	19,8	

### 4.4. Diagnosestellung

Das Alter bei Diagnosestellung lag in Gruppe 1 im Median bei 19 Tagen (MW 57,8 Tage; 5-161 Tage; *Tabelle 5, Tabelle 7*), in der Gesamtkohorte im Median bei 42 Tagen (N=16; MV 85,5 Tage, Tag 5-285; *Tabelle 5, Tabelle 7*). In Gruppe 2 betrug das Alter bei Diagnosestellung im Median 44 Tage (MW 121,1 Tage; 13-285 Tage; *Tabelle 5, Tabelle 7*). Da die TÖF bei den Patienten der Gruppe 2 sekundär entstanden ist, ist auch dies von mäßiger Relevanz und demonstriert vornehmlich eine Vergleichbarkeit beider Gruppen bezüglich des Alters bei Diagnosestellung. Auffällig war, dass 2 der 3 Kinder mit verbliebener proximaler TÖF nach partieller Korrektur einer ÖA IIIc bei Diagnosestellung bereits 151 (Patient 11) und 285 (Patient 10) Tage alt waren. Ein statistisch relevanter Gruppenunterschied bestand dennoch nicht (t-Test; 2-seitige Signifikanz: p=0,917; *Tabelle 6*).

Aufschlussreicher ist die Differenz zwischen Alter bei Symptombeginn und Diagnosestellung. Diese betrug im Median der Gesamtkohorte 10 Tage (N=9; Gruppe 1: N=7, Gruppe 2: N=2; *Tabelle 5, Abbildung 6*); in Gruppe 1 waren es 10 Tage (N=7), in Gruppe 2 waren es 15 Tage (N=2). Unter den Kindern mit verbliebener proximaler TÖF finden sich 2 (Patienten 14 und 15), bei denen die TÖF vor Beginn einer oralen Nahrungsaufnahme bekannt und entsprechend auf eine orale Nahrungssapplikation verzichtet worden war. Diese wurden bis zur operativen Versorgung der TÖF nicht symptomatisch und gingen entsprechend nicht in die Betrachtung ein.

*Abbildung 6: Differenz von Symptombeginn und Diagnosestellung (Tage) im Gruppenvergleich*



Wie *Abbildung 6* verdeutlicht, kam es insbesondere bei den Patienten der Gruppe 1 zu einer großen Streuung des Zeitintervalls zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung, allerdings ist die geringe Patientenzahl in Gruppe 2 (N=2) wenig repräsentativ.

Ein statistisch relevanter Gruppenunterschied hinsichtlich der Differenz zwischen Symptombeginn und Zeitpunkt der Diagnosestellung bestand ebenfalls nicht (t-Test; 2-seitige Signifikanz:  $p=0,478$ ; *Tabelle 6*), was jedoch in Anbetracht der geringen Patientenzahl in Gruppe 2 kaum Aussagekraft besitzt.

*Tabelle 6: t-Test zum Gruppenvergleich von Zeitpunkt der Diagnosestellung und Differenz zwischen Symptombeginn und Zeitpunkt der Diagnosestellung*

T	df	Signifikanz	Mittlere
---	----	-------------	----------

			(2-seitig)	Differenz
Alter bei Diagnosestellung	-0,106	15	0,917	0,33
Differenz (Alter <sub>Diagnosestellung</sub> - Alter <sub>Symptombeginn</sub> ) (Tage)	0,750	7	0,478	30,43

#### 4.4.1. Besonderheiten im Verlauf

Patient 2 (Gruppe 2) wurde erst nach der Diagnosestellung einer Rezidiv-TÖF erstmals mit einer Pneumonie symptomatisch. Nach der Diagnosediagnosestellung wurde die Nahrung über eine Magensonde appliziert und von weiteren Fütterungsversuchen abgesehen. Daher geht dieser Patient nicht in die Berechnung zur Differenz des Alters bei Symptomerstmanifestation und des Alters bei Diagnosestellung ein (*Tabelle 5, Tabelle 6*).

Patient 8 (Gruppe 1) wurde nach Diagnosestellung einer pTÖF und arterieller Switch-Operation intubiert und beatmet verlegt. Bis dahin hatte keine orale Nahrungsaufnahme stattgefunden; symptomatisch wurde dieses Kind nicht.

Patient 9 (Gruppe 1) war unmittelbar postnatal reanimationspflichtig; ob dies mit der pTÖF zusammenhing, wurde nicht dokumentiert. Im Verlauf entwickelte er eine NEC (nekrotisierende Enterokolitis), die auswärts konservativ behandelt wurde. Daher waren rezidivierendes Verschlucken und Zyanose-Attacken erst mit dem oralen Kostaufbau ab dem 10. Lebenstag aufgetreten.

Patient 10 (Gruppe 1) erhielt am 5. Lebenstag auswärts eine Duodenoduodenostomie wegen einer Duodenalatresie. Diesbezüglich sind keine weiteren Einschränkungen im Verlauf dokumentiert.

Patient 11 (Gruppe 2) hatte vor der Zuweisung wegen einer Tracheomalazie eine Aortopexie erhalten; zuvor war eine unvollständige Korrektur der ÖA IIIc unter unwissentlichem Erhalt der proximalen Fistel erfolgt. Im Rahmen einer der beiden Voroperationen muss es zu einer nicht näher beschriebenen Trachealverletzung sowie einer beidseitigen Rekurrensparese gekommen sein, was die Anlage eines Tracheostomas notwendig gemacht hatte.

Bei Patient 13 (Gruppe 1) waren seit der Geburt rezidivierend Aspirationspneumonien aufgetreten, weshalb im Alter von 3 Monaten auswärts eine perkutane endoskopische Jejunostomie (PEJ) angelegt und auf eine orale Flüssigkeitsapplikation verzichtet worden war. Zuvor war das Kind im Alter von 2 Monaten auswärts wegen eines Volvulus mit Sigmateilnekrose, hervorgerufen durch eine intestinale Malrotation, operiert worden. Die

Vorstellung bei uns erfolgte mit 4 1/2 Monaten zur Mitbeurteilung einer bekannten Tracheomalazie. Im Rahmen der Diagnostik fiel daraufhin eine pTÖF auf.

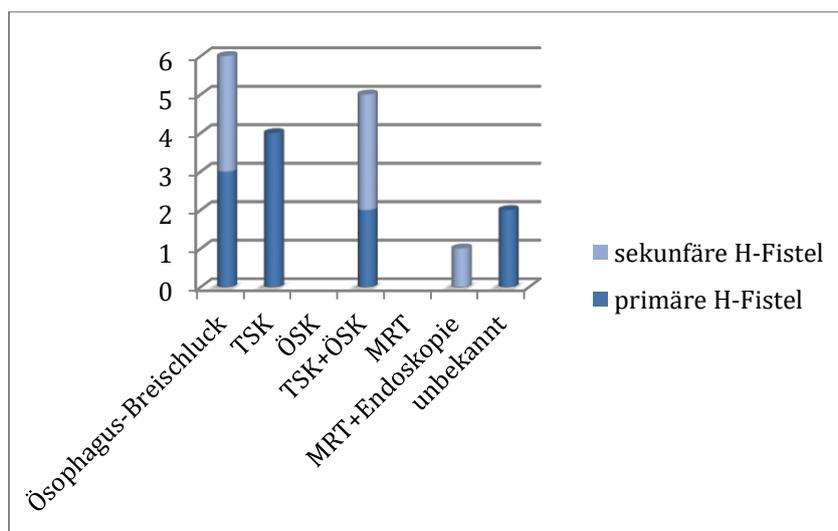
Patientin 14 (Gruppe 2) war wegen einer ÖA Typ IIIa zunächst nicht oral ernährt worden. Da die proximale TÖF in der TSK unmittelbar präoperativ vor Anastomosierung des Ösophagus auffiel, wurde die Nahrung auch postoperativ bis zum Verschluss der TÖF über eine Magensonde appliziert. Am 2. Lebenstag war auswärts eine Laparotomie zur Duodenoduodenostomie, Anlage eines Gastrostomas, eines Cystofix® und eines Ileostomas durchgeführt worden.

Bei Patient 15 (Gruppe 2) fiel die proximale TÖF zufällig in einer Ösophagus-Breischluck-Untersuchung auf, die routinemäßig vor dem oralen Kostaufbau nach Korrektur einer ÖA durchgeführt worden war. Bei endoskopischer Diagnosesicherung wurde eine Duodenalsonde zur enteralen Ernährung bis zum Verschluss der TÖF eingelegt. Auch bei diesem Patienten traten durch die TÖF keine Symptome auf, ein Fütterungsversuch blieb bis zur Korrektur der proximalen TÖF aus.

Patientin 16 (Gruppe 1) wurde nach Diagnosestellung wegen eines hypoplastischen Linksherzsyndroms intubiert und beatmet verlegt. Ob bis zu diesem Zeitpunkt eine orale Nahrungsaufnahme stattgefunden und die Patientin Symptome einer pTÖF gezeigt hatte, wurde nicht übermittelt.

#### 4.4.2. Methode der Diagnosestellung

Abbildung 7: Erfolgreiche Methoden der Primärdiagnostik und deren Verteilung im Gruppenvergleich



Endoskope = keine Differenzierung zwischen ÖSK und TSK dokumentiert

Wie in *Abbildung 7* dargestellt, wurde die TÖF am häufigsten primär mittels TSK (N=4; Gruppe 1: N=4, Gruppe 2 N=0) oder in Kombination mit einer ÖSK (N=5; Gruppe 1: N=2, Gruppe 2: N=3) diagnostiziert, wobei 7 der TSK (Gruppe 1: N= 5, Gruppe 2: N=2) und 4 der ÖSK (Gruppe 1: N=2, Gruppe 2 N=2) in unserem Hause stattfanden.

Eine Ösophagus-Breischluck-Untersuchung war bei 6 Patienten (Gruppe 1: N=3, Gruppe 2: N=3) die erste diagnostische Maßnahme (*Abbildung 7*); davon bei 3 Patienten in unserem Hause (Gruppe 1 N=1, Gruppe 2 N=2), wobei die TÖF bei Patient 15 (Gruppe 2) einen Zufallsbefund darstellte (s.o.). Bei Patient 1 (Gruppe 2) war wegen einer Pneumonie und des Verdachtes auf eine Rezidiv-TÖF am 39. Tag nach Korrektur einer ÖA IIIb eine Ösophagus-Breischluck-Untersuchung durchgeführt worden, die den Verdacht bestätigte. 10 Tage zuvor war wegen einer ausgeprägten Anastomosenstenose des Ösophagus eine ÖSK mit einer Bougierung des Ösophagus erfolgt (s.o.), in der keine TÖF evident geworden war.

Mittels MRT und einer nicht näher spezifizierten Endoskopie wurden bei Patient 10 (Gruppe 2) auswärts die proximale TÖF nach Korrektur einer ÖA IIIc, sowie ein Divertikel im Bereich der ehemaligen distalen TÖF, festgestellt (*Abbildung 7*).

Bei 2 Patienten der Gruppe 2 (Patient 8 und Patientin 16) wurde das Mittel der Primärdiagnostik nicht dokumentiert (*Abbildung 7*). Bei beiden Patienten handelt es sich um kardial vorerkrankte Kinder, die intubiert und beatmet verlegt worden waren.

Eine diagnostische ÖSK oder MRT alleinig wurde bei keinem Patienten durchgeführt (*Abbildung 7*).

#### **4.4.3. Verzögerung der Diagnosestellung durch Fehldiagnostik**

Bei zwei Patienten (Gruppe 1: N=2, Gruppe 2: N=0) kam es in der Primärdiagnostik durch falsch negative Befunde zu einer Verzögerung der Diagnosestellung; in den übrigen Fällen war die Primärdiagnostik erfolgreich.

Bei beiden Patienten (Patient 7 und 12) war die pTÖF in einer Ösophagus-Breischluck-Untersuchung auswärts nicht dargestellt worden, wobei bei Patienten 7 (Gruppe 1) zwei Ösophagus-Breischluck-Untersuchungen durchgeführt worden waren. Von den damit insgesamt 9 Untersuchungen (Gruppe 1: N=6, Gruppe 2: N=3), die in unserer Patientenkohorte durchgeführt wurden, waren damit 3 (Gruppe 1: N=3, Gruppe 2: N=0) falsch negativ, was einer Detektionsrate von 66,7% in der Gesamtkohorte und 50% in Gruppe 1 entspricht.

Bei Patient 12 (Gruppe 1) wurde auswärtig zusätzlich zu einer Ösophagus-Breischluck-Untersuchung eine TSK durchgeführt, bei der die pTÖF ebenfalls nicht identifiziert wurde.

Damit war eine (Gruppe 1: N=1, Gruppe 2: N=0) von insgesamt 10 durchgeführten Tracheoskopien (Kombination mit ÖSK hier einbezogen; Gruppe 1: N=7, Gruppe 2: N=3) falsch negativ. Dies entspricht einer Detektionsrate von 90% für die Gesamtkohorte und 85,7% für die Gruppe 1. Allerdings wurden 17 der 18 Patienten im Rahmen der Primärdiagnostik oder präoperativ zur Bestätigung der Diagnose in unserem Hause erneut tracheoskopiert. Hier gelang die Fisteldarstellung stets unmittelbar, womit die Detektionsrate hier bei 100% lag.

#### **4.4.4. Tracheoskopische und ösophagoskopische Darstellung der TÖF**

Außer bei Patient 1 (Gruppe 2) wurde die Diagnose, falls nicht primär mittels LTS in unserem Hause gestellt, stets durch eine LTS vor der operativen Versorgung gesichert, die Position der TÖF bestimmt und etwaige Fehlbildungen im Bereich der Atemwege detektiert. Verwendet wurde hierfür ein starres Ventilationsbronchoskop mit einer Hopkins-Optik (Karl Storz Endoscopy, Hopkins-Optic 0°, Durchmesser 1,9-3,5mm) in Allgemeinanästhesie. Während der LTS im Rahmen der Primärdiagnostik oder unmittelbar präoperativ konnte die TÖF bei 10 Patienten (Gruppe 1: N=6, Gruppe 2: N=4) mit dem starren Endoskop intubiert werden, was 58,8% der Gesamtkohorte entspricht. In 4 Fällen (Gruppe 1: N=3, Gruppe 2: N=1), bei denen die TÖF nicht mit dem Endoskop passiert werden konnte, wurde diese mit einem Seldinger-Draht (Durchmesser 1-1,2mm) beziehungsweise in einem Fall mit einem Ureterkatheter (3 Charrière) intubiert, sodass dessen gegenläufiges Ende mittels ÖSK sichtbar wurde und das ösophageale Ostium der TÖF markierte. Bei 5 weiteren Patienten wurde zusätzlich zur ÖSK durchgeführt (Gruppe 1: N=2, Gruppe 2: N=3), wobei sich der Fisteleingang ohne Markierung hier nur bei den beiden Patienten der Gruppe 1 darstellen ließ.

Bei der LTS fand sich bei insgesamt 7 Patienten (Gruppe 1: N=1, Gruppe 2: N=6) eine Tracheomalazie (s.u.); bei 4 Patienten (Gruppe 1: N=0, Gruppe 2: N=4) waren anderweitige Auffälligkeiten der Atemwege evident. Bei Patient 2 (Gruppe 2) zeigte sich eine vorbestehende Stimmbandparese links (s.o.) und in der darüber hinaus durchgeführten ÖSK eine Anastomosenstenose des Ösophagus. Bei Patientin 4 (Gruppe 2) fiel eine subglottische Stenose Cotton I auf. Bei Patient 10 (Gruppe 2) bestätigte sich der Verdacht auf ein Trachealdivertikel in Position der ehemaligen distalen TÖF. Hier stellte sich die Anastomose in der ÖSK ausreichend weit dar. Bei Patient 11 (Gruppe 2) zeigte sich zusätzlich zur bekannten Tracheomalazie die bekannte beidseitige Stimmbandparese unbekannter Genese.

## **4.5. Therapie**

### **4.5.1. Präoperativer Verlauf und Operationszeitpunkt**

Präoperativ wurden 3 Patienten (N=12; Gruppe 1: N=0, Gruppe 2: N=3) über eine Duodenalsonde und 4 Patienten (N=12; Gruppe 1: N=3, Gruppe 2: N=1) über eine Magensonde enteral ernährt. Bei Patient 13 (Gruppe 1) fand die enterale Ernährung weiterhin

über die schon bestehende perkutane Jejunalsonde statt. Bei Patient 18 (Gruppe 2) wurde nach Diagnosestellung die orale Nahrungsapplikation fortgeführt, während 3 Patienten (Gruppe 1) bis zur Operation vollständig parenteral ernährt wurden.

Der Zeitpunkt des operativen Verschlusses der TÖF fand im Gesamtkollektiv im Median am 59. Lebenstag (N=18; MW 89,4. Tag; 8.-334. Tag; *Tabelle 7*); in Gruppe 1 am 23. Tag (N=11; MW 56,8. Tag; 8.-168. Tag; *Tabelle 7*) und in Gruppe 2 am 71. Tag (N=7; MW 140,6. Tag; 25.-334. Tag; *Tabelle 7*) statt.

*Tabelle 7: Gruppenvergleich des Alters bei Diagnosestellung und bei Verschluss der TÖF sowie dessen Differenz*

		N	Mini- mum	Maxi- mum	Median	Mittel- wert	Standard- abweichung
<b>Alter bei Diagnose (Lebenstage)</b>	Gesamt	16	5	285	42	85,5	93,7
	Gr 1	9	5	161	19	57,8	62,4
	Gr 2	7	13	285	44	121,1	118,8
<b>Alter bei Verschluss (Lebenstage)</b>	Gesamt	18	8	334	59	89,4	95,4
	Gr 1	11	8	168	23	56,8	59,0
	Gr 2	7	25	334	71	140,6	122,4
<b>Differenz (Alter<sub>Verschluss</sub> -Alter<sub>Diagnosestellung</sub>) (Tage)</b>	Gesamt	16	2	49	7	11,5	13,3
	Gr 1	9	2	9	6	5,3	2,4
	Gr 2	7	2	49	12	19,4	17,3

Die Differenz des Alters bei Erstdiagnose der TÖF und des Alters beim operativen Verschluss der TÖF betrug in der Gesamtpopulation im Median 7 Tage (N=16; MW 11,5 Tage; 2-49 Tage; *Tabelle 7*). In Gruppe 1 lag diese im Median bei 6 Tagen (N=9; MW 5,3 Tage; 2-9 Tage; *Tabelle 7*). In Gruppe 2 war der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Operation im Median mit 12 Tagen (N=7; MW 19,4 Tage; 2-49 Tage; *Tabelle 7*) etwas länger.

Es ergab sich weder ein statistisch relevanter Gruppenunterschied bezüglich des Patientenalters bei Verschluss der TÖF (t-Test; 2-seitige Signifikanz: p=0,131; *Tabelle 8*) noch beim Vergleich von dessen zeitlicher Differenz zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t-Test; 2-seitige Signifikanz: p=0,075; *Tabelle 8*).

*Tabelle 8: t-Test zum Gruppenvergleich von Zeitpunkt der Operation und Differenz zwischen dieser und der Diagnosestellung*

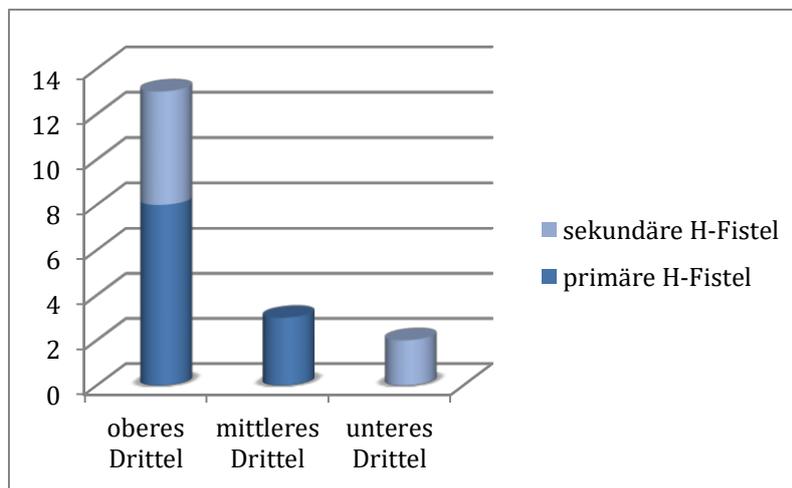
	T	df	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz
<b>Alter bei Verschluss</b>	-1,689	7,799	0,131	-83,75
<b>Differenz (Alter<sub>Verschluss</sub> -Alter<sub>Diagnosestellung</sub>)</b>	-2,134	6,179	0,075	-14,10

Drei der Patienten der Gruppe 2 (Patient 1,2 und 4; alle mit Fistelrezidiv) entwickelten unmittelbar präoperativ eine Pneumonie, die den Zeitpunkt des operativen Fistelverschlusses hinauszögerte. Hiervon waren 2 Patienten präoperativ über eine Duodenalsonde, einer über eine Magensonde ernährt worden.

#### 4.5.2. Lokalisation der TÖF

Da die Lokalisation der TÖF in unserem Hause stets mittels LTS detektiert wurde, werden im Folgenden nur die trachealen Mündungen der TÖF verglichen. Die häufig angegebene Beziehung zu den Wirbelkörpern wurde nicht bestimmt, da hierzu eine Ösophagus-Breischluck-Untersuchung zur Diagnostik notwendig wäre, der nicht Teil unseres diagnostischen Standards ist.

