

Chirurg 2011 · 82:271–282
 DOI 10.1007/s00104-010-2033-0
 Online publiziert: 18. Februar 2011
 © Springer-Verlag 2011

Redaktion

M. Betzler · Essen
 H.-J. Oestern · Celle
 P.M. Vogt · Hannover



Punkten Sie online auf
CME.springer.de

Teilnahmemöglichkeiten

- kostenfrei im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- individuelle Teilnahme durch den Erwerb von CME-Tickets auf CME.springer.de

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich und der Schweiz

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.
 Der Chirurg ist zudem durch die Schweizerische Gesellschaft für Chirurgie mit 1 Credit pro Modul anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
 Fachzeitschriften Medizin / Psychologie
 CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
 69121 Heidelberg
 E-Mail: cme@springer.com
CME.springer.de

K.-H. Fuchs · W. Breithaupt
 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie,
 Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt am Main

Benigne Erkrankungen des Ösophagus

Refluxkrankheit, diffuser Ösophagusspasmus, Achalasie

Zusammenfassung

Unter den gutartigen Funktionsstörungen der Speiseröhre und des Magens sind die gastroösophageale Refluxkrankheit, die Achalasie und der diffuse Ösophagusspasmus die häufigsten Erkrankungen. Die chirurgische Therapie spielt bei diesen Krankheitsbildern neben der konservativen Behandlung eine wichtige Rolle.

Das verfügbare Behandlungsspektrum der Achalasie reicht von der endoskopischen Botox-Injektion über die seit vielen Jahrzehnten etablierte endoskopisch pneumatische Dilatation bis zur laparoskopischen Myotomie, deren Erfolgsrate bei 90% liegt.

Die Passagebehinderung und die Schmerzattacken, die durch den diffusen Ösophagusspasmus verursacht werden, können durch eine thorakoskopische lange Ösophagusmyotomie oder eine primäre minimal-invasive Ösophagusresektion mit Magenhochzug behoben werden.

Das therapeutische Management der gastroösophagealen Refluxkrankheit wird ganz wesentlich durch die konservative Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren bestimmt. Die Einführung der minimal-invasiven Zugangstechnik führte zu einer erhöhten Akzeptanz operativer Verfahren. Die Fundoplikation nach Nissen in der kurzen lockeren („short floppy“) Form sowie die posteriore partielle Hemifundoplikation nach Toupet sind anerkannte Standardverfahren.

Schlüsselwörter

Gastroösophagealer Reflux · Achalasie · Diffuser Ösophagusspasmus · Laparoskopische Myotomie · Laparoskopische Fundoplikation

Benign esophageal disorders. Gastroesophageal reflux disease, diffuse esophageal spasm, achalasia

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is the most frequent benign disorder of the upper gastrointestinal (GI) tract and other defined disease entities, such as achalasia and diffuse esophageal spasm, also belong to this group. In addition to surgical therapy, medicinal therapy also has an important role in all 3 of these disorders. Therefore, it is very important to follow precise indication criteria based on diagnostic evaluation and patient selection as well as to use an optimal operative technique.

The therapeutic spectrum for achalasia varies from Botox injections and endoscopic dilatation to laparoscopic myotomy which achieves a success rate up to 90%.

Patients with diffuse spasm suffer from severe dysphagia, thoracic pain and burning sensations and even respiratory problems. Surgical therapy consists of thoracoscopic long myotomy and in selective cases with persisting pain even esophagectomy and gastric pull-up.

Therapeutic options for GERD predominantly involve conservative medicinal therapy with proton pump inhibitors and selective laparoscopic antireflux procedures. Minimally invasive techniques have led to a higher acceptance of surgical therapy. The two major procedures most frequently used are total Nissen fundoplication and posterior partial Toupet fundoplication.

Keywords

Gastroesophageal reflux · Achalasia · Diffuse esophageal spasm · Laparoscopic myotomy · Laparoscopic fundoplication

Unter den gutartigen Funktionsstörungen der Speiseröhre und des Magens sind die gastroösophageale Refluxkrankheit, die Achalasie und der diffuse Ösophagusspasmus die häufigsten Erkrankungen. Die chirurgische Therapie spielt bei diesen Krankheitsbildern neben der konservativen Behandlung eine wichtige Rolle. Für den Behandlungserfolg ist eine gründliche und detaillierte Diagnostik entscheidend, um die optimale Patientenselektion für die Operation zu gewährleisten. Da in vielen Fällen die medikamentöse und/oder endoskopische Therapie ebenfalls einen wesentlichen Stellenwert haben und gerade bez. der gastroösophagealen Refluxkrankheit die medikamentöse Therapie die wesentliche Behandlungsoption für die übergroße Mehrheit der Patienten innehat, kommt der Indikationsstellung nach gründlicher Diagnostik und Selektion der Patienten eine ebenso große Bedeutung zu wie die optimale chirurgische Technik. Deswegen ist es bedeutsam, dass der behandelnde Chirurg entweder selbst oder mit seinem kooperierenden Gastroenterologen in der Lage ist, auf die Besonderheiten dieser Erkrankung und dieser Patienten einzugehen. Er muss eine detaillierte Diagnostik interpretieren können, eine kritische und sorgfältige Patientenselektion zur Operationsindikation vornehmen und etablierte und besondere Operationsverfahren, in der Regel minimal-invasive Operationstechniken, ggf. auch offene Techniken, bei besonderen Situationen anwenden können.

Im Folgenden werden die drei Krankheitsbilder und ihre Therapiemöglichkeiten im Einzelnen besprochen.

Achalasie

Pathomechanismus und Diagnostik

Die Achalasie ist eine seltene neurodegenerative ösophageale Erkrankung, die primär den Plexus myoentericus und den unteren ösophagealen Sphinkter betrifft [4, 5]. Die Achalasie ist die am besten beschriebene Ösophagusmotilitätsstörung und es gibt klare klinische, manometrische und radiologische Kriterien und Beschreibungen. Patienten mit Achalasie leiden meistens unter Schluckstörungen im Sinne von Passagebehinderungen, Foetor ex ore und manchmal unter retrosternalem Brennen und Krämpfen. Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, gehäuft sicher zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. Typische klinische Zeichen stellen somit die ► **Ösophaguspassagestörung** und Dysphagie dar. Typische radiologische Zeichen sind die ► **Dilatation des Ösophaguskorpus** und die Engstellung der gastroösophagealen Übergangsregion mit spitz zulaufendem Trichter im Sinne eines „Vogelschnabels“. Die typischen manometrischen Zeichen sind die Unfähigkeit des unteren ösophagealen Sphinkters, beim Schlucken zu entspannen und der völlige Ausfall der ösophagealen Peristaltik mit Simultankontraktion bei allen Schluckaktionen, meistens in Kombination mit einer ► **massiven Hypomotilität** in den Kontraktionsamplituden.