Abbildung 8: Lokalisation der TÖF im Gruppenvergleich



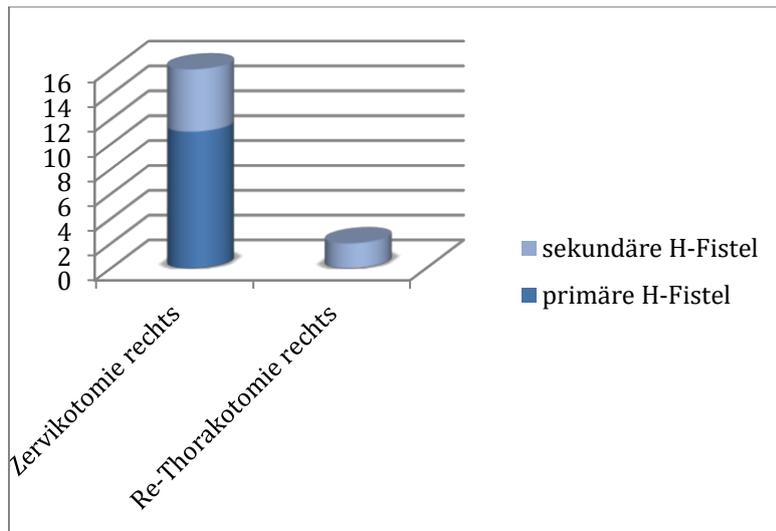
Wie *Abbildung 8* demonstriert, befand sich die Mündung der TÖF bei 13 Patienten (Gruppe 1: N=8 (72,7% der Gruppe 1), Gruppe 2: N=5 (71,4% der Gruppe 2)) im oberen Drittel der Trachea. Bei 3 Patienten (27,3% der Gruppe 1), die alle der Gruppe 1 angehörten, war die Mündung der TÖF im mittleren Drittel der Trachea lokalisiert. Lediglich bei den beiden Patienten mit Rezidiv einer distalen TÖF nach ÖA/TÖF (28,6% der Gruppe 2) fand sich die Mündung der sTÖF im unteren Drittel der Trachea.

#### 4.5.3. Operationstechnik

Bei 16 Patienten (Gruppe 1: N=11, Gruppe 2: N=5) (88,9%) wurde die TÖF über einen rechtsseitigen collaren Zugang verschlossen (*Abbildung 9*). Die Operationstechnik entsprach der bereits in der Einleitung (*Kapital 2.11.2.1*) beschriebenen Technik und wurde bei allen Patienten der Gruppe 1 (100%) und 5 Patienten (71,4%) der Gruppe 2 angewandt. Bei Patient 10 (Gruppe 2) wurde zusätzlich eine rechtsseitige Re-Thorakotomie durchgeführt, um ein im

unteren Trachealdrittel im Bereich der ehemaligen distalen TÖF lokalisiertes Divertikel zu resezieren. Lediglich bei 2 Patienten, beide aus Gruppe 2 (Patienten 1 und 4) (11,1% der Gesamtpatientenzahl; 28,6% der Gruppe 2), wurde zum Fistelverschluss eine Re-Thorakotomie durchgeführt, da sich das Rezidiv der TÖF im unteren Trachealdrittel befand. Auch hier wurde die Operationstechnik, wie in der Einleitung (*Kapitel 2.11.2.4*) dargestellt, durchgeführt.

Abbildung 9: Operativer Zugang im Gruppenvergleich



Bei 16 (Gruppe 1: N=11, Gruppe 2: N=5) von 18 (Gruppe 1: N=11, Gruppe 2: N=7) Patienten fand unmittelbar präoperativ eine LTS zur Darstellung der TÖF statt. Bei Patient 1 (Gruppe 2) wurde nach Darstellung der TÖF in zwei Breischluck-Untersuchungen auf eine präoperative LTS verzichtet; bei Patient 11 (Gruppe 2) finden sich hierzu keine Angaben. Bei 4 Patienten (Gruppe 1: N=4, Gruppe 2: N=0) wurde zusätzlich eine ÖSK durchgeführt. Allerdings ist es möglich, dass in einigen weiteren Fällen ebenfalls eine ÖSK stattfand, die hinreichend nicht dokumentiert wurde. Gemäß unseres Behandlungsstandards wurde bei 14 Patienten (Gruppe 1: N=10, Gruppe 2: N=4) wurde die intraoperative Darstellung der TÖF durch eine tracheoskopisch eingebrachte Schienung erleichtert; bei 3 Patienten fehlt die Dokumentation; bei einem Patienten (Gruppe 2) fand keine LTS statt (s.o.). Zur Schienung wurde in 11 Fällen (Gruppe 1: N=8, Gruppe 2: N=3) ein Ureterkatheter (3-4 Charrière) und in einem Fall (Gruppe 2) eine Magensonde verwendet. Bei 2 Patienten der Gruppe 1 ist das zur Schienung verwendete Material nicht dokumentiert.

Bei 15 (Gruppe 1: N=10, Gruppe 2: N=5) der über einen rechtsseitigen zervikalen Zugang operierten Patienten (N=16; Gruppe 1: N=11, Gruppe 2: N=5) wurde der N. laryngeus recurrens dexter intraoperativ dargestellt; bei einem Patienten (Gruppe 1) fand sich diesbezüglich keine Dokumentation. Bei den beiden Patienten (Patienten 1 und 4; Gruppe 2), bei denen ein Fistelverschluss über eine rechtsseitige Re-Thorakotomie durchgeführt wurde,

fand dies nicht statt. Bei 9 (Gruppe 1: N=7, Gruppe 2: N=2) von 10 (Gruppe 1: N=8, Gruppe 2: N=2) dokumentierten Fällen wurden zum Fistelverschluss Einzelligaturen mit einem resorbierbaren Nahtmaterial genutzt. Zur Anwendung kamen hier monophile Fäden (Monocryl® und PDS®) der Stärken 6-0 bis 5-0 oder geflochtene Fäden (Vicryl®) der Stärken 7-0 bis 4-0. Lediglich bei einem Patienten der Gruppe 1 wurden 5-0 Prolene® Einzelligaturen als nicht resorbierbares, monophiles Nahtmaterial eingesetzt. Bei 6 (37,5%; Gruppe 1: N= 3, Gruppe 2: N= 3) von 16 dokumentierten Patienten (Gruppe 1: N=10, Gruppe 2: N=6) fand zusätzlich ein Clipping des Trachea- und Ösophagus-nahen Fistelendes statt. Eine nähere Materialbezeichnung findet sich hierzu nicht. Bei 5 weiteren (31,3%; Gruppe 1: N=2, Gruppe 2: N=3) von dokumentierten 16 Patienten (Gruppe 1: N=10, Gruppe 2: N=6), wurde eine Übernähung der Fistelstumpfe durchgeführt. Bei keinem der Patienten wurden Clipping und Übernähung kombiniert. Bei den 16 dokumentierten Patienten (Gruppe 1: N=10, Gruppe 2: N=6) wurde die TÖF durchtrennt. Ein Gewebeinterponat wurde bei keinem Patienten (N=16; Gruppe 1: N=10, Gruppe 2: N=6) zwischen den Fistelstümpfen platziert. In 8 (50%; Gruppe 1: N=6, Gruppe 2: N=2) von 16 (Gruppe 1: N=10, Gruppe 2: N=6) Fällen wurde TachoSil® (Versiegelungsmatrix der Firma Takeda; Wirkstoffe: humanes Fibrinogen und Thrombin, Humanalbumin, equines Kollagen) im Bereich der ehemaligen TÖF zwischen Ösophagus und Trachea eingebracht; bei einem Patienten (Patient 13, Gruppe 1) wurde zusätzlich Fibrinkleber (Tisseel® der Firma Baxter; Wirkstoffe: humanes Fibrinogen und Thrombin, synthetisches Aprotinin) verwendet, während bei einem Weiteren (Patient 7, Gruppe 1) ausschließlich Tisseel® zur zusätzlichen Sicherung des Fistelverschlusses zum Einsatz kam. Bei 9 (Gruppe 1: N=5, Gruppe 2: N=4) von 16 dokumentierten Patienten (Gruppe 1: N=10, Gruppe 2: N=6) wurde eine Drainage eingelegt; nach Zervikotomie wurde bei 7 Patienten (50% der Zervikotomierten (N=14); Gruppe 1: N=5, Gruppe 2: N=2) eine Redon-Wunddrainage und bei Patient 10 (Gruppe 2), wegen der zusätzlichen rechtsseitigen Re-Thorakotomie zur Resektion des Trachealdivertikels, eine Thoraxdrainage verwendet. Bei beiden Patienten (Patienten 1 und 4; Gruppe 2), bei denen der Fistelverschluss über eine rechtsseitige Re-Thorakotomie erfolgte, wurde ebenfalls eine Thoraxdrainage eingelegt. Das Datum der Entfernung der Drainagen wurde nicht einheitlich dokumentiert, insofern kann hierüber keine valide Aussage gemacht werden.

Eine perioperative antibiotische Therapie wurde bei 10 Patienten (55,6% der gesamten Kohorte; Gruppe 1: N=6, Gruppe 2: N=4) dokumentiert; bei 8 Patienten wurde Cefuroxim verwendet, hiervon einmal in Kombination mit Metronidazol (Patientin 14; Gruppe 2) und einmal mit Metronidazol und Gentamicin (Patientin 4; Gruppe 2). Eine Kombination aus Cefotaxim und Metronidazol wurde bei einem Patienten gewählt (Patient 8; Gruppe 1). Für einen Patienten (Patient 15; Gruppe 2) findet sich keine Angabe zum verwendeten Antibiotikum.

#### 4.6. Kurzfristiger postoperativer Verlauf

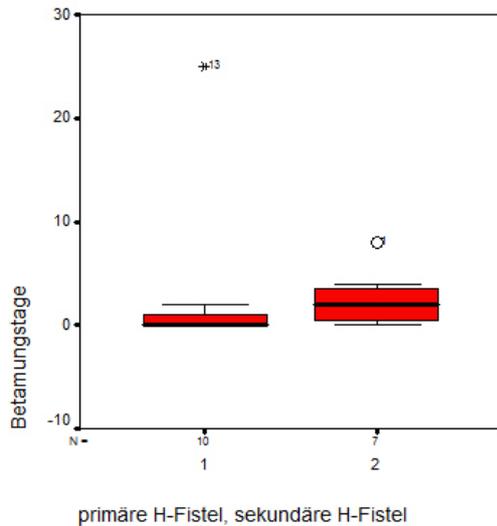
- *Nachbeatmung*

Aus Gruppe 1 (N=11) wurden 5 Patienten postoperativ nachbeatmet. Die Beatmungszeit betrug im Mittel 2,9 Tage (N=10; 0-25 Tage; *Tabelle 9, Tabelle 11; Abbildung 10*). Eine Patientin (Patientin 16, Gruppe 1) wurde wegen einer kardialen Problematik im Rahmen eines hypoplastischen Linksherzsyndroms beatmet in eine andere Klinik verlegt, sodass die Nachbeatmungsphase nicht nachvollzogen werden konnte. Bei Patient 13 (Gruppe 1) gelang die Extubation aufgrund einer ausgeprägten Tracheomalazie nur vorübergehend, so dass dieser reintubiert und am 25. postoperativen Tag ein Tracheostoma angelegt wurde. Erst daraufhin konnte die mechanische Beatmung beendet werden (*Abbildung 10*). In Gruppe 2 (N=7) wurden ebenfalls 5 Patienten nachbeatmet, hierunter die beiden Patienten (Patient 1, Patientin 4), die rethorakotomiert wurden. Die Beatmungszeit in Gruppe 2 betrug im Mittel 2,6 Tage (N=7, 0-8 Tage, *Tabelle 9, Tabelle 11; Abbildung 10*).

*Tabelle 9: Gruppenvergleich zur Notwendigkeit einer postoperativen Nachbeatmung*

	<b>Keine Nachbeatmung</b>	<b>Nachbeatmung</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Gruppe 1</b>	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11 (100%)
<b>Gruppe 2</b>	2 (28,6%)	5 (71,4%)	7 (100%)
<b>Gesamt</b>	8 (44,4%)	10 (55,6%)	18 (100%)

*Abbildung 10: Gruppenvergleich der Beatmungstage*



Weder bezüglich der Notwendigkeit einer postoperativen Nachbeatmung (Chi-Quadrat-Test; Exakter Wert nach Fischer; Exakte Signifikanz (2-seitig):  $p=0,367$ ), noch der Dauer der Nachbeatmung (t-Test; 2-seitige Signifikanz:  $p=0,917$ ; *Tabelle 10*) ergab sich ein statistisch relevanter Gruppenunterschied.

*Tabelle 10: t-Tests zum Gruppenvergleich des kurzfristigen Verlaufes*

	<b>T</b>	<b>df</b>	<b>Signifikanz (2-seitig)</b>	<b>Mittlere Differenz</b>
<b>Beatmungstage</b>	-0,106	15	0,917	0,33
<b>Aufenthaltsstage</b>	-2,178	5,674	0,075	-26,33

Von den 16 (Gruppe 1: N=11, Gruppe 2: N=5) über einen collaren Zugangsweg operierten Patienten wurden 8 (50%, Gruppe 1: N=5, Gruppe 2: N=3) postoperativ nachbeatmet. Bei Patientin 16 (Gruppe 1) war die Nachbeatmungszeit nicht nachvollziehbar (s.o.). Bei den verbliebenen 15 Patienten (Gruppe 1: N=10, Gruppe 2: N=5) betrug die Nachbeatmungszeit durchschnittlich 2,4 Tage (N=15; 0-25 Tage). Beide thorakotomierten Kinder wurden nachbeatmet; dies geschah für durchschnittlich 5,5 Tage (N=2; 3-8 Tage).

- *Aufenthaltsstage*

Wie *Tabelle 11* zu entnehmen ist, betrug die Aufenthaltsdauer in Gruppe 1 im Median 22,5 Tage (N=10; MW 23,5 Tage; 14-41 Tage; *Tabelle 11, Abbildung 11*), während Patienten der Gruppe 2 im Median 44,5 Tage (N=6; MW 49,8 Tage; 20-93 Tage; *Tabelle 11, Abbildung 11*) in unserer stationären Behandlung blieben. Auch hier ergab sich kein statistisch relevanter Gruppenunterschied (t-Test; 2-seitige Signifikanz:  $p=0,075$ ; *Tabelle 10*). Allerdings wurden 3 Patienten der Gruppe 1 am 2. (Patientin 16), am 4. (Patient 12) beziehungsweise 13. (Patient 8) postoperativen Tag sowie eine Patientin der Gruppe 2 (Patientin 14) am 177. postoperativen Tag zur Weiterbehandlung wegen Komorbiditäten in ein heimatnahes Krankenhaus verlegt.

Da die stationäre Behandlung dieser Kinder mit der Verlegung nicht beendet war, gehen diese nicht in die Kalkulation der stationären Aufenthaltstage ein.

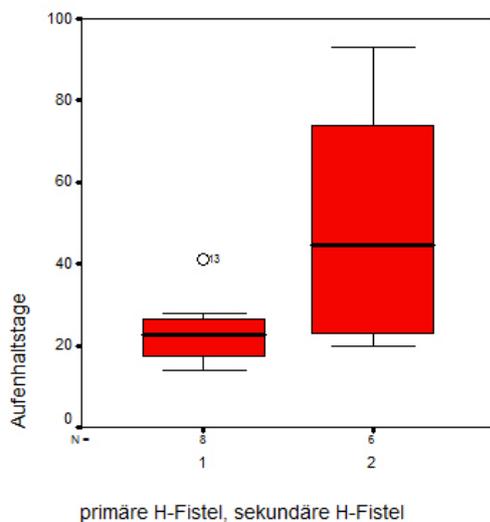
*Tabelle 11: Deskriptive Statistik zum kurzfristigen postoperativen Verlauf*

		N	Mini- mum	Maxi- mum	Median	Mittel- wert	Standard- abweichung
<b>Beatmungstage (Tage)</b>	Ge- samt	17	0	25	1	2,8	6,1
	Gr 1	10	0	25	0	2,9	7,8
	G 2	7	0	8	2	2,6	2,8
<b>Aufenthalts- tage (Tage)</b>	Ge- samt	14	14	93	24	34,8	23,2
	Gr 1	8	14	41	22,5	23,5	8,4
	Gr 2	6	20	93	44,5	49,8	28,7

Bei Patient 3 (Gruppe 1) wurde nach rezidivierendem, schwallartigem Erbrechen während des Kostaufbaus am 3. postoperativen Tag sonographisch eine hypertrophe Pylorusstenose diagnostiziert. Am 6. postoperativen Tag fand eine offene Pyloromyotomie statt. Im Folgenden gestaltete sich der Kostaufbau unproblematisch; die Operation verlängerte jedoch den Krankenhausaufenthalt des Kindes.

Patientin 14 (Gruppe 2) wies multiple Komorbiditäten auf, wegen derer mehrere Folgeoperationen und eine langfristige intensivmedizinische Behandlung notwendig wurden. Dies verlängerte Krankenhausverweildauer deutlich. Bezüglich der TÖF gestaltete sich der postoperative Verlauf jedoch unkompliziert.

*Abbildung 11: Gruppenvergleich der Aufenthaltstage*



- *Kostaufbau*

Bei 14 (Gruppe 1: N=8, Gruppe 2: N=6) von 16 Patienten (Gruppe 1: N=9, Gruppe 2: N=7) wurde intraoperativ eine Magensonde eingelegt; bei 2 Patienten der Gruppe 1 fand sich diesbezüglich keine Dokumentation. Via Magensonde wurde ein enteraler Kostaufbau in Gruppe 1 im Mittel am 2,5. (N=4; Tag 0-7); in Gruppe 2 am 7,3. (N=3; Tag 5-12) postoperativen Tag begonnen. 2 Patienten (Gruppe 1: N=1, Gruppe 2: N=1) blieben bis zur Kontrastdarstellung des Ösophagus trotz Magensonde nüchtern. Bei 3 Patienten (Gruppe 1: N=2, Gruppe 2: N=1) wurde der Beginn des enteralen Kostaufbaus via Magensonde nicht dokumentiert. Eine Patientin (Patientin 4, Gruppe 2) erhielt zusätzlich eine Duodenalsonde; hier fand der Kostaufbau ab dem ersten postoperativen Tag über diese statt. Bei den Patienten 13 (Gruppe 1) und 14 (Gruppe 2) wurde ein enteraler Kostaufbau postoperativ über die bereits vorhandene perkutane Jejunalsonde (Patient 13) beziehungsweise das Gastrostoma (Patientin 14) ab dem 1. postoperativen Tag durchgeführt. Ein weiterer Patient (Patient 12, Gruppe 1) wurde vor Beginn des enteralen Kostaufbaus verlegt.

Eine Ösophagus-Breischluck-Untersuchung wurde postoperativ bei 11 (68,8%; Gruppe 1: N=6, Gruppe 2: N=5) von 16 Patienten (Gruppe 1: N=9, Gruppe 2: N=7) durchgeführt. Dies fand in Gruppe 1 bei 66,7% (N=6 von N=9) und im Mittel am 14,3. (N=6; Tag 10-30), in Gruppe 2 am 11,4. (N=5; Tag 9-13) postoperativen Tag statt. Zwei Patienten der Gruppe 1 wurden am 2. (Patientin 15) beziehungsweise am 4. (Patient 12) postoperativen Tag verlegt, sodass hier keine Breischluck-Untersuchung dokumentiert wurde.

Bei 6 (Gruppe 1: N=4, Gruppe 2: N=2) von 14 Patienten (Gruppe 1: N=8, Gruppe 2: N=6) wurde die Magensonde am Tag der Darstellung entfernt. Die Entfernung der Magensonde fand in Gruppe 1 im Mittel am 13,2. (N=6; Tag 10-21) und in Gruppe 2 am 18,3. (N=4; Tag 9-42) postoperativen Tag statt. Bei den Patienten 1 und 4 (Gruppe 2) wurde die Magensonde belassen und für eine weitere Teilsondierung der Nahrung zuhause verwendet. Patient 12 (Gruppe 1) wurde mit Magensonde verlegt. Bei einem Patienten der Gruppe 1 findet sich bezüglich der Entfernung der Magensonde keine Dokumentation.

Die orale Nahrungsaufnahme wurde in der Gruppe 1 im Mittel nach 15,0 (N=6; Tag 10-34), in Gruppe 2 im Mittel nach 19,1 postoperativen Tagen (N=6; Tag 9-39) begonnen. Bei 7 (63,6%; Gruppe 1 N=5, Gruppe 2: N=2) von 11 Patienten (Gruppe 1: N=6, Gruppe 2: N=5), bei denen eine Ösophagus-Breischluck-Untersuchung durchgeführt worden war, wurde der orale Kostaufbau unmittelbar nach erfolgreicher Dichtigkeitsprüfung der Speiseröhre begonnen. Bei einem Patienten (Patient 2, Gruppe 2) wurde der orale Kostaufbau bereits vor einer Kontrastdarstellung des Ösophagus gestartet; bei 2 weiteren Patienten der Gruppe 2 (Patientin 4 und Patient 11) wurde der orale Kostaufbau erst 27 beziehungsweise 22 Tage später begonnen. Bei einem Patienten (Gruppe 1) fehlt die Dokumentation.

#### 4.7. Komplikationen

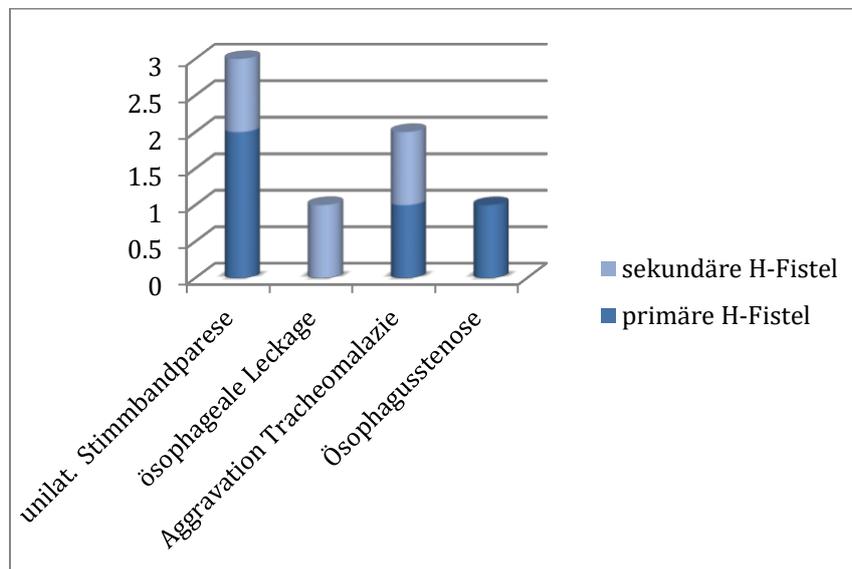
Bei 4 Patienten der Gruppe 1 (N=11) und in 3 Patienten der Gruppe 2 (N=7) wurde im postoperativen Verlauf eine unmittelbare, operationsbezogene Komplikation festgestellt (Tabelle 12). Bei keinem Patienten trat mehr als eine Komplikation auf. Ein statistisch relevanter Gruppenunterschied zum Auftreten von Komplikationen zwischen beiden Gruppen fand sich nicht (Chi-Quadrat-Test; Exakter Wert nach Fischer; Exakte Signifikanz (2-seitig):  $p=1,000$ ). Komplikationen im stationären Verlauf, die durch Begleiterkrankungen der Patienten hervorgerufen wurden, finden hier keine Beachtung.

Tabelle 12: Gruppenvergleich zum Auftreten von Komplikationen

	Keine Komplikation	Komplikation	Gesamt
Gruppe 1	7	4	11
Gruppe 2	4	3	7
Gesamt	11	7	18

Die beobachteten Komplikationen und deren Häufigkeitsverteilung sind in Abbildung 12 abgebildet.

Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Komplikationen im Gruppenvergleich



- *Unilaterale Stimmbandparese*

Bei 3 Patienten (18,8% der zervikotomierten Kinder; Gruppe 1: N=2, Gruppe 2: N=1) wurde postoperativ eine transiente, rechtsseitige Stimmbandparese nach rechtsseitigem, collarem Verschluss der TÖF beobachtet (Abbildung 12). Bei allen 3 Kindern befand sich die TÖF im oberen Trachealdrittel. Die TÖF war intraoperativ mittels Ureterkatheter geschient und der N.

laryngeus recurrens dexter dargestellt worden. Die Nachbeatmungszeit der betroffenen Patienten betrug im Mittel 0,7 Tage (N=3; 0-2 Tage).

Bei Patient 2 (Gruppe 2) trat am 7. postoperativen Tag eine Verschlechterung der respiratorischen Situation ein; eine Röntgenuntersuchung des Thorax zeigte eine Unterlappenatelektase im Bereich des rechten Lungenflügels. Am selben Tag fiel in einer konsekutiv durchgeführten LTS eine beidseitige Stimmbandparese auf, wobei die linksseitige Stimmbandparese bereits präoperativ bekannt gewesen war. Im Verlauf wurde nach Verlegung des Patienten, auswärts ein Tracheostoma angelegt. Am 43. postoperativen Tag wurde der Patient erneut zur LTS vorgestellt; hier imponierte die rechte Stimmlippe frei beweglich, während die präexistente Stimmbandparese links fortbestand.

Wegen postoperativ bestehender Heiserkeit wurde bei Patient 9 (Gruppe 1) am 18. postoperativen Tag eine LTS durchgeführt, die eine leichte Schwäche des rechten Stimmbandes zeigte. In einer Kontroll-LTS nach 2 Monaten war diese nicht mehr präsent.

Bei Patient 18 (Gruppe 1) gestaltete sich der Kostaufbau protrahiert, wiederholt kam es zu Husten und Dysphagie während der Nahrungsaufnahme. Zum Ausschluss eines Fistelrezidives wurden am 17. postoperativen Tag eine LTS und eine ÖSK durchgeführt. Der Verdacht bestätigte sich nicht, allerdings fiel eine rechtsseitige Stimmbandparese auf. In einer klinischen Kontrolle 6 Wochen nach Fistelverschluss war das Kind unbeeinträchtigt und gut gediehen. Eine Kontroll-LTS fand nicht statt.

- *Ösophageale Leckage*

Bei einer Patientin (Patientin 4, Gruppe 2) kam es am 6. postoperativen Tag zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes und einem Anstieg des CrP (C-reaktives Protein); zudem förderte die Thoraxdrainage signifikante Mengen Speichel. Im Trachealsputum fand sich eine Besiedelung mit einem multiresistenten *Pseudomonas aeruginosa*-Stamm. Nach Anlage einer Replogle-Sonde („Schlürfsonde“) und antibiogrammgerechter, antibiotischer Therapie besserte sich ihr Zustand. In einer am 11. postoperativen Tag durchgeführten Röntgenkontrast-Untersuchung des Ösophagus bestätigte sich der Verdacht auf eine Leckage im Bereich der vormaligen Mündung des Fistelrezidives in Höhe der ösophagealen Anastomose. In einer Ösophagus-Breischluck-Untersuchung am 38. postoperativen Tag war nach Fortführen der konservativen Therapie mit Replogle-Sonde keine Leckage mehr sichtbar, sodass der orale Kostaufbau begonnen wurde. Insgesamt trat eine ösophageale Leckage damit bei 5,6% der Gesamtkohorte auf.

- *Tracheomalazie – postoperative Aggravation*

Bei 2 Patienten (Gruppe 1: N=1, Gruppe 2: N=1) kam es postoperativ zu einer Aggravation der Tracheomalazie.

Bei Patient 1 (Gruppe 2) war postoperativ zunächst eine mechanische Nachbeatmung von 8 Tagen notwendig, bis das Kind erfolgreich von dieser entwöhnt werden konnte. In einer Kontroll-LTS nach 6 Wochen fiel ein Kollaps der Trachea in Expirationslage auf. Da es im Verlauf zuhause zu zwei reanimationsbedürftigen Zyanoseanfällen kam, wurde mit 5 Monaten und etwa 2,5 Monate nach Fistelverschluss (Datum der Tracheostoma-Anlage nicht dokumentiert) eine Aortopexie vorgenommen, wonach der Junge beschwerdefrei war.

Bei Patient 13 (Gruppe 1) gestaltete sich die Entwöhnung von der maschinellen Beatmung ebenfalls protrahiert, weshalb erneut eine LTS durchgeführt wurde. Hier fiel ein Hereinragen des Stumpfes der ehemaligen pTÖF in die Trachea sowie eine deutlich gravierendere Ausprägung der Tracheomalazie im Vergleich zu den Voruntersuchungen mit nun vollständigem Kollaps der Trachea in Atemmittellage auf. Zudem zeigte sich unter Beatmung eine Atelektase des rechten Lungenoberlappens, dessen atypischer Bronchialabgang 1 cm proximal der Bifurkation der Trachea durch den Tubus verlegt wurde. Zunächst wurde eine Aortopexie durchgeführt. Da diese zu keiner suffizienten Besserung der respiratorischen Situation führte, wurde am 25. postoperativen Tag ein Tracheostoma angelegt, wonach der Patient erstmals nach Fistelverschluss spontanatmend war. In einer Kontroll-LTS zeigte sich die Schwellung des Fistelstumpfes rückläufig und blieb in den Verlaufskontrollen nur noch als funktionell unbeeinträchtigender Schleimhautwulst sichtbar.

- *Ösophagusstenose in Bereich der ehemaligen TÖF*

Bei einem Patienten (Patient 3, Gruppe 1) mit pTÖF trat im Verlauf eine Engstelle des Ösophagus im Bereich der ehemaligen TÖF auf, sodass es wiederholt zu Bolusimpaktionen kam und mehrfach Bougierungen notwendig wurden.

- *Unspezifische Komplikationen*

Bei Patient 10 (Gruppe 2), bei dem zur Resektion eines Trachealdivertikels zusätzlich zum rechtsseitig collar durchgeführten Fistelverschluss eine Re-Thorakotomie durchgeführt worden war, trat postoperativ ein Pneumothorax rechts auf, der sich nach Anlage einer Thorax-Drainage zurückbildete. Da diese Komplikation maßgeblich auf die Thorakotomie zurückzuführen ist, findet sie keinen Eingang in die Statistik der Komplikationen durch den operativen Verschluss einer TÖF.

Kein Patient wies eine Wundinfektion auf.

#### 4.8. Komorbiditäten

- *Tracheomalazie*

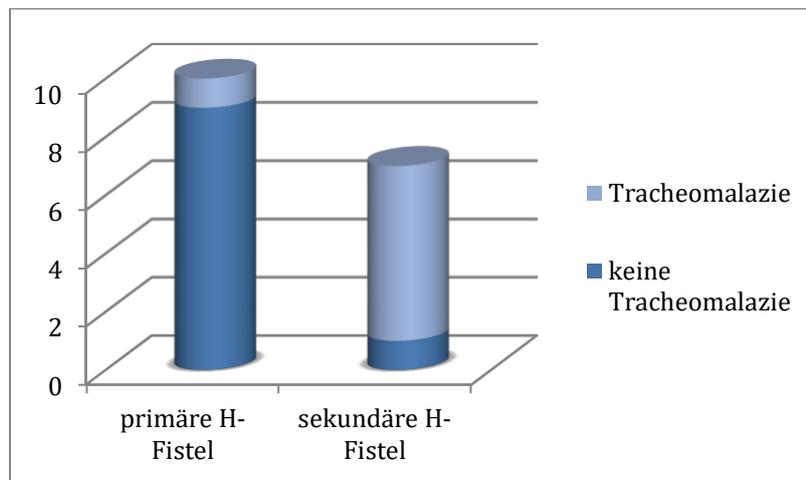
Eine Tracheomalazie war bei insgesamt 7 Patienten beschrieben, wobei 6 dieser Patienten der Gruppe 2 zugehörig waren (*Tabelle 13, Abbildung 13*). Bei einer Patientin der Gruppe 1 findet sich diesbezüglich keine Dokumentation.

*Tabelle 13: Gruppenvergleich zum Vorkommen einer Tracheomalazie*

	Keine Tracheomalazie	Tracheomalazie	Gesamt
<b>Gruppe 1</b>	9 (90%)	1 (10%)	10 (100%)
<b>Gruppe 2</b>	1 (14,3%)	6 (85,7%)	7 (100%)
<b>Gesamt</b>	10 (58,8%)	7 (41,2%)	17 (100%)

Im Exakten Test nach Fischer ergibt sich ein statistisch gehäuftes Vorkommen einer Tracheomalazie mit einer 2-seitige Signifikanz von  $p=0,004$  bei den Patienten der Gruppe 2 im Vergleich zur Gruppe 1; *Abbildung 13* verbildlicht diesen Unterschied.

*Abbildung 13: Vorkommen einer Tracheomalazie im Gruppenvergleich*



Bei den Patienten mit Tracheomalazie des Gesamtkollektivs (N=7, Gruppe 1: N=1, Gruppe 2: N=6) betrug die Dauer der Nachbeatmung durchschnittlich 5,7 Tage (0-25 Tage), bei Patienten ohne Tracheomalazie (N=10; Gruppe 1: N= 1, Gruppe 2: N=9) durchschnittlich 0,7 Tage (0-3 Tage).

Nach collarem Fistelverschluss (N=15, Gruppe 1: N=10, Gruppe 2: N=5) betrug die Nachbeatmungsphase bei Patienten mit Tracheomalazie (N=6; Gruppe 1: N=1, Gruppe 2: N=5) durchschnittlich 5,3 Tage (0-25 Tage); bei Kindern ohne Tracheomalazie (N=9; Gruppe 1: N=9, Gruppe 2: N=0) durchschnittlich 0,4 Tage (0-2 Tage). Die Patientin der Gruppe 1, bei der die Dokumentation bezüglich des Vorhandenseins einer Tracheomalazie fehlt, wurde nicht in die Kalkulation einbezogen.

Bei 28,6% (N=2; Gruppe 1: N=1 (pTÖF), Gruppe 2: N=1 (Rezidiv TÖF nach Korrektur einer ÖA IIIb)) der Kinder mit Tracheomalazie (N=7, Gruppe 1: N=1, Gruppe 2: N=6) kam es nach Verschluss der TÖF zur Aggravation der Tracheomalazie.

- **GÖR**

Im Verlauf wurde bei 6 Patienten (Gruppe 1: N=2, Gruppe 2: N=4) ein GÖR klinisch evident oder ergab sich anhand des histologischen Bildes nach Probenentnahme im Rahmen einer ÖSK (*Tabelle 14*); bei 2 Patienten (Gruppe 1: N=1, Gruppe 2: N=2) fehlt diesbezüglich eine Dokumentation. Nach dem Exakten Wert nach Fischer im Chi-Quadrat-Test ergab sich hieraus kein signifikanter Gruppenunterschied (exakte Signifikanz (2-seitig) nach Fischer im Chi-Quadrat-Test: 0,118). Postoperativ wurde bei allen Patienten der Gruppe 2, wie standardmäßig nach Korrektur einer ÖA, eine Therapie mit Protoneninhibitoren über ein Jahr fortgeführt, während in Gruppe 1 nur die beiden Patienten mit bestätigtem GÖR eine solche Therapie erhielten.

*Tabelle 14: Auftreten eines GÖR im Gruppenvergleich*

	<b>Kein GÖR</b>	<b>GÖR</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Gruppe 1</b>	8 (80%)	2 (20%)	10 (100%)
<b>Gruppe 2</b>	2 (33,3%)	4 (66,7%)	6 (100%)
<b>Gesamt</b>	10 (62,5%)	6 (37,5%)	16 (100%)

- *Dysphagie und Motilitätstörung des Ösophagus*

Bei Patient 11 (Gruppe 2) fiel nach der Kontroll-Ösophagus-Breischluck-Untersuchung am 13. postoperativen Tag ein Austritt von Kontrastmittel aus dem Tracheostoma auf, weshalb der Verdacht auf ein Fistelrezidiv gestellt wurde. Dieser bestätigte sich weder in der konsekutiv durchgeführten LTS und ÖSK noch in einer erneuten Röntgenkontrast-Darstellung des Ösophagus. Bei oralen Fütterungsversuchen kam es ebenfalls zu keinem sättigungsrelevanten Übertritt von Nahrung in die Trachea, weshalb dies als Schluck-Koordinationsstörung gewertet wurde und daher nicht in die Statistik der postoperativen Komplikationen eingeht.

- *Ösophagusstenose*

Vier Kinder (Gruppe 1: N=1, Gruppe 2: N=3) benötigten im Verlauf eine oder mehrfache Bougierungen des Ösophagus, bei einem Patienten (Gruppe 1) fehlt die Dokumentation. Im Falle der 3 Patienten nach Korrektur einer ÖA kam diese durch eine Anastomosenenge zustande, während die Stenose bei Patient 3 (Gruppe 1) im Bereich der ehemaligen pTÖF lokalisiert war.

## **4.9. Verlauf**

### **4.9.1. Kurzfristig**

In Abhängigkeit vom klinischen Verlauf wurde bei 15 Patienten (83,3% der Gesamtkohorte; Gruppe 1: N=8, 72,7% der Gruppe (N=11); Gruppe 2: N=7, 100% der Gruppe (N=7)) zwischen 4 Wochen und 3 Monaten erneut eine LTS und ÖSK zur Befundkontrolle durchgeführt, die abgesehen von den oben aufgeführten, keine Besonderheiten ergaben.

Bei 2 (18,2% der gesamten Gruppe 1) der 3 (Gruppe 1: N=3, Gruppe 2: N=0) nicht endoskopisch nachkontrollierten Patienten fand nach 8 Wochen eine klinische Verlaufskontrolle statt, bei der sich keine zwischenzeitlichen Probleme und ein gutes Gedeihen der Kinder gezeigt hatten. Patientin 16 wurde am 2. postoperativen Tag zur weiteren kinder-kardiologischen Behandlung verlegt und nicht erneut vorstellig.

### **4.9.2. Langfristig**

Im Rahmen unserer Spezialsprechstunde für Patienten mit komplexen Fehlbildungen wurden 10 (Gruppe 1: N=4, Gruppe 2: N=6) der 18 Patienten auch über den kurzfristigen postoperativen Verlauf hinaus zur interdisziplinären kinderchirurgischen und bei Bedarf anästhesiologischen und Hals-Nasen-Ohrenärztlichen Nachsorge vorstellig.

Das durchschnittliche Alter dieser Patienten betrug 8,9 Jahre (N=10; 1,73-13,77 Jahre) in der Gesamtpopulation; 8,2 Jahre (N=4; 4,05-11,13 Jahre) in Gruppe 1 und 9,4 Jahre (N=6; 1,73-13,77 Jahre) in Gruppe 2.

Sieben Patienten (Gruppe 1: N=4, Gruppe 2: N=3) beschrieben ihre Lebensqualität als sehr gut und berichteten über keinerlei Einschränkungen im Alltag. Außer bei Patient 1 (Gruppe 2), bei dem eine ösophagele Anastomosenenge bekannt war, war es bei keinem Patienten in jüngerer Vergangenheit zu einer Bolusimpaktion gekommen; kein Patient hatte eine erneute Bougierung des Ösophagus benötigt. Patient 1 (Gruppe 2) und Patient 15 (Gruppe 2) nahmen wegen eines GÖR weiterhin Omeprazol ein. Patient 9 (Gruppe 1) wurde wegen eines ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitäts-Syndrom) mit Methylphenidat behandelt. Darüber hinaus bedurfte es bei keinem Patienten einer Dauermedikation.

Bei Patient 1 (Gruppe 2) bestand ein GÖR klinisch fort, der wie oben aufgeführt mit Omeprazol therapiert wurde. Auch verliefen Atemwegsinfektionen bei dem Jungen häufig protrahiert. Einschränkungen bei sportlicher Aktivität gab es nach Angabe der Familie keine. Das letzte Ereignis einer Bolusimpaktion hatte 5 Jahre zuvor, die letzte Bougierung des Ösophagus 6 Jahre zuvor stattgefunden.

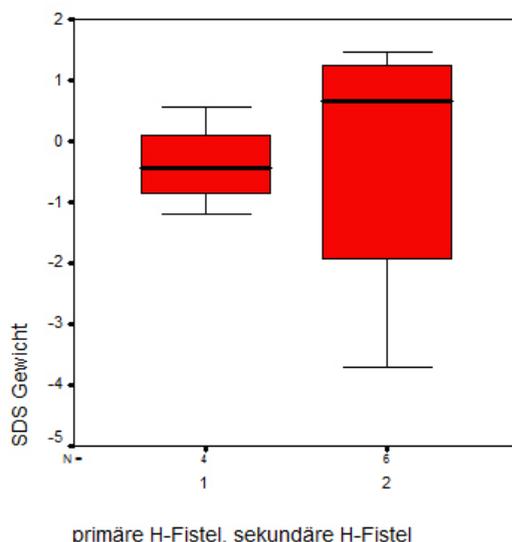
Bei Patient 2 (Gruppe 2) war das Tracheostoma inzwischen auswärtig verschlossen worden. Bei der letzten Vorstellung von Patient 11 (Gruppe 2) war das Tracheostoma zwar noch vorhanden, jedoch keine Kanüle eingelegt. Der Junge klagte zuweilen über eine erschwerte

Atmung bei Belastung, trieb dennoch viel Sport und war im Alltag agil. Zur Planung des Tracheostoma-Verschlusses war die Familie nicht erneut vorstellig geworden.

Bei Patient 15 (Gruppe 2) fiel den Eltern gelegentlich ein rauher Husten auf, der das Kind jedoch pulmonal nicht beeinträchtigte und daher keine weitere Diagnostik nach sich zog.

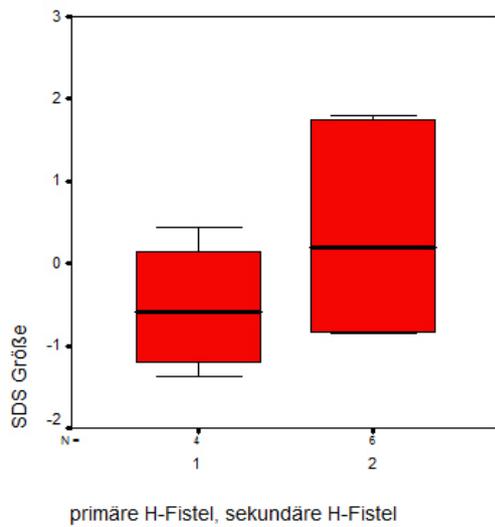
Das Gewicht beider Gruppen lag im Mittel unter dem alterskorrelierten Durchschnitt der Normalbevölkerung (Gruppe 1: N=4, MW-SDS: -0,38; -1,2 - 0,56; Gruppe 2: N=6, MW-SDS: -0,26; -3,7 - 1,47; *Tabelle 15*). Hingegen lag der Median-SDS des Gewichtes in Gruppe 2 mit 0,67 über dem in Gruppe 1 von -0,45, der sich weiterhin unter dem Altersdurchschnitt befand (*Tabelle 15, Abbildung 14*). Ein statistisch relevanter Gruppenunterschied fand sich jedoch nicht (t-Test; 2-seitige Signifikanz:  $p=0,916$ ; siehe *Tabelle 17*).