Es ist von großer Bedeutung, dass diese Kriterien bei Patienten mit Verdacht auf Achalasie kritisch überprüft werden, um die Diagnose einwandfrei zu stellen, bevor man an therapeutische Maßnahmen, insbesondere operative Interventionen denkt. Dies umso mehr, als es manchmal schwierig ist, die Achalasie vom klinischen Bild anderer unspezifischer Ösophagusmotilitätsstörungen, dem diffusen Ösophagusspasmus und sogar der gastroösophagealen Refluxkrankheit abzugrenzen. Da die therapeutischen Prinzipien jedoch völlig anders sind, kann eine Fehlinterpretation und falsche therapeutische Entscheidung für einen Patienten mit wirklicher Achalasie katastrophal sein.

Das Ziel der Therapie ist die Beseitigung der Passagestörung und damit die Verbesserung der Lebensqualität. Eine kurative Therapie der Achalasie ist nicht möglich, da die präzise Ursache immer noch nicht bekannt ist und auch wenig medikamentöse Möglichkeiten bestehen, die ausgefallenen Funktionen der neuronalen Feinsteuerung der Speiseröhre und des unteren ösophagealen Sphinkters wieder herzustellen.

Behandlungsverfahren

Das verfügbare Behandlungsspektrum der Achalasie reicht von der endoskopischen Botox-Injektion über die seit vielen Jahrzehnten etablierte endoskopisch pneumatische Dilatation bis zur laparoskopischen Myotomie [4, 5, 6, 8]. Eine medikamentöse Therapie mit Kalziumantagonisten wird zwar immer wieder angegeben, ist aber bei den wenigsten Patienten hilfreich. Die endoskopische Botulin-

- **Ösophaguspassagestörung**
- **Dilatation des Ösophaguskorpus**

- **Massive Hypomotilität**

Die Abgrenzung vom klinischen Bild anderer unspezifischer Ösophagusmotilitätsstörungen ist häufig schwierig

um-Toxin-Injektion erreicht eine Symptomverbesserung von etwa 40% nach 12 Monaten [5]. Letztlich bedarf es jedoch in mehr als der Hälfte der Patienten weiterer Behandlungsmaßnahmen, um die Symptome zu verbessern. Bezüglich der seit Jahrzehnten etablierten ► **endoskopischen Ballondilatation** ist die Erfolgsrate nach 12 Monaten in einer Größenordnung von 70% zu erwarten, immerhin nach 3 Jahren von noch etwa 60%. Auch nach dieser Behandlungsform sind weitere Dilatationen oder Myotomien notwendig. Die Perforation nach Dilatation wird in den verschiedenen Publikationen sehr unterschiedlich berichtet und reicht von 0–46%. Die Durchschnittswerte liegen bei 8–11%. Die Perforationsrate bei der endoskopisch-pneumatischen Dilatation lag nach der kürzlich publizierten Metaanalyse unter 1065 Patienten bei 1,6%. In mehreren randomisierten Studien konnte der Vorteil der endoskopischen pneumatischen Dilatation gegenüber der endoskopischen Botox-Injektion nachgewiesen werden.

Die chirurgische Alternative ist die Myotomie, die in verschiedenen Formen in den letzten 3 Jahrzehnten ausgeübt wurde [5, 6]. Die offene Technik transabdominal oder transthorakal sowie auch die thorakoskopische und die laparoskopische Zugangswahl bilden das Spektrum der verschiedenen Verfahren. Im letzten Jahr ist die transösophageale Myotomie hinzugekommen [7].

Zum Vergleich zwischen endoskopisch-pneumatischer Dilatation und Myotomie gibt es zahlreiche Untersuchungen [5]. In retrospektiven und randomisierten Studien bei insgesamt 733 respektive 640 Patienten betrug die Symptomverbesserung bei der endoskopischen pneumatischen Dilatation 62% (39–89%) und nach der Myotomie 85% (36–95%).

Einer Übersicht [5] von insgesamt 3086 Patienten mit laparoskopischer Myotomie aus Publikationen von 1995 bis 2006 und einem mittleren Follow-up von 35 Monaten (8 bis 83 Monate) kann man entnehmen, dass bei 2507 Patienten die laparoskopische Myotomie mit einer Antirefluxmaßnahme kombiniert wurde, während 579 Patienten ohne Antirefluxmaßnahme operiert wurden. Die Symptomverbesserung lag bei allen Patienten bei 89% (77–100%). Dabei unterschied sich die mittlere Anzahl der symptomverbesserten Patienten mit Antirefluxoperation nicht von der ohne Antirefluxoperation, d. h. 90,3% vs. 89,9% waren klinisch gebessert. Allerdings bestand ein deutlicher Unterschied zwischen den postoperativ gemessenen objektivierbaren gastroösophagealen pathologischen Säureexpositionen, nämlich 8,8% (mit Antirefluxmaßnahme) vs. 31,5% (ohne Halbmanschette). Ein wichtiges intraoperatives Problem stellt die ► **Läsion der Mukosa** und nachfolgende Perforation dar. Diese lag in einer Gruppe von 3086 Patienten bei 6,9%, allerdings manifestierte sich diese letztlich klinisch als Komplikation nur bei 0,7% der Patienten. Insgesamt traten bei 6,3% der Patienten Komplikationen auf, die Letalität lag bei 0,1%.