*Abbildung 14: Standardabweichung des Gewichtes*



Bezüglich der Körpergröße befand sich die Gesamtpopulation (N=10) minimal über dem alterskorrelierten Durchschnitt für das jeweilige Alter (MW-SDS: 0,01; -1,38 - 1,80), während die Kinder in Gruppe 1 leicht darunter (MW-SDS: -0,53; -1,38 - 0,44; *Tabelle 16*) und in Gruppe 2 (MW-SDS: 0,38; -0,85 - 1,80; *Tabelle 15*) leicht darüber lagen. Ein statistisch relevanter Gruppenunterschied ergab sich nicht (t-Test; 2-seitige Signifikanz:  $p=0,227$ ; siehe *Tabelle 16*). Der Median-SDS der Körpergröße in Gruppe 2 lag mit 0,2 im Bereich der Altersnorm, während er in Gruppe 1 mit -0,59 knapp darunter lag (*Tabelle 16, Abbildung 15*).

Abbildung 15: Standardabweichung der Größe



Bezüglich des BMI lagen beide Gruppen (Gruppe 1: MW-SDS: -0,07; -0,42 - 0,50; Gruppe 2: MW-SDS: -0,66; -4,97 - 2,78) unter dem alterskorrelierten Durchschnitt (*Tabelle 15*). Es zeigte sich kein statistisch relevanter Gruppenunterschied (t-Test; 2-seitige Signifikanz:  $p=0,63$ ; siehe *Tabelle 17*). Mit -0,17 (Gruppe 1) und 0,22 (Gruppe 2) undulierten die Median-SDS des BMI in beiden Gruppen hier um den altersentsprechenden Durchschnitt (*Tabelle 15, Abbildung 16*).

Abbildung 16: Standardabweichung der Körperlänge

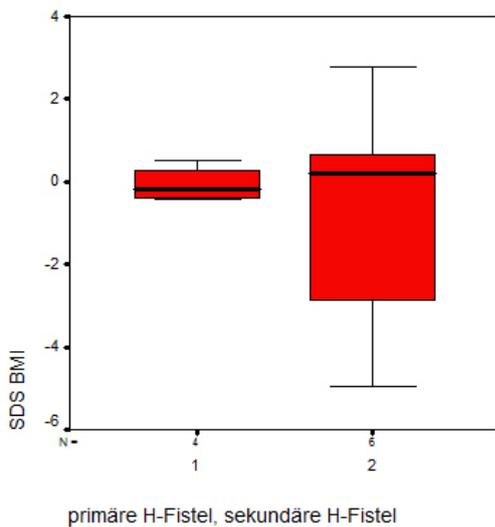


Tabelle 15: Auxiologische Parameter im langfristigen postoperativen Verlauf

<b>SDS-Werte</b>		<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Median</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>Gewicht</b>	Ge-samt	10	-3,70	1,47	-0,11	-0,31	1,62
	Gr 1	4	-1,20	0,56	-0,45	-0,38	0,73
	Gr 2	6	-3,70	1,47	0,67	-0,26	2,10
<b>Größe</b>	Ge-samt	10	-1,38	1,80	-1,55	0,01	1,11
	Gr 1	4	-1,38	0,44	-0,59	-0,53	0,82
	Gr 2	6	-0,85	1,80	0,20	0,38	1,20
<b>BMI</b>	Ge-samt	10	-4,97	2,78	-0,07	-0,42	2,12
	Gr 1	4	-0,42	0,50	-0,17	-0,07	0,43
	Gr 2	6	-4,97	2,78	0,22	-0,66	2,79

*Tabelle 16: t-Tests zum Gruppenvergleich der auxiologischen Parameter*

<b>SDS-Werte</b>	<b>t</b>	<b>df</b>	<b>Signifikanz (2-seitig)</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>Gewicht</b>	-0,109	8	0,916	-0,1208
<b>Größe</b>	-1,309	8	0,227	-0,9067
<b>BMI</b>	0,517	5,352	0,626	0,5983

## **5. Diskussion**

Mit einer Inzidenz von 1:50.000-100.000 Lebendgeborenen<sup>5,9,10,19,25</sup> handelt es sich bei der isolierten primären (kongenitalen) tracheoösophagealen Fistel (pTÖF, primäre H-Fistel;

Gruppe 1) um eine sehr seltene Fehlbildung.<sup>72</sup> Erfahrungen zu diesem Krankheitsbild beruhen lediglich auf der retrospektiven Betrachtung kleiner Patientengruppen. Entsprechend begrenzt ist der Umfang der Literatur zu diesem Thema.<sup>79</sup> Prospektive oder gar randomisierte Studien existieren nicht.<sup>25</sup> Das Ziel dieser Untersuchung ist es daher, anhand der Kohorte aller Patienten mit pTÖF, die in einem Untersuchungszeitraum von 15 Jahren in der Kinderklinik Amsterdamer Straße in Köln operiert wurden, zum Wissen um dieses seltene Krankheitsbild und dessen Behandlung beizutragen.

Symptomatik, Diagnostik und Operationstechniken der Kinder mit pTÖF ähneln denen derer mit sekundärer isolierter tracheoösophagealer Fistel (sTÖF, sekundäre H-Fistel; Gruppe 2), welche nach partieller Korrektur einer ÖA Typ IIIa oder c durch unterbliebenen Verschluss der proximalen TÖF oder ein Fistelrezidiv nach Korrektur einer ÖA/TÖF zustande kommen.<sup>79,95</sup> Beide Patientengruppen wurden miteinander verglichen, um Analogien und Differenzen zu identifizieren und Behandlungsstrategien der TÖF zu prüfen. Eine ähnliche Untersuchung wurde bislang lediglich von Conforti et al. mit ebenfalls 18 Patienten (7 mit ÖA Typ IIIa, 11 mit ÖA Typ IV nach Vogt)<sup>79</sup> publiziert.

Die pTÖF machen in der Literatur nur etwa 4% der tracheoösophagealen Fehlbildungen aus.<sup>5,10,11,15</sup> Eine Prädominanz des männlichen Geschlechtes ist beschrieben<sup>4,7,10</sup> und war mit einem Geschlechterverhältnis von 1:0,38 zugunsten des männlichen Geschlechtes auch in dieser Kohorte evident.

Während im Zusammenhang mit einer ÖA/TÖF oft ein hohes mütterliches Alter vermutet wird,<sup>29,31</sup> konnte dies hier mit einem durchschnittlichen mütterlichen Alter von etwa 30 Jahren in beiden Gruppen weder bestätigt werden, noch war ein relevanter Gruppenunterschied auszumachen. Vergleichbares fanden Taghavi et al., in deren Kohorte das Alter der Mutter bei Geburt der Kindern mit pTÖF durchschnittlich 27,5 Jahre betrug.<sup>14</sup> Wie in den anderen Studien, die sich mit pTÖF befassen, können auch durch unsere keine Erkenntnisse zu deren bisher ungeklärter Ätiologie<sup>66</sup> beigetragen werden. Bei allen betroffenen Kindern war die Schwangerschaft unkompliziert und ohne bereits pränatal bestehenden Verdacht auf das Vorliegen einer pTÖF. In der Literatur findet sich die Annahme, dass tracheoösophageale Fehlbildungen bei Mehrlingsschwangerschaften gehäuft auftreten.<sup>12</sup> Auch eines der hier vorgestellten Kinder mit pTÖF kam als Zwillingfrühgeborenes zur Welt, wobei das Zwillingsgeschwister keine Fehlbildung aufwies. Zani et al. berichteten ebenfalls von zwei Zwillingspaaren in ihrer Kohorte von 16 Kindern mit pTÖF, deren jeweilige Zwillingsgeschwister gesund waren.<sup>12</sup> Ob es sich bei den aufgeführten Kindern um homo- oder heretozygote Zwillinge handelte, ist jedoch nicht dokumentiert. Eine genetische Grundlage für das Auftreten einer pTÖF ist bisher nicht bekannt;<sup>5</sup> hierzu waren auch in unserem Kollektiv keine systematischen Untersuchungen veranlasst worden.

Die Kinder beider Gruppen kamen im Durchschnitt etwa in der 38. Schwangerschaftswoche und damit termingerecht zur Welt, was dem Großteil der in der Literatur beschriebenen Kinder mit pTÖF entspricht.<sup>9,10,14</sup> In unserer Patientengruppe der Kinder mit pTÖF befanden sich zwei Spätfrühgeborene der 34. beziehungsweise der 36. Schwangerschaftswoche. Bei Fallon et al. wurde eine Frühgeburtlichkeitsrate von 29% beschrieben.<sup>10</sup> Dies ging mit einem entsprechend niedrigen Geburtsgewicht von durchschnittlich 2688g in ihrer Kohorte einher.<sup>10</sup> Mit einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 2750g waren unsere Kinder mit pTÖF im Vergleich etwas schwerer, allerdings leichter als die Altersnorm und als das mittlere Geburtsgewicht der Vergleichsgruppe der Patienten mit sTÖF mit durchschnittlich 3131g. Dies stünde im Gegensatz zu den Befunden von Conforti et al., deren Kinder mit pTÖF ein höheres Geburtsgewicht aufwiesen als die Kinder mit sTÖF.<sup>79</sup> Diese Varianz mag allerdings den geringen Fallzahlen beider Studien geschuldet sein.

Insgesamt wiesen 45,5% unserer Kinder mit pTÖF und 57,1% derer mit sTÖF eine oder mehrere Begleitfehlbildung auf. Die Rate der pTÖF-Patienten mit Begleitfehlbildungen wird allgemein mit 10-50% angegeben.<sup>5,7,22,66</sup> Zani et al. berichteten über Begleitfehlbildungen bei 81% der Kinder mit pTÖF ihrer Kohorte,<sup>12</sup> Conforti et al. über 27% mit extrakardialen und 36% kardialen Fehlbildungen,<sup>79</sup> während Fallon et al. lediglich bei 20% ihrer Patienten Begleitfehlbildungen fanden.<sup>10</sup> Auch bei Kindern mit ÖATÖF treten in ca. 50% der Fälle Begleitfehlbildungen auf;<sup>3,15,30,55</sup> dies entspricht etwa der Rate unserer Kinder mit sTÖF. Das Vorkommen einer Tracheomalazie wurde hier nicht einbezogen, da dies gesondert diskutiert werden wird. Das Spektrum der in beiden Gruppen unserer Kohorte beobachteten Begleitfehlbildungen entsprach dem in der Literatur bei Kindern mit tracheoösophagealen Fehlbildungen beschriebenen (*siehe Kapitel 2.7.3 Assoziierte Fehlbildungen*). Am häufigsten traten in beiden Gruppen kardiale und gastrointestinale Begleitfehlbildungen auf. Eine Häufung kardialer Fehlbildungen bei Kindern mit pTÖF ist auch aus anderen Studien bekannt.<sup>10,14,79</sup> Wie ebenfalls vorbeschrieben, fanden auch wir einen Patienten mit pTÖF und intestinaler Malrotation.<sup>7,20,73</sup> Nach Genty et al. treten pTÖF zu 30% im Rahmen einer Assoziation beziehungsweise eines Syndroms auf.<sup>9,66</sup> Insbesondere beschrieben werden die VACTERL-<sup>10,14,72</sup> und die CHARGE-Assoziation.<sup>8,12,66,71</sup> Letztere betraf auch ein Kind mit pTÖF unserer Kohorte, während eine der Patienten mit sTÖF eine VACTERL-Assoziation aufwies.

Historisch wurde die Diagnose einer pTÖF bei 43% der Kinder innerhalb des ersten Lebensmonats und bei 83% innerhalb des ersten Lebensjahres gesichert.<sup>1</sup> Aufgrund sensitiverer diagnostischer Mittel wird die Diagnose heutzutage in der Regel früher gestellt.<sup>12</sup> In seltenen Fällen kann eine pTÖF dennoch auch heute bis ins Jugendlichen- oder Erwachsenenalter hinein unentdeckt bleiben,<sup>16,19,22</sup> was der unspezifischen und zuweilen intermittierenden klinischen Symptomatik und der geringen Inzidenz dieses Krankheitsbildes geschuldet sein mag.<sup>16,19,70,73</sup> Daher ist seitens des Behandlers ein besonderes Maß an

Aufmerksamkeit hinsichtlich möglicher klinischer Zeichen erforderlich.<sup>5,16</sup> Um einer chronischen Lungenerkrankung durch rezidivierende Aspirationspneumonien vorzubeugen, wie sie von Suen et al. bei Erwachsenen mit pTÖF beschrieben wurden,<sup>19</sup> ist eine frühzeitige Diagnosestellung essentiell.<sup>8,9,19</sup> Boybeyi et al. empfahlen im Falle einer chronischen Lungenerkrankung unklarer Genese explizit nach einer TÖF zu fahnden.<sup>93</sup> Dai et al. beschrieben darüber hinaus, dass eine Verzögerung der Diagnosestellung zu Malnutrition und Wachstumsretardierung beitragen könne.<sup>96</sup>

In unserer Kohorte wurde die Diagnose einer pTÖF durchschnittlich am 58. Lebenstag, also innerhalb von ca. 8 Wochen postnatal gestellt. Die späteste Diagnosestellung in unserer Patientengruppe mit pTÖF fand im Alter von 5 Monaten statt. Benjamin et al. berichteten von einem durchschnittlichen Diagnosealter von 4 Monaten in ihrer Kohorte von ebenfalls 11 Patienten mit pTÖF, wobei das älteste Kind bei Diagnosestellung bereits 10 Monate alt war.<sup>4</sup> Brookes et al. fanden ein Diagnosealter zwischen 2 Tagen und 5,9 Jahren.<sup>97</sup> Erste Symptome wurden bei unseren Kindern mit pTÖF durchschnittlich erst am 5. Lebenstag registriert. Bei den meisten Kindern dieser Gruppe waren diese jedoch retrospektiv bereits bei der ersten Fütterung evident. Entsprechendes wird auch von anderen Autoren beschrieben.<sup>4,71</sup> In der Kohorte von Taghavi et al. wurden 82,1% der Kinder innerhalb der ersten Lebenswoche klinisch auffällig.<sup>14</sup> In der Literatur wird häufig eine Symptomtrias von abdomineller Distension, Zyanose und Husten während der Nahrungsaufnahme und rezidivierenden Atemwegsinfektionen aufgeführt.<sup>12,20</sup> Eine abdominelle Distension beobachteten wir bei keinem unserer Kinder. Ähnliches beschrieben Sampat et al., die in ihrem systematischen Review nur einige wenige Patienten mit einer abdominelle Distension angaben.<sup>72</sup> In der englischsprachigen Literatur finden zudem die „three Cs“ („coughing, cyanosis and choking during feeds“) Erwähnung.<sup>8,12</sup> Wie in *Abbildung 5* demonstriert, waren die „three Cs“ auch bei unseren Kindern mit pTÖF häufig anzutreffen. Auch in der Kohorte von Genty et al. und Crabbe waren Husten und Zyanose während der Nahrungsaufnahme die prägnantesten Symptome der Kinder mit pTÖF.<sup>5,66</sup> Mit einem Vorkommen von 38,9% in der Gesamtkohorte traten Aspirationspneumonien sowohl bei den Kindern mit pTÖF (27,3%) als auch mit sTÖF (57,1%) häufig auf und betrafen insbesondere den rechten Lungenoberlappen. Auch Upperman et al.<sup>11</sup> und Zani et al.<sup>12</sup> beschrieben dieses Phänomen. Bei Fallon et al. traten Aspirationspneumonien mit lediglich 19% vergleichsweise selten auf.<sup>10</sup> Auch bei Patienten mit Rezidiv-TÖF werden häufig respiratorische Beeinträchtigungen während der Nahrungsaufnahme<sup>67,98</sup> und rezidivierende Pneumonien beobachtet.<sup>90</sup> Auffällig in unserer Kohorte war, dass die 3 Patienten mit Fistelrezidiv an einer fulminanten, intubationspflichtigen Aspirationspneumonie erkrankten, während dies lediglich bei einem Patienten mit pTÖF der Fall war. In der Literatur wird häufig vermutet, dass der N-förmige Verlauf der pTÖF in Kombination mit der Peristaltik des Ösophagus während des Schluckaktes einen intermittierenden, funktionellen

Fistelverschluss bewirken kann.<sup>5</sup> Auch wenn Richter et al. bei 4 Patienten mit Rezidiv-Fisteln nach Korrektur einer ÖA/TÖF einen der pTÖF ähnlichen anatomischen Fistelverlauf fanden,<sup>89</sup> könnte dieser Mechanismus im Falle eines Fistelrezidives vermindert sein. Hierzu könnte außerdem eine geringere Elastizität und Komprimierbarkeit einer Rezidiv-Fistel durch postoperative Narbenbildung beitragen. Möglicherweise könnte dadurch eine Neigung zu fulminanten Aspirationspneumonien bei Patienten mit Rezidiv-TÖF gegenüber derer mit pTÖF begünstigt werden. Diese Problematik sollte bei zukünftigen Untersuchungen zu diesem Thema berücksichtigt werden.

Zuweilen können klinische Symptome durch die pTÖF durch vital bedrohliche Komorbiditäten in den Hintergrund treten<sup>72</sup> und dadurch die Diagnosestellung verzögern. Gelegentlich werden die unspezifischen Symptome einer TÖF zunächst als Motilitätsstörung des Ösophagus oder GÖR fehlinterpretiert.<sup>72,82,95</sup> Umgekehrt kann die Passage von Luft aus der Trachea via TÖF zu einem Pneumo- oder Megaösophagus, einer Dysmotilität des Ösophagus, Dysphagie oder einem GÖR beitragen.<sup>93</sup> Eine Dysmotilität des Ösophagus in Kombination mit einer pTÖF kann allerdings auch anlagebedingt im Rahmen der tracheoösophagealen Fehlbildung vorliegen.<sup>93</sup> So postulierten Lemoine et al., dass eine fehlerhafte Entwicklung der Innervation und glatten Muskulatur des Ösophagus zu einer kongenitalen Dysmotilität beitragen könnte.<sup>99</sup> Auch klinische Analogien zu einer Achalasie sind beschrieben.<sup>93</sup>

Der Zeitraum zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung betrug bei unseren Kindern mit pTÖF im Median lediglich 10 Tage. Bei zwei Patienten (Patienten 5 und 13) unserer Kohorte erfolgte die Diagnosestellung einer pTÖF jedoch erst nach knapp beziehungsweise gut 5 Monaten. Eines dieser Kinder (Patient 13) war auswärtig zuvor bereits wegen eines Volvulus operiert worden. Aufgrund rezidivierender Aspirationspneumonien war dort dann im Alter von 3 Monaten eine PEJ angelegt worden, was daraufhin die Ursache der Aspirationen verschleierte und die Diagnosestellung verzögerte. Zwei der Patienten (Patienten 10 und 11) mit sTÖF (beide mit übersehener proximaler TÖF nach partieller Korrektur einer ÖA IIIc) fielen ebenfalls erst mit einer zeitlichen Latenz von 5 beziehungsweise 9 Monaten nach Korrekturoperation der ÖA als Typ IIIb auf. Da Schluckstörungen und Atemwegsinfektionen häufige Beschwerden von Kindern nach Korrektur einer ÖA/TÖF sind,<sup>18,27</sup> war zunächst, wie bereits diskutiert, keine TÖF als Ursache vermutet worden.

Auch die Techniken der Diagnosefindung einer pTÖF<sup>5,12,16,17,73,75</sup> wie auch einer sTÖF sind diffizil. Über das optimale diagnostische Vorgehen herrscht in der Literatur Uneinigkeit.

Die TSK war in unserer Kohorte, wie auch bei Conforti et al.,<sup>79</sup> das Diagnostikum der Wahl. Sie erlaubte es, die TÖF, ungeachtet ihrer Genese, direkt zu visualisieren.<sup>78</sup> Bei 9 der 18 hier beschriebenen Kinder diente sie bereits der Erstdiagnostik. Darüber hinaus wurde bei allen auswärts vordiagnostizierten Kindern zur Sicherung der Diagnose und Lokalisation der Fistel

eine TSK durchgeführt. Lediglich bei einem Kind mit sTÖF (Patient 1) wurde hierauf verzichtet. Während die TÖF bei uns stets unmittelbar tracheoskopisch zur Darstellung kam, war bei einem Patienten mit pTÖF (Patient 12) auswärts mittels TSK ein falsch-negativer Befund erhoben worden. Damit lag die Detektionsrate der TÖF durch eine TSK beziehungsweise TSK in unserer Gesamtkohorte bei 90% und für die Patienten mit pTÖF bei 85,7%. Allerdings fällt hier, bedingt durch die geringe Fallzahl, die auswärtige Fehldiagnostik deutlich ins Gewicht. Mit 80% liegt die von Ng et al. beschriebene Detektionsrate der pTÖF mittels TSK dennoch leicht darunter.<sup>73</sup> Sampat et al. beschrieben in ihrem Review hingegen, dass eine pTÖF lediglich in 2,6% der Fälle der endoskopischen Primärdiagnostik entging.<sup>72</sup> Hier wurde allerdings nicht zwischen TSK und ÖSK differenziert. Verwendet wurde in unserer Patientenkohorte stets ein starres Ventilationsbronchoskop mit einer 0° Hopkins-Optik, mit dem sich die Trachealwand dorsal zum Auffinden der TÖF abtasten ließ. Dieses Vorgehen wird auch von anderen Autoren befürwortet.<sup>5,16,75</sup> Gans et al. etablierten die Anwendung der Hopkins-Optik, die nicht nur ein detaillierteres Bild verschafft, sondern zeitgleich eine Sekretabsaugung und Ventilation des Kindes ermöglicht.<sup>4</sup> Atzori et al. empfahlen zudem die Kanülierung der TÖF mit dem starren Bronchoskop,<sup>81</sup> was in unserer Gesamtkohorte bei 58,8% der Kinder dokumentiert wurde. Bei anderen Patienten wurde die TÖF stattdessen mit einem Draht beziehungsweise einer Ureterschiene intubiert und deren ösophageales Ostium mittels ÖSK dargestellt. Die Intubation der TÖF gibt einen detaillierten Aufschluss über deren Verlauf.<sup>72,73</sup> Eine fluoroskopische Darstellung der TÖF mit Ausleitung des Seldinger-Drahtes aus dem Mund, wie von Conforti et al.<sup>79</sup> und anderen beschrieben,<sup>2,78,81</sup> wurde bei uns nicht durchgeführt. Zuweilen wird diese Methode empfohlen, um die TÖF bei grenzwertig kaudaler Lage intraoperativ nach kranial zu mobilisieren und so einen collaren Fistelverschluss zu erleichtern.<sup>2,25,79,95</sup> Obwohl sehr selten, sollte auch die Möglichkeit einer zweiten pTÖF in Betracht gezogen und bei der TSK explizit danach gefahndet werden.<sup>17</sup> Ein weiterer Vorteil der TSK beziehungsweise LTS ist, dass sie eine Beurteilung der ableitenden Atemwege hinsichtlich weiterer Fehlbildungen,<sup>4,25,73,81</sup> wie zum Beispiel einer Tracheomalazie,<sup>70,79</sup> erlaubt. Bei den Patienten dieser Kohorte wurde zu diesem Zweck in der Regel zusätzlich eine LSK durchgeführt. Besondere Relevanz kommt hier der präoperativen Beurteilung der Mobilität der Stimmlippen zu,<sup>10,17,79</sup> um postoperativ im Falle einer Stimmbandparese zwischen einer vorbestehenden und neu hinzugetretenen Parese differenzieren zu können.<sup>79,100</sup> In unserer Gesamtkohorte kam bei einem Patienten (Patient 2, Gruppe 2) bereits präoperativ eine unilateral linksseitige und bei einem weiteren (Patient 11, Gruppe 2) eine bereits vorbekannte bilaterale Stimmbandparese zur Darstellung. Zusätzlich fanden sich bei einer Patientin (Patientin 4, Gruppe 2) eine subglottische Stenose und bei einem weiteren Patienten (Patient 10, Gruppe 2) ein Trachealdivertikel im Bereich der ehemaligen distalen TÖF nach Korrektur einer ÖA IIIc. Dessen frühzeitige Diagnose ermöglichte es, die Unterbindung der TÖF und

Resektion des Divertikels in einem Eingriff vorzunehmen. Wegen einer erschwerten Beatmungssituation, bedingt durch eine ausgeprägte gastrische Distension, war bei einem anderen Kind mit sTÖF (Patient 15) die operative Korrektur der ÖA/TÖF notfallmäßig und ohne vorangegangene LTS erfolgt. Da man von einer ÖA IIIb ausgegangen war, war die proximale Fistel unwissentlich belassen worden, sodass diese erst 13 Tage später in einer routinemäßig durchgeführten Ösophagus-Breischluck-Untersuchung zur Dichtigkeitsprüfung der ösophagealen Anastomose auffiel. Diese Beispiele verdeutlichen die Relevanz der präoperativen LTS, auch wenn die Diagnose einer pTÖF bereits durch andere diagnostische Mittel gestellt wurde. Auch Atzori et al. berichteten, dass sich bei 24,2% ihrer Patienten mit ÖA/TÖF die Operationsstrategie durch die Befunde der präoperativen TSK änderten,<sup>81</sup> was die Bedeutung einer präoperativen LTS bei Kindern mit ÖA im Allgemeinen unterstreicht. Eine ÖSK allein wurde in unserem Behandlungskonzept nicht als adäquates Diagnostikum einer TÖF erachtet, jedoch häufig in Kombination mit der TSK durchgeführt. Dabei war das ösophageale Ostium der TÖF ohne Markierung durch einen Führungsdraht oder eine Ureterschiene nur bei zwei Patienten mit pTÖF, nicht aber bei den drei untersuchten Patienten mit sTÖF zu identifizieren. Wie Cuestas et al. betonten, ist das ösophageale Ostium im Falle einer pTÖF meist sehr schmal und durch eine Fältelung der ösophagealen Mukosa verlegt sei, wodurch dessen ösophagoskopische Identifizierung stark erschwert sein kann.<sup>82</sup> Boybeyi et al. empfahlen, bei Patienten mit pTÖF regelhaft eine ÖSK zur Detektion etwaiger anatomischer oder funktioneller Pathologien durchzuführen.<sup>93</sup> Bei der TSK und ÖSK handelt es sich um invasive diagnostische Maßnahmen, die eine Allgemeinanästhesie mit den entsprechenden allgemeinen und speziellen Risiken erforderlich machen. So ist im Falle einer TÖF eine Überdruckbeatmung zu vermeiden, um einem Übertritt relevanter Mengen Luft von der Trachea in Ösophagus und Magen entgegenzuwirken, was die Beatmungssituation kompromittieren und zu einer gastrischen Perforation führen kann.<sup>95</sup> Eine Ösophagus-Breischluck-Untersuchung stellt für den Patienten eine geringere Belastung dar, führte jedoch als Primärdiagnostikum bei der hier vorgestellten Gesamtkohorte nur in 1/3 der Kinder zur Diagnosestellung; der Anteil kongenitaler und sekundärer TÖF war hierbei gleich. Während alle in unserer Klinik durchgeführten Untersuchungen unmittelbar die Diagnose einer TÖF erbrachten, waren drei falsch-negative Befunde in der Vorgeschichte der Patienten zu verzeichnen, was eine Gesamtdetektionsrate von 66,7% mittels Ösophagus-Breischluck-Untersuchung zur Folge hatte. Da alle falsch negativen Befunde in der Gruppe der Patienten mit pTÖF auftraten, ergab sich hier eine Detektionsrate von lediglich 50%. Bei Laffan et al. lag diese bei 80%,<sup>8</sup> Zani et al. beschrieben sogar eine Detektionsrate von 100%,<sup>12</sup> während Al-Salem et al. ebenfalls nur bei der Hälfte der Ösophagus-Breischluck-Untersuchungen eine pTÖF fanden.<sup>16</sup> Diese Varianz ist sicherlich auch Ausdruck unterschiedlicher Erfahrung der Untersucher. Hinzu kommt allerdings die objektive

Schwierigkeit, dass Kaliber und Verlauf der pTÖF, wie bereits erwähnt, deren Verlegung während des Schluckaktes begünstigen<sup>8,73</sup> und damit den Kontrastmittelübertritt über die TÖF und deren Darstellung in der Ösophagus-Breischluck-Untersuchung erschweren kann.<sup>16,17</sup> Daher wird von einigen Autoren alternativ die Durchführung eines Ösophagogramms bevorzugt,<sup>5,16,22,73</sup> bei dem sich die TÖF durch den Druck bei der Kontrastmittelapplikation eher eröffnen soll. In unserer Kohorte kam diese Technik wegen ihres erhöhten Aspirationsrisikos<sup>8</sup> nicht zur Anwendung. Allerdings besteht bei der Ösophagus-Breischluck-Untersuchung ebenfalls ein Aspirationsrisiko,<sup>16</sup> was sich bei einem Patienten (Patient 2, Gruppe 2) dieser Kohorte nach einer auswärtig durchgeführten Untersuchung realisierte. In Anbetracht einer möglicherweise erhöhten Aspirationsneigung bei Kindern mit Rezidiv-TÖF (s.o.) könnte es daher vorteilhaft sein, bei entsprechendem klinischem Verdacht eine TSK der Ösophagus-Breischluck-Untersuchung vorzuziehen. Die endoskopische Diagnostik minimiert so nicht nur das Aspirationsrisiko, sondern ermöglicht gleichzeitig eine Inspektion der Atemwege und des Ösophagus zum Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen wie einer Larynxspalte oder eines gastroösophagealen Refluxes.<sup>13</sup> Einen weiteren Nachteil der Ösophagus-Breischluck-Untersuchung stellt die Strahlenbelastung des Patienten dar, die es insbesondere aufgrund des jungen Patientenalters und bei Notwendigkeit wiederholter Untersuchungen zu bedenken gilt.

Eine Schnittbildgebung kam bei keinem unserer Patienten als alleiniges Diagnostikum zum Einsatz. Im Kindesalter ist diese als Diagnostikum einer TÖF bisher nicht etabliert und findet daher kaum Anwendung.<sup>70</sup> Gunlemez et al. berichteten von einem Frühgeborenen, bei dem sich der Verdacht auf eine pTÖF im MRT bestätigte.<sup>101</sup> Sie befürworteten dieses Vorgehen insbesondere für instabile Frühgeborene; gleichzeitig stellen sie fest, dass der Fisteltrakt aufgrund seines Verlaufes auch hier verlegt sein und damit möglicherweise der Darstellung entgehen kann. Entsprechend vermag diese Methode die gängigen diagnostischen Mittel nicht zuverlässig zu ersetzen.<sup>101</sup>

Unserer Erfahrung nach stellt die Kombination von LTS und ÖSK mit Intubation der TÖF, entweder mit dem Endoskop oder mittels Führungsdraht beziehungsweise Ureterkatheter, die diagnostische Methode der Wahl zur Identifikation und Darstellung der TÖF dar.<sup>82</sup>

Um einer Aspiration und konsekutiver Pneumonie vorzubeugen, wird nach Diagnosestellung einer TÖF die orale Nahrungsapplikation eingestellt und eine enterale Sondenernährung begonnen.<sup>5,66</sup> In unserer Kohorte war die Verwendung einer Magensonde zur enteralen Ernährung ausreichend. Lediglich eine Patientin mit Fistelrezidiv (Patientin 4), bei der kein gastroösophagealer Reflux bekannt war, entwickelte trotz Ernährung über eine Duodenalsonde eine Aspirationspneumonie. Drei Kinder unserer Gesamtkohorte wurden präoperativ vollständig parenteral ernährt. Dies ist bei einer TÖF, ungeachtet deren Genese,

allerdings nur zur Überbrückung eines kurzen präoperativen Zeitraumes indiziert, falls es trotz Magensonde zu Aspirationseignissen kommen sollte.

Obwohl es sich nicht um eine Notfallindikation handelt, wird nach der Diagnosestellung eine zeitnahe operative Versorgung der TÖF angestrebt, um Aspiration und Infektion vorzubeugen und den Kindern rasch eine orale Nahrungsaufnahme zu ermöglichen.<sup>5</sup> Hohe Dringlichkeit würde allerdings eine starke abdominelle Distension mit respiratorischer Beeinträchtigung bedeuten. Bei unseren Kindern mit pTÖF betrug der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und operativer Korrektur durchschnittlich 5,3 Tage, während dieser Zeitraum bei den Kindern mit sTÖF mit 19,4 Tagen deutlich länger war. Die Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Operation wurde in bei beiden Gruppen maßgeblich durch die Notwendigkeit der Verlegung einzelner Patienten zur operativen Versorgung beeinflusst. Die Gruppendifferenz ergab sich dadurch, dass die drei Patienten Rezidiv-Fistel (Patienten 1, 2 und 4) nach der Diagnosestellung an fulminanten Aspirationspneumonien erkrankten, weshalb die Re-Operation erst nach 29-, 31- beziehungsweise 49-tägiger Rekonvaleszenz stattfinden konnte. Der operative Verschluss der pTÖF fand im Median am 23. Lebenstag statt. In den Kohorten von Ng et al. und Fallon et al. betrug der Median des Alters bei der Korrekturoperation 15<sup>73</sup> beziehungsweise 16,5<sup>10</sup> Tage. Der spätere Operationszeitpunkt in unserer Kohorte war analog zur Diagnosestellung maßgeblich durch eine verzögerte Zuweisung der Kinder bedingt. So fielen bei einigen Kindern die Symptome erst nach einigen Monaten auf, bei anderen Kindern waren auswärtig zunächst falsch-negativen Befund erhoben worden. Zwei Kinder mit pTÖF (Patienten 8 und 9) mussten aufgrund kardialer und gastrointestinaler Komorbiditäten vorübergehend parenteral ernährt werden, sodass die Symptome durch die pTÖF erst später evident wurden. In der Gruppe der Kinder mit sTÖF erfolgte der Fistelverschluss im Median nach 71 Lebenstagen. Da es sich hier jedoch um sekundäre Fisteln handelt, demonstriert dies lediglich eine Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich des Alters bei Operation.

In der hier beschriebenen Kohorte befanden sich die Ostien der pTÖF zu 72,7% und sTÖF zu 71,4% im oberen Trachealdrittel. Bei den verbleibenden 27,3% der Kinder mit pTÖF mündete die Fistel ins mittlere Drittel der Trachea. Lediglich bei den beiden Patienten mit Rezidiv einer distalen TÖF einer ÖA/TÖF (Patienten 1 und 4) befand sich diese in unmittelbarer Nähe zur Karina und damit im distalen Drittel der Trachea. Als Orientierung zur Lagebeurteilung der TÖF diene stets der Abstand zur Karina.<sup>66</sup>

Von den meisten Autoren wird zur Fistelligatur bis zu einer Höhe der TÖF von BWK 2-3 ein zervikaler Zugang empfohlen<sup>1,7,16,17,25,66,74,84</sup> und gegenüber einer Thorakotomie bevorzugt.<sup>12,16,22,25,66</sup> Dies ist nach Karnak et al. und Antabak et al. bei etwa 70% der Patienten mit pTÖF der Fall.<sup>7,76</sup> Ein Vorteil der Zervikotomie wird vor allem in einer geringeren postoperativen Morbidität gesehen.<sup>1,2,66</sup> Allgemein wird hier ein rechtsseitiger Zugang zum Verschluss der pTÖF bevorzugt.<sup>12,16,22,25,66</sup> Da der N. laryngeus recurrens rechts weiter lateral

der tracheoösophagealen Rinne verläuft<sup>102</sup> als links, ist dieser während der Präparation rechtsseitig weniger gefährdet.<sup>12,25,66</sup> In der Literatur wird gelegentlich auch eine Fistelligatur über eine linksseitige Zervikotomie beschrieben.<sup>7,25,66,96</sup> Diese bietet den Vorteil, dass der in Relation zur Trachea leicht links dorsolateral gelegene Ösophagus<sup>25</sup> für den rechtshändigen Operateur einfacher zugänglich ist.<sup>66,97</sup>

Die Indikation zum transthorakalen Verschluss einer pTÖF wird zurückhaltend gestellt.<sup>66</sup> So ist die Thorakotomie nach Genty et al. lediglich Karina-nahen TÖF vorbehalten.<sup>66</sup> Crabbe et al. postulierten sogar, dass nahezu jede pTÖF über eine collare Schnittführung zugänglich sei.<sup>25,71</sup> Bei der Thorakotomie besteht ein höheres Risiko einer Verletzung von Pleura und Lunge.<sup>77</sup> Zudem kann sich die Präparation der TÖF, insbesondere wenn diese im Bereich der oberen Thoraxapertur gelegenen ist, über einen transthorakalen Zugang schwierig gestalten.<sup>2</sup> Bei der Patientin mit ÖA IIIa (Patientin 14) unseres Kollektivs konnte die TÖF aufgrund ihrer proximalen Position transthorakal während der Korrektur der ÖA nicht ausgemacht werden. Daher wurde die Fistel zu einem späteren Zeitpunkt über eine rechtsseitige Zervikotomie verschlossen. Postoperativ muss nach Thorakotomie mit einer längeren Beatmungs- und Rekonvaleszenzzeit sowie einem erhöhten Schmerzmittelbedarf gerechnet werden.<sup>74</sup> Im Verlauf kann es zudem zu ästhetisch beeinträchtigenden skelettalen Wachstumsstörungen, wie einer Scapula alata<sup>72</sup> oder einer Skoliose<sup>77</sup> kommen.

Prospektive oder gar randomisierte Studien zum Outcome der unterschiedlichen Zugangswege gibt es allerdings nicht.<sup>25</sup> In ihrem Review über 17 Studien fanden von Parolini et al. keine Überlegenheit eines bestimmten operativen Zuganges.<sup>25</sup>

Die Schwierigkeit des zervikalen Zuganges besteht insbesondere darin, die TÖF sicher zu identifizieren, ohne durch eine ausgedehnte Präparation den N. laryngeus recurrens zu verletzen.<sup>1,71</sup> Genty et al. sahen daher die Notwendigkeit, unmittelbar präoperativ eine TSK zur Darstellung der Lage und der Anzahl der TÖF durchzuführen.<sup>66</sup> Um das Auffinden der TÖF im Operationssitus zu erleichtern, wird zudem empfohlen, diese mittels Führungsdraht, Magensonde oder Ureterkatheter zu intubieren.<sup>4,11,17</sup> Dies entspricht auch unserem Standard, wobei wir zur Intubation der TÖF einen Ureterkatheter präferieren, da dessen Stabilität die Auffindbarkeit im Operationssitus erleichtert. Entsprechend erachten wir eine LTS unmittelbar präoperativ als dringend angeraten. Garcia et al. diskutierten, dass die Ausleitung eines Drahtes über den Mund darüber hinaus dessen intraoperative Dislokation verhindern würde.<sup>78</sup> Parolini et al. identifizierten in ihrem Review die intraoperative Markierung der TÖF in 10 von 17 der untersuchten Studien als Standard.<sup>25</sup>

Angesichts der oben aufgeführten Probleme von Zerviko- und Thorakotomie empfehlen einige Autoren alternativ einen thorakoskopischen Fistelverschluss als schonendere<sup>12,16,74,103</sup> und kosmetisch überlegene Methode.<sup>6,25,103</sup> Im Jahr 2004 verschlossen Allal et al. erstmals eine pTÖF bei einem Neugeborenen thorakoskopisch.<sup>6,25</sup> Toczewski et al. stellten 2020 die mit 12

Fällen größte Kohorte von Patienten mit pTÖF vor, die einen thorakoskopischen Fistelverschluss erhielten und erzielten mit einer offenen Operation vergleichbare Ergebnisse.<sup>13</sup> Limitierend war allerdings, dass hier lediglich Patienten thorakoskopisch operiert worden waren, deren pTÖF kaudal der oberen Thoraxapertur befindlich gewesen war.<sup>13</sup> Rothenberg hingegen postulierte, dass die Thorakoskopie die Sicht auf die anatomischen Strukturen deutlich verbesserte und damit nicht nur den distalen pTÖF vorbehalten sei, sondern ungeachtet der Fistelposition empfohlen werden könne;<sup>103</sup> hierdurch würde auch das Risiko einer Verletzung des N. laryngeus recurrens minimiert.<sup>103</sup> Kritisch wird hingegen diskutiert, dass ein Kapnothorax zu einer hyperkapnischen Azidose mit verringerter zerebraler Sauerstoffversorgung des Patienten führen könne.<sup>104</sup> Szavay et al. fanden signifikant höhere intraoperative pCO<sub>2</sub>-Werte im Blut thorakoskopisch operierter Kinder, was sich jedoch postoperativ rasch ausgeglichen hatte; bei keinem Kind wurde eine intrakranielle Blutung durch die Hyperkapnie beschrieben.<sup>88</sup> Noch handelt es sich bei den thorakoskopisch an einer pTÖF operierten Kindern um Einzelfälle, welche eine besondere Expertise des Operateurs in der neonatalen Thorakoskopie voraussetzen, sodass der Vorteil einer thorakoskopischen Operation gegenüber einer Thorakotomie zum Fistelverschluss derzeit nicht hinreichend beurteilt werden kann.<sup>72</sup> Dennoch wird diese Methode sicher zukünftig mehr Beachtung finden. Insbesondere im Falle eines Fistelrezidives wird die Möglichkeit eines endoskopischen Fistelverschlusses diskutiert,<sup>12,23,89</sup> da das Gewebe bereits durch die Voroperation beeinträchtigt ist. So wird postuliert, dass dies mit einer geringeren Morbidität einhergehe als ein offen-chirurgisches Verfahren.<sup>76,89</sup> In Abhängigkeit von der angewandten Technik, ist ein endoskopischer Verschluss jedoch nur in 45-85% der Fälle erfolgreich,<sup>23,89</sup> wobei die Fallzahlen hierzu gering sind.<sup>89</sup> Wiederholte Eingriffe zum Fistelverschluss erhöhen jedoch die Morbidität der Patienten, weshalb der Vorteil gegenüber einer versierten, offen-chirurgischen Vorgehensweise angesichts mittelmäßiger Erfolgsaussichten fragwürdig ist.