Operative Technik

Der gegenwärtige technische Standard einer laparoskopischen Myotomie umfasst die übersichtliche Darstellung der Kardia und Hiatusregion. Dies kann sicher über eine unterschiedliche Trokarpositionswahl in aller Regel mit 4 bis 5 Trokaren realisiert werden. Eine sorgfältige Freipräparation der ventralen Kardiaregion unter Abpräparation des ösophagealen Fettkörpers, der Darstellung des vorderen Vagusastes und der schrittweisen Mobilisierung der ventralen Wand der Speiseröhre bis in das untere Mediastinum ist erforderlich. Der Geübte wird im unteren Mediastinum das enggestellte Segment des kräftigen und nicht relaxierenden unteren ösophagealen Sphinkters bei den meisten Patienten erkennen. Hilfreich ist, und deswegen bei uns Standard, die ► **simultane endoskopische ösophageale Kontrolle** der Myotomie. Recht einfach ist die laparoskopische Myotomie im ösophagealen Segment bei nicht vorbehandelten Patienten, da sich hier die Mukosa und die Muskularis sauber trennen lassen und auch solche Schichten am gastroösophagealen Übergang gut bei entsprechender Bildvergrößerung zu identifizieren sind (■ **Abb. 1**). Die Myotomie sollte die ventral gelegenen „slingfibers“ am Magen mit einbeziehen und deswegen ist es ratsam, die Myotomie um etwa 2 cm an der Kardia auf den proximalen Magen auszudehnen. Die Ausweitung der Myotomie nach kranial in den Ösophaguskorpus hängt letztlich von dem enggestellten Segment ab, das man hervorragend durch die intraoperative Ösophagoskopie erkennen kann. Bei Abschluss der Myotomie sollte endoskopisch mit dem Gastroskop zuerst der Lichtschein des Laparoscops durch die Mukosa an der myotomierten Stelle zu sehen sein und dieser solle sich bis in den dilatierten Ösophagusbereich ausstrecken. Darüber hinaus sollte eine geradezu freie Sicht von diesem Abschnitt des unteren Ösophagus in das Magenlumen in der Ferne zu erkennen sein. Dieser kritische Blick einer vollständigen Myotomie dient als Qualitätskontrolle.

► Endoskopische Ballondilatation

Die Myotomie kann transabdominal oder transthorakal sowie auch thorakoskopisch und laparoskopisch durchgeführt werden

Die laparoskopische Myotomie wird meist mit einer Antirefluxmaßnahme kombiniert

► Läsion der Mukosa

► Simultane endoskopische ösophageale Kontrolle

Die Myotomie sollte die ventral gelegenen „slingfibers“ am Magen mit einbeziehen

Eine Koagulation mit Ultraschalldissektion kann zur Perforation führen

► Dor-Fundoplikation

Die Symptome des diffusen Ösophagusspasmus können mit denen einer Achalasie verwechselt werden

► Videoradiographische Diagnostik

► Ex-juvantibus-Therapieversuch

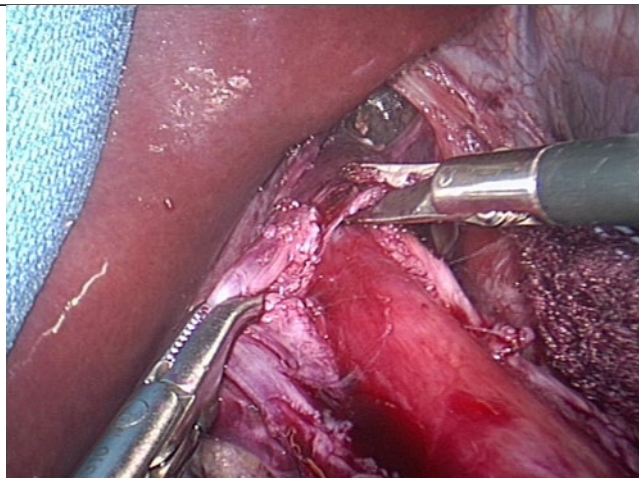


Abb. 1 ◀ Laparoskopische Myotomie: Blick auf den distalen Ösophagus und die freiliegende Mukosa nach der Myotomie

Selbstverständlich ist eine sorgfältige Blutstillung wichtig. Eine Koagulation mit der Ultraschalldissektion an der Mukosa kann aber zu Durchblutungsstörungen führen, die auch intraoperativ noch zur Perforation führen könnten, sodass gelegentlich eine geduldige Kompression der Blutungsstelle sinnvoller erscheint. Wir führen bei der primären Operation immer eine ► **Dor-Fundoplikation**, d. h. eine ventrale anteriore Hemifundoplikation durch, in aller Regel mit 2 bis 3 Fixierungsnähten des vorderen Funduslappens am Ösophagus und am rechten und linken Zwerchfellschenkel. Die Datenlage aus der Literatur legt nahe, dass dies zur Symptomverbesserung nicht unbedingt erforderlich ist, aber letztlich doch bei den meisten Patienten eine Verhinderung des massiven sekundären Refluxes bewirkt.

Diffuser Ösophagusspasmus

Patienten mit diffusem Ösophagusspasmus leiden in aller Regel an schweren, schmerzartigen Episoden und retrosternalen Krämpfen und Brennen, die mit Luftnot und Dysphagie mit Passagestörung einhergehen [4]. Dieses Bild kann verwechselt werden mit einer Achalasie. Deswegen ist eine gründliche Diagnostik erforderlich, um diese beiden Entitäten voneinander zu differenzieren. Dies wird besonders erschwert durch Patienten mit Mischformen dieser beiden Entitäten, die manchmal jahrelang bestehen können, bevor sich dann die Erkrankungen in die eine oder andere Richtung weiterentwickeln. Während man vor einigen Jahrzehnten noch Patienten traf, die ein ausgeprägtes radiologisches Bild einer Achalasie aufwiesen, weil sie jahrelang mit ihrer Erkrankung nicht diagnostiziert und unentdeckt leben mussten, werden heute Patienten in spezialisierten Zentren durchaus regelmäßig mit unklaren Schmerzbeschwerden, Dysphagieepisoden und Frühformen dieser Krankheitsentitäten vorgestellt. Nur eine umfassende Diagnostik zum Ausschluss anderer Erkrankungen und insbesondere eine sorgfältige Manometrie und ► **videoradiographische Diagnostik** kann helfen, eine frühe und klare Diagnose zu stellen. In der Manometrie findet man bei diesen Patienten in der Regel in über 40% simultane, meistens mehrgipfelige und hochamplitudige (>180 mmHg) Kontraktionen. In der Videoradiographie zeigen sich, häufig bei Flüssigkeiten, meistens beim Barium-Sandwich, typische spastische Einschnürungen als radiographische Zeichen der Simultankontraktionen über die gesamte ösophageale Korpusstrecke. Dies erleichtert eine klare Diagnosestellung.