In unserer Kohorte wurden 100% der pTÖF und 71,4% der sTÖF über einen rechtsseitigen zervikalen Zugang verschlossen, nachdem präoperativ bei 16 von 18 unserer Kinder eine LTS durchgeführt worden war. Bei einem Kind mit Karina-nahem Fistelrezidiv (Patient 1) war die sTÖF bereits zweimal durch Breischluckuntersuchungen dokumentiert worden, weshalb auf eine endoskopische Darstellung verzichtet wurde; bei einem weiteren Kind (Patient 11) fanden sich hierzu keine belastbaren Angaben. Eine Thorakotomie wurde in unserem Patientenkollektiv lediglich bei den beiden Kindern mit Karina-nahem Fistelrezidiv (Patienten 1 und 4) notwendig, da sie im Vergleich zur Zervikotomie eine bessere Übersicht über die anatomischen Gegebenheiten gewährleistete. Auch Brookes et al. empfahlen, distale TÖF insbesondere nach stattgehabter Thorakotomie transthorakal zu verschließen.<sup>97</sup> Da unsere beiden Patienten Rezidiv-Fisteln hatten, war eine thorakoskopische Fistelligatur wegen

anzunehmender Verwachsungen nicht indiziert. Wie zu erwarten, wiesen die transthorakal operierten Kinder in unserem Patientenkollektiv eine höhere postoperative Morbidität auf, was sich in Aufenthaltsdauer und Komplikationen niederschlug. Allerdings handelte es sich darüber hinaus um Re-Eingriffe, was Operations- und Heilungsbedingungen ungünstig beeinflusst haben mag.<sup>90,105</sup> So entwickelte eine Patientin (Patientin 4) am zweiten postoperativen Tag nach transthorakalem Fistelverschluss eine Pneumonie, während gleichzeitig eine ösophageale Leckage mit Speichelfistel evident wurde.

Die postoperative uni-, in seltenen Fällen auch bilaterale Stimmbandparese stellt die häufigste und gravierendste Komplikation einer Zervikotomie dar. In der Literatur wird diese mit einer Rate bis zu 50% der collar operierten Kinder angegeben.<sup>9,12</sup> Viele Autoren empfehlen daher die intraoperative Darstellung des Nerven,<sup>71,84</sup> um dessen Schonung sicher zu gewährleisten. Dies fand auch in unserem Patientenkollektiv regelhaft statt. 3 der 16 zervikotomierten Kinder wiesen postoperativ dennoch eine, wenn auch transiente, rechtsseitige Stimmbandparese auf. Mit 18,8% war die Rate der betroffenen Patienten verglichen mit anderen Studien jedoch gering. Zani et al. berichteten von einem Auftreten bei der Hälfte ihrer 16 Patienten.<sup>12</sup> Bei Conforti et al. bestand postoperativ bei 30% der Kinder eine Beeinträchtigung der Stimmlippenmotilität, wobei diese bei 11% persistierte.<sup>79</sup> In beiden Studien fehlen Angaben über eine intraoperative Darstellung des Nerven.<sup>12,79</sup> Tröbs et al. hingegen verzichteten explizit auf dessen Darstellung, da hierfür unter Umständen eine ausgedehntere Präparation notwendig werden könne<sup>9</sup>. Zudem rieten sie insbesondere in Höhe des Pharynx zur Vorsicht, um eine Verletzung kleiner motorischer Nervenäste zur pharyngealen Muskulatur zu vermeiden.<sup>9</sup> Rekurrensparesen wurden in ihrer Kohorte nicht beschrieben.<sup>9</sup> Allerdings war die pTÖF lediglich bei 4 Patienten via Zervikotomie verschlossen und in Ermangelung klinischer Auffälligkeiten keine endoskopischen Kontrollen durchgeführt worden.<sup>9</sup>

Von den 3 betroffenen Patienten unserer Kohorte hatten 2 eine pTÖF (Patienten 9 und 18), einer hatte ein Rezidiv der proximalen TÖF nach Korrektur einer ÖA IIIc (Patient 2) aufgewiesen. Klinisch fielen die Kinder durch Stridor, Atemnot und Schluckstörungen auf. Da eine unilaterale Stimmbandparese jedoch klinisch inapparent bleiben kann<sup>9</sup> und nicht jeder unserer Patienten endoskopisch nachkontrolliert wurden, ist es möglich, dass Patienten mit postoperativer Stimmbandparese undiagnostiziert blieben. Eine beidseitige iatrogene Stimmbandparese im Rahmen des operativen Fistelverschlusses trat in unserem Kollektiv nicht auf. Bei 2 der 3 betroffenen Kinder unserer Kohorte war die Stimmbandparese transient und in der endoskopischen Kontrolle nach zwei Monaten nicht mehr nachweisbar. Bei dem dritten Kind war wegen klinischer Beschwerdefreiheit auf eine endoskopische Kontrolle verzichtet worden. Angesichts der raschen Rekonvaleszenz ist davon auszugehen, dass es sich eher um passagere Paresen durch Irritation des Nerven denn durch dessen intraoperative Schädigung handelte. In Anbetracht dessen sowie der insgesamt geringen Rate

postoperativer Rekurrensparesen in unserer Kohorte, erachten wir eine versierte Darstellung des N. laryngeus recurrens dexter ohne ausgedehnte Präparation als sinnvoll um dessen intraoperative Schonung zu gewährleisten. Auch bei Zani et al.<sup>12</sup> und Conforti et al.<sup>79</sup> waren Kinder mit transienten Stimmbandparesen aufgefallen. So empfehlen Conforti et al. postoperativ im Falle einer respiratorisch beeinträchtigenden Rekurrensparese zunächst das Fortführen der maschinellen Beatmung sowie die intravenöse Gabe von Dexamethason, um eine mögliche spontane Remission abzuwarten.<sup>79</sup> Auch bei uns ist ein konservatives Vorgehen im Falle einer unilateralen Stimmbandparese, falls respiratorisch vertretbar, üblich. Kortikosteroide kamen bei uns nicht zum Einsatz. Trotz klinischer Beschwerdefreiheit bleibt ein Fortbestehen einer Stimmbandparese möglich.<sup>79</sup> So berichteten Zani et al., dass zwar alle von einer Rekurrensparese betroffenen Kinder ihrer Kohorte im Verlauf asymptomatisch wurden, jedoch nur in 38% in der endoskopischen Kontrolle eine unauffällige Stimmlippenmotilität bestand.<sup>12</sup> Nach Fung et al. kann hierzu eine kompensatorische Medialisierung der betroffenen Stimmlippe beitragen, was eine oropharyngeale Aspirationsneigung verringert.<sup>106</sup> Es ist also möglich, dass bei dem Kind unserer Kohorte, das nicht erneut endoskopiert wurde, die Rekurrensparese trotz fehlender Klinik fortbestand. Aus diesem Grund empfehlen einige Autoren endoskopische Kontrollen aller Kinder mit vermuteter oder bestätigter Rekurrensparese.<sup>10,12,79</sup> Da dies eine invasive Diagnostik in Allgemeinanästhesie ohne therapeutische Relevanz dargestellt hätte, wurde bei unserem klinisch beschwerdefreien Patienten hiervon Abstand genommen.

Nur bei einem unserer Kinder (Patient 2) mit rechtsseitiger postoperativer Rekurrensparese, bei dem bereits präoperativ eine linksseitige Stimmbandparese vorgelegen hatte, wurde im Verlauf nach Verlegung auswärts ein Tracheostoma angelegt. Bereits in einer Kontrollendoskopie nach zwei Monaten war die Motilität des rechten Stimmbandes wieder vollständig hergestellt, sodass das Tracheostoma später auswärtig verschlossen wurde. In der Kohorte von Conforti et al. waren zwei Patienten postoperativ von einer bilateralen Rekurrensparese betroffen und benötigten konsekutiv ein Tracheostoma.<sup>79</sup> Fallon et al. berichteten, dass bei 9% der Patienten ihrer Kohorte, von denen die meisten eine Stimmbandparese aufgewiesen hatten, die Anlage eines Tracheostomas erforderlich gewesen war.<sup>10</sup>

In adulten Patienten wird bei Thyreoidektomien regelhaft ein intraoperatives Monitoring des N. laryngeus recurrens durchgeführt.<sup>102,106</sup> Aufgrund der Instrumentengröße und der filigranen Anatomie des Neonaten, ist dies hier derzeit technisch nicht zuverlässig möglich,<sup>102</sup> bleibt jedoch für ältere Patienten zu erwägen.<sup>106</sup> Wright et al. beschrieben 2019 ein Neugeborenes sowie ein 20 Monate altes Kind mit pTÖF, bei denen ein intraoperatives Neuromonitoring des N. laryngeus recurrens bei einem zervikalen Fistelverschluss erfolgreich zum Einsatz kam.<sup>107</sup> Technische Innovationen im Bereich des intraoperativen Neuromonitoring könnten es

zukünftig ermöglichen, dieses auch in der pädiatrischen Population zu etablieren, um die Rate der intraoperativen Verletzungen des N. laryngeus recurrens zu verringern.<sup>102</sup>

Mit Ausnahme eines Patienten mit pTÖF wurden alle TÖF durch Einzelligaturen mit resorbierbarem Nahtmaterial ligiert, wie es auch von anderen Autoren verwendet wurde.<sup>6,11,77</sup>

Nach erfolgreicher Ligatur wurde die TÖF zur Prävention eines Rezidivs stets durchtrennt. Allgemein ist die Rezidivrate bei Patienten mit pTÖF mit 0 bis 14%<sup>10,12,97</sup> eher gering. Das Belassen der TÖF nach Ligatur scheint jedoch mit einer höheren Rezidivrate einherzugehen.<sup>16</sup>

Beispielhaft berichteten Al-Salem et al. von einem Patienten, bei dem sich nach alleiniger Ligatur der pTÖF ohne deren Durchtrennung ein Rezidiv entwickelt hatte.<sup>16</sup> Auch Zani et al. beschrieben ein Fistelrezidiv in ihrer Kohorte von 16 Kindern mit pTÖF,<sup>12</sup> Fallon et al. fanden in ihrer Kohorte eine Rezidivrate von 3%.<sup>10</sup> Bei beiden Autoren bleibt unerwähnt, ob die Fisteln intraoperativ durchtrennt worden waren. Atzori et al. verzichteten hingegen auf die Durchtrennung einer pTÖF, ohne dass Komplikationen eingetreten wären.<sup>81</sup> Zur weiteren Prävention eines Fistelrezidives wird auch das Positionieren eines Gewebeinterponates zwischen den Fistelstümpfen beschrieben.<sup>7,12,19,96</sup> Taghavi et al. fanden allerdings keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Anwendung eines Gewebeinterponates hinsichtlich der Ausbildung eines Fistelrezidives.<sup>14</sup> Smithers et al. diskutierten bei Patienten mit Rezidiv einer TÖF nach Korrektur einer ÖA/TÖF zudem die potenziellen Risiken an der Entnahmestelle des Gewebes wie beispielsweise eine kardiale Herniation oder Perikarditis bei Verwendung von Perikard.<sup>90</sup> Darüber hinaus könnten muskuläre Lappen als Interponat die Lumina von Ösophagus oder Trachea komprimieren und damit deren Stenosierung bewirken.<sup>90</sup> Entsprechende Risiken ergeben sich analog für die Korrektur einer pTÖF. Eine Gewebeinterposition fand bei keinem unserer Patienten Anwendung. Während des Beobachtungszeitraumes war bei keinem Kind unserer Kohorte ein Fistelrezidiv aufgetreten.

Bei der Hälfte der Kinder wurde in Höhe der ehemaligen TÖF eine Versiegelungsmatrix (TachoSil®) zwischen Ösophagus und Trachea eingebracht. Dies wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben. Bei zwei Kindern wurde Tisseel® verwendet. Zwar wurde in der Kohorte Taghavi et al. bei einigen Kindern Gelfoam® oder Tisseel® genutzt,<sup>14</sup> zum Outcome dieser Patienten wurde jedoch keine Aussage gemacht. Bei 37,5% der Kinder unseres Kollektivs wurden die Fistelstümpfe zusätzlich mit Metallclips verschlossen. Nach Smithers et al. kann Fremdmaterial die Ausbildung eines Fistelrezidives begünstigen,<sup>90</sup> dies stellte in unserer Kohorte kein Problem dar. Eine Übernähung der Fistelstümpfe zur Prävention von Rezidiv oder Leckage fand wiederum in weiteren 31,3% der Fälle statt. Bei einem Patienten mit pTÖF (Patient 13) wurde nach Übernähung der Fistelstümpfe postoperativ endoskopisch festgestellt, dass der Fistelstumpf in das tracheale Lumen hineinragte und dieses partiell verlegte. Die Befundausrprägung war jedoch mit Abnahme der postoperativen Ödemisierung rasch rückläufig und im Verlauf nur noch als Residuum sichtbar. Eine persistierende respiratorische

Beeinträchtigung des Kindes war insbesondere auf eine postoperativ aggravierte Tracheomalazie (s.u.) zurückzuführen. Genty et al. fanden, dass einer von acht Patienten ihrer Kohorte nach vollständiger Exzision der pTÖF und Übernähung der Ostien eine Ösophagusstenose entwickelt hatte.<sup>66</sup> Dies demonstriert das Risiko, dass es durch eine Übernähung der Fistelstümpfe insbesondere nach deren vollständiger Fistelexzision zu einer Einengung der Lumina von Trachea und Ösophagus kommen kann. Insofern sind dem die oben aufgeführten Techniken, insbesondere die Anwendung einer Versiegelungsmatrix wie Tachosil®, zur Sicherung der Fistelligaturen vorzuziehen.

Eine Ösophagusstenose in Position der ehemaligen pTÖF trat im Verlauf bei einem unserer Patienten (Patient 3) auf. Diese wurde als Schluckstörung evident und sprach auf wiederholte Bougierungen des Ösophagus an, sodass keine weitere Therapie erforderlich wurde. Spezifische Daten bezüglich der Technik des intraoperativen Fistelverschlusses waren nicht hinreichend dokumentiert. Crabbe et al. berichteten ebenfalls, dass es bei 3 der 16 von ihnen operierten Kinder mit pTÖF (18,8%) zur Ausbildung einer Ösophagusstenose kam, die einer oder mehrerer Bougierungen bedurfte hatte.<sup>71</sup> Eine Ösophagusstenose scheint jedoch allgemein eher eine seltene Komplikation nach Korrektur einer pTÖF zu sein. In der Kohorte von Fallon et al. waren 4% der Kinder betroffen.<sup>10</sup> Bei Patienten mit ÖA/TÖF unserer Kohorte waren eine oder mehrere Bougierungen des Ösophagus bei 42,9% erforderlich, wobei sich die Stenose hier stets im Bereich der ösophagealen Anastomose als Folge der operativen Korrektur der Ösophagusatresie befand.

Lediglich bei einer Patientin (Patientin 4) (5,6%) dieser Kohorte, die ein Fistelrezidiv nach Korrektur einer ÖA IIIb aufgewiesen hatte, entwickelte sich eine Speichelfistel. Diese kam unter Schienung mit einer Duodenalsonde spontan zur Ausheilung und bedurfte keiner weiteren therapeutischen Maßnahme. Bei dieser Patientin wurde intraoperativ TachoSil® eingesetzt, Clips waren nicht verwendet worden. Fallon et al. beschrieben in ihrer multizentrischen Studie von Patienten mit pTÖF eine Leckage-Rate von 9%, dargestellt in einer postoperativen Kontrastdarstellung des Ösophagus.<sup>10</sup> Bei keinem unserer Kinder mit pTÖF trat eine Leckage auf.

Eine Wunddrainage wurde intraoperativ bei 50% der zervikotomierten Patienten platziert, um dem Auftreten eines Seroms mit Kompression von Gefäßen und Nerven in den Fasziennetzen des Halses entgegenzuwirken. In der Literatur sind die Empfehlungen zur Anwendung einer Wunddrainage nach Zervikotomie uneinheitlich. Crabbe et al.<sup>71</sup> und Tröbs et al.<sup>9</sup> verzichteten hierauf. Bei Fallon et al. wurde bei 24% der Kinder eine Wunddrainage eingelegt.<sup>10</sup>

Die beiden Patienten mit transthorakalem Fistelverschluss (Patienten 1 und 4, Gruppe 2) unseres Kollektivs erhielten jeweils eine Thoraxdrainage.

Perioperativ wurde bei 55,6% unserer Kohorte die Durchführung einer intravenösen Antibiotikatherapie dokumentiert, wobei davon auszugehen ist, dass zumindest eine

intraoperative Einzelgabe in den meisten Fällen stattgefunden haben wird. In der Literatur wird die perioperative Gabe eines Antibiotikums durchweg empfohlen.<sup>22,96</sup>

Die Nachbeatmungszeit unserer Patienten mit pTÖF betrug durchschnittlich 2,9 Tage, wobei 54,5% der Kinder keiner Nachbeatmung bedurften. Werden alle über einen collaren Zugang operierten Patienten gesondert betrachtet, wurde die Hälfte der 16 Kinder nachbeatmet. Die Nachbeatmungszeit betrug hier durchschnittlich 2,4 Tage. Die beiden thorakotomierten Kinder wurden für durchschnittlich 5,5 Tage und damit nahezu doppelt so lange nachbeatmet. Crabbe erachtete eine Nachbeatmung nach Zervikotomie für nicht generell erforderlich.<sup>5</sup> Genty et al. führten ebenfalls nicht regelhaft eine Nachbeatmung durch.<sup>66</sup> Im Gegensatz hierzu wurden die fünf Patienten mit pTÖF in der Kohorte von Tröbs et al. zwischen 26 und 168 Stunden nachbeatmet,<sup>9</sup> während die Nachbeatmungszeit bei Fallon et al. 0 bis 56 Stunden betrug<sup>10</sup> und damit mit der unserer Kohorte vergleichbar war. Eine Reintubation geht mit dem Risiko einer Verletzung des Wundgebietes der ehemaligen TÖF einher<sup>95</sup> und sollte daher vermieden werden. Edelman et al. postulierten, dass nach Zervikotomie zum Verschluss einer pTÖF insbesondere Frühgeborene unter 2000g einer Nachbeatmung bedürften.<sup>95</sup> Zudem können ein postoperatives Larynx-Ödem, eine stattgehabte Verletzung der Atemwege, eine Stimmlippenparese oder eine Tracheomalazie die respiratorische Situation kompromittieren und zu einer längeren Beatmungsnotwendigkeit beitragen.<sup>66</sup>

Eine Rekurrensparese schien in unserer Kohorte jedoch keinen Einfluss auf die Nachbeatmungszeit gehabt zu haben, da die drei betroffenen Kinder im Durchschnitt bereits nach 0,7 Tagen extubiert wurden und damit unter dem Gruppendurchschnitt der zervikotomierten Kinder lagen.

Im Gegensatz hierzu schien das Vorhandensein einer Tracheomalazie die postoperative Nachbeatmungsdauer ungünstig zu beeinflussen. Eine Tracheomalazie fiel in unserer Kohorte bei 85,7% der Kinder mit sTÖF auf, während lediglich ein Patient (10%) mit pTÖF eine Tracheomalazie aufwies. Damit entsprach das Auftreten einer Tracheomalazie in unserer Kohorte der Kinder mit pTÖF in etwa dem von Fallon et al. (11%)<sup>10</sup> und Benjamin et al. (1 von 11 Kindern)<sup>4</sup>. Einige Autoren beschreiben eine Tracheomalazie bei Patienten mit ÖA in ebenfalls etwa 10% der Fälle.<sup>15,85</sup> Nach Beasley ist eine Tracheomalazie jedoch bei jedem Kind mit einer ÖA, wenn auch in variabler Ausprägung, vorhanden.<sup>18</sup> Dies deckt sich mit unseren Beobachtungen; nur ein Patient mit ÖA/TÖF wies keine Tracheomalazie auf, wobei diese auch so milde ausgeprägt gewesen sein könnte, dass sie nicht als solche gewertet wurde. Kinder mit Tracheomalazie wurden nach collarem Fistelverschluss durchschnittlich 5,3 Tage nachbeatmet, während die Nachbeatmungsphase bei Patienten ohne Tracheomalazie nach gleichartiger Operation mit durchschnittlich 0,4 Tagen deutlich kürzer ausfiel. Bei zwei Patienten (Patienten 1 und 13) kam es postoperativ zu einer Aggravation der Tracheomalazie, was bei beiden zu einer protrahierten Entwöhnung von der maschinellen Beatmung führte. Bei

einem dieser Patienten (Patient 13), der eine pTÖF aufgewiesen hatte, zeigte sich in der Endoskopie nach einem frustranen Extubationsversuch am ersten postoperativen Tag eine Aggravation der Tracheomalazie im Vergleich zum präoperativen Befund. Eine daraufhin auswärtig durchgeführte Aortopexie vermochte die Beatmungssituation nicht suffizient zu verbessern, sodass die maschinelle Beatmung erst nach Anlage eines Tracheostomas am 25. postoperativen Tag beendet werden konnte. Das zweite Kind (Patient 1, Gruppe 2), mit postoperativer Aggravation einer Tracheomalazie benötigte eine Nachbeatmung von acht Tagen. Nach mehreren, teils reanimationsbedürftigen Zyanoseanfällen, wurde im Alter von fünf Monaten (etwa zweieinhalb Monate nach Fistelverschluss) auch hier auswärtig eine Aortopexie vorgenommen, woraufhin das Kind beschwerdefrei war. Obwohl es sich hier lediglich um kasuistische Beobachtungen handelt, besteht Anlass zu der Hypothese, dass die TÖF als Verbindung zwischen Ösophagus und Trachea im Falle einer Tracheomalazie die dorsale Trachealwand stabilisiert. Diese Überlegung wurde bereits von Aziz et al. entsprechend formuliert.<sup>77</sup> Eine Durchtrennung der TÖF würde dann den der Tracheomalazie entgegenwirkenden Effekt aufheben und ein weiteres Kollabieren der Trachea ermöglichen. Bei dem von Aziz et al. beispielhaft aufgeführten Patienten wurde die pTÖF daher lediglich mit Einzelligaturen verschlossen; zu einem Fistelrezidiv kam es dennoch nicht.<sup>77</sup> Die genaue Lokalisation der Tracheomalazie wurde hier jedoch nicht näher spezifiziert. Spitz beschrieb, dass sich das kollabierte Areal der Tracheomalazie bei Patienten mit ÖA/TÖF in unmittelbarer Nähe zur vormaligen TÖF befände.<sup>15,27</sup> Bei Patienten mit ÖA/TÖF fanden Fischer et al. keine Aggravation der Tracheomalazie nach Korrektur der ÖA/TÖF.<sup>108</sup> Ein Aufspannen der Trachea über die TÖF ist in diesem Falle jedoch durch die Diskontinuität des Ösophagus ohnehin unwahrscheinlich. Von den 9 in ihre Studie eingeschlossenen Kindern mit pTÖF hatte keines eine Tracheomalazie aufgewiesen,<sup>108</sup> sodass dieses Phänomen in ihrer Kohorte nicht hinreichend beurteilt werden konnte. Trotz Einschränkung durch die geringe Fallzahl in unserer Kohorte bleibt auffällig, dass es bei einem knappen Drittel der 7 Kinder mit p-beziehungsweise sTÖF und Tracheomalazie nach der Fisteldurchtrennung zu einer klinisch bedeutsamen Verstärkung der Tracheomalazie kam. Im Einzelfall und in Abhängigkeit von der Ausprägung und Lokalisation der Tracheomalazie wäre es daher zu überlegen, die Durchtrennung einer p-beziehungsweise sTÖF unter Inkaufnahme eines erhöhten Rezidiv-Risikos zu unterlassen, um dadurch die Stabilität der Trachea nicht zu gefährden und einer postoperativen Verschlechterung der Tracheomalazie vorzubeugen. Im Falle einer thorakal gelegenen Rezidiv-TÖF nach Korrektur einer ÖA/TÖF mit gleichzeitig bestehender, ausgeprägter Tracheomalazie in diesem Bereich, wäre auch die Durchführung einer dorsalen Tracheopexie, wie sie von Smithers et al. beschrieben wurde, zu erwägen, die nicht nur der Tracheomalazie, sondern auch der Ausbildung eines Re-Rezidives der TÖF entgegenwirken

könnte.<sup>90</sup> Um diese Hypothesen zu prüfen, müssten Studien mit größeren Fallzahlen durchgeführt werden.

Der enterale Kostaufbau über Magen- beziehungsweise Duodenalsonde wurde bei den Kindern mit pTÖF im Mittel am 2,5., bei denen mit sTÖF am 7,3. postoperativen Tag begonnen. Dies entspricht etwa den postoperativen Nahrungskarenz-Zeiten in den Kohorten anderen Autoren.<sup>7,66</sup>

Vor Beginn des oralen Kostaufbaus wurde bei 68,8% unserer Gesamtkohorte und 66,7% der Patienten mit pTÖF zwischen dem 9. und dem 30. postoperativen Tag eine Ösophagus-Breischluck-Untersuchung zur Prüfung der Dichtigkeit des Ösophagus durchgeführt. Hierbei zeigte sich bei einer Patientin (Patientin 4) nach Korrektur der Rezidiv-TÖF die bereits erwähnte Leckage. Bei Fallon et al. fand eine Ösophagus-Breischluck-Untersuchung bei 76% der Patienten statt und wurde zwischen dem 1. und dem 34. postoperativen Tag durchgeführt.<sup>10</sup> Conforti et al. berichteten, eine Ösophagus-Breischluck-Untersuchung bei allen Patienten bereits am 6. postoperativen Tag vorgenommen zu haben, ohne dabei eine Leckage zu detektieren.<sup>79</sup> Bei Tröbs et al. fand eine solche ebenfalls am 5. bis 7. postoperativen Tag statt.<sup>9</sup> Die Durchführung der Ösophagus-Breischluck-Untersuchung und die Wahl des zeitlichen Abstandes zur Operation scheinen eher willkürlich gewählt zu werden, standardisierte Empfehlungen hierzu existieren nicht. Die Magensonde wurde in unserem Kollektiv zumeist nach unauffälliger Ösophagus-Breischluck-Untersuchung entfernt.

Bei 63,6% der so untersuchten Kinder unserer Kohorte wurde unmittelbar nach der Breischluck-Untersuchung der orale Kostaufbau begonnen. Durchschnittlich wurde dieser bei den Kindern mit pTÖF am 15,0. und bei denen mit sTÖF am 19,1. postoperativen Tag gestartet. Aufgrund der geringen Fallzahlen nahmen die Patienten mit protrahiertem postoperativem Verlauf und konsekutiv protrahiertem Kostaufbau Einfluss auf den Gruppendurchschnitt und verlängerten diesen artifiziell. Unter den Kindern mit pTÖF bedurfte lediglich ein Junge (Patient 13), bei dem bereits zuvor wegen rezidivierender Aspirationspneumonien auswärtig eine PEJ angelegt worden war, weiterhin einer Teilsondierung der Nahrung über dieselbe. Bereits vor Diagnosestellung der pTÖF hatte dieses Kind komplizierend einen Volvulus mit Sigmateilnekrose erlitten. Mit einem Jahr und elf Monaten konnte auch hier die Sonde entfernt werden. Fallon et al. berichteten, dass 9% der Patienten ihrer Kohorte dauerhaft einer Ernährung via Gastrostoma bedurften.<sup>10</sup> Crabbe postulierte, dass eine orale Nahrungsaufnahme bereits unmittelbar postoperativ stattfinden könne.<sup>5</sup> Genty et al. begannen den oralen Kostaufbau bereits zwischen dem 4. und 8. postoperativen Tag, empfahlen allerdings, diesen erst nach erneuter Kontroll-Endoskopie zu beginnen, um ein mögliches asymptomatisches Fistelrezidiv frühzeitig zu detektieren.<sup>66</sup> Ein solcher Standard wurde für unsere Kohorte verworfen, da er für die Patienten eine erneute Allgemeinanästhesie erfordert und die Manipulation mit dem Endoskop an den noch

vulnerablen Strukturen ein erhöhtes Verletzungsrisiko geborgen hätte. Daher blieb eine Endoskopie in diesem frühen postoperativen Stadium Kindern mit klinischen Auffälligkeiten und dem Verdacht auf ein Fistelrezidiv oder eine Stimmbandparese vorbehalten.

Die Dauer des stationären Aufenthaltes betrug bei den Kindern mit pTÖF im Median 22,5 Tage und bei denen mit sTÖF 44,5 Tage. Die Differenz kommt insbesondere durch die Therapiedauer einer präoperativ aufgetretenen Pneumonie oder gravierender Komorbiditäten einiger Kinder mit sTÖF zustande. Bei Fallon et al. betrug der Median des stationären Aufenthaltes 21 Tage<sup>10</sup> und entsprach damit etwa dem unserer Patienten mit pTÖF. Sampat et al. beschrieben eine Dauer des stationären Aufenthaltes von Patienten mit pTÖF von in der Regel lediglich 2-10 Tagen, sofern diese keine Komorbiditäten aufwiesen.<sup>72</sup>

Bei 72,7% der Kinder mit pTÖF wurde innerhalb von 4 Wochen bis 3 Monaten nach Fistelverschluss eine Kontroll-LTS und -ÖSK durchgeführt. Mit Ausnahme des Patienten mit ösophagealer Stenose zeigten sich hier stets unauffällige Befunde. Lediglich eine Patientin mit pTÖF und hypoplastischem Linksherzsyndrom konnte nach Verlegung nicht nachverfolgt werden. Bei 2 Patienten (18,2%) mit pTÖF wurde, wie auch bei Tröbs et al., wegen klinischer Beschwerdefreiheit auf eine endoskopische Kontrolle ohne therapeutische Relevanz verzichtet.<sup>9</sup> Benjamin et al. dagegen empfahlen die standardisierte endoskopische Nachkontrolle aller Patienten mit pTÖF, nicht nur zur Detektion einer asymptomatischen Stimmbandparese oder einer Rezidiv-TÖF, sondern auch, um den Verlauf einer Tracheomalazie oder weiterer Anomalien des Respirationstraktes beurteilen zu können.<sup>4</sup> Kontroll-Endoskopien finden in unserer Klinik nur bei Kindern mit ÖA/TÖF insbesondere zur Beurteilung der ösophagealen Anastomose, aber auch eines möglicherweise vorliegenden gastroösophagealen Reflux (GÖR) oder einer Tracheomalazie, regelhaft statt. Ein GÖR tritt bei Kindern mit ösophagealen Fehlbildungen häufig auf.<sup>5</sup> In der Kohorte von Zani et al. bestand ein GÖR bei 56,3%<sup>12</sup> und bei Fallon et al. bei 40% der Kinder mit pTÖF, wobei 11% einer Fundoplikatio bedurften.<sup>10</sup> In unserer Kohorte wurde ein GÖR nur bei 20% der Kinder mit pTÖF beobachtet. Da bei 18,2% der Kinder keine endoskopische Nachkontrolle stattfand, kann hier ein klinisch inapparenter GÖR nicht sicher ausgeschlossen werden. Bei keinem der betroffenen Kinder wurde eine operative Anti-Reflux-Behandlung durchgeführt. Hingegen war bei den Kindern mit sTÖF in 66,7% ein GÖR entweder klinisch evident oder es waren entzündliche Schleimhautveränderungen in Biopsien nachweisbar. Dies liegt sogar über den von Spitz beschriebenen 40% der Kinder mit ÖA/TÖF und GÖR.<sup>15</sup> Da ein GÖR auch bei Kindern mit pTÖF die postoperative Morbidität beeinträchtigen kann, empfahlen Genty et al. bei all diesen Kindern eine prophylaktische medikamentöse Säuresekretionshemmung des Magens vorzunehmen.<sup>66</sup> Während eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren in unserer Klinik bei allen Kindern mit ÖA/TÖF standardmäßig bis zum vollendeten ersten Lebensjahr

durchgeführt wird, erhielten unter den Kindern mit pTÖF lediglich jene mit diagnostiziertem Reflux eine solche Therapie. Generell bleibt zu überlegen, inwieweit auch beschwerdefreie Patienten mit pTÖF zum Ausschluss eines GÖR endoskopisch nachkontrolliert werden sollten. 4 der Kinder mit pTÖF und 6 der Kinder mit sTÖF wurden auch über den kurzfristigen postoperativen Verlauf hinweg zur klinischen Kontrolle in unserer Spezialsprechstunde für Kinder mit komplexen Fehlbildungen vorgestellt. Hier lag der Zeitraum der Nachbeobachtung bei den Kindern mit pTÖF zwischen 4 und 11 Jahren, bei denen mit sTÖF war dieser mit zwischen 1 und 13 Jahren etwas länger. Ähnlich lange Nachbeobachtungszeiten von Kindern mit pTÖF sind selten.<sup>10,12,71</sup>

Auffällig war, dass das Körpergewicht von 3 der 4 Kinder mit pTÖF, wie bereits zum Zeitpunkt der Geburt, unterhalb dem des Altersdurchschnitts lag. In der Literatur finden sich hierzu keine Angaben. Auch die Körpergröße dieser Kinder lag unterhalb der alterskorrelierten Norm, während der durchschnittliche BMI diese nahezu erreichte. Innerhalb der Gruppe der Kinder mit sTÖF bestand eine größere Varianz hinsichtlich Körpergröße, Körpergewicht und BMI. Die Aufzeichnung auxiologischer Daten sollte in künftigen Untersuchungen von Kindern mit pTÖF, zusammen mit möglichen weiteren Einflussfaktoren wie (gastroenterologischen) Komorbiditäten, pränatalen Dystrophien oder genetischen Kleinwuchssyndromen, berücksichtigt werden.

Die nachkontrollierten Kinder mit pTÖF zeigten ein gutes klinisches Outcome und wiesen keine Einschränkungen in ihrer Lebensqualität auf. Insbesondere bei dem Kind mit transienter postoperativer Stimmbandparese (Patient 9) hatten sich keine respiratorischen Folgeprobleme gezeigt. Auch war es in der Langzeitbeobachtung bei keinem Kind zu einer Bolusimpaktionen gekommen, sodass keine Bougierungen erfolgt waren. Ein GÖR wurde ebenfalls nicht berichtet, entsprechend fand keine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren statt. Mit Ausnahme des Kindes mit der transienten Stimmbandparese, waren allerdings alle nachbeobachteten Kinder bereits postoperativ klinisch unauffällig gewesen. Es ist davon auszugehen, dass auch die übrigen Patienten nach Verschluss der pTÖF klinisch beschwerdefrei waren, da sonst mutmaßlich eine neuerliche Vorstellung des Kindes bei uns stattgefunden hätte. Auch in anderen Studien wird häufig von einem positiven klinischen Outcome der Kinder mit pTÖF berichtet.<sup>4,9,11,12,66</sup> In Anbetracht der positiven Behandlungsergebnisse erscheint eine standardisierte endoskopische Nachkontrolle der Patienten mit pTÖF aus unserer Sicht nicht regelhaft notwendig. So wurde auch bei Conforti et al. eine endoskopische Kontrolle lediglich bei symptomatischen Patienten durchgeführt.<sup>79</sup> Eine endoskopische Kontrolle innerhalb der ersten Lebensjahre scheint jedoch, wie bereits aufgeführt, wegen des relevant erhöhten Risikos eines GÖR bei asymptomatischen Kindern überlegenswert. Langzeitbeobachten hierzu sind in der Literatur nicht zu finden.

Die Mortalitätsrate der Kinder mit pTÖF ist sehr gering und zumeist auf Begleitfehlbildungen zurückzuführen. Fallon et al. berichteten von einer Mortalitätsrate von 3%, wobei auch hier die Todesursachen auf Begleitfehlbildungen zurückzuführen waren.<sup>10</sup> In der Studie von Karnak et al. aus dem Jahre 1997 wurde mit 41,7% (5 verstorbene von 12 Patienten) eine sehr hohe Mortalität beschrieben. Hier waren zwei Kinder bereits präoperativ an einer Aspirationspneumonie beziehungsweise einem Pneumothorax und 3 Kinder postoperativ verstorben,<sup>7</sup> ohne dass auf die genaue Todesursache näher eingegangen wurde.

Trotz des allgemein günstigen klinischen Outcomes der Kinder mit pTÖF handelt es sich um ein komplexes Krankheitsbild. Wie dargelegt, stellen Diagnosefindung und Operation eine Herausforderung für den Behandler dar. Zudem vermögen gravierende Operationskomplikationen die Morbidität der Betroffenen zu erhöhen und können für den Einzelnen erhebliche Konsequenzen, wie etwa die Notwendigkeit eines Tracheostomas, nach sich ziehen.

Die Seltenheit der TÖF bedingt die geringe Fallzahl von nur 11 Patienten mit pTÖF und 7 mit sTÖF in einem Erfassungszeitraum von 15 Jahren in dieser Studie. Dies macht offenkundig eine bedeutsame Limitation unserer Untersuchung aus. Daher ist es daher lediglich möglich, Tendenzen auszumachen, ohne valide statistische Aussagen treffen zu können. Darüber hinaus können individuelle Merkmale einzelner Patienten die Ergebnisse relevant beeinflussen und verzerren. Allerdings finden sich auch in der Literatur hauptsächlich kasuistische Zusammenstellungen von Patienten mit pTÖF, die zumeist weniger Patienten aus einem einzigen Zentrum einbeziehen.

Die größte Kohorte von Patienten mit pTÖF aus einem einzigen Institut stammte von Taghavi et al., die 56 Patienten<sup>14</sup> innerhalb eines Zeitraumes von 70 Jahren identifizierten. Limitierend ist hier allerdings sicherlich der Wandel diagnostischer und operativer Standards im Verlauf der Zeit. Die bisher größte, multizentrische Studie, die sich ausschließlich mit dem Krankheitsbild der pTÖF befasste und 102 Patienten einschloss, veröffentlichten Fallon et al.<sup>10</sup> im Jahr 2017. Schließlich publizierten Sampat et al. 2021 ein systematisches Review von 47 Studien, das insgesamt 342 Patienten mit pTÖF<sup>72</sup> umfasste. Hierunter befand sich allerdings auch die Kohorte von Fallon et al..<sup>10</sup> Durch die limitierte Datenlage mit geringen Patientenzahlen der veröffentlichten Kohorten, gewinnt auch die Betrachtung kleinerer Patientengruppen wie dieser, Relevanz. Da sich insbesondere bei Diagnostik und Operationstechnik Parallelen zu Patienten mit sekundärer isolierter TÖF nach Korrektur einer ÖA/TÖF zeigen, können diese zum Repertoire an Erfahrungen ergänzend beitragen.

Neben der Limitation durch die geringe Fallzahl, stellt die retrospektive Datenerhebung eine weitere bedeutsame Einschränkung dieser Untersuchung dar; dies bedingte eine erschwerte und teils unvollständige Erhebung der Patientendatensätze. Eine prospektive oder gar

randomisierte Studie, die sich mit Patienten mit pTÖF befasst, findet sich jedoch auch in der Literatur bisher nicht.

Weiterhin bestehen beim Krankheitsbild der pTÖF kontroverse Ansichten hinsichtlich der Wahl des diagnostischen Primärverfahrens, des optimalen operativen Vorgehens und der postoperativen Versorgung, insbesondere im Umgang mit Komplikationen. Aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes ist davon auszugehen, dass sowohl die Ergebnisse der diagnostischen Maßnahmen als auch die des operativen Fistelverschlusses in besonderem Maße von der Erfahrung des jeweiligen kinderchirurgischen Zentrums beziehungsweise des Operateurs abhängen. Hieraus erwächst konsequenterweise die dringliche Empfehlung, alle Kinder mit Verdacht auf eine TÖF einem Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung tracheoösophagealer Fehlbildungen im Kindesalter mit entsprechender kinderchirurgischer, -anästhesiologischer und intensivmedizinischer Expertise zuzuweisen. Eine Zentralisierung der Behandlung solch seltener Erkrankungen würde darüber hinaus die Durchführung prospektiver Studien ermöglichen, um mit hinreichenden Fallzahlen Behandlungsstrategien valide testen und optimieren zu können. Komplettiert würden entsprechende Untersuchungen durch eine Dokumentation der körperlichen (Auxologie) und psychosozialen (Lebensqualität) Langzeitentwicklung dieser Kinder.

Bis dahin bleibt lediglich, mit einzelnen kleinen Studienkohorten wie unserer, zum Wissen um dieses seltene Krankheitsbild beizutragen und zu prüfende Hypothesen zum Behandlungsmanagement zu generieren.

## **6. Literaturverzeichnis**

1. Killen DA, Greenlee HB. TRANSCERVICAL REPAIR OF H-TYPE CONGENITAL TRACHEO-ESOPHAGEAL FISTULA: REVIEW OF THE LITERATURE. *Ann Surg* 1965; 162(1): 145-50.
2. Ko BA, Frederic R, DiTirro PA, Glatleider PA, Applebaum H. Simplified access for division of the low cervical/high thoracic H-type tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 2000; 35(11): 1621-2.
3. Ure B DJ. Ösophagusfehlbildungen und –erkrankungen. *Kinderchirurgie: Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters*. 1 ed. Heidelberg, Germany: Springer Medizin Verlag; 2009: 239-56.
4. Benjamin B, Pham T. Diagnosis of H-type tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 1991; 26(6): 667-71.
5. Crabbe DC. Isolated tracheo-oesophageal fistula. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4(1): 74-8.

6. Allal H, Montes-Tapia F, Andina G, Bigorre M, Lopez M, Galifer RB. Thoracoscopic repair of H-type tracheoesophageal fistula in the newborn: a technical case report. *J Pediatr Surg* 2004; 39(10): 1568-70.
7. Karnak I, Senocak ME, Hiçsönmez A, Büyükpamukçu N. The diagnosis and treatment of H-type tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 1997; 32(12): 1670-4.
8. Laffan EE, Daneman A, Ein SH, Kerrigan D, Manson DE. Tracheoesophageal fistula without esophageal atresia: are pull-back tube esophagograms needed for diagnosis? *Pediatr Radiol* 2006; 36(11): 1141-7.
9. Tröbs RB, Finke W, Bahr M, et al. Isolated tracheoesophageal fistula versus esophageal atresia - Early morbidity and short-term outcome. A single institution series. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 94: 104-11.
10. Fallon SC, Langer JC, St Peter SD, et al. Congenital H-type tracheoesophageal fistula: A multicenter review of outcomes in a rare disease. *J Pediatr Surg* 2017; 52(11): 1711-4.
11. Upperman JS, Gaines B, Hackam D. H-type congenital tracheoesophageal fistula. *Am J Surg* 2003; 185(6): 599-600.
12. Zani A, Jamal L, Cobellis G, et al. Long-term outcomes following H-type tracheoesophageal fistula repair in infants. *Pediatr Surg Int* 2017; 33(2): 187-90.
13. Toczewski K, Rygl M, Dzielendziak A, Frybova B, Patkowski D. Thoracoscopic repair of congenital isolated H-type tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 2020.
14. Taghavi K, Tan Tanny SP, Hawley A, et al. H-type congenital tracheoesophageal fistula: Insights from 70 years of The Royal Children's Hospital experience. *J Pediatr Surg* 2021; 56(4): 686-91.
15. Spitz L. Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 24.
16. Al-Salem AH, Mohaidly MA, Al-Buainain HM, Al-Jadaan S, Raboei E. Congenital H-type tracheoesophageal fistula: a national multicenter study. *Pediatr Surg Int* 2016; 32(5): 487-91.
17. Mattei P. Double H-type tracheoesophageal fistulas identified and repaired in 1 operation. *J Pediatr Surg* 2012; 47(11): e11-3.
18. Beasley SW. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Surgery (Oxford)* 2016; 34(12): 612-6.