Da diese Form der ösophagealen Funktionsstörung noch deutlich seltener ist als die Achalasie, gehört die Behandlung des diffusen Ösophagusspasmus in ein Zentrum für Ösophaguserkrankungen. Die nichtoperative Behandlung kann in einer Mehr-Etagen-Botox-Injektion bestehen, die durchaus auch als ► **Ex-juvantibus-Therapieversuch** bei unklaren Fällen geeignet ist. Bei klarer Diagnosestellung und persistierenden Beschwerden der Patienten mit stark eingeschränkter Lebensqualität, insbesondere starker Schmerzbelastung, besteht eine Indikation für eine operative Therapie [8]. Zwei Behandlungsformen sind bei diesen seltenen Fällen gegenwärtig erfolgreich:

— Einerseits kann man die Passagebehinderung und damit auch die Schmerzattacken durch eine thorakoskopische lange Ösophagusmyotomie vom mittleren Drittel des Ösophagus bis zum unteren ösophagealen Sphinkter beheben; der untere ösophageale Sphinkter sollte wegen der sekundären Refluxproblematik erhalten bleiben. Eine manometrische Differenzierung zur Achalasie findet man in der erhaltenen Relaxierung des unteren ösophagealen Sphinkters.

Berichte über Langzeitergebnisse nach thorakoskopischer langer Ösophagusmyotomie sind selten [8]. Gelegentlich werden mittelfristig divertikelartige Ausstülpungen und erneute dysphagische Beschwerden der widerstandslosen Mukosawand der Speiseröhre beobachtet, insbesondere dann, wenn die Patienten nach der Myotomie undiszipliniert essen.

- Sollte entweder dies einige Jahre nach der Myotomie auftreten oder schon primär die Schmerzkomponente deutlich im Vordergrund stehen, so ist auch in Einzelfällen alternativ über eine primäre minimal-invasive Ösophagusresektion mit Magenhochzug zu diskutieren. Letztere ist zwar eine Operation mit einer entsprechenden, wenn auch geringen Mortalität, aber sie ist in Ösophaguszentren eine gute Alternative für Patienten mit schwerer Einschränkung der Lebensqualität.

Gastroösophageale Refluxkrankheit

Pathophysiologie und Diagnostik

Die häufigste Funktionsstörung der Speiseröhre ist die gastroösophageale Refluxkrankheit mit einer Prävalenz von 10% in den westlichen Industrieländern. Es können nicht nur typische Refluxsymptome durch die übermäßige Regurgitation von Mageninhalt in die Speiseröhre auftreten, sondern auch extraösophageale Symptome wie chronisches Husten und Räusperzwang [1, 2, 3]. Die Pathophysiologie der Erkrankung ist multifaktoriell bestimmt. Der wesentliche Funktionsdefekt, der zu pathologischem Reflux führt, ist die ► **Insuffizienz der Antirefluxbarriere** am gastroösophagealen Übergang, sei es die mechanische Inkompetenz des unteren ösophagealen Sphinkters und/oder die erhöhten Sphinkterrelaxationen sowie die anatomischen Veränderungen im Rahmen der Entwicklung einer Hiatushernie, die einen Ausfall der Zwerchfellunterstützung für die Antirefluxbarriere mit sich bringen. Darüber hinaus tragen andere Faktoren, wie eine ► **insuffiziente Ösophagusmotilität** und damit schlechte Entleerung des Speiseröhrenkorpus und/oder zusätzliche Komponenten, wie ein gemischter Reflux durch exzessiven duodenogastroösophagealen Reflux mit Dünndarmsaftbestandteilen wie Galle und Pankreassaft, zu Symptomen und zur Schädigung der Speiseröhrenschleimhaut bei. Magenfunktionsstörungen wie eine schlechte Magenmotilität und damit zusammenhängend eine schlechte Magenentleerung können durch die Auslösung eines Rückstaus zum Reflux beitragen. Das therapeutische Management dieser Erkrankung wird heute ganz wesentlich durch die konservative Therapie mit den Protonenpumpeninhibitoren bestimmt [9].

Seit über 50 Jahren gibt es jedoch etablierte chirurgische Operationstechniken, die zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit eingesetzt werden [2, 10]. In den ersten Jahrzehnten wurden häufig sog. ► **Pexie-Verfahren** verwendet, bei denen die wesentlichen Elemente der Operation darin bestanden, die Anatomie am gastroösophagealen Übergang durch Beseitigung der Hernie zu rekonstruieren und den Magen im Bauchraum meistens am Zwerchfell oder an den Zwerchfellschenkeln zu fixieren. Mit zunehmender klinischer Erfahrung und pathophysiologischen Erkenntnissen wurden diese Pexie-Verfahren von den ► **Manschettenverfahren** der verschiedenen Fundoplikationstypen verdrängt, die deutlich erfolgreicher den Reflux verhinderten.

Die Einführung der minimal-invasiven Zugangstechnik hatte letztlich einen nachhaltigen Einfluss auf die chirurgische Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit. Diese Umstellung führte zu einer erhöhten Akzeptanz der operativen Verfahren, besonders unter den Patienten [11]. So haben sich in den letzten 15 Jahren zwei Fundoplikationstechniken als anerkannte Standardverfahren in der minimal-invasiven Chirurgie durchgesetzt. Dies ist einerseits die Vollmanschette oder Fundoplikation nach Nissen in der kurzen lockeren („short floppy“) Form sowie andererseits die posteriore partielle Hemifundoplikation nach Toupet [12, 13].

Als Grundlagen der Indikationsstellung zur Operation in der Antirefluxchirurgie können die verschiedenen Leitlinien herangezogen werden [12, 13]. Die wichtigste Voraussetzung für eine chirurgische Therapie zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit ist eine langfristige Behandlungsnotwendigkeit. Unstrittig ist die langfristige Behandlungsnotwendigkeit bei der schweren Refluxkrankheit, die in wenigen Fällen sogar progressiv verlaufen kann. Gemäß den Leitlinien sollte eine Reihe von Voraussetzungen erfüllt sein, damit eine Indikation gestellt werden kann. Diese beinhalten:

► **Insuffizienz der Antirefluxbarriere**

► **Insuffiziente Ösophagusmotilität**

Das therapeutische Management wird durch die konservative Therapie mit PPI bestimmt

► **Pexie-Verfahren**

► **Manschettenverfahren**

Standardverfahren sind die Vollmanschette nach Nissen in der „Short-floppy-Form“ und die posteriore partielle Hemifundoplikation nach Toupet

Wichtigste Voraussetzung für eine chirurgische Therapie ist eine langfristige Behandlungsnotwendigkeit

Prädiktive Kriterien für ein gutes postoperatives Ergebnis ist die PPI-Response

- ▶ **Index-Endoskopie**
- ▶ **Ösophagusmanometrie**

- ▶ **Laparoskopische Fundoplikation**

- ▶ **Empfehlungen zur Operationstechnik der EAES**

- ▶ **Schonung der Vagusäste**

Bei der Dissektion sollte der Fokus auf der Darstellung und Freipräparation der Zwerchfellschenkel und des Hiatusbogens liegen