19. Suen HC. Congenital H-type tracheoesophageal fistula in adults. *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 16): S1905-s10.
20. Sundar B, Guiney EJ, O'Donnell B. Congenital H-type tracheo-oesophageal fistula. *Arch Dis Child* 1975; 50(11): 862-3.
21. Lizardo RE BS, Henry MC, Ignacio RC The first steps in the management of esophageal atresia2016.  
[https://www.facs.org/~media/files/archives/shg%20poster/2016/02\\_esophageal\\_atresia.ashx](https://www.facs.org/~media/files/archives/shg%20poster/2016/02_esophageal_atresia.ashx) (accessed.
22. Riazulhaq M, Elhassan E. Early recognition of h-type tracheoesophageal fistula. *APSP J Case Rep* 2012; 3(1): 4.
23. Gutiérrez San Román C, Barrios JE, Lluna J, et al. Long-term assessment of the treatment of recurrent tracheoesophageal fistula with fibrin glue associated with diathermy. *J Pediatr Surg* 2006; 41(11): 1870-3.
24. Rothenberg SS. Thoracoscopic repair of esophageal atresia and tracheo-esophageal fistula in neonates: evolution of a technique. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012; 22(2): 195-9.
25. Parolini F, Morandi A, Macchini F, Gentilino V, Zanini A, Leva E. Cervical/thoracotomy/thoracoscopic approaches for H-type congenital tracheo-esophageal fistula: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78(7): 985-9.
26. Dingemann C UB. Aktuelle Therapiekonzepte der Ösophagusatresie. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2016; 164(10): 844–9.
27. Spitz L. Esophageal atresia. Lessons I have learned in a 40-year experience. *J Pediatr Surg* 2006; 41(10): 1635-40.
28. Pedersen RN, Calzolari E, Husby S, Garne E. Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. *Arch Dis Child* 2012; 97(3): 227-32.
29. Depaepe A, Dolk H, Lechat MF. The epidemiology of tracheo-oesophageal fistula and oesophageal atresia in Europe. EUROCAT Working Group. *Arch Dis Child* 1993; 68(6): 743-8.

30. Brosens E, Ploeg M, van Bever Y, et al. Clinical and etiological heterogeneity in patients with tracheo-esophageal malformations and associated anomalies. *Eur J Med Genet* 2014; 57(8): 440-52.
31. Loane M, Dolk H, Morris JK. Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies. *Bjog* 2009; 116(8): 1111-9.
32. Shaw-Smith C. Oesophageal atresia, tracheo-oesophageal fistula, and the VACTERL association: review of genetics and epidemiology. *J Med Genet* 2006; 43(7): 545-54.
33. Ioannides AS, Copp AJ. Embryology of oesophageal atresia. *Semin Pediatr Surg* 2009; 18(1): 2-11.
34. Carmichael SL, Shaw GM, Kaidarova Z. Congenital malformations in offspring of Hispanic and African-American women in California, 1989-1997. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70(6): 382-8.
35. Forrester MB, Merz RD. Epidemiology of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula in Hawaii, 1986-2000. *Public Health* 2005; 119(6): 483-8.
36. Nassar N, Leoncini E, Amar E, et al. Prevalence of esophageal atresia among 18 international birth defects surveillance programs. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012; 94(11): 893-9.
37. Kluth D. Atlas of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1976; 11(6): 901-19.
38. v. Schweinitz D HM, Neuhaus K *Kinderchirurgie: Basiswissen und Praxis*. 2 ed. Germering: W. Zuckschwerdt Verlag; 2012.
39. *Kinderchirurgie DGfr. S2k, A.-R.N.K., Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie: Kurzstreckige Ösophagusatresie* 2019.  
[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/006-045l\\_S2k\\_kurzstreckige-Oesophagusatresie\\_2020-10.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-045l_S2k_kurzstreckige-Oesophagusatresie_2020-10.pdf) (accessed 12.04.2021).
40. van der Zee DC, Tytgat SHA, van Herwaarden MYA. Esophageal atresia and tracheo-esophageal fistula. *Semin Pediatr Surg* 2017; 26(2): 67-71.
41. Mc Laughlin D, Hajduk P, Murphy P, Puri P. Adriamycin-Induced Models of VACTERL Association. *Mol Syndromol* 2013; 4(1-2): 46-62.
42. Merei JM, Hutson JM. Embryogenesis of tracheo esophageal anomalies: a review. *Pediatr Surg Int* 2002; 18(5-6): 319-26.

43. Schünke M SE, Schumacher U, Voll M, Wesker K Prometheus LernAtlas der Anatomie: Innere Organe. 2 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.
44. Sadler TW LJ. Medizinische Embryologie. 11 ed. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag; 2008.
45. Felix JF, Keijzer R, van Dooren MF, Rottier RJ, Tibboel D. Genetics and developmental biology of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula: lessons from mice relevant for paediatric surgeons. *Pediatr Surg Int* 2004; 20(10): 731-6.
46. Kluth D, Fiegel H. The embryology of the foregut. *Semin Pediatr Surg* 2003; 12(1): 3-9.
47. Williams AK, Quan QB, Beasley SW. Three-dimensional imaging clarifies the process of tracheoesophageal separation in the rat. *J Pediatr Surg* 2003; 38(2): 173-7.
48. Qi BQ, Beasley SW. Preliminary evidence that cell death may contribute to separation of the trachea from the primitive foregut in the rat embryo. *J Pediatr Surg* 1998; 33(11): 1660-5.
49. Jacobs IJ, Ku WY, Que J. Genetic and cellular mechanisms regulating anterior foregut and esophageal development. *Dev Biol* 2012; 369(1): 54-64.
50. Thompson DJ, Molello JA, Strebing RJ, Dyke IL. Teratogenicity of adriamycin and daunomycin in the rat and rabbit. *Teratology* 1978; 17(2): 151-7.
51. Crisera CA, Connelly PR, Marmureanu AR, et al. Esophageal atresia with tracheoesophageal fistula: suggested mechanism in faulty organogenesis. *J Pediatr Surg* 1999; 34(1): 204-8.
52. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.
53. Spilde TL, Bhatia AM, Miller KA, et al. Thyroid transcription factor-1 expression in the human neonatal tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 2002; 37(7): 1065-7.
54. Kluth D, Habenicht R. The embryology of usual and unusual types of esophageal atresia. *Pediatric Surgery International* 1987; 2(4): 223-7.
55. de Jong EM, Felix JF, de Klein A, Tibboel D. Etiology of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: "mind the gap". *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12(3): 215-22.

56. Felix JF, Steegers-Theunissen RP, de Walle HE, de Klein A, Torfs CP, Tibboel D. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in children of women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(1): 38.e1-5.
57. Felix JF, de Jong EM, Torfs CP, de Klein A, Rottier RJ, Tibboel D. Genetic and environmental factors in the etiology of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula: an overview of the current concepts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85(9): 747-54.
58. Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology* 2001; 64(5): 262-6.
59. Wong-Gibbons DL, Romitti PA, Sun L, et al. Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and alcohol and esophageal atresia +/- tracheo-esophageal fistula. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82(11): 776-84.
60. Felix JF, van Dooren MF, Klaassens M, Hop WC, Torfs CP, Tibboel D. Environmental factors in the etiology of esophageal atresia and congenital diaphragmatic hernia: results of a case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82(2): 98-105.
61. Nora AH, Nora JJ. A syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure. *Arch Environ Health* 1975; 30(1): 17-21.
62. Ioannides AS, Massa V, Ferraro E, et al. Foregut separation and tracheo-oesophageal malformations: the role of tracheal outgrowth, dorso-ventral patterning and programmed cell death. *Dev Biol* 2010; 337(2): 351-62.
63. Solomon BD. VACTERL/VATER Association. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 56.
64. Stankiewicz P, Sen P, Bhatt SS, et al. Genomic and genic deletions of the FOX gene cluster on 16q24.1 and inactivating mutations of FOXF1 cause alveolar capillary dysplasia and other malformations. *Am J Hum Genet* 2009; 84(6): 780-91.
65. Shaw-Smith C. Genetic factors in esophageal atresia, tracheo-esophageal fistula and the VACTERL association: roles for FOXF1 and the 16q24.1 FOX transcription factor gene cluster, and review of the literature. *Eur J Med Genet* 2010; 53(1): 6-13.
66. Genty E, Attal P, Nicollas R, et al. Congenital tracheoesophageal fistula without esophageal atresia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 48(3): 231-8.
67. Mayer S GH, Göbel P, Hirsch FW, Höhne C, Hosie S, Hubertus J, Leutner A, Münsterer O, Schmittbecher P, Seidl E, Stepan H, Thome U, Till H, Eidemann-Grolig A,

Lacher M Behandlung der Ösophagusatresie mit unterer tracheoösophagealer Fistel – Zusammenfassung der aktuellen S2K-Leitlinie der DGKCH/ Current Treatment of Esophageal Atresia with Tracheoesophageal Fistula – Updated Guidelines of the German Society of Pediatric Surgery. *Klinische Pädiatrie* 2020; 232(04): 178-86.

68. Keckler SJ, St Peter SD, Valusek PA, et al. VACTERL anomalies in patients with esophageal atresia: an updated delineation of the spectrum and review of the literature. *Pediatr Surg Int* 2007; 23(4): 309-13.

69. Quan L, Smith DW. The VATER association. Vertebral defects, Anal atresia, T-E fistula with esophageal atresia, Radial and Renal dysplasia: a spectrum of associated defects. *J Pediatr* 1973; 82(1): 104-7.

70. Aygun D, Emre S, Nepesov S, Tekant G, Cokugras H, Camcioglu Y. Presentation of H-Type Tracheoesophageal Fistula in Two Adolescents: Delayed Diagnosis. *Pediatr Neonatol* 2017; 58(2): 187-8.

71. Crabbe DC, Kiely EM, Drake DP, Spitz L. Management of the isolated congenital tracheo-oesophageal fistula. *Eur J Pediatr Surg* 1996; 6(2): 67-9.

72. Sampat K, Losty PD. Diagnostic and management strategies for congenital H-type tracheoesophageal fistula: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 2021; 37(5): 539-47.

73. Ng J, Antao B, Bartram J, Raghavan A, Shawis R. Diagnostic difficulties in the management of H-type tracheoesophageal fistula. *Acta Radiol* 2006; 47(8): 801-5.

74. Lisle RM, Nataraja RM, Mahomed AA. Technical aspects of the thoracoscopic repair of a late presenting congenital H-type fistula. *Pediatr Surg Int* 2010; 26(12): 1233-6.

75. Amat F, Heraud MC, Scheye T, Canavese M, Labbé A. Flexible bronchoscopic cannulation of an isolated H-type tracheoesophageal fistula in a newborn. *J Pediatr Surg* 2012; 47(10): e9-10.

76. Antabak A, Luetic T, Caleta D, Romic I. H-type Tracheoesophageal Fistula in a Newborn: Determining the Exact Position of Fistula by Intra-operative Guidewire Placement. *J Neonatal Surg* 2014; 3(3): 36.

77. Aziz GA, Schier F. Thoracoscopic ligation of a tracheoesophageal H-type fistula in a newborn. *J Pediatr Surg* 2005; 40(6): e35-6.

78. Garcia NM, Thompson JW, Shaul DB. Definitive localization of isolated tracheoesophageal fistula using bronchoscopy and esophagoscopy for guide wire placement. *J Pediatr Surg* 1998; 33(11): 1645-7.
79. Conforti A, Iacusso C, Valfrè L, Trozzi M, Bottero S, Bagolan P. Cervical repair of congenital tracheoesophageal fistula: Complications lurking! *J Pediatr Surg* 2016; 51(10): 1623-6.
80. Thurgood J, Ladd A, Dierdorf SF. Presentation of an H-type tracheoesophageal fistula during general anesthesia. *J Clin Anesth* 2010; 22(7): 576-7.
81. Atzori P, Iacobelli BD, Bottero S, et al. Preoperative tracheobronchoscopy in newborns with esophageal atresia: does it matter? *J Pediatr Surg* 2006; 41(6): 1054-7.
82. Cuestas G, Rodríguez V, Millán C, Bellia Munzón P, Bellia Munzón G. H-type tracheoesophageal fistula in the neonatal period: Difficulties in diagnosis and different treatment approaches. A case series. *Arch Argent Pediatr* 2020; 118(1): 56-60.
83. Smith N. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Early Hum Dev* 2014; 90(12): 947-50.
84. Puri P HM. *Pediatric Surgery*. 1 ed. Heidelberg, Germany: Springer Verlag; 2006.
85. Houben CH, Curry JI. Current status of prenatal diagnosis, operative management and outcome of esophageal atresia/tracheo-esophageal fistula. *Prenat Diagn* 2008; 28(7): 667-75.
86. Conforti A, Morini F, Bagolan P. Difficult esophageal atresia: trick and treat. *Semin Pediatr Surg* 2014; 23(5): 261-9.
87. Zani A, Eaton S, Hoellwarth ME, et al. International survey on the management of esophageal atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2014; 24(1): 3-8.
88. Szavay PO, Zundel S, Blumenstock G, et al. Perioperative outcome of patients with esophageal atresia and tracheo-esophageal fistula undergoing open versus thoracoscopic surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2011; 21(5): 439-43.
89. Richter GT, Ryckman F, Brown RL, Rutter MJ. Endoscopic management of recurrent tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 2008; 43(1): 238-45.
90. Smithers CJ, Hamilton TE, Manfredi MA, et al. Categorization and repair of recurrent and acquired tracheoesophageal fistulae occurring after esophageal atresia repair. *J Pediatr Surg* 2017; 52(3): 424-30.

91. Ghandour KE, Spitz L, Brereton RJ, Kiely EM. Recurrent tracheo-oesophageal fistula: experience with 24 patients. *J Paediatr Child Health* 1990; 26(2): 89-91.
92. Serhal L, Gottrand F, Sfeir R, et al. Anastomotic stricture after surgical repair of esophageal atresia: frequency, risk factors, and efficacy of esophageal bougie dilatations. *J Pediatr Surg* 2010; 45(7): 1459-62.
93. Boybeyi O, Köse M, Ersöz DD, Haliloglu M, Karnak I, Senocak ME. Achalasia-like findings in a case with delayed diagnosis of H-type tracheoesophageal fistula. *Pediatr Surg Int* 2008; 24(8): 965-9.
94. Pinheiro PF, Simões e Silva AC, Pereira RM. Current knowledge on esophageal atresia. *World J Gastroenterol* 2012; 18(28): 3662-72.
95. Edelman B, Selvaraj BJ, Joshi M, Patil U, Yarmush J. Anesthesia Practice: Review of Perioperative Management of H-Type Tracheoesophageal Fistula. *Anesthesiol Res Pract* 2019; 2019: 8621801.
96. Dai J, Pan Z, Wang Q, et al. Experience of diagnosis and treatment of 31 H-type tracheoesophageal fistula in a single clinical center. *Pediatr Surg Int* 2018; 34(7): 715-9.
97. Brookes JT, Smith MC, Smith RJ, Bauman NM, Manaligod JM, Sandler AD. H-type congenital tracheoesophageal fistula: University Of Iowa experience 1985 to 2005. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116(5): 363-8.
98. Bruch SW, Hirschl RB, Coran AG. The diagnosis and management of recurrent tracheoesophageal fistulas. *J Pediatr Surg* 2010; 45(2): 337-40.
99. Lemoine C, Aspirot A, Morris M, Faure C. Esophageal dysmotility is present before surgery in isolated tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60(5): 642-4.
100. Mortellaro VE, Pettiford JN, St Peter SD, Fraser JD, Ho B, Wei J. Incidence, diagnosis, and outcomes of vocal fold immobility after esophageal atresia (EA) and/or tracheoesophageal fistula (TEF) repair. *Eur J Pediatr Surg* 2011; 21(6): 386-8.
101. Gunlemez A, Anik Y, Elemen L, Tugay M, Gökalp AS. H-type tracheoesophageal fistula in an extremely low birth weight premature neonate: appearance on magnetic resonance imaging. *J Perinatol* 2009; 29(5): 393-5.

102. Lawlor CM, Zendejas B, Baird C, Munoz-San Julian C, Jennings RW, Choi SS. Intraoperative Recurrent Laryngeal Nerve Monitoring During Pediatric Cardiac and Thoracic Surgery: A Mini Review. *Front Pediatr* 2020; 8: 587177.
103. Rothenberg SS. Thoracoscopic management of non-type C esophageal atresia and tracheoesophageal atresia. *J Pediatr Surg* 2017.
104. Bishay M, Giacomello L, Retrosi G, et al. Decreased cerebral oxygen saturation during thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia in infants. *J Pediatr Surg* 2011; 46(1): 47-51.
105. Koivusalo AI, Pakarinen MP, Lindahl HG, Rintala RJ. Revisional surgery for recurrent tracheoesophageal fistula and anastomotic complications after repair of esophageal atresia in 258 infants. *J Pediatr Surg* 2015; 50(2): 250-4.
106. Fung SW, Lapidus-Krol E, Chiang M, et al. Vocal cord dysfunction following esophageal atresia and tracheoesophageal fistula (EA/TEF) repair. *J Pediatr Surg* 2019; 54(8): 1551-6.
107. Wright TN, Grant C, Hirschl RB, Lal DR, Minneci PC, Fallat ME. Neural monitoring during H-type tracheoesophageal fistula division: A way to decrease recurrent laryngeal nerve injury? *J Pediatr Surg* 2019; 54(8): 1711-4.
108. Fischer J, Balleisen J, Holzki J, Cernaianu G, Alexandre Alcàzar M, Dübbers M. Tracheoscopic Findings and Their Impact on Respiratory Symptoms in Children with Esophageal Atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2020; 30(4): 371-7.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Schematische Darstellung der Klassifikation der Ösophagusatresie nach Vogt</i>	18
<i>Abbildung 2: Standardabweichung (SDS) des Geburtsgewichtes im Gruppenvergleich</i>	42
<i>Abbildung 3: Anzahl der Komorbiditäten im Gruppenvergleich</i>	43
<i>Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Begleitfehlbildungen im Gruppenvergleich</i>	43
<i>Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Symptome im Gruppenvergleich</i>	44
<i>Abbildung 6: Differenz von Symptombeginn und Diagnosestellung (Tage) im Gruppenvergleich</i>	47
<i>Abbildung 7: Erfolgreiche Methoden der Primärdiagnostik und deren Verteilung im Gruppenvergleich</i>	49
<i>Abbildung 8: Lokalisation der TÖF im Gruppenvergleich</i>	53
<i>Abbildung 9: Operativer Zugang im Gruppenvergleich</i>	54
<i>Abbildung 10: Gruppenvergleich der Beatmungstage</i>	56
<i>Abbildung 11: Gruppenvergleich der Aufenthaltstage</i>	58
<i>Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Komplikationen im Gruppenvergleich</i>	60
<i>Abbildung 13: Vorkommen einer Tracheomalazie im Gruppenvergleich</i>	63
<i>Abbildung 14: Standardabweichung des Gewichtes</i>	66
<i>Abbildung 15: Standardabweichung der Größe</i>	67
<i>Abbildung 16: Standardabweichung der Körperlänge</i>	67

### 7.2. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Patientencharakteristika</i>	39
<i>Tabelle 2: Deskriptive Statistik demographischer Daten</i>	41
<i>Tabelle 3: t-Tests demographischer Daten im Gruppenvergleich</i>	42
<i>Tabelle 4: Vorkommen von Begleitfehlbildungen</i>	42
<i>Tabelle 5: Symptombeginn und Zeitpunkt der Diagnosestellung</i>	46
<i>Tabelle 6: t-Test zum Gruppenvergleich von Zeitpunkt der Diagnosestellung und Differenz zwischen Symptombeginn und Zeitpunkt der Diagnosestellung</i>	47
<i>Tabelle 7: Gruppenvergleich des Alters bei Diagnosestellung und bei Verschluss der TÖF sowie dessen Differenz</i>	52
<i>Tabelle 8: t-Test zum Gruppenvergleich von Zeitpunkt der Operation und Differenz zwischen dieser und der Diagnosestellung</i>	52
<i>Tabelle 9: Gruppenvergleich zur Notwendigkeit einer postoperativen Nachbeatmung</i>	56

<i>Tabelle 10: t-Tests zum Gruppenvergleich des kurzfristigen Verlaufes .....</i>	<i>57</i>
<i>Tabelle 11: Deskriptive Statistik zum kurzfristigen postoperativen Verlauf .....</i>	<i>58</i>
<i>Tabelle 12: Gruppenvergleich zum Auftreten von Komplikationen .....</i>	<i>60</i>
<i>Tabelle 13: Gruppenvergleich zum Vorkommen einer Tracheomalazie .....</i>	<i>63</i>
<i>Tabelle 14: Auftreten eines GÖR im Gruppenvergleich .....</i>	<i>64</i>
<i>Tabelle 15: Auxiologische Parameter im langfristigen postoperativen Verlauf.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 16: t-Tests zum Gruppenvergleich der auxiologischen Parameter .....</i>	<i>68</i>