- ▶ **Mobilisierung des distalen Ösophagus**

- eine jahrelange Refluxsymptomatik mit der Notwendigkeit einer langfristigen Behandlung (länger als 12 Monate),
- persistierende Symptome trotz adäquater Protonenpumpeninhibitoren (PPI)-Dosierung,
- Volumenreflux,
- Speise- und Flüssigkeitsregurgitation und/oder extraösophageale Symptome,
- endoskopischer Nachweis einer Ösophagitis,
- Nachweis eines pathologischen Säurerefluxes in der 24-Stunden-pH-Metrie oder 24-Stunden-Impedanz-pH-Metrie,
- Nachweis eines mechanisch inkompetenten unteren ösophagealen Sphinkters durch die Manometrie und/oder Nachweis einer erhöhten Anzahl von spontanen Sphinkterrelaxationen,
- Nachweis einer Hiatushernie,
- nachgewiesene PPI-Response und eine notwendige PPI-Dosis-Steigerung.

Prädiktive Kriterien für ein gutes postoperatives Ergebnis sind ein symptomatisches Ansprechen der PPI (PPI-Response), eine nachgewiesene pathologische Säureexposition im Ösophagus durch die pH-Metrie und die Präsenz typischer Refluxsymptome wie Sodbrennen und Säureregurgitation [14].

Um diese Kriterien abzuklären, bedarf es zwangsläufig einer umfassenden präoperativen Diagnostik und gründlicher Informationsgespräche bei Patienten mit Refluxkrankheit. Zur umfassenden Diagnostik ist eine ▶ **Index-Endoskopie** obligat, der Nachweis der Erkrankung durch eine 24-Stunden-pH-Metrie oder Impedanz-pH-Metrie, eine ▶ **Ösophagusmanometrie** zum Ausschluss von insbesondere spastischen Motilitätsstörungen der Speiseröhre sowie ggf. eine weiterführende radiographische oder szintigraphische Diagnostik, um bei eher unspezifischen Symptomen wie chronischer Übelkeit vor einer Operation Magenfunktionsstörungen oder Passageprobleme zu verifizieren.

Operationstechniken

Die gegenwärtige Evidenz weist eindeutig die ▶ **laparoskopische Fundoplikation** mit ihren verschiedenen Varianten als die effektivste Technik zur Refluxverhütung auf. Im Folgenden werden daher die wesentlichen Operationsschritte dieser Verfahren aufgeführt. Grundsätzlich ist zu bemerken, dass die laparoskopische Technik heute dem konventionellen Vorgehen vorgezogen werden sollte. Die operationsbedingte Letalität der laparoskopischen Antirefluxoperation liegt zwischen 0 und 0,6% [2, 15].

In den **Empfehlungen zur Operationstechnik der Europäischen Gesellschaft für endoskopische Chirurgie (European Association of Endoscopic Surgery, EAES)** sind wichtige Kriterien zur Operationstechnik dokumentiert [13]:

- Dissektion des Hiatus und der Zwerchfellschenkel,
- Identifikation der Vagusstämmen,
- Ösophagusmobilisierung,
- Einengung der Zwerchfellschenkel durch Nähte,
- Kalibrierung der Kardia bei Naht der Manschette,
- Anlage einer Fundoplikation (Vollmanschette oder Teilmanschette).

Die Dissektion des gastroösophagealen Überganges unter sorgfältiger ▶ **Schonung der Vagusäste** und sorgfältiger Schonung der Integrität des Ösophagus und des proximalen Magens ist zwingend notwendig. Dies kann am besten dadurch erreicht werden, dass bei der Dissektion der Fokus auf der Darstellung und Freipräparation der Zwerchfellschenkel und des Hiatusbogens liegt, sodass als Resultat nach Abschluss der Präparation der gastroösophageale Übergang und insbesondere der Ösophagus freiliegen. Dies verhindert am besten die Perforation von Ösophagus und/oder Magen. Für den erfahrenen Operateur ist es relativ leicht, den ventralen Vagusast auf dem Ösophagus durch stumpfes Anspannen mit der Faszange darzustellen sowie den dorsalen Vagusast zwischen Ösophagus und Aorta darzustellen und zu schonen.

Die ▶ **Mobilisierung des distalen Ösophagus** im unteren Mediastinum ist sehr wichtig, um einen Teil des unteren ösophagealen Sphinkters wieder in den Abdominalbereich platzieren zu können. Je kürzer der Ösophagus in der präoperativen Diagnostik gemessen wird, d.h. auch je größer die Hernie ist, desto mehr ist mit einem zu kurzen Ösophagus („short esophagus“) zu rechnen und desto umfangreicher muss die Dissektion im Mediastinum erfolgen.

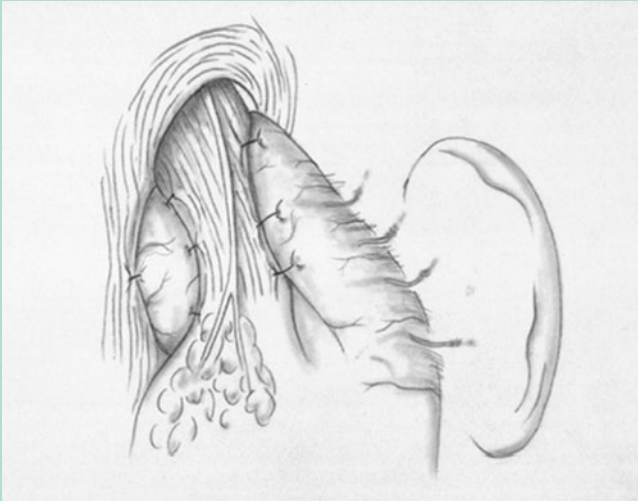


Abb. 2 ▲ Schema der kurzen lockeren Vollmanschette nach Nissen in der DeMeester-Sandwich-Technik mit Nahtlagerverstärkung. (Aus [27])

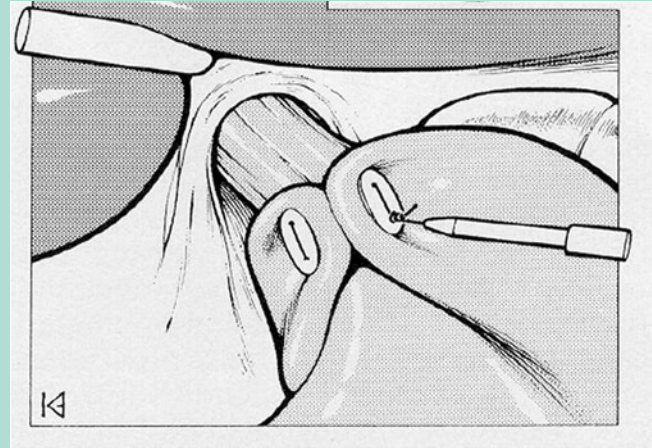


Abb. 3 ▲ Schema der posterioren Teilmanschette nach Toupet mit freiliegendem anteriorem Vagusast sowie den lateralen Fixurnähten der Funduslappen an der Ösophaguswand. (Aus [27])

Der Nutzen oder der Nachteil der Fundusmobilisierung wird sehr kontrovers unter Chirurgen diskutiert und wurde in einigen randomisierten Studien untersucht [16]. Es ist in diesem Zusammenhang wichtig zu bemerken, dass unterschiedliche Definitionen der Fundusmobilisierung verwendet werden. Der entscheidende Effekt der Fundusmobilisierung ist die Mobilität des Fundus, um eine symmetrische, nicht verdrehte Manschette locker anlegen zu können und damit eine kragenartige Manschette um den unteren ösophagealen Sphinkter aus Fundusmaterial zu schaffen. Die Erfahrung hat gezeigt, dass hierzu besonders die Mobilisierung der ► **dorsalen Fundusanteile** mit den zum Retroperitoneum bestehenden Verbindungen oberhalb des Pankreasoberrandes notwendig sind und weniger die komplette Mobilisierung der Vasa gastricae breves. Da die Ergebnisse der randomisierten Untersuchungen eher kontrovers sind und keine eindeutigen Unterschiede bezüglich der postoperativen Morbidität und Funktion aufweisen und vermutlich auch sehr von technischen Details anderer Elemente dieser Operation abhängen, kann die Situation hier nicht eindeutig geklärt werden. Das bedeutet, dass es dem jeweiligen Operateur in der individuellen Situation eines Patienten überlassen bleiben muss, ob er es für notwendig erachtet, den Fundus zu mobilisieren oder nicht. Gegenwärtig wird die Verwendung eines Kunststoffnetzes zur Verstärkung der Hiatusregion kontrovers diskutiert, besonders, da sie von einigen Kollegen sehr stark als alleinige Antirefluxmaßnahme propagiert wird. Es gibt einerseits einige wenige randomisierte Studien mit begrenzter Fallzahl, die einen Vorteil insbesondere für ► **große Hiatushernien** aufweisen [17, 18, 19]. Andererseits mehren sich die Einzelberichte über zum Teil katastrophale Nebenwirkungen und Folgen dieser Netzimplantation am Hiatus. Erste Übersichten weisen auch auf die Nachteile dieser technischen Modifikation hin, sodass in diesem Zusammenhang die Entscheidung ebenfalls gegenwärtig offen bleiben muss [20]. Dies bedeutet, dass die Verwendung eines Netzes bei der gegenwärtigen Wissenslage der individuellen Entscheidung des Operateurs obliegen sollte, bis hier eine wissenschaftliche Klarheit durch weitere randomisierte Studien gegeben ist. Auf jeden Fall muss der Patient über die Anwendung eines Netzes und auch die möglichen Nebenwirkungen und die zum Teil dramatischen Komplikationen mit Notwendigkeit einer Ösophagusresektion aufgeklärt werden.

Nach Abschluss der Dissektion und der Hiatoplastik sollte die Antirefluxmaßnahme eine Fundoplikation beinhalten. Diese kann in Form der Vollmanschette erfolgen, aber auch in Form einer Teilmanschette. Sehr bewährt haben sich die beiden Modifikationen der Nissen-Fundoplikation als 360°-Vollmanschette (■ **Abb. 2**) oder die posteriore partielle Teilmanschette als Hemifundoplikation nach Toupet (■ **Abb. 3**). Diese beiden Verfahren werden in der laparoskopischen Chirurgie am häufigsten verwendet. Die wahrscheinlich am häufigsten eingesetzte Methode ist die Nissen-Fundoplikation. Randomisierte Studien zeigen allerdings, dass bei Vergleichsstudien bisher die Teilmanschette weniger Nebenwirkungen hat und deswegen vorgezogen werden sollte [21, 22, 23]. Auch dies wird sehr kontrovers diskutiert, denn in vielen Zentren der Ösophaguschirurgie werden die besten Ergebnisse mit der Vollmanschette erzielt [2, 11, 24, 25, 26]. Aufgrund der Ergebnisse und der histo-

Der entscheidende Effekt der Fundusmobilisierung ist die Mobilität des Fundus

► Dorsale Fundusanteile

Die Verwendung eines Kunststoffnetzes zur Verstärkung der Hiatusregion wird kontrovers diskutiert

► Große Hiatushernien

Die wahrscheinlich am häufigsten eingesetzte Methode ist die Nissen-Fundoplikation

► Dysphagie

Postoperativ akut eintretende Schmerzen können auf eine akute Migration der Manschette hindeuten

- Geringe Morbidität
- Schnelle Erholungsphase

► Kritische Indikationsstellung

rischen Entwicklung der Antirefluxchirurgie als auch der aktuellen Ergebnisse erscheint es nicht gerechtfertigt, auf eine Fundoplikation bei der Refluxkrankheit eines Patienten zu verzichten.

In aller Regel haben die Patienten unmittelbar nach der Operation in den ersten postoperativen Tagen eine ► **Dysphagie**, die dadurch kompensiert werden kann, dass die Patienten vorsichtig mit Trinken und Zuführung fester Nahrung beginnen, bis die durch die Operation und Präparation verursachte Schwellung und das Ödem in der Kardia zurückweichen und damit eine bessere Speisepassage möglich ist. Der normale Verlauf nach einer Fundoplikation ist eine rasche Rekonvaleszenz innerhalb von 2 bis 3 Tagen, sodass die Patienten spätestens nach 5 Tagen entlassen werden können. Bis dahin können sich die meisten Patienten fast normal ernähren und können problemlos flüssige und auch feste Speisen bei sorgfältigem Kauen und Zwischentrinken schlucken. Postoperativ akut eintretende Schmerzen, insbesondere nach einem Würgeanfall oder starkem Husten, können auf eine akute Migration in der Regel großer Teile des proximalen Magens häufig sogar der gesamten Manschette und des Fundus in das untere Mediastinum hindeuten. Hier besteht Inkarzerationsgefahr und auch Blutungsgefahr durch Einreißen der frisch operierten Region. Die laparoskopische Technik hat die offene Fundoplikation als Standardverfahren mittlerweile ersetzt. Die laparoskopische Fundoplikation als Teil- oder als Vollmanschette ist das Standardverfahren zur operativen Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit. Diese Operation kann mit einer ► **geringen Morbidität**, einer kurzen postoperativen Hospitalisation und ► **schnellen Erholungsphase** angewendet werden. Die funktionellen Ergebnisse in Zentren sind nachgewiesenermaßen in randomisierten Studien hervorragend und die perioperative Letalität sehr gering. Ein wichtiges Element dieser guten Ergebnisse ist die auf einer umfassenden Diagnostik beruhende ► **kritische Indikationsstellung**, da die konservative Therapie mit hochwirksamen Protonenpumpeninhibitoren eine sehr gute Behandlungsform für die meisten Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit darstellt. Neue Behandlungsansätze wie die endoskopische Antirefluxtherapie oder neue minimal-invasive Techniken unter Verwendung von Schals oder Netzen bedürfen der kritischen Überprüfung in Studien.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. K.-H. Fuchs

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Agaplesion Markus Krankenhaus, Wilhelm-Epstein-Str. 4, 60431 Frankfurt am Main
Karl-Hermann.Fuchs@fdk.info

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Koop H, Schepp W, Müller-Lissner S et al (2005) Gastroösophageale Refluxkrankheit, DGVS-Leitlinien. Z Gastroenterol 43:163–194
2. Fuchs KH (2005) Conventional and minimally invasive surgical methods for gastroesophageal reflux. Chirurg 76:370–378
3. AGA Institute (2008) American gastroenterological association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 135:1383–1391
4. Nyugen NQ, Holloway RH (2005) Recent developments in esophageal motor disorders. Curr Opin Gastroenterol 21:478–484
5. Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C et al (2009) Endoscopic and surgical treatment for achalasia, a systematic review and meta-analysis. Ann Surg 249:45–57
6. Zaninotto G, Costantini M, Molena D (2000) Treatment of esophageal achalasia with laparoscopic Heller myotomy and Dor partial anterior fundoplication: prospective evaluation of 100 consecutive patients. J Gastrointest Surg 4:282–289
7. Inoue H, Kudo SE (2010) Peroral endoscopic myotomy (POEM) for consecutive 43 cases of esophageal achalasia. Nippon Rinsho 68:1749–1752
8. Balaji NS, Peters JH (2002) Minimally invasive surgery for esophageal motility disorders. Surg Clin North Am 82:763–782
9. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J et al (2000) Long-term Omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. Gastroenterology 118:661–669
10. DeMeester TR, Bonavina L, Abernethy M (1986) Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. Ann Surg 204:19
11. Dallemagne B, Weerts JM, Jehaes C, Markiewicz S (1996) Causes of failures of laparoscopic antireflux operations. Surg Endosc 10:305–310
12. Fuchs KH, Fischbach W, Labenz J et al (2005) Gastroösophageale Refluxkrankheit, Chirurgische Therapie, DGVS-Leitlinien. Z Gastroenterol 43:191–194
13. Fuchs KH, Eypasch E (2006) Gastroesophageal reflux disease. EAES update 2006. In: Neugebauer EAM et al (Hrsg) EAES Guidelines for Endoscopic Surgery. Springer, Heidelberg, S 125–142
14. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR et al (1999) Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. J Gastrointest Surg 3(3):292–300

15. Lundell L, Attwood S, Ell C et al (2008) LOTUS trial collaborators. Comparing laparoscopic antireflux surgery with esomeprazole in the management of patients with chronic gastro-esophageal reflux disease: a 3-year interim analysis of the LOTUS trial. *Gut* 57(9):1207–1213
16. Luostarinen MES, Isolauro JO (1999) Randomized trial to study the effect of fundic mobilization on long-term results of Nissen fundoplication. *Br J Surg* 86:614–618
17. Frantzides CT, Madan AK, Carlson MA, Stavropoulos GP (2002) A prospective randomized trial of laparoscopic polytetrafluoroethylene (PTFE) patch repair vs simple cruroplasty for large hiatal hernia. *Arch Surg* 137(6):649–652
18. Granderath FA, Schweiger UM, Kamolz T et al (2005) Laparoscopic Nissen fundoplication with prosthetic hiatal closure reduces postoperative intrathoracic wrap herniation: preliminary results of a prospective randomized functional and clinical study. *Arch Surg* 140:40–48
19. Müller-Stich BP, Linke GR, Borovicka J et al (2008) Laparoscopic mesh-augmented hiatoplasty as a treatment of GERD and hiatal hernias – preliminary clinical and functional results of a prospective case series. *Am J Surg* 195(6):749–756
20. Stadlhuber RJ, Sherif AE, Mittal SK et al (2009) Mesh complications after prosthetic reinforcement of hiatal closure: a 28-case series. *Surg Endosc* 23:1219–1226
21. Lundell L, Abrahamsson H, Ruth M et al (1996) Long-term results of a prospective randomized comparison of total fundic wrap (Nissen-Rossetti) or semifundoplication (Toupet) for gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 83(6):830–835
22. Fibbe C, Layer P, Keller J et al (2001) Esophageal motility in reflux disease before and after fundoplication: a prospective, randomized, clinical, and manometric study. *Gastroenterology* 121:5–14
23. Broeders JAJL, Mauritz FA, Ahmed Ali U et al (2010) Systematic review and metaanalysis of laparoscopic Nissen versus Toupet fundoplication for gastro-esophageal reflux disease. *Br J Surg* 97:1318–1330
24. Horvath KD, Jobe BA, Herron DM, Swanström LL (1999) Laparoscopic Toupet fundoplication is an inadequate procedure for patients with severe reflux disease. *J Gastrointest Surg* 3:583–591
25. Fein M, Bueter M, Thalheimer A et al (2008) Ten year outcome of laparoscopic antireflux procedures. *J Gastrointest Surg* 12:1893–1899
26. Fein M, Seyfried E (2010) Is there a role for anything other than a Nissen's operation? *J Gastrointest Surg* 14(Suppl1):67–74
27. Fuchs K-H, Stein HJ, Thiede A (1997) *Gastrointestinale Funktionsstörungen. Diagnose, Operationsindikation, Therapie.* Springer, Berlin Heidelberg New York

CME-Fragebogen

kostenfreie Teilnahme für Abonnenten

Bitte beachten Sie:

- Antwortmöglichkeit nur online unter: CME.springer.de
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

Welcher pathophysiologische Mechanismus liegt meistens einem pathologischen Säure-reflux zugrunde?

- Eine spastische Motilitätsstörung.
- Eine Magenausgangstenose.
- Eine Inkompetenz der Anti-refluxbarriere.
- Zu viel Luft schlucken.
- Ein duodenogastraler Reflux.

Welche Therapie sollte bei den meisten Patienten mit GERD („gastroesophageal reflux disease“) angewendet werden?

- Die Magenresektion, um die Säure völlig auszuschalten.
- Eine laparoskopische Fundoplikation, da sie am besten den Reflux verhütet.
- Eine endoskopische Antirefluxtherapie, da sie am wenigsten invasiv ist.
- Eine adäquat dosierte Protonenpumpeninhibitorentherapie.
- Eine laparoskopische Netzeinlage

Welche diagnostischen Untersuchungen eines Patienten mit GERD sind vor einer Operation bei Funktionsstörungen des Ösophagus erforderlich?

- Eine Endoskopie inkl. Biopsie und Manometrie sind ausreichend.
- Eine Röntgenaufnahme zur Beurteilung des Refluxausmaßes ist notwendig.
- Manometrie und pH-Metrie sind bei gesicherter Ösophagitis nicht zwingend erforderlich.

- Die Helicobacter-Bestimmung in Kombination mit der Endoskopie sind zum Nachweis nötig.
- Endoskopie, pH-Metrie oder Impedanz-pH-Metrie und Manometrie dienen dem sicheren Nachweis.

Was gehört zur korrekten Technik einer laparoskopischen Fundoplikation?

- Die Platzierung einer/eines Bougie/Schlundrohres zur Kalibrierung der Kardie während der Naht der Fundoplikation.
- Die Mobilisierung der großen Kurvatur vom linken Zwerchfellschenkel bis zum Antrum.
- Die Kombination mit einer Vagotomie, um den säurereduzierenden Effekt zu erhöhen.
- Der Verzicht auf die Hiatusengung, um die postoperative Dysphagie zu vermeiden.
- Die obligatorische intraoperative Manometrie, um den guten Sitz der Fundoplikation zu überprüfen.

Was gehört *nicht* zum guten technischen Vorgehen bei der laparoskopischen Fundoplikation?

- Die Verwendung von resorbierbarem Nahtmaterial bei der Fundoplikationsnaht.
- Die Mobilisierung des distalen Ösophagus bei einer Hiatushernie.
- Die Darstellung und Schonung der Vagusnerven.
- Die Anpassung einer lockeren Fundusmanschette um den Ösophagus.

- Die sorgfältige Dissektion des Hiatus und des Ösophagus, um Perforationen zu vermeiden.

Welche postoperativen klinischen Zeichen eines Patienten nach laparoskopischer Fundoplikation bedürfen besonderer Beobachtung und Betreuung?

- Der Patient will am 3. postoperativen Tag nach Hause, weil es ihm gut geht.
- Der Patient klagt am 1. postoperativen Tag darüber, dass das Wurstbrötchen aus der Cafeteria beim Schlucken schlecht rutschte und er einmal nachtrinken musste.
- Der Patient hat am 2. postoperativen Tag zunehmende Bauchschmerzen und leichtes Fieber.
- Der Patient berichtet am 3. postoperativen Tag über „muskelerähnliche“ Schmerzen in der Bauchdecke.
- Der Patient hat am 2. postoperativen Tag noch keinen Stuhlgang gehabt.

Zur Diagnostik einer Achalasie, insbesondere zur Differenzialdiagnose gegenüber einem diffusen Ösophagusspasmus, gehört immer:

- Eine Endoskopie, um eine Retentionsösophagitis auszuschließen.
- Eine Manometrie, mit der man den Unterschied zwischen beiden Entitäten oder aber eine Mischform meistens genau bestimmen kann.

- Eine Magenentleerungsszintigraphie, um den Einfluss auf den Pylorus zu bestimmen.
- Eine Endoskopie, weil man mit ihr am besten die Kontraktionsamplituden sehen kann.
- Eine pH-Metrie, um den Reflux zu bestimmen

Welche Aussage zu den Therapieformen bei der Achalasie ist richtig?

- Es sollte grundsätzlich operiert werden.
- Die medikamentöse Therapie ist sehr erfolgreich und sollte deswegen den Vorzug haben.
- Die Botox-Therapie ist aufgrund ihrer hervorragenden Langzeitwirkung meistens die Therapie der Wahl
- Endoskopisch-pneumatische Dilatation, Botox-Injektion und laparoskopische Myotomie sind Verfahren, die gegenwärtig meistens eingesetzt werden.
- Die Ösophagusresektion käme als primäre Therapie auch infrage.

Was ist richtig bei der Technik der laparoskopischen Myotomie?

- Um effektiv zu sein, sollte man die Myotomie über die gesamte Ösophaguslänge durchführen.
- Die Myotomie darf man nur am distalen Ösophagus vornehmen, da am Magen Perforationsgefahr besteht.
- Die Myotomie in der offenen Technik ist signifikant effektiver.



- Es ist bei der Präparation wichtig, eine sichere Trennung der Muskelschicht von der Mukosa zu erreichen, um Perforationen zu vermeiden.
- Aufgrund der Datenlage muss nach der laparoskopischen Myotomie unbedingt eine Antirefluxoperation erzwungen werden, da sonst katastrophale Ergebnisse zu befürchten sind.

Was ist richtig für das Management bei Patienten mit diffusem Ösophagusspasmus?

- Patienten mit beginnendem Ösophagusspasmus werden klinisch leicht diagnostiziert.
- Die Mehrzahl der Patienten ist durch die einmalige Mehretagen-Botox-Injektion langfristig beschwerdefrei.
- Die lange Ösophagusmyotomie und in besonderen Fällen die Ösophagusresektion sind chirurgische Therapieoptionen bei diesen Patienten.
- Die Diagnose des diffusen Ösophagusspasmus wird endoskopisch gestellt.
- Der Ösophagusspasmus ist die häufigste gutartige Funktionsstörung im oberen Gastrointestinaltrakt.

Diese Fortbildungseinheit ist
12 Monate auf
CME.springer.de verfügbar.
Den genauen Einsendeschluss
erfahren Sie unter
CME.springer.de

Hier steht eine Anzeige.

